



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 657**

51 Int. Cl.:  
**A61M 37/00** (2006.01)  
**A61B 5/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06111487 .2**  
96 Fecha de presentación : **22.05.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1695734**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Microagujas para la administración de fármacos mínimamente invasiva o para el muestreo diagnóstico.**

30 Prioridad: **13.06.2001 US 880377**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73 Titular/es: **Hospira, Inc.**  
**275 North Field Drive**  
**Lake Forest, Illinois 60045, US**

72 Inventor/es: **Cho, Steve, T.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Microagujas para la administración de fármacos mínimamente invasiva o para el muestreo diagnóstico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a un aparato usado para administrar fluido medicinal a un paciente, y a un procedimiento para fabricar dicho aparato, y más específicamente, a un aparato que comprende una matriz de microagujas para la administración transdérmica de un fluido medicinal a un paciente de un modo mínimamente  
10 invasivo, y a un procedimiento para fabricar el mismo.

**Antecedentes de la invención**

Hay muchas afecciones y procedimientos médicos en los que es necesario administrar un fármaco a un paciente a través de la barrera cutánea, o extraer una muestra de sangre o tejido de un paciente a través de la barrera cutánea. Para la administración transcutánea de un fluido medicinal a un paciente, lo que se utiliza más habitualmente es una jeringa con punta de aguja hipodérmica. Un segmento significativo de la población considera que recibir una inyección administrada con una aguja hipodérmica es una experiencia dolorosa y desagradable. Aunque la mayoría de los individuos necesitan recibir dichas inyecciones solo unas pocas veces durante el transcurso de su vida, aquellos  
15 que padecen afecciones médicas tales como diabetes requerirán inyecciones mucho más frecuentes.

El tamaño de la aguja usada con jeringas hipodérmicas habituales tiene típicamente una longitud de unos pocos milímetros. Estas agujas, a las que se hace referencia como macro-agujas, tienen un diámetro relativamente grande en comparación con el tamaño de una célula biológica. El dolor asociado a una aguja que perfora una capa dérmica está  
25 claramente relacionado con el diámetro de la aguja. En un intento de disminuir el nivel de dolor que experimenta un individuo cuando recibe una inyección, se ha investigado el uso de microagujas. Las microagujas pueden fabricarse con longitudes que posibiliten que se penetre la barrera cutánea de forma suficientemente profunda como para que se produzca la administración del fármaco, aunque no tan profunda como para estimular nervios que provoquen dolor y malestar.

Como alternativa a las macro-agujas, se han desarrollado microagujas que presentan un diámetro medido en micrómetros. El tamaño reducido disminuye el malestar y el dolor sobre el paciente. Las investigaciones han demostrado que las microsondas de silicio con secciones transversales del orden de decenas de micrómetros pueden penetrar en tejido vivo sin provocar un traumatismo significativo. ("A High-Yield IC-Compatible Multichannel Recording Array",  
30 de K. Najafi, K. D. Wise y T. Mochizuki, IEEE Micro Trans. on Electron Devices, vol. ED-32, págs. 1206 a 1211, julio de 1985).

Se han desarrollado varios tipos diferentes de microagujas. Se han usado pipetas de vidrio para fabricar microagujas con un diámetro de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Estas microagujas pueden formarse calentando una pipeta de vidrio de diámetro relativamente grande y estirando la pipeta hasta que su diámetro se reduzca a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Las  
40 microagujas de vidrio de este tamaño pueden usarse para inyectar y extraer fluidos de una única célula. No obstante, la técnica de estiramiento utilizada para producir la microaguja es bastante tosca, y es difícil controlar de forma exacta y reproducible el tamaño de una microaguja fabricada de este modo. Además, dichas microagujas son extremadamente frágiles.

La patente US n° 5.457.041 da a conocer una matriz de microagujas que se extiende hacia fuera desde un sustrato de soporte y que presenta unas partes de punta conformadas y dimensionadas tanto para actuar como vehículo de una sustancia biológicamente activa como para perforar y penetrar en células diana en un tejido, de modo que la sustancia biológica se transfiera desde la parte de punta y se deposite en las células diana. La matriz de microagujas se fabrica usando obleas de silicio y técnicas de ataque químico basadas en fotolitografía. El resultado es una matriz  
50 de microagujas sólidas. Cualquier sustancia biológicamente activa a administrar por estas agujas debe cargarse en las puntas de las microagujas para efectuar la administración. Dicha carga de las puntas no es eficaz para administrar una dosis medida de forma precisa de una sustancia biológicamente activa. Generalmente, las metodologías de tratamientos médicos que comprenden la inyección transdérmica de fármacos en un paciente requieren controlar de forma precisa la cantidad de fármaco administrado. La administración de cantidades demasiado pequeñas de un fármaco puede no producir el resultado deseado, y demasiado fármaco puede tener consecuencias graves, posiblemente incluso fatales. Por lo tanto, sería deseable proporcionar un sistema de administración de fármacos basado en microagujas que ofrezca un control mejor que este planteamiento de la técnica anterior, sobre la dosificación del fármaco administrado por las microagujas.  
55

La patente US n° 5.591.139 da a conocer un tipo diferente de microaguja basada en silicio. En lugar de producir una matriz de agujas que se extienden hacia fuera desde un sustrato, esta patente da a conocer la fabricación de una microaguja que se extiende paralela al plano de un sustrato de silicio. Usando una combinación de técnicas de máscaras y ataque químico, se forma una microaguja hueca, que comprende una región de interfaz y un vástago. Una carcasa que define un canal cerrado forma el vástago, que presenta orificios para permitir el movimiento de fluido. La  
60 región de interfaz comprende elementos de microcircuito que pueden usarse para proporcionar micro-calentadores, micro-detectores u otros micro-dispositivos en la microaguja. Aunque una microaguja que incorpora un paso para el fluido es extremadamente útil, el vástago de la microaguja dada a conocer en esta patente es relativamente delgado

y estrecho, y su rotura constituye un problema. Además, la incorporación de circuitería electrónica en la región de interfaz aumenta los costes y la complejidad de estas microagujas, y dicha circuitería no es necesaria para todas las aplicaciones de la microaguja. Finalmente, el uso y manipulación de una microaguja individual, en oposición a una matriz de microagujas, presenta otros desafíos.

Una patente más reciente referente a matrices de microagujas es la patente US nº 6.033.928, que da a conocer una matriz de microagujas semiconductoras, presentando cada una de ellas un diámetro suficientemente pequeño como para presentar efectos cuánticos. Estas matrices de microagujas semiconductoras pueden usarse para proporcionar un aparato semiconductor con una elevada funcionalidad de tratamiento de información y se fabrican formando una película de dióxido de silicio sobre un sustrato de silicio. A continuación, sobre la película, por depósito de vapor, se depositan granos semiesféricos realizados con silicio, que presentan cada uno de ellos un diámetro extremadamente pequeño. Después de recocer los granos semiesféricos, se aplica un ataque químico a la película de dióxido de silicio usando los granos semiesféricos como primera máscara de puntos, formando de este modo una segunda máscara de puntos que comprende la película de dióxido de silicio. La segunda máscara de puntos resultante se usa para aplicar un ataque químico al sustrato de silicio a una profundidad especificada, formando de este modo un agregado de microagujas semiconductoras. Obsérvese que las aplicaciones de administración de fármacos generalmente no requieren una microaguja que sea un semiconductor.

El documento WO00/35530 da a conocer un conjunto de inserción que comprende un sustrato y unos elementos de microperforación para obtener una inserción indolora a través del tejido, en el que los elementos de microperforación están acoplados al sustrato para formar un parche. Los elementos de microperforación presentan una longitud predeterminada para perforar el material hasta una profundidad predeterminada con vistas a interactuar con el tejido, en el que preferentemente, la longitud predeterminada del por lo menos un elemento de microperforación es suficientemente grande como para perforar el tejido, y, sin embargo, suficientemente corta para evitar entrar en contacto con los nervios en el tejido.

Considerando la técnica anterior descrita anteriormente, sería deseable proporcionar una matriz de microagujas que incorporen cada una de ellas un canal para fluidos a través del cual pueda administrarse un volumen controlado de fluido. Preferentemente, dichas matrices de microagujas se diseñarían para minimizar la rotura de agujas individuales en la matriz, un problema común con las microagujas de la técnica anterior. Sería deseable proporcionar un procedimiento para fabricar una matriz de microagujas tal que utilice técnicas de fabricación a micro-escala convencionales, de modo que pueda controlarse de forma exacta y reproducible el tamaño de las microagujas. Sería deseable además proporcionar un sistema de administración de fármacos basado en microagujas que ofrezca un control completo sobre la dosificación del fármaco administrado por las microagujas. La técnica anterior no da a conocer ni sugiere dicho aparato o procedimiento.

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de diagnóstico mínimamente invasivo para muestrear y analizar un fluido biológico de un paciente. Dicho sistema comprende una unidad de diagnóstico de mano, un cartucho desechable para obtener una muestra del fluido biológico, y un sensor que, cuando está en contacto con la muestra, produce una señal indicativa de una característica del fluido biológico. La unidad diagnóstica de mano comprende un alojamiento, un procesador, una pantalla acoplada eléctricamente al procesador, un teclado acoplado eléctricamente al procesador, y una memoria acoplada eléctricamente al procesador. El cartucho desechable comprende un alojamiento y una matriz de microagujas, y está adaptado para hacer que la muestra entre en contacto con el sensor.

Preferentemente, la memoria almacena instrucciones de máquina que, cuando son ejecutadas por el procesador, consiguen que el mismo realice un procedimiento de diagnóstico e indique un resultado del procedimiento de diagnóstico a un usuario en la pantalla. En una de las formas de realización, el procedimiento de diagnóstico determina un nivel de glucosa en el fluido biológico. Preferentemente, el alojamiento comprende un receptáculo que presenta un tamaño y una forma adaptados para recibir el cartucho desechable, de tal manera que, cuando el cartucho se inserta en el receptáculo, la muestra de fluido biológico es llevada de manera que entra en contacto con el sensor, y el sensor está conectado eléctricamente al procesador. En una de las formas de realización, el sensor está dispuesto en el cartucho desechable, mientras que en otra de las formas de realización, el sensor está dispuesto en el alojamiento de la unidad de diagnóstico de mano.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos para infundir un fluido medicinal en un paciente. Este sistema comprende una unidad de control de mano, un cartucho desechable para administrar el fluido medicinal al paciente, y una línea de fluido que conecta la unidad de mano al cartucho desechable. La unidad de mano comprende un alojamiento, un procesador, una pantalla conectada eléctricamente al procesador, un teclado conectado eléctricamente al procesador, una memoria conectada eléctricamente al procesador, un reservorio de fluido medicinal conectado de forma controlable al procesador, una salida de fluido medicinal en comunicación fluidica con el reservorio de fluido medicinal, y un accionador que desarrolla una presión para forzar el fluido medicinal a través de la salida de fluido medicinal de manera que el mismo sea infundido en un paciente. El cartucho desechable comprende un alojamiento y una matriz de microagujas a través de las cuales se infunde el fluido medicinal en el paciente.

## Breve descripción de las figuras de los dibujos

Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas relacionadas de esta invención se apreciarán más fácilmente cuando la misma llegue a entenderse mejor en referencia a la siguiente descripción detallada, considerada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

las Figuras 1A a 1D son unas vistas laterales en alzado de microagujas de la técnica anterior;

la Figura 2 es una vista isométrica de una matriz de microagujas de la técnica anterior que puede fabricarse usando técnicas comunes a la fabricación de semiconductores;

la Figura 3A es una vista lateral en alzado de una microaguja hueca usada en la presente invención;

la Figura 3B es una vista en planta de la microaguja hueca de la Figura 3A;

la Figura 4 es una vista lateral en alzado de otra forma de realización de una microaguja hueca usada en la presente invención, en la que una base de la microaguja es sustancialmente más ancha que una altura de la microaguja;

la Figura 5 es una vista esquemática de una pluralidad de microagujas formadas como una matriz, siendo cada microaguja de la matriz como la ilustrada en las Figuras 3A-3B;

la Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra la secuencia de etapas lógicas usadas para fabricar una microaguja hueca usada en la presente invención;

las Figuras 7A a 7J son unas representaciones esquemáticas de la secuencia de etapas lógicas usadas para fabricar una microaguja hueca de acuerdo con el diagrama de flujo de la Figura 6;

la Figura 8 es una representación esquemática de un sistema de diagnóstico de mano que utiliza una matriz de microagujas según la presente invención;

la Figura 9 es un diagrama de bloques que muestra los elementos funcionales del sistema de diagnóstico de mano de la Figura 8;

la Figura 10 es una vista parcialmente explosionada que muestra un cartucho desechable que comprende una matriz de microagujas para ser usada en el sistema de diagnóstico de mano de la Figura 8;

la Figura 11 es una vista lateral en alzado de la matriz de microagujas usada en el cartucho desechable de la Figura 9;

la Figura 12 es una representación esquemática de un sistema de mano de administración de fármacos que utiliza una matriz de microagujas según la presente invención;

la Figura 13 es un diagrama de bloques que muestra los elementos funcionales del sistema de mano de administración de fármacos de la Figura 12;

la Figura 14 es una vista parcialmente explosionada de un cartucho desechable que incorpora una matriz de microagujas para ser usada en el sistema de mano de administración de fármacos de la Figura 12;

la Figura 15 es una vista lateral en alzado de la matriz de microagujas usada en el cartucho desechable de la Figura 14;

la Figura 16 es una representación esquemática de una parte de un elemento de microaguja para ser usado en el sistema de mano de administración de fármacos de la Figura 12, que ilustra un paso de fluido dentro del elemento; y

la Figura 17 es una representación esquemática de un reservorio de fármaco para ser usado en el sistema de mano de administración de fármacos de la Figura 12, que ilustra una membrana autosellante, dos accionadores, y un filtro submicrónico.

