

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Campus Monterrey

Escuela de Ingeniería y Ciencias



Diseño e instrumentación de un sistema de medición de radiación en una
plataforma microfluídica productora de radiofármacos PET

Tesis presentada por

Diego Andrés Escalante Pineda

sometida a la

Escuela de Ingeniería y Ciencias

como un requisito parcial para obtener el grado académico de

Maestro en Ciencias

en

Sistemas Electrónicos

Monterrey, Nuevo León

Mayo, 2018

INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS
SUPERIORES DE MONTERREY
CAMPUS MONTERREY

ESCUELA DE INGENIERÍA Y CIENCIAS

Los miembros del comité aquí citados certificamos que hemos leído la tesis presentada por **Diego Andrés Escalante Pineda** y consideramos que es adecuada en alcance y calidad como un requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias con Especialidad en Ingeniería Electrónica.

Comité de Tesis:



Dr. Antonio Luque Estepa
Co-Asesor
Universidad de Sevilla



Dr. Sergio Camacho León
Co-Asesor
Tecnológico de Monterrey



Dr. José Ascensión Hernández Hernández
Sinodal
Tecnológico de Monterrey



Dr. Alfonso Ávila Ortega
Sinodal
Tecnológico de Monterrey



Dr. Rubén Morales Menéndez
Decano de Estudios de Posgrado

Monterrey, N.L.

Mayo, 2018

Declaración de autoría

Yo, Diego Andrés Escalante Pineda, declaro que esta tesis titulada, "Diseño e instrumentación de un sistema de medición de radiación en una plataforma microfluídica productora de radiofármacos PET", y el trabajo que se presenta en ella es de mi autoría. Adicionalmente, confirmo que:

- Realice este trabajo en su totalidad durante mi candidatura al grado de maestría en esta universidad.
- He dado crédito a cualquier parte de esta tesis que haya sido previamente sometida para obtener un grado académico o cualquier otro tipo de titulación en esta o cualquier otra universidad.
- He dado crédito a cualquier trabajo previamente publicado que se haya consultado en esta tesis.
- He citado el trabajo consultado de otros autores, y la fuente de donde los obtuve.
- He dado crédito a todas las fuentes de ayuda utilizadas.
- He dado crédito a las contribuciones de mis coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.
- Esta tesis es enteramente mía, con excepción de las citas indicadas.

Diego A. Escalante P.
Diego Andrés Escalante Pineda

Monterrey Nuevo León, 15 de mayo de 2018

Dedicatoria

A Dios por encima de todas las cosas. Él ha sido pieza clave en todo este proceso desde que puse un pie en Monterrey, dado que me ha dado salud, sabiduría, empeño y paciencia en todo este proceso.

A la mujer que me ha apoyado en toda mi vida dándome siempre fuerzas para salir adelante. Nunca me dejó caer por más duras que fueran las pruebas y siempre está ahí para cuando más lo he necesitado. Por ella estoy en Monterrey, estuve en Sevilla y próximamente quien sabe donde esté, pero lo que sí sé es que contaré con el apoyo de ella. No sé cómo haré para agradecerle por tanto, y sé que dedicarle esta tesis o un título es poco para lo tanto que ha hecho por mí. GRACIAS POR TANTO, MAMÁ. No sabe cuánto la amo, mita.

A mi abuelo que siempre ha estado ahí junto a mi mamá y me ha enseñado muchas cosas de las que sé ahora. Él me hizo conocer ese sentimiento de felicidad a plenitud cada vez que llego a Colombia y veo su rostro. Nunca deje de ser como es nonito. No saben cuánto los extraño.

Agradecimientos

Al Doctor Sergio Camacho-León, el cual gracias a sus enseñanzas, paciencia, buena compañía y sabiduría pude sacar adelante este proyecto del cual estoy muy orgulloso. Sin su ayuda, no hubiese tenido la oportunidad de ir a la maravillosa ciudad de Sevilla. En realidad muchas gracias por tanto.

Al Doctor Antonio Luque Estepa, por recibirme en Sevilla; por su paciencia, enseñanzas y comprensión. En Sevilla aprendí tanto y me sentí tan bien recibido que, sin dudarlo, quiero regresar. Gracias a su apoyo, mi estancia allá fue, hasta el momento, la mejor experiencia que he tenido en mi vida. Muchas gracias por tanto.

A Blas Salvador, al Grupo de Microsistemas y al Centro Nacional de Aceleradores de la Universidad de Sevilla, por todas las enseñanzas que me inculcaron, por la paciencia y sobre todo, por las experiencias tan geniales que aprendí en mi estancia en tan excelente institución y, sobre todo, en tan bella ciudad y país. Infinitas gracias.

Al grupo de IoT del Tecnológico de Monterrey. Lo que he aprendido con ellos “mola un montón” y entre todos nos enseñamos algo nuevo siempre. Gracias.

Nuevamente a mi madre, Marta, dado que sin su apoyo y soporte, y, sobre todo, empuje para que saliera de Cúcuta sin importarme nada, fueron claves para que tomara la decisión de estudiar una maestría en México. Esta decisión, que tomé hace 2 años, ha sido una de las mejores que he tomado en mi vida. Gracias nuevamente mamá.

A Jenny Von Westphalen Medina. La que lo sabe todo, la que me resuelve todos mis problemas, la que, cuando estaba a punto de desertar, no dejó de confiar ni un solo segundo en mí, la que hizo posible que estudiara en el Tecnológico de Monterrey y la que tiene más de 9000 correos en su bandeja de entrada. Gracias por tanto Jenny, sin ti, las cosas por aquí no serían las mismas y siempre tendría problemas.

A Ana Maldonado simplemente por tanto. Sin vos mi vida en Monterrey no sería la misma. Gracias a vos y a tus padres por tanto. Los aprecio mucho y espero que todas tus metas se cumplan, sea donde sea. Sabes que las palabras son pocas para tanto. Gracias por tanto Anita, os quiero.

A todas las personas que he conocido en el camino, en Colombia, en México o en España. Un abrazo fuerte para todos estén donde estén.

Al Tecnológico de Monterrey por apoyarme para que pudiese estudiar esta maestría que culmina con la escritura de este documento. El nivel de esta institución es de otro mundo, sin embargo, he aprendido como nunca. Once Tec, Always Tec.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, de México, por su soporte en la obtención de una beca para la manutención y beca de movilidad para hacer realidad mi estancia en Sevilla.

Gracias por tanto. COLOMBIA, MÉXICO y ESPAÑA.

Diseño e instrumentación de un sistema de medición de radiación en una plataforma microfluídica productora de radiofármacos PET.

por

Diego Andrés Escalante Pineda

Resumen

Los radiofármacos PET han sido utilizados por la medicina nuclear como base de investigación para posibles tratamientos y/o diagnóstico de enfermedades en las ramas de la neurología, oncología y cardiología. Estos fármacos son obtenidos, generalmente, en centros especializados mediante el concepto de “una talla que se ajuste a todo”. No obstante, la dosis en demanda ha tomado relevancia en los últimos años debido a que su uso representa una atención personalizada para los pacientes, basándose en el diagnóstico PET. Con el fin de obtener estas dosis en demanda, y dado el crecimiento de los sistemas microfluídicos en pro del aprovechamiento de sus cualidades, se han realizado plataformas microfluídicas de PDMS para la producción de radiofármacos PET, dada la capacidad de este material de ser de bajo coste, desechable y de poseer un alto rendimiento en el proceso de obtención [1]. Sin embargo, una vez obtenida esta dosis, se requiere que el radiofármaco generado cumpla con los criterios de calidad exigidos por las entidades de salud. Por ello, en la presente tesis se demuestra el uso de fotomultiplicadores de silicio, SiPM, como alternativa para la realización de un control de calidad radiactivo on-chip con el fin de medir la actividad en reposo presente en una plataforma microfluídica productora de radiofármacos PET. Asimismo, se focaliza la detección de actividad a un área reducida de 275.6mm^2 en sectores de 16mm^2 , enfocándose en la cámara de reacción, los canales microfluídicos que desembocan en esta, y los cartuchos de preconcentración y purificación, dado que un exceso de actividad o ausencia de la misma puede significar una falencia en el proceso de obtención. De la misma forma, se realiza un diseño de acople para el sensor indicado, instrumentando su salida, con el fin de que esta pueda ser adquirida y procesada mediante el uso de un sistema embebido. Los resultados demostraron que los SiPM son capaces de focalizar la detección y la medición de radiación en áreas reducidas, distinguiendo si la actividad se concentra en los canales microfluídicos o en la cámara de reacción. A su vez, el sistema implementado se presenta como un control de calidad radiactivo on-chip alternativo para la adecuación y medida del tiempo de semivida ($t_{1/2}$) y pureza radionúclida en la producción de radiofármacos PET cuando se es utilizada una plataforma microfluídica para tal fin.

Design and instrumentation of a radiation measurement system for a microfluidic platform producing PET radiopharmaceuticals

by

Diego Andrés Escalante Pineda

Abstract

PET radiopharmaceuticals have been employed in the nuclear medicine as a means for the research and development for treatments and/or diagnosis of diseases mainly in the fields neurology, oncology and cardiology. These pharmaceuticals are mainly obtaining in specialized centers under the concept of “one size fits all”. Nevertheless, the dose-on-demand has taken relevance in the last years since its use conveys a personalized attention for its users based on PET diagnosis. To obtain the dose-on-demand and given the growth of microfluidic systems, microfluidic PDMS platforms has been developed for the production of PET radiopharmaceuticals due its capabilities, among which stand out its low-cost production, its skill to be disposable and high performance in the obtaining process [1]. Once that dose is obtained, it is required that the radiopharmaceutical generated meets the quality control criteria required by health entities. Therefore, the present thesis, the use of silicon photomultipliers (SiPM) was employed as an alternative method for the achievement of a radioactive quality control on-chip to measure the resting activity present in a microfluidic platform that produces the PET radiopharmaceutical. Likewise, the detection of activity is focused on a small area of $275.6mm^2$ in sections of $16mm^2$, that concentrate in: the reaction chamber; the microfluidics channels that flows into it; and the preconcentration and purification cartridge. This is because an excess or absence of activity can mean a failure in the obtain process. In the same way, a coupling design for the selected sensor is made, instrumenting its output, allowing its acquisition, and being processed by an embedded system. The results showed that the SiPM can focus the detection and measurement of radiation in small areas, distinguishing if the activity is concentrated in the microfluidic channels or in the reaction chamber. In turn, the implemented system is presented as an alternative to doing a radioactive quality control on-chip for de adequacy and measure of the half-time time ($t_{1/2}$) and the radionuclide purity in the production of PET radiopharmaceuticals when a microfluidic platform is employed for that purpose.

Lista de Figuras

Figura 1. Producción de radiotrazadores PET para la toma de imágenes.....	1
Figura 2. Diagrama de bloques general para el sistema de instrumentación.....	8
Figura 3. Tipos de desintegraciones.....	10
Figura 4. Desintegración beta y aniquilación positron-electron para generar dos rayos gamma de 511KeV.....	11
Figura 5. Efecto Compton.....	13
Figura 6. Interacción de la radiación Ionizante con tubos Geiger-Müller.....	14
Figura 7. Funcionamiento de un tubo fotomultiplicador.....	15
Figura 8. Determinación del tiempo de semivida para el 18F.....	24
Figura 9. Folio de PCB doble capa.....	25
Figura 10. Materiales para utilizar en el diseño del PCB FR-4.....	26
Figura 11. Proceso de fabricación para el PCB FR-4.....	26
Figura 12. Máscara diseñada en L-Edit para el PCB.....	27
Figura 13. Fotolito diseñado para el PCB.....	28
Figura 14. Proceso de exposición de un PCB o SU-8.....	29
Figura 15. PCB realizado mediante la técnica de exposición UV.....	29
Figura 16. Fotolitos para el SU-8.....	30
Figura 17. Spincoater utilizado, SMA SPINNER 6000.....	31
Figura 18. Proceso de deposición del SU-8 sobre el sustrato de FR-4.....	32
Figura 19. Deposición del SU-8 sobre el sustrato de FR-4.....	32
Figura 20. Molde diseñado para la deposición del PDMS.....	33
Figura 21. Molde para PDMS.....	34
Figura 22. Inyección del PDMS al molde hecho en PLA.....	35
Figura 23. Soporte de vidrio para el PDMS 20:1 el cual es depositado en un acetato.....	35
Figura 24. Replica de PDMS sobre la base de vidrio.....	36
Figura 25. Réplica final de PDMS lista para la producción de radiofármacos PET.....	36
Figura 26. Exploración de las dimensiones críticas que puede ocupar el sensor.....	37
Figura 27. PDE vs longitud de onda para un sensor MicroFC-30035.....	39
Figura 28. Análisis de las zonas críticas donde se es preciso medir la concentración radiactiva.....	40
Figura 29. ArrayC-30035-16p de SensL.....	40
Figura 30. Matriz de SiPM 4x4 acoplada al sistema microfluídico.....	41
Figura 31. Salida estándar y rápida del sensor SensL.....	42
Figura 32. Tiempo de recarga de las microceldas en comparación.....	43
Figura 33. Pastilla compuesta por el radioisótopo Na-22 con tiempo de semivida de 2.6 años... ..	44
Figura 34. Chip de PDMS utilizado para la detección de radiación en reposo.....	45
Figura 35. Salidas disponibles para el sensor ArrayC-30035-16p-PCB.....	48
Figura 36. Diferentes formas de polarización del SiPM.....	49
Figura 37. Filtro genérico para el voltaje de polarización, Vbias.....	49

Figura 38. Filtro implementado en el sistema diseñado.	50
Figura 39. Escáner PET.	50
Figura 40. Interacción del fotón gamma con el centellador y uso de la lógica Anger.....	51
Figura 41. Adecuación del multiplexor 74HC4067 de Nexperia.	52
Figura 42. Salidas del sensor cuando el voltaje de alimentación es positivo.	54
Figura 43. Acoplamiento DC para un SiPM.	54
Figura 44. Acoplamiento AC para un SiPM.	55
Figura 45. Respuesta en frecuencia de la ganancia para el OPA656.....	55
Figura 46. Instrumentación realizada para la conversión de corriente a voltaje.....	56
Figura 47. Instrumentación realizada para el TIA OPA656.	56
Figura 48. Filtros capacitivos para fuentes de voltaje.....	57
Figura 49. Determinación del límite inferior de los pulsos de salida del TIA.....	58
Figura 50. Uso de la segunda etapa del discriminador realizado con un amplificador OPA2354	59
Figura 51. Acople del amplificador Riel-a-Riel.	60
Figura 52. Circuito implementado para el discriminador/comparador Riel-a-Riel OPA2354	61
Figura 53. Prueba del amplificador Riel-a-Riel para una señal obtenida por el sensor a través de un LED.....	61
Figura 54. Resultados dados en el puerto serie para un píxel sometiéndolo a una señal PMW ...	64
Figura 55. Uso de la pantalla OLED para la representación visual de los datos.	65
Figura 56. Escaneo BLE usando nRF Connect.....	66
Figura 57. App creada mediante MIT App Inventor para la captura de un único dato.	66
Figura 58. Prueba 1, vial sobre el sensor 15 en donde el vial posee 18-F.	67
Figura 59. Montaje experimental realizado en Protoboard.....	68
Figura 60. Esquina superior derecha. Vial ubicado sobre el píxel 12.....	69
Figura 61. Esquina inferior izquierda. Vial ubicado sobre el píxel 3.	69
Figura 62. Esquina inferior derecha. Vial ubicado sobre el píxel 0.....	69
Figura 63. Ubicación de los píxeles en la matriz para la prueba 2.	70
Figura 64. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 0 a 5.....	71
Figura 65. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 6 a 11.....	72
Figura 66. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 12 a 15.....	73
Figura 67. Montaje experimental para la prueba 3	74
Figura 68. Montaje experimental para la prueba en PDMS.....	75
Figura 69. Prueba con la cámara de reacción separada a ~2mm del sensor.	76
Figura 70. Prueba con la cámara de reacción alejada a ~8.5mm del sensor.	77
Figura 71. Posible montaje experimenta para pruebas en movimiento.	79
Figura 72. Sistema micro-HPLC propuesto para la determinación de la pureza radionúclida.....	81
Figura 73. Trabajos futuros en control de calidad Reactor-on-chip.	82

Lista de Tablas

Tabla 1. Revisión de la literatura para la detección de radiación en plataformas microfluídicas. 17

Tabla 2. Cuentas por segundo medidas por el pixel 15 cuando se mueve el vial sobre el mismo y los píxeles en las esquinas..... 70

Contenido

Resumen	v
Abstract	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Tablas	ix
Capítulo 1: Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema y contexto	3
1.2. Objetivos	5
1.2.1. Objetivo General.....	5
1.2.2. Objetivos específicos.....	5
1.3. Justificación.....	5
1.4. Bosquejo de la solución.....	7
1.5. Organización del documento.....	8
Capítulo 2: Marco teórico y revisión del estado del arte	10
2.1. Contextualización teórica.....	10
2.1.1. Emisión de positrones.....	10
2.1.2. Efecto Cherenkov.	12
2.1.3. Efecto Compton o Dispersión Compton.....	12
2.2. Métodos clásicos para la detección de radiación	13
2.2.1. Tubos Geiger-Müller.	13
2.3. Métodos de detección mediante el uso de la electrónica	14
2.3.1. Centelladores.	14
2.3.2. Tubos fotomultiplicadores.....	14
2.3.3. Dispositivos CCD.....	15
2.4. Detección de radiación en microfluídos.....	16
2.4.1. Medición de la concentración radiactiva.	16
2.4.2. Medición de concentración radiactiva en sistemas microfluídicos.	17
2.4.3. Medición del tiempo de vida media (identidad radionúclida).....	23
Capítulo 3: Proceso de fabricación de la plataforma microfluídica	25
3.1. PCB FR-4.....	25
3.1.1. Diseño de la foto máscara o fotolito.....	26
3.1.2. Exposición ultravioleta.	28
3.2. SU-8	29
3.2.1. Creación de las máscaras y deposición del SU-8.	30
3.2.2. Revelado del SU-8.....	32
3.3. PMDS (Polidimetilsiloxano).....	32
Capítulo 4: Metodología	37
4.1. Selección del sensor adecuado	37
4.1.1. Adecuación al Sistema.....	37
4.1.2. Fotomultiplicadores de silicio (SiPM).....	38

4.2. Pruebas aplicadas	43
Capítulo 5: Diseño e instrumentación	46
5.1. Generalidades del arreglo SiPM.....	46
5.2. Análisis de polarización del sensor para la medición	48
5.3. ¿Cómo medir 16 señales de forma simultánea o cuasi simultanea?	50
5.4. Conversión de corriente a voltaje.....	53
5.5. Obtención del umbral mínimo para la detección de picos	57
5.6. ¿Cómo pasar de mV a lógica TTL o CMOS para la detección de picos?.....	58
5.7. Esquema final.....	62
5.8. El sistema embebido.....	62
5.8.1. Arduino.....	62
5.8.2. ESP32.....	64
Capítulo 6: Resultados y discusión.....	67
6.1. Detección de actividad procedente de un vial utilizando un solo pixel	67
6.2. Detección de actividad procedente de un vial utilizando todos los píxeles del arreglo mediante el uso de un multiplexor.....	70
6.3. Detección de actividad en reposo procedente de una plataforma de PDMS.....	74
Capítulo 7: Conclusiones y trabajos futuros	78
7.1. Conclusiones	78
7.2. Trabajos futuros.....	78
7.2.1. Detección de actividad en movimiento mediante procesamiento en paralelo.....	78
7.2.2. Medición del tiempo de semivida del radiofármaco mediante el uso de SiPM.	80
7.2.3. Detección de la pureza radionúclida por medio de micro-HPLC utilizando SiPM....	80
Anexos	83
Anexo A. Esquemáticos adicionales.....	83
Anexo B: Códigos de programación.....	92
Anexo C: Oportunidades de colaboración con la Universidad de Sevilla y el Tecnológico de Monterrey.....	97
Referencias.....	99
Curriculum Vitae	104

Capítulo 1: Introducción

La radioactividad ha sido considerada, a lo largo de la historia, como un arma de doble filo. Vista por primera vez por Henry Becquerel y consolidada por el matrimonio Curie, ha sido uno de los instrumentos más controversiales que se encuentran en uso actualmente en la vida humana, por su poder tanto destructivo como su capacidad de utilizarse en ámbitos tales como la medicina nuclear.

