



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



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

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).

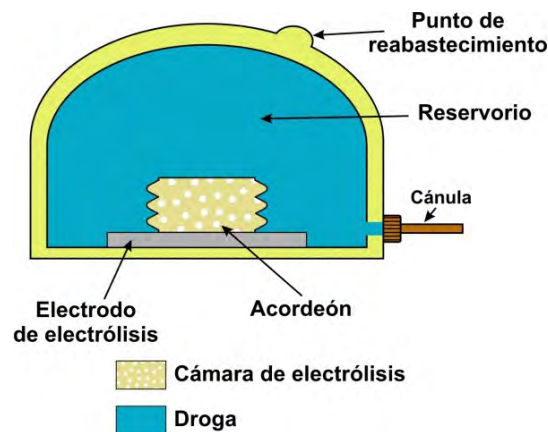


Figura 1. Dispositivo dosificador de fármacos desarrollado en el laboratorio BioMIMETICS de I USC

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.

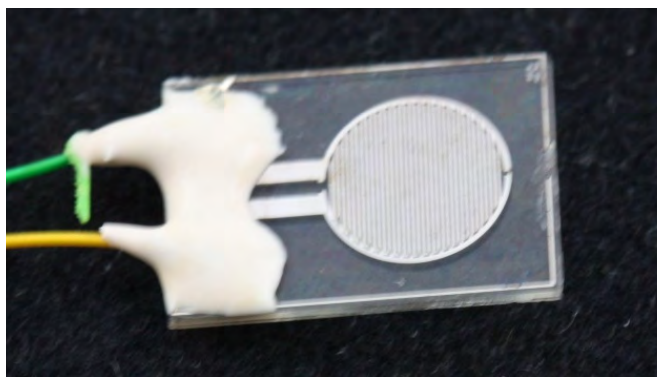


Figura 2: Electrodo de electrólisis

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.

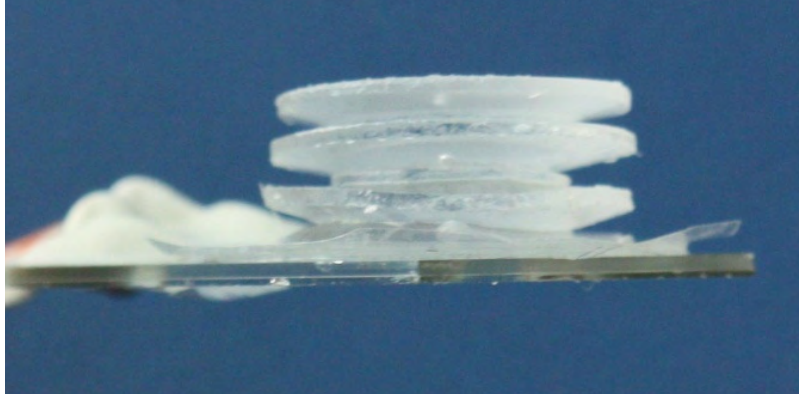


Figura3: acordeón de parylene de3 convoluciones

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.

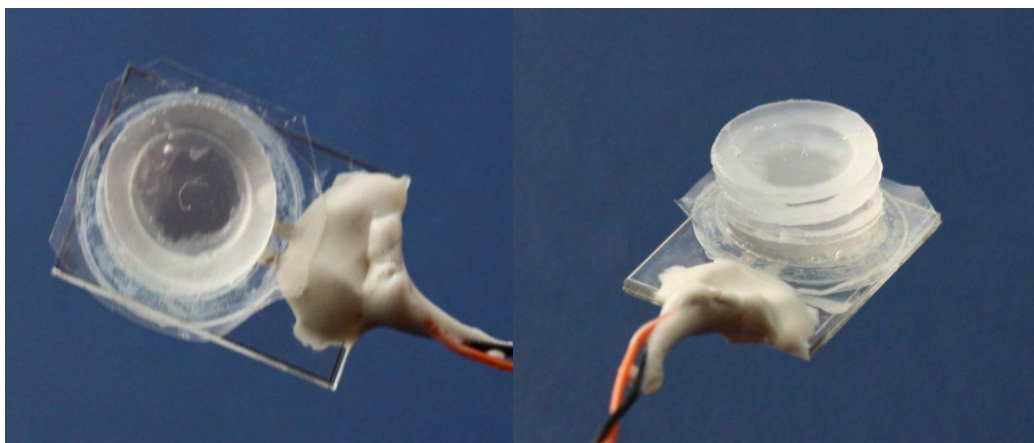


Figura 4: actuador neumático ensamblado



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.

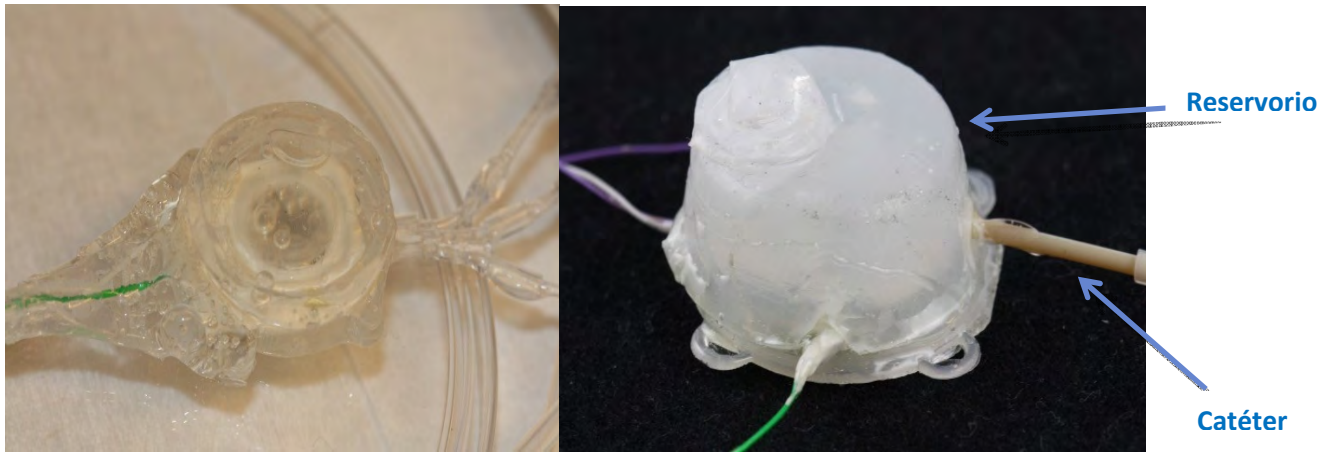


Figura 5: a) dispositivo con múltiples catéteres empaquetado b) dispositivo de un solo catéter

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.

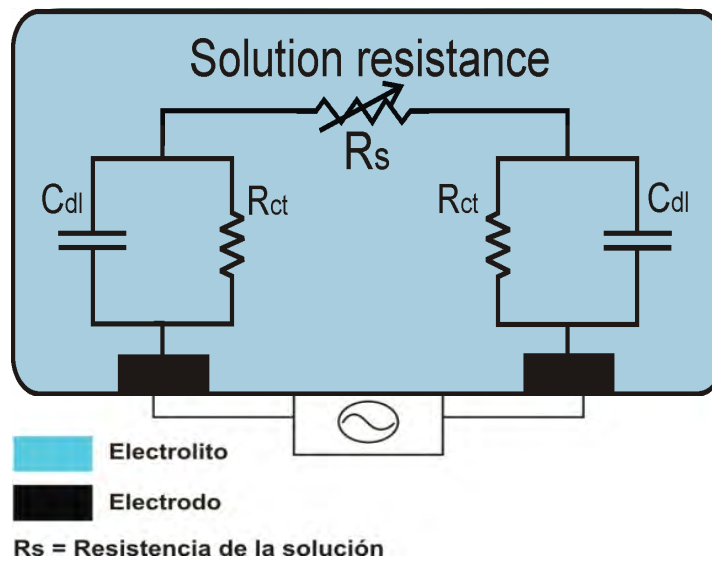


Figura 6: circuito simplificado de Randle



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.

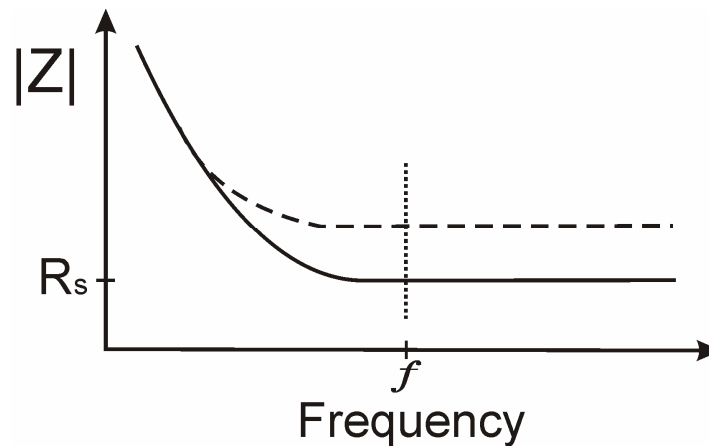


Figura 7: Respuesta de la impedancia de una resistencia simple

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.

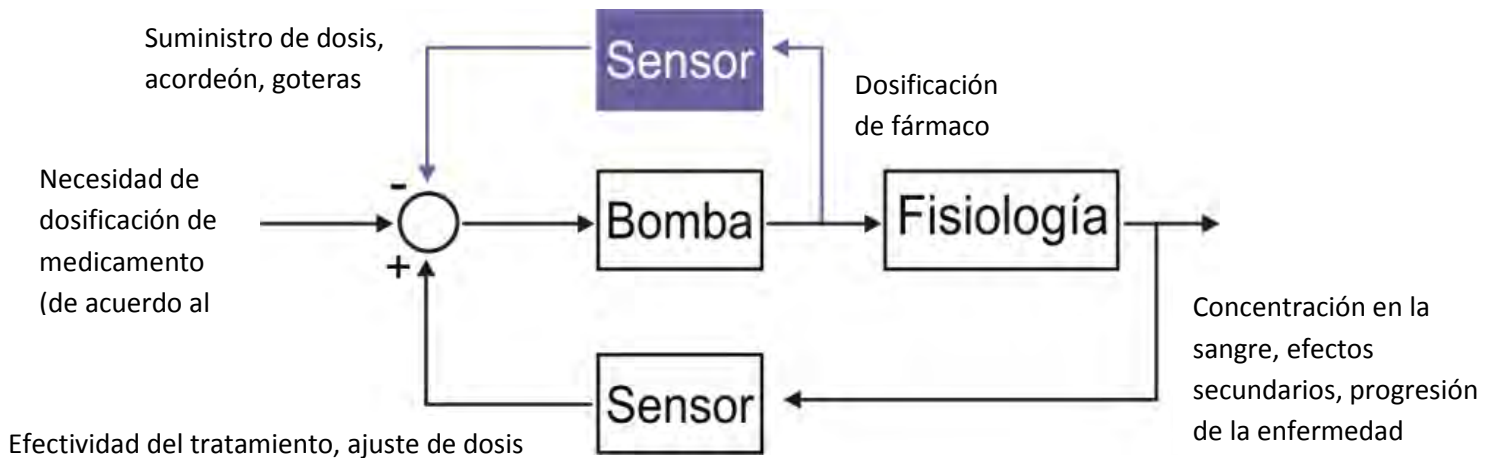


Figura 8: sistema de lazo cerrado para el DDD, la parte morada señala la parte en la que opera el sistema de monitoreo de medicamentos

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.

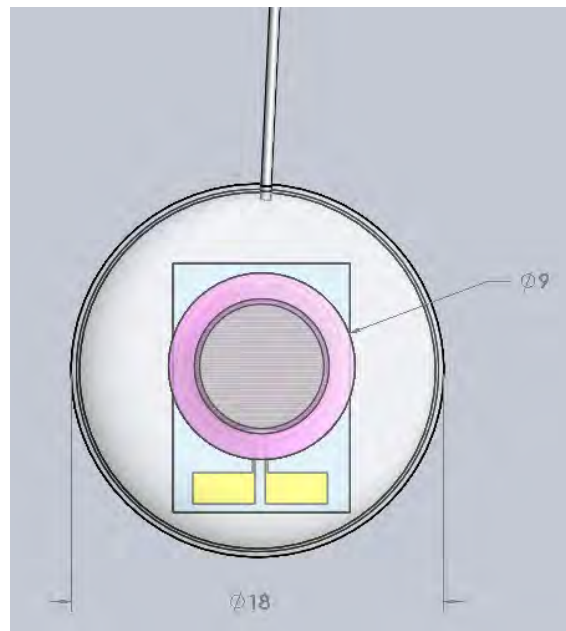


Figura 9: vista superior del DDD más pequeño

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.



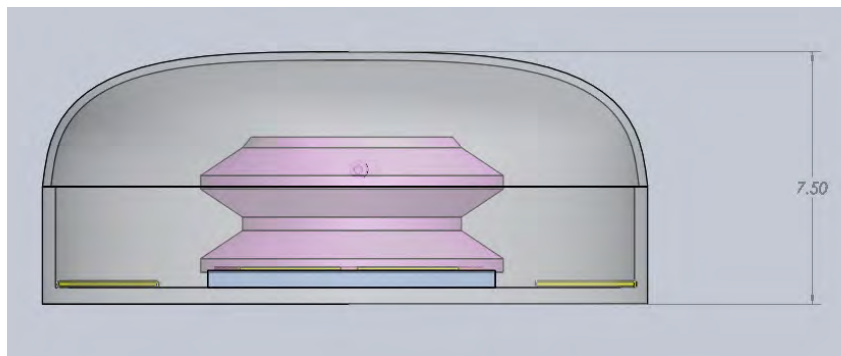


Figura 10: vista lateral del DDD más pequeño sin catéter

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.

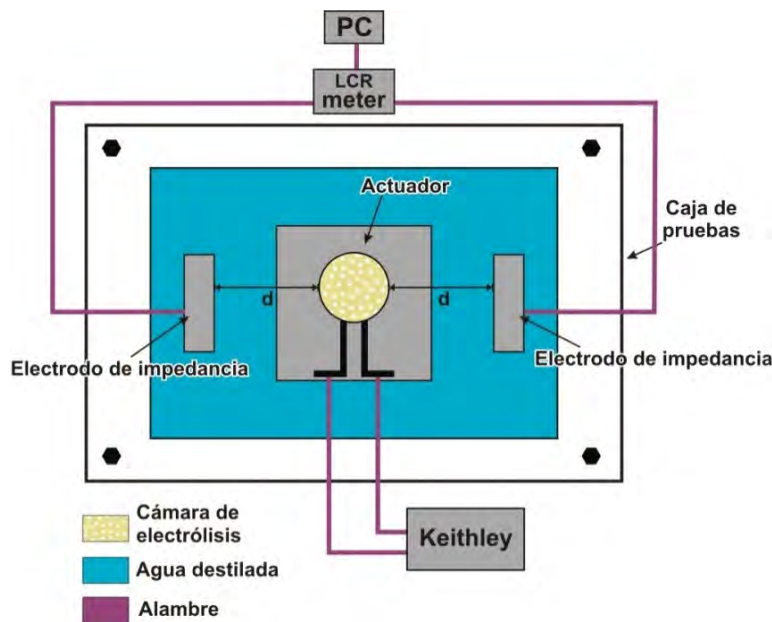


Figura 11: montaje experimental usado para las pruebas preliminares

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.

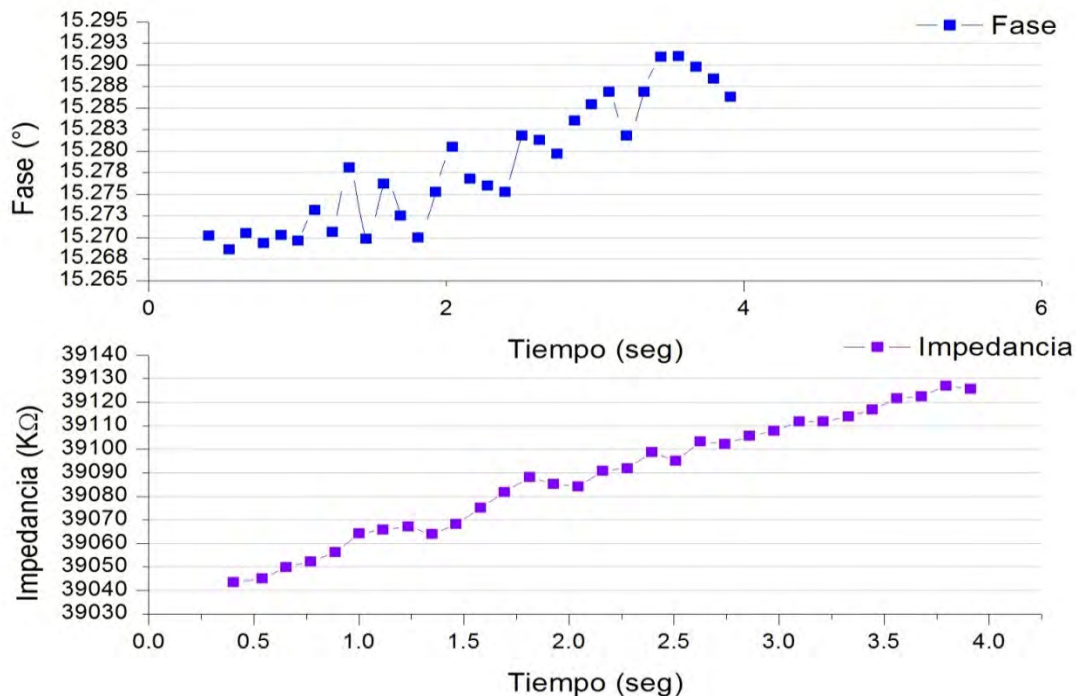


Figura 12. Resultados obtenidos usando la Fuente Keithley con alambres, gráfica de la fase e impedancia

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



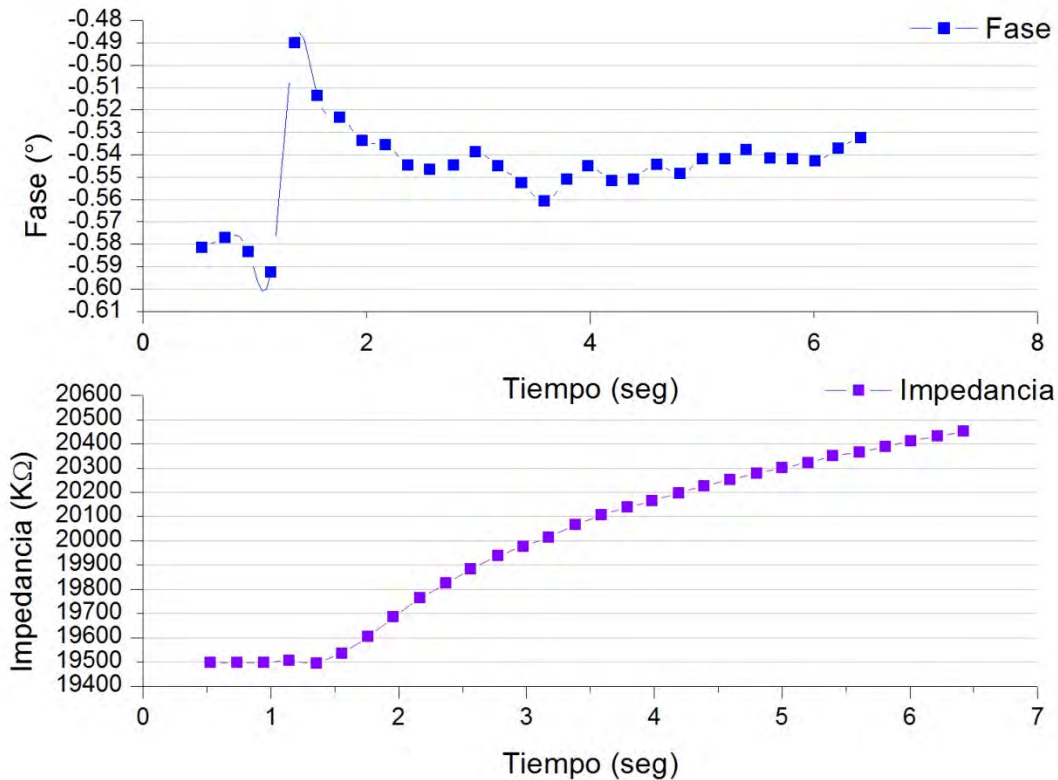


Figura 13. pruebas usando la fuente Fuente Keithley con alambre y tierra común, gráfica de la fase e impedancia

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.

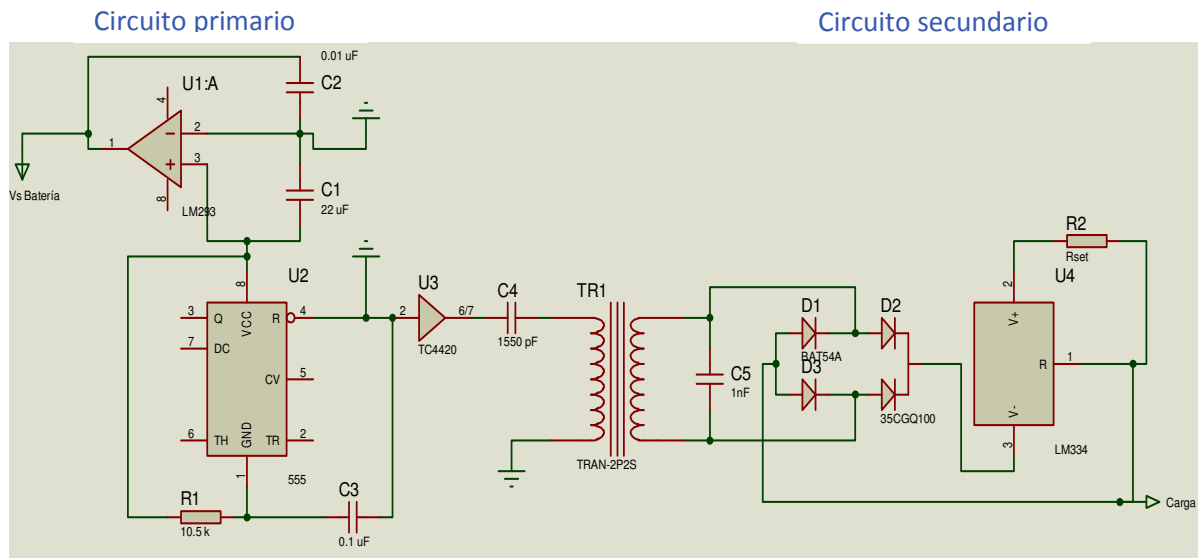


Figura 14. Esquemático de la fuente de poder inalámbrica

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 de 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.

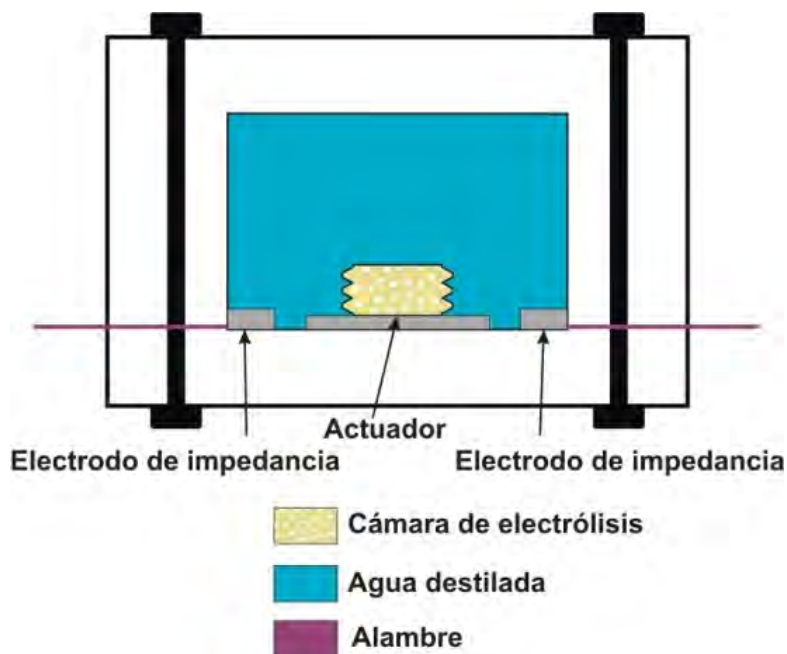


Figura 15: Montaje experimental para pruebas de electrodos simples

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.

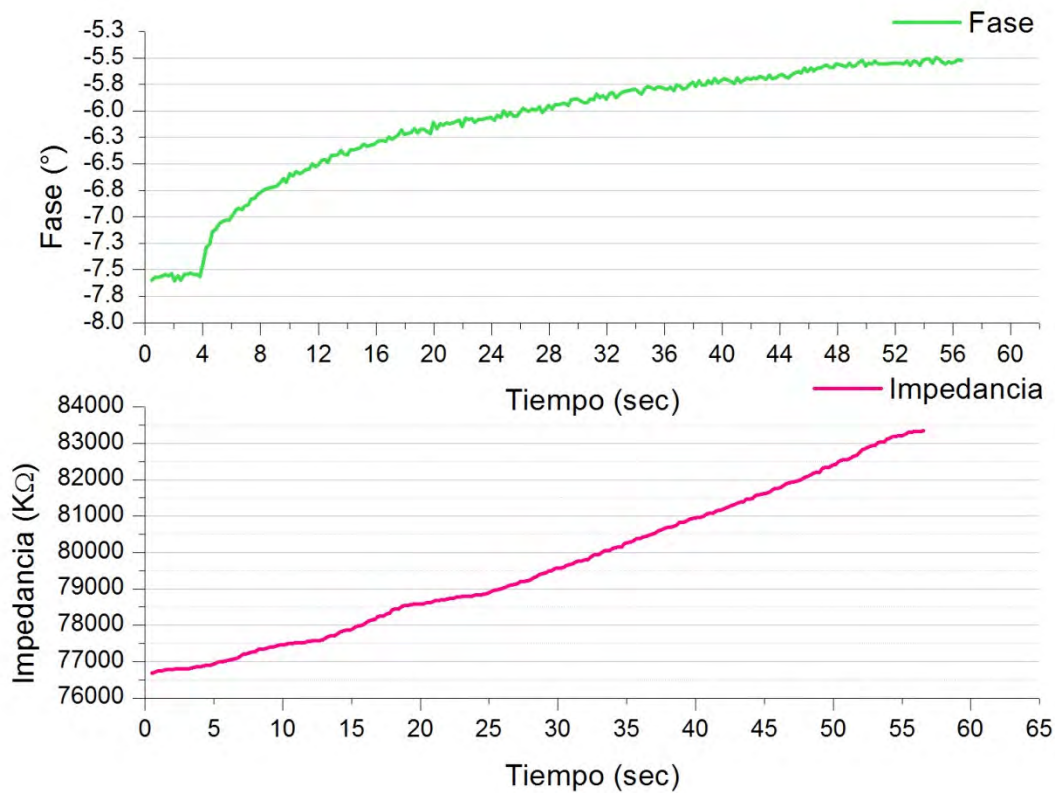


Figura 16: Resultados obtenidos usando los electrodos cuadrados de platino sobre sustrato de PEEK antes de la deposición

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.

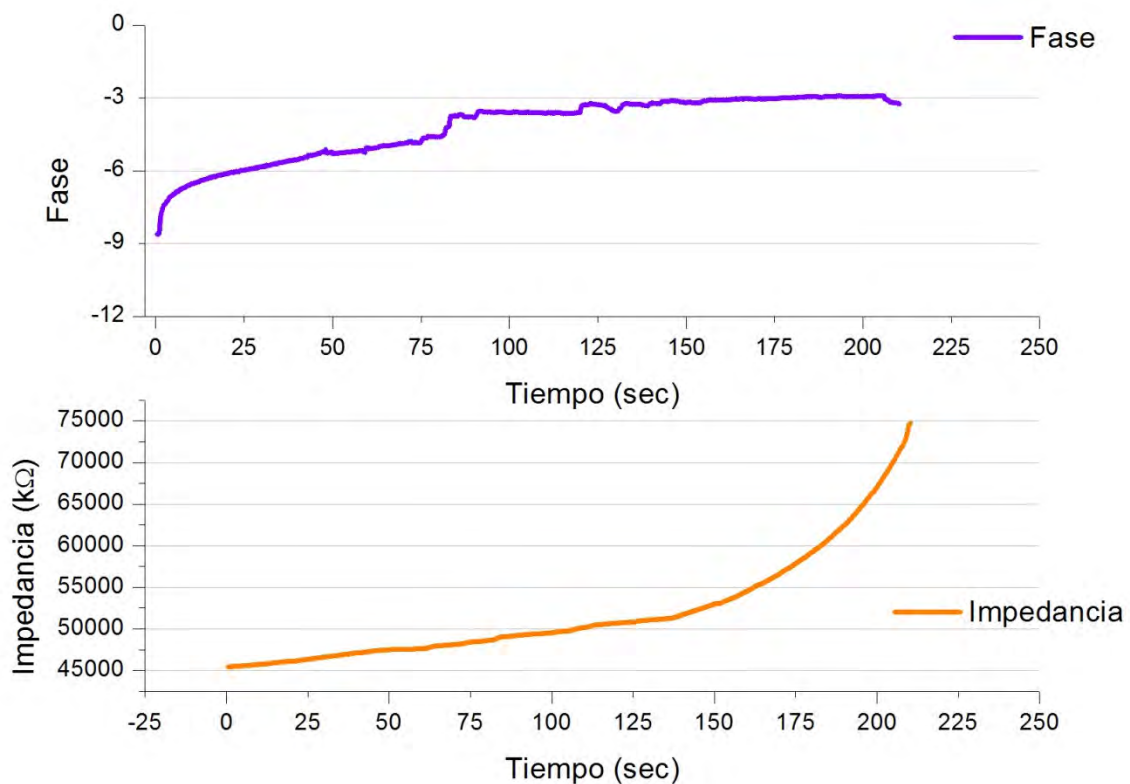


Figura 17. Resultados obtenidos en algunas pruebas usando los electrodos rectangulares sobre sustrato de PEEK



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.