## Descripción de la forma de realización preferida

### *Microagujas de la técnica anterior*

Antes de describir la presente invención, será de ayuda considerar varios ejemplos de microagujas de la técnica anterior, generalmente en referencia a las Figuras 1A y 1B. La Figura 1A muestra una microaguja con forma general cónica 10, que presenta una anchura W, medida a lo largo de su base, y una altura H, medida desde la base hasta la punta de la microaguja. Obsérvese que la anchura W es sustancialmente inferior a la altura H de la microaguja 10, y que la anchura W de la base se corresponde con el diámetro de la microaguja 10 en su base.

En la Malla Multimedia Mundial (*World Wide Web*) en la dirección <http://mems.mirc.gatech.edu/research/biomed.html> se ha dado a conocer una microaguja de la técnica anterior (como la microaguja 10) que comprende una base cuya anchura es aproximadamente  $30\text{ }\mu\text{m}$  y cuya altura es aproximadamente  $150\text{ }\mu\text{m}$ . De forma similar, en la patente US n° 4.969.468 se describe una microaguja que presenta una base con una anchura comprendida entre  $0,5\text{ }\mu\text{m}$  y  $10\text{ }\mu\text{m}$ , y una altura de aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ . Esta patente muestra específicamente que la relación de la altura de la microaguja con respecto a la anchura de la base de la microaguja debería ser del orden de 10 a 1, dando como resultado una microaguja relativamente delgada. La patente US n° 5.457.041 da a conocer microagujas cuya anchura en la base varía de  $0,5\text{ }\mu\text{m}$  a  $3,0\text{ }\mu\text{m}$ , y que presentan una altura de entre  $10\text{ }\mu\text{m}$  y  $25\text{ }\mu\text{m}$ . Cada una de estas tres fuentes da a conocer por tanto microagujas de la técnica anterior cuya altura supera la anchura de su base en una relación de por lo menos 8:1.

La Figura 1B ilustra una microaguja de la técnica anterior con forma general cilíndrica 12, cuya altura H también supera sustancialmente su anchura W, medida en su base. La patente US n° 6.033.928 da a conocer una microaguja con una forma como la de la microaguja 12, que presenta una base cuya anchura está comprendida entre  $0,002\text{ }\mu\text{m}$  y  $0,05\text{ }\mu\text{m}$ , y cuya altura está comprendida entre  $0,5\text{ }\mu\text{m}$  y  $2\text{ }\mu\text{m}$ . Por tanto, la microaguja con forma general cilíndrica 12 de la técnica anterior tiene una relación de la altura con respecto a la anchura de por lo menos 4:1.

Las microagujas de la técnica anterior generalmente se fabrican con un material basado en silicio usando técnicas de fabricación de semiconductores convencionales. Una matriz de microagujas de la técnica anterior 18 mostrada en la Figura 2 incorpora una pluralidad de microagujas de la técnica anterior 10 de la Figura 1A. Aunque en la técnica anterior se dan a conocer otras microagujas y matrices, sus características de forma (altura con respecto a base) generalmente son similares a las ilustradas en las Figuras 1A, 1B, y a las mostradas en la Figura 2. Las microagujas de la técnica anterior generalmente tienden a ser estructuras con forma de "púa" fina o forma cilíndrica cuya altura es sustancialmente superior a su anchura en la base.

#### *Microaguja usada en la presente invención*

La Figura 3A ilustra una microaguja 20 usada en la presente invención. En contraste con las microagujas de la técnica anterior descritas anteriormente, la microaguja 20 tiene una base cuya anchura W es sustancialmente equivalente a su altura H. En una forma de realización, la anchura y la altura son de aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ ; no obstante, debería observarse que este ejemplo es simplemente ilustrativo y no pretende limitar el alcance de la presente invención. La microaguja 20 incorpora adicionalmente un canal para fluidos 24 y una punta biselada, sin efecto sacabocados 25. La Figura 3B muestra claramente que el canal para fluidos 24 pasa completamente a través de la microaguja. Obsérvese que una relación de la altura H con respecto a la anchura W de la microaguja 20 es sustancialmente 1:1, mientras que las microagujas de la técnica anterior tienen relaciones altura-a-anchura comprendidas entre 4:1 y 10:1. Al garantizar que las microagujas usadas en la presente invención tienen una base que es amplia con respecto a su altura, se proporciona una microaguja más resistente, que es menos propensa a las roturas.

La Figura 4 ilustra una segunda forma de realización de una microaguja usada en la presente invención. La microaguja 22 incorpora una base cuya anchura W supera su altura H, es decir, su anchura W es aproximadamente dos veces su altura H. En una forma de realización, la anchura W es aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , mientras que la altura H es aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$ , proporcionando una relación de la altura con respecto a la anchura de aproximadamente 1:2. No obstante, debería observarse de forma similar que las dimensiones de  $100\text{ }\mu\text{m}$  y  $50\text{ }\mu\text{m}$  son simplemente ilustrativas, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Una característica clave de la microaguja 22 es que su relación de altura-a-anchura es inferior a 1:1, por tanto la microaguja 22 tiene una base que es más ancha que su altura. La microaguja 22 incorpora adicionalmente el canal para fluidos 24', y la punta sin efecto sacabocados 25'.

La Figura 5 ilustra una matriz de microagujas 26 de una pluralidad de microagujas 20. Cada microaguja 20 de la matriz comprende el canal para fluidos 24 y la punta sin efecto sacabocados 25, y cada microaguja 20 tiene una relación de la altura con respecto a la anchura de aproximadamente 1:1.

#### *Fabricación de la matriz de microagujas*

Un diagrama de flujo 28 de la Figura 6 ilustra la secuencia de etapas lógicas usadas para fabricar una matriz de microagujas usada en la presente invención. Las Figuras 7A a 7I ilustran vistas en sección transversal de un material de sustrato durante las correspondientes etapas del proceso del diagrama de flujo 28, mientras que la Figura 7J ilustra una microaguja acabada.

Se prevé que para fabricar microagujas individuales y matrices de microagujas de acuerdo con la presente invención puedan utilizarse de forma beneficiosa la fotolitografía y otras técnicas desarrolladas para su uso en la industria de fabricación de semiconductores. Por tanto, se prevé que el silicio será un sustrato preferido, aunque también podrían usarse otros sustratos, tales como el germanio, que puede manipularse usando técnicas relacionadas. En general, una matriz que contiene una pluralidad de microagujas de base amplia se fabrica preferentemente en un proceso por lotes, siguiendo etapas algo similares a las usadas en procesos de fabricación de semiconductores. Por consiguiente, un sustrato de silicio típicamente comprenderá una oblea de silicio de cuatro, seis u ocho pulgadas sobre la que se fabrica de una sola vez una pluralidad de matrices de microagujas diferentes. No obstante, por motivos de simplicidad, en las Figuras 7A a 7J se ilustra la fabricación de solamente una única microaguja. Además, se entenderá que las diversas

capas que comprenden la microaguja son muy delgadas, aunque por motivos de claridad, las dimensiones de estas capas tal como se muestran en las Figuras se han exagerado considerablemente.

Se espera que las siguientes técnicas de ataque químico sean útiles en la fabricación de microagujas usadas en la presente invención. Preferentemente se usa un proceso de Ataque Iónico Reactivo (RIE) para aplicar un ataque químico sobre un sustrato de óxido de silicio, nitruro de silicio, o silicio. Con este fin, un sistema típico comprende una configuración de ataque iónico reactivo de placas paralelas con un electrodo de cuarzo de 5 pulgadas, y un generador de radiofrecuencia (RF) de 1 KW, de 15 MHz. Dicho sistema puede incluir una pluralidad de controladores de flujo másico, una válvula reguladora y un controlador (para mantener la presión constante), y una bomba de vacío turbomolecular de alta velocidad. El RIE se puede usar para eliminar capas tales como poliimida, nitruro de silicio, u óxido de silicio de sustratos de silicio tales como obleas, trozos de obleas, o chips individuales. Están disponibles procesos bien conocidos para aplicar un ataque químico sobre óxido y nitruro de silicio (por ejemplo, usando tetrafluoruro de carbono,  $\text{CF}_4$ ), para aplicar un ataque químico sobre óxido de silicio preferentemente para nitruro de silicio (usando  $\text{CF}_4$  y fluoroforno,  $\text{CHF}_3$ ), y para aplicar un ataque químico sobre silicio preferentemente para óxido de silicio (usando hexafluoruro de silicio,  $\text{SF}_6$ ).

Uno de los sistemas comercialmente disponibles, tal como el descrito anteriormente, es el Sistema de Plasma Modelo C71/3, de la empresa Cooke Vacuum. Las velocidades de ataque químico para la mayoría de los materiales están entre 400 y 600 ángstroms/minuto. Las velocidades de ataque químico para el óxido de silicio pueden controlarse a aproximadamente el  $\pm 3\%$ . La frecuencia RF del sistema de Cooke es 14,56 MHz, y la potencia RF es variable, hasta 1.000 vatios. Las presiones del proceso pueden estar comprendidas entre menos de 50 y más de 1.000 mtorr. Los electrodos superior e inferior, que son de cuarzo, están refrigerados por líquido en circuito cerrado. En el colector hay disponible una mezcla de gas múltiple.

Además del RIE, para conseguir el ataque químico necesario para fabricar microagujas usadas en la presente invención también puede utilizarse de forma beneficiosa el ataque húmedo. El ataque húmedo es una técnica que utiliza productos químicos líquidos para eliminar materiales que rodean a un dispositivo o para decapar películas delgadas de la superficie de un sustrato. Esta técnica implica la inmersión del dispositivo o sustrato en un producto químico puro o una mezcla de productos químicos durante una cantidad de tiempo determinada. El tiempo necesario depende de la composición y grosor de la capa a eliminar, así como del reactivo para el ataque químico y la temperatura. Puede ser necesaria una sucesión de productos químicos para eliminar capas alternas sobre un dispositivo o sustrato.

El ataque húmedo puede usarse para eliminar materiales orgánicos, silicios, poliimidas, metalización, polisilicio o capas de óxido de silicio y nitruro de silicio. Algunos de entre los muchos productos químicos disponibles para ataque químico comprenden: ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, peróxido de hidrógeno, trióxido de cromo, hidróxido de sodio, hidróxido potásico, hidróxido amónico, y fluoruro amónico. El tiempo de ataque químico está comprendido entre 30 segundos y 24 horas, dependiendo de la temperatura del ataque químico y de la composición y grosor del material sobre el que se aplicará el ataque químico.

En referencia a la Figura 6, el proceso lógico comienza en un bloque 30, en el que se forma una máscara con patrón de puntos sobre un sustrato adecuado. Como se ha indicado anteriormente, el silicio es un material de sustrato preferido. La Figura 7A muestra una máscara 52 que se deposita sobre la superficie superior de un sustrato de silicio 50. La máscara 52 incorpora un orificio redondo 56. El orificio 56 está localizado en una posición que se corresponde con una ubicación deseada para un canal para fluidos de una microaguja que se esté fabricando. Obsérvese que para fabricar una matriz de microagujas, se formaría una pluralidad de orificios 56 sobre una parte más grande del sustrato 50, correspondiéndose cada orificio con la ubicación de una microaguja que se esté fabricando sobre el material de sustrato. Con independencia del número de orificios 56 formados, el tamaño (diámetro) de los orificios en la máscara con patrón de puntos es aproximadamente igual que el de los canales para fluidos en la matriz de microagujas acabada.

