



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**Diseño de un sistema basado en impedancia para el
monitoreo de la dosificación de medicamentos.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERA MECATRÓNICA

PRESENTA:

TANIA REBECA SÁNCHEZ MONROY

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JESÚS MANUEL DORADOR GONZÁLEZ

CODIRECTORA DE TESIS:

DRA. ELLIS MENG

UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA



MÉXICO D.F.

MARZO 2012

Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a mi madre, quién es y siempre será la persona más importante en mi vida. Gracias madre por haberme ayudado a llegar hasta acá, por enseñarme con el ejemplo que uno debe luchar por lo que ama y que rendirse nunca es una opción. Gracias por siempre haberme apoyado en cada uno de mis sueños y por amarme tanto como lo haces. Gracias por haber sido la madre que eres, por todo lo que me has dado, por todas esas noches de desvelo y tus cuidados. Sabes que no importa qué o dónde... siempre serás la persona más importante en mi vida. Te amo madre.

Gracias a mi familia que también siempre ha estado a mi lado y me ha apoyado incondicionalmente, especialmente a Damián, mi abuela, mi pa' Ramón y mi tía Angelina, gracias por todas sus palabras de amor y por estar siempre pendiente de mi y de mis sueños.

También quiero agradecer a todos aquellos amigos que más que amigos son hermanos y hermanas y han estado en las buenas y en las malas conmigo, celebrando mis logros, haciéndome ver mis errores, viviendo mis sueños y dándome la mano cuando me he caído y me ha costado trabajo levantarme. Gracias por estar ahí y alentarme y acompañarme en este camino. Siempre han estado ahí recordándome que hay muchos caminos pero lo importante siempre es ser feliz y amar lo que uno hace. Creo que algo he hecho bien en la vida ya que ésta me ha premiado con personas maravillosas a mi lado de las cuales he aprendido una cantidad innumerable de cosas. No importa donde los haya conocido o cuando, cada quien sabe lo importante que es para mi.

Gracias a todos los profesores, maestros y doctores que me han inculcado de una u otra forma el amor y la pasión por esto que hago. Gracias por todos los conocimientos que me han transmitido y por su apoyo. Sería imposible nombrar a todos y cada uno de ellos pero mencionaré a algunos: Roberto Zenit, Arturo Aguilar, Arturo Reyna, Billy Flores, Baltazar Mena, Dra Cristina, Livier, Sergio Mendoza, Sergio Arzamendi, Alejandro Farah, Alejandra Garza y claro a mis sinodales que han tomado mucho tiempo revisando este trabajo de tesis y me han ayudado con correcciones y observaciones que han resultado muy útiles, Dra Laura Oropeza, Adrián Espinosa. Gracias a todos y cada uno de ustedes porque me han inculcado el amor a la ingeniería y me han demostrado en múltiples ocasiones el grado enorme de humanidad y cooperación que tienen.

Al Dr. Dorador muchas gracias por dirigir esta tesis y su ayuda con todo así como consejos, gracias por el tiempo dedicado a este trabajo y siempre reservar tiempos para verme y ver el avance de esta tesis.

Gracias a la facultad de ingeniería, a todas aquellas personas que trabajan en ella y hacen posible que muchos estudiantes logremos nuestros sueños.

Finalmente, gracias a la USC, a todas las personas que forman parte del laboratorio de BioMEMS, Angela McCracken y al Dr. Francisco Valero por todo su apoyo en la estancia y por su ayuda para la realización de este proyecto, gracias a todos los que integran ese equipo de trabajo y que me



ayudaron y ofrecieron su apoyo durante la estancia: Riya, Seth, Jhon, Long, Aye, Heidi, Brian, Christian y Curtis.

“Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.”

Sir Winston Churchill



Índice

Agradecimientos	2
Capítulo I	6
I.1 Introducción	6
I.2 Objetivo	8
I.3 Alcances	8
Capítulo II Antecedentes	9
II.1 Dispositivo de dosificación de fármacos (DDD)	9
II.1.1 Mecanismo de bombeo	9
II.1.2 Empaquetamiento	11
II.2 Medición de la impedancia electroquímica	12
Capítulo III Diseño	15
III.1 Requerimientos	15
III.2 Especificaciones	17
Capítulo IV Diseño conceptual	20
IV.1 Montaje experimental	20
IV.2 Fuente de poder	21
IV.2.1 Fuente de poder Keithley	22
IV.2.2 Fuente de corriente inalámbrica	24
IV.3 Materiales del sustrato	25
IV.3.1 Electrodo de platino en sustrato de PEEK	26
IV.3.2 Electrodo de platino en sustrato de vidrio	29
Capítulo V Diseño a detalle	38
Capítulo VI Caracterización	50
Conclusiones	56
Bibliografía	57
Apéndice A: Programa de LabVIEW	58
Apéndice B: Versión en Inglés	60
Chapter I	60
I.1 Introduction	60
I.2 Objective	61



I.3 Scope	61
Chapter II Background	63
II.1 Drug delivery device (DDD)	63
II.1.1 Pumping mechanism	63
II.1.2 Packaging	65
II.2 Electrochemical Impedance Measurement	66
Chapter III Design	68
III.1 Requirements	68
III.2 Requirements and Specifications	69
Chapter IV Conceptual design	72
IV.1 Experimental set up	72
IV.2 Power source	73
IV.2.1 Keithley power source	73
IV.2.2 Wireless power source	75
IV.3 Substrate materials	77
IV.3.1 Pt electrodes on PEEK substrate	77
IV.3.2 Pt electrodes on glass substrate	81
Chapter V Detailed design	89
Chapter VI Characterization	101
Conclusions	107
Bibliography	108



Capítulo I

I.1 Introducción

Actualmente, los tratamientos de enfermedades presentan la tendencia de buscar ser cada vez más ergonómico, esto es: eficiente, seguro, cómodo y amigable tanto para los pacientes, como para los médicos tratantes que constantemente monitorean a los primeros y deben tomar decisiones basadas en la respuesta farmacológica al tratamiento prescrito y además, casi siempre se tienen que realizar ajustes a dicho tratamiento medicamentoso de acuerdo a la progresión de la enfermedad o a la respuesta individual. Todo esto debe ser realizado sin comprometer, ni afectar la eficacia ni la seguridad del tratamiento farmacológico.

Las formas más comunes de administrar medicamentos son: tópica, sublingual, oral, nasal, vaginal, subcutáneo, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, rectal y por perfusión a las arterias y órganos específicos mediante catéteres. Algunos sistemas transdérmicos han sido desarrollados para la dosificación precisa de algunas principios activos tales como hormonas que imitan los ciclos biológicos normales, nitroglicerina por sus efectos precisos sobre la actividad cardíaca dependiente de la biodisponibilidad y otras drogas que requieren una dosificación gradual, como los anticonvulsivos .

El médico tratante al prescribir un medicamento tiene que considerar diversos factores, tales como las dosis, frecuencia de administración, duración del tratamiento, efectos secundarios, toxicidad y potenciales alergias para poder personalizar un tratamiento y para ello debe tomar en cuenta su historia clínica y la enfermedad que padece. Habrá entonces, diferentes tratamientos para la misma enfermedad basados en dichas variables. Incluso muchas terapias para algunos padecimientos podrían cambiar con el surgimiento de nuevos protocolos derivados de avances en la tecnología y el conocimiento de diversas poblaciones a través de la farmacogenética.

Los BioMEMS (Sistemas biomédicos microelectromecánicos) implantables han demostrado¹ proveer alternativas adecuadas para un amplio rango de condiciones médicas incluyendo cáncer, diabetes mellitus, epilepsia, alcoholismo, drogadicción, glaucoma, entre otras. La versatilidad de estos sistemas ofrece oportunidades incontables para regímenes pertinentes que pueden ser adaptadas individualmente tanto a las necesidades médicas como a las del paciente de modo que se obtengan mejores resultados que con los enfoques tradicionales.

¹ Polla, D.L “BioMEMS applications in medicine” Micromechatronics and Human Science, 2001.



Los BioMEMS ofrecen un número considerable de ventajas a la dosificación de medicamentos, entre dichas ventajas se encuentran: liberación controlada del medicamento prescrito, dosificación confiable que da como resultado el nivel de biodisponibilidad esperado, administración precisa y control de retroalimentación automático o semi-automático².

La administración controlada de fármacos puede incrementar la efectividad de las terapias médicas, en algunos casos hasta en un 60%³. A pesar de que se ha demostrado recientemente que los regímenes individualizados han alcanzado la eficacia óptima, la mayoría de los dispositivos dosificadores de fármacos están previamente programados para administrar medicamentos a una tasa constante.⁴

Esto es en parte, una consecuencia de la carencia de un monitoreo efectivo de la dosis y el control en los dispositivos que se encuentran actualmente disponibles para uso médico. Esto se debe en gran parte a la poca disponibilidad de sistemas que puedan ser fácilmente acoplados a sistemas de dosificación de fármacos y que además puedan ser calibrados para un régimen personalizado y que puedan ser calibrados de acuerdo a las modificaciones que se hagan sobre el mismo. Además, en lo que a control se refiere, la gran mayoría de los dispositivos en el mercado, como ya se ha mencionado, tienen una calibración de fábrica que no puede ser modificada y no cuentan con un sistema que esté constantemente monitoreando la dosificación de fármacos o el correcto funcionamiento del dispositivo.

Se han utilizado métodos fisiológicos y farmacocinéticos para monitorear los niveles de biodisponibilidad de las dosis; sin embargo, aún existe la necesidad de contar con un método de monitoreo confiable y que trabaje en tiempo real que pueda proveer una retroalimentación confiable en lo que respecta al volumen administrado.

Las técnicas actuales, tales como la microdiálisis, análisis sanguíneos e imagenología nuclear cuentan con limitaciones importantes en lo referente a resolución, exactitud y los rangos de detección. Además, no proporcionan una retroalimentación en tiempo real y dependen de indicadores indirectos para confirmar la administración adecuada. Las Técnicas tradicionales para el monitoreo de fluidos presentan un reto en lo referente al empaquetado, debido al tamaño de los dispositivos implantables y podrían no ser confiables en volúmenes considerablemente pequeños.

Se sugiere por lo tanto, la medición electroquímica de impedancia para realizar el sistema de monitoreo, ya que esta técnica ofrece un método altamente eficaz y relativamente sencillo para realizar el monitoreo en tiempo real (idealmente) de volúmenes relevantes para las aplicaciones de administración de medicamentos.

² Steven S. Saliterman "Fundamentals of BioMEMS and Medical Devices" pp. 234

³ B. Bruguerolle and G. Labrecque, "Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, pp. 883-895, 2007.

⁴ L. Peppas-Brannon, "Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery," *Int J. Pharm.*, vol 116, pp. 1-9, 1995.



I.2 Objetivo

El principal objetivo de esta tesis es presentar un sistema de monitoreo de drogas ergonómico, esto es, eficiente, seguro, amigable y confiable para dispositivos dosificadores de fármacos multi-propósito (DDD) que pueda acoplarse a los distintos requerimientos de las enfermedades tratadas, así como con los distintos dispositivos usados.

Este sistema permitirá tanto a los pacientes, como a los médicos contar con un monitoreo confiable del medicamento que está siendo dosificado de acuerdo a las necesidades médicas Y para poder identificar problemas comunes en la práctica médica como: oclusiones, fugas y goteras, comportamiento irregular del bombeo e incluso problemas de operación relacionados directamente con el dispositivo o con sus componentes.

Es importante mencionar que este proyecto de tesis se desarrolló en el laboratorio BioMIMETICS a cargo de la Dra. Ellis Meng en la Universidad del Sur de California, como parte de una estancia de investigación, por lo que la versión original fue escrita en inglés, dicha versión puede encontrarse como apéndice a esta tesis. (Apéndice B)

I.3 Alcances

En esta tesis se presentarán datos relevantes relacionados a las especificaciones y requerimientos del sistema, diseño conceptual y del detalle y finalmente la caracterización del mismo.

En lo concerniente a las especificaciones, se enunciarán las principales condiciones de operación de acuerdo a las necesidades médicas y de empaquetamiento para proveer una alternativa viable al sistema de monitoreo de fármacos.

En los capítulos referentes al diseño conceptual y del detalle, se presentarán algunas propuestas para desarrollar el sistema de monitoreo y finalmente diseñar el sistema más apropiado que satisfaga las especificaciones y los requerimientos y provea una solución viable y precisa.

Finalmente, las curvas de calibración se presentarán en el capítulo referente a la caracterización, una vez que el DDD se encuentre empaquetado y operando bajo las condiciones normales, se efectuará la calibración y se presentará la información referente a ésta y al desempeño.



Capítulo II Antecedentes

II.1 Dispositivo de dosificación de fármacos (DDD)

El diseño de este sistema de monitoreo de dosis de fármacos fue desarrollado con la finalidad de ser usado con el DDD (por sus siglas en inglés) creado en el laboratorio de BioMEMS en la Universidad del Sur de California. El DDD es un dispositivo de liberación de principios activos multi-propósito, esto significa que puede usarse para tratar diferentes condiciones médicas incluyendo epilepsia, cáncer, glaucoma, alcoholismo, etc. Haciendo sólo algunas ligeras modificaciones al empaquetamiento original. Estas modificaciones se refieren principalmente a modificar el tamaño y el volumen que puede contenerse, la localización de los puntos de reabastecimiento así como el número y la orientación de los catéteres (uno o varios catéteres).

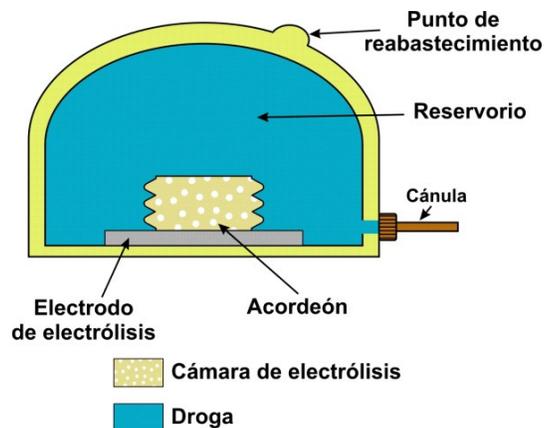


Figura 1. Dispositivo dosificador de fármacos desarrollado en el laboratorio BioMIMETICS de I USC

II.1.1 Mecanismo de bombeo

Para el DDD se usa una bomba que opera bajo el principio de actuación generada electroquímicamente debido a su bajo consumo de potencia, baja generación de calor, control preciso del flujo, biocompatibilidad y construcción y capacidad para ser operado inalámbricamente.



II.1.1.1 Electrodo de electrólisis

Se trata de electrodos interdigitados fabricados con platino sobre un sustrato de vidrio que se encuentran en contacto con agua destilada de modo que al aplicar una corriente constante al par de electrodos se genera un proceso de electrólisis en el agua. Esto significa que al aplicar la corriente eléctrica, el agua se separa en burbujas de hidrógeno y oxígeno que quedarán contenidas en el acordeón de parylene, el rango normal de la corriente de operación es de entre 3 y 10 [mA].

Sin embargo, las burbujas generadas electroquímicamente pueden ocluir la superficie activa del electrodo y evitar el contacto con el electrodo usado, todo esto conlleva a una menor eficiencia. Con el fin de solucionar este problema, los electrodos fueron recubiertos con Nafion®, un recubrimiento polimérico que evita la adhesión de las burbujas en la superficie del electrodo por medio de la rápida difusión de los gases fuera de la superficie del catalizador.

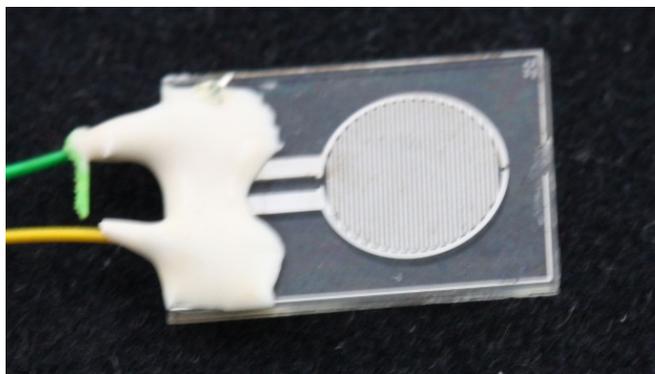


Figura 2: Electrodo de electrólisis

II.1.1.2 Acordeón de parylene

El acordeón de parylene tiene dos funciones principales: la primera es separar la reacción de electrólisis de modo que el fármaco no se diluya por electrolito (agua destilada en los experimentos) o por los gases generados durante la electrólisis. Esto también evita que las burbujas entren al cuerpo mientras se bombea el fármaco y la segunda es bombear el medicamento a través del catéter (o cánula) y fuera del DDD.

El bombeo se genera como consecuencia de la electrólisis producida dentro del acordeón, de modo que a medida que los gases son generados hay un incremento de volumen y presión dentro del



acordeón lo que produce que se infle, con lo cual el fármaco se expulsa del dispositivo a través del catéter.

Una vez que se retira la corriente y se detiene la electrólisis, los gases comienzan a recombinarse para generar agua de nuevo y el acordeón regresa a su tamaño original.

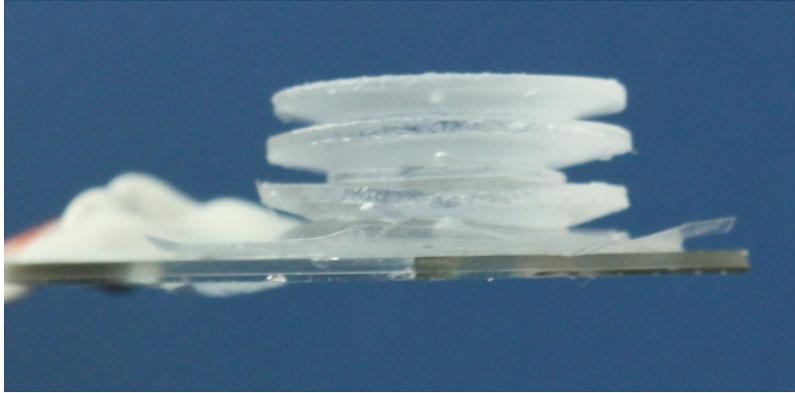


Figura3: acordeón de parylene de 3 convoluciones

II.1.2 Empaquetamiento

Para poder ensamblar el actuador, primero se llena la mitad del acordeón de parylene con agua destilada (que servirá como el electrolito), posteriormente se fija a la base de vidrio con los electrodos de electrólisis previamente recubiertos con Nafion[®] usando cinta adhesiva de doble cara sensible a la presión.

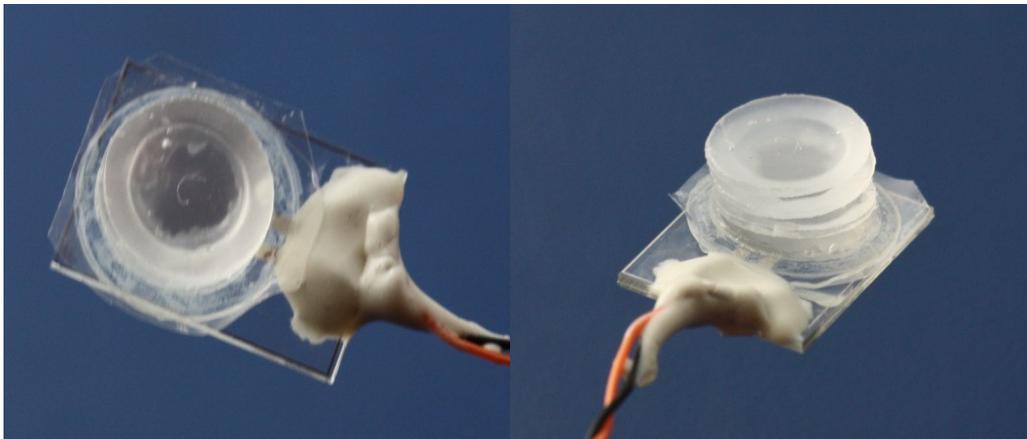


Figura 4: actuador neumático ensamblado



Posteriormente, el actuador ensamblado se pega en la base del reservorio y se coloca la tapa en su lugar y es sellado de modo que no tenga fugas o goteras. Se coloca la cánula en su lugar y se cubre el punto de reabastecimiento con goma de silicón y es sellado.