El campo de la medicina nuclear incluye dos técnicas de imágenes médicas muy importantes para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades [2]: PET (Positron Emission Tomography) y SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) [3]. Ambos métodos se basan en la inyección de un radioisótopo marcado, llamado radio trazador o radiofármaco, dentro de un paciente [2]. El radiotrazador, con ayuda de una molécula activa, tiene como objetivo ubicarse en las áreas afectadas por la evolución de enfermedades en donde, posteriormente, será detectado por medio de un tomógrafo para un subsiguiente análisis PET.

No obstante, la gran mayoría de procesos en los cuales se llevan a cabo la producción de radiofármacos se ve muy limitada. Esto es debido a que, dichos radiotrazadores, son generados en instalaciones de radioactividad alta (por el uso de ciclotrones para su producción) [4]. Posterior a ello, son transportados al centro de toma de imágenes PET. Sin embargo, y aunque este proceso se lleve realizando durante varias décadas, se concierne al modelo de “una talla que se ajuste a todos” (“one-size-fits-all”) lo cual no es óptimo para el paciente.

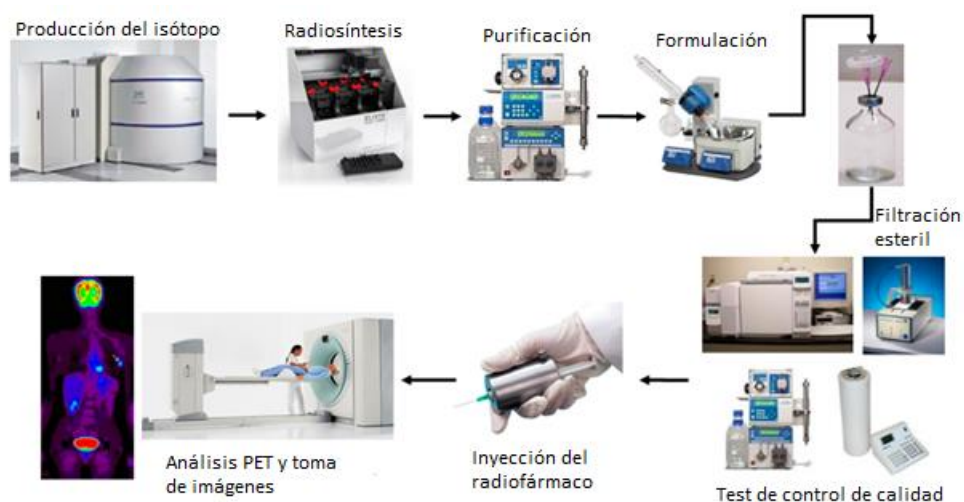


Figura 1. Producción de radiotrazadores PET para la toma de imágenes. Adaptado de [5].

Por ello, en los últimos años, ha tomado relevancia el concepto de dosis en demanda (dose-on-demand), lo que conlleva a realizar las porciones del radiofármaco requerido a los pacientes cada que se requiera realizar un diagnóstico.

Existen varios modelos de obtención, procesos de fabricación e instrumentos de elaboración, los cuales son capaces de generar dosis en demanda del radiofármaco [^{18}F]FDG (el más utilizado para diagnósticos PET). Sin embargo, y con el fin de realizar procesos más sencillos, a menor

escala, que demanden menos consumibles, y que cumplan con los parámetros establecidos para su producción, la microfluídica se convierte en una ventana de opciones para la producción de radiofármacos, tal como se detalla en [6], [7]. Igualmente, y debido a que luego de la obtención del radiofármaco es preciso realizar un proceso de radioetiquetado (con el fin de obtener el [^{18}F]FDG), disertaciones tales como [1], [8] integran este proceso mediante el uso de un dispositivo microfluídico de PDMS (polydimethylsiloxano), obteniendo resultados favorables en las tasas de retención y elusión de dicho radiofármaco.

Sin embargo, y aunque se hayan miniaturizado tanto los procesos de reacción química como radioetiquetado, otros aspectos han sido puestos en segundo plano en dicha miniaturización, entre ellos el control de calidad correspondiente que se debe realizar al radiofármaco PET cuando se utiliza dispositivos microfluídicos en su elaboración.

Los controles de calidad para PET se basan dependiendo del tipo de radiofármaco y su vida media promedio. Tal como se es mencionado en [9], el control de calidad para un radiofármaco consiste en 8 etapas, en las cuales se evalúa la apariencia de radiofármaco, la pureza del mismo, sus componentes, entre otros semblantes. Estos se pueden dividir en controles de calidad farmacéuticos (los que evalúan la calidad del fármaco), y radiactivos (los que evalúan la calidad del isótopo). El enfoque de esta tesis recae en estos últimos debido a que se pueden representar en variables que se consiguen medir de manera electrónica fundamentándose en principios físicos y químicos.

A manera de ejemplo, en [2], [10], [11], para el [^{18}F]FDG, los controles de calidad se basan en 3 factores: 1). La actividad, la cual es medida en becquerel Bq o Curios Ci. 2) El tiempo de vida media o semivida $t_{1/2}$ y 3) La pureza radionúclida.

Para la medición de la actividad, corrientemente, se es utilizado un calibrador de dosis o activímetro, el cual, mide la actividad radioactiva del isótopo generado [9]. Asimismo, de la medición de la actividad en un tiempo inicial t_0 y en un tiempo t , se obtiene la vida media del radiofármaco [12]. A su vez, la pureza radionúclida se suele medir utilizando alguno de los métodos de radio-cromatografía como lo son el radio-TLC (cromatografía de capa fina, del inglés Thin Layer Chromatography) o radio-HPLC (Cromatografía de alto rendimiento líquido, del inglés High-Performance Liquid Chromatography).

Sin embargo, y fructificando la miniaturización de los dispositivos fabricados en silicio, diversos estudios [2], [5], [13] han abierto oportunidades de integración a estos módulos para la obtención de relaciones que permitan establecer una analogía entre las cuentas por segundos (unidad de medida definida para el cálculo de la radiación ionizante [14]) y la radioactividad generada por los radiofármacos cuando se es utilizado un sistema microfluídico para su obtención.

Entre estos métodos se encuentran los fotomultiplicadores de silicio o SiPM (por sus siglas en inglés), los cuales, por medio de una fuerte polarización en inversa y sus propiedades de detectar luz de baja intensidad, son capaces de generar un efecto de avalancha Geiger cuando se detecta un fotón, generando así una fotocorriente. Asimismo, se genera una fotocorriente de mayor magnitud cuando una mayor cantidad de fotones impacta sobre los SiPM. Estos dispositivos son utilizados para detectar radiación basados en el efecto Cherenkov (generalmente fotones pertenecientes a la

luz azul), el efecto Compton, la desintegración beta y la interacción entre positrones y el silicio, lo que los hace versátiles para la evaluación de radioactividad a pequeña escala, dado su tamaño reducido, su tiempo de respuesta, entre otros factores que incorporan las ventajas de ser un dispositivo de estado sólido.

Es por ello por lo que, en este documento, utilizando una matriz SiPM sobre un canal microfluídico para el radioetiquetado y producción del radiofármaco [^{18}F]FDG, se presenta un proyecto de instrumentación que permitió establecer los focos de radioactividad, durante el proceso de obtención del radiofármaco en miras a la creación de un control de calidad radiactivo. El sistema implementado consintió conocer los puntos donde la actividad se concentra, lo que permitió determinar la presencia o ausencia de actividad mientras se realiza la producción de radiofármacos PET en plataformas microfluídicas de PDMS. Lo anterior abre un enfoque hacia el desarrollo de un control de calidad radiactivo on-chip, mediante el uso de los SiPM, que permita determinar la actividad en reposo o en movimiento, el tiempo de semivida y la pureza radionúclida de un radiofármaco.

Los resultados de este documento presentan un control de calidad adecuado e idóneo que permitió discernir, entre los píxeles del array de fotomultiplicadores, la concentración de actividad en cada uno de ellos. Por lo cual se concluye en la realización de un sistema de instrumentación adecuado para el trazado de una ruta sobre una plataforma microfluídica para la producción de radiofármacos PET, así como la implementación de un futuro control de calidad a microescala que permita cumplir con los parámetros de aptitud exigidos por la farmacopea europea y las entidades competentes, basados en la medición de la actividad, el tiempo de semivida y la pureza radionúclida con base a las cuentas por segundo obtenidas.

Esta tesis hace parte de un macroproyecto elaborado por la Universidad de Sevilla para la Junta de Andalucía, España, llamado MicroRAD, el cual consiste en la obtención, preconcentración y purificación de radiofármacos PET, en especial del ^{18}F -FDG, entre otros objetivos. Para mayor información sobre este proyecto, se invita al lector a consultar el anexo 3 o el artículo de la referencia [15].

1.1. Planteamiento del problema y contexto

Uno de los objetivos de crear la dosis en demanda, es conocer cuáles son los dispositivos idóneos para la producción de esta. Un área que ha tomado relevancia últimamente para la producción y radioetiquetado de los radiofármacos es el área de la microfluídica. Por ejemplo, en [16], el uso de dispositivos microfluídicos es empleado para realizar las dosis indicadas de insulina Miglyol mediante la técnica de Flow focusing, entre otras aplicaciones.

La Universidad de Sevilla ha desarrollado en [1], [8], un dispositivo microfluídico de PDMS capaz de realizar la síntesis y el radioetiquetado del radiofármaco PET [^{18}F]FDG partiendo de la producción obtenida por un ciclotrón, generando dosis en demanda adecuadas y con los parámetros de concentración correspondientes. Esto se realiza valiéndose de las ventajas de la microfluídica, tales como tiempos de reacción más cortos, uso reducido de componentes, entre otros.

Sin embargo, el proceso de fabricación y radioetiquetado requiere de varios controles de calidad [5], [9]. Noel S. Ha et al., clasifica a los controles de calidad para radiofármacos PET en dos categorías: Los controles farmacéuticos y los controles radiactivos [5]. Los controles farmacéuticos son necesarios para asegurar la identidad molecular, la compatibilidad fisiológica y, además, son requeridos para que no exista contaminación pirogénica, química o particulada en la preparación final; los controles radiactivos, son necesarios para asegurar una dosificación adecuada y, asimismo, garantiza que no existan impurezas radioquímicas y radionúclidas que puedan interferir con la biodistribución en el cuerpo del paciente o con la toma de imágenes.

Asimismo, tal dispositivo requiere contar con los controles de calidad adecuados que permitan determinar la radiación presente en el mismo y, de esta forma, obtener un radiofármaco en dosis en demanda que cumpla con los estándares de calidad establecidos por la OMS y la farmacopea europea.

Como consiguiente, es necesario evaluar diferentes aspectos durante el proceso de fabricación y posterior a este. Entre ellos, se necesita trazar la viabilidad del dispositivo empleado para la producción de este. A su vez, se precisa el conocer si la reacción se está llevando a cabo de forma adecuada, conociendo los niveles de radiación emitidos durante el proceso de radioetiquetado, esbozando la ruta que toma el mismo en el chip. Asimismo, discernir si, una vez se ha generado el radiofármaco, existen restos de radioactividad presentes en el chip microfluídico empleado, entre otros factores que implican la medición de actividad presente en el radiofármaco obtenido.

Por lo anterior, es preciso realizar el diseño electrónico, y su debida instrumentación, de un sistema de medición de radiactividad capaz de mesurar ésta, de forma focalizada, concentrándose en zonas específicas de una plataforma microfluídica diseñada para la obtención de radiofármacos PET.

Conscientes de esta problemática, se plantean las siguientes preguntas que resuelve la investigación descrita en este documento:

- ❖ ¿Por qué es importante el uso de plataformas microfluídicas para la producción de radiofármacos PET?
- ❖ ¿Por qué es importante registrar la radiación del [18F]-FDG de forma focalizada (en un área de 275.6mm^2 en secciones de 16mm^2) al interior de una plataforma microfluídica de PDMS para la producción de radiofármacos PET?
- ❖ ¿Quiénes, cómo y cuándo han intentado previamente registrar la actividad de radiofármacos PET al interior de plataformas microfluídicas?
- ❖ ¿Cuáles zonas son de interés en el análisis de radiactividad en una plataforma microfluídica de PDMS hecha para la producción de radiofármacos?
- ❖ ¿Cómo se puede implementar un sistema de medición capaz registrar la radiación del [18F]-FDG de forma focalizada (en un área de 275.6mm^2 en secciones de 16mm^2) al interior de una plataforma microfluídica descrita?
- ❖ ¿Cuáles son los posibles procesos de control de calidad radiactivo que se pueden implementar para realizar un QC on-chip haciendo uso del sistema implementado?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

Diseñar e implementar un sistema de instrumentación capaz de medir y registrar la radiación de forma focalizada, concentrándose en áreas de interés (cámara de reacción y cartuchos de preconcentración y purificación), al interior de una plataforma microfluídica de PDMS para la producción de radiofármacos PET, con miras a la realización de un control de calidad radiactivo que permita medir la actividad, el tiempo de semivida ($t_{1/2}$) y la pureza radionúclida del radiofármaco obtenido.

1.2.2. Objetivos específicos.

- Evaluar los diferentes sistemas de control de calidad radioactivos on-chip propuestos en la literatura, con el fin de valorar su uso y posibles aportaciones en el sistema desarrollado para la plataforma microfluídica evaluada.
- Conocer y elaborar plataformas microfluídicas para la producción de radiofármacos resaltando las secciones de interés en las que se centrará la medición de actividad del sistema implementado.
- Seleccionar y adecuar el sensor elegido en la plataforma microfluídica para la producción de radiofármacos, enfocándose en la detección de actividad procedente de la cámara de reacción y en los cartuchos de preconcentración y purificación.
- Instrumentar la salida del sensor seleccionado mediante diversos dispositivos electrónicos para el posterior registro y captura de datos por parte de un sistema embebido utilizado.
- Analizar los resultados obtenidos y concluir sobre la viabilidad del sensor en la detección de radiación focalizada en las áreas de interés, examinando los distintos parámetros que se consideran en la medición de radiación con miras a la implementación de un control de calidad radiactivo.

1.3. Justificación

Además de las ventajas que ofrece el uso de la microfluídica para la creación de dosis indicadas de fármacos mediante técnicas como Flow focusing [16], su uso en la producción de radiofármacos PET ha tomado importancia. Esto es debido a que, tal como señala Ming-Wei Wang et al. en [17]:

“La radioquímica, basada en microfluídos, conduce al uso de cantidades más pequeñas de precursores, velocidades de reacción aceleradas y procesos de purificación más sencillos y con mayor rendimiento”.

Asimismo, el concepto de dosis en demanda ayuda en la producción de radiofármacos, dado que se emplean bajas cantidades de radiación, permitiendo así que no sean requeridos los recubiertos de plomo excesivos e infraestructura industrial para la producción de dichos radiofármacos.

Dado que los radiofármacos PET son utilizados para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades, necesitan cumplir un estricto control de calidad en cada lote que se produce, con el fin de resguardar la seguridad del mismo antes de que estos sean llevados a centros clínicos

especializados para la inyección a pacientes y posterior toma de imágenes PET [18], [19]. Los parámetros que cumplir dependen de cada país o región, que, para el presente documento, vienen dados por la Farmacopea Europea.

Los controles de calidad radiactivos (entre ellos, la concentración radiactiva, el tiempo de vida media, entre otros), se realizan con el fin de asegurar una dosificación adecuada [5] y definen la calidad del fármaco PET como radioquímico [18]. La concentración radiactiva en el radiofármaco, objetivo principal de esta pesquisa, es necesaria para determinar la cantidad de volumen a dispensar en cada dosis individual para los pacientes [5]. Asimismo, una concentración más alta en un radiofármaco puede generar impurezas indeseables debido a la radiólisis [18]. Además, el objetivo de estas pruebas es garantizar que el radiofármaco no se encuentre contaminado por otros radionucléidos, lo cual podría imposibilitar la correcta toma de imágenes PET o causar daños al paciente, en caso de isótopos de vida media elevada [2].

Ahora bien, gracias al uso de la microfluídica se ha migrado con éxito el radioetiquetado de fármacos a plataformas de dimensiones reducidas [17], disminuyendo así los tiempos de reacción, el uso de agentes reactivos, entre otros, debido al ajuste de dimensiones, permitiendo así, crear dosis en demanda [1]. No obstante, y al igual como se realiza en el proceso convencional (ilustrado en la figura 1), se necesita que dichos radiofármacos generados sean sometidos a controles de calidad tanto farmacéuticos como radiactivos para determinar la aplicabilidad de este.

Asimismo, toma importancia conocer en qué sector de los microreactores se concentra la radiación en el momento de radioetiquetado dado que, una radiación elevada en la cámara de reacción (de diámetro 9.3mm), en los cartuchos de preconcentración (de diámetro 2.8mm y longitud de 16.5mm) o de purificación (de diámetro 1.6mm y longitud de 8.5mm), puede indicar la presencia de otros isótopos ajenos al evaluado (posiblemente insertados por intercambio aniónico inadecuado y/o interacción del radiofármaco con cierto componente o impureza del chip). Esto abre paso a la potencial adecuación de un control de calidad radiactivo eficiente a microescala para la generación de dosis-en-demanda, mediante el uso de plataformas microfluídicas que, para el caso de la presente pesquisa, son elaboradas en PDMS.

El PDMS es un material cuya fabricación posee bajo coste, lo cual permite que la plataforma microfluídica manipulada sea desechada, o incluso reutilizada, una vez es manejada para la producción de radiofármacos PET. Sin embargo, este mismo material, posee átomos de flúor en su matriz, los cuales hacen que parte del [18F]-FDG sea absorbido durante el proceso de radioetiquetado. Esta impregnación ocurre a altas temperaturas en la cámara de reacción [1]. Por consiguiente, luego de realizar una elusión de un radiofármaco obtenido en dicho material, además de medir la radiactividad a la salida de la plataforma microfluídica, es importante medir la actividad restante que queda en la cámara de reacción para determinar si dicha plataforma se puede reutilizar o desechar, lo que da como resultado a un mejor uso y/o aprovechamiento de este material para la producción de radiofármacos PET.

