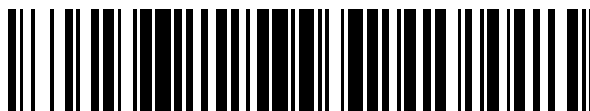


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 973**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 35/00** (2006.01)

**B05B 17/00** (2006.01)

**B05B 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2016 PCT/US2016/035695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16196915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2016 E 16731423 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3302658**

54 Título: **Dispositivos de administración de fluido**

30 Prioridad:  
**03.06.2015 US 201562170216 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.05.2020**

73 Titular/es:  
**NOVOPYXIS, INC. (100.0%)  
Lab Central, 700 Main Street North  
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**GAVINI, MADHAVI;  
SRINIVAS, RATHI L. y  
SRINIVAS, RAJA**

74 Agente/Representante:  
**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 760 973 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Dispositivos de administración de fluido

5 CAMPO

**[0001]** Se proporcionan métodos, sistemas y dispositivos para suministrar fluido a una superficie que contiene células.

ANTECEDENTES

10

**[0002]** Suministro de fluido para la administración localizada de las moléculas en los tejidos en un paciente y la transfección y/o la introducción de materiales en células adolece de limitaciones de las tecnologías existentes. El suministro de un líquido que contiene un agente a un lugar localizado dentro de un paciente es un método importante de suministro de líquido para una variedad de tratamientos, como el suministro localizado de antibióticos, el tratamiento de la diabetes, diversos trastornos genéticos, nuevos tratamientos contra el cáncer y un número creciente de Usos cosméticos. Específicamente, el suministro transdérmico se refiere a administrar un agente cruzando la piel del paciente. como un Por ejemplo, la administración transdérmica de antibióticos se usa preferiblemente en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. Este tratamiento localizado puede ser especialmente importante cuando los mecanismos tradicionales de administración oral y/o intravenosa son ineficaces o menos que ideales, o se puede usar una combinación de diferentes dispositivos y métodos de administración para mejorar los resultados del suministro. También puede ser importante administrar moléculas grandes como plásmidos o vectores en las células sobre una superficie localizada, como en las células de la piel.

15

20

25

**[0003]** El uso de un enfoque de administración transdérmica para administración localizada es superior a las inyecciones hipodérmicas porque las inyecciones hipodérmicas pueden ser dolorosas, arriesgarse a una infección por reutilización o mal uso de la aguja y pueden generar desperdicios médicos.

30

**[0004]** Hay varios enfoques para la administración transdérmica, cada uno de los cuales varían en términos de eficacia para determinadas aplicaciones. Los parches transdérmicos se pueden aplicar directamente a la capa externa de la piel. Sin embargo, los parches solamente penetran a través del estrato córneo, que es sólo alrededor de 10 µm de espesor. Por lo tanto, la gran mayoría de las moléculas no pueden cruzar el estrato córneo. También existe un riesgo de infección debido al requisito de contacto directo con la piel.

35

40

**[0005]** Otros métodos implican el uso potenciadores químicos y la iontoforesis. Otro enfoque es el uso de ultrasonido. La electroporación, o el uso de pulsos de voltaje, también se ha utilizado para el suministro transdérmico. Las microagujas también se usan en el suministro transdérmico, que consiste en agujas muy cortas que perforan físicamente el estrato córneo y, por lo tanto, permiten que las moléculas pequeñas crucen la barrera de la piel del paciente. Las microagujas aumentan la permeabilidad de la piel al crear agujeros del tamaño de micras en la capa de la piel para crear una abertura para moléculas pequeñas. Sin embargo, todos estos enfoques pueden irritar la piel y muchos son demasiado caros para ser de uso generalizado.

45

**[0006]** Los enfoques actuales para la administración de un agente son por lo tanto insuficientes y sigue habiendo una necesidad de dispositivos y métodos para proporcionar la administración local de un agente para el tejido de una manera que se puede administrar fácilmente, y/o que causas como irritación de piel poco y dolor como sea posible.

50

**[0007]** Los métodos de suministro de fluidos para transfectar células con un rango de moléculas que incluyen pero no se limitan a ADN, ARN, plásmidos y proteínas también sufren limitaciones actuales. El suministro a las células es crucial para la terapia génica y para su uso con los métodos de edición CRISPR. Los enfoques estándar para la introducción de materiales en las células incluyen: electroporación en donde se aplica voltaje a través de la membrana celular para crear poros que permiten la entrada de material, uso de reactivos de transfección química (como Lipofectamina) que usan suministro liposomal, microinyección y péptidos de penetración celular (CPP).

55

60

**[0008]** La mayoría de estos métodos conducen a la muerte celular significativa debido a una descarga a la célula. En varios casos, la electroporación o la transfección química no es compatible con varios subconjuntos de células que son sensibles a sus entornos circundantes y son propensas a la muerte celular a través de métodos estándar de suministro. El suministro eficiente y no tóxico es especialmente un desafío para las células que no están en gran abundancia (como las poblaciones de células T que se aíslan de un paciente y se transectan con genes para la terapia CAR-T). En estos casos, los métodos con alta toxicidad afectarán severamente la eficacia del tratamiento con células genéticamente alteradas.

65

**[0009]** Las moléculas grandes no pueden ser entregadas localmente en las células en pacientes que utilizan cualquiera de estos métodos. A menudo, los virus se usan para transfectar genes en células de pacientes, pero este enfoque tiene limitaciones y puede provocar varios efectos fuera de diana.

**[0010]** Existe una necesidad de enfoques más suaves, más eficaces localizadas para entregar una variedad de tipos de moléculas en las líneas celulares para su uso en una variedad de configuraciones, por ejemplo como una

herramienta de investigación o en entornos terapéuticos. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona métodos, sistemas y dispositivos para un suministro más efectivo de fluido.

5 [0011] El documento DE3202597 describe una unidad atomizadora de fluidos de dos componentes, compuesta de una unidad base con electrónica de excitación y soplador y un accesorio de unidad que contiene el contenedor de fluido, el atomizador ultrasónico, una válvula y todos los componentes humedecidos con el fluido, que Los componentes se conectan mediante un mecanismo de conmutación mecánico-eléctrico.

10 [0012] El documento WO2009013954 describe un vibrador ultrasónico que se hace vibrar ultrasónicamente para atomizar líquido.

15 [0013] El documento US5485828 describe un dispositivo de micropulverización acústica para la formación de microgotas que tienen una célula que contiene un medio de propagación que tiene una atenuación menor o igual a aproximadamente 1 dB/cm.

[0014] El documento DE1103522 describe un dispositivo para aerosoles generados por ultrasonidos.

20 [0015] El documento EP1818070 describe un dispositivo de terapia de inhalación que incluye un dispositivo de creación de aerosol, un dispositivo de creación de flujo de aire respirable y una cámara de atomización.

[0016] JP2008168222 describe un aparato de atomización ultrasónica capaz de prevenir la obstrucción sin disminuir la cantidad de atomización cuando se descarga un líquido químico atomizado por vibración ultrasónica.

25 [0017] El documento WO2006006963 describe métodos y sistemas para el suministro de agentes en aerosol a un paciente.

30 [0018] El documento WO2011061480 describe dispositivos que generan una neblina de una composición de tratamiento, a saber, una composición de tratamiento en aerosol que imparte un beneficio técnico a las superficies o espacios aéreos, que entran en contacto con dicha composición de tratamiento en aerosol.

[0019] El documento DE3019943 describe una pulverización ultrasónica que tiene una cámara de atomización que contiene el resonador con el líquido de pulverización dirigido en un ángulo de al menos 45 grados con respecto al eje longitudinal del resonador sobre su cara frontal apuntando en la dirección de pulverización.

35 SUMARIO

[0020] La presente invención proporciona un dispositivo de suministro de fluido como se define en la reivindicación 1. Algunas realizaciones de la misma se definen en las reivindicaciones dependientes.

40 [0021] La siguiente descripción también proporciona diversos métodos y dispositivos para uso de un dispositivo de suministro de fluido.

45 [0022] En una realización, se proporciona un dispositivo de suministro de fluido que incluye un alojamiento. Un vaporizador de fluido está dispuesto dentro de la carcasa y está configurado para recibir fluido y producir una neblina de aerosol de partículas líquidas a partir del fluido. También se proporciona una bomba que está configurada para acelerar la niebla de aerosol producida por el vaporizador de fluido.

50 [0023] El dispositivo de administración de fluido puede variar en un número de maneras. Por ejemplo, el vaporizador de fluido puede comprender un transductor piezoeléctrico. En otro ejemplo, la bomba puede tener un puerto de entrada posicionado para interrumpir una ruta de flujo de la niebla de aerosol producida por el vaporizador de fluido, de modo que la niebla de aerosol pueda ser arrastrada hacia la bomba a través del puerto de entrada. La bomba también puede tener un puerto de salida para expulsar la niebla de aerosol de la misma. En otro ejemplo más, la carcasa puede tener una entrada formada en la misma para permitir que se entregue un fluido al depósito de retención de fluido. En otro ejemplo, la bomba puede configurarse para reducir el tamaño de las partículas líquidas producidas por el vaporizador de fluido. En otro ejemplo más, la bomba puede configurarse para reducir un tamaño en promedio de las partículas líquidas producidas por el vaporizador de fluido en un factor de aproximadamente 10. En una realización, la carcasa puede tener un depósito de retención de fluido y el vaporizador de fluido se puede configurar para recibir fluido del depósito. En otra realización, el vaporizador de fluido y la bomba se pueden configurar para generar una niebla de aerosol que puede pasar hasta 1 cm de tejido cuando una salida en la carcasa a través de la cual pasa la niebla de aerosol se coloca a aproximadamente 1 cm de una superficie de tejido. El tejido o la superficie de un tejido puede incluir células o una superficie que contiene células. En otro ejemplo, la niebla de aerosol puede configurarse para pasar al tejido o las células en una escala de tiempo de entre 1 microsegundo y 600 segundos. En otro ejemplo más, la bomba se puede configurar para acelerar la niebla de aerosol de manera que la niebla de aerosol que emerge del vaporizador de fluido se enfoca en un radio de suministro dado.

65 [0024] En una realización, el dispositivo puede ser configurado para suministrar fluido en el tejido sin la escisión de

las células del tejido. En un ejemplo, el dispositivo puede incluir un tapón dispuesto de forma desmontable dentro de la entrada en la carcasa. En otro ejemplo, la carcasa puede tener una salida formada en su interior y posicionada de manera que el vaporizador de fluido pueda expulsar la neblina de aerosol de la carcasa a través de la salida. En otro ejemplo más, la bomba se puede configurar para aspirar y acelerar la niebla de aerosol después de que la niebla de aerosol pase a través de la salida en la carcasa. En otro ejemplo más, la bomba puede incluir un puerto de entrada de fluido y un puerto de salida de fluido, estando ubicados los puertos de entrada y salida de fluido adyacentes a la salida en la carcasa. En otro ejemplo más, los puertos de entrada y salida de fluido de la bomba pueden extenderse sustancialmente paralelos entre sí y pueden extenderse transversalmente a un eje longitudinal central de la salida en la carcasa. En otro ejemplo, el vaporizador de fluido puede estar dispuesto entre un depósito y una salida formada en la carcasa.

**[0025]** En una realización, la bomba puede comprender una bomba de diafragma. En otra realización, la bomba puede incluir un ventilador axial. En otra realización más, la carcasa puede incluir un interruptor de activación acoplado electrónicamente al vaporizador de fluido y/o la bomba. En otra realización más, el interruptor de activación puede configurarse para activar simultáneamente el vaporizador de fluido y la bomba. En otra realización más, la carcasa puede incluir una porción de mango configurada para ser agarrada por un usuario y una porción de cuerpo que tiene el vaporizador de fluido y la bomba dispuesta en su interior. En un ejemplo, la carcasa puede incluir una fuente de energía para proporcionar energía al vaporizador de fluido y la bomba. En otro ejemplo, la fuente de energía puede comprender una batería. En otro ejemplo más, el dispositivo puede incluir un cartucho acoplable de manera desmontable a la carcasa y configurado para suministrar fluido a la carcasa. En otro ejemplo más, el cartucho puede configurarse para proporcionar una instrucción de dosificación y/o instrucciones de temporización al dispositivo que incluye una velocidad de bomba seleccionada de la bomba y una frecuencia seleccionada de vibración del vaporizador de fluido para el fluido. En otro ejemplo más, el dispositivo se puede configurar para que no funcione a menos que el cartucho esté acoplado a la carcasa. En otro ejemplo más, la carcasa puede incluir un interruptor de activación que está acoplado electrónicamente al vaporizador de fluido y la bomba y que puede configurarse para activar simultáneamente el vaporizador de fluido y la bomba de acuerdo con las instrucciones de dosificación del cartucho.

**[0026]** En otro ejemplo, el dispositivo puede incluir un controlador dispuesto en la carcasa y configurado para alterar una frecuencia del vaporizador de fluido y una bomba de velocidad de la bomba y/o la duración de funcionamiento del dispositivo. En otro ejemplo, el dispositivo puede incluir un sensor dispuesto en la carcasa y configurado para determinar una distancia desde el dispositivo hasta la piel de un paciente. En otro ejemplo más, el dispositivo puede incluir un sensor acoplado electrónicamente a un giroscopio y un acelerómetro dispuesto en la carcasa y configurado para determinar una orientación del dispositivo. En otro ejemplo más, el dispositivo puede incluir un fluido en donde el fluido incluye un fármaco que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 500 Daltons. En otro ejemplo más, el dispositivo puede incluir un fluido que incluye un fármaco que tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 800 Daltons. En otro ejemplo más, el dispositivo puede incluir un fluido que incluye un fármaco que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 800 Daltons. En una realización, el dispositivo puede incluir un vehículo tópico cosméticamente aceptable. En otra realización, el dispositivo puede incluir un fluido que incluye una emulsión de aceite y agua. En otra realización más, el dispositivo puede incluir un fluido que incluye al menos uno de un ADN, proteína, virus, fago, bacterias, ARN, ARNm, ARNm<sub>i</sub>, aptámero, ARN estabilizado, ARNi, ARN<sub>si</sub>, productos químicos, moléculas pequeñas y un plásmido. En otra realización más, el dispositivo puede incluir un fluido vaporizado configurado para al menos uno de inhalación, administración oral, administración ocular, administración intraaural, administración rectal y administración vaginal. En otra realización más, el dispositivo puede incluir un fluido vaporizado que puede configurarse para al menos uno de suministro intracelular, intranuclear e intra-tejido. En otra realización, el dispositivo puede incluir un fluido vaporizado que está configurado para al menos uno de suministro intraplanta, suministro polimérico y suministro de estructura proteica.

**[0027]** En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de suministro de fluido que incluye una carcasa. Un vaporizador de fluido está dispuesto dentro de la carcasa y está configurado para recibir fluido y producir una niebla de aerosol de gotas individuales no coalescentes del fluido creando un régimen de fluido dominado por la inercia en el fluido. El dispositivo también incluye un sistema de aceleración dispuesto dentro de la carcasa y configurado para acelerar la niebla de aerosol.

**[0028]** El dispositivo puede variar en un número de maneras. Por ejemplo, el dispositivo se puede configurar para expulsar un fluido vaporizado que tenga un número de Weber que sea igual o mayor que 1, o que esté en el rango de aproximadamente 1 a 100, y más preferiblemente que esté en el rango de aproximadamente 10 a 50.

**[0029]** En otro aspecto, un dispositivo de suministro de fluido está provisto de una carcasa con un depósito de fluido de retención en la carcasa. Un transductor piezoeléctrico está dispuesto dentro de la carcasa y está configurado para recibir fluido del depósito y para producir una niebla de aerosol de partículas líquidas del fluido. La carcasa tiene una salida formada en el mismo que está posicionada de manera que el transductor piezoeléctrico puede expulsar la neblina de aerosol de la carcasa a través de la salida. Una bomba tiene una entrada y una salida que se colocan adyacentes a la salida de la carcasa. El puerto de entrada está configurado para atraer a la bomba la neblina de aerosol expulsada de la salida en la carcasa, y el puerto de salida está configurado para expulsar la neblina de aerosol a través de un camino de la neblina de aerosol expulsada de la carcasa por el transductor piezoeléctrico.

**[0030]** En otro aspecto, se proporciona un método de producir una niebla que incluye suministrar un fluido a un vaporizador de líquido que genera una primera niebla. El vaporizador de fluido entrega la niebla a una bomba que genera una segunda niebla a partir de la primera niebla.

