

Microsisteme pentru aplicatii medicale

NUME: IGNAT GEORGE-COSMIN

GRUPA: 56RC

Cuprins.....	1
1. Introducere.....	2
2. Sisteme de diagnosticare.....	3
2.1. Structura.....	3
2.2. Functionare.....	4
2.3. Aplicatie.....	4
2.4. Asigurarea biocompatibilitatii.....	6
3. Sisteme de livrare a medicamentelor.....	6
3.1. Structura.....	6
3.2. Functionare.....	6
3.3. Aplicatie.....	7
3.4. Asigurarea biocompatibilitatii.....	7
4. Inginerie tisulara.....	8
4.1. Structura.....	8
4.2. Functionare.....	8
4.3. Aplicatie.....	9
4.4. Asigurarea biocompatibilitatii.....	9
5. Chirurgie Minim Invaziva.....	9
5.1. Structura.....	9
5.2. Functionare.....	10
5.3. Aplicatie.....	10
5.4. Asigurarea biocompatibilitatii.....	11
6. Concluzii.....	11
7. Bibliografie.....	11

1. Introducere

Medicina și biologia sunt domenii promițătoare, dar provocatoare pentru micromecanica și tehnologiile micro-sistemelor (MST). Instrumentația biomedicală a crescut rapid în ultimul deceniu datorită cererii pentru îngrijire medicală de înaltă calitate în țările dezvoltate și a noilor tehnologii. Calitatea înaltă include prevenția, acuratețea, repetabilitatea și minimizarea intruziunii, menținând în același timp eficiența costurilor pentru sistemul de sănătate.

MST și micromecatronica oferă soluții tehnice pentru miniaturizarea dispozitivelor, îmbunătățirea performanței, reducerea costurilor și creșterea fiabilității. Cu toate acestea, provocări precum compatibilitatea materialelor, pericolul electric, alimentarea cu energie, disiparea căldurii și stabilitatea dispozitivului trebuie abordate.

Numărul dispozitivelor bazate pe microscopie (MST) pentru aplicații medicale a crescut semnificativ, făcând dificilă furnizarea unei recenzii epuizante. Clasificarea dispozitivelor MST se bazează acum pe timpul necesar pentru a dezvolta un dispozitiv pentru utilizare clinică, mai degrabă decât pe complexitatea dezvoltării. Acest timp poate depinde de factori externi precum tipul de piață, interesul industrial și necesitatea unei soluții tehnologice specifice. Complexitatea micro-dispozitivului depinde, de asemenea, de interacțiunea sa cu mediul biologic și de cerințele aplicației.

Figura 1 ilustrează o clasificare pe cinci ani a microsistemelor biometrice, evidențiind tehnologiile și componentele necesare pentru fiecare clasă de dispozitive, ca o foaie de parcurs pentru dezvoltarea viitoare.

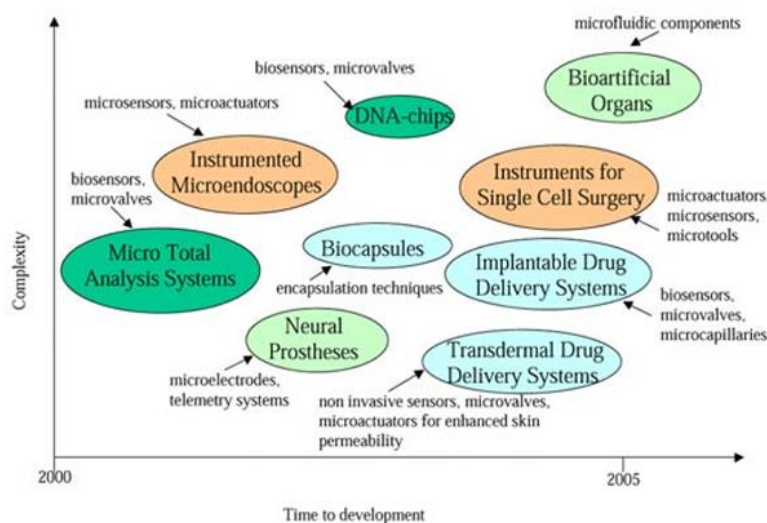


Figura 1. Clasificarea microsistemelor biometrice.

Microsistemele în medicină și biologie sunt clasificate în patru domenii: diagnostice, livrarea medicamentelor, proteze neuronale și inginerie tisulară, și chirurgie minim invazivă (MIS). Aceste aplicații reprezintă probleme tehnice, subiecte de cercetare și oportunități oferite de MST în domeniul biomedical. Autorii clasifică fiecare clasă de micro-dispozitive biometrice în funcție de complexitate și timpul de dezvoltare. Au analizat dezvoltarea produselor și fabricarea în volum pentru produsele biomedicale de succes și au identificat clasele cheie pentru cercetare, aplicare clinică și exploatare industrială în următorii cinci ani.