Por ende, la presente pesquisa se enfoca en la medición de actividad en reposo para una plataforma de PDMS, con el fin de realizar un control de calidad radioactivo eficiente para detectar la presencia de isótopos ajenos (en caso de presentarse una mayor radiactividad) o la ausencia de estos (cuando la actividad sea nula).

Además, se focaliza la medición de actividad en zonas de interés (cámara de reacción, cartuchos de preconcentración y purificación) cuando se utiliza una plataforma microfluídica para la producción de radiofármacos, dado que una actividad mayor en la cámara de reacción o en alguno de los cartuchos puede representar anomalías en el proceso de producción del radiofármaco.

1.4. Bosquejo de la solución

La medición de actividad en zonas focalizadas, cuando se realiza el proceso de producción y obtención de radiofármacos PET, conlleva a la realización de un sistema de instrumentación, el cual, sea capaz de medir dicha actividad y traducirla a una unidad de medición.

Para la radiación ionizante, existen dos unidades de medición utilizadas para calcularla, una de ellas son los Sieverts y la segunda es las Cuentas por segundo, CPS. La primera unidad de medición es obtenida mediante la interacción de la radiación con un campo eléctrico o magnético; y la segunda es dada por la cantidad de interacciones que pueden ocurrir entre un material (generalmente un semiconductor) y la radiación.

Es por ello por lo que, a partir del uso de plataformas microfluídicas para la producción de radiofármacos PET, se utiliza un fotomultiplicador de silicio, SiPM, capaz de interactuar con la radiación para así generar una fotocorriente a la salida del mismo. Sin embargo, esta fotocorriente necesita ser instrumentada y medida por un sistema embebido para su posterior análisis. Además, generalmente, los SiPM poseen un arreglo de sensores los cuales son idóneos para la detección de forma focalizada de radiación. No obstante, el instrumentar cada salida del sensor puede complicar el sistema implementado. Por consiguiente, se debe hacer uso de componentes que permitan una multiplexación de las fotocorrientes obtenidas por el array. Por ello, se hace uso de un multiplexor 16:1 el cual permite escuchar cada sensor durante un determinado periodo de tiempo. Sin embargo, su uso puede limitar la capacidad del sistema para funcionar en tiempo real.

Posterior a la etapa de multiplexación, cada señal de corriente debe ser transformada en voltaje para que esta sea medida por el sistema embebido a utilizar. Por ello, se hace uso de un amplificador en configuración de transimpedancia para convertir esta corriente a un voltaje medible y, a su vez, se utiliza un amplificador Riel-a-Riel sometido a un umbral determinado para obtener pulsos TTL a la salida de este. Dichos pulsos pasan al sistema embebido y son capturados para su posterior análisis de datos en Matlab. A partir de este análisis, se determina la ubicación de líquido radiactivo dentro de la plataforma microfluídica.

Asimismo, y con el fin de sintetizar esta sección, el bosquejo de la solución descrito con anterioridad se encuentra resumido en el siguiente diagrama de bloques.

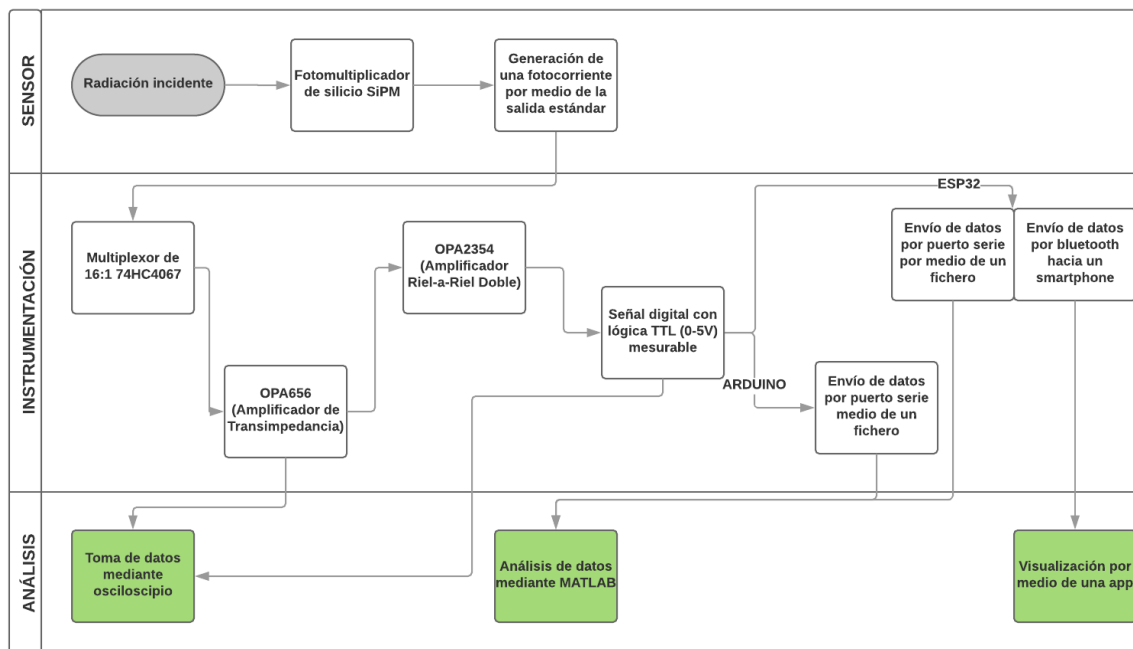


Figura 2. Diagrama de bloques general para el sistema de instrumentación.

1.5. Organización del documento

En el capítulo 1, como se ha observado, se presenta la parte correspondiente a la inmersión en el área. Es por ello por lo que, en dicho capítulo, se encuentran apartados tales como: la introducción; el planteamiento del problema con sus respectivas preguntas de investigación; Los objetivos; la justificación, la cual da pie a este documento; asimismo, se da una solución a grandes rasgos al problema planteado y, por último, se describe lo relatado en estas líneas de la presente sección.

Para la sección correspondiente al capítulo 2, se presenta una muy breve revisión bibliográfica sobre el tema particularmente escogido, tal como lo son los fenómenos físicos y químicos que hacen posible la medición de radiactividad en sistemas de estado sólido; a su vez, se ilustran los sistemas de medición aplicables a la evaluación y medición de actividad radiactiva utilizados a macro escala. Asimismo, se presenta una revisión de la literatura en donde se responde a la pregunta planteada en la sección 1.1: ¿Quiénes, cómo y cuándo han intentado previamente registrar la actividad de radiofármacos PET al interior de plataformas microfluídicas? Y se da una visión del aporte de cada autor sobre el desarrollo de esta tesis.

En el capítulo 3 se menciona el proceso de elaboración utilizado para la creación de plataformas microfluídicas, que permitan la preconcentración de radiofármacos PET por medio de materiales desechables y de bajo coste, tal como lo es el PDMS. A su vez, se detallan los puntos clave del diseño en los cuales se enfocará la medición de radiactividad mediante el sistema implementado.

Como capítulo 4, se expone la metodología seguida para la adecuación del sensor a la plataforma microfluídica diseñada en el capítulo 3. Consiguiente, se mencionan algunos de los parámetros más importantes a tener en cuenta para la evaluación del sensor, y se mencionan las pruebas

aplicadas para determinar el rendimiento del sistema diseñado, cuyos resultados serán expuestos en los capítulos 5 y 6 de este documento.

Asimismo, en el capítulo 5 se expone el modelo implementado para el sistema de instrumentación, el cual, permitió medir la actividad en reposo presente en la plataforma microfluídica para la elaboración y producción de radiofármacos PET, partiendo de lo contemplado la sección correspondiente al bosquejo de la solución, presente en este capítulo. Además, se evalúa el rendimiento del sistema y se presentan los sistemas embebidos utilizados con resultados previos en pro de su funcionamiento.

Para el capítulo 6, se plantean y se discuten los resultados obtenidos mediante la puesta en marcha del sistema de instrumentación diseñado sobre una plataforma microfluídica de PDMS, empleada para la producción de radiofármacos PET. Asimismo, se ejecutan las pruebas explicadas en el capítulo 4 y se concluye sobre el sistema de instrumentación diseñado y su precisión para medir radiación de forma focalizada en áreas de dimensiones reducidas.

Por último, en el capítulo 7, el cual es el capítulo final de esta disertación, se discuten y se plantean tanto las conclusiones a partir de los resultados, como los trabajos futuros. A su vez, se exponen las referencias bibliográficas y anexos.

Capítulo 2: Marco teórico y revisión del estado del arte

2.1. Contextualización teórica

En esta sección se explicarán los procesos teóricos de los cuales se valen los dispositivos de medición de radioactividad para medirla. A su vez, se dará una breve explicación sobre los distintos dispositivos que se han utilizado para la detección de radiación en gran escala. Por último, se presentará un breve resumen del estado del arte y las últimas tecnologías que se han analizado y utilizado en plataformas microfluídicas para la detección de la radiación en estas.

Asimismo, se aclara al lector que el objetivo de esta tesis se enfoca en la instrumentación de un sistema de medición que sea capaz de medir la radiación de forma focalizada en una plataforma microfluídica, la cual es utilizada para la fabricación de radiofármacos PET. Por consiguiente, se omite el proceso de fabricación y obtención del ^{18}F a macro escala o en una plataforma microfluídica, dado que esto se encuentra fuera del enfoque de esta investigación. Se invita al lector a incursionar sobre estos temas en el artículo de la referencia [1].

2.1.1. Emisión de positrones.

Tal como se es mencionado en [20], los átomos con núcleos más pesados, están propensos a ser más inestables, y por lo tanto, más radiactivos. Muchos de estos átomos, temprano (en cuestión de pocos segundos) o tarde (miles de años) cambian a configuraciones más estables a través de diferentes métodos de descomposición y/o decaimiento, los cuales involucran la emisión de partículas alfa, beta, rayos gamma y rayos x, tal como se observa en la figura 3.

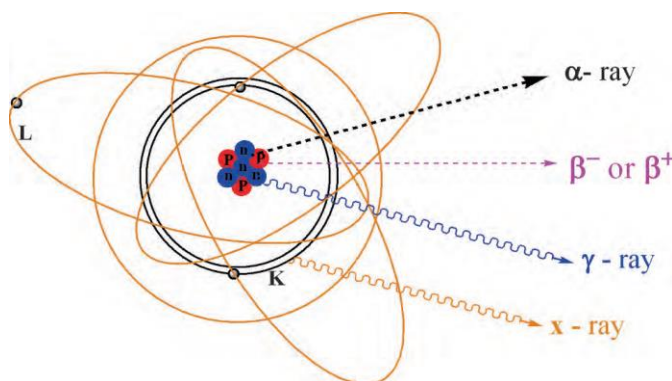


Figura 3. Tipos de desintegraciones. Tomado de [18].

Por lo tanto, un radionúclido inestable, se transforma en un núclido más estable a lo largo de varios modos de desintegración. Es así como el ^{18}F , inestable, al ser radiactivo, se convierte, luego del modo de desintegración por emisión de positrones, a una molécula de agua enriquecida (^{18}O).

La emisión de positrones es uno de los decaimientos que existen en la naturaleza. Hace parte del decaimiento Beta positivo (β^+). Este decaimiento, según [20], se produce en núcleos ricos en protones (donde estos se encuentran debajo de la línea de la estabilidad), y se logra la estabilidad del núcleo mediante un cambio nuclear que requiere una emisión de electrones cargados positivamente.

“La transformación radiactiva por emisión de positrones (β^+) se produce mediante la reorganización de los protones y neutrones del núcleo de unión de forma que puedan suministrar la energía esencial ($E=1022\text{KeV}$) para esta transformación que produce un neutrón, crea un positrón y expulsa un neutrino, y de tal modo, reduce el número atómico en 1” [20].

La radiactividad artificial permite que un componente sea radiactivo a partir de un bombardeo de protones a una molécula. El ^{18}F es un átomo radiactivo, sin embargo, su radiactividad se deriva de un bombardeo de protones a una molécula de agua enriquecida mediante el uso de un ciclotrón.

Cuando sucede la desintegración positiva, un antielectrón posee una energía bastante elevada. Un emisor de positrones, como lo es el ^{18}F , emite positrones a 633KeV . Estos, a medida que viajan en un medio, van perdiendo su energía hasta decaer a un umbral (511KeV) donde son capaces de interactuar con un electrón libre. El choque que existe entre la colisión de materia con antimateria genera dos rayos gamma en la misma dirección, pero en diferente sentido, tal como se puede apreciar en la figura 4. Estos rayos gamma son de muy alta energía y solo pueden ser frenados por una lámina de plomo.

Sin embargo, estos rayos gamma pueden interactuar directamente con foto detectores o detectores de radiación, dado que, dependiendo del detector, un gas, una interacción cuántica, o un electrolito, puede reaccionar de una forma u otra con este rayo.

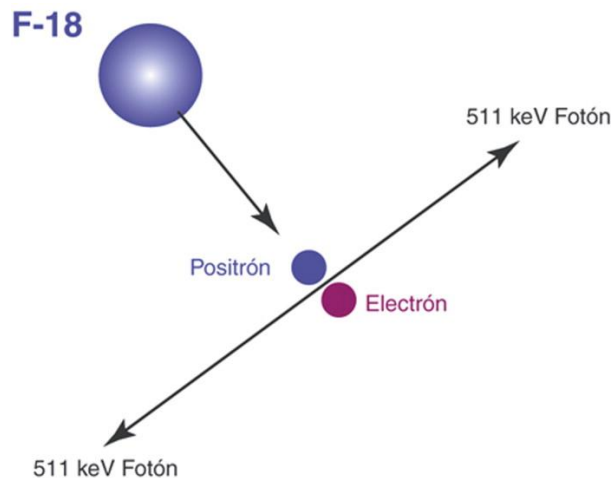


Figura 4. Desintegración beta y aniquilación positron-electron para generar dos rayos gamma de 511KeV . Tomado de Google Imágenes.

Para la presente tesis, el uso de detectores de dimensiones menores y bastante sensibles fue clave. Sin embargo, en secciones posteriores, se presentan los métodos clásicos para la detección de radiación y los métodos electrónicos que se han desarrollado gracias al uso de semiconductores y la electrónica, los fotodetectores. Empero, se considera necesario entender dos efectos importantes en la detección de partículas y que ocurren con partículas radiactivas.

2.1.2. Efecto Cherenkov.

El efecto Cherenkov o radiación Cherenkov es un fenómeno cuántico, el cual ocurre cuando una partícula viaja más rápido que la velocidad de la luz en un medio diferente al vacío, por ejemplo, en el agua. Mientras esta partícula viaja, es capaz de cargar a las moléculas de este medio, haciendo que los electrones de menor energía adquieran la energía necesaria para subir de nivel. Sin embargo, estos electrones, al desexcitarse, emiten un fotón, cuya energía es proporcional a la energía adquirida en el salto, y, como la partícula cargada viaja más rápido que la velocidad de la luz en este medio, las emisiones de luz interactúan coherentemente generando un arco de luz. Este arco de luz se conoce como efecto Cherenkov, que, muchos autores, como simplificación, lo nombran como una onda de choque de la luz [18].

El efecto Cherenkov está presente en muchos experimentos de aceleración de protones y eventos radiactivos. Es este efecto el causante de la icónica luz azul en los reactores nucleares. De este efecto se benefician muchos fotodetectores, inclusive, como se verá en secciones posteriores, este efecto es útil para medir radiación [21], dado que los positrones son partículas cargadas que pueden superar la velocidad de la luz a medida que pierden energía.

2.1.3. Efecto Compton o Dispersión Compton.

La dispersión Compton, tal como se es aclarado en [18]:

“Es una colisión entre un fotón y un electrón orbital externo débilmente ligado. Después de la interacción el fotón disperso experimenta un cambio de dirección y el electrón de retroceso es expulsado del átomo. El fotón disperso se deflacta a través de un ángulo proporcional a la cantidad de energía perdida cuya energía máxima ocurre cuando este ángulo es de 180° o cuando el fotón se retro dispersa.”

La variación de longitud de onda de los fotones dispersos viene dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta\lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos\theta) \quad (1)$$

Lo que significa que, a manera de ejemplo, un fotón de rayo gamma a 511KeV (unos 0.00243nm de longitud de onda), puede perder energía por la dispersión Compton llegando a tener 170KeV (0.00730nm), lo que corresponde a una variación en la longitud de onda de 0.00487nm y a un ángulo Compton de 180°. Dicho efecto se puede observar en la figura 5.

Este fenómeno cuántico permite que algunos fotodetectores sean capaces de detectar rayos gamma de baja energía, como se observa en [2]. En esta tesis, se utilizan estos detectores empleados en la disertación [2], los cuales serán tratados más adelante, para la detección de radiación, por ende, es importante nombrar estos efectos, presentes a nivel cuántico, cuando se emiten positrones.

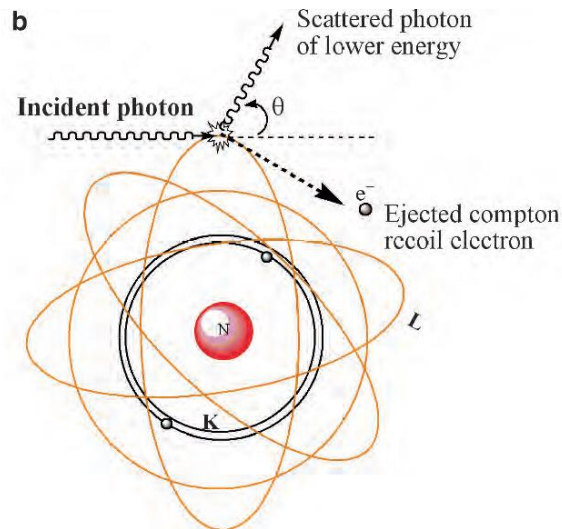


Figura 5. Efecto Compton. Tomado de [18].

2.2. Métodos clásicos para la detección de radiación

2.2.1. Tubos Geiger-Müller.

Un tubo Geiger-Müller, es un elemento de detección de radiación ionizante, gracias a que cuenta con un detector de ionización gaseosa, el cual, mediante el fenómeno de avalancha de Townsend, produce un pulso electrónico cada vez que detecta una partícula radiactiva, que puede ser un rayo X, un rayo gamma, un positrón o electrón de alta energía y partículas alfa [22].

El gas presente en el tubo es un gas inerte [18]. Dicho tubo contiene dos electrodos a sus costados en donde existe una diferencia de potencial de unos cientos de voltios entre ellos. Así, cuando se detecta radiación ionizante en el tubo, algunas moléculas del gas se ionizan [18]. Por consiguiente, se generan iones cargados positivamente y electrones libres, los cuales, por medio del fuerte campo eléctrico aplicado en el tubo (dado la polarización elevada), los electrones se dirigen hacia el ánodo, en donde se produce un gran número de avalanchas de electrones. Esto se traduce en un impulso eléctrico a la salida del tubo a partir de un evento de ionización. Este efecto, llamado multiplicador del gas, produce un impulso significativo en la salida a partir de un único suceso ionizante, lo que hace a estos tubos sensibles a eventos de bajas radiaciones [18]. Lo anterior se describe en la figura 6 [22].