5 **[0031]** El método de producción de una niebla puede variar de muchas maneras. Por ejemplo, la segunda niebla puede tener un tamaño reducido en relación con la primera niebla. En otro ejemplo, el vaporizador de fluido puede comprender un transductor piezoeléctrico. En otro ejemplo más, la entrega de un fluido al vaporizador de fluido puede comprender la entrega de un fluido a un depósito de retención de fluido que está en comunicación de fluido con el vaporizador de fluido. En otro ejemplo más, el fluido puede ser entregado al vaporizador de fluido usando un cartucho extraíble. En otro ejemplo más, una vía de flujo de la primera neblina producida por el vaporizador de fluido puede ser interrumpida por un puerto de entrada y un puerto de salida en la bomba. En una realización, la segunda neblina puede ser expulsada de la bomba a una trayectoria de flujo de la primera neblina producida por el vaporizador de fluido. En otra realización más, la primera neblina y la segunda neblina pueden administrarse a la superficie de la piel de un paciente. En otra realización, la primera neblina y la segunda neblina pueden administrarse a las células en una placa o pozo. En otra realización adicional, el método puede incluir activar un interruptor de activación acoplado electrónicamente al vaporizador de fluido y a la bomba para activar el vaporizador de fluido y la bomba.

20 **[0032]** En un ejemplo, el método puede incluir además el posicionamiento de una salida de cada uno de la bomba y el vaporizador de fluido adyacente a una superficie, tal como un tejido o células, y una distancia de la bomba y el vaporizador de fluido a una piel de un paciente puede ser detectado por un sensor. En otro ejemplo más, el fluido puede comprender un fármaco que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 500 Daltons. En otro ejemplo, el fluido puede comprender un fármaco que tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 800 Daltons. En otro ejemplo más, el fluido puede comprender un fármaco que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 800 Daltons. En otro ejemplo más, el fluido puede incluir portadores tópicos cosméticamente aceptables. En otro ejemplo más, el fluido puede incluir emulsiones de aceite y agua. En una realización, el fluido puede incluir al menos uno de un ADN, una proteína, un virus, un fago, bacterias, ARN, ARNm, ARNm, un aptámero, ARN estabilizado, ARNi, ARNiP y un plásmido suspendido en el fluido. En otra realización, la activación de un interruptor en la carcasa puede generar la primera neblina y la segunda neblina configuradas para al menos una de inhalación, administración oral, administración ocular, administración intraaural, administración rectal y administración vaginal. En otra realización más, la bomba puede reducir un tamaño en promedio de partículas de la primera niebla producida por el vaporizador de fluido en un factor de aproximadamente 10. En otra realización más, el método puede incluir dirigir un flujo de la primera niebla y un flujo de la segunda neblina en un sitio seleccionado de un ojo, un oído, una herida, una quemadura, una infección, un sitio quirúrgico, células aisladas y una pluralidad de células en una sección de tejido.

35 **[0033]** En otro aspecto, un método para crear una niebla es proporcionar que incluye la introducción de un aerosol en una carcasa y la activación de un interruptor en la carcasa de manera que la carcasa expulsa una niebla de aerosol a partir de una primera salida en la carcasa. Luego, la niebla se introduce en la entrada de una bomba en la carcasa y es expulsada por una segunda salida de la bomba a una trayectoria de la niebla desde la primera salida en la carcasa, de modo que las gotas de la niebla chocan y se rompen.

40 **[0034]** En otro aspecto, un método para crear una niebla es proporcionar que incluye la introducción de un aerosol en una carcasa y la activación de un interruptor en la carcasa de manera que la carcasa expulsa una niebla de aerosol a partir de una primera salida en la carcasa. Una bomba dentro de la carcasa acelera la neblina utilizando un escape que emerge de la bomba. Las gotas en la niebla chocan y se rompen y ganan aceleración.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 **[0035]** La invención se entenderá más completamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunción con los dibujos que se acompañan, en los que:

FIG. 1 es una vista lateral en perspectiva de una realización de un dispositivo de suministro de fluido y una cuna;

55 FIG. 2 es una vista en perspectiva, parcialmente en despiece ordenado, del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 3 es otra vista lateral en perspectiva del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

60 FIG. 4 es una vista en perspectiva despiezada de los componentes internos y externos del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 5 es otra vista en perspectiva despiezada del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 4 de otro lado;

65 FIG. 6 es otra vista en perspectiva despiezada de los componentes internos del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 7 es una vista en perspectiva de un tapón y un depósito del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 8 es una vista en sección transversal del depósito de la FIG. 7;

FIG. 9 es una vista en perspectiva de una parte superior de una placa piezoeléctrica del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 10 es una vista en perspectiva de un fondo de la placa piezoeléctrica de la FIG. 9;

FIG. 11 es una vista en perspectiva de una bomba del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 12 es una vista en perspectiva parcialmente transparente del tapón, el depósito, un transductor piezoeléctrico y la bomba del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 13 es una vista en perspectiva despiezada de los componentes internos y externos del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1;

FIG. 14 es una vista en sección transversal del dispositivo de suministro de fluido de la FIG. 1 que muestra una ruta de flujo de fluido a través del dispositivo;

FIG. 15 es una imagen que muestra la penetración de tejido por un aerosol y que usa un dispositivo de suministro de fluido como se describe en este documento;

FIG. 16 es un gráfico que muestra capacidades de tamaño molecular con una aplicación tópica en comparación con un dispositivo de suministro de fluido como se describe en este documento;

FIG. 17 es otro gráfico que muestra el crecimiento bacteriano usando un dispositivo de suministro de fluido como se describe en este documento;

FIG. 18 es una imagen que muestra gotitas de fluido creadas por aerosolización estándar en comparación con las gotitas de fluido creadas usando un dispositivo de suministro de fluido como se describe aquí;

FIG. 19 es una imagen que muestra la interrupción de una gota de colorante alimentario que se encuentra en un baño de aceite mineral por un aerosol comercial, una aplicación tópica con la mano humana y un dispositivo de suministro de fluido como se describe en este documento;

FIG. 20 es una imagen que muestra la distribución del colorante alimentario después de salir de un dispositivo piezoeléctrico versus salir de un dispositivo de suministro de fluido como se describe en el presente documento;

FIG. 21 es una imagen que muestra los resultados de administrar un péptido, NP-6A (780 DA), mediante un dispositivo similar al descrito aquí en una lesión en un modelo de rata en comparación con una lesión no tratada;

FIG. 22 es un gráfico que muestra los niveles de hidratación medidos después de que se suministró agua a 4 sujetos a través de la administración tópica en comparación con el agua suministrada usando un dispositivo similar al descrito en este documento;

FIG. 23 es una imagen de gotitas de fluido expulsadas de un dispositivo similar al descrito en este documento y un aerosol estándar;

FIG. 24 es una traza de espectrometría de masas de un péptido antes y después de pasar a través de un dispositivo similar al descrito aquí; y

FIG. 25 es una imagen de un gel de agarosa que muestra el plásmido GFP y las células H9C2 en las que se administró el plásmido GFP utilizando un dispositivo similar al descrito aquí y comparado con un reactivo de transfección química disponible comercialmente (Lipofectamine 2000).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0036] Ciertas realizaciones de ejemplo se describirá ahora para proporcionar una comprensión global de los principios de la estructura, la función, la fabricación, y el uso de los dispositivos y métodos descritos en este documento. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en los dibujos adjuntos. Los expertos en la materia entenderán que los dispositivos y métodos específicamente descritos en este documento e ilustrados en los dibujos adjuntos son realizaciones ejemplares no limitantes y que el alcance de la presente invención se define únicamente por las

reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas en relación con una realización ejemplar pueden combinarse con las características de otras realizaciones. Dichas modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

5 **[0037]** Además, en la presente descripción, componentes del mismo nombre de las realizaciones generalmente tienen características similares, y por lo tanto dentro de un modo de realización particular cada característica de cada  
 10 componente del mismo nombre no está necesariamente completamente elaborada. Además, en la medida en que se usen dimensiones lineales o circulares en la descripción de los sistemas, dispositivos y métodos divulgados, tales  
 15 dimensiones no están destinadas a limitar los tipos de formas que se pueden usar junto con dichos sistemas, dispositivos y métodos. Un experto en la materia reconocerá que se puede determinar fácilmente un equivalente a  
 20 tales dimensiones lineales y circulares para cualquier forma geométrica. Los tamaños y formas de los sistemas y dispositivos, y sus componentes, pueden depender al menos de la anatomía del sujeto en donde se utilizarán los sistemas y dispositivos, el tamaño y la forma de los componentes con los que se utilizarán los sistemas y dispositivos.  
 y los métodos y procedimientos en los que se utilizarán los sistemas y dispositivos.

**[0038]** En general, se proporcionan métodos y dispositivos para la generación de una corriente de niebla de líquido que es capaz de penetrar en el tejido o en las células mientras se minimiza cualquier irritación de los tejidos y/o dolor y sin la necesidad de contacto directo entre el dispositivo y el tejido o las células. En una realización ejemplar, los métodos y dispositivos se usan para el suministro de fluido transdérmico, sin embargo, los métodos y dispositivos se pueden utilizar en enfoques quirúrgicos para aplicar un fluido al tejido por vía intracorpórea.

**[0039]** En una realización ejemplar, se proporciona un dispositivo de suministro de fluido que tiene una carcasa con un depósito de retención de fluido, un transductor piezoeléctrico dispuesto dentro de la carcasa y configurado para recibir fluido desde el depósito y para producir una niebla de aerosol de partículas líquidas deformables desde el fluido y una bomba configurada para bombear la neblina de aerosol producida por el transductor piezoeléctrico a su través. Un mango de la carcasa puede tener un gatillo que se puede activar para hacer que el fluido fluya a través del dispositivo. El mango se puede dimensionar para permitir que un usuario agarre el mango con una mano mientras opera simultáneamente el gatillo con un dedo en esa misma mano. Una fuente de alimentación, como una batería reemplazable, puede ubicarse en el interior del mango, o el mango puede incluir un enchufe o cable, o cualquier combinación de ambos, para conectarse a una fuente de alimentación externa. La fuente de alimentación también se puede ubicar en el cuerpo del dispositivo. Un cuerpo de la carcasa puede tener una entrada y una salida. La entrada se puede configurar para recibir fluido desde un dispositivo de suministro de fluido, como una jeringa o un cartucho. La entrada puede estar aguas arriba del depósito y el transductor piezoeléctrico. La salida se puede configurar para proporcionar un paso a través del cual el fluido puede salir del dispositivo. La salida se puede colocar adyacente a la bomba. En una realización ejemplar, el fluido expulsado de la salida puede ser extraído hacia la bomba y luego expulsado desde la bomba. Se ha encontrado que la disposición particular de la salida y la bomba crea una corriente de fluido que tiene el efecto de penetrar en el tejido sin extirpar las células del tejido o a través de la membrana celular para ingresar a las células. Debido a la penetración profunda, el fluido permanecerá dentro del tejido durante períodos más largos en comparación con los métodos de la técnica anterior. También se ha encontrado que la disposición particular permite el suministro de moléculas que tienen un tamaño mucho mayor en comparación con los dispositivos de suministro de fluidos de la técnica anterior. La disposición particular es adicionalmente capaz de entregar moléculas grandes (como plásmidos) en las células.

**[0040]** FIGS. 1-4 ilustran una realización de un dispositivo 1 que generalmente incluye una carcasa 10 que tiene un mango 11 y un cuerpo 12 que se extiende desde el mango. La carcasa ilustrada 10 está formada por dos piezas, una 10t superior y una 10b inferior (como se ve en la FIG. 4), que se unen para formar la carcasa 10 y que definen una cavidad interior dentro de la carcasa. La carcasa 10 incluye una porción de mango 11 para agarrar y una porción de cuerpo 12 que se extiende desde el mango 11. La carcasa 10 puede estar hecha de cualquier material rígido, como plástico o metal. La carcasa ilustrada 10 se muestra sentada dentro de una cuna 15. Mientras que la cuna 15 se ilustra como una base receptora en donde se coloca la carcasa 10, un experto en la materia apreciará que la cuna 15 puede ser cualquier estructura que sea capaz de asentarse la carcasa 10. Por ejemplo, la cuna 15 puede ser una estructura vertical, una estructura unida a otros dispositivos o equipos, y/o una estructura asegurable a un usuario (como una estructura asegurable a un cinturón). La cuna 15 también puede incluir otras características, tales como características para asegurar la carcasa 10 en su lugar. Estos pueden incluir, por ejemplo, clips, abrazaderas, sujeciones magnéticas, correas o cualquier otro mecanismo de seguridad operable con la carcasa 10. La cuna 15 puede incluir además mecanismos de carga o de energía operables para proporcionar energía a la carcasa 10 o a una fuente de energía dentro de la carcasa 10. Por ejemplo, la base 15 puede incluir cables, alambres, bobinas o cualquier otro mecanismo para suministrar energía o cargar el dispositivo. La cuna 15 puede estar hecha de cualquier material rígido o blando, como plástico, metal o tela capaz de retener la carcasa 10. En otras realizaciones, la carcasa puede estar diseñada para ser independiente sin el uso de una cuna.

**[0041]** El mango 11 de la carcasa ilustrada 10 tiene un extremo proximal 11p y un extremo distal 11d. Mientras que el mango 11 es generalmente cilíndrico y de forma alargada, el mango 11 puede tener cualquier forma o tamaño que le permita al usuario agarrar el mango con una mano, como una empuñadura de pistola, una empuñadura de lápiz, una tijera, agarre o cualquier otra configuración. Como se muestra adicionalmente, el mango 11 incluye un gatillo 13. El gatillo ilustrado 13 está ubicado en la superficie inferior de la carcasa del fondo 10b, sin embargo, el gatillo 13 puede

colocarse en cualquier ubicación en el dispositivo 1, por ejemplo en la parte superior o inferior del mango 11 o la parte superior o inferior del cuerpo 12, o en cualquier superficie lateral del mismo. La activación del gatillo 13 es efectiva para activar una bomba 40 y un transductor piezoeléctrico 30 dentro de la casa, mientras que la liberación del gatillo 13 terminará el uso de la bomba 40 y el transductor piezoeléctrico 30. Mientras que el gatillo ilustrado 13 activa la bomba 40 y transductor piezoeléctrico 30, un experto en la materia apreciará que la activación del disparador 13 puede provocar que se active una variedad de funciones y/o procesos diferentes del dispositivo. Por ejemplo, la activación del gatillo puede provocar la activación de la bomba y/o el transductor piezoeléctrico a velocidades de bomba seleccionables y/o frecuencias de vibración y voltajes, respectivamente. El disparador 13 ilustrado incluye una cubierta de botón 13c, un soporte de botón 13b y un interruptor 13s acoplado eléctricamente a una placa de circuito 50 dentro de la carcasa 10 (como se ve en las FIGS. 4 y 6). Sin embargo, el gatillo 13 puede ser cualquier tipo de interruptor capaz de acoplarse eléctricamente a la placa de circuito 50, tal como un dial, una corredera, una palanca, una perilla, un botón, una pantalla táctil o un panel táctil. El disparador 13 también puede ser cualquier tipo de sensor, como un sensor de distancia o un sensor de presión que puede activarse automáticamente si el dispositivo se encuentra a cierta distancia o presionado contra una barrera (por ejemplo, la piel de un paciente).

**[0042]** Dentro del extremo proximal 11p del mango 11, una fuente de energía 17 está acoplada eléctricamente a la placa de circuito 50 (como se ve en la Fig. 4). La fuente de alimentación 17 se muestra como una batería reemplazable 17b con un conector de batería 17c (como se ve en la figura 6). Sin embargo, la fuente de energía 17 puede ser cualquier cosa que esté configurada para suministrar energía al dispositivo. Por ejemplo, la fuente de alimentación 17 puede ser una batería recargable o un cable que se extiende desde el extremo proximal 11p del mango y configurado para enchufarse a una toma de corriente o fuente de alimentación. La fuente de energía 17 puede ser reemplazable por un usuario. Por ejemplo, las partes superior e inferior 10t, 10b de la carcasa 10 pueden ser separables como se muestra en la FIG. 4, o el extremo proximal 11p de la empuñadura puede incluir una cubierta de batería removible (no mostrada) para proporcionar acceso a la fuente de alimentación 17.