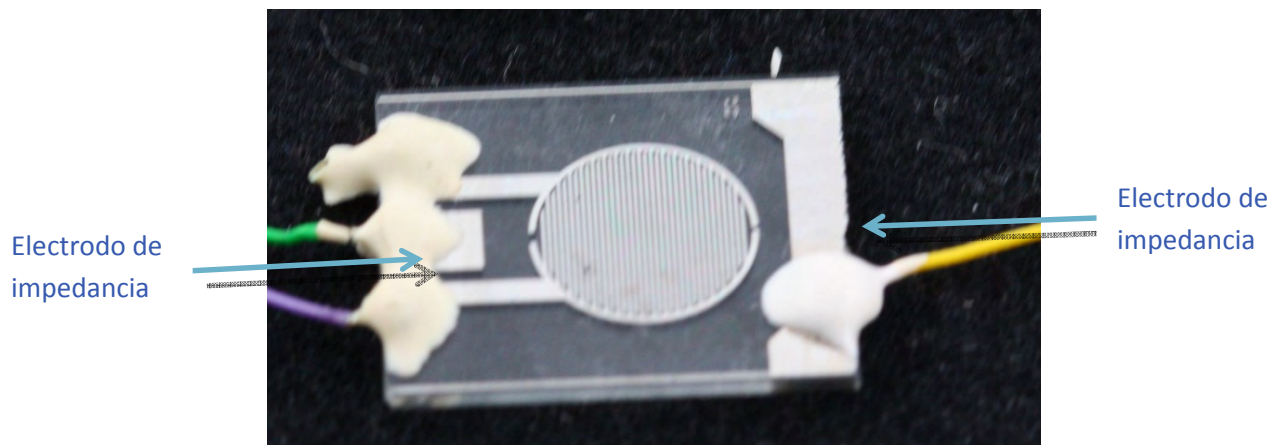


Figura 18. Electrodos de platino combinados (tienen tanto el electrodo de electrólisis y medición de impedancia)



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.

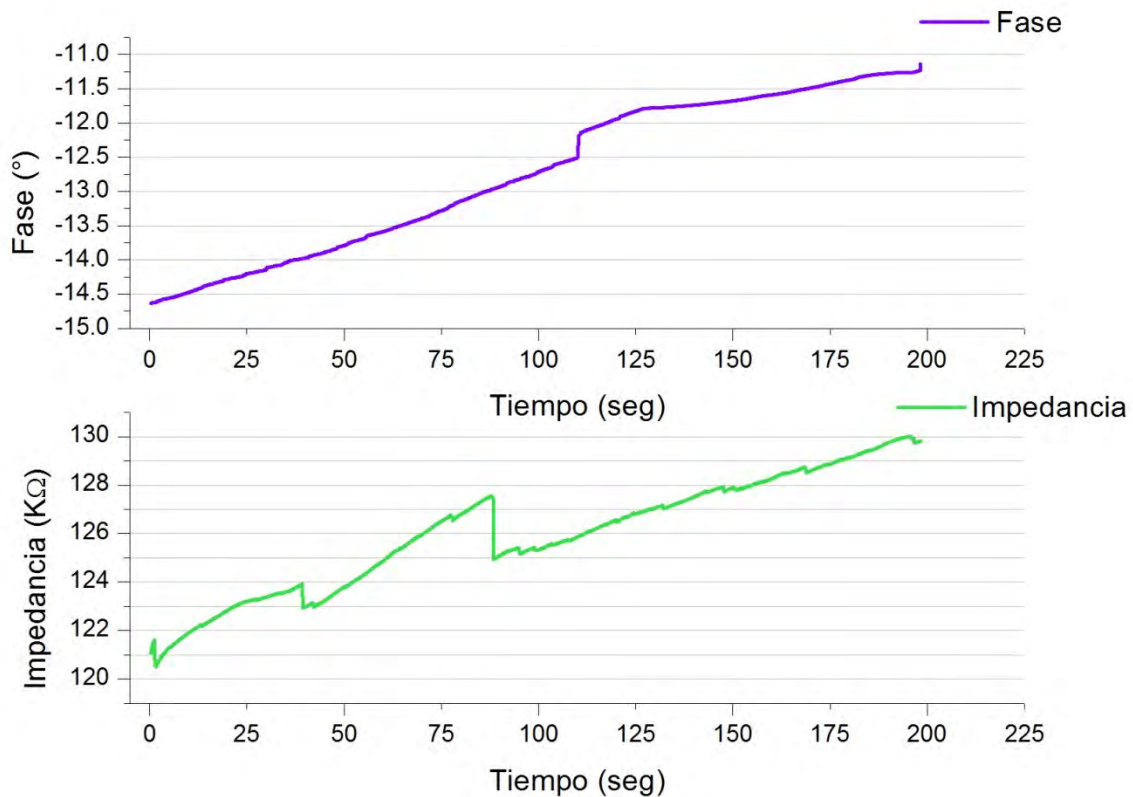


Figura 19. Gráfica de prueba con electrodos combinados donde se puede observar el ruido generado



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.

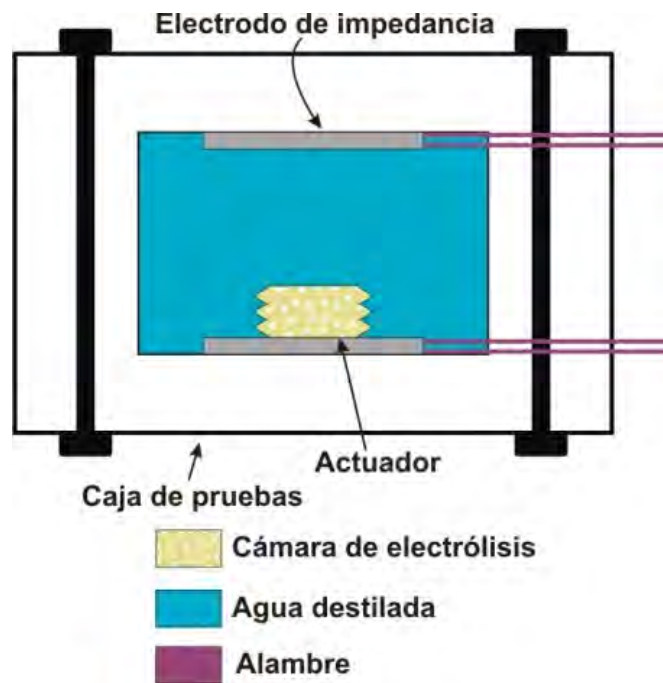


Figura 20. Montaje usando los electrodos combinados en la parte superior del reservorio

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 (ya 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.

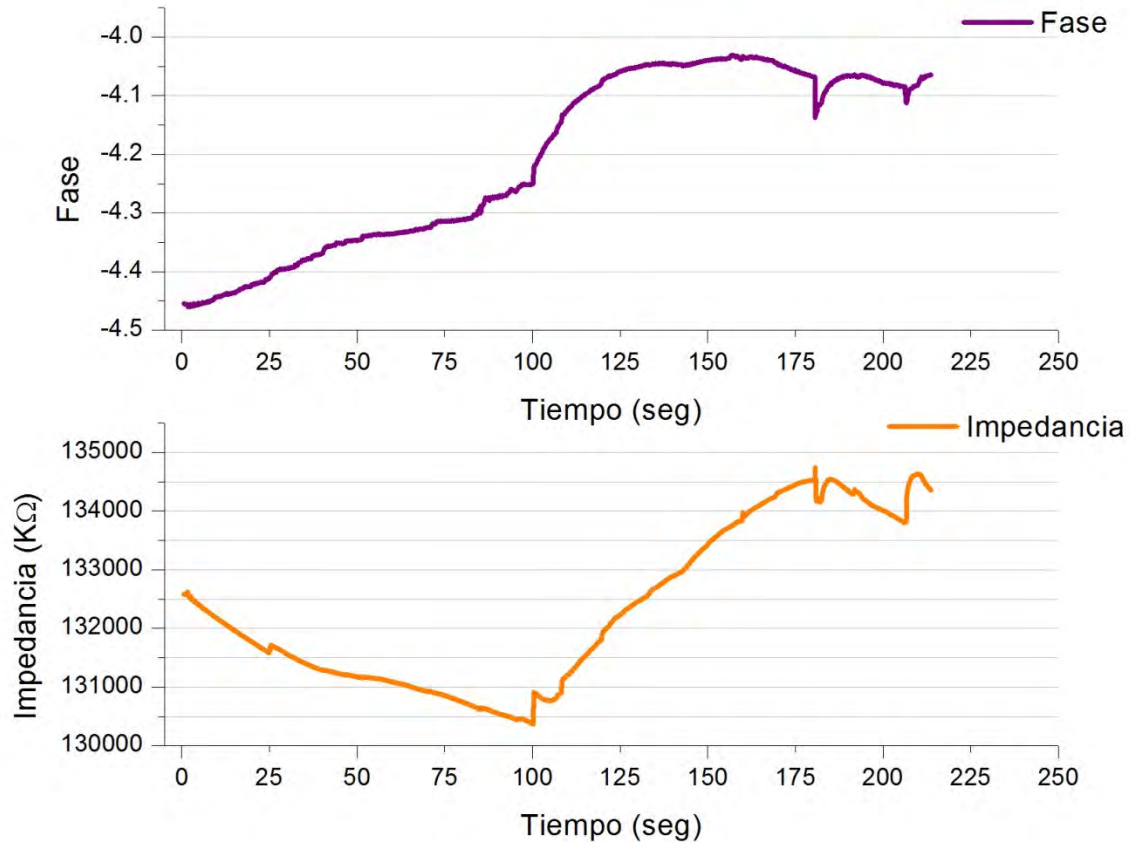


Figura 21. Gráfica de datos de electrodos en la parte superior del reservorio

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.

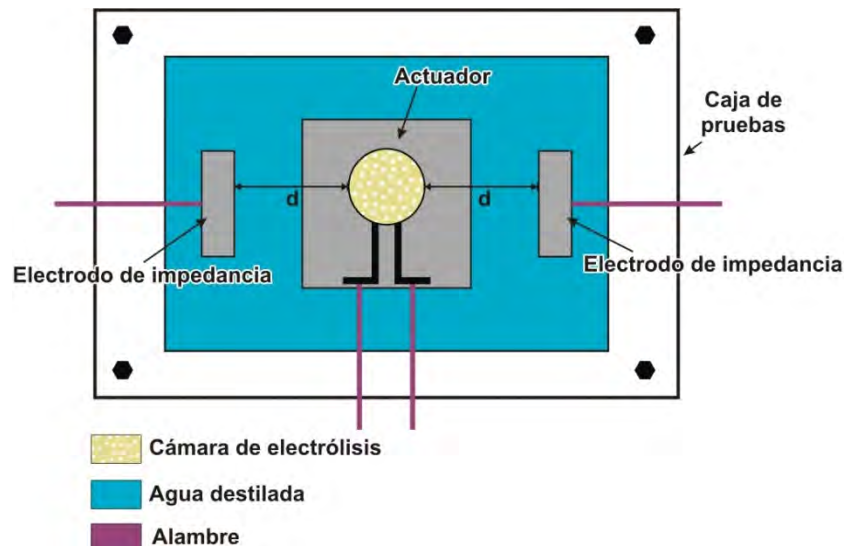


Figura 22. Montaje para la configuración a 180°

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.

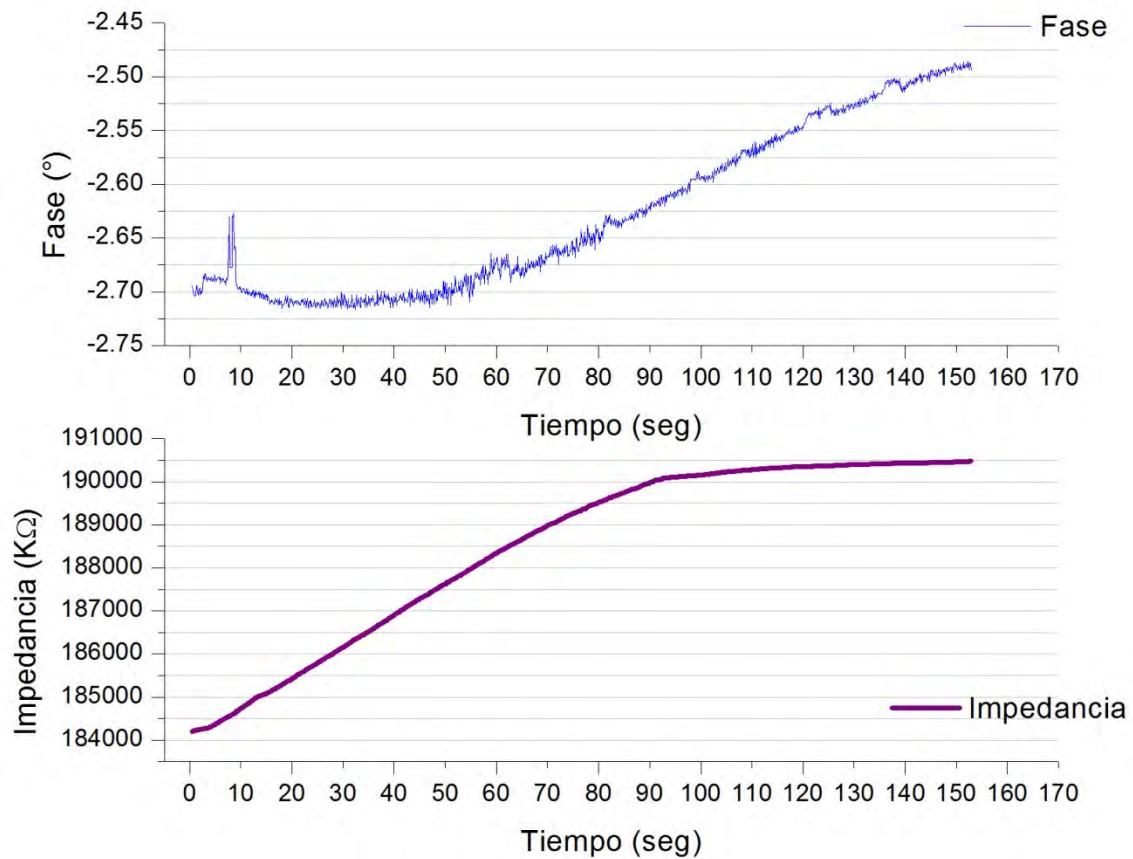


Figura 23. Configuración a 180°, pruebas preliminares

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.

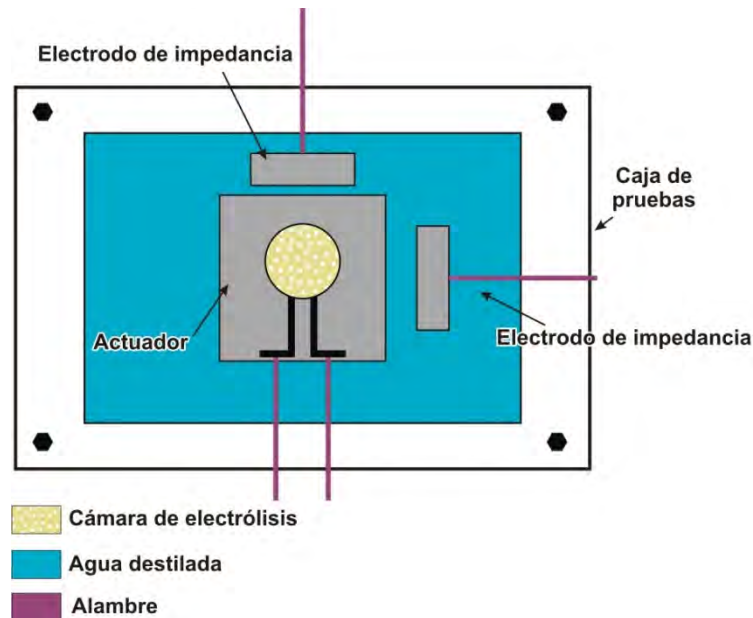


Figura 24. Montaje para la configuración a 90°

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.

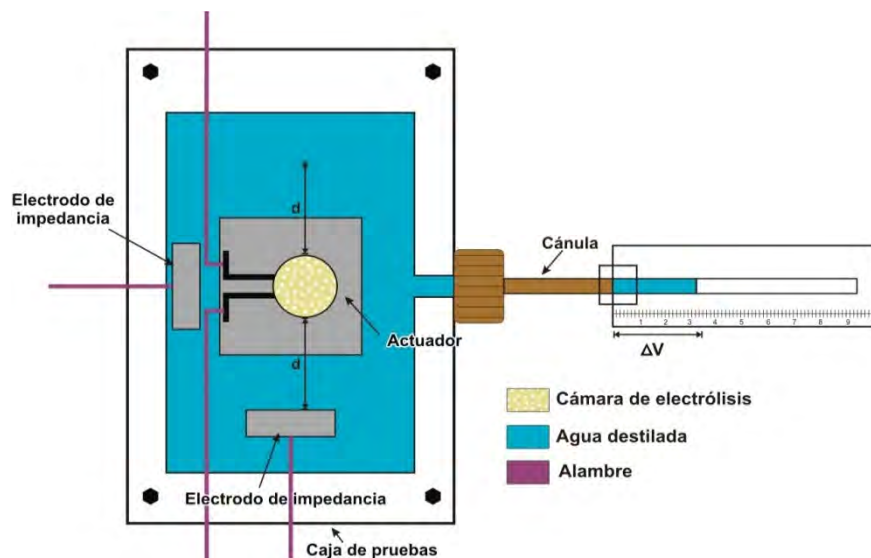


Figura 25. Monitoreo de la configuración a 90°

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.

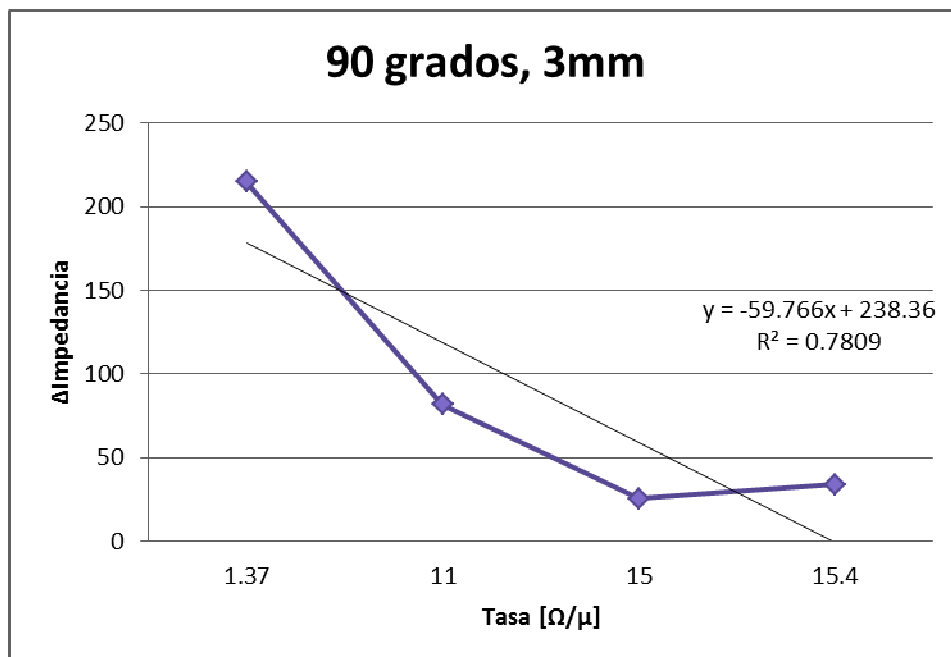


Figura 26. Resolución a 90 grados

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 da 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.

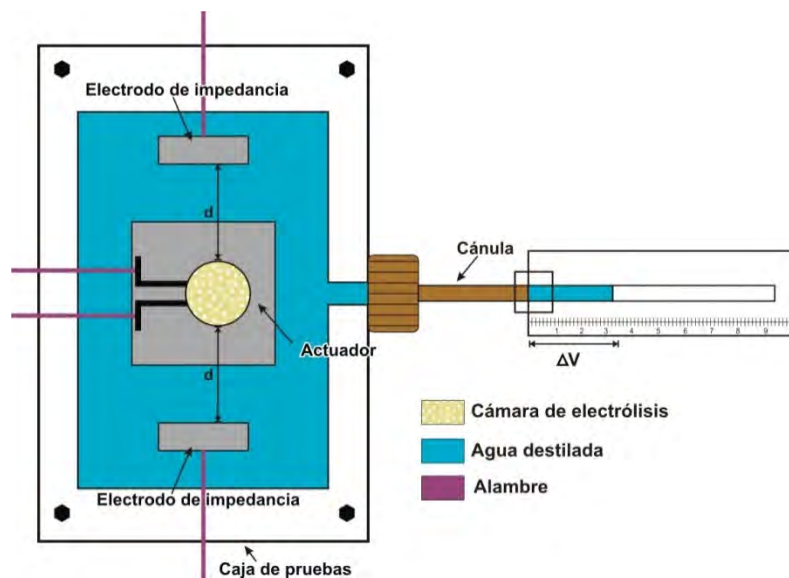


Figura 27. Monitoreo de la configuración a 180°

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 [μl] en la que cada milímetro que avanzaba el frente del agua correspondía a 1.42 [μl] y una pipeta de 25 [μl] en la que cada milímetro corresponde a 0.27 [μl].

Todas la 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.

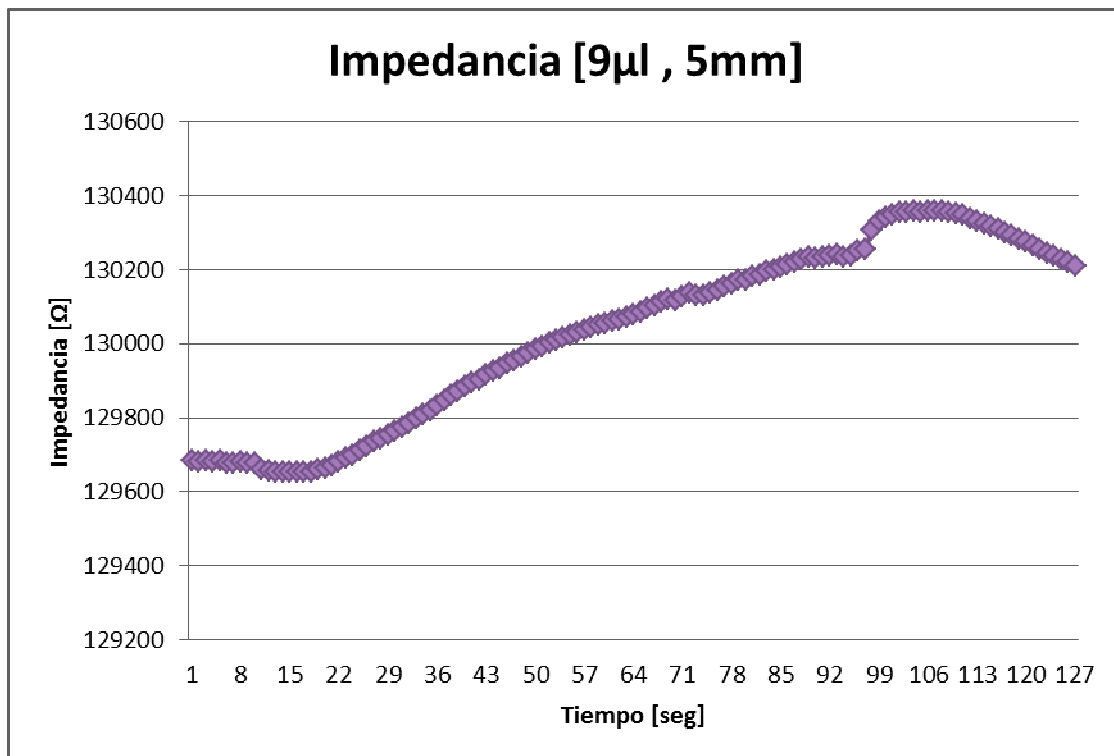


Figura 28. Gráfica de impedancia con distanciamiento de los electrodos de 5 [mm]



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.

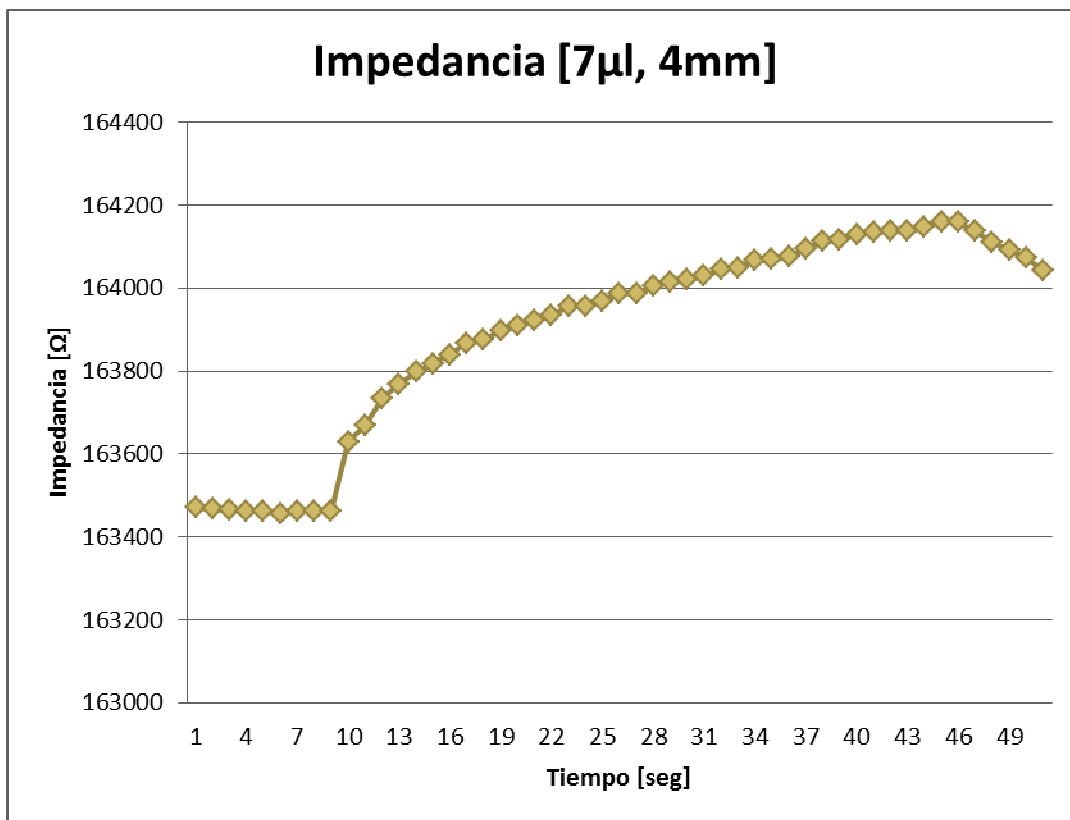


Figura 29. Grafica de impedancia con distanciamiento de los electrodos de 4[mm] Bombeo a partir de los 10 segundos

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

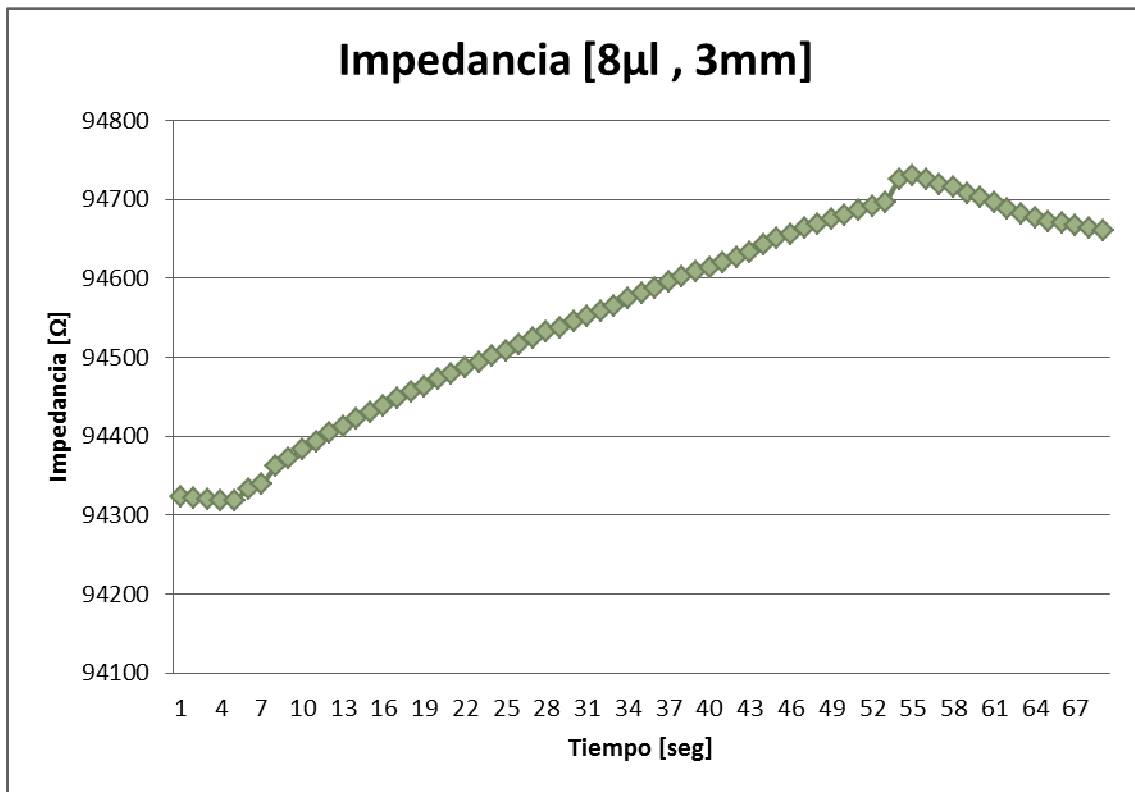


★ d=3 [mm]

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 [μl].

