

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 752**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

C08F 230/08 (2006.01)

C08F 222/10 (2006.01)

C08F 220/54 (2006.01)

C08F 226/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015** **PCT/US2015/017379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015** **WO15130707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015** **E 15754827 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3110405**

54 Título: **Formulaciones de polímeros para estimulación nasolagrimal**

30 Prioridad:

25.02.2014 US 201461944340 P

21.07.2014 US 201462027139 P

08.08.2014 US 201462035221 P

22.10.2014 US 201462067350 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2021

73 Titular/es:

OCULEVE, INC. (100.0%)
395 Oyster Point Boulevard, Suite 501
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

LOUDIN, JAMES DONALD;
GUPTA, AMITAVA;
WARDLE, JOHN;
STIVERS, CHRISTOPHER WILLIAM;
DORAISWAMY, ANAND;
CHRIST, MARIE DVORAK y
CHRIST, F. RICHARD

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 812 752 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

Formulaciones de polímeros para estimulación nasolagrimal

5 **Campo**

En el presente documento se describen formulaciones de polímeros que proporcionan contacto eléctrico entre un electrodo y un tejido nasal o sinusal. Específicamente, se describen formulaciones de hidrogel que se reticular usando radiación UV. También se describen métodos de fabricación de hidrogeles y métodos de tratamiento del ojo seco con dispositivos de estimulación nasal que incluyen los hidrogeles.

Antecedentes

La enfermedad del ojo seco es un estado ocular importante en todo el mundo para el que actualmente no existe ninguna cura permanente. Por ejemplo, se ha estimado que el coste anual promedio actual del tratamiento de la enfermedad del ojo seco asciende a \$850 por persona (Yu, J., Andre, C.V. y Fairchild, C.J. "The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis". *Cornea* 30 4 (2011): 379-387). Las estimaciones epidemiológicas de la frecuencia de incidencia de la enfermedad del ojo seco varían ampliamente, dependiendo de los síntomas que se monitoricen. Por ejemplo, Friedman notifica que la incidencia de la enfermedad del ojo seco oscila desde el 5% hasta el 35% a nivel mundial (Friedman, N. "Impact of dry eye disease and impact on quality of life". *Current Opinion in Ophthalmology* 21 (2010): 310-316).

Los tratamientos actuales incluyen el uso de lubricantes (por ejemplo, hidroximetilcelulosa y carboxipropilcelulosa de sodio, generalmente conocidas como lágrimas artificiales), terapias antiinflamatorias (por ejemplo, corticoesteroides e inmunomoduladores tales como ciclosporina), terapias de retención de lágrimas (por ejemplo, tapones de los puntos lagrimales) y tratamiento de causas subyacentes tales como disfunción de las glándulas de Meibomio, anomalías del párpado, etc. Se ha demostrado que estos tratamientos tienen una mejora de leve a moderada en la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, McDonald *et al.* demostraron que el inserto oftálmico Lacrisert® (Aton Phama, Lawrenceville, NJ), un inserto oftálmico de hidroxipropilcelulosa colocado en el fondo de saco del párpado inferior, tiene una mejora del 21% en las puntuaciones del índice de enfermedad de la superficie ocular (McDonald, MB, D'Aversa, Perry H.D., *et al.* "Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (Lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome". *Trans Am Ophthalmol Soc* 107 (2009): 214-222). Sin embargo, estos tratamientos a menudo requieren múltiples administraciones al día y normalmente no evitan el daño a largo plazo en la superficie ocular, a menudo provocado por la sustancia química que se administra. Por ejemplo, se sabe que algunos conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio) pueden dañar la superficie ocular y provocar irritación.

El documento CN 103467652 divulga una lente de contacto de hidrogel y un método de preparación de la misma. La lente de contacto de hidrogel comprende un producto de reacción de una composición polimerizable, en la que la composición polimerizable contiene un monómero zwitteriónico hidroxisulfonado, al menos uno o más monómeros polimerizables, un agente de reticulación de al menos uno o más monómeros y al menos un iniciador de radicales.

El documento US 6.020.445 divulga una mezcla de reacción que comprende uno o más monómeros olefínicos que contienen silicona, uno o más monómeros hidrófilos y un diluyente que comprende un alcohol secundario o terciario.

Por consiguiente, sería útil el desarrollo de tratamientos alternativos para el síndrome del ojo seco. En particular, serían beneficiosos los tratamientos que no implicaran la administración a largo plazo de farmacoterapia. Además, serían deseables tratamientos con regímenes de administración simplificados.

Sumario

En el presente documento se describen formulaciones de polímeros para facilitar la estimulación eléctrica del tejido nasal o sinusal. Las formulaciones de polímeros pueden formar hidrogeles que se preparan mediante un procedimiento de reticulación usando luz UV o visible. En algunas aplicaciones, los hidrogeles pueden incluirse como componente de dispositivos (a los que se hace referencia en este caso y en todo el documento como dispositivos de estimulación nasal o dispositivos de nasoesestimulación) que estimulan eléctricamente la glándula lagrimal a través de un nervio aferente nasal o sinusal en pacientes que padecen ojo seco para mejorar la producción de lágrimas. Los estimuladores nasales pueden usarse para tratar el ojo seco de etiología variable. Por ejemplo, pueden usarse para tratar el ojo seco debido a la edad, desequilibrios hormonales, efectos secundarios de los medicamentos y estados médicos tales como el síndrome de Sjogren, el lupus, la esclerodermia, trastornos de la tiroides, etc.

Generalmente, las formulaciones de polímeros pueden formar hidrogeles electroconductores compuestos por diversos monómeros. La presente invención divulga una formulación para la estimulación eléctrica de tejido nasal o sinusal, que comprende: un primer monómero, un segundo monómero, un fotoiniciador; y un diluyente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, metanol, polietilenglicol y combinaciones de los mismos, en la que el primer monómero es un monómero de acrilato seleccionado de un monómero monofuncional, un monómero difuncional y un monómero trifuncional, y el segundo monómero se selecciona del grupo que consiste en dimetilacrilamida, metacrilato de glicidilo,

N-vinilpirrolidona y diacrilato de 1,4-butanodiol. Tal como se usa en este caso y en todo el documento, los términos “formulación”, “formulación de polímeros”, “formulación de hidrogel”, “formulación de hidrogel electroconductor”, “hidrogel” e “hidrogel electroconductor” pueden referirse a formulaciones que comprenden monómeros y mezclas de monómeros, antes o después de que se hayan curado, según el contexto en el que se utilice el término. Se entiende que las formulaciones curadas o no curadas comprenden monómeros o una mezcla de monómeros.

También se describen en el presente documento procedimientos para producir hidrogeles electroconductores. Los procedimientos pueden incluir generalmente las etapas de mezclar un primer monómero, un segundo monómero y un fotoiniciador para preparar una formulación, en la que el primer monómero es un monómero de acrilato; e irradiar la formulación con radiación UV para reticular la formulación. La formulación puede reticularse mediante enlaces covalentes o enlaces iónicos para formar el hidrogel.

También se describen en el presente documento métodos para fabricar los dispositivos de estimulación nasal, incluyendo la conformación del hidrogel conductor, por ejemplo, para formar una protuberancia que pueda mejorar el contacto del hidrogel con la mucosa nasal, y unir el ensamblaje de la punta con o sin el hidrogel conformado a una unidad base de los dispositivos de estimulación nasal. Los métodos para conformar el hidrogel se describen adicionalmente a continuación, y pueden comprender sumergir el ensamblaje de la punta en el hidrogel, usar el ensamblaje de la punta para recoger el hidrogel en el mismo, moldear o verter el hidrogel, o dispensar el hidrogel en el ensamblaje de la punta a través de una ventana dispuesta a través del mismo. Los ensamblajes de la punta que comprenden el hidrogel conformado pueden almacenarse en un casete de dispensación para su posterior fijación a una unidad base del dispositivo de estimulación nasal, tal como se describe adicionalmente a continuación.

Además, se describen en el presente documento métodos para estimular la cavidad nasal o la glándula lagrimal, que comprenden colocar un brazo de un dispositivo de estimulación nasal contra un tejido nasal o sinusal, teniendo el brazo un extremo distal y un hidrogel electroconductor dispuesto en el extremo distal; y activar el dispositivo de estimulación nasal para proporcionar estimulación eléctrica al tejido nasal o sinusal. El hidrogel electroconductor se usa normalmente para facilitar una conexión eléctrica entre el dispositivo de estimulación nasal y el tejido nasal o sinusal. Estos métodos pueden usarse para tratar el ojo seco.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un dispositivo de estimulación nasal a modo de ejemplo que tiene un par de electrodos estimuladores ajustables.

La figura 2 representa una vista superior del componente desechable de otro dispositivo de estimulación nasal a modo de ejemplo que incluye un par de electrodos en forma de muelle sustancialmente encerrados por un manguito opaco.

Las figuras 3A-3C representan configuraciones a modo de ejemplo del polímero electroconductor proporcionado en el componente desechable de un dispositivo de estimulación nasal. La figura 3A muestra una vista en perspectiva del electrodo estimulador rodeado por un manguito polimérico opaco. La figura 3B es una vista en sección transversal del electrodo estimulador de la figura 3A que muestra un polímero electroconductor dispuesto dentro de la porción de la punta. La figura 3C representa una vista estilizada del electrodo estimulador de la figura 3A en el que el polímero conductor forma una cubierta alrededor del extremo distal del manguito polimérico.

La figura 4 representa un molde desechable a modo de ejemplo para su uso en la formación del componente de hidrogel de un dispositivo de estimulación nasal.

La figura 5 ilustra un procedimiento de ensamblaje a modo de ejemplo para el componente desechable.

La figura 6 representa la estructura química de monómeros de silano y siloxano con terminación acrílica a modo de ejemplo.

La figura 7 representa la morfología propuesta de la formulación de hidrogel SB5 curada para formar el contacto eléctrico en la punta de un dispositivo de estimulación nasal.

Las figuras 8A-8C representan métodos a modo de ejemplo para conformar el hidrogel incluido en la punta del dispositivo de estimulación nasal. La figura 8A representa un método de inmersión para conformar un hidrogel. La figura 8B ilustra un método de recogida para conformar un hidrogel. La figura 8C muestra una punta de hidrogel en la que porción de la punta se ha enmascarado durante la pulverización de un aislante para proporcionar una porción conductora.

Las figuras 9A-9I representan métodos a modo de ejemplo para conformar el hidrogel mediante moldeo y luego corte.

Las figuras 10A-10C representan métodos de dispensación y dispositivos de dispensación a modo de ejemplo para conformar el hidrogel.

Las figuras 11A-11C representan estructuras y métodos a modo de ejemplo que pueden usarse para ayudar a controlar la dispensación del hidrogel.

Las figuras 12A-12D representan un molde y un método de colada a modo de ejemplo para conformar el hidrogel.

La figura 13 muestra una punta de pared delgada a modo de ejemplo capaz de contener mayores volúmenes de hidrogel.

Las figuras 14A-14D muestran una estructura de ensamblaje de la punta a modo de ejemplo y un método para unir la estructura a una gafa de un dispositivo de estimulación nasal.

Las figuras 15A-15C muestran un método a modo de ejemplo en el que se incluye una preforma de hidrogel en el ensamblaje de la punta y luego se hidrata.

Las figuras 16A-16D representan estructuras de ensamblaje de la punta a modo de ejemplo y métodos de uso que incluyen una bisagra.

Las figuras 17A-17E representan un casete de dispensación a modo de ejemplo y un método para fabricar los ensamblajes de la punta.

Las figuras 18A-18D ilustran un método a modo de ejemplo de unir ensamblajes de la punta a una unidad base usando el casete de dispensación de las figuras 17A-17E.

Las figuras 19A-19C muestran una herramienta y un método a modo de ejemplo para retirar ensamblajes de la punta de la unidad base.

Las figuras 20A-20B muestran estructuras de ensamblaje de la punta a modo de ejemplo adicionales y métodos de ensamblaje de las mismas.

Las figuras 21A-21B muestran las tasas de extracción de monómeros de DMA y de NVP para el hidrogel SB1.

Las figuras 22A-22B muestran las tasas de extracción de monómero de NVP y de metanol para el hidrogel SB2.

Las figuras 23A-23B proporcionan datos relacionados con la hidratación de los hidrogeles SB1 y SB2 en función de la resistencia eléctrica.

Las figuras 24A-24B proporcionan datos relacionados con la hidratación de los hidrogeles SB2 y SB3 en función de la resistencia eléctrica.

La figura 25 proporciona datos relacionados con la hidratación de los hidrogeles SB4A y SB4B en función de la resistencia eléctrica.

Las figuras 26A-26B proporcionan datos relacionados con la expansión de los hidrogeles SB2 y SB3 debido a la hidratación.

Las figuras 27A-27B proporcionan datos relacionados con la expansión de los hidrogeles SB4A y SB4B debido a la hidratación.

Las figuras 28A-28C muestran las tasas de extracción de monómeros de DMA y de NVP, y de metanol para el hidrogel SB5.

La figura 29 proporciona datos relacionados con la hidratación del hidrogel SB5 en función de la resistencia eléctrica.

Las figuras 30A-30C proporcionan datos relacionados con la expansión del hidrogel SB5 debido a la hidratación.

Descripción detallada

Las formulaciones de polímeros descritas en el presente documento son generalmente hidrogeles que pueden usarse para facilitar una conexión eléctrica entre un electrodo de un dispositivo de estimulación nasal y tejido nasal o sinusal, tal como se mencionó anteriormente. Por consiguiente, los hidrogeles son biocompatibles y están formados para que no sean irritantes ni abrasivos para el tejido nasal y sinusal. Los hidrogeles también se forman generalmente de modo que no se rompan ni se quiebren durante la inserción o el uso, y tengan una adhesión moderada al tejido nasal o sinusal con el fin de minimizar la resistencia al contacto, el calentamiento y el daño por calor al tejido con el que se pone en contacto. Los hidrogeles pueden prepararse mediante la reticulación de diversos monómeros usando luz UV o visible. El dispositivo de estimulación nasal puede incluir un componente desechable y un componente reutilizable. El componente desechable puede incluir generalmente un par de electrodos estimuladores y el hidrogel

electroconductor, y el componente reutilizable una fuente de energía eléctrica para los electrodos estimuladores. Sin embargo, en algunos casos, el dispositivo de estimulación nasal puede fabricarse para que sea completamente desechable.

5 Formulaciones de hidrogel electroconductor

Los hidrogeles electroconductores ("hidrogeles conductores") pueden comprender cualquier monómero que sea capaz de proporcionar una formulación adecuada para su uso con el tejido nasal o sinusal, y adecuada para facilitar una conexión eléctrica entre un dispositivo de estimulación nasal, por ejemplo, un dispositivo de estimulación nasal de mano, y el tejido nasal o sinusal. La formulación se prepara normalmente mediante la reticulación con luz UV de los monómeros, tal como se describe adicionalmente a continuación. En algunas variaciones, las formulaciones proporcionan hidrogeles de acrilato/metacrilato/vinilo electroconductores. En otras variaciones, las formulaciones proporcionan hidrogeles de silicona-acrilato electroconductores.

En una variación, la formulación de hidrogel conductor puede incluir un primer monómero; un segundo monómero; y un fotoiniciador, en la que el primer monómero es un monómero de acrilato. En este caso, el monómero de acrilato puede ser un monómero monofuncional, un monómero difuncional, un monómero trifuncional, o un precursor o un derivado del mismo.

Los ejemplos de monómeros monofuncionales que pueden incluirse en las formulaciones incluyen, sin limitación, ácido acrílico, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, 2-cloroetil vinil éter, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de furfurilo, monometacrilato de glicerol, metacrilato de hidroxietilo, ácido metacrílico, dimetacrilato de metoxipolietilenglicol, monoacrilato de metoxipolietilenglicol y metacrilato de aminoetilo.

Los monómeros difuncionales que pueden usarse en las formulaciones incluyen, pero no se limitan a, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato de neopentilglicol, diacrilato de polietilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol y N,N'-dimetilenbisacrilamida.

Con respecto al monómero trifuncional, los ejemplos incluyen, sin limitación, triacrilato de pentaeritritol, triacrilato de glicol propoxilado, triacrilato de trimetilpropano y trimetacrilato de trimetilolpropano.

El primer monómero y el segundo monómero no son el mismo tipo de monómero. Los segundos monómeros se seleccionan del grupo que consiste en dimetilacrilamida, metacrilato de glicidilo, N-vinilpirrolidona y diacrilato de 1,4-butanodiol.

También pueden usarse monómeros de silano o siloxano para formar un hidrogel electroconductor. Los monómeros de siloxano adecuados comprenden normalmente un grupo -O-Si- . En una variación, los monómeros de metacrilato de silano se incluyen en las formulaciones de hidrogel conductor como primer y/o segundo monómero. Por ejemplo, pueden usarse monómeros de metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, metacriloximetiltris(trimetilsiloxi)silano, metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)silanol, 3-metoxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, metacriloxipentametildisiloxano, metacriloxipropiltrimetoxisilano, y metacriloxipropiltris(metoxietoxi)silano. En variaciones adicionales, pueden usarse monómeros de silano y siloxano con terminación acrílica, por ejemplo, tal como se muestra en la figura 6. Estos monómeros de silano y siloxano con terminación acrílica incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de trimetilsililo, metacrilato de 2-(trimetilsililo)etilo, metacrilato de 3-(trimetilsililo)propilo y 3-(metacrililoiloxipropil)tris(trimetilsiloxi)silano. En algunos casos, puede ser beneficioso incluir 3-metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano en los hidrogeles. También pueden usarse monómeros de silano sustituidos con vinilo en las formulaciones de hidrogel. En este caso, el monómero de silano puede ser uno que comprenda un grupo -SiR , en el que R puede ser hidrógeno, o un grupo metilo o alquilo.

Los hidrogeles que contienen monómeros de siloxano pueden retener el agua que absorben durante una exposición más prolongada al aire y, por tanto, conservar su conductividad eléctrica durante un periodo de tiempo más largo. La fracción molar de grupos siloxano en los hidrogeles de silicona puede oscilar desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 20%. Cuando se emplea un grupo silano, la fracción molar de grupos silano en los hidrogeles puede oscilar desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 20%.

Los hidrogeles conductores pueden formarse mediante un procedimiento de reticulación con luz UV. En este caso, generalmente se incluye un fotoiniciador en la formulación. Los fotoiniciadores pueden ser cualquier compuesto químico que se descomponga en radicales libres cuando se expone a la luz, por ejemplo, radiación UV, que tiene una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 350 nm a aproximadamente 450 nm. Los radicales libres inician la polimerización para formar hidrogeles reticulados. En una variación, el fotoiniciador inicia la polimerización por apertura de anillo. En otra variación, el fotoiniciador inicia la polimerización catiónica. En una variación adicional, el fotoiniciador inicia la polimerización mediante una reacción de tiol-eno.

Puede emplearse cualquier fotoiniciador adecuado en las formulaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, el fotoiniciador puede seleccionarse del grupo que consiste en óxidos de acilfosfina (APO), óxidos de

bisacilfosfina (BAPO), 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletan-1-ona (fotoiniciador Igracure®), éteres de benzoína, bencil cetales, alfa-dialcoxiacetofenonas, alfa-hidroxiálquilfenonas, alfa-aminoálquilfenonas, benzofenonas, tioantonas y combinaciones y derivados de los mismos. En algunos casos, puede ser útil incluir un fotoiniciador de óxido de acilfosfina u óxido de bisacilfosfina en la formulación.

Los fotoiniciadores de óxido de acilfosfina que pueden usarse incluyen, sin limitación, óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil-difenilfosfina (TMDPO); óxido de benzoil-difenilfosfina (BDPO); óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil-metoxi-fenilfosfina (TMMPO); ftaloil-bis(óxido de difenilfosfina) (PBDPO); tetrafluorotereftaloil-bis(óxido de difenilfosfina) (TFBDPO); óxido de 2,6-difluoro-benzoil-difenilfosfina (DFDPO); óxido de (1-naftoil)difenilfosfina (NDPO); y combinaciones de los mismos. En una variación, el óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil-difenilfosfina (TMDPO) es un fotoiniciador útil.

Los fotoiniciadores de óxido de bisacilfosfina que pueden usarse incluyen, sin limitación, óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfina (BTMPO); óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetil-pentilfosfina; 1-hidroxiciclohexil fenil cetona; y combinaciones de los mismos.

Los hidrogeles conductores descritos en el presente documento pueden incluir además un diluyente adecuado. Los diluyentes adecuados pueden ser glicerina, isopropanol, polietilenglicol, agua, metanol y combinaciones de los mismos. La tabla 1 muestra una lista a modo de ejemplo de monómeros, fotoiniciadores (por ejemplo, iniciadores UV) y diluyentes que pueden usarse para preparar los hidrogeles conductores.

Tabla 1: Lista a modo de ejemplo de monómeros, diluyentes e iniciadores UV de la formulación.

Monómeros monofuncionales	Monómeros difuncionales	Monómeros trifuncionales	Monómeros de silano y siloxano	Iniciadores UV	Diluyentes
Ácido acrílico	Dimetacrilato de etilenglicol	Triacrilato de pentaeritritol	Metacrilato de trimetilsililo	Irgacure 189 (Ciba/BASF)	Agua
Ácido metacrílico	Diacrilato de polietilenglicol (200-1500)	Triacrilato de trimetilpropano	Metacrilato de 2-(trimetilsililoxi)etilo	Irgacure 819 (Ciba/BASF)	Isopropanol
Monoacrilato de metoxipolietilenglicol (300-550)	Diacrilato de neopentilglicol	Triacrilato de glicol propoxilado	Metacrilato de 3-(trimetoxisilil)propilo	Irgacure 1173 (Ciba/BASF)	Polietilenglicol
Dimetacrilato de metoxipolietilenglicol	Diacrilato de dietilenglicol	Trimetacrilato de trimetilolpropano	3-(metacrililoxipropil)tris(trimetilsiloxi)silano	Lucirin TPO (BASF)	Glicerina
Metacrilato de hidroxietilo	Diacrilato de trietilenglicol				Metanol
Acrilato de furfurilo	N,N'-dimetilen-bisacrilamida				
Monometacrilato de glicerilo	Dimetacrilato de polietilenglicol				

En algunas variaciones, los monómeros monofuncionales se seleccionan de la tabla 1 y comprenden no más del 80% y no menos del 30% en moles/mol de la formulación antes de la adición de diluyentes. En otras variaciones, los monómeros difuncionales se seleccionan de la tabla 1 y comprenden no más del 25% y no menos del 5% en moles/mol de la formulación antes de la adición de diluyentes. En variaciones adicionales, los monómeros trifuncionales se seleccionan de la tabla 1 y comprenden de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 5,0 moles/100 moles de la formulación antes de la adición de diluyentes.

Los hidrogeles conductores se formarán generalmente para que tengan una o más características que lo adapten para su uso con un dispositivo de estimulación nasal. Por ejemplo, características tales como resistividad eléctrica, nivel

máximo de hidratación, resistencia a la tracción (rotura por alargamiento), módulo de Young, temperatura de transición vítrea y densidad de reticulación pueden ajustarse para adaptar el hidrogel conductor para su uso con un dispositivo de estimulación nasal.

- 5 La resistividad eléctrica del hidrogel conductor puede oscilar desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2000 $\Omega \cdot \text{cm}$ o desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 800 $\Omega \cdot \text{cm}$. En una variación, la resistividad eléctrica oscila desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 800 $\Omega \cdot \text{cm}$. En otra variación, la resistividad eléctrica oscila desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 600 $\Omega \cdot \text{cm}$. En una variación adicional, la resistividad eléctrica oscila desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 500 $\Omega \cdot \text{cm}$. Alternativamente, la resistividad eléctrica puede oscilar desde aproximadamente 550 hasta aproximadamente 600 $\Omega \cdot \text{cm}$.

Con respecto a otras características del hidrogel conductor, el nivel máximo de hidratación puede oscilar desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 80% en peso, y la resistencia a la tracción (alargamiento de rotura) puede oscilar desde aproximadamente el 35% hasta el 150% o desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 100%, al 30% de humedad relativa. En este caso, el nivel de hidratación se define como $(W_{\text{polímero hidratado}} - W_{\text{polímero seco}})/W_{\text{polímero hidratado}}$. Los intervalos de módulo de Young del hidrogel conductor pueden oscilar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,5 MPa o desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,0 MPa. La temperatura de transición vítrea del hidrogel conductor puede oscilar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 65°C en estado seco. Además, la densidad de reticulación puede oscilar desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,10 moles/mol.

Las formulaciones de hidrogel conductor pueden contener cargas para mejorar uno o más de los siguientes: propiedades mecánicas, apariencia cosmética, propiedades eléctricas y coste. Las cargas adecuadas pueden incluir, sin limitación, sílice, alúmina, dióxido de titanio, microesferas de polietileno, negro de carbono, nanofibras, nanopartículas y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones de hidrogel conductor pueden ser un material homogéneo o pueden comprender una mezcla multifásica o un copolímero de bloque con dominios relativamente hidrófobos y relativamente hidrófilos que han experimentado una separación de microfasas.

Además, las formulaciones de hidrogel conductor pueden contener aditivos que son o bien solubles o bien están presentes en forma dispersa en el material polimérico. Estos aditivos pueden incluir moléculas hidrófilas, estructuras moleculares en forma de jaula, agentes modificadores de la superficie o moléculas anfífilas. Las moléculas anfífilas a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, celulosa, dextrano, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, quitina, quitosano, derivados de éter de corona y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones de hidrogel conductor que tienen las siguientes características pueden ser útiles para facilitar la comunicación eléctrica entre un dispositivo de estimulación nasal y el tejido nasal o sinusal:

- 40 • resistividad eléctrica que oscila desde 200 hasta 800 $\Omega \cdot \text{cm}$, alargamiento de rotura superior al 50% en modo de tracción y nivel de hidratación en el intervalo del 25 al 80% (el nivel de hidratación se expresa como la razón de hinchamiento en equilibrio, $W_h/W_G \times 100$, en la que W_h es la masa de agua en equilibrio a una temperatura particular, y W_G es el peso del gel hidratado medido en las mismas condiciones);
- 45 • resistividad eléctrica en el estado completamente hidratado que oscila desde 300 hasta 500 $\Omega \cdot \text{cm}$;
- razón de hinchamiento en equilibrio que oscila desde el 35 hasta el 65%;
- 50 • nivel de hidratación que no cambia en más de aproximadamente un 10% (o de 5,0 a 30 g si se compara el peso del hidrogel antes y después de la hidratación), a lo largo de 15 horas de exposición continua al aire interior a 25°C, con una humedad relativa de no menos del 30%;
- módulo de Young que oscila desde 0,10 hasta 10 MPa en el estado completamente hidratado, y una temperatura de transición vítrea del gel seco que oscila desde 5 hasta 65°C; o
- 55 • densidad de reticulación que oscila desde 0,01 hasta 0,10 moles/mol.

Algunas variaciones de los materiales conductores pueden comprender polímeros de polietileno o polipropileno cargados con negro de carbono o partículas metálicas. Otras variaciones pueden incluir polímeros conductores tales como poli(sulfuro de fenileno), polianilina o polipirrol. También se contemplan variaciones de conducción iónica tales como redes poliméricas reticuladas hidrófilas. Sin embargo, en algunos casos, el hidrogel conductor puede ser neutro y comprender segmentos o dominios hidrófobos en una red hidrófila. En aún variaciones adicionales, el hidrogel conductor puede comprender grupos iónicos colgantes, algunos de los cuales proporcionan reticulación iónica o electrostática. Un hidrogel conductor que es una red reticulada, hidrófila y biocompatible que comprende segmentos hidrófobos, y que tiene una temperatura de transición vítrea en el intervalo de 5 a 65°C y un alargamiento de rotura en

el intervalo del 50% al 150% puede ser útil.

En aún variaciones adicionales, puede ser beneficioso que los hidrogeles conductores tengan un alto contenido de agua, por ejemplo, un contenido de agua del 60% o más, tal como se calcula mediante la siguiente fórmula: porcentaje de agua = $(W_{\text{gel hidratado}} - W_{\text{gel seco}}) / (W_{\text{gel hidratado}}) \times 100$, en la que W es el peso. En algunas variaciones, el contenido de agua puede oscilar desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 99%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 95%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 90%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 85%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 75%, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 70% o desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 70%. En general, el límite inferior es la cantidad de agua que es necesario absorber para que el hidrogel mantenga un alto contenido de agua después de varias horas de exposición al aire a temperatura ambiente y niveles moderados de humedad relativa. El valor del límite superior del contenido de agua puede verse influido por la necesidad de tener robustez mecánica, incluyendo un módulo de tracción superior a aproximadamente 0,1 MPa y una rotura por alargamiento superior al 50%.