Această secțiune detaliază caracteristicile diferitelor clase de micro-dispozitive și poziția lor în planul complexitate versus timp de dezvoltare.

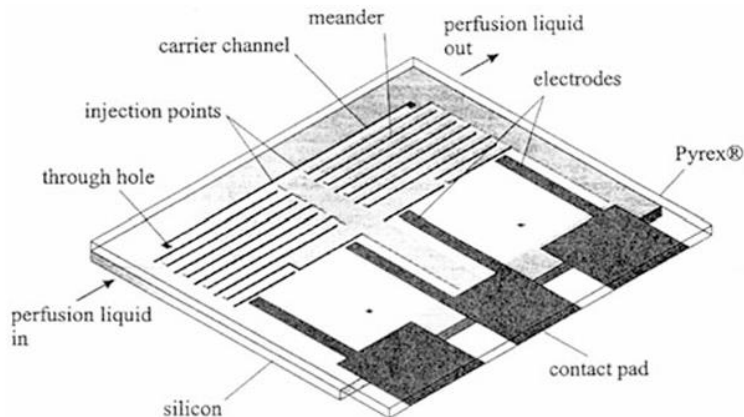


Figura 2. Diagrama schematică a două pompe micromecanizate și sisteme de dozare.

2. Sisteme de diagnosticare

2.1. Structura

Pregătirea și analiza îmbunătățită a probelor pentru analiza sângelui și a altor fluide corporale ar putea duce la dezvoltarea instrumentelor miniaturizate și integrate. Cu toate acestea, acest lucru necesită depășirea problemelor teoretice și tehnologice în microfluidică, micromecanizare, microchimie și biosenzori. Proiectarea și fabricarea componentelor fluidice miniaturizate necesită noi metode și criterii pentru a lua în considerare efectele de scalare. Soluțiile includ laminarea, multiple jeturi, amestecarea alternativă și bulele care acționează ca pompe și valve.

Micropompele cu supape de reținere mecanice se confruntă cu probleme de uzură și oboseală din cauza pieselor fragile. „Pompele fără supape” folosesc diferențele de rezistență la flux datorate dependenței vâscozității lichidului de temperatură. O pompă electrochimică microfabricată, realizată de Institutul de Cercetare MESA, poate manipula cantități precise de lichid în nanolitri și se integrează ușor în sistemele miniaturizate de analiză chimică.

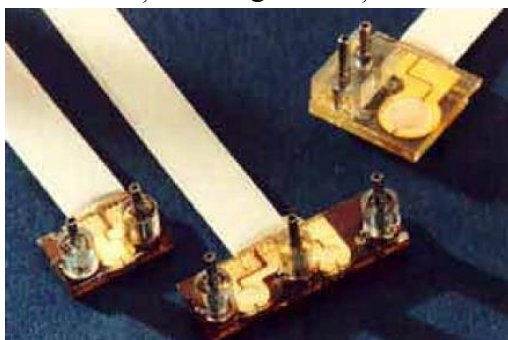


Figura 3. Exemple de prototipuri de micropompe dezvoltate la Universitatea din Karlsruhe.

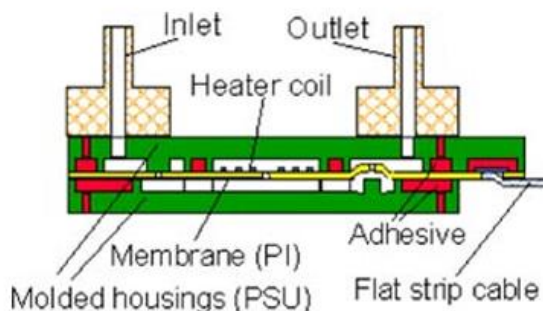


Figura 4. Diagrama schematică a unei micropompe.

Universitatea din California, Berkeley, a dezvoltat dispozitive microfluidice ultrasonice capabile să pompeze, amestece, filtreze și manipuleze gaze, lichide, celule și bacterii.

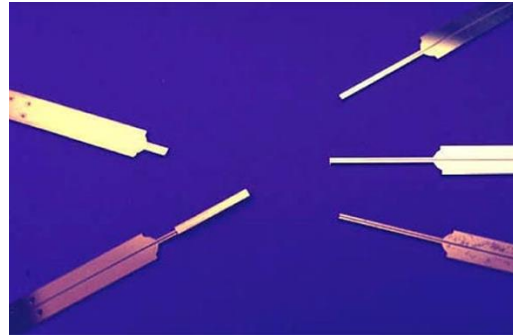
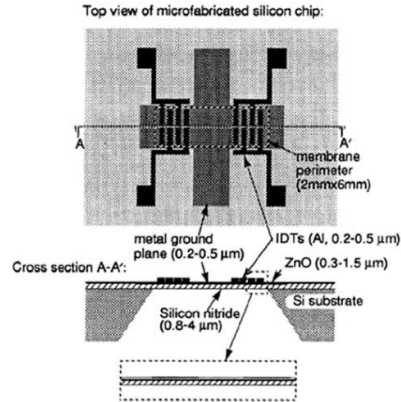


Figura 5. Diagrame schematice ale unui dispozitiv cu undă de plăcută de flexură ultrasonică.
Figura 6. Ace ultrasonice microprelucrate.