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

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.



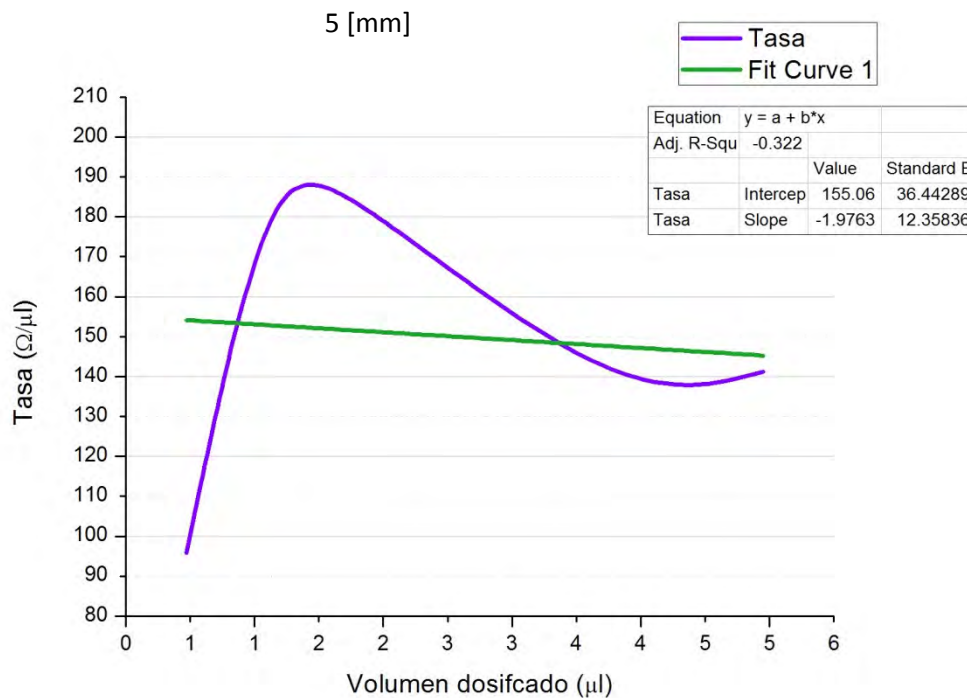
Esto se logró usando la siguiente fórmula:

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

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.

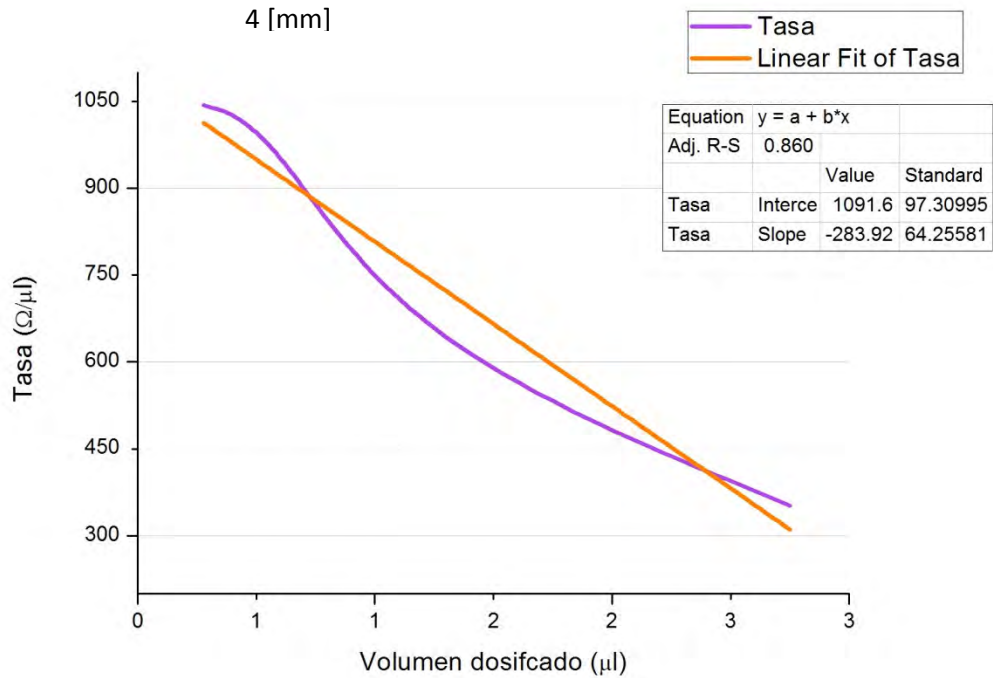
Después de realizar las gráficas correspondientes fue necesario hacer una regresión lineal para identificar la configuración óptima, esto se debe a que se busca que el comportamiento del actuador sea lineal y como consecuencia el cambio en el volumen y en la impedancia también lo son.

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 R^2 de 0.99 lo que garantiza que la curva obtenida es prácticamente lineal como ya se mencionó.

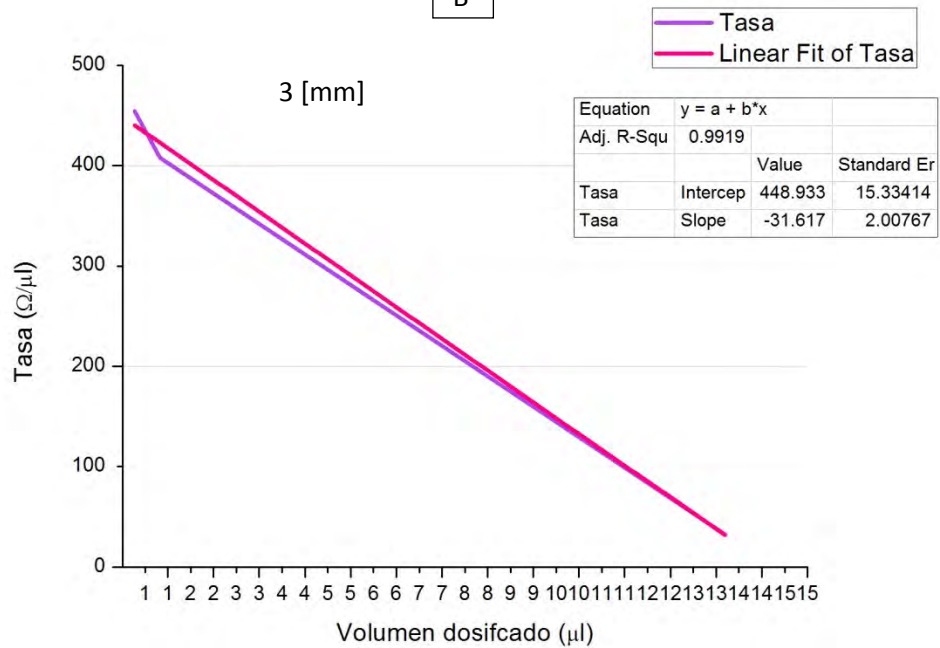


A





B



C

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:

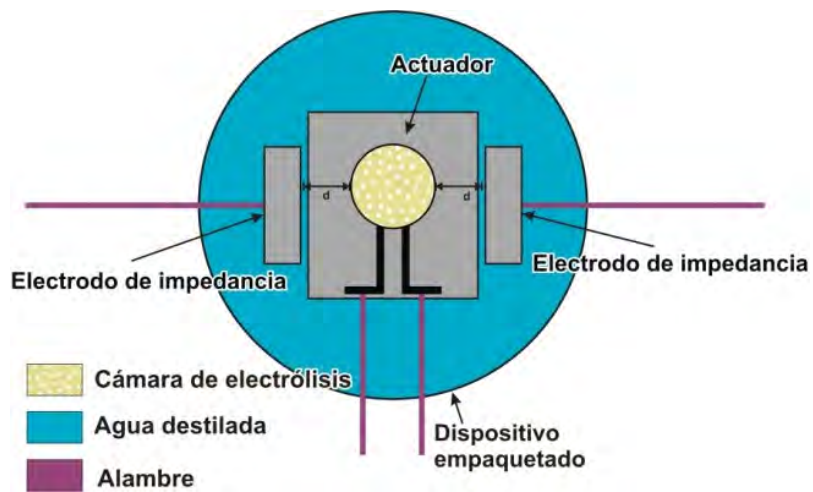


Figura 32. DDD empaquetado, esquemático

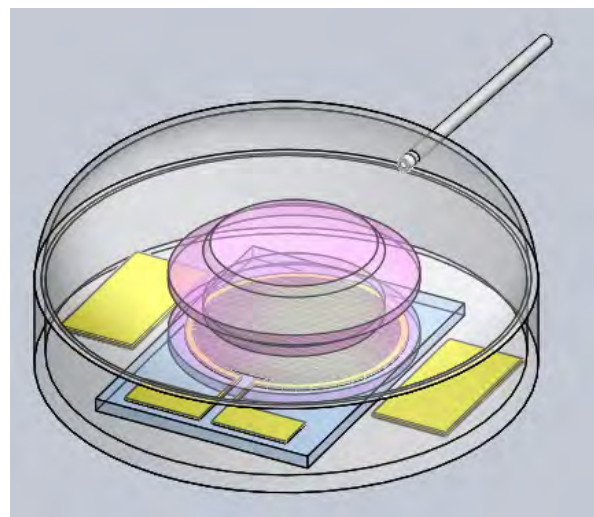


Figura 33. DDD empaquetado



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.



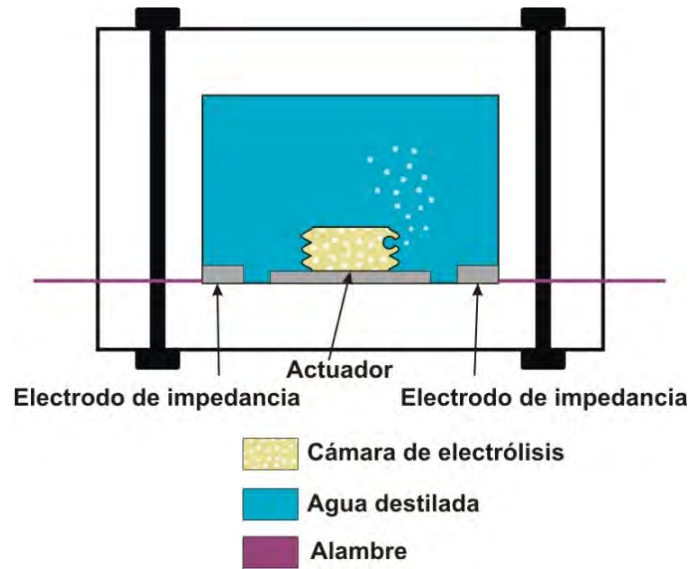


Figura 34. Acordeón con un agujero

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.

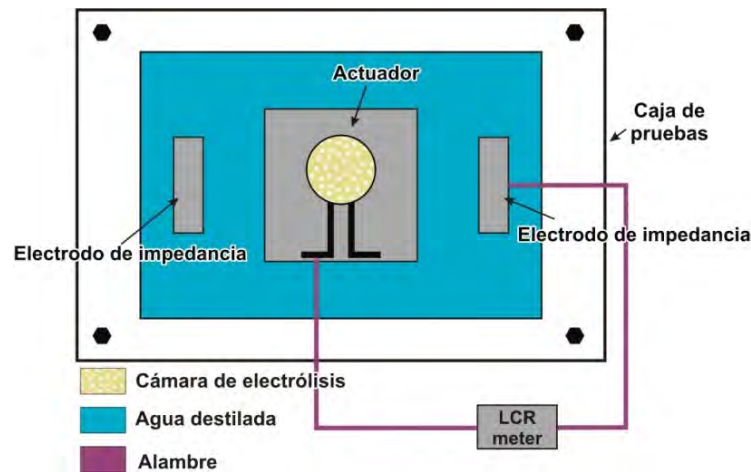


Figura 35. Montaje usado para detectar agujeros

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.

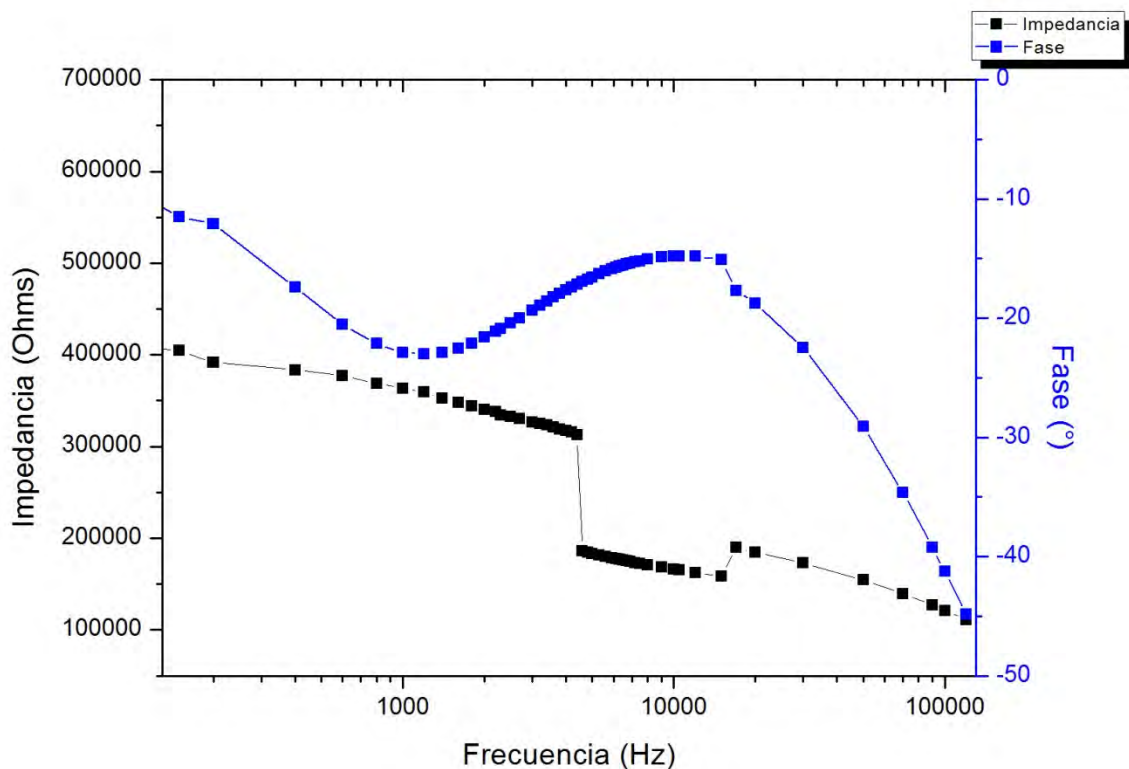


Figura 36. Barrido de frecuencia para acordeón completo



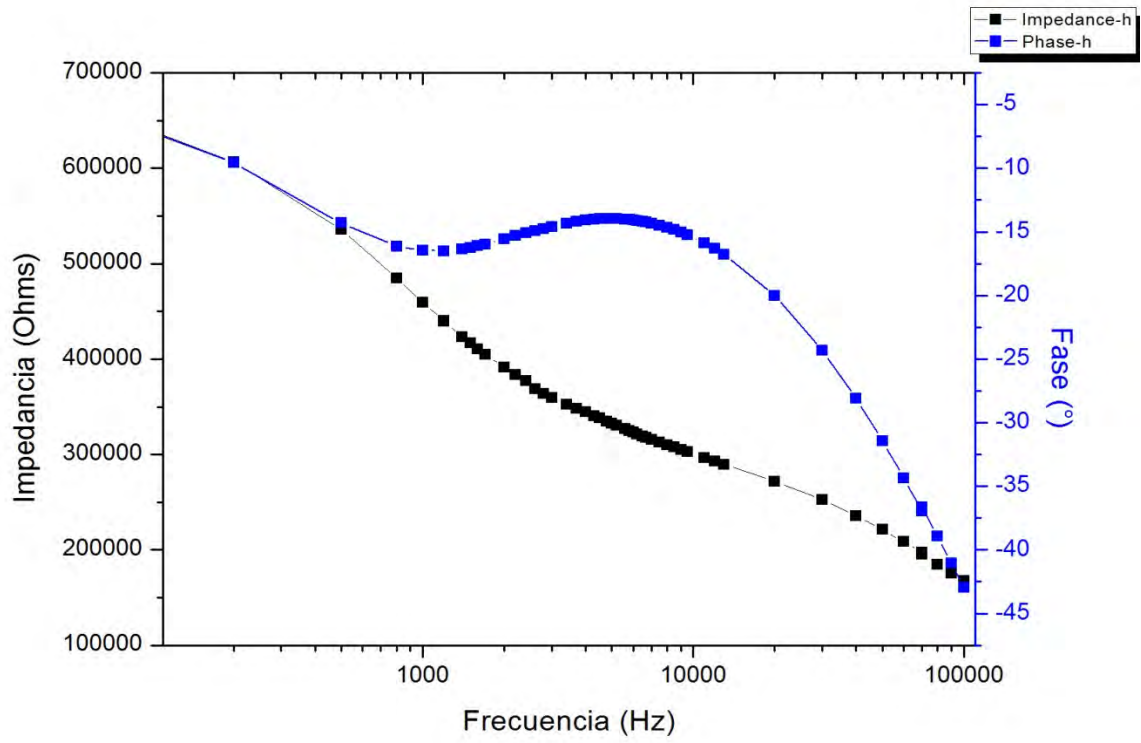


Figura 37. Barrido de frecuencias para acordeón con un agujero

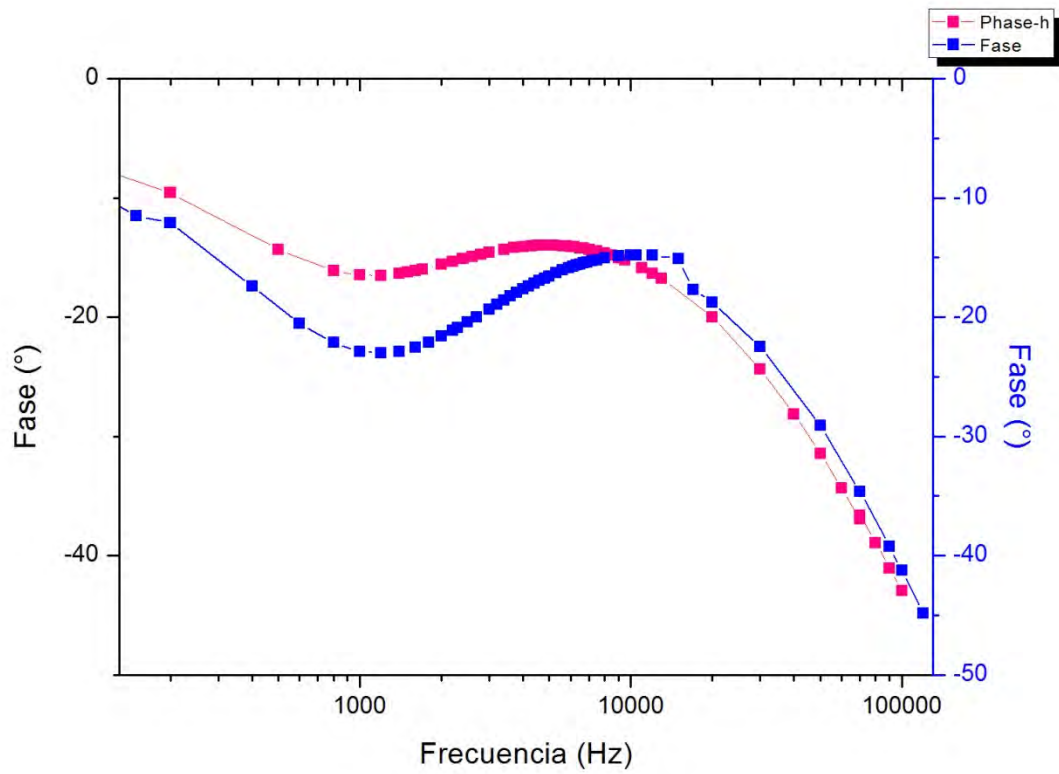


Figura 38. Comparativa de las fases con y sin agujero

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.

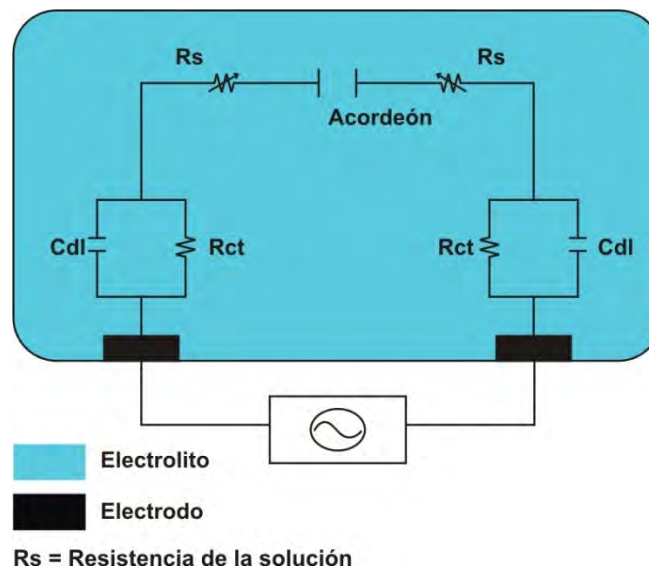


Figura 39. Circuito de Randle modificado

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.

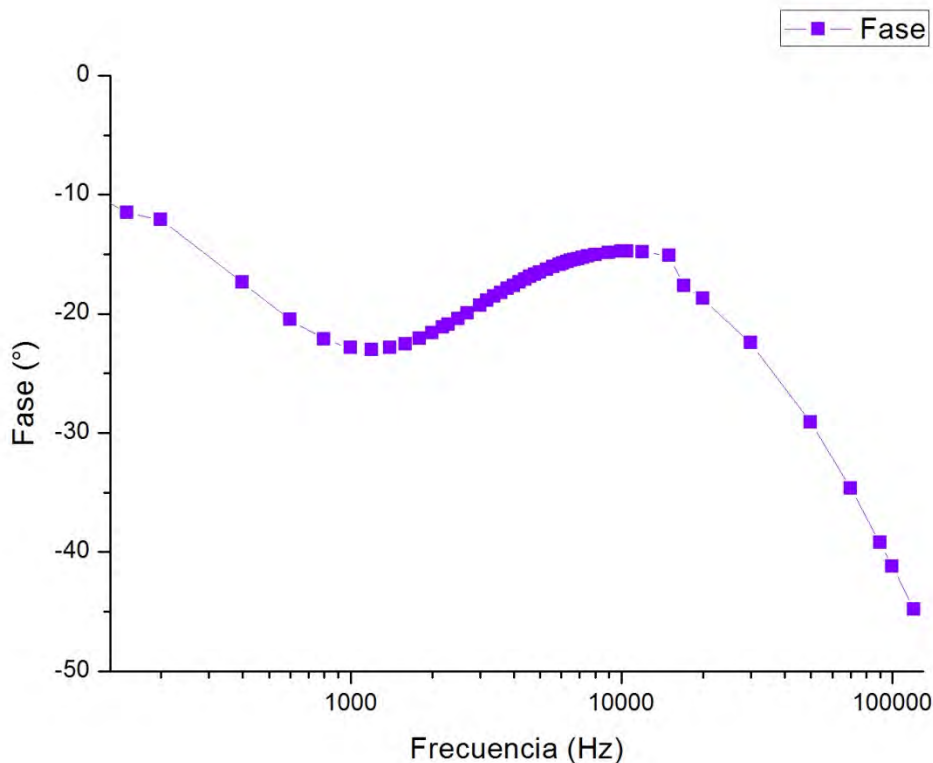


Figura 40. Barrido para el DDD

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.

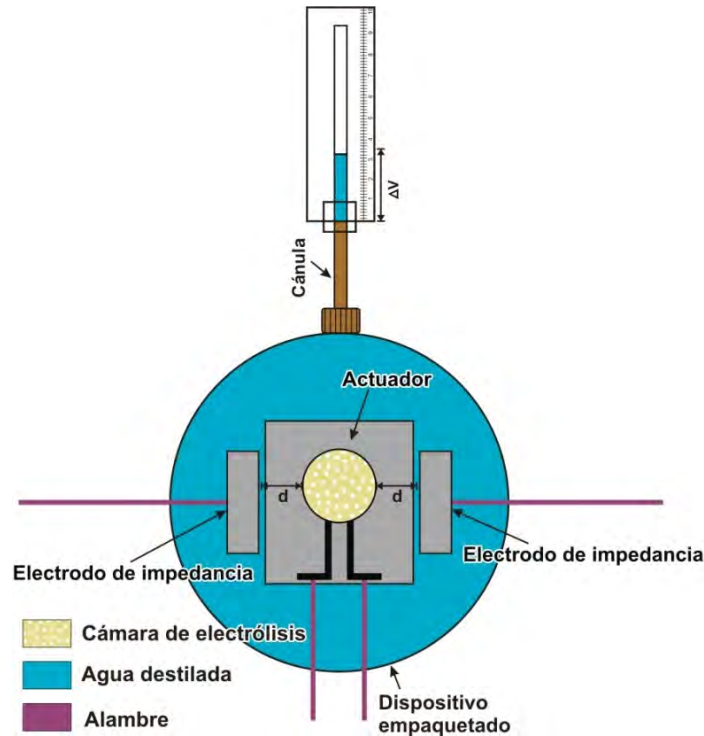


Figura 41. Montaje para la calibración del DDD

Una pipeta de 50 [μ l] 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:



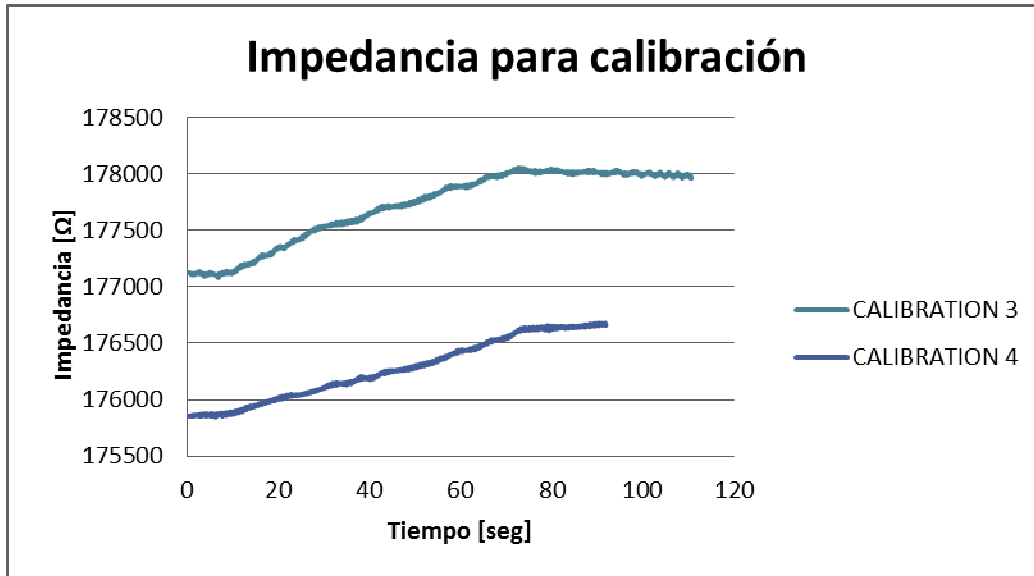


Figura 42. Algunas Curvas de impedancia para la calibración

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.

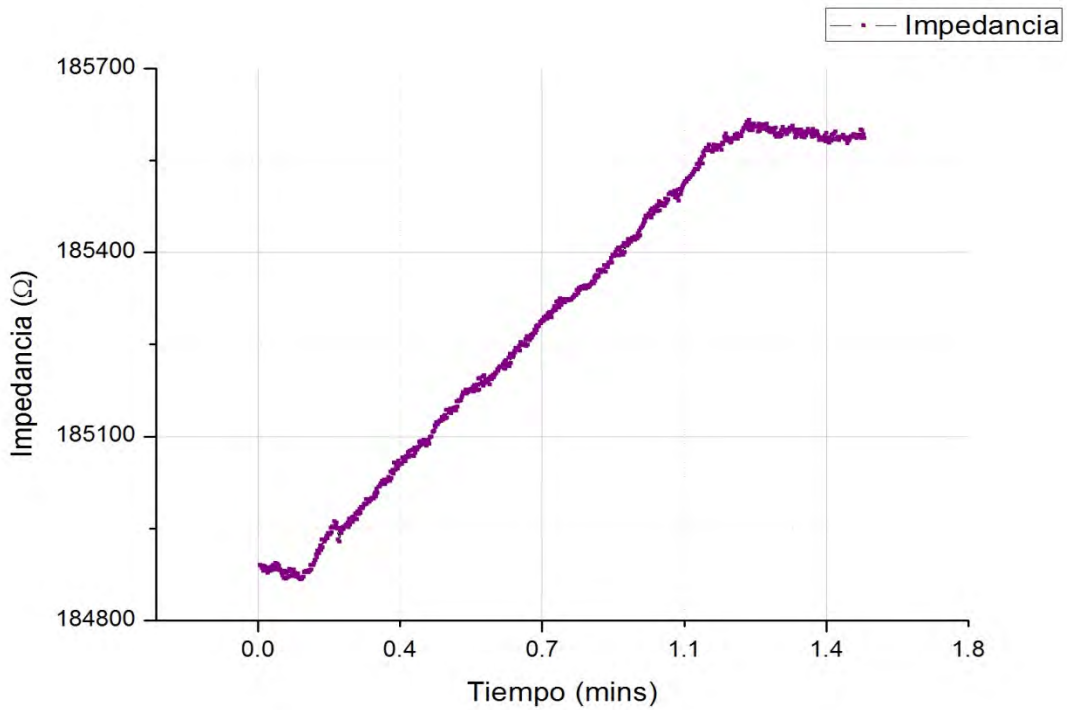


Figura 43. Gráfica de impedancia promedio



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.

