



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 926**

(51) Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 5/15 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02739360 .2**

(86) Fecha de presentación : **22.05.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1418977**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

(54) Título: **Microagujas para el suministro de fármacos mínimamente invasivo.**

(30) Prioridad: **13.06.2001 US 880377**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

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

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 278 926 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

Microagujas para el suministro de fármacos mínimamente invasivo.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en líneas generales a un aparato usado para suministrar fluido medicinal a un paciente, y a un método para fabricar dicho aparato, y más específicamente a un aparato que tiene una serie de microagujas para el suministro transdérmico de un fluido medicinal a un paciente de un modo mínimamente invasivo, y 10 un método para fabricar el mismo.

Antecedentes de la invención

15 Hay muchas afecciones médicas y procedimientos en los que es necesario suministrar un fármaco a un paciente a través de la barrera dérmica, o retirar una muestra de sangre o tejido de un paciente a través de la barrera dérmica. Una jeringa con punta de aguja hipodérmica es la más habitualmente empleada para el suministro transcutáneo de un fluido medicinal a un paciente. Un segmento significativo de la población considera que recibir una inyección suministrada con una aguja hipodérmica es una experiencia dolorosa y desagradable. Aunque la mayoría de los individuos necesitan recibir dichas inyecciones sólo unas pocas veces durante el transcurso de su vida, los que padecen afecciones médicas 20 tales como diabetes requerirán inyecciones mucho más frecuentes.

25 El tamaño de la aguja usada con jeringas hipodérmicas habituales es típicamente de unos pocos milímetros de longitud. Estas agujas, que se conocen como macro-agujas, tienen un diámetro relativamente grande en comparación con el tamaño de una célula biológica. El dolor asociado con una aguja que perfora una capa dérmica está 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 de longitudes que posibiliten que se penetre la barrera dérmica de forma suficientemente profunda para que suceda el suministro de fármacos, pero no tan profunda como para estimular los nervios, lo que causa dolor y malestar.

30 Como alternativa a las macro-agujas, se han desarrollado microagujas que tienen un diámetro medido en micrómetros. El tamaño reducido disminuye el malestar y el dolor al paciente. La investigación ha demostrado que las microondas de silicio con secciones transversales del orden de decenas de micrómetros pueden penetrar el tejido vivo son causar traumatismo significativo. (K. Najafi, K. D. Wise y T. Mochizuki, "A High-Yield IC-Compatible Multichannel Recording Array", IEEE Micro Trans. on Electron Devices, vol. ED-32, pág. 1206-1211, julio 1985, 35 XP002030735).

40 Se han desarrollado varios tipos diferentes de microagujas. Se han usado pipetas de vidrio para fabricar microagujas con un diámetro de aproximadamente 20 μm . 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 μm . Las microagujas de vidrio de este tamaño pueden usarse para inyectar y retirar fluidos desde una única célula. Sin embargo, la técnica de estiramiento empleada 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.

45 La Patente de Estados Unidos Nº 5.457.041 describe una serie de microagujas que se extiende por fuera desde un sustrato de soporte y que tiene partes de punta con forma y dimensiones para transportar una sustancia biológicamente activa y para perforar y penetrar en células diana en un tejido, de modo que la sustancia biológica se transfiera desde la parte de la punta y se deposite en las células diana. La serie de microagujas se fabrica usando obleas de silicio y técnicas de grabado basadas en fotolitografía. El resultado es una serie de microagujas sólidas. Cualquier sustancia 50 biológicamente activa a suministrar por estas agujas debe cargarse en las puntas de las microagujas para realizar el suministro. Dicha carga por la punta no es eficaz para suministrar una dosis medida de forma precisa de una sustancia biológicamente activa. Generalmente, las metodologías de tratamiento médico que incluyen la inyección transdérmica de fármacos en un paciente requieren controlar de forma precisa la cantidad del fármaco suministrado. El suministro de cantidades demasiado pequeñas de un fármaco puede no producir el resultado deseado, y demasiado 55 fármaco puede tener consecuencias graves, posiblemente incluso fatales. Por lo tanto, sería deseable proporcionar un sistema de suministro de fármacos basado en microaguja que ofrezca mejor control sobre la dosificación del fármaco suministrado por las microagujas, que esta técnica de la técnica anterior.

60 La Patente de Estados Unidos Nº 5.591.139 describe un tipo diferente de microaguja basada en silicio. En lugar de producir una serie de agujas que se extiendan por fuera desde un sustrato, esta patente describe la fabricación de una microaguja que se extiende paralela al plano del sustrato de silicio. Usando una combinación de técnicas de enmascarado y grabado, se forma una microaguja hueca, que incluye una región de superficie de contacto y un eje. Una cubierta que define un canal cerrado forma el eje, que tiene accesos para permitir el movimiento de fluido. La región de superficie de contacto incluye elementos de microcircuito que pueden usarse para proporcionar micro-calentadores, 65 micro-detectores u otros micro-dispositivos en la microaguja. Aunque una microaguja que incorpora un paso de fluido es extremadamente útil, el eje de la microaguja descrita en esta patente es relativamente delgado y estrecho, y su rotura es un problema. Además, la incorporación de circuitería electrónica en la región de superficie de contacto 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 serie de microagujas, presenta otros retos.

Una patente más reciente referida a series de microagujas es la Patente de Estados Unidos Nº 6.033.928, que

5 describe una serie de microagujas semiconductoras, teniendo cada una un diámetro suficientemente pequeño para mostrar efectos cuánticos. Estas series de microagujas semiconductoras pueden usarse para proporcionar un aparato semiconductor con elevada funcionalidad de procesamiento de información y se fabrican a partir de una película de dióxido de silicio sobre un sustrato de silicio. Después se depositan granos hemiesféricos fabricados de silicio, que tienen cada uno un diámetro extremadamente pequeño, sobre la película por deposición con vapor. Después de hibridar 10 los granos hemiesféricos, se graba la película de dióxido de silicio usando los granos hemiesféricos como una primera máscara punteada, formando de este modo una segunda máscara punteada que comprende la película de dióxido de silicio. La segunda máscara punteada resultante se usa para grabar el sustrato de silicio a una profundidad especificada, formando de este modo un agregado de microagujas semiconductoras. Obsérvese que las aplicaciones de suministro 15 de fármacos generalmente no requieren una microaguja que sea un semiconductor.

