



INAOE

**Diseño y caracterización de un biodispositivo
inalámbrico para estimulación eléctrica de córnea (EEC)**

Presentada Por:

Iván de Jesús Flores Cerón

Tesis sometida como requisito parcial para obtener el grado de:

**Maestro en ciencias en Ciencias y Tecnologías
Biomédicas**

En el:

Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica.

Enero 2020

Tonantzintla, Puebla

Supervisada por:

Dr. Wilfrido Calleja Arriaga
Investigador titular del INAOE

©INAOE 2020

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de reproducir y distribuir copias de esta tesis en su totalidad o en partes mencionando la fuente.



RESUMEN

Las diferentes formas de discapacidad visual, son parte de un problema al que se enfrenta más de 285 millones de personas, no obstante, la falta de información, dificultades económicas y tratamientos oportunos, forman parte de los obstáculos que no permiten llevar a cabo un diagnóstico, prevención y/o corrección de manera oportuna. Actualmente la innovación biomédica realiza avances en nuevas propuestas de tratamientos para el sistema visual, como lo es la estimulación eléctrica de córnea, por otra parte el desarrollo científico y tecnológico realiza avances en técnicas de fabricación de microelectrónica y sistemas microelectromecánicos, los cuales se han convertido en una alternativa para el desarrollo de dispositivos de análisis y de instrumentación biomédica, conocidos como BioMEMS.

En el presente trabajo de tesis, se aborda la necesidad de desarrollar un biodispositivo que permita profundizar en los estudios de investigación de los mecanismos de regeneración celular del sistema visual, a partir de la aplicación de terapias de estimulación eléctrica de córnea. Es por esta razón se propone el desarrollo de dos prototipos, los cuales sean adaptables a las dimensiones de una córnea de ojo de rata y córnea de ojo de humano, que formen parte de un sistema inalámbrico de estimulación eléctrica de córnea, los cuales sean fabricados a partir de técnicas novedosas de microelectrónica flexible y MEMS.

Esta propuesta, forma parte de una colaboración que se ha llevado a cabo con médicos y personal de investigación de la Asociación Para Evitar La Ceguera En México, con el objetivo de dar alternativas de tratamientos clínicos, para prevenir y tratar problemas de baja agudeza visual.

ABSTRACT

The different forms of visual impairment are part of a problem faced by more than 285 million people, however, the lack of information, economic difficulties and timely treatments are part of the obstacles that does not allow a diagnosis, prevention and / or correction in a timely manner. Currently, biomedical innovation is making progress in new treatment proposals for the visual system, such as the electrical stimulation of the cornea. On the other hand, scientific and technological development makes advances in microelectronics and microelectromechanical systems manufacturing techniques, which have become in an alternative for the development of biomedical analysis and instrumentation devices, known as BioMEMS.

In the present thesis work, it is addressed the need to develop a biodevice that allows to deepen in the research studies of the mechanisms of cellular regeneration of the visual system, from the application of corneal electrical stimulation therapies. It is for this reason that the development of two prototypes is proposed, which are adaptable to the dimensions of a rat eye cornea and human eye cornea, which are part of the wireless cornea electrical stimulation system, which are manufactured from innovative techniques of flexible microelectronics and MEMS.

This proposal is part of a collaboration that was carried out with an outreach with doctors and research staff of the Association to Avoid Blindness In Mexico, with the aim of providing alternatives for clinical treatments, to prevent and treat problems of low acuity visual.

DEDICATORIA

A mi madre, padre y hermanos, por apoyarme en cada uno de mis sueños, por motivarme a seguir adelante brindándome su cariño y amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Rosalba Cerón Castillo por apoyarme en cada momento de mi vida, por brindarme su incondicional e infinito amor, por enseñarme que con la dedicación y esfuerzo los sueños se cumplen.

A mi padre Adrián Flores Torres por ser un gran ejemplo a seguir, por cada uno de sus consejos, por enseñarme a siempre trabajar de manera honrada y no ambicionar pero tampoco ser conformista.

A mi hermano Omar Flores Cerón por ser mi amigo y apoyarme en cada momento de la vida.

A mi hermana Denisse Flores Cerón por ser una luz en nuestras vidas, contagiándonos con su alegría y amor.

A mi asesor Wilfrido Calleja Arriaga por confiar en mí al permitirme realizar este proyecto bajo su asesoría, por su paciencia y enseñanzas

A mi compañera Natiely Hernández Sebastián por apoyarme continuamente y compartir su conocimiento con sus enseñanzas.

Al Instituto Nacional de Astrofísica, óptica y electrónica por brindarme una beca para realizar mis estudios de maestría en esta institución.

CONTENIDO

RESUMEN	II
ABSTRACT	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
CONTENIDO	VI
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABLAS	X
1. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 ANTECEDENTES	3
1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.4 MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN:	9
1.5 OBJETIVOS:	10
1.5.1 Objetivo General:	10
1.5.2 Objetivos Específicos:.....	10
1.6 REFERENCIAS:	11
2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	13
2.1 INTRODUCCIÓN	13
2.2 EL SISTEMA VISUAL Y DISCAPACIDAD VISUAL	13
2.2.1 El ojo humano	13
2.2.2 Discapacidad visual.....	15
2.2.3 Retinitis pigmentaria	16
2.2.4 Oclusión arterial central de la retina	16
2.2.5 Degeneración macular.....	17
2.3 ELECTORRETINOGRAMA Y ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE CÓRNEA. 17	
2.3.1 Biopotenciales	17
2.3.2 Electrorretinograma.....	18
2.3.3 Estimulación eléctrica de cornea.....	20
2.4 MODELOS ANIMALES EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA VISUAL.....	21

2.4.1 Bioética y modelo animal en oftalmología	21
2.4.2 Mono como Modelo animal en oftalmología.....	22
2.4.2 Rata como Modelo animal en oftalmología	22
2.5 BioMEMS Y MATERIALES BIOCOMPATIBLES	23
2.5.1 Dispositivos médicos BioMEMS	23
2.5.2 Microsistemas de transferencia de potencia inalámbrica en dispositivos BioMEMS	24
2.5.3 Materiales biocompatibles utilizados en el desarrollo de BioMEMS	25
2.6 REFERENCIAS.....	27
3. CAPÍTULO III: DISEÑO Y SIMULACIÓN	30
3.1 INTRODUCCIÓN	30
3.2 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA DE EEC	30
3.2.1 Descripción del sistema inalámbrico.....	30
3.2.2 Descripción del conjunto estimulador flexible.....	31
3.2.3 Descripción del módulo transmisor.....	36
3.3 DISEÑO ANALÍTICO	37
3.3.1 Bobina del módulo estimulador (CEF)	37
3.3.2 Bobina del módulo transmisor (MT).....	38
3.3.2 Elemento capacitor del circuito tanque RLC del CEF	41
3.4 SIMULACIÓN	42
3.4.1 Enlace de acoplamiento inductivo.....	42
3.4.2 Modelado de bobina de doble capa del CEF.....	42
3.4.3 Modelado de bobina del MT	43
3.4.3 Modelado del sistema de enlace de acoplamiento magnético	43
3.5 REFERENCIAS.....	45
4. CAPÍTULO IV: PROCESO DE FABRICACIÓN	47
4.1 INTRODUCCIÓN	47
4.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS POLIIMIDAS 2610/2611.....	47
4.2.1 Depósito De Poliimida 2610/2611 Por Técnica Spin Coating.....	48
4.2.2 Curado térmico de las poliimidias 2610/2611.....	49
4.2 PROCESO DE FABRICACIÓN	50
4.2.1 Descripción del proceso de fabricación	50
4.2.3 Descripción de las mascarillas	52

4.2.2 Etapas del proceso de fabricación	54
4.3 REFERENCIAS.....	62
5. CAPÍTULO V: CARACTERIZACIÓN Y CONCLUSIONES	63
5.1 INTRODUCCIÓN	63
5.2 CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE EEC	63
5.1.1 Caracterización eléctrica de los módulos CEF y MT.....	63
5.1.2 Caracterización del enlace de acoplamiento inductivo	67
5.1.3 Caracterización y validación del sistema de EEC en pruebas in-vitro e in-vivo	68
5.3 CONCLUSIONES	71
5.4 REFERENCIAS.....	72
APÉNDICE A	73
APÉNDICE B.....	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Paciente con electrodos colocados para aplicación de EEC [3].....	5
Figura 1.2. A) Simulación de forma de onda bifásica tipo ERG, a 11.8Hz. B) Forma de onda bifásica cuadrada o rectangular a 20 Hz.	5
Figura 1.3. Patrón geométrico del chip de pruebas para la fabricación de microelectrodos planos flexibles.	6
Figura 1.4. Patrón geométrico del chip de EEC con arreglo de 16 microelectrodos [4].....	7
Figura 1.5. A) chip de EEC liberado de una oblea de silicio. B) Se muestra la flexibilidad del chip de EEC [4].	8
Figura 2.1. Esquema de disciplinas involucradas en el desarrollo de los dispositivos BioMEMS.....	13
Figura 2.2. Partes principales del ojo humano [3].	14
Figura 2.3. Partes principales del ojo humano.	14
Figura 2.4. Retinografía: Izquierda-ojo normal, derecha-ojo con retinosis pigmentaria.	16
Figura 2.5. Diagrama de propagación de corrientes a través del sistema visual. a) Para el registro de un ERG y b) Para la aplicación de terapias de EEC.	18
Figura 2.6. Diagrama de posicionamiento de electrodo activo, masa y referencia para el registro de señales ERG y para la aplicación de EEC.	19
Figura 2.7. Forma básica de la respuesta de potenciales de la retina ante un estímulo de luz en ERG, con sus ondas A y B.....	20
Figura 2.8. Esquema de arreglo de microelectrodos colocados sobre la superficie de la córnea y dirección de propagación de las corrientes eléctricas de estimulación a través del sistema nervioso celular.....	20
Figura 2.9. La importancia de la similitud genética en modelos animal.	22

Figura 2.10. Comparación anatómica entre el globo ocular de humano y rata.	23
Figura 2.11. Sensor de presión ventricular, desarrollado en los laboratorios de microelectrónica e innovación en MEMS-INAOE [23].....	24
Figura 2.12. Bobina circular plana multinivel.....	25
Figura 3.1. Diagrama de modelo eléctrico equivalente del sistema completo de estimulación eléctrica de córnea.	30
Figura 3.2. Arreglo de microelectrodos planos para el conjunto estimulador adaptable a córnea de ojo de rata.	33
Figura 3.3. Diagrama esquemático del diseño del conjunto estimulador flexible adaptable a la córnea de ojo de rata.....	34
Figura 3.4. Arreglo de microelectrodos para el conjunto estimulador adaptable a córnea de ojo humano.	34
Figura 3.5. a) Electro convencional con forma de gota para registro de electromiografía. b) colocación de CEF2 en la aplicación de terapias de EEC utilizado como soporte mecánico un electrodo adhesivo de registro de electromiografía.....	35
Figura 3.6. Diagrama esquemático del diseño del conjunto estimulador flexible adaptable a córnea de ojo humano.....	35
Figura 3.7. Diagrama esquemático de puente Maxwell-Wien.	36
Figura 3.8. Diagrama eléctrico del circuito Maxwell-Wien acoplado al CEF, como parte del sistema de EEC.....	37
Figura 3.9. Diagrama esquemático de la bobina de doble capa del CEF, en donde se muestran los materiales para cada nivel.	38
Figura 3.10. Diseño del patrón geométrico de la bobina transmisora sobre una placa de PCB.....	39
Figura 3.11. Dimensiones de diseño del elemento capacitor del circuito tanque RLC del CEF. a) Vista superior de la geometría de las placas paralelas. b) vista lateral de las dos placas separadas por una película de poliimida como dieléctrico.....	42
Figura 3.12. Enlace de acoplamiento magnético a través del aire.....	44
Figura 3.13. Relación de Distancia-voltaje inducido entre el acoplamiento entre las bobinas.	44
Figura 4.1. Obtención del ácido poli-ámico a partir de un di-anhídrido y una di-amina aromática [R' = di-amina; R = di-anhídrido] [1].....	47
Figura 4.2. Esquema grafico de depósito por Spin Coating [1].	48
Figura 4.3. Rampa de curado térmico para la poliimida 2610/2611.	50
Figura 4.4. Patrón geométrico completo para la fabricación del chip CEF.....	52
Figura 4.5. a) Mascarilla 1 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 1, diseñada en Tanner L-Edit IC.....	53
Figura 4.6.a) Mascarilla 2 fabricada “campo claro”. b) Layout de mascarilla 2, diseñada en Tanner L-Edit IC.	53
Figura 4.7. a) Mascarilla 3 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 3, diseñada en Tanner L-Edit IC.....	54
Figura 4.8. a) Mascarilla 4 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 4, diseñada en Tanner L-Edit IC.....	54

Figura 4.9. Diagrama esquemático de las etapas principales del proceso de fabricación del chip CEF.....	55
Figura 4.10. Depósito de películas de poliimida 2611 y 2610	56
Figura 4.11. Erosión de película de poliimida 2610/2611 en sistema microRIE.	57
Figura 4.12. Oblea de silicio de 4", con depósito de primer nivel metálico Al/Ti.	57
Figura 4.13. Litografía de la mascarilla 1.....	58
Figura 4.14. Litografía de la mascarilla 2.....	59
Figura 4.15. Litografía de la mascarilla 3.....	60
Figura 4.16. a) litografía de la mascarilla 4. b) Grabado de poliimida 2610/2611 en sistema microRIE. c) Proceso de eliminación de material enmascarante “Al” y liberación de estructuras. d) Módulo CEF ¹ liberado. e) Módulo CEF ² liberado.....	61
Figura 5.1 Mediciones eléctricas a nivel oblea de módulo a) CEF y b) MT.....	64
Figura 5.2. a) Módulo CEF sometido a estrés mecánico b) Mediciones eléctricas del módulo CEF liberado.	64
Figura 5.3. a) capacitor estático. b) bobina de un solo nivel. c) estructuras para evaluar contacto entre niveles metálicos.	66
Figura 5.4. Acoplamiento inductivo del sistema de EEC para la transferencia de potencia inductiva.	67
Figura 5.5. Valores medios obtenidos de la caracterización de voltaje inducido.....	68
Figura 5.6. Representación gráfico de la caracterización y validación de biocompatibilidad de las poliimidias 2610 y 2611 en pruebas in-vitro.....	69
Figura 5.7. Representación gráfica de caracterización y validación del encapsulado de metales estructuras por las poliimidias 2610 y 2611 en pruebas in-vitro.....	69
Figura 5.8. Placa de cultivo celular de 96 pozos, placa Petri y estructuras de prueba.	70
Figura B1. Dimensiones de estructuras de prueba para placas de cultivo celular de 96 pozos.....	79
Figura B2. Estructura de prueba para pruebas in-vitro en placa Petri (patrón geométrico de diseño de CEF ³).....	79

LISTA DE TABLAS

Tabla 2.1 Características de los principales metales utilizados en la fabricación de microelectrodos [10].....	26
Tabla 3.1. Parámetros de diseño y resultados analíticos de la bobina receptora y bobina transmisora.	40
Tabla 3.2. Parámetros obtenidos en simulación de la bobina receptora.....	43
Tabla 3.3. Parámetros obtenidos en simulación de la bobina receptora y bobina transmisora.....	45
Tabla 4.1. Caracterización de depósito de poliimida 2610/2611 por la técnica Sping Coating. Donde se muestran depósitos con un lapso de tiempo de 30 segundos y a diferentes revoluciones.	49
Tabla 4.2. Materiales utilizados en el proceso de fabricación del módulo CEF.	51
Tabla 5.1. Valores eléctricos medios del sistema de EEC a nivel oblea.	65
Tabla 5.2. Valores eléctricos medios de la caracterización de las estructuras de prueba.....	66

1. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos de la organización mundial de la salud (OMS), se estima que a nivel mundial, 1300 millones de personas viven con alguna forma de deficiencia o discapacidad visual [1]. La deficiencia visual puede limitar a las personas en la realización de tareas cotidianas y afectar su calidad de vida, así como sus posibilidades de interacción con el medio circundante. La mayoría de las personas con visión deficiente tiene más de 50 años y aproximadamente el 80% de todos los casos de visión deficiente a nivel mundial se consideran evitables. Lamentablemente, la falta de información y el elevado costo de: tratamientos, servicios médicos particulares y equipos oftalmológicos, son los principales obstáculos para llevar a cabo tratamientos efectivos y oportunos, principalmente en la población de escasos recursos [2].

Los avances realizados en los últimos años en tecnologías de Sistemas MicroElectroMecánicos (MEMS) aplicados a la medicina (BioMEMS), electrónica flexible y la innovación en la biomedicina, han dado un nuevo enfoque al desarrollo de componentes o dispositivos de uso médico que son capaces de interactuar con medios biológicos, tales como: proteínas, células, reactivos médicos, órganos, tejidos etc. Este nuevo tipo de dispositivos son capaces de realizar adquisición y procesamiento de señales biológicas por medio de componentes, tales como: microválvulas, microcanales, arreglos lab-on-a-chip, antenas, microelectrodos, etc. El diseño y desarrollo de biodispositivos a partir de tecnologías de fabricación de circuitos integrados y MEMS, pueden ofrecer una alternativa para ser implementados como equipo de uso oftalmológico, siendo parte de las herramientas de estudio o bien como parte del equipo para prevenir y/o corregir el daño causado por patologías que causan baja agudeza visual. Este tipo de dispositivos diseñados a escala micro/nano poseen una serie de ventajas frente a los sistemas convencionales de mayor tamaño, tales como: fabricación por lotes a bajo costo, componentes más sensibles, alta precisión, biocompatibilidad, bajo consumos de energía, además de tamaño y peso reducidos que posibilitan mayor portabilidad.

En la presente tesis titulada “Fabricación y Caracterización de microelectrodos sobre sustratos flexibles para estimulación eléctrica de la córnea”, realizada en el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE), en colaboración con un grupo de médicos de la Asociación Para Evitar La Ceguera en México (APEC) y el Hospital Luis Sánchez Bulnes (HLSB), se desarrolló el primer prototipo de chip para estimulación eléctrica de córnea o transcorneal (EEC) mecánicamente flexible. De acuerdo a investigaciones realizadas en los últimos años por diferentes grupos de investigación, la EEC promueve la recuperación de la percepción de campos visuales y de la agudeza visual perdida, ocasionada por enfermedades del sistema visual, tales como: la oclusión arterial central de la retina (OACR), la retinosis pigmentaria (RP), la degeneración macular (DME) y el glaucoma [3-4].

En el presente proyecto de tesis se documenta un nuevo biodispositivo inalámbrico para EEC, desarrollado en el Centro de Diseño de MEMS-INAOE (CD MEMS-INAOE) y fabricado utilizando la Tecnología PolyMEMS INAOE®, desarrollado completamente con la infraestructura del Laboratorio de Microelectrónica del INAOE y el Laboratorio de Innovación en MEMS del INAOE (LI-MEMS INAOE). Se presenta el diseño de un biodispositivo que hace uso de sistemas de transferencia de potencia inalámbrica (WPT) bidireccionales, el sistema completo está conformado por dos módulos RCL pasivos: un módulo transmisor y un conjunto estimulador flexible. El conjunto estimulador flexible consiste de un arreglo de microelectrodos y un inductor multinivel interconectados eléctricamente en paralelo a un elemento capacitor para formar el circuito RCL. En este diseño, los dos módulos de acoplamiento inductivo se calculan tomando en cuenta las propiedades de alineamiento electromagnético y considerando: (a) una distancia de radiación de 10 cm, (b) una frecuencia de operación de 13.56 MHz (Banda de frecuencia ISM) para evitar daños en el tejido por radiación y/o calentamiento y (c) un núcleo compuesto por aire.

La caracterización y validación del dispositivo propuesto se realizó a nivel laboratorio a partir del análisis celular en pruebas in-vitro, además se propone un prototipo de módulo estimulador para realizar pruebas preliminares en un modelo animal, para asegurar el correcto funcionamiento del sistema antes de ser implementado en humanos. Para este tipo de estudios, las ratas y ratones se usan comúnmente en la investigación de enfermedades del sistema visual en especial en aquellas que dañan el nervio óptico [5]. Por esta razón se

diseñan dos módulos de estimulación eléctrica, mecánicamente flexibles y con características estructurales diferentes para su funcionamiento adecuado sobre superficie de córnea del ojo humano y de rata.

El desarrollo de este dispositivo basado en técnicas novedosas de microfabricación permite obtener un sistema de estimulación eléctrica capaz de ofrecer las siguientes características: ergonomía, biocompatibilidad, bajo peso y costo. Con el cual, se podrá ofrecer una nueva alternativa para tratar problemas de pérdida de percepción de campos visuales y baja agudeza visual [3], [6-7]. Además, dada la naturaleza y versatilidad del dispositivo, podrá ser implementado en otras aplicaciones que ayuden a entender los mecanismos de regeneración de las células retínales, tales como: crecimiento celular in-vitro, registro de exámenes de electroretinografía y el tratamiento de otras enfermedades del sistema visual.

1.2 ANTECEDENTES

En el INAOE se ha desarrollado la Tecnología PolyMEMS INAOE (con registro de marca ante el IMPI), con capacidad para fabricar diversos dispositivos MEMS estáticos y dinámicos, a base de polisilicio y otros materiales compatibles con circuitos integrados Complementarios Metal Oxido Silicio (CMOS). Esta nueva tecnología nacional en MEMS, fue desarrollada con la experiencia y la infraestructura en Microelectrónica, desarrollada por varias décadas en el INAOE. Actualmente la Tecnología PolyMEMS INAOE ofrece servicios de fabricación a base de bloques estáticos y dinámicos. En el año de 2007, esta tecnología de MEMS fue apoyada por parte de la Secretaría de Economía (SE) para construir una nueva infraestructura que actualmente ya es funcional con el nombre de Laboratorio de Innovación en MEMS [8-9].

En el aspecto académico, esta tecnología ha sido adaptada para la fabricación de microelectrodos planares de silicio para el registro de señales neuronales y experimentos de crecimiento celular. Estos electrodos se fabrican con una característica novedosa consistente en desarrollar cavidades centrales, mediante micromaquinado de volumen, para ubicar los electrodos de estimulación y a su vez alojar de manera precisa cantidades de fluidos biológicos residuales de interés en el experimento celular. Cada trampolín micromaquinado

tiene dimensiones de 1000 μm de largo, 100 μm de ancho, 50 μm de espesor y ángulo de la punta de 30°, lo cual reduce el riesgo de ruptura durante la inserción en el registros de señales eléctricas neuronales [10]. Es importante resaltar que algunos prototipos de electrodos se fabrican con diversos materiales tales como vidrios, polímeros y metales nobles. Pero la importancia de fabricarlos en silicio, radica en que las señales eléctricas de estimulación o de registro, pueden ser procesadas directamente por circuitos adyacentes fabricados en el mismo material semiconductor, presentando mayores ventajas en el desarrollo experimental [11].

La tecnología PolyMEMS® INAOE, su infraestructura asociada y sus aplicaciones hacia la Ingeniería Biomédica, permiten que prototipos desarrollados a bajo costo con tecnología nacional de Microelectrónica y MEMS, se puedan utilizar en el diagnóstico médico sistemático en pacientes con síntomas de baja agudeza visual. Por estos antecedentes generales, a continuación se describen algunos avances de los prototipos a desarrollados.

A principios del año 2008, con el conocimiento de la infraestructura y tecnología de Microelectrónica y MEMS del INAOE, personal médico del Hospital Luis Sánchez Bulnes (HLSB), la Asociación Para Evitar La Ceguera en México (APEC) y personal de investigación del IPN Culhuacán, propusieron la iniciativa para de manera conjunta explorar las posibilidades de fabricación en el INAOE, de algunos prototipos integrados de microelectrodos de estimulación eléctrica de córnea, que pudieran ser de utilidad en algunos proyectos de estudio clínico, en los temas de baja agudeza visual y glaucoma [12].

En el proyecto específico de estimulación eléctrica transcorneal, desarrollado en el año 2005 en el IPN de Culhuacán, por el ahora Dr. Daniel Robles Camarillo, ya se contaban con antecedentes del estudio de la aplicación de campos eléctricos dirigidos a la retina. Donde dos grupos de investigación [Inomata, Tano], diseñaron protocolos de aplicación de EEC, utilizando equipo electrónico comercial de laboratorio modificado y/o acondicionado a partir de un generador de señales unicanal y un electrodo de lente de contacto discreto (fig.1.1) que estimula de manera uniforme casi toda la superficie de la córnea de pacientes que sufren oclusión de arteria central de la retina (OACR), utilizando una forma de onda bifásica cuadrada o rectangular con frecuencia de 20 Hz (fig. 1.2b) y magnitudes de corriente eléctrica entre los 100 μA y 1100 μA [6], [13].