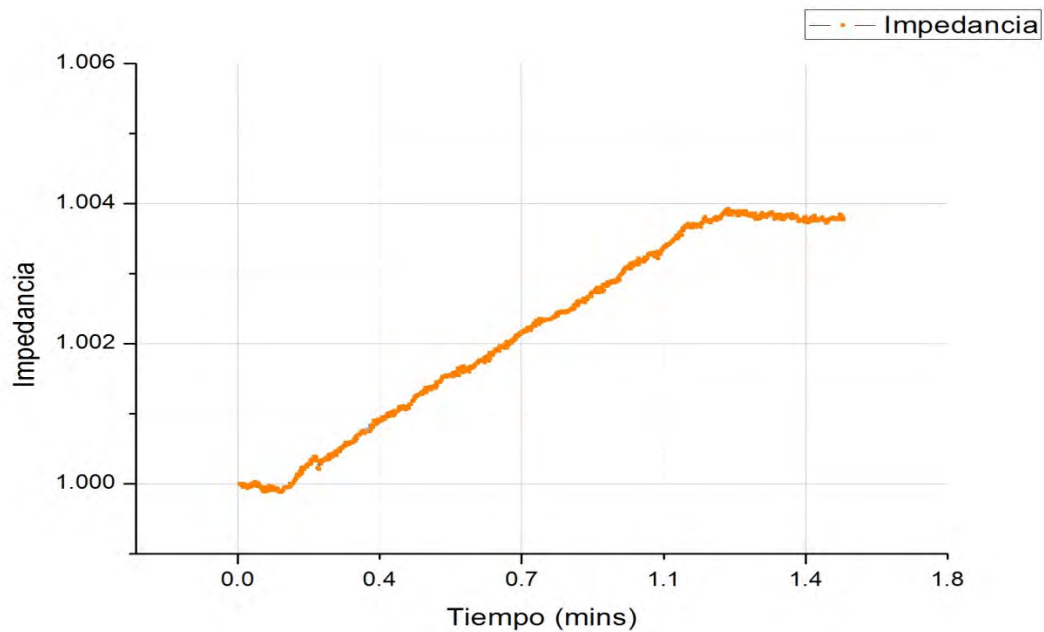


Figura 44. Gráfica de impedancia normalizada

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.



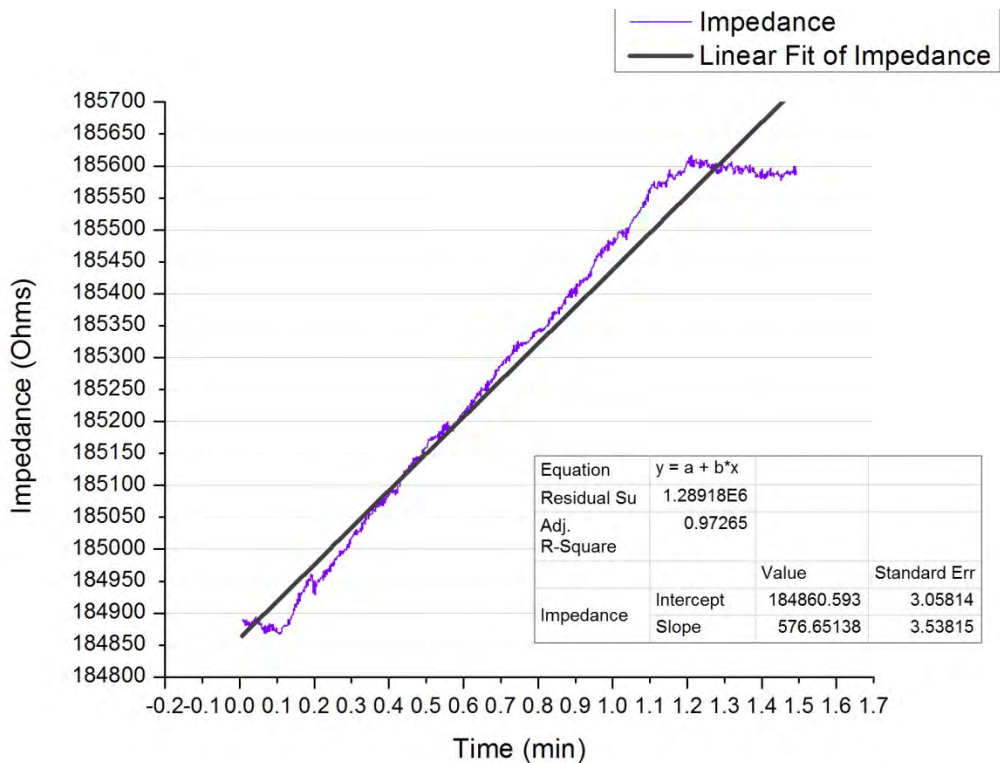


Figura 45. Curva de calibración

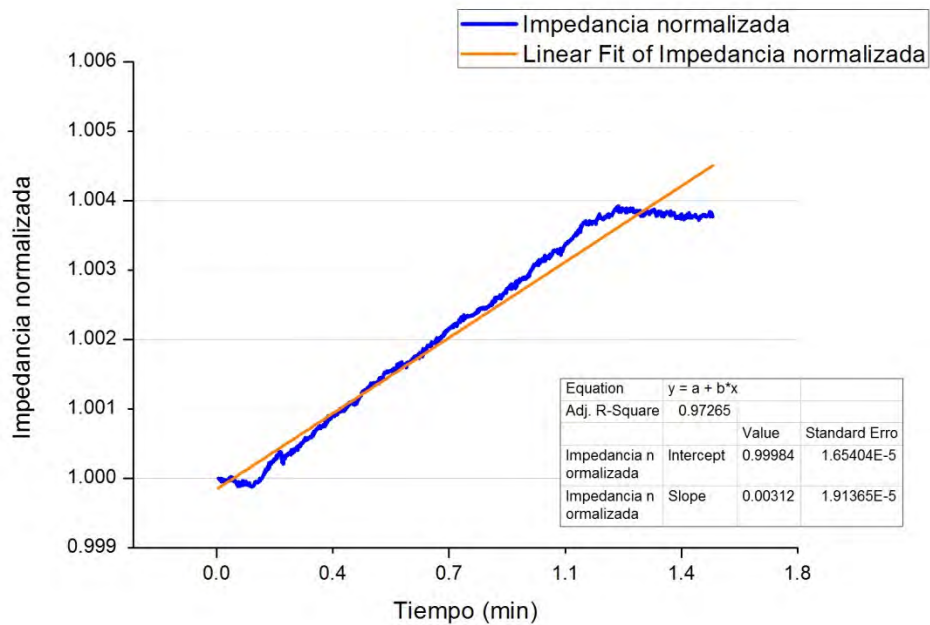


Figura 46. Curva de calibración normalizada



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>

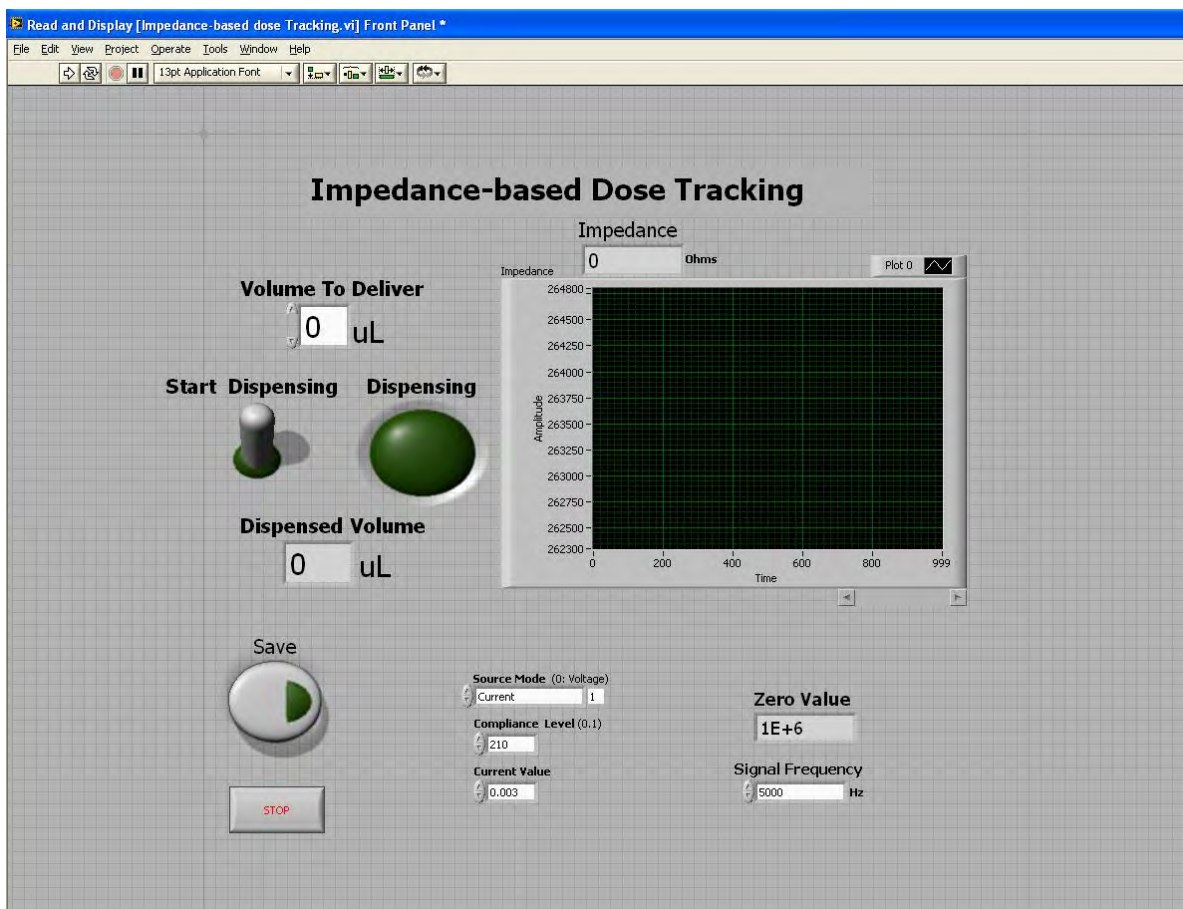
C. Gutierrez, R.Sheybani and E. Meng "Electrochemically-based dose measurement for closed loop drug delivery applications" Transducers'11, Beijing, China, June 5-9, 2011

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.

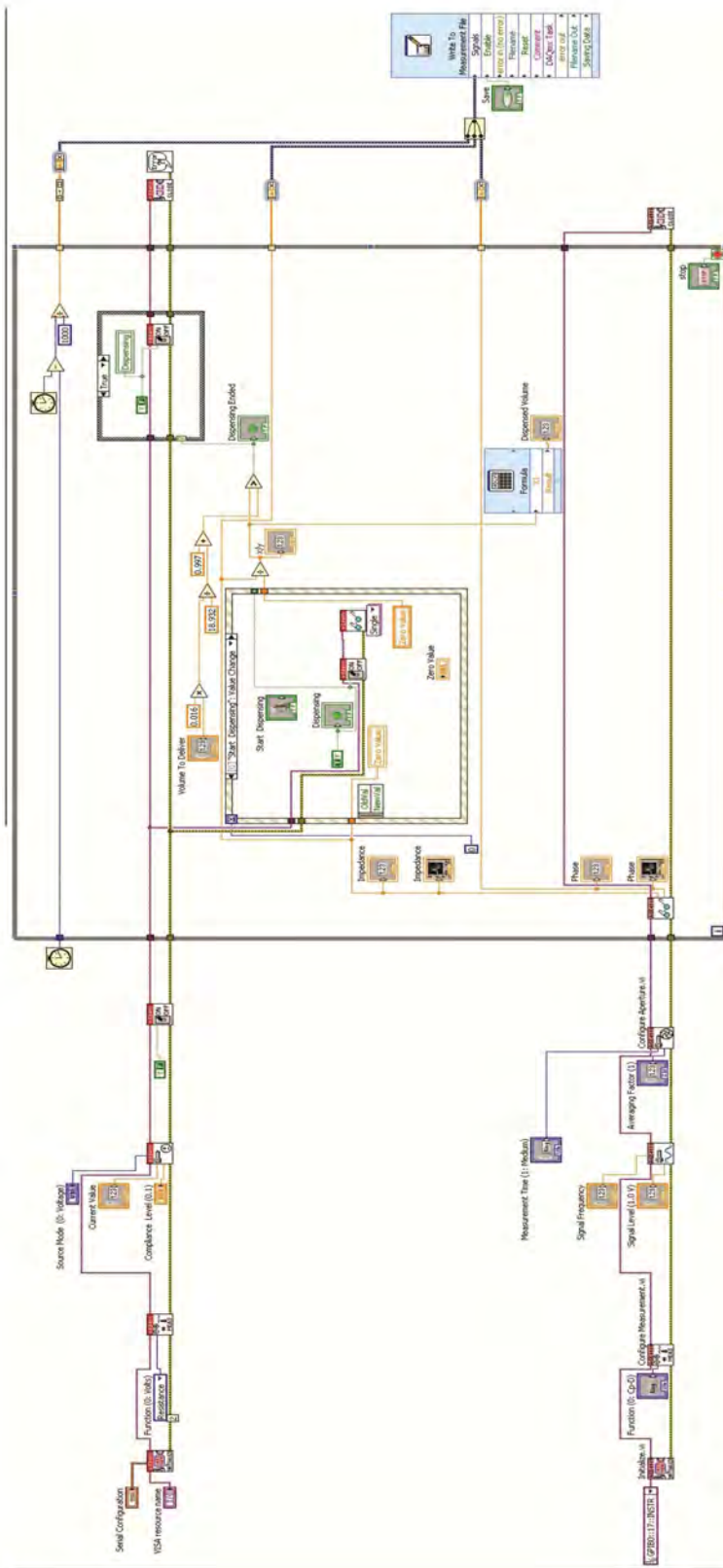


Apéndice A: Programa de LabVIEW



Interfaz de programa de LabVIEW





Apéndice B: Versión en Inglés

Chapter I

I.1 Introduction

The modern tendency for illnesses treatment is to make things easier and more comfortable for both, the patients and doctors or physicians who are constantly monitoring the first ones and have to make decisions based on the responses to the actual treatment, and even make readjustments to it according to the progression of the illnesses, all this has to be done without compromising and/or affecting the treatment's effectiveness.

The common ways to administer medications are: topically, sublingually, orally, nasally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, intrathecally⁷, rectally, vaginally and by perfusion to arteries and target organs via catheters. Some transdermal systems have been developed for delivery of certain substances such as hormones, nitroglycerin and other drugs which gradual dosage is necessary.

There are a lot of variables that must be taken into consideration by a physician such as doses, frequency, duration, toxicity and allergies in order to customize a treatment for a patient based on their illness and history. There will be then, several different treatments for the same disease based on all those variables, moreover, therapies for certain diseases may change over time as new protocols emerge from advances in knowledge and technology.

Implantable BioMEMS (Biomedical Micro electromechanical systems) have proved⁸ to provide adequate alternatives for a wide range of medical conditions including cancer, diabetes, epilepsy, alcoholism, drug addiction, glaucoma and many others. The versatility of this systems offer countless opportunities for pertinent regimens that could be tailored to both, the medical and patient needs in order to achieve better results than those from traditional approaches.

BioMEMS offer a considerable number of advantages to drug delivery, including controlled release, reliable dosing, targeted therapy, precise delivery, and automated or semi-automated feedback control.⁹

⁷ Introduced into or occurring in the space under the arachnoid membrane which covers the brain and spinal cord. (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/intrathecally>)

⁸ Polla, D.L "BioMEMS applications in medicine" Micromechatronics and Human Science, 2001.

⁹ Steven S. Saliterman "Fundamentals of BioMEMS and Medical Devices" pp. 234



Controlled administration of drugs can increase drug therapy effectiveness, in some cases up to 60%.¹⁰ Although growing evidence supports patient-tailored regimens have achieved optimum efficacy, most drug delivery devices are preset to deliver drug at a constant rate.¹¹

This is in part a consequence of the lack in efficient dose tracking and control in the current devices that are available for medical needs.

The usage of physiological and pharmacokinetic methods have been used to track and confirm dose levels; however there is still the need to have a reliable and direct real time tracking method for drug delivery issues that could provide reliable feedback on the volume delivered.

Current techniques, such as microdialysis, blood measurements and nuclear imaging suffer from significant limitations in their resolution, accuracy and detection limits. In addition, they do not provide any real time feedback and depend on indirect indicators to confirm appropriate dosing. Traditional techniques for fluid monitoring present a packaging challenge due to the size of implantable devices and might not be reliable at considerably small volumes.

Electrochemical impedance measurement is suggested for a dose tracking system as this technique offers a straightforward, highly accurate method to realize real-time volume tracking for volumes relevant for drug delivery applications.

I.2 Objective

The main objective of this thesis is to present an efficient and accurate dose tracking system for multi-purpose drug delivery devices (DDD) that can comply with the different requirements of the illnesses being treated as well as with the different devices being used.

This system will allow patients and doctors to have a reliable tracking of the drug that will be delivered according to the medical needs in order to identify common problems such as: occlusions, leaks, inappropriate refilling points or methods, irregular pumping behavior, and even operation problems within the DDD itself.

I.3 Scope

In this thesis, relevant data and details will be presented regarding to the device specifications and requirements, conceptual and detailed design and finally the characterization.

¹⁰ B. Bruguerolle and G. Labrecque, "Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, pp. 883-895, 2007.

¹¹ 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.



In the specifications, the main operation and packaging needs will be stated according to the medical needs and packaging requirements in order to provide a viable alternative for the dose tracking system.

In the conceptual and detailed chapters, some proposals are going to be presented in order to develop the optimal dose tracking system and finally reach the most appropriate system that fulfills the specifications and provide an accurate and reliable solution.

Finally, the calibration curves will be presented in the characterization chapter, once the DDD is fully packed with the dose tracking system and operates under normal conditions, calibration and performance data will be presented.



Chapter II Background

II.1 Drug delivery device (DDD)

This dose tracking system design was developed to be used with the DDD developed at the BioMEMS laboratory at the University of Southern California. The DDD is a multi-purpose device, this means that it can be used for different applications in order to treat different medical conditions including epilepsy, cancer, glaucoma, alcoholism, etc. by making some slight modifications to the original packaging. Those modifications mainly refer to different sizes and volumes that could be contained, location of the refilling port and the orientation or number of outlet catheters (single or multi catheters).

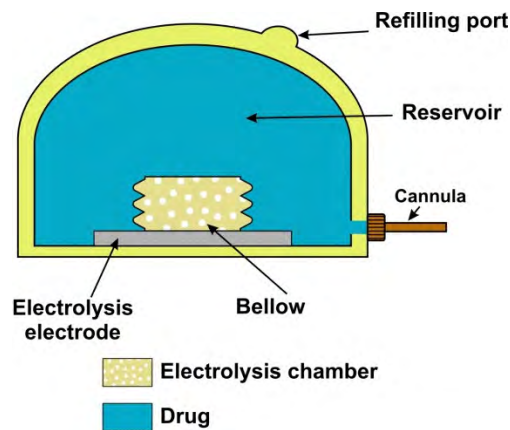


Figure 1. Drug Delivery Device

II.1.1 Pumping mechanism

A mechanical pump operating under the principle of electrochemically generated pneumatic actuation is used for the DDD because of its low power consumption, low heat generation, accurate flow control, biocompatible construction and potential for wireless actuation.

II.1.1.1 Electrolysis electrode

These are interdigitated Platinum electrodes on glass substrate, they are in contact with DI (deionized water) water so when constant current is applied to the electrode pair results in



electrolysis, this means that the water is separated in Hydrogen and Oxygen bubbles, that will be contained into the parylene bellow, characteristic operation current range is from 3 to 10 [mA].

However, electrochemically generated gas bubbles may occlude the active electrode surface and avoid contact with the electrolyte used, all of this leads to a lower efficiency. In order to solve this problem, the electrodes are coated with Nafion[®], a polymer electrolyte coating which prevents bubble occlusion on the surface of the electrode by causing rapid diffusion of gases away from the catalyst surface.

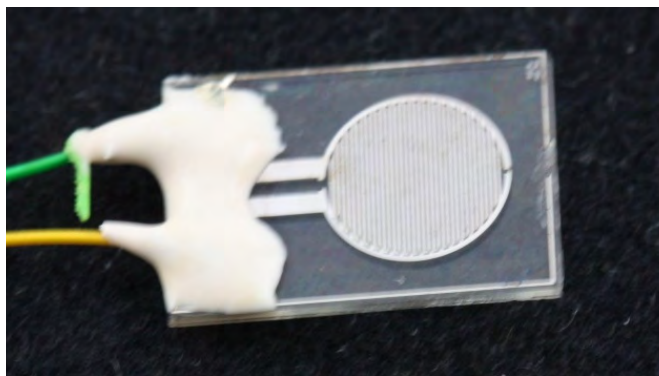


Figure 2: Electrolysis electrode

II.1.1.2 Parylene bellow

The parylene bellow has two main functions: the first one is separating the electrolysis reaction so that the drug is not diluted or altered by either the electrolyte (DI water) or the gases produced during the electrolysis, this also prevents gas bubbles from entering the body while the drug is being pumped and the second is to pump the drug out of the device and through the catheter.

Pumping is produced as a consequence of the electrolysis produced into the bellow, so as gases are generated there is a pressure increase that inflates the bellow which then expels the drug out of the device.

Once the current is removed and electrolysis stops the gases recombine to form water and the bellow returns to its original size.



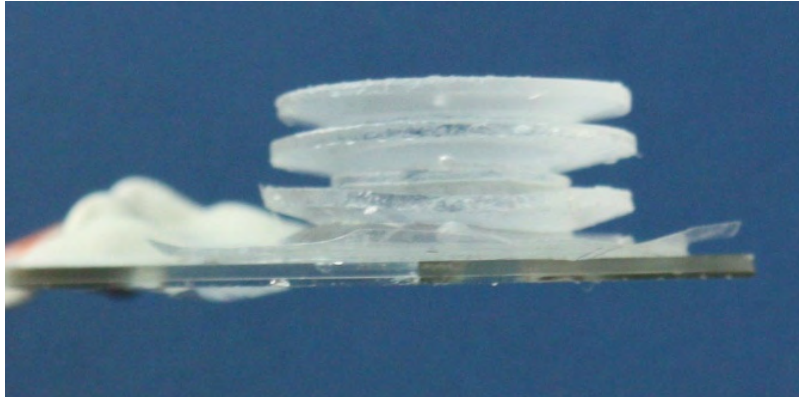


Figure3: 3 convolutions parylene bellow

II.1.2 Packaging

In order to assemble the actuator, half of the bellow is first filled with DI water (used as the electrolyte), then it is attached to the glass base using double-coated pressure sensitive adhesive film.

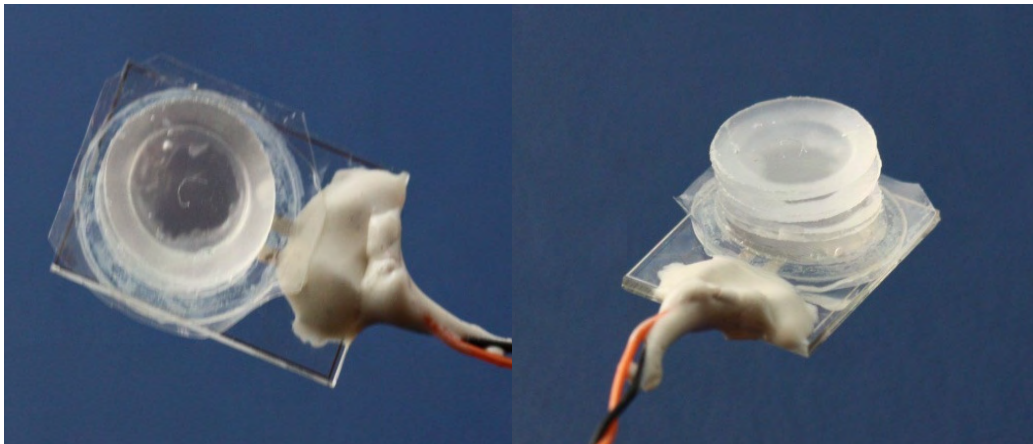


Figure 4: assembled pneumatic actuator

Then, the assembled actuator is pasted on the base of the reservoir and the cap is placed and sealed so it has no leaks. The cannula is placed on its place and the filling point is covered with silicone rubber and sealed.



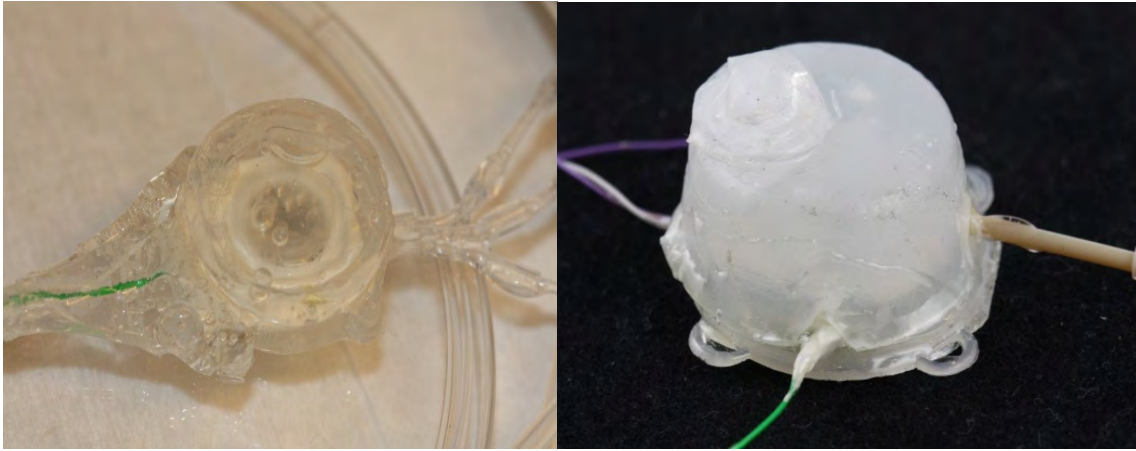


Figure 5: a) multi-catheter packed device b) one catheter packed device

II.2 Electrochemical Impedance Measurement

Electrochemical impedance is measured through application of a small alternate current through the electrodes. The interface between the electrode and electrolyte can be modeled as a simplified Randle circuit.

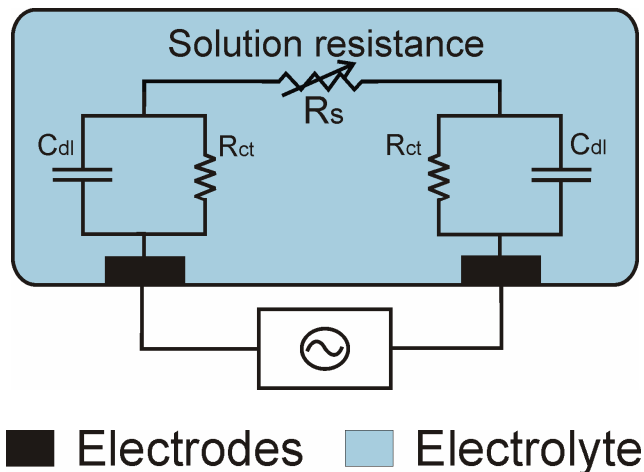


Figure 6: Simplified Randle circuit

The Randle circuit consists of the electrolyte resistance in series with a parallel circuit of a polarization resistance and a double layer capacitance for every electrode. The double layer exists on the interface of the electrode and the electrolyte; this is formed as ions from the electrolyte stick on the electrode surface. On the other hand, polarization occurs whenever the potential of an electrode is forced away from its value at open-circuit, when an electrode is polarized it causes current to flow through electrochemical reactions that may occur at the electrode surface.



If a sufficiently high frequency is applied, then the capacitive effects are minimal (as double layer behave as a shunt at high enough frequencies), so the impedance response is mainly characterized by the solution resistance.

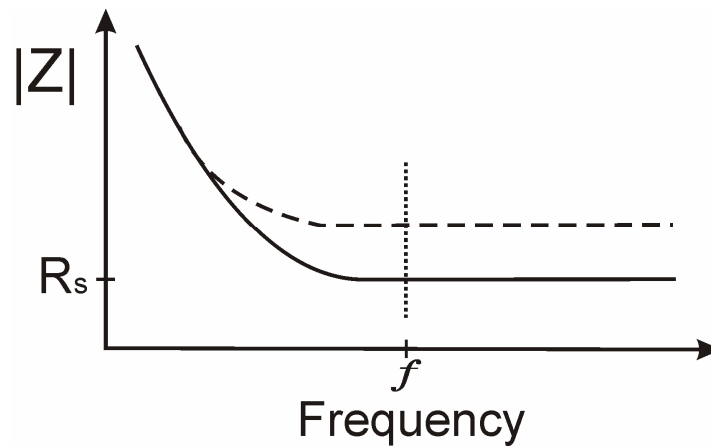


Figure 7: Impedance behavior of a simple resistance

Therefore, the impedance can be approximated as a single resistance that can be modeled by the following equation.