La máscara 52 puede producirse usando técnicas fotolitográficas convencionales, o usando otras técnicas con máscaras habitualmente usadas en la industria de los semiconductores. Se prevé que la máscara 52 se construirá aplicando una capa de dióxido de silicio sobre el sustrato de silicio 50, y a continuación formando el orificio 56 en la capa de dióxido de silicio en la ubicación deseada.

Una vez que se ha formado la máscara con el patrón de puntos, el proceso lógico pasa a un bloque 32, y aplicando un ataque químico sobre el sustrato en donde queda definido por el orificio 56, como se ilustra en la Figura 7B, se forma un canal para fluidos 58. Como el sustrato está cubierto por la máscara con patrón de puntos en todas las áreas excepto aquellas áreas definidas por el orificio 56, la única parte del sustrato sobre la que se aplicará el ataque químico es la parte correspondiente a la ubicación del orificio 56. Se espera que pueda utilizarse de forma beneficiosa un proceso convencional de ataque químico con mecanizado en bloque, tal como un ataque húmedo usando una solución de hidróxido potásico (KOH). En dicho proceso de ataque químico, la capa de máscara es mucho más resistente al producto químico usado para el ataque químico que el sustrato, por lo tanto se producirá un ataque químico completo del sustrato antes de que se elimine la máscara. Preferentemente, el proceso de ataque químico continuará hasta que se haya aplicado un ataque químico completo a través del sustrato para formar el canal para fluidos 58, que pasa completamente a través de la microaguja y a través del sustrato de soporte. No obstante, debería observarse que el proceso de ataque químico podría controlarse a una profundidad particular, en el caso de que se desee un canal para fluidos que no pase completamente a través de un material de sustrato. Como el propósito del canal para fluidos es proporcionar un paso de fluido entre la punta de la microaguja y bien un suministro de fluido o bien un reservorio

receptor del fluido (no mostrados en este caso, véanse Figuras 9 y 11), si el proceso de ataque químico no realiza un ataque completo a través del sustrato, se requeriría una etapa adicional para completar el paso de fluido deseado. También debería observarse que el proceso de ataque RIE descrito anteriormente también puede utilizarse para aplicar un ataque químico sobre el sustrato de silicio, mientras que la capa de óxido de silicio se deja intacta. Los expertos en la materia reconocerán que en esta etapa puede utilizarse de forma beneficiosa una pluralidad de otras técnicas de ataque químico, y que las técnicas indicadas anteriormente son simplemente ilustrativas de un planteamiento preferido, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Una vez que se ha obtenido el canal para fluidos 58 por ataque químico a través del sustrato, el proceso lógico prosigue hacia un bloque 34, y se elimina la máscara con patrón de puntos. La eliminación de la máscara con patrón de puntos es el inverso del proceso de ataque químico, ya que se usa un producto químico que disuelve la máscara más rápido de lo que disuelve el sustrato. Dichos planteamientos de eliminación de la máscara son bien conocidos en la técnica. La Figura 7C ilustra el resultado de esta etapa, en la que la máscara con patrón de puntos 52, visible en las Figuras 7A y 7B, se ha eliminado completamente del sustrato de silicio 50.

A continuación el proceso lógico prosigue hacia un bloque 36 de la Figura 6 y a la cuarta etapa, que es la formación de una máscara con patrón de nitruro. La Figura 7D ilustra esta etapa, en la que se ha formado una máscara con patrón de nitruro 60 sobre el sustrato de silicio 50. Obsérvense las áreas del sustrato de silicio 50 en las que no se ha formado ninguna máscara con patrón de nitruro. Específicamente, la máscara con patrón de nitruro no se forma sobre las superficies internas del orificio 58, en la superficie inferior del sustrato de silicio 50, o en las áreas de reborde 62 y 64 alrededor de la abertura hacia el canal para fluidos 58. En particular, obsérvese que el área de reborde 62 en un lado del canal para fluidos es mucho más pequeña que el área de reborde 64 en el lado opuesto. El significado de la diferencia en el tamaño entre el área de reborde 62 y el área de reborde 64 llegará a quedar claro a continuación, a partir de la descripción de las etapas subsiguientes en el proceso de fabricación. Debería observarse que esta diferencia en las áreas de reborde posibilita la formación de la punta biselada sin efecto sacabocados en la presente invención. Se espera que para formar la máscara con patrón de nitruro 60 pueda utilizarse de forma beneficiosa una capa de dióxido de silicio.

Una vez que se ha completado la máscara con patrón de nitruro, el proceso lógico prosigue hacia un bloque 38, en el que se hace crecer una capa de nitruro en todas las áreas que no se han cubierto con la máscara con patrón de nitruro 60. La Figura 7E ilustra el resultado de la etapa de crecimiento de la capa de nitruro, en la que se hace crecer una capa de nitruro 66. Obsérvese que la capa de nitruro 66 cubre la superficie inferior del sustrato de silicio 50, las áreas de reborde 62 y 64, y las paredes del canal para fluidos 58. Un procedimiento para hacer crecer la capa de nitruro 66 proporciona una capa de nitruro de entre 300 y 700 angstroms de grosor, usando una deposición química de vapor a baja presión (LPCVD) de diclorosilano ( $\text{SiH}_2\text{Cl}_2$ ) en presencia de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ), a una presión de aproximadamente 1/2 Torr y a una temperatura de aproximadamente 820°C. Los expertos en la materia reconocerán que pueden utilizarse otros procedimientos para fabricar la capa de nitruro 66 y que la técnica indicada anteriormente es simplemente ilustrativa de un planteamiento preferido, aunque no pretende limitar el alcance de la presente invención.

Después de que se haya hecho crecer la capa de nitruro 66, el proceso lógico pasa a un bloque 40 de la Figura 6, en el que se elimina el patrón de nitruro 60 para dejar al descubierto aquellas partes del sustrato de silicio 50 no cubiertas con la capa de nitruro 66. La Figura 7F ilustra el sustrato de silicio 50, la capa de nitruro 66, el orificio 58, y los rebordes 62 y 64. Ninguna máscara o capa de nitruro cubre las áreas 63 en la superficie superior del sustrato de silicio 50. Las áreas 63 pueden eliminarse preferentemente por ataque químico, sin eliminar las partes de sustrato 50 cubiertas por la capa de nitruro 66. Obsérvese que la capa de nitruro 66 en los rebordes 62 y 64 imita el patrón de compensación definido en la máscara de nitruro 60 de la Figura 7D.

Después de que se haya eliminado el patrón de nitruro 60, el proceso lógico pasa a un bloque 42 de la Figura 6, en el que se realiza un ataque químico anisótropo en bisel sobre las áreas 63. La Figura 7G ilustra el resultado obtenido después de esta séptima etapa del proceso. Los expertos en la materia entenderán que están disponibles varios procesos de ataque químico diferentes para ser usados con sustratos de silicio. En particular, un ataque químico anisótropo se caracteriza por la formación de zonas delimitadoras afiladas, angulares. El ataque químico anisótropo puede usarse para formar zanjás o paredes laterales que son de forma angular, en oposición al ataque químico más redondeado observado en un proceso de ataque químico isotropo. En el ataque químico anisótropo, el ataque químico sobre las paredes laterales es mucho más lento que en la superficie, produciendo zonas delimitadoras afiladas y posibilitando la formación de estructuras de elevada relación de aspecto. El hidróxido de tetrametilamonio (hidróxido de N,N,N-trimetil-metanaminio, o TMAH) es uno de entre varios reactivos para ataque químico usados para conseguir el ataque químico anisótropo. Obsérvese que en el sustrato de silicio 50 de la Figura 7G se han formado superficies definidas de forma afilada, angulares o biseladas 68. Debería observarse que a un ataque químico anisótropo se le hace referencia también como ataque químico “en bisel”, mientras que a un ataque químico isotropo se le hace referencia también como ataque químico “redondeado”.

El proceso lógico pasa a continuación a un bloque 42 de la Figura 6. En este bloque, se elimina la capa de nitruro 66. Como se ha indicado anteriormente, los procesos RIE o de ataque químico húmedo pueden usarse para eliminar preferentemente la capa de nitruro 66. Además, los expertos en la materia reconocerán que pueden utilizarse alternativamente otros procedimientos para eliminar la capa de nitruro 66. La Figura 7H ilustra el resultado obtenido después de eliminar la capa de nitruro.

Finalmente, el proceso lógico prosigue hasta un bloque 44, que indica que se realiza un ataque químico redondeado isótropo. Obsérvese que como la capa de nitrato 66 se ha eliminado, los rebordes 62 y 64 dejan de estar protegidos. Por tanto, en el proceso de ataque químico isótropo, se elimina una parte del sustrato de silicio 50 en los rebordes 62 y 64, formando la punta sin efecto sacabocados de la microaguja, usada en la presente invención. Como se ha indicado anteriormente, el ataque químico isótropo se caracteriza por la formación de superficies redondeadas, tales como la superficie curvada 70, en oposición a las superficies más angulares formadas en el ataque químico anisótropo.

La Figura 7J ilustra la microaguja 22a fabricada usando las etapas descritas en las Figuras 6 y 7A a 7I. Una relación de la altura H con respecto a la anchura W de la microaguja 22a es inferior a 1:2. Obsérvese que el tamaño y la forma del sustrato de silicio original 50 de la Figura 7A puede manipularse para cambiar la relación de la altura H con respecto a la anchura W en la microaguja acabada 22a de la Figura 7J. Un sustrato más grueso 50 de la Figura 7A dará como resultado una microaguja con una mayor altura H en la Figura 7J. La manipulación de la etapa de ataque químico anisótropo de la Figura 7G también afectará a la altura H de la microaguja acabada 22a. Un tiempo breve de ataque químico dará como resultado una altura H más pequeña, mientras que un tiempo de ataque químico más largo dará como resultado una altura H mayor.

#### *Aplicaciones de la matriz de microagujas*

La presente invención se refiere al uso de una matriz de microagujas, configurada tal como se ha descrito anteriormente, en un dispositivo de diagnóstico. La Figura 8 ilustra dicho dispositivo de diagnóstico de mano 80. El dispositivo de diagnóstico de mano 80 comprende un alojamiento 81, una pantalla 82, un teclado 84, y un cartucho de diagnóstico 86. Obsérvese que el cartucho de diagnóstico 86 se puede extraer del dispositivo de diagnóstico de mano 80. Durante su uso, el cartucho de diagnóstico 86 se extrae del dispositivo de diagnóstico de mano 80 y se sitúa en contacto con una parte de la piel del usuario, por ejemplo, sobre un brazo 88 del usuario. Tal como se explica posteriormente, el cartucho de diagnóstico extrae sangre del cuerpo de un paciente o usuario para ser analizada en el dispositivo de diagnóstico, cuando el cartucho de diagnóstico que contiene la sangre del paciente se vuelve a situar en el dispositivo de diagnóstico 80.

Se observará que los términos “usuario” y “paciente” se utilizan de forma intercambiable durante toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se ofrecen a continuación. Debería entenderse que la presente invención puede ser utilizada por un usuario que sea médico para tratar a otra persona que es un paciente, o la presente invención puede ser utilizada directamente por un usuario que sea un paciente.

La Figura 9 ilustra elementos funcionales adicionales del dispositivo de diagnóstico de mano 80 que no son visibles en la vista esquemática de la Figura 8. Un procesador 85 está enlazado bidireccionalmente con una memoria 87 y un teclado 84. La pantalla 82 está conectada de forma controlable al procesador 85. El cartucho de diagnóstico extraíble 86, cuando se inserta correctamente en el alojamiento 81, está conectado eléctricamente al procesador 85, de manera que cualquier dato recogido por el cartucho de diagnóstico 86 es comunicado al procesador 85, que está programado para ejecutar una rutina de diagnóstico sobre las señales proporcionadas por el cartucho de diagnóstico y para presentar los resultados en la pantalla 82. Preferentemente, la memoria 87 comprende tanto una memoria de solo lectura (ROM) en la que se almacenan instrucciones de máquina que consiguen que el procesador lleve a cabo la rutina de diagnóstico y presente los resultados, como un elemento de memoria de acceso aleatorio (RAM) (no mostrándose por separado ninguno de los tipos de memoria). La memoria 87 está acoplada bidireccionalmente al procesador 85.

La Figura 10 ilustra otros detalles del cartucho de diagnóstico 86. En la Figura 10, se muestra una matriz de microagujas de diagnóstico 96 explosionada con respecto al cartucho de diagnóstico 86 para posibilitar la visión de detalles de la matriz de microagujas 96, aunque debería entenderse que, en su estado de ensamblaje completo, la matriz de microagujas de diagnóstico 96 está insertada en una cavidad 92 del cartucho de diagnóstico 86. El cartucho de diagnóstico 86 comprende un alojamiento 90, una pluralidad de conductores eléctricos 94, y la cavidad 92.