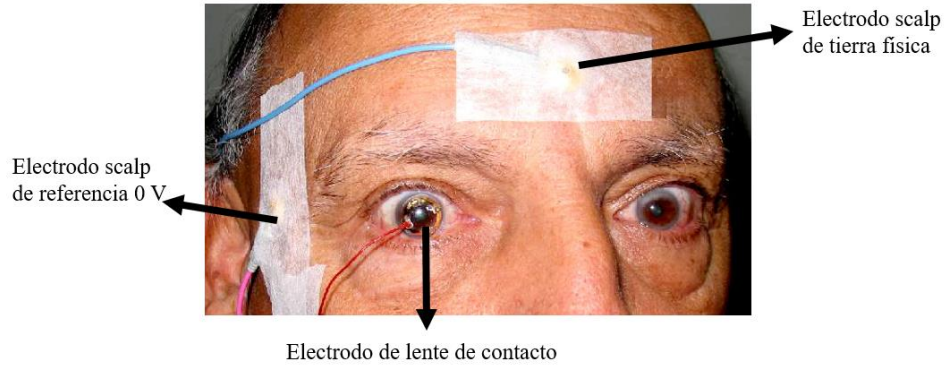


Figura 1.1. Paciente con electrodos colocados para aplicación de EEC [3].

El Dr. Daniel Robles Camarillo, en su trabajo propuso una forma onda de estimulación que difiere totalmente a la anteriormente mencionada, está consiste en una onda bifásica que asemeja la respuesta de los biopotenciales de acción de una retina saludable ante un estímulo de luz (Fig. 1.2a), para la cual se realizaron modelos matemáticos para el procesamiento de la señal y fue obtenida por medio de registros de córnea humana en estudios de electroretinografía multifocal de un paciente con agudeza visual 20/20 [14].

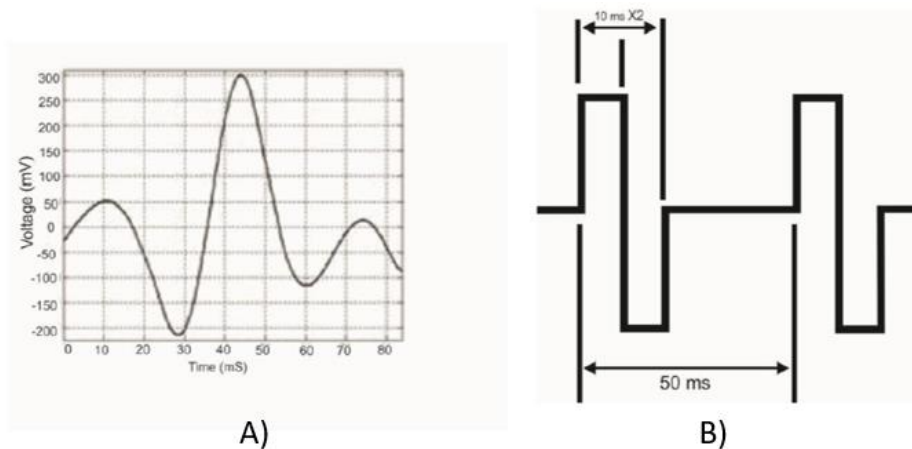


Figura 1.2. A) Simulación de forma de onda bifásica tipo ERG, a 11.8Hz. B) Forma de onda bifásica cuadrada o rectangular a 20 Hz.

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron positivos, demostrando que al realizar terapias de EEC en pacientes con baja agudeza visual provocada por OACR y RP, mostraron cambios significativos de mejoría en la percepción de sus campos visuales. Para sustentar estos resultados, se usaron como parámetros de comparación, exámenes de electroretinografía y campos visuales, realizados antes y después de los protocolos de terapia de EEC. Con el aporte de estos resultados bastante positivos que se reflejaron en resultados

clínicos promisorios y diversas publicaciones internacionales, más la formación de recursos humanos especializado, sentaron las bases para explorar posibilidades de desarrollo de prototipos de uso clínico con tecnologías de circuitos integrados [3].

En el año 2010, se inicia el proyecto “Caracterización De Procesos de Fabricación De Microelectrodos En Sustrato Flexible Para Electro Estimulación De Córnea”, llevado a cabo en las instalaciones e infraestructura de los laboratorios del INAOE. Con este proyecto se inició la investigación en el diseño de microestructuras planas flexibles, desarrolladas a partir de técnicas de fabricación de microelectrónica y MEMS enfocadas a aplicaciones biomédicas.

Se diseñó y fabricó un chip de prueba y caracterización del funcionamiento de microelectrodos planos flexibles con forma de lente de contacto, ver fig. 1.3. El proceso de fabricación del chip flexible incluyó el uso de poliimida como sustrato y material estructural flexible, titanio como material conductor de estructuras eléctricas, aluminio como material de sacrificio en procesos de fabricación y obleas de silicio como material de soporte mecánico durante los procesos de fabricación.

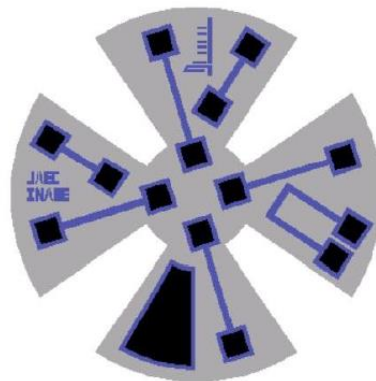


Figura 1.3. Patrón geométrico del chip de pruebas para la fabricación de microelectrodos planos flexibles.

Los resultados obtenidos de la caracterización eléctrica de los electrodos planos al someterlos a estrés mecánico de flexión, demostraron el correcto funcionamiento al conservar y mantener sus propiedades eléctricas, mecánicas y flexibles de los metales estructurales, así como la estabilidad y flexibilidad de la poliimida [12].

En el año 2014, se consolida el proyecto de “Fabricación Y Caracterización De Microelectrodos Sobre Sustrato Flexible Para Estimulación Eléctrica De La Córnea” a cargo del Dr. Wilfrido Calleja en el INAOE, en colaboración con médicos del HLSB e investigadores del IPN Culhuacán. Se desarrolló el primer prototipo de chip funcional de estimulación eléctrica de córnea, desarrollado a partir de técnicas de fabricación de micromaquinado superficial de microelectrónica y MEMS. Se diseñó un chip que integra un arreglo matricial de 16 microelectrodos planos (ver Fig. 1.4), con el propósito de estimular la superficie de la córnea de manera selectiva y variada, lo cual no es posible con el electrodo discreto de superficie metálica continua. En muchos casos los pacientes padecen de pérdida de la visión periférica, por lo que en opinión común con los médicos, resulta necesario realizar estimulación eléctrica espacial dirigida, con énfasis en este caso hacia la región periférica de la córnea. Entonces es necesario contar con un electrodo de superficie seccionada que permita aplicar estimulación eléctrica selectiva.

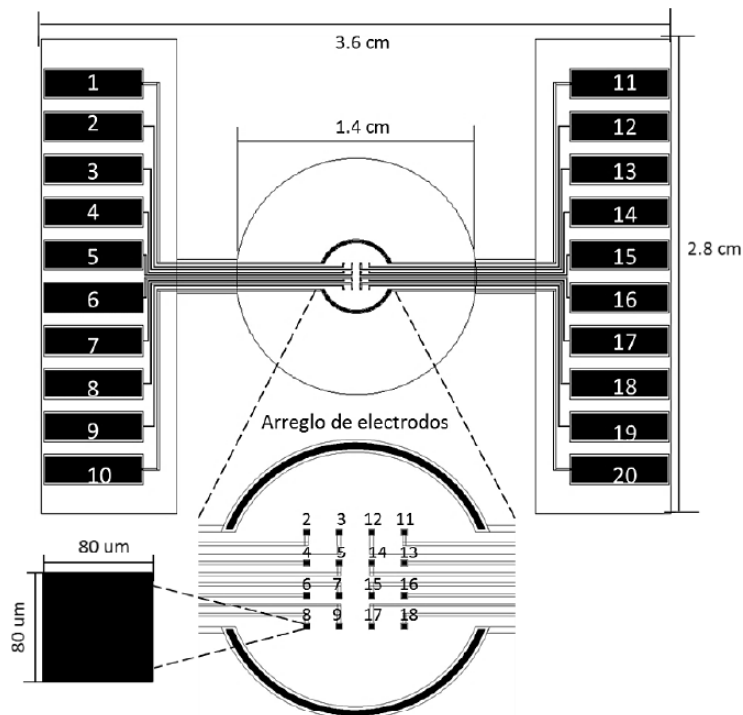


Figura 1.4. Patrón geométrico del chip de EEC con arreglo de 16 microelectrodos [4].

Como parte de la investigación, se realizó la caracterización de los procesos de fabricación adecuados para el desarrollo de dispositivos flexibles a partir de poliimida como

material estructural, ver fig. 1.5. Es importante mencionar que parte de la caracterización, fue el desarrollar un ciclo de curado térmico de la poliimida 2610 y 2611, que permitirá asegurar las características mecánicas necesarias y la biocompatibilidad del material en el dispositivo.

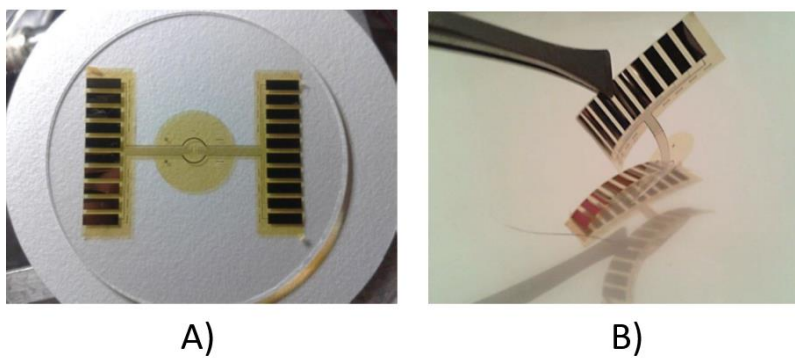


Figura 1.5. A) chip de EEC liberado de una oblea de silicio. B) Se muestra la flexibilidad del chip de EEC [4].

Sin embargo, este chip de EEC, presenta algunas deficiencias en su diseño, debido a que la forma del área en la que se define la distribución de microelectrodos, la cual tiene un diámetro de 1.4 cm tal y como se muestra en la figura 4, no es adaptable a la curvatura de una cornea humana, por lo que es imposible asegurar el correcto funcionamiento del dispositivo en los protocolos de aplicación de EEC, además como parte de esta investigación solo se demostró el funcionamiento del dispositivo en la caracterización de pruebas eléctricas in-vitro, en las cuales solo se simulaba la presencia de un medio biológico a partir de una solución de Hartmann.

1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La EEC, es una técnica terapéutica no invasiva para corregir el daño ocasionado por afecciones de la retina. El equipo utilizado para realizar este tipo de terapias actualmente presenta deficiencia y poca ergonomía, debido a que es equipo electrónico de laboratorio, modificado y/o acondicionado, en el cual, se utilizan electrodos comerciales que no están diseñados para realizar estimulación eléctrica espacial selectiva [3], [15]. Adicionalmente, aún las terapias convencionales de EEC son poco utilizadas y de uso limitado en nuestro país. Por lo cual se propone el diseño y fabricación de un biodispositivo que forme parte de un sistema inalámbrico para EEC que este conformado por dos módulos RLC pasivos: un

módulo transmisor (MT) y un conjunto estimulador flexible (CEF). El MT, se desarrollará a partir de placas estándar de circuito impreso (PCB). El CEF, se desarrollará utilizando técnicas de fabricación de micromaquinado de superficie de circuitos integrados y MEMS, definidos sobre un sustrato de poliimida completamente flexible. El avance de esta propuesta permitirá el desarrollo de nuevas herramientas de investigación en oftalmología que redunden en terapias efectivas en el tratamiento de problemas de baja agudeza visual.

El diseño y desarrollo de dispositivos médicos que integren circuitos resonantes (RLC) para la transferencia de potencia inalámbrica (WPT) y recepción de datos a partir de un acoplamiento magnético requieren la evaluación de parámetros físicos, eléctricos y magnéticos. Una de las principales limitantes en el diseño de bobinas para enlaces inductivos es el tamaño y forma, debido a que la reducción de dimensiones puede comprometer la distancia de radiación y la eficiencia del acoplamiento magnético.

La frecuencia de operación y la selección de los materiales con los que se diseñan y fabrican los biodispositivos, deben dar lugar a una respuesta inocua por parte de los medios biológicos, asegurando así la biocompatibilidad de los prototipos.

1.4 MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

En México, de acuerdo con los datos del Atlas de la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB, por sus siglas en inglés) hay 2 millones 237 mil 626 personas con deficiencias visuales y más de 415 mil 800 con ceguera. En los últimos años el creciente número de personas con problemas de baja agudeza visual ocasionada por enfermedades de grado degenerativo progresivo que dañan la retina, como: la retinitis pigmentaria, la oclusión arterial central de la retina, la degeneración macular relacionada con la edad o el glaucoma, ha ido en aumento, muchas de las cuales carecen de atención integral y acceso a servicios de salud oftalmológica, además de que este tipo de enfermedades hasta hoy en día carecen de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos eficaces [16].

La investigación, desarrollo e innovación tecnológica en combinación con las ciencias de los materiales son una alternativa para crear y/o mejorar equipos y dispositivos de uso oftalmológico, los cuales en su desarrollo requieren de mayor eficiencia, ergonomía y bajo

costo de producción. Permitiendo brindar al médico las herramientas necesarias para realizar tratamientos oportunos en pacientes que presenten algún tipo de enfermedad del sistema visual. Por lo anterior, en el presente proyecto de tesis se establece lo siguiente:

1.5 OBJETIVOS:

1.5.1 Objetivo General:

Diseñar, fabricar y caracterizar un Biodispositivo inalámbrico definido sobre un sustrato flexible para estimulación eléctrica de la córnea.

1.5.2 Objetivos Específicos:

- Definir la distribución espacial de los microelectrodos de estimulación.
- Definir el ancho de banda apropiado para el acoplamiento inductivo resonante.
- Definir los materiales estructurales para la fabricación del dispositivo de acuerdo a los requisitos de biocompatibilidad, ergonomía y características eléctricas.
- Desarrollar, caracterizar y optimizar las etapas de fabricación del dispositivo sobre un sustrato completamente flexible y mecánicamente estable.
- Caracterizar la eficacia del prototipo mediante pruebas electromecánicas e in-vitro.

El presente documento de tesis se divide en los siguientes capítulos.

En el capítulo 1, se presenta una breve revisión de los antecedentes relevantes para este trabajo de tesis. Así como la exposición del objetivo general y específicos del proyecto.

En el capítulo 2, se presenta el marco teórico que fundamenta el presente proyecto de tesis, abordando conceptos generales para el desarrollo de dispositivos médicos.

En el capítulo 3, se presenta la descripción general del sistema propuesto de estimulación eléctrica de córnea, el cálculo de parámetros físicos y eléctricos del diseño del sistema, y la

validación del acoplamiento electromagnético por medio del software COMSOL Multiphysics®.

En el capítulo 4, se presenta el desarrollo del proceso de fabricación del conjunto estimulador flexible a partir de técnicas de fabricación de circuitos integrados y MEMS.

En el capítulo 5, se presentan los resultados obtenidos de la caracterización de pruebas eléctricas sistema de EEC, además de presentar una descripción general de la pruebas de caracterización del sistema en pruebas in-vitro e in-vivo, propuestas por médicos oftalmólogos. Al igual que las conclusiones del presente este trabajo de tesis.

1.6 REFERENCIAS:

[1] «Ceguera y discapacidad visual». [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. [Accedido: 18-sep-2019].

[2] «OMS | 10 datos sobre la ceguera y la discapacidad visual», WHO. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/blindness/es/>. [Accedido: 06-jun-2019].

[3] D. R. Camarillo, «Estimulador Eléctrico Transcorneal», Instituto Politécnico Nacional, Mexico, D.F., 2011.

[4] N. H. Sebastián, «Fabricación y Caracterización de Microelectrodos sobre Sustratos Flexibles para la Estimulación Eléctrica de la córnea.», Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, 2016.

[5] H. Levkovitch-Verbin, «Animal models of optic nerve diseases», Nature Publishing Group, Report, nov. 2004.

[6] T. Morimoto et al., «Transcorneal Electrical Stimulation Promotes the Survival of Photoreceptors and Preserves Retinal Function in Royal College of Surgeons Rats», Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., vol. 48, n.o 10, pp. 4725-4732, oct. 2007, doi: 10.1167/iovs.06-1404.

[7] L. Naycheva et al., «Transcorneal Electrical Stimulation in Patients with Retinal Artery Occlusion: A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study», Ophthalmol. Ther., vol. 2, n.o 1, pp. 25-39, jun. 2013, doi: 10.1007/s40123-013-0012-5.

[8] J. A. A. Navarro, «Desarrollo del Proceso de Fabricación PolyMEMS – INAOE», Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, 2008.

[9] «INAOE - Electrónica». [En línea]. Disponible en: <https://www-elec.inaoep.mx/Inn/servicios/mems.php>. [Accedido: 01-oct-2019].

[10] J. E. A. Puerto y W. C. Arriaga, «Fabricación y caracterización eléctrica de microelectrodos de silicio para registro de señales nerviosas», *Rev. Mex. Ing. Bioméd.*, vol. 24, n.o 2, pp. 126-134, 2003.

[11] F. López, B. S. Soto, C. Zúñiga, y S. Alcántara, «Arreglo de Microelectrodos Planares con Procesos CMOS Estándar (Semiconductor Complementario Metal-Oxido)», *Inf. Tecnológica*, vol. 22, n.o 3, pp. 115-124, 2011, doi: 10.4067/S0718-07642011000300013.

[12] F. W. P. Tovar, «Caracterización del proceso de fabricación de microelectrodos en un sustrato flexible para la electro estimulación de la córnea», Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., 2012.

[13] F. Gekeler y K. U. Bartz-Schmidt, «Electrical stimulation — a therapeutic strategy for retinal and optic nerve disease?», *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 250, n.o 2, pp. 161-163, feb. 2012, doi: 10.1007/s00417-012-1930-y.

[14] M. Alfaro, R. Cando, I. Chairez, y L. N. de Rivera, «Design of Embedded Image Based Electrical Trans-Corneal Stimulator», en V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011 May 16-21, 2011, Habana, Cuba, 2013, pp. 583-586.

[15] X. Li, Y. Lu, X. Meng, C.-Y. Tsui, y W.-H. Ki, «Optic Nerve Stimulation System with Adaptive Wireless Powering and Data Telemetry», *Micromachines*, vol. 8, n.o 12, dic. 2017, doi: 10.3390/mi8120368.

[16] D. C.V Desarrollo de Medios, S. A. de, «La Jornada: En México hay 2 millones 237 mil personas con deficiencias visuales», 13-oct-2017. [En línea]. Disponible en: <https://www.jornada.com.mx/2017/10/13/sociedad/035n2soc>. [Accedido: 02-oct-2019].

2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se aborda el marco teórico que fundamenta el presente proyecto de tesis, proporcionando al lector una idea más clara y general acerca de las diferentes disciplinas que intervienen en el desarrollo de dispositivos de sistemas microelectromecánicos (MEMS) aplicados a la biología, fisiología y medicina (BioMEMS). Un ejemplo general se presenta en la Fig. 2.1. Se encontrarán conceptos básicos, complementarios y específicos que son de interés para el desarrollo de un dispositivo de estimulación eléctrica de córnea.

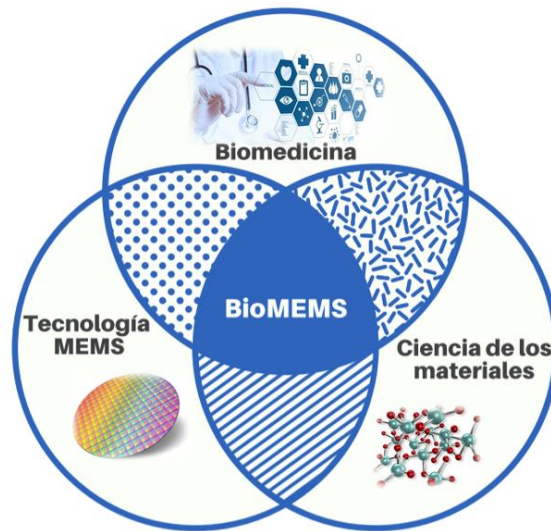


Figura 2.1. Esquema de disciplinas involucradas en el desarrollo de los dispositivos BioMEMS.

2.2 EL SISTEMA VISUAL Y DISCAPACIDAD VISUAL

2.2.1 El ojo humano

El ojo humano es el órgano anatómico sensible a la luz, capaz de percibir y convertir las ondas electromagnéticas que pertenecen al espectro visible en impulsos nerviosos que son enviados hacia el cerebro a través del nervio óptico, para la formación de imágenes. El ojo es un órgano par situado a ambos lados del plano sagital, protegido por grasa, tejidos blandos y por las paredes óseas que componen las cavidades orbitarias, donde además del globo ocular se aloja el nervio óptico, los músculos oculares, la glándula lagrimal, vasos y nervios [1]. El globo ocular es una semiesfera con un diámetro aproximado de 24-26 milímetros y está conformado por tres capas: la esclerótica, la úvea y la retina, ver fig. 2.2 [2].

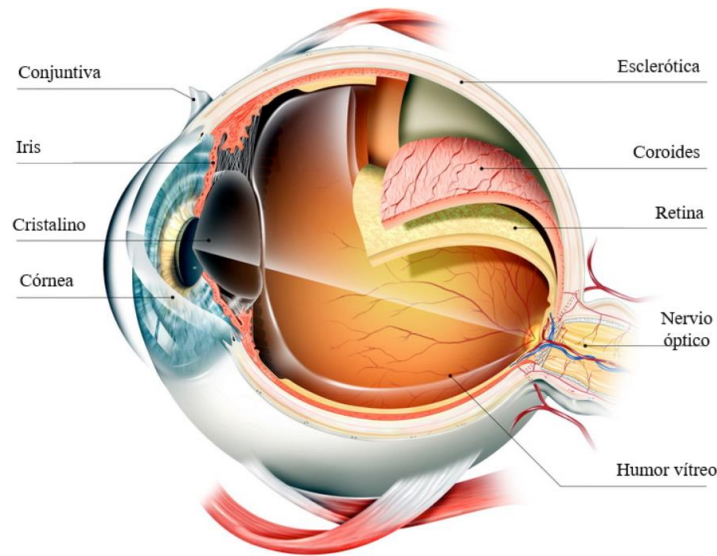


Figura 2.2. Partes principales del ojo humano [3].

Esclerótica: es la membrana blanca, gruesa y resistente que constituye la capa externa del globo ocular. La zona externa de esta esfera es la córnea, a través de la cual podemos ver la pupila y el color del iris. La córnea es la estructura ocular de mayor poder refractivo con 44 dioptrías y un diámetro aproximado de 12-14 mm (ver fig. 2.3), un espesor de 535 μm , un radio de curvatura anterior de 7.8 mm y posterior de 6.2 – 6.8 mm [2], [4].

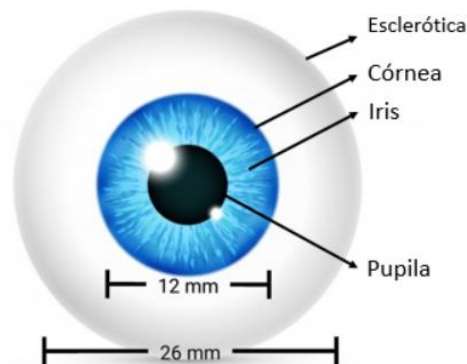


Figura 2.3. Partes principales del ojo humano.

Úvea: es la capa intermedia de color oscuro conformada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides [4].

- El **Iris** es visible a través de la córnea (da color a los ojos). En el centro está la pupila, que es una abertura para que pase la luz. Es de color negro y varía su tamaño en función de la cantidad de luz que llega al ojo.

- El **Cuerpo ciliar** produce el humor acuoso del ojo y la naturaleza del fluido da lugar a la presión intraocular. En los casos en que la presión es alta puede surgir el problema de glaucoma.
- La **coroides** nutre a la retina y está en contacto directo con ella.

Retina: La Retina es la capa más interna y delicada del globo ocular, contiene millones de células sensibles a la luz, llamadas conos y bastones que conforman el tejido neuroepitelial y está conectada con el cerebro por medio del nervio óptico. Los conos requieren una luz relativamente brillante para su funcionamiento, pero pueden detectar muchos tonos y matices de color. Por el contrario, los bastones requieren muy poca luz, lo que los hace muy adecuados para la visión nocturna; sin embargo, no pueden discernir los colores [5].