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

It is clear from the equation above, that, if the volume is modified and as a consequence the cross sectional area of the “fluidic” resistance changes then, those changes can be easily tracked by means of the change in impedance.

If the volume inside the reservoir decreases therefore, the impedance will be increased as long as this change in volume continues; once it stops the impedance will remain at a constant value until another change in volume occurs.



Chapter III Design

III.1 Requirements

A highly reliable and with a high performance in means of accuracy and resolution dose tracking system is required to be integrated within the DDD. This dose tracking system is intended to help reduce the most common pump related medical errors, which include: flow or dosage errors, leaks and false alarms.

The system suggested is integrated in the packed DDD and provides a real time feedback of the pumping operation in order to grant relevant information regarding occlusions, leaks, flow, dosing, refilling and the performance of the DDD itself. Therefore, the fact that the system is already packed into the DDD implies that there is no need to add any other invasive devices or implantation of extra ones. If the dose tracking system is already packed into the DDD, it will be reliable, in terms of material, as the material used for the DDD packaging is bio-compatible; this means that it does not cause any harmful reaction once it is implanted.

Something that must be taken into consideration when packing the DDD with the dose tracking system is that the second one should occupy as less volume as possible inside the fully packed DDD, as packing the dose tracking system inside the DDD implies less volume designated for the drug contained into the reservoir. Taking into account this, less volume allocated for the drug itself would eventually lead to more frequent refilling of the reservoir.

As far as refilling is concerned, the tracking system must not interfere with the refilling process or modify it, so ideally it should be positioned in a way in which refilling could be realized in the same way as it should be done without the dose tracking system into the DDD.

Furthermore, the system should not change or chemically modify the drug or any of its properties in order to maintain the reliability and effectiveness of the treatment. This is extremely important because the treatment effectiveness not only depends on an appropriate dosing of the drug but it also depends on the adequate drug usage, as a consequence if it is being modified or haltered the treatment might not be as useful as intended.

The whole system will be integrated into a closed loop control system that allows efficient identification and opportune solution to pump issues. As physiological feedback is usually used when administrating a drug there is the need to receive specific feedback regarding the operation conditions within the system. This dose tracking system operates in the purple part of the closed loop system shown in Figure 8.



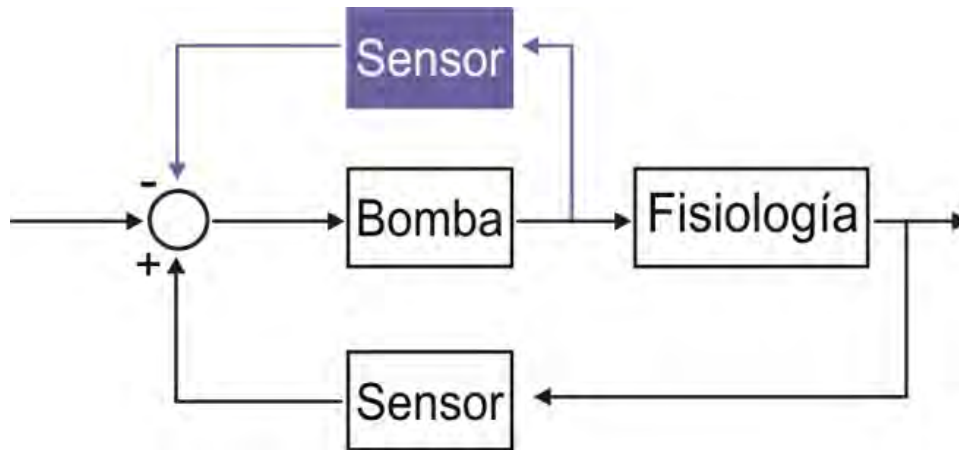


Figure 8: closed loop system for the DDD, the blue part identifies the part in which the dose tracking system operates

As it has been mentioned before, there is not only one design of the DDD, so the dose tracking system must be versatile enough to match the different types of DDD and be consistently reliable in each of them, by this it is understood that it can be easily integrated and calibrated with minimal accuracy and resolution discrepancies or variations.

Another thing is that it is highly recommendable to have a user-friendly interface in order to assure that the system is accomplishing its main purpose: provide an adequate reference of the DDD operation. This data or information should be accessible to the people who will be in charge of monitoring and using the device, this means that the tracking should be as clear as possible so that either the physician or the patient himself could identify any problem or the optimal operation. This means that, the system might not need extra calibration each time it is refilled or constant verification of the system, this implies that as the whole device is intended to be used several times after being implanted, then the tracking system should be reliable as long as the device is being used.

III.2 Requirements and Specifications

As far as size is concerned, it is important to keep in mind the dimensions of the whole DDD, this is a restrictive characteristic as the dose tracking system is intended to be completely contained into the fully packed DDD, this implies that it should fit inside it no matter which application is the DDD for.



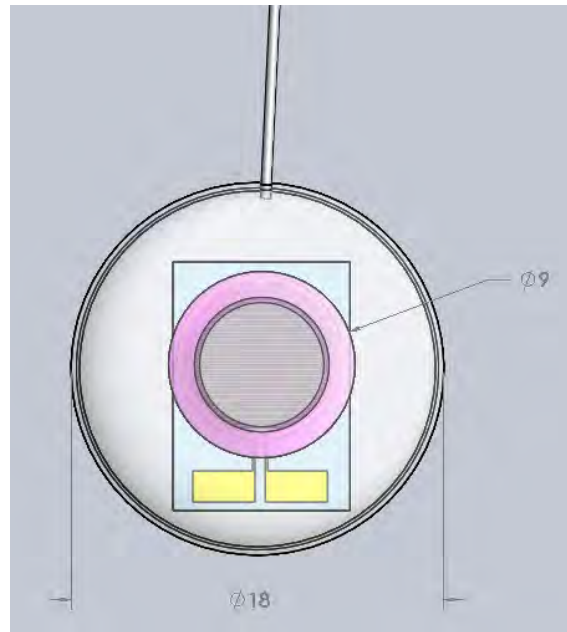


Figure 9: smallest fully packed DDD, top view

As it is shown in Figure 9 the smallest packaging has total diameter smaller than 20 [mm], this means that in the reservoir we also have another volume restriction defined by the volume of the parylene bellow itself, the diameter of the bellow is half of the total diameter, 9[mm], and it is pasted on the center of the reservoir base. This means, that there are 4.5[mm] free on each side of the bellow.

The closest to the center the bellow is the most uniform the pumping is, this is especially important when assembling a multi-catheter device, otherwise the pumping might be irregular, and this implies that the tracking system should preserve that orientation in order not to interfere with the pumping efficiency.

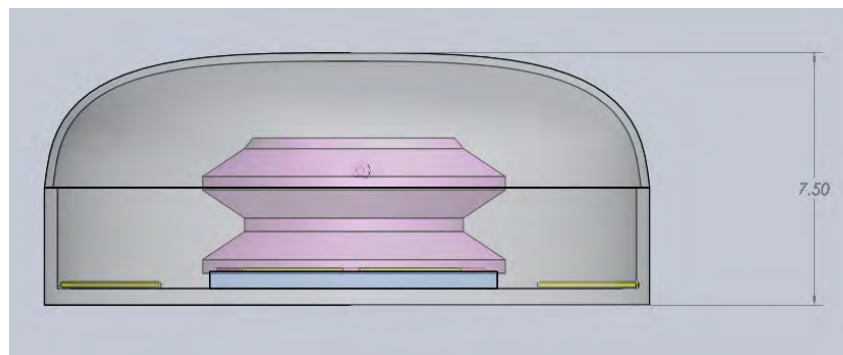


Figure 10: smallest fully packed DDD, lateral view

As it can be seen in Figure 10, as drug is being pumped, the bellow expands so its volume is increased, although the major concern related to this is a vertical expansion, so we can consider that at the beginning of the pumping process it is almost flat, and after pumping for a certain



period of time, the bellow increases its height, this is restricted by the bellows characteristics (number of convolution, maximum volume allowed, etc.) and the DDD being used.

The tracking system should not interfere with this vertical expansion either, as it is directly related to the pumping mechanism as it has been described before. Recombination process should be taken into account too, as during this process the bellow will eventually return to its original size. In addition to this, as drug is being delivered through the catheter, a bubble will be formed into the device, as a consequence of the drug being delivered. This bubbles, might interfere with the tracking system so it should be efficient even while these bubbles appear, in general, the reliability should not be dependent of the existence or not existence of this bubbles inside the reservoir. Moreover, resolution has to remain as constant as possible in order to avoid discrepancies related to this phenomenon.

As the DDD is intended to be implanted in different parts of the body according to its specific purpose, then it must operate at implanting conditions with minimal or inexistent changes in the operation shown at room conditions. As a consequence, it is important that the dose tracking system also operates efficiently in the implanting conditions.

One of the most relevant characteristics is the temperature; the average body temperature is 36°C, so this implies that the tracking system should be reliable as we know that resistance is modified by means of temperature changes and as impedance is being used to measure the change of volume in the drug reservoir it is important to have consistent measurements disregarding the temperature effects.

However, as it is implanted there is the need to avoid permeability into the reservoir or the tracking system as mixing substances implies changing the resistive properties that are being used to identify the changes in volume, so as this happens the measurements become unstable and unreliable.

As far as materials are concerned, deposition is an important issue to be taken into consideration; deposition is the process of leaving a layer of a substance on the surface of something gradually and over a period of time, so one of its consequence over the measuring components might be the change in the measurements themselves as a consequence of the change in the cross sectional area of the electrodes. If deposition can be avoided we guarantee a better reliability and accuracy in the volume tracking process.



Chapter IV Conceptual design

IV.1 Experimental set up

In order to run the tests concerning the power source, electrodes materials, positioning and design of the electrodes a jig is being used in order to simulate the behavior of the real DDD.

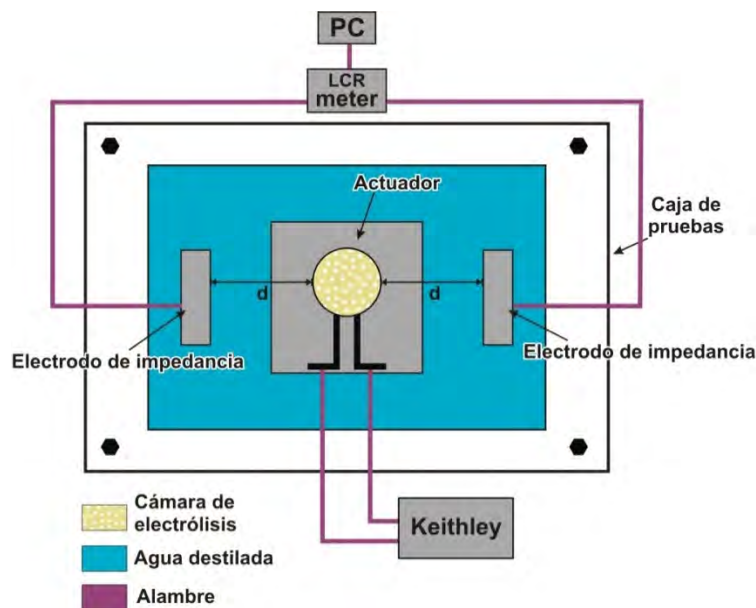


Figure 11: initial experimental set up

As it can be seen in Figure 11 an acrylic jig is being used, inside it there is an empty space that will be filled with DI water (Deionized water) in order to simulate the drug reservoir. Along with the DI water, inside that space, the pumping actuator (parylene bellow) and the electrolysis electrode will be attached on the bottom of that reservoir as it would be fastened to the base of the real DDD. To provide power, the electrolysis electrode will be connected to the power source with nickel-copper wires. The electrodes used for the tracking system will be put into the simulated reservoir in different positions to identify the optimal one; these electrodes will be connected to the LCR meter with nickel-copper wires too.

The acrylic jig is made of different layers that are fastened together with screws and between each layer there is a layer of silicon rubber in order to avoid leaking and over screwing. It also has a cannula on one of the lateral faces of the jig to let the fluid out of the jig as it would be done in the DDD while the actuator is working and the drug is pumped out of the reservoir.



The jig will be closed once the actuator is attached to the bottom and after sealing it, the reservoir will be filled using a syringe. It is important to make sure that there are not any leaks and bubbles into the reservoir.

The electrolysis will be realized at an operation current between 3 to 5 [mA] and for the LCR meter an initial frequency of 5 [KHz] will be used in order to avoid the capacitive effects of the simplified Randle cell, it is important to mention that there might be the need to make a new frequency sweep at a certain point in order to calibrate the tracking system and identify the optimal frequency (at which the impedance phase is as close as possible to 0°).

For the real time reading of the measurements of the impedance magnitude and phase a Labview interface will be used, this operates connecting the LCR meter to the computer for the real time data acquisition.

IV.2 Power source

The first attempt to track the change in volume was made by putting a pair of nickel-copper wires into the reservoir and using them as the impedance electrodes. The rest of the setup was the same as mentioned in the Figure 11.

As it has been mentioned, a power source is needed for the electrolysis. It is important to know the behavior of the power source in order to take into account any possible effects or interference derived from the power source itself.

There are two options for the tests to be run: using a Keithley power source or using the wireless power source.

IV.2.1 Keithley power source

In order to run the tests into the jig a Keithley was used, it is both a highly stable DC power source and a true instrument-grade 5-1/2 digit multimeter. The power source characteristics include low noise, precision, and readback. The multimeter capabilities include high repeatability and low noise. The result is a compact, single-channel, DC parametric tester. In operation, these instruments can act as a voltage source, a current source, a voltage meter, a current meter, and an ohmmeter.¹²

Using the Keithley is quite simple; you can vary the current range and compliance manually by just pressing a couple of buttons. However, there was a problem when connecting the whole set up (with the wires) and trying to measure the impedance change. Although the change in impedance

¹² <http://www.keithley.com/products/dcac/currentsource/broadpurpose/?mn=2400>



could be seen as the fluid was being pumped out of the reservoir the phase remained to be positive, this means that it was showing a capacitive behavior instead of a resistive one, as it is needed for the tracking.

Common grounding between the LCR meter and the Keithley was used after the first attempts, the phase became negative and change in impedance was measured while running the tests.

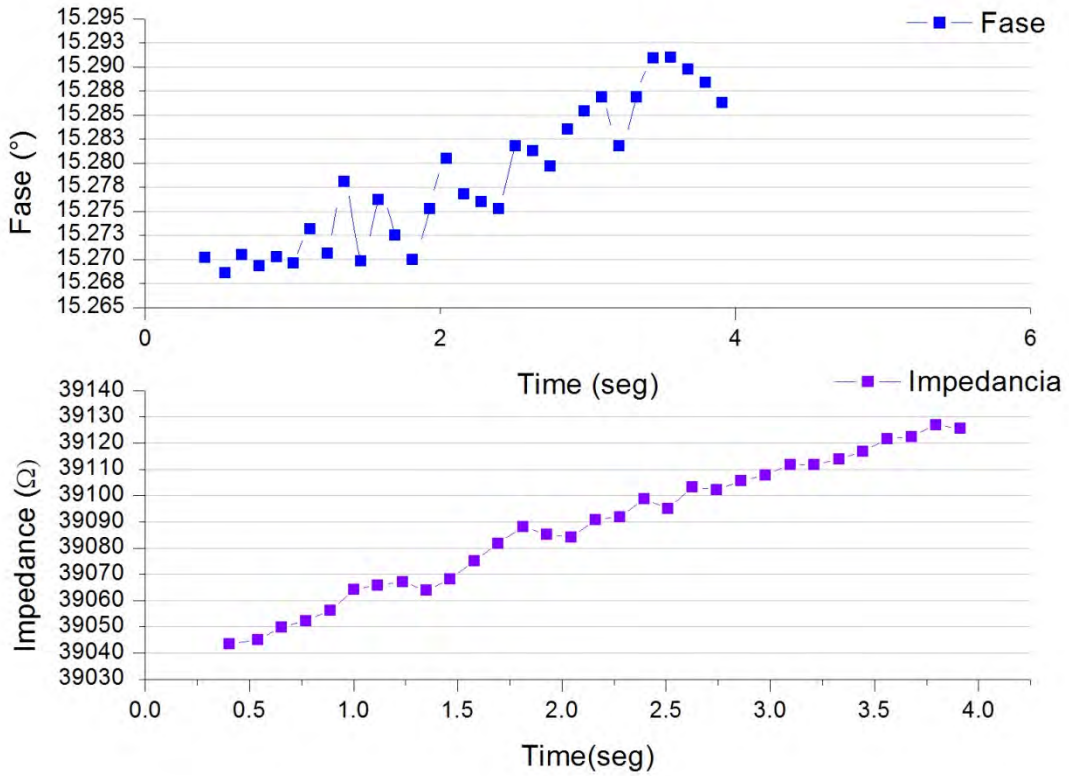


Figure 12. Keithley with wires phase graph



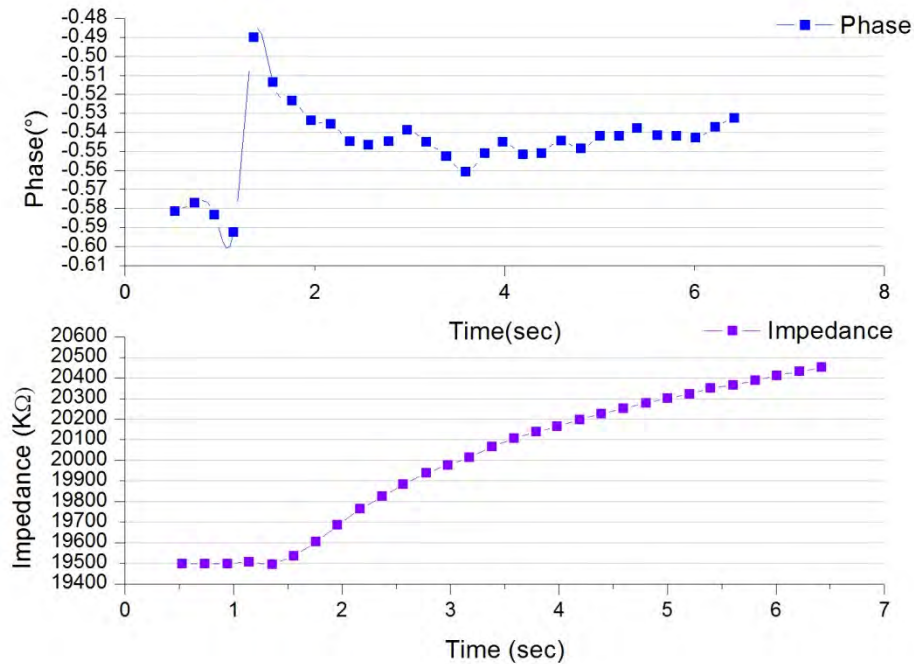


Figure 13. Keithley with wires and common grounding phase graph

As it was mentioned the preliminary tests were made using a pair of nickel-copper wires as if they were the impedance electrodes, for the further tests, former Platinum (Pt) electrodes were used for the impedance change measurements.

When using these electrodes, the measurements became much more stable and the phase became negative without the need of using any common grounding between the Keithley and the LCR meter. In addition to this, the phase became at the same time closer to 0° degrees, which is the optimal phase for the resistive behavior of the Randal cell.

The results obtained from the usage of the Pt electrodes will be shown in the section pertaining to the electrodes configurations.

To sum up, it is possible to use the Kiethley source in order to run the tests for the electrodes configuration with the Pt electrodes as noise seems not to be very high and decent measurements can be obtained.

IV.2.2 Wireless power source

As the DDD is intended to be implanted, there will be the need to use it along with a wireless power source.



It is convenient to run some tests with the wireless power source in order to identify its behavior and compliance with the DDD and the dose tracking system and verify the correct operation of the whole system.

The used wireless power source is the one shown in the Figure 14.

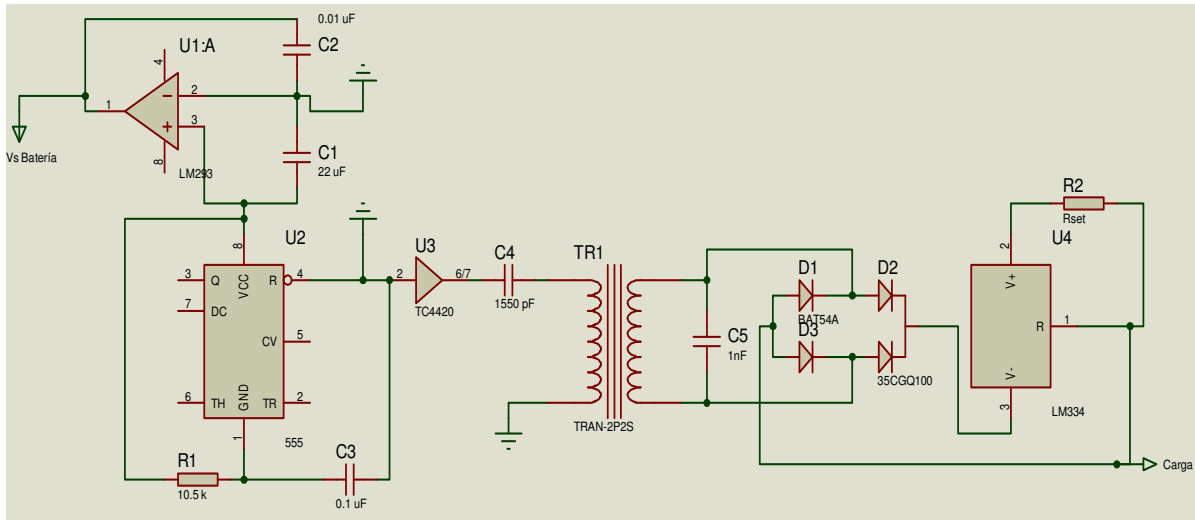


Figure 14. Wireless power source

Once the power source was used with the jig set up and the Pt electrodes, the phase was negative and around -3 degrees, this showed a good compliance between the wireless power source and the wholes system itself.

For those tests, the current provided by the power source was 4.5 [mA], in order to obtain this value for the current, there was the need to calculate the Resistance labeled as Rset in the circuit, this means that once chosen the resistance, the only way to change the current obtained from the secondary circuit is by modifying the Rset.

In order to calculate this value the following equation was used:

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

So, for an output current of 4.5 [mA] there was needed an Rset of 15 [Ω].

However, for the rest of the tests the Keithley was used as it is easier to modify the output current value.

But, it is important to mention that for the implanting procedure and final tests the wireless source is used.



IV.3 Substrate materials

There are two possible materials for the substrate of the impedance electrodes: glass (soda lime) or PEEK (Polyether ether ketone¹³). Some tests were made using Pt electrodes on PEEK substrate and some others using Pt electrodes on glass substrate in order to verify the efficiency and the performance of those two materials in order to choose the optimal one for the tracking system.

In addition to this, both kinds of electrodes were covered with Nafion® to increase their efficiency and avoid bubble adherence on the surface as it was mentioned previously in the Background chapter.

Two different shapes of PEEK electrodes were made in order to identify if the difference in shape affects the measurements and identify the optimal one for this application; squared and rectangle shaped electrodes were made.

IV.3.1 Pt electrodes on PEEK substrate

IV.3.1.1 Squared electrodes

Squared Pt electrodes on PEEK substrate were cut and nickel-copper wires were attached to them (using conductive epoxy first and marine epoxy) in order to connect them to the LCR meter.

¹³ **Polyether ether ketone (PEEK)** is a colorless [organic polymer thermoplastic](#) used in engineering applications and more recently in orthopedic surgery. David Kemmish "Update on the Technology and Applications of PolyArylEtherKetones" 2010.



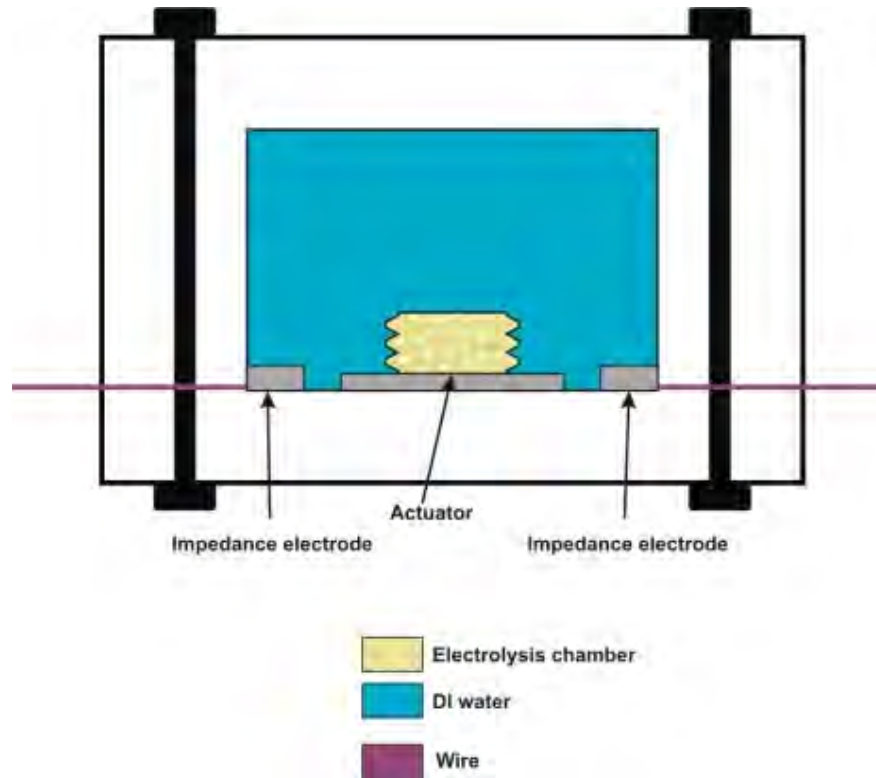


Figure 15: Experimental set up for individual electrodes tests

In order to run the tests, the jig was used and the configuration is the one shown in Figure 15. The bellow attached to the electrolysis electrode is right in the center of the jig reservoir, a PEEK electrode is attached to the bottom of the reservoir on each side of the actuator.

All the tests were made using DI water inside the reservoir and at a 4.5 [mA] current for the electrolysis, for the LCR a 5 [Khz] frequency was used. The duration of each run was between 30 seconds and 1 minute. It is important to mention that, there is a limit of consecutive runs that can be made as every time electrolysis is made the bellow expands, so after a certain expansion level, it is important to allow recombination of the bubbles inside the bellow so it can return to its original size. If this volume expansion limit is exceeded, then the bellow might suffer breaking or appearance of holes, this will interfere with the pumping mechanism as well as with the impedance measurements as a consequence of bubble dilution into the DI of the reservoir.

The results obtained in the first tests were consistent, this means that they did not showed any significant jumps or falls, moreover, the average initial impedance magnitude was 75 [K Ω] and the initial phase was -5° approximately.



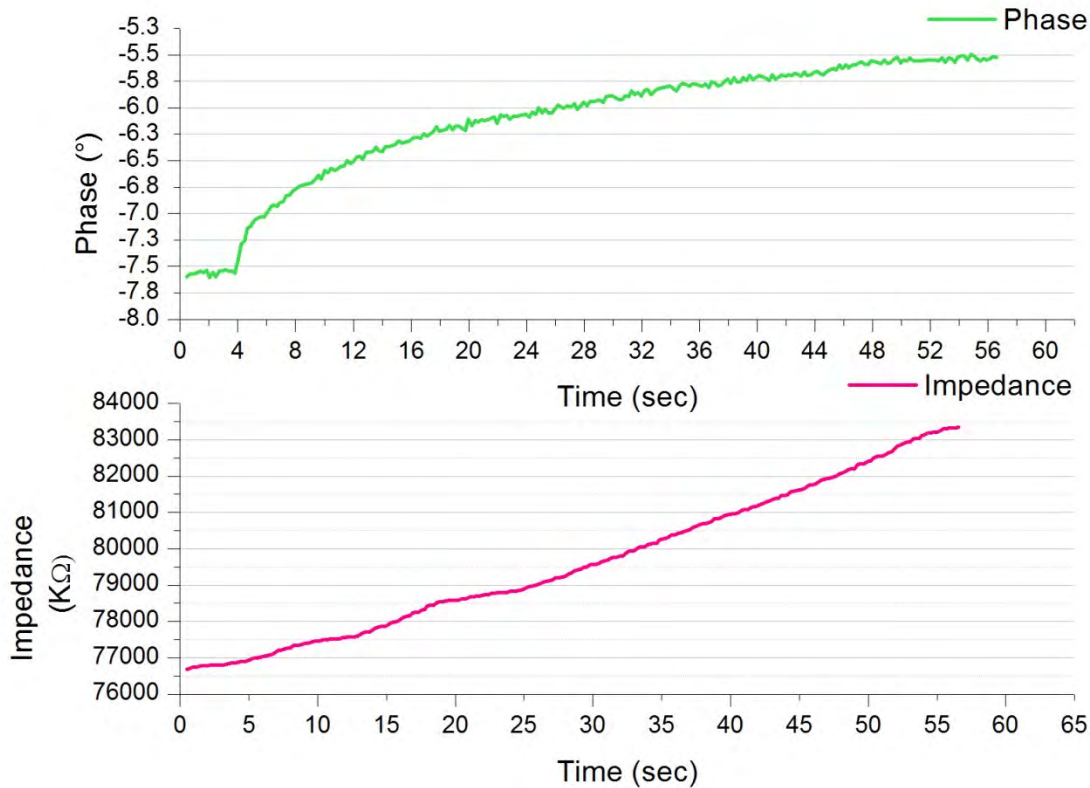


Figure 16: Results obtained using squared electrodes

Figure 16 shows the readings obtained from a test using the squared electrodes. However, after some tests, the readings started showing some jumps, after taking the electrodes out of the jig; some deposition could be seen on their surface. The change in readings and haltered efficiency is then, a consequence of this deposition.