**[0043]** Como se muestra en la FIG. 2, el cuerpo 12 de la carcasa tiene una entrada 18 para permitir que el fluido entre en la carcasa 10. La entrada ilustrada 18 tiene un tope 14 asentado en ella, con el tope retirado, la entrada 18 puede configurarse para recibir un cartucho 21. La entrada 18 recibe fluido agregado al dispositivo, y el fluido puede ser expulsado de una salida 16 en la carcasa 10, como se ve en la FIG. 3. La entrada 18 ilustrada tiene la forma de un canal cilíndrico con un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, el diámetro puede ser de aproximadamente 1,5 mm. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que la entrada 18 puede estar dimensionada y/o conformada en cualquier forma necesaria para recibir fluido, así como para asentar el tapón 14 y/o el cartucho 21. Otras formas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, un canal receptor cuboide, una ranura receptora o una bandeja receptora. La salida ilustrada 16 también tiene forma de canal cilíndrico con un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, el diámetro puede ser de aproximadamente 1,5 mm. Sin embargo, una vez más, un experto en la materia apreciará que la salida 16 puede estar dimensionada y/o conformada en cualquier forma necesaria para permitir la expulsión del fluido. Mientras que el tope 14 mostrado en la FIG. 2 tiene una cabeza y un tapón, el tapón también puede adoptar cualquier forma que cierre herméticamente la entrada 18, como un corcho, una cubierta a presión o una tapa.

**[0044]** El cartucho 21 puede contener el fluido a ser introducido en la entrada 18 y a fluir posteriormente aguas abajo a un depósito 20 (como se ve en la Fig. 4). El cartucho 21 puede contener un tipo de fluido o múltiples tipos de fluido separados por una variedad de mecanismos, tales como barreras físicas o barreras inmiscibles (por ejemplo, una fase oleosa). El cartucho 21 también puede contener componentes eléctricos que pueden interactuar con el dispositivo 1. Por ejemplo, el cartucho 21 puede incluir un componente eléctrico que puede interactuar directa o inalámbricamente con la placa de circuito 50 y proporcionar una señal a la placa de circuito 50 que contiene instrucciones y/o detalles sobre el tipo de fluido, información de dosificación, tasas de dispersión, tiempos de dispersión, o cualquier otro detalle relacionado con el fluido contenido dentro del cartucho 21. El cartucho 21 también puede contener componentes eléctricos, físicos o de fluido dentro del cartucho 21 mismo -regular la introducción de fluido desde el cartucho 21 a la entrada 18 y/o al depósito 20. Por ejemplo, el cartucho 21 puede estar conformado o dimensionado específicamente para permitir un caudal de fluido particular. Además, se pueden usar múltiples cartuchos 21 juntos para proporcionar una combinación fluida que se introducirá en el dispositivo. El cartucho ilustrado 21 también tiene un puerto sellado 22 que evita el flujo de fluido desde el cartucho 21 hasta la inserción en la entrada 18. Por ejemplo, el puerto sellado 22 puede tener un sello de goma o plástico que es perforado por la entrada 18 al insertarlo. Como otro ejemplo, el puerto sellado 22 puede tener un componente eléctrico que detecta la inserción en la entrada 18 y permite el flujo de fluido tras la activación del dispositivo. Si bien se ilustra que el cartucho 21 tiene una forma cilíndrica, se puede usar cualquier forma capaz de retener fluido y de introducirse en la entrada 18, tal como una bolsa flexible o una estructura cuboidal. Además, el cartucho 21 puede estar hecho de cualquier material capaz de retener fluido, por ejemplo plástico o vidrio rígido o flexible.

**[0045]** El dispositivo ilustrado incluye además un depósito que está en comunicación fluida con la entrada. El depósito puede ser una cámara de retención de fluido dentro de la carcasa del dispositivo capaz de recibir fluido agregado al dispositivo a través de la entrada. El depósito está aguas abajo de la entrada y el cartucho y aguas arriba de un transductor piezoeléctrico. Mientras se muestra un depósito, el dispositivo no necesita incluir un depósito y, en cambio, el cartucho puede formar el depósito. El cartucho puede introducir fluido directamente en la corriente de fluido del dispositivo al transductor piezoeléctrico.



**[0046]** En otras realizaciones, el dispositivo o una porción del mismo pueden ser diseñados para un solo uso y/o pueden ser desechables. El fluido puede introducirse durante el uso y/o inmediatamente antes del uso en el depósito, en una parte del dispositivo que contiene el depósito, y/o en el (los) puerto(s) y/o canal(es) que conducen a la corriente de fluido del dispositivo.

**[0047]** Como se ve en las Figs. 7 y 8, el depósito 20 tiene la forma de una cámara cilíndrica sustancialmente en forma de L con un giro sustancialmente en ángulo de 90° que conduce al transductor piezoeléctrico 30. Sin embargo, como apreciará un experto en la materia, el depósito 20 puede tener cualquier forma y/o volumen capaz de retener fluido, como una estructura cuboidal. El volumen del depósito también puede variar, y en una realización podría ser de entre aproximadamente 1 µl y 500 ml.

**[0048]** Como se indicó anteriormente, el transductor piezoeléctrico está situado aguas abajo del depósito y aguas arriba de la salida en la carcasa. El transductor piezoeléctrico está en comunicación fluida con el depósito de manera que el fluido fluye desde el depósito al transductor piezoeléctrico por fuerzas gravitacionales o por cualquier otro método capaz de causar flujo de fluido, como el uso de una bomba, acción capilar, fuerzas electromagnéticas, vacío, succión, electroforesis, una mecha o flujo electroosmótico. Al entrar en contacto, el transductor piezoeléctrico está configurado para hacer que el fluido se separe en gotitas de fluido en forma de una niebla de aerosol de partículas líquidas. Las gotas de fluido pueden colisionar y separarse unas de otras dentro del transductor piezoeléctrico, reduciendo aún más el tamaño de la gota. Tras la expulsión del transductor piezoeléctrico, las gotas de fluido fluirán en un régimen de flujo de transición (entre flujo laminar y turbulento) o un régimen de flujo turbulento que puede causar una rápida fusión de gotas y/o una mayor ruptura de las gotas, dependiendo de una variedad de factores como el fluido, cualquier condición de salida, una dirección de pulverización y la frecuencia de vibración con la que se generan las gotitas de fluido en el transductor piezoeléctrico. Un régimen de flujo laminar es un régimen de flujo caracterizado por flujos en capas paralelas sin interrupción entre las capas, y un régimen de flujo turbulento es un régimen de flujo caracterizado por cambios de propiedades caóticas. Si bien el dispositivo se describe en relación con un transductor piezoeléctrico, un experto en la materia apreciará que se puede usar cualquier componente que esté configurado para causar la separación del fluido en gotitas para crear una neblina de aerosol, como un metal, cerámica o diafragma conductor.

**[0049]** Como se ilustra en las FIGS. 4-6, el transductor piezoeléctrico 30 se proporciona aguas abajo del depósito 20 y aguas arriba de la salida 16. El transductor piezoeléctrico 30 está acoplado al depósito 20 mediante tornillos 32 y el paso entre los dos está sellado con una junta tórica 33. El transductor piezoeléctrico 30 tiene una placa piezoeléctrica 31, mostrada con más detalle en las FIGS. 9 y 10, que es capaz de ser vibrado y/u oscilado a frecuencias ultrasónicas para conducir la separación del fluido en gotitas y producir una neblina de aerosol de partículas líquidas del fluido. El transductor puede ser fabricado, por ejemplo, por Homidics. Sin embargo, se pueden usar otros transductores.

**[0050]** El transductor piezoeléctrico 30 está acoplado eléctricamente a la placa de circuito 50 y puede ser activado sobre la activación del disparador 13. Una frecuencia de vibración de la placa piezoeléctrica 31 puede variarse para causar mayor separación o menos separación del fluido. La frecuencia de vibración de la placa piezoeléctrica puede variar entre 1 kHz y 10 MHz, por ejemplo. El voltaje aplicado al transductor piezoeléctrico 30 también puede variar. Si bien el voltaje puede variar dependiendo del transductor piezoeléctrico, el voltaje puede estar entre -30 y 30 V, por ejemplo. La frecuencia de vibración y/o voltaje puede variar de forma manual o automática. Por ejemplo, la frecuencia y/o el voltaje pueden variarse manualmente mediante el uso de un controlador (no mostrado) acoplado directa o inalambricamente a la placa de circuito 50 y capaz de enviar una señal a la placa de control 50 o automáticamente basándose en una señal del cartucho 21. El controlador puede tomar cualquier forma necesaria para proporcionar control sobre la frecuencia de vibración, como un dial, una perilla, un panel o una serie de botones ubicados en la carcasa 10 o por separado de la carcasa 10. El controlador también puede incluir programas preestablecidos para controlar el dispositivo 1 o la entrega de tiempo.

**[0051]** El transductor piezoeléctrico 30 expulsa gotitas de líquido de la placa piezoeléctrica 31 y a través de la salida 16. Un tamaño de corrientes de las gotitas de fluido generadas por el transductor piezoeléctrico variará dependiendo del fluido y el transductor piezoeléctrico. Por ejemplo, las corrientes pueden ser microstream con volúmenes que varían de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 10 ml. Mientras que el transductor piezoeléctrico 30 expulsa gotitas de fluido a través de la salida 16, el transductor piezoeléctrico 30 también puede expulsar gotitas de fluido dentro de la carcasa 10. La dirección y/o la fuerza de expulsión y/o el tamaño de las gotas de fluido pueden variar, por ejemplo variando la frecuencia de vibración y/o voltaje.

**[0052]** Tras la expulsión de la carcasa, las gotitas de fluido pueden interactuar con una bomba o un componente similar que proporciona la capacidad para presurizar y/o romper las gotas de fluido poniendo las gotitas en un régimen de flujo de transición o en un régimen de flujo turbulento. La bomba se puede colocar dentro de la carcasa del dispositivo. Sin embargo, la bomba se puede colocar en cualquier lugar siempre que pueda interactuar con las gotas de líquido. La bomba puede tener una entrada de bomba y una salida de bomba. La entrada de la bomba puede estar posicionada para interactuar con el fluido que fluye desde la salida en la carcasa. La entrada de la bomba puede atraer las gotas de fluido hacia la bomba. Una cantidad del fluido en un rango de aproximadamente 10-90% del fluido puede ser arrastrada hacia la bomba, y la fuerza de la bomba puede acelerar el aerosol que no es atraído directamente a través de la corriente de escape. Las gotitas de fluido pueden acelerarse mediante una acción de bombeo de la bomba y/o

una corriente de escape de la bomba. La bomba puede aumentar aún más la aceleración y reducir el tamaño de las gotitas de fluido, por ejemplo, arrastrando las gotitas a través de la trayectoria del fluido de la bomba y, por ejemplo, el escape de la bomba. Por ejemplo, las gotas de fluido dentro de la bomba pueden acelerarse a una velocidad mayor y pueden continuar colisionando entre sí, reduciendo aún más el tamaño de la gota. La bomba puede expulsar las gotas de fluido a través de la salida de la bomba. La salida de la bomba se puede colocar de tal manera que las gotitas de fluido expulsadas de la bomba interactúen con las gotitas de fluido expulsadas de la salida de la carcasa. Las dos corrientes de gotas de fluido expulsadas pueden influir, colisionar, cruzarse, interactuar y/o interrumpirse mutuamente. Esta interacción puede hacer que las gotas de líquido se reduzcan aún más en tamaño y les den más velocidad. Esta interacción también puede generar un flujo de transición que tiene propiedades tanto de flujo laminar como de flujo turbulento. Las gotas de fluido pueden acelerarse lejos de la bomba e impactar el tejido de un paciente o una membrana de una célula. Este impacto también puede reducir aún más el tamaño de las gotas. Como resultado, las gotitas de fluido son capaces de pasar a través del tejido. Las gotitas de fluido pueden retener su función nativa a medida que pasan a través del tejido, administrando así las gotitas de fluido funcionales profundamente dentro del tejido de un paciente. Usar tanto el transductor piezoeléctrico como la bomba en combinación puede permitir que las gotitas de fluido se reduzcan significativamente en tamaño, por ejemplo, en un factor de aproximadamente 10 o más, y se aceleren a alta velocidad a medida que las gotitas de fluido impactan el tejido.

**[0053]** En algunas realizaciones un ventilador, tal como un ventilador axial (no mostrado), se puede utilizar en lugar de o además de la bomba para generar el flujo turbulento. Por ejemplo, el ventilador se puede colocar aguas abajo de la bomba para que las gotas de fluido que salen de la bomba puedan ser arrastradas hacia el ventilador para crear un ambiente turbulento adicional y permitir colisiones adicionales entre las gotas de líquido antes de llegar al tejido. Un experto en la materia reconocerá que otros elementos disruptores de fluidos de este tipo podrían usarse en lugar de la bomba o además de ella para reducir el tamaño de la gota de fluido en caso de colisión y alentar un mayor enfoque de la neblina de fluido que emerge.

**[0054]** Como se ilustra en las Figs. 11 y 12, la bomba 40 se coloca adyacente al transductor piezoeléctrico 30. La bomba 40 tiene la forma de una carcasa que tiene una cavidad interna formada en su interior. Con referencia a la FIG. 6, se puede disponer una camisa de vibración 43 de la bomba alrededor de la carcasa para reducir la vibración de la bomba 40. Como se muestra adicionalmente en las FIGS. 11 y 12, la bomba 40 incluye una entrada de bomba 41 y una salida de bomba 42 que están en comunicación fluida con la cavidad en la bomba 40, y que están posicionadas para influir en el flujo de gotas de fluido desde la placa piezoeléctrica 31 y la salida 16 de la carcasa 10. En particular, la entrada de la bomba ilustrada y la salida de la bomba 41, 42 están colocadas a una distancia separada entre sí y tienen ejes centrales que se extienden sustancialmente paralelos entre sí. La entrada y la salida de la bomba 41, 42 se extienden cada una desde la bomba 40 hacia la trayectoria del flujo de fluido que sale de la salida 16 en la carcasa 10. La entrada y la salida de la bomba 41, 42 juntas forman un ángulo menor de 90° con un eje de la salida 16 de la carcasa 10, como se ilustra en la FIG. 12. En diversas realizaciones, el ángulo entre la entrada de la bomba y la salida de la bomba 41, 42 y el eje de la salida 16 de la carcasa 10 puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°, siempre que la entrada de la bomba y salida de la bomba 41, 42 puede influir en el flujo de gotitas de fluido de la placa piezoeléctrica 31 y la salida 16 de la carcasa 10.

**[0055]** La configuración de la entrada de la bomba y la bomba de salida 41, 42 puede variar. En la realización ilustrada, la entrada de la bomba 41 está conformada como un canal cilíndrico. En una realización, la entrada de la bomba 41 tiene un diámetro interno que es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, el diámetro puede ser de aproximadamente 1,5 mm. Un experto en la materia apreciará que la entrada 41 de la bomba se puede dimensionar y/o conformar de cualquier forma necesaria para operar con la bomba y extraer gotas de fluido. La salida de la bomba ilustrada 42 también tiene forma de canal cilíndrico, y la salida de la bomba 42 también puede tener un diámetro que varía. En una realización, el diámetro puede ser de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, el diámetro puede ser de aproximadamente 1,5 mm. Al igual que con la entrada de la bomba 41, la salida de la bomba 42 puede variar en tamaño y/o forma dependiendo de la bomba y la cantidad de fluido a expulsar.

**[0056]** La bomba 40 también puede tener una variedad de configuraciones para facilitar el flujo de fluido a su través. Como se muestra en la FIG. 11, la bomba ilustrada 40 es una bomba de diafragma neumática. Un ejemplo no limitativo de una bomba de diafragma es la bomba de diafragma 3013VD/0,7/E/DC proporcionada por Thomas por Gardner Denver. En uso, las gotitas de fluido se aceleran dentro de la bomba 40. La alteración de la velocidad de una bomba y/o la presión de la bomba 40 puede influir en la velocidad y/o el tamaño y/o la dirección de expulsión de las gotitas de fluido. Un experto en la materia apreciará que la bomba 40 puede ser cualquier bomba capaz de reducir el tamaño de las gotas de fluido y/o influir en el flujo de las gotas de fluido desde el transductor piezoeléctrico y/o la salida de la carcasa, como una bomba de paleta giratoria o una bomba de desplazamiento positivo.