2.2.2 Discapacidad visual

La discapacidad visual es una condición que afecta directamente la percepción de imágenes en forma total o parcial y que puede limitar a las personas en la realización de tareas cotidianas, afectando de esta forma su calidad de vida. Cuando la capacidad visual no mejora con el uso de anteojos regulares, medicamentos o cirugía, las personas con baja visión necesitan ayuda para aprender a obtener un máximo provecho de su visión remanente y mantener su independencia [6]. La capacidad visual puede clasificarse en 4 niveles: Visión normal, discapacidad visual moderada, discapacidad visual grave y ceguera [1], [7].

Las enfermedades de la pared trasera interna del ojo y del nervio óptico se encuentran entre los trastornos más devastadores en oftalmología, estas conducen a la degeneración de las células que conforman a la retina, provocando la pérdida del campo visual y potencialmente la ceguera. Algunas de estas enfermedades son: el glaucoma, la retinopatía diabética, la oclusión arterial central de la retina, la degeneración macular y la retinitis pigmentaria. De acuerdo a la enfermedad, los principales objetivos del tratamiento son detener o retrasar la enfermedad, mejorar o recuperación la visión. Algunas de estas enfermedades son de tipo hereditario y pueden presentarse a cualquier edad, pero es más común en personas mayores [5], [8].

2.2.3 Retinitis pigmentaria

La retinitis pigmentaria (RP) es una distrofia de la retina de grado degenerativo y hereditario que ocasiona una progresiva alteración de los fotorreceptores (conos y bastones) con atrofia del epitelio pigmentario, afectando de forma global al fondo del ojo. La etapa de aparición es frecuentemente en la adolescencia. Los primeros síntomas visuales que experimentan los pacientes son la ceguera nocturna y la pérdida de campo visual periférico. Por otra parte la visión central se permanece hasta fases más avanzadas de la enfermedad, ver fig. 2.4.



Figura 2.4. Retinografía: Izquierda-ojo normal, derecha-ojo con retinosis pigmentaria.

Sin embargo, el grado de progresión y la herencia varían de unas formas a otras. Se puede heredar de forma dominante, recesiva o ligada al cromosoma X o de forma esporádica. La misma mutación genética puede causar diferentes síntomas en distintas personas y el mismo síndrome puede ser causado por diferentes mutaciones [9].

2.2.4 Oclusión arterial central de la retina

La oclusión de la arteria central de la retina (OACR) es una enfermedad que con frecuencia ocasiona ceguera, para la cual no se ha identificado un tratamiento eficaz. Esta ocurre cuando se bloquea dicha arteria, normalmente por un embolo. La agudeza visual inicial en el 90 % de los pacientes oscila entre cuentadados y percepción de luz, y la pérdida funcional se presenta de manera súbita e indolora.

El diagnóstico de la OACR, se establece de forma clínica por médicos oftalmólogos especializados en la retina. La angiografía es un estudio de la vascularización de la retina que permite evaluar el daño, el tratamiento a instituir y el pronóstico funcional [10].

2.2.5 Degeneración macular

La degeneración macular es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda. La enfermedad es más común en personas de más de 60 años, razón por la cual a menudo se denomina degeneración macular asociada con la edad (DMRE o DME). Existen dos variedades de DMRE: no vascular o atrófica y neovascular o húmeda.

- Atrófica: se caracteriza por drusas, cambios en la melanina en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) con redistribución, y atrofia geográfica.
- Neovascular: se caracteriza por desarrollo de NVC que es el proceso mediante el cual una membrana vascular originada en la coroides, crece debajo y a través del EPR y la membrana de Bruch para extenderse debajo de la retina.

Actualmente no existe un tratamiento específico para la DME, sin embargo, el consumir dosis elevadas de vitaminas y la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas reducen significativamente el riesgo de progresión [1], [4], [11].

2.3 ELECTORRETINOGRAMA Y ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE CÓRNEA

2.3.1 Biopotenciales

Los potenciales eléctricos producidos por procesos bioquímicos, son parte del funcionamiento de los seres vivos, en el cuerpo humano son encontrados en los nervios, músculos y en todos los órganos. Estos son mantenidos por diferencias de concentración de iones dentro y fuera de la célula (corriente iónica). Algunos de estos potenciales pueden ser medidos sobre tejido superficial (piel, cuero cabelludo o cornea), por equipos electrónicos especializados que registran señales tales como: el electroencefalograma (EEG), el electrocardiograma (ECG), el electrooculograma (EOG), el electromiograma (EMG) y el electrorretinograma (ERG).

Cuando se introducen potenciales eléctricos de forma artificial y controlada en un organismo vivo con fines médicos, se puede lograr un efecto terapéutico, el cual puede activar y/o modificar los mecanismos biológicos. La excitación de tejido neural por corrientes eléctricas se conoce desde hace más de 200 años, a partir de los experimentos realizados por Luigi Galvani en el año 1791 donde demostraba que al introducir pequeñas corrientes eléctricas a la medula espinal de una rana muerta, se lograba observar la contracción de los

músculos de esta. En oftalmología, una de las primeras menciones científicas de las corrientes eléctricas para la estimulación eléctrica del sistema visual es por parte de Henri Dor en 1873, para el tratamiento de enfermedades del sistema visual como: ambliopía, amaurosis, glaucoma y atrofia óptica blanca [11].

2.3.2 Electrorretinograma

El electroretinograma (ERG) es un examen que mide la respuesta de un potencial en masa, resultante de la suma de la actividad eléctrica de todas las células retinianas sensibles a la luz (conos y bastones). El ERG constituye una técnica clínica bien establecida para evaluar la función retiniana global [12].

En la retina de los vertebrados, los fotorreceptores están dispuestos de forma paralela, cuando un estímulo luminoso homogéneo alcanza toda la retina se generan corrientes producidas por los fotorreceptores que se difunden también en paralelo, dando lugar a una fuerte corriente extracelular radial que fluye a través de distintas vías que conforman el sistema visual. Se puede hablar de dos rutas principales: una ruta local (A) y una ruta remota (B), ver fig. 2.5.

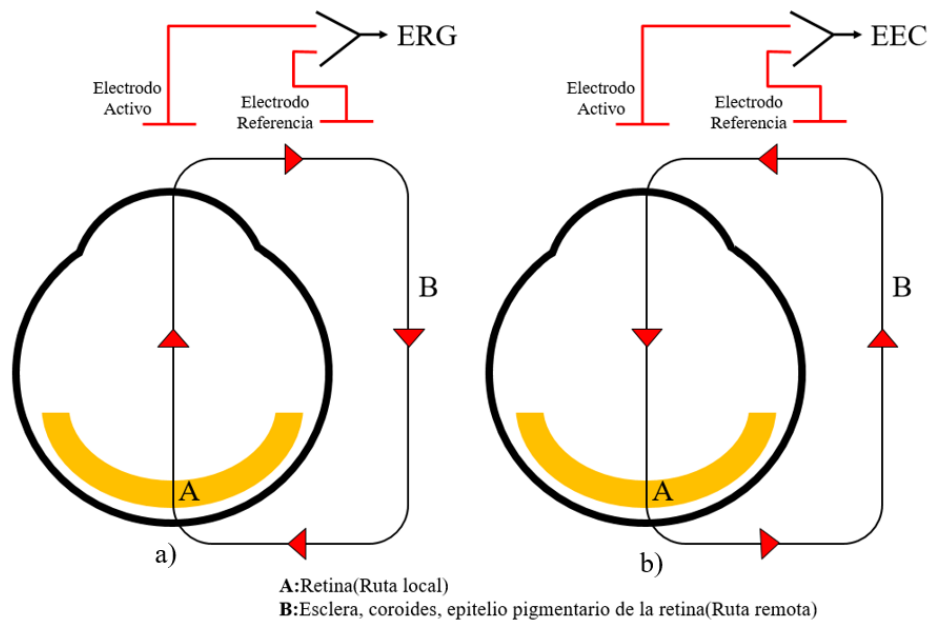


Figura 2.5. Diagrama de propagación de corrientes a través del sistema visual. a) Para el registro de un ERG y b) Para la aplicación de terapias de EEC.

En la ruta A, la corriente permanece dentro de la retina, mientras que la corriente que fluye por la ruta B abandona la retina a través del humor acuoso y del segmento anterior del ojo volviendo a la retina a través de la esclera, la coroides y el epitelio pigmentario de la retina. La corriente inducida por estímulos luminosos que fluye por la vía B (remota) puede ser registrada de manera no invasiva con electrodos activos extraoculares, colocados sobre la superficie de la córnea, ver fig. 2.6 [13].

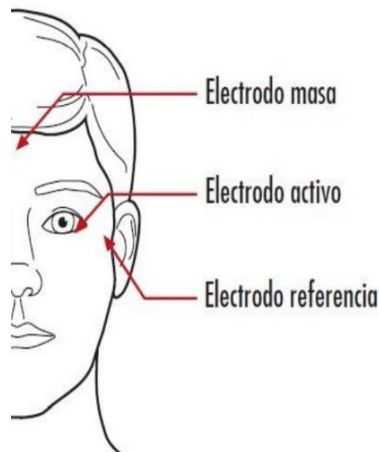


Figura 2.6. Diagrama de posicionamiento de electrodo activo, masa y referencia para el registro de señales ERG y para la aplicación de EEC.

Hay cinco respuestas básicas diferentes en la mayoría de las evaluaciones de registro de ERG [14].

- Respuesta de bastones (con adaptación a la oscuridad)
- Respuesta combinada máxima (con adaptación a la oscuridad)
- Potenciales oscilatorios (con adaptación a la oscuridad)
- Respuesta de los conos (con adaptación a la luz)
- Respuesta a la luz parpadeante a 30 Hz (con adaptación a la luz)

La señal de respuesta del sistema visual ante un estímulo de luz en un ERG estándar tiene dos valores, la onda “a” que es negativa, rápida y de débil amplitud (respuesta de los fotorreceptores) y la onda “b” que es positiva, de mayor duración y débil amplitud (respuesta de células de Müller y bipolares). Además del tiempo implícito, que es la duración total de la respuesta desde el destello estándar el cual suele ser menor de 150 ms, ver fig. 2.7. Sin embargo para conocer la misma respuesta para zonas específicas de la retina, existe un equipo más especializado, conocido como electrorretinograma multifocal (ERG-MF) [15-16].

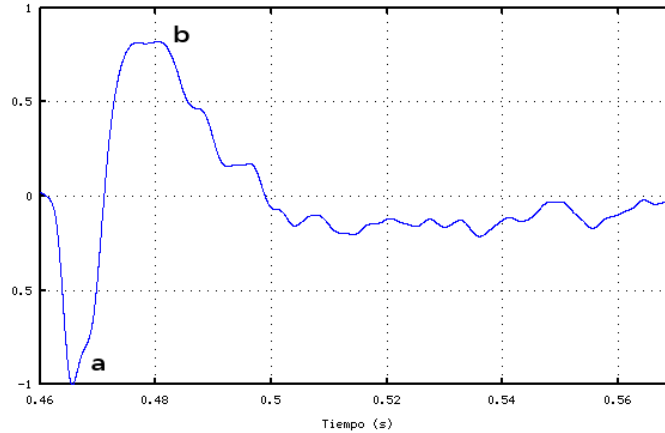


Figura 2.7. Forma básica de la respuesta de potenciales de la retina ante un estímulo de luz en ERG, con sus ondas A y B.

2.3.3 Estimulación eléctrica de cornea

La estimulación eléctrica de córnea o transcorneal (EEC), es una nueva técnica con fines terapéuticos que busca revertir el daño ocasionado en el sistema visual provocado por enfermedades como: RP, DME, OACR y glaucoma, a partir de la aplicación de potenciales eléctricos controlados de baja intensidad sobre la superficie de la córnea, las cuales se propagan a lo largo de las vías ramificadas del sistema nervioso del ojo, ver fig. 2.8 [14].

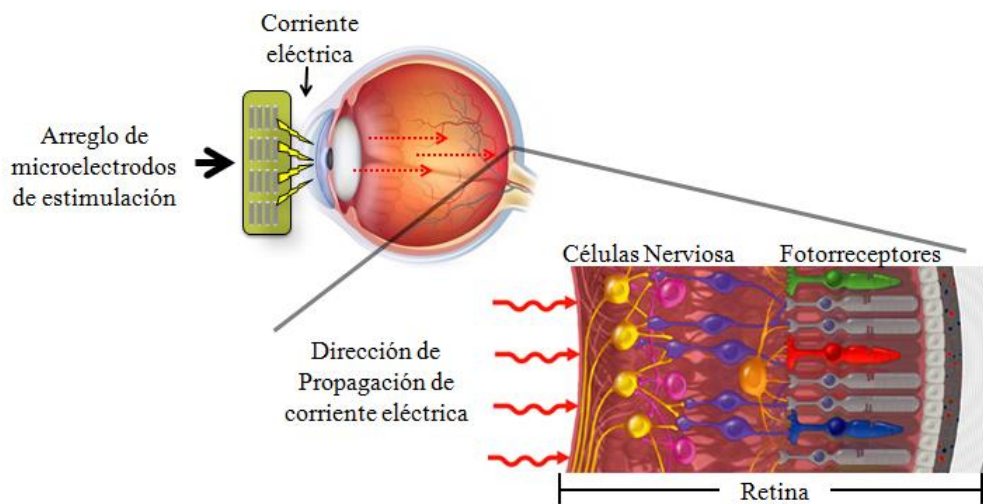


Figura 2.8. Esquema de arreglo de microelectrodos colocados sobre la superficie de la córnea y dirección de propagación de las corrientes eléctricas de estimulación a través del sistema nervioso celular.

De acuerdo a los resultados presentados por diferentes investigaciones realizadas en los últimos años, la EEC promueve la recuperación de las capacidades visuales perdidas, recuperando la agudeza visual y la percepción campos visuales. En general, Causando un

efecto de recuperación de las neuronas que conforman a la retina y células del nervio óptico. La EEC tiene varias ventajas sobre otros tratamientos oftalmológicos, tales como evitar la intervención quirúrgica, ser mínimamente invasiva, aplicable de manera rutinaria, de bajo costo y fácil acceso [11], [16].

2.4 MODELOS ANIMALES EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA VISUAL

2.4.1 Bioética y modelo animal en oftalmología

El uso de animales como parte de pruebas experimentales de laboratorio conlleva una serie de responsabilidades. Este debe ser respetado como ser vivo, entender que padece necesidades y sufre dolor, por ley es obligación del personal que lo cuida, mantiene y utiliza (investigador), asegurar su bienestar y confort mientras viva [1].

El animal de laboratorio es aquel que:

- Es engendrado y producido en condiciones controladas.
- Mantenido en un entorno controlado.
- Posee claros antecedentes genéticos y microbiológicos.
- Existe una comprobación sistemática de estos antecedentes.

También es definido como cualquier especie animal que, mantenido bajo determinadas condiciones controladas es utilizado como instrumento de medida en experimentación científica, desarrollo tecnológico e innovación. Ejemplo de estas especies son: el ratón, la rata, el hámster, el conejo, el perro, el mono etc., [17].

El desarrollar y establecer un modelo animal para el estudio e investigación de una enfermedad humana suele ser complicado y desafiante. Se requieren modelos animales para investigar los mecanismos de acción de cada enfermedad a detalle y para probar nuevas modalidades de tratamiento.

En los vertebrados la estructura y funcionamiento del ojo suele ser muy similar. El globo ocular está conformado por humor acuoso interno y tres capas principales: la esclerótica, la capa intermedia (úvea) y la retina. Todas las retinas de vertebrados tienen la misma organización laminar básica y función fisiológica, contienen cinco tipos de neuronas: los fotorreceptores, las células bipolares, las células ganglionares, las células horizontales y las células amacrinas, y un tipo celular de glía generado endógenamente, la célula de Müller.

Por lo que hay varias especies animales que pueden desarrollarse como modelos adecuados homólogos en enfermedades humanas del sistema visual, ver fig. 2.9 [18].

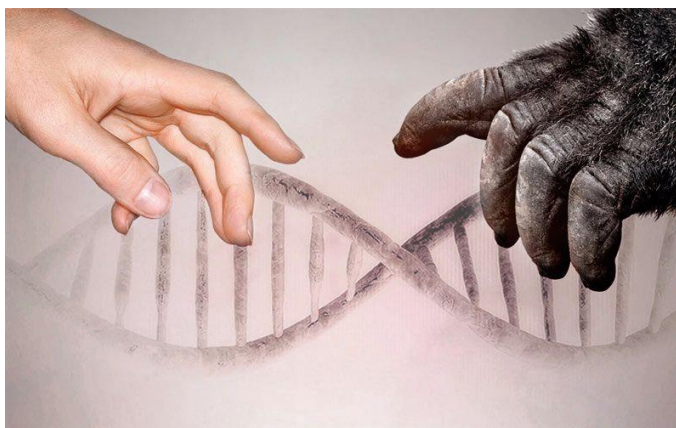


Figura 2.9. La importancia de la similitud genética en modelos animal.

2.4.2 Mono como Modelo animal en oftalmología

Los monos tienen una alta homología y filogenética cercana con el ser humano. Su anatomía retiniana y del nervio óptico es casi idéntica a los ojos humanos. Sin embargo, la validez del modelo experimental depende del grado en que emula la condición humana, y se considera que un modelo de primates tiene la compatibilidad más cercana para realizar investigaciones con el objetivo de comprender las enfermedades humanas. De hecho, probar nuevas modalidades de tratamiento en un modelo de mono suele ser el último paso antes de embarcarse en ensayos clínicos en humanos. Desafortunadamente, los monos son muy caros, su disponibilidad es limitada y son difíciles de manejar. Los experimentos en monos requieren equipos altamente experimentados e instalaciones especiales de vivienda, haciéndolos más allá del alcance de muchos laboratorios de investigación [19].

2.4.2 Rata como Modelo animal en oftalmología

Las ratas son un buen modelo vertebrado para estudios fisiológicos y patológicos [19]. En la última década se ha progresado mucho en la secuenciación del genoma de la rata común, y el hecho de que prácticamente todos los genes implicados en las enfermedades que padecen los seres humanos también estén presentes en ella la convierten un modelo ideal para la investigación médica. Permitiendo que sean ampliamente utilizadas para la investigación sobre enfermedades de la retina y nervio óptico, ver fig. 2.10 [20].

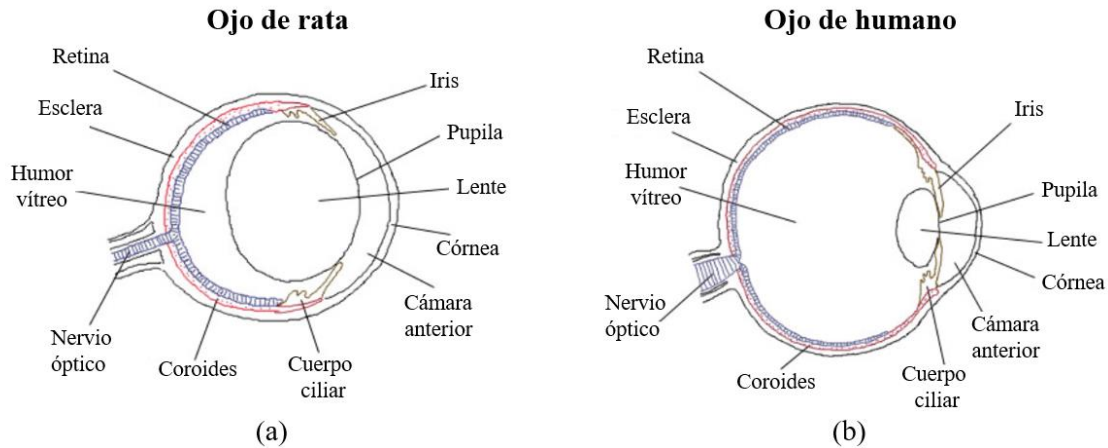


Figura 2.10. Comparación anatómica entre el globo ocular de humano y rata.
 (a) Dibujo anatómico del ojo de una rata. (b) Dibujo anatómico del ojo humano.

Las ratas son consideradas un excelente modelo animal en investigaciones biomédicas, debido a que son económicas, pequeñas, manejables, fáciles de criar en cautividad y sus ojos, nervios ópticos y colículo superior son de fácil acceso para estudios morfológicos celulares relacionados con el sistema visual [19-20].

2.5 BioMEMS Y MATERIALES BIOCOMPATIBLES

2.5.1 Dispositivos médicos BioMEMS

El término dispositivo médico de acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS); hace referencia a cualquier instrumento, aparato, implante o máquina; que se usa en la prevención, el diagnóstico, el tratamiento o para la detección de la enfermedad, la medición, restablecimiento, corrección o modificación de la estructura o funcionamiento del organismo; para algún objetivo relacionado con la salud [21].

Los Sistemas MicroElectroMecánicos (MEMS, por sus siglas en inglés) aplicados a la medicina (BioMEMS) en combinación con la electrónica flexible y la ciencia de los materiales, tienen por objeto desarrollar dispositivos médicos utilizando técnicas de microfabricación similares a las utilizadas para crear circuitos integrados. A menudo este tipo de estructuras tienen componentes móviles que permiten que el dispositivo realice una función física o analítica además de sus funciones eléctricas. La microfabricación de estas estructuras generalmente se logra mediante técnicas de micromaquinado de volumen y micromaquinado superficial, las cuales consisten en la repetición de secuencias de fotolitografía, grabado y pasos de depósito para producir la configuración deseada de

características, como pistas de interconexión (alambres de metales delgados), vías (conexiones entre capas), válvulas o membranas, en una forma de capa por capa.

El desarrollo de sensores de presión ventricular, los implantes de retina para tratar la ceguera, los implantes neurales para la estimulación y el registro del sistema nervioso central y las microagujas para la vacunación sin dolor, son ejemplos de aplicaciones de dispositivos BioMEMS [22]. Un prototipo desarrollado en el INAE se muestra en la fig. 2.11.

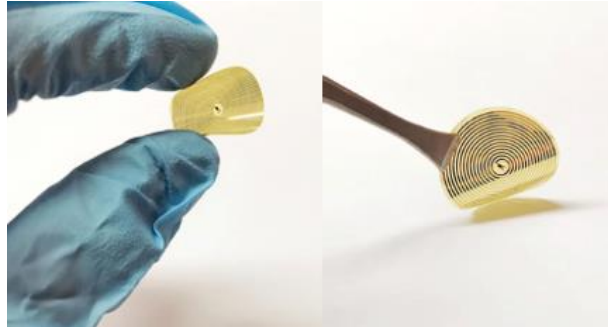


Figura 2.11. Sensor de presión ventricular, desarrollado en los laboratorios de microelectrónica e innovación en MEMS-INAOE [23].

2.5.2 Microsistemas de transferencia de potencia inalámbrica en dispositivos BioMEMS

Los sistemas de transferencia de potencia inalámbrica (WPT, por sus siglas en inglés) o también conocidos como sistemas de transferencia de potencia inductiva (IPT) ofrecen una alternativa para la energización de dispositivos médicos externos y dispositivos médicos implantables (IMD). Este tipo de tecnologías ofrece ventajas ante las formas convencionales de suministro de energía como lo son las líneas de cableado las cuales pueden ser a través/sobre del cuerpo o el uso de baterías internas. Estos métodos de alimentación pueden presentar un rendimiento deficiente y poca ergonomía debido a que el uso de baterías requiere módulos voluminosos y el uso de cables podrían causar eventos de infección [22].

Este tipo de sistemas, se implementa para la transferencia de energía eléctrica inalámbrica en campo cercano, a partir de acoplamiento inductivo resonante entre dos bobinas acopladas magnéticamente, las cuales forman parte de circuitos resonantes RLC, diseñados para trabajar a una frecuencia de resonancia adecuada, calculada a partir de:

$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad \text{cuando } R^2 \gg \frac{L}{C} \quad (\text{Ecu. 1})$$

Donde L , C y R denotan las magnitudes de inductancia, capacitancia y resistencia, respectivamente[23].

Para el diseño de un IMD se debe seleccionar cuidadosamente una banda de frecuencia de operación de acoplamiento inductivo que sea adecuada y que considere los siguientes aspectos: distancia de radiación, limitaciones del área del diseño del inductor y normativas de seguridad médica que determinen la relación de interacción de medios biológicos con campos electromagnéticos (bandas de radio industrial, científicas y médicas, ISM por sus siglas en inglés ISM) [24].

Una de las principales dificultades en la implantación de sistemas WPT en MEMS, es la restricción de dimensiones en el diseño de inductores, ya que la reducción de dimensiones puede comprometer factores de interés para un eficiente acoplamiento magnético a largas distancias. Para esto se propone el uso de inductores planares multinivel (ver fig. 2.12) cuyo diseño y fabricación resultan complejos, pero que ofrecen buenas características de desempeño, tales como: mayor inductancia (L), mejor coeficiente de acoplamiento (K) y un mayor factor de calidad (Q) [25-26].