Estos tubos, unidos a un contador Geiger miden la detección de partículas, junto con la radiación ionizante, en Sieverts. Sin embargo, y aunque un contador Geiger sea robusto y de bajo costo, es incapaz de medir la radiación de forma precisa cuando se es sometido a radiaciones altas [18]. Asimismo, estos contadores, generalmente, poseen sobredimensiones, dado que el tubo detector necesita un espacio considerable para la detección de radiación, y, además, se deben alimentar a altas energías, que, en Lab-on-chip, estas dos características se consideran ambiguas. Por ende, estos tubos y sus respectivos contadores fueron descartados de esta tesis, dadas las cuestiones anteriores. No obstante, el autor de este documento recomienda que, si se necesita realizar una detección de actividad en áreas grandes (m^2), estos tubos son los indicados para eventos de baja radiación.

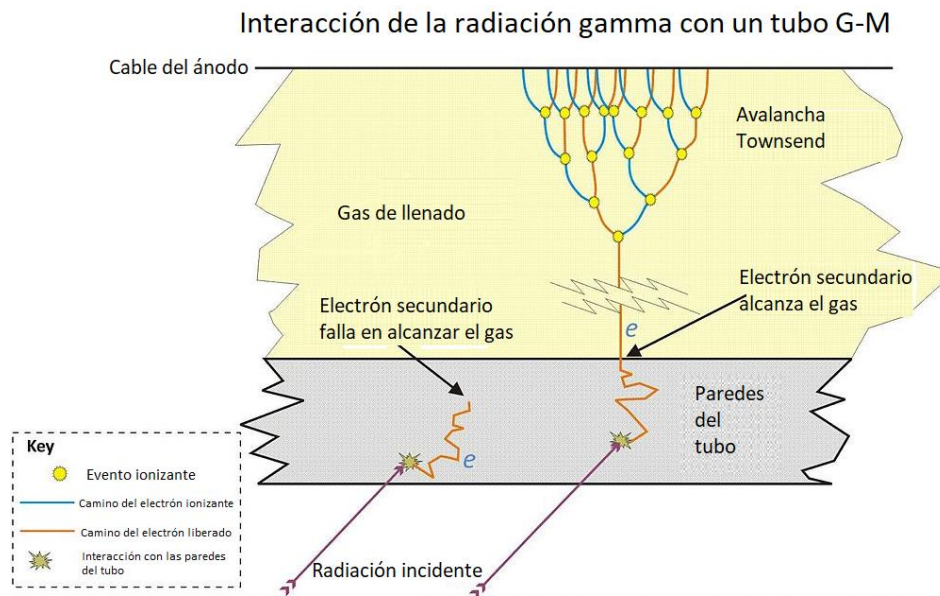


Figura 6. Interacción de la radiación Ionizante con tubos Geiger-Müller. Tomado de [22].

Los tubos Geiger-Müller han sido, por muchos años, los detectores de radiación más comercialmente utilizados, dada su robustez. Sin embargo, actualmente, existen otros detectores que funcionan mediante efectos cuánticos y son capaces de detectar la radiación valiéndose de las propiedades de materiales semiconductores, como lo es el caso del silicio.

2.3. Métodos de detección mediante el uso de la electrónica

2.3.1. Centelladores.

Si bien, en esta sección y en secciones posteriores aparecerá este término, un centellador es un material de la naturaleza, que es capaz de transformar haces de rayos gamma, fotones de muy alta energía, positrones e inclusive iones más pesados, a fotones de baja energía, que generalmente, se encuentran en el rango de luz visible, y que, a menudo, suelen ser fotones correspondientes a longitudes de onda del orden de los 400nm (ultravioleta, violeta o azul) [23]. Por si solos, su función no es detectar la radiación, sin embargo, cuando se utilizan en conjunto con fotodetectores son capaces de, inclusive, detectar radiación para toma de imágenes PET.

Por consiguiente, se procede a mencionar estos fotodetectores, capaces de medir dicha radiación con la ayuda de un centellador.

2.3.2. Tubos fotomultiplicadores.

Un tubo fotomultiplicador es un detector óptico al vacío que se aprovecha de la emisión secundaria de electrones para responder a niveles de iluminación bastante bajos. Estos tubos consisten en un fotocátodo por el cual entra la luz. El fotocátodo convierte dicha luz en fotoelectrones emitidos al vacío, los cuales son enfocados hacia los dínodos, donde son multiplicados por un proceso de

emisión secundaria. Posterior a su multiplicación, esta salida es recibida en el ánodo, y se genera una fotocorriente proporcional a la incidencia de fotones generados [23].

Sin embargo, estos fotomultiplicadores, por si solos, no son sensibles a la radiación ionizante, dado que los fotocátodos utilizados no son hechos de materiales dopados sino de otros que, al ser expuestos a un nivel de luminosidad, emiten una descarga de electrones mediante el efecto fotoeléctrico. Por consiguiente, para que su uso sea aplicado hacia la detección de radiación ionizante, necesitan ser acoplados a un centellador, con la finalidad de que este último sea capaz de convertir los fotones (u otras partículas) de alta energía, a fotones de baja energía y que puedan ser detectados por el fotocátodo. Esto es demostrado en la figura 7 donde se denota el funcionamiento de un centellador acoplado a un tubo fotomultiplicador.

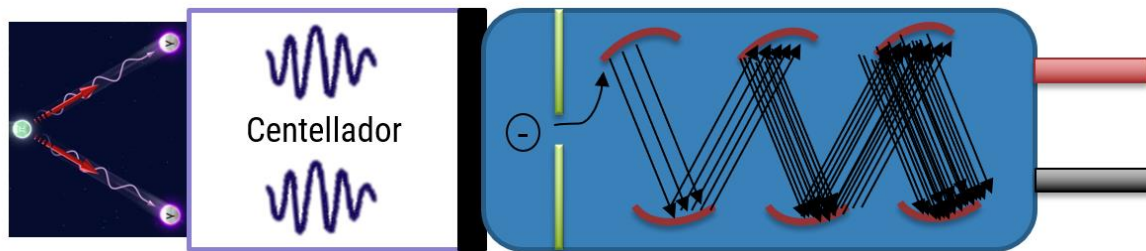


Figura 7. Funcionamiento de un tubo fotomultiplicador.

Sin embargo, su alto costo, el uso de un centellador y sus dimensiones, hacen que el autor de este documento desista en su uso para aplicaciones Lab-on-chip. No obstante, los tubos fotomultiplicadores son utilizados en escáneres PET, en donde su uso recae en los tomógrafos [23].

2.3.3. Dispositivos CCD.

Los dispositivos CCD o de carga acoplada (del inglés Charge-coupled device) son circuitos integrados que contienen un determinado número de condensadores acoplados, los cuales, mediante un sistema de control, son capaces de transferir la energía a uno o varios condensadores que estén a su lado, lo que se conoce como una analogía al efecto avalancha producido en los diodos, pero con capacitores [24].

El funcionamiento físico de estos detectores es basado en el efecto fotoeléctrico, el cual, al igual que los tubos fotomultiplicadores, dependiendo de la cantidad de fotones impactados, se produce una corriente eléctrica que es amplificada mediante el uso de condensadores.

Luego de que este dispositivo es sometido a la luz, los electrones producidos por el efecto fotoeléctrico, son transferidos a cada capa del detector por una variación cíclica de un potencial eléctrico aplicado sobre las bandas semiconductoras horizontales, las cuales están aisladas por una capa de SiO₂. No obstante, estos detectores son utilizados, en su mayoría, para la detección de radiación mediante el uso del efecto Cherenkov tal como se ve en [21], [24].

Las consideraciones de implementación que involucra el uso de un dispositivo CCD, y la adquisición de lentes ópticos potentes capaces de amplificar y detectar la radiación como se ve en

[21], [24], hacen que el autor de la presente tesis desista de su uso, dadas las contraposiciones indicadas.

2.4. Detección de radiación en microfluidos.

Los métodos anteriores son útiles para detectar radiación a macro escala. Sin embargo, y debido a que desde la aparición del transistor los humanos han querido miniaturizar todo (incluyendo las reacciones nucleares), existen métodos a microescala que son capaces de detectar la radiación procedente de microreactores.

Como se mencionó en la justificación de esta tesis, la concentración de radiactividad en cada lote obtenido en la producción de radiofármacos debe ser medida [18]. Este valor es necesario para determinar la cantidad de volumen a dispensar para la dosis individual para cada paciente, en donde dicha dosis debe ser corregida por la disminución de actividad que presentan los fármacos desde su momento de producción hasta el momento de inyección [5].

Asimismo, se hace preciso este control para asegurar una identidad radionúclida en el isótopo generado, mediante la determinación de la semivida del mismo, permitiendo discernir si la radiación es generada por medio del isótopo en cuestión o por posibles otros isótopos ajenos [20]. El criterio de evaluación, para este caso, es que el tiempo de semivida del ^{18}F sea de 110 minutos aproximadamente [9]. Si ha pasado este tiempo y no se ha disminuido la concentración radiactiva a la mitad, es probable que el isótopo generado contenga moléculas ajenas de otro [18]. O, en dado caso de que dicha actividad presente cambios súbitos en tiempos cortos, i.e. su tiempo de vida media es mucho menor al esperado, representa que probablemente el isótopo a la hora de producción contenía moléculas ajenas al mismo, lo que se traduce en la introducción de moléculas o impurezas al ^{18}F (para el caso) por radiólisis [18].

2.4.1. Medición de la concentración radiactiva.

Actualmente, cuando se obtiene radiofármacos por el método convencional (como el descrito en la figura 1), el proceso por el cual se mide la actividad del radiofármaco consiste en el depósito del mismo en un vial de dimensiones concretas (una ampolla); posterior a ello y sin alterar las dimensiones del vial, se realizan mediciones de actividad por medio de un activímetro (o calibrador de dosis del inglés dose calibrator), en donde, por medio de la ecuación 2 y realizando, al menos 3 medidas en un tiempo no mayor a 30 minutos (esto para el ^{18}F [25]), se obtiene el tiempo de semivida del radiofármaco [9].

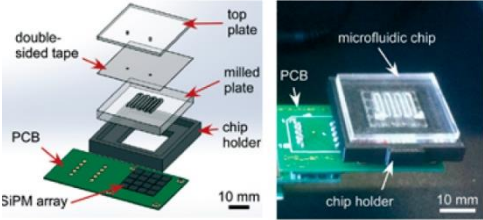
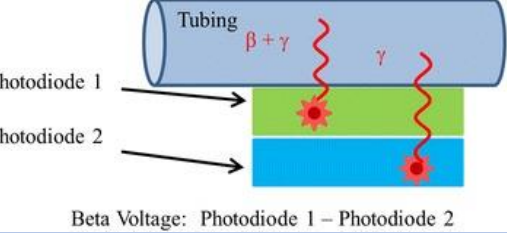
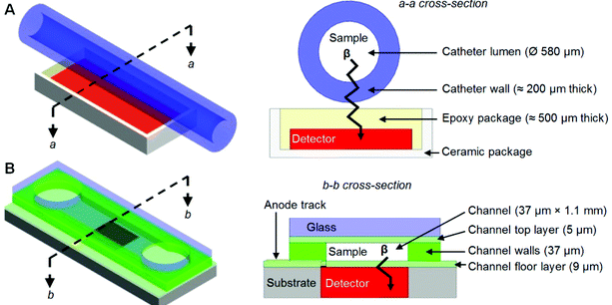
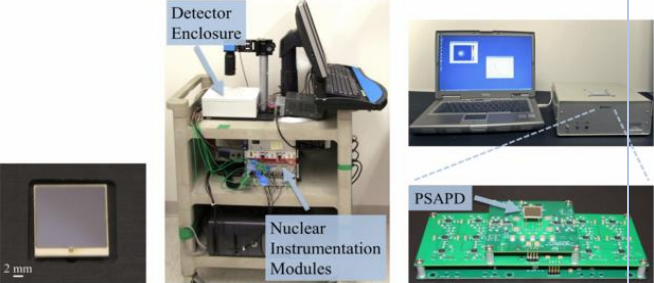
$$\ln\left(\frac{A}{A_0}\right) = -\left(\frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}}\right) * t \quad (2)$$

En donde A_0 es la actividad en un tiempo 0 y t es el tiempo en el cual se es mesurada la actividad A . Para las dosis en demanda, la concentración recomendada inicial es de 370MBq para el ^{18}F [2] y, además, su tiempo de semivida debe ser de aproximadamente 110 minutos [20].

2.4.2. Medición de concentración radiactiva en sistemas microfluídicos.

Para miniaturizar la prueba realizada con un vial, la muestra del radiofármaco puede cargarse en una plataforma microfluídica, la cual se posiciona muy cerca de un sensor de detección de radiactividad [5]. En la tabla 1 se muestra una revisión de la literatura de los avances que han estudiado la medición de radiactividad en plataformas microfluídicas mediante el uso de un sensor en específico (detallado en la misma).

Tabla 1. Revisión de la literatura para la detección de radiación en plataformas microfluídicas.

Referencia	Año	Sensor utilizado	Material(es) estructural	Ejemplo del sensor utilizado
Taggart et al. [2]	2016	Fotomultiplicadores de silicio, SiPM	PMMA Policarbonato Vidrio B-270 Vidrio común Vidrio de borosilicato	
Dooraghi et al. [26]	2016	Fotodiodos P-i-N	Tubería polieter-etercetona (PEEK)	
Convert et al. [27]	2012	Fotodiodos P-i-N	KMPR (resina similar al SU-8 pero con resistencia mejorada a la fisuración) sobre el fotodiodo	
Dooraghi et al. [28]	2013	Fotodiodos basados en el efecto avalancha PASAPD	PDMS	

Referencia	Año	Sensor utilizado	Material(es) estructural	Ejemplo del sensor utilizado
Cho et al. [21]	2009	Imágenes Cherenkov	PDMS	
Tarn et al. [29]	2016	Detector Medipix	Monolito de sílice	
Cho et al. [24]	2007	Detectores basados en centelladores, imágenes CCD	PDMS	
Sengupta et al. [30]	2015	Detectores basados en centelladores, radioluminiscencia microscópica	Película centelladora fabricada de Lu_2O_3	
Mapelli et al. [31]	2010	Detectores basados en centelladores, centellador líquido con un fotodetector	Canales hechos en SU-8 en obleas de silicio	

Referencia	Año	Sensor utilizado	Material(es) estructural	Ejemplo del sensor utilizado
Sadeghi et al. [32]	2013	Sistema de imágenes por fósforo	Aleación Latón-Platino	

2.4.2.1. Sensores de estado sólido.

En la presente sección se detallan, entre los avances mostrados en la tabla 1 para la detección de radiactividad para plataformas microfluídicas, los que hacen uso y/o referencia a la evaluación y empleo de sensores de estado sólido. Lo anterior corresponde a sensores elaborados en silicio tales como fotomultiplicadores, diodos APD y diodos P-i-N.

En [2] Taggart et al., presentan el uso de fotomultiplicadores de silicio para la detección de radiactividad dentro de canales microfluídicos fabricados para diferentes tipos de sustratos, tales como PMMA, policarbonato, entre otros. Aquí se muestra que un pequeño array SiPM puede medir la radioactividad en muestras de radiofármacos PET o SPECT. Asimismo, los autores realizan un estudio en el cual el número de cuentas por segundo disminuye a medida que el canal microfluídico se es alejado del sensor en cuestión. En su dispositivo, observaron una linealidad entre la radiactividad presente en el chip y el número de cuentas que se generan por segundo para fármacos PET en el rango de 0.01 a 100MBq de actividad total. Y, además, aunque los SiPM sean detectores generalmente de luz, los autores demostraron que estos sensores son capaces de detectar radiación incluso cuando esta atraviesa materiales opacos que cubren el sensor o el chip, debido a la directa interacción que poseen los SiPM con los positrones y los rayos gamma generados.

Este documento fue pieza clave para la elección del sensor a utilizar. Sin embargo, entre los materiales empleados en [2] no se consideró el uso del PDMS. A su vez, uno de sus investigadores aseguró que no existía diferencia entre la medición de un píxel y otro en el arreglo SiPM, resultado que difiere a los obtenidos en esta pesquisa donde sí se denota la diferencia entre un sensor y otro. Y, además, el líquido se mantiene estático en el canal microfluídico mas no ocurre una reacción en él. Esto último, aunque se encuentra fuera del alcance de esta tesis, es el objetivo final del proyecto MicroRAD. De antemano, el autor de esta tesis agradece el apoyo de Mark D. Tarn, estudiante de postdoctorado de la Universidad de Hull en el Reino Unido, autor del artículo en cuestión, por su disponibilidad y soporte en la resolución de dudas con respecto al mismo.

En [26] Dooraghi et al., diseñaron ARAS, un sistema automatizado de alícuotas (parte que se toma de un volumen o masa para ser utilizada como prueba de laboratorio) de radiactividad para dispensar soluciones que contienen radioisótopos emisores de positrones con un enfoque en particular hacia el 18F. En este artículo, el autor utilizó una doble capa de fotodiodos P-i-N para

la detección de una muestra radiactiva en un tubo capilar PEEK. Este, observó que el fotodiodo uno respondía a la interacción directa con los positrones y rayos gamma. Sin embargo, el segundo fotodiodo, ubicado por debajo del primero, a una distancia de separación de 3mm uno del otro, respondía solamente a la interacción con los rayos gamma, dado que las partículas beta no pueden recorrer distancias mayores si estas se encuentran con un material, como el silicio, en su camino. Esto permitía una substracción en la medida del primer fotodiodo de los rayos gamma, conociendo la directa interacción entre los positrones y el silicio.

Este documento sirvió como base para examinar un fotodiodo P-i-N como detector de radiactividad. Sin embargo, al no contar con el sensor utilizado por los autores del artículo en cuestión (dado que este poseía un PDE mayor en las longitudes de onda correspondientes a las luces azules y un tiempo de respuesta mucho menor a los fotodiodos usualmente comerciales), los fotodiodos P-i-N fueron descartados para su uso como detectores de radiactividad y en su lugar se utilizaron los SiPM. No obstante, la demostración en que existe interacción ente los positrones y el silicio, dio lugar a la hipótesis presentada por [2] y confirmada en esta pesquisa, permitiendo el uso de estos dispositivos para detección de radiactividad sin hacer uso de centelladores.

En [27], Convert et al., desarrollaron un dispositivo microfluídico para controlar la concentración de radiactividad en la sangre de ratas y ratones en tiempo real. Asimismo, desarrollaron un proceso de fabricación robusto para elaborar los canales microfluídicos sobre fotodiodos P-i-N sin alterar el rendimiento de estos detectores, con solo una separación de $9\mu\text{m}$ entre la muestra y el detector. Este método consistió en utilizar una resina KMPR (resina epoxi similar al SU-8 con mayor resistencia a la fisuración inducido por estrés) en la cual se fabricaban los canales microfluídicos sobre el fotodiodo. La eficiencia de detección fue mucho mayor, debido a que esta fue cercana al valor teórico dado para los eventos de decaimiento de isótopos tales como el ^{11}C y el ^{18}F , debido a que, como se veía en [26], los positrones tiene una interacción directa con los dispositivos elaborados en silicio, y esta se incrementa aún más cuanto más cerca se encuentre el detector de la fuente radiactiva.

La cercanía del sensor con el radiofármaco se confirma en la presente tesis. A su vez, y tal como fue comprobado en [2] y se es corroborado en este documento también, entre más lejos se encuentre el canal que contenga el líquido radiactivo, menos interacción ocurrirá entre los positrones y el silicio, dando así un número de cuentas por segundo menor.