**[0057]** La bomba 40 está acoplada eléctricamente a la placa de circuito 50 y puede ser activada después de la activación del disparador 13. La velocidad de la bomba y/o presión de la bomba se pueden variar manual o automáticamente. Por ejemplo, la velocidad y/o la presión pueden variar manualmente mediante el uso de un controlador (no mostrado) acoplado directa o inálmbicamente a la placa de circuito 50 y capaz de enviar una señal a la placa de control 50 o automáticamente basándose en una señal del cartucho 21. El controlador puede ser el mismo controlador para el transductor piezoeléctrico 30 o puede ser un controlador separado. El controlador puede tomar cualquier forma necesaria para proporcionar control sobre la velocidad de la bomba y/o la presión de la bomba,

como un dial, una perilla, un panel o una serie de botones colocados en la carcasa 10 o por separado de la carcasa 10.

**[0058]** Como se indicó anteriormente, en uso, la bomba 40 expulsa las gotitas de fluido de la salida 42 de la bomba. La dirección y/o la fuerza de expulsión de las gotitas de fluido pueden variar, por ejemplo variando la velocidad de la bomba y/o la presión de la bomba. Las gotas de fluido regresarán a la salida de rociado que fluye desde la salida 16 en la carcasa, y la salida de rociado de fluido pasará a través del tejido del paciente o en células para la entrega o transfección de moléculas. El fluido puede consistir en cualquier fluido con cualquier peso molecular. Se ha descubierto que la combinación del transductor piezoeléctrico y la bomba son efectivos para crear una neblina o corriente de fluido que tiene un tamaño que pasará al tejido a una profundidad de, por ejemplo, 1 cm o más. Como resultado, el fluido que tiene un peso molecular más alto puede utilizarse y aún penetrará en el tejido. En una realización ejemplar, el fluido tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Daltons o más. El peso molecular del fluido también puede estar entre aproximadamente 500 Daltons y aproximadamente 800 Daltons. El peso molecular también puede ser mayor de 800 Daltons o menor de 500 Daltons. Después de pasar por el dispositivo 1, las gotitas de fluido resultantes estarán en el rango submicrométrico y pueden penetrar a través de los poros de la piel (aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ ). La velocidad y el ancho de una corriente de flujo de las gotitas de fluido después de la expulsión pueden variar dependiendo del fluido utilizado y el transductor piezoeléctrico y la bomba y el tamaño de la salida, que puede variar de aproximadamente 0,1 a 5 cm de diámetro. Pero la velocidad puede ser, por ejemplo, de 0,1 a 0,2 litros/seg, y el ancho de la salida de pulverización puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 cm.

**[0059]** En ciertas realizaciones ejemplares, el fluido es un medicamento utilizado para tratar heridas. Por ejemplo, el líquido puede ser cualquier antibiótico, por ejemplo, un antibiótico para tratar una infección de piel y tejidos blandos como la ceftarolina. La funcionalidad del líquido, como un antibiótico como la ceftarolina, se puede mantener a medida que el líquido se convierte en las gotas de líquido y pasa a través del tejido del paciente. Además, aunque el dispositivo 1 puede usarse para una variedad de propósitos de administración transdérmica, como para tratar infecciones de piel y tejidos blandos, un experto en la materia apreciará que se puede administrar líquido al tejido interno del cuerpo, por ejemplo, mediante técnicas quirúrgicas abiertas, técnicas endoscópicas o técnicas laparoscópicas. En otras realizaciones, el dispositivo se puede configurar para administrar fluido por vía intranasal. En diversas realizaciones, el fluido puede ser un fluido vaporizado configurado para al menos uno de inhalación, administración oral, administración ocular, administración intraaural, administración rectal y administración vaginal. El fluido vaporizado puede configurarse para al menos uno de suministro en oídos u ojos. El fluido vaporizado puede suministrarse a una placa, pozo u otra superficie que contenga células y/o capas celulares y/o capas de tejido y/o capas de células vegetales para la administración.

**[0060]** El fluido puede ser un vehículo tópico cosméticamente aceptable. Por ejemplo, el vehículo tópico cosméticamente aceptable puede incluir un ingrediente seleccionado de una o más de las siguientes cinco clases: agentes humectantes, emulsionantes, emolientes, humectantes y fragancias. En ciertas realizaciones, el vehículo tópico cosméticamente aceptable incluye ingredientes de dos o más de las clases mencionadas anteriormente, tales como ingredientes de al menos tres o más de tales clases. En algunas realizaciones, el vehículo tópico cosméticamente aceptable incluye agua, un emulsionante y un emoliente. Los portadores tópicos cosméticamente aceptables también pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas.

**[0061]** En algunas realizaciones, el fluido puede incluir una emulsión de aceite-agua. El fluido también puede incluir al menos uno de un ADN, proteína, virus, fago, bacterias, ARN, ARNm, ARNm<sub>i</sub>, aptámero, ARN estabilizado, ARN<sub>i</sub>, ARN<sub>ip</sub> y un plásmido. El dispositivo y el fluido también pueden configurarse para usarse en operaciones y/o aplicaciones CRISPR, como en la edición y/o entrega de genes.

**[0062]** Como se indica anteriormente, el dispositivo 1 incluye una placa de circuito. La placa de circuito se puede acoplar a la fuente de alimentación, el gatillo, la bomba, el cartucho y/o el transductor piezoeléctrico. La placa de circuito puede interactuar con la fuente de alimentación, el interruptor, la bomba, el cartucho y/o el transductor piezoeléctrico, ya sea de forma directa o inalámbrica. Por ejemplo, la placa de circuito se puede acoplar eléctricamente a la fuente de energía y puede suministrar energía a la bomba y al transductor piezoeléctrico. La placa de circuito puede recibir señales del disparador, por ejemplo, indicando la actuación del disparador por un usuario. La placa de circuito puede enviar y recibir señal(es) hacia y desde la bomba y el transductor piezoeléctrico. Por ejemplo, la placa de circuito puede enviar señales activando y/o desactivando el transductor piezoeléctrico y la bomba. La placa de circuito también puede enviar y recibir señales con respecto a la funcionalidad o condición del transductor piezoeléctrico y la bomba, como la frecuencia de vibración y/o el voltaje del transductor piezoeléctrico y la velocidad de la bomba y/o la presión de la bomba. La placa de circuito puede enviar señales adicionalmente y/o recibir señales del cartucho, por ejemplo, en relación con las instrucciones y detalles sobre el tipo de fluido, la información de dosificación, las tasas de dispersión y los tiempos de dispersión. La placa de circuito puede enviar señales hacia y/o recibir señales desde la bomba y/o el transductor piezoeléctrico con respecto a las señales enviadas y/o recibidas desde el cartucho. La inserción del cartucho y/o la activación del gatillo pueden generar señales desde y/o hacia la placa de circuito, la bomba y/o el transductor piezoeléctrico. La placa de circuito puede enviar señales adicionalmente y/o recibir señales de un controlador (no mostrado), por ejemplo, en relación con el funcionamiento y el estado del dispositivo. El controlador puede ser el mismo controlador o un controlador diferente que los controladores que pueden

controlar la funcionalidad de la bomba y el transductor piezoeléctrico. La placa de circuito puede enviar señales o recibir señales utilizando tecnologías inalámbricas integradas a instrumentos u operadores externos para ajustar la dosis, la velocidad de la bomba, la frecuencia de vibración y/o el voltaje del transductor piezoeléctrico, o para cualquier otro aspecto del funcionamiento del dispositivo con comentarios en tiempo real.

5  
10  
[0063] Como se ilustra en las FIGS. 4-6, la placa de circuito 50 está acoplada entre la fuente de alimentación 17 en el extremo proximal 50p de la placa y el transductor piezoeléctrico 30 y la bomba 40 en el extremo distal 50d de la placa, con el gatillo 13 acoplado entre ellos. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que la placa de circuito 50 se puede colocar en cualquier ubicación dentro o sobre la carcasa 10 en donde la placa de circuito 50 se puede acoplar a la fuente de alimentación 17, el transductor piezoeléctrico 30 y la bomba 40. La activación del gatillo 13 hará que la placa de circuito 50 active el transductor piezoeléctrico 30 y la bomba 40, y la desactivación del gatillo 13 causará que la placa de circuito 50 desactive el transductor piezoeléctrico 30 y la bomba 40.

15  
20  
[0064] En algunas realizaciones, la activación del disparador 13 puede causar una respuesta preprogramada de la placa de circuito 50. Por ejemplo, el cartucho 21 puede ser insertado en el dispositivo. Tras la inserción, el cartucho 21 puede enviar una señal de instrucción a la placa de circuito 50 que contiene instrucciones de dosificación con respecto al fluido contenido en el cartucho 21. En base a la señal de instrucción, la placa de circuito 50 puede enviar señales a la bomba 40 y al transductor piezoeléctrico 30 proporcionando la velocidad de bombeo y la frecuencia de vibración apropiadas para el fluido a administrar. Tras la activación del gatillo 13, la placa de circuito 50 puede provocar la administración del fluido de acuerdo con la señal de instrucción proporcionada. El circuito de junta 50 también puede ser configurado para activar o bien sólo el transductor piezoeléctrico 30 o simplemente la bomba 40.

25  
30  
[0065] Además, el dispositivo puede estar provisto además de sensores para detectar el movimiento y/o la orientación y/o la distancia del dispositivo desde tejido u otra entidad (como células en una placa o en pozos). Los sensores pueden enviar señales directamente y/o inalámbricamente a la placa de circuito y/o un controlador (no se muestra). La placa de circuito y/o el controlador pueden alterar la funcionalidad del dispositivo en función de las señales recibidas. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 13, se puede proporcionar un giroscopio 60 y un acelerómetro 61 dentro o sobre la carcasa 10 para enviar señales de orientación a la placa de circuito 50 y/o un controlador separado para permitir la determinación de una orientación del dispositivo. El giroscopio 60 y el acelerómetro 61 pueden estar ubicados en cualquier lugar dentro o sobre la carcasa 10. La placa de circuito 50 y/o el controlador pueden recibir y usar las señales de orientación, por ejemplo, desactivando el dispositivo hasta que el dispositivo esté en un orientación adecuada para el suministro de un fluido o alterar el caudal, la velocidad de la bomba y la frecuencia de vibración según la orientación del dispositivo.

35  
40  
[0066] Como otro ejemplo, el dispositivo puede incluir un sensor de distancia 62 posicionado en cualquier lugar de la carcasa 10. El sensor de distancia puede detectar la distancia del dispositivo a partir de un tejido de un paciente y puede enviar una señal de distancia (s) al circuito de placa 50 y/o el controlador. La placa de circuito 50 y/o el controlador pueden recibir y usar la(s) señal(es) de distancia desactivando el dispositivo hasta que el dispositivo esté dentro de un rango adecuado para la entrega de un fluido. Los sensores de distancia también se pueden configurar para interactuar con el cartucho.

45  
[0067] Otros componentes pueden ser añadidos al dispositivo, tal como un ventilador 63 acoplado en cualquier lugar de la carcasa 10 y capaz de tejido de secado antes de, durante y/o después de la administración de las gotas de fluido. Puede proporcionarse un sistema de enfriamiento y/o calentamiento 64 dentro y/o en la carcasa 10 capaz de calentar y/o enfriar el fluido y/o el tejido del paciente.

50  
55  
[0068] Se puede proporcionar luz ultravioleta (UV), luz blanca o un halógeno para gelificar las gotitas de fluido después de ser expulsado del transductor piezoeléctrico 30, después de haber sido expulsado de la bomba 40, y/o después de haber sido expulsado de la salida 16. Por ejemplo, un obturador y un LED UV 65 se pueden acoplar a la placa de circuito 50 y pueden exponer las gotitas de fluido a la luz UV durante períodos de tiempo variables a medida que las gotitas de fluido son expulsadas de la bomba 40 (como se muestra en la FIG. 13). El obturador y el LED UV se pueden colocar en cualquier lugar dentro o sobre la carcasa 10. En otro ejemplo, se pueden incluir luces LED para iluminar un sitio de entrega de destino. Además, se puede agregar luz azul o roja para diversos fines, incluido el aumento de la circulación sanguínea en el sitio o para uso antibacteriano.

60  
[0069] Un controlador para el suministro de corrientes eléctricas y/o acústicas y/o ondas ultrasónicas 66 puede estar acoplado a la placa de circuito 50, posicionado en la carcasa 10, y configurado para pasar corriente y/o ondas desde el dispositivo al tejido del paciente para aumentar la permeabilidad. El controlador también puede incluir una función de temporización, como un temporizador que controla la duración, el patrón, la duración, etc. de la entrega desde el dispositivo, por ejemplo, un temporizador para la entrega durante un período de tiempo determinado.

65  
[0070] Una cámara 67 puede estar acoplado a la placa de circuito 50 y se coloca en cualquier lugar de la carcasa 10 para permitir que un usuario para controlar un sitio de tratamiento de tejido y asegurar una ubicación deseada en el tejido de la paciente fue tratado mientras que el tratamiento está en curso. La cámara 67 se puede configurar para transmitir información de forma inalámbrica a un operador o dispositivo externo.

[0071] En uso, como se ilustra en la FIG. 14, se introduce un fluido en el depósito 20 dentro de la carcasa 10. El fluido fluye desde el depósito 20 y contra el transductor piezoeléctrico 30 y la placa piezoeléctrica 31. La salida 16 de la carcasa 10 puede colocarse dentro de una cierta distancia de un tejido 70 de un paciente, y el dispositivo 1 no necesita contactar con el tejido. La salida 16 también está posicionada para hacer que el fluido fluya a través de la entrada 41 y la salida 42 de la bomba 40. La activación del interruptor 13 puede hacer que el transductor piezoeléctrico 30 y/o la bomba 40 se activen y pueden expulsar el fluido como gotas de fluido desde la salida 16 de la carcasa 10. El fluido expulsado desde la salida 16 de la carcasa 10 será arrastrado hacia la entrada 41 de la bomba 40 y expulsado desde la salida 42 hacia una trayectoria de las gotitas de fluido desde la salida 16 de la carcasa 10, haciendo que las gotas de fluido expulsadas colisionen y se rompan más. El fluido penetrará en el tejido 70 de un paciente, y debido al tamaño de las partículas, el fluido puede penetrar en el tejido por una profundidad de al menos aproximadamente 1 cm. El tejido 70 se usa en el presente documento como un objetivo de entrega de ejemplo, pero se puede usar una variedad de objetivos de entrega, tal como una capa de células.

[0072] En el presente documento se proporcionan resultados de prueba ejemplares, incluyendo datos del mundo real obtenidos utilizando un dispositivo como se describe aquí. Los siguientes ejemplos deben considerarse ilustrativos y de ninguna manera limitativos de la invención.

#### Resultados de prueba ejemplares nº 1:

[0073] Un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 se usó en una prueba junto con un aerosol estándar generado usando solo el transductor piezoeléctrico para comparar la penetración de tinte entre el dispositivo y el aerosol. Se usó una mezcla de agua y colorante azul brillante con un peso molecular de 792 Daltons para probar la penetración. Tanto el aerosol como el dispositivo se mantuvieron a 1 cm de distancia de la piel, y la solución se roció sobre tejido cubierto de piel de pollo y cerdo. Se cortaron la piel y el tejido y se midió la penetración del tinte. Se demostró que la pulverización del aerosol no penetró ninguna de las pieles de los animales a ninguna profundidad notable. Sin embargo, usando el dispositivo, se observó una penetración uniforme a una profundidad de 1 cm para el tejido porcino y una profundidad de 1,23 cm para el tejido de pollo, como se muestra en la FIG. 15. Estos resultados muestran que las drogas con un peso molecular de más de 500 Daltons pueden ser penetradas a través de la piel y el tejido blando usando un dispositivo. Entre un rango de 500 a 800 Daltons, hay una serie de antibióticos, como los que se usan para tratar las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Un ejemplo es la ceftarolina, que es un antibiótico para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Como se muestra en la FIG. 16, el tamaño molecular de la ceftarolina cae por debajo del tamaño molecular del tinte azul, mientras que el aerosol tópico tiene una capacidad limitada para entregar moléculas con un tamaño molecular superior a 500 Daltons a cualquier profundidad notable. Por lo tanto, el dispositivo puede tener éxito en la administración de ceftarolina a una profundidad significativa dentro de un tejido de un paciente. Además, aunque esta prueba logró la penetración de moléculas grandes de más de 1 cm de profundidad en el tejido, esta profundidad requerida puede variar según la naturaleza de la condición de la piel o la región del cuerpo diana. Por lo tanto, el método de entrega puede diseñarse para optimizar la profundidad de entrega en función de los requisitos clínicos.