2.2. Functionare

Dispozitivele microfluidice cu flux continuu se confruntă cu limitări de design, dificultăți în eliminarea bulelor de aer și volume mari de fluid mort. Dispozitivele cu flux discret au fost dezvoltate pentru a aborda aceste probleme.

Dispozitivele miniaturizate îmbunătățesc adsorbția analitului și a reactivului prin creșterea raportului suprafață-volum, utilizând tehnologii de microfabricare precum expansiunea termică, aliajele cu memorie de formă și termopneumatica.

Metoda de ablație cu laser UV produce sisteme miniaturizate de manipulare a lichidelor pe cipuri de substrat din polimer, permițând fabricarea sistemelor de diagnostic și analiză precum μ -TAS (micro sisteme pentru analiza completa) pentru detectarea toxicologică.

2.3. Aplicatie

Aisin Cosmos R&D Co. Ltd. a dezvoltat micropompe peristaltice pneumatice și cu laser folosind un proces numit AMANDA. Aceste dispozitive sunt dezvoltate la Forschungszentrum Karlsruhe folosind injecție sau embosare la cald a polimerilor termoplastici, cu o membrană subțire structurată atașată.

UCB a fabricat un filtru din siliciu capabil să capteze particule de 44 nm, demonstrând potențialul altor materiale și tehnici în fabricarea dispozitivelor microfluidice.

Tehnologia de micro-moulaj tridimensional (3D), bazată pe polidimetilsiloxan (PDMS), permite dezvoltarea rapidă și eficientă a circuitelor microfluidice reconfigurabile, a membranelor permeabile la gaz și a dispozitivelor de analiză a ADN-ului.

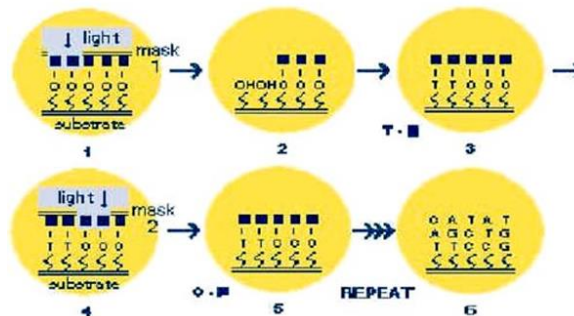


Figura 7. Procesul de sinteză a aranjamentului de sonde GeneChip (Affimetrix Inc, Santa Clara, California, SUA).

Micromecanica în medicină ar putea fi aplicată în genetică și tehnologia bio-genetică, dispozitivele microfabricate oferind diagnostice ADN accesibile. Această tehnică simplă și precisă ajută la prevenire și diagnosticare, permițând terapia genică eficientă.

Screeningul ADN implică hibridizarea fragmentelor de ADN originale și necunoscute pentru a identifica mutațiile genice, dar metodele tradiționale sunt costisitoare și consumatoare de timp, implicând descompunerea specimenelor, extracția acizilor nucleici, selectarea genelor și etichetarea.

Cipurile de ADN sunt o tehnică puternică pentru screeningul ADN-ului, oferind dimensiuni mici, consum redus de probe și reactivi, utilizare rapidă și utilizare ușoară de către operatori neinstruiți. Ele integrează sinteza chimică și tehnologia circuitelor integrate, permițând fabricarea ieftină în masă a microcanalelor pentru depunerea ADN-ului și separarea electroforetică a ADN-ului. Dimensiunile sondelor de ADN pot varia de la $8\mu\text{m}\times 8\mu\text{m}$ până la dimensiuni chiar mai mici.

Procesul de sinteză a aranjamentului de sonde ADN implică iluminarea selectivă a unui substrat de sticlă fotoprotectat, activarea zonelor deprotejate, aplicarea unui nou model de mască și repetarea pasului de cuplare până la obținerea sondelor dorite.