Los hidrogeles conductores a modo de ejemplo que tienen un alto contenido de agua pueden comprender redes reticuladas que incluyen monómeros tales como acrilamida, metacrilamida, dimetilacrilamida o combinaciones de los mismos. En una variación, el hidrogel con alto contenido de agua incluye polidimetilacrilamida reticulada por persulfato de potasio.

En otra variación, el hidrogel con alto contenido de agua puede comprender un comonómero iónico que incluye, pero no se limita a, acrilato de sodio, acrilato de zinc, acrilato de calcio o combinaciones de los mismos. El comonómero iónico puede usarse a una concentración que oscila desde el cero hasta aproximadamente el 20 por ciento en moles. Los hidrogeles que usan un comonómero iónico pueden tener un porcentaje de contenido de agua del 99% o más.

Los hidrogeles que tienen un alto contenido de agua generalmente tienen un módulo elástico que oscila desde aproximadamente 0,001 hasta 0,01 MPa. Cuando se emplean con los dispositivos de estimulación nasal a los que se hace referencia en el presente documento, los hidrogeles pueden requerir un mayor nivel de reticulación de modo que el módulo elástico mínimo sea de aproximadamente 0,1 MPa. La reticulación adicional puede proporcionarse añadiendo comonómero de N,N'-dietilbis-acrilamida a la formulación de hidrogel. El comonómero de N,N'-dietilbis-acrilamida puede añadirse en una cantidad que oscila desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2,0% o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 1,0% en peso de la formulación. A continuación, en la tabla 2, se proporcionan formulaciones de hidrogel conductor a modo de ejemplo con alta conductividad en agua.

Tabla 2: Formulaciones de hidrogel conductor a modo de ejemplo con alto contenido de agua

MONÓMERO	CONCENTRACIÓN	Función
N,N'-dimetil-acrilamida	50-90%	Monómero y reticulante
N,N'-dimetil-bisacrilamida	0,5-2,0%	Reticulante
Acrilato de sodio	0-10%	Monómero
Acrilato de zinc	0-10%	Monómero
Diacrilato de polietilenglicol	0-10%	Reticulante
Hidroperóxido de cumilo	0-1%	Iniciador
Persulfato de potasio	0-1%	Iniciador

En algunas variaciones, puede ser útil incluir grupos hidrófilos en los hidrogeles conductores de modo que los hidrogeles formen un complejo relativamente fuerte con moléculas de agua, aumentando así la energía de activación del procedimiento de deshidratación en la estructura molecular de la red de hidrogel y reduciendo la velocidad de secado (o secado) de los hidrogeles. Por ejemplo, pueden incluirse polisacáridos en los hidrogeles como un aditivo hidrófilo, ya que son biocompatibles, se unen fuertemente al agua y pueden inmovilizarse químicamente en la red de hidrogel. Los polisacáridos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, sulfato de dextrano, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, hidroximetilcelulosa, quitosano, alginato de sodio y combinaciones de los mismos. Cuando se emplea un aditivo de polisacárido, puede incluirse en los hidrogeles en una cantidad que oscila desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10% o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5%, en peso de la formulación. El aditivo de polisacárido puede añadirse a la formulación de monómero o puede incorporarse en la red durante la hidratación.

La velocidad de secado del hidrogel también puede reducirse sustancialmente incluyendo un agente de hidratación o un medio de hidratación en la formulación de hidrogel. Por ejemplo, pueden incluirse propilenglicol y polímeros del mismo como agente de hidratación. Además, pueden usarse mezclas de propilenglicol y agua como medio de

hidratación. La inclusión de una mezcla de propilenglicol y agua en la formulación de hidrogel puede dar como resultado que haya menos agua presente en la superficie del hidrogel y, por tanto, que se evapore de la superficie del hidrogel.

5 El propilenglicol y el agua pueden combinarse en diversas cantidades o razones en el medio de hidratación. En algunas variaciones, las mezclas de hidratación pueden comprender propilenglicol en una cantidad entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 85 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 80 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 75 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 70 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 65 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 60 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 55 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 50 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 45 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 35 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 25 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 20 por ciento en volumen, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en volumen o entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 10 por ciento en volumen. En otras variaciones, las mezclas de hidratación pueden comprender propilenglicol en una cantidad entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 50 por ciento en volumen o entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 35 por ciento en volumen. En variaciones adicionales, las mezclas de hidratación pueden comprender propilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento en volumen, aproximadamente el 10 por ciento en volumen, aproximadamente el 15 por ciento en volumen, aproximadamente el 20 por ciento en volumen, aproximadamente el 25 por ciento en volumen, aproximadamente el 30 por ciento en volumen, aproximadamente el 35 por ciento en volumen, aproximadamente el 40 por ciento en volumen, aproximadamente el 45 por ciento en volumen, aproximadamente el 50 por ciento en volumen, aproximadamente el 55 por ciento en volumen, aproximadamente el 60 por ciento en volumen, aproximadamente el 65 por ciento en volumen, aproximadamente el 70 por ciento en volumen, aproximadamente el 75 por ciento en volumen, aproximadamente el 80 por ciento en volumen o aproximadamente el 85 por ciento en volumen.

El agua puede constituir la parte restante de las mezclas de hidratación o, en algunos casos, pueden incluirse otros componentes. Las mezclas de hidratación pueden comprender agua en una cantidad de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 95 por ciento en volumen. Por ejemplo, las mezclas de hidratación pueden comprender agua en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento en volumen, aproximadamente el 20 por ciento en volumen, aproximadamente el 25 por ciento en volumen, aproximadamente el 30 por ciento en volumen, aproximadamente el 35 por ciento en volumen, aproximadamente el 40 por ciento en volumen, aproximadamente el 45 por ciento en volumen, aproximadamente el 50 por ciento en volumen, aproximadamente el 55 por ciento en volumen, aproximadamente el 60 por ciento en volumen, aproximadamente el 65 por ciento en volumen, aproximadamente el 70 por ciento en volumen, aproximadamente el 75 por ciento en volumen, aproximadamente el 80 por ciento en volumen, aproximadamente el 85 por ciento en volumen, aproximadamente el 90 por ciento en volumen o aproximadamente el 95 por ciento en volumen. En lugar de agua, también puede usarse solución salina, e incluirla en las mismas cantidades descritas que para el agua.

Las mezclas de hidratación a modo de ejemplo pueden incluir propilenglicol y agua (o solución salina) en las siguientes cantidades: aproximadamente el 5 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 95 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 10 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 90 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 15 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 85 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 20 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 80 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 25 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 75 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 30 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 70 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 35 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 65 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 40 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 60 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 45 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 55 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 50 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 50 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 55 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 45 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 60 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 40 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 65 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 35 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 70 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 30 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 75 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 25 por ciento en volumen de agua; aproximadamente el 80 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 20 por ciento en volumen de agua; o aproximadamente el 85 por ciento en volumen de propilenglicol y aproximadamente el 15 por ciento en volumen de agua. Los medios de hidratación a modo de ejemplo proporcionados a continuación en la tabla 3 pueden ser útiles en hidrogeles que se emplean como contactos eléctricos en dispositivos de estimulación nasal.

Tabla 3: Medios de hidratación a modo de ejemplo

Componente/cantidad	Medio de hidratación 1	Medio de hidratación 2	Medio de hidratación 3	Medio de hidratación 4
Propilenglicol (% en volumen)	35	40	45	50
Agua (% en volumen)	65	60	55	50

Los hidrogeles descritos en el presente documento generalmente tienen un periodo de tiempo funcional y un periodo de tiempo de secado. El periodo de tiempo funcional es normalmente el periodo de tiempo durante el cual los hidrogeles pueden usarse sin ninguna pérdida sustancial de función (por ejemplo, la impedancia del hidrogel no se eleva por encima de aproximadamente 2500 Ω). El periodo de tiempo de secado es normalmente el periodo de tiempo máximo de uso del hidrogel, en el que al final del periodo, la función, por ejemplo, la función estimulante, del hidrogel ha disminuido sustancialmente. Sería beneficioso maximizar tanto el periodo de tiempo funcional como el periodo de tiempo de secado para que las puntas de hidrogel de los dispositivos de estimulación nasal descritos en el presente documento aumentaran, por ejemplo, su vida útil. La tabla 4 proporciona los periodos de tiempo funcionales, los periodos de tiempo de secado y las impedancias para cuatro puntas de hidrogel a modo de ejemplo. Los cuatro hidrogeles incluían la formulación SB5 descrita en el ejemplo 15, pero además incluían un medio de hidratación de propilenglicol que tenía cantidades de propilenglicol que variaban desde aproximadamente el 35 por ciento en volumen hasta aproximadamente el 50 por ciento en volumen.

Tabla 4: Periodos de tiempo funcionales, periodos de tiempo de secado e impedancias a modo de ejemplo

	Hidrogeles con medio de hidratación de propilenglicol (PG)			
	PG al 35% en volumen	PG al 40% en volumen	PG al 45% en volumen	PG al 50% en volumen
Periodo de tiempo funcional (horas)	14	17,1	22	24,4
Periodo de tiempo de secado (horas)	17,8	22,1	27,1	31,0
Impedancia (Ω)	1150	1300	1670	1600

Al variar la cantidad o razón de propilenglicol en el medio de hidratación, la tabla 4 muestra que la vida útil de la punta de hidrogel puede adaptarse a la indicación deseada. Por ejemplo, si un dispositivo de estimulación nasal está destinado a un uso diario, puede ser útil incluir un 35 por ciento en volumen (% en volumen) de medio de hidratación de propilenglicol para formar la punta de hidrogel. Los hidrogeles, ya sea que incluyan un agente de hidratación o un medio de hidratación, o que no incluyan ningún agente de hidratación o ningún medio de hidratación, pueden dimensionarse, conformarse, moldearse, etc., de manera adecuada para formar un contacto eléctrico de un dispositivo de estimulación nasal. Por ejemplo, los hidrogeles pueden incluirse como parte de una gafa de un dispositivo de estimulación nasal, generalmente en la punta de la gafa. Aunque se ha descrito el uso de medios de hidratación en puntas de hidrogel para la estimulación nasal o sinusal, debe entenderse que pueden usarse en hidrogeles para otras aplicaciones.

Tal como se indicó anteriormente, los hidrogeles conductores pueden incluirse en las gafas o puntas de los dispositivos de estimulación nasal y usarse para facilitar una conexión eléctrica entre un dispositivo de estimulación nasal y el tejido nasal o sinusal. Algunos ejemplos de tales gafas o puntas de dispositivo de estimulación nasal se proporcionan en la solicitud estadounidense con n.º de serie 14/256.915 (publicación estadounidense n.º 2014/0316485), titulada "NASAL STIMULATION DEVICES AND METHODS", presentada el 18 de abril de 2014. El dispositivo de estimulación nasal puede configurarse para incluir un componente desechable que se adhiera de manera desmontable a un alojamiento o componente reutilizable. En la figura 1 se muestra un componente desechable a modo de ejemplo. En esa figura, la unidad (100) desechable consiste en un par de brazos o gafas (102, 106) que alojan los electrodos (no mostrados), que son ajustables en una dirección lateral, y que también pueden rotarse o girarse para variar el ángulo entre ellos. Cada electrodo se proporciona en forma de una varilla de metal que está encerrada en un manguito (104) polimérico. Cada manguito (104) termina en una ranura (108, 110), que se llena con un polímero electroconductor (por ejemplo, hidrogel) que forma un contacto eléctrico entre el electrodo y el tejido nasal o sinusal.

Alternativamente, y tal como se ilustra en la figura 2, la unidad (200) desechable tiene un par de brazos o gafas (202, 204) que comprenden un manguito (206) polimérico opaco que encierra los electrodos (no mostrados). El manguito polimérico opaco puede configurarse para cubrir completamente los electrodos o para cubrir parcialmente los electrodos. En esta variación, el manguito (206) y los electrodos se hacen flexibles y con forma de muelle. Su flexibilidad está diseñada para adaptarse a variaciones en el ancho de la nariz y la orientación angular preferida por un usuario individual. Similar a la figura 1, puede disponerse un hidrogel electroconductor en la punta de las gafas (202, 204) para que funcione como un contacto eléctrico entre el electrodo y el tejido nasal o sinusal.

Las figuras 3A-3C proporcionan configuraciones a modo de ejemplo del hidrogel conductor cuando se emplea con un dispositivo de estimulación nasal. La figura 3 muestra el manguito (300) polimérico como un tubo opaco, que rodea el interior del electrodo de soporte. En esta variación, el manguito (300) termina en una ranura que se llena con un polímero conductor que proporciona una conexión eléctrica entre el electrodo y el tejido nasal o sinusal. Tal como se representa en la vista en sección transversal de la figura 3B, el polímero (302) llena la ranura (304) y forma una superficie cilíndrica que sobresale ligeramente para un contacto óptimo con el tejido nasal. Puede ser beneficioso que este polímero sea comprimible, de modo que pueda adaptarse a los contornos de la cavidad nasal, que está revestida con una membrana mucosa de epitelio escamoso, cuyo tejido luego pasa a convertirse en epitelio respiratorio columnar. La cavidad proporciona drenaje para los senos paranasales y el conducto nasolagrimal y, por tanto, presenta un ambiente muy húmedo e hidratado (Anatomy of the human nose, Wikipedia). En la variación mostrada en la figura 3B, el polímero conductor forma una cubierta (306) alrededor del extremo del manguito (300), llenando la ranura y extendiéndose hacia abajo por el manguito para entrar en contacto con el electrodo.

Procedimiento para la fabricación de hidrogeles electroconductores

El procedimiento para producir los hidrogeles electroconductores descritos en el presente documento generalmente comprende las etapas de: mezclar un primer monómero, un segundo monómero y un fotoiniciador para preparar una formulación, en la que el primer monómero es un monómero de acrilato; e irradiar la formulación con radiación UV para reticular la formulación. Los monómeros pueden ser los proporcionados anteriormente, por ejemplo, tal como se enumeran en la tabla 1. En algunas variaciones, el hidrogel conductor se reticula mediante enlaces covalentes. En otras variaciones, el hidrogel se reticula mediante enlaces iónicos. En hidrogeles con dominios hidrófilos e hidrófobos, los dominios hidrófobos pueden formar una cubierta alrededor de un núcleo hidrófilo, formando una estructura de núcleo-cubierta. Un hidrogel con un alto contenido de agua (por ejemplo, el 50-70%) con una capa hidrófoba puede secarse más lentamente que un hidrogel sin ninguna capa hidrófoba y, por tanto, puede conservar su conductividad eléctrica durante un periodo más largo cuando se deja expuesto al aire entre usos.

En algunas variaciones, el hidrogel puede modificarse en su superficie para desarrollar una superficie relativamente más hidrófila con el fin de reducir aún más la resistencia de la piel tras el contacto con el tejido nasal. Puede desearse la modificación de la superficie para hidrogeles que han desarrollado una cubierta hidrófoba, lo que hace que su superficie se vuelva hidrófoba. En esta solicitud, generalmente se considera que una superficie es hidrófoba si su ángulo de contacto con el agua (gota sésil) supera los 80 grados, mientras que generalmente se considera que es hidrófila si el ángulo de contacto es menor de 30 grados. La modificación de la superficie puede lograrse de varias maneras. Un método es tratar el hidrogel formado con un plasma de baja presión, producido mediante una descarga de RF o una descarga de microondas. Los materiales de plasma adecuados incluyen aire, oxígeno y vapor de agua. Se cree que este método provoca una modificación química de las moléculas en la superficie, formando grupos hidroxilo que hacen que la superficie sea hidrófoba. Otro método es depositar un polímero hidrófilo a través de polimerización con plasma, incluyendo deposición química en fase vapor asistida por plasma (PACVD) o deposición química en fase vapor iniciada por plasma (PICVD). Los materiales adecuados que van a depositarse usando el método de polimerización con plasma incluyen HEMA o GMA. Aún otro método de modificación de la superficie, aplicable a hidrogeles con grupos siloxano en la superficie (por ejemplo, el hidrogel SB5 descrito en los ejemplos 15-19 a continuación), incluye la activación química de la superficie, por ejemplo, tratando la superficie con hidróxido de sodio acuoso (1-10% p/p), lavándola para retirar el álcali sin reaccionar, luego haciéndola reaccionar con una molécula con terminación hidroxilo o amino, tal como polietilenglicol. En aún otro método, la modificación de la superficie puede consistir en la adición de un tensioactivo a la formulación de hidrogel que migra a la superficie tras la polimerización. Un tensioactivo es una molécula anfífila que expone un extremo hidrófilo en la superficie del hidrogel. Los tensioactivos a modo de ejemplo incluyen dodecilsulfato de sodio, sales de ácido poliurónico, Triton X-80, etc. Alternativamente, la superficie del hidrogel puede modificarse, por ejemplo, para hacerla más hidrófila, incluyendo un medio de hidratación en la formulación. Los medios de hidratación a modo de ejemplo se describen anteriormente.

Las formulaciones de hidrogel conductor pueden prepararse para curar a un sólido de expansión nula o baja que se formula con diluyentes en la misma fracción en peso que la razón de hinchamiento en equilibrio del hidrogel cuando está completamente curado. La razón en peso de diluyentes con respecto a la mezcla de monómero y fotoiniciador puede ser de desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 70%. En la tabla 1 se enumeran diluyentes a modo de ejemplo que pueden emplearse. Estos diluyentes son solubles en agua, biocompatibles y tienen una viscosidad inferior a 100 CST a 25°C.

El procedimiento de curado puede provocarse mediante cualquier longitud de onda de luz adecuada. En algunas variaciones, el procedimiento de curado se provoca mediante irradiación con luz UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 350 nm a aproximadamente 450 nm, y se cataliza mediante uno o más fotoiniciadores seleccionados de la tabla 1. Pueden usarse otros fotoiniciadores, tal como también se describió anteriormente. Por ejemplo, pueden usarse óxidos de acilfosfina y óxidos de bisacilfosfina que son biocompatibles y que absorben radiación ultravioleta de longitud de onda larga.

La tabla 5 proporciona una lista a modo de ejemplo de formulaciones de hidrogel conductor que se curaron mediante irradiación con luz UV en un intervalo de longitud de onda de 300 nm a 480 nm, por ejemplo, de 350 nm a 450 nm, a

una temperatura que oscilaba desde 10 hasta 65°C, preferiblemente desde 25 hasta 45°C, y durante un periodo de tiempo de 10 segundos a 30 minutos, por ejemplo, de 1 minuto a 15 minutos, y usando óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil-difenilfosfina (TMDPO) como fotoiniciador.

5 Tabla 5: Formulaciones de hidrogel conductor a modo de ejemplo.

Formulación*	Contenido de agua (%)**
1 HEMA/DMA 700CL	34
2 GMA/DMA 700CL	NM
3 MAA/DMA al 100% 700CL	44
4 HEMA/GMA/DMA 700 CL	42
5 HEMA/HEMA10/DMA 700 CL	44
6 Reticulante HEMA/DMAC/DMA(700)	50
7 HEMA/GMA/BDDA CL	41
8 HEMA10/HEMA/BDDA CL	39
9 Reticulante HEMA/DMAC/DMA(700)	57
10 NVP/DMAC/HEMA	50
11 NVP/DMAC/HEMA	69
12 NVP/DMAC/HEMA	78
13 NVP/DMAC/HEMA	77
14 NVP/DMAC/HEMA con diluyente de glicerol	77
15 NVP/DMAC/HEMA	70
16 NVP/DMAC/HEMA con diluyente de glicerol	78
17 Diluyente HEMA/MEMA/PEG	34
18 HEMA/MAA/DMA 700/agua/PEG400	NM
19 HEMA/MAA/DMA 700/agua/PEG400	20

*HEMA = metacrilato de hidroxietilo; DMA = dimetilacrilamida; GMA = monometacrilato de glicerol; MAA = ácido metacrílico; DMAC = dimetilacetamida; BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol; NVP = N-vinilpirrolidona; MEMA = metacrilato de metoxietilo; HEMA10 = metacrilato de polietoxi(10)etilo.

**NM = no medido.

Otros ejemplos de formulaciones de hidrogel conductor se proporcionan en los ejemplos 1-7 y 15. Basándose en los datos de los experimentos ejecutados con estas formulaciones de hidrogel, un hidrogel que presenta una alta hidratación con un aumento mínimo de masa y altura (es decir, hinchamiento/expansión) puede ser útil. La expansión debida al hinchamiento del hidrogel generalmente produce efectos que pueden requerir un equilibrio. Por ejemplo, el hinchamiento mejora la conductividad eléctrica, hace que el hidrogel sea más hidrófilo y, por tanto, más cómodo cuando está en contacto con la piel y reduce la resistencia al contacto. Sin embargo, un mayor hinchamiento también hace que el hidrogel sea más pegajoso y menos robusto y, por tanto, más propenso a romperse durante la aplicación de la corriente, y aumenta la velocidad de secado (aunque la cantidad de agua que queda después de un periodo de secado específico depende tanto de la velocidad de secado como del contenido de agua inicial). Teniendo en cuenta estos efectos, las formulaciones a modo de ejemplo (por ejemplo, formulaciones SB4A y SB4B) pueden incorporar un diluyente que es un disolvente inerte que forma un hidrogel que tiene una razón de hinchamiento (o captación de agua) sustancial pero que no se expande tras la hidratación dado que el agua entrante reemplaza el diluyente dejando un cambio de volumen menor tras la hidratación e hinchándose en agua. Por ejemplo, las formulaciones de hidrogel proporcionadas en el ejemplo 6 (formulación de hidrogel SB4A) y el ejemplo 7 (formulación de hidrogel SB4B) que incluyen monómeros de siloxano con terminación acrílica pueden ser útiles. Las formulaciones de hidrogel SB4A y SB4B demostraron un alto nivel de hidratación con una expansión mínima, tal como se muestra en los datos proporcionados en el ejemplo 14. La formulación de hidrogel de silicona proporcionada en el ejemplo 15 (formulación de hidrogel SB5), que mostró una mayor reticulación debido a la inclusión de trimetacrilato de trimetiloopropano, demostró expansión nula, tal como se muestra en los datos proporcionados en el ejemplo 18. En general, los datos proporcionados en los ejemplos 16-19 proporcionan que la formulación SB5 (SB5) puede ser útil cuando se forma como una punta de hidrogel de un dispositivo de estimulación nasal. Se demostró que la expansión de la formulación SB5 tras la hidratación era significativamente menor que las formulaciones anteriores (por ejemplo, SB1 y SB2) y se extendía menos de 0,5 mm más allá del límite de la punta cuando el hidrogel estaba completamente hidratado.

Además, la resistencia fue inferior a 600 Ω , muy dentro de los requisitos, y no aumentó más allá de 1000 Ω tras el secado durante hasta 8 horas. Los resultados también mostraron que la formulación SB5 se extrajo e hidrató lo suficiente para estar lista para su uso después de 12-24 horas de extracción en solución salina a 55°C. Sin embargo, la naturaleza hidrófoba de su superficie provocó un aumento de la resistencia al contacto, especialmente en contacto con partes del tejido nasal que está especialmente hidratado. Es probable que este problema pueda resolverse mediante una modificación de la superficie hidrófila o la adición de un medio de hidratación, tal como se describió anteriormente en el presente documento. Un hidrogel que es capaz de captar altos niveles de agua (es decir, alta hidratación) será normalmente más electroconductor. Pueden medirse parámetros tales como la tasa de extracción de monómeros y la resistencia eléctrica, y los valores resultantes pueden usarse para indicar el nivel de hidratación de los hidrogeles, tal como se indica en los ejemplos 8-12, 16 y 17. La adición de un diluyente, tal como se muestra en el ejemplo 9, no parece afectar a la hidratación del hidrogel, pero puede afectar a la velocidad de curado.

Métodos de fabricación

También se describen en el presente documento diversos métodos de fabricación. Estos procedimientos pueden incluir diversas maneras de curar las formulaciones de hidrogel, diversas maneras de obtener una conformación de hidrogel adecuada y diversas maneras de ensamblar el hidrogel en la punta de un estimulador nasal. Los métodos de fabricación pueden ser útiles para formar el contacto de hidrogel de la porción de gafa desechable del estimulador nasal proporcionado en la figura 2, o contactos de hidrogel de las gafas/puntas de estimulador nasal que tienen configuraciones alternativas, tales como las gafas/puntas de estimulador nasal descritas en la solicitud estadounidense con n.º de serie 14/256.915 (publicación estadounidense n.º 2014/0316485), titulada "NASAL STIMULATION DEVICES AND METHODS", presentada el 18 de abril de 2014. En general, los métodos de fabricación que ayudan con la escalabilidad y el almacenamiento del hidrogel conformado pueden ser útiles. Además, los métodos de fabricación que aumentan el volumen de hidrogel en la punta del electrodo de un estimulador nasal pueden ser beneficiosos, ya que esto conduciría a un menor secado del hidrogel. También pueden ser útiles métodos de fabricación adaptados para que el hidrogel forme una protuberancia en el extremo distal del electrodo de un estimulador nasal.

En una variación del curado de la formulación de hidrogel, se usan moldes desechables, por ejemplo, tal como se muestra en la figura 4. Los moldes desechables forman una cubierta continua de la formulación de hidrogel conductor alrededor del manguito, mientras llenan el espacio dentro de la ranura y el manguito justo al lado del electrodo. Tal como se indica en la figura, el tubo puede elaborarse de material procesable biocompatible económico que sea transparente a la radiación UV, por ejemplo, polietileno, poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), polipropileno (grados que no absorben UV), poliestireno, ABS y similares. El tubo normalmente está abierto en un extremo y cerrado en el otro, y puede tener un diámetro interno de aproximadamente 6,0 mm, una longitud de aproximadamente 14 mm y un grosor de pared que oscila desde aproximadamente 0,20 hasta aproximadamente 1,0 mm. Otras variaciones del tubo pueden tener un diámetro interno que oscila desde aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 10 mm y una longitud que oscila desde aproximadamente 5,0 mm hasta aproximadamente 20 mm.

Los moldes desechables pueden moldearse por inyección justo a tiempo para su uso en el procedimiento de curado. Un procedimiento de ensamblaje y curado a modo de ejemplo, tal como se muestra en la figura 5, puede rastrearse para transportar piezas y subensamblajes, y un robot para colocarlos. En este procedimiento, los electrodos, conformados como varillas, muelles o láminas, se ensamblan en los manguitos que se moldean por inyección por separado. El ensamblaje de electrodo y manguito previamente ensamblado puede inventariarse y proporcionarse al procedimiento de ensamblaje final representado en la figura 5, o puede montarse en línea, tal como se muestra en la figura 5.

Las formulaciones de hidrogel conductor pueden estar contenidas en recipientes sellados que sean opacos y estén aislados del aire. Las formulaciones también pueden desairearse antes de cargarse en el recipiente. En algunas variaciones, los moldes desechables se moldean por inyección en línea y se almacenan en el inventario del procedimiento en curso. Preferiblemente, se evita el almacenamiento a largo plazo de moldes desechables, ya que el almacenamiento a largo plazo introduciría partículas de polvo en los moldes, y luego requeriría que los moldes desechables se lavasen o limpiasen antes de su uso. A continuación, se coloca el subensamblaje de electrodos dentro del molde desechable y se descarga un volumen específico de formulación de hidrogel en el molde desechable. El molde desechable se mueve luego a una estación en la que se colocan fuentes de radiación con el fin de proporcionar una radiación uniforme en todos los lados del molde desechable. La temperatura se controla haciendo fluir nitrógeno a través de la estación, que también mantiene la mezcla de curado en un ambiente libre de oxígeno. En este caso, el intervalo de temperatura de curado es de 30 a 45°C y los tiempos de curado oscilan desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 minutos. A continuación, el subensamblaje se retira del molde desechable y el molde desechable se desecha una vez que se completa el curado.

En algunas variaciones, el desmoldeo puede lograrse mediante la aplicación de un pulso de enfriamiento rápido, por ejemplo, mediante una breve inmersión en agua a 0°C. El subensamblaje de electrodos que comprende una cubierta de hidrogel puede sumergirse luego en agua desionizada durante un periodo de 2 a 24 horas con el fin de retirar los monómeros sin reaccionar y el diluyente. La temperatura del agua desionizada puede oscilar desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 50°C o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40°C. A continuación, el

subensamblaje de electrodos, también denominado unidad desechable, se retira del agua, se seca brevemente para retirar el exceso de agua y luego se empaqueta en una bolsa sellada para estar listo para la esterilización.