#### Resultados de prueba ejemplares nº 2:

[0074] En un ejemplo adicional, se demostró que los antibióticos que pasan a través de un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 retuvo su función nativa contra las bacterias, como se muestra en la FIG. 17. La inhibición de la cepa bacteriana *E. Coli* DH5- $\alpha$  con antibióticos disueltos en agua desionizada se probó pasando los antibióticos y el agua a través del dispositivo. Los tres antibióticos probados fueron azitromicina (5 mg/ml), vancomicina (15 mg/ml) y estreptomina (20 mg/ml). Como control positivo, se probaron los mismos antibióticos (que no pasaron por el dispositivo). Los controles adicionales incluyeron agua desionizada y agua desionizada que pasó a través del dispositivo. Después de la adición de 100  $\mu$ l de antibióticos o agua desionizada a 8 ml de caldo LB, se añadieron 100  $\mu$ l de reserva bacteriana a 0,5 OD a 600 nm. El experimento se realizó con 4 réplicas biológicas y 3 réplicas técnicas, proporcionando un tamaño de muestra de  $n = 12$ . Las muestras se incubaron a 37°C y 200 RPM en un agitador durante 6 horas y luego se midió la densidad óptica a 600 nm en un espectrofotómetro. Todos los antibióticos conservaron su función nativa después de pasar a través del dispositivo, y no hubo disminución en la inhibición bacteriana debido al paso a través del dispositivo. El agua desionizada que pasó a través del dispositivo no tuvo efectos antibacterianos, lo que indica que el dispositivo en sí no induce inhibición bacteriana. FIG. 17 muestra los datos para azitromicina con OD finales normalizados en relación con los OD de punto de partida para mostrar la cantidad de crecimiento a lo largo del tiempo. Del mismo modo, la vancomicina y la estreptomina conservaron su función nativa después de pasar por el dispositivo.

#### Resultados de prueba ejemplares nº 3:

[0075] En todavía otro experimento, se exploró la capacidad de un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 para permitir una penetración profunda en comparación con un aerosol estándar. El agua se alimentó al depósito del dispositivo y se recogió después de la aerosolización estándar por el transductor piezoeléctrico solo o después de pasar a través del dispositivo 1 con la bomba en un baño que contenía aceite mineral ligero (Sigma) con 1,5% (v/v) Span-80 (Sigma) como estabilizador que evitaría la coalescencia de las gotas al contacto. Las emulsiones se pipetearon luego sobre un cubreobjetos y se observaron usando microscopía de campo claro con

un aumento de 4X. Como se muestra en la FIG. 18, las gotas de fluido que pasaron a través del dispositivo con la bomba fueron en promedio más pequeñas en un factor de diez que las producidas usando la aerosolización estándar.

Resultados de prueba ejemplares nº 4:

**[0076]** En otro experimento, la capacidad de un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 para realizar la administración transdérmica de fármacos se comparó con un aerosol comercial diseñado para tratar heridas menores de la piel y la aplicación tópica con la mano humana (como al aplicar una loción). Los métodos de entrega se utilizaron para "interrumpir" una gota de colorante alimentario que se encuentra en un baño de aceite mineral. Como se ilustra en la FIG. 19, el único método de entrega que dejó la gota intacta fue el dispositivo, mientras que el aerosol comercial y la difusión con las manos distribuyeron ampliamente el colorante alimentario. En un experimento similar, la distribución del colorante alimentario se comparó después de salir de un piezo versus después de salir del dispositivo. Como se ilustra en la FIG. 20, el piezo condujo a una distribución desigual, mientras que el dispositivo proporcionó una distribución uniforme y más concentrada sobre el área administrada. Los resultados de ambos estudios sugieren que el dispositivo proporciona una fuerza significativamente menor que los enfoques existentes para el suministro transdérmico, mientras que es más nivelado y uniforme, lo que sugiere que el dispositivo es muy adecuado para el suministro transdérmico de fármacos porque el dispositivo tiene baja presión y causa poco o ningún daño en la piel.

Resultados de prueba ejemplares nº 5:

**[0077]** Otro experimento se realizó para examinar los resultados de la entrega de un péptido de cicatrización de heridas. Como se ilustra en la FIG. 21, un péptido de curación de heridas, NP-6A (780 DA) fue entregado por un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 en una lesión en un modelo de rata diabética (ZDF). El péptido (en solución salina estéril) se suministró a través del dispositivo a una concentración de 300 nM diariamente durante 5 días. Como se ve en la FIG. 21, la herida tratada con el péptido mostró una curación mucho mayor que la herida no tratada, lo que ilustra que la funcionalidad del péptido se retuvo incluso después de ser administrada a través del dispositivo. El experimento se repitió en ratas hembras magras sanas (Zucker Lean) con un golpe de piel estandarizado donde se observó una mejora del 43% en ratas tratadas con un péptido terapéutico administrado a través del dispositivo. Después de 4 días de tratamiento, la herida no tratada tenía un promedio de aproximadamente 19,16 mm<sup>2</sup> de tamaño de la herida (2,00 mm<sup>2</sup> STD) en comparación con un promedio de aproximadamente 11,36 mm<sup>2</sup> de tamaño de la herida (2,77 mm<sup>2</sup> STD) en ratas tratadas con el péptido NP-6A entregado a través del dispositivo. Los resultados de los estudios muestran que los fármacos peptídicos entregados a través del dispositivo conservan su funcionalidad farmacológica, el suministro a través del dispositivo no causa una alteración cutánea mínima o muy mínima, que es crucial para la exención del tratamiento, y que los fármacos grandes pueden administrarse eficazmente en la piel a través del dispositivo, por ejemplo, mediante la administración segura de péptidos grandes en las heridas.

Resultados de prueba ejemplares nº 6:

**[0078]** En todavía otro experimento, 4 sujetos humanos voluntarios a los que se les roció alrededor de 50 µl de agua destilada estéril en sus manos y cuyos niveles de hidratación fueron medidos con un dispositivo Corneómetro CM825. La piel fue inspeccionada visualmente por cualquier decoloración en el momento del estudio y después de 24 horas, y la comodidad del sujeto fue evaluada y autoinformada. Se usó un bolígrafo para dibujar círculos que denotan un sitio de entrega (que tiene un diámetro de círculo de aproximadamente 1,5 cm) en el dorso de las manos derecha e izquierda. La hidratación en las regiones circundadas para las manos derecha e izquierda se evaluó al principio con un Corneómetro CM 825. Se usó un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 durante aproximadamente 30 segundos para suministrar aproximadamente 50 µl de agua estéril a la mano izquierda de cada sujeto. Después de aproximadamente 5 segundos de descanso, la mano se secó con un pañuelo. Se aplicaron tópicamente alrededor de 100 µl de agua estéril en la parte posterior de la mano derecha de cada sujeto en la región circundada y se extendió para cubrir esa área. Después de aproximadamente 5 segundos de descanso, esa mano se secó con un pañuelo. Como se ilustra en la FIG. 22, el Corneómetro CM 825 se utilizó para evaluar y registrar la hidratación después de la administración a ambas manos. Ningún sujeto informó molestias o decoloración al experimentar el dispositivo en el momento de la administración o después de un seguimiento de 24 horas. Los sujetos describieron la administración a través del dispositivo como una neblina ligeramente fría. Después de 1 hora y después de 2 horas, el sujeto 3 se volvió a evaluar con el Corneómetro CM 825, y los resultados se ilustran en la TABLA 1 a continuación.

TABLA 1

Tiempo y actividad	Hidratación por gotas	Hidratación tópica
1 hora: en reposos	58% mejora con respecto al inicio de la hidratación	0% mejora (retorno a hidratación al inicio)
2 horas: había consumido y vasos de agua	55% mejora con respecto al inicio de la hidratación (suponemos que esto se debe parcialmente al consumo de alimentos y agua)	11% mejora con respecto a la línea de base (suponemos que esto se debe parcialmente al consumo de alimentos y agua)

[0079] Los resultados de estos estudios demuestran que se suministró significativamente más agua tanto en la piel joven (26 años) como en la madura (51 años) cuando se usa el dispositivo en comparación con la aplicación tópica. Además, el seguimiento con el Sujeto 3 indicó que, una vez que se administra agua usando el dispositivo, el agua permanece localizada en ese sitio y no se evapora rápidamente en comparación con la administración tópica.

[0080] El análisis de los experimentos aclara un mecanismo probable para el comportamiento de las gotas de fluido en el dispositivo. Las gotas de fluido se expulsan del dispositivo en un régimen turbulento con un alto número de Weber. El número de Weber compara el efecto de la inercia con la tensión superficial, lo que resulta en un alto número de Weber, lo que significa que las fuerzas de inercia dominan en relación con la tensión superficial y dictan el comportamiento de la colisión de gotas de fluido. Los fluidos que entran en contacto con el dispositivo pueden ser absorbidos por la bomba donde se rompen las gotas debido a este régimen de fluidos, en lugar de formarse en una sola corriente o chorro. La ruptura de las gotas dentro de la bomba conduce a la formación de gotas de líquido significativamente más pequeñas que también tienen mayor velocidad y pueden penetrar en la piel en lugar de formar un depósito en la superficie de la piel. Como se ilustra en la FIG. 23, los datos apoyan esta comprensión. Las gotas de fluido que emergen del dispositivo son significativamente más pequeñas que las formadas simplemente usando un aerosol de un cristal piezoeléctrico y retienen la velocidad y la elasticidad, permitiendo que las gotas de fluido del dispositivo penetren en la piel y el tejido blando.

Cálculo del Número Weber:

[0081] El Número Weber es un número adimensional que compara el efecto relativo de fuerzas de inercia a la superficie de las fuerzas de tensión. A números más altos de Weber, la formación y ruptura de las gotas de fluido es el mecanismo prominente que determina el tamaño y la distribución de las gotas de fluido.

[0082] Las fuerzas de inercia escalarán como aproximadamente  $\rho U^2 l$ , mientras que las fuerzas de superficie escalarán como aproximadamente  $\sigma l$ .  $\rho$  es la densidad del fluido ( $\text{kg/m}^3$ ).  $U$  es la velocidad ( $\text{m/s}$ ).  $l$  es la longitud característica (típicamente el diámetro de la gota de fluido) ( $\text{m}$ ).  $\sigma$  es la tensión superficial ( $\text{N/m}$ ).

[0083] Normalmente, la escala de longitud sobre la cual la inercia y la tensión superficial actúan sobre las gotas de fluido es la misma, por lo que el número de Weber puede escribirse como (y la relación sale como):

$$We = \frac{\rho U^2 l}{\sigma}$$

[0084] La determinación del número de Weber aquí considerado agua en aerosol a través de un sistema presurizado a temperatura ambiente con los siguientes parámetros experimentales:

$$\rho = \text{aproximadamente } 1000 \text{ kg/m}^3$$

$$U = \text{aproximadamente } 3,75 \text{ m/s}$$

$$l = \text{aproximadamente } 50\text{E-}5 \text{ m}$$

$$\sigma = \text{aproximadamente } 0,072 \text{ kg/s}^2$$

[0085] El tamaño de una gotita de fluido puede variar entre 1 y 1000  $\mu\text{m}$ .

[0086] En base a estos parámetros, se estima que el número de Weber en este documento es de aproximadamente 10 a 100, lo que da como resultado un régimen en donde debería producirse una ruptura significativa de la gota de fluido en caso de colisión. Para que se produzca la ruptura de las gotas, el número de Weber debe exceder al menos 1 porque la inercia dominará sobre la tensión superficial. Se estima que un número de Weber de entre 10 y 50 proporcionará los efectos de enfoque y ruptura de gotas suficientes para mejorar la penetración de las moléculas en el tejido o las células

Resultados de prueba ejemplares nº 7:

5 [0087] En otro experimento, se verificó que los péptidos que pasan a través de un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 no se rompa ni se dañe. La solución NP-6A (768,3 Da) antes y después de pasar a través del dispositivo se sometió a análisis MALDI TOF-TOF MS. Los espectros de MS de las muestras se adquirieron en un rango de masa de 700 a 1000 m/z (con una "masa de enfoque de 800 m/z). Los espectros de MS, 5000 disparos láser, se sumaron a los sub-espectros (50 disparos de láser x 100 en toda la muestra). Como se ilustra en la FIG. 24, el espectro de muestras MALDI-TOF MS mostró que el pico de péptido más abundante en la solución NP-6A antes y después de pasar por el dispositivo fue de 768,3 Da, lo que indica que el dispositivo no induce ninguna degradación significativa del péptido.

Resultados de prueba ejemplares nº 8:

15 [0088] En otro experimento, el vector p-MIR-GFP en solución acuosa (10 µg en 500 µl, 3.400 kDa en tamaño) fue administrado usando un dispositivo que tiene una configuración como se describe en las FIGS. 1-14 en una monocapa de células H9C2, y se detectó una señal fluorescente verde después de 72 horas de incubación usando un microscopio invertido Leica DMI4000B usando una cámara CCD. En comparación con la administración usando un reactivo de transfección química disponible comercialmente, lipofectamina, el suministro del dispositivo resultó en menos toxicidad celular y una eficiencia de suministro comparable, como se ilustra en la FIG. 25.

20 [0089] Los dispositivos descritos en esta memoria pueden ser diseñados para ser desechados después de un solo uso, o pueden ser diseñados para ser utilizados múltiples veces. En cualquier caso, sin embargo, el dispositivo puede reacondicionarse para su reutilización después de al menos un uso. El reacondicionamiento puede incluir cualquier combinación de los pasos de desensamblaje del dispositivo, seguido de la limpieza o reemplazo de piezas particulares, y el reensamblaje posterior. En particular, el dispositivo se puede desmontar, y cualquier número de piezas o partes particulares del dispositivo se puede reemplazar o quitar selectivamente en cualquier combinación. Tras la limpieza y/o reemplazo de partes particulares, el dispositivo se puede volver a ensamblar para su uso posterior en un centro de reacondicionamiento o por un equipo quirúrgico inmediatamente antes de un procedimiento quirúrgico. Un experto en la materia apreciará que el reacondicionamiento de un dispositivo puede utilizar una variedad de técnicas para desmontaje, limpieza/reemplazo y reensamblaje. El uso de tales técnicas, y el dispositivo reacondicionado resultante, están todos dentro del alcance de la presente solicitud.

35 [0090] Un experto en la técnica apreciará otras características y ventajas de la invención basada en las formas de realización descritas anteriormente. De acuerdo con esto, la invención no está limitada por lo que se ha mostrado y descrito particularmente, excepto como se indica en las reivindicaciones adjuntas.

40

45

50

55

60

65



**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de suministro de fluido, que comprende:

5 una carcasa (10), un vaporizador de fluido (30) dispuesto dentro de la carcasa (10) y configurado para recibir fluido y producir una neblina de aerosol de partículas líquidas del fluido, teniendo la carcasa (10) una salida (16) formada allí y posicionada de tal manera que el vaporizador de fluido (30) puede expulsar la niebla de aerosol de la carcasa (10) a través de la salida (16), y una bomba (40) configurada para acelerar la niebla de aerosol producida por el vaporizador de fluido, **caracterizado porque** la bomba (40) tiene un puerto de entrada (41) y un puerto de salida (42), estando los puertos de entrada y salida de la bomba (41, 42) adyacentes a la salida (16) en la carcasa (10), la bomba (4) está configurada para atraer y acelerar la niebla de aerosol después de que la niebla de aerosol pasa a través de la salida (16) en la carcasa (10), y el puerto de salida (42) está configurado para expulsar la neblina de aerosol a partir de la misma en una trayectoria de la neblina de aerosol expulsada de la carcasa (10) por el vaporizador de fluido (30).

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el vaporizador de fluido (30) comprende un transductor piezoeléctrico.

3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la carcasa (10) tiene un depósito de retención de fluido (20) y el vaporizador de fluido (30) está configurado para recibir fluido del depósito (20).

4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde los puertos de entrada y salida de fluido (41, 42) de la bomba (40) se extienden sustancialmente paralelos entre sí y se extienden transversalmente a un eje longitudinal central de la salida (16) en la carcasa (10).

5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la bomba (40) comprende una bomba de diafragma.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la bomba (40) incluye un ventilador axial.

7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la carcasa (10) incluye un interruptor de activación (13) acoplado electrónicamente al vaporizador de fluido (30) y la bomba (40), opcionalmente en donde la carcasa (10) incluye una fuente de energía (17)) para suministrar energía al vaporizador de fluido (30) y la bomba (40).

8. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un cartucho (21) acoplable de manera desmontable a la carcasa (10) y configurado para suministrar fluido a la carcasa (10).

9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde el cartucho (21) está configurado para proporcionar al menos una de una instrucción de dosificación o instrucciones de temporización al dispositivo (1) que incluye una velocidad de bomba seleccionada de la bomba (40) y una frecuencia seleccionada de vibración del vaporizador de fluido para el fluido, opcionalmente en donde el dispositivo (1) está configurado para no funcionar a menos que el cartucho (21) esté acoplado a la carcasa (10).

10. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde la carcasa (10) incluye un interruptor de activación (13) que está acoplado electrónicamente al vaporizador de fluido (30) y la bomba (40) y que está configurado para activar simultáneamente el vaporizador de fluido (30) y la bomba (40) según las instrucciones de dosificación del cartucho (21).

11. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un controlador (50) dispuesto en la carcasa (10) y configurado para alterar una frecuencia del vaporizador de fluido (30) y al menos una velocidad de la bomba de la bomba (40) y una duración de la operación del dispositivo.

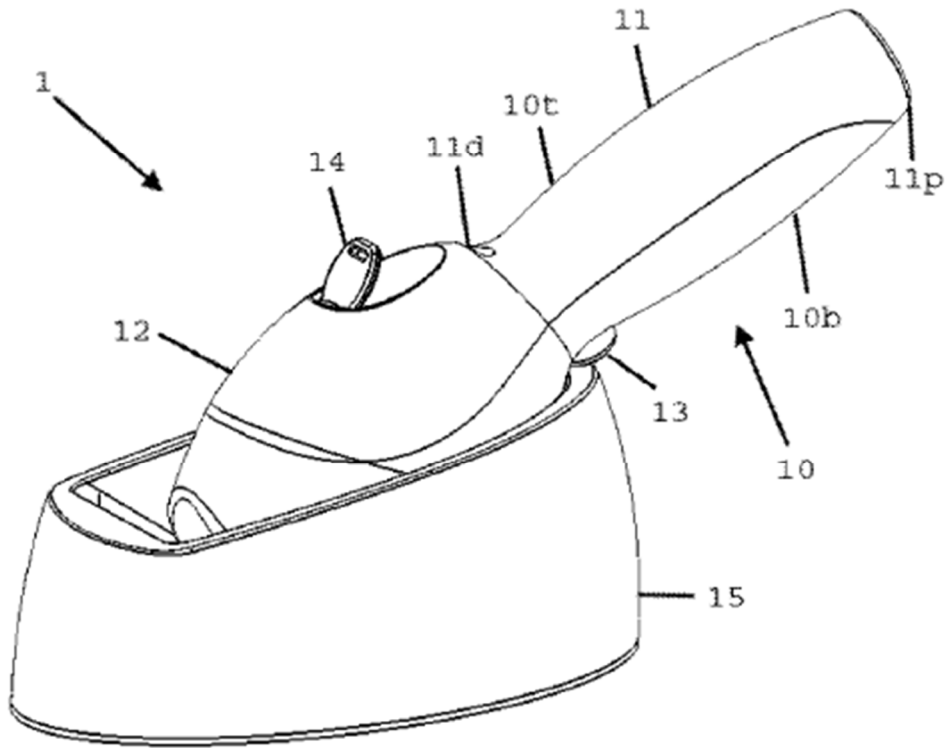
12. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un sensor (62) dispuesto en la carcasa (10) y configurado para determinar una distancia desde el dispositivo (1) hasta la piel de un paciente.

13. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un fluido que incluye al menos uno de un ADN, proteína, virus, fago, bacterias, ARN, ARNm, ARNm<sub>i</sub>, aptámero, ARN estabilizado, ARNi, ARNsi, productos químicos, moléculas pequeñas y un plásmido.

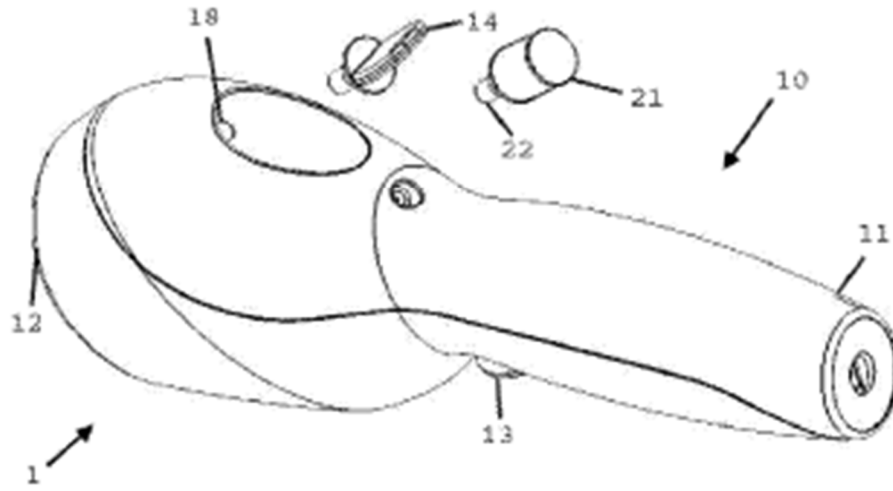
14. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la niebla de aerosol está configurada para al menos una de inhalación, administración ocular, administración intraaural, administración rectal, administración oral, y administración vaginal.

15. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la niebla de aerosol está configurada para al menos una de administración intracelular, intranuclear, intratisular, administración intraplanta, administración polimérica y administración de estructura de proteína.

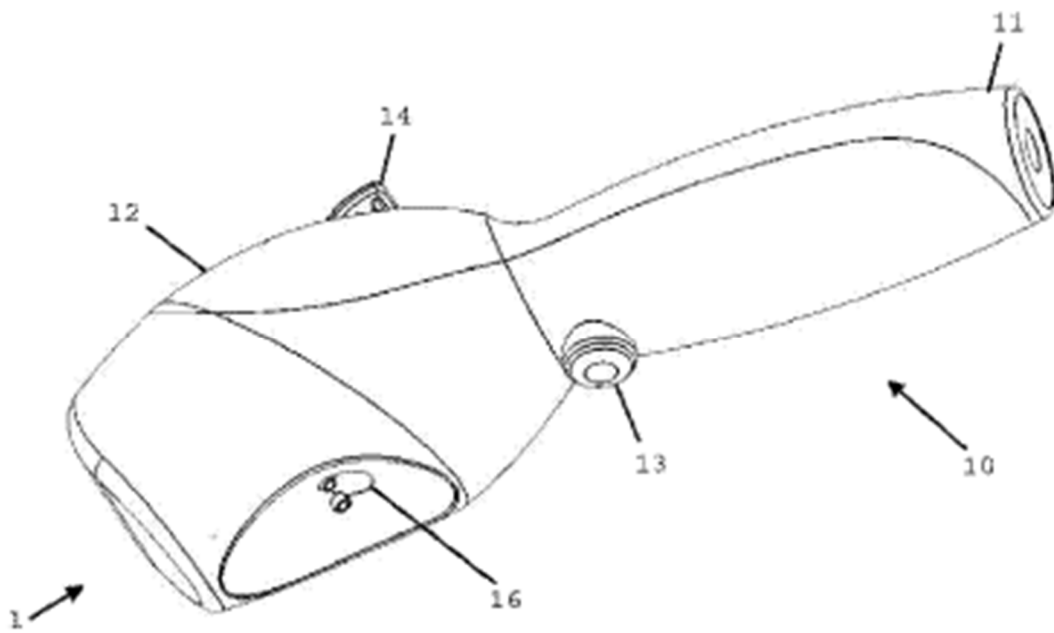
**FIG. 1**



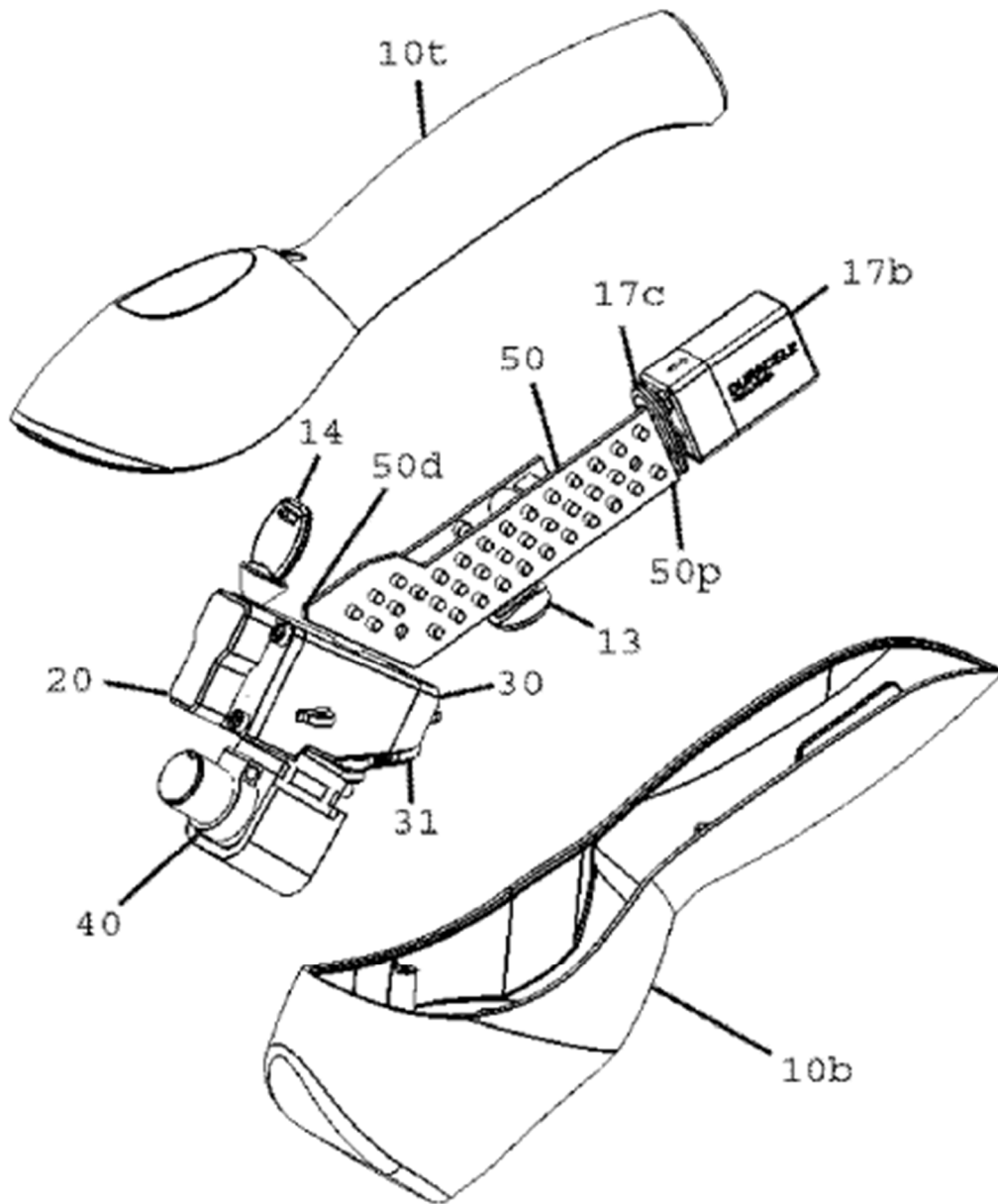
**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**

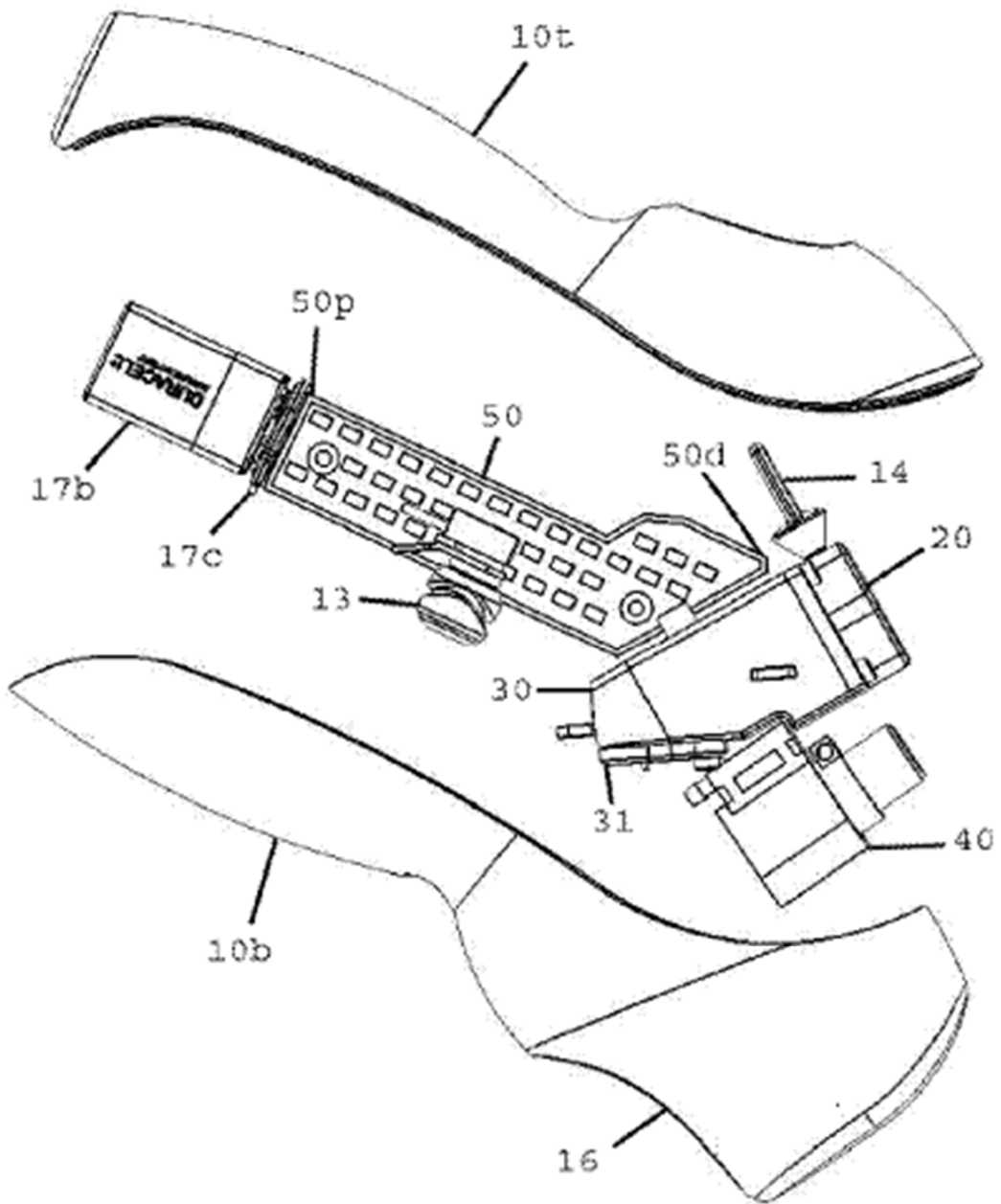
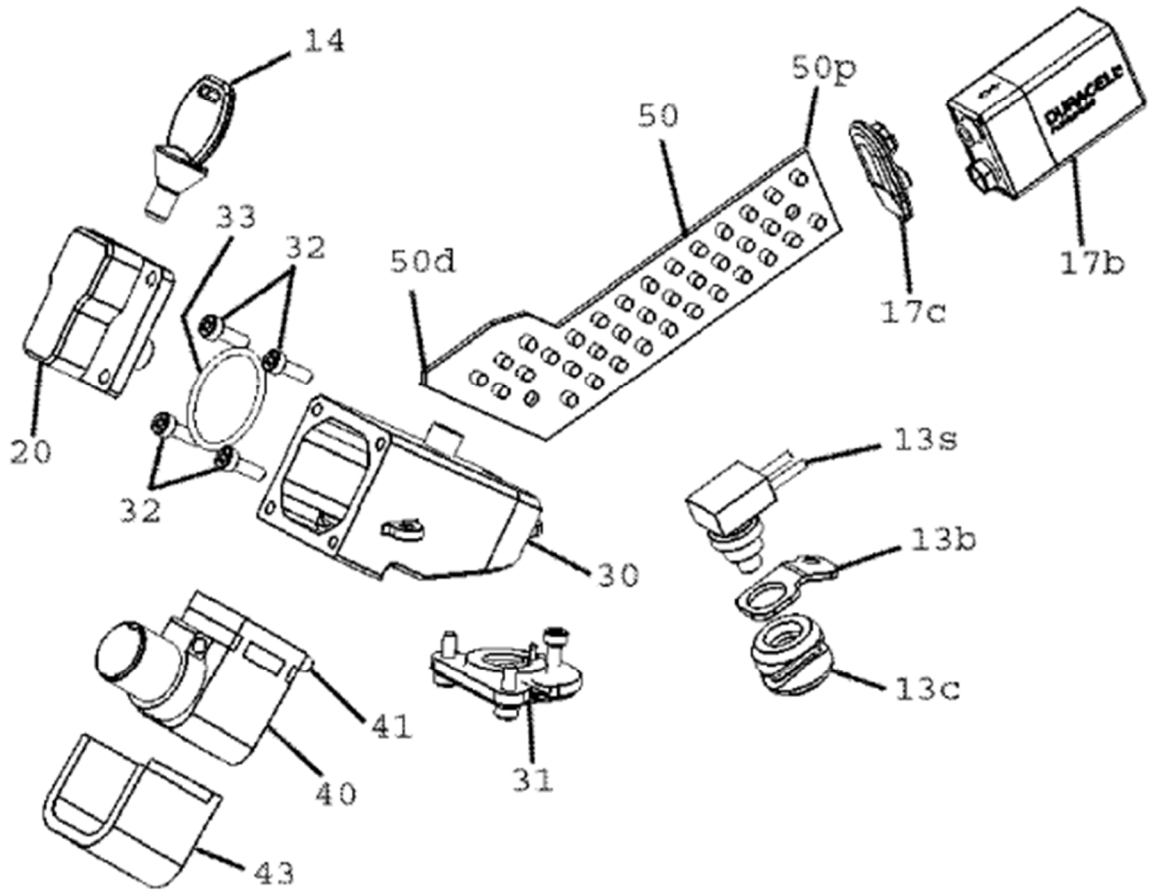
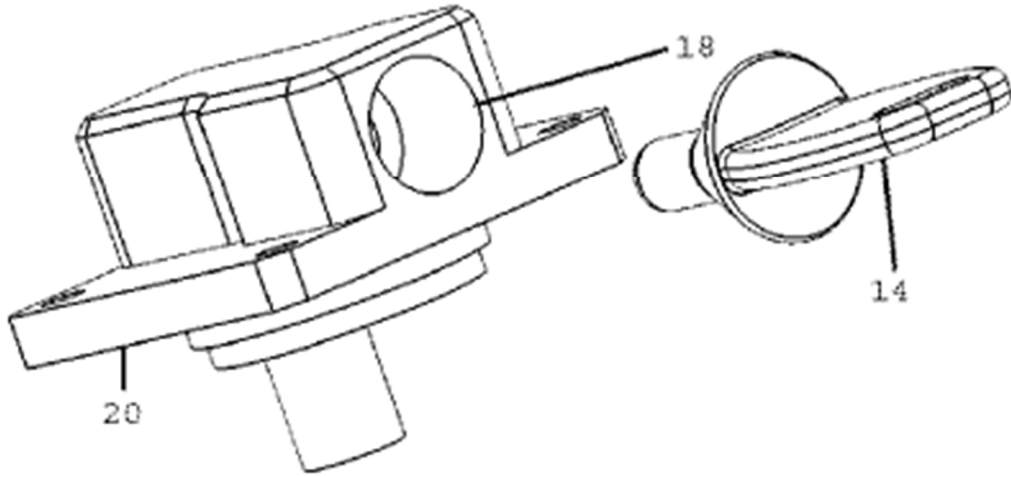