15 El documento WO 01/49362 describe un método para formar una aguja y una aguja que tenga un cuerpo alargado formado de un material semiconductor. El método para formar una aguja incluye la etapa de grabar anisotrópicamente un canal en el lado posterior de un sustrato semiconductor.

20 En consideración de la técnica anterior analizada anteriormente, sería deseable proporcionar una serie de microagujas que incorpore cada una un canal para fluidos a través del cual puede suministrarse un volumen controlado de fluido. Preferiblemente, dichas series de microagujas se diseñarían para minimizar la rotura de agujas individuales en la serie, un problema común con las microagujas de la técnica anterior. Sería deseable proporcionar un método para 25 fabricar dicha serie de microagujas 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 adicionalmente deseable proporcionar un sistema de suministro de fármacos basado en microaguja que ofrezca un control completo de la dosificación del fármaco suministrado por las microagujas. La técnica anterior no describe o sugiere dicho aparato o método.

Sumario de la invención

30 De acuerdo con la presente invención, se define una microaguja hueca para transportar por vía transcutánea un fluido. La microaguja tiene generalmente un cuerpo con forma cónica, con una punta biselada, sin núcleo que es capaz de perforar el tejido y una base ancha. Una canal para fluidos se extiende a través del cuerpo que conecta la base ancha en comunicación fluida con la punta.

35 La altura de la microaguja, que es la distancia desde la base ancha hasta la punta, es aproximadamente igual o sustancialmente menor que la anchura de la base ancha. La microaguja se fabrica de un sustrato basado en silicio, usando técnicas de fabricación de semiconductores.

40 En una realización, se fabrica una serie de microagujas huecas. La serie incluye un sustrato con al menos una entrada y una pluralidad de salidas en comunicación fluida con la al menos una entrada. Las microagujas se extienden por fuera desde el sustrato, estando cada una próxima a una salida a través del sustrato. Cada microaguja en la serie está generalmente configurada como se ha indicado anteriormente.

45 Otro aspecto de la presente se refiere a un método para fabricar una microaguja hueca. El método incluye las etapas de proporcionar un sustrato; formar un orificio en el sustrato, de modo que el orificio pase completamente a través del sustrato; y retirar una parte sustancial del sustrato, dejando un resto. El resto se coloca alrededor del orificio y generalmente es de forma cónica, de modo que el orificio se dispone generalmente a lo largo de un eje central de la forma cónica. La etapa de retirar una parte sustancial del sustrato preferiblemente bisela una punta de la forma cónica.

50 En un método preferido, el sustrato es silicio o polisilicio, y se emplean métodos de fabricación de semiconductores convencionales para el proceso de fabricación. Por ejemplo, para formar un orificio, se forma una primera máscara de modo que se expongan solamente partes del sustrato que corresponden a una localización deseada del orificio. El orificio se graba después, y se retira la primera máscara. Se forma una segunda máscara y se deposita una capa de 55 nitruro en las áreas no enmascaradas. La segunda máscara se retira después, y se graba el sustrato para retirar una parte sustancial. La etapa de grabar el sustrato comprende preferiblemente la etapa de realizar un grabado anisotrópico, y después realizar un grabado isotrópico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para fabricar una serie de microagujas huecas, que 60 generalmente es coherente con el método analizado anteriormente.

Breve descripción de las figuras dibujadas

Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas relacionadas de esta invención llegarán apreciarse más fácilmente 65 ya que las mismas llegarán a entenderse mejor por referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toma junto con los dibujos adjuntos, en los que:

las Figuras 1A y 1B son vistas elevadas laterales de microagujas de la técnica anterior;

ES 2 278 926 T3

la Figura 2 es una vista isométrica de una serie de microagujas de la técnica anterior que pueden fabricarse usando técnicas habituales para la fabricación de semiconductores:

5 la Figura 3A es una vista elevada lateral de una microaguja hueca de acuerdo con la presente invención;

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

10 la Figura 4 es una vista elevada lateral de otra realización de una microaguja hueca de acuerdo con la presente invención, en la que la base de la microaguja es sustancialmente más ancha que la altura de la microaguja;

15 la Figura 5 es una vista esquemática de una pluralidad de microagujas formadas como una serie, siendo cada microaguja de la serie similar a 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 de acuerdo con la presente invención;

15 las Figuras 7A-7J son 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.

20 Descripción de la realización preferida

Microagujas de la Técnica Anterior

Antes de analizar la presente invención, será de ayuda considerar varios ejemplos de microagujas de la técnica anterior, generalmente con referencia a las Figuras 1A y 1B. La Figura 1A muestra una microaguja generalmente de forma cónica 10, que tiene 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 menor que la altura H de la microaguja 10, y que la anchura W de la base corresponde al diámetro de la microaguja 10 en su base.

30 Se ha descrito una microaguja de la técnica anterior (como la microaguja 10) que tiene una base cuya anchura es aproximadamente $30 \mu\text{m}$ y cuya altura es aproximadamente $150 \mu\text{m}$ en la World Wide Web (Red Mundial) en la dirección <http://mems.mirc.gatech.edu/research/biomed.html>. De forma similar, se describe una microaguja que tiene una base con una anchura que varía de $0,5 \mu\text{m}$ a $10 \mu\text{m}$, y una altura de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ en la Patente de Estados Unidos N° 4.969.468. Esta patente muestra específicamente que la proporción de la altura de la microaguja a la anchura de la base de la microaguja debe ser del orden de 10 a 1, produciendo una microaguja relativamente delgada. La Patente de Estados Unidos N° 5.457.041 describe microagujas cuya anchura en la base varía de $0,5 \mu\text{m}$ a $3,0 \mu\text{m}$, y que son de $10 \mu\text{m}$ a $25 \mu\text{m}$ de altura. Cada una de estas fuentes describe por tanto microagujas de la técnica anterior cuya altura excede la anchura de su base en una proporción de al menos 8:1.