La matriz de microagujas de diagnóstico 96 comprende un sustrato de silicio 100, sobre el cual se forma una pluralidad de microagujas 98. Obsérvese que cada microaguja 98 tiene un canal para fluidos 106 asociado que pasa completamente a través del sustrato 100 así como a través de la microaguja. Tal como se muestra en la Figura 10, las microagujas 98 están dispuestas en una cara inferior del sustrato 100. Sobre una cara superior del sustrato 100 están dispuestos un sensor 104 y una pluralidad de contactos eléctricos 102. El sensor 104 y los contactos eléctricos 102 pueden ser componentes discretos que se añaden sobre el sustrato 100, aunque preferentemente, los contactos eléctricos 102 y el sensor 104 se forman usando técnicas de fabricación de semiconductores en la cara opuesta del sustrato de silicio 100 con respecto a las microagujas 98. Los contactos eléctricos 102 están posicionados para entrar en contacto con conductores eléctricos 94 dentro del alojamiento 90. La configuración utilizada para el sensor 104 es una función del tipo de procedimiento diagnóstico que se espera que realice el cartucho de diagnóstico 86, y se puede cambiar basándose en un uso deseado. Por ejemplo, para determinar el azúcar en sangre de un paciente diabético se utilizará un tipo de sensor que responda a la glucosa. De este modo, una persona que tenga diabetes podría utilizar el dispositivo de diagnóstico de mano 80 y un cartucho de diagnóstico 86 diseñados para monitorizar el nivel de azúcar en sangre (medido en miligramos de glucosa por 100 mililitros de sangre).

La Figura 10 ilustra además un reservorio de fluido 108 asociado a la matriz de microagujas de diagnóstico 96. En una de las formas de realización, el reservorio de fluido 108 queda delimitado por las paredes de la cavidad 92 en el alojamiento 90. En otras formas de realización, el reservorio de fluido 108 queda delimitado por un alojamiento de



plástico independiente montado sobre el sustrato de silicio 100 y con unas dimensiones tales para encajar dentro de la cavidad 92.

La Figura 11 ilustra una vista lateral en alzado de la matriz de microagujas de diagnóstico 96. Los canales para fluidos 106 pasan completamente a través tanto del sustrato 100 como de las microagujas 98. El fluido (tal como la sangre de un usuario) es absorbido hacia arriba a través de estos orificios hacia el reservorio de fluido 108 cuando el cartucho de diagnóstico se aplica a la piel del usuario, tal como se muestra en la Figura 8. El fluido entra en contacto con el sensor 104, y las señales eléctricas del sensor son transmitidas a lo largo de contactos eléctricos 102, que conectan con conductores eléctricos 94 en el cartucho de diagnóstico 86 cuando el cartucho de diagnóstico se inserta en la cavidad 92 del cartucho de diagnóstico 86.

Durante su funcionamiento, un usuario cogerá el cartucho de diagnóstico 86 y lo colocará con las microagujas 98 de la matriz de microagujas de diagnóstico 96 dispuestas de forma adyacente a la piel del usuario. El usuario aplicará una presión suave en el cartucho de diagnóstico 86, posibilitando que las microagujas 98 perforen la capa dérmica del usuario. Un pequeño volumen de la sangre del usuario sería absorbido a través de los canales para fluidos 106 hacia el reservorio de fluido 108. Cuando la sangre del usuario entra en contacto con el sensor 104, desde los contactos eléctricos 102 se transfieren señales eléctricas indicativas de los parámetros determinados por el sensor 104 hacia los conductores eléctricos 94. A continuación, el usuario devuelve el cartucho de diagnóstico 86 al dispositivo de diagnóstico de mano 80, y los conductores eléctricos 94 se conectan a contactos eléctricos correspondientes en el dispositivo de diagnóstico de mano, transfiriendo de este modo hacia el procesador 85 la señal del sensor y los datos que transporta. Las señales proporcionadas al procesador 85 se procesan según las instrucciones de máquina almacenadas en la memoria 87. Los resultados se le presentan a un usuario a través de la pantalla 82. El usuario puede utilizar el teclado 84 para introducir datos específicos de cada paciente que puede requerir el procesador 85 para procesar correctamente los datos de las señales del sensor.

La Figura 12 ilustra una unidad de mano de administración de fármacos 110 que comprende muchos de los mismos componentes de la unidad de diagnóstico 80, que se muestra en la Figura 8. Se espera que la misma unidad de mano se use tanto para la unidad de diagnóstico como para la unidad de administración de fármacos. La unidad de mano de administración de fármacos 110 comprende un alojamiento 111, una pantalla 114, un teclado 112, y un suministro de fluido medicinal 116 (que sustituye al cartucho de diagnóstico 86 en la unidad de diagnóstico 80 para proporcionar la unidad de mano de administración de fármacos 110). Una línea de fluido 118 conecta el suministro de fluido medicinal 116 a un cartucho de administración 124, y una línea eléctrica 120 conecta el sistema de mano de administración de fármacos 110 al cartucho de administración. Un usuario posicionará el cartucho de administración 124 de manera que el mismo quede dispuesto sobre la capa dérmica (el cartucho de administración 124 se ilustra dispuesto sobre un brazo 122 de un usuario o paciente) en una ubicación a la cual se va a administrar el fluido medicinal.

La Figura 13 ilustra elementos funcionales adicionales de la unidad de mano de administración de fármacos 110 y el cartucho de administración 124 que no son visibles en la vista esquemática de la Figura 12. Un procesador 115 está conectado bidireccionalmente a una memoria 117 y al teclado 112. Una pantalla 114 está conectada también al procesador 115, del mismo modo que lo está el suministro de fluido 116. La memoria 117 comprende una ROM en la que se almacenan instrucciones de máquina, y una RAM. El cartucho de administración 124 comprende un alojamiento 126, un reservorio de fluido 136 que está en comunicación fluidica con el suministro de fluido 116, y una matriz de transductores 130 que está conectada eléctricamente al procesador 115. El cartucho de administración 124 comprende además una matriz de microagujas 140 que está en comunicación fluidica con el reservorio de fluido 136.

La Figura 14 ilustra una vista parcialmente explosionada de un cartucho de administración 124a. El cartucho de administración 124a comprende un elemento adicional no presente en el cartucho de administración 124, el cual es un conjunto de resorte 132 que produce una fuerza impulsora usada para impeler la matriz de microagujas 140 hacia una capa dérmica con una fuerza suficiente como para posibilitar que las microagujas 144 perforen la capa dérmica del paciente o usuario. La Figura 14 ilustra también detalles que muestran cómo la matriz de transductores 130 está acoplada eléctricamente al sistema de mano de administración de fármacos 110, y cómo el reservorio de fluido 136 está conectado en comunicación fluidica con el sistema de mano de administración de fármacos 110. El cartucho de administración 124a comprende contactos eléctricos 128, que conectan el transductor de ultrasonidos 130 a la línea eléctrica 120. La línea eléctrica está conectada al procesador 115 del sistema de mano de administración de fármacos 110. Un paso del fluido 138 está en comunicación fluidica con el reservorio de fluido 136 y también en comunicación fluidica con una línea de fluido 118 que conecta con el suministro de fluido 116 del sistema de mano de administración de fármacos 110.

El conjunto de resorte 132 está montado en una parte superior del alojamiento 126, directamente sobre la cámara de fluido 136. La matriz de microagujas 140 está diseñada para encajar dentro de la cámara de fluido 136. La Figura 12 muestra la matriz de microagujas 140 explosionada en alejamiento con respecto al cartucho de administración 124a de manera que se puedan ver más claramente los detalles referentes a la matriz de microagujas 140; no obstante, la matriz de microagujas está diseñada para montarse dentro del alojamiento 126 en circunstancias normales. La matriz de microagujas 140 comprende un sustrato de silicio 146 sobre el que se forma la pluralidad de microagujas 144. Una pluralidad de orificios 142 pasa completamente a través del sustrato 146 así como las microagujas 144. Tal como se ha indicado anteriormente, para el sustrato se pueden usar otros materiales, tales como germanio.

La Figura 15 ilustra otros detalles de la matriz de microagujas 140. En esta vista, se puede ver claramente que los orificios 142 pasan completamente a través del sustrato 146 y las microagujas 144. Una pluralidad de resortes 148 conecta el sustrato 146 al conjunto de resorte 132 y los mismos están adaptados para aplicar una fuerza impulsora que posibilita que las microagujas perforen la capa dérmica, cuando los resortes son comprimidos y a continuación se sueltan de repente para expandirse, aplicando una fuerza impulsora dirigida contra la matriz de microagujas, mientras dicha matriz de microagujas está en contacto con la piel de un usuario. La cámara de fluido 136, el paso de fluido 138, y los orificios 142 cooperan para administrar un fluido medicinal a un usuario. Obsérvese que la Figura 15 ilustra la matriz de microagujas 140 y los resortes 148 en una posición extendida.

En una forma de realización alternativa que no comprende el conjunto de resorte 132 ni los resortes 148, la matriz de microagujas 140 está fijada, en cambio, dentro del cartucho de administración, y el cartucho de administración está posicionado con las microagujas dispuestas contra la capa dérmica del usuario. En este caso, la penetración de la capa dérmica del usuario se puede lograr simplemente aplicando la suficiente presión manual contra el cartucho de administración 124.

La Figura 16 ilustra un elemento de microaguja 150 que comprende un sensor de flujo 156 y una válvula de control de flujo 158. El elemento de microaguja 150 se puede usar en lugar de la matriz de microagujas 140 en el cartucho de administración 124 ó 124a. El elemento de microaguja 150 comprende un sustrato 141, un canal de fluido 143, y una microaguja 145. Aunque por motivos de simplicidad, se ilustran solamente una única microaguja y un orificio, debería entenderse que en el elemento de microaguja 150 se pueden incorporar de forma beneficiosa una pluralidad de microagujas y canales de fluido. Si se incluye una pluralidad de microagujas y canales de fluido, en ese caso bien debería incluirse una pluralidad de sensores y válvulas de control de flujo (una por cada microaguja), o bien el sensor 156 y la válvula de control de flujo 158 deberían tener unas dimensiones suficientemente grandes como para lograr el flujo de fluidos en el intervalo requerido para la pluralidad de microagujas. Por ejemplo, si el elemento de microaguja 150 está incorporado en una matriz de microagujas, en ese caso puede que se requieran un único sensor y una única válvula de control de flujo que tengan anchuras por lo menos tan amplias como una anchura de la matriz.

El sensor de flujo 156 se puede fabricar por separado y se puede fijar al sustrato 141, o para fabricar el sensor de flujo 156 sobre el sustrato 141 se pueden usar técnicas tradicionales de fabricación de semiconductores. Preferentemente, el alojamiento 152 se fabrica también a partir de silicio, de tal manera que para fabricar la válvula de control de flujo 158 se pueden usar técnicas tradicionales de fabricación de semiconductores. No obstante, se pueden utilizar otras técnicas de fabricación. Un orificio 154 está dispuesto en una parte superior del alojamiento 152 para posibilitar que un fluido medicinal entre en el elemento de microaguja 150.

La Figura 17 proporciona un detalle adicional de una forma de realización del suministro de fluido 116. Tal como se ilustra en la Figura 12, el suministro de fluido 116 está dispuesto en el sistema de administración de mano 110. Se prevé que el suministro de fluido 116 pueda ser una unidad desechable que se sustituya una vez que se haya dispensando totalmente el fluido medicinal contenido dentro. El suministro de fluido 116 comprende preferentemente un alojamiento superior 166, una pluralidad de accionadores electromecánicos 164, una membrana elastomérica autosellante 162, y un filtro submicrónico 168.

Los accionadores electroquímicos son conocidos en la técnica. Dichos accionadores aplican un voltaje a un fluido en una cámara sellada. El voltaje provoca que el fluido genere un gas, el cual, a su vez, incrementa la presión dentro de la cámara, proporcionando de este modo la fuerza deseada de accionamiento mecánico. Cuando se retira el voltaje, el gas es reabsorbido por el fluido, el cual, a continuación, se puede estimular eléctricamente para repetir el proceso, según se desee. Algunos accionadores electroquímicos utilizan un fluido, el cual se oxida de forma reversible en respuesta a la aplicación de un voltaje, y, cuando se retira el voltaje, la correspondiente reacción de reducción devuelve el fluido a su estado original.