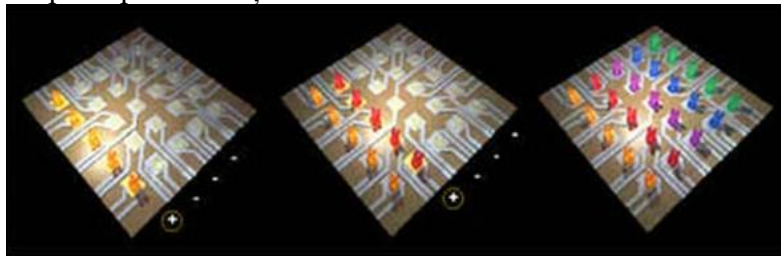


Figura 8. Sonde ADN adresate electronic microcipului.

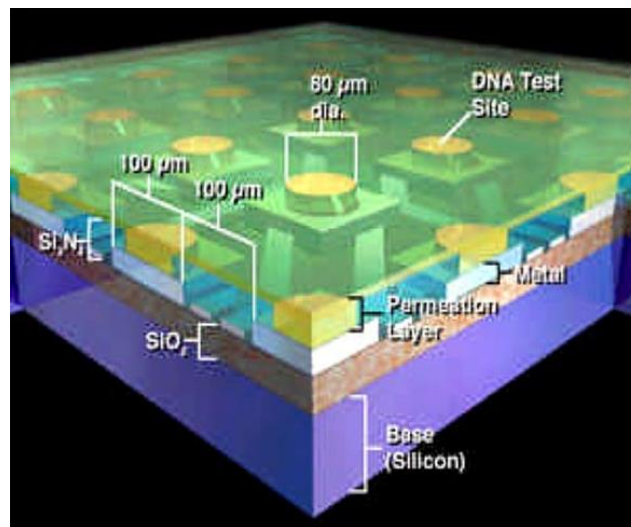


Figura 9. O vedere a structurii microcipului dezvoltat de Nanogen Inc., San Diego, California, SUA.

Nanogen Inc a propus un nou sistem de analiză a ADN-ului folosind un cartuș de unică folosință cu un microcip conectat la un instrument complet automatizat. Microcipul permite mutarea ADN-ului către site-uri cu sarcină pozitivă, iar sondele pot fi poziționate electronic pe acesta. Sistemul are ca scop producerea unor volume mari de ADN la costuri reduse, microcipul fiind acoperit cu un strat de permeabilizare.

Piața de cipuri ADN este așteptată să fie explozivă, cu multe companii noi stabilindu-se în SUA și Germania pentru a proiecta și comercializa cipuri ADN. Dezvoltarea pieței este determinată de aplicațiile medicale și de impactul social. Scopul final este de a măsura parametrii chimici și toate genele umane pe un singur cip, necesitând sisteme complexe, inclusiv biosenzori, componente microfluidice și microelectronică. Sensibilitatea este crucială în microsistemele de diagnosticare.

2.4. Asigurarea biocompatibilitatii

Micromecanica siliciului este o metodă viabilă pentru fabricarea membranelor semipermeabile datorită stabilității sale mecanice și termochimice, biocompatibilității, ușurinței de sterilizare și modificării suprafeței pentru o adsorbție scăzută a proteinelor.

Sistemul de la Nanogen Inc implică un microcip acoperite cu un strat de permeabilizare, asigurând compatibilitatea cu ADN-ul și alte biomoleculi.

3. Sisteme de livrare a medicamentelor

3.1. Structura

Cercetarea privind tehnicile de livrare a medicamentelor se concentrează pe dezvoltarea sistemelor precise, aproape de tratament, folosind tehnologii de microfabricare. Eliberarea transdermală a medicamentelor oferă o alternativă la pastile și injecții, depășind problemele gastrointestinale și durerea. În prezent, doar sistemele de difuzie pasivă sunt aprobate pentru utilizare clinică, dar dispozitive mai inteligente și flexibile ar putea fi dezvoltate folosind MST.

3.2. Functionare

Sistemele de livrare pasivă îmbunătățite necesită creșterea ratelor de transport prin piele folosind ace microfabricate, agenți chimici de îmbunătățire, iontoforeză, ultrasunete și electroporare. Ultrasonografia de frecvență joasă poate facilita eliberarea transdermală a proteinelor precum insulina, interferonul γ și eritropoietina. Dispozitivele implantabile sunt preferate pentru terapiile care necesită injecții frecvente și oferă avantaje precum ajustarea nivelurilor de medicamente în funcție de activitatea fizică. Dispozitivele implantabile active necesită mecanisme de pompare precise, cum ar fi aliajele cu memorie de formă, pentru livrarea medicamentelor solide și lichide.