También se describen en el presente documento métodos de fabricación alternativos para formar el hidrogel en una conformación adecuada para su uso con un dispositivo de estimulación nasal. Algunas variaciones del método incluyen una técnica de recubrimiento por inmersión y pulverización. Por ejemplo, la punta de una(s) gafa(s) (800) de un estimulador nasal puede sumergirse hacia arriba y hacia abajo (en la dirección de las flechas) en el hidrogel (802) repetidamente, tal como se muestra en la figura 8A, o la(s) gafa(s) usada(s) para recoger el hidrogel (802) en ángulo, tal como se muestra en la figura 8B. En este caso, la viscosidad del hidrogel puede ajustarse de modo que la cavidad (804) dentro de la gafa (800) se llene con el hidrogel después de la inmersión o recogida. Además, puede incluirse una imprimación en la formulación de hidrogel para ayudar a adherir el hidrogel a la gafa cuando se sumerge o recoge. El grosor del hidrogel puede controlarse mediante factores tales como la velocidad de ascenso/descenso de la gafa durante la inmersión o recogida, la temperatura y/o la viscosidad del hidrogel. La viscosidad del hidrogel puede ajustarse para que sea lo suficientemente alta como para permitir la memoria de conformación antes del curado final. Después del recubrimiento por inmersión o bien mediante inmersión o bien mediante recogida, el curado del hidrogel en la punta de la gafa puede realizarse usando luz UV (tal como se describió anteriormente) o mediante métodos térmicos. Se entiende que pueden implementarse múltiples ciclos de inmersión/curado. A continuación, pueden enmascararse una o más porciones de la punta de hidrogel de modo que pueda aplicarse una capa (806) de aislamiento, por ejemplo, mediante pulverización o adhesión, en la punta (800) de hidrogel para cubrir y aislar esas porciones de la punta (800) que no están destinadas a ser conductoras, tal como se muestra en la figura 8C. La capa de aislamiento puede comprender cualquier aislante adecuado, por ejemplo, un polímero no conductor. Después de aplicar el aislante, por ejemplo, mediante pulverización o adhesión, la porción (808) enmascarada de la punta (800) sería conductora. Alternativamente, cuando no se usa una máscara, la orientación de la punta de hidrogel puede controlarse de modo que sólo se pulvericen o expongan las áreas aisladas.

El hidrogel también puede conformarse en primer lugar y luego colocarse en el extremo de un conductor, por ejemplo, la punta de una gafa de estimulador nasal. Usando tales métodos, la porción de hidrogel conformada puede prepararse con anticipación y luego hidratarse a granel y/o eliminarse el diluyente en exceso y/o el monómero sin reaccionar en exceso a granel, almacenarse como un subensamblaje de hidrogel/conductor antes de la hidratación, o almacenarse durante la hidratación (es decir, almacenada dejándola en una solución salina).

La conformación del hidrogel puede realizarse de cualquier forma adecuada. En una variación, la formulación de hidrogel se vierte en una bandeja y luego se colocan conductores en la formulación. A continuación, la formulación se cura para formar una lámina de hidrogel y la lámina se conforma cortándola usando un cortador láser, un cortador de troquel, una cuchilla, etc. El hidrogel cortado puede denominarse preforma de hidrogel. Si se desea, el hidrogel curado también puede conformarse para incluir una protuberancia. Alternativamente, la formulación de hidrogel puede verse en una bandeja que incluye moldes o cavidades individuales que tienen la conformación deseada, por ejemplo, una protuberancia. La conformación de hidrogel formada por los moldes o cavidades individuales también puede denominarse preforma de hidrogel. En algunos casos, el corte y el moldeado pueden usarse en combinación de una manera en la que el hidrogel se corta para dar una preforma moldeada.

Más específicamente, y tal como se muestra en las figuras 9A-9I, la mezcla (1) de hidrogel se vierte en primer lugar en una bandeja (2). Tal como se muestra en la figura 9B, la bandeja (2) puede estar configurada para incluir moldes o cavidades (3) individuales en los que se vierte el hidrogel (1). Los conductores (4) pueden colocarse dentro del hidrogel (1) antes del curado. Los conductores pueden tener cualquier forma adecuada y estar elaborados de cualquier material conductor adecuado. Por ejemplo, y tal como se muestra en la figura 9C, los conductores pueden estar configurados como una tira (5) metálica con orificios (7), un muelle (6) helicoidal o un cable que está doblado/conformado, por ejemplo, en un bucle (8), etc. Estas configuraciones de conductor pueden ser útiles para crear un bloqueo mecánico entre el hidrogel y el conductor. En algunos casos, la tira (5) metálica está configurada sin agujeros.

La colocación de los conductores en la formulación de hidrogel puede incluir el uso de funciones de localización o captura. Las funciones de localización y captura también pueden ayudar con la inserción de los conductores a la profundidad deseada en el hidrogel. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 9D, puede colocarse un extremo del conductor (4) en la bandeja con la ayuda de una función de localización configurada como una clavija (9) o un pozo (10). El extremo del conductor (4) también puede colocarse con la ayuda de una función de captura tal como la placa (11), que se proporciona encima de la bandeja (2), tal como se representa en la figura 9E. En tales casos, la placa (11) puede estar configurada para capturar conductores en función de su geometría, por ejemplo, el conductor puede tener una sección (12) más grande en uno de sus extremos, tener una sección (13) doblada/deformada o tener un ajuste (14) de interferencia o pinzamiento con la placa (11). Después de que los conductores se han colocado en el hidrogel, el hidrogel se cura según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. Cuando el hidrogel se ha moldeado/curado para dar una lámina, el hidrogel puede formarse posteriormente dando la conformación deseada, por ejemplo, mediante un cortador láser, un cortador de troquel, una cuchilla, etc. El componente creado mediante conformación (elemento 16 en la figura 9G), o bien mediante corte o bien mediante moldeado, puede denominarse subensamblaje de conductor-hidrogel (elemento 17 en la figura 9G).

Tal como se muestra en la figura 9G, el subensamblaje (17) de conductor-hidrogel puede hidratarse posteriormente y

almacenarse en un entorno acuoso hasta que se use para el ensamblaje adicional de la punta de un dispositivo de estimulación nasal, o puede almacenarse seco para su posterior procesamiento. Según una variación, tal como se muestra en la figura 9H, el ensamblaje del subensamblaje (17) de conductor-hidrogel en una pieza (20) moldeada para crear el ensamblaje de la punta final deseado puede incluir dejar caer el subensamblaje (17) en un eje (21) hueco de la pieza (20) moldeada, de manera que el hidrogel (16) descansa sobre una sección (22) escalonada dentro del eje (21). En este caso, el conductor (4) puede doblarse/deformarse en la ubicación en la que sale del eje (21), por ejemplo, para crear un bloqueo mecánico entre el subensamblaje (17) y la pieza (20) moldeada. En referencia a la figura 9I, también puede incluirse una tapa (24) como parte de la pieza (20) moldeada mediante, por ejemplo, un mecanismo (23) de tipo bisagra.

El hidrogel también puede incorporarse en la punta del dispositivo de estimulación nasal mediante la dispensación controlada de la formulación de hidrogel, por ejemplo, mediante control numérico por ordenador (CNC) o robótica, o a mano, directamente en una cavidad del ensamblaje de la punta. La dispensación controlada puede lograrse mediante mecanismos de inclinación para garantizar la alineación vertical de la ventana, o el uso de guías, pero no se limita a ello. Se entiende que pueden emplearse otros procedimientos adecuados de dispensación controlada. Un método de dispensación controlada puede resultar útil para controlar el tamaño de la protuberancia de la punta de hidrogel.

En una variación, la inclinación durante el procedimiento de dispensación puede ser útil para controlar la introducción de hidrogel en la punta del dispositivo. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 10A, la porción (25) de la punta puede inclinarse durante la dispensación de la formulación (26) de hidrogel desde un dispositivo (28) de dispensación. La cantidad de inclinación puede variar, y puede oscilar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 45 grados. La cantidad de inclinación puede estar determinada por la geometría de la ventana que está llenándose. En general, el dispositivo de estimulación nasal se inclinará de modo que las paredes de la ventana estén equidistantes alrededor de una línea central vertical de la abertura, permitiendo así que la gravedad disperse por igual la formulación de hidrogel líquido. Por ejemplo, si la línea central de la ventana que está llenándose está a 45 grados de la línea central, el dispositivo de estimulación nasal se inclina (gira) 45 grados. La inclinación puede lograrse generalmente usando mecanismos de inclinación tales como pasadores, rodillos y/o placas, etc. La figura 10B ilustra cómo puede usarse un rodillo (27) de desplazamiento para inclinar la porción (25) de la punta después de que se haya dispensado y curado la formulación de hidrogel. Después de dispensar la formulación de hidrogel en una punta de la porción (25) de la punta, la formulación se cura y el rodillo (27) de desplazamiento se mueve para inclinar la porción (25) de la punta en la dirección opuesta. Los mecanismos de inclinación generalmente inclinan los elementos fijos (por ejemplo, superficies planas tales como placas) sobre las cuales se han colocado las porciones de la punta para exponer cada cavidad al dispensador, ya que la cavidad mira hacia adentro en la orientación normal (cuando la porción de la punta se coloca en el elemento fijo), y para dispensar la abertura en las porciones de la punta debe mirar hacia arriba. En algunos casos, el elemento fijo también puede tener pasadores de alineación que complementan los orificios proporcionados en la parte de la base del estimulador nasal.

Una o varias de las porciones de la punta pueden inclinarse durante el procedimiento de dispensación. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 10C, el dispensador (28) de hidrogel incluye múltiples puntas (29) dispensadoras y múltiples porciones (25) de la punta dispuestas en la placa (30). Se usan correderas (no mostradas) acopladas a múltiples rodillos (31) para inclinar las múltiples porciones (25) de la punta. La placa (30) también puede moverse hacia adelante y hacia atrás en la dirección de las flechas para lograr un movimiento de balanceo/inclinación.

En otra variación, una o más guías dispuestas en o sobre una parte de la porción de la punta pueden funcionar para controlar la dispensación del hidrogel permitiendo la inclinación o flexión de la porción de la punta de manera que la cavidad sea sustancialmente perpendicular al dispensador de hidrogel. Las guías pueden ser rieles y/o ranuras/hendiduras que están en contacto con una estructura o geometría correspondiente en un elemento fijo para unir reversiblemente la porción de la punta al elemento fijo e inclinar o flexionar la porción de la punta para que pueda llenarse la cavidad. Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 11A-11C, puede proporcionarse una ranura (32) interior en la porción (33) de la punta (figura 11A), puede proporcionarse un riel o una hendidura (34) dentro de una abertura (35) de la porción (33) de la punta o en la superficie (36) exterior de la porción (33) de la punta (figura 11B), o puede proporcionarse una ranura (37) en la punta (38) de la porción de la punta (33) similar a una combinación de cerradura y llave (figura 11C).

En aún una variación adicional, el hidrogel de la porción de la punta puede conformarse usando un procedimiento de colada. En este caso, la formulación de hidrogel se vierte en un molde que contiene una cavidad hueca de la conformación deseada y luego se deja solidificar. Algunas variaciones del molde pueden estar configuradas tal como se muestra en la figura 12A. En referencia a la figura, el molde (39) incluye un bloque (44) de base, placas (42) basculantes, tornillos (43) y muelles (45) de compresión. El bloque (44) de base incluye una o más superficies (41) de colada configuradas para formar una protuberancia en la punta de hidrogel (es decir, una superficie de colada con protuberancia). La superficie de colada con protuberancia tendrá normalmente el mismo radio que un extremo distal de la porción de la punta (véase el elemento 48 en la figura 12B) e incluye un rebaje tal como rebaje (40) para crear una protuberancia durante la colada. Las placas (42) basculantes comprimen y fijan las porciones de la punta (véase la figura 12 C) al bloque (44) de base usando tornillos (43) y muelles (45) de compresión. Las placas basculantes pueden elaborarse a partir de un material que transmite luz UV, por ejemplo, un material acrílico. La altura de los tornillos (43) puede ajustarse para controlar la cantidad de compresión impartida por la placa (42). Más

específicamente, tal como se muestra en las figuras 12B-12D, la fabricación de una punta de hidrogel por colada puede incluir proporcionar una punta (46) desechable con gafa con ventanas (47) y orientar los extremos (48) distales de manera que las ventanas (47) miren hacia la superficie (41) de colada del bloque (44) de base del molde (39) (figura 12B). Los extremos (48) distales de la punta (46) con gafa se fijan luego al bloque (44) de base apretando los tornillos (43) de modo que las placas (42) basculantes se compriman contra el bloque (44) de base (figura 12C). De nuevo, las puntas (46) se cargan en el molde con las ventanas mirando hacia la superficie de colada. A continuación, puede inyectarse una formulación de hidrogel curable por UV tal como se describe en el presente documento a través de un canal (49) en la punta (46) desechable que está conectado de manera fluida a los extremos (48) distales de una manera que suministra hidrogel a las ventanas y a la superficie de colada (figura 12C). Tal como se indicó anteriormente, la superficie de colada incluye un rebaje para formar una protuberancia en el hidrogel. Después de inyectar la formulación de hidrogel en la porción (46) de la punta, puede aplicarse luz UV para curar el hidrogel. O bien las placas basculantes o bien el bloque de base pueden elaborarse a partir de un material que transmite luz UV. Un material transmisor de UV a modo de ejemplo comprende vidrio. En este caso, la luz UV puede transmitirse a través del bloque (44) de base y el extremo (48) distal. A continuación, se liberan las placas (42) basculantes para que los extremos (48) distales puedan retirarse del bloque (44) de base. Tal como se muestra en la figura 12D, el hidrogel resultante formado mediante el procedimiento de colada tiene una protuberancia (50) que sobresale de la ventana (47). Aunque en las figuras 12A-12D se muestra un solo molde, se entiende que podría configurarse y emplearse una serie de moldes agrupados para la producción a gran escala.

Algunos métodos de fabricación incluyen disminuir el grosor de la pared en el extremo de las porciones de la punta de modo que el volumen de hidrogel pueda aumentarse en las porciones de la punta. En una variación, esto se logra moldeando la punta a partir de un solo componente y usando un procedimiento y material de micromoldeado. Usando este procedimiento, por ejemplo, el grosor de la pared de la porción de la punta puede reducirse desde el grosor A (mostrado entre las flechas a la izquierda) hasta el grosor B (mostrado entre las flechas a la derecha) en la figura 13 para aumentar así el volumen dentro del extremo de la punta. Otros métodos pueden incluir etapas que crean una razón de volumen con respecto a área superficial alta para mantener el nivel de hidratación deseado del hidrogel.

Métodos de ensamblaje de la punta

Los métodos para ensamblar la porción de la punta de un dispositivo de estimulación nasal se describen adicionalmente en el presente documento. Estos métodos de ensamblaje pueden mezclarse y corresponderse con las diversas maneras de conformar el hidrogel, tal como se describió anteriormente. Los métodos también pueden usarse para ensamblar la porción de la punta desechable mostrada en la figura 2, o porciones de la punta que tengan otras configuraciones. Algunas variaciones de la porción de la punta pueden requerir sólo un ensamblaje parcial antes de añadirles el hidrogel. En general, los métodos de ensamblaje incluyen etapas que fijan el hidrogel dentro de la porción de la punta, o bien de manera mecánica (por ejemplo, hidratando después de colocar el hidrogel en la punta, ajuste de interferencia, ajuste de rosca, etc.) o química (por ejemplo, por epóxidos, bioadhesivos, ultrasonidos, etc.).

En las variaciones en las que la formulación de hidrogel se dispensa en la ventana de la porción de la punta, la punta puede incluir un electrodo (51) que tiene un extremo (59) distal que se moldea por inserción en una tapa (52) y un extremo (60) proximal, flexible, frangible o de tipo muelle que comprende brazos (61), tal como se muestra en la figura 14A. El electrodo (51) puede incluir una ranura (53) que funciona para proporcionar retención mecánica del hidrogel dentro de la cavidad (elemento 54 en la figura 14B) de un ensamblaje de la punta (elemento 55 en la figura 14B). En su estado parcialmente ensamblado, tal como se proporciona en la figura 14B, el hidrogel puede inyectarse, usando un sistema de dispensación y un método tal como se describió anteriormente, en la cavidad (54) a través de la ventana (56). En este caso, la formación de la protuberancia de hidrogel puede controlarse mediante la tensión superficial y/o la viscosidad del hidrogel sin curar.

Después de curar el hidrogel, el ensamblaje de la punta puede unirse a un dispositivo de estimulación nasal tal como se muestra en la figura 14C. En referencia a la figura 14C, el ensamblaje (55) de la punta se une a la parte restante de la porción de la punta desechable a través de un bloque (57) de retención en el extremo distal de un tubo (58) flexible (dentro de la gafa de un dispositivo de estimulación) que tiene un retenedor (62b) de la punta con una superficie (62) en rampa. El electrodo (51) del ensamblaje (55) de la punta se empuja en la dirección de la flecha de modo que se vea obligado a seguir la superficie (62) en rampa. La naturaleza flexible/frangible de los brazos (61) del electrodo les permite volver a su configuración original cuando están completamente insertados para rodear sustancialmente el retenedor (62b) de la punta. Los brazos (61) del electrodo están configurados para deformarse permanentemente cuando se tiran hacia arriba en la dirección de la flecha y se separan del retenedor (62b) de la punta, de modo que el ensamblaje de la punta no puede reutilizarse, tal como se muestra en la figura 14D.

En variaciones en las que el hidrogel se preforma usando, por ejemplo, cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el hidrogel puede preformarse como un cilindro (63) que tiene una ranura (64) para aceptar un electrodo (65), tal como se muestra en la figura 15A. En este caso, el hidrogel es una preforma no hidratada que se hidrata después de que el ensamblaje de la punta esté completamente ensamblado. Se entiende que la preforma de hidrogel puede lavarse o no del exceso de monómero sin reaccionar antes de la integración en el ensamblaje de la punta. Durante el procedimiento de hidratación, la preforma (63) de hidrogel generalmente se hinchará en la dirección de las flechas, llenará los espacios abiertos y se expandirá a través de la ventana (66) para crear una superficie (67) (de

contacto) de estimulación. Además, dado que el espacio libre entre el electrodo (65) y la ranura (64) es pequeño, el electrodo está normalmente en contacto completamente con el hidrogel en la fase inicial de hidratación (por ejemplo, tras un 20% de hidratación). Esta es una característica de seguridad beneficiosa, ya que garantiza que cuando un paciente usa el dispositivo de estimulación nasal, toda la superficie del electrodo transporta la corriente eléctrica. Puede usarse una ranura (68) angular en el exterior del ensamblaje de la punta opuesto a la ventana (66) para alinear y acoplar el ensamblaje de la punta a una estructura correspondiente en un casete de dispensación durante el procedimiento de fabricación, tal como se describe a continuación.

En otras variaciones, puede colocarse una preforma de hidrogel en un ensamblaje de la punta que incluye una bisagra, por ejemplo, una bisagra viva. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 16A, el ensamblaje (69) de la punta puede estar configurado para incluir un primer lado (70) que tiene una cavidad (77a) para la colocación de la preforma de hidrogel (no mostrada), una ventana (71) que permite que la preforma de hidrogel se expanda, un canal (72) para el acoplamiento deslizante de un electrodo (no mostrado) y un orificio (73). El primer lado (70) está acoplado a un segundo lado (74) a través de una bisagra (75) viva. El segundo lado (74) incluye una cavidad (77b), un saliente (76) ahusado que es aceptado por el orificio (73) cuando el segundo lado (74) se pliega tras el contacto con el primer lado (70) en la bisagra (75) viva. El saliente (76) ahusado y el orificio (73) tienen un ajuste de interferencia y pueden soldarse entre sí antes de la hidratación de la preforma de hidrogel. En otro ejemplo, el ensamblaje de la punta puede incluir un electrodo (78) deflexionable capaz de ser desviado en la dirección de la flecha para permitir que se instale una preforma (79) de hidrogel en el ensamblaje de la punta, tal como se muestra en la figura 16B. En este caso, el electrodo incluye un orificio (73) para la aceptación del saliente (76) ahusado cuando los lados primero (70) y segundo (74) se giran en la bisagra (75) viva para cerrar los lados entre sí. En lugar de un saliente ahusado y un orificio, los lados también pueden fijarse entre sí usando una configuración de lengüeta y ranura. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 16C, puede configurarse una ranura (80) ahusada hembra para que tenga un ajuste de interferencia con una lengüeta (81) ahusada macho. Otras variaciones del ensamblaje de la punta se muestran en la figura 16D, e incluyen una barra (82) de retención de hidrogel para ayudar a fijar el hidrogel dentro de la punta y/o una bisagra (84) viva rebajada dentro de una ranura (83) proporcionada en la superficie de la punta para ayudar a evitar la abrasión del tejido nasal.

Los métodos de fabricación también pueden emplear el uso de un casete de dispensación para ensamblar los ensamblajes de la punta a granel. El envasado a granel puede reducir la cantidad de materiales de envasado y el volumen, lo cual es conveniente para el usuario final. En las figuras 17A-17B se proporciona un casete de dispensación a modo de ejemplo. En referencia a la figura 17A, el casete (90) de dispensación puede incluir un alojamiento (85) del casete que tiene un extremo (86) proximal y un extremo (87) distal, y un bloque (88) de alineación acoplado al extremo (86) proximal y un muelle (89) de fuerza constante. Una pluralidad de ensamblajes (91) de la punta puede almacenarse en el alojamiento (85) del casete y mantenerse en su lugar mediante el muelle (89) de fuerza constante, que empuja las puntas (91) contra el bloque (88) de alineación. Se proporciona una pluralidad de orificios (93) en el muelle (89) de fuerza constante, que están separados una distancia igual a la longitud de un ensamblaje (91) de la punta. Cuando el casete (90) de dispensación está en reposo, un pasador (92) del bloque (88) de alineación no está acoplado con un orificio (93) en el muelle (89) de fuerza constante. Tal como se proporciona con más detalle en la figura 17B, cuando el casete de dispensación está en reposo, un muelle (94) en su estado no tensado empuja el pasador (92) fuera del orificio (93) en el muelle (89) de fuerza constante, y el muelle (89) de fuerza constante empuja las puntas (91) (véase la figura 17A) de vuelta hacia la superficie (95) del bloque (88) de alineación. Cuando el usuario activa el casete de dispensación para la unión de las puntas (91) a la parte restante del dispositivo de estimulación nasal (no mostrado) tal como se representa en la figura 17C, el bloque (88) de alineación se presiona para comprimir el muelle (94) y permitir el acoplamiento del pasador (92) con el orificio (93) del muelle de fuerza constante para liberar la carga proporcionada por el muelle (89) de fuerza constante contra las puntas (91) mientras se une una punta. También puede proporcionarse una mecha (96) para mantener un suministro de humedad en el casete de dispensación de modo que el hidrogel en las puntas (91) no se seque prematuramente. La mecha (96) puede estar saturada con un líquido tal como solución salina. Tal como se describió anteriormente, los ensamblajes de la punta pueden incluir una ranura (97) (tal como se muestra en la figura 17D) configurada para acoplarse a una estructura complementaria del alojamiento (99) del casete de modo que pueda controlarse la alineación angular de los electrodos. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 17E, las ranuras (97) en las puntas (91) se acoplan a las nervaduras (98) del alojamiento (99) del casete.

Algunas variaciones del método de fabricación combinan el electrodo y el retenedor de la punta mostrados en la figura 14C con el casete de dispensación descrito en las figuras 17A-17C, tal como se ilustra en las figuras 18A-18D. En primer lugar, el bloque (88) de alineación se presiona en la dirección de la flecha (figura 18A) para exponer un nuevo ensamblaje (91) de la punta al que puede accederse mediante la porción (101) con gafa del dispositivo (103) de estimulación nasal (figura 18B). El electrodo (105) está alineado para acoplarse a un conector (no mostrado) en la gafa (101). A continuación, el dispositivo (103) y las gafas (101) se hacen avanzar a través de los orificios (107) de acceso en el bloque (88) de alineación hasta que se une una punta (no mostrada) tal como se describe en la figura 14C. Después de la fijación, el dispositivo (103) puede retirarse del bloque (88) de alineación y la fuerza de compresión sobre el bloque (88) de alineación puede liberarse en la dirección de la flecha, tal como se muestra en la figura 18D.

Si se desea separar la punta, puede emplearse una herramienta de extracción de la punta, tal como se muestra en las figuras 19A-19C. En referencia a la figura 19A, los ensamblajes (91) de la punta pueden insertarse en una cavidad

(111) de la herramienta (113) de extracción de la punta que se asemeja a una hebilla. La herramienta (113) de extracción puede apretarse para comprimir los ensamblajes (91) de la punta dentro de la herramienta (113) de extracción, tal como se muestra en la figura 19B. Mientras se mantiene la fuerza de compresión, el dispositivo (103) puede retirarse de la herramienta (113) de extracción de la punta para separar el dispositivo (103) de los ensamblajes (91) de la punta, tal como se muestra en la figura 19C.

En aún variaciones adicionales, los métodos de fabricación incluyen etapas que unen una unidad base flexible a un ensamblaje de la punta rígido. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 20A, pueden proporcionarse tapas (115) sobre preformas (117) de hidrogel. Los electrodos (119) alargados y rígidos pueden extenderse desde las tapas (115) para avanzar a través de una base (121) flexible. Los segmentos (123) que incluyen ventanas (125) están unidos a la base (121) flexible. Tal como se muestra en la figura, los segmentos (123) tienen una parte (127) superior abierta para que las preformas (117) de hidrogel puedan cargarse en los mismos. Después de que los electrodos (119) se hayan introducido en la base (121) flexible, las tapas (115) pueden fijarse a la base flexible, por ejemplo, mediante soldadura. En otro ejemplo, tal como se muestra en la figura 20B, la base (121) flexible está configurada para incluir extremos (129) ahusados que aceptan estructuras (131) complementarias cerca del extremo (133) distal de los electrodos (119) alargados.

Métodos de uso

También se describen en el presente documento métodos para estimular el tejido nasal o sinusal (y la glándula lagrimal). En una variación, el método incluye colocar un brazo de un dispositivo de estimulación nasal contra un tejido nasal o sinusal, teniendo el brazo un extremo distal y un hidrogel electroconductor dispuesto en el extremo distal; y activar el dispositivo de estimulación nasal para proporcionar estimulación eléctrica al tejido nasal o sinusal, en el que se usa el hidrogel electroconductor para facilitar una conexión eléctrica entre el dispositivo de estimulación nasal y el tejido nasal o sinusal. Tal como se indicó anteriormente, el hidrogel conductor puede comprender un primer monómero; un segundo monómero; y un fotoiniciador, en el que el primer monómero es un monómero de acrilato y el hidrogel electroconductor tiene una o más características que lo adaptan para su uso con un dispositivo de estimulación nasal. El hidrogel conductor puede incluir monómeros, diluyentes, fotoiniciadores y otros componentes tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, los componentes proporcionados en la tabla 1 y la tabla 3. De nuevo, las formulaciones se someten a radiación UV para formar un hidrogel conductor reticulado. Los hidrogeles conductores usados en estos métodos pueden incluir los enumerados en las tablas 2 y 5.

En general, cuando se estimulan uno o más aferentes nasales o sinusales (aferentes del trigémino en contraposición a los aferentes olfatorios), se activa una respuesta de lagrimeo a través de un reflejo nasolagrimal. Esta estimulación puede usarse para tratar diversas formas de ojo seco, que incluyen (pero no se limitan a) ojo seco crónico, ojo seco episódico, ojo seco estacional. Para proporcionar un alivio continuo de los síntomas del ojo seco, puede ser necesaria la estimulación nasolagrimal de una a cinco veces al día. En algunos casos, la estimulación puede usarse como una medida profiláctica para tratar a los usuarios que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ojo seco, tales como los pacientes que se han sometido a cirugía ocular, tal como corrección de la visión con láser y cirugía de cataratas. En otros casos, la estimulación puede usarse para tratar alergias oculares. Por ejemplo, un aumento en la producción de lágrimas puede eliminar los alérgenos y otros mediadores inflamatorios de los ojos. En algunos casos, la estimulación puede configurarse para provocar la habitabilidad de las vías neurales que se activan durante una respuesta alérgica (por ejemplo, mediante la entrega de una señal de estimulación de forma continua durante un período de tiempo prolongado). Esto puede dar como resultado una habitabilidad refleja que puede suprimir la respuesta que normalmente tendría un usuario a los alérgenos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente las formulaciones de hidrogel conductor tal como se divulgan en el presente documento, y no deben interpretarse de ninguna manera como que limitan su alcance.