Para llenar el suministro de fluido 116, una jeringa (no mostrada) perfora la membrana elastomérica autosellante 162, de manera que, desde la jeringa, se pueda inyectar el fluido medicinal en un interior del suministro de fluido 116. Cuando los accionadores 164 no están proporcionando ninguna presión impulsora al fluido en el interior del suministro de fluido 116, el fluido no pasará a través del filtro submicrónico 168. No obstante, cuando los accionadores 164 proporcionen una presión de accionamiento adecuada, el fluido pasará a través del filtro submicrónico 168 y hacia la cámara 170, fluyendo hacia la línea de fluido 118.

En general, cuando un usuario está preparado para usar el sistema de administración de fármacos 110, la primera etapa sería garantizar que el suministro de fluido medicinal deseado 116 se inserta en la unidad 110. Se prevé que un único usuario podría usar el sistema de administración de fármacos 110 para administrar más de un tipo de fluido medicinal, y que dicho usuario tendría una pluralidad de suministros de fluido medicinal 116 que contendrían tipos diferentes de fluidos medicinales. A continuación, el usuario introduciría datos de usuario, tales como la velocidad de administración deseada, usando el teclado 112. Usando dicha información, el procesador 115 puede controlar la velocidad de administración, mediante el control del flujo de fluido proveniente del suministro de fluido 116. En una forma de realización preferida, el procesador 115 controla la presión entregada por los accionadores 164, para proporcionar la velocidad deseada de administración del fluido. El usuario posicionará el cartucho de administración 124 en una parte deseada de la capa dérmica del usuario. Generalmente, esta parte estará sobre el brazo del usuario, o paciente, aunque se pueden usar otras partes de la capa dérmica del paciente para infundir transcutáneamente fluidos medicinales.

## ES 2 308 657 T3

En referencia a la Figura 15, se incluye una matriz de transductores de ultrasonidos 130 para posibilitar la selección de una ubicación diana particularmente deseable. El transductor de ultrasonido 130 transmite señales ultrasónicas hacia el cuerpo del paciente, recibe las señales reflejadas, produciendo señales correspondientes indicativas de la estructura interna, y transporta las señales hacia el sistema de administración de mano 110 a través de la línea eléctrica 120. El procesador 115 monitoriza las señales de la matriz de transductores 130, y una vez que se ha logrado una ubicación deseada cuando el usuario mueve el cartucho de administración 124 por la piel del mismo, el procesador 115 provoca que la pantalla 114 avise al usuario de que el cartucho de administración 124 se encuentra en una posición deseada. En este momento, bien mediante el uso de una ligera presión para forzar las microagujas 144 a través de la capa dérmica, o bien utilizando resortes 148 para impulsar las microagujas a través de la capa dérmica, el cartucho de administración 124 comienza a administrar una cantidad controlada de fluido medicinal al paciente, a través de la barrera cutánea. La posición adecuada se puede determinar basándose en las características de la piel del paciente, o basándose en la condición interna del cuerpo del paciente. Por ejemplo, puede que resulte adecuado usar el transductor de ultrasonidos para determinar una posición en la capa dérmica que sea adyacente a un tejido blando interno lesionado, de manera que en ese sitio se pueda inyectar al paciente un analgésico y/o antiinflamatorio usando el cartucho de administración 124.

Aunque la presente invención se ha descrito en relación con la forma preferida de llevarla a la práctica, los expertos en la materia entenderán que sobre la misma se pueden realizar muchas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Por consiguiente, no se pretende que el alcance de la invención quede limitado en modo alguno por la descripción anterior, sino que, en cambio, quede determinado totalmente por las reivindicaciones siguientes.

Cuando a las características técnicas mencionadas en cualquier reivindicación les sigan referencias numéricas, dichas referencias numéricas se han incluido con la única finalidad de incrementar la inteligibilidad de las reivindicaciones, y, por consiguiente, dichas referencias numéricas no tienen ningún efecto limitativo sobre el alcance de cada elemento identificado a título de ejemplo por estas referencias numéricas.

# REIVINDICACIONES

1. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico para muestrear y analizar un fluido biológico de un paciente, que comprende una matriz de microagujas (96, 140) y un sensor (104) que, cuando entra en contacto con una muestra del fluido biológico, produce una señal indicativa de una característica de dicho fluido biológico,

**caracterizado** porque comprende además

(a) una unidad de mano de diagnóstico que comprende un alojamiento (81, 111), un procesador (85, 115), una pantalla (82, 114) acoplada eléctricamente a dicho procesador (85, 115), un teclado (84, 112) acoplado eléctricamente a dicho procesador (85, 115), y una memoria (87, 117) acoplada eléctricamente a dicho procesador (85, 115),

(b) un cartucho desechable (86, 124) para obtener la muestra de dicho fluido biológico de un paciente, comprendiendo dicho cartucho desechable (86, 124) un alojamiento (81, 111) y dicha matriz de microagujas (96, 140); y

(c) estando adaptado dicho sensor (104) para acoplarse eléctricamente a dicho procesador (85, 115) para proporcionar la señal al procesador (85, 115) con vistas al procesado de diagnóstico.

2. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 1, en el que cada microaguja (20, 22, 98, 144, 145) de dicha matriz (96, 140) comprende:

(a) un cuerpo de forma general cónica que presenta una punta biselada sin efecto sacabocados (25), siendo dicha punta afilada y pudiendo perforar tejido;

(b) presentando además dicho cuerpo cónico una base amplia formada con un sustrato (50, 100) en un extremo opuesto con respecto a la punta; y

(c) un canal para fluidos (24, 58, 106) que se extiende a través del cuerpo de forma cónica, que proporciona comunicación fluídica entre dicha base amplia y dicha punta.

3. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 2, en el que una altura (H) de la microaguja (20, 22, 98, 144, 145), que se define como una distancia desde dicha base amplia hasta dicha punta, está comprendida entre aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

4. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 2, en el que una altura (H) de cada microaguja (20, 22, 98, 144, 145), que se define como una distancia desde dicha base amplia a dicha punta, es sustancialmente inferior a una anchura (W) de dicha base amplia.

5. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 2, en el que dicha matriz de microagujas (96, 140) comprende silicio.

6. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 1, en el que dicha memoria (87, 117) almacena instrucciones de máquina que consiguen que el procesador (85, 115) realice un procedimiento de diagnóstico usando la señal, y que indique un resultado del procedimiento de diagnóstico en la pantalla (82, 114).

7. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 6, en el que dicho procedimiento de diagnóstico determina un nivel de glucosa en dicho fluido biológico.

8. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 1, en el que dicho alojamiento (81, 111) comprende un receptáculo que presenta un tamaño y una forma adaptados para recibir dicho cartucho desechable (86, 124), y, cuando dicho cartucho (86, 124) está insertado en dicho receptáculo, dicho sensor (104) está acoplado eléctricamente a dicho procesador (85, 115).

9. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 1, en el que dicho sensor (104) está dispuesto en dicho cartucho desechable (86, 124).

10. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 9, en el que dicha matriz de microagujas (96, 140) comprende un sustrato de silicio (50, 100) que presenta una primera superficie sobre la cual está formada dicha matriz de microagujas (96, 140), y una segunda superficie sobre la cual está formado dicho sensor (104).

11. Sistema mínimamente invasivo de diagnóstico según la reivindicación 1, en el que dicho sensor (104) está dispuesto en dicho alojamiento (81, 111).

12. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos para administrar transdérmicamente un fluido medicinal a un paciente, que comprende una matriz de microagujas (96, 140), un sensor (104), una línea de fluido (118), y un cartucho (86, 124) para infundir un fluido medicinal a un paciente,

**caracterizado** porque comprende además

- (a) una unidad de control de mano que comprende un alojamiento (81, 111), un procesador (85, 115), una pantalla (82, 114) acoplada eléctricamente a dicho procesador (85, 115), un teclado (84, 112) acoplado eléctricamente a dicho procesador (85, 115), una memoria (87, 117) acoplada eléctricamente a dicho procesador (85, 115); un reservorio de fluido medicinal, una salida de fluido medicinal en comunicación fluidica con dicho reservorio de fluido medicinal, y un accionador (164) que desarrolla presión para forzar el fluido medicinal desde el reservorio de fluido medicinal y a través de la salida de fluido medicinal con vistas a su infusión al paciente, estando acoplado eléctricamente dicho accionador al procesador y estando controlado por el procesador (85, 115);
- (b) siendo dicho cartucho (86, 124) un cartucho desechable (86, 124), comprendiendo dicho cartucho desechable (86, 124) un alojamiento (81, 111), y dicha matriz de microagujas (96, 140) a través de las cuales se infunde el fluido medicinal al paciente; y
- (c) presentando dicha línea de fluido (118) un extremo distal y un extremo proximal, estando conectado dicho extremo proximal a dicha salida de fluido medicinal, y estando acoplado dicho extremo distal a dicho cartucho desechable (86, 124) para proporcionar comunicación fluidica entre la salida de fluido medicinal y el cartucho desechable (86, 124).

13. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12, en el que cada microaguja individual (20, 22, 98, 144, 145) de dicha matriz (96, 140) comprende:

- (a) un cuerpo con forma general cónica que presenta una punta biselada sin efecto sacabocados (25), siendo dicha punta afilada y pudiendo perforar tejido;
- (b) presentando además dicho cuerpo cónico una base amplia formada con un sustrato (50, 100) en un extremo opuesto con respecto a la punta; y
- (c) un canal para fluidos (24, 58, 106) que se extiende a través del cuerpo de forma cónica, que proporciona comunicación fluidica entre dicha base amplia y dicha punta.

14. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 13, en el que una altura (H) de la microaguja (20, 22, 98, 144, 145), que se define como una distancia desde dicha base amplia hasta dicha punta, está comprendida entre aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

15. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 13, en el que una altura (H) de cada microaguja (20, 22, 98, 144, 145), que se define como una distancia desde dicha base amplia a dicha punta, es sustancialmente inferior a una anchura (W) de dicha base amplia.

16. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 13, en el que una relación de una altura (H) de cada microaguja (20, 22, 98, 144, 145), que se define como una distancia desde dicha base amplia hasta dicha punta, con respecto a una anchura (W) de dicha base amplia está comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:2.

17. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12,

- (a) que comprende además un cable de datos (120), presentando dicho cable de datos (120) un extremo proximal y un extremo distal, estando conectado dicho extremo proximal del cable de datos (120) a dicha unidad de control de mano, de tal manera que dicho cable de datos (120) está acoplado eléctricamente a dicho procesador (85, 115), estando acoplado eléctricamente dicho extremo distal del cable de datos (120) a dicho cartucho desechable (86, 124); y
- (b) comprendiendo además dicho cartucho desechable (86, 124) una matriz de transductores de ultrasonidos (130) que produce una señal de ultrasonidos dirigida a una región diana en un cuerpo de un paciente, y recibe una señal de ultrasonidos reflejada desde el interior del cuerpo del paciente, produciendo una señal de salida indicativa de una condición de la región diana, estando acoplada eléctricamente dicha matriz de transductores de ultrasonidos (130) a dicho cable de datos (120) a través del cual se transporta la señal de salida, respondiendo dicho procesador (85, 115) a la señal de salida e indicando a un usuario, en la pantalla (82, 114), que dicho cartucho desechable (86, 124) está dispuesto adyacente a una región deseada dentro del cuerpo del paciente.

18. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12, en el que dicho cartucho desechable (86, 124) comprende además por lo menos un elemento de resorte (148) que aplica una fuerza

## ES 2 308 657 T3

impulsora a dicha matriz de microagujas (96, 140), provocando que las microagujas (20, 22, 98, 144, 145) penetren en una capa dérmica de un paciente.