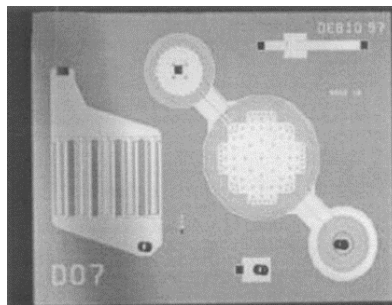
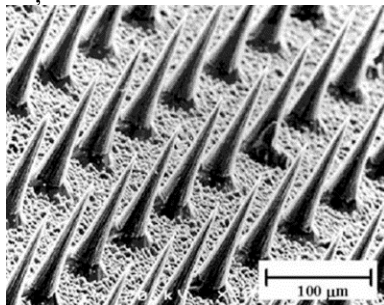


Figura 10. Ace micromecanizate pentru eliberarea transdermală a medicamentelor.

Figura 11. Chipul micropompei dezvoltat de Maillefer et al.

O micropompă controlează ratele scăzute de flux de medicamente cu precizie, fiabilitate și siguranță, formând nucleul unui sistem de livrare a medicamentelor implantabil pentru infuzia de insulină.

Santini et al. au dezvoltat un microcip de siliciu în stare solidă pentru eliberarea controlată a substanțelor chimice. Mecanismul implică dizolvarea electrochimică a unei membrane de aur care acoperă rezervoarele. Cipul conține 34 de rezervoare conectate la o sursă de alimentare externă. Când se dorește eliberarea, se aplică o tensiune electrică între anod și catod, permițând medicamentului să se difuzeze în fluidul din jur.

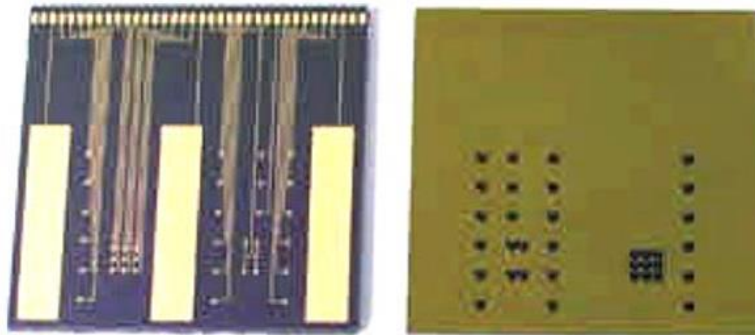


Figura 12. Vederi din față (stânga) și din spate (dreapta) ale microcipului cu eliberare controlată

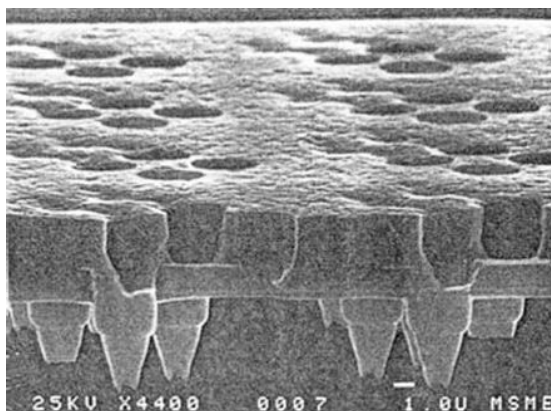


Figura 13. Micrografie a secțiunii transversale a membranei biocapsulei.

3.3. Aplicație

Langer et al. au investigat nanosferele polimerice pentru livrarea specifică a medicamentelor în tratamentul diabeticii insulinodependenți. Cu toate acestea, membranele polimerice prezintă adesea instabilități și o distribuție largă a dimensiunilor porilor, ceea ce determină dezvoltarea de noi tehnologii pentru încapsularea celulelor pentru a depăși aceste limitări.

Biocapsulele microfabricate au fost dezvoltate ca bioreactoare care secreta insulina in vivo. Aceste biocapsule constau dintr-o membrană microprelucrată la suprafață și un șanț conținând celule, gravat într-un wafer de siliciu. Dezvoltarea sistemelor de livrare a medicamentelor bazate pe MST vizează controlul optim al terapiei și monitorizarea eficacității.

3.4. Asigurarea biocompatibilității

Aurul a fost ales pentru reactivitatea sa scăzută, rezistența la coroziunea spontană și biocompatibilitate în microcipul dezvoltat de Santini et al.

Biocapsulele microfabricate constau dintr-o membrana microprelucrata, care este biocompatibila și permite secreția insulinei in vivo.

4. Inginerie tisulară

4.1. Structura

Ingineria tisulară este un domeniu interdisciplinar care folosește biologia și principiile ingineriei pentru a crea substituenți viabili pentru țesuturile umane, având aplicații promițătoare în regenerarea nervilor, dezvoltarea organelor bioartificiale, re-creșterea oaselor și vaselor și substituția pielii. Aceasta implică înregistrarea activității și stimularea selectivă a neuronilor.