Ejemplo 1: método de fabricación de un hidrogel electroconductor para su uso con un dispositivo de estimulación nasal

En un matraz de fondo redondo envuelto en papel de aluminio y provisto de un agitador magnético, introducir un primer monómero, un segundo monómero y un fotoiniciador. También pueden añadirse monómeros adicionales (por ejemplo, un tercer o cuarto tipo de monómero, etc.) y/o un diluyente. Sujetar con abrazaderas el matraz en la parte superior de un agitador/calentador magnético que esté dotado de una línea de purga de nitrógeno. Después de encender el agitador magnético y la purga de nitrógeno, mezclar el contenido del matraz durante cinco minutos para formar una mezcla de monómeros. Mientras se mezclan los monómeros, insertar los manguitos de un dispositivo nasal (por ejemplo, el manguito (300) mostrado en las figuras 3A-3C) en moldes desechables (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 4) que tengan ventanas o rejillas que se abran para dejar entrar luz UV. Los manguitos deben estar orientados verticalmente dentro de los moldes. A continuación, extraer la mezcla de monómeros del matraz en una jeringa y cubrir la jeringa con papel de aluminio. Unir una aguja, por ejemplo, una aguja roma de calibre 30, a la jeringa. Insertar la aguja en el manguito y llenarlo con la mezcla de monómeros. A continuación, abrir las rejillas e irradiar los moldes durante aproximadamente tres minutos con luz UV. Después de eso, girar los moldes horizontalmente con las rejillas hacia arriba e irradiar los moldes durante aproximadamente siete minutos con luz UV. Enfriar los moldes antes

de quitarles los manguitos.

Ejemplo 2: preparación de un hidrogel de silicona que incluye metacriloxipropil-tris-(trimetoxisiloxi)silano y diluyente de metanol

En un matraz de fondo redondo envuelto en papel de aluminio y provisto de un agitador magnético, se añadió lo siguiente:

EGMDA (dimetacrilato de etilenglicol) (0,081 g)

NVP (N-vinilpirrolidona) (2,179 g)

GMA (monometacrilato de glicerilo) (1,112 g)

DMA (dimetilacrilamida) (3,917 g)

Metacriloxipropil-tris(trimetiloisiloxi)silano (2,712 g)

Lucirin (TPO) (0,081 g)

Metanol (2,88 g)

Se sujetó el matraz con abrazaderas en la parte superior de un agitador/calentador magnético que estaba dotado de una línea de purga de nitrógeno. A continuación, se mezcló el contenido del matraz durante cinco minutos para formar una mezcla de monómeros. Mientras se mezclaban los monómeros, se prepararon los manguitos del dispositivo nasal y los moldes desechables tal como se describió en el ejemplo 1. Luego se extrajo la mezcla de monómeros en una jeringa, se inyectó en los manguitos y se irradió tal como se describió en el ejemplo 1. Se enfriaron los moldes antes de quitar los manguitos.

Ejemplo 3: hidrogel de silicona SB1

Se preparó la formulación de hidrogel de silicona SB1 y se moldeó en manguitos tal como se describió en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB1 se proporcionan a continuación. No se incluyó ningún diluyente en la formulación de hidrogel SB1.

Monómeros	SB1						
	14020 (para estudio cinético (formulado el 13/03/14))						
	peso molecular (g/mol)	moles	masa (g)	fracción molar	lote de 10 gramos (g)	razón molar con respecto al monómero principal	% en peso
HEMA	130,14	0,0768	10,0000	0,0964	0,9606	0,2152	9,5299
EGDMA	198,00	0,0018	0,3500	0,0022	0,0336	0,0049	0,3335
NVP	111,14	0,2969	33,0000	0,3726	3,1700	0,8315	31,4487
DMA	99,13	0,3571	35,4000	0,4481	3,4006	1,0000	33,7359
metacrilato de alilo	126,16	0,0028	0,3500	0,0035	0,0336	0,0078	0,3335
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0591	25,0000	0,0742	2,4015	0,1656	23,8248
Lucirin	348,00	0,0024	0,8320	0,0030	0,0800	0,0067	0,7937
Total		0,7969	104,9320	1,0000	10,0800		100,0000

Ejemplo 4: hidrogel de silicona SB2

Se preparó el hidrogel de silicona SB2 tal como en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB2 se proporcionan a continuación. Se incluyó un diluyente de metanol en la formulación de hidrogel SB2.

Monómeros	SB2
-----------	-----

	14021 (para estudio cinético (formulado el 13/03/14))						
	peso molecular (g/mol)	moles	masa (g)	fracción molar	lote de 10 gramos (g)	razón molar con respecto al monómero principal	% en peso
HEMA	130,14	0,0768	10,0000	0,0443	0,9606	0,2152	7,4582
EGDMA	198,00	0,0018	0,3500	0,0010	0,0336	0,0049	0,2610
NVP	111,14	0,2969	33,0000	0,1714	3,1700	0,8315	24,6120
DMA	99,13	0,3571	35,4000	0,2061	3,4006	1,0000	26,4020
metacrilato de alilo	126,16	0,0028	0,3500	0,0016	0,0336	0,0078	0,2610
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0591	25,0000	0,0341	2,4015	0,1656	18,6455
Lucirin	348,00	0,0024	0,8320	0,0014	0,0800	0,0067	0,6211
diluyente							
metanol	32,04	0,9357	29,9808	0,5401	2,88	2,6203	22,3602
Diluyente + hidrogel total		1,7327	134,9128	1,0000	12,88		100,0000

Ejemplo 5: hidrogel de silicona SB3

- 5 Se preparó el hidrogel de silicona SB3 y se moldeó en manguitos tal como en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB3 se proporcionan a continuación. La formulación de hidrogel SB3 incluía un diluyente de metanol y los monómeros de HEMA se reemplazaron por monómeros de EGDMA, que son más hidrófilos que los monómeros de HEMA.

SB3 (estudio cinético 3)					
Monómeros	peso molecular (g/mol)	fracción molar	lote de hidrogel de 10 gramos (g)	razón molar con respecto al monómero principal	fracción en peso
EGDMA	198,00	0,0025	0,081	0,0103	0,0062
NVP	111,14	0,1203	2,179	0,4963	0,1681
GMA	160,00	0,0426	1,112	0,1759	0,0858
DMA	99,13	0,2424	3,917	1,0000	0,3022
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0393	2,712	0,1623	0,2092
Lucirin	348,00	0,0014	0,080	0,0058	0,0062
Diluyente					
metanol	32,04	0,5514	2,88	2,2751	0,2222
Total		1,0000	12,9600		1,0000

10 Ejemplo 6: hidrogel de silicona SB4A

Se preparó el hidrogel de silicona SB4A y se moldeó en manguitos tal como en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB4A se proporcionan a continuación. La formulación de hidrogel SB4A incluía un diluyente de metanol y dos monómeros de siloxano con terminación acrílica diferentes.

15

SB4A (estudio cinético 3)					
Monómeros	peso molecular	fracción molar	lote de hidrogel de	razón molar con respecto al	fracción en peso

	(g/mol)		10 gramos (g)	monómero principal	
Trimetacrilato de trimetilolpropano	338,00	0,0019	0,131	0,0103	0,0091
NVP	111,14	0,0908	2,074	0,4963	0,1440
GMA	160,00	0,0322	1,058	0,1759	0,0735
DMA	99,13	0,1830	3,727	1,0000	0,2588
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0347	3,010	0,1894	0,2091
Lucirin	348,00	0,0011	0,080	0,0061	0,0056
diluyente					
metanol	32,04	0,6563	4,32	3,5863	0,3000
Diluyente + hidrogel total		1,0000	14,400		1,0000

Ejemplo 7: hidrogel de silicona SB4B

- 5 Se preparó el hidrogel de silicona SB4B y se moldeó en manguitos tal como en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB4B se proporcionan a continuación. La formulación de hidrogel SB4 también incluía un diluyente de metanol y dos monómeros de siloxano con terminación acrílica diferentes.

	SB4B (estudio cinético 3)				
Monómeros	peso molecular (g/mol)	fracción molar	lote de hidrogel de 10 gramos (g)	razón molar con respecto al monómero principal	fracción en peso
Trimetacrilato de trimetilolpropano	338,00	0,0019	0,137	0,0103	0,0095
NVP	111,14	0,0939	2,167	0,4963	0,1505
GMA	160,00	0,0333	1,106	0,1759	0,0768
DMA	99,13	0,1893	3,894	1,0000	0,2704
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0307	2,696	0,1623	0,1872
Lucirin	348,00	0,0011	0,080	0,0059	0,0056
Diluyente					
metanol	32,04	0,6497	4,32	3,4321	0,3000
Total		1,0000	14,4000		1,0000

Ejemplo 8: medición de la hidratación del hidrogel SB1 en función de la tasa de extracción de monómeros

- 10 Después del curado, se midió la hidratación de la formulación de hidrogel SB1 en función de la tasa de extracción de los monómeros de DMA y de NVP sin reaccionar, tal como se muestra a continuación. La formulación se sumergió en solución salina (NaCl en agua desionizada, 0,9% p/p) usando 3,5 ml de solución salina por manguito que contenía aproximadamente 60 mg de polímero por manguito. La temperatura se mantuvo constante a 55°C y la disolución se
- 15 agitó en el agitador incubado a 100 rpm. La extracción se llevó a cabo durante 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas, reemplazándose el extraído salino con solución salina nueva después de cada periodo. El procedimiento de extracción retira las impurezas que no han reaccionado del polímero y también permite que se someta a hidratación. Se cree que la resistencia eléctrica depende del nivel de hidratación del polímero.
- 20 Los extractos se analizaron mediante cromatografía CG-EM, en un aparato de CG Agilent 7890A con detector de cuadrupolos selectivo de masas Agilent 5975C, monitorizando N-vinilpirrolidona (NVP), dimetilacrilamida (DMA). Los cromatogramas de iones totales se registraron en cada elución y los picos se identificaron usando NVP, DMA y metanol

puros como referencias.

Después de aproximadamente una hora de extracción (los términos extracción e hidratación se usan indistintamente en esta solicitud), la tasa de extracción para la formulación de hidrogel SB1 fue de aproximadamente 170 $\mu\text{g/h}$ para DMA (mostrado en la figura 21A) y de aproximadamente 450 $\mu\text{g/h}$ para NVP (mostrado en la figura 21B).

Ejemplo 9: medición de la hidratación del hidrogel SB2 en función de la tasa de extracción de monómeros

Después del curado, se midió la hidratación de la formulación de hidrogel SB2 en función de la tasa de extracción de los monómeros de NVP sin reaccionar, tal como se muestra en la figura 22A y tal como se describió en el ejemplo 8, y en función de la tasa de extracción de metanol, tal como se muestra en la figura 22B. Aproximadamente una hora después del curado, la tasa de extracción para la formulación de hidrogel SB2 fue de aproximadamente 1150 $\mu\text{g/h}$ para NVP, que fue mucho más alta que la obtenida con la formulación de hidrogel SB1. Tal como se señaló anteriormente, una diferencia entre las formulaciones SB1 y SB2 es que SB2 contenía un diluyente de metanol. La presencia del diluyente aceleró sustancialmente la extracción de monómeros sin reaccionar de SB2, tal como se muestra mediante las tasas relativas de extracción de NVP de SB2 y SB1 (1150 $\mu\text{g/h}$ frente a 450 $\mu\text{g/h}$). Sin embargo, la presencia del diluyente también disminuyó la velocidad de curado de SB2 en relación con SB1, al reducir las fracciones molares efectivas de cada uno de los monómeros (datos no mostrados).

Ejemplo 10: medición de la hidratación de los hidrogeles SB1 y SB2 en función de la resistencia eléctrica

Después del curado, se midió la hidratación de las formulaciones de hidrogel SB1 y SB2 en función de la resistencia eléctrica durante un periodo de extracción de 72 horas (la extracción de monómeros es un procedimiento que ayuda a completar la hidratación del hidrogel). La resistencia eléctrica se midió mediante un multímetro configurado para leer en modo de resistencia en serie. Un cable del multímetro hace contacto con el muelle del manguito de referencia y el otro con el muelle del manguito de prueba. La medición de la resistencia se leyó en el plazo de 30 segundos. Se estimó que la resistencia del circuito, es decir, una resistencia distinta a la del manguito de prueba, era de 2 k Ω . "Resistencia del manguito", tal como se hace referencia en los ejemplos, significa valores de resistencia específicos del manguito, es decir, con los 2 k Ω eliminados.

A partir de los datos proporcionados en las figuras 23A y 23B se muestra que, para ambas formulaciones de hidrogel, la resistencia eléctrica es alta (de aproximadamente 145 a 175 k Ω) después de la primera hora de hidratación/extracción, pero a medida que el hidrogel se vuelve más hidratado, la resistencia disminuye (es decir, se vuelve más conductor). Los datos no se representan gráficamente después de 8 horas de hidratación dados los valores muy bajos.

Ejemplo 11: medición de la hidratación de los hidrogeles SB2 y SB3 en función de la resistencia eléctrica

Después del curado, se midió la hidratación de las formulaciones de hidrogel SB2 y SB3 en función de la resistencia eléctrica durante un periodo de una a 8 horas y un periodo de cuatro a 72 horas, tal como se describió en el ejemplo 10. Los datos proporcionados en las figuras 24A y 24B muestran que la hidratación continúa durante un largo periodo (en este caso 72 horas). Estos hidrogeles todavía eran utilizables después de 8 horas de hidratación (todavía eran conductores). Además, la masa de gel de SB3 es significativamente mayor que la de SB2 después de la hidratación. Cabe señalar que, aunque la masa de gel de SB3 es mayor que la de SB2, la altura del gel es menor para SB3. Esto se debe a la presencia del diluyente.

Ejemplo 12: medición de la hidratación de los hidrogeles SB4A y SB4B en función de la resistencia eléctrica

Después del curado, se midió la hidratación de las formulaciones de hidrogel SB4A y SB4B en función de la resistencia eléctrica durante un periodo de 144 horas. Los datos proporcionados en la figura 25 también muestran que los hidrogeles permanecen hidratados durante un largo periodo de tiempo y se vuelven más conductores a medida que aumenta la hidratación.

Ejemplo 13: expansión del hidrogel SB2 y SB3 debido a la hidratación

Se midieron la masa y la altura de las coladas de hidrogel SB2 y SB3 para determinar el hinchamiento de los hidrogeles en función de la hidratación. Las mediciones se proporcionan en las figuras 26A y 26B. El reemplazo de los monómeros de HEMA con monómeros de EGDMA en SB3 lo hizo más hidrófilo, lo que dio como resultado un aumento en la captación de agua en relación con SB2 y, por tanto, una masa mayor.

Ejemplo 14: expansión de hidrogel SB4A y SB4B debido a la hidratación

Se midieron la masa y la altura de los hidrogeles SB4A y SB4B y se compararon con las del hidrogel SB3 para determinar el hinchamiento de los hidrogeles en función de la hidratación, tal como se muestra en las figuras 27A y 27B. Los hidrogeles SB4A y SB4B, que presentaron una alta hidratación (véase el ejemplo 12) se expandieron menos

que el hidrogel SB3 más hidrófilo. Por tanto, con los hidrogeles SB4A y SB4B, se logró una mayor conductancia con menos hinchamiento/expansión.

Ejemplo 15: hidrogel de silicona SB5

Se preparó la formulación de hidrogel de silicona SB5 y se moldeó en manguitos tal como se describió en el ejemplo 1. Los componentes del hidrogel SB5 se proporcionan a continuación. Se incluyó un diluyente de metanol en la formulación de hidrogel SB5.

SB5					
Monómeros	peso molecular (g/mol)	fracción molar	lote de hidrogel de 10 gramos (g)	razón molar con respecto al monómero principal	peso fracción
Trimetacrilato de trimetilolpropano	338,00	0,0021	0,119	0,0151	0,01186
NVP	111,14	0,0686	1,278	0,4957	0,12779
GMA	160,00	0,0243	0,653	0,1760	0,06530
DMA	99,13	0,1383	2,299	1,0000	0,22992
(3-metacrililoiloxipropil)-tris-(trimetilsiloxi)silano	422,82	0,0224	1,591	0,1623	0,15914
Lucirin	348,00	0,0011	0,067	0,0082	0,00666
Diluyente					
metanol	32,04	0,7431	3,993	5,3738	0,39934
Total		1,0000	10,0000		1,0000

En la formulación SB5, se seleccionó el iniciador UV óxido de difenil-(2,4,6-trimetilbenzoi)fosfina (n.º de CAS 75980 60-8, Lucirin TPO), ya que es capaz de activarse mediante radiación UV en el intervalo de longitud de onda de 400-450 nm, una banda que transmite el material del manguito (Versaflex OM3060-1, un copolímero de estireno-etileno/butileno-estireno). La adición de trimetacrilato de trimetilolpropano mejoró la densidad de reticulación y volvió la mezcla más resistente al secado.

Ejemplo 16: medición de la hidratación del hidrogel SB5 en función de la extracción de monómeros

Después del curado, se midió la hidratación del hidrogel SB5 en función de la tasa de extracción de los monómeros de DMA y de NVP sin reaccionar y del metanol, tal como se muestra en las figuras 28A-28C y tal como se describió de manera similar en el ejemplo 8. En resumen, los extractos se analizaron mediante cromatografía CG-EM, en un aparato de CG Agilent 7890A con detector de cuadrupolos selectivo de masas Agilent 5975C, monitorizando N-vinilpirrolidona (NVP), dimetilacrilamida (DMA) y metanol (MeOH). Los cromatogramas de iones totales se registraron en cada elución y los picos se identificaron usando NVP, DMA y metanol puros como referencias. Los datos de los gráficos proporcionados en las figuras 28A-28C muestran que la tasa de extracción de metanol es la más rápida seguida por la de DMA. La extracción de NVP es la más lenta. La tasa de extracción depende únicamente de la solubilidad de cada especie en solución salina a la temperatura de hidratación (55°C), ya que el hinchamiento de la red de hidrogel es el mismo en todos los casos. Tal como se muestra en los gráficos, las tasas de extracción de todas las especies parecen alcanzar una meseta baja después de 24 horas de hidratación. Basándose en estos resultados, se concluyó que el hidrogel SB5 estaba listo para su uso después de 24 horas de hidratación.

Ejemplo 17: medición de la hidratación del hidrogel SB5 en función de la resistencia eléctrica

Después del curado, se midió la hidratación de la formulación de hidrogel SB5 en función de la resistencia eléctrica durante diferentes periodos de extracción, similar a la descrita en los ejemplos 10-12. Tal como se muestra en la figura 29, la resistencia eléctrica se redujo significativamente con la hidratación provocada por la extracción con solución salina. La resistencia eléctrica del hidrogel SB5 alcanzó un nivel superior a 0,6 kΩ después de 12 horas de extracción y una meseta más baja después de aproximadamente 24 horas de extracción.

Ejemplo 18: expansión del hidrogel SB5 debido a la hidratación

Se midieron la masa y la altura (expansión) para las coladas de hidrogel SB5 para determinar el hinchamiento de los

hidrogeles en función de la hidratación (y el periodo de extracción). En referencia a la tabla de datos en la figura 30A, a las 48 horas, el porcentaje de hidratación (definido como $100 \cdot (M_{48 \text{ horas}} - M_0 \text{ horas}) / M_{48 \text{ horas}}$, donde M es la masa en gramos) de SB5 (42-05) se calcula que es de aproximadamente el 35,5%, que fue significativamente menor que el de SB1 (42-01) y SB2 (42-02). El porcentaje de hidratación reducido puede atribuirse al aumento de la densidad de reticulación y al aumento de la hidrofobicidad de SB5 en relación con SB1 y SB2. Por tanto, los beneficios del hidrogel SB5 pueden ser que es capaz de lograr un nivel de conductividad eléctrica suficiente para realizar su función eléctrica mientras que también tiene un nivel relativamente bajo de hidratación, y que se mejora su procesabilidad. El aumento de la densidad de reticulación también pareció elevar la temperatura de transición vítrea de la red de hidrogel no hidratado (datos no mostrados). Estos cambios en la composición del hidrogel SB5 en relación con los hidrogeles SB1 y SB2 pueden mejorar su tiempo de secado y su resistencia a las fuerzas de cizallamiento inducidas por el roce contra el tejido nasal.

En referencia al gráfico de masa de gel frente a duración de hidratación proporcionado en la figura 30B, el hidrogel SB5 alcanzó un umbral de hidratación aproximadamente a las 24 horas de extracción, en comparación con los hidrogeles SB1 y SB2 en los que la hidratación continuó aumentando la masa del gel hasta aproximadamente 72 horas (véanse, por ejemplo, los datos de SB2 en el ejemplo 13). Esto es consistente con el porcentaje de hidratación más bajo de SB5.

En la figura 30C se proporciona un gráfico de expansión de gel frente a duración de la hidratación, que muestra los datos obtenidos al registrar el aumento de altura del hidrogel SB5 obtenido a partir de fotografías ópticas de manguitos hidratados. Los datos indicaron que la altura del gel alcanzó una meseta después de aproximadamente 24 horas de extracción, en comparación con los hidrogeles SB1 y SB2, que continuaron mostrando aumentos en la altura del gel hasta y más allá de las 72 horas de extracción con solución salina en condiciones idénticas (véanse, por ejemplo, los datos de SB2 en el ejemplo 13).

En general, los datos del hidrogel SB5 mostraron que su contenido de agua en equilibrio era de aproximadamente el 35%. En referencia al ejemplo 15, la cantidad de metanol (diluyente) usada en esta formulación es de aproximadamente el 39,9%. Estos valores indican que el hidrogel SB5 es un hidrogel de expansión nula. Los datos proporcionados sobre la expansión de la altura del gel mostraron un aumento de desde 5,0 mm (medido antes de la hidratación) hasta 5,2 mm (después de completar la hidratación en aproximadamente 24 horas), lo que indica que un aumento de aproximadamente el 4% es atribuible a la complejación adicional de moléculas de agua por la red polimérica con respecto al metanol.

Ejemplo 19: ángulo de contacto de la formulación de hidrogel de silicona SB5

Se midió el ángulo de contacto del hidrogel SB5 usado como contacto eléctrico en la punta de un dispositivo de estimulación nasal colocando 1 μ l de agua desionizada en su superficie y luego fotografiando la gota usando un microscopio Leica M-80 que tenía una cámara digital L80nmnm, y que tenía el software de captura óptica LAS, versión 4.3.0. El ángulo de contacto se estimó a partir de la fotografía. La medición se repitió usando una punta de contacto eléctrico que se había hidratado por inmersión en agua desionizada durante 30 minutos justo antes de la medición. Se midió que el ángulo de contacto era de 90 grados en ambos casos. Estos resultados indican que la superficie de SB5 es hidrófoba, aunque la masa global del gel es altamente hidrófila. Por tanto, el hidrogel SB5 parece tener una morfología polimérica compleja compuesta por un núcleo hidrófilo y una superficie hidrófoba, por ejemplo, tal como se muestra en la figura 7.

Ejemplo 20: biocompatibilidad de la formulación de hidrogel SB5

Se realizaron estudios de MEM en muestras de hidrogel SB5 hidratadas en solución salina durante 12 y 24 horas a 55°C para determinar la biocompatibilidad del hidrogel, tal como se muestra a continuación. Los estudios fueron completados por Acta Laboratories, Inc., según el compendio USP 36/NF 31 suplemento 2, (87) Pruebas de actividad biológica, *in vitro*, prueba de elución.

KS5 14043, 12 horas						
Resultados de elución						
Cultivo	% de gránulos intracitoplásmicos	Monocapa confluyente	% redondos y ligeramente unidos	% de lisis celular	Grado	Reactividad
Muestra n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Muestra n.º 2	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control de reactivo n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control de	100	(+)	0	0	0	Ninguna

reactivo n.º 2						
Control negativo n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control negativo n.º 2	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control positivo n.º 1	0	(-)	0	100	4	Fuerte
Control positivo n.º 2	0	(-)	0	100	4	Fuerte

KS5 14043, 24 horas						
Resultados de elución						
Cultivo	% de gránulos intracitoplásmicos	Monocapa confluyente	% redondos y ligeramente unidos	% de lisis celular	Grado	Reactividad
Muestra n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Muestra n.º 2	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control de reactivo n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control de reactivo n.º 2	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control negativo n.º 1	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control negativo n.º 2	100	(+)	0	0	0	Ninguna
Control positivo n.º 1	0	(-)	0	100	4	Fuerte
Control positivo n.º 2	0	(-)	0	100	4	Fuerte

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n para estimulaci3n el3ctrica de tejido nasal o sinusal, que comprende:
5 un primer mon3mero;
un segundo mon3mero;
10 un fotoiniciador; y
un diluyente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, metanol, polietilenglicol y combinaciones de los mismos,
15 en la que el primer mon3mero es un mon3mero de acrilato seleccionado de un mon3mero monofuncional, un mon3mero difuncional y un mon3mero trifuncional, y
el segundo mon3mero se selecciona del grupo que consiste en dimetilacrilamida, metacrilato de glicidilo, N-vinilpirrolidona y diacrilato de 1,4-butanodiol, y el primer mon3mero y el segundo mon3mero no son el mismo tipo de mon3mero.
20 2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el mon3mero monofuncional se selecciona del grupo que consiste en 3cido acrilico, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de furfurilo, monometacrilato de glicerol, metacrilato de hidroxietilo, 3cido metacrilico y monoacrilato de metoxipolietilenglicol.
25 3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el mon3mero trifuncional se selecciona del grupo que consiste en triacrilato de pentaeritritol, triacrilato de glicol propoxilado, triacrilato de trimetilpropano y trimetacrilato de trimetilolpropano.
30 4. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el fotoiniciador es 3xido de 2,4,6-trimetilbenzoil-difenilfosfina.
5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, que incluye un mon3mero de silano con terminaci3n acrilica o un mon3mero de siloxano con terminaci3n acrilica como mon3mero de acrilato.
35 6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, en la que el mon3mero de silano con terminaci3n acrilica o mon3mero de siloxano con terminaci3n acrilica es metacrilato de trimetilsililo, metacrilato de 2-(trimetilsililoxi)etilo, metacrilato de 3-(trimetiloxisilil)propilo o (3-metacrililoiloxipropil)tris(trimetilsililoxi)silano.
40 7. Procedimiento para producir un hidrogel electroconductor que comprende las etapas de:
mezclar un primer mon3mero, un segundo mon3mero, un fotoiniciador, y
un diluyente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, metanol, polietilenglicol y combinaciones de los mismos para preparar una formulaci3n,
45 en la que el primer mon3mero es un mon3mero de acrilato seleccionado de un mon3mero monofuncional, un mon3mero difuncional y un mon3mero trifuncional, y el segundo mon3mero se selecciona del grupo que consiste en dimetilacrilamida, metacrilato de glicidilo, N-vinilpirrolidona y diacrilato de 1,4-butanodiol; e
50 irradiar la formulaci3n con radiaci3n UV para reticular la formulaci3n.
8. Hidrogel electroconductor reticulado producido moldeando o conformando la formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1; e
55 irradiando la formulaci3n con radiaci3n UV para reticular la formulaci3n.