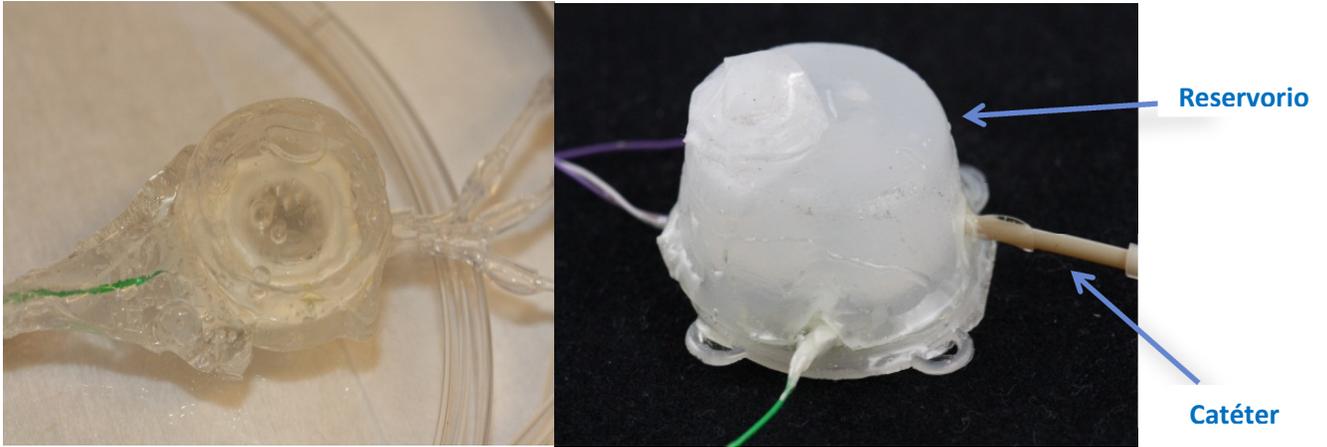


Figura 5: a) dispositivo con múltiples catéteres empaquetado b) dispositivo de un solo catéter

II.2 Medición de la impedancia electroquímica

La impedancia electroquímica se mide mediante la aplicación de una pequeña corriente alterna a través de un par de electrodos. La interfaz entre el electrodo y el electrolito se puede modelar como un circuito Randle simplificado.

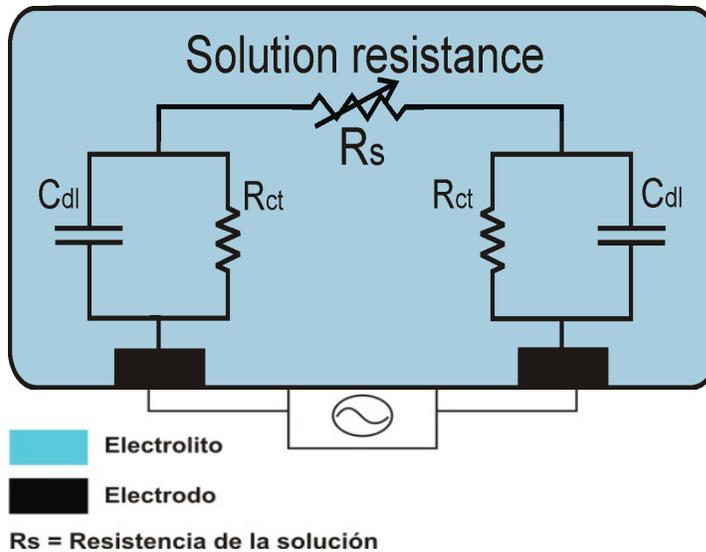


Figura 6: circuito simplificado de Randle



El circuito de Randle consiste de la resistencia del electrolito en serie con un circuito paralelo formado por una resistencia de polarización y un capacitor de doble capa para cada uno de los electrodos. Este capacitor de doble capa existe en la interfaz del electrodo y el electrolito; se forma por iones del electrolito que se adhieren a la superficie del electrodo. La polarización ocurre cuando el potencial de un electrodo se fuerza más allá de su valor en circuito abierto, cuando un electrodo es polarizado la corriente fluye a través de reacciones electroquímicas que pueden ocurrir en la superficie del electrodo.

Si se aplica una frecuencia lo suficientemente alta, entonces los efectos capacitivos son mínimos (ya que un capacitor de doble capa se comporta como una desviación a frecuencias lo suficientemente elevadas), de modo que la respuesta de la impedancia es mayormente caracterizada por la resistencia de la solución. Se intentará por lo tanto operar en la sección lineal a la derecha de la línea vertical punteada (frecuencia necesaria para eliminar los efectos capacitivos) mostrada en la Figura 7.

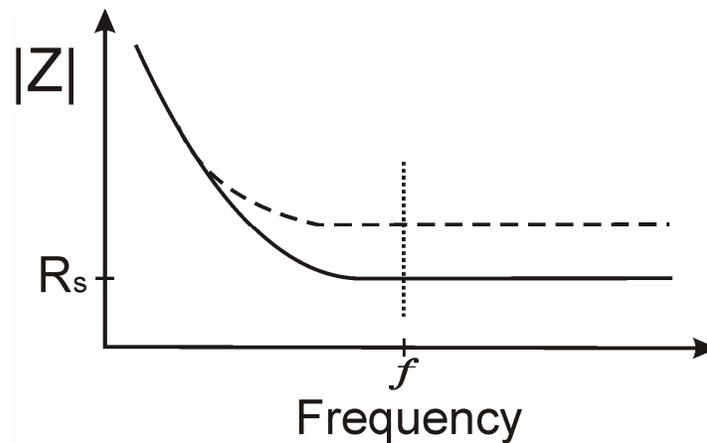


Figura 7: Respuesta de la impedancia de una resistencia simple

Por lo tanto, la impedancia puede aproximarse como una resistencia simple que puede ser modelada por la siguiente ecuación.

$$|Z|_{f > 1\text{kHz}} \approx R_s = \frac{\rho l}{A}$$

Donde:

R_s : resistencia

ρ : densidad

l : longitud

A : Área

En la ecuación anterior es evidente, que, si el volumen es modificado, también se modifica el área transversal de la resistencia líquida, por lo tanto dichos cambios pueden ser monitoreados fácilmente en términos del cambio en la impedancia. Si el volumen dentro del reservorio disminuye, como consecuencia la impedancia incrementará mientras dicho cambio en el volumen



continúe; una vez que éste se detenga entonces la impedancia permanecerá con un valor constante hasta que ocurra otro cambio en el volumen.



Capítulo III Diseño

III.1 Requerimientos

Se requiere un sistema de monitoreo de dosis altamente preciso, confiable y con un alto desempeño en términos de precisión y resolución para ser integrado al DDD. El propósito de este sistema de monitoreo es ayudar a reducir los errores médicos más comunes asociados al bombeo del medicamento, incluyendo: errores de flujo, fugas y falsas alarmas.

El sistema sugerido estará integrado en el DDD empaquetado y provee una retroalimentación en tiempo real de la función de bombeo a fin de garantizar información sobre las oclusiones, fugas, flujo, dosis, reabastecimiento y desempeño del DDD. El hecho de que el sistema se encuentre empaquetado en el DDD implica que no hay necesidad de añadir ningún otro dispositivo invasivo o de implantación de componentes extras. Si el sistema de monitoreo se encuentra empaquetado en el DDD, será confiable, hablando sobre los materiales, ya que el material usado por el DDD es biocompatible; esto significa que no causa ningún efecto o reacción nociva o dañina una vez implantado.

Algo que debe ser tomado en consideración al empaquetar el DDD con el sistema de monitoreo de fármacos éste debe ocupar el menor volumen que sea posible dentro del DDD completo ya que al poner el sistema de monitoreo dentro del reservorio éste ocupa una porción del volumen designado para el medicamento contenido en el reservorio. Tomando en cuenta lo anterior, el contar con un menor volumen asignado para el fármaco conlleva la necesidad de un reabastecimiento mucho más frecuente del reservorio.

El sistema de monitoreo no debe interferir con el reabastecimiento del fármaco, por lo que idealmente debe estar posicionado de forma tal que el reabastecimiento pueda realizarse en el mismo modo que debería hacerse sin el sistema de monitoreo dentro del DDD.

Además, el sistema no debe cambiar o alterar químicamente al principio activo del medicamento o alguna de sus propiedades a fin de mantener la seguridad, confiabilidad y efectividad del tratamiento. Esto es extremadamente importante ya que la efectividad del tratamiento no sólo depende de la dosificación adecuada del medicamento, sino también del uso del principio activo como consecuencia, si ésta es modificada o alterada el tratamiento podrían no resultar tan efectivo como se espera y pudiera ser inseguro poniendo en riesgo inclusive la vida del paciente.

El sistema completo se integrará en un sistema de control de lazo cerrado que permita la identificación eficiente y solución oportuna de problemas relacionados con el bombeo. Ya que comúnmente se utiliza la retroalimentación fisiológica al administrar un medicamento existe la necesidad de recibir retroalimentación específica de las condiciones de operación de los sistemas



del DDD. Este sistema de monitoreo de dosis opera en la parte morada del sistema de lazo cerrado mostrado en la Figura 8.

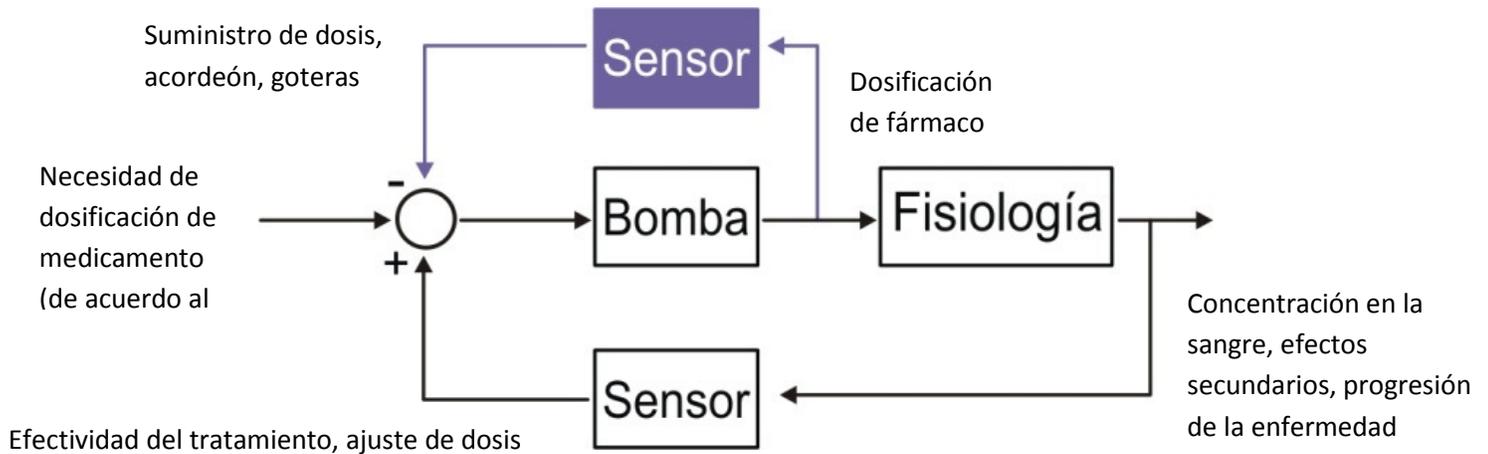


Figura 8: sistema de lazo cerrado para el DDD, la parte morada señala la parte en la que opera el sistema de monitoreo de medicamentos

Como ya ha sido mencionado, no existe un único diseño del DDD, por lo que el sistema de monitoreo debe ser lo suficientemente versátil para poder ajustarse a los distintos tipos de DDD y ser confiable en cada uno de ellos, por esto se entiende que debe ser capaz de integrarse fácilmente y calibrarse con mínimas variaciones o discrepancias en lo que respecta a la eficacia y resolución.

Otro aspecto importante es que es altamente recomendable contar con una interfaz amigable con el usuario para asegurarse que el sistema cumple con su propósito principal: proveer una referencia adecuada de la operación del DDD. Esta información debe ser accesible para la gente que estará a cargo de monitorear y usará el dispositivo, esto significa que el monitoreo debe ser tan claro como sea posible de modo que tanto el médico como el paciente mismo puedan identificar cualquier problema o el comportamiento óptimo. Además, el sistema no requerirá una calibración adicional cada vez que sea reabastecido ni tampoco requerirá una verificación constante del sistema. Esto implica que ya que el dispositivo completo está diseñado para ser usado varias veces una vez implantado, el sistema de monitoreo debe de ser confiable mientras el dispositivo sea utilizado.



III.2 Especificaciones

En lo concerniente al tamaño, es importante mantener en mente que las dimensiones del DDD completo es una característica restrictiva ya que se pretende que el sistema de monitoreo se encuentre completamente contenido en el DDD una vez empaquetado, lo cual implica que debe ajustarse dentro de los distintos DDD sin importar el propósito del mismo.

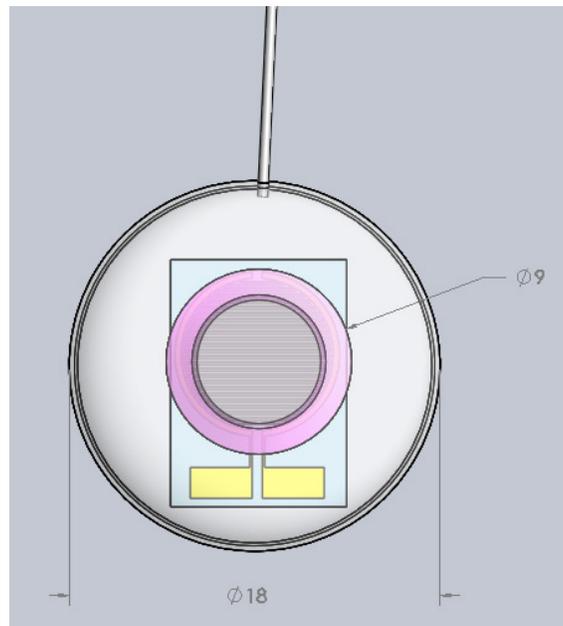


Figura 9: vista superior del DDD más pequeño

Como se muestra en la Figura 9 el DDD que tiene el menor tamaño (de los usados en el laboratorio de BioMIMETICS) tiene un diámetro menor a 20 [mm], lo cual significa que en el reservorio de tiene otra restricción definida por el volumen ocupado por el acordeón de parylene, el valor del diámetro del acordeón es casi de la mitad del valor del diámetro total, 9 [mm], además, el acordeón se encuentra ajustado en el centro de la base del reservorio. Esto significa que hay 4.5 [mm] libres a cada lado del acordeón.

En Las zonas más cercanas al acordeón e mucho más uniforme el proceso de bombeo, esto es especialmente importante cuando se ensambla un dispositivo con múltiples catéteres. Si no se tomara este fenómeno en cuenta para la alineación de los catéteres se tendría un bombeo irregular, lo cual implica que el sistema de monitoreo debe respetar el posicionamiento de los catéteres de modo que no interfieran con la eficiencia del bombeo.



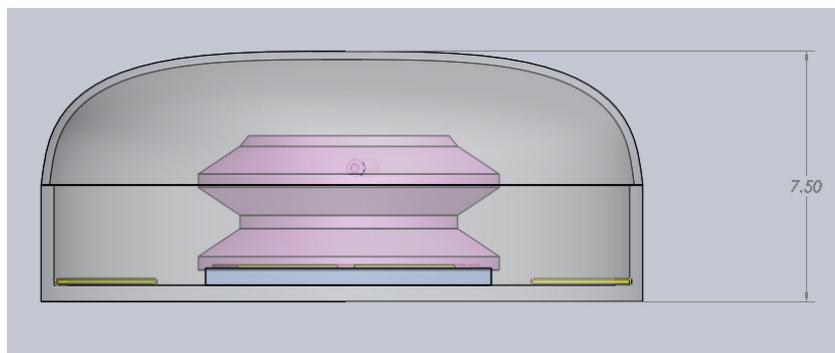


Figura 10: vista lateral del DDD más pequeño sin catéter

Mientras se bombea el medicamento, el acordeón se expande de modo que incrementa su volumen, dicho fenómeno es lo que genera la expulsión, el incremento se puede observar verticalmente debido a la expansión de las convoluciones del acordeón, de modo que podemos considerar que al inicio del proceso de bombeo el acordeón es prácticamente plano, y después de un cierto periodo de tiempo en el cual se ha estado aplicando corriente a los electrodos, el acordeón incrementa su altura, este incremento está limitado por las características del acordeón mismo (número de convoluciones, máximo volumen permitido, etc.) y el DDD que está siendo usado.

El sistema de monitoreo no debe interferir con esta expansión vertical, ya que está relacionado directamente con el mecanismo de bombeo como ya se ha descrito. El proceso de recombinación debe ser tomado en cuenta también, ya que durante este proceso el acordeón regresará a su tamaño original. Además, conforme el fármaco está siendo expulsado a través del catéter, se puede ir formando una burbuja dentro del dispositivo como consecuencia de la dosificación. Estas burbujas podrían interferir con el sistema de monitoreo por lo que debe ser capaz de registrar lecturas estables, con poco ruido y derivación incluso con la aparición de dichas burbujas, en general, la confiabilidad no debe depender de la existencia o no de estas burbujas dentro del reservorio. Aún más, la resolución debe permanecer tan estable como sea posible de modo que se eviten discrepancias asociadas a este fenómeno.

Como el DDD fue diseñado para ser implantado en distintas partes del cuerpo de acuerdo a sus propósitos específicos, debe operar bajo las condiciones de implantación con cambios mínimos por no decir inexistentes con respecto a aquellos mostrados en el laboratorio. Como consecuencia, es importante que el sistema de monitoreo de dosis también tenga un comportamiento estable y con poca aparición de ruido bajo las condiciones de implantación.

Una de las características de implantación más relevantes es la temperatura: la temperatura corporal promedio es de 36°C, esto implica que el sistema de monitoreo debe poder operar en estas condiciones de temperatura ya que la resistencia puede ser modificada por cambios en la misma y ya que la impedancia será usada para medir el cambio en el volumen de la fármaco dentro del reservorio es importante contar con lecturas consistentes independientemente de los efectos relacionados con los cambios de temperatura.



Además, una vez implantado el DDD es necesario evitar la permeabilidad dentro del reservorio o el sistema de monitoreo ya que la mezcla de sustancias implica un cambio en las propiedades resistivas que se están usando para identificar los cambios en el volumen, de suceder esto las lecturas serían inestables y carecerían de validez.

En lo que respecta a los materiales, en el sistema de monitoreo, un problema que debe ser tomado en cuenta es la deposición; se conoce como deposición al proceso de dejar una capa de una sustancia sobre la superficie de algún objeto gradualmente en un cierto periodo de tiempo. Una de las consecuencias sobre los componentes usados para las lecturas podría ser el cambio de el área transversal de dichos electrodos. En la medida en que se evite la deposición (generación de capas superficiales debido a la fijación de minerales u otros materiales) se podrá garantizar una mejor confiabilidad y precisión en lo que respecta a la toma de lecturas para el sistema de monitoreo.



Capítulo IV Diseño conceptual

Para el desarrollo del diseño se tuvieron que hacer pruebas de distintas configuraciones, materiales y geometrías del sistema de monitoreo para poder elegir el que mejor se adaptara a las especificaciones y requerimientos señalados, en este capítulo se muestran las pruebas y resultados obtenidos.

IV.1 Montaje experimental

Para poder realizar las pruebas concernientes a la fuente de poder, materiales para los electrodos, posicionamiento de los electrodos y diseño se usa una caja de pruebas para simular el comportamiento del DDD. Se usa por lo tanto, para cada una de las pruebas relacionadas el montaje indicado en la Figura 11.