40 La Figura 1B ilustra una microaguja de la técnica anterior generalmente de forma cilíndrica 12, cuya altura H también excede sustancialmente su anchura W, medida en su base. La Patente de Estados Unidos N° 6.033.928 describe una microaguja con forma como la microaguja 12, que tiene una base cuya anchura varía de $0,002 \mu\text{m}$ a $0,05 \mu\text{m}$, y cuya altura varía de $0,5 \mu\text{m}$ a $2 \mu\text{m}$. Por tanto, la microaguja generalmente cilíndrica 12 de la técnica anterior tiene una proporción de altura a anchura de al menos 4:1.

45 Las microagujas de la técnica anterior generalmente se fabrican de un material basado en silicio usando técnicas de fabricación de semiconductores convencionales. Una serie 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 se describen otras microagujas y series en la técnica anterior, sus características de forma (altura 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 de “punta” fina o de forma cilíndrica cuya altura es sustancialmente mayor que su anchura en la base.

Microaguja de la Presente Invención

55 La Figura 3A ilustra una microaguja 20 de acuerdo con la presente invención. En contraste con las microagujas de la técnica anterior analizadas anteriormente, la microaguja 20 tiene una base cuya anchura W es sustancialmente equivalente a su altura H. En una realización, la anchura y la altura son aproximadamente $100 \mu\text{m}$; sin embargo, debe 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 núcleo 25. La Figura 3B muestra claramente que el canal para fluidos 24 pasa completamente a través de la microaguja. Obsérvese que una proporción de altura H a anchura W de la microaguja 20 es sustancialmente 1:1, mientras que las microagujas de la técnica anterior tienen proporciones altura-a-anchoa que varían de 4:1 a 10:1. Asegurando que las microagujas de la presente invención tengan una base que sea ancha con respecto a su altura, se proporciona una microaguja más fuerte, que es menos propensa a rotura.

65 La Figura 4 ilustra una segunda realización de una microaguja de acuerdo con la presente invención. La microaguja 22 incorpora una base cuya anchura W excede su altura H, es decir, su anchura W es aproximadamente dos veces su

altura H. En una realización, la anchura W es aproximadamente 100 μm , mientras que la altura H es aproximadamente 50 μm , proporcionando una proporción de altura a anchura de aproximadamente de 1:2. Sin embargo, debe observarse de forma similar que las dimensiones de 100 μm y 50 μm son simplemente ejemplares, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Una característica clave de la microaguja 22 es que la proporción de altura-a-anchura 5 es menor de 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 núcleo 25'.

La Figura 5 ilustra una serie de microagujas 26 de una pluralidad de microagujas 20. Cada microaguja 20 de la serie incluye el canal para fluidos 24 y la punta sin núcleo 25, y cada microaguja 20 tiene una proporción de altura a 10 anchura de aproximadamente 1:1.

Fabricación de Serie de Microagujas

Un diagrama de flujo 28 de la Figura 6 ilustra la secuencia de etapas lógicas usadas para fabricar una serie de 15 microagujas de acuerdo con la presente invención. Las Figuras 7A-7I ilustran las vistas de corte transversal de un material de sustrato durante las correspondientes etapas del proceso en el diagrama de flujo 28, mientras que la Figura 7J ilustra una microaguja acabada.

Se prevé que la fotolitografía y otras técnicas desarrolladas para su uso en la industria de fabricación de semiconductores 20 puedan emplearse de forma beneficiosa para fabricar microagujas individuales y series de microagujas de acuerdo con la presente invención. Por tanto, se prevé que el silicio será un sustrato preferido, aunque otros sustratos, tales como el germanio, que puede manipularse usando técnicas relacionadas, también podría usarse. En general, preferiblemente se fabricará una serie que contiene una pluralidad de microagujas de base ancha en un proceso discontinuo, siguiendo las etapas por lo demás similares a las usadas en procesos de fabricación de semiconductores. 25 Por consiguiente, un sustrato de silicio típicamente comprenderá una oblea de silicio de cuatro, seis u ocho pulgadas (10,16, 15,24 o 20,32 cm) sobre la que se fabrica una pluralidad de series de microagujas diferentes de una vez. Sin embargo, por simplicidad, la fabricación de una única microaguja se ilustra en las Figuras 7A-7J. Además, se entenderá que las diversas capas que comprenden la microaguja son muy delgadas, pero por claridad, las dimensiones de 30 estas capas como se muestran en las Figuras están muy exageradas.

Se espera que las siguientes técnicas de grabado sean útiles para fabricar microagujas de acuerdo con la presente invención. Se usan procesos de Grabado con Iones Reactivos (RIE) para grabar preferentemente óxido de silicio, nitrógeno de silicio, o un sustrato de silicio. Para este propósito, un sistema típico incluye una configuración de grabado con 35 iones reactivos en placa paralela con un electrodo de cuarzo de 5 pulgadas (12,70 cm), y un generador de radiofrecuencia (RF) de 1 KW, de 15 MHz. Dicho sistema puede incluir una pluralidad de controladores de flujo de masa, una válvula reguladora y un controlador (para mantener la presión constante), y una bomba de vacío turbomolecular de alta velocidad. Puede usarse RIE para retirar capas tales poliimida, nitrógeno de silicio, o óxido de silicio de sustratos 40 de silicio tales como obleas, trozos de obleas, o astillas individuales. Están disponibles procesos bien conocidos para grabar óxido y nitrógeno de silicio (por ejemplo, usando tetrafluoruro de carbono, CF_4), para grabar óxido de silicio preferentemente para nitrógeno de silicio (usando CF_4 y fluoroformo, CHF_3), y para grabar silicio preferentemente para óxido de silicio (usando hexafluoruro de silicio, SF_6).