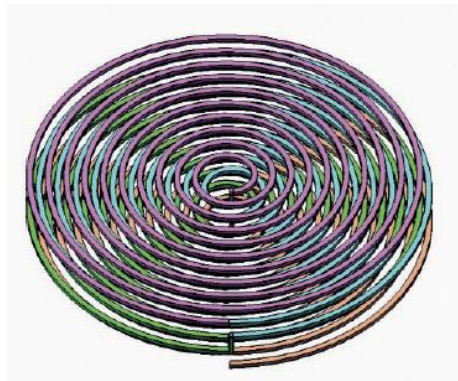


Figura 2.12. Bobina circular plana multinivel.

2.5.3 Materiales biocompatibles utilizados en el desarrollo de BioMEMS

Aunque los MEMS pueden fabricarse asépticamente y sellarse herméticamente, la biocompatibilidad de los materiales estructurales, son un tema clave para los MEMS utilizados en medios biológicos o in-vivo. Además es importante tomar en cuenta otras características importantes de los materiales utilizados en los dispositivos MEMS, como: conductividad eléctrica, rigidez estructural, densidad, módulo de Young, conductividad térmica, etc.

Hasta hace unos años, los biomateriales eran esencialmente materiales seleccionados con el único criterio de que fueran biológicamente aceptables. Sin embargo, actualmente los biomateriales son diseñados, sintetizados y procesados pensando en la aplicación médica a la cual están destinados, es decir, deben ser biofuncionales además de inertes, donde la funcionalidad se refiere a la habilidad del dispositivo para realizar a largo plazo la función para la cual está diseñado [14].

Los requisitos de un biomaterial incluyen: (i) biocompatibilidad; ser aceptado por el organismo sin provocar rechazo, no tóxico, ni carcinogénico, etc., (ii) ser químicamente estable e inerte, (iii) tener buenas propiedades mecánicas tales como flexibilidad, dureza, etc., (iv) bajo costo. Los biomateriales más utilizados hoy en día son: Aleaciones metálicas, Polímeros y Cerámicos, en la tabla 2.1 se muestran las características principales de metales utilizados en el desarrollo de dispositivos MEMS [27].

Tabla 2.1 Características de los principales metales utilizados en la fabricación de microelectrodos [10].

Principales características de los metales para electrodos	
Metal	Características
Oro	<ul style="list-style-type: none"> -Exhibe alto ruido a bajas frecuencias -Excelente para electrodos de estimulación -Resistividad eléctrica baja -Costoso -Biocompatible
Platino	<ul style="list-style-type: none"> -Resistividad eléctrica baja -Excelente para electrodos de estimulación -Difícil de grabar -Costoso -Biocompatible
Plata	<ul style="list-style-type: none"> -Bajo Ruido electroquímico -Resistividad eléctrica baja

	<ul style="list-style-type: none"> -Pérdida de iones con el paso de corrientes eléctrica -Bajo costo -Biocompatible
Titanio	<ul style="list-style-type: none"> -Conductividad eléctrica moderada -Resistente a la corrosión -Bajo costo -Biocompatible

2.6 REFERENCIAS

[1] M. Charles H y A. J H, Manual de las enfermedades de los ojos, 5a. Barcelona: Salvat, 1919.

[2] R. Ferreruela, «La visión y el ojo», Apunts: Educación física y deportes, n.o 88, pp. 8-14, 2007.

[3] «Partes y Funcionamiento del Ojo - Clínica Dr. Soler | Innova». [En línea]. Disponible en: <https://drsoler.com/problema-de-vision/el-ojo-humano>. [Accedido: 14-oct-2019].

[4] K. L. Gerhard, Oftalmogolgia: texto y atlas en color, 2a. Barcelona: Elsevier, 2006.

[5] M. Homayoun Tabadeh y M. Morton F. Goldberg, The Retina in Systemic Disease: A Color Manual of Ophthalmoscopy. New York: Michael Wachinger, 2010.

[6] J. C. S. Escudero, «Discapacidad visual y ceguera en el adulto: revisión de tema», Medicina U.P.B, vol. 30, n.o 2, pp. 170-180, 2011.

[7] «OMS | 10 datos sobre la ceguera y la discapacidad visual», WHO. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/blindness/es/>. [Accedido: 06-jun-2019].

[8] C. E. Mendoza Santiesteban et al., «La tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de enfermedades de la retina y el nervio óptico», Revista Cubana de Oftalmología, vol. 18, n.o 2, pp. 0-0, dic. 2005.

[9] Patrica Flores Rodríguez, Elena Loma Serrano, Pablo Gili, y Gonzalo Carracedo, «Retinitis Pigmentaria», Gaceta Optometría y óptica oftálmica, may 2013.

[10] V. Lima-Gómez y J. A. Rojas-Dosal, «Oclusión de la arteria central de la retina con recuperación de la agudeza visual. Reporte de un caso», Cirugía y Cirujanos, n.o 3, p. 7, 2007.

[11] F. Gekeler y K. U. Bartz-Schmidt, «Electrical stimulation — a therapeutic strategy for retinal and optic nerve disease?», Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, vol. 250, n.o 2, pp. 161-163, feb. 2012, doi: 10.1007/s00417-012-1930-y.

[12] E. Pérez García, O. Hernández Echevarría, Y. Rodríguez Martín, y J. Gómez González, «Obtención, interpretación y usos del electrorretinograma multifocal», Rev Cub Oftal, vol. 29, n.o 1, pp. 105-123, mar. 2016.

[13] G. T. G. Mahecha y P. A. Y. Sánchez, «Construcción del protocolo de procedimiento clínico del examen electrorretinograma cromático de la clínica de optometría de la universidad de la Salle», p. 138, 2014.

[14] N. H. Sebastián, «Fabricación y Caracterización de Microelectrodos sobre Sustratos Flexibles para la Estimulación Eléctrica de la córnea.», Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, 2016.

[15] J. Catalá-Mora, M. Castany-Aregall, J. A. Berniell-Trota, L. Arias-Barquet, G. Roca-Linares, y I. Jürgens-Mestre, «Electrorretinograma multifocal y degeneración macular asociada a la edad», Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, vol. 80, n.o 7, pp. 395-404, jul. 2005.

[16] D. R. Camarillo, «Estimulador Eléctrico Transcorneal», Instituto Politécnico Nacional, Mexico, D.F., 2011.

[17] F. de M. Fuentes Paredes, R. A. Mendoza Yanavilca, A. L. Rosales Fernández, R. A. Cisneros Tarmeño, y Instituto Nacional de Salud (Peru), Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2008.

[18] S. C. Sánchez, «El proceso de degeneración retiniana en ratones rd y su atenuación por proinsulina», p. 135.

- [19] H. Levkovitch-Verbin, «Animal models of optic nerve diseases», *Eye*, vol. 18, n.o 11, pp. 1066-1074, nov. 2004, doi: 10.1038/sj.eye.6701576.
- [20] «Modelos animales de enfermedades del nervio óptico | Ojo». [En línea]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6701576>. [Accedido: 24-oct-2019].
- [21] «OMS | Dispositivos médicos», WHO. [En línea]. Disponible en: http://www.who.int/medical_devices/es/. [Accedido: 29-may-2019].
- [22] A. C. R. Grayson et al., «A BioMEMS review: MEMS technology for physiologically integrated devices», *Proceedings of the IEEE*, vol. 92, n.o 1, pp. 6-21, ene. 2004, doi: 10.1109/JPROC.2003.820534.
- [23] N. Hernández-Sebastián, D. Díaz-Alonso, F. J. Renero-Carrillo, N. Villaseñor, y W. Calleja-Arriaga, «Design and Simulation of an Integrated Wireless Capacitive Sensors Array for Measuring Ventricular Pressure», *Sensors (Basel)*, vol. 18, n.o 9, ago. 2018, doi: 10.3390/s18092781.
- [24] N. Hernández-Sebastián, D. Díaz-Alonso, F.-J. Renero-Carrillo, N. Villaseñor, y W. Calleja-Arriaga, «An Integrated Wireless, Full-Range, Capacitive Sensor System Designed for Measuring Ventricular Pressure», jul. 2018, doi: 10.20944/preprints201807.0107.v1.
- [25] S. Mutashar, M. A. Hannan, S. A. Samad, y A. Hussain, «Analysis and Optimization of Spiral Circular Inductive Coupling Link for Bio-Implanted Applications on Air and within Human Tissue», *Sensors (Basel)*, vol. 14, n.o 7, pp. 11522-11541, jun. 2014, doi: 10.3390/s140711522.
- [26] J. Zhao, «A new calculation for designing multilayer planar spiral inductors», *Edn -Boston then Denver then Highlands Ranch Co-*, vol. 55, pp. 37-40, jul. 2010.
- [27] S. Rodil, «Superficial modification of metallic biomaterials [Modificación superficial de biomateriales metálicos]», *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, vol. 29, pp. 67-83, ene. 2009.

3. CAPÍTULO III: DISEÑO Y SIMULACIÓN

3.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se presenta una descripción general del funcionamiento del sistema de estimulación eléctrica de córnea propuesto, el cual está conformado por dos módulos pasivos RLC. Se describe el cálculo de los parámetros físicos y eléctricos de dos bobinas planas para un enlace de acoplamiento inductivo, diseñadas para trabajar a una frecuencia de operación de 13.56 MHz. Posteriormente, se presenta la simulación que valida el funcionamiento del sistema de acoplamiento inductivo, por medio del método de elementos finitos en el software COMSOL Multiphysics®.

3.2 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA DE EEC

3.2.1 Descripción del sistema inalámbrico

De acuerdo a la necesidad de desarrollar un arreglo de microelectrodos que pueda ser utilizado en la aplicación de terapias de EEC, que sea funcional y mecánicamente adaptable a la superficie de una córnea, se propone el diseño de un sistema de estimulación eléctrica de córnea inalámbrico, haciendo uso de microsistemas de transferencia de potencia inductiva, ver fig. 3.1.

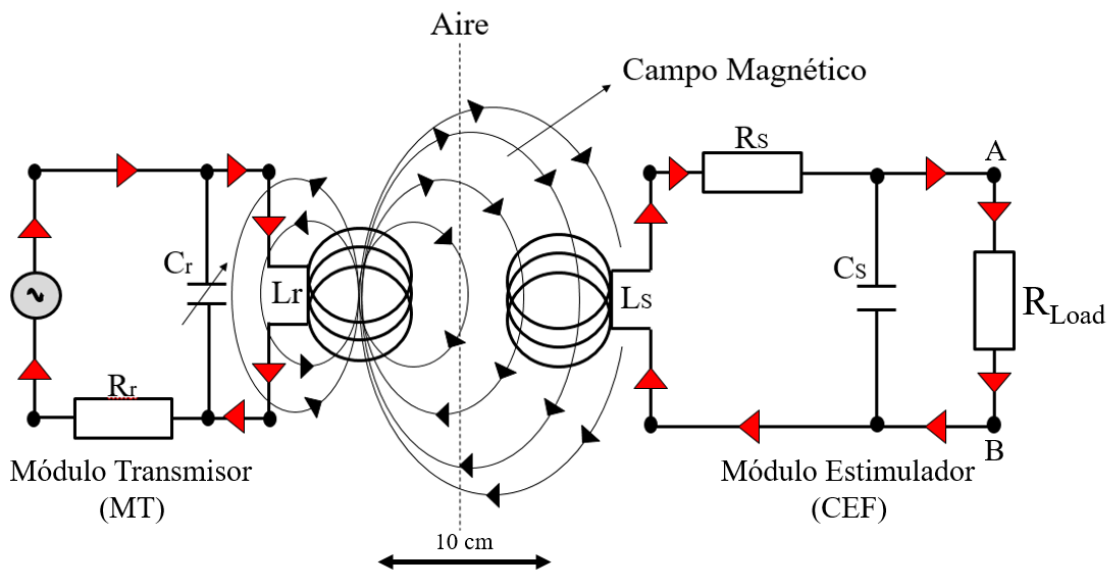


Figura 3.1. Diagrama de modelo eléctrico equivalente del sistema completo de estimulación eléctrica de córnea.

El sistema de estimulación eléctrica de córnea completo, está conformado por dos módulos pasivos RLC: un módulo transmisor (MT) y un conjunto estimulador flexible (Módulo estimulador, CEF). En este diseño, los dos módulos de acoplamiento inductivo se calculan considerando una alineación electromagnética adecuada, basada en dos bobinas planas circulares con la frecuencia de resonancia adecuada, calculada como (Ecu. 1, cap. 2) [1-2]:

$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad \text{cuando } R^2 \gg \frac{L}{C} \quad (1)$$

donde L, C y R son las magnitudes para inductancia, capacitancia y resistencia respectivamente. Este sistema, se modela como un transformador con un núcleo conformado únicamente por aire. Es decir, cuando circula una corriente variable en el tiempo a través de la bobina L_r desde el modulo transmisor, se irradia un campo electromagnético a su alrededor. Si la bobina L_s del conjunto estimulador flexible se encuentra dentro de la zona de radiación, algunas líneas de campo electromagnético cruzaran el área de L_s , generando una corriente variable en el tiempo en el módulo estimulador, creando una diferencia de potencial eléctrico entre los puntos A y B, que será descargado a una resistencia de carga (R_{Load}). En el diagrama eléctrico de la fig. 1, R_{Load} representa el arreglo de microelectrodos de estimulación eléctrica, los cuales estarán en contacto con la superficie de la córnea.

3.2.2 Descripción del conjunto estimulador flexible

El conjunto estimulador flexible que forma parte del sistema de EEC, consiste en un arreglo de microelectrodos y un inductor espiral plano multinivel, interconectados eléctricamente en paralelo a un elemento capacitor para formar el circuito RLC. Este módulo, se desarrolla a partir de técnicas de fabricación de dispositivos MEMS y microelectrónica flexible, las cuales serán descritas en el capítulo 4.

Se considera el diseño y desarrollo de dos módulos CEF con características dimensionales estructurales diferentes, pero conservando el diseño de un circuito tanque RLC, con la finalidad de obtener dos módulos funcionales, mecánicamente flexibles y de dimensiones adecuadas. El primer módulo CEF¹, está diseñado para ser utilizado en la aplicación de protocolos experimentales de EEC en rata, como parte de la caracterización y validación del sistema de estimulación eléctrica, en pruebas in-vivo en modelo animal. Con

la validación del sistema ante estas pruebas preliminares, el diseño del segundo módulo CEF², podrá ser empleado en la aplicación de terapias de EEC en seres humanos, para el tratamiento de enfermedades que causan baja agudeza visual.

En el diseño de los módulos CEF, se consideraron puntos importantes, tales como:

- a) El área disponible de la zona de estimulación que está dado por el diámetro de la córnea: 14 mm para córnea de ojo humano y 5 mm para córnea de ojo de rata [3-4].
- b) Las dimensiones físicas adecuadas de un inductor plano multinivel, que ofrezca la máxima eficiencia en un enlace inductivo a una distancia de radiación de 10 cm.
- c) La curvatura de la superficie de la córnea.
- d) La distribución espacial del arreglo de microelectrodos de estimulación.
- e) La selección de metales, para estructuras eléctricas de acuerdo a sus características de conductividad eléctrica, módulo de Young y biocompatibilidad.

Los puntos “a” y “b” tienen una gran importancia en el diseño de dimensiones del CEF, debido a que el diámetro de la córnea del ojo de rata o de humano, es un área muy reducida para el diseño de una bobina con características eficientes, ya que la reducción de dimensiones de la bobina, puede comprometer parámetros de importancia para obtener un buen acoplamiento inductivo electromagnético a largas distancias de radiación, tales como: auto inductancia (L), inductancia mutua (M), factor de calidad (Q) y factor de acoplamiento(k). Por estas razones, las bobinas en los diseños de los módulos CEF¹ y CEF² permanecerán de manera externa a la zona de estimulación.

En la figura 3.3, se muestra el diagrama esquemático de las dimensiones del CEF¹, el cual es adaptable a las dimensiones de una córnea de ojo de rata. La estructura está conformada por tres secciones:

Zona de estimulación: tiene un diámetro de 5 mm y es el área que estará en contacto con el globo ocular. En esta sección se encuentra el arreglo de microelectrodos planos;

electrodo activo y electrodo de referencia, que estarán expuestos al medio biológico, posicionados sobre la superficie de la córnea. Para el caso del módulo CEF¹, se muestran dos arreglos espaciales de microelectrodos activos diferentes, tal y como se muestran en la fig. 3.2:

- **CEF¹ (A)** Un arreglo de dos microelectrodos con forma de aro, con diámetros de 0.5 mm y 1 mm.
- **CEF¹ (B)** Un arreglo espacial de 16 microelectrodos cuadrados con dimensiones de 110 μm x 110 μm cada uno.

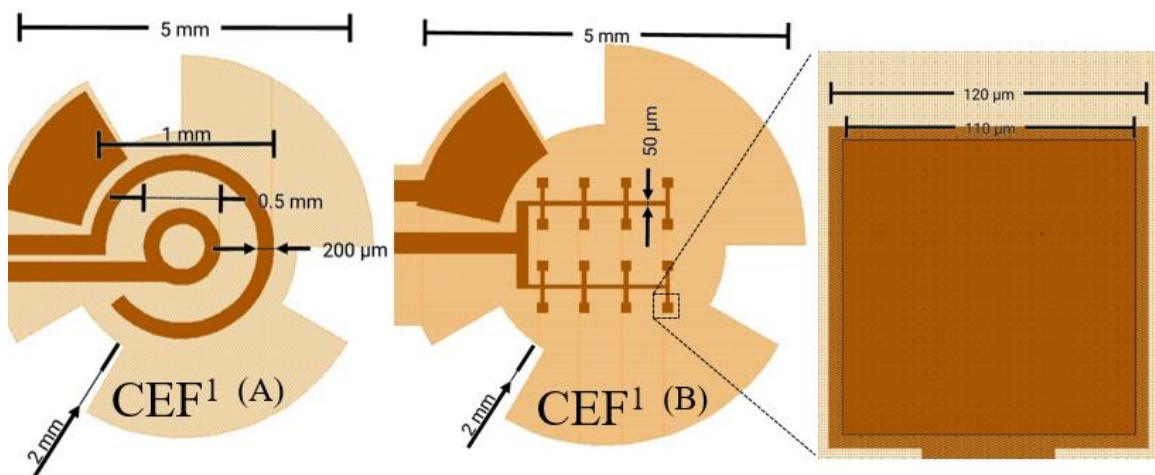


Figura 3.2. Arreglo de microelectrodos planos para el conjunto estimulador adaptable a córnea de ojo de rata.

Conexión a bobina externa: es la línea de interconexión con la bobina externa, con una longitud de 1.5 cm. En esta sección se encuentra el elemento capacitor (Cs) interconectado en paralelo, que forma parte del circuito tanque RLC. El elemento capacitor, está formado por dos placas paralelas con dimensiones de 400 μm x 398 μm y con una separación entre placas de 1.9 μm , empleando poliimida como material dieléctrico. Ver detalles en la fig. 3.3.

Bobina receptora: En esta sección se encuentra el diseño de la bobina plana multinivel (Ls), que forma parte del circuito tanque RLC del CEF¹, esta sección tiene un diámetro externo de 2.6 cm y una hendidura concéntrica con forma circular con un diámetro de 3.8 mm. Ver detalles en la fig.3.3.

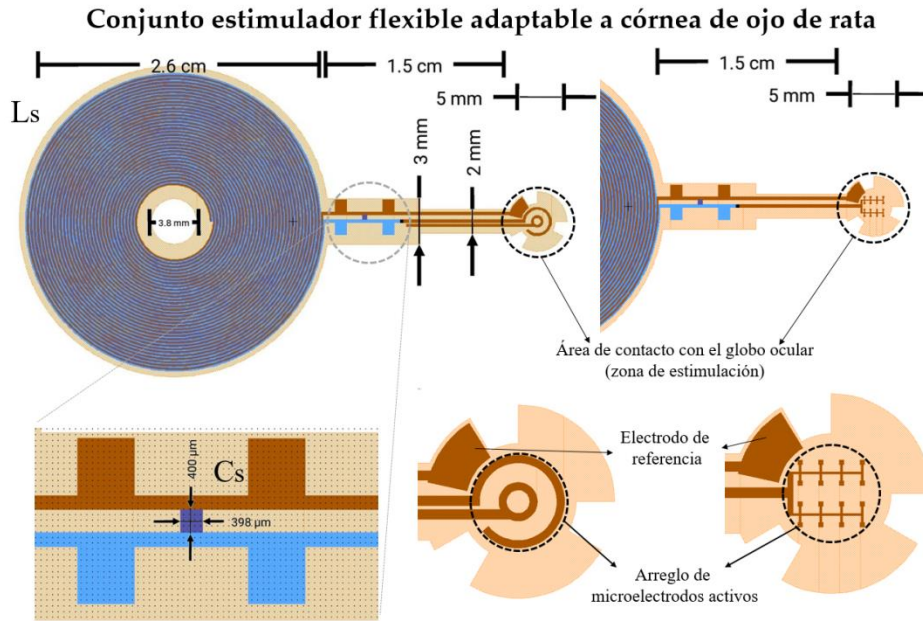


Figura 3.3. Diagrama esquemático del diseño del conjunto estimulador flexible adaptable a la córnea de ojo de rata.

En la figura 3.6, se muestra el diagrama esquemático de las dimensiones del CEF², el cual es adaptable a las dimensiones de una córnea de ojo humano. La estructura está conformada por tres secciones:

Zona de estimulación: tiene un diámetro de 1.4 cm y es el área que estará en contacto con el globo ocular. En esta sección se encuentra el arreglo de microelectrodos planos; electrodo activo y electrodo de referencia, que estarán expuestos al medio biológico, posicionados sobre la superficie de la córnea. Para el caso del módulo CEF², se muestra únicamente un arreglo de microelectrodos, conformado por dos electrodos con forma de aro, con diámetros de 0.5 mm y 1.5 mm, ver fig. 3.4.

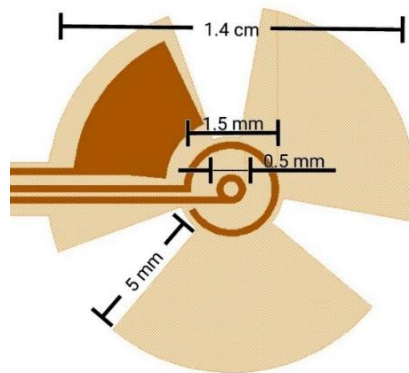


Figura 3.4. Arreglo de microelectrodos para el conjunto estimulador adaptable a córnea de ojo humano.

Conexión a bobina externa: es la línea de interconexión con la bobina externa, con una longitud de 3 cm. El elemento capacitor de esta sección tiene las mismas dimensiones que para el CEF¹. Ver detalles en la fig. 3.6.

Bobina receptora: En esta sección se encuentra el diseño de la bobina plana multinivel (Ls), la cual tiene las mismas dimensiones que para el CEF¹. En esta sección se encuentra una hendidura concéntrica con un diámetro de 3.8 mm, adecuado para poder ser colocado/posicionado sobre un electrodo convencional de registro de electromiografía, ver fig. 3.5 (a). Esto con la finalidad de dar soporte mecánico al CEF² en la aplicación de EEC, ver fig. 3.5 (b).

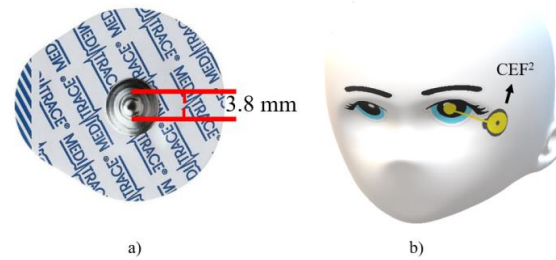


Figura 3.5. a) Electro convencional con forma de gota para registro de electromiografía. b) colocación de CEF2 en la aplicación de terapias de EEC utilizado como soporte mecánico un electrodo adhesivo de registro de electromiografía.

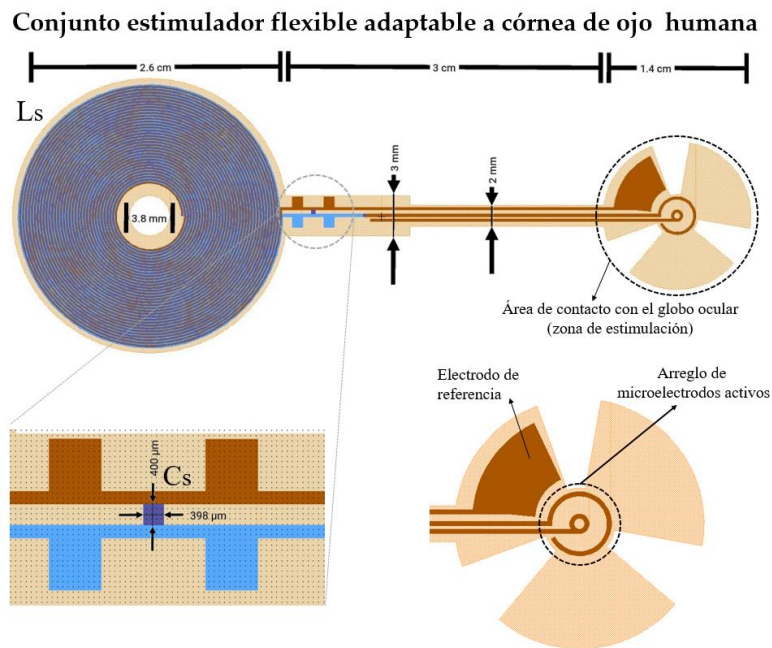


Figura 3.6. Diagrama esquemático del diseño del conjunto estimulador flexible adaptable a córnea de ojo humano.