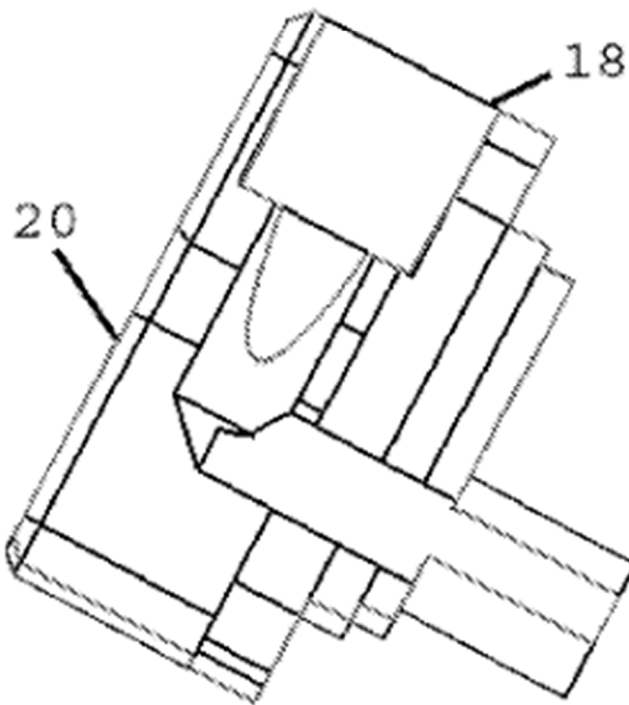
FIG. 6



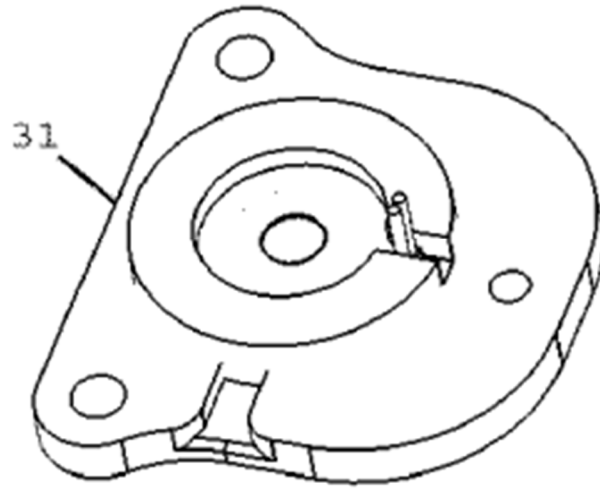
**FIG. 7**



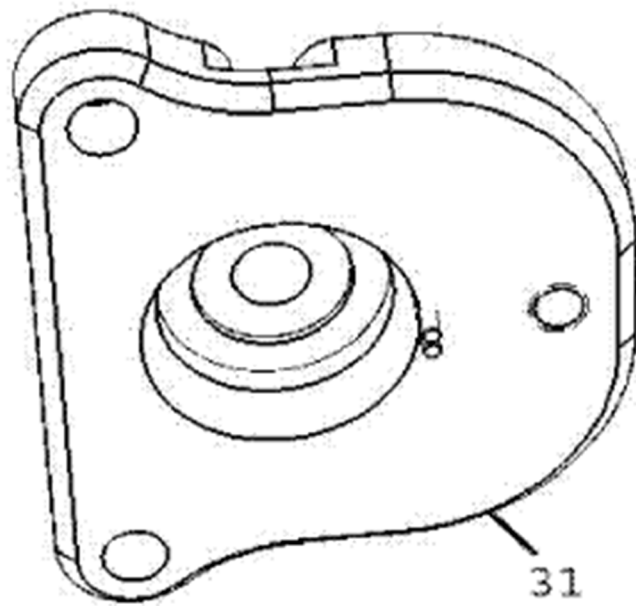
**FIG. 8**



**FIG. 9**

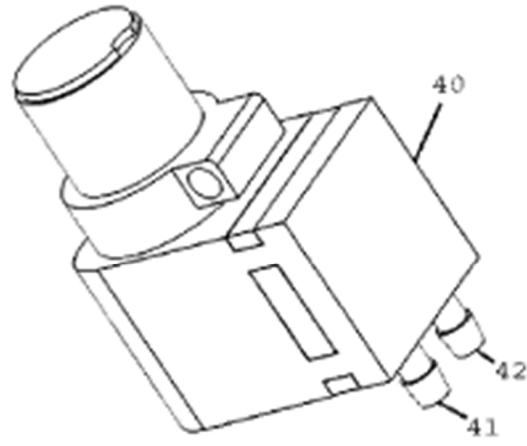


**FIG. 10**





**FIG. 11**



**FIG. 12**

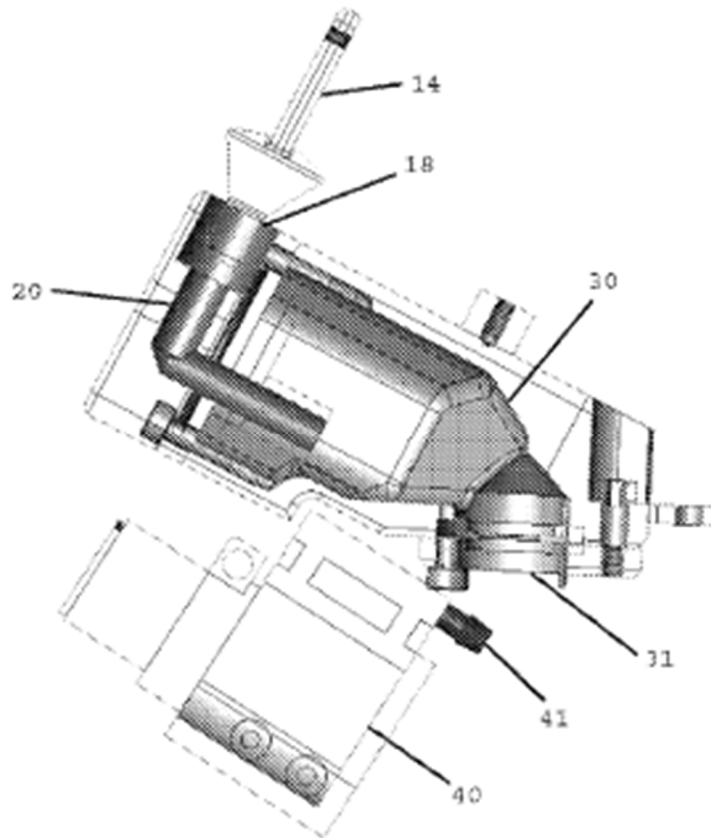


FIG. 13

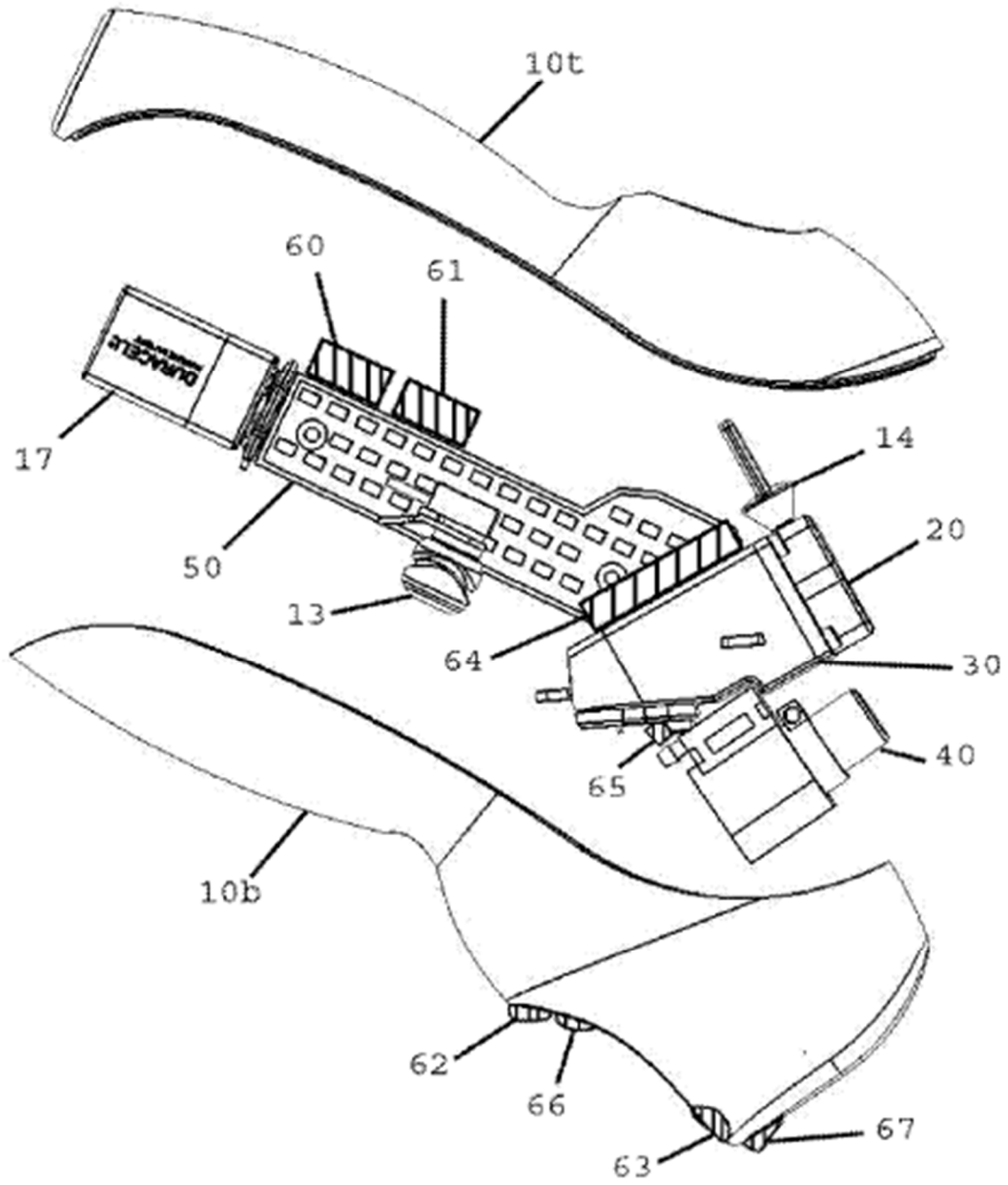
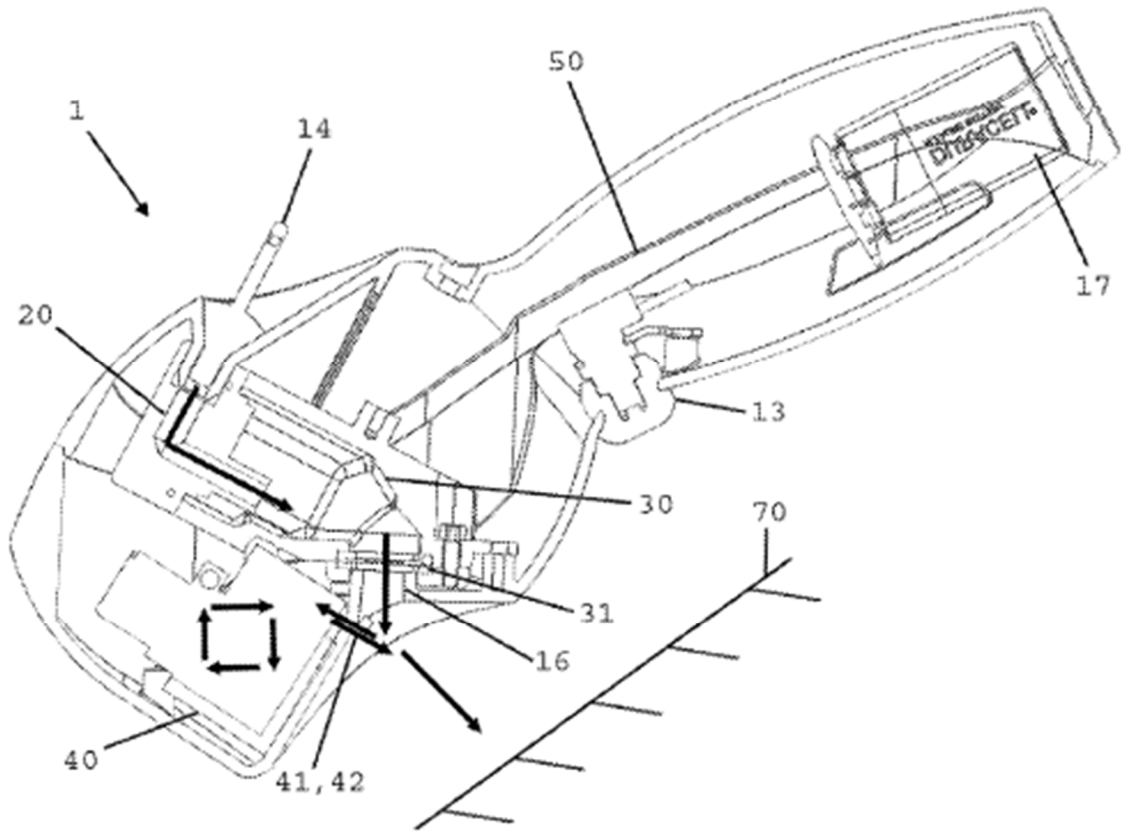
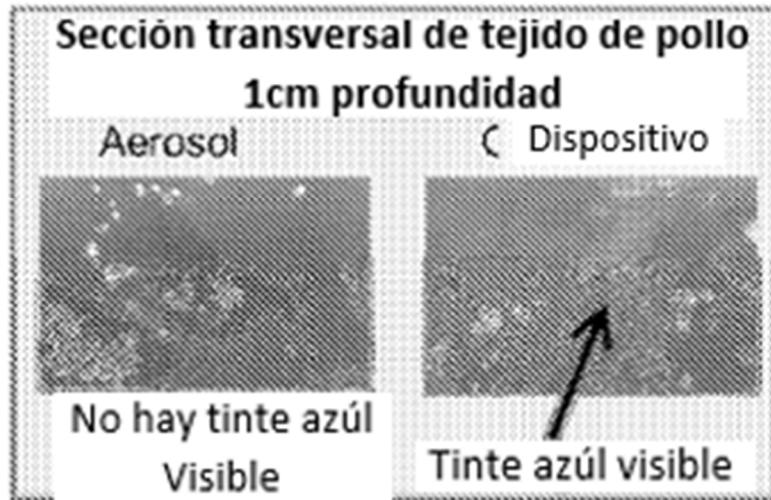