Un sistema disponible en el mercado tal como el descrito anteriormente es el Cooke Vacuum Corporation, Modelo 45 C71/3 Plasma System. Las velocidades de grabado para la mayoría de los materiales son 400-600 angstrom/minuto. Las velocidades de grabado para óxido de silicio pueden controlarse a aproximadamente +/-3%. La frecuencia de RF del sistema Cooke es 14,56 MHz, y la potencia de RF es variable, hasta 1000 vatios. Las presiones del proceso pueden variar de menos de 50 (6,66 Pa) a más de 1000 mtorr (133,32 Pa). Los electrodos superior e inferior, que son de cuarzo, 50 están refrigerados por líquido en un circuito cerrado. Está disponible una mezcla de gas múltiple en el colector.

Además de RIE, también puede emplearse de forma beneficiosa el grabado en húmedo para realizar el grabado 55 necesario para fabricar microagujas de acuerdo con la presente invención. El grabado en húmedo es una técnica que utiliza compuestos químicos líquidos para retirar materiales que rodean un dispositivo o para desestrafilar películas delgadas de la superficie de un sustrato. Esta técnica implica la inmersión de un dispositivo o sustrato en un compuesto químico puro o una mezcla química durante una cantidad de tiempo dada. El tiempo necesario depende de la composición y grosor de la capa a retirar, así como el reactivo para el grabado y la temperatura. Puede ser necesaria una sucesión de compuestos químicos para retirar capas alternas sobre un dispositivo o substrato.

El grabado en húmedo puede usarse para retirar materiales orgánicos, silicios, poliimidas, metalización, polisilicio 60 o capas de óxido de silicio y nitrógeno de silicio. Unos pocos de los muchos compuestos químicos disponibles para el grabado incluyen: ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, peróxido de hidrógeno, trióxido de cromo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, y fluoruro amónico. El tiempo de grabado varía desde 30 segundos hasta 24 horas, dependiendo de la temperatura de grabado y la composición y grosor del material a grabar.

Con referencia a la Figura 6, el proceso lógico comienza en el bloque 30, en el que se forma una máscara con 65 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 corresponde

5 a una localización deseada para un canal para fluidos en una microaguja que se está fabricando. Obsérvese que para fabricar una serie de microagujas, se formaría una pluralidad de orificios 56 en una parte más grande del sustrato 50, correspondiendo cada orificio a la localización de una microaguja que se está fabricando sobre el material de sustrato. Independientemente de la cantidad de orificios 56 formados, el tamaño (diámetro) de los orificios en la máscara con 10 patrón de puntos es aproximadamente igual que el de los canales para fluidos en la serie de microagujas acabada.

10 La máscara 52 puede producirse usando técnicas fotolitográficas convencionales, o usando otras técnicas de enmascarado habitualmente usadas en la industria de semiconductores. Se prevé que la máscara 52 se construirá aplicando una capa de dióxido de silicio sobre el sustrato de silicio 50, y después formando el orificio 56 en la capa de dióxido de silicio en la localización deseada.

15 Una vez que se ha formado la máscara con patrón de puntos, el proceso lógico se mueve hasta el bloque 32, y grabando el sustrato donde está definido 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 las áreas definas 20 por el orificio 56, la única parte del sustrato que se grabará será la parte correspondiente a la localización del orificio 56. Se espera que un proceso de grabado por labrado a granel convencional, tal como grabado en húmedo usando una solución de hidróxido potásico (KOH), puede emplearse de forma beneficiosa. En dicho proceso de grabado, la capa de máscara es mucho más resistente al compuesto químico usando para grabar que el sustrato, por tanto el sustrato se grabará completamente antes de que se retire la máscara. Preferiblemente, el proceso de grabado continuará hasta que 25 el sustrato se haya grabado completamente a su través para formar el canal para fluidos 58, que pasa completamente a través de la microaguja y a través del sustrato de soporte. Sin embargo, debe observarse que el proceso de grabado podría controlarse a una profundidad particular, si se desea 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 un depósito que suministra fluido o que recibe fluido (no mostrado en este documento, véanse 30 las Figuras 9 y 11), si el proceso de grabado no graba completamente a través del sustrato, se requeriría una etapa adicional para completar el paso de fluido deseado. También debe observarse que el proceso de grabado RIE descrito anteriormente también puede emplearse para grabar el sustrato de silicio, dejando la capa de óxido de silicio intacta. Los especialistas en la técnica reconocerán que puede emplearse de forma beneficiosa una pluralidad de técnicas de grabado diferentes en esta etapa, y que las técnicas indicadas anteriormente son simplemente ejemplares de un enfoque preferido, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

35 Una vez se ha grabado el canal para fluidos 58 a través del sustrato, el proceso lógico procede al bloque 34, y se retira la máscara con patrón de puntos. La retirada de la máscara con patrón de puntos es inversa al proceso de grabado, porque se usa un compuesto químico que disuelve la máscara más rápido que disuelve el sustrato. Dichas técnicas de 40 retirada de la máscara son bien conocidas 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 retirado completamente del sustrato de silicio 50.

45 El proceso lógico ahora procede al bloque 36 de la Figura 6 y 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. Obsérvese las áreas del sustrato de silicio 50 en las que no se ha formado 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 soporte 62 y 64 alrededor de la abertura en el canal para fluidos 58. En particular, obsérvese que el área de soporte 62 en un lado del canal para fluidos es mucho más pequeña que el área de soporte 64 en el lado opuesto. El significado de la diferencia en el tamaño entre el área de soporte 62 y el área de soporte 64 llegará a quedar claro a continuación, a partir del análisis de las posteriores etapas en el proceso de fabricación. Debe observarse que esta diferencia en las áreas de soporte posibilita la formación de la punta biselada sin núcleo en la presente invención. Se espera que pueda emplearse de forma beneficiosa una capa de dióxido de silicio para formar la máscara con patrón de nitruro 60.