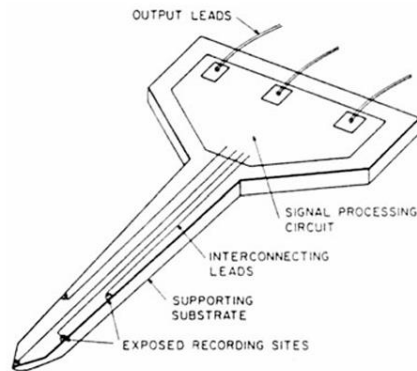


Figura 14. Proba de siliciu pentru înregistrarea neurală.

4.2. Funcționare

Microelectrozii au fost folosiți pentru înregistrarea și stimularea activității neuronale, tehnicile de micromechanică a siliciului fiind utilizate în dezvoltarea sistemelor multi-electrod pentru stimularea nervoasă. Structuri micromachinate din siliciu și microcipuri inteligente au fost dezvoltate pentru cultură, stimulare și înregistrare a aranjamentelor de celule neuronale. Stimularea neuromusculară funcțională (FNS) a fost utilizată pentru a stimula neuronii motori în ultimele două decenii.

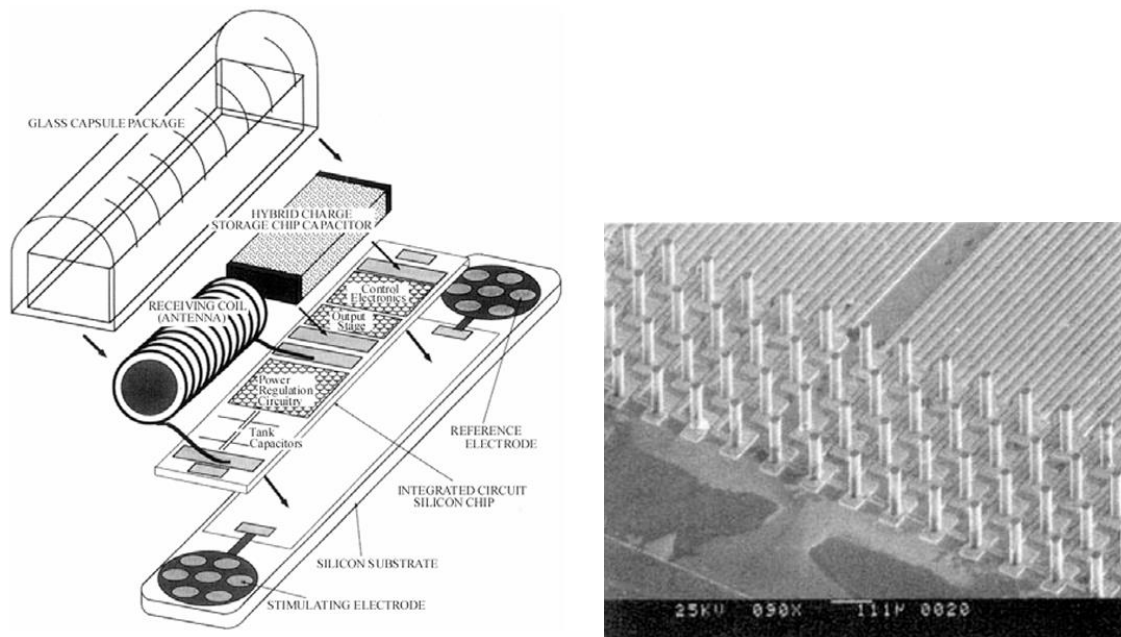


Figura 15. Microstimulator implantabil cu un singur canal.

Figura 16. Aranjament de microace pentru stimularea selectivă a nervilor.

4.3. Aplicatie

Un proiect al Comisiei Europene a dezvoltat interfețe neuronale implantabile pentru înregistrarea și stimularea nervilor periferici la mamifere.

Proiectul GRIP are ca scop dezvoltarea unui sistem de stimulare electrică funcțională (FES) folosind senzori artificiali și conectori neuronali pentru înregistrarea și stimularea nervilor. Acest proiect ambițios se concentrează pe dezvoltarea protezelor cibernetice și a unui sistem de stimulare electrică funcțională (FES) folosind semnale nervoase aferente. Complexitatea tehnică a protezelor neurale este ridicată, dar impactul lor social ar putea fi semnificativ.

4.4. Asigurarea biocompatibilitatii

Interfața dezvoltată în cadrul proiectului Comisiei Europene constă dintr-un cip de siliciu microfabricat, un canal de ghidare din polimer și un cablu plat flexibil care sunt materiale compatibile cu tesuturile biologice.

Conectorii de tip manșon fabricați dintr-un substrat de polimidă microprelucrat și straturi de izolație sunt proiectate să fie biocompatibile și să asigure izolație adecvată.