IV.3.1.2 Rectangle shaped electrodes

As it was previously mentioned, rectangle shaped electrodes were cut in order to verify if the shape affected the results. The aim of this was to choose the better shape which provides the most accurate and effective readings for this application.

Similarly to the squared electrodes the initial readings were quite consistent and they did not show any big jumps or falls during the reading, the operation conditions for the tests were the same: 4.5 [mA] applied current for the electrolysis electrode for 30 to 60 seconds, at the LCR meter a frequency of 5 [KHz] was used.



The average readings for the impedance magnitude and phase were 60 [K Ω] and -5.6° approximately.

Once again, the first tests were consistent and showed very similar readings between each other. After some tests run, the small jumps and falls appeared as it happened with the squared electrodes. This effect can be seen on Figure 17.

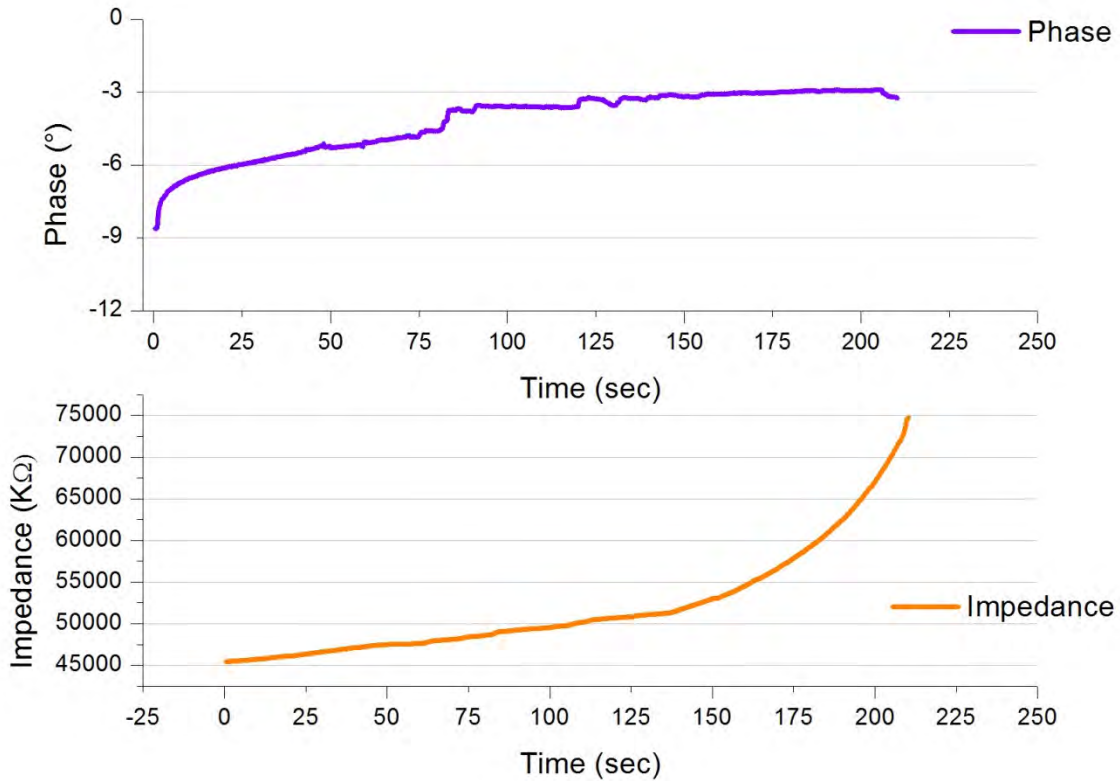


Figure 17: Results obtained after some tests

This rectangle shape electrodes showed deposition too. After taking them out of the jig both electrodes, the squared and rectangle shaped electrodes, were cleaned with oxygen and acetone but deposition could not be completely eliminated from the surface.

The increased surface area shown as a consequence of deposition affects efficiency and accuracy in the readings, the first tests presented really stable and effective readings but as these were affected after some tests, the PEEK electrodes might not be the best option for the impedance electrodes as the readings may eventually become less reliable and constant replacement of the electrodes is complicated as the DDD is intended to be implanted once and refilling it without the need of taking it out and re implanting it once again.



IV.3.2 Pt electrodes on glass substrate

IV.3.2.1 Pt electrodes on the same substrate

After running the first tests with the nickel-copper wires, there was the need to make some other tests with proper electrodes in order to increase the accuracy, resolution, and reliability and avoid measurement errors.

The first electrodes that were used were Platinum electrodes on glass substrate. The used electrodes were combined, this means that on the same glass substrate were put the electrolysis electrodes and the impedance electrodes.

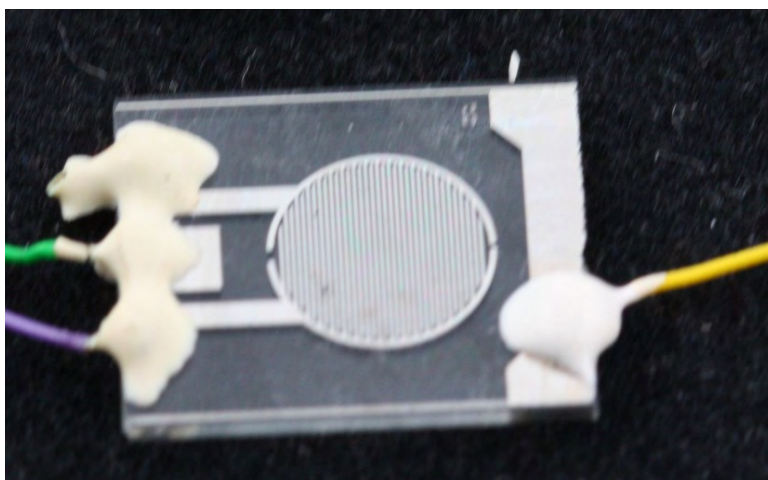


Figure 18. Combined Pt electrodes

As it can be seen on Figure 18 there is one impedance electrode on the extreme left right between the terminals of the electrolysis electrode (green wire) and the other impedance electrode is on the extreme right of the substrate, nickel-copper wires were attached to the electrodes they were first attached to the electrode by using conductive Epoxy and curing them into the oven at 120 [°F] for 15 minutes, after making sure that they were appropriately fastened and were conducting they were covered with marine Epoxy and cured for 24 hours.

This combined electrode was fastened to the bottom of the jig reservoir which was later filled with DI water. A 4.5 [mA] current was applied to the electrolysis electrodes and the bubbles ejected water through the cannula. This means that the set up used is basically the one shown in Figure 11 as the electrodes are combined and there is no need to add any additional electrodes or make any modification to it.



The tests were run for about one minute each, in every test made the impedance electrodes did not seem to have any accurate or reliable measurements as they changed significantly from test to test and did not showed an stable pattern at all.

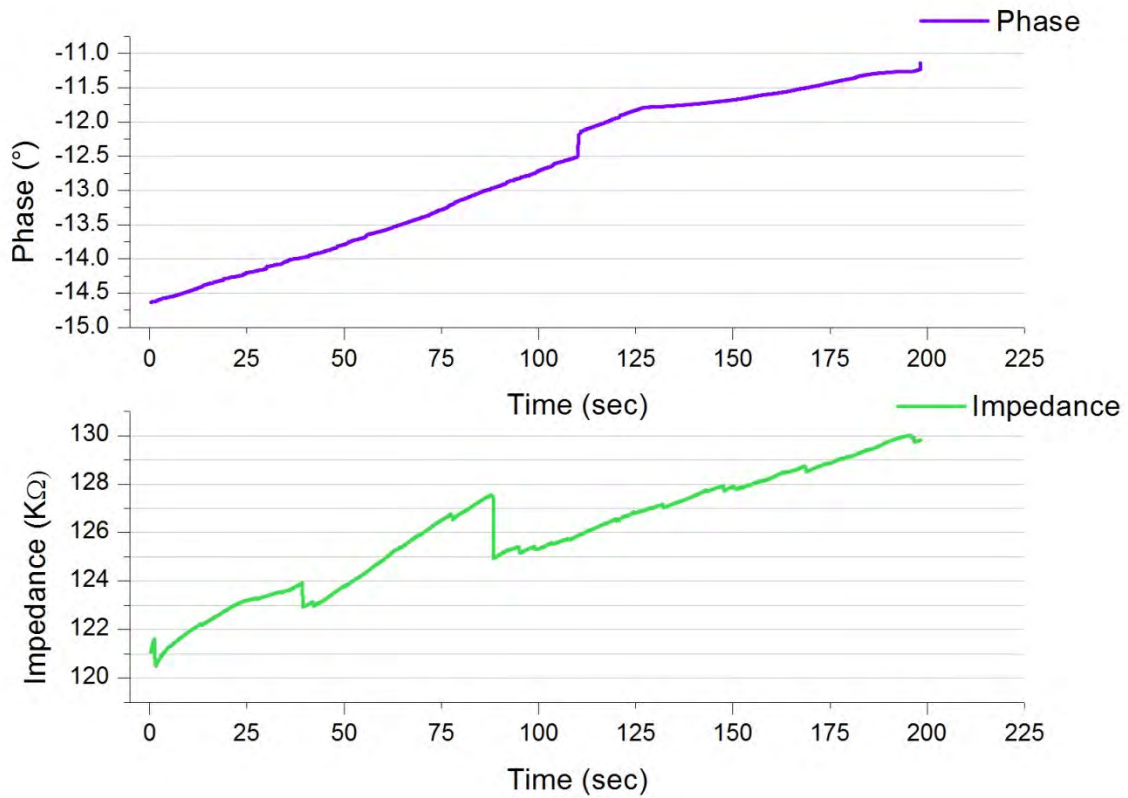


Figure 19. Combined electrodes test graph

As most of the results were inconsistent, the usage of combined electrodes was dismissed. The flawed results might be a consequence of the interference of the electrolysis process and the bubbles themselves with the readings obtained by the impedance electrodes as they are on the same substrate which eventually leads to a kind of electrochemical noise in the Randle cell configuration.



IV.3.2.2 Electrodes on top

For this set up, the jig was used to run the tests too, on the bottom of the jig was fastened the actuator. The impedance electrodes were fastened on the top of the jig.

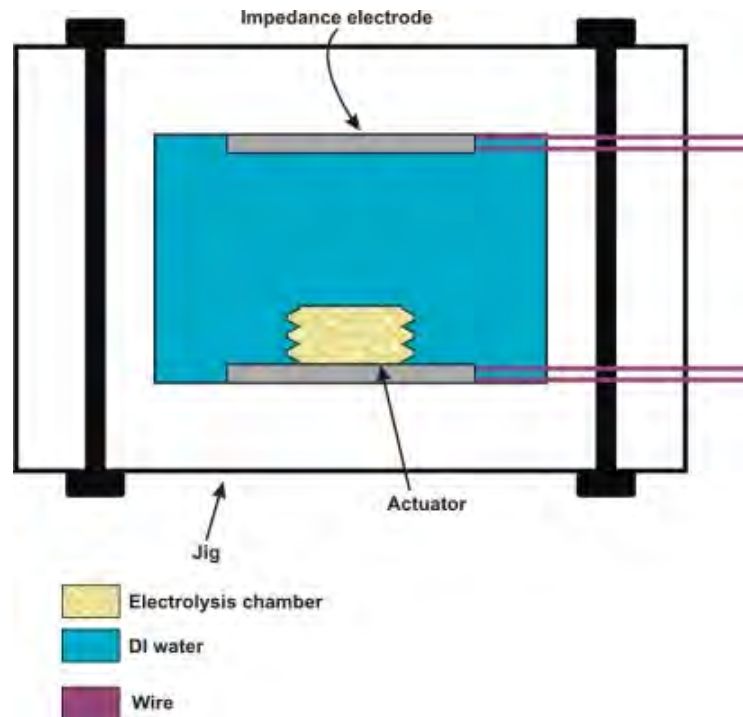


Figure 20. Impedance electrodes on top of the reservoir

The tests were run under the same operation conditions used for the previous configuration, a 4.5 [mA] current was applied to the electrolysis electrodes and for the LCR meter a frequency of 5 [KHz] was used.

During the first tests with the reservoir completely full the results obtained were fairly stable and the values corresponding to the impedance magnitude and phase were coherent. There were no significant jumps or falls in the values obtained during the tests.

In every test the actuator was ejecting DI water through the cannula; this eventually led to the formation of an air bubble on the top of the jig. As a consequence, after a certain number of runs the bubble was partially covering the impedance electrodes. This means that the impedance electrodes had an area submerged into DI water and the rest of the area was into the air bubble.



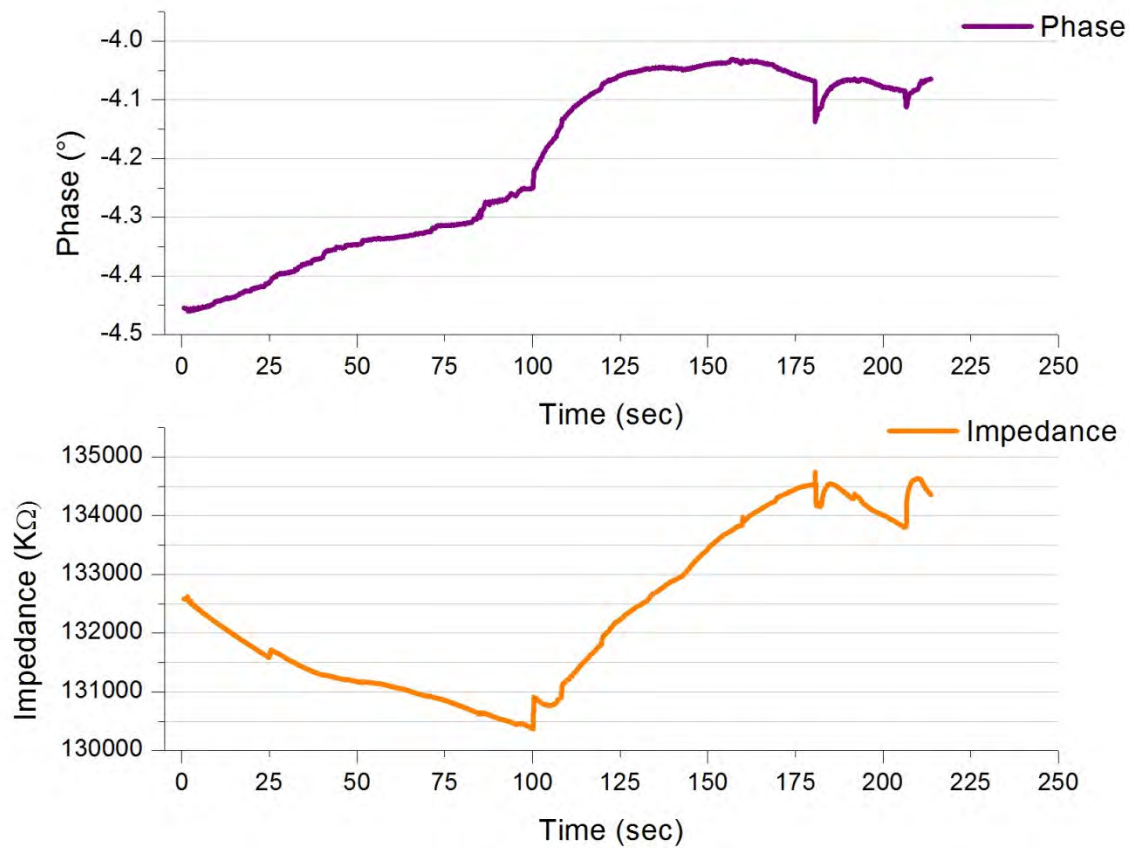


Figure 21. Double electrodes on top graph

Moreover, this air bubble started affecting the readings obtained during the runs. There started appearing some small falls and rises and the magnitude and phase were not completely coherent with the results obtained during the previous tests.

This phenomenon was produced by the formed water-air interface on the top of the jig, as it was mentioned before the resistance depends highly on the material being used according to the formula:

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

So as the bubble was covering a significant area of the electrodes, the impedance obtained was not only the impedance of the DI water into the reservoir but also from the air bubble.

This behavior made this configuration inefficient and unreliable as it would only be effective for a limited number of runs once packaged into the DDD. This will imply that after that specific number of doses delivered the dose tracking system would not be reliable. In order to maintain its reliability there would be the need of a relatively frequent refilling of the reservoir, which implies a change in the whole DDD desired behavior.



To sum up, despite providing stable results at the beginning, this system is not recommended for the DDD because its efficiency falls as the number of doses delivered increase.

IV.3.2.3 180° configuration

For the next runs a 180° configuration was used, this means that both the impedance electrodes and the actuator are attached to the bottom of the reservoir. The impedance electrodes are completely flat; this implies that they are parallel to both the reservoir bottom and the electrolysis electrodes as it can be seen on Figure 22.

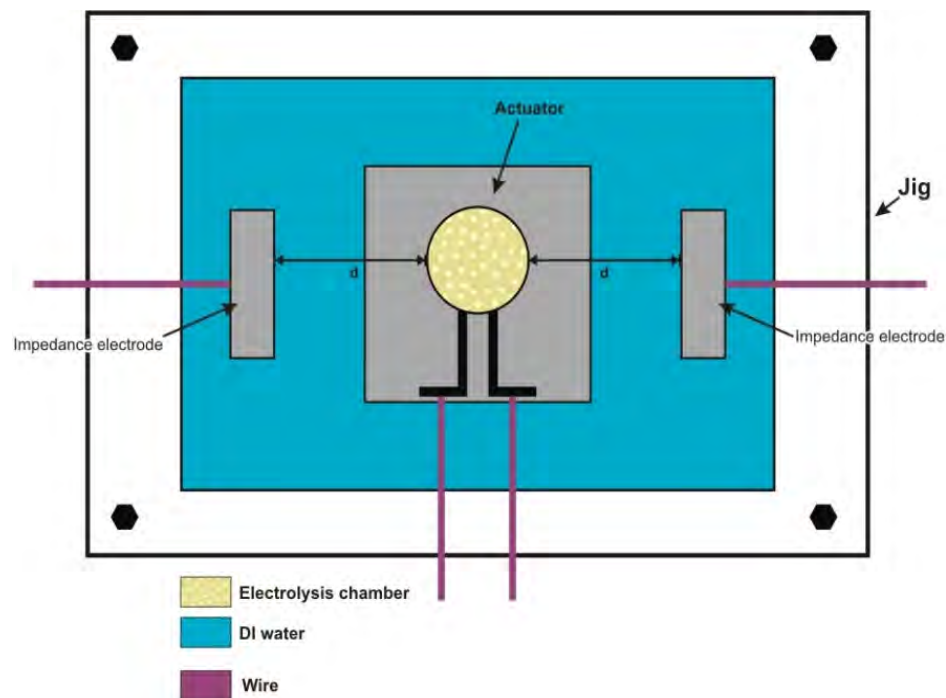


Figure 22. 180° configuration

Apart from running the tests in this configuration, it was planned to modify the distance “d” shown on Figure 22, this was made to identify if the distancing between the electrodes itself and with the actuator made any changes during the readings.

Three distances were used to run the tests, 3 [mm], 4[mm] and 5[mm].

The operation conditions were the same used in the previous configurations, electrolysis current of 4.5 [mA] and 5 [KHz] frequency for the LCR meter.

In the preliminary tests, this configuration proved to be efficient and stable, there were no big jumps in the impedance magnitude and phase and the changes in both could be seen clearly from the point in which the electrolysis current was applied up to the point when it was stopped. This is important as it showed no delay or shift within the whole device operation.



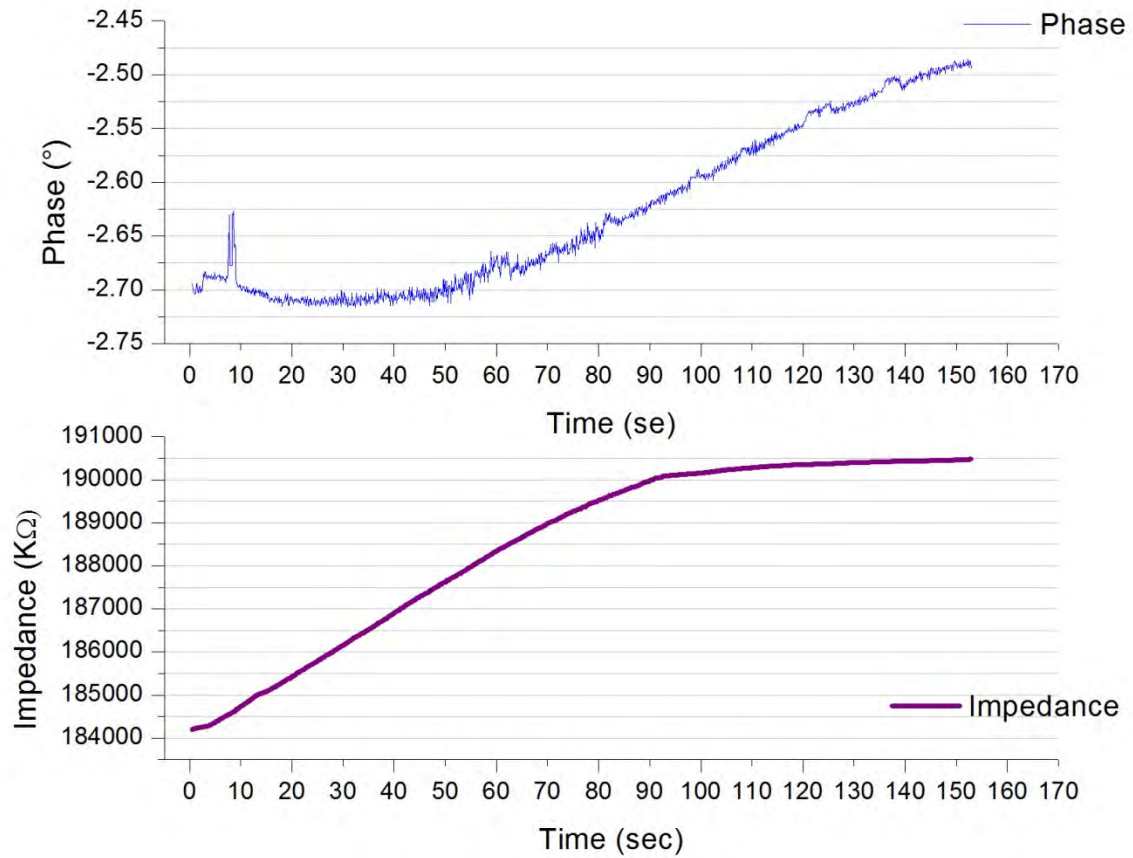


Figure 23. 180° configuration preliminary tests

Pumping can be easily identified in the graph as peaks in which the phase grows significantly and as the current is no longer applied the values remains constant.

IV.3.2.4 90° configuration

This configuration implies pasting the electrodes and the actuator on the bottom of the jig's reservoir; the impedance electrodes are not parallel to each other but perpendicular, forming a 90° angle between them as it can be seen on Figure 24.



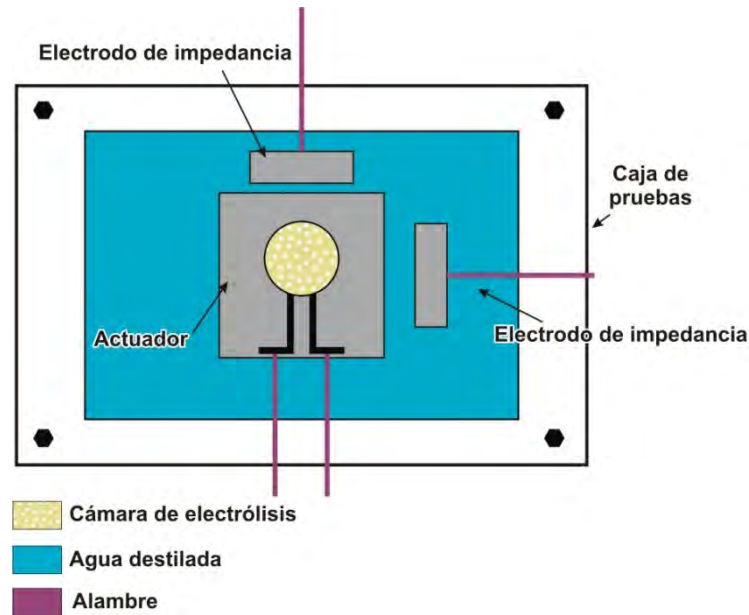


Figure 24. 90° experimental setup

The same operation conditions were used to run the tests. In order to track the volume that is delivered in each run and verify the accuracy and resolution of this configuration an experimental setup as the one shown in Figure 25 was used.

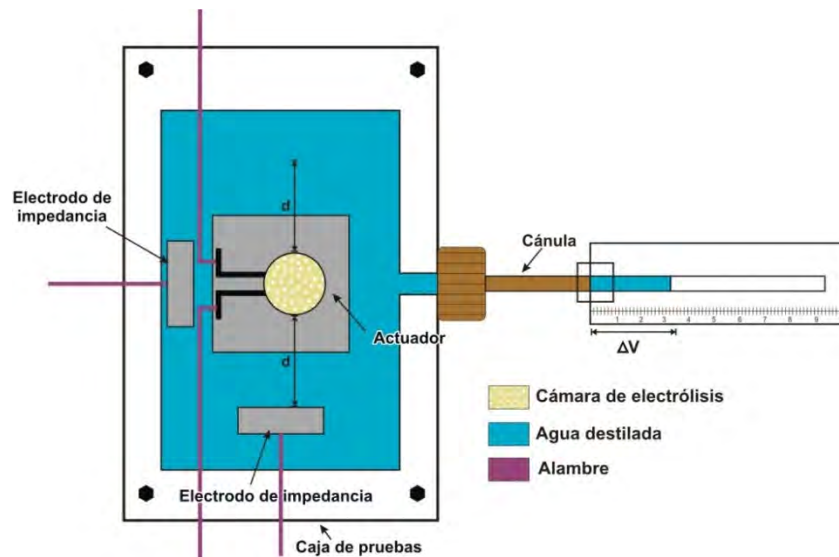


Figure 25. 90° tracking setup

As it can be seen a pipette was used in order to measure the exact volume being ejected from the cannula. One of the most important aims was to identify the smallest resolution that could be obtained with this configuration and identify the accuracy at the same time. For this, the electrolysis current was applied during different time intervals to dispense different DI water



volumes and track them. For this tracking a pipette was used and was placed on a rule as it is shown in Figure 25.

Two different pipettes were used to track the volumes according to the current application time. For the 50 [μl] pipette each millimeter corresponded to 1.422 [μl], similarly for the 25 [μl] pipette each millimeter corresponded to 0.27 [μl] dispensed.

In order to identify the relation between the volume dispensed and the change in the impedance magnitude the following formula was used:

$$\text{Rate} \left[\frac{\Omega}{\mu\text{l}} \right] = \frac{\Delta \text{Impedance}}{\Delta \text{Volume}} = \frac{\text{Impedance}_1 - \text{Impedance}_0}{\text{Volume}_1 - \text{Volume}_0}$$

Where the indexes 0 and 1 correspond to the initial and final values respectively. After the runs were made and the graphs were obtained, the resolution was calculated and a graph was made in order to identify the behavior of the tracking system.

It can be seen from the graph (Figure 26) the resolution and the linear regression corresponding to it.

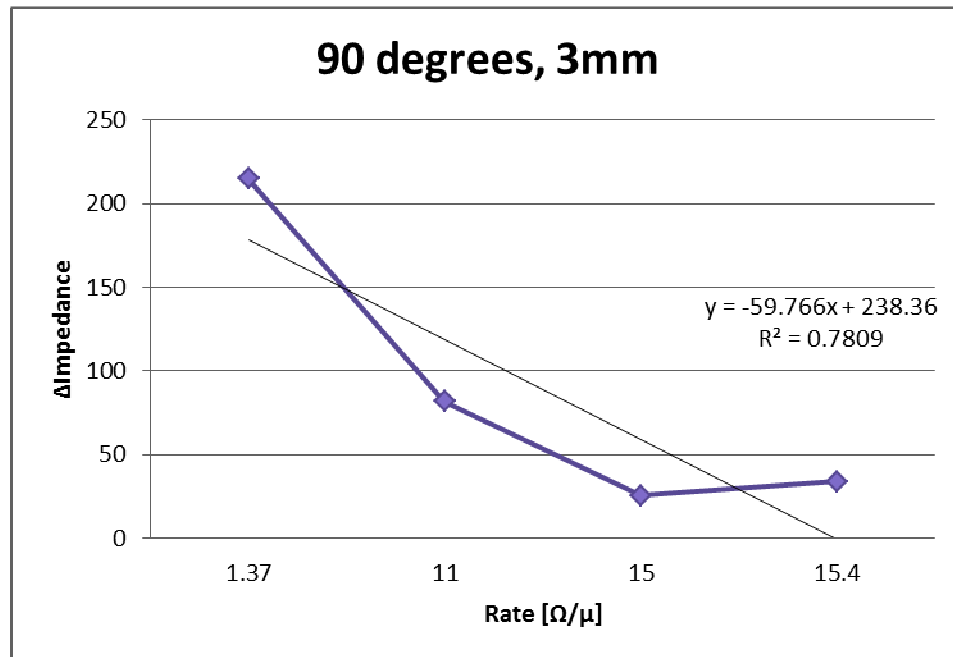


Figure 26. 90° resolution graph

This configuration seems to have a semi-stable behavior when putting the electrodes in a 90° degrees configuration, although they were only 3 [mm] separated from the actuator. However, the tracking behavior is not completely linear and it seems to be less efficient than the 180° degrees configuration, the results obtained for the accuracy and general behavior will be shown in the next chapter.