50 Una vez que se ha completado la máscara con patrón de nitruro, el proceso lógico procede al bloque 38, en el que se hace aumentar una capa de nitruro en todas las áreas que no se han cubierto por la máscara con patrón de nitruro 60. La Figura 7E ilustra el resultado de la etapa de aumento de la capa de nitruro, en la que se hace aumentar una capa de nitruro 66. Obsérvese que la capa de nitruro 66 cubre la superficie inferior del sustrato de silicio 50, las áreas de soporte 55 62 y 64, y las paredes del canal para fluidos 58. Un método para hacer aumentar la capa de nitruro 66 proporciona una capa de nitruro de 300-700 angstrom de grosor, usando una deposición con vapor químico a baja presión (LPCVD) de diclorosilano (SiH_2Cl_2) en presencia de amoníaco (NH_3), a una presión de aproximadamente 1/2 Torr (66,66 Pa) y a una temperatura de aproximadamente 820°C. Los especialistas en la técnica reconocerán que pueden emplearse otros métodos para fabricar la capa de nitruro 66 y que la técnica indicada anteriormente es simplemente ejemplar de un 60 enfoque preferido, pero no pretende limitar el alcance de la presente invención.

Después de que haya aumentado la capa de nitruro 66, el proceso lógico se mueve al bloque 40 de la Figura 6, en el que se retira el patrón de nitruro 60 para exponer las 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 soportes 62 y 64. Ninguna máscara o capa de nitruro cubre las áreas 63 en la superficie superior del sustrato de silicio 50. Las áreas 65 63 pueden retirarse preferentemente por grabado, sin retirar las partes de sustrato 50 cubiertas por la capa de nitruro 66. Obsérvese que la capa de nitruro 66 en los soportes 62 y 64 imita el patrón de compensación definido en la máscara de nitruro 60 de la Figura 7D.

ES 2 278 926 T3

Después de que se haya retirado el patrón de nitruro 60, el proceso lógico se mueve al bloque 42 de la Figura 6, en el que se realiza un grabado de bisel anisotrópico en las áreas 63. La Figura 7G ilustra el resultado obtenido después de la séptima etapa del proceso. Los especialistas en la técnica entenderán que están disponibles varios procesos de grabado diferentes para su uso con sustratos de silicio. En particular, un grabado anisotrópico se caracteriza por la formación

5 de límites afilados, angulares. El grabado anisotrópico puede usarse para formar trincheras o paredes laterales que son de forma angular, en oposición al grabado más redondeado observado en un proceso de grabado isotrópico. En el grabado anisotrópico, las paredes laterales se graban mucho más lentamente que la superficie, produciendo límites afilados 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 un de varios reactivos para el grabado usados para conseguir 10 el grabado anisotrópico. Obsérvese que se han formado superficies definidas de forma afilada, angulares o biseladas 15 68 en el sustrato de silicio 50 de la Figura 7G. Debe observarse que un grabado anisotrópico también se conoce como un grabado de “bisel”, mientras que un grabado isotrópico también se conoce como un grabado “redondeado”.

El proceso lógico después se mueve al bloque 42 de la Figura 6. En este bloque, se retira la capa de nitruro 66. Como 15 se ha indicado anteriormente, los procesos RIE o químico en húmedo pueden usarse para retirar preferentemente la capa de nitruro 66. Además, los especialistas en la técnica reconocerán que pueden emplearse alternativamente otros métodos para retirar la capa de nitruro 66. La Figura 7H ilustra el resultado obtenido después de retirar la capa de nitruro.

20 Finalmente el proceso lógico procede hasta el bloque 44, que indica que se realiza un grabado redondeado isotrópico. Obsérvese que como la capa de nitruro 66 se ha retirado, los soportes 62 y 64 dejan de estar protegidos. Por tanto, en el proceso de grabado isotrópico, se retira una parte del sustrato de silicio 50 en los soportes 62 y 64, formando la punta sin núcleo de la microaguja, de acuerdo con la presente invención. Como se ha indicado anteriormente, el grabado isotrópico se caracteriza por la formación de superficies redondeadas, tales como la superficie curvada 70, en 25 oposición a las superficies más angulares formadas en el grabado anisotrópico.

La Figura 7J ilustra la microaguja 22a fabricada usando las etapas descritas en las Figuras 6 y 7A-7I. Una proporción de la altura H a la anchura W de la microaguja 22a es de menos de 1:2. Obsérvese que el tamaño y la forma del sustrato de silicio original 50 de la Figura 7A puede manipularse para cambiar la proporción de la altura H a la 30 anchura W en la microaguja acabada 22a de la Figura 7J. Un sustrato más grueso 50 de la Figura 7A producirá una microaguja que tenga una mayor altura H en la Figura 7J. La manipulación de la etapa de grabado anisotrópico de la Figura 7G también afectará a la altura H de la microaguja acabada 22a. Un corto tiempo de grabado producirá una altura más pequeña H, mientras que un tiempo de grabado más largo producirá una mayor altura H.

35 Aunque la presente invención se ha descrito en conexión con la forma preferida para practicarla, los especialistas en la técnica entenderán que pueden hacerse muchas modificaciones a la misma dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Por consiguiente, no se pretende que el alcance de la invención se limite de ningún modo por la anterior descripción, sino que en su lugar está determinada completamente por referencia a las siguientes reivindicaciones.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una microaguja hueca (20) que comprende:

5 (a) un cuerpo generalmente de forma cónica que tiene una punta biselada, sin núcleo (25), estando dicha punta (25) afilada y siendo capaz de perforar el tejido;

10 (b) dicho cuerpo cónico que incluye una base que tiene una anchura formada de un sustrato en un extremo opuesto de la punta (25) y una altura desde la base hasta la punta (25); y

15 (c) un canal para fluidos (24) que se extiende a través del cuerpo con forma cónica, proporcionando comunicación fluida entre dicha base y dicha punta (25), en el que dicho cuerpo tiene una superficie curvada cóncava definida adyacente a dicha punta (25);

en la que dicha altura es sustancialmente equivalente a o menor que la anchura de la base.

2. La microaguja hueca (20) de la reivindicación 1, en la que dicha altura de la microaguja (20) está en un intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm .

20 3. La microaguja hueca (20) de la reivindicación 1, en la que la altura de la microaguja (20) es sustancialmente menor que la anchura de dicha base.

25 4. La microaguja (20) de la reivindicación 1, en la que la altura y la anchura definen una proporción de altura a anchura de aproximadamente 1:1.