3.2.3 Descripción del módulo transmisor

Como parte del módulo transmisor, se hace uso de un circuito puente Maxwell–Wien, el cual es una variante de un puente de wheatstone, que es utilizado para obtener mediciones de una impedancia desconocida al balancear las cargas de las cuatro ramas que conforman este circuito, mostrado en la fig. 3.7. Las ramas del circuito al estar balanceadas, hacen que la diferencia de potencial entre los puntos A y B sea igual a cero.

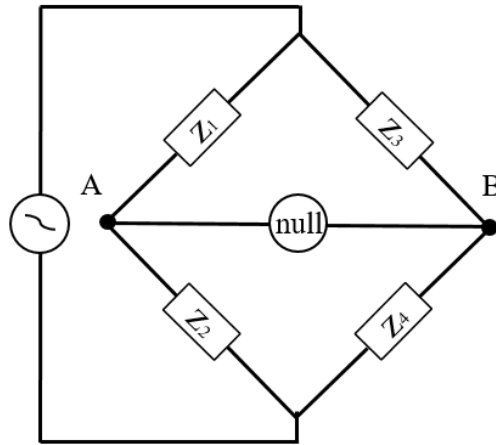


Figura 3.7. Diagrama esquemático de puente Maxwell-Wien.

La condición de equilibrio de este circuito está dada por [5]:

$$\frac{Z_1}{Z_2} = \frac{Z_3}{Z_4} \quad (2)$$

donde Z_1 - Z_4 son las impedancias de cada una de las 4 ramas del circuito. Este circuito permite ser empleado como parte del módulo transmisor, cuando se encuentra en equilibrio y es alimentado por una fuente de tensión alterna, genera un campo electromagnético en L_r , de esta forma, si el circuito tanque RLC del CEF se encuentra cerca, se podrá tener una transferencia de potencia inductiva. Además de que dada la naturaleza y versatilidad del CEF, el circuito Maxwell-Wien puede ser implementado como unidad de lectura en el registro de señales de electroretinograma, ver fig. 3.8.

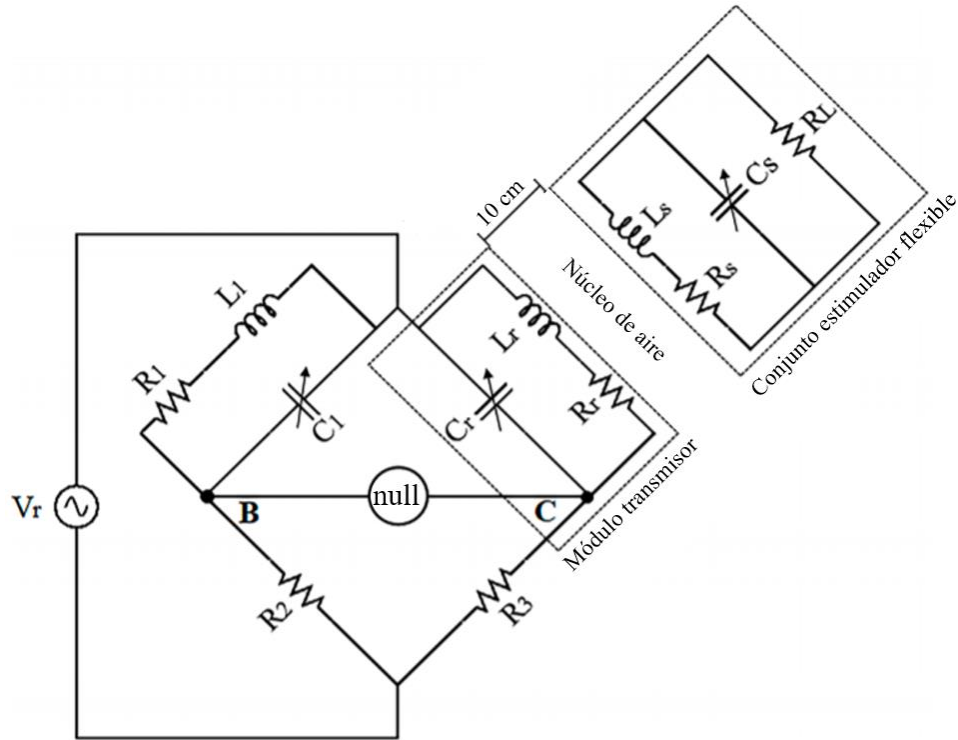


Figura 3.8. Diagrama eléctrico del circuito Maxwell-Wien acoplado al CEF, como parte del sistema de EEC.

3.3 DISEÑO ANALÍTICO

3.3.1 Bobina del módulo estimulador (CEF)

Debido al área restringida de la zona de estimulación del CEF¹ y CEF², se diseñó una bobina que permanecerá de manera externa a la zona de estimulación. Se consideró una bobina de dimensiones reducidas y de manipulación práctica, que permita tener la máxima eficiencia en el enlace de acoplamiento inductivo. El diseño de la bobina, consiste en un inductor plano de doble capa, que permite aumentar el valor total de la inductancia y su factor de calidad. El inductor está formado por dos niveles superpuestos aislados por un dieléctrico (poliimida), cada uno de los niveles, es una bobina circular con 34 vueltas, conectadas en serie entre sí, presentando un diámetro externo de 2.5 cm. El primer nivel está formado por una bicapa metálica aluminio-titanio (Al/Ti). El segundo nivel está formado por una capa metálica únicamente de aluminio (Al), ver fig. 3.9.

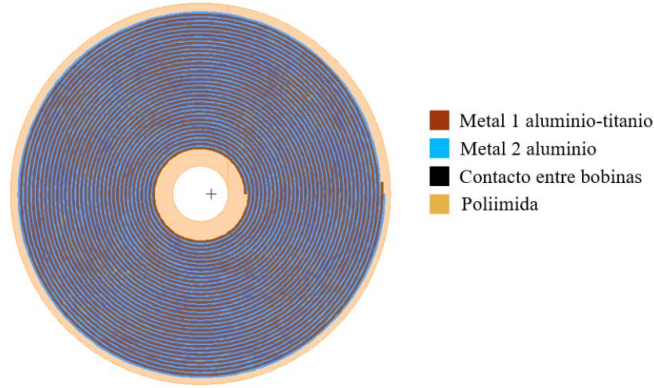


Figura 3.9. Diagrama esquemático de la bobina de doble capa del CEF, en donde se muestran los materiales para cada nivel.

Las características eléctricas de la bobina plana de doble capa se pueden determinar utilizando modelos bien conocidos [1-2], [6-7]. Donde la inductancia eléctrica para una bobina circular de múltiples capas se puede calcular como:

$$L \cong L_1 + L_2 \pm 2M \quad (3)$$

Donde $M = k (L_1 \cdot L_2)^{1/2}$ es la inductancia mutua entre los dos niveles de la bobina plana, $k = (R^2_{out.T} \cdot R^2_{out.R}) / (R^2_{out.T} \cdot R^2_{out.R})^{1/2} (R^2_{out.T} + X^2)^{3/2}$ es el factor de acoplamiento entre las dos bobinas, mientras que L_1 y L_2 son las autoinductancias para cada uno de los niveles de la bobina, que se determinan a partir de la siguiente ecuación:

$$L_1 = L_2 \cong \left[\frac{\mu_0 N^2 D_{avg} F}{2} \right] \left[\ln \left(\frac{C_2}{F} + C_3 + C_4 F^2 \right) \right] \quad (4)$$

donde μ_0 es la constante de permeabilidad del vacío, $N = (R_{out} - R_{in}) / (W + S)$ es el número de vueltas del inductor, $D_{avg} = (D_{out} + D_{in}) / 2$ es el diámetro promedio de los devanados, $F = (D_{out} - D_{in}) / (D_{out} + D_{in})$ el factor de llenado y C_1 - C_4 son los coeficientes constantes de diseño determinados por la geometría del devanado [2], [8-9].

De la ecuación (3) se puede observar que para un sistema de múltiples capas, la inductancia final aumenta de acuerdo con el acoplamiento mutuo positivo-positivo.

3.3.2 Bobina del módulo transmisor (MT)

La bobina del módulo transmisor, se calcula sin restricciones físicas o de materiales, tomando en cuenta únicamente dimensiones físicas y los materiales tipo PCB para su fabricación.

Esta es fabricada en un sustrato PCB FR-4 de 4 capas, compuesta por una bobina de 33 vueltas, un diámetro externo de 15 cm y un arreglo de pads de conexión, ver fig. 3.10. El diseño de dimensiones está dado por la condición de Finkenzeller, [10]:

$$D_{out.T} \leq D2\sqrt{2} \quad (5)$$

$$R_{out.T} \geq \sqrt{X^2 + R_{out.R}^2} \quad (6)$$

donde $D_{out.T} = 2R_{out.T}$ es el diámetro externo de la bobina del módulo transmisor, D es la distancia de radiación y X es la separación entre las bobinas receptora y transmisora. Las autoinductancias de la bobina transmisora y receptoras del CEF, se calculan en función del número de vueltas, tomadas de la ecuación (4). Los parámetros de diseño como el el grosor y el ancho de pista están dados en función de las dimensiones de los arreglos espaciales de los microelectrodos y por los materiales utilizados, considerando principalmente su conductividad eléctrica.

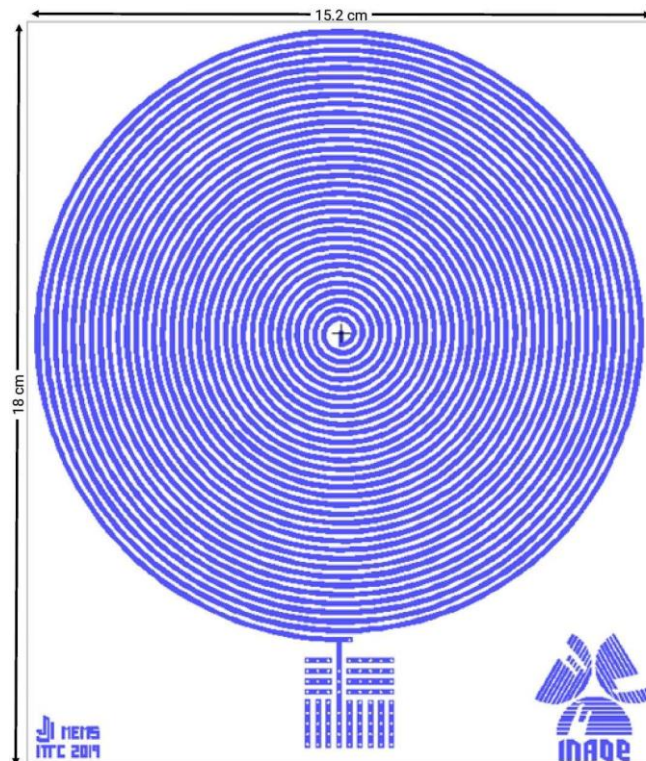


Figura 3.10. Diseño del patrón geométrico de la bobina transmisora sobre una placa de PCB.

El acoplamiento electromagnético del sistema completo se calculó considerando: (a) una distancia de radiación de 10 cm, (b) una frecuencia de operación de 13.56 MHz para evitar daños en el tejido por radiación y/o calentamiento (de acuerdo con la normas ISO 14 117 y a la distribución de bandas de frecuencia ISM) y (c) un núcleo compuesto por aire.

La eficiencia de transmisión de potencia para el enlace inductivo viene dada por:

$$\eta = \frac{k^2 Q_1 Q_2^3 R_2 R_{load}}{(k^2 Q_1 Q_2^3 R_2 R_{load} + k^2 Q_1 Q_2 R_{load}^2 + Q_2^4 R_2^2 + 2 Q_2^2 R_2 R_{load} + R_{load}^2)} \quad (6)$$

donde $Q = (1 / R) / (L / C)^{1/2}$ representa el factor de calidad para las bobinas transmisora y receptora, R_2 es la resistencia equivalente de la bobina receptora, $R_{carga} \geq 2\omega L_2$ es la resistencia de carga [2], [9]. En la tabla 3.1, se muestran los principales parámetros de diseño y los resultados analíticos para las bobinas transmisora y receptora.

Tabla 3.1. Parámetros de diseño y resultados analíticos de la bobina receptora y bobina transmisora.

Parámetro	Símbolo	Bobina receptora	Bobina transmisora
No. de capas	-----	2	1
Diámetro interno	D _{in}	6 mm	4 mm
Diámetro externo	D _{out}	2.5 cm	15 cm
Ancho de pista de la espira	W	140 μm	1100 μm
Espacio entre vueltas	S	140 μm	1100 μm
Altura de las líneas de metal	h	-1μm/0.5μm(Al/Ti) -2 μm(Al)	35 μm (Cu)
Numero de vueltas	N	34	33
Longitud	l	3.3 m	8.02 m

Frecuencia de operación	fs	13 MHz	
Auto-inductancia	L	65.68 μ H	60.4 μ H
Resistencia Eléctrica	R	271.68 Ω	4.25 Ω
Capacitancia	C	2.10 pF	2.28 pF
Factor de calidad	Q	10.6	1207.6
Resistencia de carga	R _{load}	11.2 K Ω	-----
Distancia de Radiación	X	10 cm	
Inductancia Mutua	M	30.2 μ H	
Eficiencia de transmisión de potencia	η	73 %	

3.3.2 Elemento capacitor del circuito tanque RLC del CEF

Como parte del circuito tanque del conjunto estimulador flexible, se requiere de un elemento capacitor con una capacitancia de 2.10 pf de acuerdo a los cálculos, que permita que el circuito RLC del CEF entre en resonancia a una frecuencia de 13.56 MHz.

Para un capacitor de placas paralelas, la capacitancia está dada por la siguiente ecuación [11]:

$$C = \frac{k \epsilon_0 A}{d} \quad (7)$$

donde, k es la constante dieléctrica, ϵ_0 es la permitividad del vacío, A el área de la forma geométrica de las placas y d la distancia de separación entre las dos placas. En la fig. 3.11 se muestra la geometría de las dos placas paralelas del capacitor, separadas por un dieléctrico (poliimida, k = 2.9) con un grosor de 1.9 μ m, para obtener el valor requerido de capacitancia.

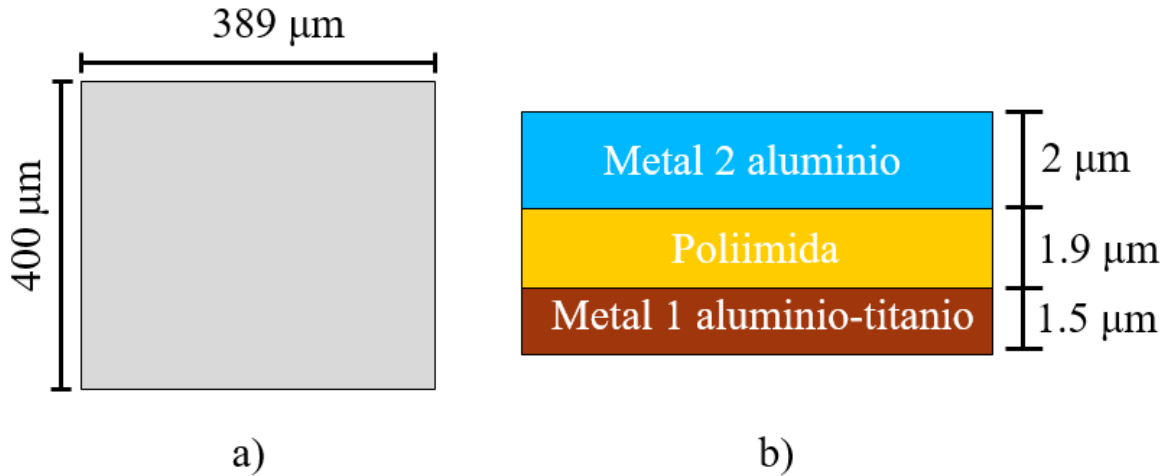


Figura 3.11. Dimensiones de diseño del elemento capacitor del circuito tanque RLC del CEF. a) Vista superior de la geometría de las placas paralelas. b) vista lateral de las dos placas separadas por una película de poliimida como dieléctrico.

3.4 SIMULACIÓN

3.4.1 Enlace de acoplamiento inductivo

El enlace global de acoplamiento inductivo se modeló considerando tres factores principales; la bobina de doble capa del CEF, la bobina de una sola capa del MT y los protocolos de enlace de acoplamiento electromagnético. La simulación del sistema se realizó en el software Comsol Multiphysics®. Cada factor se modeló explícitamente y con un enfoque homogeneizado, para obtener parámetros como la autoinductancia (L), la inductancia mutua (M), la resistencia eléctrica (R), la densidad de flujo magnético (Φ) y el voltaje inducido (V)

3.4.2 Modelado de bobina de doble capa del CEF

La bobina receptora de doble capa que forma parte del circuito tanque RLC del módulo CEF, fue simulada por partes, al igual que como un solo elemento, debido a que una bobina multinivel involucra más factores de acoplamiento que los necesarios para una bobina de una sola capa (ver ecuación 3). Los parámetros obtenidos en simulación para cada uno de los dos bucles fueron, bucle inferior; una autoinductancia de 16.18 μH y una resistencia eléctrica de 99.56 Ω , bucle superior; una autoinductancia de 15.75 μH y una resistencia eléctrica de 97.78 Ω . Para la bobina completa, conformada por los dos bucles separados por 1.9 μm de

material dieléctrico, se obtuvo un factor de acoplamiento de 0.99, una autoinductancia de 65.93 μH y una resistencia eléctrica de 375.27 Ω .

Con el modelado mediante simulación de la bobina de doble capa del CEF, se pudo corroborar que los inductores multinivel, ofrecen valores más altos de inductancia en una área pequeña, lo que resulta en mejores características en términos de factor de acoplamiento interno y eficiencia de transmisión de potencia. En la tabla 3.2 se muestran los resultados de la simulación para la bobina receptora del CEF.

Tabla 3.2. Parámetros obtenidos en simulación de la bobina receptora.

Parámetros	Bucle inferior	Bucle superior	Unión
Autoinductancia	16.18 μH	15.75 μH	65.93 μH
Resistencia eléctrica	99.56 Ω	97.78 Ω	375.27 Ω
Factor de calidad	13.85	13.73	15
Factor de acoplamiento	0.99		
Inductancia mutua	15.95 μH		

3.4.3 Modelado de bobina del MT

La bobina externa del MT, se simulo de manera similar a la bobina interna. Para este caso se consideró un sistema menos complejo, debido a que esta bobina está formada únicamente por un solo bucle. Los parámetros obtenidos fueron; una autoinductancia de 59.65 μH y una resistencia eléctrica de 3.43 Ω .

3.4.3 Modelado del sistema de enlace de acoplamiento magnético

El análisis matemático del sistema de enlace de acoplamiento inductivo, basado en la aproximación del campo cercano, se valió utilizando el software Comsol Multiphysics. Para esta simulación se consideró la bobina transmisora del MT, el cual, debe establecer una transferencia de potencia a través del aire, a una distancia máxima de separación de 10 cm de la bobina receptora del CEF (ver fig. 3.12), la cual estará posicionada a un lado del ojo

que será estimulado, como se muestra en la fig. 5. Además, fue considerada una frecuencia de resonancia de 13.56 MHz para evitar daños por radiación y calentamiento a los tejidos cercanos a la zona de estimulación.

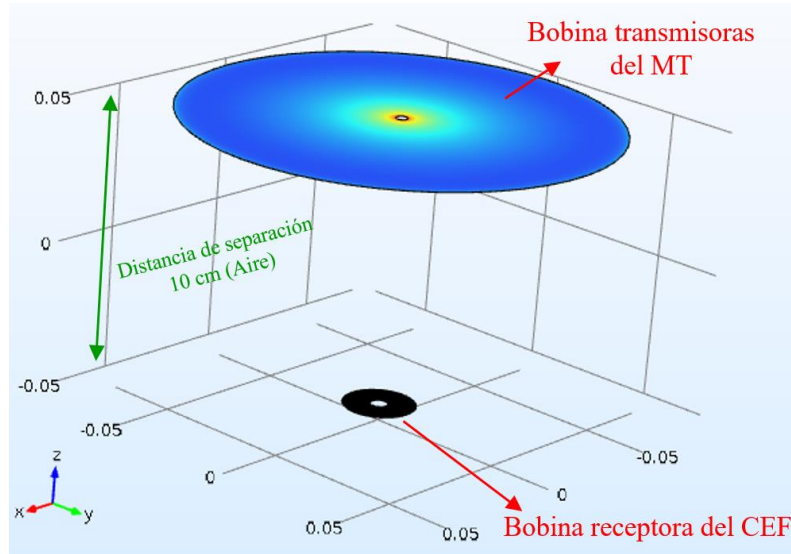


Figura 3.12. Enlace de acoplamiento magnético a través del aire.

La Fig. 3.13, muestra la relación entre la distancia que separa las bobinas y el voltaje inducido para un voltaje de entrada de 5 V, 10 V y 15 V.

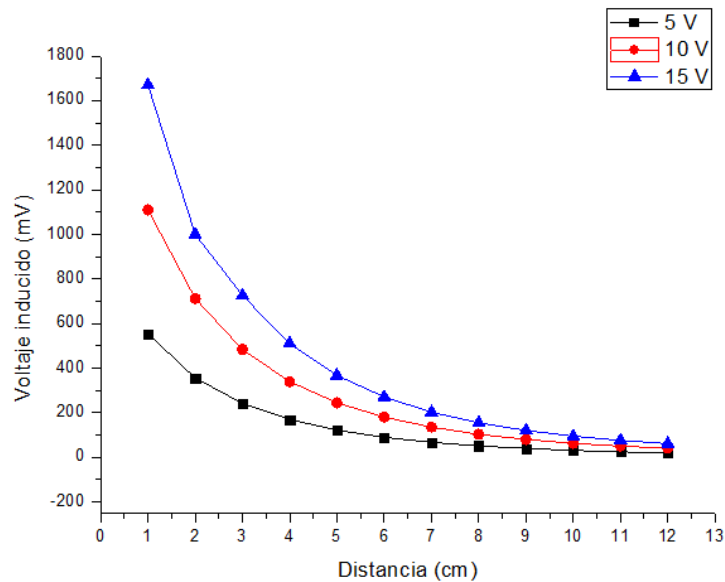


Figura 3.13. Relación de Distancia-voltaje inducido entre el acoplamiento entre las bobinas.

La tabla 3.3, muestra los parámetros de simulación obtenidos para el enlace de acoplamiento inductivo, que están de acuerdo con el análisis teórico.

Tabla 3.3. Parámetros obtenidos en simulación de la bobina receptora y bobina transmisora.

Parámetros	Bobina del CEF	Bobina del MT
Autoinductancia	65.93 μH	59.65 μH
Resistencia eléctrica	375.27 Ω	3.5 Ω
Factor de calidad	13.85	1478.3
Inductancia mutua	15.95 μH	

3.5 REFERENCIAS

[1] N. Hernández-Sebastián, D. Díaz-Alonso, F. J. Renero-Carrillo, N. Villa-Villaseñor, y W. Calleja-Arriaga, «Design and Simulation of an Integrated Wireless Capacitive Sensors Array for Measuring Ventricular Pressure», *Sensors (Basel)*, vol. 18, n.º 9, ago. 2018.

[2] N. Hernández-Sebastián, D. Díaz-Alonso, F.-J. Renero-Carrillo, N. Villa-Villaseñor, y W. Calleja-Arriaga, «An Integrated Wireless, Full-Range, Capacitive Sensor System Designed for Measuring Ventricular Pressure», jul. 2018.

[3] «Anatomía fisiológica del Sistema Visual - EcuRed». [En línea]. Disponible en:
https://www.ecured.cu/Anatom%C3%ADa_fisiol%C3%B3gica_del_Sistema_Visual#Capa_Medio_o_Tracto_Uveal. [Accedido: 14-oct-2019].

[4] H. Levkovitch-Verbin, «Animal models of optic nerve diseases», *Eye*, vol. 18, n.º 11, pp. 1066-1074, nov. 2004.

[5] A. E. Redonde Nava, «Diseño y construcción de un microsistema de comunicación inalámbrica para la lectura de la presión intraocular», Instituto Politécnico Nacional, México, CDMX, 2015.