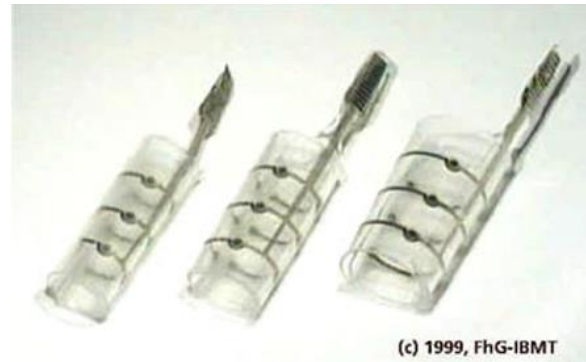
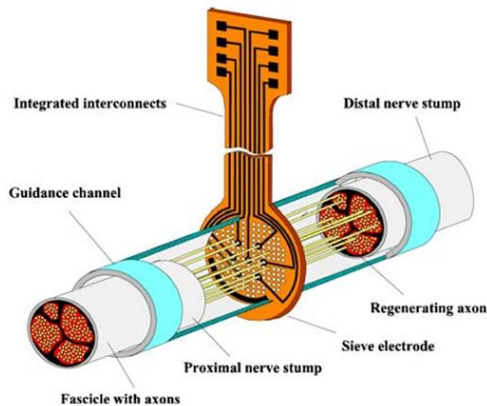


Figura 17. Diagrama schematică a NIs de tip regenerare.

Figura 18. Electrod tip manșon rulat.

5. MIS (Minimally Invasive Surgery) – Chirurgie Minim Invaziva

5.1. Structura

Terapia minim invazivă (MIT) și chirurgia minim invazivă (MIS) au ca scop îmbunătățirea îngrijirii pacienților, reducerea spitalizărilor și diminuarea durerii și complicațiilor. Deși sunt bine stabilite în domeniile medicale precum laparoscopia și artroscopia, noi aplicații precum tratamentul tumorilor locale și chirurgia la nivel de celulă unică sunt investigate și considerate promițătoare.

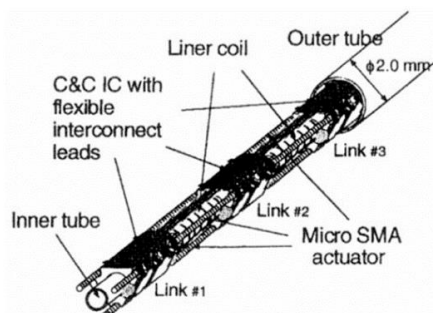


Figura 19. Microcateter activ cu circuite integrate.

Micromecanica și MST pot aborda limitările MIT și MIS prin îmbunătățirea performanței instrumentației miniaturale și a feedback-ului chirurgului.

Obiectivul pe termen lung al proiectării este un sistem micromecatronic integrat și semi-autonom pentru colonoscopie și alte proceduri. Acest sistem include un micromecanism pentru îndoire și alungire, microbrațe cu microinstrumente, senzori pentru localizarea instrumentelor și controlul cursei finale, forței și al alunecării.

UCLA a dezvoltat un dispozitiv de prindere pentru manipularea micro-obiectelor în lichide biologice, inspirat de structura tentaculelor unei anemone de mare. Inspirat de o microcusca cu o flexură, folosește 12 fascicule și o membrană de oxid pe latex.

5.2. Functionare

Catetere active cu multipli senzori tactili au fost proiectate și fabricate de Olympus Optical Co., Tokyo, Japonia, iar un microcateter cu legături polimerice dezvoltat la Universitatea Tohoku, Japonia, cu circuite de interfață CMOS integrate pentru comunicare și control. Aceste sisteme permit îndoirea selectabilă a cateterului și îmbunătățirea comunicării și controlului.

Chirurgii se confruntă cu provocări în MIS din cauza informațiilor vizuale limitate, ceea ce face dificilă identificarea poziției instrumentului. Un instrument mecatronic și un sistem de artroscopie asistat de computer au fost dezvoltate în colaborare cu un proiect european. Artroscopul este un instrument inteligent pentru artroscopie tradițională și face parte dintr-un sistem de navigație cu realitate augmentată. Dispune de un microsenzor de poziție și forță, microcontroler încorporat și acționare a motorului.