5. La microaguja hueca (20) de la reivindicación 3, en la que la altura y la anchura definen una proporción de altura a anchura de aproximadamente 1:2.

30 6. La microaguja hueca (20) de la reivindicación 1, comprendiendo dicha microaguja hueca (20) silicio.

7. La microaguja hueca (20) de la reivindicación 1, en la que dicha superficie curvada rodea la punta biselada (25).

35 8. Aparato para transportar un fluido de forma transcutánea, que comprende:

(a) un sustrato, comprendiendo dicho sustrato al menos una entrada, y una pluralidad de salidas en comunicación fluida con dicha al menos una entrada; y

40 (b) una pluralidad de microagujas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 dispuestas en una serie (26) y que se extienden sustancialmente por fuera desde dicho sustrato.

9. El aparato de la reivindicación 6, en el que al menos uno de dicho sustrato y las microagujas comprende silicio.

45 10. El aparato de la reivindicación 6, en el que dicha serie (26) de las microagujas está formado de forma íntegra a partir de dicho sustrato.

11. Un método para fabricar una microaguja hueca (20) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

50 (a) proporcionar un sustrato (50) que comprende uno de silicio y polisilicio;

(b) formar un canal para fluidos (24; 58) en dicho sustrato (50), de modo que dicho canal para fluidos (24; 58) pasa a través de dicho sustrato (50);

55 (c) retirar una parte sustancial de dicho sustrato (50), dejando de este modo un resto, rodeando dicho resto dicho canal para fluidos (24; 58) y siendo generalmente de forma cónica, de modo que dicho canal para fluidos (24; 58) está generalmente dispuesto a lo largo del eje central de la forma cónica;

60 (d) en el que la etapa de retirar una parte sustancial de dicho sustrato (50) comprende la etapa de biselar una punta (25) de dicha forma cónica;

(e) en el que la etapa de formar una canal para fluidos (24; 58) comprende las etapas de:

65 (1) formar una primera máscara (52) en una superficie superior de dicho sustrato (50);

(2) grabar el sustrato (50) a través de un orificio (56) formado en la primera máscara (52) para formar dicho canal para fluidos (24; 58); y

ES 2 278 926 T3

(3) retirar dicha primera máscara (52);

(f) en el que la etapa de retirar una parte sustancial de dicho sustrato (50) comprende las etapas de:

5 (1) formar una segunda máscara (60);

(2) depositar una capa de nitruro (66);

10 (3) retirar dicha segunda máscara (60); y

10 (4) grabar dicho sustrato (50) para retirar una parte sustancial de dicho sustrato.

12. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de formar dicha segunda máscara (60) no comprende formar la segunda máscara (60) en las superficies internas del orificio (58), sobre la superficie inferior de dicho sustrato de silicio (50) y sobre una primera y segunda áreas de soporte (62; 64) alrededor de una abertura en el canal para fluidos (58).

13. El método de la reivindicación 12, en el que dicha primera área de soporte (64) está a un lado del canal para fluidos (58) y es mucho más pequeña que dicha segunda área de soporte (64) en el lado opuesto para posibilitar la 20 formación de la punta sin núcleo biselada (25).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

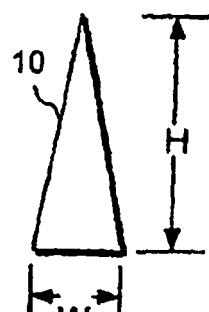


FIG.1A
(TÉCNICA ANTERIOR)

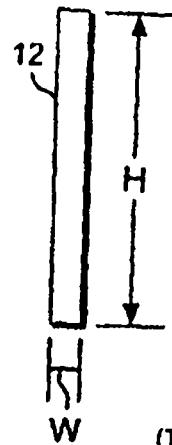


FIG.1B
(TÉCNICA ANTERIOR)

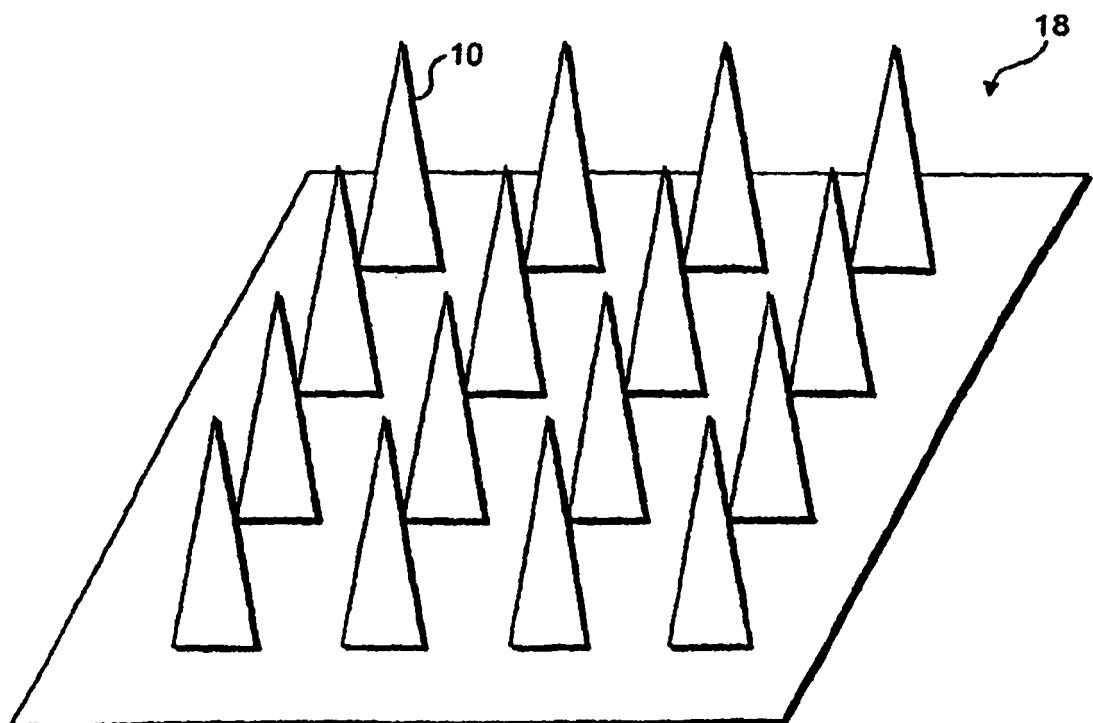


FIG.2
(TÉCNICA ANTERIOR)