En [28], Dooraghi et al., desarrollaron una cámara beta, BETABOX, que permite obtener imágenes planas de la distribución espacial y temporal de las partículas beta utilizando un fotodiodo de avalancha sensible a la posición de $14 \times 14 \text{ mm}^2$. La muestra del radiofármaco fue contenida en una cámara hecha de PDMS con una separación de $50 \mu\text{m}$ entre el sensor y el chip microfluídico. Además de ello, se resalta que dicho sensor, a esta separación, es capaz de detectar actividades de $0.5\text{Bq}/\text{mm}^2$ (dada la interacción entre positrones y silicio) en un minuto de adquisición cuando el sensor abarca un área de $62 \times 62 \mu\text{m}^2$. El mismo dispositivo se utiliza en [33] para cuantificar la actividad en zonas únicas.

Los fotomultiplicadores SiPM están compuestos por fotodiodos de avalancha, por ende, el artículo exhibido en esta sección de la revisión presenta importancia debido a que confirma que, los positrones, interactúan directamente con el silicio en los fotodetectores. Su interacción genera un

par electrón-hueco en donde, posteriormente, mediante el efecto de recombinación de cargas, se generan fotones dentro del silicio y esto hace que se genere una avalancha en la detección de estos por parte de los fotodetectores. Lo anterior permite que se discierna entre el ruido térmico y la interacción descrita, haciendo de los fotodiodos en avalancha los candidatos idóneos para la detección de radiactividad, mezclando gran precisión y tamaño reducido.

En [29] Tarn et al., demostraron el uso de sensores miniaturizados en la detección de positrones (Medipix) para la detección del radio trazador ^{68}Ga en un monolito de sílice, el cual puede ser utilizado para aplicaciones de control de calidad de radiofármacos PET. El ^{68}Ga fue ubicado en tubos de Tygon para la detección de actividad en una muestra de 709nl. Asimismo, lo cual se encuentra por fuera del alcance de esta tesis, estos modelos se encuentran más enfocados hacia la detección de compuestos por radio-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), apartado importante en los controles de calidad y que es estudiado por el artículo en cuestión. Además, en [34] se utiliza un SiPM con un centellador para la determinación de compuestos radiactivos en una muestra de ^{18}F mediante el uso de esta cromatografía.

2.4.2.2. Métodos de imagen Cherenkov.

En [21] Cho et al., evalúan la viabilidad de la emisión de luz Cherenkov como un método de detección de radiactividad dentro de un chip microfluídico de PDMS in situ. Aquí, la detección de actividad se basa en la emisión de luz que generan los positrones al cargar partículas en el ambiente y generar radiación Cherenkov. En este experimento se utilizó un detector CCD (Dispositivo acoplado por carga) ópticamente acoplado a una lente, en donde se evaluó la resolución espacial del sistema (i.e. el área de medición), la actividad mínima detectable y el rango dinámico. Usando soluciones de ^{18}F para evaluar el dispositivo, se encontró que el rango dinámico del sistema tendría una resolución de detección de 7.03 a 2740 KBq por milímetro cuadrado para adquisiciones de 5 minutos.

Los métodos de detección de luz Cherenkov fueron descartados de esta pesquisa dado que su implementación suele ser tediosa, debido a que se necesitan entornos con ausencia de luz por completo para que el sistema sea capaz de detectar este efecto sin una intervención de ruido. Asimismo, tal como aclara [2], estos sistemas sufren limitaciones con respecto a espacios y velocidad.

2.4.2.3. Detectores basados en centelladores.

Los centelladores han sido instrumentos utilizados para medir radiactividad debido a la interacción positrón-electrón que ocurre generando dos rayos gamma paralelos, con la misma dirección, pero diferente sentido. El uso de centelladores se ha llevado hacia los detectores de toma de imágenes PET, tal como se menciona en [23], [35], en donde, dependiendo de la interacción de este rayo gamma de alta energía con el mismo, se puede reconstruir la trayectoria del rayo y, con la ayuda de un software de procesamiento de imágenes, se puede reconstruir la imagen PET para diagnóstico. Ahora bien, dado su empleo en tomógrafos, en la microfluídica se ha considerado para realizar controles de calidad tal como se muestra a continuación.

En [24] Cho et al., desarrollaron un prototipo de sistema de imágenes capaz de detectar y cuantificar cantidades mínimas de partículas beta en un chip microfluídico de PDMS mediante el uso de un centellador, una lente óptica y un dispositivo de carga acoplada CCD. Estos estudios demostraron que el dispositivo es capaz de discernir entre pares de líneas para una solución de ^{18}F con una separación entre ellas de 300 a 500 μm y, además, se cuantificó la actividad fielmente para soluciones de $1.48\text{Bq}/\text{mm}^2$ o $13.32\text{Bq}/\text{mm}^2$ en 5 minutos.

Este experimento determinó la viabilidad de obtener diferentes cuentas por segundo en distintos sectores utilizando los SiPM seleccionados, dado que, como se mencionó, el dispositivo diseñado por Cho et al. Es capaz de discernir entre la concentración de un canal y otro con tan solo unas 300 o 500 μm de separación. No obstante, al no contar con el equipo necesario para llevar a cabo este experimento, y, además que esto no se ajusta idealmente con el sistema diseñado, se descarta su uso en el sistema microfluídico elaborado.

En [30] Sengupta et al., informaron sobre un enfoque diferente basado en el centelleo conocido como microscopía de radioluminiscencia, en donde la muestra del radiofármaco fue puesta en una película delgada centelladora elaborada con Lu_2O_3 . En esta película se produce luz debido al decaimiento de los positrones, la cual se midió utilizando un microscopio de alta sensibilidad. Los resultados de esta investigación arrojaron una resolución espacial de medición de 5 μm y, además, la actividad radiactiva mínima detectable fue de $150\text{Bq}/\text{mm}^2$.

Tal como se describía para el artículo anterior, el uso de centelladores fue contemplado mas no llevado a cabo, dado que el arreglo SiPM y la interacción directa entre positrones/silicio que ocurre, presentaron unos resultados favorables y concretos para los objetivos planteados en esta tesis.

En [31] Mapelli et al., han estudiado un detector de centelleo que consiste en un único canal microfluídico en forma de serpentín lleno de un material centellador líquido. Los canales microfluídicos son fabricados en SU-8 por fotolitografía en una oblea de silicio. Cada trayectoria en el canal actúa como un detector independiente que convierte la radiación en luz en una porción del canal y, además, el centellador líquido actúa como guía para llevar la luz generada a un fotodetector distante en una porción que no es irradiada por el radiofármaco. Sin embargo, los resultados de este experimento muestran un rendimiento bajo, empero, confirman la validez del enfoque.

Para este artículo, el hecho de ser una conjetura aún en desarrollo y poseer un rendimiento leve con respecto a las hipótesis anteriormente examinadas, no fue considerado en la elaboración de esta tesis. Sin embargo, posee validez para esta revisión debido a que ha sido un intento de cómo registrar la actividad en un sistema microfluídico.

2.4.2.4. Sistema de imágenes por fósforo.

Al igual que los osciloscopios de tubos de rayos catódicos de hace ya bastantes años, en donde por medio del bombardeo de partículas a una película de fósforo se podía detallar las señales analizadas, existen métodos de detección de radiactividad basados en esta funcionalidad comúnmente llamada auto radiografía.

Asimismo, y con el fin de dar por concluido el estado del arte de la presente pesquisa para la detección de la actividad, en [32] Sadeghi et al., desarrollaron una celda de micro flujo electroquímico de latón-platino para extraer el ^{18}F de una solución acuosa y liberarlo en una solución orgánica. Posterior a ello, por la técnica de la auto radiografía, se expone esta solución a una pantalla de fósforo en donde se demarcan las zonas con mayor radiactividad tal como se puede ver en una imagen PET. Sin embargo, como se aclara en [5], la necesidad de exponer la solución a una lámina de fósforo puede hacer que, en caso de implementarse un control de calidad automatizado, su enfoque sea lento y poco práctico, además de ser voluminoso para una implementación a microescala, razón por la cual se descarta su uso en esta tesis.

2.4.3. Medición del tiempo de vida media (identidad radionúclida).

La determinación del tiempo de semivida o vida media tiene como objetivo asegurarse de que el radiofármaco generado no posea otros isótopos ajenos a él, lo que puede llegar a resultar en la toma errónea de imágenes PET/SPECT. O, en caso de isótopos de larga duración, se realiza para evitar daños en el paciente. Tal como se mencionaba anteriormente, mediante la ecuación 2 se puede obtener el tiempo de vida media de un radiofármaco realizando, al menos 3 mediciones de su actividad en los primeros 20-30 minutos posteriores a su elaboración.

Esta prueba se ha podido llevar a cabo con éxito en plataformas microfluídicas. En [2], Taggart et al., además de medir la concentración radiactiva mediante el uso de SiPM, también mesuran la vida media del radioisótopo ^{18}F , basándose en mediciones del número de muestras presentes cada 5 minutos en un periodo de casi 6 horas. Los autores reportaron un error en la medición si se hacía para tiempos muy cortos, lo que da como resultado un sistema poco preciso para la medición del tiempo de semivida para isótopos de vida media corta pero confiable para isótopos de vida media elevada. Probablemente, el rendimiento de este sistema se pueda mejorar con una mejor optimización. Sin embargo, y como se aclara en [5], es posible que cualquiera de los sistemas mencionados para la medición de la concentración radiactiva sea adaptable para la medición del tiempo de semivida de los radioisótopos evaluados. En la figura 8 se demuestran los resultados para el ^{18}F obtenidos en [2].

Cabe aclarar al lector que, aunque con el sistema desarrollado se puede llegar a medir tanto la actividad focalizada como el tiempo de vida media (dado que se utiliza una matriz SiPM), para este último es probable que se necesiten adecuaciones. Esto es, en lugar de medir pixel por pixel, como se realiza para la detección de actividad focalizada, se considera más confiable si se mantiene el líquido en reposo y se mesura la suma de las señales de cada pixel cuando se trate de medir el tiempo de semivida. Esto se haría con el fin de poseer una ideología en el decaimiento de positrones, y con él, una medición aproximada en el tiempo de vida media del radioisótopo. No obstante, esto se encuentra fuera del enfoque de esta investigación, empero, se presenta como posible trabajo futuro.

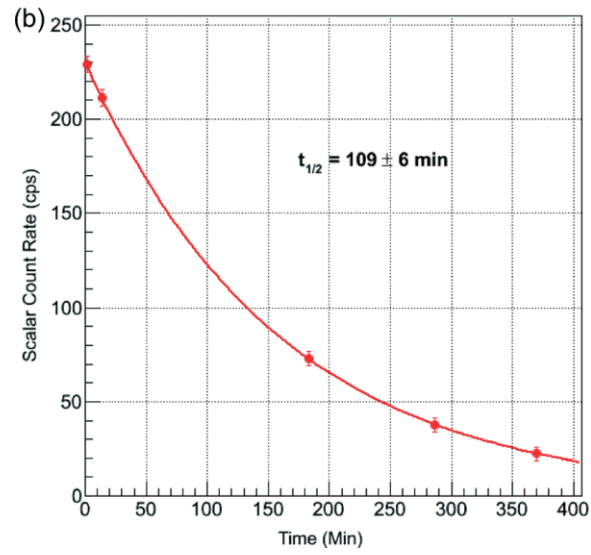


Figura 8. Determinación del tiempo de semivida para el ^{18}F basado en diferentes mediciones tomadas en un periodo de, aproximadamente 6 horas. Tomado de [2].

Capítulo 3: Proceso de fabricación de la plataforma microfluídica

En este capítulo se explica el proceso de fabricación de la plataforma microfluídica, empezando con una breve introducción sobre los materiales utilizados para la elaboración de esta. Posteriormente, se mencionará el procedimiento que se lleva a cabo para la obtención de un chip, empezando desde el diseño impreso, y finalizando con el pegado hermético.

3.1. PCB FR-4

El PCB (o en algunos lugares de Latinoamérica conocidos como baquelitas), es el material más utilizado para la fabricación de circuitos impresos, de ahí se deriva su nombre, Printed Circuit Board (por sus siglas en inglés). Los circuitos impresos en PCB poseen diferentes formas de fabricación, entre ellas, y las más comunes, son: la fotolitografía, la ablación láser, el fresado, entre otros [36]. Asimismo, dicho material sirve para el análisis en plataformas microfluídicas y como sustrato base de las mismas, dado que, gracias a las líneas de cobre que se pueden obtener posterior a un proceso de impresión, estas pueden actuar como calentadores, analizadores de datos mediante impulsos electrónicos, válvulas normalmente abiertas, entre otras aplicaciones [37]–[39]. Además, es utilizado comúnmente como base para el depósito de materiales que permiten la elaboración de micro canales gracias a la capacidad del FR-4 de adherirse con otros materiales de su misma familia, como lo es el SU-8 [39].

El FR-4 o FR4 es un material compuesto de fibra de vidrio con una resina epoxi que es retardante de llama (flame retardants). El FR-4 es comúnmente utilizado para la fabricación de PCB, en donde este material, incomunica al cobre de una capa con otra dadas las propiedades de aislamiento eléctrico y la resistencia mecánica que este posee. Una PCB típica posee varias capas, las cuales se pueden dividir como aparecer en la figura 9.

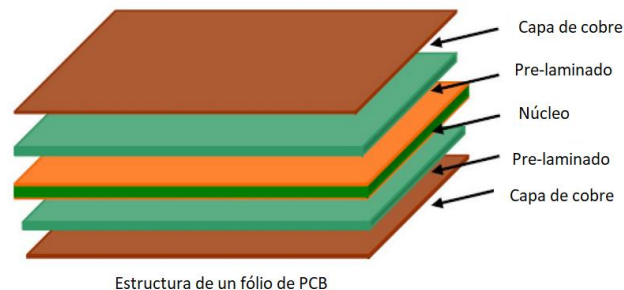


Figura 9. Folio de PCB doble capa. Tomado de [40].

Asimismo, el proceso de fabricación de un PCB mediante el método descrito en [37], [39], se relata a continuación y se resume en las figuras 10 y 11.

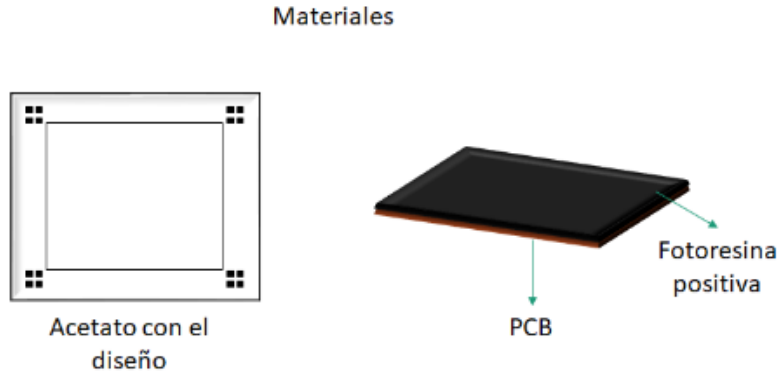


Figura 10. Materiales para utilizar en el diseño del PCB FR-4.

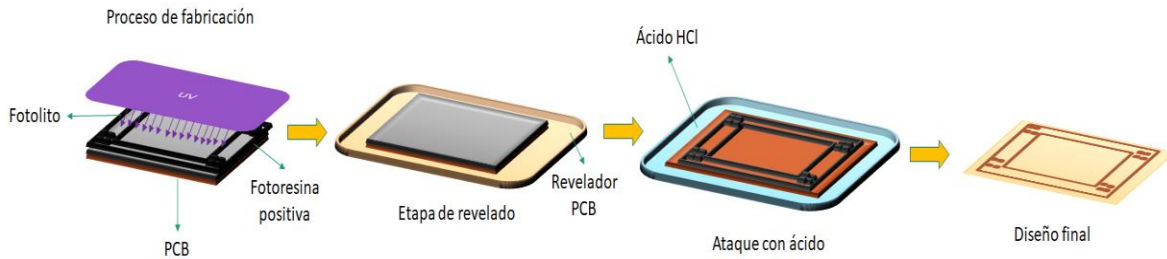


Figura 11. Proceso de fabricación para el PCB FR-4.

Para el PCB, la metodología de fabricación consta de 2 etapas:

3.1.1. Diseño de la foto máscara o fotolito.

En primer lugar, al estar el PCB recubierto por una fotoresina positiva y el SU-8 por una fotoresina negativa, el proceso de fabricación se realiza por fotolitografía suave. Lo anterior significa que, para el caso del PCB, al momento de imprimir una máscara, los caminos resaltados en negro serán los que permanezcan impresos en el cobre cuando el PCB sea expuesto a luz ultravioleta, revelado y atacado con ácido. Para el caso de SU-8, sucede lo contrario; los caminos impresos en negro desaparecen y se mantiene el resto, dado que es una fotoresina negativa (explicado en la siguiente sección). Los caminos de cobre que persisten en el PCB son los necesarios para alinear el diseño con las respectivas capas de SU-8 posteriores para la fabricación de microcanales.

La máscara utilizada para crear las líneas de cobre fue diseñada en L-Edit, la cual incorpora los soportes para la inclusión de tornillos que servirán para la adecuación del molde donde se ubicarán las réplicas de PDMS. Además, se incluyen guías de alineación en forma de 4 cuadrados que forman una cruz. Esta máscara se puede ver en la figura 12. Dicha máscara se compone de un rectángulo de 6cm de ancho, 5.5 cm de largo y el grosor de cada línea es de 1mm. A su vez, los cuadrados de alineación son de 1mm^2 , separados unos de otros a una distancia de 1mm, formando una cruz, con excepción del ubicado abajo a la izquierda cuyos rectángulos más occidentales poseen unas dimensiones de $1\text{mm} \times 2\text{mm}$. Por último, el espacio para ubicar los tonillos es un círculo hueco, cuyo radio interior es de 0.7mm y el exterior es 1.5mm.

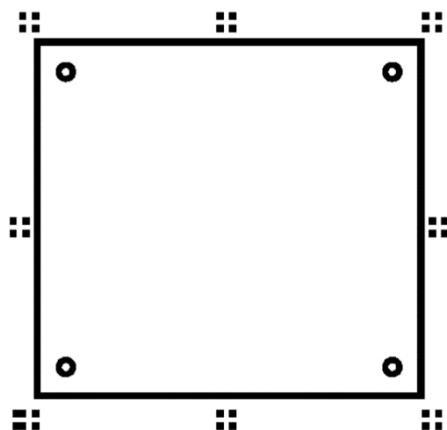


Figura 12. Máscara diseñada en L-Edit para el PCB. Al ser el PCB de fotoresina positiva, lo resaltado en negro se mantiene mientras que el resto se marcha, una vez se pasen las etapas de exposición, revelado y ataque con ácido. Realizado por GM-US.

Asimismo, para imprimir la máscara, se necesita hacer uso de un fotoplóter. Para el caso, la Universidad de Sevilla cuenta con el fotoplóter FP-8000 de Filmstar. Para hacer uso de él, se necesitan diversos tipos de programas y conversores de formatos.