- [6] J. Zhao, «A new calculation for designing multilayer planar spiral inductors», *Edn -Boston then Denver then Highlands Ranch Co-*, vol. 55, pp. 37-40, jul. 2010.
- [7] A. B. Islam y S. K. Islam, «Design of a Multi-Spiral Solenoidal Inductor for Inductive Power Transfer in Biomedical Applications», 2011.
- [8] P.-J. Chen, D. C. Rodger, S. Saati, M. Humayun, y Y.-C. Tai, «Microfabricated Implantable Parylene-Based Wireless Passive Intraocular Pressure Sensors», *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 17, pp. 1342-1351, 2008.
- [9] S. Mutashar, M. A. Hannan, S. A. Samad, y A. Hussain, «Analysis and Optimization of Spiral Circular Inductive Coupling Link for Bio-Implanted Applications on Air and within Human Tissue», *Sensors (Basel)*, vol. 14, n.º 7, pp. 11522-11541, jun. 2014.
- [10] N. Hernández-Sebastián, F. J. Renero-Carrillo, D. Díaz-Alonso, y W. Calleja-Arriaga, «Integrated Bidirectional Inductive-Array Design for Power Transfer in Implantable BioMEMS», *Proceedings*, vol. 15, n.º 1, p. 10, 2019.
- [11] D. Vargas Urzagaste, «Capacitores», Thesis, 2017.

4. CAPÍTULO IV: PROCESO DE FABRICACIÓN

4.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se hace una descripción del proceso de fabricación del conjunto estimulador flexible, para el cual se utilizó la tecnología PolyMEMS INAOE®. Además, se hace una descripción de la caracterización del material utilizado como sustrato flexible; poliimida 2610 y 2611. De igual forma se describe el juego de mascarillas utilizadas para definir los patrones geométricos durante el proceso de fabricación.

4.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS POLIIMIDAS 2610/2611

El uso de polímeros, es de particular importancia en el desarrollo de los BioMEMS, ya que por medio de procesos térmicos adecuados, se logran obtener materiales de característica flexibles y biocompatibles. En tecnologías actuales, diversos polímeros son utilizados como sustrato, revestimiento o material de sacrificio. La poliimida, tiene una larga historia de uso como material aislante y de encapsulado en microelectrónica, en MEMS se ha utilizado como material de sustrato flexible y película protectora biocompatible para sensores y electrodos.

La síntesis de la poliimida se lleva a cabo en dos etapas. El primer paso consiste en la adición de un di-anhídrido (BPDA) y una di-amina aromática (PDD) en un disolvente aprótico dipolar como: N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona y se forma rápidamente en un ácido poli-ámico a temperatura ambiente, ver figura 4.1. El segundo paso, es la fase en la que el ácido poli-ámico (PAA) se convierte en poliimida por un tratamiento térmico a temperaturas moderadas (imidación térmica) las cuales van de entre 350°C a 400°C [1].

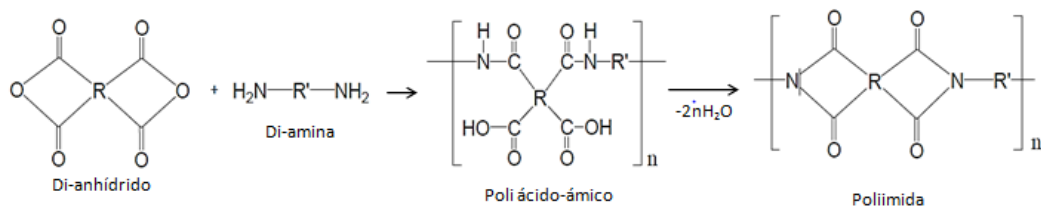


Figura 4.1. Obtención del ácido poli-ámico a partir de un di-anhídrido y una di-amina aromática [R' = di-amina; R = di-anhídrido] [1].

4.2.1 Depósito De Poliimida 2610/2611 Por Técnica Spin Coating

La técnica de rotación se emplea ampliamente para el depósito de películas delgadas de diversos materiales, la cual implica depositar una pequeña cantidad de cualquier material fluídico como: fotorresinas, óxidos y polímeros. El material se deposita sobre el centro del sustrato y se hace girar a altas velocidades. En la fig. 4.2, se muestra un esquema grafico de la técnica de depósito por Spin Coting, donde la aceleración centrípeta hará que el material se disperse y el exceso de material se elimine, dejando únicamente una película delgada sobre la superficie. El espesor final y la uniformidad, dependerán de los parámetros elegidos para el proceso (velocidad de giro, aceleración, desaceleración, etc.) y de las propiedades del material (viscosidad, velocidad de secado, porcentaje de sólidos, tensión superficial, etc.) [1-3].

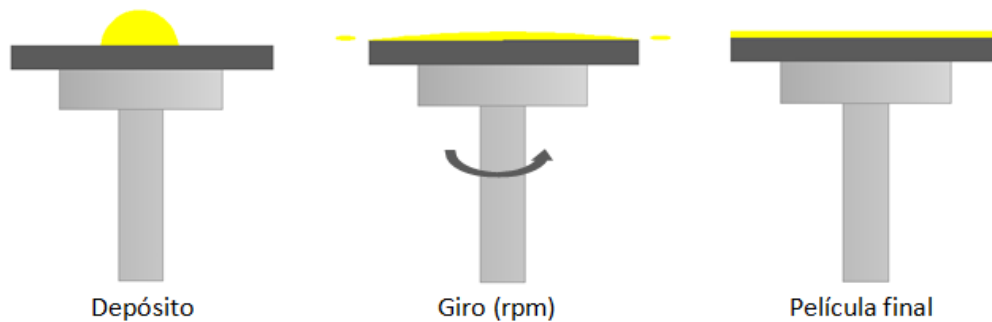


Figura 4.2. Esquema grafico de depósito por Spin Coating [1].

La poliimida 2610 Kapton de la compañía Dupont es un fluido de baja viscosidad, que permite definir películas depositadas de bajo espesor, que van de los 8000 Å hasta los 6 μm , estos espesores pueden ser empleados como material aislante o enmascarante en procesos de fabricación de dispositivos MEMS. Por otro lado, la poliimida 2611 de la misma marca, es un fluido de viscosidad media, que permite obtener películas depositadas con espesores de hasta 10.5 μm por depósito. En la tabla 4.1, se muestra la relación de depósito de estas dos poliimidias, cada depósito tiene un lapso de tiempo de 30 segundos, para los cuales se cambia la relación de la velocidad de giro por la técnica de centrifugado (Spin Coating). Donde lapsos de tiempo mayores de giro, dan como resultado una mejora en la uniformidad de la película depositada, pero reduce los espesores.

Tabla 4.1. Caracterización de depósito de poliimida 2610/2611 por la técnica Sping Coating. Donde se muestran depósitos con un lapso de tiempo de 30 segundos y a diferentes revoluciones.

Velocidad de giro de depósito [rpm]	Espesor de película depositada [μm]	
	Poliimida 2610	Poliimida 2611
1000	6.085	---
1500	---	10.4
2000	3.073	8.54
2500	---	7.32
3000	1.916	5.57
4000	1.422	4.32
5000	1.191	3.19
6000	0.963	2.73
6500	0.95	
7000	0.094	
7500	0.87	

4.2.2 Curado térmico de las poliimidias 2610/2611

Este proceso es conocido como polimerización, debido a que la ciclización de las moléculas y la formación de la poliimida se logran a partir de la pérdida de moléculas de agua. Este proceso, se realiza a partir de una rampa de curado térmico, que se lleva a cabo en un horno de convección con una atmosfera controlada de nitrógeno, la velocidad de rampa es de 5 °C por minuto, la temperatura máxima de este proceso es de 380 °C. La gráfica

mostrada en la fig. 4.3 ilustra la rampa de curado térmico para la imidación de las poliimididas 2610 y 2611.

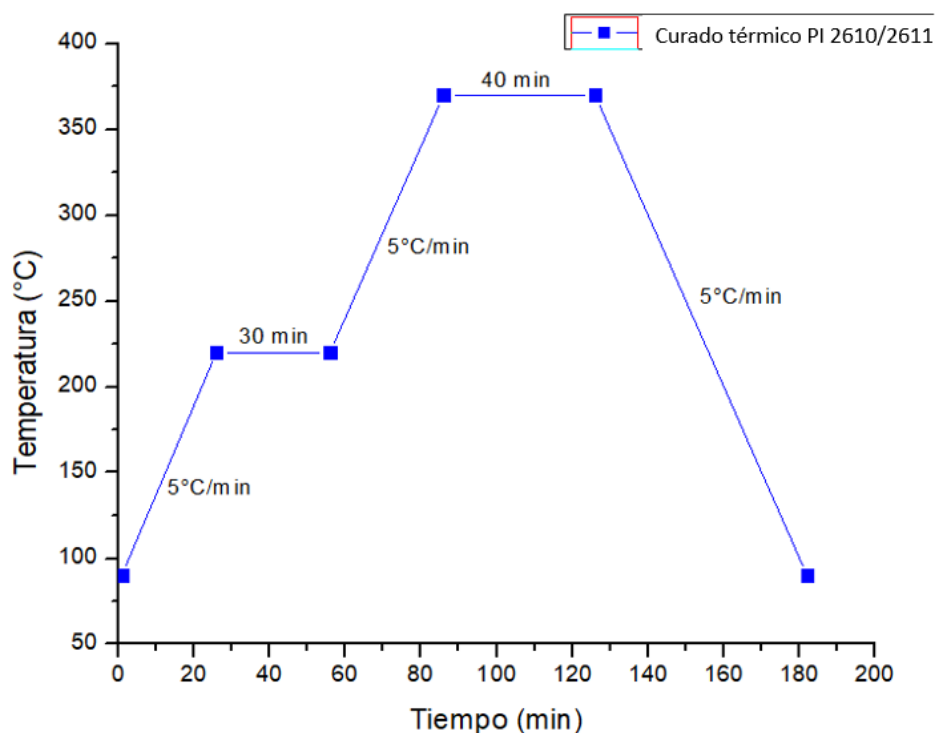


Figura 4.3. Rampa de curado térmico para la poliimida 2610/2611.

La importancia de realizar este proceso bajo las condiciones anteriormente mencionadas, radica en que permite la eliminación de los solventes químicos tóxicos presentes en la poliimida. Esto nos permite lograr un material biocompatible, capaz de estar en presencia de medios biológicos, sin alterar su composición y/o causar algún tipo de reacción en el medio que lo rodea [4].

4.2 PROCESO DE FABRICACIÓN

4.2.1 Descripción del proceso de fabricación

El proceso de fabricación del módulo CEF, que forma parte del sistema de estimulación eléctrica de córnea, se desarrolló a partir de tecnologías de fabricación PolyMEMS INAOE® y electrónica flexible, con la finalidad de obtener un proceso adecuado y reproducible de un chip que sea funcional, biocompatible, mecánicamente flexible, que pueda ser utilizado la aplicación de terapias de EEC.

La fabricación del chip CEF, se realizó en obleas de silicio de cuatro pulgadas, utilizadas únicamente como soporte mecánico durante el proceso de fabricación. Este proceso, está basado en técnicas de fabricación de micromaquinado superficial de circuitos integrados y MEMS, utilizando diversos materiales, tales como: poliimida 2611 como material de sustrato estructural flexible y poliimida 2610 como material dieléctrico y encapsulante. Además se utilizan dos niveles metálicos: un primer nivel formado por una capa bimetálica Aluminio/Titanio y un segundo nivel formado por una capa metálica de aluminio. Los metales son utilizados para definir las estructuras eléctricas resistivas del arreglo de microelectrodos planos, las placas paralelas del capacitor y la bobina plana multinivel, que forman parte del circuito tanque RLC de este módulo.

La importancia de la selección de los materiales para la fabricación del módulo CEF, radica en las siguientes características: conductividad eléctrica, biocompatibilidad, módulo de Young y costo. En la tabla 4.2, se muestran los materiales utilizados para el proceso de fabricación y sus características más relevantes para el desarrollo del CEF.

Tabla 4.2. Materiales utilizados en el proceso de fabricación del módulo CEF.

Material	No. De capas depositadas y Espesores	Características relevantes
Poliimida 2611	1. 17 μm	-Biocompatible -Módulo de Young (3.5-4 GPa) -Altamente Resistivo ($\times 10^{16}$)
Poliimida 2610	1. 1.9 μm 2. 1.5 μm	-Biocompatible - Módulo de Young (3.5-4 GPa) -Altamente Resistivo ($\times 10^{16}$) -Constante dieléctrica (2.9)
Titanio	1. 0.5 μm	-Biocompatible - Módulo de Young (11.6 GPa)

		-Alta resistividad (2.8×10^{-8})
Aluminio	<ol style="list-style-type: none"> 1. $1 \mu\text{m}$ 2. $2 \mu\text{m}$ 	-No Biocompatible - Módulo de Young (6.3-7 GPa) -Baja resistividad (4.2×10^{-7})

4.2.3 Descripción de las mascarillas

Los procesos de litografía forman parte de la secuencia de pasos de fabricación del chip CEF, para los cuales se hace uso de un conjunto de 4 mascarillas, diseñadas con el software Tanner L-Edit IC en el CD MEMS-INAOE. Las mascarillas fueron fabricadas en el LI-MEMS-INAOE. El patrón geométrico completo se muestra en la fig. 4.4.

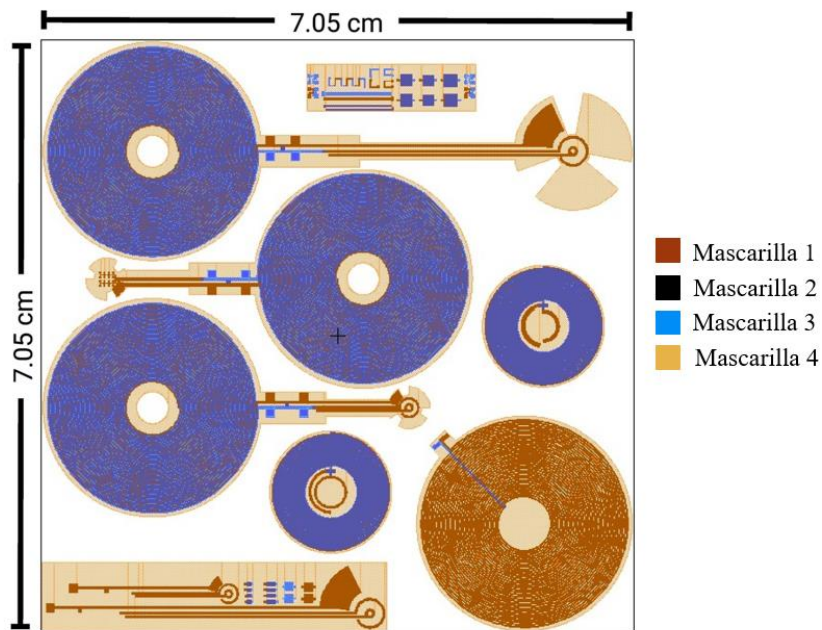


Figura 4.4. Patrón geométrico completo para la fabricación del chip CEF.

El patrón geométrico de la mascarilla 1, mostrado en la fig. 4.5, está diseñado para la transferencia de patrones sobre el primer nivel metálico (Al/Ti). Haciendo uso de esta mascarilla, se definen las estructuras del primer bucle de la bobina plana multinivel, la placa inferior del capacitor y el arreglo estructural de microelectrodos planos.

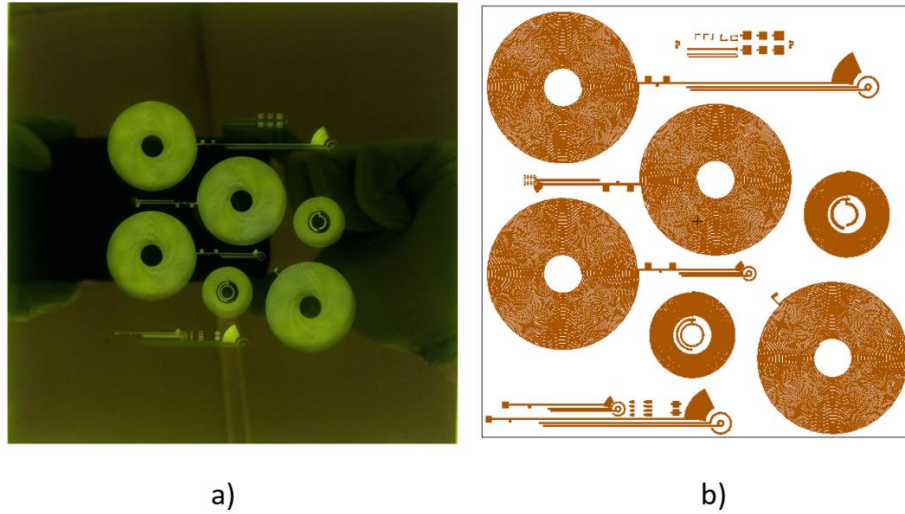


Figura 4.5. a) Mascarilla 1 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 1, diseñada en Tanner L-Edit IC.

El patrón geométrico de la mascarilla 2, mostrado en la fig. 4.6, está diseñado para la transferencia de patrones sobre el material aislante/dieléctrico entre los dos bucles de la bobina plana multinivel. Haciendo uso de esta mascarilla, se definen las estructuras que permiten crear cavidades en el material aislante, para posteriormente obtener el contacto metálico entre los dos bucles de la bobina plana multinivel.

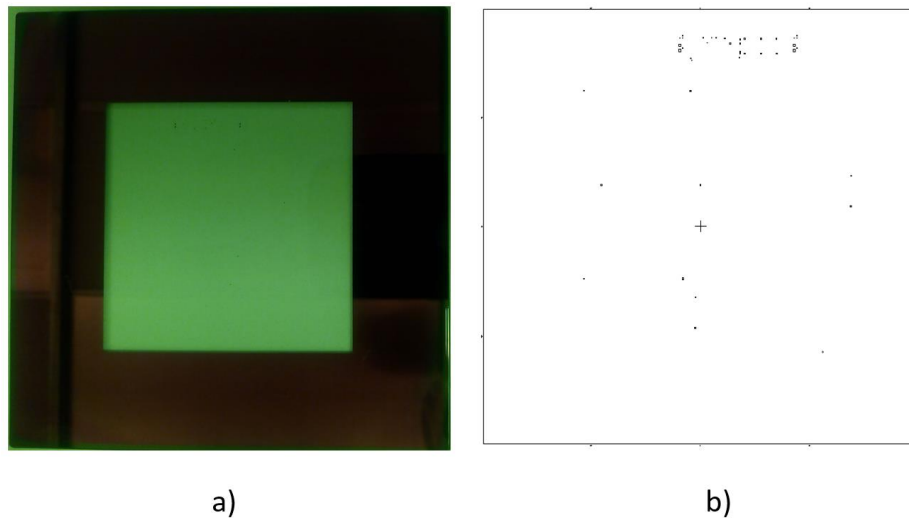


Figura 4.6.a) Mascarilla 2 fabricada “campo claro”. b) Layout de mascarilla 2, diseñada en Tanner L-Edit IC.

El patrón geométrico de la mascarilla 3, mostrado en la fig. 4.7, está diseñado para la transferencia de patrones sobre el segundo nivel metálico (Al). Haciendo uso de esta mascarilla, se definen las estructuras del segundo bucle de la bobina plana multinivel y la placa superior del capacitor.

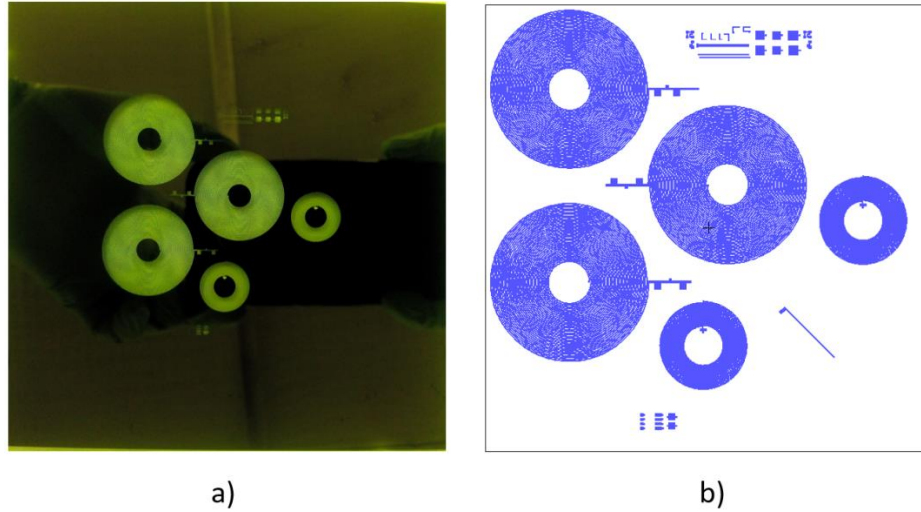


Figura 4.7. a) Mascarilla 3 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 3, diseñada en Tanner L-Edit IC.

El patrón geométrico de la mascarilla 4, mostrado en la fig. 4.8, está diseñado para la transferencia de patrones sobre el material estructural de encapsulado (PI-2610). Haciendo uso de esta mascarilla, se definen las geometrías finales que dan forma al encapsulado del dispositivo, además de dar forma a las cavidades que permiten la exposición de los microelectrodos que estarán en contacto con medios biológicos.

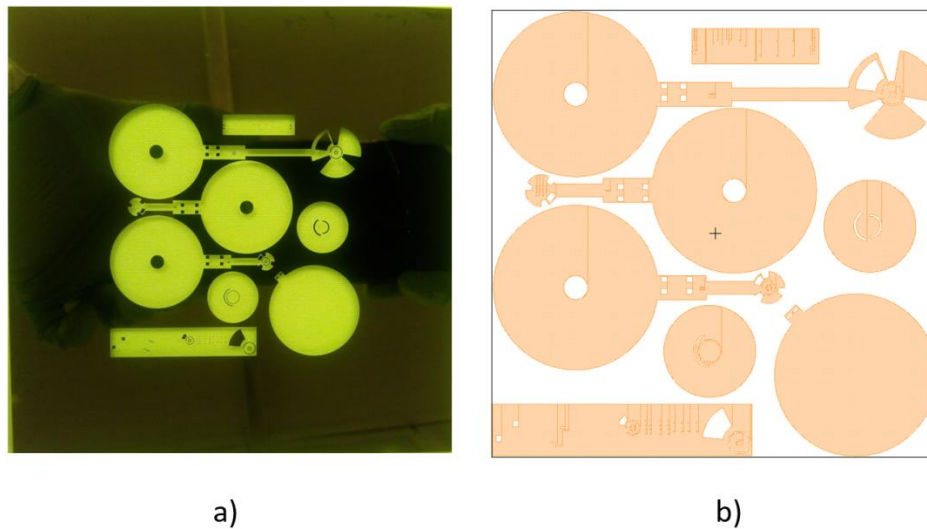
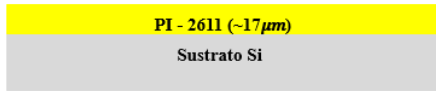


Figura 4.8. a) Mascarilla 4 fabricada “campo oscuro”. b) Layout de mascarilla 4, diseñada en Tanner L-Edit IC.

4.2.2 Etapas del proceso de fabricación

El proceso de fabricación del chip del módulo CEF, está basado en una secuencia reproducible de 16 etapas de fabricación principales, que se muestran en el diagrama esquemático de la fig. 4.9, las cuales se describirán a continuación.

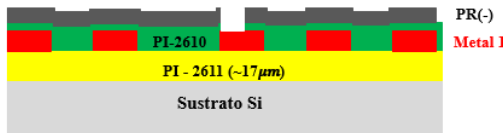
1. Limpieza general de las obleas.
2. Depósito de PI-2611 (~17µm).
3. Erosión de PI-2611



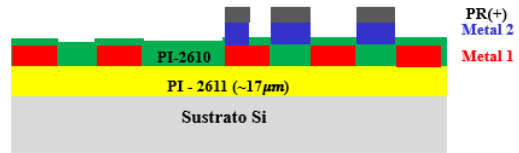
4. Depósito Metal 1 (Al-1µm/Ti-0.5µm).
5. Litografía (Mascarilla 1).
6. Grabado de Metales Al/Ti.



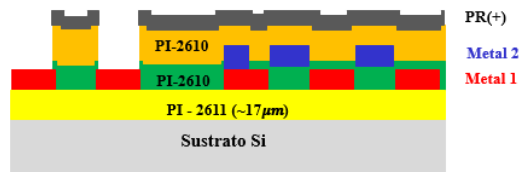
7. Depósito de PI-2610 (~2µm).
8. Litografía (Mascarilla 2)
9. Grabado de PI-2610.