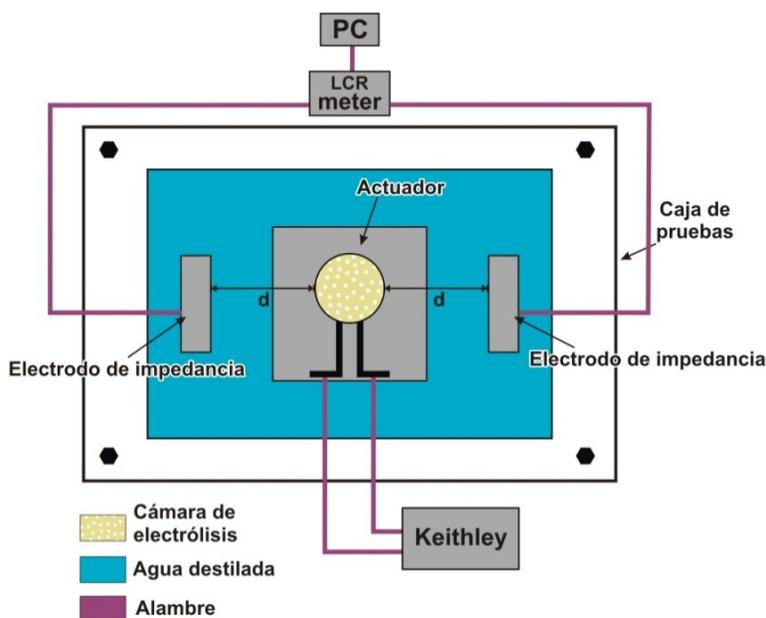


Figura 11: montaje experimental usado para las pruebas preliminares

En la Figura 11 que muestra el montaje experimental que se usó en las pruebas, se observa la caja de acrílico (caja de pruebas), dentro de ella se encuentra un espacio vacío que será llenado con agua destilada para simular el reservorio del DDD. En dicho espacio, junto con el agua estará el actuador ya completamente ensamblado (acordeón de parylene y el par de electrodos de electrólisis), éste se fijará a la base de la caja tal y como se sujetaría a la base del DDD real. Para suministrar la potencia, el electrodo de electrólisis se encontrará conectado a la fuente de poder



mediante alambres de cobre-níquel. Los electrodos usados para el sistema de monitoreo se pondrán dentro de la caja de pruebas en distintas posiciones para poder identificar la posición óptima en base a los resultados obtenidos en cada una de las pruebas; dichos electrodos se conectarán al medidor LCR usando alambre de cobre-níquel.

La caja de acrílico está hecha de diferentes capas que se sujetan entre sí con tornillos y entre cada capa de acrílico hay una capa de goma de silicón para evitar goteras o sobre apretar los tornillos y romper la caja. También cuenta con una cánula en una de las caras laterales de la caja de pruebas para permitir la salida del fluido de la caja tal y como sucedería en el DDD cuando el actuador está operando y el líquido se bombea hacia afuera del reservorio.

La caja se cerrará una vez que el actuador se haya fijado a la base y después de sellarla. Posteriormente, se llenará el reservorio usando una jeringa para ingresar el fluido a través de la cánula. Además en la cara superior de la caja se cuenta con un pequeño orificio que puede ser sellado con un pequeño tornillo de modo que cuando se llene el reservorio permita la salida de aire y se haga más fácilmente el llenado y no quede alguna burbuja de aire en el interior. Es importante revisar que no haya ninguna gotera o burbujas en el reservorio como ya se ha mencionado.

La electrólisis se realizó a una corriente de operación de entre 3 y 5 [mA] y para el LCR se usará una frecuencia de 5 [KHz] de modo que se eliminen los efectos capacitivos del circuito de Randle simplificado, es importante mencionar fue necesario realizar un nuevo barrido de frecuencias en algún punto del experimento para calibrar el sistema de monitoreo y poder identificar la frecuencia óptima (a la cual la fase de la impedancia sea tan cerca a los 0° como sea posible), esto es como ya se mencionó antes, que se desean eliminar los efectos capacitivos y para esto es necesario identificar la frecuencia a la cual sucede esto dependiendo el fármaco usado.

Para la lectura de tiempo real de las mediciones de la magnitud de la impedancia y la fase se usará una interfaz de Labview, este programa opera conectando el medidor LCR a la computadora para la adquisición de datos en tiempo real. (Ver apéndice A para el programa en LabView).

IV.2 Fuente de poder

El primer intento de rastrear el cambio en el volumen se hizo mediante un par de alambres de cobreníquel dentro del reservorio y usándolos como los electrodos de impedancia. El resto del montaje fue el mismo al mostrado en la Figura 11.

Como ya se ha mencionado, se necesita una fuente de poder para la electrólisis. Es importante conocer el comportamiento de la fuente de poder para poder tomar en cuenta cualquier efecto o interferencia derivada del uso de la fuente de poder.

Hay dos opciones para la fuente durante las pruebas: usar una fuente de poder Keithley o una fuente de poder inalámbrica.



IV.2.1 Fuente de poder Keithley

Para poder realizar las pruebas en la caja, se usó una fuente de poder Keithley que es una fuente estable de corriente directa y a la vez puede funcionar como un multímetro. Las características de dicha fuente de poder incluyen bajo nivel de ruido, precisión y retroalimentación. Las capacidades del multímetro incluyen una alta repetibilidad y bajo nivel de ruido. Este aparato puede usarse como una fuente de voltaje directo, una fuente de corriente, un amperímetro y un óhmetro⁵.

Usar una fuente Keithley es bastante simple, se puede variar el rango de la corriente manualmente con un par de botones. Es importante mencionar que había un problema en el montaje completo (con los alambres) y al tratar de medir el cambio en la impedancia. A pesar de que el cambio en la magnitud de la impedancia podía observarse cuando se bombeaba fluido fuera del reservorio la fase permanecía en los valores positivos, esto significa que mostraba un comportamiento capacitivo en vez del resistivo que se busca para el monitoreo de la dosis. Éste comportamiento puede observarse en la Figura 12.

Se usó una tierra común entre el LCR y la fuente Keithley en algunas pruebas, esto ayudó a que el valor de la fase se volviera negativo como se puede observar en la Figura 13.

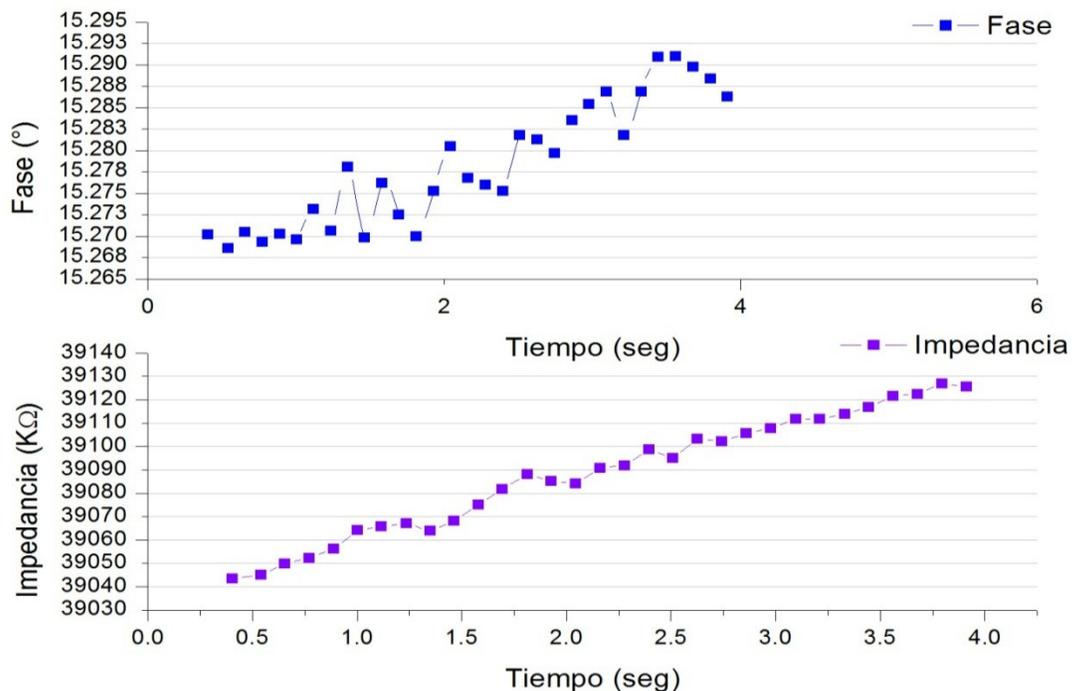


Figura 12. Resultados obtenidos usando la Fuente Keithley con alambres, gráfica de la fase e impedancia

⁵ <http://www.keithley.com/products/dcac/currentsource/broadpurpose/?mn=2400>



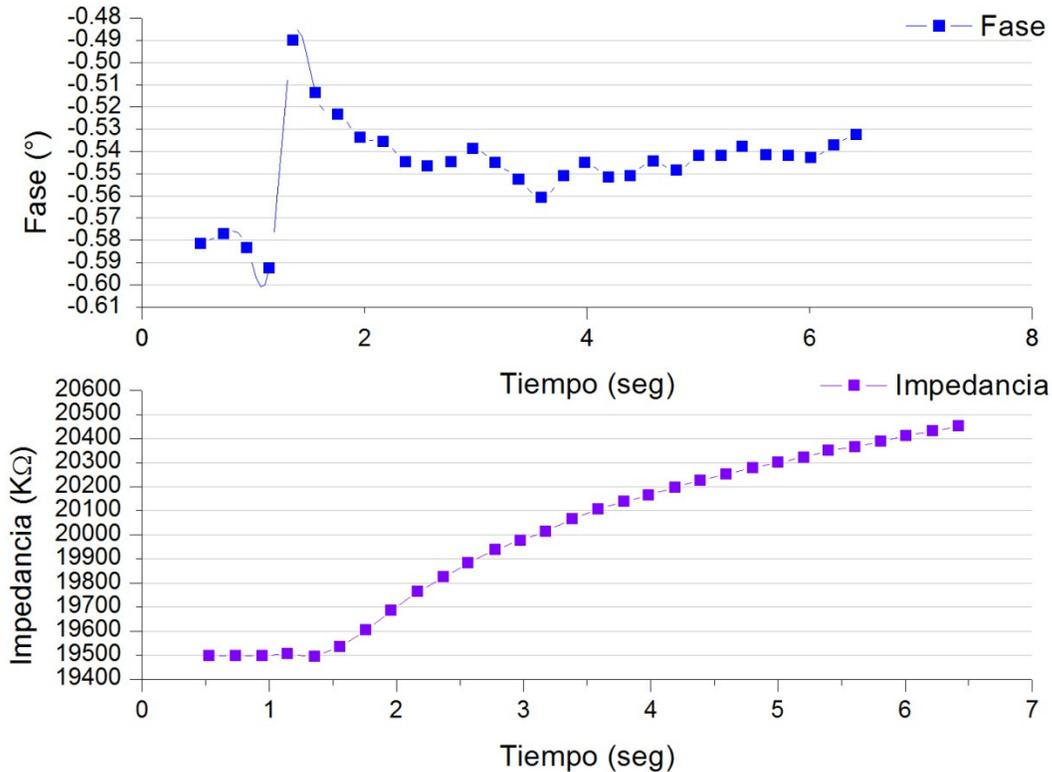


Figura 13. pruebas usando la fuente Fuente Keithley con alambre y tierra común, gráfica de la fase e impedancia

Como ya se mencionó las pruebas preliminares se realizaron usando un par de alambres de cobre-níquel como los electrodos de impedancia. Para las siguientes pruebas, se usaron electrodos de platino (Pt) para las mediciones de los cambios en la impedancia.

Al usar estos electrodos, las mediciones se volvieron mucho más estables y los valores de la fase se volvieron negativos sin necesidad de usar tierra común entre la fuente y el medidor LCR. Además, la fase se acercó al 0° , el cual es el valor óptimo para el comportamiento del circuito de Randle.

Los resultados obtenidos del uso de los electrodos de platino se mostrarán en las secciones correspondientes a las configuraciones y materiales de los electrodos.

En conclusión, es posible usar la fuente Keithley para correr las pruebas para las configuraciones de los electrodos de platino ya que el ruido parece no ser tan grande (no mayor a un orden de magnitud) y se pueden obtener lecturas favorables.



IV.2.2 Fuente de corriente inalámbrica

Ya que se pretende que el DDD sea implantado en distintas partes del cuerpo como: el cerebro, el ojo, el abdomen etc. Dependiendo de la aplicación y tratamiento a realizar, eventualmente será necesario usarlo junto con una fuente de poder inalámbrica.

Es conveniente realizar algunas pruebas con la fuente de poder inalámbrica para identificar su comportamiento y el acoplamiento de ésta con el DDD y el sistema de monitoreo e identifica la operación adecuada del sistema completo.

Esta fuente fue diseñada y construida para ser usada junto con el DDD en las pruebas, el esquemático de la misma puede verse en la Figura 14.

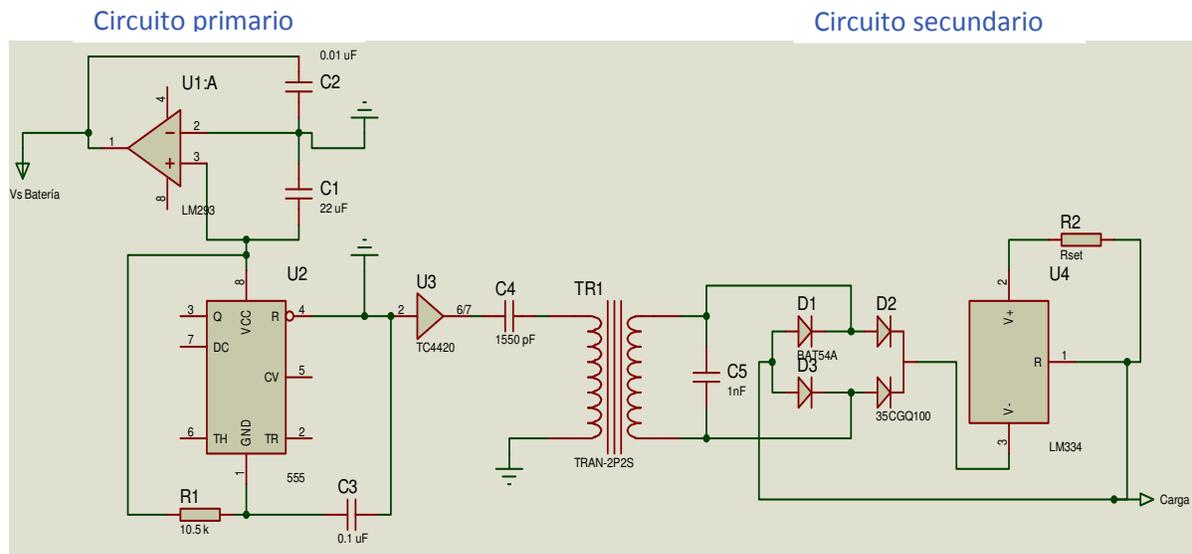


Figura 14. Esquemático de la fuente de poder inalámbrica

Una vez que la fuente inalámbrica fue usada con la caja de pruebas y los electrodos de platino, los valores de la fase fueron negativos y cercanos a los 3° , esto mostró que hay un buen acoplamiento entre la fuente inalámbrica y al sistema completo.

Para estas pruebas, la corriente suministrada por la fuente era de 4.5 [mA] (ya que las corrientes óptimas de operación del DDD están entre los 3 y los 5 mA), para obtener el valor para esta corriente, se tuvo que calcular la Resistencia marcada como Rset en el circuito, esto significa que una vez elegida dicha resistencia, la única forma de cambiar el valor de la corriente obtenida del circuito secundario es modificando el valor de la Rset.

Para calcular el valor se usó la siguiente ecuación:



$$R_{set} = \frac{64 \text{ mV}}{I_{set}} (1.059)$$

De modo que para una corriente de 4.5 [mA] se necesitaba una R_{set} de 15 [Ω]. Es importante mencionar que el 1.059 de la ecuación corresponde al factor de amplificación entre los embobinados primario y secundario y los 64 [m] son obtenidos del embobinado del circuito primario.

Sin embargo, para el resto de las pruebas se usó la fuente Keithley ya que es más fácil modificar el valor de la corriente de salida que será usada para la electrólisis.

Sin embargo, es importante mencionar que para el procedimiento de implantación y las pruebas finales se usará la fuente inalámbrica.

IV.3 Materiales del sustrato

Hay dos materiales posibles para el sustrato de los electrodos (base sobre la cual es colocado el platino) de impedancia: vidrio o PEEK (Poli-éter éter quetona⁶). Se realizaron algunas pruebas usando electrodos de platino sobre sustrato de PEEK y otras sobre el sustrato de vidrio para identificar el comportamiento que se obtenía al usar cada uno de ellos y el desempeño de esos materiales para poder elegir el más apropiado para el sistema de monitoreo.

Además, ambos tipos de electrodos fueron cubiertos con Nafion® para incrementar su eficiencia y evitar la adherencia de burbujas en la superficie como ya se mencionó en el capítulo de antecedentes.

Se usaron además dos diferentes formas de electrodos sobre sustrato de PEEK para verificar si el cambio en la geometría de ellos modificaría o favorecería de algún modo las mediciones y en tal caso identificar la forma más favorable para el sistema; se usaron tanto electrodos rectangulares como cuadrangulares.

⁶ **Polyether ether ketone (PEEK, poli-éter éter quetona)** es un polímero orgánico incoloro usado en aplicaciones ingeniería y más recientemente en cirugía ortopédica. David Kemmish "Update on the Technology and Applications of PolyArylEtherKetones" 2010.



IV.3.1 Electrodo de platino en sustrato de PEEK

IV.3.1.1 Electrodo cuadrados

Se cortaron electrodos cuadrados de Pt sobre sustrato de PEEK, se fijaron alambres de cobre-níquel en ellos (usando Epóxica conductiva y marina) para poder conectarlos al medidor LCR.

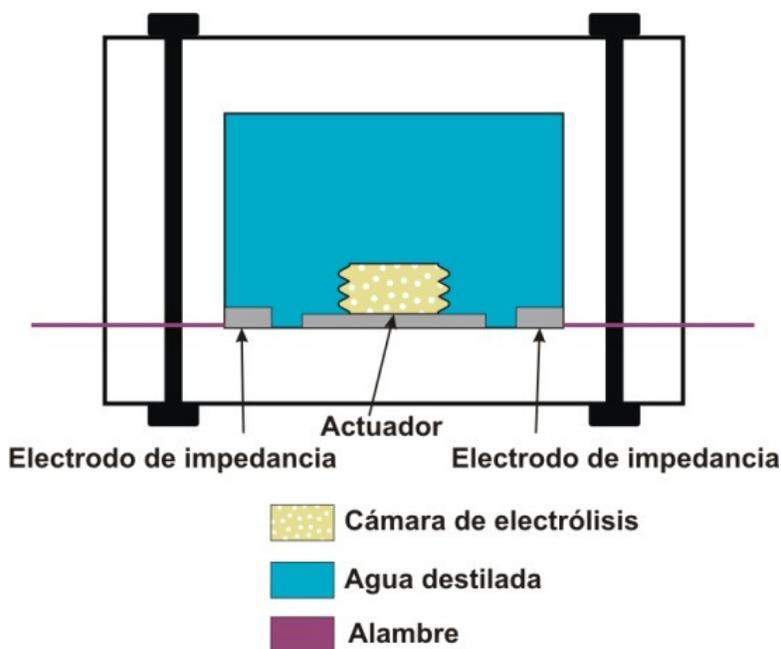


Figura 15: Montaje experimental para pruebas de electrodos simples

Para poder llevar a cabo las pruebas, se usó la caja y la configuración mostrada en la Figura 15. El acordeón fijado al electrodo de electrólisis está justo en el centro del reservorio, de igual manera, se fijó un electrodo de platino sobre sustrato de PEEK en el fondo del reservorio a cada lado del actuador.

Todas las pruebas se realizaron usando agua destilada dentro del reservorio y con una corriente de 4.5 [mA] para la electrólisis, para el medidor LCR se usó una frecuencia de 5 [Khz]. La duración de cada una fue de entre 30 segundos y un minuto. Es importante mencionar que, hay un límite de pruebas que se pueden realizar consecutivamente ya que cada vez que se lleva a cabo la electrólisis se expande el acordeón como ya se mencionó anteriormente, de modo que después de un cierto nivel de expansión es importante permitir que se lleve a cabo la recombinación dentro del acordeón para que regrese a su tamaño original. Si se excede el límite de expansión volumétrica se puede romper el acordeón o formarse pequeños agujeros en la superficie, esto interfiere con el



mecanismo de bombeo así como con las mediciones de impedancia como consecuencia de la dilución de burbujas en el agua destilada contenida en el reservorio.

Los resultados obtenidos en las primeras pruebas fueron consistentes, esto significa que no mostraban caídas o saltos significativos, además, la impedancia inicial promedio tenía una magnitud cercana a los 75 [K Ω] y la fase inicial tenía un valor cercano a los -7° tal y como puede observarse en la Figura 16.