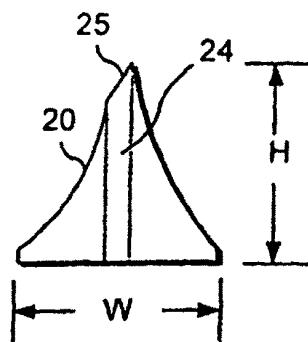


FIG.3A

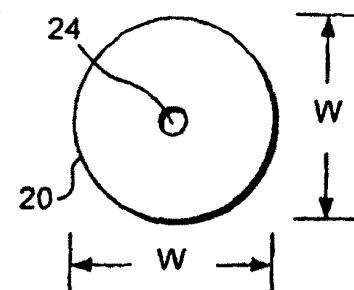


FIG.3B

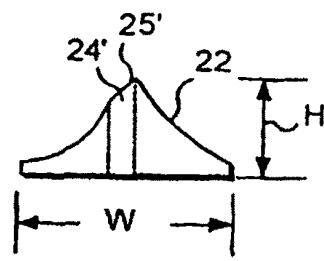


FIG.4

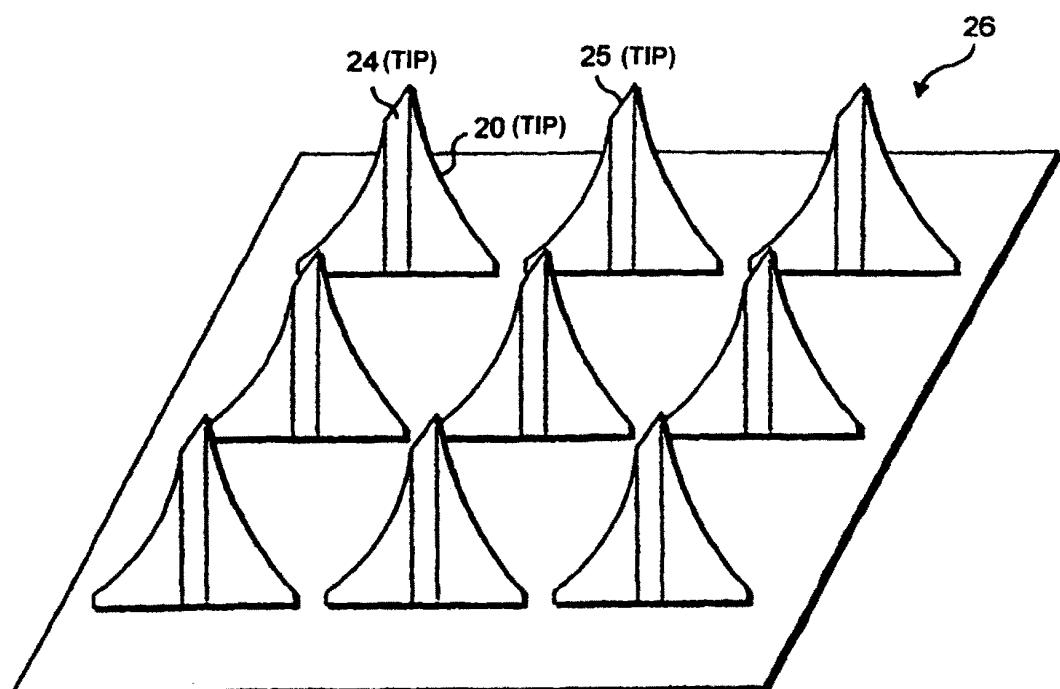


FIG.5

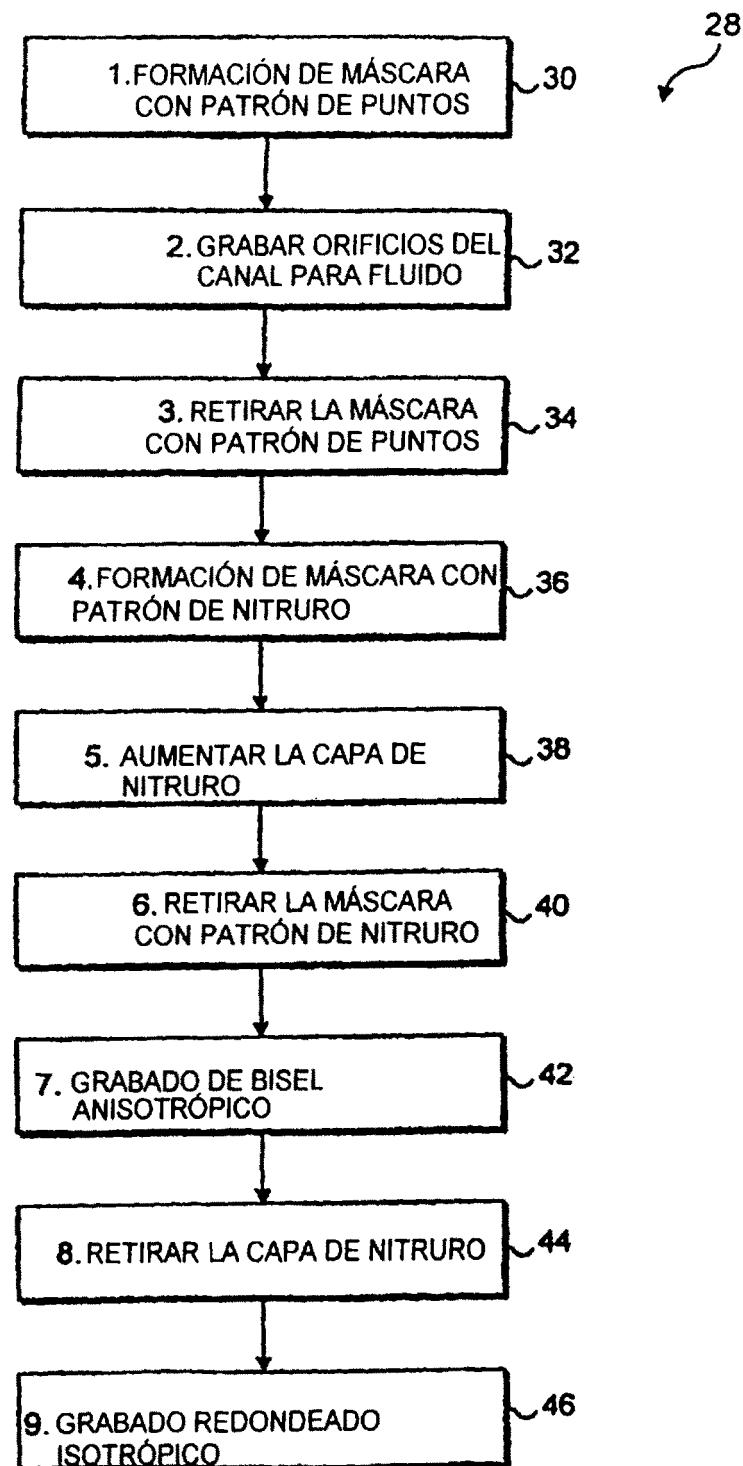


FIG.6

ETAPA 1. FORMAR LA MÁSCARA CON PATRÓN DE PUNTOS

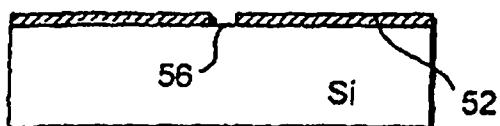


FIG. 7A

ETAPA 2. GRABAR UN ORIFICIO A TRAVÉS DEL SUSTRATO

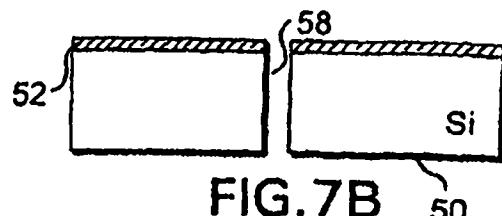


FIG. 7B

ETAPA 3. RETIRAR LA MÁSCARA CON PATRÓN DE PUNTOS

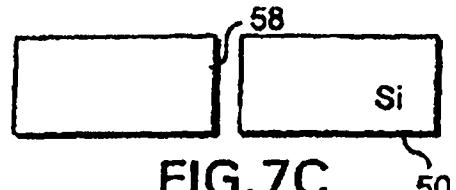


FIG. 7C

ETAPA 4. FORMAR LA MÁSCARA CON PATRÓN DE NITRURO