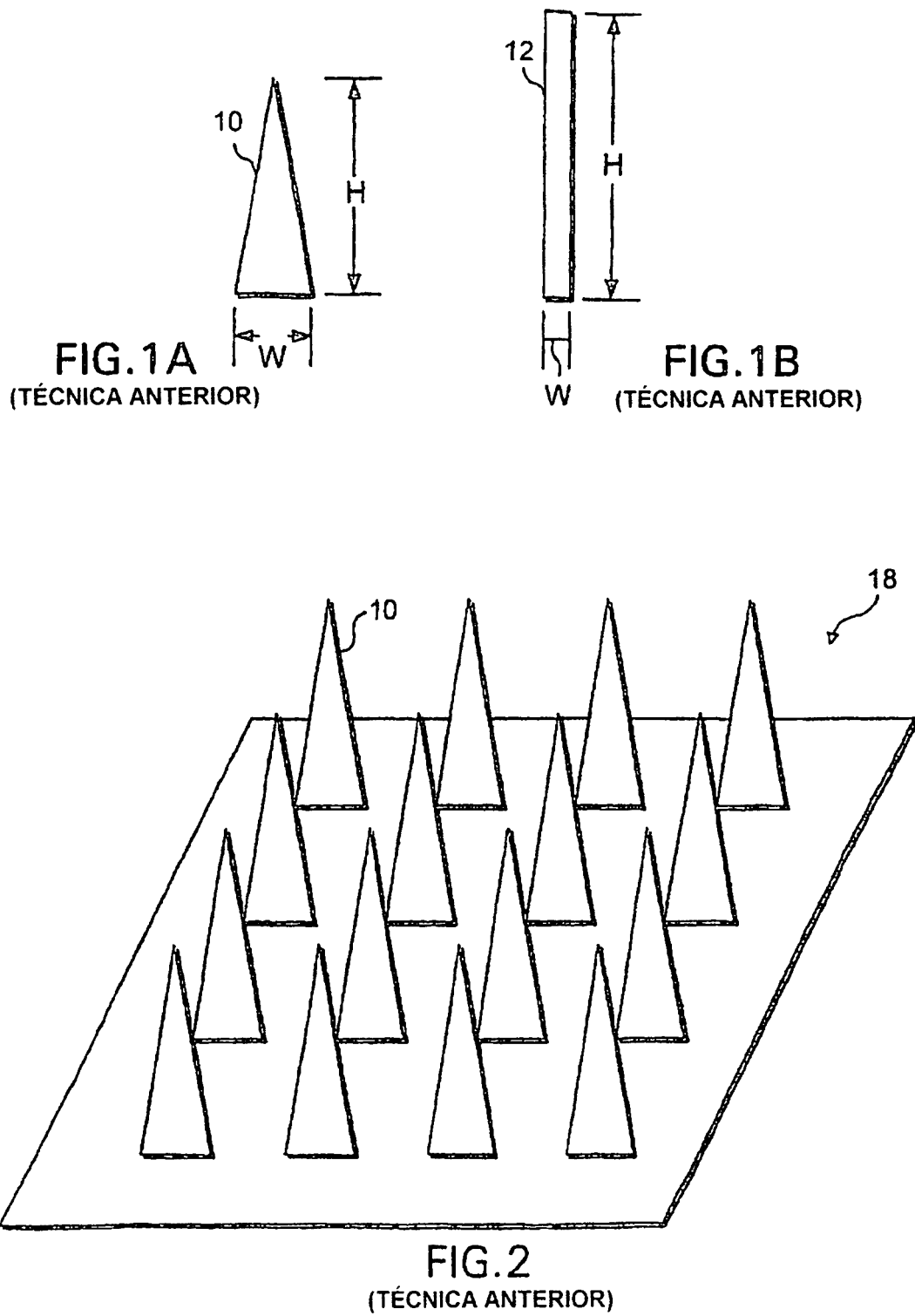
19. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 17, en el que dicho cartucho desechable (86, 124) comprende además un sensor de flujo (156) para monitorizar un caudal de dicho fluido medicinal y producir una señal de flujo indicativa del mismo, proporcionando dicho sensor de flujo (156) la señal de flujo al procesador (85, 115) a través del cable de datos (120).

20. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 19, en el que dicha matriz de microagujas (96, 140) comprende un sustrato de silicio (50, 100) que presenta una primera superficie sobre la que está formada dicha matriz de microagujas (96, 140), y una segunda superficie sobre la que está formado dicho sensor de flujo (156).

21. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12, en el que dicho cartucho desechable (86, 124) comprende además una válvula (158) para controlar un flujo de dicho fluido medicinal hacia un paciente.

22. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12, en el que dicho reservorio de fluido medicinal comprende un alojamiento, una membrana elastomérica autosellante que define una parte de dicho reservorio de fluido medicinal, y un filtro submicrónico que evita que dicho fluido medicinal salga de dicho reservorio de fluido medicinal hasta que dicho accionador desarrolla una presión que actúa sobre dicho fluido medicinal.

23. Sistema mínimamente invasivo de administración de fármacos según la reivindicación 12, en el que el reservorio de fluido medicinal se puede extraer de la unidad de control de mano y sustituir por un cartucho de diagnóstico desechable para ser usado en la obtención de una muestra de un fluido biológico de un paciente, comprendiendo dicho cartucho desechable (86, 124) un alojamiento y una matriz de microagujas (96, 140), proporcionándose un sensor (104) que, cuando entra en contacto con la muestra del fluido biológico, produce una señal indicativa de una característica de dicho fluido biológico, estando adaptado dicho sensor (104) para acoplarse eléctricamente a dicho procesador (85, 115) para proporcionar la señal al procesador (85, 115) con vistas al procesado de diagnóstico.



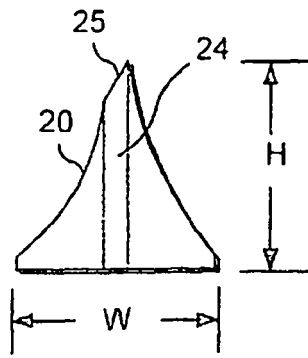


FIG. 3A

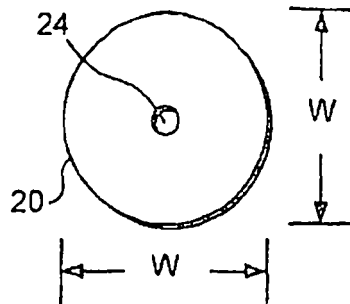


FIG. 3B

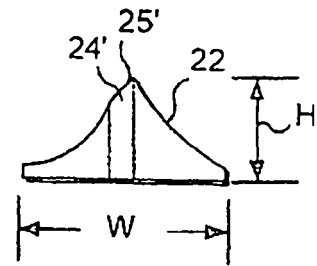


FIG. 4

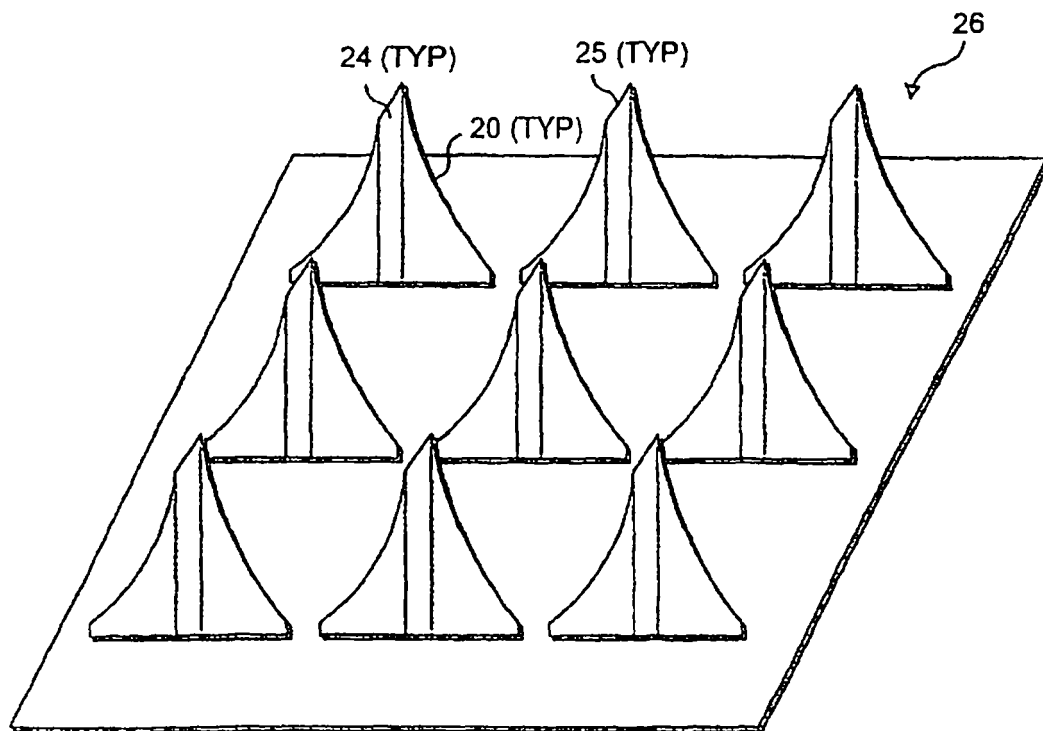


FIG. 5



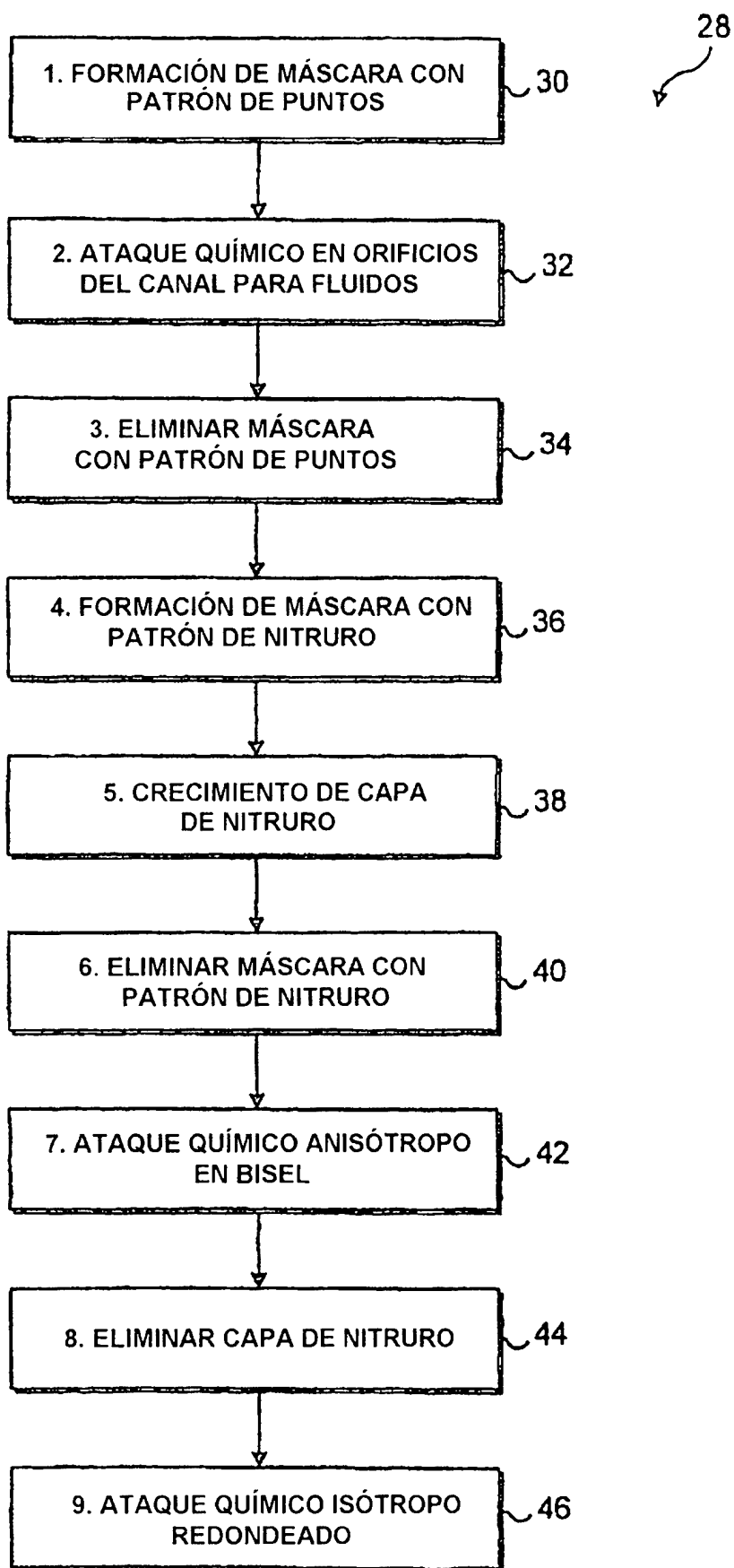
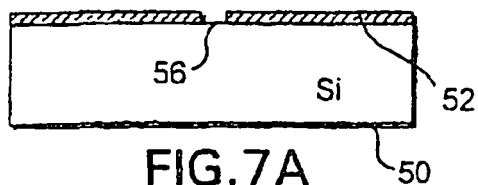
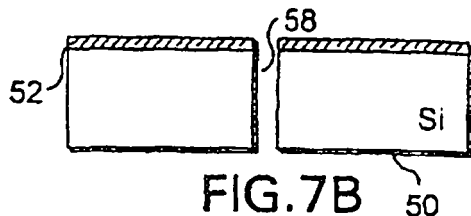