En primer lugar, se obtiene de L-Edit el diseño que se desea imprimir en el fotolito, tal como se muestra en la figura 12. Posterior a ello, se exporta este diseño en formato Gerber con extensión “.GBR”, lo que permite al sistema discernir los vectores que serán impresos en el fotolito. Subsiguiente, se hace uso del software “Convert Gerber into Bitmap” de Filmstar para realizar una conversión de formato “.GBR” a un formato que es capaz de leer el fotoplóter, el “.FPF”. Consecuentemente, se utiliza un último software, también de Filmstar, “Run photoplóter” que, como su nombre lo indica, sitúa al fotoplóter en marcha.

Sin embargo, antes de este último paso, es importante asegurar el fotolito en la circunferencia o en el eje del tambor del fotoplóter (dependiendo de la ubicación asignada en el programa “Convert Gerber into Bitmap”). Tanto el proceso de ubicación del fotolito como su revelado, se debe realizar en un cuarto a oscuras dado que los fotolitos son sensibles a cualquier rayo de luz incidente y, exponerlos a esta, bien sea natural o artificial, los revela al instante, haciendo que ya no se pueda imprimir sobre él, o, en algunos casos, un mínimo rayo de luz incidente es capaz de perjudicar por completo la impresión de un fotolito.

Una vez se imprime el fotolito, se prosigue a la etapa de revelado. En esta etapa se deben preparar, en tres repositorios diferentes, el revelador, agua y el fijador del fotoplóter. Asimismo, al igual que la etapa de ubicación, no debe haber luz incidente en la habitación. Es importante que el revelador y el fijador nunca se toquen, dado que, de suceder, ambas mezclas se degradarían inmediatamente. El líquido revelador se compone de una mezcla de una parte de Developer RA2000 de Kodak y 2 partes de agua; y el fijador se prepara de una parte de Fixer RA3000 (también de Kodak) y 3 partes de agua. En primer lugar, se ubica el fotolito en el revelador, durante aproximadamente 30 segundos removiendo el líquido constantemente. Luego de estos 30 segundos, se extrae y se lava con agua el fotolito para su posterior contacto con el fijador. En el fijador, se mantiene el fotolito por aproximadamente 1 minuto. No obstante, se puede accionar la luz de la habitación una vez pasado 30 segundos en el fijador. Posterior a ello, se lava el fotolito

con agua y se deja secar. Es importante almacenar los líquidos una vez utilizados y lavar de forma efectiva los repositorios de estos. Una vez hecho, se obtiene el diseño impreso en el fotolito como el que se observa en la figura 13.

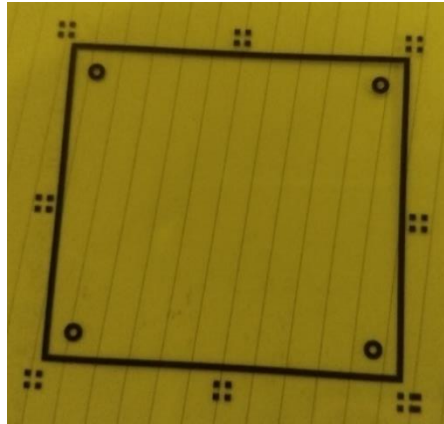


Figura 13. Fotolito diseñado para el PCB.

3.1.2. Exposición ultravioleta.

Una vez se tiene la máscara en el fotolito, se procede a realizar la exposición de esta sobre una placa de PCB FR-4. El grosor del cobre presente en esta placa puede variar de $5\mu\text{m}$ a $70\mu\text{m}$. Esto depende del grosor de las líneas en el fotolito dado los efectos del ácido sobre el cobre y la forma como este se consume la parte que no fue revelada del mismo, dejando solamente las líneas presentes en el fotolito [41]. Para este caso, las líneas de cobre poseen un grosor de 1mm . Por ende, un PCB con una capa de cobre de cualquier dimensionalidad es suficiente. Sin embargo, se utilizó, para el proceso de fabricación, láminas de PCB con cobre de $18\mu\text{m}$.

Una vez se ha seleccionado el PCB fotosensible, sus dimensiones deben ser mayores a las de la máscara en el fotolito y, como consiguiente, se pone a exposición ultravioleta alineando la máscara con el PCB de tal forma que el resultado final sea el esperado. El tiempo de las exposiciones pueden variar, sin embargo, se definieron 4 exposiciones de 20 segundos cada una para cerciorarse de que el diseño se quedará plasmado en el PCB fotosensible. En la figura 14 se muestra un proceso de exposición.

Se debe tener en cuenta el utilizar lentes anti-UV para realizar estas exposiciones, de lo contrario el ojo humano puede sufrir consecuencias al mirar luz UV directa y de alta intensidad.

Una vez ha pasado el tiempo de exposición, se revela el PCB, lo que significa que el diseño expuesto debe salir tal como fue impreso en el mismo. De esta forma, una vez revelado, se obtiene el diseño resaltado y se procede a eliminar el excedente de cobre mediante un ataque ácido. Este ataque se realiza efectuando una mezcla de 60ml de agua, 20 ml de agua fuerte (Ácido clorhídrico) y 20 ml de agua oxigenada. Posterior a ello, el PCB se ubica en un repositorio con esta mezcla y se deja reposar revolviendo ocasionalmente. Se recomienda que, para frenar el gas producido de la reacción del cobre y el ácido, hacer uso de tapabocas o ventilaciones. Una vez se es atacado con ácido y los caminos de cobre se marcan en el PCB, se procede a quitar los restos de fotoresina con acetona, lo que da como resultado a un PCB listo para ser utilizado, con los caminos de cobre

como guía de alineación para el SU-8 y el FR-4 como base para este. Un ejemplo de un PCB realizado de esta forma se puede ver en la figura 15.



Figura 14. Proceso de exposición de un PCB o SU-8.

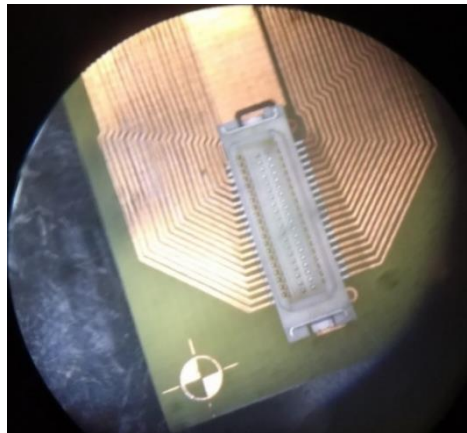


Figura 15. PCB realizado mediante la técnica de exposición UV.

Una vez elaborada la base de PCB, se realizan los canales microfluídicos sobre el FR-4. Estos canales se realizan con SU-8, un material epoxi descrito en la siguiente sección.

3.2. SU-8

El SU-8 es un material fotoresistivo negativo el cual se basa en una interacción del grupo epoxi (polímero termoestable que se endurece cuando se mezcla con un catalizador) [36]. Fue desarrollado y patentado por la compañía IBM-Watson en 1980 [42], y es, actualmente un material considerado ideal para la fabricación de MEMS debido a que es un material epoxi con propiedades mecánicas que, al ser expuesto a UV, se retícula, dando la capacidad de concebir estructuras resistentes y de tamaños reducidos [43].

Al contrario del PCB fotosensible, y como se ha mencionado con anterioridad, el SU-8 presenta propiedades inversas a este, i.e. los caminos marcados de negro se irán (dado que absorben la radiación UV) y permanecerán los que están expuestos (dado que el fotolito dejará pasar toda la luz UV para polimerizar este material).

El proceso de fabricación de los canales microfluídicos para la plataforma productora de radiofármacos consistió en 2 etapas:

3.2.1. Creación de las máscaras y deposición del SU-8.

Las máscaras utilizadas, al igual que para el PCB, se realizaron utilizando L-Edit y, posteriormente, se imprimen mediante el uso del fotoplotter. Sin embargo, se imprimieron en forma negativa, esto es, invirtiendo los colores.

Las máscaras por imprimir fueron 2: una máscara en la que se incorporen los canales microfluídicos, las inlets/outlets, la cámara de reacción y las herramientas de alineación; y una segunda máscara donde solo se incluya la cámara de reacción y las guías de enajenación. Esto se realizó debido a que se ejecutan dos deposiciones de SU-8 sobre el FR-4, dado que la cámara de reacción debe poseer una altura de $350\mu\text{m}$ y los canales $200\mu\text{m}$ de altura. Asimismo, el ancho de los canales es de $500\mu\text{m}$, el diámetro de la cámara de reacción es de 9.3mm y los inlets/outlets tienen un diámetro de 1mm .

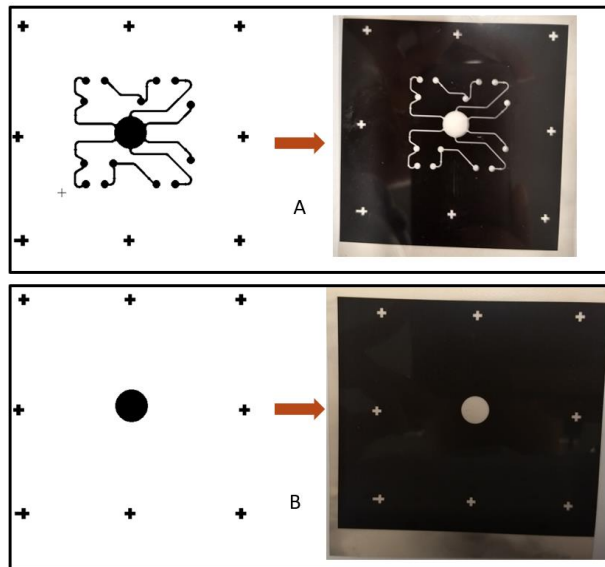


Figura 16. Fotolitos para el SU-8. Realizados en L-Edit por GM-US.

Primeramente, y antes de entrar de lleno con el proceso de fabricación de SU-8, se debe aclarar que el SU-8 20xx obtiene su mínimo grosor cuando se hace girar a 3000 rpm en un Spincoater (como el ilustrado en la figura 17), el cual corresponde a un grosor dado por los últimos dos números (con nomenclatura xx).



Figura 17. Spincoater utilizado, SMA SPINNER 6000.

El proceso de deposición del SU-8 se divide en 4 capas:

- Una capa semilla de $5\mu\text{m}$. Esto es, depositar sobre el sustrato de PCB FR-4 una capa muy fina de SU-8 2005 y hacerla girar a 3000rpm. Posterior a ello, se aplica un softbake (un calentamiento suave) al SU-8, para que este sea adherido herméticamente a la placa de FR-4. En primer lugar, se utiliza una plancha (o hotplate) donde se ubica el FR-4 con la capa fina de SU-8 y se establece una temperatura a 65°C durante 5 minutos. Posterior a ello, se sube la temperatura de la plancha a 105°C durante 15 minutos. Asimismo, al ser una capa semilla, esta no contendrá ningún diseño, lo que significa que, una vez pasados los 15 minutos, se deja enfriar el FR-4 durante 2 minutos y se expone a UV haciendo 6 exposiciones de 20 segundos cada una, sin ningún fotolito superpuesto. Luego de pasar estas exposiciones, se hace un post-calentamiento, el cual consiste en ubicar el PCB en la plancha, calentar a 65°C durante 2 minutos y, posteriormente, subir la temperatura a 105°C durante otros 3 minutos. Para las capas posteriores a esta el proceso es similar, no obstante, se cambian unos parámetros.
- Para la segunda capa, se utiliza el SU-8 2025 con el Spincoater a 1500rpm para obtener un grosor de $50\mu\text{m}$ aproximadamente. Posterior a ello, se realiza un softbake de 65°C durante 5 minutos y de 105°C durante 30 minutos. En esta capa, al igual que la capa semilla, no existe algún tipo de diseño en específico y su funcionalidad es preparar la base para las réplicas de PDMS. Se realizan 4 exposiciones durante 20 segundos sin máscara, y posterior a ello se realiza un post-calentamiento con las mismas duraciones y temperaturas que el descrito anteriormente para el SU-8 2005.
- Para la tercera capa se utiliza SU-8 2050 y se ubica al Spincoater a 700rpm para obtener un grosor aproximado de $150\mu\text{m}$. Se hace un softbake de 65°C durante 5 minutos y se aumenta la temperatura a 105°C durante 50 minutos. Una vez pasado este tiempo, se debe alinear perfectamente las guías de cobre con las del fotolito ilustrado en la figura 16 a). Posterior a ello, se realizan 5 exposiciones de 20 segundos cada una. Por último, se realiza el post-calentamiento con los mismos parámetros que el procedimiento anterior.
- Para la última capa, se realiza el mismo proceso que la anterior, a excepción de que se utiliza la máscara indicada en la figura 16 b) la cual se debe alinear perfectamente a las líneas de cobre y a la capa de SU-8 ya realizada.

Una vez depositadas estas 4 capas de SU-8 se procede a realizar el revelado del mismo.

3.2.2. Revelado del SU-8.

El SU-8, una vez depositadas las 4 capas anteriormente señaladas, se deja enfriar a temperatura ambiente y, posterior a ello, se ubica la placa en una cubeta con el revelador de este material durante un corto periodo de tiempo (7 segundos para el caso, pero pueden ser más dependiendo de cuan curado esté el SU-8). Consiguientemente, se limpian los excesos de SU-8 con isopropanol dado que la acetona puede destruir algún camino generado. Posterior a ello se deja secar y se obtiene un diseño como el ilustrado en la figura 19. Todo el procedimiento de fabricación para el SU-8 se resume en la figura 18.

Ahora bien, una vez obtenidos los canales de SU-8, se procede a realizar las réplicas de PDMS.

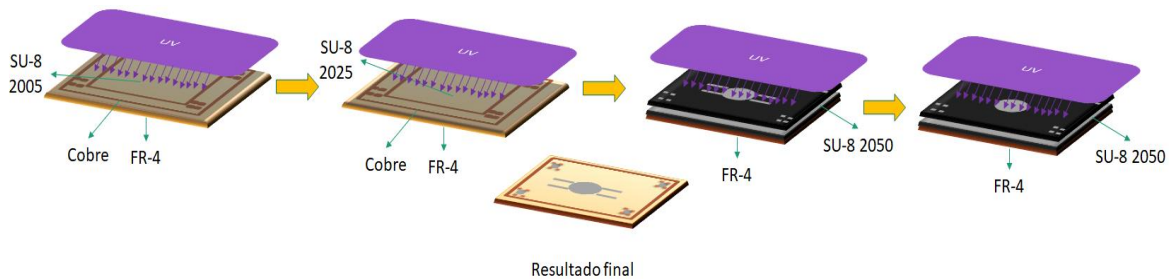


Figura 18. Proceso de deposición del SU-8 sobre el sustrato de FR-4.

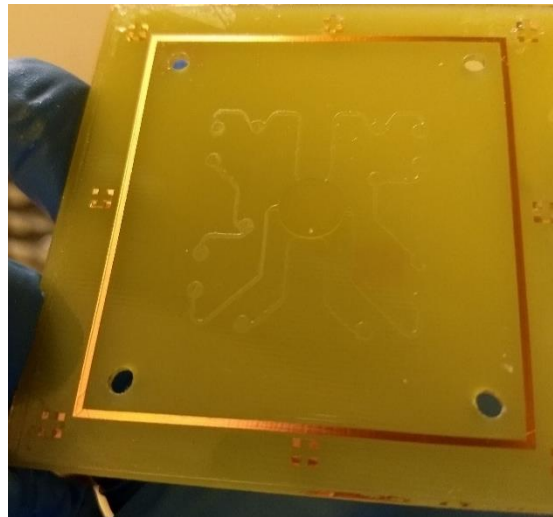


Figura 19. Deposición del SU-8 sobre el sustrato de FR-4. Se pueden observar los canales, las entradas y la cámara de reacción.

3.3. PMDS (Polidimetilsiloxano)

El PDMS es un polímero ampliamente utilizado en la fabricación de plataformas microfluídicas, en especial, las enfocadas a la rama de Bio-MEMS. Esto se debe a sus propiedades, tales como la biocompatibilidad, lo que lo hace excelente en aplicaciones biomédicas; no toxicidad; Presenta

compatibilidad sanguínea, lo que significa que con un chip microfluídico de PMDS se pueden analizar muestras de sangre (como se muestra en [27]); elasticidad, dado que es un polímero de las familias de las siliconas; transparencia y durabilidad, entre otras [44]. Además, como se aclara en [44], el PDMS posee, en su matriz, una bioinertidad que impide el crecimiento microbiano, lo que lo hace más atractivo para el uso en aplicaciones biomédicas.

Asimismo, el PDMS se ha utilizado en la obtención de radiofármacos, basándose en microreactores, fructificando las ventajas que ofrece este como bajo consumo de reactivos y tiempos de reacción más cortos. Asimismo, la capacidad de ser desechable una vez se es utilizado para la producción, y su bajo coste de fabricación, lo hacen un candidato apropiado para la síntesis de radiofármacos PET, tal como se aprecia en [1].

Ahora bien, para realizar las réplicas de PDMS para microreactores que produzcan fármacos PET se deben tener en cuenta varios criterios. En primer lugar, se necesita que el dispositivo de PDMS posea una altura específica, además de ello, que posea orificios para incrustar los cartuchos de preconcentración, los cuales son cruciales para la fabricación de radiofármacos y su purificación. Por ello, en primer lugar, se realiza un molde de PLA impreso en 3D que satisfaga los requisitos de altura que debe cumplir el PDMS para ser utilizado como microreactor, que, para el caso presente en esta tesis, es una altura de 6.5mm. El molde de PLA se realiza en SolidWorks, y su diseño se puede apreciar en la figura 20.

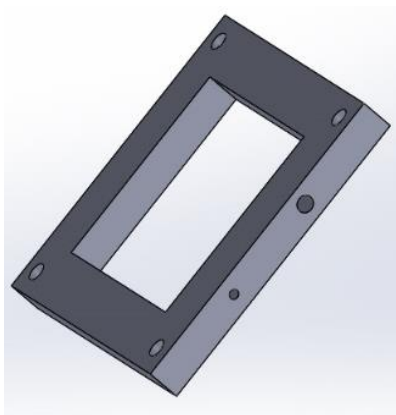


Figura 20. Molde diseñado para la deposición del PDMS. Realizado en SolidWorks por el GM-US.

Este diseño tiene unas dimensiones de 54mmx59mmx6.5mm en la parte exterior y de 35mmx40mmx6.5mm en la inferior. Incorpora los agujeros correspondientes, a un costado, para los cartuchos de preconcentración y purificación (de diámetro 2.8mm y longitud de 16.5mm y de diámetro 1.6mm y longitud de 8.5mm, respectivamente) ubicados a 8.5mm de las esquinas del cuadrado interno del lateral (i.e. separados uno del otro a 17mm medidos desde su centro) distantes a 1.85mm del panel frontal e inferior medido desde su centro. En la parte frontal el de los tornillos (de diámetro 1.5mm). Las varillas de plástico introducidas en el molde en la posición de los cartuchos, tal como se observa en la figura 21, deben ser de longitudes mayores a las descritas para los mismos. Se recomienda utilizar varillas de entre 2 a 5 cm de longitud, con los mismos diámetros que las señaladas con anterioridad.

En la parte superior se ubican dos agujeros: uno de ellos es la entrada del émbolo de jeringa que contenga la mezcla de PDMS (de 4mm de diámetro) y otro (de diámetro 1mm) corresponde a una salida de aire en caso de que, al momento de inyectar el PDMS, se inyecte aire en conjunto. A este diseño impreso se le acopló una lámina de metacrilato (PMMA) con el fin de cubrir la tapadera superior y dejar un molde propio para el depósito de PDMS. El resultado final de este molde se puede observar en la figura 21.