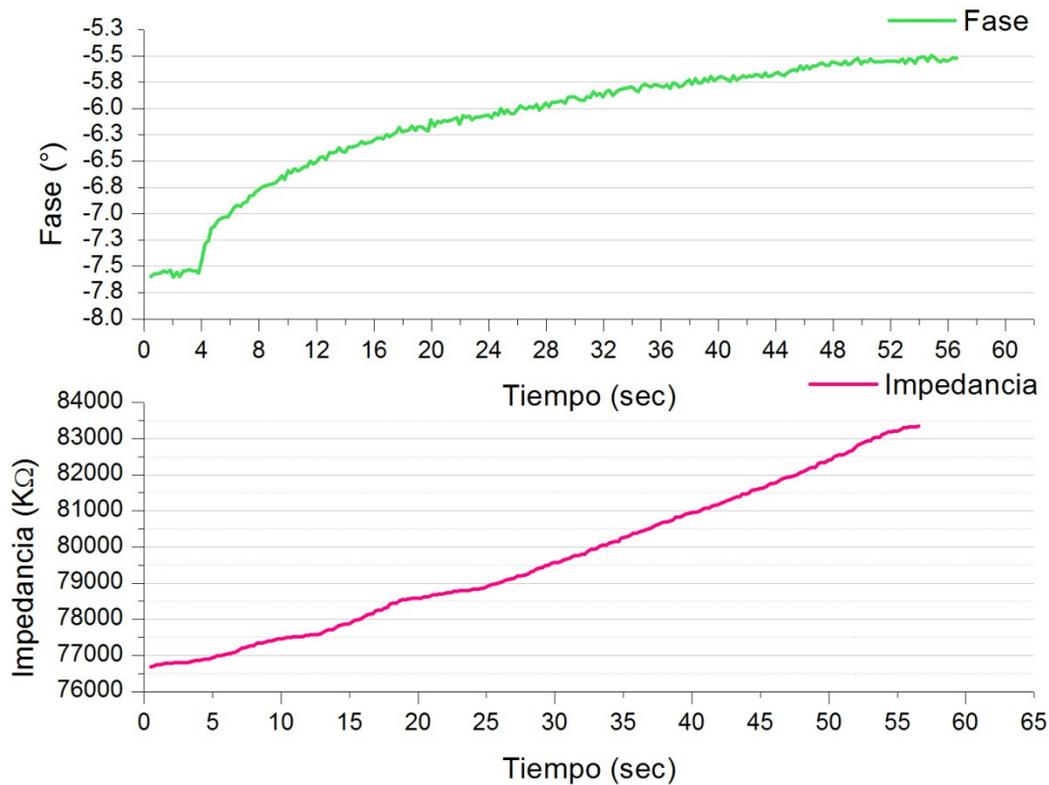


Figura 16: Resultados obtenidos usando los electrodos cuadrados de platino sobre sustrato de PEEK antes de la deposición

La Figura 16 muestra las lecturas obtenidas durante una prueba con los electrodos cuadrados. Sin embargo, después de un cierto número de pruebas, las lecturas comenzaron a mostrar algunos saltos, después de sacar los electrodos de la caja de pruebas, se pudo observar un efecto de deposición en la superficie de los mismos. El cambio en las lecturas y la alteración en la eficiencia resultó ser por lo tanto una consecuencia de dicha deposición.



IV.3.1.2 Electrodo rectangular

También se cortaron electrodos rectangulares para identificar si el cambio en la geometría afectaba los resultados. El propósito era elegir la forma más adecuada que provea los resultados más precisos y lecturas efectivas para la aplicación requerida.

De manera similar que con los electrodos cuadrados, las lecturas iniciales fueron bastante consistentes y no mostraban ruido mayor a dos o tres unidades (Ohms), las condiciones de operación para las pruebas fueron las mismas: 4.5 [mA] de corriente aplicada al electrodo de electrólisis entre 30 y 60 segundos y se usó una frecuencia de 5 [Khz] para el medidor LCR.

El promedio para las lecturas de la impedancia se encontraban alrededor de los 60 [Khz] para la magnitud y de -5.6° para la fase.

Una vez más, se tuvo consistencia en las primeras pruebas las cuales mostraban lecturas similares entre ellas. Después de un cierto número de pruebas hechas, aparecieron pequeñas caídas y subidas tal y como ocurrió con los electrodos cuadrados. Se puede observar este efecto en la Figura 17.

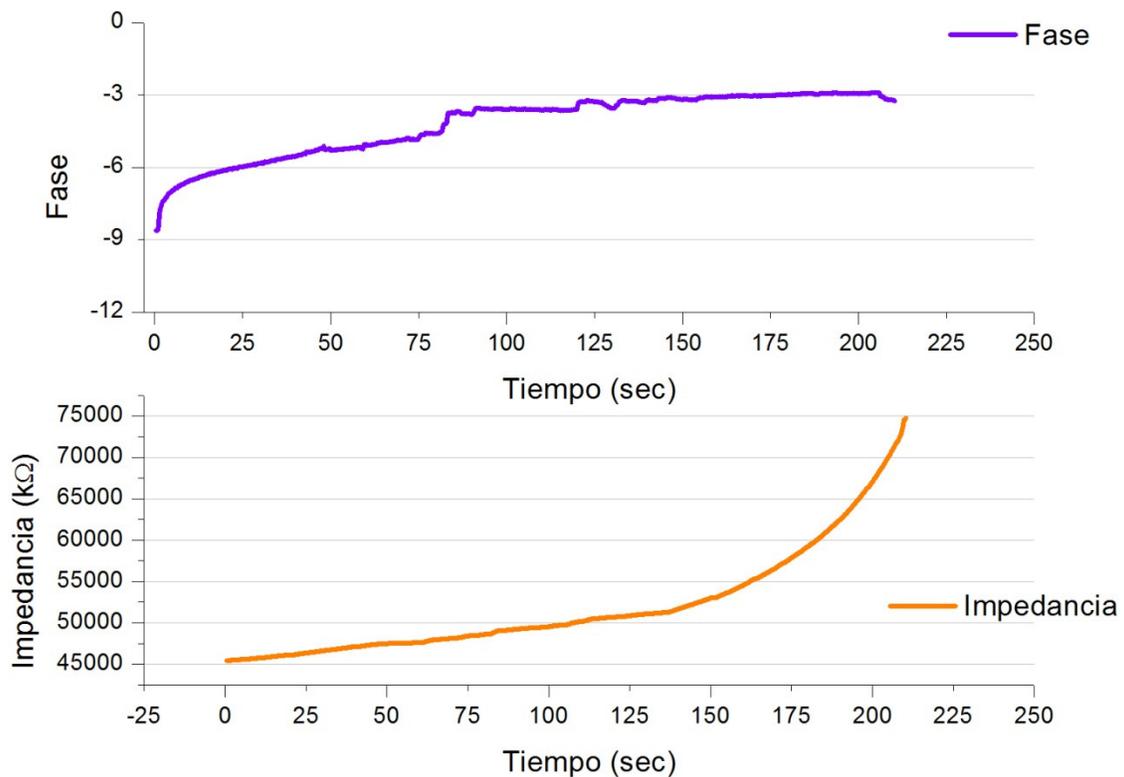


Figura 17. Resultados obtenidos en algunas pruebas usando los electrodos rectangulares sobre sustrato de PEEK



Estos electrodos rectangulares presentaron deposición también. Después de sacarlos de la caja de pruebas, ambos electrodos, tanto los cuadrados como los rectangulares, fueron limpiados con oxígeno y acetona pero no se pudo remover por completo dicha deposición sobre la superficie.

El incremento en el área generado como consecuencia de la deposición afecta la eficiencia y la precisión de las lecturas, las primeras pruebas mostraron resultados bastante estables y lecturas eficientes, pero ya que se iba afectando debido a la deposición podría ser que los electrodos de PEEK no sean la mejor opción para los electrodos de impedancia ya que las lecturas se vuelven menos confiables eventualmente y el remplazo regular de los electrodos es complicado ya que el DDD está diseñado para ser implantado una sola vez y ser rellenado sin tener que sacarlo y reimplantarlo de nuevo.

IV.3.2 Electrodos de platino en sustrato de vidrio

IV.3.2.1 Electrodos de platino en el mismo sustrato

Después de llevar a cabo algunas pruebas con los alambres de cobre-níquel, era evidente que se necesitaba, como se dijo anteriormente, realizar pruebas con otro tipo de electrodos para incrementar la eficiencia, resolución, confiabilidad, precisión y evitar errores de medición.

Una de las opciones era contar con electrodos de Platino sobre un sustrato de vidrio. Se usaron para algunas pruebas electrodos combinados, esto significa que en el mismo sustrato de vidrio se colocaron tanto los electrodos para la electrólisis sobre los cuales se fijaría el acordeón como los electrodos de impedancia.

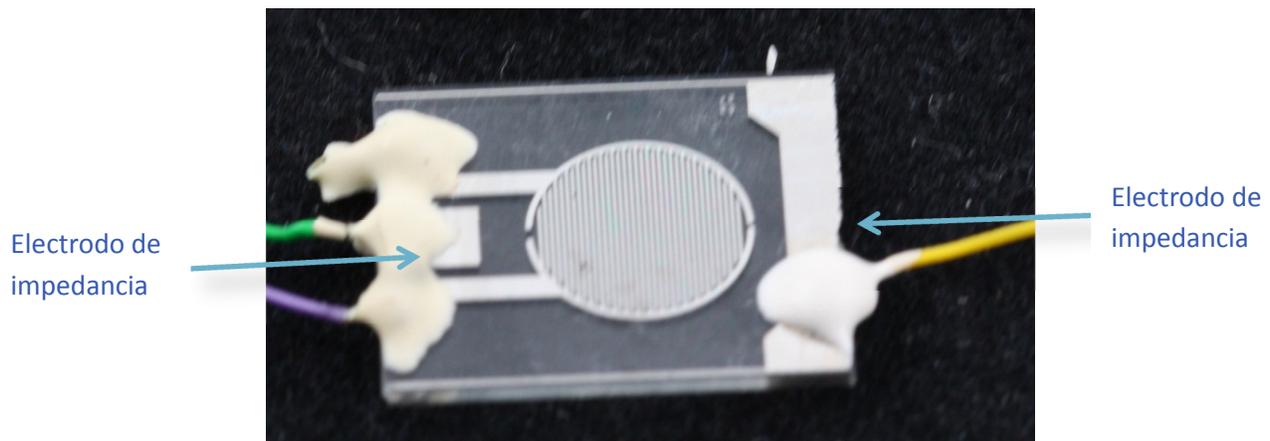


Figura 18. Electrodos de platino combinados (tienen tanto el electrodo de electrólisis y medición de impedancia)



Como puede observarse en la Figura 18 hay un electrodo de impedancia en el extremo izquierdo justo entre las terminales de los electrodos de electrólisis (alambre verde) y el otro electrodo para la impedancia está en el extremo derecho del sustrato. Se fijaron de nuevo alambres de cobre-níquel a los electrodos, primero usando Epóxica conductiva y se curaron dentro del horno a 120 [°F] por 15 minutos. Después de cerciorarse de que se habían fijado apropiadamente y tenían continuidad se cubrieron con Epóxica marina y se dejaron curar por 24 horas.

Este electrodo combinado se sujetó al fondo del reservorio de la caja que fue posteriormente llenado con agua destilada. Se aplicó una corriente de 4.5 [mA] a los electrodos de electrólisis y las burbujas expulsaron el agua a través de la cánula. El montaje usado es el mostrado en la Figura 11 ya que con los electrodos combinados no era necesario añadir electrodos adicionales o hacer modificaciones.

Las pruebas fueron realizadas por alrededor de un minuto cada una, en cada prueba los electrodos no mostraban lecturas confiables o precisas ya que cambiaban significativamente entre una prueba y otra y no mostraban un patrón estable en lo absoluto.

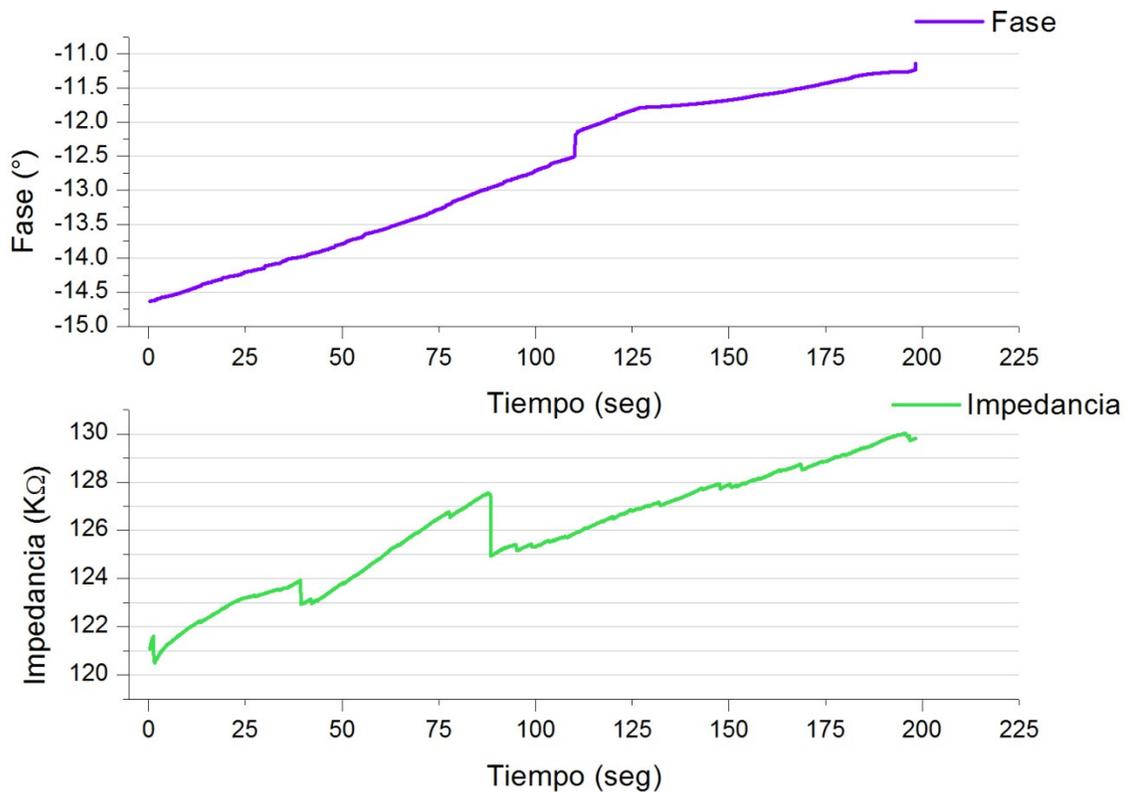


Figura 19. Gráfica de prueba con electrodos combinados donde se puede observar el ruido generado



Puesto que la mayoría de los resultados eran inconsistentes, el uso de los electrodos combinados fue descartado. Los resultados fallidos podrían ser la consecuencia de interferencia entre el proceso de electrólisis y las burbujas mismas con las lecturas obtenidas en los electrodos de impedancia ya que se encuentran en el mismo sustrato que eventualmente desencadena en un tipo de ruido electroquímico en la configuración de Randle.

IV.3.2.2 Electrodo en la parte superior del reservorio

Para este montaje, se usó la caja de nuevo para correr las pruebas, en el fondo de la caja se fijó el actuador, los electrodos de impedancia se sujetaron en la parte superior del reservorio.

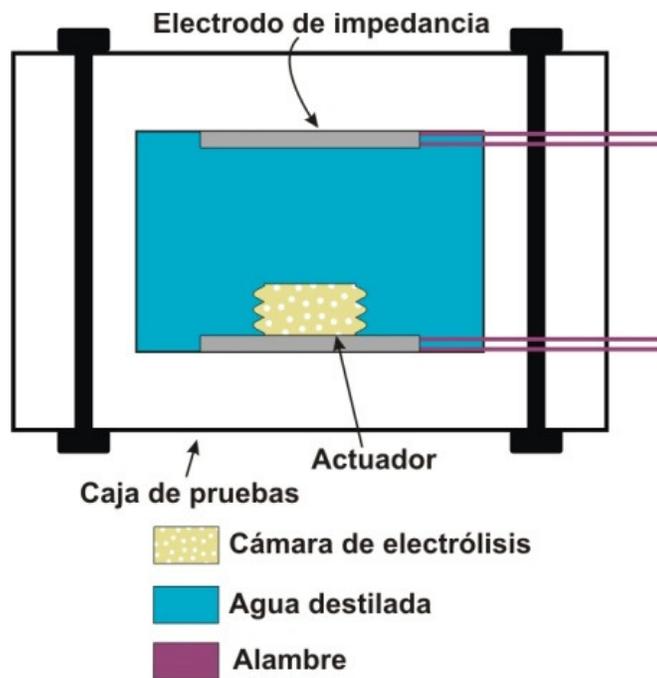


Figura 20. Montaje usando los electrodos combinados en la parte superior del reservorio

Las pruebas se realizaron bajo las mismas condiciones de operación usadas para las configuraciones anteriores, una corriente de 4.5 [mA] se aplicó a los electrodos de electrólisis y para el medidor LCR se usó una frecuencia de 5 [Khz].

Durante las primeras pruebas, con el reservorio completamente lleno, se obtuvieron resultados lo suficientemente estables y los valores correspondientes a la magnitud y fase de la impedancia eran coherentes. No había caídas o saltos significantes en los valores obtenidos.

En cada prueba el actuador expulsaba agua a través de la cánula tal y como sucede en el DDD (y al igual que en todas las pruebas ya que se intentaba simular el comportamiento del DDD); esto



eventualmente ocasionó la formación de una burbuja de aire que se encontraba cubriendo parcialmente los electrodos de impedancia. Esto implica que los electrodos de impedancia se encontraban parcialmente sumergidos en agua y el resto del área se encontraba dentro de la burbuja de aire.

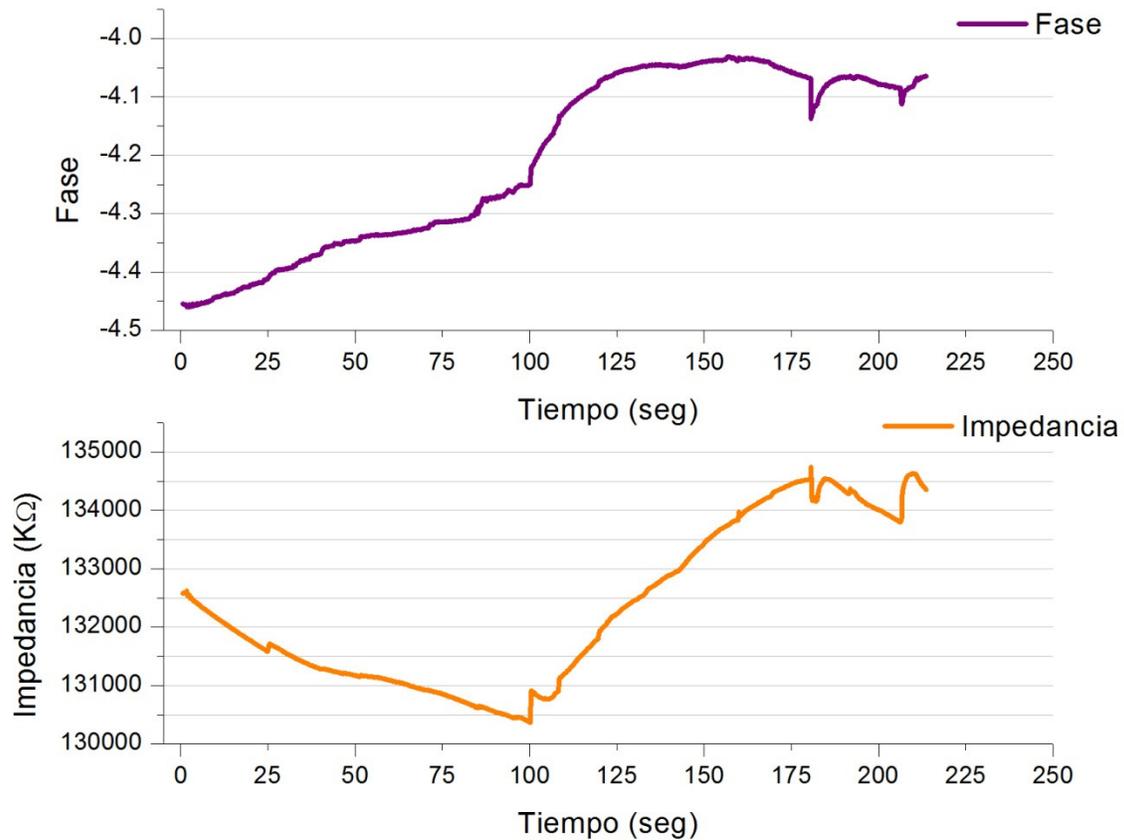


Figura 21. Gráfica de datos de electrodos en la parte superior del reservorio

Además, esta burbuja de aire comenzó a afectar las lecturas obtenidas durante las pruebas. Comenzaron a aparecer algunas variaciones en los valores y la magnitud y la fase no eran acordes a los resultados obtenidos durante las pruebas previas.