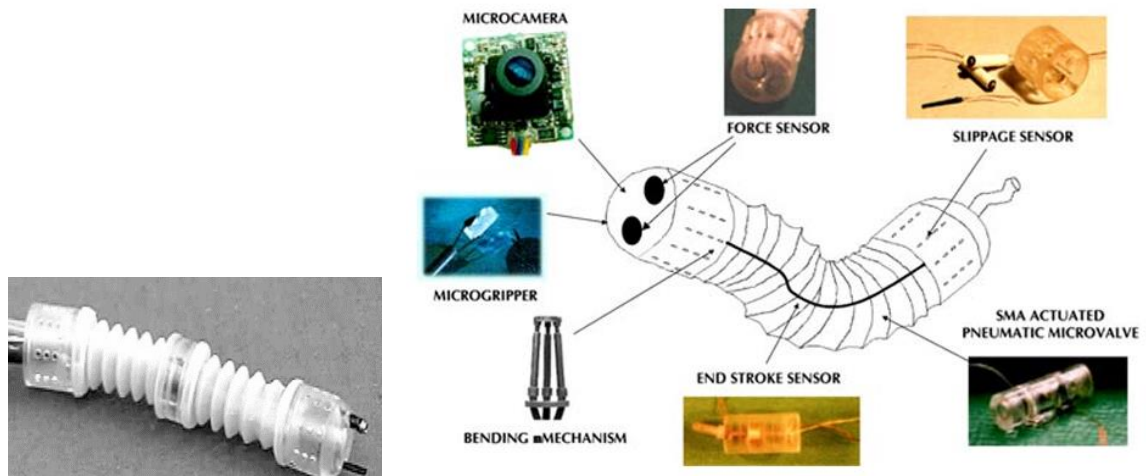


Figura 20. Mini-robot pentru colonoscopie.

Figura 21. Conceptul de minirobot pentru MIT și MIS, cu componente miniaturale existente.

Un sistem mecatronic unic, acționat pneumatic, a fost dezvoltat, incluzând o navă-mamă, un distribuitor pneumatic, o interfață om/mașină și un sistem de control. Sistemul include o cameră CCD, un fascicul de iluminare, un canal de apă, un canal de aer și un canal de lucru pentru instrumentele de biopsie.

5.3. Aplicatie

Endoscopia, în special colonoscopia, poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor roboți mini și micro inteligenți, flexibili și semi-autonomi pentru inspecție.

Proiectul MEDEA își propune să dezvolte un modul de microscaner pentru endoscoape.

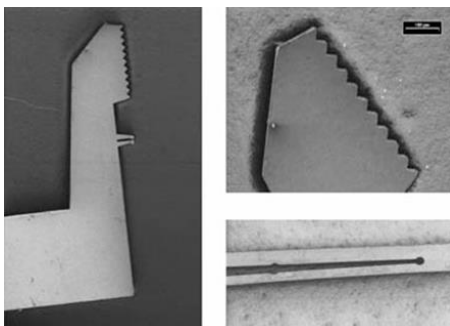


Figura 22. Micrografii SEM ale unui microgripper din nichel.

Noua microcamera utilizează scanare confocală, iluminare cu laser, control electronic și procesare a imaginii pentru colonoscopie de înaltă rezoluție, oferind beneficii clinice precum diagnosticarea precoce a cancerului de colon.

Microgripper-ele fabricate prin LIGA pentru aplicații biologice, dotate cu microactuatori piezoelectrice, senzori de poziție cu efect Hall și celule de sarcină, oferă control și feedback de forță operatorilor.

5.4. Asigurarea biocompatibilitatii

Viitoarea MIS se confruntă cu provocări în microchirurgie în spații mici și microchirurgie celulară. Pentru a atinge o dexteritate și o vizualizare ridicată, au fost dezvoltate microgripper-e, care permit controlul precis al forțelor de prindere în lichidele biologice și evitarea deteriorării celulelor.

Aceste microgripper-e sunt proiectate pentru a lucra eficient și sigur în medii biologice.

Tehnicile chirurgicale minim invazive oferă avantaje față de metodele tradiționale, stimulând dezvoltarea instrumentelor de înaltă performanță. Cu toate acestea, probleme precum siguranța, sterilizarea și calibrarea rămân, iar obstacolele de reglementare generează costuri semnificative și timp de lansare pe piață pentru instrumentele MIS bazate pe MST.

6. Concluzii

Această lucrare discută despre starea micro-sistemelor pentru aplicații medicale, concentrându-se pe complexitatea și timpul necesar dezvoltării acestora. Subliniază problemele critice de proiectare și tehnologice în microsenzori, microactuatori și micromecanisme, subliniind necesitatea unor materiale și ambalaje biocompatibile atent selectate. Microsistemele (MST) au avantaje potențiale precum eliminabilitatea, dimensiunea mică, producția în volum mare, costul redus și fiabilitatea. Cu toate acestea, domeniul biomedical se confruntă cu un blocaj în transferul prototipurilor de cercetare în produse comercializabile, costurile tipice reprezentând doar 5% din costurile totale.

7. Bibliografie

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22432623/>

https://www.researchgate.net/publication/228757977_Micro-systems_in_biomedical_applications

<https://linearmicrosystems.com/using-microsystem-technology-for-medical-devices-and-healthcare/>