Una vez se tiene el molde, se procede a realizar las mezclas de PDMS pertinentes. El PDMS posee un elastómero, que es la mezcla de PDMS principal, y un catalizador (o curante), el cual, dependiendo del uso y de la curación que se desee realizar se aplica en proporción con el elastómero.

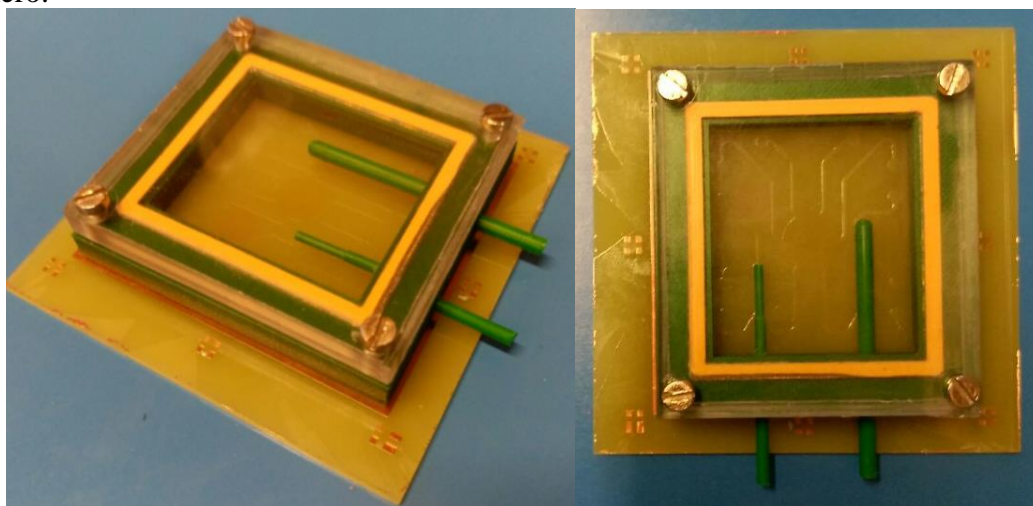


Figura 21. Molde para PDMS. Diseñado y fabricado por el GM-US.

Se realizan dos mezclas de PDMS. Una con una relación 10:1 (lo que significa que, por cada 10 gramos de elastómero, se deposita 1 del catalizador) y otra 20:1. En la primera, la cantidad de elastómero es de 15g lo que significa que la cantidad de catalizador a depositar será de 1.5g y, en la segunda, el elastómero posee una proporción de 5g, por ende, se debe agregar 0.25g de catalizador. Se remueven ambas bases, hasta que el catalizador y el elastómero se hayan mezclado, mediante el uso de un agitador de vidrio. Posterior a ello, se debe desgasificar el PDMS, esto implica llevar los recipientes donde se realizaron las mezclas a una campana de vacío para la eliminación de burbujas presentes en el PDMS, durante 30 a 45 minutos.

Posterior a ello se separan las mezclas y se realizan dos procedimientos por separado:

- **Mezcla 10:1**

La mezcla 10:1 se vuelca sobre un émbolo de jeringa, con capacidad para 10mL. Posterior a ello, se vierte en el molde de PLA debidamente atornillado al FR-4 que contiene los canales de SU-8, tal como se muestra en la figura 22.

Se procura que quede PDMS residual en la jeringa y si se ha inyectado aire (se denota con la aparición de burbujas) se trate de eliminarlo depositando todo el PDMS posible en el molde. Una vez se es inyectado todo el PDMS y se denota la ausencia de burbujas, se procede a realizar su

curado. Lo anterior significa ubicar el PDMS, en conjunto con el molde, dentro de un horno a 65°C durante 45 minutos. Esto hará que el PDMS se cure y se obtenga una réplica del molde junto con los canales microfluídicos.

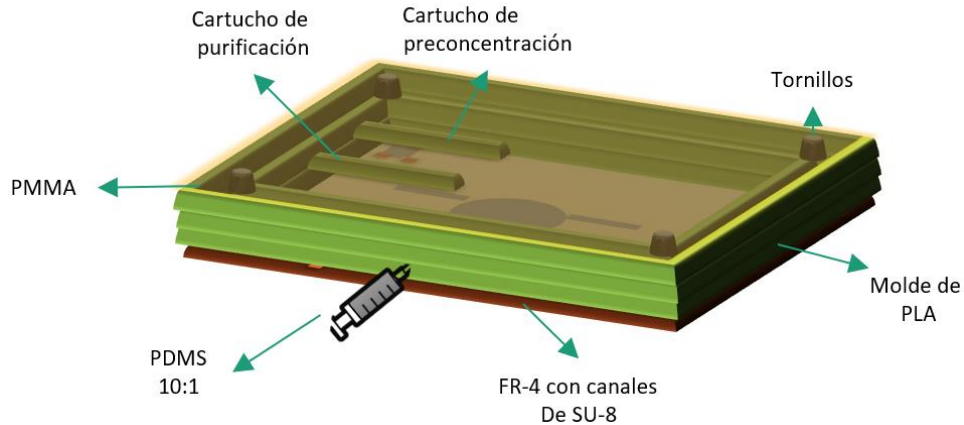


Figura 22. Inyección del PDMS al molde hecho en PLA.

- **Mezcla 20:1**

Esta mezcla será la encargada de sellar los canales microfluídicos del molde de PDMS mediante acoplamiento hermético. Para ello, se necesita que dicha muestra posea un grosor de 50µm, correspondientes a la segunda capa de SU-8. Por consiguiente, esta mezcla se vierte sobre un acetato de dimensiones mayores a 50mmx50mm, el cual, mediante cinta doble cara, se une a un vidrio para que este sirva de soporte en el Spincoater. Este último se programa para hacer girar su disco a 1500rpm durante 1 minuto, lo que corresponde a un grosor de PDMS de 50µm. Posteriormente, el contenedor de vidrio se ubica dentro del horno junto con el molde 10:1 y se espera a que se cure durante 1 hora a 65°C.

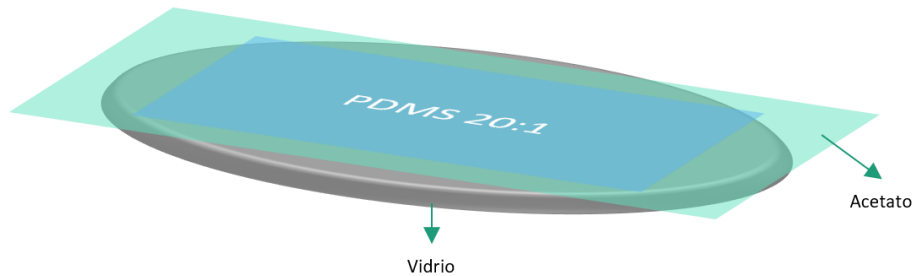


Figura 23. Soporte de vidrio para el PDMS 20:1 el cual es depositado en un acetato.

Una vez se han curado ambas muestras se procede a realizar el acople hermético. Para ello, se extrae del molde de PLA la réplica de PDMS curada y se procede a realizar las inlets/outlets con un puncher (un sacabocados) de 1mm de radio. No obstante, y dado que los cartuchos de preconcentración y purificación necesitan un filtro de polietileno (de 2mm de diámetro) entre el canal microfluídico y su ubicación (con el fin de retener la resina QMA [1]), se insertan dos varillas (una de 2mm de diámetro y otra de 1mm de diámetro) en la ubicación de los cartuchos y se procede

a abrir los agujeros para estos filtros. Asimismo, se insertan estos filtros y una vez se han abierto todas las inlets/outlets del sistema se procede, a pegar el molde de PDMS sobre el acetato con la mezcla 20:1. Se debe tener en cuenta que no se separen en ningún momento las dos partes, dado que, de suceder, se realizará un mal acople hermético.

Posterior a esta revisión, se procede a ubicar nuevamente el molde de vidrio en el horno, sin embargo, la temperatura a la cual debe establecerse es a 80°C y la duración es de 1 hora en él. Pasado este tiempo, se procede a extraer el molde de vidrio del horno y lo que se obtiene es similar a lo ilustrado en la figura 24. Posterior a ello, se retira con bastante cuidado la capa delgada de PDMS haciendo uso del acetato para que este pueda ser despegado en forma de sticker.

Una vez se retira el acetato, se procede a incorporar los cartuchos de preconcentración y purificación, cruciales para la producción de radiofármacos PET. El tema de producción de radiofármacos en plataformas microfluídicas no es tratado en este documento debido a que no es el enfoque del mismo. El resultado final de la réplica de PDMS, la cual se puede utilizar para la producción, purificación y radioetiquetado de radiofármacos PET se puede observar en la figura 25.

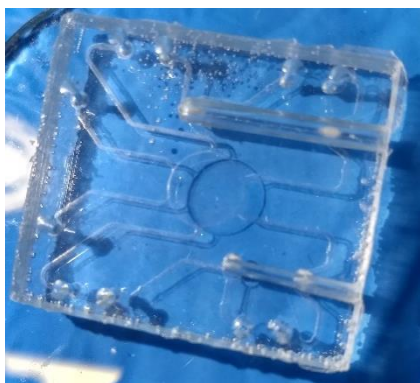


Figura 24. Réplica de PDMS sobre la base de vidrio.



Figura 25. Réplica final de PDMS lista para la producción de radiofármacos PET.

Capítulo 4: Metodología

En esta sección se describe la metodología aplicada para realizar la selección del sensor de medición de radiación adecuado, con el fin de poder obtener una lectura idónea sobre la radiación incidente y de forma focalizada, enfocándose esencialmente en puntos clave durante el proceso de obtención de radiofármacos. Además, se describen algunas características del sensor escogido que son utilizadas para el desarrollo de este documento, y, a su vez, enfocadas en trabajos futuros. Por último, se plantean las pruebas a aplicar para cerciorar el buen funcionamiento del sensor, en cuanto a detección de radiactividad focalizada, punto crucial en el desarrollo de esta tesis.

4.1. Selección del sensor adecuado

4.1.1. Adecuación al Sistema.

El dispositivo microfluídico fabricado, tal como se describe en el capítulo 3 de este documento, posee unas dimensiones de 40mmx35mm. A su vez, la cámara de reacción posee un diámetro aproximado de 9.3mm; el cartucho de preconcentración posee dimensiones de diámetro 2.8mm y longitud de 16.5mm y el de purificación contempla un diámetro 1.6mm y una longitud de 8.5mm, los cuales se encuentran distantes uno del otro a 17mm medidos desde su centro y a una altura de 1.85mm desde la base. De la misma forma, la cámara de reacción, lugar de enfoque en los resultados presentados en el capítulo 6, se encuentra separada de los canales de entrada y salida, desde su centro, a una distancia de 12 mm aproximadamente, como se observa en la figura 26.

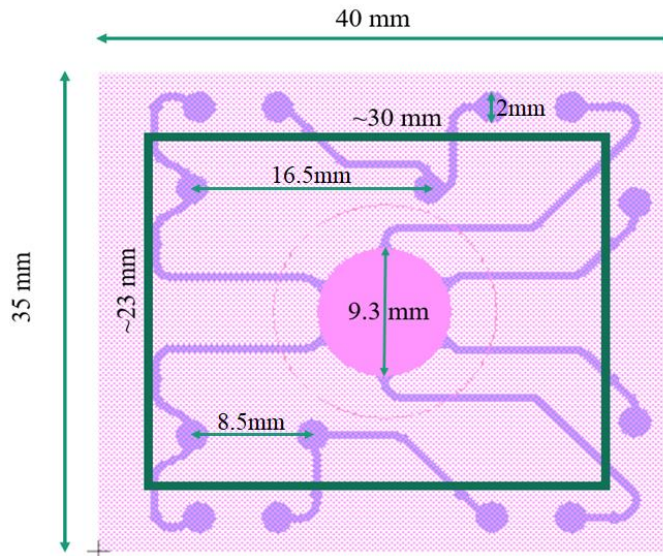


Figura 26. Exploración de las dimensiones críticas que puede ocupar el sensor de radioactividad basado en el sistema diseñado por la Universidad de Sevilla y su grupo de Microsistemas.
Realizado en L-Edit por GM-US.

Asimismo, en esta figura, se puede observar las dimensiones críticas las cuales debe poseer el sensor de medición de radioactividad. Por lo anterior, se procede a evaluar dos tipos de sensores dado que, en la literatura, estos sensores son utilizados para la detección de radiactividad en

plataformas microfluídicas. Estos son los fotodiodos P-i-N (utilizados en [27] y [26]) y los fotomultiplicadores de Silicio, SiPM [2].

Los fotodiodos P-i-N poseen la capacidad de detectar fenómenos lumínicos, generalmente de alta intensidad; cuya principal aplicación es la detección continua de luz, por ejemplo: sistemas fotovoltaicos, ajuste de brillo en smartphones, entre otros [45]. Asimismo, se han utilizado con elementos radiactivos para la toma de parámetros en mamografías, control de calidad en radiofármacos PET, entre otros [26], [27], [46]. No obstante, en este caso, los fotodiodos P-i-N fueron descartados dado que su eficiencia en la detección de fotones, PDE (del inglés Photon Detection Efficiency), es menor en las longitudes de onda correspondientes al color azul y, consecuentemente, es menos sensible a fotones de baja intensidad tal como se presenta en [47], donde se exhibe el PDE vs la longitud de onda para un fotodiodo P-i-N, más específicamente un OPR5911.

Los fotomultiplicadores de silicio, SiPM, compuestos por fotodiodos en avalancha (o APD por sus siglas en inglés), hacen alusión a un tipo de fotodiodo que se beneficia del efecto avalancha [45]. Este tipo de fotodiodo consiste en realizar una fuerte polarización en inversa, haciendo que el mismo llegue a la región de avalancha, donde la corriente es mayor cada vez que sucede un evento (que, para este caso, es la llegada de un fotón). Cuando un fotón llega al fotorreceptor, este genera una corriente de avalancha, la cual es proporcional a la energía del fotón, dado el efecto fotoeléctrico. Lo anterior permite que fotones de baja intensidad, pero de alta energía (como los fotones producidos por el efecto Cherenkov o el efecto Compton) puedan ser detectados en el fotodiodo, generando una corriente a la salida de este. Asimismo, el poder detectar estos fotones, lo ha convertido en una herramienta útil para la detección de radioactividad [2], [34], y su uso se ha extendido en los tomógrafos para la toma de imágenes PET por las propiedades anteriormente mencionadas. Por ende, estos sensores son los candidatos escogidos para la realización de la presente tesina, dada su efectividad en la detección de fotones de alta energía y de baja intensidad, al contrario de los fotodiodos P-i-N evaluados.

4.1.2. Fotomultiplicadores de silicio (SiPM).

En esta sección se analizarán los SiPM, útiles para la detección de radiación tanto localizada como en movimiento. Además de ello, se explorarán las dimensiones críticas que pueden abarcar los sensores y su respectiva ubicación.

Con el fin de miniaturizar los test de concentración radiactiva, en [2] se mostró que los fotomultiplicadores de silicio (SiPM) son capaces de detectar la radiactividad en muestras para PET y SPECT de los radiotrazadores [^{18}F]-FDG entre otros. Esto es, y dado como se mencionaba con anterioridad, los fotomultiplicadores de silicio están compuestos por micro celdas de fotodiodos en avalancha, los cuales, al detectar la presencia de un fotón, generan una corriente en avalancha, equivalente a la cantidad de fotones recibidos en un instante de tiempo (dada las propiedades del efecto fotoeléctrico).

A su vez en artículos como [2], [26], [27], [28], se pudo detallar que no solo los fotones generados por el efecto Cherenkov, Compton, entre otros efectos centellantes pueden interactuar con el silicio, sino que también lo hacen los positrones generados por la fuente radiactiva. Esto significa

que, a nivel cuántico, los positrones, al poseer una mayor energía, son capaces de excitar los electrones de los átomos de silicio, creando un par electrón-hueco y haciendo que estos pasen a una banda de mayor energía. Sin embargo, al cabo de un tiempo, y por consecuencia de la recombinación de cargas, estos electrones se desexcitan perdiendo energía y emitiendo un fotón cuando lo hacen. Este fotón es el que se detecta en el fotodetector y por consiguiente se produce una avalancha de electrones (una corriente) proporcional a la cantidad de fotones detectados por este efecto de emisión espontánea.

La figura 27 representa la eficiencia en la detección de fotones para un sensor MicroFC-30035 elaborado por SensL [48]. De ella se concluye que los SiPM son más susceptibles a fotones de alta energía y de baja intensidad, dado a que su PDE para longitudes de onda bajas es mayor que para las altas, y, a su vez, dicho PDE depende del voltaje de sobretensión al cual opera el arreglo fotomultiplicador [48]. Con esto, se abre una oportunidad de investigación mediante el uso de estos arreglos de fotosensores para la medición de radiactividad presente en un chip microfluídico, en especial, elaborado en PDMS, dado que este material no es considerado en las pruebas realizadas por [2].

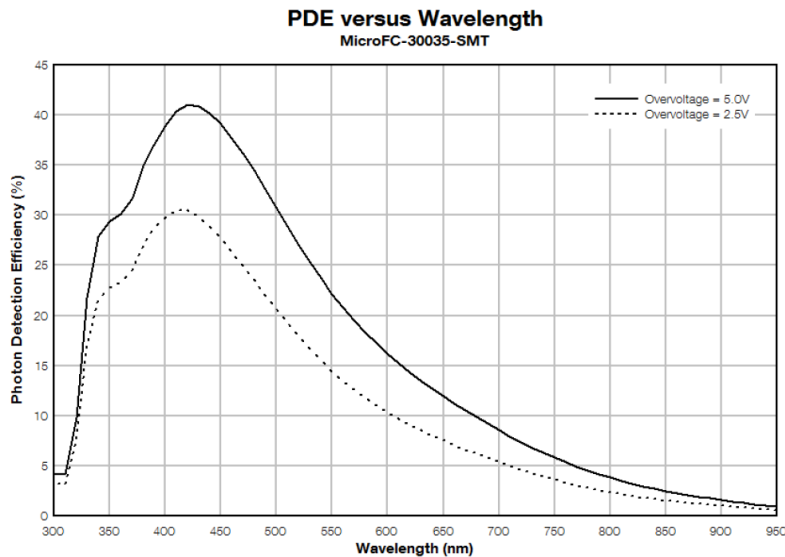


Figura 27. PDE vs longitud de onda para un sensor MicroFC-30035. Tomado de [48].

SensL [49], una empresa dedicada a la fabricación de fotomultiplicadores de silicio a pequeña escala posee, en su catálogo de productos diferentes matrices SiPM, las cuales van de arreglos de 1 solo sensor hasta de 144 sensores en una matriz 12x12. El tamaño de cada una de estas matrices varía junto con el tamaño de las micro celdas (fotodiodos en avalancha) correspondientes a cada pixel de esta; i.e. mientras un pixel puede tener unas dimensiones aproximadas entre 1mm^2 y 6mm^2 , una microcélula posee unas dimensiones entre $10\mu\text{m}^2$ y $50\mu\text{m}^2$. Esto da como resultado matrices de tamaños reducidos, con una cantidad de microcélulas entre 282 hasta 18980 por pixel, lo que corresponde con una eficiencia en la detección de fotones alta y focalizada por cada pixel [48].