FIG.6

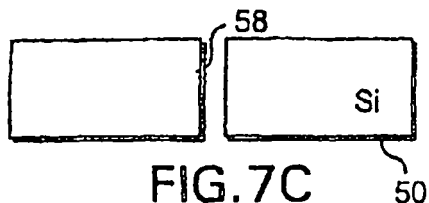
ETAPA 1. FORMAR MÁSCARA  
CON PATRÓN DE PUNTOS



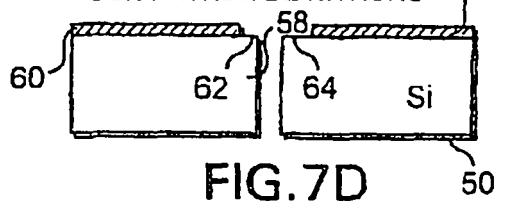
ETAPA 2. ATAQUE QUÍMICO DEL  
ORIFICIO A TRAVÉS DEL SUSTRATO



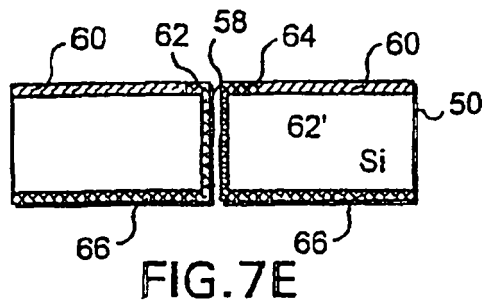
ETAPA 3. ELIMINAR MÁSCARA  
CON PATRÓN DE PUNTOS



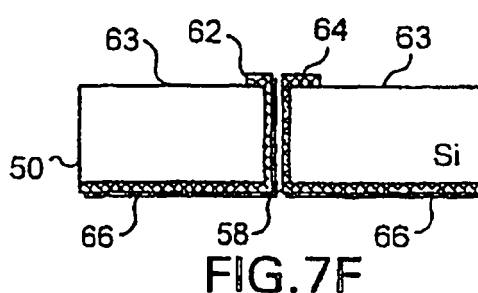
ETAPA 4. FORMAR MÁSCARA  
CON PATRÓN DE NITRURO



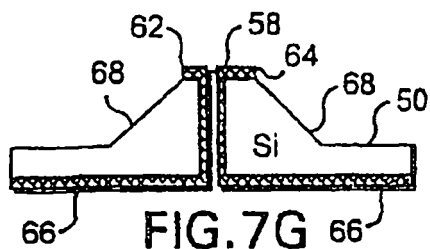
ETAPA 5. CRECIMIENTO DE  
CAPA DE NITRURO



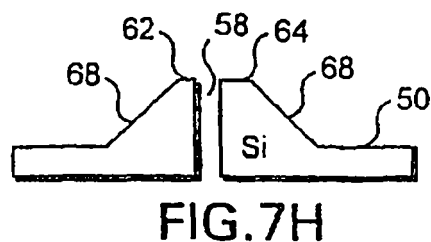
ETAPA 6. ELIMINAR MÁSCARA  
CON PATRÓN DE NITRURO