Chapter V Detailed design

The most stable configuration was the 180° one, as it was mentioned in the previous chapter, there were three different setups for this configuration, this was made in order to identify if the distancing between the impedance electrodes changed in any way the measurements obtained and the resolution.

To identify the optimal distancing between the impedance electrodes and the actuator there was the need to make an accurate tracking of the volume dispensed and the change in impedance that was being measured as a consequence. For this purpose an experimental setup as the one shown in Figure 27 was made.

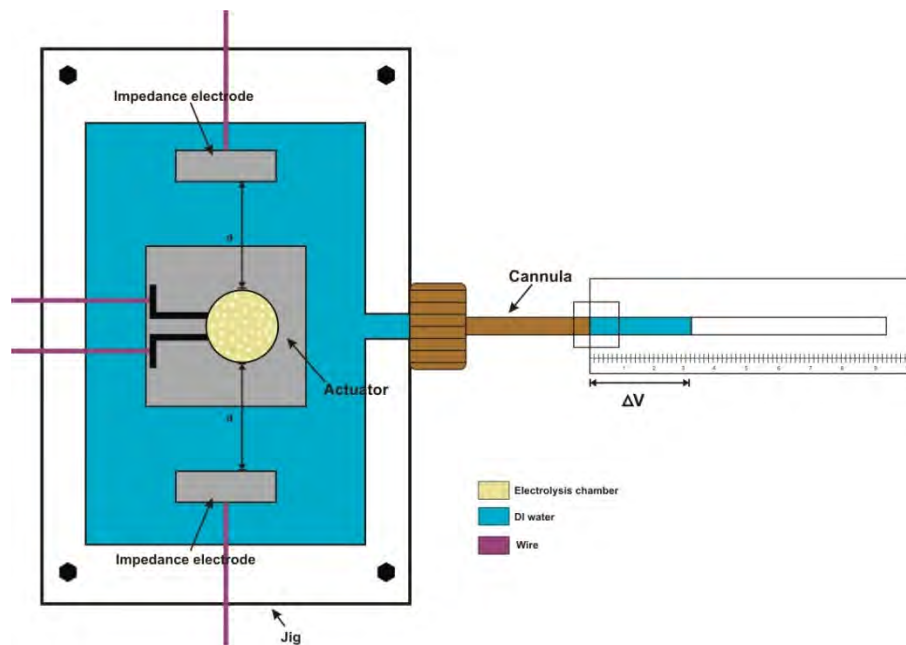


Figure 27. 180° volume tracking configuration

In order to identify the optimal setup the volume was carefully tracked. Different volumes were ejected through the cannula, this was achieved by modifying the time that the electrolysis current was applied in order to eject different volumes through the cannula. In every run made the time was reduced so the volume dispensed was smaller than the one of the previous run. For this tracking, as it can be seen in Figure 27, a pipette was used and put on a ruler so the exact volume delivered could be tracked. For this tracking two different pipettes were used: a 50 [μl] where each millimeter displaced corresponds to 1.42 [μl] and a 25 [μl] where each millimeter corresponds to 0.27 [μl].

All the runs were made at 3 [mA] current applied on the electrolysis electrodes and a 5 [KHz] frequency at the LCR meter.



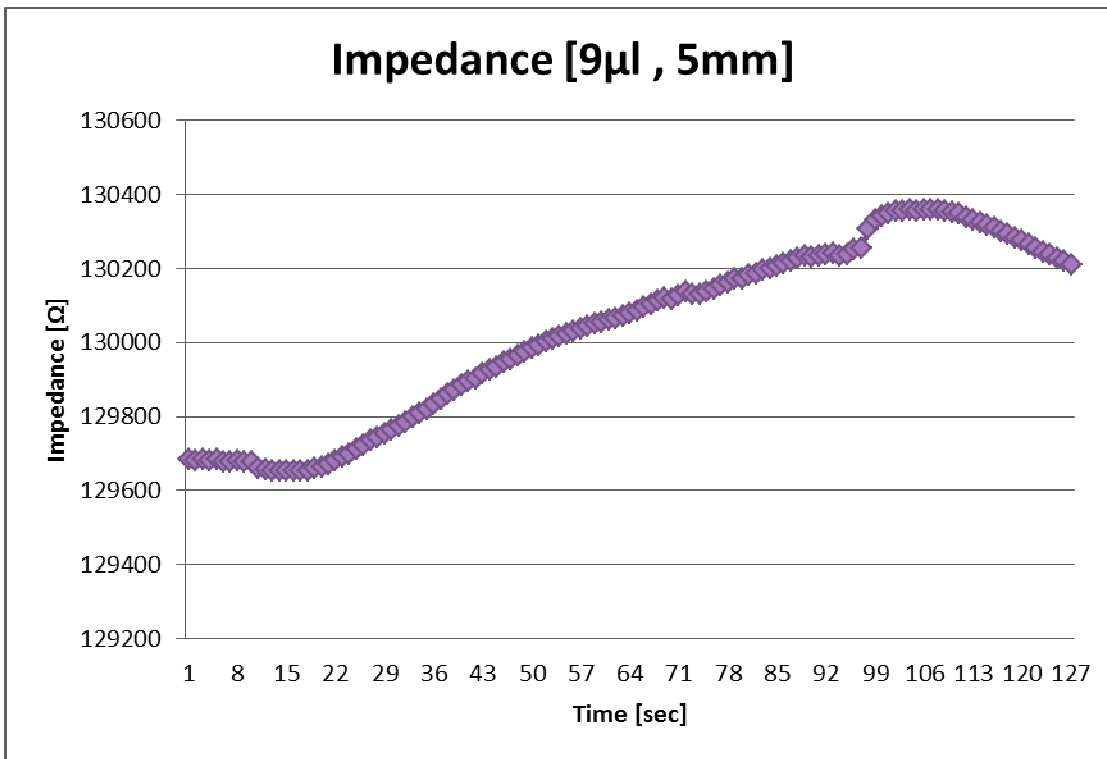
There were three different distances used (distance d in Figure 27): 3 [mm], 4[mm] and 5[mm]. The biggest one used was the 5 [mm] distance as it has to be planned to fit the fully packed DDD, a bigger distance implies that it cannot be packed in the DDD.

Each distance had slightly different behaviors; however those differences between each configuration implied a significant change in the complete system behavior and as a consequence a change in the resolution and accuracy of the measurements obtained by each one of them:

★ 5 [mm]

This configuration proved to be stable and reliable. The measurements obtained were consistent enough, this meant that between run and run there were no significant falls or rises. Between each run the whole set up rested in order to allow recombination inside the bellow and avoid breaking it as a consequence of over expansion.

The impedance magnitude and phase measurements were coherent with the volume that was being dispensed and the one left into the reservoir.



Figure

Figure 28. 5 [mm] graph



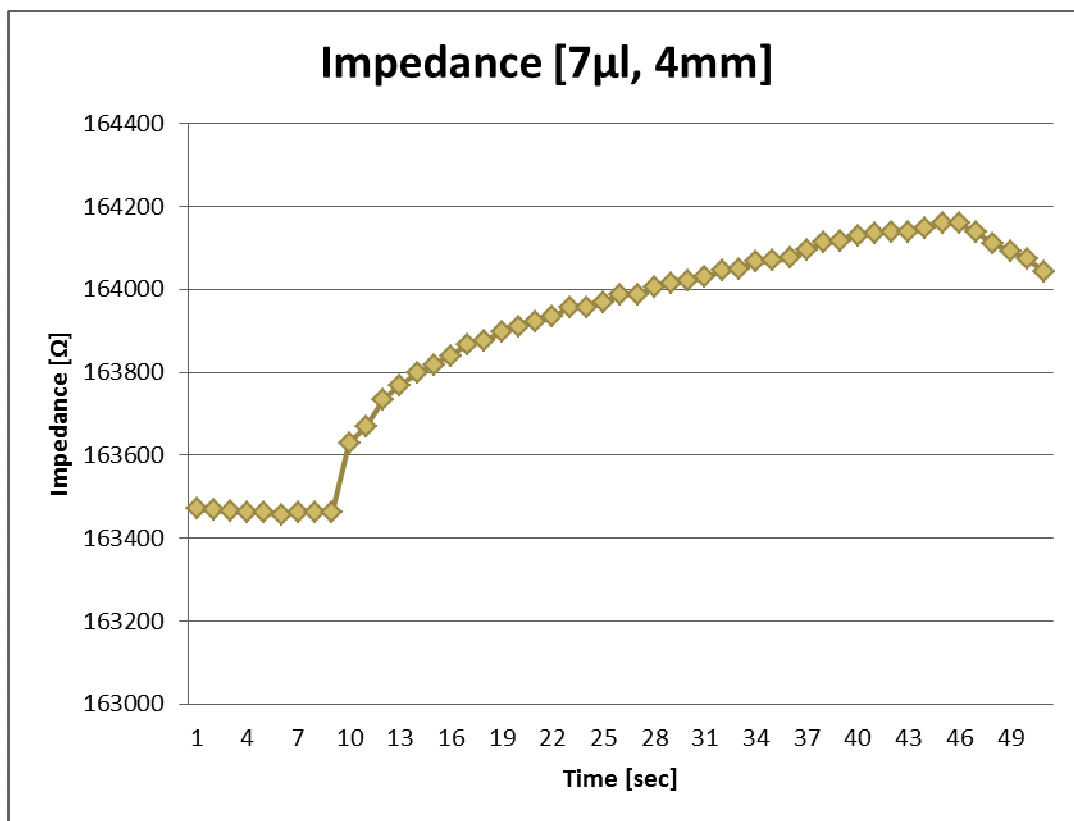
For this tests, the volumes ejected were obtained by changing the time of application of the electrolysis current, the measurement of these volumes was done by using either a 25 [μl] or a 50 [μl] pipette and a ruler as it was described in the previous chapter.

The minimum volume that could be tracked with this configuration was 0.47 [μl]

★ 4 [mm]

This configuration was stable and reliable, the resolution was better than the one obtained in the 5 [mm] configuration; there were even smaller discrepancies between a run and the following one. The rises and falls were smaller and there was no significant shift in the measurements obtained between each run.

The measurements had no significant delay between the application of the current and pumping and the measuring of the process itself.



Figure

Figure 29. 4[mm] graph

With these distances, the resolution was improved and smaller changes of volume could be tracked easily.

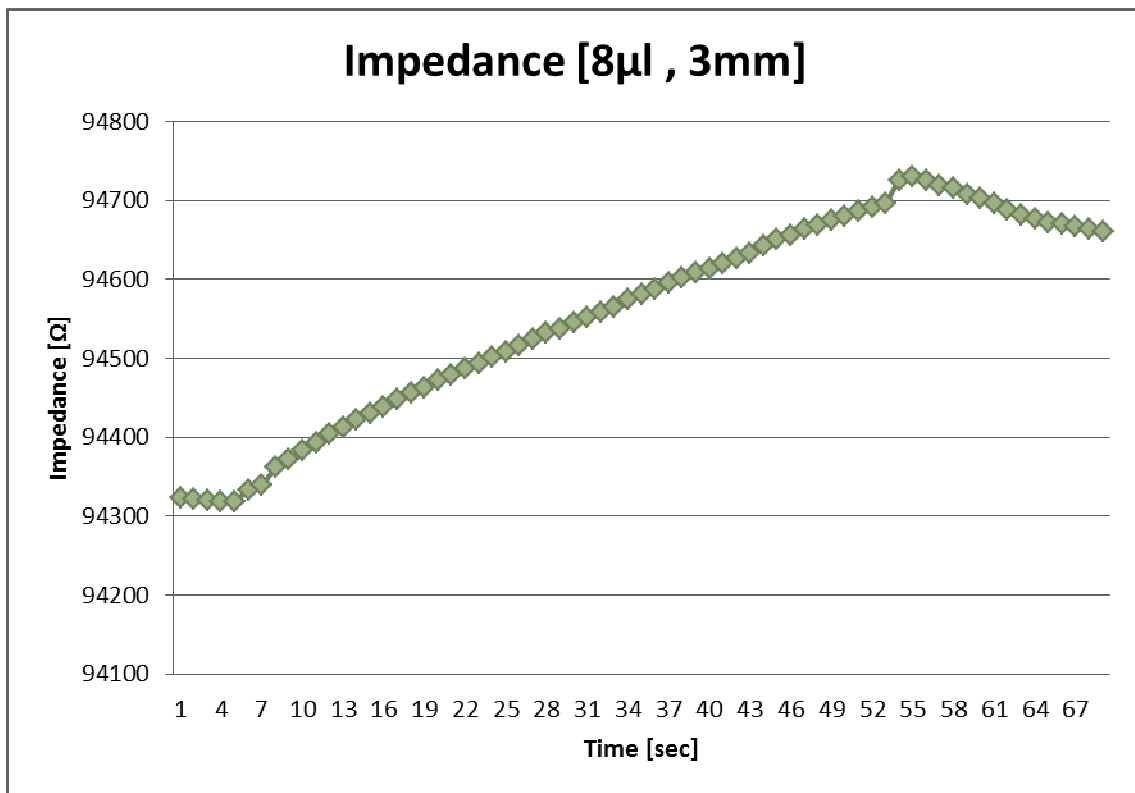


★ 3 [mm]

Finally, this configuration was the one which had the best resolution and stability of the three. Much smaller volumes could be tracked in comparison with the 5[mm] configuration; the smallest volume that could be tracked with this configuration was 0.27 [μ l].

All the tests were run with the same conditions and resting time as the ones used for the other two configurations.

The results had no significant rises or falls and the results obtained were consistent. The accuracy and resolution were improved. This set up seems to be reliable enough to track the volume dispensing as well as identifying possible problems in the whole system such as leaks, occlusions and holes on the bellow, therefore another goal was achieved, not only tracking the volume dispensed but the possible troubles into the whole system and processes.



Figura

re 30. 3[mm] graph

In order to choose the most appropriate configuration for our system, it was necessary to compare the resolution and accuracy of the three set ups. To do so, it was necessary to identify the change in impedance associated with the change in volume in every run. As in each run we already know the exact volume that was dispensed and we have the impedance readings obtained from the LCR meter it was necessary to obtain a rate in which we could directly associate those two variables in terms of resolution.



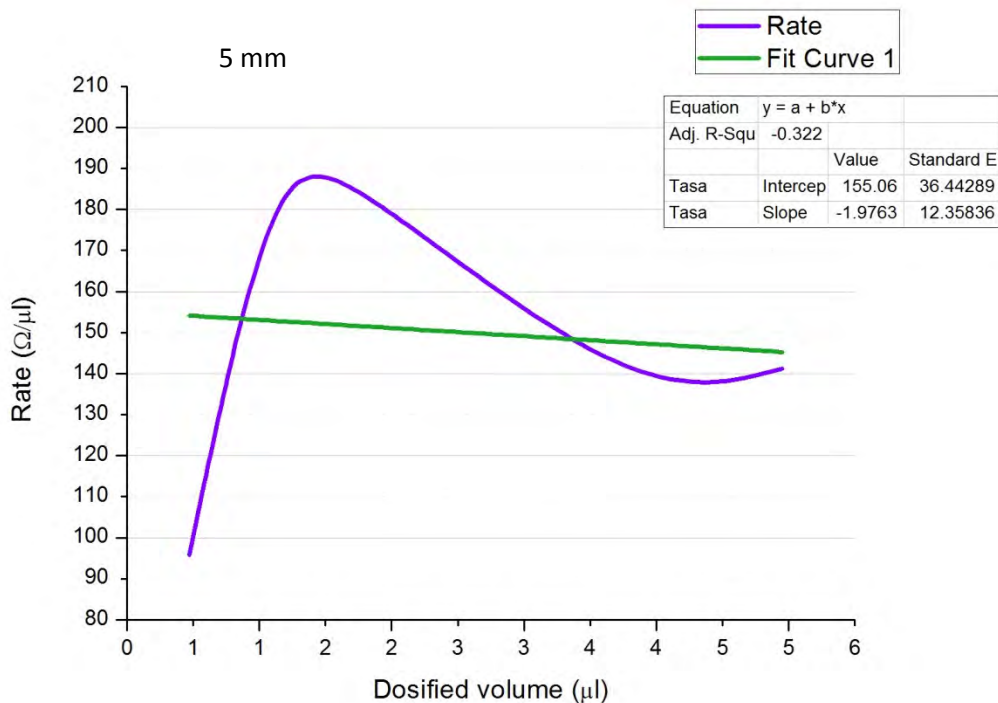
This was achieved by applying this formula:

$$\text{Rate} \left[\frac{\Omega}{\mu\text{l}} \right] = \frac{\Delta \text{Impedance}}{\Delta \text{Volume}} = \frac{\text{Impedance}_1 - \text{Impedance}_0}{\text{Volume}_1 - \text{Volume}_0}$$

After obtaining the change in volume and the change in impedance in every run as well as the change in impedance in terms of volume dispensed, then those data were plotted for each of the configurations.

After making the corresponding graphs it was necessary to make a linear fit to identify the optimal one, this is because the behavior of the actuator is linear and as a consequence the change in volume and impedance are linear too.

As it can be seen on Figure 31 the one that has an almost linear behavior is the 3[mm] configuration, however the other two distances have a quite stable behavior. In order to achieve the best results and reliable measurements for the whole dose tracking system the 3 [mm] set up was chosen. It is evident that the obtained curve is quite close to the linear fit obtained, it has an R^2 coefficient of 0.99 which guarantees that the obtained curve is almost linear as it was mentioned before.



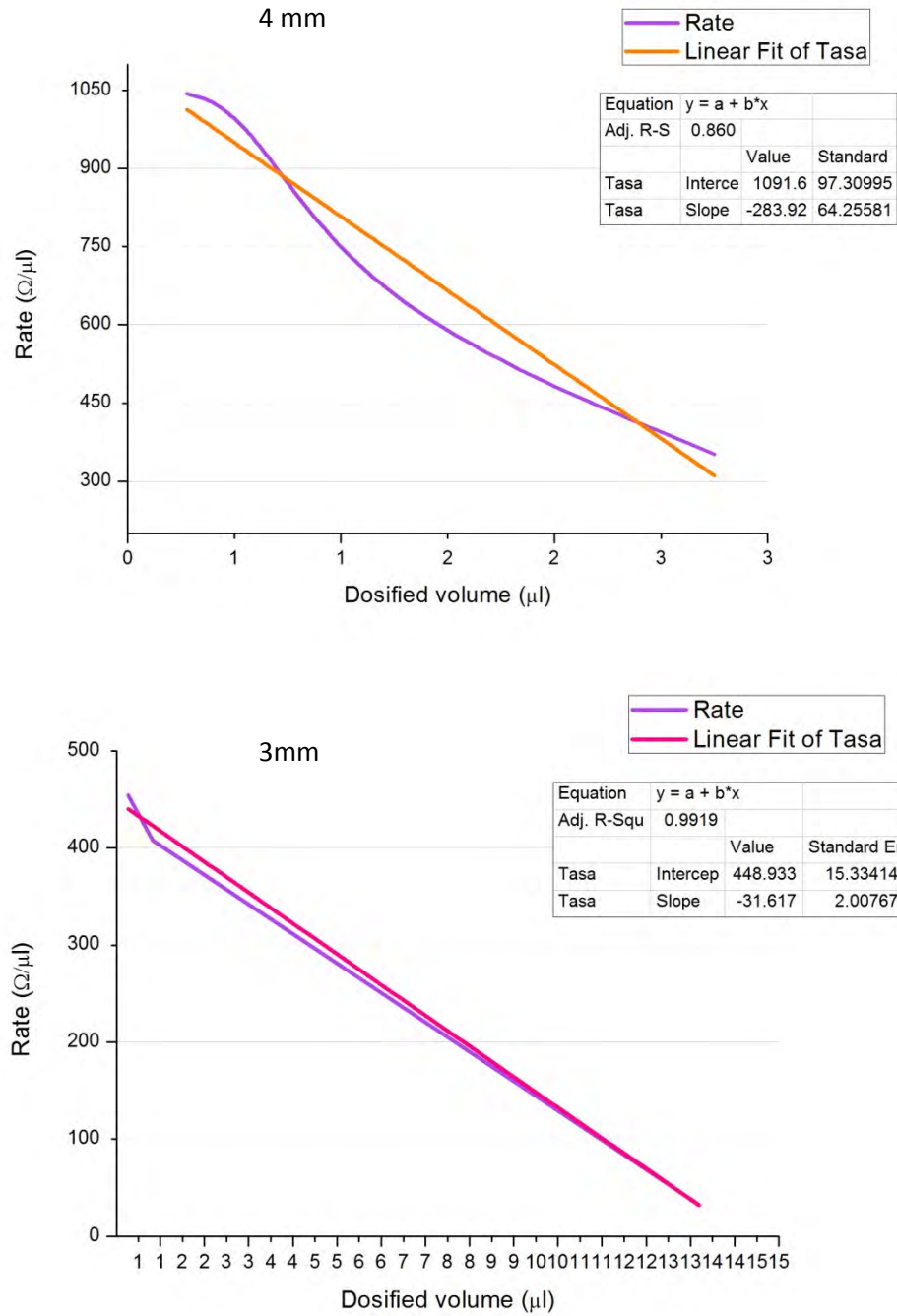


Figure 31. Resolution graphs

To sum up, the best option is the 3[mm] configuration, the closer to the actuator the better the readings are. This might be a consequence of the small distance between the bellow and the electrode, which implies that the electrode registers the change at the same time that the pumping mechanism is occurring; therefore there is a direct change in impedance and volume that can be easily tracked for the area nearby the bellow.



The smallest volume tracked was 0.277 [μ l] and the resolution corresponding is 454.512 [Ω/μ l]. However this can still be improved and it also needs to adjust to the volume of the fully packed DDD.

The 3[mm] distance bellow and the impedance electrodes allow the appropriate packaging of the DDD with the impedance electrodes inside without the need of making any additional modifications or changes to the packaging itself.

The fully packed DDD would look like in the following figures:

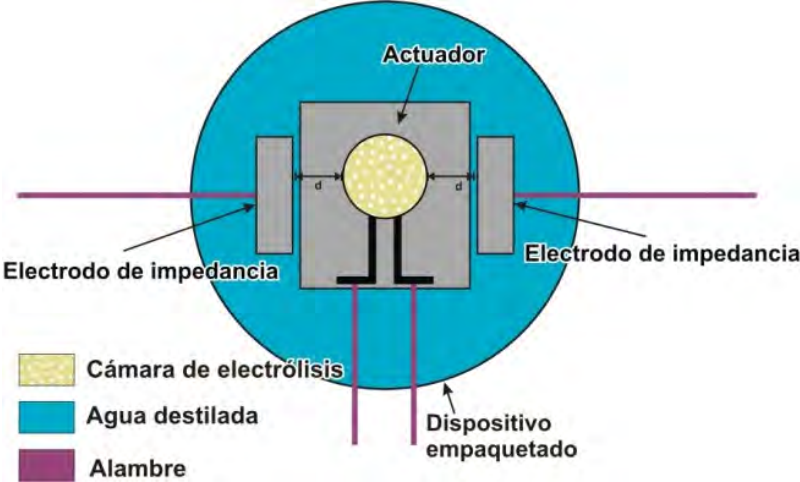


Figure 32. Fully packed DDD, schematic

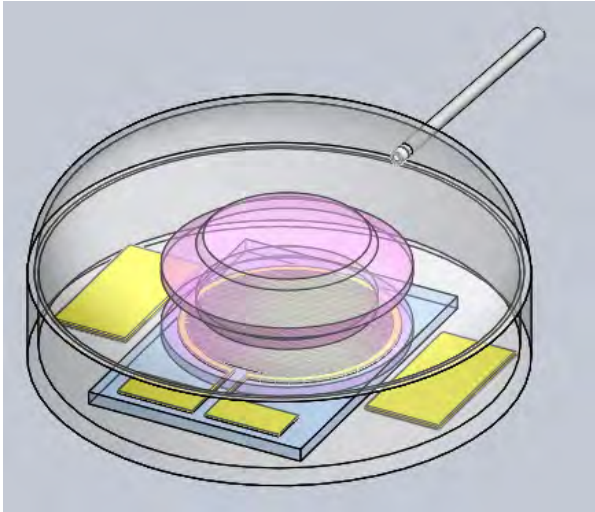


Figure 33. Fully packed DDD



The electrodes as it was previously mentioned are made of platinum on a glass substrate, they are Nafion coated in order to improve their performance. These electrodes have been used and showed no surface deposition or modification of the solution, this satisfies the essential conditions mentioned in the chapter corresponding to the specifications, this is extremely important as the treatment and its efficiency highly depends on the drug dose and the drug itself, so modifying its properties would imply modifying the treatment efficiency and effectiveness.

The electrodes are small rectangles of 2.5 [mm] wide and 4 [mm] long. Nickel-copper wires are attached to them by using first conductive Epoxy and curing it in the oven at 120 °F for 15 minutes. Then, marine Epoxy is applied over the conductive epoxy and any exposed wire and is left curing for 24 hours at room temperature.

After attaching the wires they are tested to verify the conductivity and identify any continuity problems, the surface is cleaned by using acetone and DI water.

Once in the DDD the actuator is attached and then the distances are measured and the impedance electrodes are attached with marine Epoxy to the bottom of the DDD and are left curing for 24 hours at room temperature. The DDD is closed and sealed and after that it is filled through the refilling port using a syringe. Once packed the DDD is intended to remain sealed unless a leak or any other problem is identified and there's the need to repair or correct it.

During the tests run in the jig, there was the need to constantly check the bellow and verify that there were no holes on it; this would change the whole measurement as the air bubbles would escape from the electrolysis chamber and would combine with the DI water in the reservoir compromising the whole test. There were a couple of times where the results obtained were strange and not consistent, this was because there was a hole between the convolutions of the bellow, this phenomenon is not very easy to identify as the bubbles that emerge from the inside of the bellow are really small and it is complicated to see them clearly with the eye, in addition to this, they quickly mix with the air bubble formed by the dispensed volume from the reservoir through the cannula.



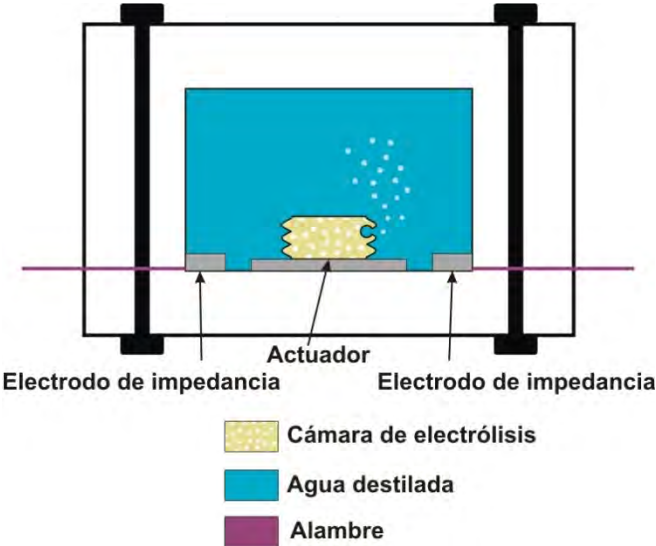


Figure 34. Bellow with a hole

As it is important to verify the appropriate performance of the bellow in order to make sure that there are no holes that might affect the pumping and the tracking, there was an alternative proposed.

It is possible to verify if there are any holes on the bellow using the same impedance electrodes with just a slight modification in the measuring process.

In order to help to figure out if there are any holes the set up shown in Figure 34 was made.

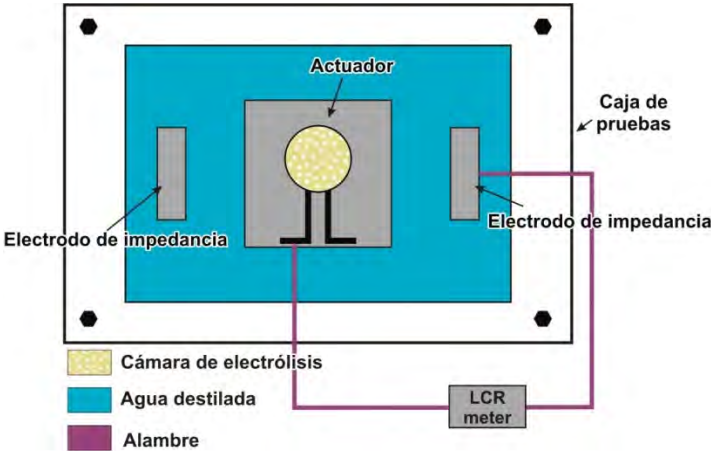


Figure 35. hole detection set up

Instead of connecting the two impedance electrodes to the LCR meter and connecting the electrolysis electrodes to the Keithley and apply current one impedance electrode and one electrolysis electrode are connected to the LCR meter, in this way it can easily identified if the bellow has or does not have any holes.



For this purpose a frequency sweep is needed, in fact two frequency sweeps are needed: one for a new bellow and one for a bellow having a hole on it. It is important to remember that the whole system behaves as a Randle cell, and as it was previously mentioned, at a certain frequency the capacitor behaves as a shunt and the capacitive effects are eliminated so we have only the resistive effects and can easily identify the impedance magnitude and phase. The frequency that makes the phase closer to the 0° degrees is the frequency that should be used in order to identify the holes or breaking of the bellows.

The graphs below show the Randle cell frequency sweep for both, a complete bellow and a bellow with a hole on it. It is evident the change in frequency resulting from the hole on the bellow, in this way we can easily identify if the pump is in optimal conditions or identify any problems related to the pumping that might interfere with the drug delivery process or with the dose tracking system.