Este fenómeno se generó a partir de la formación de una interfaz agua-aire en la parte superior de la caja, como ya se mencionó antes la resistencia depende considerablemente del material que se usa de acuerdo a la fórmula:

$$|Z|_{f > 1\text{kHz}} \approx R_s = \frac{\rho l}{A}$$

Donde:

R_s : resistencia

ρ : densidad

l : longitud

A : Área



De modo que como la burbuja se encontraba cubriendo un área significativa de los electrodos, la impedancia que se estaba registrando era no sólo la impedancia del agua destilada contenida en el reservorio, sino también de la burbuja de aire recién formada.

Este comportamiento hacía de esta configuración bastante ineficiente y poco confiable ya que sólo sería útil y efectiva para un cierto número de veces que se ocupara el DDD ya empaquetado. Esto implicaría que después de un cierto número de dosis expulsadas el sistema de monitoreo ya no sería confiable. Para poder mantener la confiabilidad del mismo se necesitaría contar con un reabastecimiento relativamente frecuente del reservorio, lo que implica modificar el comportamiento del DDD para acortar el tiempo de reabastecimiento.

En conclusión, a pesar de obtener resultados estables en un principio, el sistema no es recomendable para el DDD ya que la precisión cae a medida que se incrementa el número de dosis entregadas.

IV.3.2.3 Configuración a 180°

Para las siguientes pruebas se usó una configuración de 180°, esto significa que tanto los electrodos de impedancia como el actuador se fijaron en el fondo del reservorio. Los electrodos de impedancia se encuentran completamente planos sin un ángulo de inclinación con respecto a la base; de modo que son paralelos tanto a la base del reservorio como a los electrodos de electrólisis como se puede observar en la figura 22.

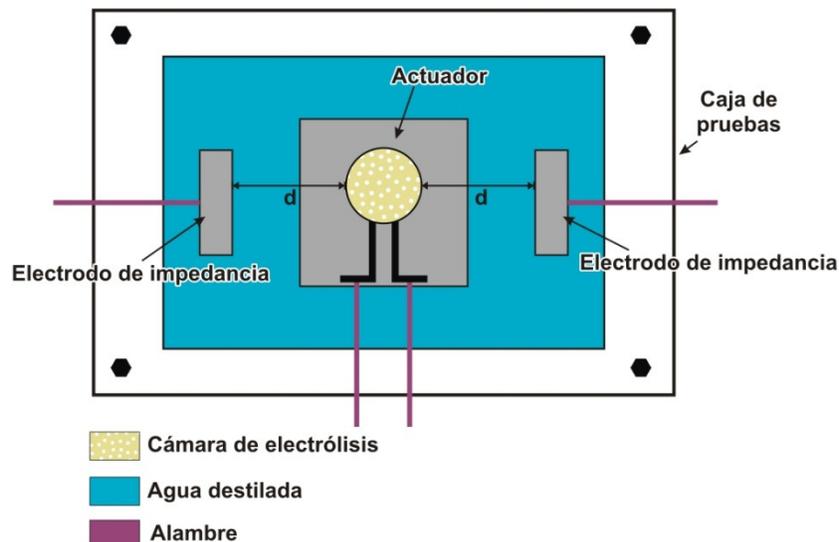


Figura 22. Montaje para la configuración a 180°



Además de usar esta configuración para las pruebas se decidió modificar la distancia “d” mostrada en la Figura 22, esto para poder identificar si la separación entre los electrodos y el actuador producía algún cambio en las lecturas.

Se usaron tres distintas distancias para estas pruebas: 3[mm], 4[mm] y 5[mm].

Una vez más, las condiciones de operación fueron las mismas: una corriente de electrólisis de 4.5 [mA] y una frecuencia de 5 [Khz] para el medidor LCR.

En las pruebas preliminares, esta configuración mostró ser eficiente y estable, no se mostraban grandes saltos o caídas, la magnitud y fase de la impedancia así como los cambios en ambos se podían ver claramente desde el punto inicial en que se aplicaba la corriente hasta el punto en el que se detenía. Esto es importante ya que no mostraban ningún retraso o desviamiento en la operación completa del dispositivo.

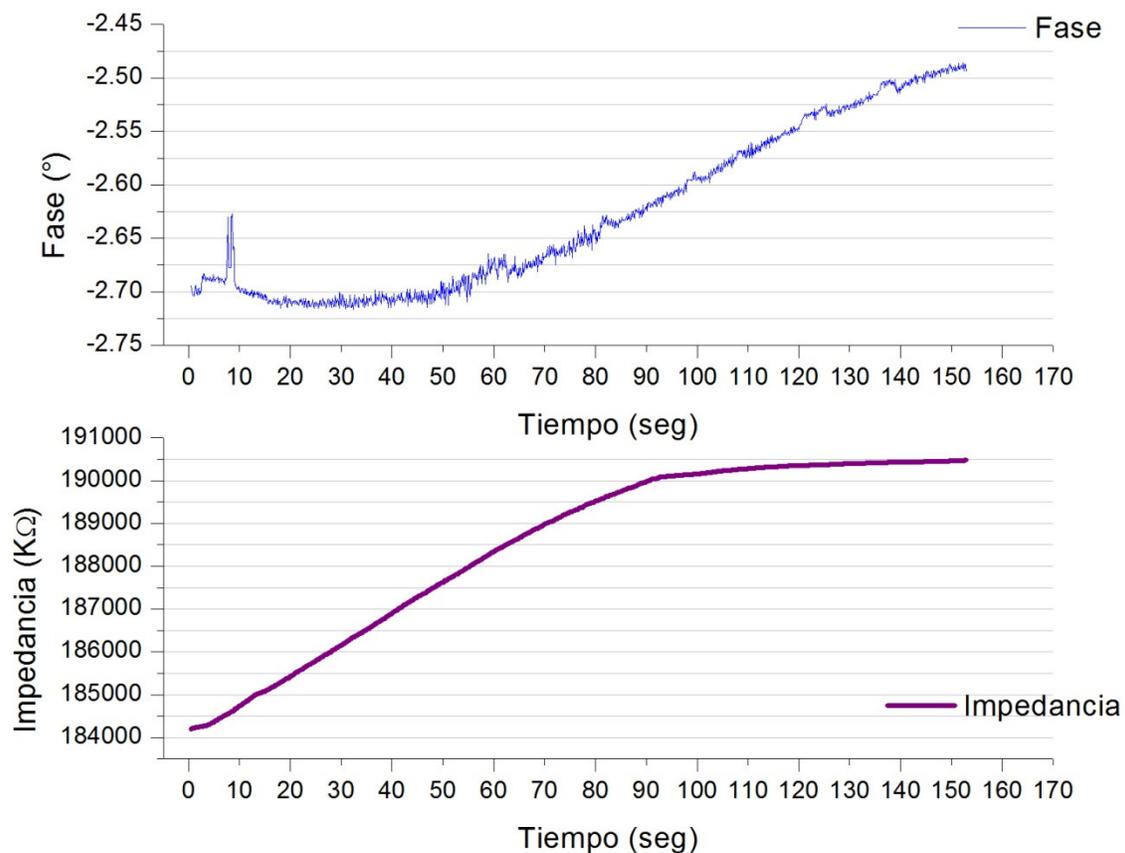


Figura 23. Configuración a 180°, pruebas preliminares

Se puede identificar fácilmente el bombeo en la gráfica como pendientes en las que la fase crece considerablemente rápido y una vez que ya no se aplica la corriente dichos valores se mantienen constantes.



IV.3.2.4 Configuración a 90°

Esta configuración consistían en pegar los electrodos y el actuador en el fondo del reservorio de la caja de pruebas; los electrodos de impedancia en este caso no son paralelos uno con otro sino que se encuentran formando un ángulo de 90° entre ellos como se puede ver en la Figura 24.

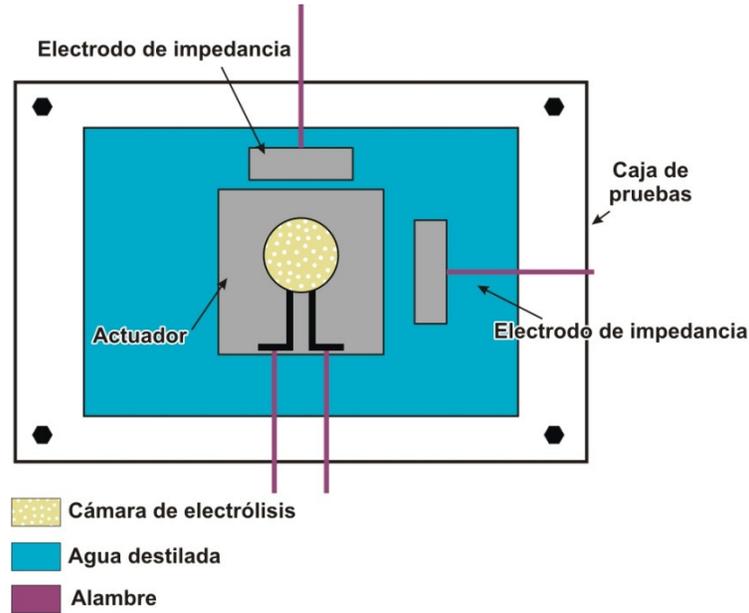


Figura 24. Montaje para la configuración a 90°

Se usaron de nuevo, las mismas condiciones de operación para estas pruebas. Para poder rastrear el volumen que era dosificado en cada prueba y verificar la precisión y resolución de esta configuración se usó un montaje como el mostrado en la Figura 25.

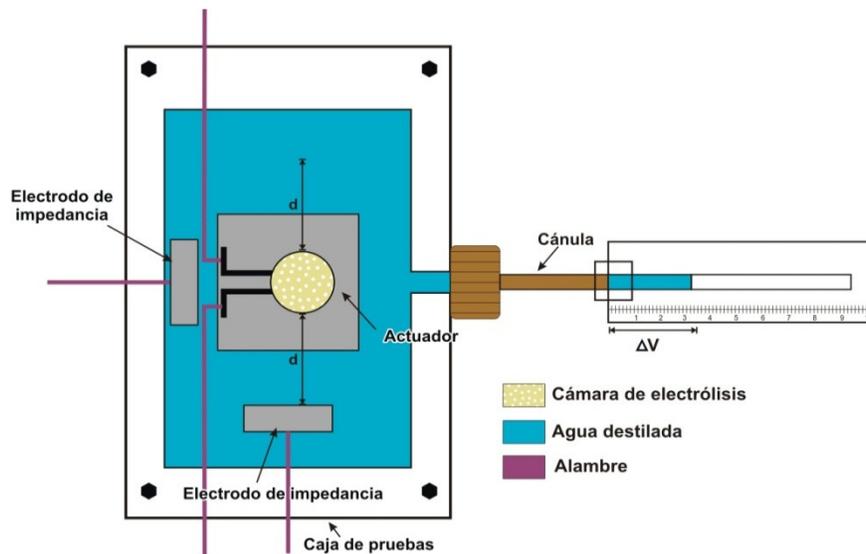


Figura 25. Monitoreo de la configuración a 90°



Como se puede observar, se usó una pipeta para medir el volumen exacto que estaba siendo expulsado a través de la cánula. Uno de los propósitos principales era identificar la menor resolución que se podría obtener en esta configuración e identificar la precisión al mismo tiempo. Para esto, se aplicaba la corriente de electrólisis durante diferentes intervalos de tiempo para dosificar distintos volúmenes de agua destilada y poder monitorearlos. Para dicho monitoreo se usó la pipeta que se colocaba sobre una regla como se muestra en la Figura 25.

Se usaron dos distintas pipetas para monitorear los volúmenes de acuerdo al tiempo de aplicación de la corriente. Para la pipeta de 50 [μl] cada milímetro correspondía a 1.422 [μl], análogamente para la pipeta de 25 [μl] cada milímetro correspondía a 0.27 [μl] dosificado.

Para poder identificar la relación entre el volumen dosificado y el cambio en la magnitud de la impedancia se usó la siguiente fórmula:

$$Tasa \left[\frac{\Omega}{\mu l} \right] = \frac{\Delta Impedancia}{\Delta Volumen} = \frac{Impedancia_1 - Impedancia_0}{Volumen_1 - Volumen_0}$$

Dónde los índices 0 y 1 corresponden a los valores iniciales y finales respectivamente. Después de que se realizaron las pruebas y se obtuvieron las gráficas correspondientes, se calculó la resolución y se graficaron dichos valores para poder analizar el comportamiento del sistema de monitoreo.

Se puede observar en la gráfica (Figura 26) la resolución y la regresión lineal correspondiente, dicha regresión está hecha ya que se pretende que el comportamiento sea lo más lineal posible.

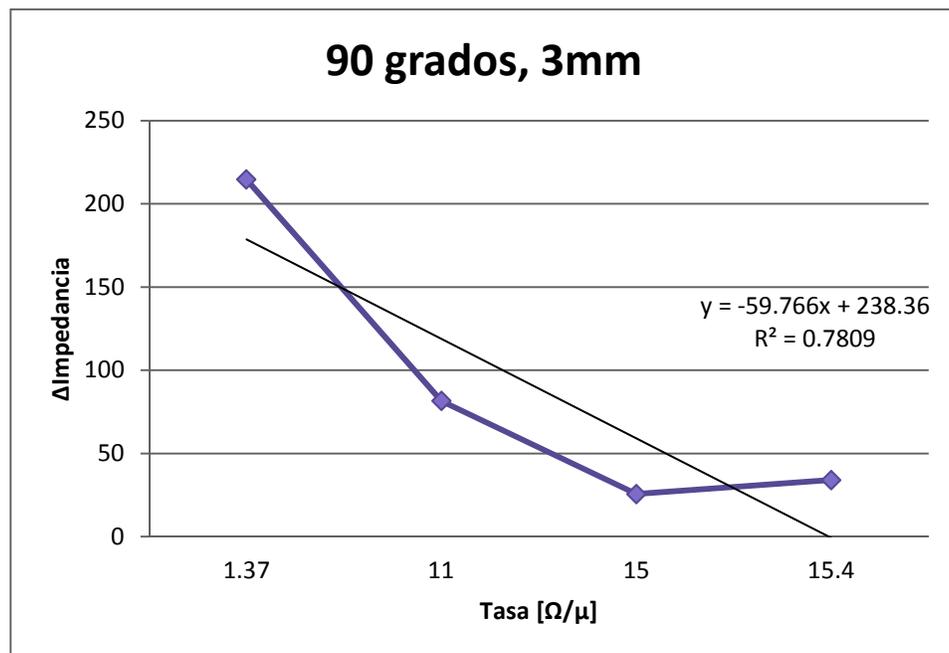


Figura 26. Resolución a 90 grados



Esta configuración parece tener un comportamiento poco lineal al colocar los electrodos en 90° , pese a que se encontraba a sólo 3 [mm] de distancia con respecto al actuador. Sin embargo, el comportamiento del monitoreo no es completamente lineal y parece ser menos eficiente a la configuración de 180° , los resultados obtenidos con respecto a la precisión y comportamiento en general de dicha configuración se mostrarán en el siguiente capítulo.



Capítulo V Diseño a detalle

La configuración con menor ruido y con mayor repetibilidad es la de 180° , como ya se mencionó en el capítulo previo, se usaron tres distintos montajes para esta configuración, esto se hizo para identificar si la distancia entre los electrodos de impedancia cambiaba de algún modo las mediciones obtenidas y la resolución.

Para identificar la distancia óptima entre los electrodos de impedancia y el actuador se necesitó realizar un monitoreo preciso del volumen dosificado y el cambio en la impedancia registrado como consecuencia. Para este propósito se usó un montaje experimental como el mostrado en la Figura 27.

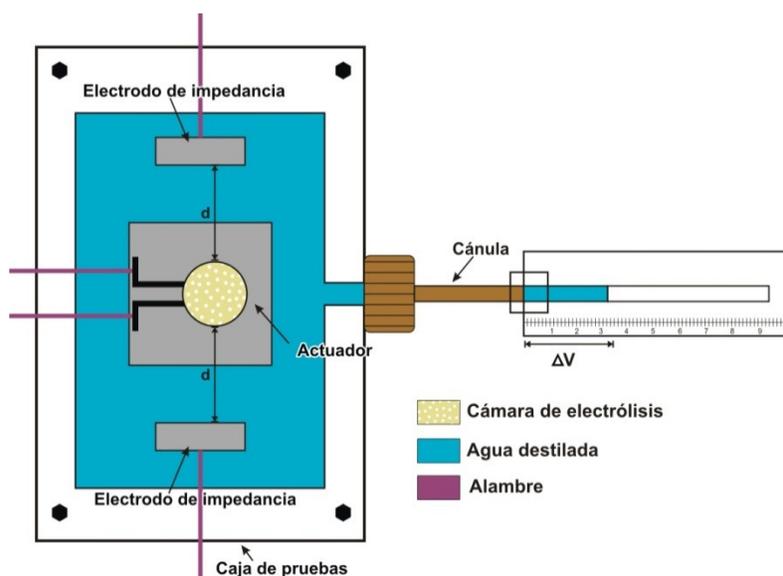


Figura 27. Monitoreo de la configuración a 180°

Para identificar el montaje óptimo el volumen se monitoreaba cuidadosamente. Se expulsaron distintos volúmenes a través de la cánula, esto se logró modificando el tiempo durante el cual se aplicaba la corriente de electrólisis para poder dosificar distintos volúmenes. Cada que se realizaba una nueva prueba se iba reduciendo el tiempo de modo que el volumen dosificado era menor que el anterior. Para este monitoreo, como se puede ver en la Figura 27, se usó una pipeta puesta sobre una regla de modo que se podía registrar el volumen exacto que se estaba expulsando de la caja de pruebas. Para este monitoreo se usaron dos pipetas: una de $50 \mu\text{l}$ en la que cada milímetro que avanzaba el frente del agua correspondía a $1.42 \mu\text{l}$ y una pipeta de $25 \mu\text{l}$ en la que cada milímetro corresponde a $0.27 \mu\text{l}$.

Todas las pruebas se hicieron con una corriente de electrólisis de 3 mA y una frecuencia de 5 KHz en el medidor LCR.



Se realizaron pruebas a tres distintas distancias (distancia d en la Figura 27): 3 [mm], 4[mm] y 5 [mm]. La mayor distancia correspondía por lo tanto a la distancia de 5 [mm] ya que debe poder estar contenido en el DDD empaquetado, una distancia mayor implica que no podría quedar empaquetado en el DDD de menor tamaño.

Cada distancia generaba un comportamiento ligeramente distinto; sin embargo, esas diferencias entre cada una de las configuraciones implicaban un cambio significativo en el comportamiento del sistema completo como consecuencia del cambio en la resolución y precisión de las lecturas obtenidas en cada una de ellas.

★ **d=5 [mm]**

Esta configuración demostró poder obtener lecturas con poca derivación pero no lineales del todo. Las lecturas obtenidas fueron lo suficientemente consistentes, lo que significa que entre cada prueba no se encontraban caídas o subidas significativas en la impedancia o la fase. Entre cada prueba el montaje completo se dejaba en reposo de modo que se generara la recombinación en el interior del acordeón y evitar que se rompa como consecuencia de una expansión excesiva.

Las lecturas de la magnitud de la impedancia y la fase fueron coherentes con el volumen que se estaba dosificando y el que permanecía dentro del reservorio.