10. Depósito Metal 2 (2µm)
11. Litografía (Mascarilla 3)
12. Grabado de Al



13. Depósito PI-2610 (1.5µm)
14. Litografía (Mascarilla 4)
15. Grabado de PI-2610 (~21.7 µm)



16. Liberación de las estructuras.

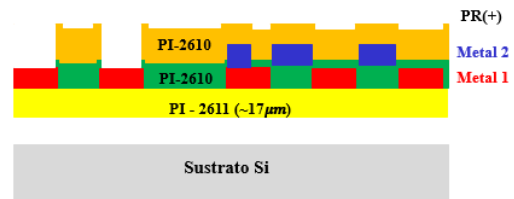


Figura 4.9. Diagrama esquemático de las etapas principales del proceso de fabricación del chip CEF.

1. El proceso de fabricación comienza con la limpieza general de las obleas de Silicio, es necesario mencionar que la resistividad, orientación y tipo de oblea no son importantes para este proceso, ya que solamente se utilizan como soporte mecánico durante el proceso de fabricación. Por lo que esta limpieza consiste en remover partículas e impurezas químicas de la superficie del material sin dañarlo o alterarlo. Las condiciones se detallan a continuación:

- Introducir las obleas en Tricloroetileno (TCE) en vibrador ultrasónico, durante 10 minutos.
- Introducir las obleas en Acetona en vibrador ultrasónico, durante 10 minutos.
- Enjuagar tres veces con Agua DI.

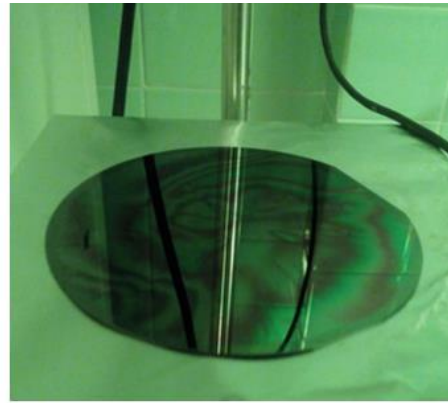
2. Depósito consecutivo de dos películas de poliimida 2611 como material de sustrato flexible, Las condiciones de los dos depósitos de películas de poliimida, son las siguientes:

- Depósito de la primera película de poliimida 2611 por la técnica spin coating a 2000 rpm durante 30 segundos, para obtener un espesor de 8.5 µm, ver fig. 4.10 a.

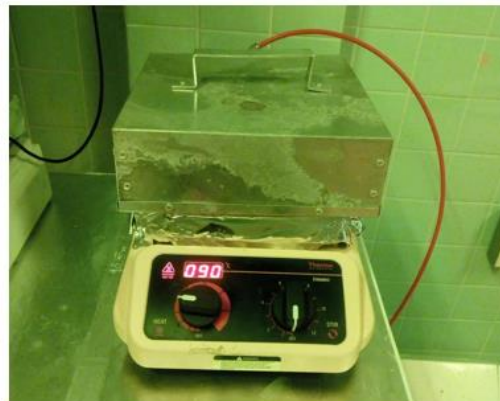
- Curado inicial (soft bake) para deshidratar el material, durante 90 segundos a 90°C y 150°C respectivamente en parrilla digital PCA – 1500, ver fig. 4.10 b.
- Curado térmico de la película de poliimida, con una rampa de curado térmico de 90°C a 380 °C, ver fig. 4.3 y fig. 4.11 c.
- Las condiciones del segundo depósito son las mismas que para el primer depósito.



a)



b)



c)

Figura 4.10. Depósito de películas de poliimida 2611 y 2610

3. Erosión de la superficie de la película de PI-2611 con plasma de oxígeno en sistema microRIE, para promover la adherencia de la siguiente película metálica a depositar. Ver fig. 4.11.

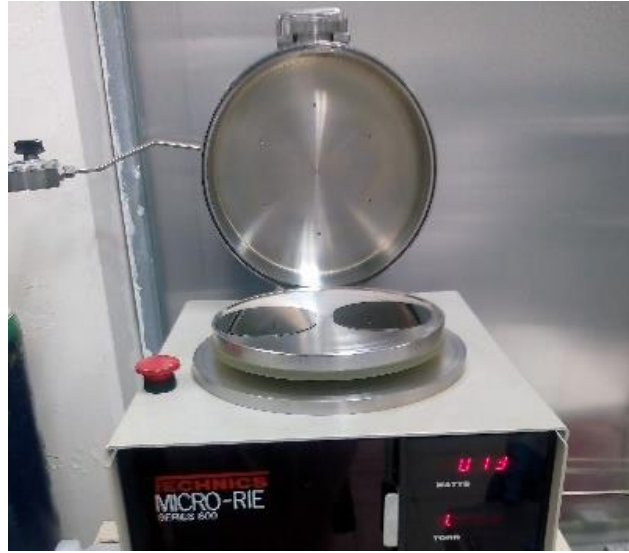


Figura 4.11. Erosión de película de poliimida 2610/2611 en sistema microRIE.

4. Depósito consecutivo de metales, para obtener una capa bimetálica Aluminio/Titanio con espesores de $1\ \mu\text{m}$ y $0.5\ \mu\text{m}$ respectivamente, por medio de la técnica de depósito físico en fase vapor (PVD), a una velocidad de depósito de $8.5\ \text{\AA}/\text{seg}$. Ver fig. 4.12.



Figura 4.12. Oblea de silicio de 4", con depósito de primer nivel metálico Al/Ti.

5. Proceso de litografía de la mascarilla 1. Se utiliza un depósito de resina negativa que permitirá la transferencia de patrones definidos por la mascarilla 1. Las condiciones de depósito de la resina negativa se detallan en el apéndice A.

6. Posteriormente a la primera litografía, se hace el grabado del primer nivel metálico formado por la capa bimetálica de Al/Ti. Este proceso se realiza por medio de un grabado húmedo con una solución acuosa a base de ácido fluorhídrico, ácido nítrico y agua, en una proporción [1:1:20]. Al finalizar el grabado se remueve la fotoresina con acetona durante 20 minutos en vibrador ultrasónico. En la fig. 4.13, se muestra el resultado de los patrones geométricos obtenidos por la primera litografía realizada con la mascarilla 1.



Figura 4.13. Litografía de la mascarilla 1.

7. Se realiza un depósito de poliimida 2610 con un espesor de $1.9 \mu\text{m}$, que servirá como material aislante/dieléctrico entre los dos niveles metálicos, los cuales dan forma a los dos bucles de la bobina multinivel y las placas paralelas de capacitor. Las condiciones de depósito se detallan en el apéndice A.

8. Proceso de litografía de la mascarilla 2. Se utiliza un depósito de resina negativa que permitirá la transferencia de patrones definidos por la mascarilla 2. Las condiciones de depósito de la resina negativa se detallan en el apéndice A.

9. Posteriormente a la segunda litografía, se hace el grabado de la poliimida 2610, en un proceso de grabado seco realizado en el sistema microRIE, esto permitirá abrir las ventanas de contacto al primer nivel metálico depositado. Las condiciones de grabado se describen en

el apéndice A. En la fig. 4.14, se muestra el resultado de los patrones geométricos obtenidos de la segunda litografía realizada con la mascarilla 2.

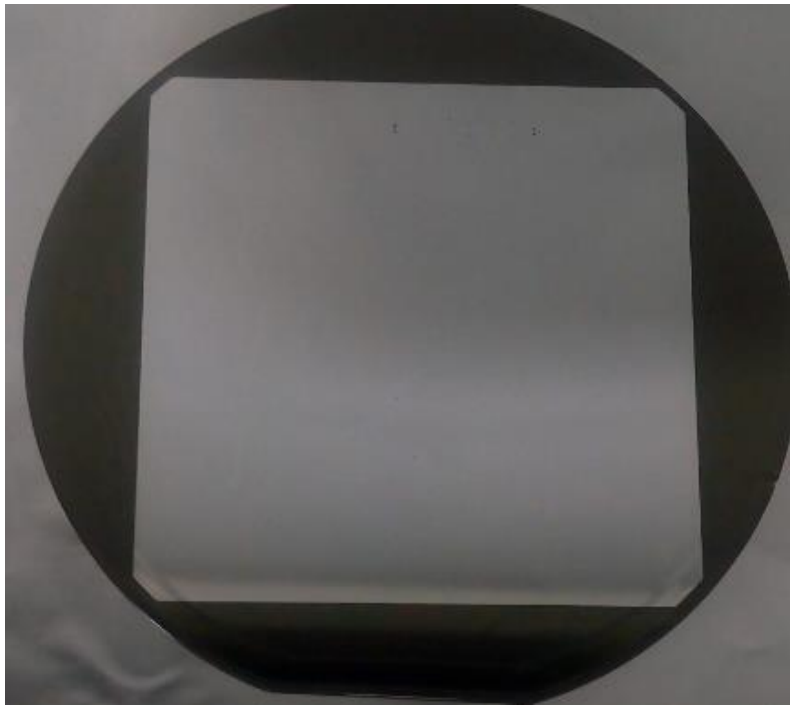


Figura 4.14. Litografía de la mascarilla 2.

10. Depósito del segundo nivel metálico formado por aluminio con un espesor de $2\ \mu\text{m}$, por técnica de depósito PVD, a una velocidad de depósito de $4 - 6\ \text{\AA}/\text{seg}$.

11. Proceso de litografía de la mascarilla 3. Se utiliza un depósito de resina negativa que permitirá la transferencia de patrones definidos por la mascarilla 3. Las condiciones de depósito de la resina negativa, se detallan en el apéndice A.

12. Posteriormente a la tercera litografía, se hace el grabado del segundo nivel metálico formado por la capa metálica de Al. Este proceso se realiza por medio de grabado húmedo con una solución acuosa a base de ácido nítrico, ácido acético glacial y ácido fosfórico en una proporción [1:8:25]. Al finalizar el grabado se remueve la fotoresina con acetona durante 20 minutos en vibrador ultrasónico. En la fig. 4.15, se muestra el resultado de los patrones geométricos obtenidos por la tercera litografía, realizada con la mascarilla 3.



Figura 4.15. Litografía de la mascarilla 3.

13. Se realiza un depósito de poliimida 2610 con un espesor de $1.5 \mu\text{m}$, que servirá como material biocompatible encapsulaste. Las condiciones de depósito se detallan en el apéndice A.

14. Proceso de litografía de la mascarilla 4. Se utiliza un depósito de resina negativa que permitirá la transferencia de patrones definidos por la mascarilla 4. Las condiciones de depósito de la resina negativa se detallan en el apéndice A. En la fig. 4.16 a, se muestra el resultado de los patrones geométricos obtenidos de la cuarta litografía, realizada con la mascarilla 4.

15. Posteriormente a la cuarta litografía, se hace el grabado selectivo de las poliimidias 2610/2611 que se depositaron durante las etapas anteriores, este proceso, se realiza por medio de grabado seco en el sistema microRIE, con plasma de oxígeno. Las condiciones de grabado son: una presión de oxígeno de 400 mTorr a una potencia de 300 Watts, en un tiempo de grabado aproximado de 4 horas. En la fig. 4.16 b y 4.16 c, se muestra el resultado del grabado realizado en esta etapa de fabricación.

16. Por último, se realiza la etapa de liberación de estructuras (módulos CEF). En la fig. 4.16 d y 4.16 e, se muestran los módulos CEF^1 y CEF^2 liberados.

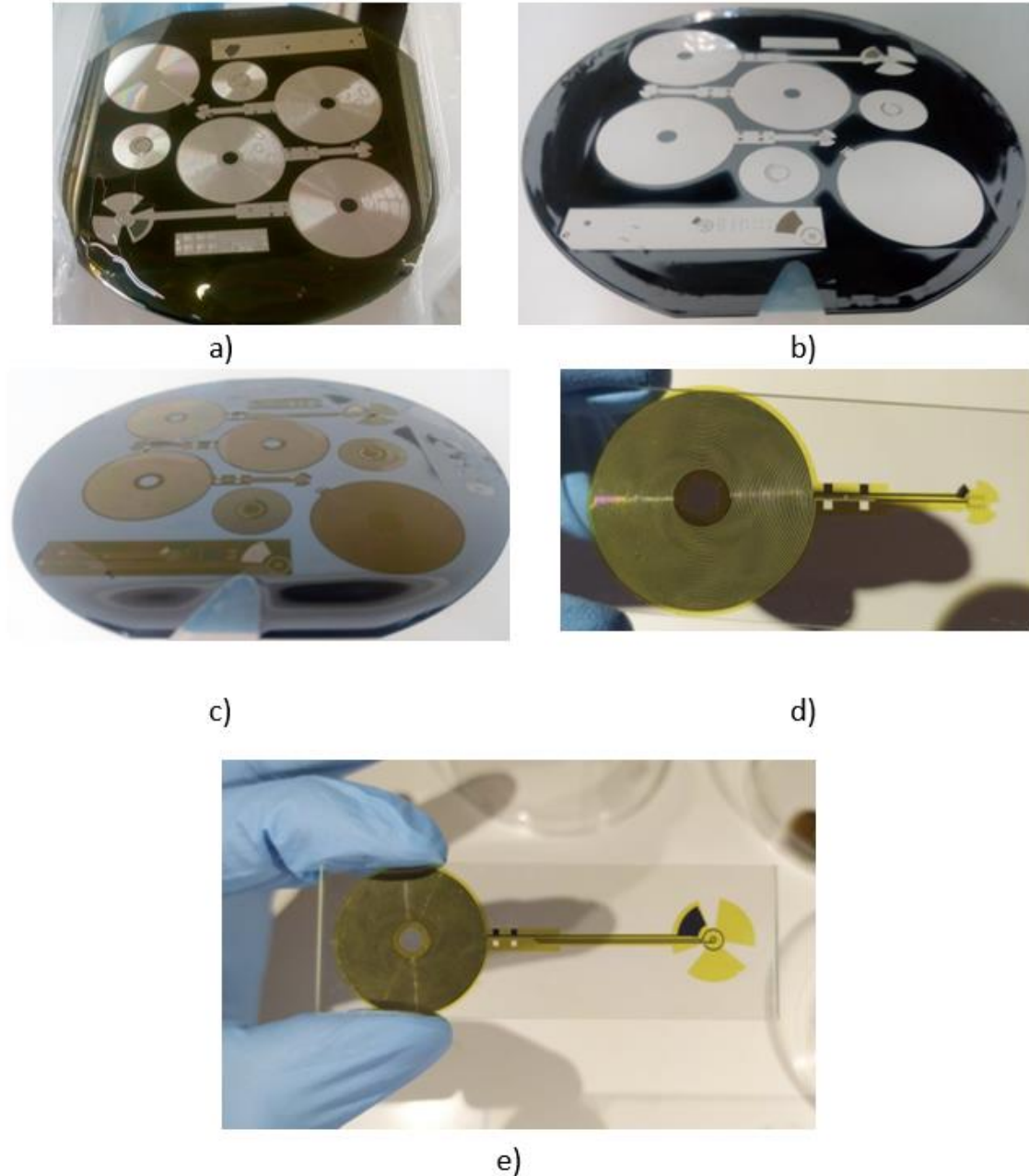


Figura 4.16. a) litografía de la mascarilla 4. b) Grabado de poliimida 2610/2611 en sistema microRIE. c) Proceso de eliminación de material enmascarante “Al” y liberación de estructuras. d) Módulo CEF¹ liberado. e) Módulo CEF² liberado.

El proceso de fabricación presentado y caracterizado a partir de técnicas de fabricación de micromaquinado superficial, desarrollado en los laboratorios de microelectrónica y LI-MEMS del INAOE, dio como resultado un proceso adecuado para el desarrollo del CEF, ofreciendo un chip flexible de aproximadamente 24 micrómetros de espesor. En el apéndice A, se detallan la totalidad de las etapas de fabricación del CEF.

4.3 REFERENCIAS

- [1] N. H. Sebastián, «Fabricación y Caracterización de Microelectrodos sobre Sustratos Flexibles para la Estimulación Eléctrica de la córnea.», Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, 2016.
- [2] C. A. Ma. Jiménez, «Desarrollo de dispositivos MEMS de silicio utilizando micromaquinado de volumen.pdf», Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, 2011.
- [3] F. W. P. Tovar, «Caracterización del proceso de fabricación de microelectrodos en un sustrato flexible para la electro estimulación de la córnea», Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., 2012.
- [4] F. G. Carrasco, D. D. Alonso, y L. Niño-de-Rivera, «Biocompatibility and implant of a less invasive intraocular pressure sensor», *Microelectronic Engineering*, vol. 159, pp. 32-37, jun. 2016.

5. CAPÍTULO V: CARACTERIZACIÓN Y CONCLUSIONES

5.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se presentan los modelos experimentales que forman parte de la caracterización eléctrica e in-vitro del sistema de estimulación eléctrica de córnea. El proceso completo de caracterización se divide en tres etapas: En la primera etapa, se presenta la caracterización eléctrica de los módulos CEF y MT, en la cual se obtienen mediciones de resistencia (R), inductancia (L), factor de calidad (Q) y capacitancia (C). La segunda etapa, se centra en el arreglo de acoplamiento magnético, para obtener los valores de voltaje inducido. Por último se presenta una tercera etapa, en la cual se describe el proceso de caracterización propuesto a nivel in-vitro, que servirá para validar la biocompatibilidad de los materiales utilizados para la fabricación del CEF y del sistema completo en pruebas de caracterización a nivel in-vivo en modelo animal.

5.2 CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE EEC

5.1.1 Caracterización eléctrica de los módulos CEF y MT

La caracterización eléctrica de los módulos del sistema de EEC, se realizó utilizando un puente de impedancias PM6303A y un analizador de dispositivos semiconductores modelo B1500A. Estos equipos, se utilizaron para obtener los valores de inductancia, capacitancia y resistencia eléctrica a nivel oblea del conjunto de bobinas y del capacitor estático perteneciente al CEF. Sin embargo, para mediciones de resistencia eléctrica en estructuras de prueba y para corroborar mediciones de resistencia en el conjunto de bobinas, se utilizó una fuente Keithley modelo 82-win, ver fig. 5.1.

La resistencia eléctrica de un electrodo, es un parámetro de gran importancia, ya que, una resistencia muy alta, afecta el potencial del electrodo. Por otro lado, en un circuito RLC, una alta resistencia eléctrica es un parámetro que puede reducir el factor de calidad y afectar la eficiencia en el acoplamiento magnético. El módulo CEF, es un dispositivo que durante su manipulación en la aplicación de terapias de EEC, estará expuesto a estrés mecánico, esto puede causar un aumento en la resistencia de las estructuras eléctricas. Por lo que se realizó

una secuencia de mediciones del dispositivo liberado, para verificar la persistencia de los valores de los parámetros eléctricos obtenidos en las mediciones a nivel oblea, ver fig. 5.2.

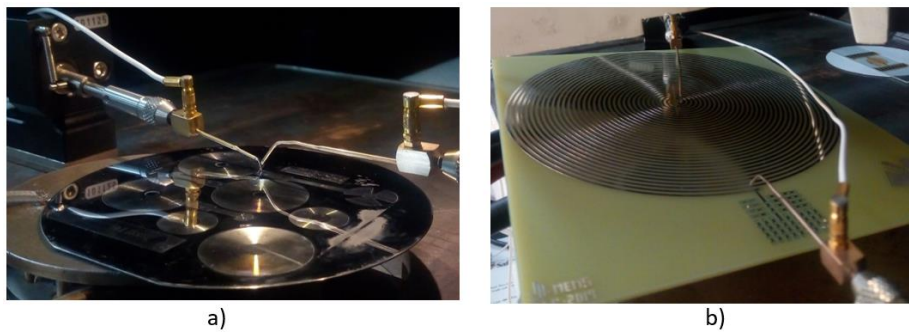


Figura 5.1 Mediciones eléctricas a nivel oblea de módulo a) CEF y b) MT.

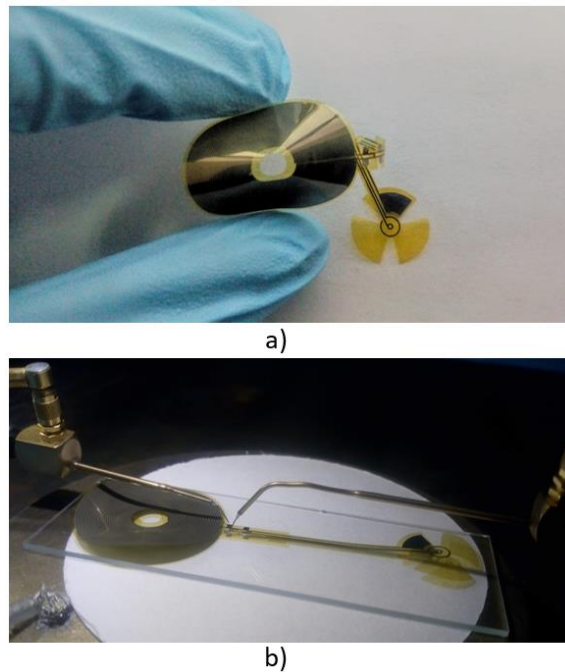


Figura 5.2. a) Módulo CEF sometido a estrés mecánico b) Mediciones eléctricas del módulo CEF liberado.

Los valores obtenidos de estas mediciones a nivel oblea y del CEF liberado, se muestran en la tabla 5.1, los cuales ajustan bien con el análisis analítico y de simulación presentada en el capítulo 3 (ver tablas 3.1 y 3.3), de acuerdo a estos datos, a nivel oblea se tiene una variación promedio del 3% para las mediciones de inductancia y factor de calidad, además de una variación promedio del 6% en la resistencia eléctrica. Estas variaciones, se atribuyen principalmente a la interconexión eléctrica entre el dispositivo y el equipo de medición, al igual que a las variaciones de dimensiones estructurales que pudieran atribuirse, durante el

proceso de fabricación. Para las mediciones del CEF liberado, se tiene un aumento mucho mayor en la resistividad eléctrica, que se atribuye al aumento de la resistividad de los materiales estructurales, causado por la presencia de estrés mecánica a la que están expuestos por ser un dispositivo flexible. Ocasionando que el factor de calidad reduzca, pero manteniéndose dentro de los parámetros calculados, por otra parte, el aumento en la resistividad eléctrica no es un parámetro que afecte a los valores de inductancia y capacitancia, por lo que estos permanecen estables.

Tabla 5.1. Valores eléctricos medios del sistema de EEC a nivel oblea.

Estructura A nivel oblea	Inductancia [μH]	Resistencia [Ω]	Factor de Calidad	Capacitancia [pF]
Bobina CEF	64.9	301	14	---
Bobina MT	61.2	4.8	1237	---
Capacitor CEF	---	---	---	2.14
Estructura liberada	Inductancia [μH]	Resistencia [Ω]	Factor de Calidad	Capacitancia [pF]
Bobina CEF	64.9	425	13	---
Capacitor CEF	---	---	---	2.14

Las mediciones eléctricas realizadas, se complementaron con la caracterización de las estructuras de prueba. A partir de la cuales, fue posible evaluar el modelo analítico utilizado y de simulación propuesto, principalmente en las bobinas de doble nivel. Además, de validar el proceso de fabricación de doble nivel metálico, a partir de mediciones de conductividad. Las estructuras de prueba que formaron parte de esta etapa de caracterización se muestran en la figura 5.3 y en la tabla 5.2 se muestran los resultados obtenidos.

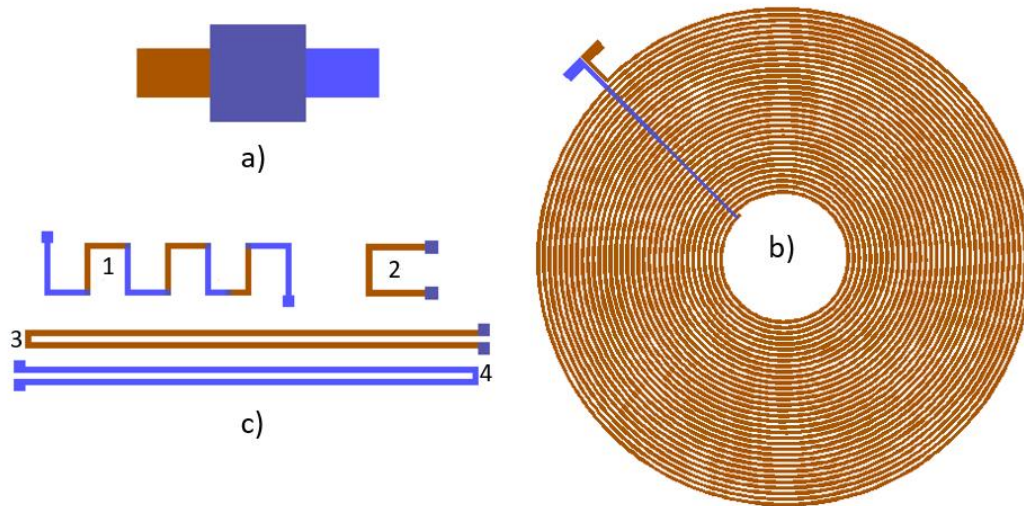


Figura 5.3. a) capacitor estático. b) bobina de un solo nivel. c) estructuras para evaluar contacto entre niveles metálicos.