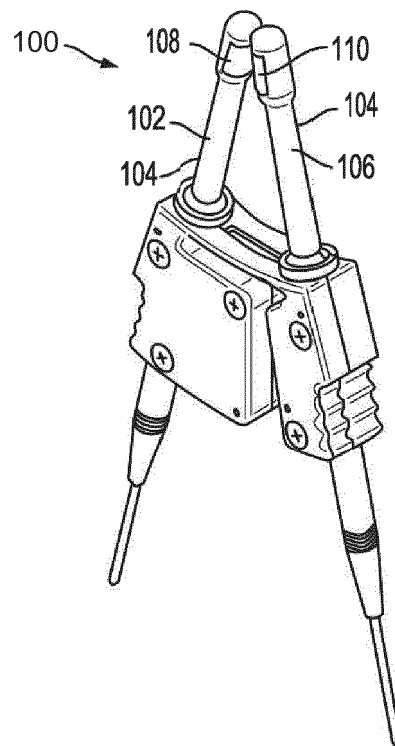


FIG. 1

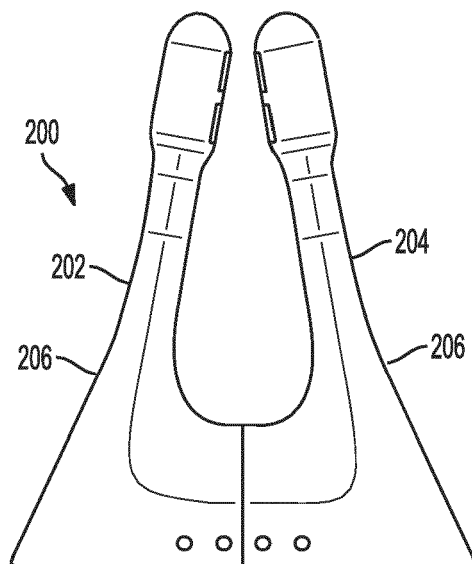


FIG. 2

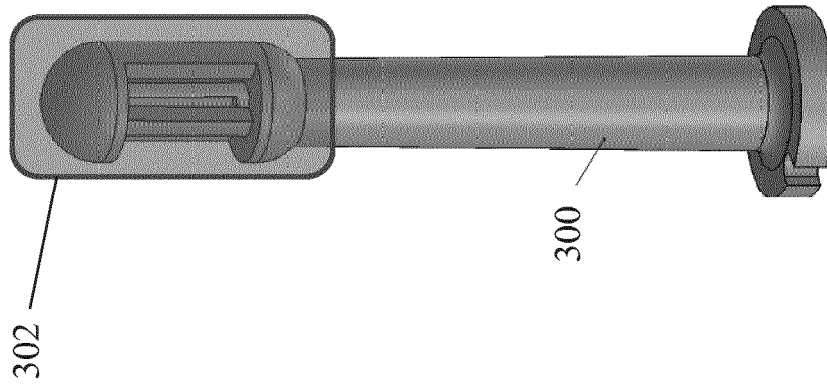


FIG. 3A

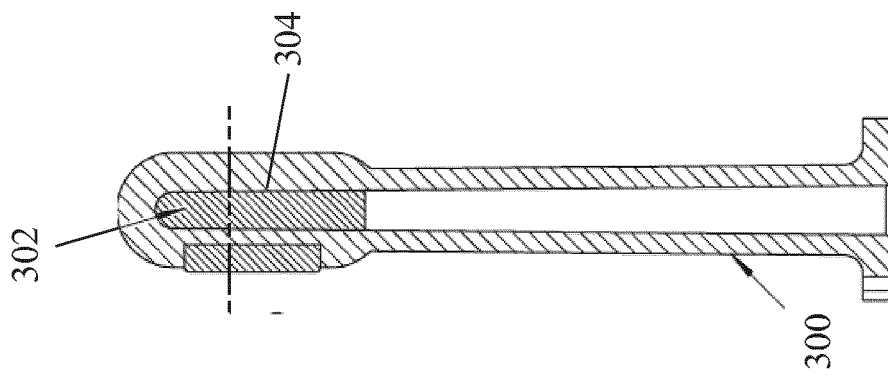


FIG. 3B

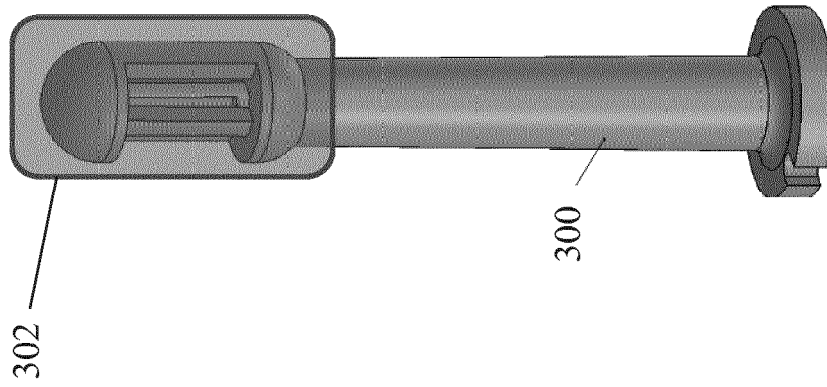


FIG. 3C

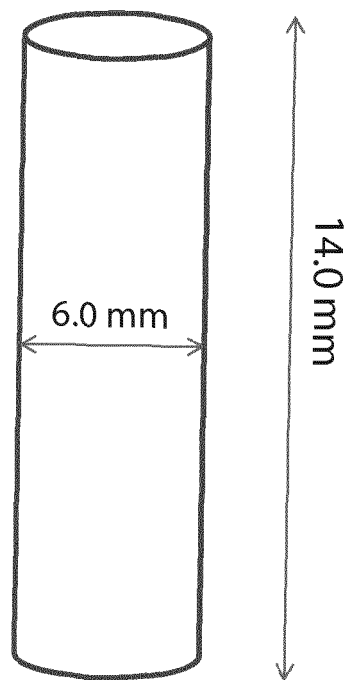


FIG. 4

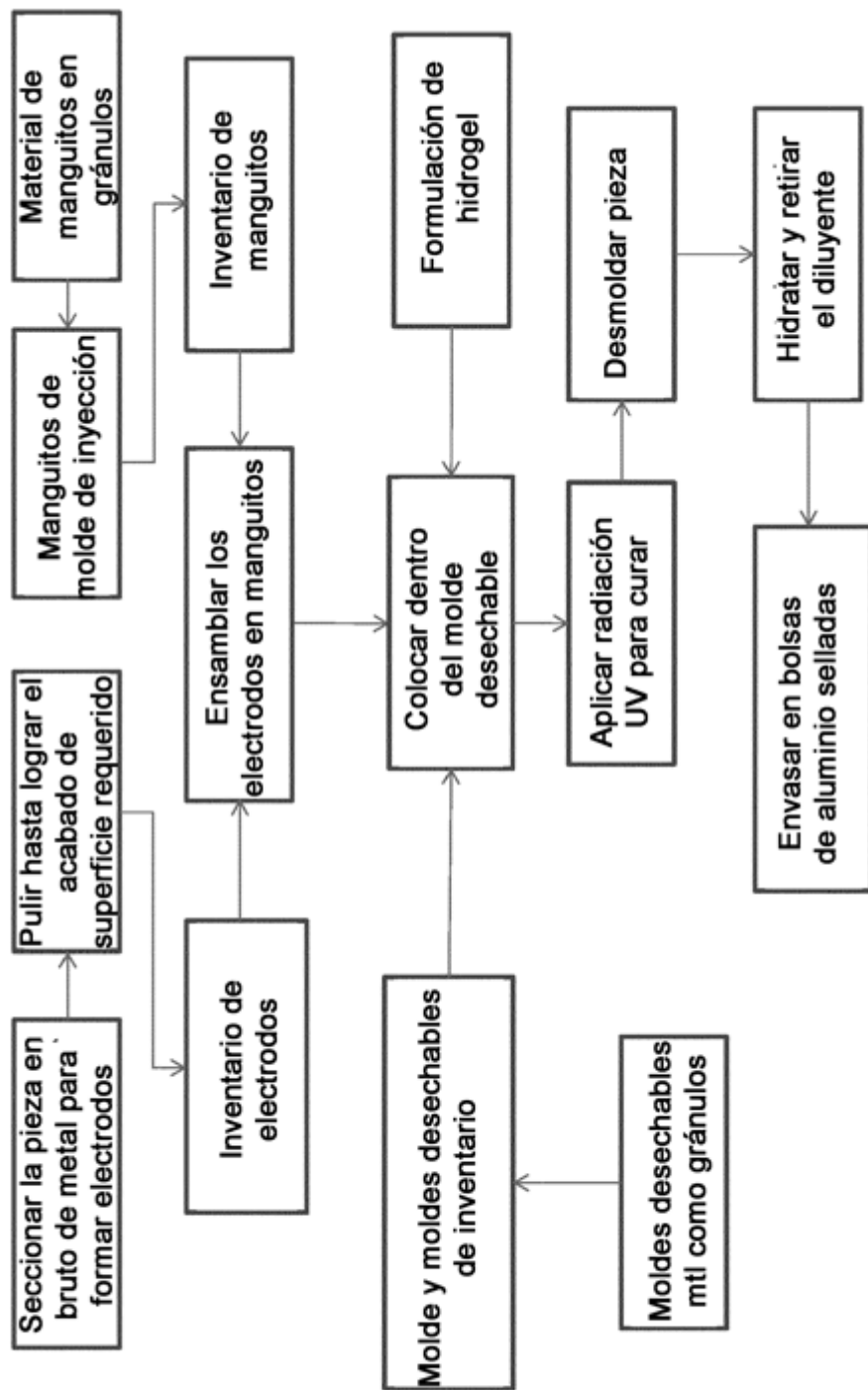


FIG. 5

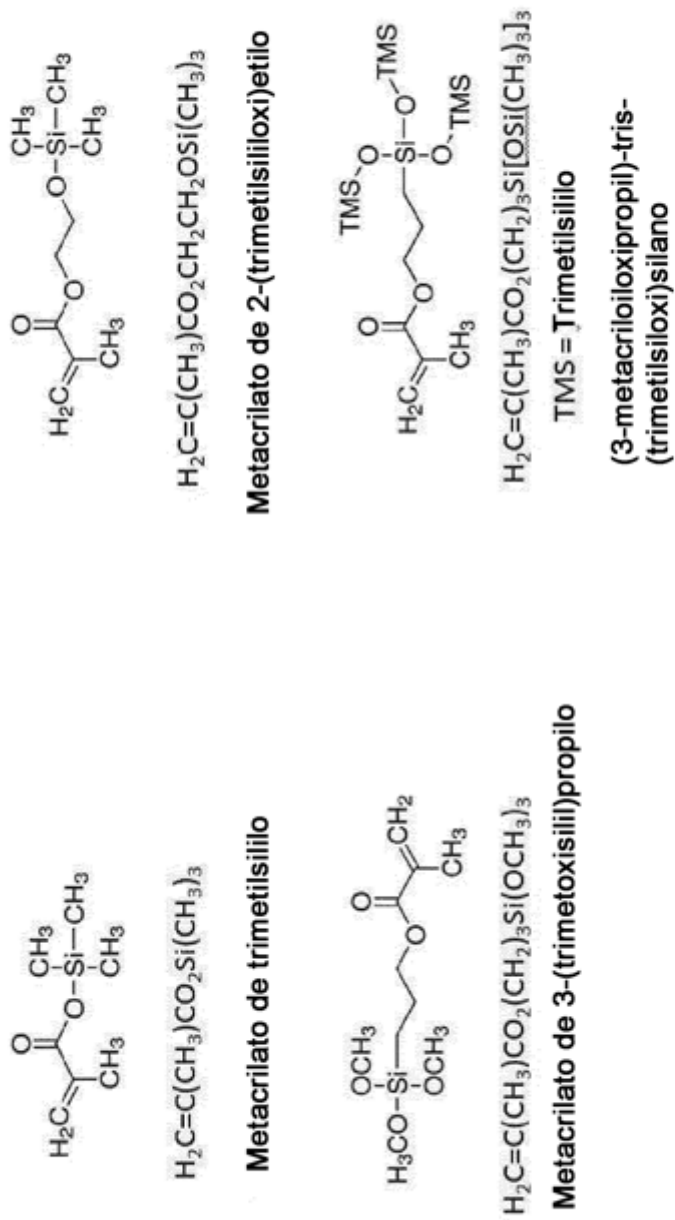


FIG. 6

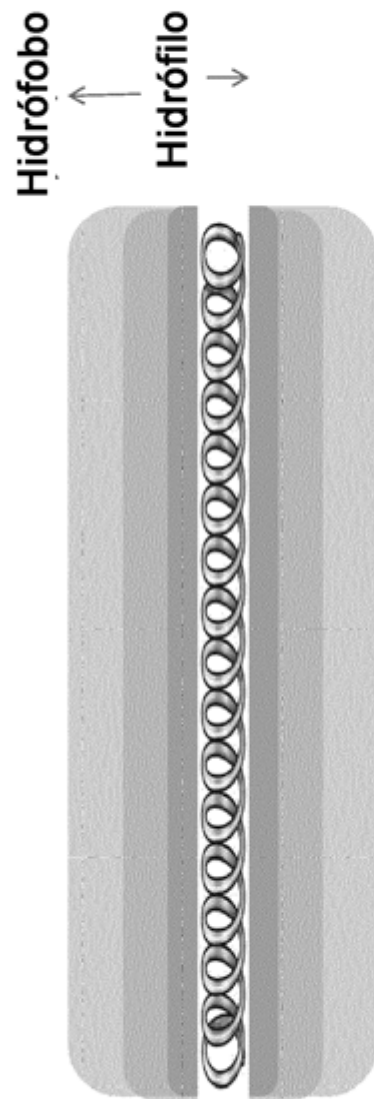


FIG. 7

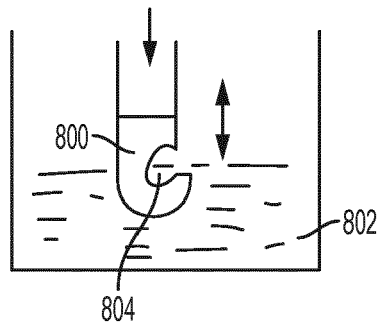


FIG. 8A

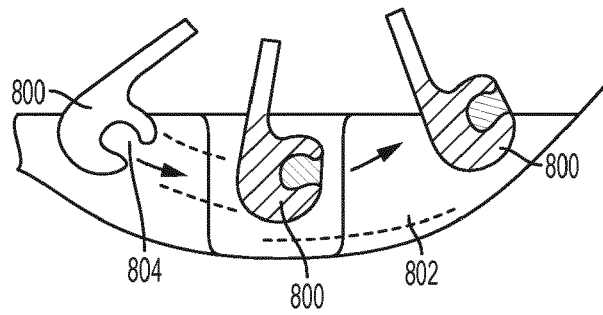


FIG. 8B

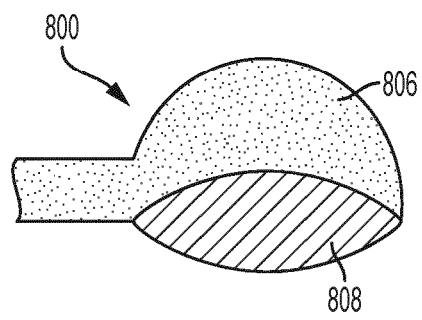


FIG. 8C

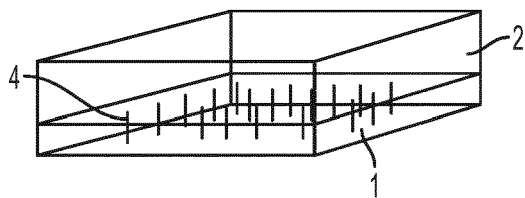


FIG. 9A

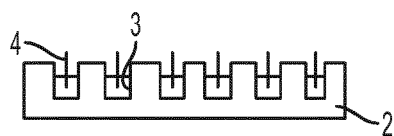


FIG. 9B

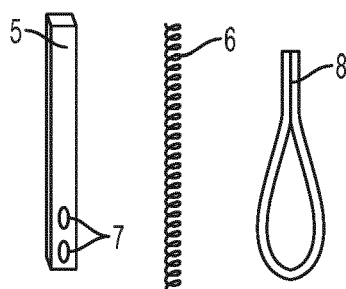


FIG. 9C

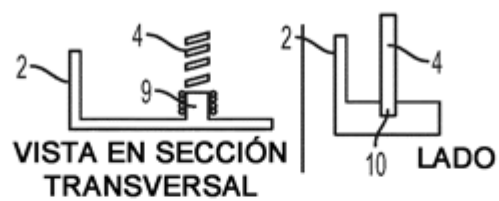


FIG. 9D

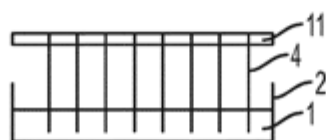


FIG. 9E

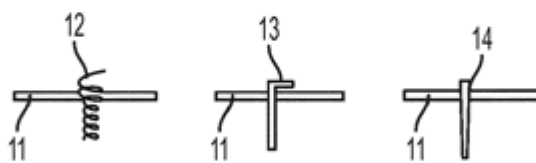


FIG. 9F

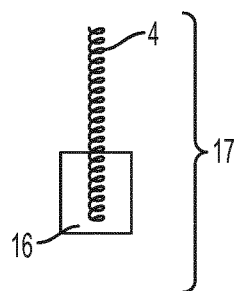


FIG. 9G

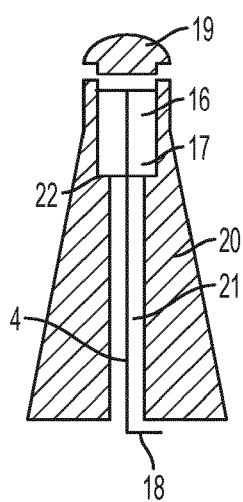


FIG. 9H

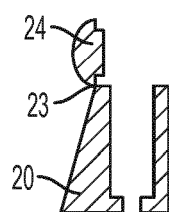


FIG. 9I

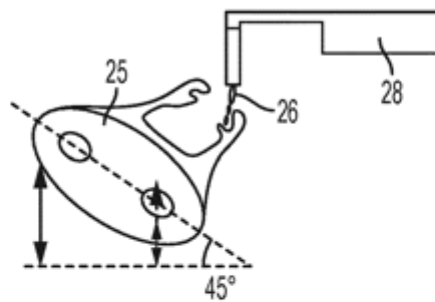


FIG. 10A

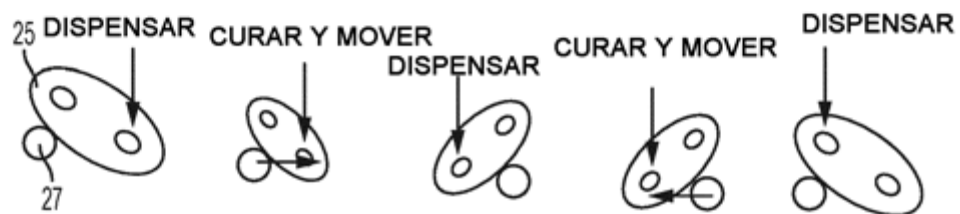


FIG. 10B

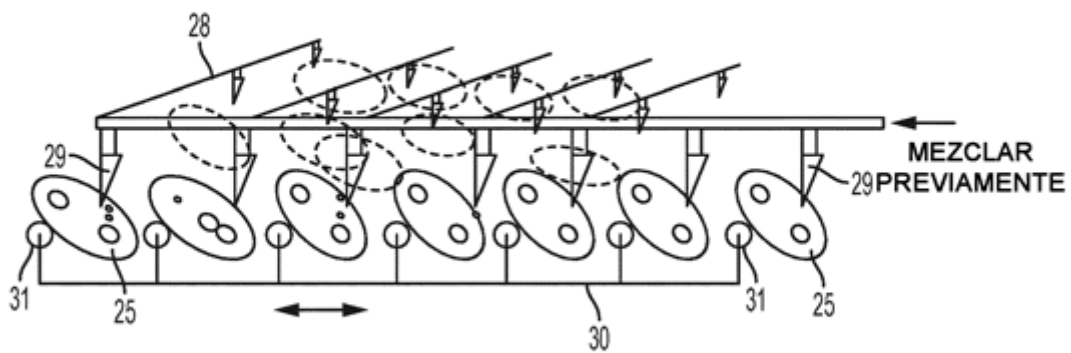


FIG. 10C

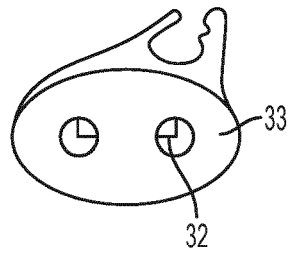


FIG. 11A

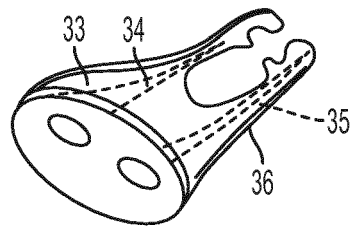


FIG. 11B

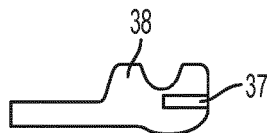
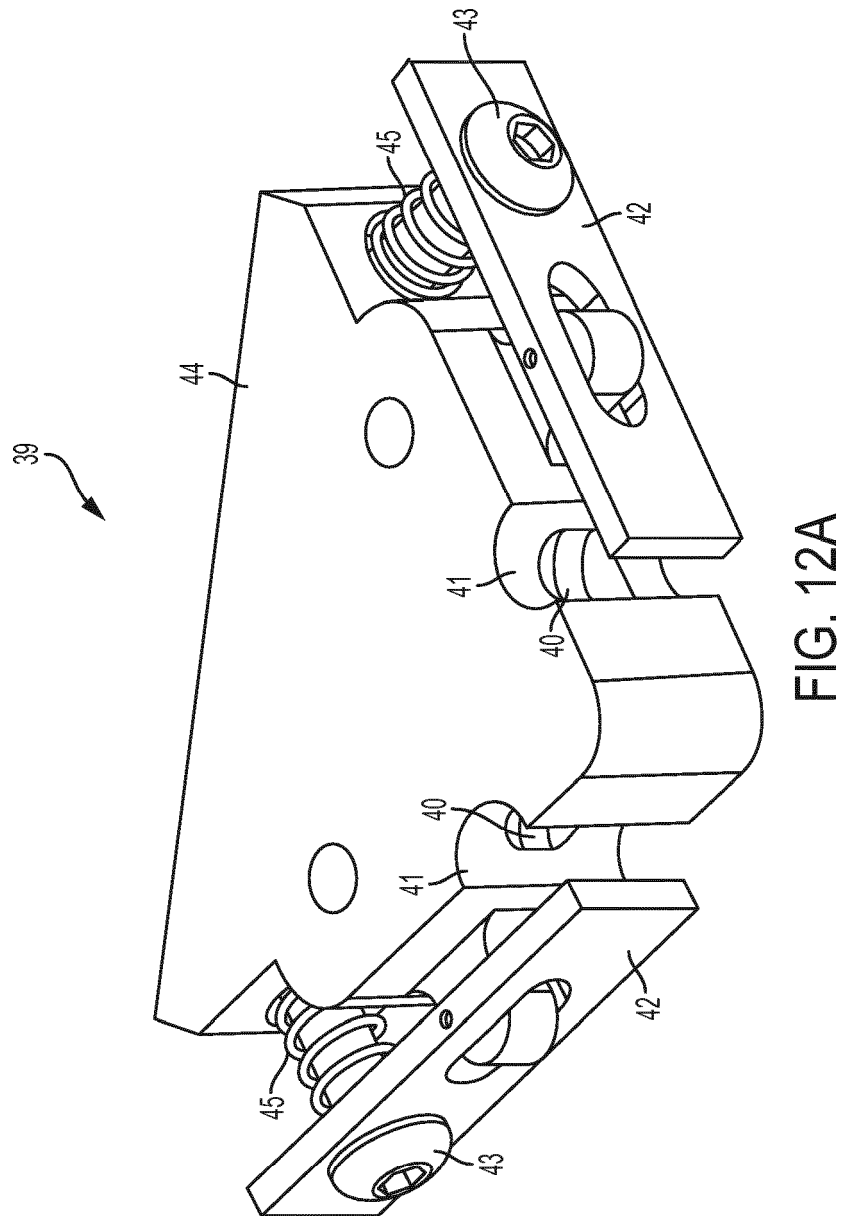