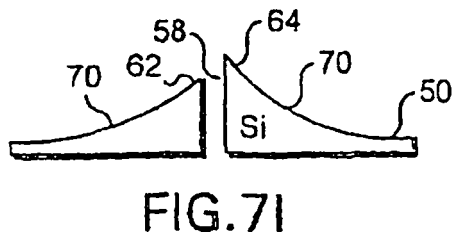
ETAPA 7. ATAQUE QUÍMICO  
ANISÓTROPO



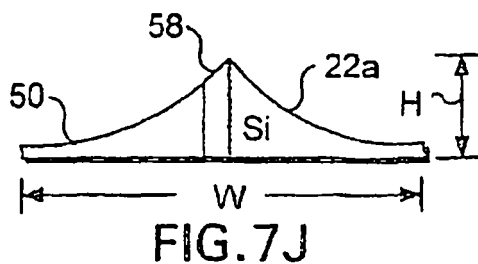
ETAPA 8. ELIMINAR CAPA DE NITRURO



ETAPA 9. ATAQUE  
QUÍMICO ISÓTROPO



MICROAGUJA ACABADA



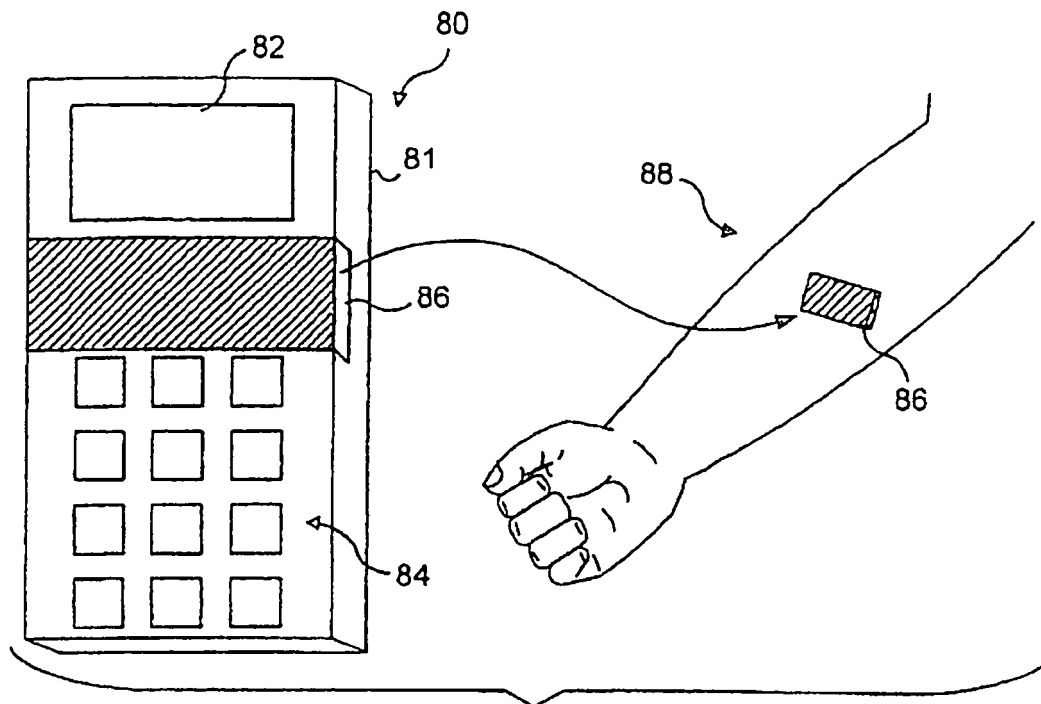


FIG. 8

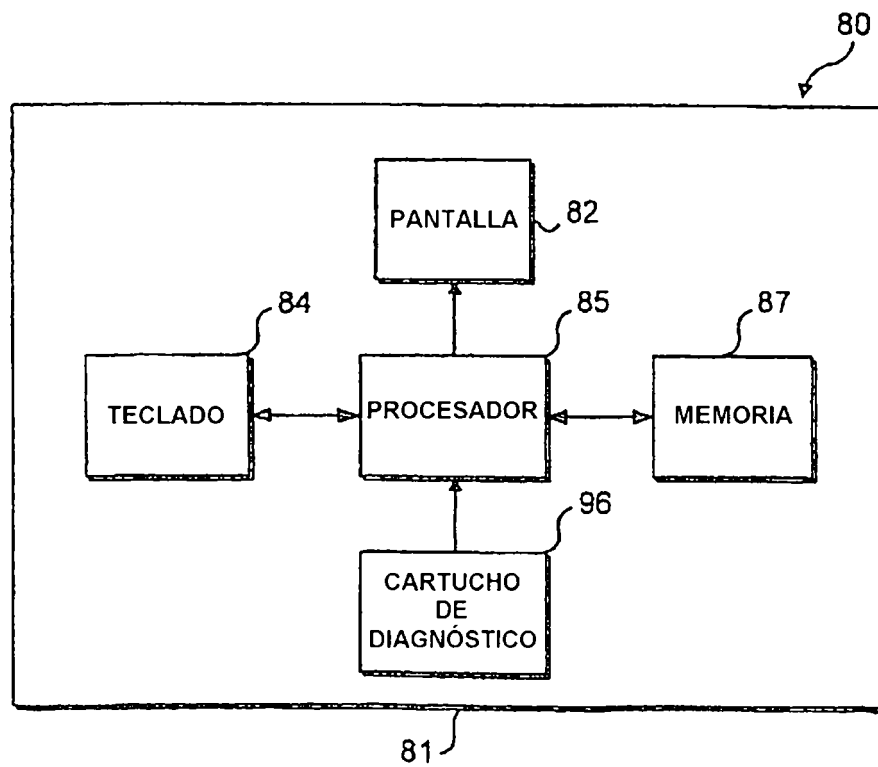
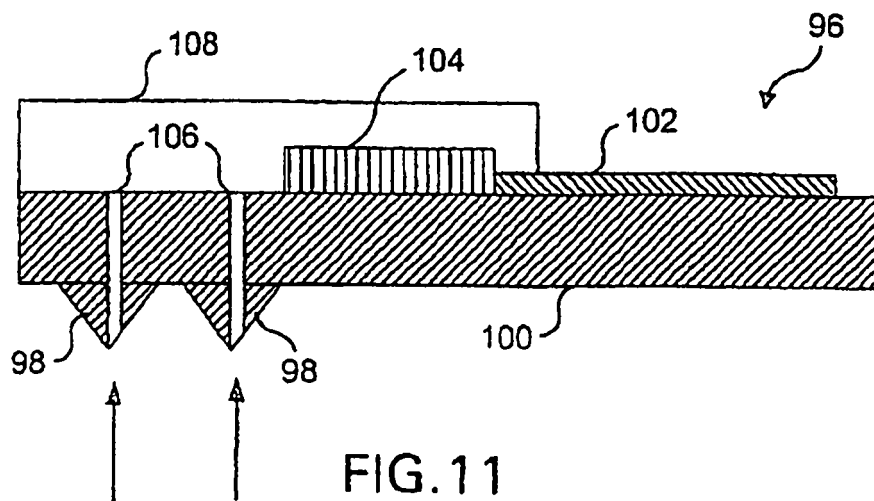
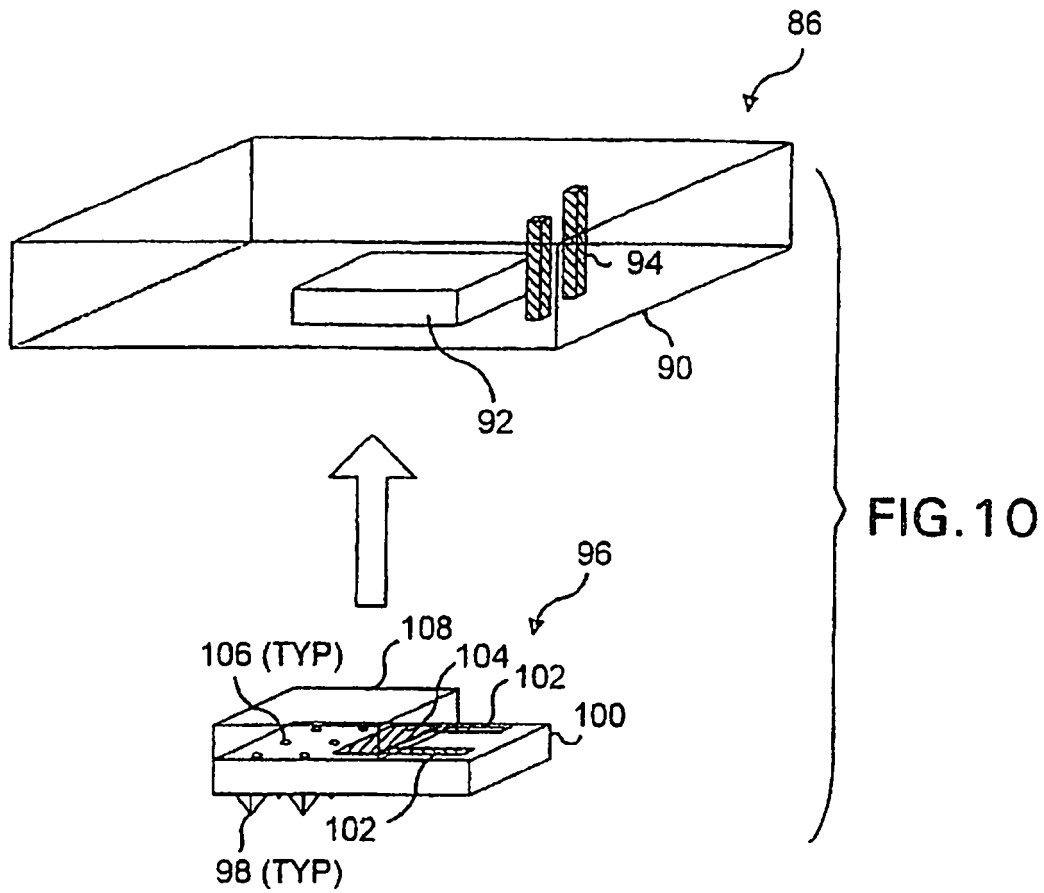
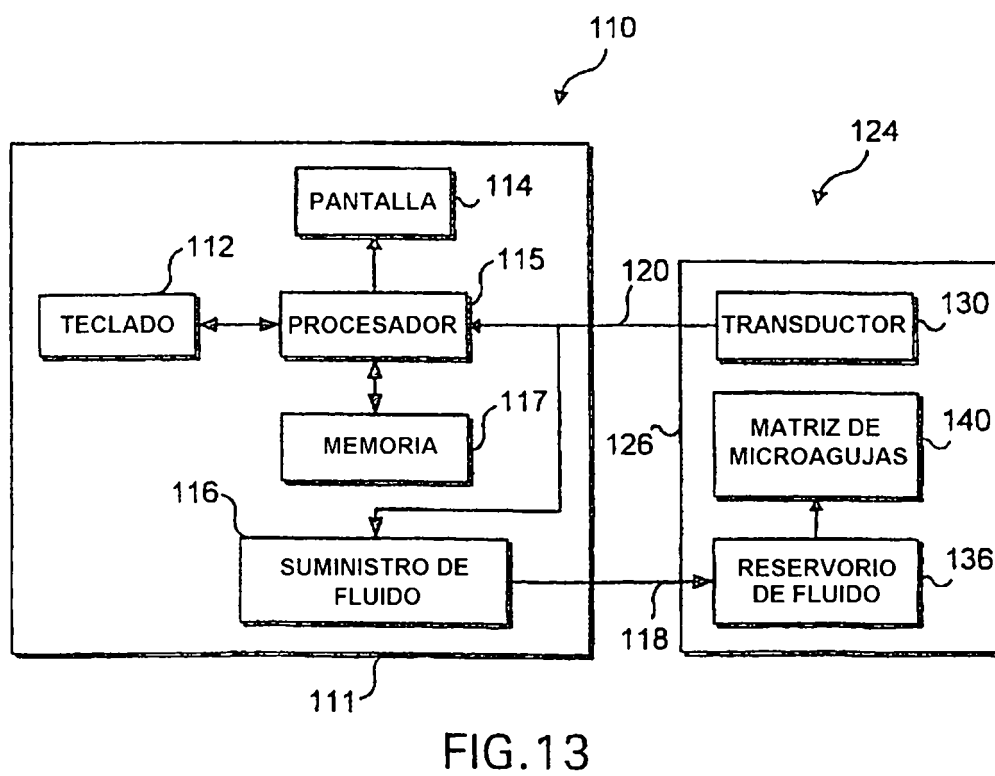
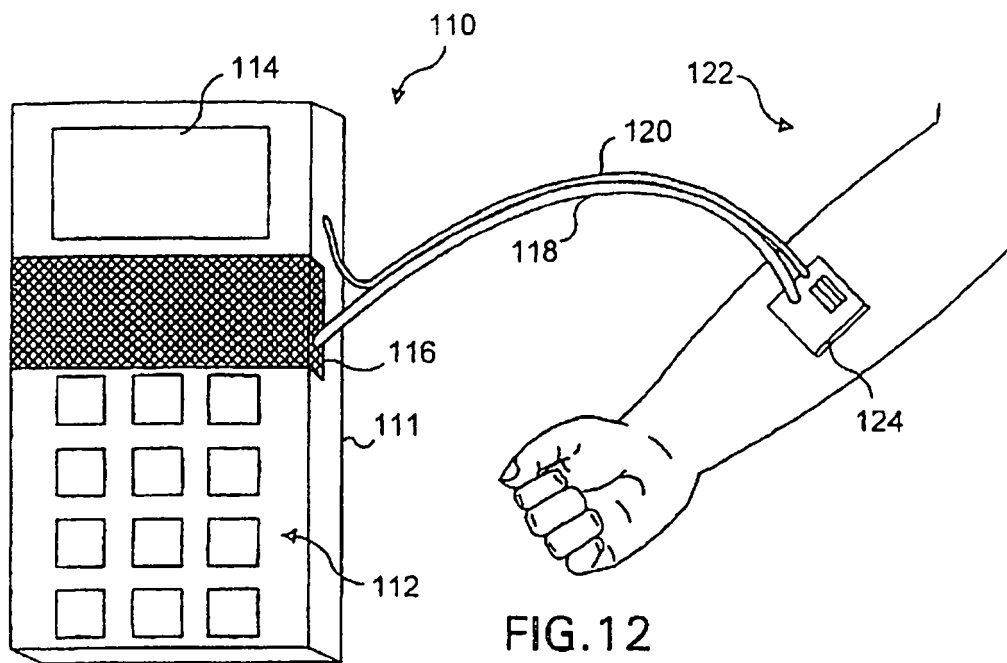
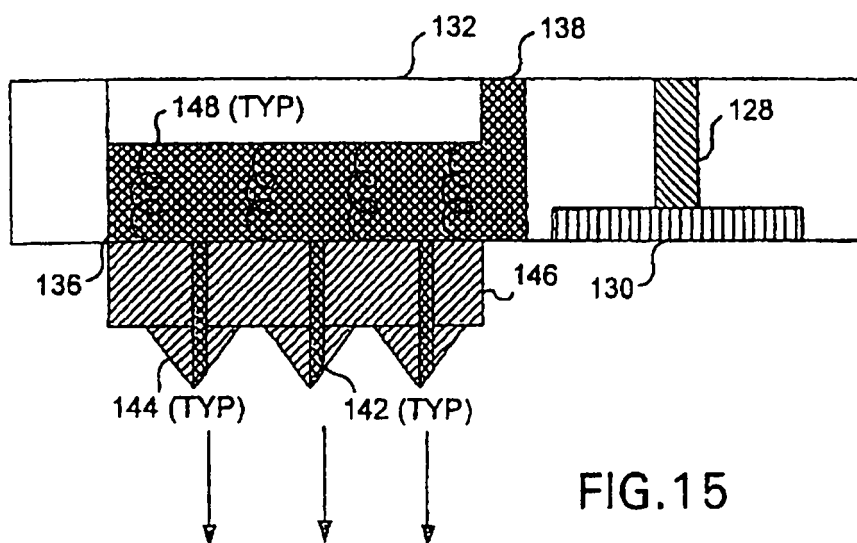
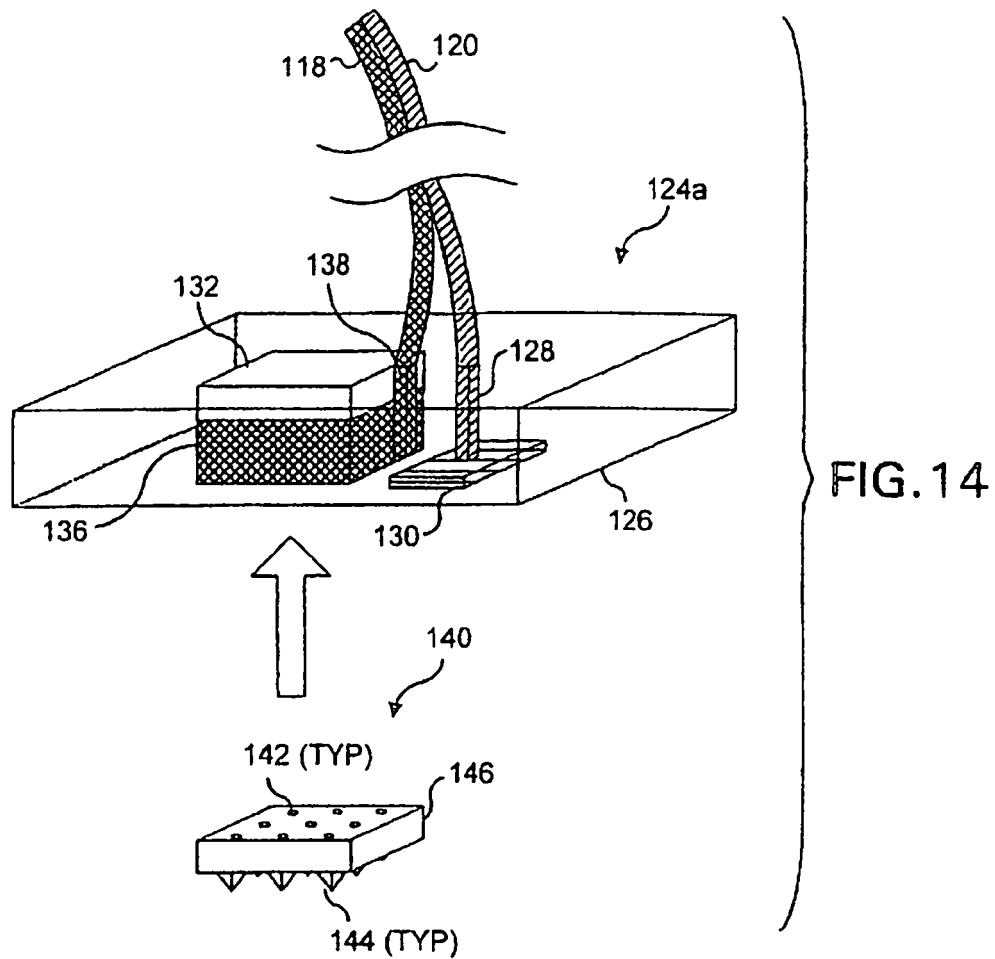


FIG. 9







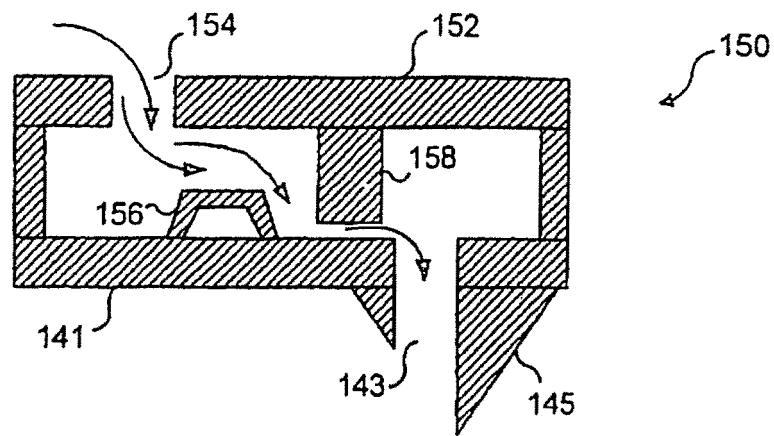


FIG. 16

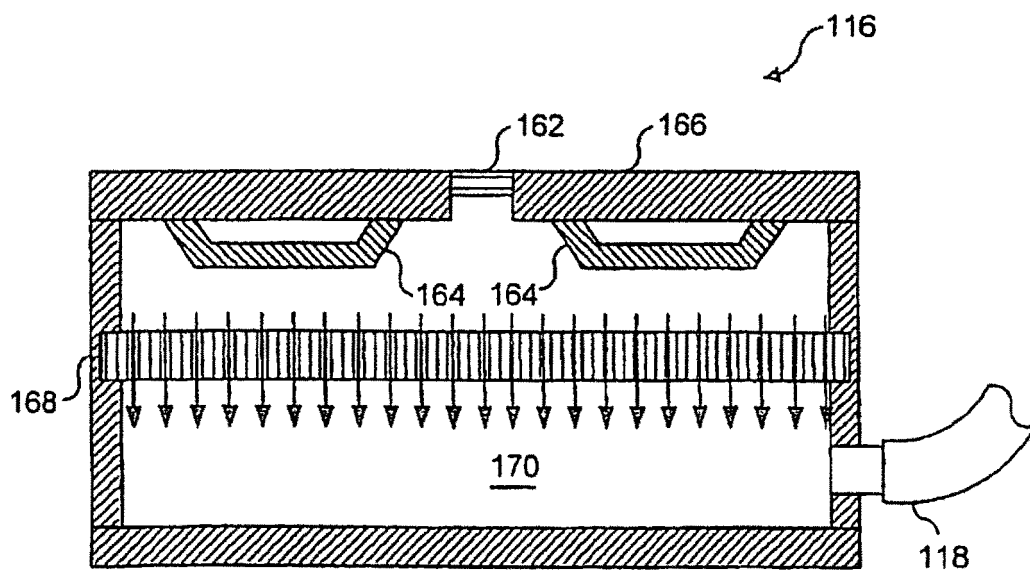


FIG. 17