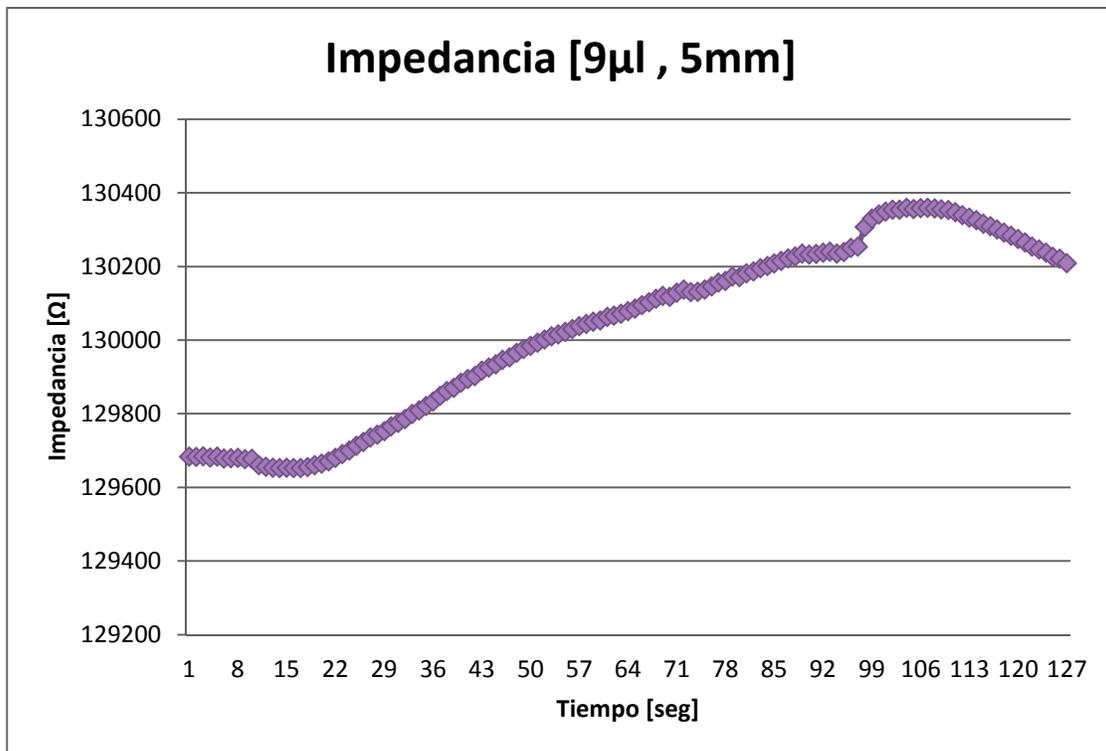


Figura 28. Gráfica de impedancia con distanciamiento de los electrodos de 5 [mm]



Para estas pruebas, los volúmenes dispensados se obtuvieron cambiando el tiempo de aplicación de la corriente de electrólisis, las mediciones de estos volúmenes se realizaron usando ya sea una pipeta de 25 [μl] o de 50 [μl] y una regla como ya se describió anteriormente.

El volumen mínimo que se pudo rastrear con esta configuración fue de 0.46 [μl].

★ **d=4 [mm]**

Esta configuración es estable y confiable, la resolución mejoró con respecto a la configuración de 5[mm]; se mostraron menores discrepancias entre una prueba y la siguiente. Las caídas y subidas fueron menores y no se mostraba un desfase significativo en las lecturas obtenidas entre cada prueba.

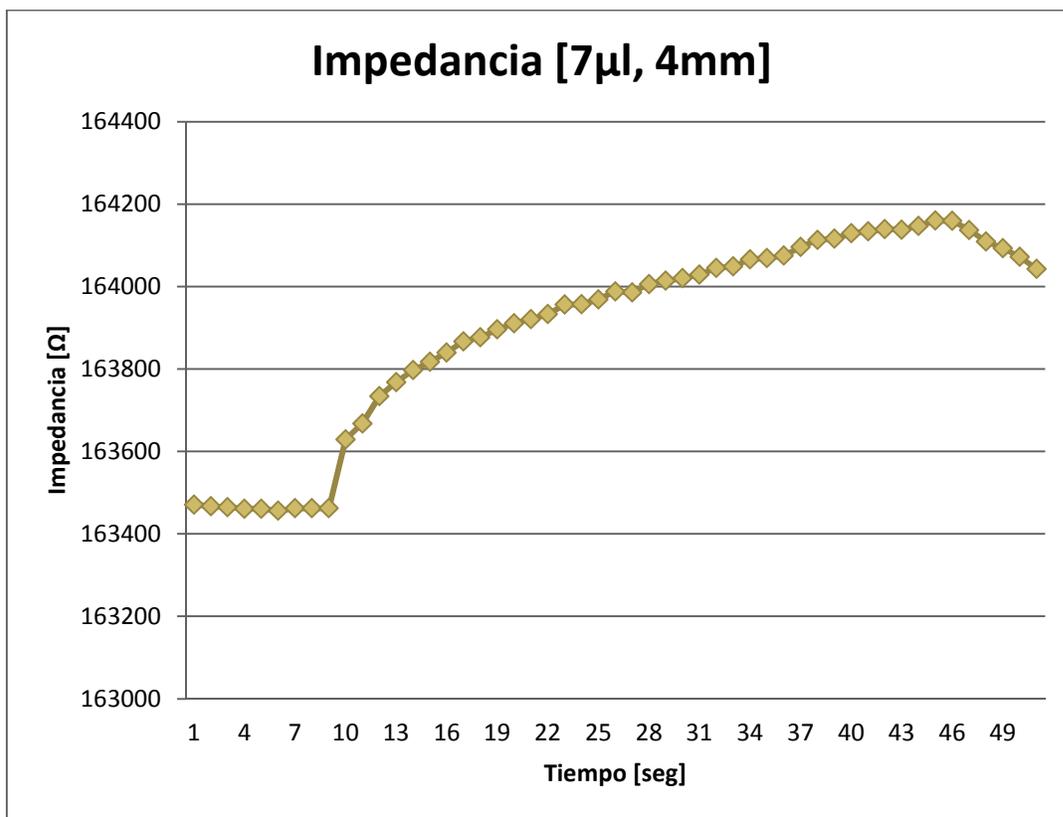


Figura 29. Grafica de impedancia con distanciamiento de los electrodos de 4[mm] Bombeo a partir de los 10 segundos

Con estas distancias, la resolución se mejoró y se podían rastrear cambios más pequeños en el volumen con facilidad.



★ d=3 [mm]

Finalmente, esta configuración fue la que tuvo la mejor resolución y estabilidad de las tres. Se podían rastrear volúmenes mucho menores en comparación con la configuración de 5 [mm]; el menor volumen que se pudo rastrear con esta configuración fue de 0.27 [μ l].

Todas las pruebas se realizaron bajo las mismas condiciones de operación y tiempo de prueba que se usaron para las demás configuraciones.

Los resultados no tuvieron altas y bajas significativas y los resultados obtenidos eran consistentes. La precisión y resolución fueron mejoradas. Este montaje parece ser lo suficientemente confiable para rastrear la dosificación del volumen así como para identificar problemas en el sistema como fugas, goteras, oclusiones y agujeros en el acordeón, por lo tanto se completo otro objetivo, no sólo monitorear el volumen dosificado sino también poder identificar los posibles problemas en el sistema completo y los procesos efectuados en él.

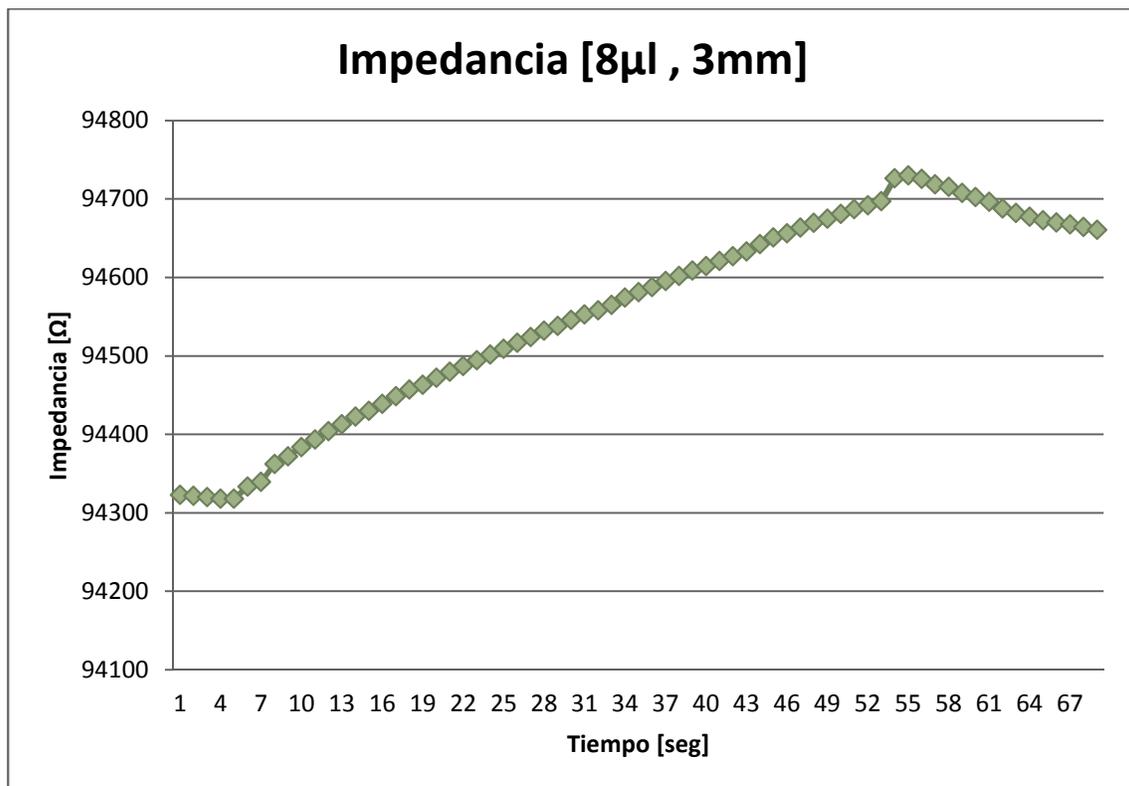


Figura 30. Gráfica con distanciamiento de 3[mm]

Para elegir la configuración más apropiada para nuestro sistema, fue necesario comparar la resolución y precisión de los tres montajes. Para poder hacer eso, se identificó el cambio en la impedancia asociado al cambio de volumen en cada prueba. Como ya conocemos el volumen exacto que fue expulsado en cada prueba y tenemos las lecturas de la impedancia obtenidas en el medidor LCR, luego se obtuvo una tasa en la cual se pudiera asociar directamente esas dos variables en términos de la resolución.



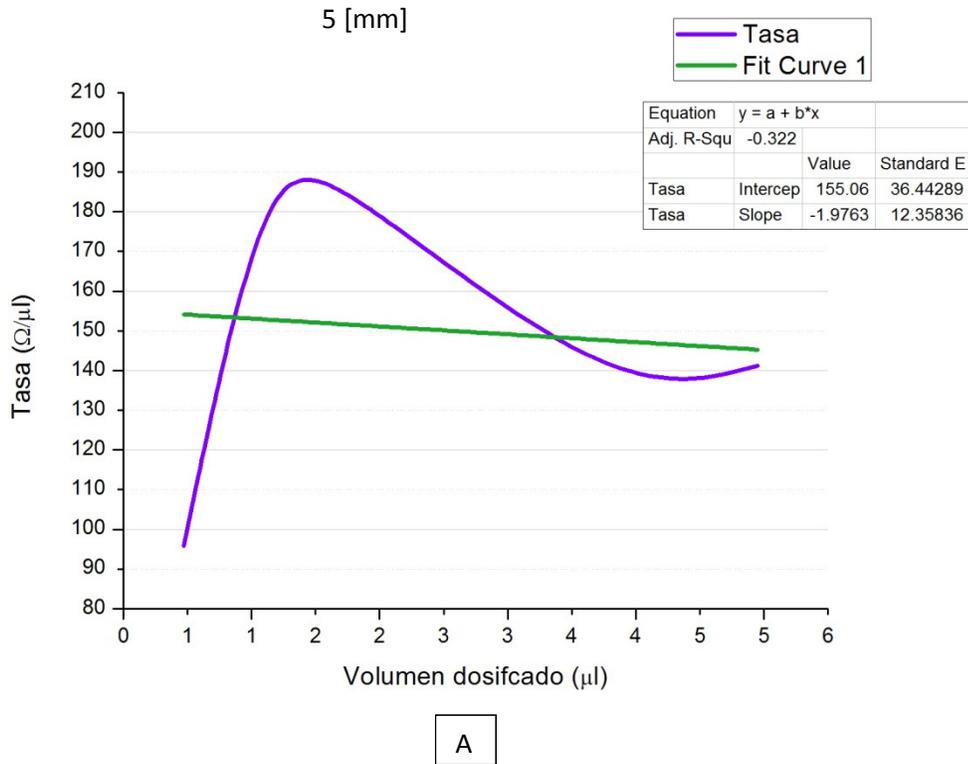
Esto se logró usando la siguiente fórmula:

$$Tasa \left[\frac{\Omega}{\mu l} \right] = \frac{\Delta Impedancia}{\Delta Volumen} = \frac{Impedancia_1 - Impedancia_0}{Volumen_1 - Volumen_0}$$

Después de obtener el cambio en el volumen y el cambio en la impedancia en cada prueba así como el cambio en la impedancia en términos del volumen dosificado, se graficaron esos datos para cada una de las configuraciones.

Después de realizar las gráficas correspondientes fue necesario hacer una regresión lineal para identificar la configuración óptima, esto se debe a que se busca que el comportamiento del actuador sea lineal y como consecuencia el cambio en el volumen y en la impedancia también lo son.

Como se puede observar en la Figura 31 la configuración que tiene un comportamiento prácticamente lineal es la configuración de 3 [mm], Figura 31 C, la configuración de 5 [mm] tiene por lo tanto poca linealidad Figura 31 A. Para poder obtener los mejores resultados y medidas confiables para el sistema completo de monitoreo se eligió por lo tanto el montaje de 3[mm]. Es evidente que la curva obtenida es muy cercana a la regresión lineal obtenida, tiene un coeficiente **R²** de 0.99 lo que garantiza que la curva obtenida es prácticamente lineal como ya se mencionó.



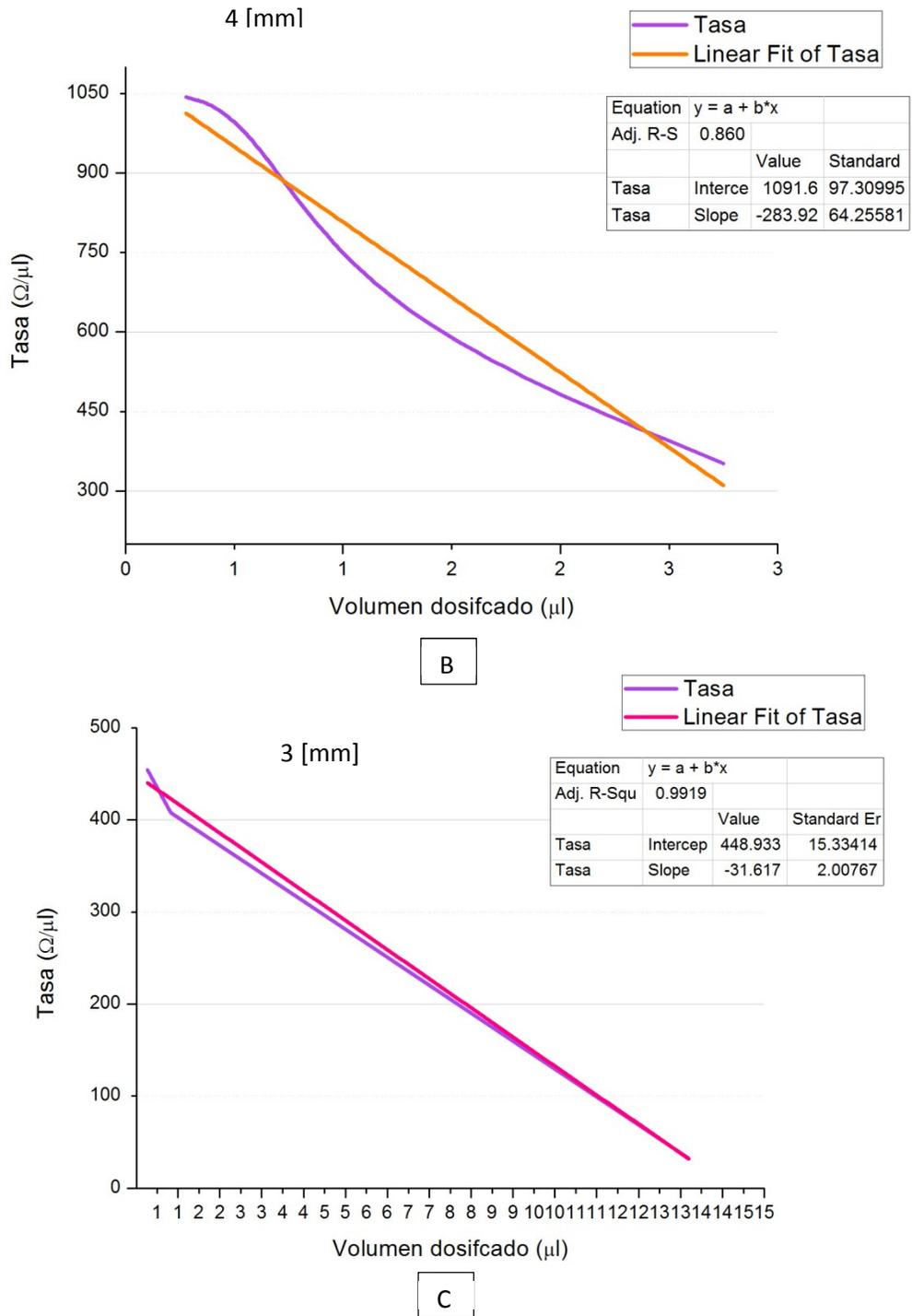


Figura 31. Gráficas de resoluciones para las distintas configuraciones

Para concluir, la mejor opción es la configuración de 3[mm], entre más cerca se esté del actuador, mejores serán las lecturas obtenidas. Esto puede ser una consecuencia de una menor distancia entre el acordeón y el electrodo, lo que implica que el electrodo registra el cambio al mismo tiempo que está ocurriendo el proceso de bombeo; por lo tanto, hay un cambio directo en la impedancia y el volumen que puede ser fácilmente rastreado por el área cercana al acordeón.



El menor volumen rastreado fue 0.277 [μl] y la resolución correspondiente en dicho punto es de 454.512 [Ω/μl] (se obtiene dividiendo el cambio en la impedancia obtenido entre el volumen dosificado). Sin embargo aún puede mejorarse y necesita ser ajustado al volumen del DDD empaquetado. La resolución completa del sistema está entonces definida por la pendiente de la recta obtenida en la regresión lineal, para esta configuración de 3[mm] corresponde por lo tanto a 31.617 [Ω/μl].

La distancia de 3[mm] entre los electrodos y el acordeón permiten el correcto empaquetamiento del DDD con los electrodos en el interior sin la necesidad de realizar ninguna modificación adicional o cambios al empaquetamiento mismo.

El DDD empaquetado se vería como en las siguientes figuras:

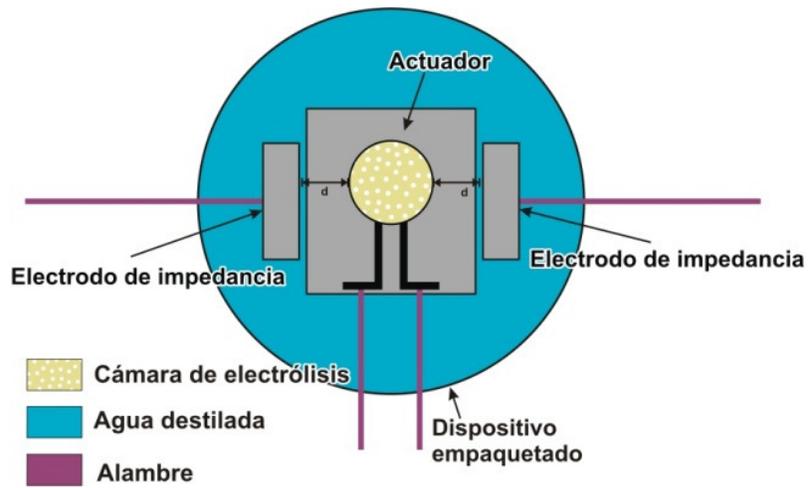


Figura 32. DDD empaquetado, esquemático

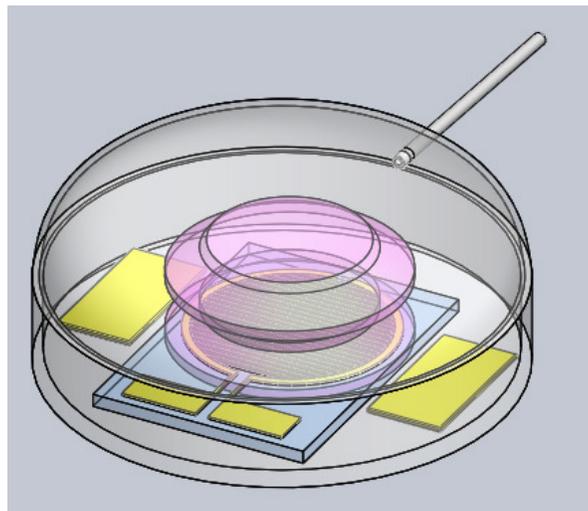


Figura 33. DDD empaquetado



Los electrodos, como ya se mencionó anteriormente, están hechos de platino sobre un sustrato de vidrio, se cubrieron con Nafion para mejorar su desempeño. Estos electrodos han sido usados y no mostraron deposición en la superficie o efecto alguno sobre la solución, esto satisface las condiciones esenciales mencionadas en el capítulo correspondiente a las especificaciones. Esto es extremadamente importante ya que el tratamiento y su eficacia dependen en gran medida de la composición y dosis del medicamento, de modo que modificar sus propiedades ocasionaría modificar la efectividad del tratamiento e inclusive poner en riesgo al paciente.