FIG. 11C



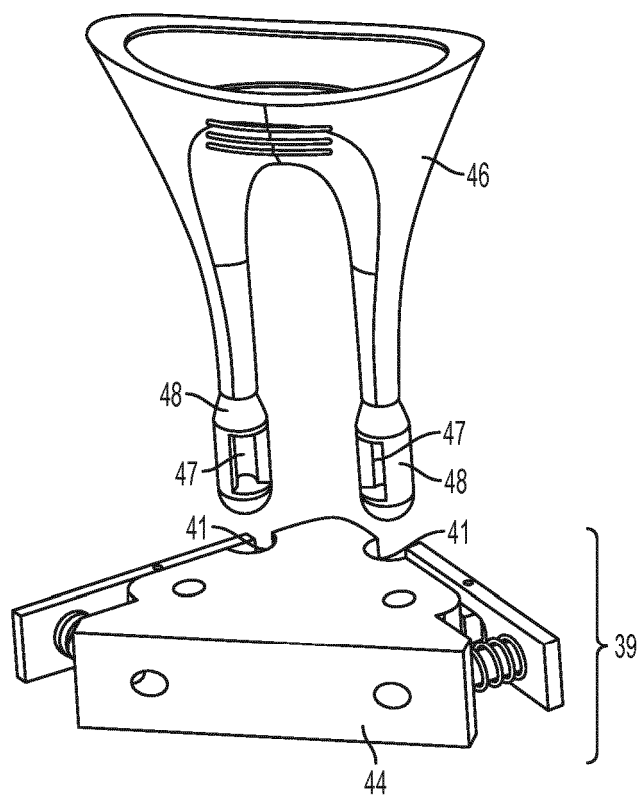


FIG. 12B

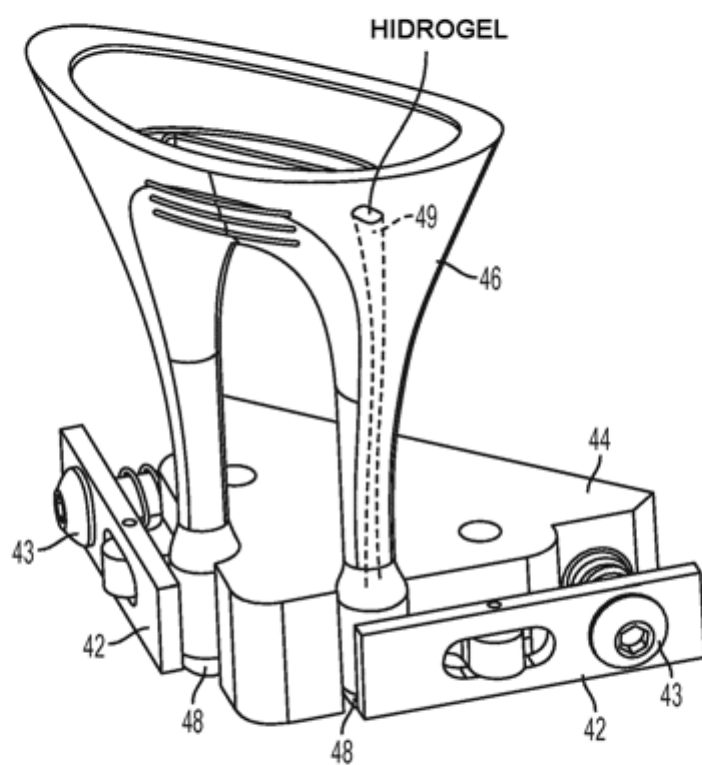


FIG. 12C

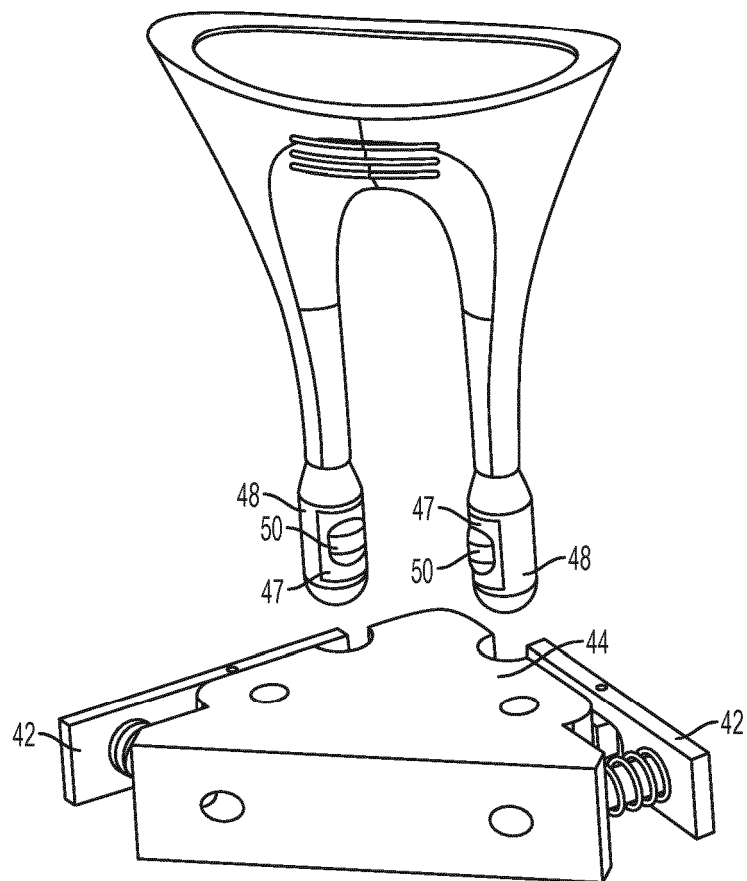


FIG. 12D

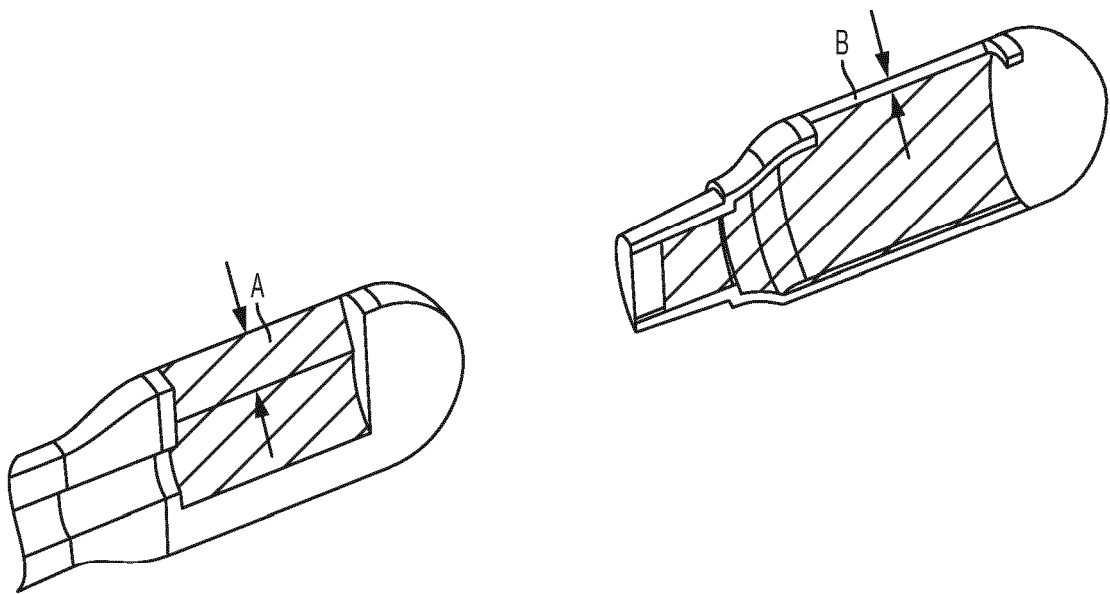


FIG. 13

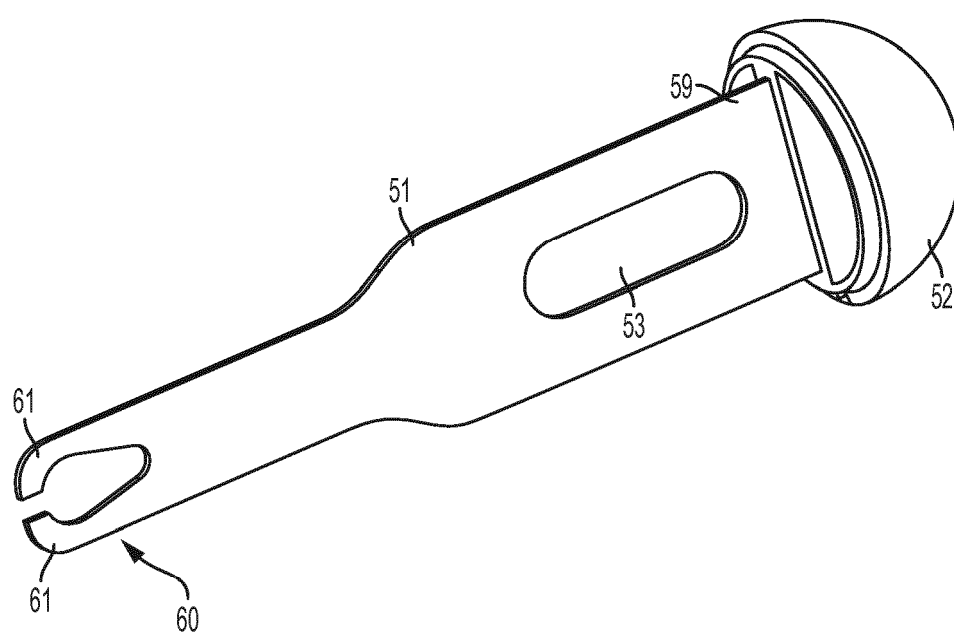


FIG. 14A

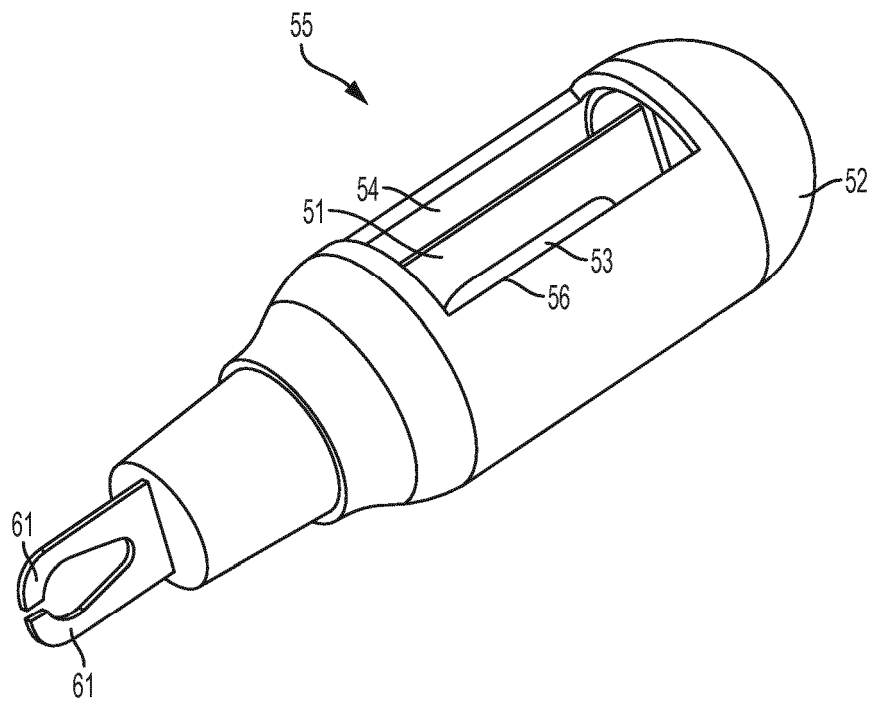


FIG. 14B

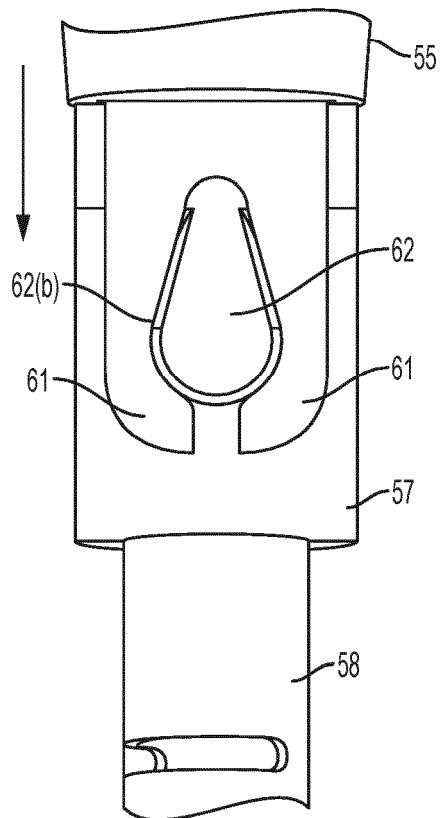


FIG. 14C

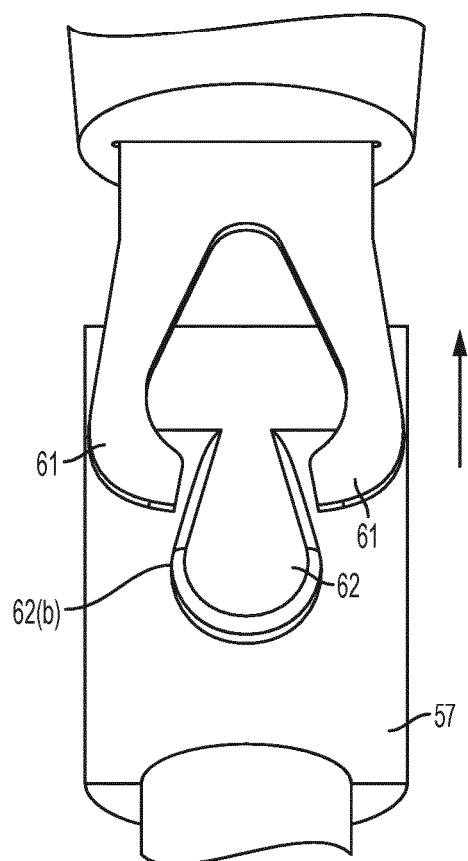


FIG. 14D

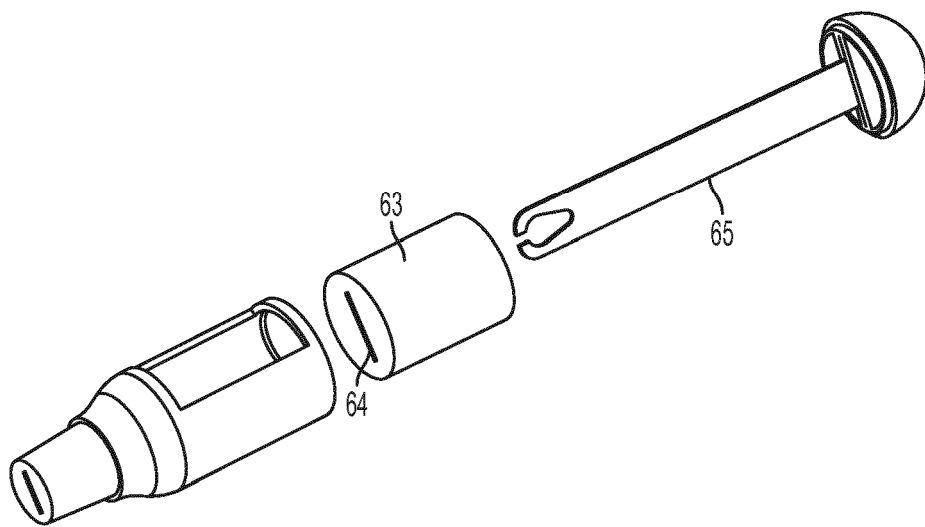


FIG. 15A

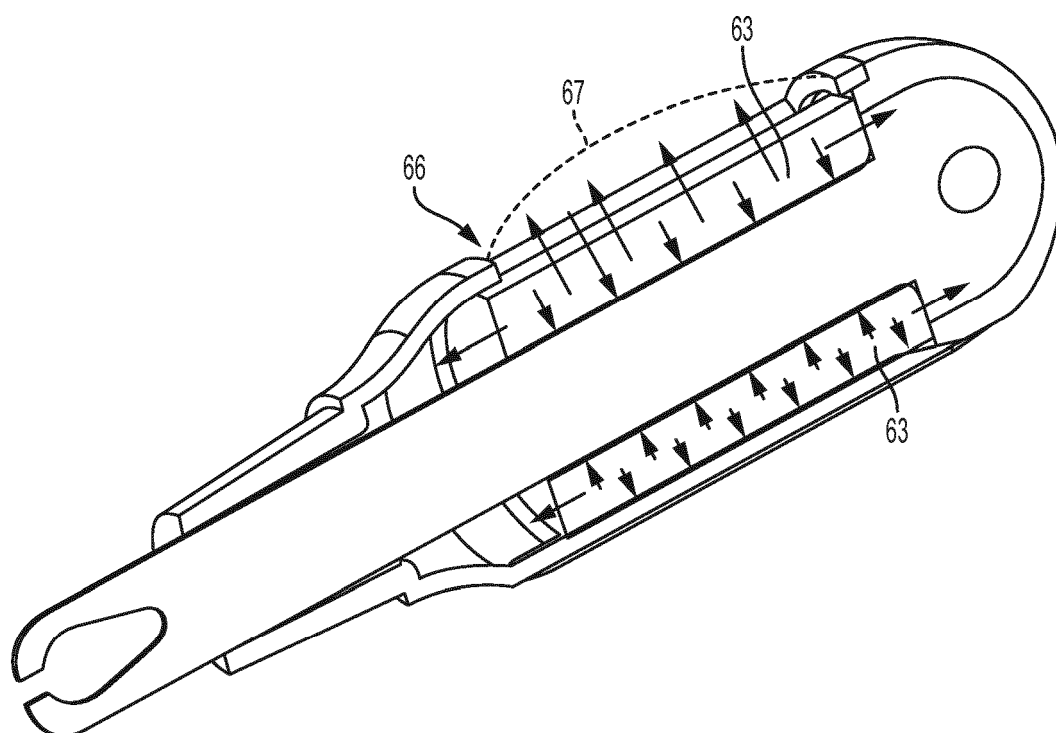


FIG. 15B

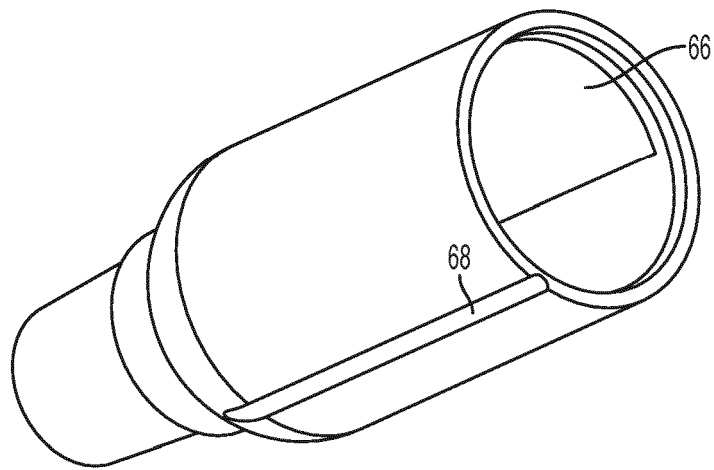


FIG. 15C

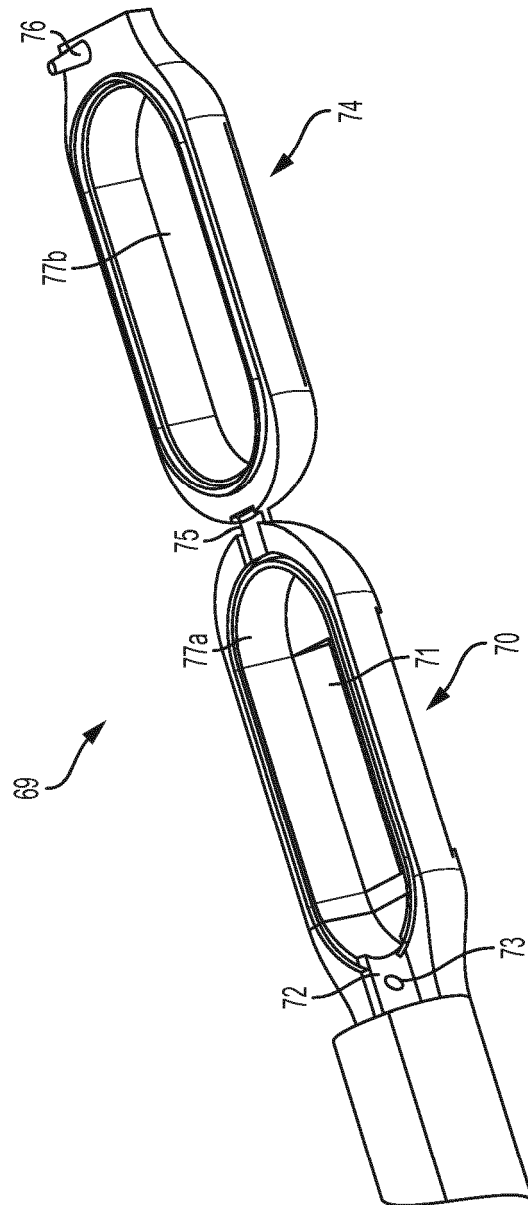


FIG. 16A

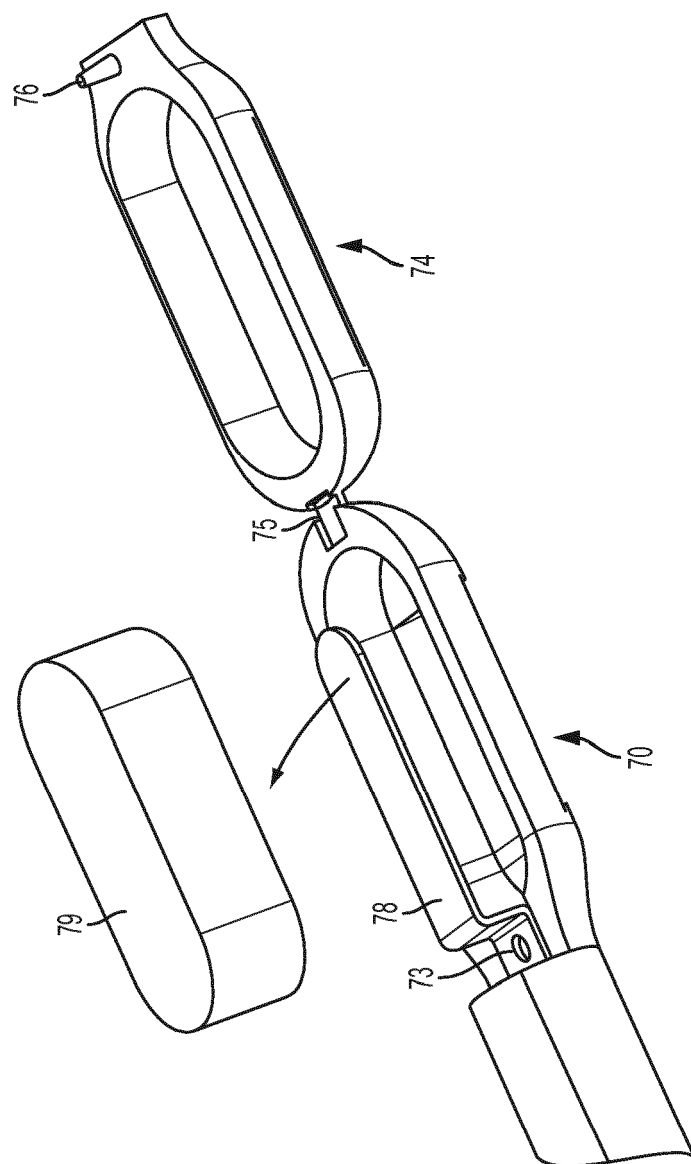


FIG. 16B

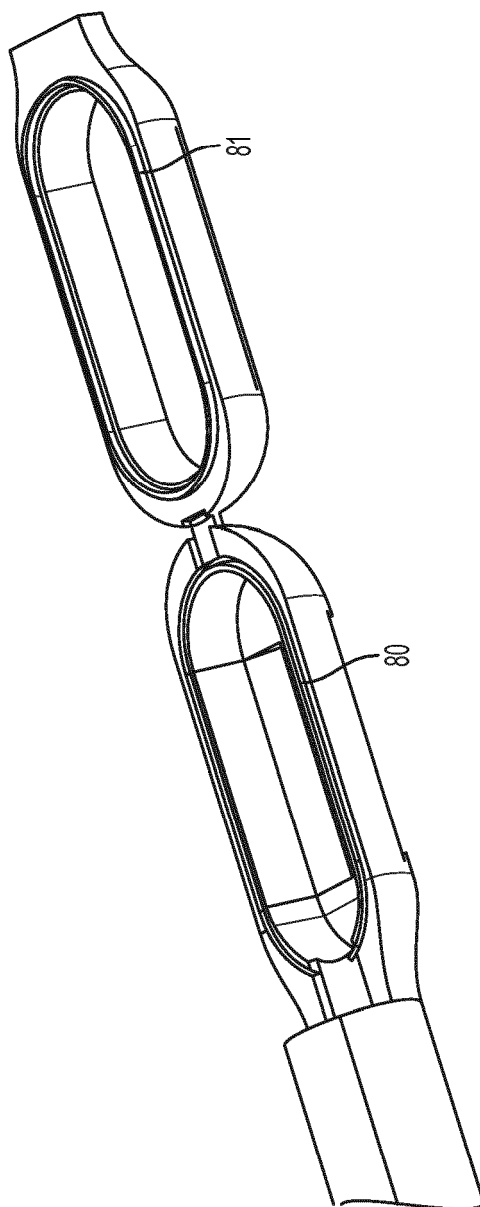


FIG. 16C

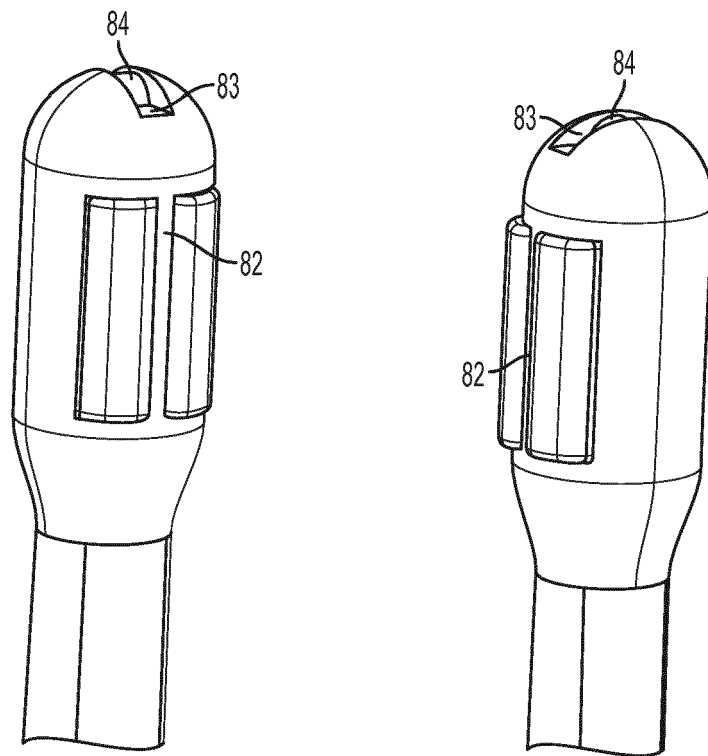


FIG. 16D

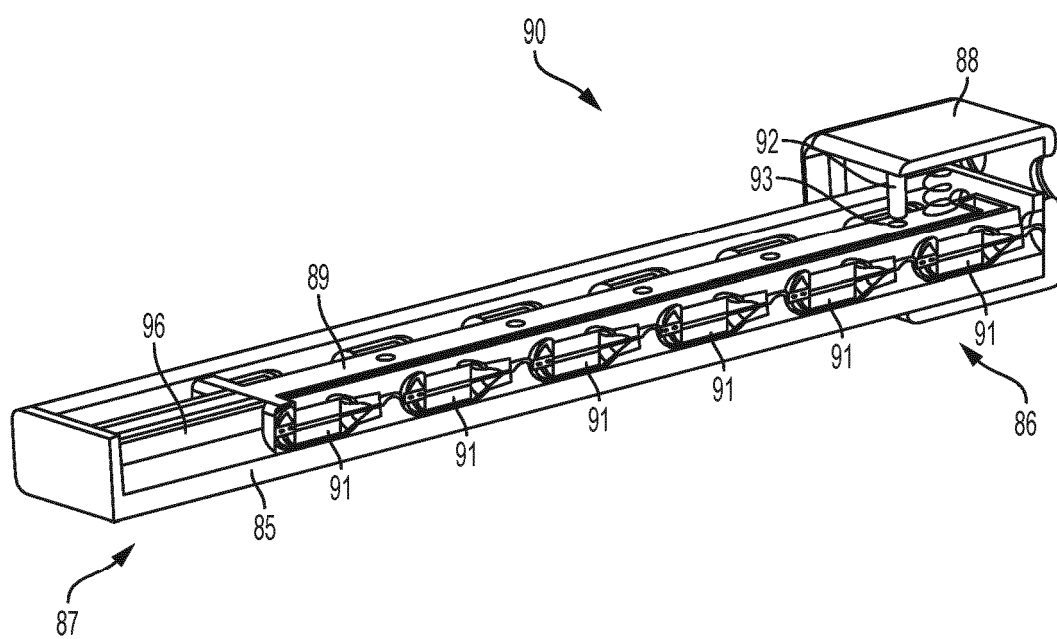


FIG. 17A

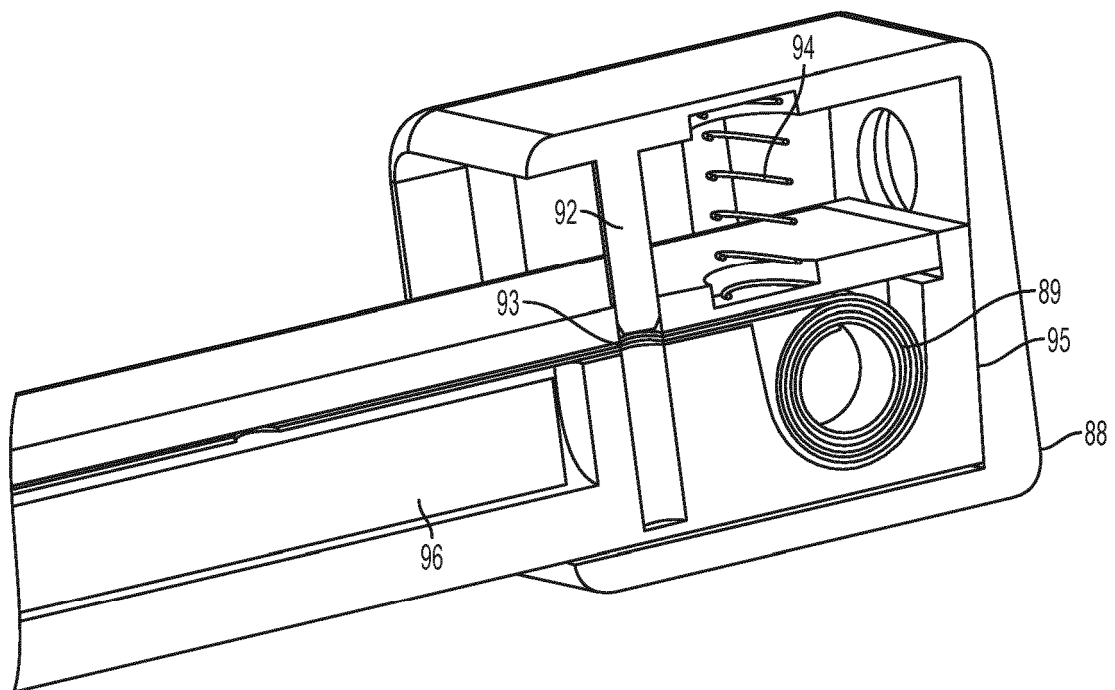


FIG. 17B

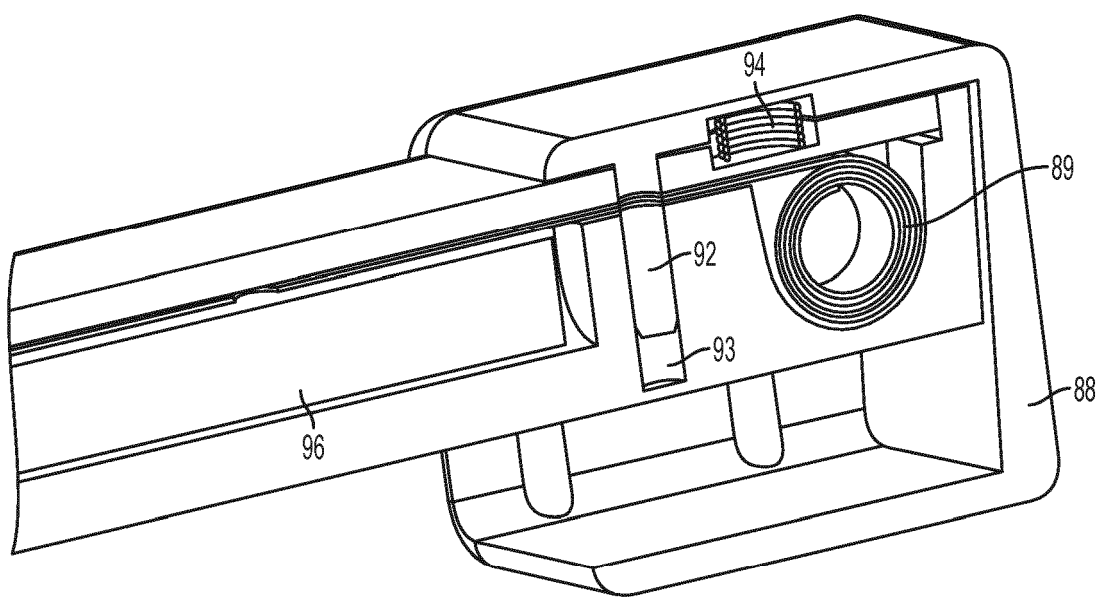


FIG. 17C

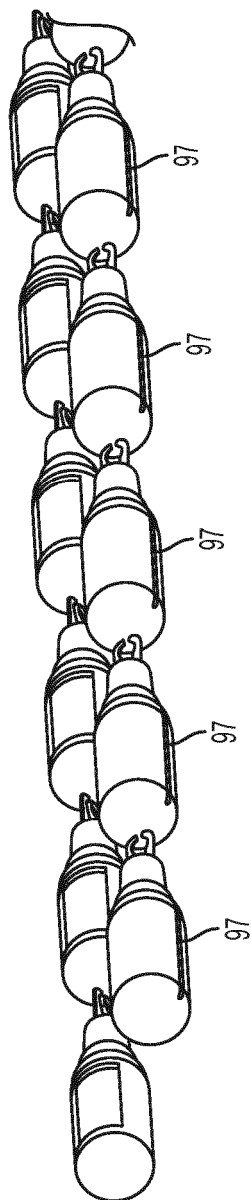


FIG. 17D

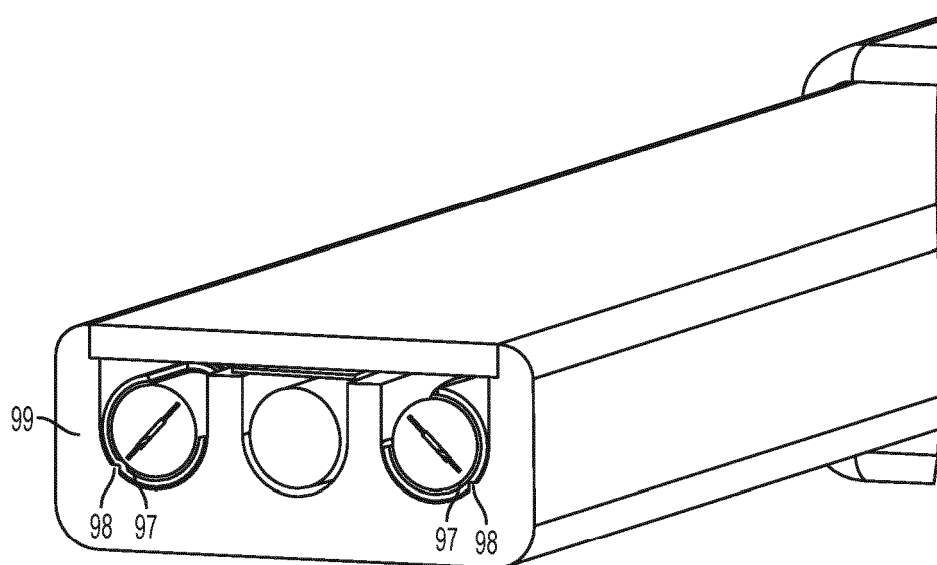
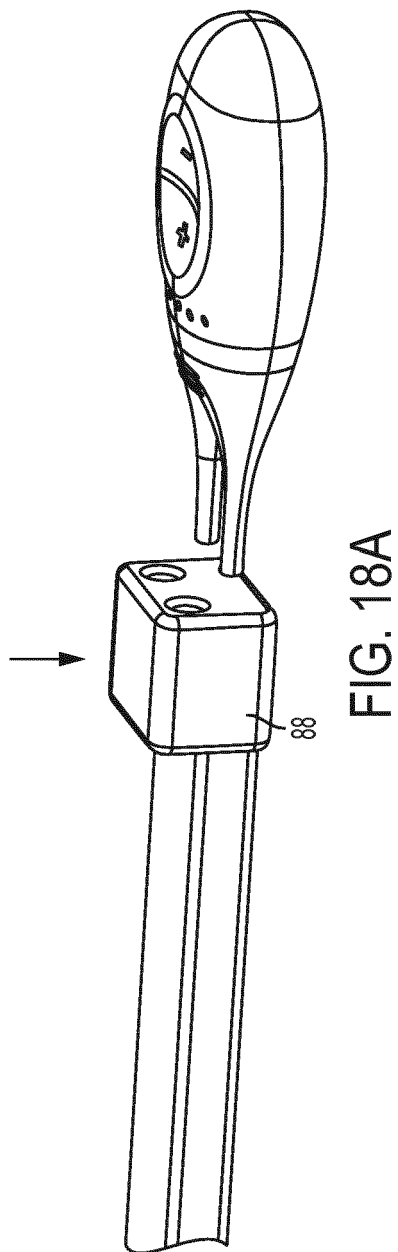