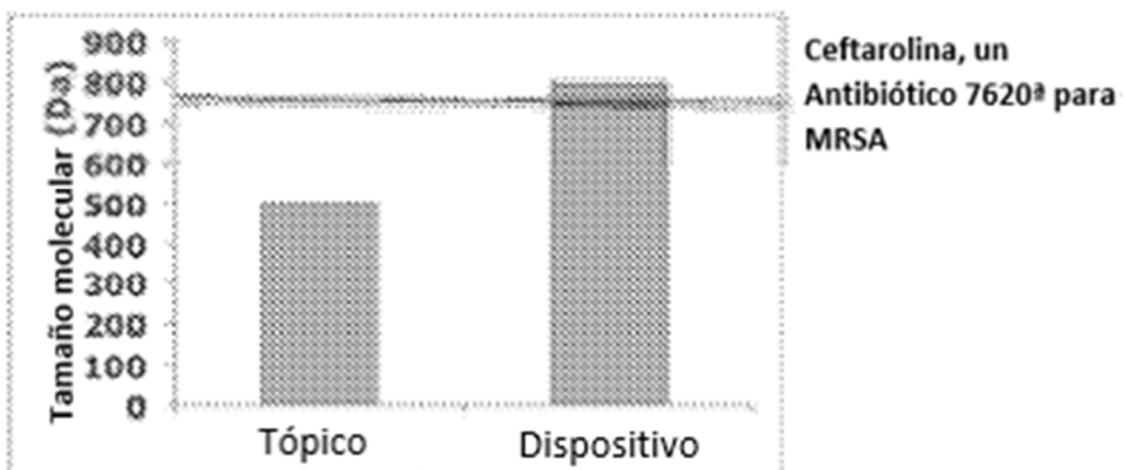
FIG. 14



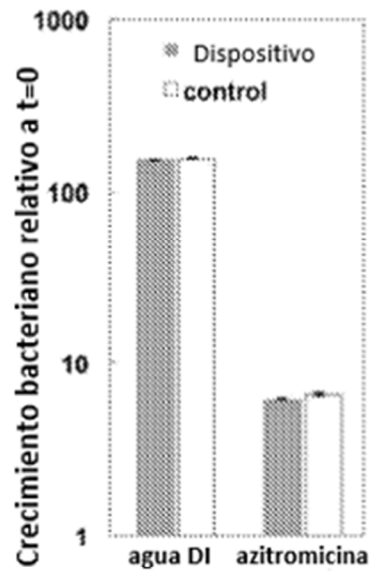
**FIG. 15**



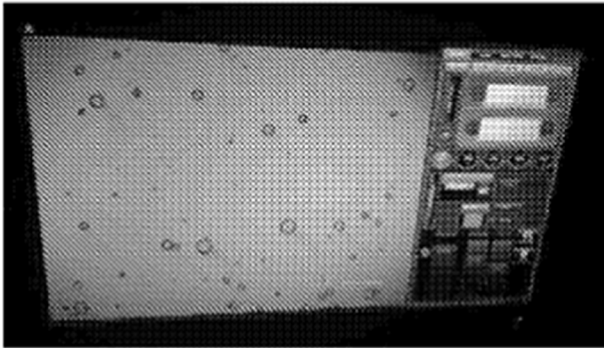
**FIG. 16**



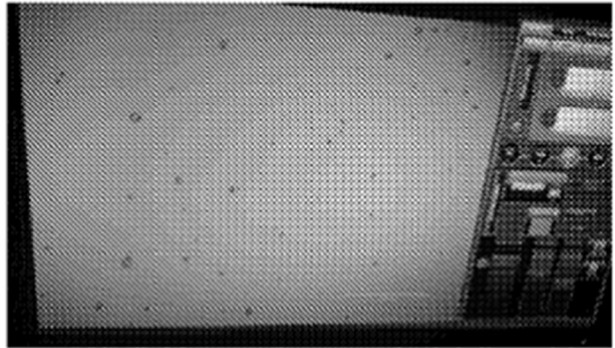
**FIG. 17**



**FIG. 18**

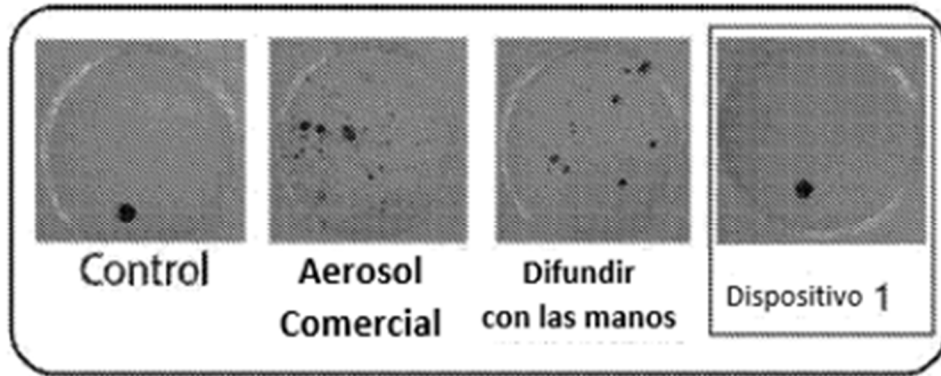


**Gotas de fluido creadas por aerosolización  
Mediante un transductor piezoeléctrico**

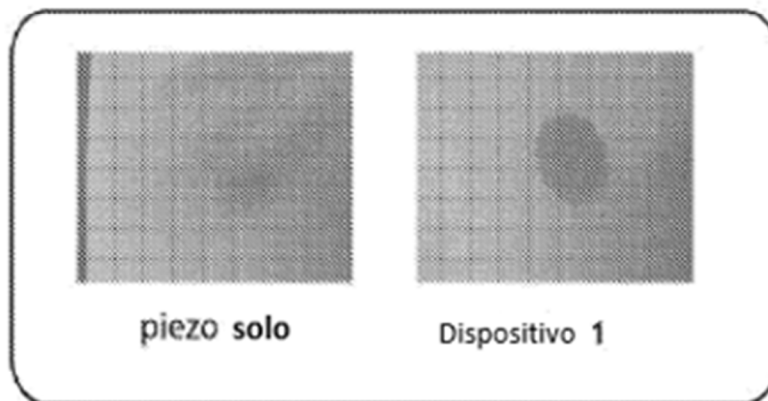


**Gotas de fluido pasadas a través del dispositivo**

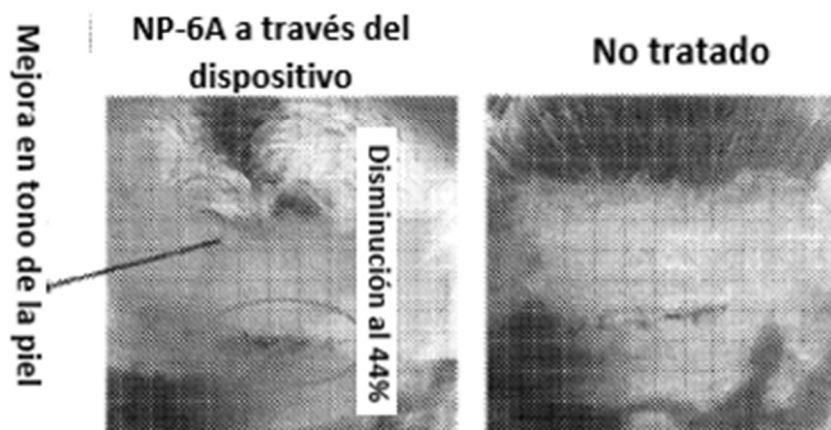
**FIG. 19**



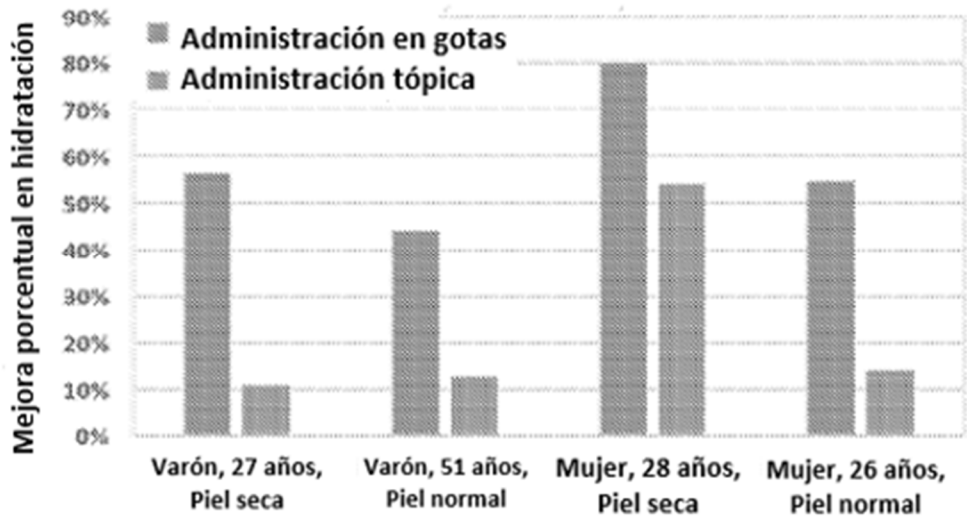
**FIG. 20**



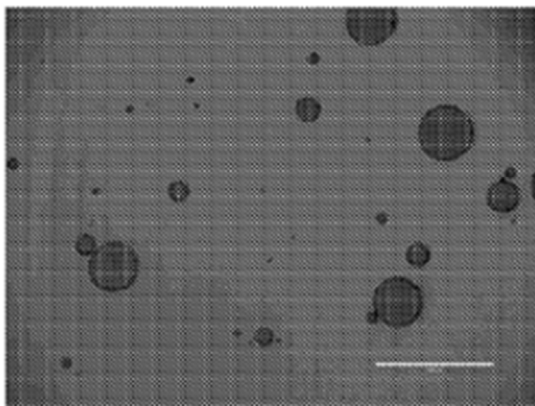
**FIG. 21**



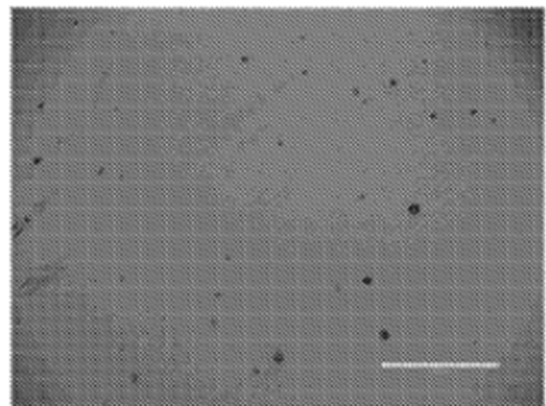
**FIG. 22**



**FIG. 23**

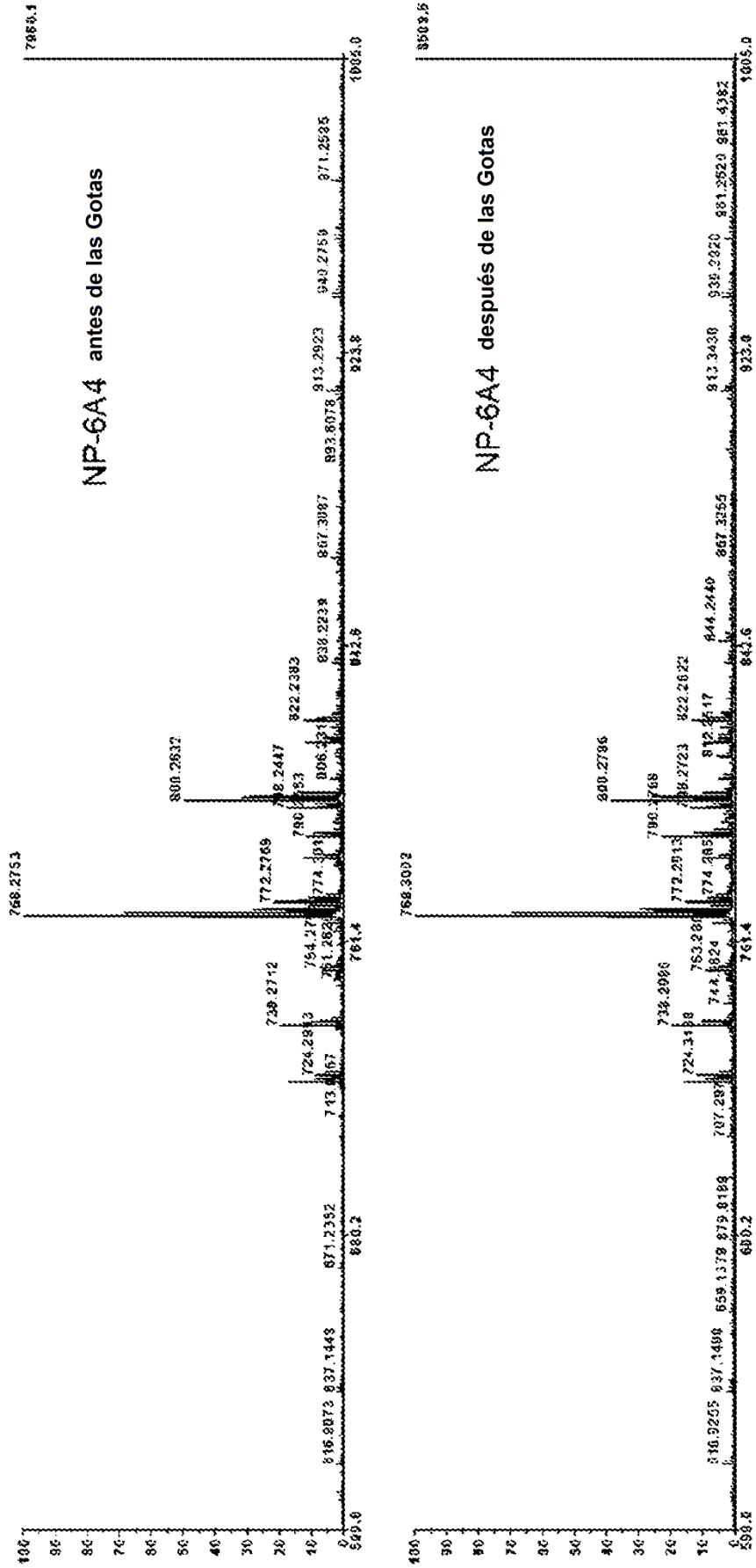


Gotas de fluido generadas por un aerosol estándar



Gotas de fluido generadas por un dispositivo

FIG. 24





*FIG. 25*