Tabla 5.2. Valores eléctricos medios de la caracterización de las estructuras de prueba.

Estructura	L [μ H]	R [Ω]	Q	C [pF]	Conductividad eléctrica
Bobina inferior (AL/Ti), h= 1.5 μm	17.1	168	7.3	---	Si
Bobina superior (Al), h= 2 μm	15.75	110	9.8	---	Si
Capacitor estático, A= 400μm\times389μm	---	---	---	2.11	---
Estructura de contacto 1, w = 100 μm, l = 1.5 μm	---	35.3	---	---	Si
Estructura de contacto 2, w = 100 μm, h = 1.5 μm	---	8.4	---	---	Si
Estructura de contacto 3, w = 100 μm	---	39.89	---	---	Si
Estructura de contacto 4, w = 100 μm	---	22.4	---	---	Si

De acuerdo con los resultados obtenidos de estas mediciones eléctricas, es posible garantizar que una bobina multinivel, como es el caso de la bobina de dos niveles del CEF, asegure valores más altos de inductancia y de factor de calidad, en comparación a una bobina convencional de un solo nivel. Esto permite obtener un incremento de hasta un 60% en la eficiencia de la bobina. Además, de que podemos garantizar que el análisis matemático propuesto garantizar el cálculo efectivo y preciso este tipo de inductores multinivel.

5.1.2 Caracterización del enlace de acoplamiento inductivo

La caracterización del enlace de acoplamiento inductivo del sistema de estimulación eléctrica de córnea, consistió en obtener el voltaje inducido por parte del módulo transmisor al conjunto estimulador flexible. Para esta etapa de caracterización, el puente Maxwell-Wien perteneciente al módulo transmisor, fue alimentado por un generador de funciones HP Hewlett Packard 33120A con un voltaje pico de entrada de 5 V a 13.56 MHz, considerando una distancia de radiación de 3 a 6 cm. El arreglo de montaje utilizado se muestra en la fig. 5.4.

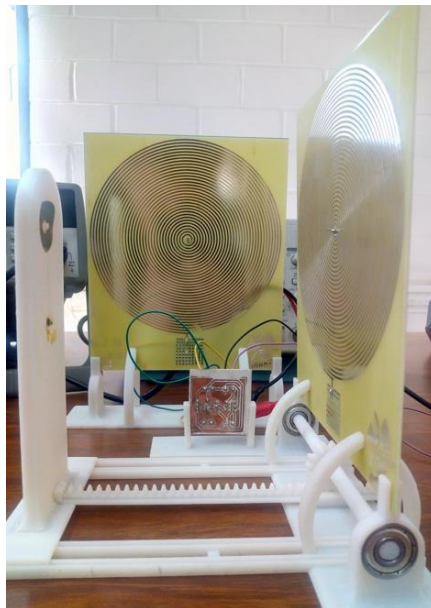


Figura 5.4. Acoplamiento inductivo del sistema de EEC para la transferencia de potencia inductiva.

Los valores obtenidos y tendencia del voltaje inducido a diferentes distancias de radiación, se muestran en la gráfica de la fig. 5.5. De acuerdo a los resultados obtenidos, la eficiencia de transferencia de potencia inducida mediante el acoplamiento magnético, tiene un variación promedio del 6% con respecto a los datos obtenidos en simulación.

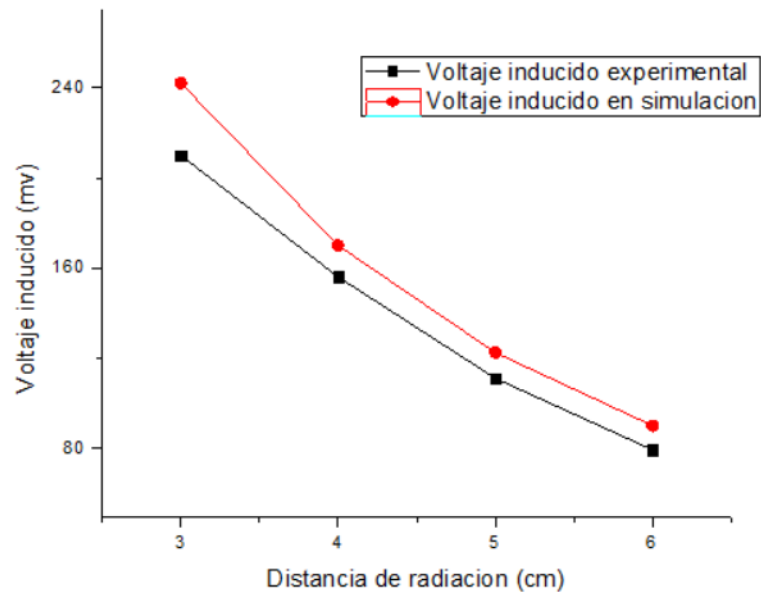


Figura 5.5. Valores medios obtenidos de la caracterización de voltaje inducido.

5.1.3 Caracterización y validación del sistema de EEC en pruebas in-vitro e in-vivo

En esta sección, se describen los procesos propuestos de caracterización de las pruebas in-vitro e in-vivo, que permitirán la validación del sistema inalámbrico de estimulación eléctrica de córnea.

Los médicos especialistas proponen las siguientes pruebas de evaluación:

- a) Biocompatibilidad de los materiales en pruebas in-vitro.
- b) Evaluación de la aplicación de EEC en modelo animal.

Para poder obtener alternativas de dispositivos confiables, seguros y eficientes que estarán en presencia de algún medio biológico o para ser utilizados en la práctica clínica, las pruebas de biocompatibilidad son necesarias e indispensables [1]. Debido a que el módulo CEF, es un dispositivo que estará en contacto con la córnea, es necesario desarrollar una secuencia de validación de la biocompatibilidad de los materiales utilizados para su fabricación, donde se evaluarán por medio de pruebas de citotoxicidad, las poliimididas 2610 y 2611 que son utilizadas como material de sustrato flexible y de encapsulado de las estructuras eléctricas definidas por el aluminio y el titanio.

Biocompatibilidad de los materiales en pruebas in-vitro: El primer paso para la evaluación de la biocompatibilidad de las poliimididas 2610 y 2611, son los ensayos in-vitro, siendo favorables en reproducibilidad y predicción, por lo que en primera estancia se llevaran a cabo mediciones para evaluar la bioadhesión de fibroblastos, si el biomaterial genera adherencia celular, nos indicara una clara atracción celular demostrando una ausencia de toxicidad y por lo tanto una alta biocompatibilidad, ver fig. 5.6.

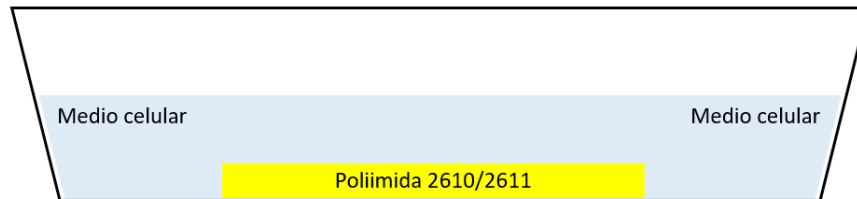


Figura 5.6. Representación gráfico de la caracterización y validación de biocompatibilidad de las poliimididas 2610 y 2611 en pruebas in-vitro.

Dado que el titanio es un metal con características inertes químicamente o bien es considerado un metal noble, el cual puede estar en pequeñas cantidades en contacto con medios biológicos, sin causar algún tipo de daño o reacción que pudiera repercutir en el metabolismo celular, puede de ser utilizado en aplicaciones de dispositivos médicos [2-3]. Sin embargo, el aluminio no ofrece este tipo de características, pero por otro parte, sus características eléctricas lo hacen un excelente material estructural eléctrico en el diseño electrónico del CEF. Es importante mencionar, que de acuerdo con el diseño del módulo CEF, el titanio será el único metal que estará en contacto con el medio biológico (fluido lagrimal de hidratación del ojo y córnea) y el aluminio permanecerá aislado/encapsulado por las capas de poliimida estructurales, ver fig. 5.7.

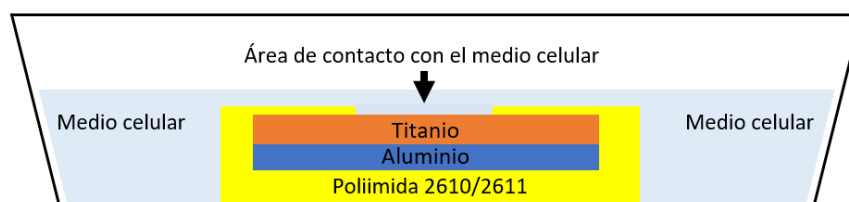


Figura 5.7. Representación gráfica de caracterización y validación del encapsulado de metales estructurales por las poliimididas 2610 y 2611 en pruebas in-vitro.

Entonces estas estructuras permitirán obtener los datos necesarios para la validación de la biocompatibilidad de los materiales, a partir de estudios, tales como: el análisis de cambios

morfológicos celulares, el análisis de daño celular, el análisis de respuestas favorables de proliferación celular o negativas como la apoptosis. Para estas pruebas de caracterización se diseñaron y fabricaron estructuras de pruebas, para ser utilizadas en placas de cultivo celular de 96 pozos y placa Petri, ver figura 5.8. Las características de dimensiones de las estructuras de prueba para cultivo celular se especifican en el apéndice B.

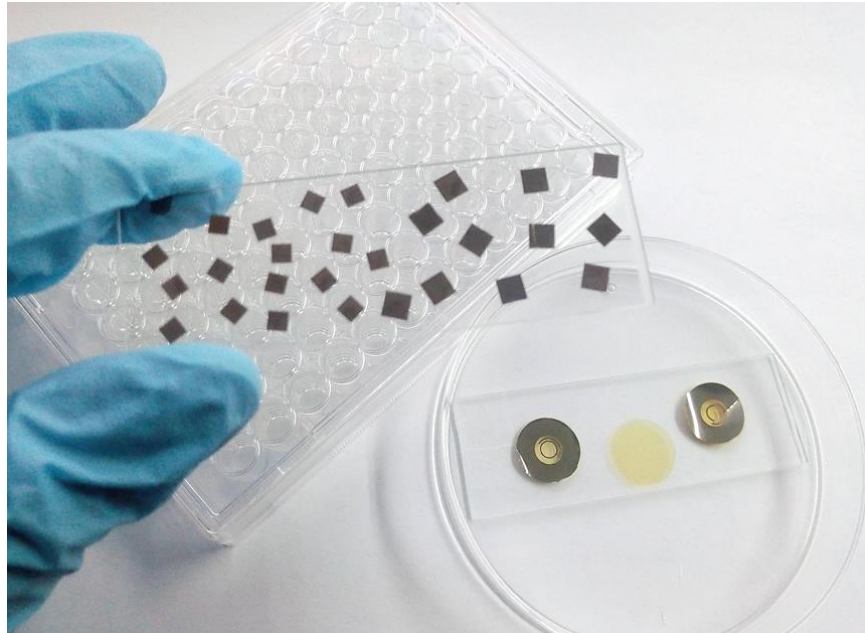


Figura 5.8. Placa de cultivo celular de 96 pozos, placa Petri y estructuras de prueba.

Evaluación de la aplicación de EEC en modelo animal: Si los datos obtenidos de las pruebas de biocompatibilidad de materiales a nivel in-vitro son favorables, se podrá continuar con el segundo paso de caracterización en pruebas in-vivo, el cual consiste en utilizar el módulo CEF¹, el cual está diseñado con las dimensiones adecuadas para la aplicación de EEC en ojo de rata (ver fig. 3.3). Esta etapa de caracterización será realizada bajo la supervisión de médicos oftalmólogos e investigadores de la APEC, con los cuales se realizaran los correspondientes protocolos médicos de la aplicación de estímulos eléctricos en ojo de rata, para poder llevar a cabo los estudios histológicos correspondientes de evaluación de modelo de daño, con la finalidad de sustentar la aplicación de este tipo de terapias en el tratamiento de problemas de baja agudeza visual, además de validar el correcto funcionamiento del sistema inalámbrico desarrollado para la estimulación eléctrica de córnea en humanos.

5.3 CONCLUSIONES

Se presenta un biodispositivo que durante el desarrollo de este trabajo de tesis, es nombrado como conjunto estimulador flexible (CEF), que forma parte de un sistema inalámbrico de estimulación eléctrica de córnea (ECC). Tomando en consideración, el propósito de desarrollar un prototipo que sea utilizado en la aplicación de pruebas experimentales de EEC en ojo de rata (CEF1), que permita a futuro realizar los estudios correspondientes en modelo animal, para sustentar y validar: (a) el desarrollo y el correcto funcionamiento del dispositivo y (b) el uso de este tipo de terapias que tienen la finalidad de tratar y reducir la baja agudeza visual en la práctica clínica aplicada a humanos. Por lo que, además se desarrolló un segundo prototipo que es adaptable a las dimensiones de una córnea de ojo de humano (CEF2).

El sistema completo de EEC presentado, está conformado por dos módulos pasivos RLC: el anteriormente mencionado CEF y un módulo transmisor (MT). El sistema inalámbrico está basado en el diseño y cálculo de dos inductores circulares planos, donde se consideraron las propiedades de alineamiento electromagnético, las normas ISO 14117 y la distribución de bandas de frecuencia ISM. Donde se resalta el diseño de un inductor circular plano multinivel, que de acuerdo con los resultados obtenidos del cálculo, simulación y caracterización eléctrica, permitió obtener altos valores de inductancia y de factor de calidad. Estas características eléctricas son de gran importancia en inductores que requieren ser de dimensiones reducidas, permitiendo garantizar el uso de este tipo de inductores en aplicaciones de transferencia de potencia inductiva, en otros tipos de dispositivos médicos.

Para la fabricación del CEF, se caracterizó un proceso basado en técnicas de fabricación de micromaquinado superficial de circuitos integrados y MEMS, definido sobre un sustrato y encapsulado con características mecanizadas flexibles químicamente biocompatibles, además de definir dos niveles metálicos: una capa bimetálica de Al/Ti y una segunda capa metálica de Al, que de acuerdo con los resultados obtenidos de conductividad entre los dos niveles metálicos, se obtuvo un proceso de fabricación eficaz, seguro y reproducible.

Por lo que anteriormente mencionado, se obtuvieron dos dispositivos de estimulación eléctrica de córnea de dimensiones adaptables a cornea de ojo de rata y de ojo humano,

funcionales, biocompatibles, mecánicamente estables, de bajo costo y reproducibles tanto en el proceso de fabricación como en el funcionamiento.

5.4 REFERENCIAS

- [1] A. Escudero Castellanos, «Evaluación de la biocompatibilidad in vitro de materiales poliméricos para la regeneración de tejido cutáneo», ago. 2016.
- [2] P. Kovacs y J. A. Davidson, «Chemical and Electrochemical Aspects of the Biocompatibility of Titanium and its Alloys», *Medical Applications of Titanium and Its Alloys: The Material and Biological Issues*, ene. 1996.
- [3] A. T. Sidambe, «Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants—A Review», *Materials (Basel)*, vol. 7, n.º 12, pp. 8168-8188, dic. 2014.

APÉNDICE A

EL proceso completo de fabricación del módulo CEF, desarrollado a partir de técnicas de micromaquinado superficial de microelectrónica y MEMS, para el cual se utilizaron obleas de Si de 4", se lleva a cabo a partir de la siguiente secuencia de pasos

1. Limpieza general de las obleas.

El objetivo de la limpieza de obleas es la de remover partículas e impurezas químicas de la superficie del material sin dañarlo o alterarlo.

Desengrasado:

- Introducir las obleas en TCE en vibrador ultrasónico.
- Tiempo = 10 minutos.
- Introducir las obleas en Acetona en vibrador ultrasónico.
- Tiempo = 10 minutos.
- Enjuagar tres veces con Agua DI.

Nota: El Tricloroetileno (TCE) es usado para remover contaminantes moleculares naturales y sintéticos tales como ceras, resinas, aceites y grasas; la Acetona la utilizamos para remover la película que queda después de la limpieza con TCE y en general para remover todas las grasas orgánicas.

2. Depósito de Poliimida 2611 (Material estructural).

Para obtener un espesor de $\sim 17\mu\text{m}$, se realizaron 2 depósitos de manera secuencial con las siguientes condiciones:

Características del primer depósito de poliimida 2611:

- 3 minutos de relajación
- 8 segundos a 250 rpm en spinner
- 30 segundos a 2000 rpm en spinner
- 8 segundos a 250 rpm en spinner
- 90 segundos en parrilla a 90°C

- 90 segundos en parrilla a 150 °C

Curado térmico de Poliimida 2611 (ver fig. 4.3).

Antes del segundo depósito de la película de poliimida 2611, es necesario erosionar la superficie de la primera película para asegurar la adherencia de la siguiente capa.

Condiciones de erosión de primera película de poliimida 2611.

- Tiempo = 30 segundos
- Presión O₂ = 400 mTorr
- Potencia = 300 Watts

Segundo depósito de poliimida 2611.

- Mismas condiciones del primer depósito

Curado térmico de Poliimida 2611 (ver fig. 4.3)

3. Erosión de Poliimida 2611 en μ RIE (Promotor de adherencia de la siguiente película metálica).

Condiciones:

- Tiempo=30 segundos
- Presión O₂=400mTorr
- Potencia=300Watts

4. Primer depósito de metal estructural (Capa bimetálica Ti/Al).

Depósito de Al:

- Depositar Al, espesor= 1 μ m.
- Velocidad de depósito = 4 - 6 Å/seg.

Depósito de Ti:

- Depositar Ti, espesor = 5000 Å.
- Velocidad de depósito = 4 - 6 Å/seg.

5. Litografía 1 (Mascarilla 1).

Aplicar resina negativa (AZ 2020):

- Tiempo= 30 segundos
- Velocidad de giro = 4000 rpm

Precocido de la resina:

- Temperatura = 110°C
- Tiempo = 1 minuto

Exposición a luz UV:

- Tiempo= 15 segundos

Revelado (MIF AZ-326):

- Tiempo = 2.10 minutos (verificar en microscopio)
- Enjuagara 3 veces en Agua DI

6. Grabado de metales Ti/Al.

Introducir las obleas 40 segundos en una solución acuosa a base de ácido fluorhídrico, ácido nítrico y agua, con una relación [1:1:20].

7. Remover resina con acetona

- Tiempo = 20 minutos en vibrador ultrasónico.

8. Depósito de Poliimida 2610 (material aislante y dieléctrico)

Depósito de poliimida 2610 espesor ~2 μ m

- 15 segundos de relajación-
- 20 segundos a 250 rpm en spinner
- 30segundos a 5000 rpm en spinner
- 20 segundos a 250 en spinner
- 90 segundos en parrilla a 90°C
- 90 segundos en parrilla a 150 °C

Curado térmico de poliimida 2610 (ver fig. 4.3)

9. Depósito de Aluminio (Material sacrificio/enmascarante)

- Espesor= 1000 Å.
- Velocidad de depósito =8.5 – 11 Å/seg.

10. Litografía (Mascarilla 2)

Mismas condiciones del paso 5 para la litografía 1.

11. Grabado de aluminio

El aluminio es un material fácil de grabar, los reactivos típicos para grabar el aluminio contienen mezclas de ácido nítrico (HN3), ácido fosfórico (CH3PO4) y opcionalmente ácido acético (CH3COOH). La proporción de concentración se muestra en la siguiente tabla.

Solución	Concentración
Ácido fosfórico	25
Ácido acético glacial	8
Ácido nítrico	1

La velocidad de grabado depende en gran medida de la temperatura, la tasa aproximada es de 1000 Å/min a 38 °C.

12. Remover resina con acetona

- Tiempo = 20 minutos en vibrador ultrasónico

13. Grabado de poliimida 2610 en μ RIE ~2 μ m

Condiciones:

- Tiempo = 16 minutos
- Presión O₂ = 400 mTorr
- Potencia = 300 watts

14. Grabado de aluminio en solución Al- etch

Condiciones:

- Mismas condiciones del paso 11

15. Segundo depósito de metal estructural (Capa metálica Al)

Depósito de Al:

- Depositar Al, espesor = 2 μm .
- Velocidad de depósito = 4 – 6 $\text{Å}/\text{seg}$.

16. Litografía: Segundo nivel de bobina (mascarilla 3)

Mismas condiciones del paso 5 para la litografía 1.

17. Grabado de Al en solución Al-etch

Condiciones:

- Mismas condiciones que en el paso 11

18. Remover Resina con acetona

- Tiempo = 20 minutos en vibrador ultrasónico.

20. Depósito de poliimida 2610 (Material encapsulante)

Depósito de poliimida 2610, espesor $\sim 1.5 \mu\text{m}$

- 15 segundos de relajación
- 16 segundos a 250 rpm en spinner
- 30 segundos a 4000 rpm en spinner
- 16 segundos a 250 rpm en spinner
- 90 segundos en parrilla a 90°C
- 90 segundos en parrilla a 150 °C

Curado térmico de Poliimida 2610 (ver fig. 4.3)

21. Depósito de Aluminio (Material enmascarante)

- Espesor= 1000 Å .
- Velocidad de depósito =8.5 – 11 $\text{Å}/\text{seg}$.

22. Litografía 4 (mascarilla 4)

Mismas condiciones del paso 5 para la litografía 1.

23. grabado de aluminio

Condiciones:

- Mismas condiciones que en el paso 11

24. Remover Resina con acetona

Condiciones:

- Tiempo = 20 minutos en vibrador ultrasónico.

25. Grabado de poliimida en μ RIE $\sim 21.7 \mu\text{m}$

Condiciones:

- Tiempo = 180 *minutos*
- Presión O₂ = 400 mTorr
- Potencia = 300 Watts

26. Grabar Al en solución Al-etch

Condiciones: Mismas condiciones del paso 11.

27. Liberación de las estructuras.

Condiciones:

- Sumergir estructuras en Agua DI.

APÉNDICE B

Como parte de las pruebas in-vitro a desarrollar para la validación de biocompatibilidad de materiales utilizados en la fabricación del CEF, se diseñaron estructuras que permitan llevar a cabo un mayor número cepas en cultivos celulares, en placas de cultivo celular de 96 pozos, las dimensiones de estas estructuras se muestran en la fig. B1, con un diámetro externo de 3 mm x 3 mm, formado por material estructura/encapsulante de poliimida 2610/2611 y un área interna de 1.5 mm x 1.5 mm ó 2 mm x 2 mm, que puede ser de uno de los metales estructurales (aluminio o titanio).

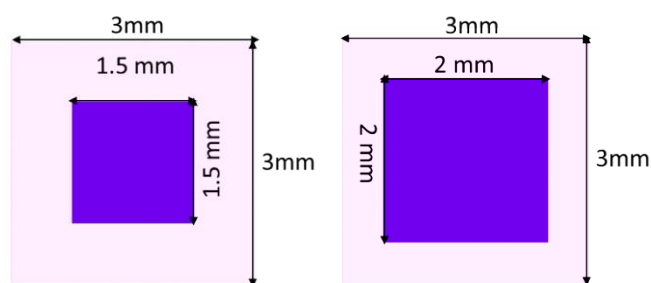


Figura B1. Dimensiones de estructuras de prueba para placas de cultivo celular de 96 pozos.

De igual forma se desarrolló el diseño de un prototipo de CEF³, para llevar a cabo pruebas de cultivo celular en placas Petri, el área de diseño de esta estructura, tiene un diámetro de 14 mm, donde se integra el diseño del inductor multinivel y del capacitor. Además de un arreglo de microelectrodos expuestos al medio biológico

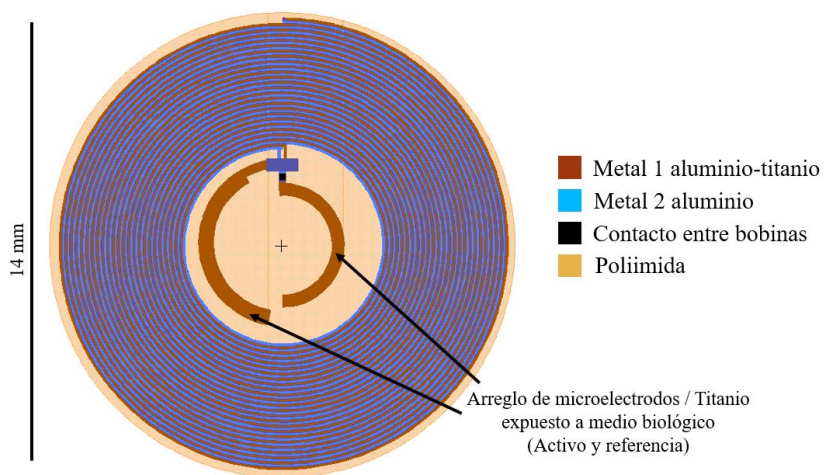


Figura B2. Estructura de prueba para pruebas in-vitro en placa Petri (patrón geométrico de diseño de CEF³).