FIG. 17E



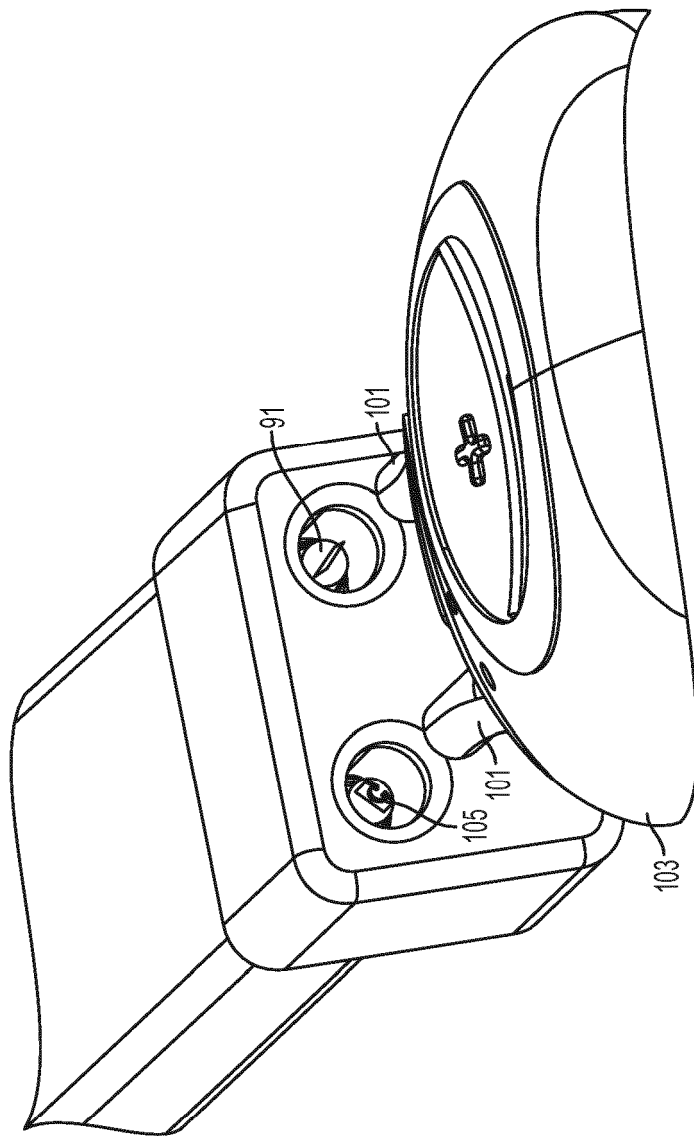


FIG. 18B

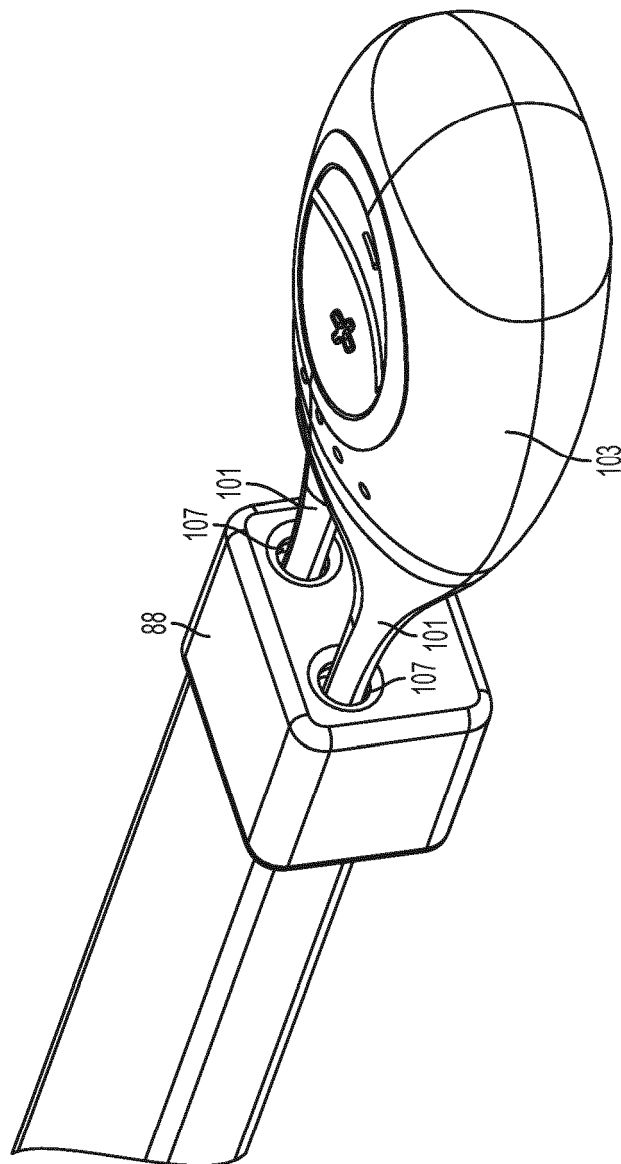


FIG. 18C

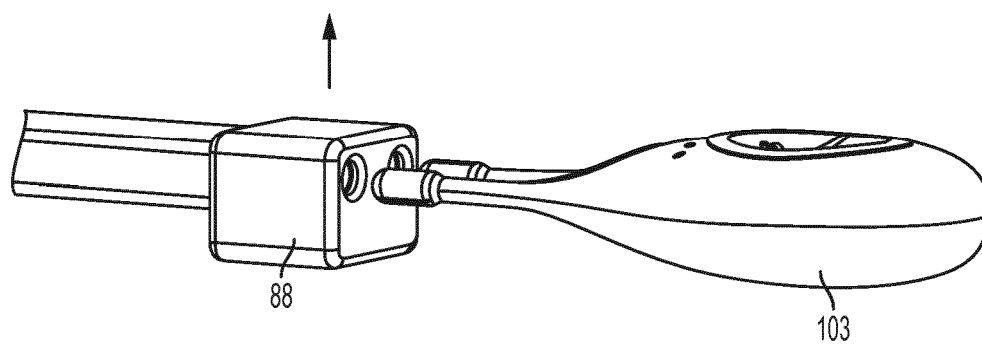


FIG. 18D

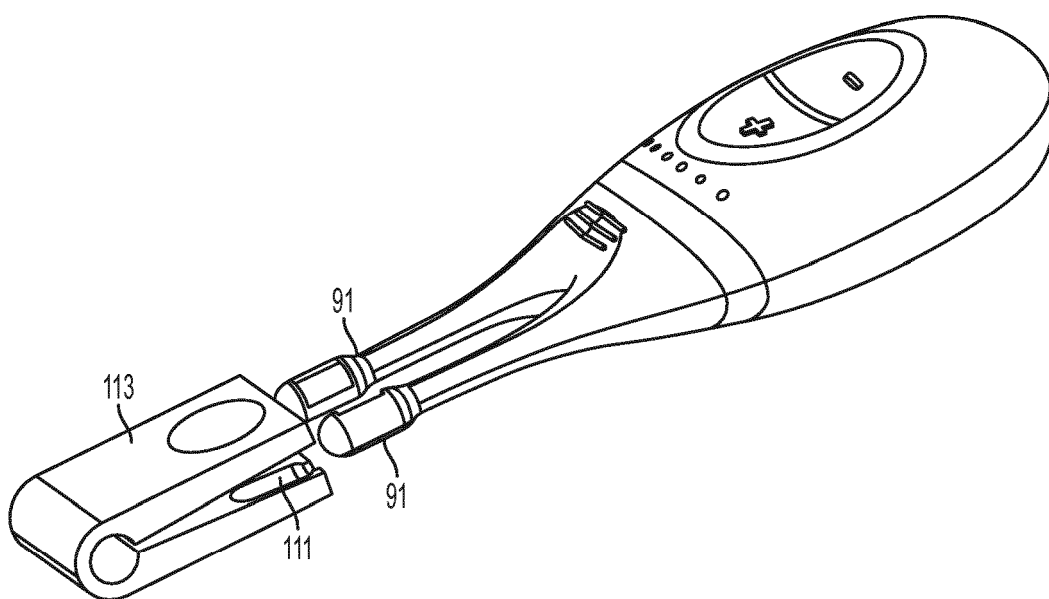


FIG. 19A

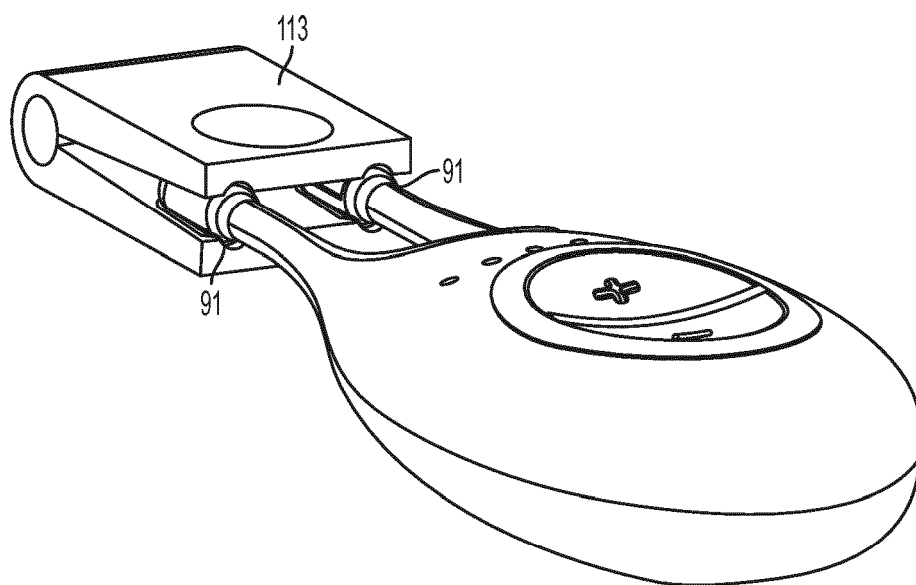


FIG. 19B

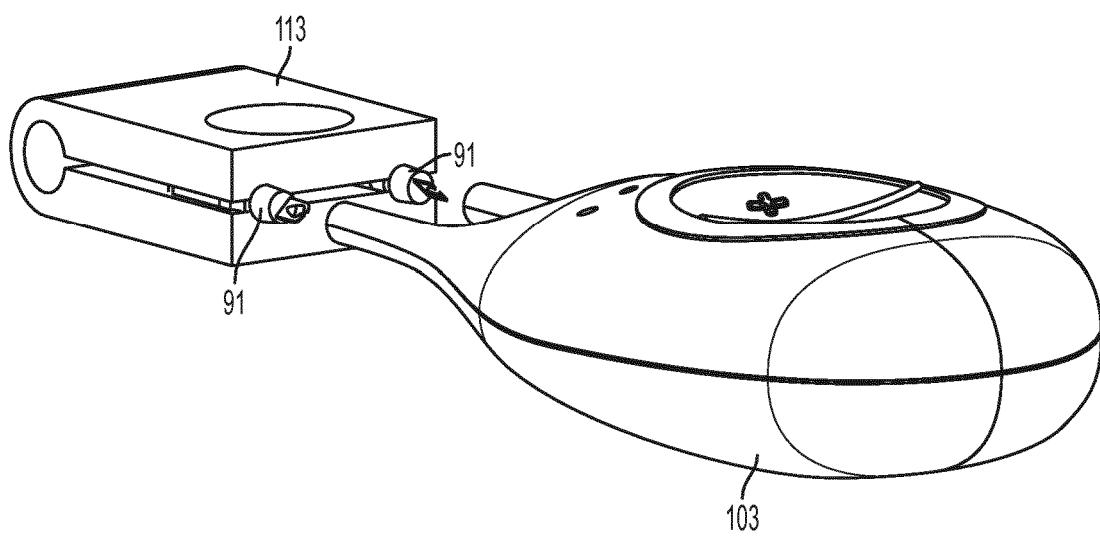


FIG. 19C

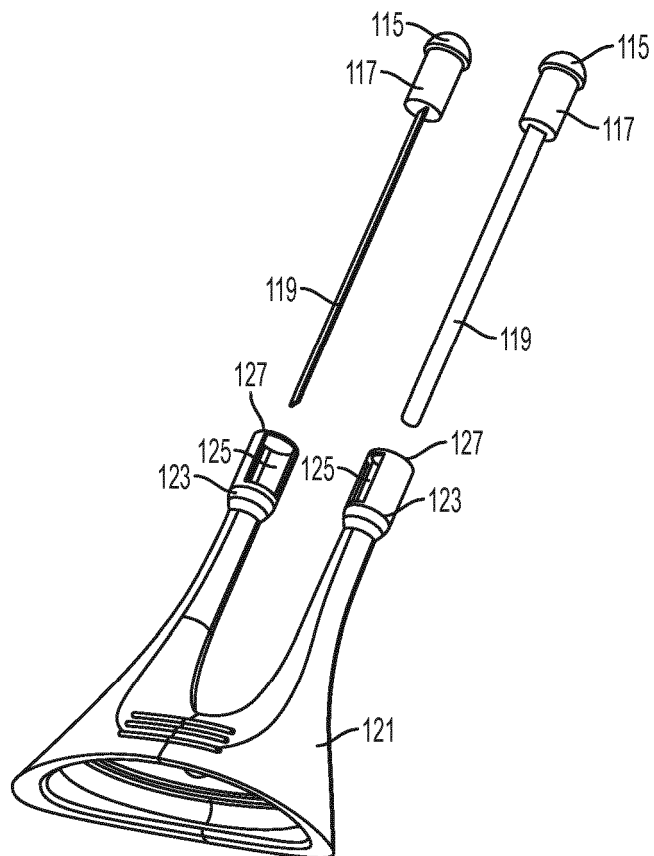


FIG. 20A

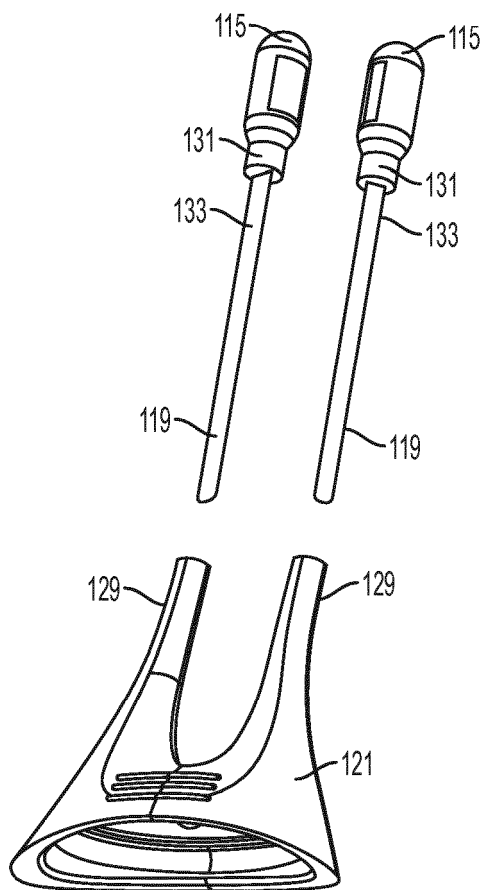


FIG. 20B

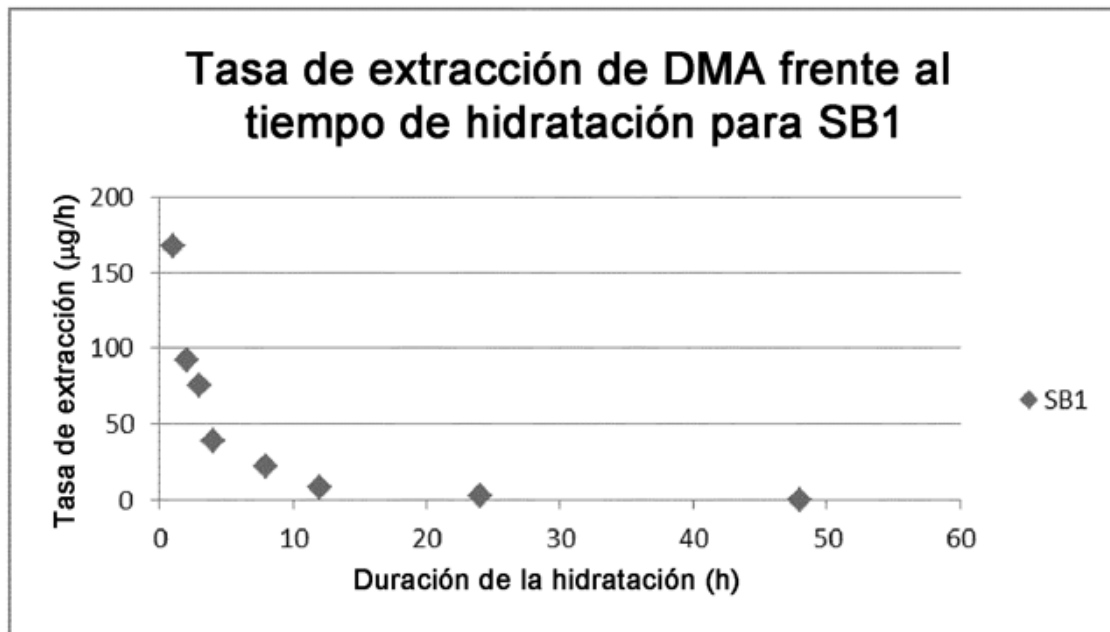


FIG. 21A

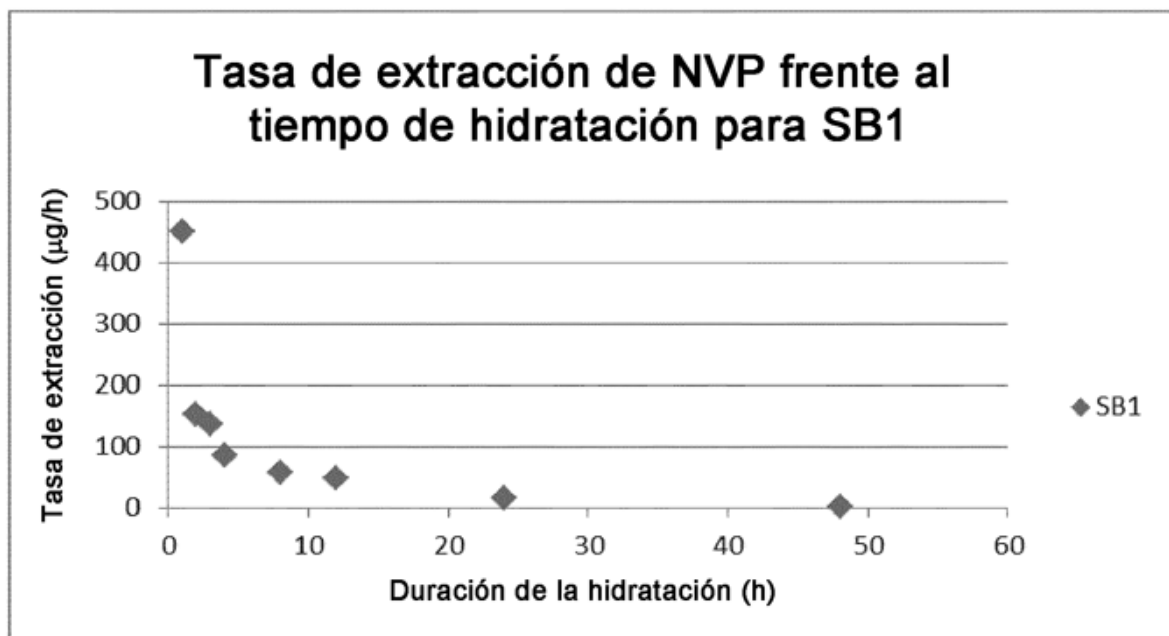


FIG. 21B

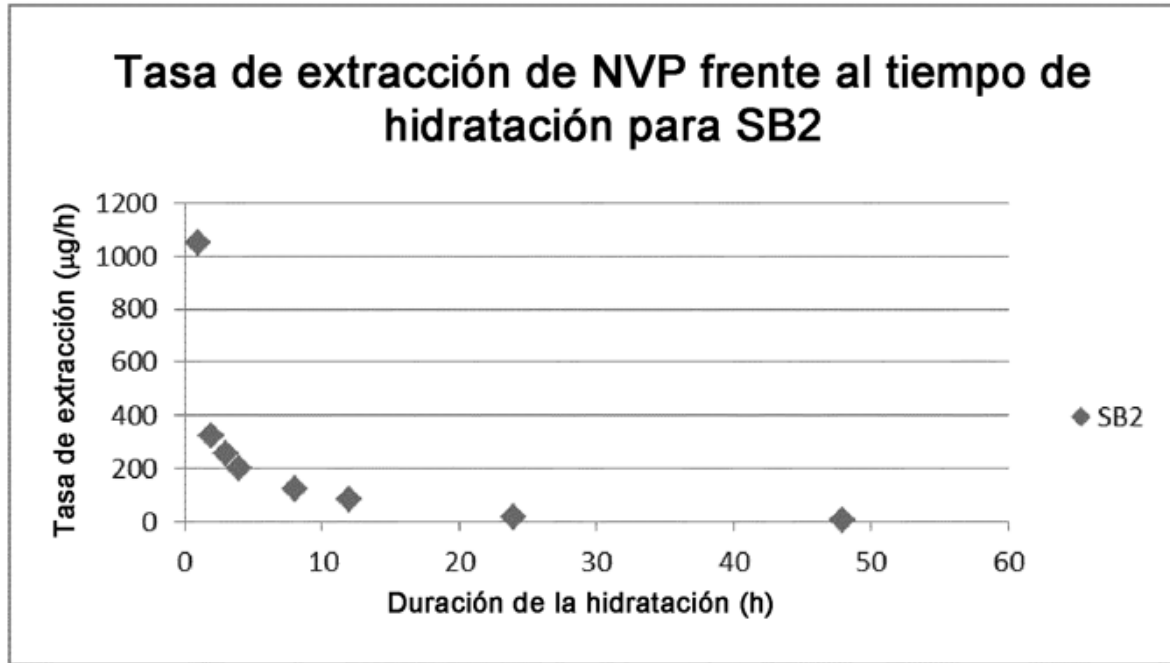


FIG. 22A

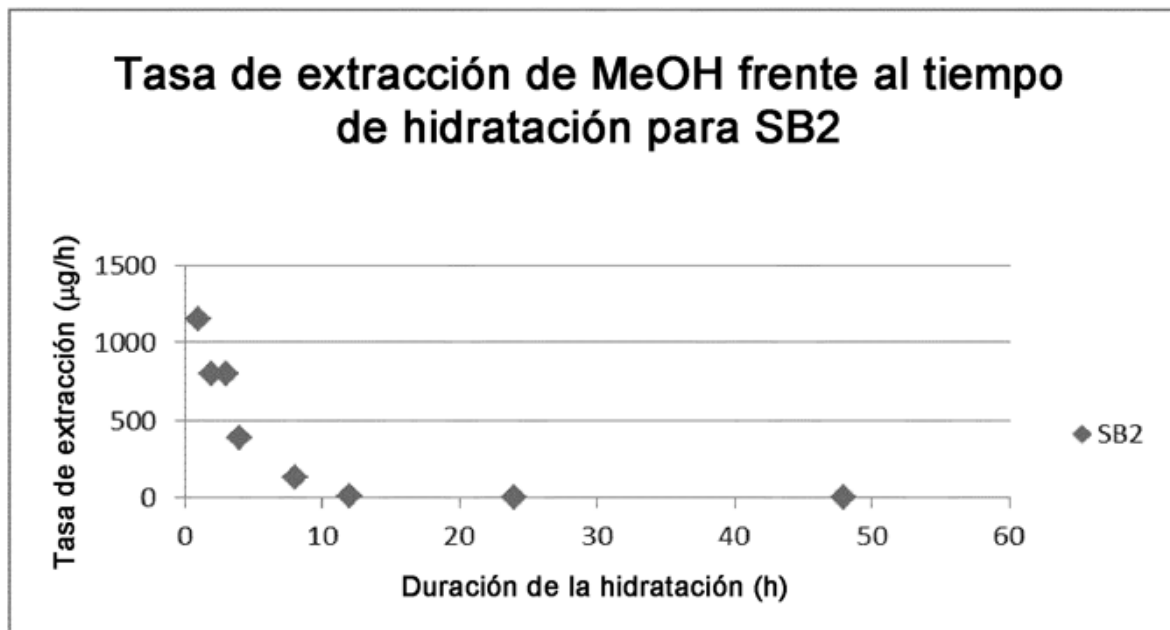


FIG. 22B

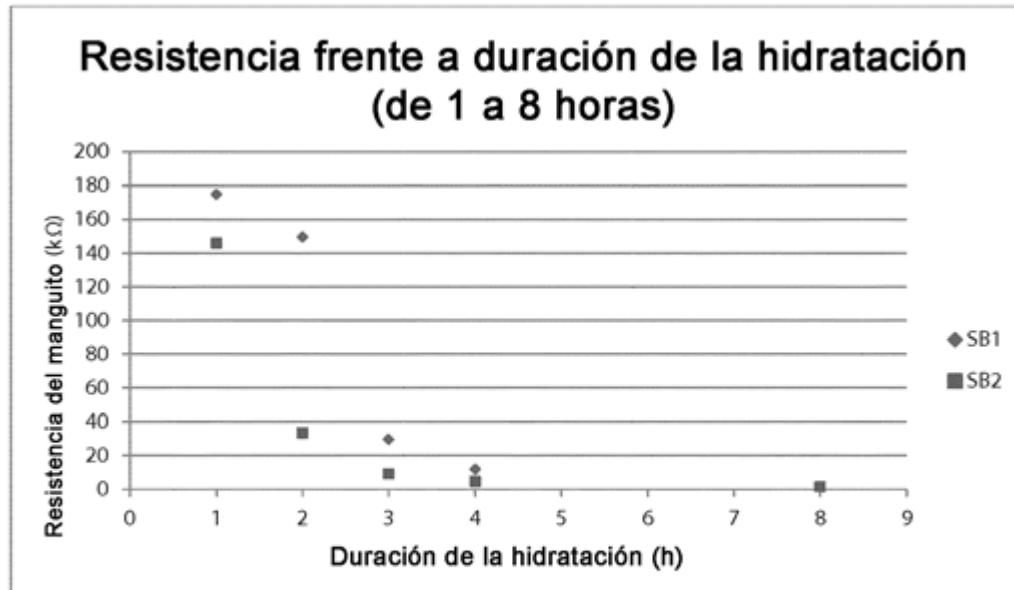


FIG. 23A

Horas de extracción	Resistencia del manguito de SB1 ($\times 10^3 \Omega$)	Resistencia del manguito de SB2 ($\times 10^3 \Omega$)
1	175	146
2	149.7	33.4
3	29.6	9.1
4	11.9	4.7
8	1.8	1.6
12	0.9	1.1
24	0.6	0.7
48	0.5	0.6
72	0.4	0.4