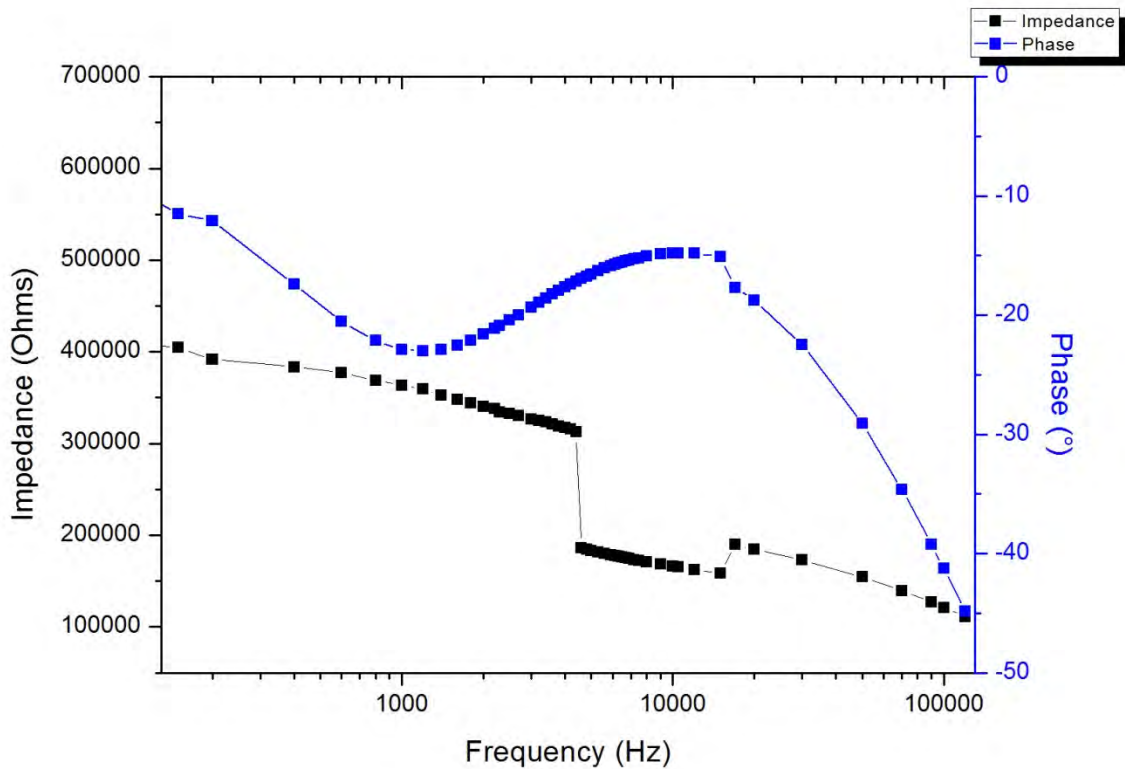


Figure 36. Frequency sweep for a complete bellow



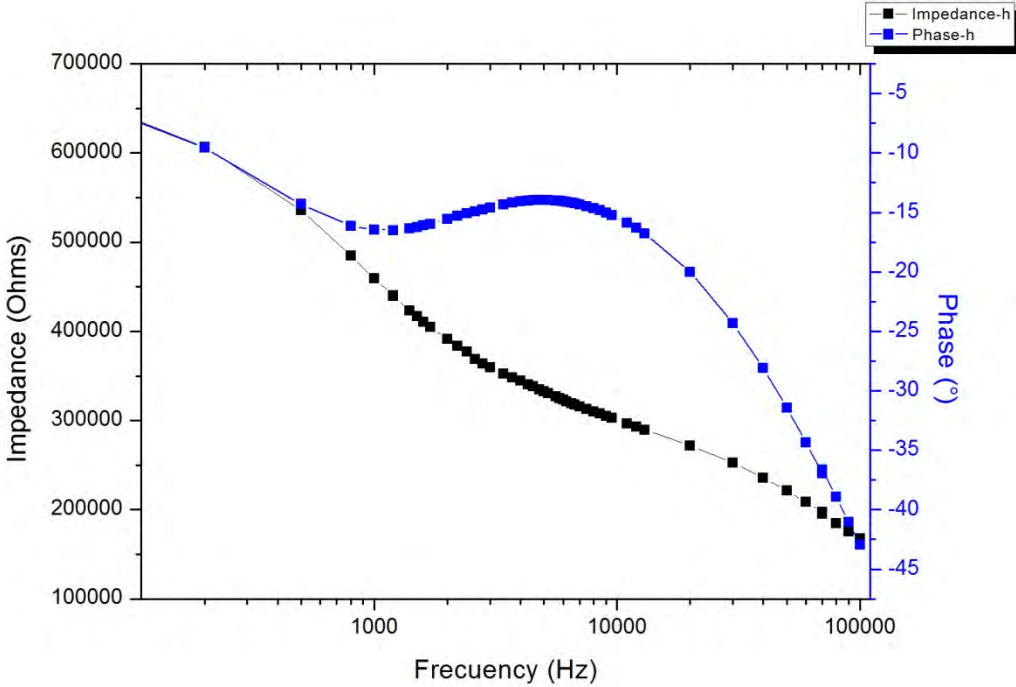


Figure 37. Frequency sweep for a bellow with a hole on it

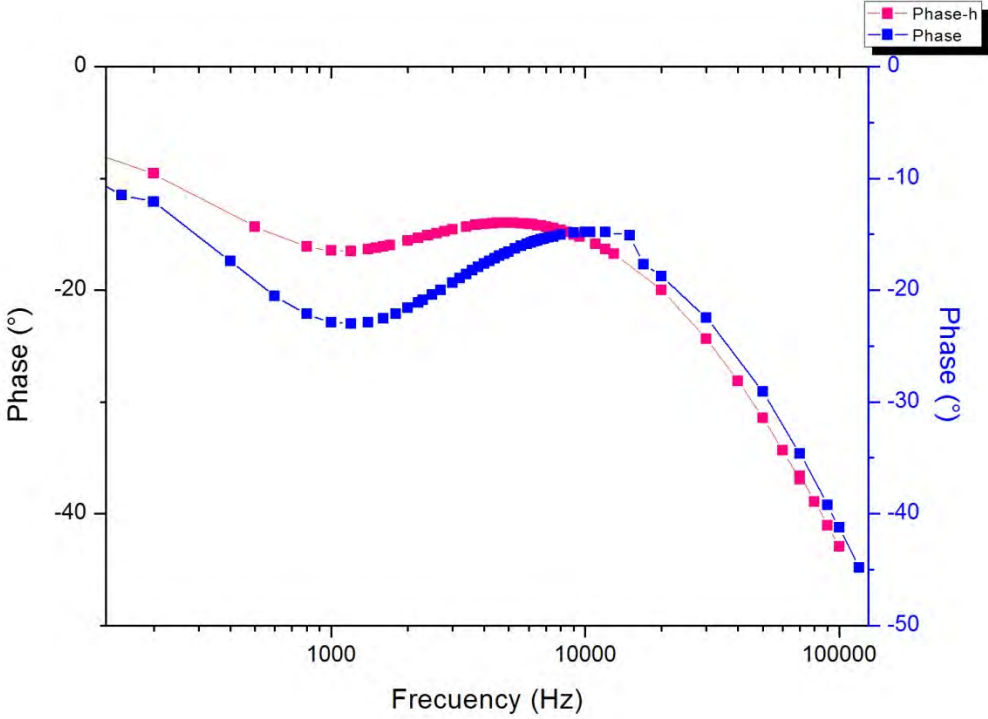


Figure 38. Differences between the phases of bellow with and without hole



From the graphs it is evident the change in the frequency sweep that is produced by the existence of a hole on the bellow. Therefore, by doing this frequency sweep it can be easily identified if the bellow is in good conditions and can be used.

In addition to this, it is also possible that the bellow has a certain permeability and in fact this permeability modifies the original Randle cell so instead of having the solution electrodes capacitor and resistance as well as the solution resistance we also have an additional capacitor formed by the bellow capacitive properties this modified Randle cell can be observed on Figure 37. In order to identify its capacitive effect on the Randle cell a frequency sweep is made to identify the optimal frequency at which the bellow behave like a shunt and therefore the capacitive effects are dismissed.

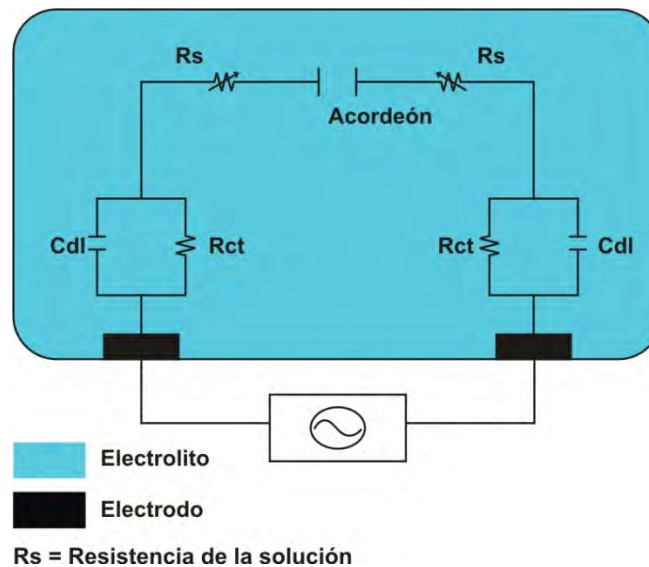


Figure 39. modified Randle cell

To sum up, this configuration is not only ideal for the dose tracking system but it also allows us to identify holes or slits on the bellow. Moreover it is a way to identify permeability issues that might interfere with the appropriate performance of the DDD.



Chapter VI Characterization

As the appropriate configuration has been chosen it is necessary to characterize it and adjust it to the requirements of the DDD and its application.

Once the DDD is fully packed (actuator, dose tracking system, cannula, etc.) and sealed it is filled with DI water through the refilling point and verified if there are not leaks or obstruction of the cannula due to the application of the Epoxy.

When all the packaging and external checking is done then, it is important to verify that there are no holes on the bellow using the impedance electrodes and the electrolysis electrode as it was explained in the previous chapter.

If there are no holes or slits on the bellow then another frequency sweep is needed in order to adjust to the volume contained into the reservoir to eliminate the capacitive effects and choose the appropriate frequency for the readings.

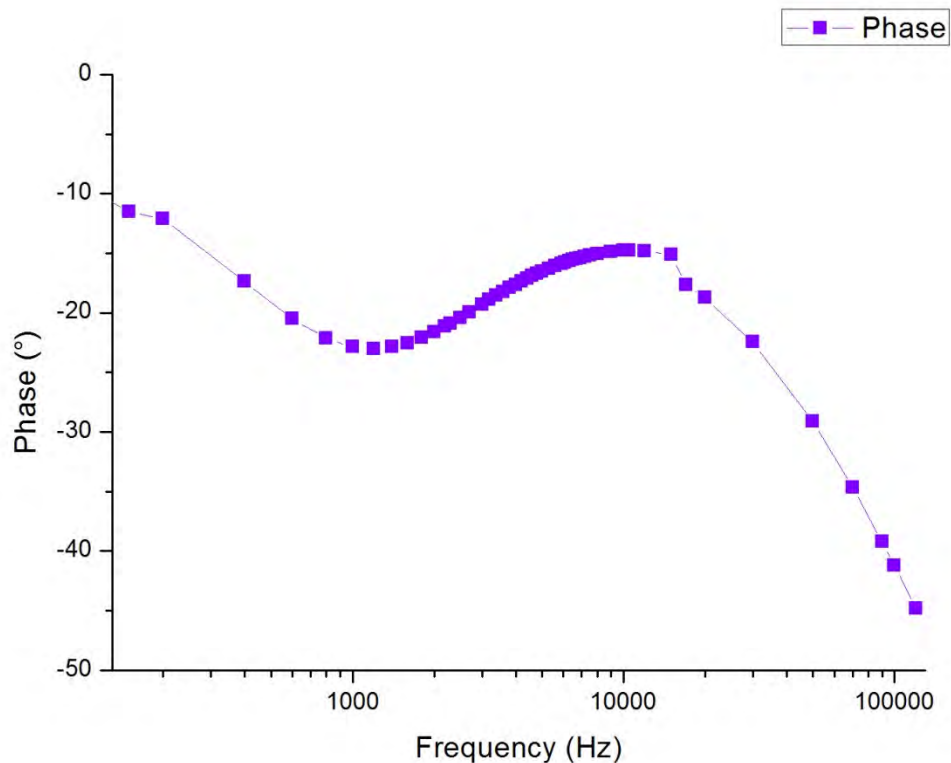


Figure 40. Frequency sweep fully packed DDD

This frequency sweep is done using only the impedance electrodes as we want to figure out the adequate frequency to measure the solution resistance. It can be seen on Figure 38 that the



closest frequency to zero is 1.5 [KHz], this means that this is the frequency that has to be used in order to calibrate the dose tracking system.

This 1.5 [KHz] will be then the operation frequency that will be used in the LCR meter for the calibration and for the normal operation of the DDD.

For the rest of the calibration process a setup as the one shown in Figure 38 was used.

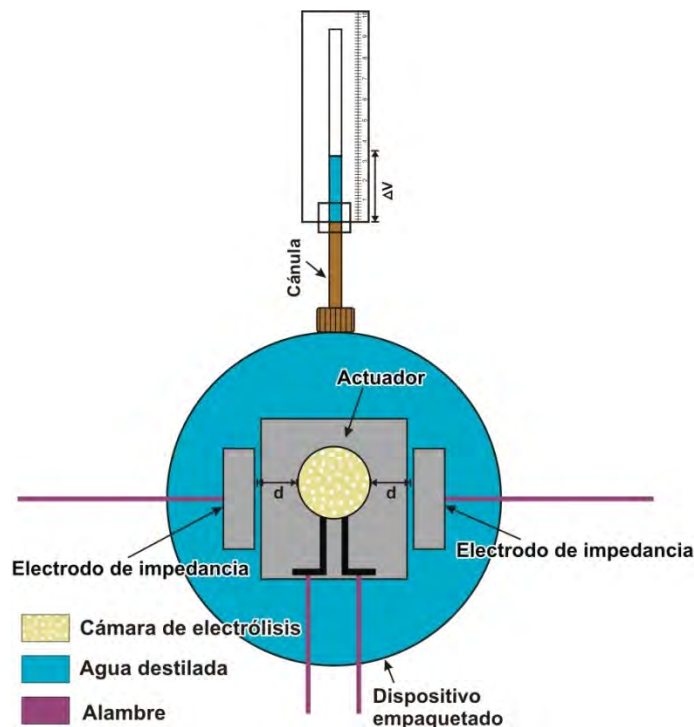


Figure 41. Calibration set up for fully packed DDD.

A 50 [μ l] pipette was used to measure the volume dispensed through the cannula.

In order to calibrate the dose tracking system there were several runs made under the same operation conditions. A current of 3 [mA] was applied for 1 minute; the impedance magnitude and phase were registered during all that time. After each run there was a period of recombination, this means that the whole DDD rested for a period of 30-40 minutes in order to allow complete recombination into the electrolysis chamber. In each run the results were observed to verify the coherency and stability as well as identifying any possible leaks.

Some results obtained (for the magnitude) can be seen on the following graphs:



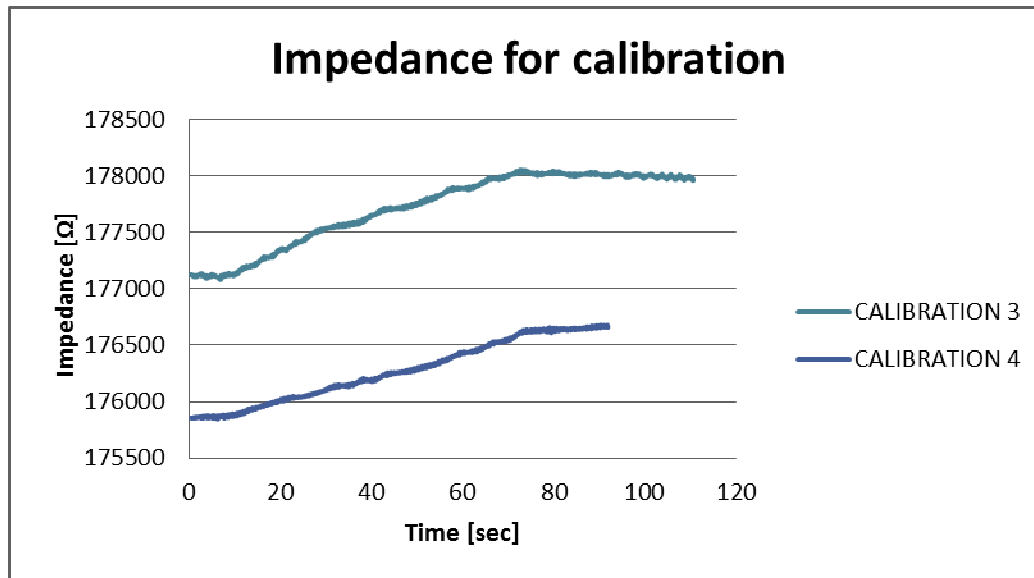


Figure 42. Some curves used for calibration

After obtaining the impedance readings it is important to verify the consistency of the data and check if the values obtained are similar and stable, if they are, then an average is obtained from the different runs and the new average data are plotted to get a new graph.

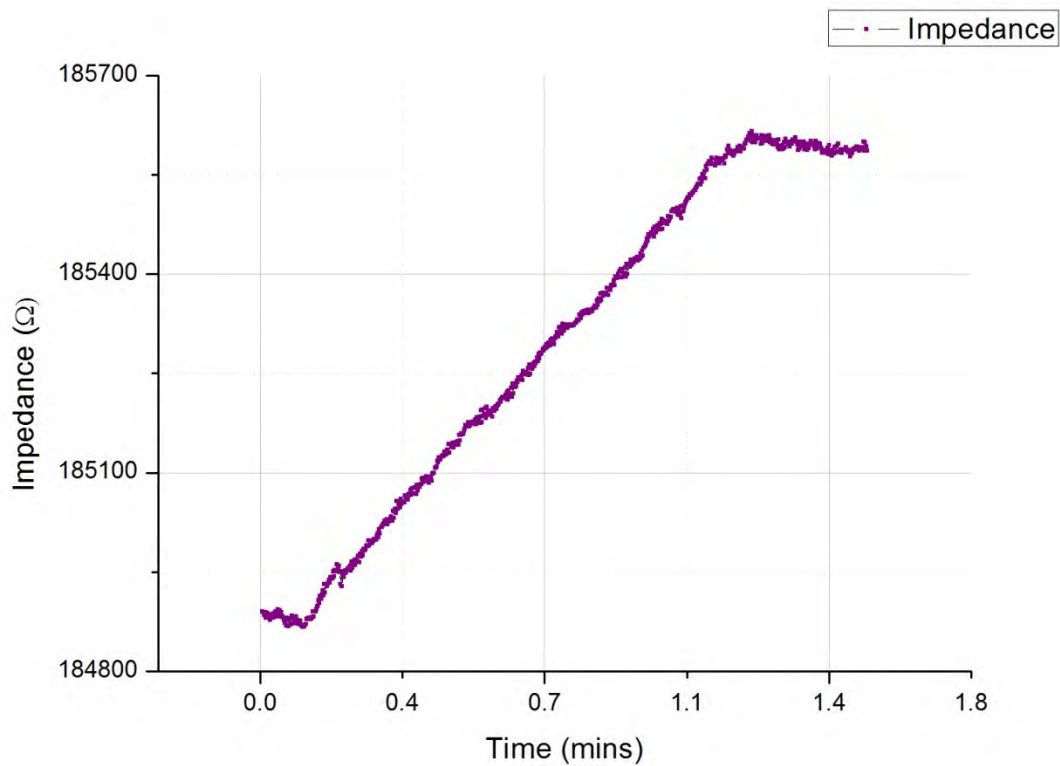


Figure 43. Average data graph



The next step is to calculate the flow rate; this is obtained by using the following formula:

$$\text{flow rate} = \frac{\text{Volume delivered } [\mu\text{l}]}{\text{Time [s]}}$$

When the flow rate is calculated then the average data and curve are normalized, this is obtained by taking the last impedance value obtained during the reading and dividing the rest of the readings by this quantity. This normalization will give us a set of data in which the highest value is equal to 1 and the rest of the data are smaller than 1.

The normalized data are plotted and this graph can be seen on Figure 41.

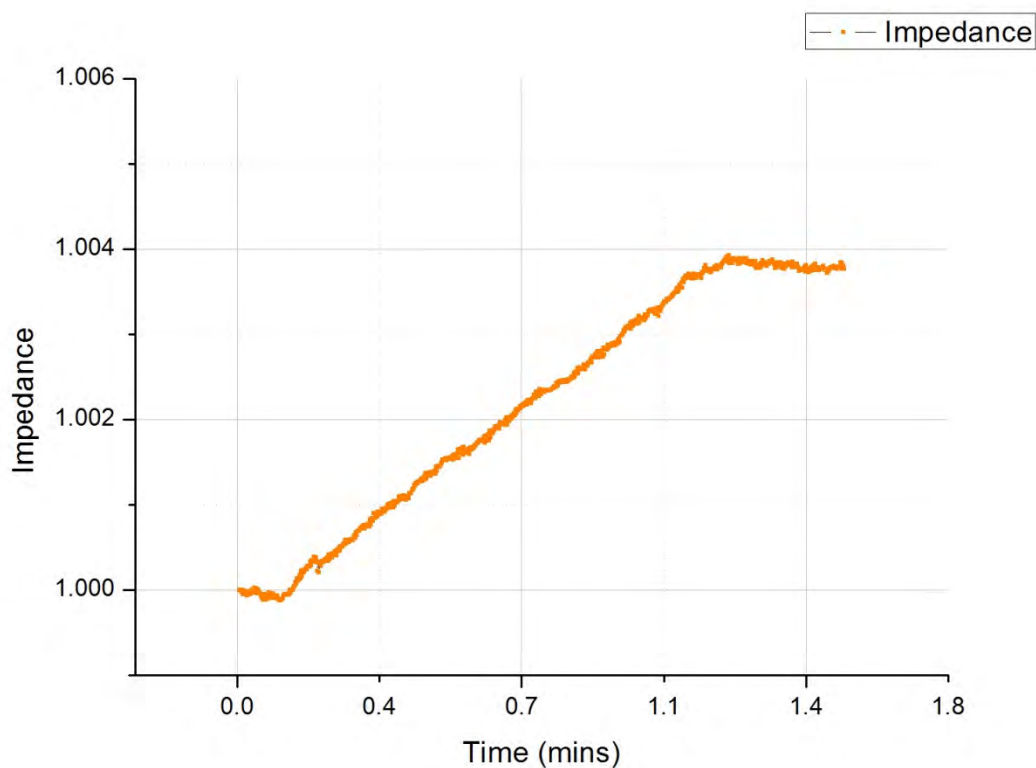


Figure 43. Normalized data graph

Now, having the two graphs, the normalized and the one with the real data, a linear fit is made in order to obtain the calibration curve. This curve is the one that will indicate the ideal behavior of the dose delivery and will be used in the Lab VIEW interface to calibrate it and help control the drug delivery.



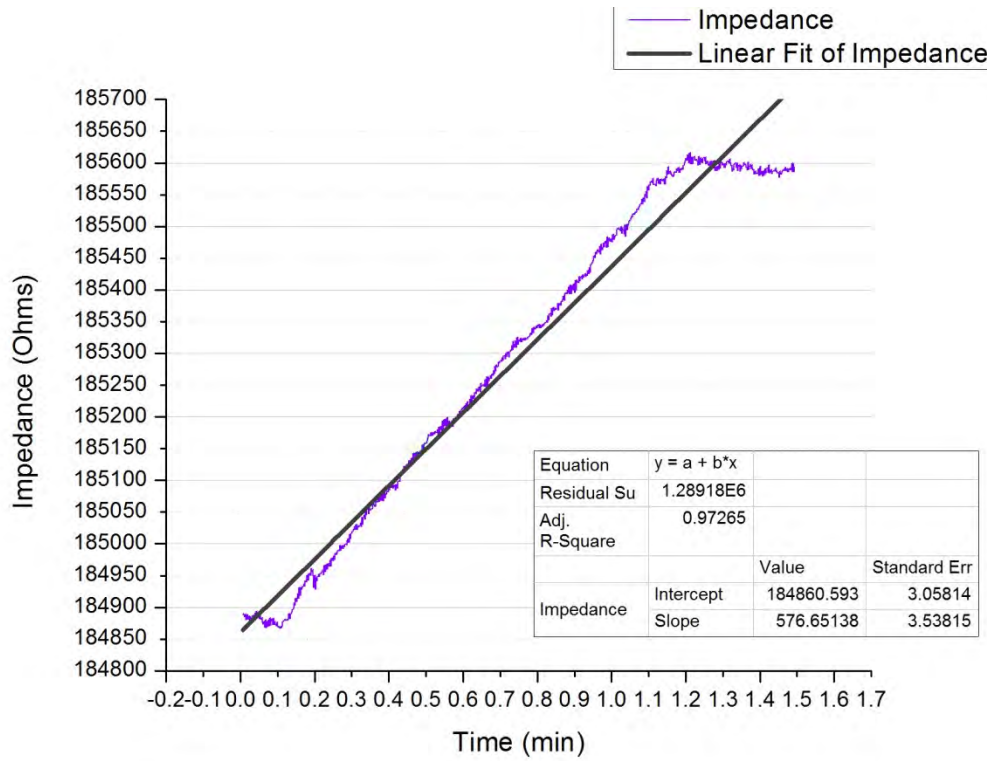


Figure 45. Calibration curve

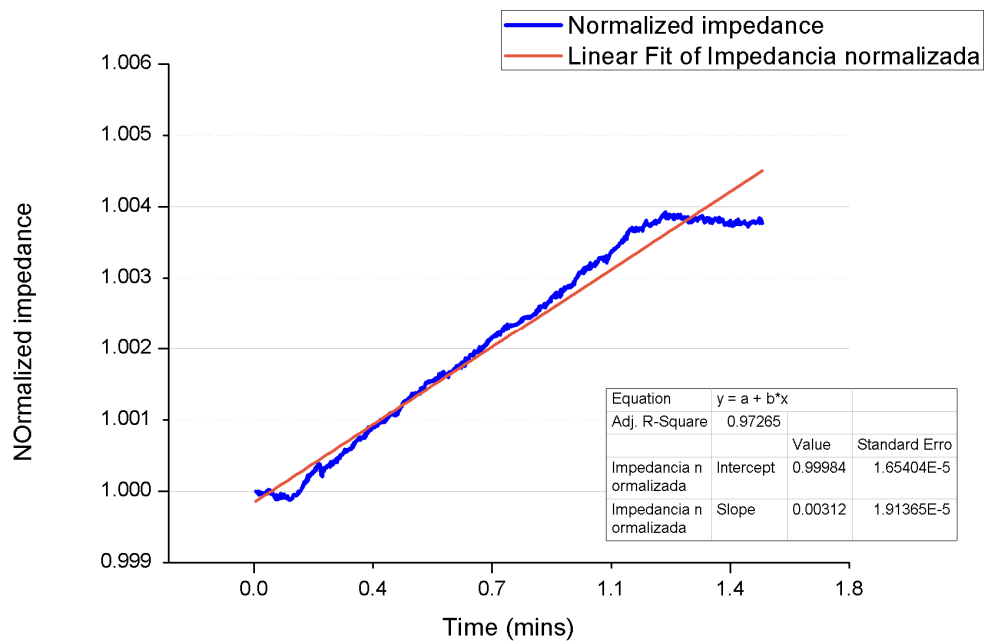


Figure 46. Normalized calibration curves



The normalized curve is the one that's going to be used in the LabVIEW program. The curve obtained is:

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

From the graph it can be seen that the real curve almost fits the linear fit curve obtained, the $R^2 = 0.97$ coefficient indicates how accurate is the linear fit to the real curve obtained.

Once having the flow rate and the calibration curve it is plugged into the LabVIEW program. This program allows us to visualize in real time the data obtained from the dose tracking system, it displays the magnitude and phase read during the tests and graphs them on the display. After running the tests and stopping the program, the data is saved into Excel files. When you want to deliver a certain amount of bolus, then you select the desired volume dispensed and the Lab VIEW program turn on and off the power source and the LCR meter, of course you need to specify the operation conditions. For this DDD the applied current would be 3 [mA] and the used frequency is 15 [KHz] that were obtained during the frequency sweep. The calibration curve is already in the program so the flow rate as well as the volume delivered should be reliable and stable.



Conclusions

As far as the dose tracking system is concerned, it is important to mention that the main objective was achieved which was presenting and designing a reliable and useful system, for drug doses monitoring within the DDD. The proposed system satisfies both: the specifications and the requirements mentioned in this thesis.

Moreover, the system proved to be stable enough and reliable for the applications the resolution and accuracy are satisfactory as it can track considerably small volumes with a high precision and with minor problems.

When packing the DDD with the tracking system, there were no big problems and the assembly checkup is quite easy.

Apart from the main objective, I could be seen that this tracking system is also useful to identify the status of the bellow, as it can be identified whether it is in optimal conditions or if it is damaged and there is the need to replace it or even identify problems associated to permeability. This application was not intended initially, but it was achieved during the development of this project and is useful.

It is important to mention that there is still the need to add the control system, as the calibration curves are already done, this would be initially done in LabVIEW and then it would be designed so that it would be packed in the DDD. Some other calibration curves need to be made, one for each of the fluids that will be put into the reservoir, this is needed regarding the differences in the impedance by means of the material properties.



Bibliography

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 "interated microfluidic devices," *Analytica Chimica Acta*, vol. 507, pp. 11-26, 2004.