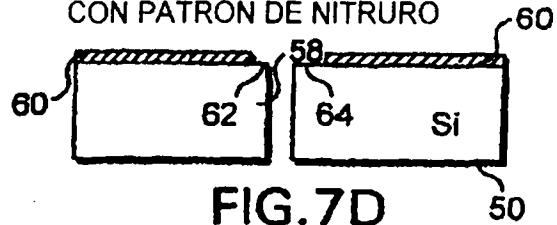


FIG. 7D

ETAPA 5. AUMENTAR LA CAPA DE NITRURO

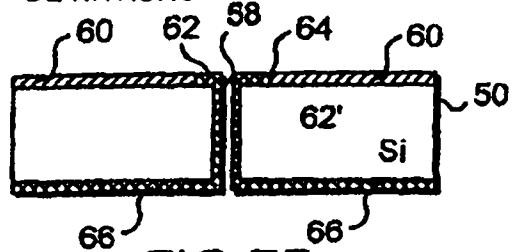


FIG. 7E

ETAPA 6. RETIRAR LA MÁSCARA CON PATRÓN DE NITRURO

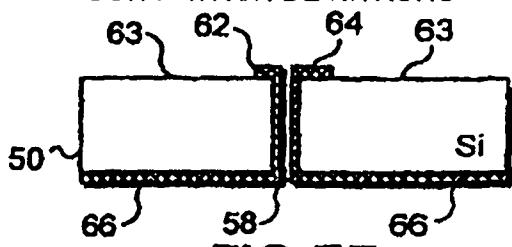


FIG. 7F

ETAPA 7. GRABADO ANISOTRÓPICO

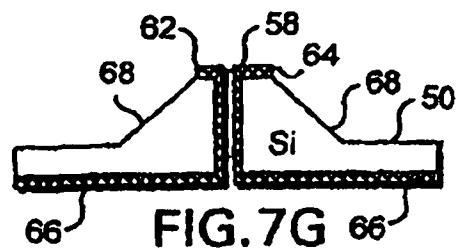


FIG. 7G

ETAPA 8. RETIRAR LA CAPA DE NITRURO

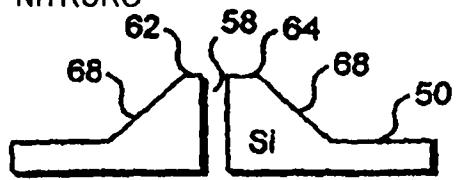


FIG. 7H

ETAPA 9. GRABADO ISOTRÓPICO

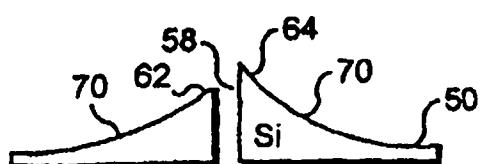


FIG. 7I

MICROAGUJA ACABADA

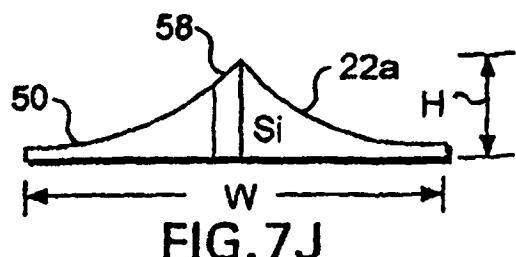


FIG. 7J