FIG. 23B

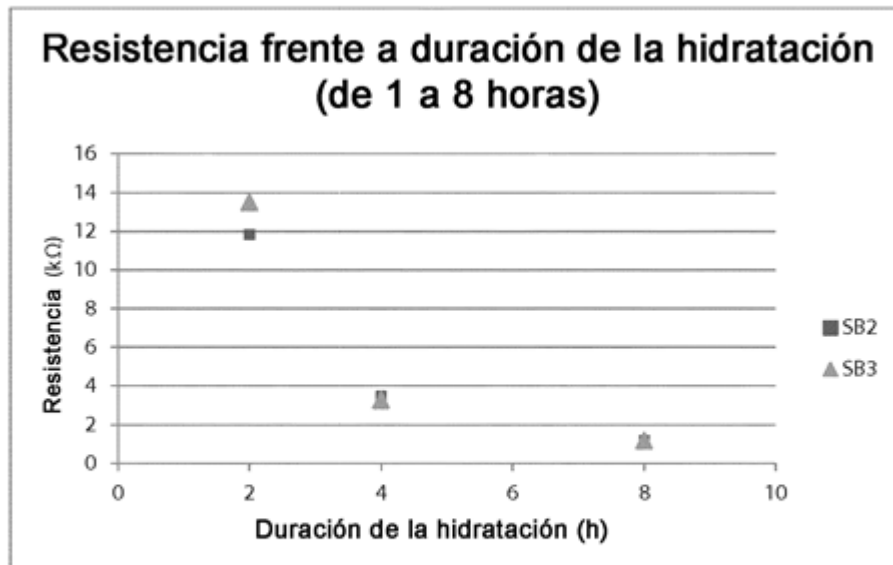


FIG. 24A

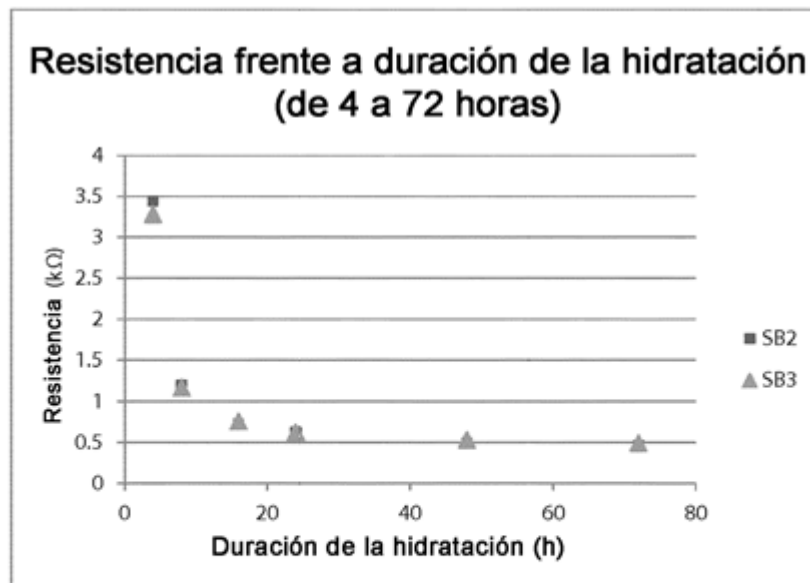


FIG. 24B

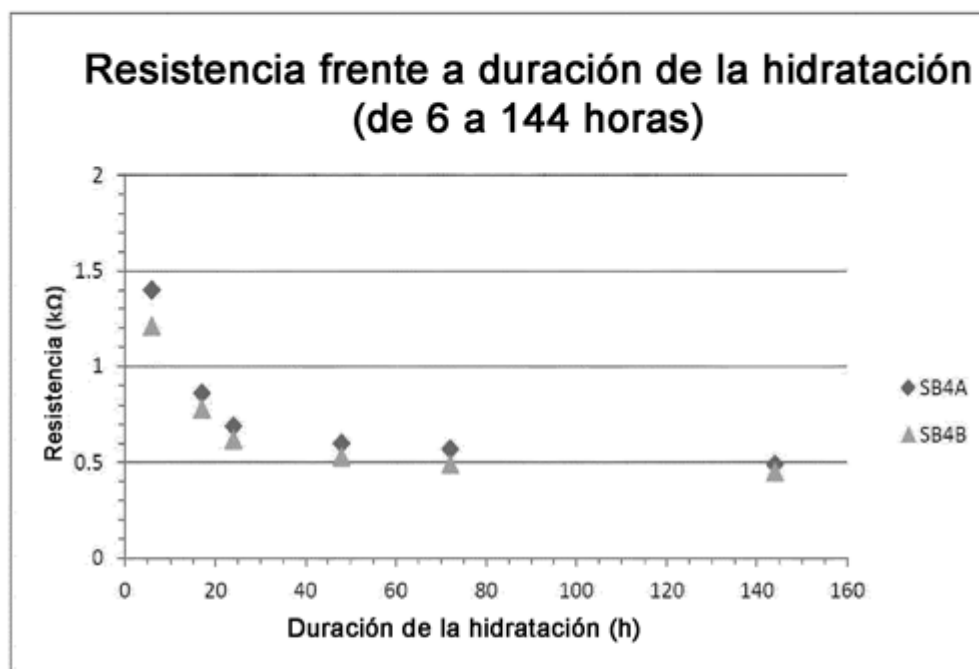


FIG. 25

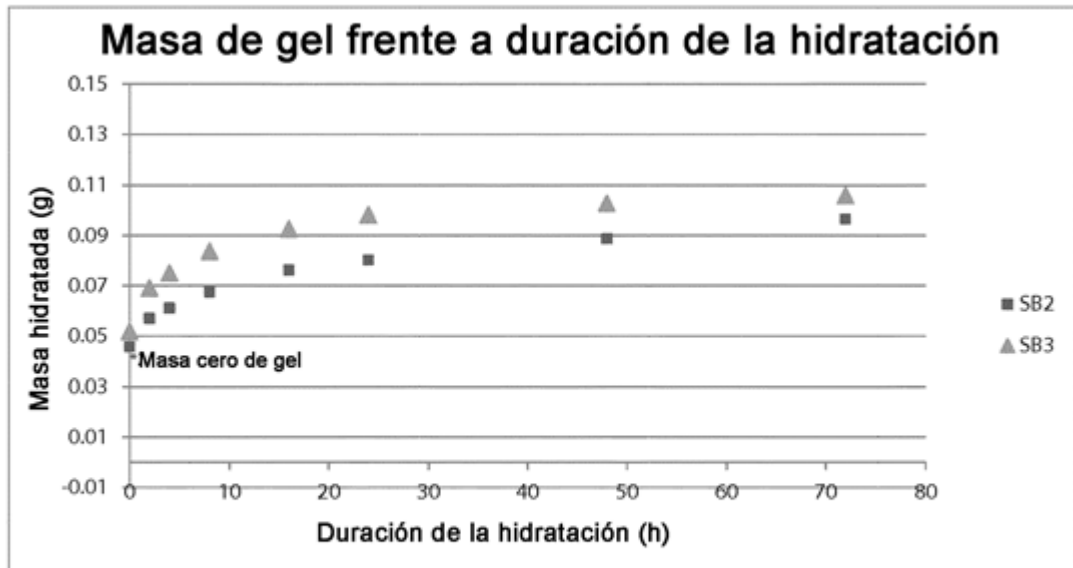


FIG. 26A

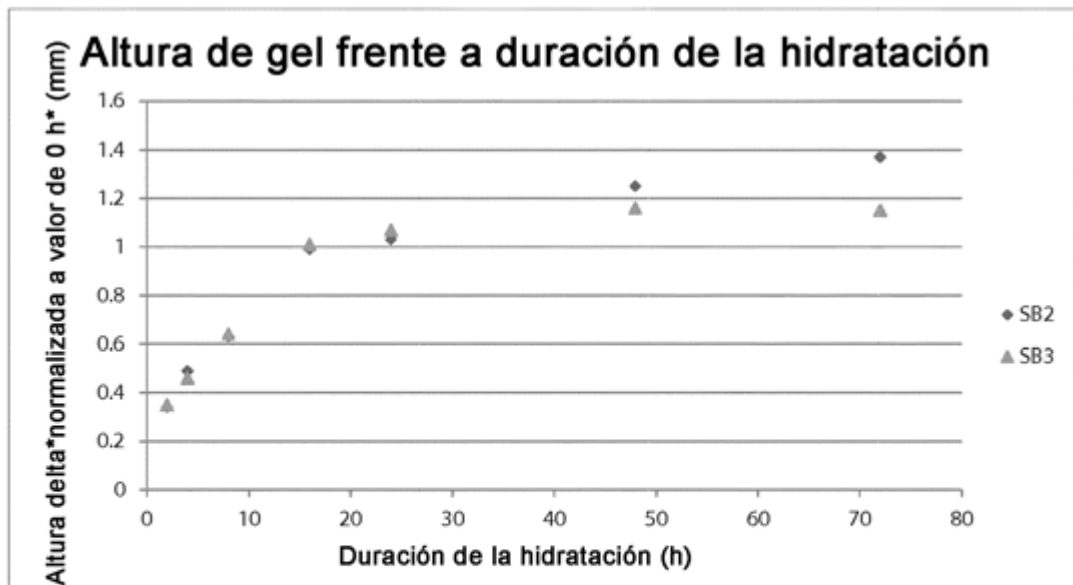


FIG. 26B

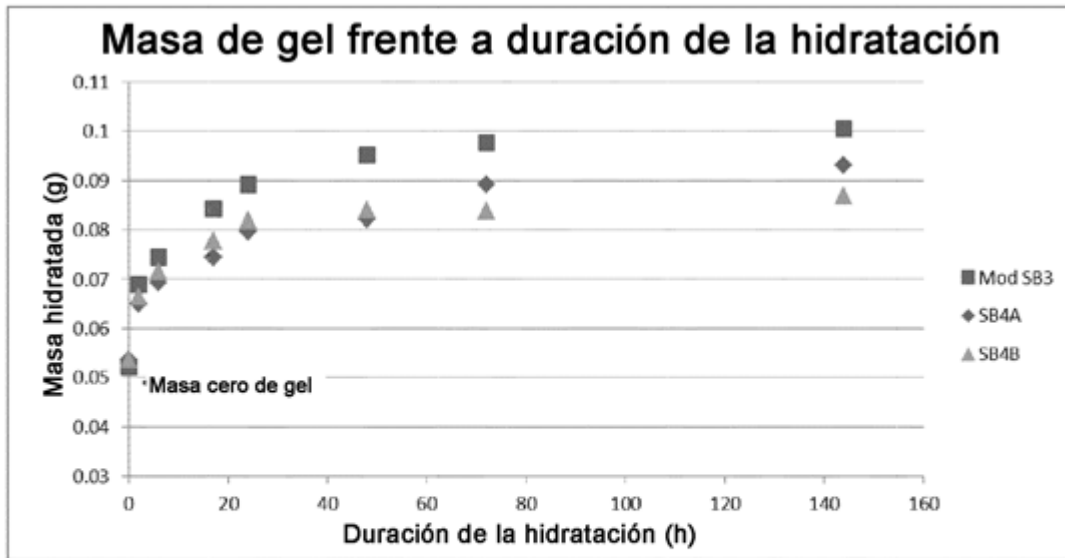


FIG. 27A

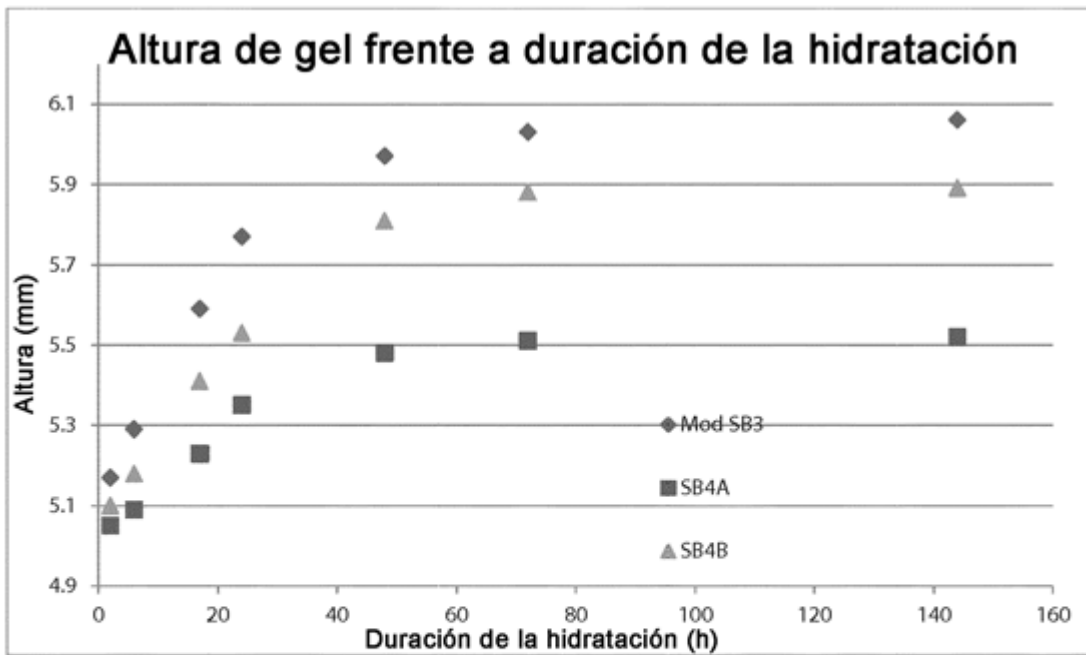


FIG. 27B

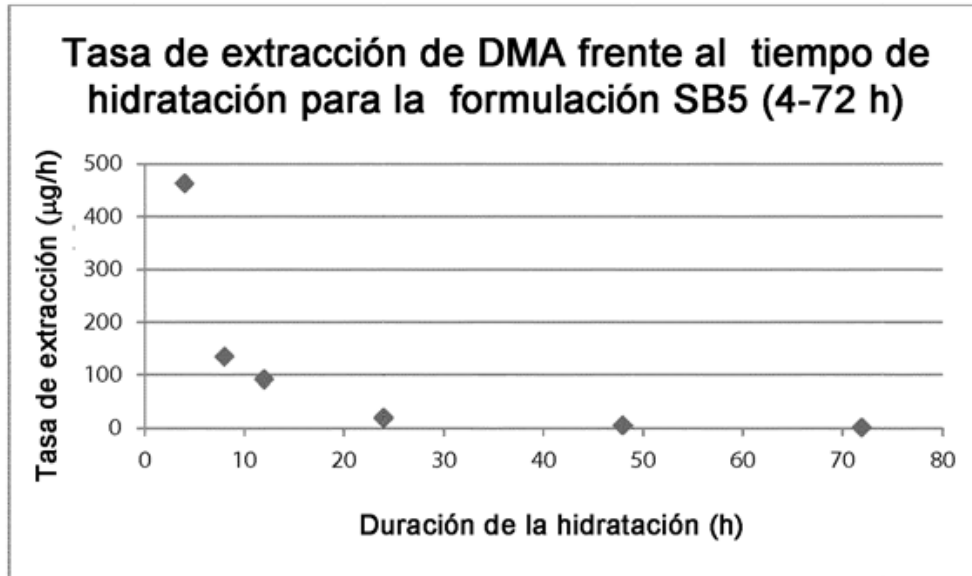


FIG. 28A

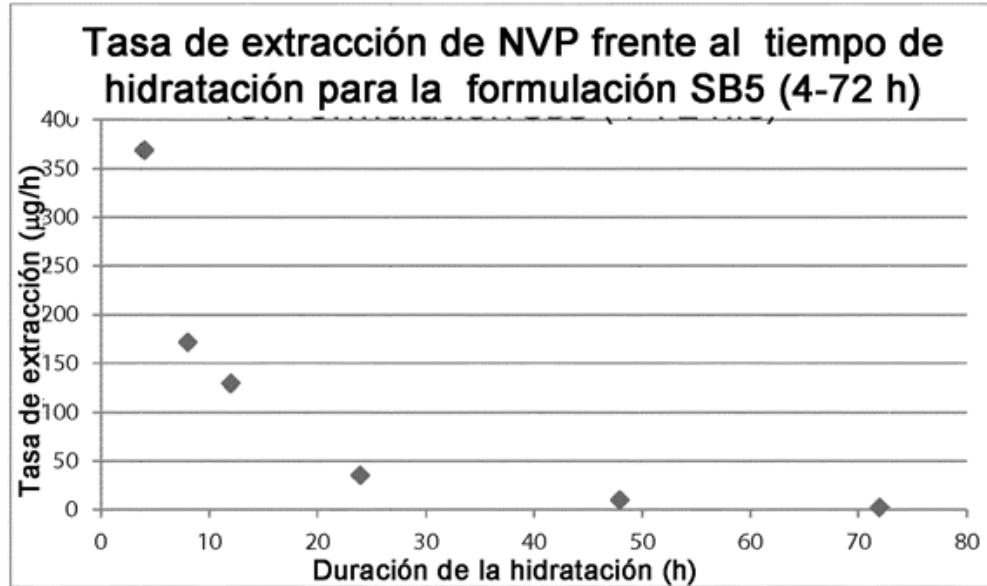


FIG. 28B

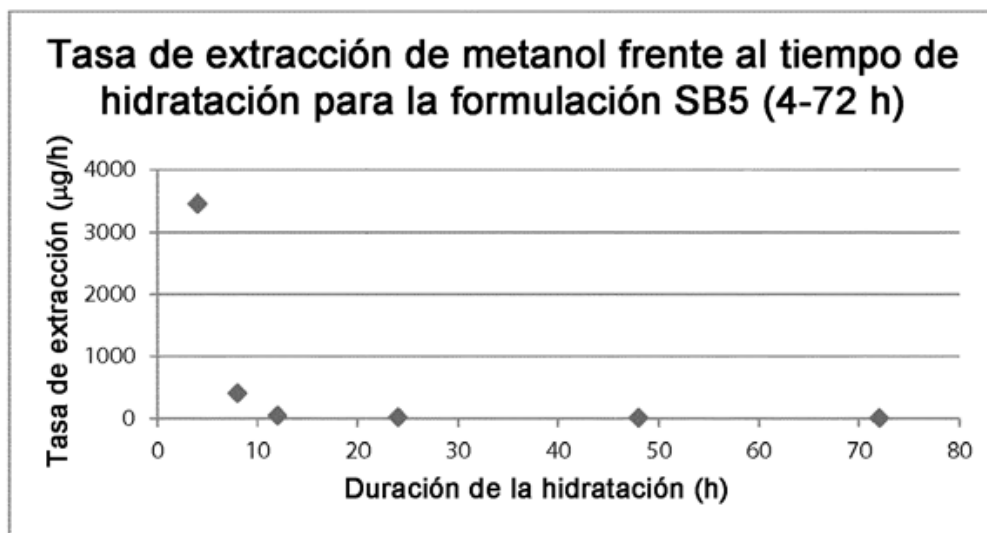


FIG. 28C

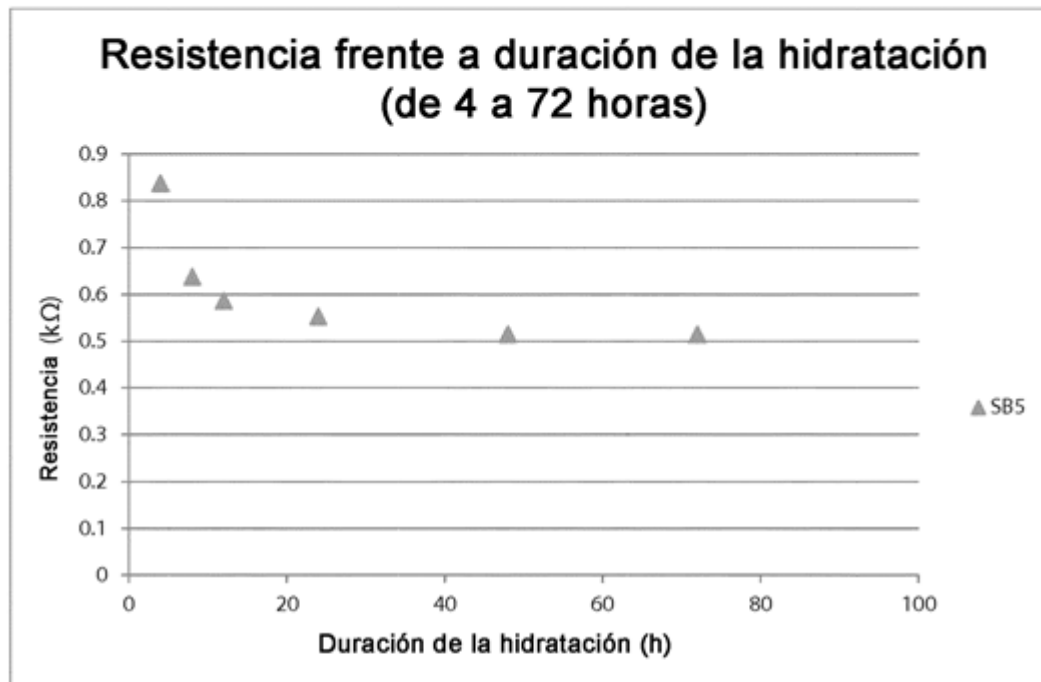


FIG. 29

	42-01		42-02		42-03		42-04		42-05	
TARA	0.39843		0.39464		0.39238		0.39318		0.39262	
Tiempo (h)	Peso total	Masa de gel	Peso total	Masa de gel	Peso total	Masa de gel	Peso total	Masa de gel	Peso total	Masa de gel
0	0.44515	0.04672	0.4464	0.05176	0.44163	0.04925	0.44419	0.05101	0.44007	0.04745
4	0.46014	0.06171	0.46721	0.07257	0.46015	0.06777	0.46313	0.06995	0.46349	0.07087
8	0.46184	0.06341	0.4674	0.07276	0.46226	0.06988	0.46478	0.0716	0.46526	0.07264
12	0.46308	0.06465	0.46792	0.07328	0.46322	0.07084	0.46654	0.07336	0.46675	0.07413
24	0.46566	0.06723	0.47008	0.07544	0.46573	0.07335	0.46966	0.07648	0.46948	0.07686
48	0.46681	0.06838	0.47166	0.07702	0.46686	0.07448	0.47008	0.0769	0.47137	0.07875
72	0.46813	0.0697	0.47163	0.07699	0.46767	0.07529	0.47081	0.07763	0.4712	0.07858
144	0.46982	0.07139	0.50563	0.11099	0.46972	0.07734	0.47283	0.07965	0.47388	0.08126
192	0.4682	0.06977	0.50428	0.10964	0.46913	0.07675	0.47096	0.07778	0.47399	0.08137
240	0.46922	0.07079	0.5047	0.11006	0.46979	0.07741	0.47233	0.07915	0.47457	0.08195

FIG. 30A

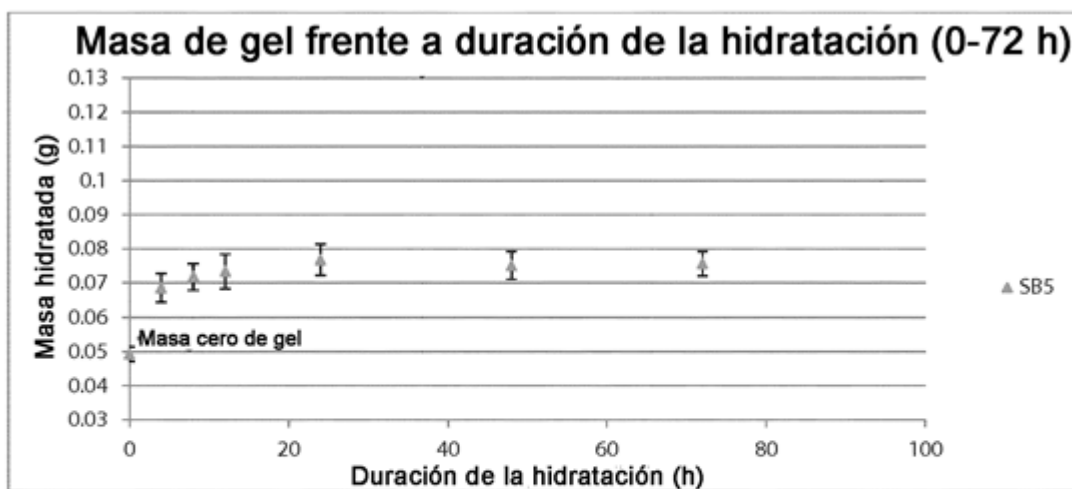


FIG. 30B

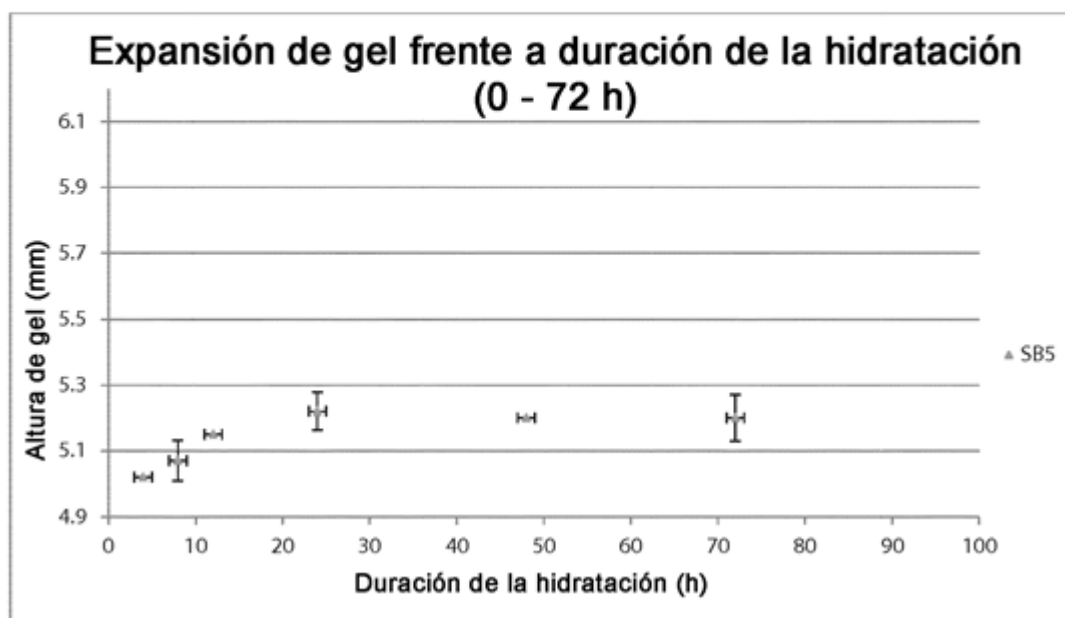


FIG. 30C