Los electrodos son pequeños rectángulos de 2.5 [mm] de ancho por 4 [mm] de largo. Se fijaron alambres de cobre-níquel usando primero Epóxica conductiva que fue curada en el horno a 120 °F por 15 minutos. Después se aplicó Epóxica marina sobre la Epóxica conductiva y sobre cualquier alambre descubierto y se dejó curar a temperatura ambiente por 24 horas.

Después de fijar los alambres, se probaron los electrodos para verificar la conductividad e identificar algún problema de continuidad, se limpió también la superficie usando acetona y agua destilada.

Una vez que el actuador es fijado al DDD y se miden las distancias correspondientes para fijar los electrodos, éstos se fijan a la base del DDD y se dejan curar por 24 horas a temperatura ambiente, se cierra el DDD y se sella, posteriormente se llena a través del punto de reabastecimiento usando una jeringa. Una vez empaquetado el DDD se pretende que éste permanezca sellado a menos que tenga una fuga o se identifique algún otro problema y exista la necesidad de corregirlo o repararlo.

Durante las pruebas realizadas en la caja, era necesario revisar constantemente el acordeón y verificar que no hubieran agujeros en él; esto podría cambiar el monitoreo completo ya que las burbujas de aire escaparían de la cámara de electrólisis y se combinarían con el agua destilada en el reservorio comprometiendo la prueba en su totalidad. En varias ocasiones se obtuvieron resultados extraños y poco consistentes, esto fue a consecuencia de un agujero en las convoluciones del acordeón, este fenómeno no es fácilmente identificable ya que las burbujas que emergen del interior del acordeón son muy pequeñas y es muy complicado verlas claramente a simple vista. Además, se mezclan rápidamente con la burbuja de aire generada por el volumen expulsado del reservorio a través de la cánula como se muestra en la Figura 34.



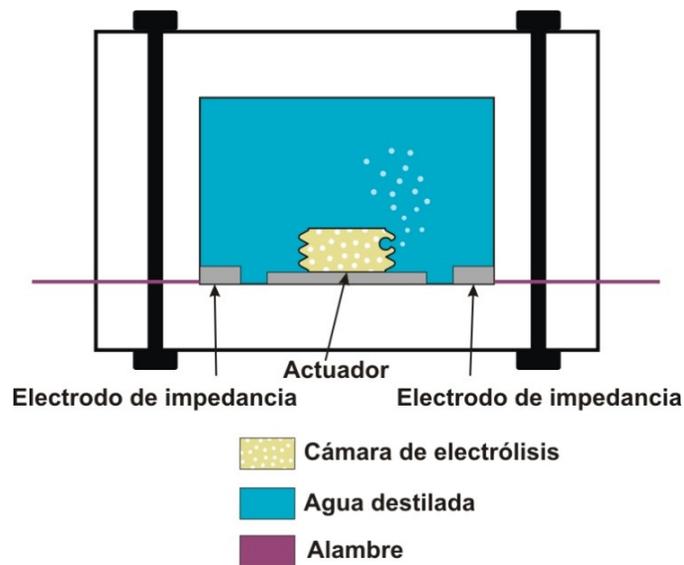


Figura 34. Acordeón con un agujero

Ya que es importante comprobar el desempeño adecuado del acordeón para asegurarse de que no hay hoyos que podrían afectar el bombeo y el monitoreo, se propuso una alternativa.

Es posible identificar si hay algún agujero en el acordeón usando los mismos electrodos de impedancia con una ligera modificación en el proceso de medición.

Para poder averiguar si hay algún hoyo se usó el montaje mostrado en la Figura 35.

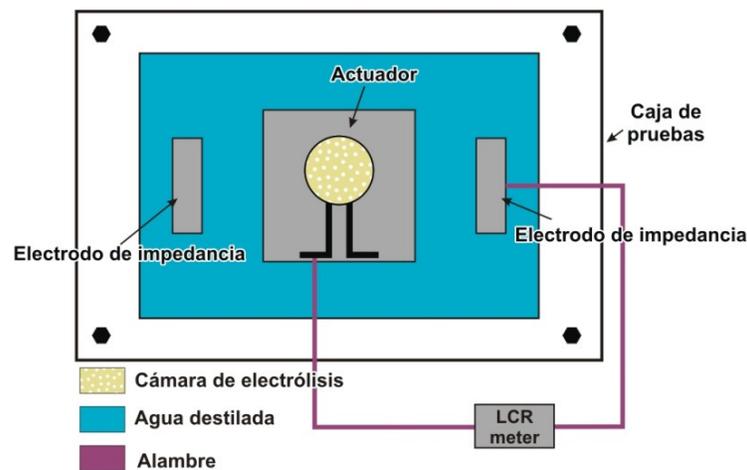


Figura 35. Montaje usado para detectar agujeros

En vez de conectar los dos electrodos de impedancia al medidor LCR y conectar los electrodos de electrólisis a la Keithley y aplicar corriente, se toma un electrodo de impedancia y uno de electrólisis y se conectan al medidor LCR, de este modo se puede identificar fácilmente si el acordeón tiene o no agujeros.



Con este fin se realizó un barrido de frecuencias, en realidad se necesitan dos barridos: uno para el acordeón nuevo, sin ningún agujero y otro para uno que tenga un agujero en él. Es importante recordar que el sistema completo se comporta como un circuito de Randle, y como ya se ha mencionado anteriormente, a una cierta frecuencia el capacitor se comporta como una compuerta y los efectos capacitivos son eliminados de modo que sólo permanecen los efectos resistivos y puede identificarse fácilmente la magnitud y la fase de la impedancia. La frecuencia a la que más se aproxime la fase a los 0° es la frecuencia que debe ser usada para identificar los agujeros o ruptura de los acordeones.

Las gráficas siguientes muestran el barrido de frecuencias del circuito de Randle para ambos, un acordeón intacto y otro con un agujero en él. Es evidente el cambio en la frecuencia como resultado del agujero en el acordeón, de este modo podemos identificar fácilmente si el bombeo se encuentra en condiciones óptimas o identificar algún problema relacionado al bombeo que pudiera interferir con el proceso de dosificación o con el sistema de monitoreo.

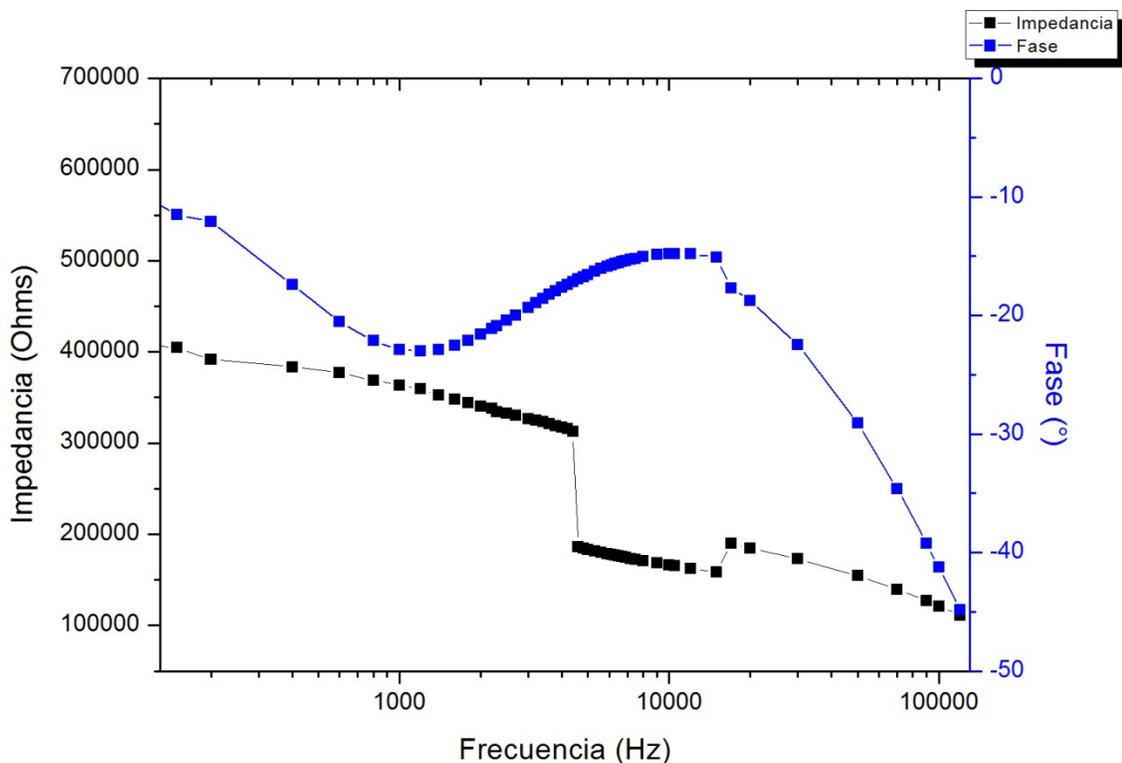


Figura 36. Barrido de frecuencia para acordeón completo



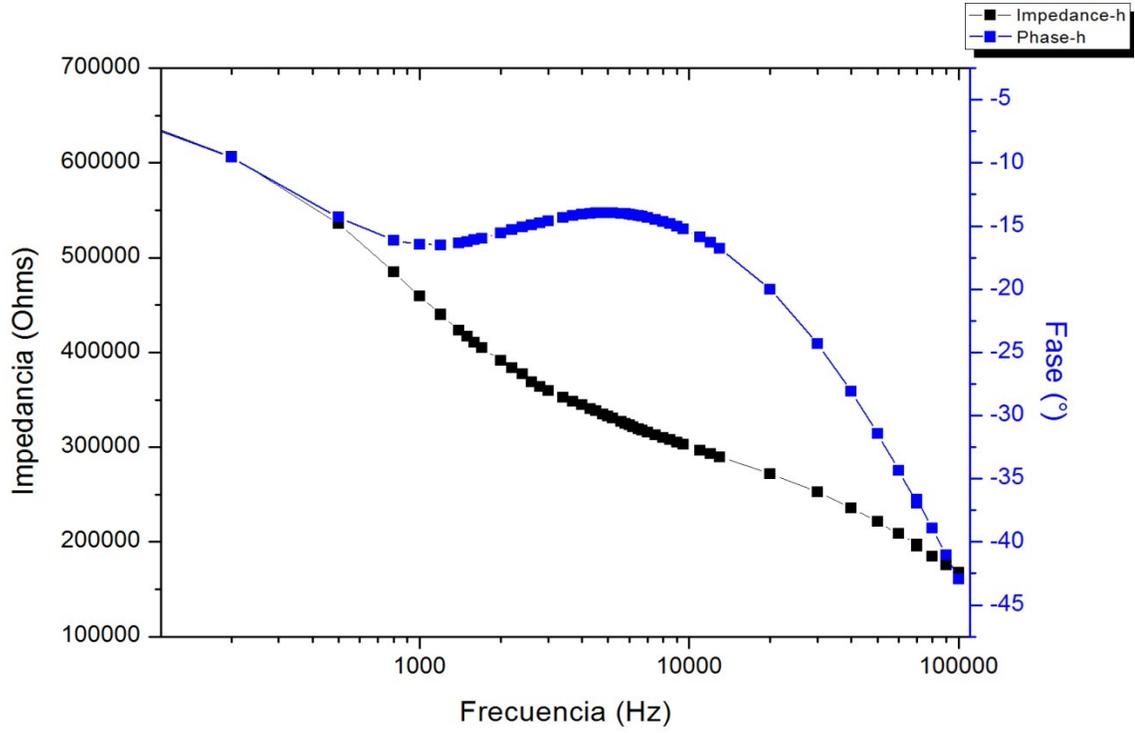


Figura 37. Barrido de frecuencias para acordeón con un agujero

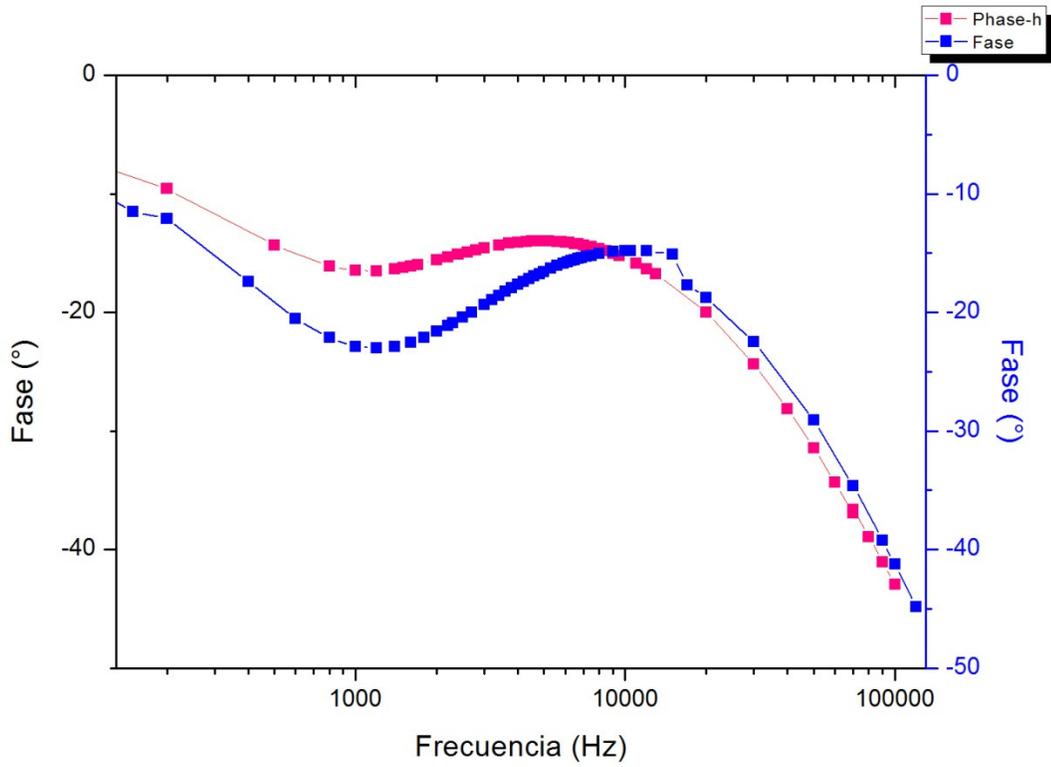


Figura 38. Comparativa de las fases con y sin agujero



Se puede observar claramente en las gráficas el cambio en el barrido de frecuencias producido por la existencia de un agujero en el acordeón. Por lo tanto, si se realiza este barrido se puede identificar fácilmente si el acordeón se encuentra en buenas condiciones y si puede ser usado.

Además, también es posible que el acordeón tenga una cierta permeabilidad y que de hecho esta permeabilidad modifique el circuito de Randle original de modo que en vez de tener las resistencias y capacitores de los electrodos así como la resistencia de la solución se tenga un capacitor adicional formado por las propiedades capacitivas del acordeón, este circuito de Randle modificado puede observarse en la Figura 37. Para poder identificar estos efectos capacitivos en el circuito de Randle se hace un barrido de frecuencia para identificar la frecuencia óptima a la que el capacitor asociado al acordeón se comporta como una compuerta y por lo tanto los efectos capacitivos pueden ser despreciados.

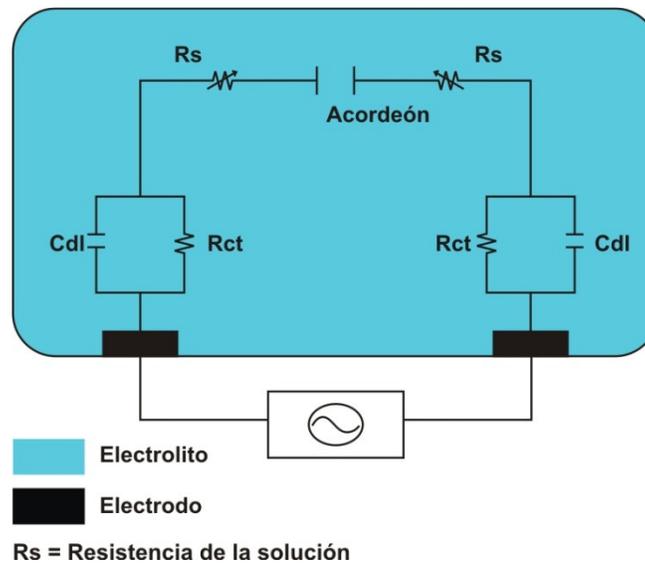


Figura 39. Circuito de Randle modificado

En conclusión, esta configuración no es ideal solamente para el sistema de monitoreo, sino que también permite identificar agujeros o rasgaduras en el acordeón. Aún más, es una forma de identificar problemas relacionados con la permeabilidad que pudiesen interferir con el desempeño adecuado del DDD.



Capítulo VI Caracterización

Ya que se eligió la correcta configuración es necesario caracterizarla y ajustarla a los requerimientos del DDD y sus aplicaciones.

Una vez que el DDD está completamente empaquetado (actuador, sistema de monitoreo, cánula, etc.) y sellado, se llena con agua destilada a través del punto de reabastecimiento y se verifica que no tenga ninguna fuga u obstrucciones de la cánula debido a la aplicación de la epóxica.

Cuando se ha realizado el empaquetamiento y revisión externa, es importante cerciorarse de que no hay agujeros en el acordeón usando los electrodos de impedancia y el electrodo de electrólisis como ya se explicó en el capítulo anterior.

Si no se encuentra ningún agujero o rasgadura en el acordeón entonces se realiza otro barrido de frecuencias para ajustarla al volumen contenido en el reservorio y poder eliminar los efectos capacitivos eligiendo la frecuencia adecuada para las lecturas.

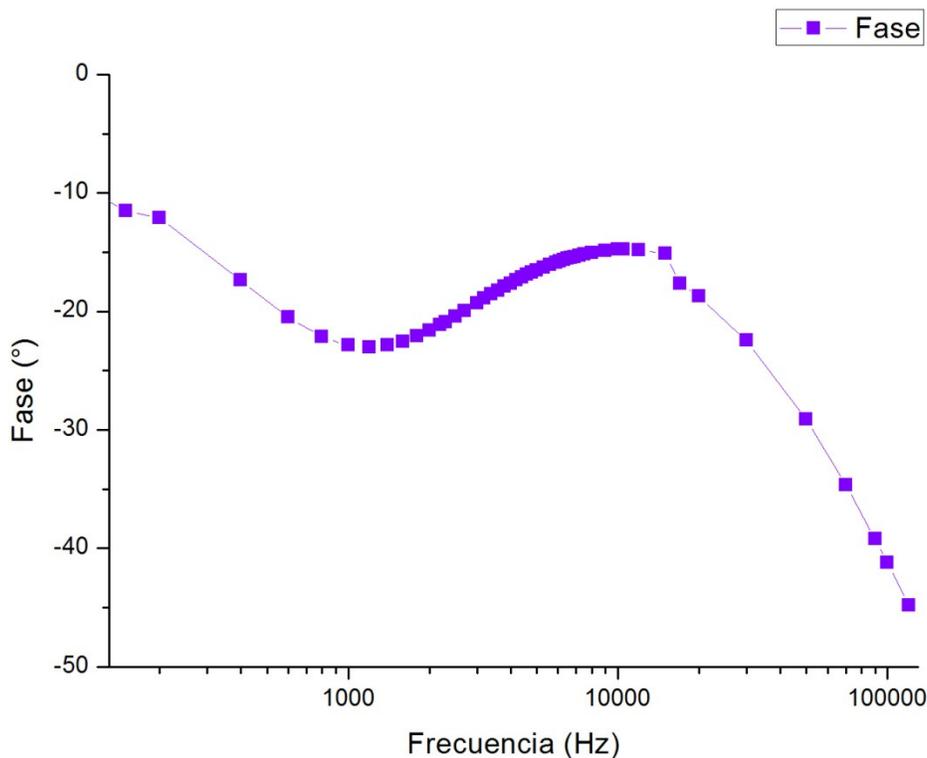


Figura 40. Barrido para el DDD

Este barrido se realiza usando únicamente los electrodos de impedancia ya que queremos averiguar cual es la frecuencia adecuada para medir la resistencia de la solución. Se puede ver en



Figura 40 que la frecuencia que más acerca la fase a cero es de 15 [Khz], esto significa que es la frecuencia que debe ser usada para calibrar el sistema de monitoreo de dosis.

Esta frecuencia de 15 [Khz] será por lo tanto la frecuencia de operación usada para el medidor LCR tanto para la calibración como para la operación normal del DDD.

Para el resto de la calibración se usó un montaje como el mostrado en la Figura 39.

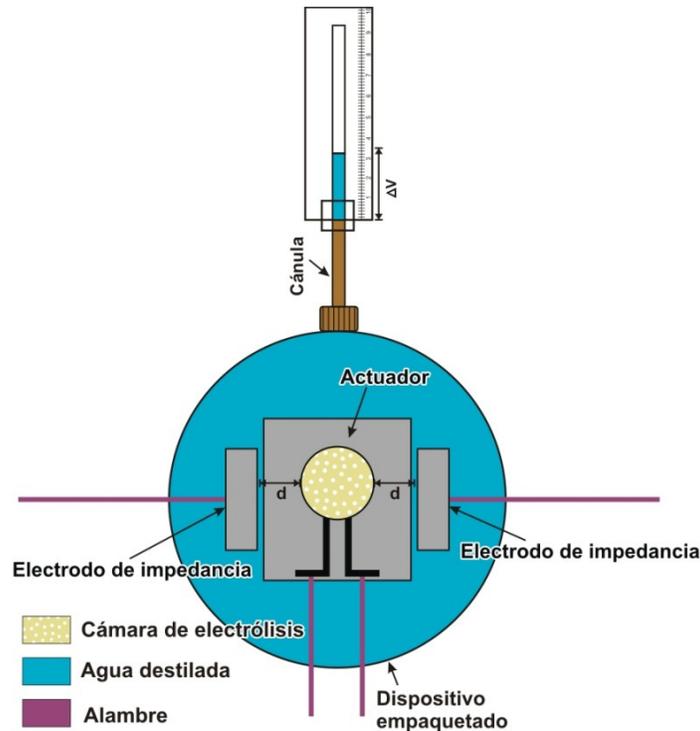


Figura 41. Montaje para la calibración del DDD

Una pipeta de 50 [μl] fue usada para medir el volumen dosificado a través de la cánula.

Para poder calibrar este sistema de monitoreo de dosis se realizaron varias pruebas bajo las mismas condiciones de operación. Se aplicó una corriente de 3 [mA] durante un minutos; la magnitud y fase de la impedancia fueron registradas todo el tiempo. Después de cada prueba se tuvo un periodo de recombinación, esto significa que todo el DDD estuvo en reposo por un periodo de entre 30 y 40 minutos para permitir la recombinación completa dentro de la cámara de electrólisis. En cada prueba los resultados fueron observados para verificar la coherencia y estabilidad así como identificar posibles fugas.

Algunos resultados obtenidos (para la magnitud) pueden observarse en las siguientes gráficas:



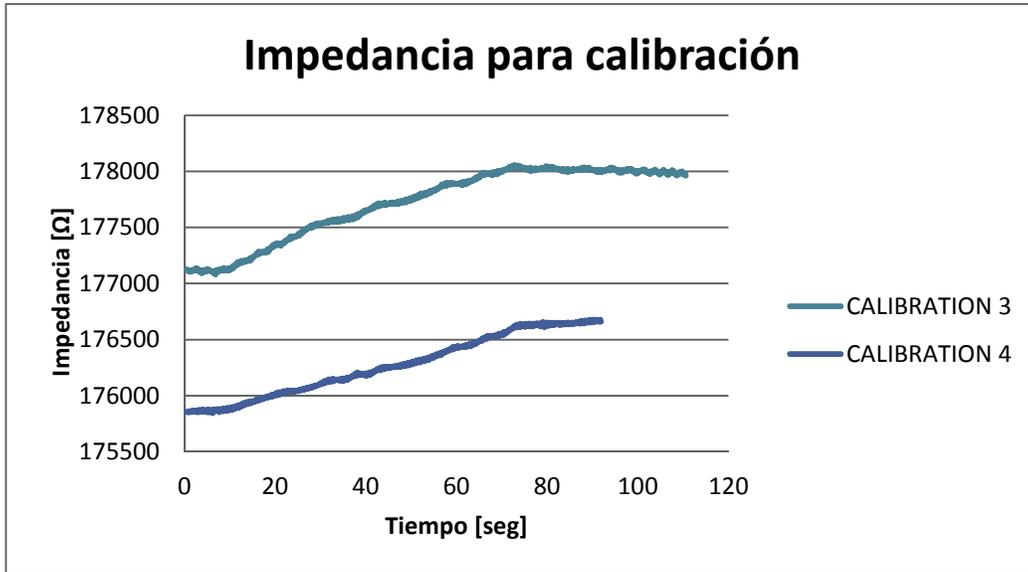


Figura 42. Algunas Curvas de impedancia para la calibración

Después de obtener las lecturas de la impedancia es importante verificar la consistencia de los datos y revisar que los valores obtenidos sean similares entre sí y estables, si cumplen con estas características se obtiene un promedio de los datos obtenidos en las distintas pruebas y se obtiene una gráfica de estos datos promedio.

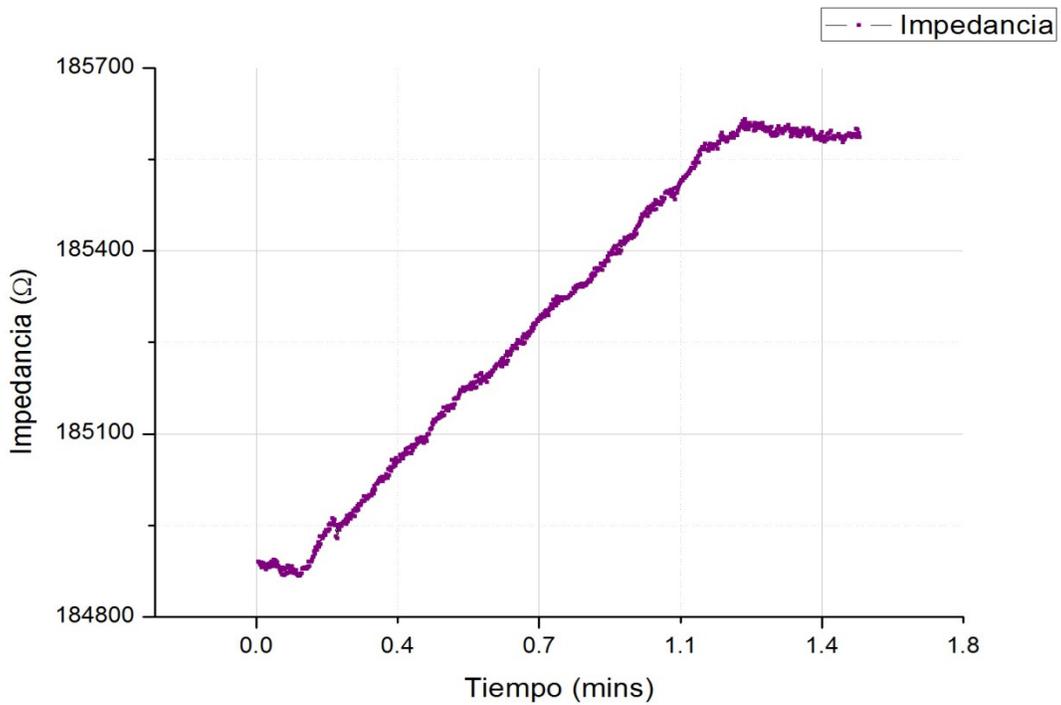


Figura 43. Gráfica de impedancia promedio



El siguiente paso es calcular el flujo; éste se obtiene usando la siguiente fórmula:

$$flujo = \frac{Volumen\ dosificado\ [\mu l]}{Tiempo\ [s]}$$

Ya que se ha calculado el flujo se normaliza tanto los datos promedios como la curva, esto se logra tomando el último valor de la impedancia obtenido en las lecturas y dividiendo el resto de los datos por esta cantidad. Esta normalización generará un grupo de datos en donde el valor más alto es de 1 y el resto tendrán que ser menores.

Se graficaron los datos normalizados y se puede observar la gráfica en la Figura 43.

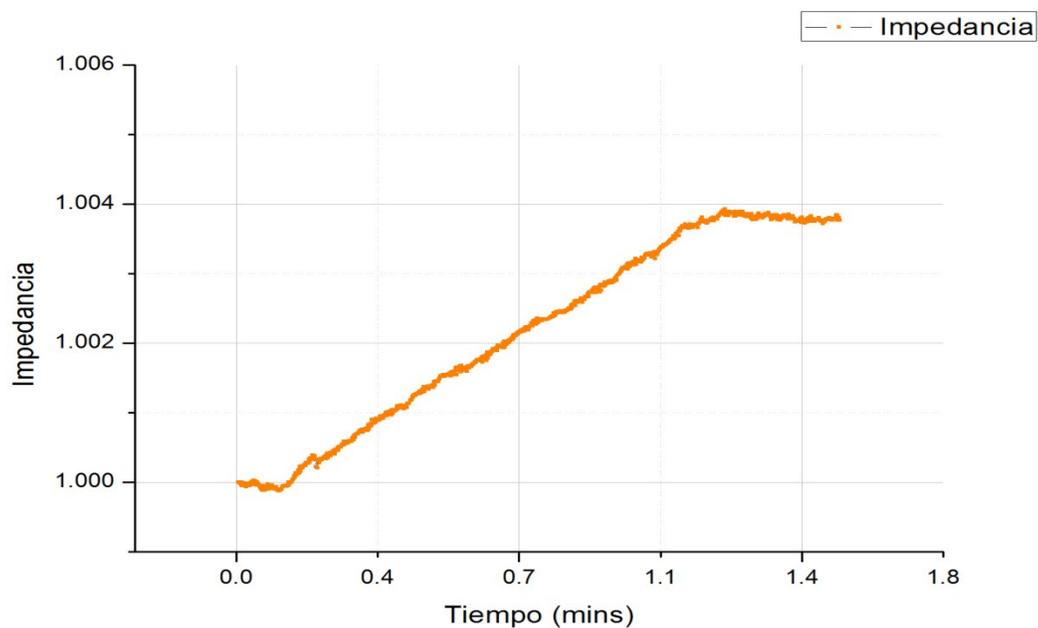


Figura 44. Gráfica de impedancia normalizada

Ya teniendo esas dos gráficas, la normalizada y la de datos reales, se realiza una regresión lineal para obtener la curva de calibración. Esta curva es la que indicará el comportamiento ideal de la dosificación de drogas y será usada en LabVIEW para calibrar la interfaz y ayudar a controlar la dosificación.



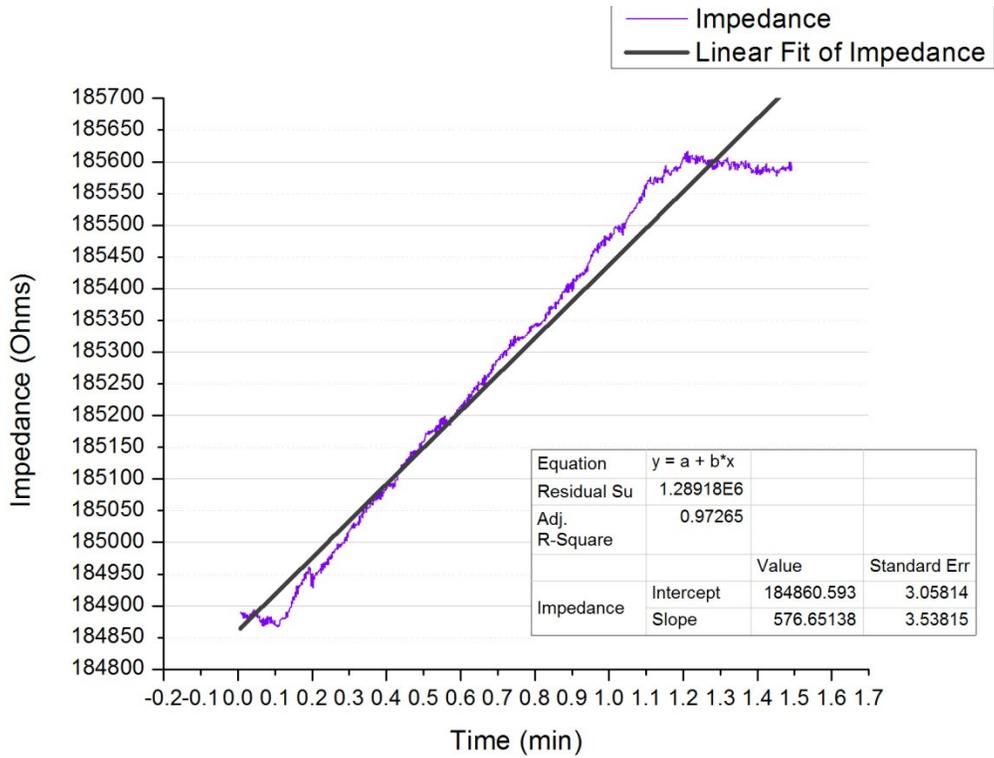


Figura 45. Curva de calibración

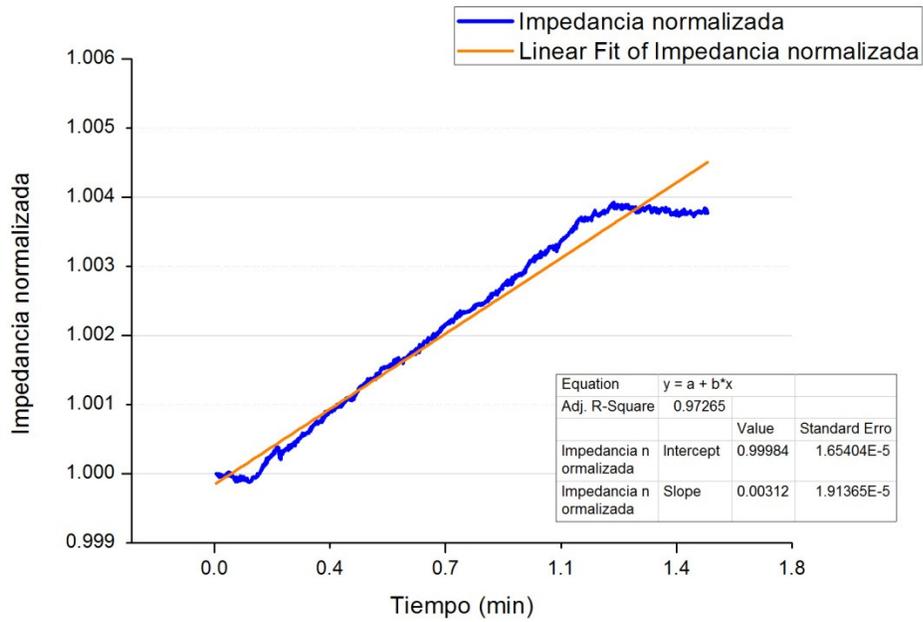


Figura 46. Curva de calibración normalizada



La curva normalizada es la que se usará en el programa de LabVIEW, dicha curva obtenida corresponde a la siguiente ecuación:

$$\text{Impedancia} = 0.0031(t[\text{min}]) + 0.9998$$

Se puede observar en la grafica que la curva real es casi idéntica a la curva de la regresión obtenida, el coeficiente $R^2=0.9727$ indica que tan cercana está la regresión lineal a la curva real obtenida durante las pruebas.

Una vez que se tiene el flujo y la curva de calibración se añaden al programa de LabVIEW. Este programa permite visualizar en tiempo real los datos obtenidos del sistema de monitoreo de dosis, esto despliega la magnitud y fase obtenidas durante las pruebas y las grafica en la interfaz. Después de correr las pruebas y detener el programa, se guarda la información en archivos de Excel. Cuando se quiere dosificar un cierto volumen, se elige el volumen deseado y el programa de LabVIEW enciende y apaga la fuente de poder y el medidor de LCR, es necesario especificar las condiciones de operación. Para este DDD se aplica una corriente de 3 (mA) y se usa una frecuencia de 15 (KHz) que se obtuvo durante los barridos de frecuencia. La curva de calibración se encuentra ya en el programa de modo que el flujo y el volumen dosificado deben ser confiables y estables.



Conclusiones

En lo que respecta al sistema de monitoreo de dosis, es importante mencionar que se logró cumplir con el objetivo principal que era el proponer y diseñar un sistema seguro, confiable y útil para el monitoreo de drogas en el DD. El sistema propuesto satisface tanto las especificaciones como los requerimientos señalados en este trabajo de tesis.

Además, el sistema demostró ser lo suficientemente estable y confiable para las aplicaciones, la resolución y precisión son satisfactorias ya que pueden rastrear volúmenes considerablemente pequeños con gran precisión y con problemas menores.

Al empaquetar el DDD con el sistema de monitoreo, no se encontraron mayores problemas y la verificación del ensamble es muy sencilla.

Además del principal objetivo, se pudo observar que este sistema de monitoreo es también efectivo para identificar el estado en el que se encuentra el acordeón, ya que como vimos se puede identificar con este sistema de monitoreo si se encuentra en óptimas condiciones o si ya se ha dañado y es necesario reemplazarlo o incluso identificar problemas asociados a la permeabilidad del material usado. Esta aplicación no había sido pensada inicialmente, sin embargo se logró en el transcurso del proyecto y resultó bastante útil.

Es importante mencionar que aún falta implementar el sistema de control, ya que se cuenta con las curvas de calibración es bastante fácil elaborar el control, dicho control se efectuaría inicialmente en LabVIEW y posteriormente se tendría que idear de modo que se implante. También se deben realizar curvas de calibración para cada uno de los fluidos que se pretendan poner en el reservorio, esto debido a que como ya se vio la impedancia depende directamente del material que se esté usando.

Personalmente, aprendí mucho realizando este proyecto, disfruté la experiencia en general ya que como se ha mencionado este proyecto se realizó en la Universidad del Sur de California a cargo de la Dra. Ellis Meng, gracias a su apoyo y al de todos los estudiantes de posgrado pude aprender y comprender mucho relacionado a los BioMEMS en general, tanto desde la fabricación, caracterización y demás aspectos relacionados a éstos, así como la importancia de la aplicación biomédica de la ingeniería para beneficio de la medicina.



Bibliografía

Polla, D.L. "BioMEMS applications in medicine" *Micromechatronics and Human Science*, 2001.

Steven S. Saliterman "Fundamentals of BioMEMS and Medical Devices" pp. 234

B. Bruguerolle and G. Labrecque, "Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, pp. 883-895, 2007.

L. Peppas-Brannon, "Recent advances on the use of biodegradable micro particles and nanoparticles in controlled drug delivery," *Int J. Pharm.*, vol 116, pp. 1-9, 1995.

R. Sheybajni, H.Grensler and E. Meng "Rapid ad repeated bolus delivery enabled by high efficiency electrochemical bellows actuators"

R. Sheybani, C. Gutierrez, J.TW, Kuo and E. Meng, "a parylene Bellows electrochemical actuator", *J. Microelectromech. Syst.* 19, pp.215-228. 210

<http://www.keithley.com/products/dcac/currentsource/broadpurpose/?mn=2400>

C. Gutierrez, R.Sheybani and E. Meng "Electrochemically-based dose measurement for closed loop drug delivery applications" *Transducers'11*, Beijing, China, June 5-9, 2011

A.M Johnson, D.R Sadoway, M.J Cima and R. Langer "Design and testing of an Impedance-based sensor for monitoring drug delivery," *J. Electrohem. Soc.*, vol 152, pp. H6-H11, 2005.

D. Erickson and D. Li "Integrated microfluidic devices," *Analytica Chimica Acta*, vol. 507, pp. 11-26, 2004.