Sin embargo, para el trazador de PDMS, se han especificado sectores críticos, donde la detección de radiación es primordial para la correcta elaboración del radiofármaco. Estos sectores vienen

señalados en la figura 28 y corresponden a la ubicación de los cartuchos de intercambio aniónico y de purificación, a su vez como las entradas/salidas de la cámara de reacción.

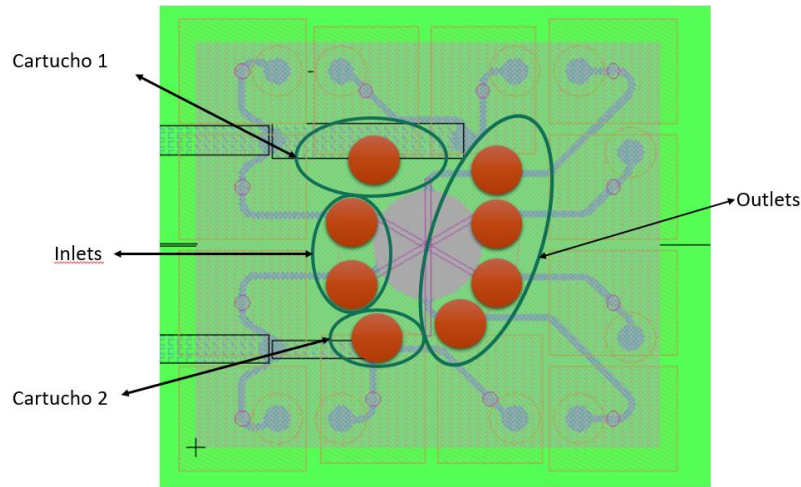


Figura 28. Análisis de las zonas críticas donde se es preciso medir la concentración radiactiva. Realizado en L-Edit por GM-US.

Por lo anterior, con base a juicios específicos de diseño y evaluación de actividad en zonas críticas, se escoge el sensor ArrayC-30035-16p [50]. Este sensor, bajo criterios de diseños establecidos, cumple con los parámetros requeridos y se ubica adecuadamente para la detección de radiactividad en zonas específicas, como se ve en la figura 29. Dicho sensor posee unas dimensiones de 16.6mmx16.6mm y cada uno de sus píxeles es un cuadrado de 4mmx4mm dando lugar a un espacio muerto entre píxeles de 0.2mm [51]. Este sensor, como se puede observar en la figura 29, viene conformado por 16 píxeles correspondientes a una matriz 4x4, los cuales pueden ser observados de forma individual o sumados en conjunto, dependiendo del tipo de polarización realizada (apartado que se discute en la sección 5.2 de este documento). Cada píxel del arreglo corresponde a un sensor MicroFC-30035, lo que significa que posee 4774 micro celdas en un área de 4mmx4mm y cuyo PDE se observó en la figura 27.

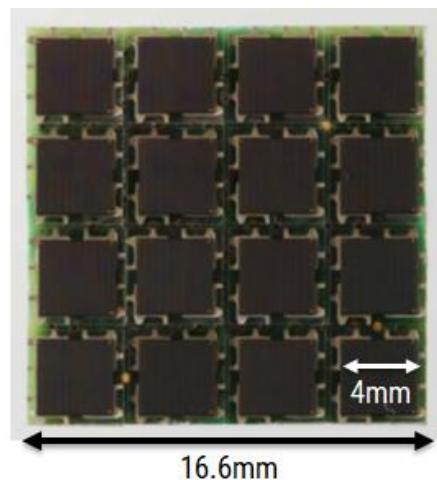


Figura 29. ArrayC-30035-16p de SensL. Obsérvese que se compone de 16 píxeles MicroFC-30035. Tomado de [51].

Así mismo, el ArrayC-30035-16p incorpora una funcionalidad patentada por SensL, nombrada como salida rápida (fast output); una salida susceptible a la llegada de un solo fotón, con una capacidad de recombinación bastante expedita y útil en PET para la evaluación de tiempos de llegada de los fotones a un tomógrafo. Sin embargo, y dado que dicha salida necesita un acoplamiento externo ultra rápido, se instrumenta mas no se evalúa, debido a la velocidad de los dispositivos embebidos utilizados para la captura de datos y manejo de la información.

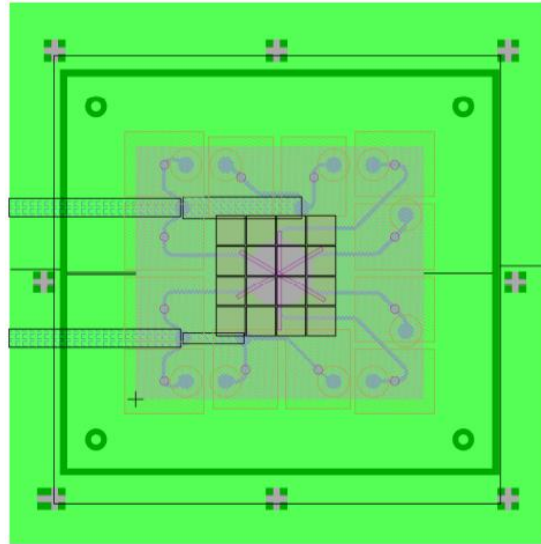


Figura 30. Matriz de SiPM 4x4 acoplada al sistema microfluídico. Realizado en L-Edit por GM-US.

Llegados a este punto, es importante aclarar las salidas disponibles en el sensor adquirido para la evaluación de los radiofármacos:

4.1.2.1. Salida estándar.

La salida estándar de cada uno de los píxeles en el ArrayC-30035-16p, corresponde a una salida en orden de magnitud equivalente a la cantidad de fotones recibidos durante un intervalo de tiempo [52]. Esto significa que dicha salida es capaz de identificar paquetes de fotones y a partir de ellos generar una corriente equivalente a la cantidad de estos en una ventana de tiempo equivalente a la capacidad de recombinación de los portadores en los fotodiodos y al número de celdas disparadas en cada pixel [53].

4.1.2.2. Salida rápida.

La salida rápida del SiPM, patentada por SensL, se basa en una única modificación a la estructura del fotomultiplicador de silicio, la cual resulta en una tercera terminal, lo que conlleva a una señal ultrarrápida fruto de la derivación de un cambio vertiginoso en la detección de un simple fotón [48]. Al igual que la salida estándar, la salida rápida es proporcional a la presencia de la magnitud del flujo de fotones que pueden ser detectados (dado que se representa como la suma de cada una de las micro celdas, como se puede observar en la figura 31), en adición con la información del tiempo de detección de estos. Esta salida, según el fabricante en [53], puede ser utilizada para

realizar mediciones ultra rápidas, aprovechando la capacidad de distinguir el tiempo de llegada del primer fotón en un pulso, lo que permite una mayor capacidad de conteo y discernimiento entre el tiempo de llegada de un fotón y el siguiente.

4.1.2.3. Diferencias entre la salida rápida y la estándar.

Existen varias diferencias entre la salida rápida y la estándar. La primera, y más notoria, es la constante del tiempo de recarga, la cual, para el sensor MicroFC-30035 (del cual está compuesto el ArrayC-30035-16p), es de 82ns para salida la estándar y 0.6ns para la salida rápida. Esto, también se puede apreciar en lo reportado en [52] y en la figura 32, cortesía del fabricante, la cual analiza el tiempo de recarga que le toma a las micro celdas luego de ser expuestas a un pulso de 40ps por un láser, en donde, aproximadamente, 2.5% de las micro celdas fueron disparadas.

Cabe aclarar que, tanto la salida rápida como la estándar, se pueden utilizar en paralelo, dado que, el fabricante, aclara que la salida rápida es una derivación del tiempo de recarga de cada micro celda (debido a que se encuentra acoplada capacitivamente) [53]. Por lo que el tiempo de recuperación para la salida rápida depende únicamente de la capacitancia del condensador (del orden de los pF) y de la resistencia de carga/descarga de este en su acople capacitivo (tal como se observa en la figura 31) mas no del tiempo de recarga de cada micro celda (como lo hace la salida estándar).

Además de ello, y debido a que es casi inadmisibles poder utilizar sistemas electrónicos tan rápidos que conviertan de forma eficaz una fotocorriente en voltaje en el orden de los nanosegundos, SensL ha dotado a la salida rápida de una resistencia que hace las veces de amplificador de transimpedancia. Por ende, dicha terminal presenta un voltaje a su salida mas no una corriente, como lo es en el caso de la salida estándar.

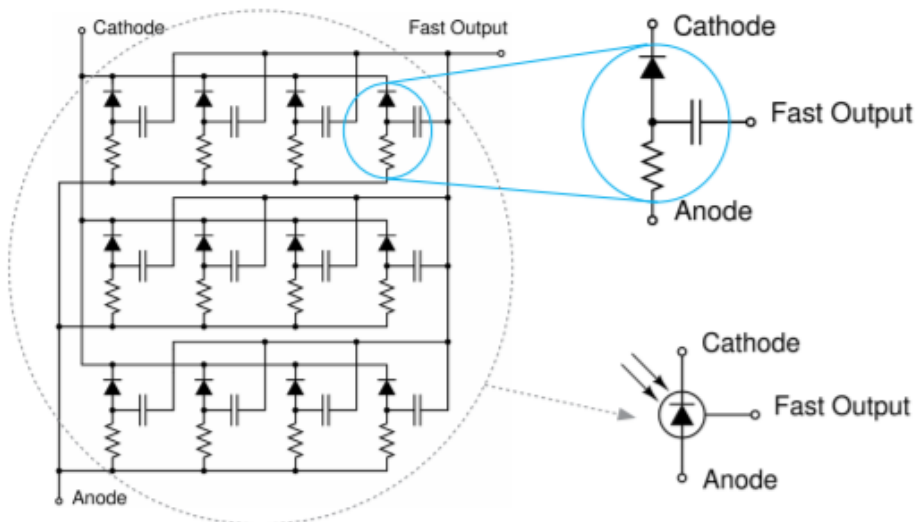


Figura 31. Salida rápida del sensor SensL. La salida estándar viene dada por el ánodo o cátodo de cada pixel en común. Lo anterior depende de su polarización. Tomado de [50].

Asimismo, la salida rápida es comúnmente utilizada por su capacidad en la detección de fotones singulares. Por consiguiente, es altamente aplicable a la realización de tomógrafos, donde tanto la cantidad de fotones recibidos, como el tiempo de separación entre cada uno de ellos, es primordial para la correcta reconstrucción de la imagen PET.

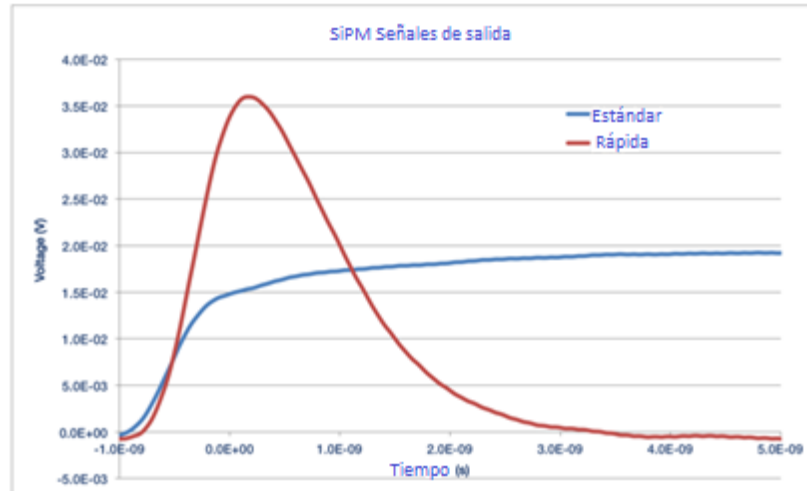


Figura 32. Tiempo de recarga de las micro celdas en comparación con la salida rápida y estándar. Tomado de [50].

Sin embargo, dada la velocidad de los instrumentos de medición y la capacidad de captura de datos por los sistemas embebidos utilizados en esta tesis, la salida rápida es instrumentada, más no analizada. Por consiguiente, se evaluó, para la presente tesis, las señales obtenidas mediante las salidas estándar por medio de un acoplamiento electrónico.

Igualmente, dado que el arreglo de SiPM es utilizado de manera efectiva en [2] y sus resultados, en las pruebas realizadas en esta pesquisa, fueron acertados con respecto a los criterios requeridos, se hace uso de estos fotomultiplicadores de silicio para la realización del sistema de instrumentación y detección de radiactividad, mediante muestras por segundo, en plataformas microfluídicas de PDMS con enfoque hacia la producción y radioetiquetado de fármacos PET como base de un control de calidad radiactivo.

Por ende, en capítulos posteriores se determinarán las pruebas por aplicar en base a la metodología escogida para la evaluación y desempeño de los SiPM. A su vez, se detallará cada uno de los pasos realizados para la instrumentación del sensor, con el fin de que se puedan detectar las cuentas por segundo mediante un sistema embebido para su posterior análisis de datos en MATLAB.

4.2. Pruebas aplicadas

Para evaluar el rendimiento del dispositivo elegido para la detección de radiación en un chip microfluídico de PMDS para la preconcentración de radiofármacos, se determinaron tres clases de pruebas descritas a continuación. Presto a esto, es preciso recalcar que todas estas pruebas se realizaron en entornos controlados y bajo la supervisión de personal cualificado del CNA (Centro Nacional de Aceleradores) con el fin de evitar contaminación sobre superficies no deseadas.

Como primer acercamiento, se evaluó la capacidad del sensor en detectar, con un acoplamiento previo de la señal (descrito en el capítulo 5), la presencia de radiación proveniente de una pastilla compuesta por el radioisótopo Na-22, la cual se puede apreciar en la figura 33. Este radioisótopo es comúnmente utilizado para la calibración de activímetros dado a su elevado tiempo de vida media y, además, este posee una radiación baja y controlable, del orden de los 4Mbq [54].



Figura 33. Pastilla compuesta por el radioisótopo Na-22 con tiempo de semivida de 2.6 años.

A su vez, llegado a este punto, se aclara al lector lo siguiente: Dado que el radio trazador objetivo (ilustrado en la figura 26 mediante el programa L-Edit y visible en la figura 25), aún se encuentra en su fase de prototipo, todas las pruebas realizadas en esta sección contemplan la capacidad de integración a los diferentes tipos de chips de PDMS fabricados.

Por ende y como se aclaró en la sección del problema del proyecto, se diseñó un sistema de control de calidad adaptable que sea capaz de discernir las concentraciones de radiación en el proceso de producción y radioetiquetado de radiofármacos tales como el [^{18}F]-FDG, independientemente del chip utilizado para este fin, no obstante, conservando las dimensiones establecidas.

Para definir la viabilidad del sensor en plataformas microfluídicas, se realizaron varias pruebas, las cuales son descritas a profundidad en el capítulo de resultados.

La primera prueba consistió en determinar si el dispositivo es capaz de medir la radiación focalizada. Por ende, mediante el uso de un vial que contenía el radiofármaco ^{18}F -FDG, se adquirió únicamente la medición de un sensor, y se movió este vial alrededor del sistema de sensores compuesto. Un ejemplo de esta prueba se puede observar mediante el diagrama en 3D realizado en SolidWorks en las figuras 58, 60 a 62.

La segunda prueba, al igual que la primera, consistió en el uso de un vial que era ubicado en diferentes posiciones del arreglo, sin embargo, se capturaban las medidas de todos los sensores y se determinaba si, al haber radiación sobre un píxel en específico los demás se veían bastantes afectados o no, dado que los positrones se expanden de forma aleatoria. Esta prueba fue crucial para determinar el rendimiento del arreglo SiPM escogido debido que se pudo determinar si el array era capaz de detectar radiación focalizada en sectores específicos.

Por último, la tercera prueba consistió en utilizar un chip de PDMS en donde el líquido se mantuviese en reposo durante un tiempo y se pudiese examinar la detección de la radiación sesgando la ubicación de mayor concentración. El chip elaborado para este fin se puede apreciar en la figura 34.

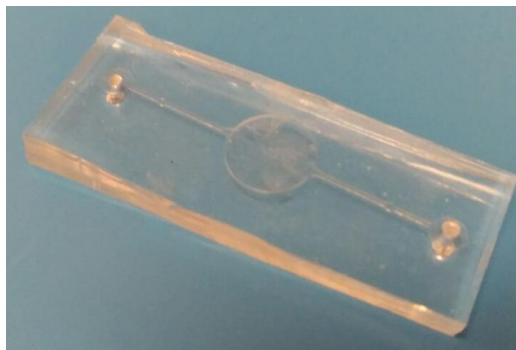


Figura 34. Chip de PDMS utilizado para la detección de radiación en reposo.

Se aclara al lector que esta última prueba aporta datos de interés para la evaluación del sensor a utilizar, permitiendo sesgar la información de radiactividad en el chip. Sin embargo, al no ser una prueba en tiempo real que evalúe los 16 sensores en forma paralela (dado a la capacidad de procesamiento y toma de datos del sistema de instrumentación implementado), es posible obtener pérdidas en la información. Esto es debido a que como se asigna un tiempo de escucha fijo a cada sensor y, en caso de realizar una prueba en movimiento, es factible que un píxel genere una medición errónea dada la capacidad del sistema embebido en conmutar las señales de control del multiplexor, escuchar el número de muestras registrado y mostrarlos por algún medio de comunicación (puerto serie, entre otros). Por ende, en la sección de trabajos futuros se invita al lector a incursionar en el uso de sistemas embebidos con mayor capacidad de procesamiento y/o al desarrollo de placas de evaluación con mayor cantidad de componentes para así obtener una medición en tiempo real de la actividad cuando se realiza el proceso de producción de radiofármacos PET.

Capítulo 5: Diseño e instrumentación

En este capítulo se expone el diseño y la implementación del sistema de instrumentación adecuado para la medición y captura de datos de radioactividad presente, de forma focalizada, en una plataforma microfluídica de PDMS, la cual, es empleada para la producción de radiofármacos PET. En primer lugar, se detallan algunas generalidades que se deben tener en cuenta a la hora de instrumentar el arreglo SiPM utilizado, el sensor ArrayC-30035-16P de SensL. Asimismo, se detalla cada una de las etapas que componen el sistema de instrumentación, descrito en el diagrama de bloques de la figura 2, en donde se presentan los componentes utilizados, el motivo de su uso y la implementación en el sistema de instrumentación, partiendo desde la polarización adecuada del sensor, hasta la toma de datos por parte de los sistemas embebidos

Se invita al lector a prestar especial atención a este capítulo dado que es la base crucial para el desarrollo y obtención de resultados en el capítulo 6.

5.1. Generalidades del arreglo SiPM

En términos matemáticos, la corriente en un SiPM viene dada por:

$$I_p = R * P_{in} \quad (3)$$

Donde R es la responsividad a la longitud de onda, P_{in} es la potencia de entrada incidente y I_p es la fotocorriente generada en el SiPM.

La responsividad se puede definir en términos de la PDE mediante:

$$PDE = \frac{R * h * c}{\lambda * G * e * (1 + P_{AP}) * (1 + P_{XT})} \quad (4)$$

Donde: h es la constante de Planck, c la velocidad de la luz, λ la longitud de onda, G la ganancia del fotomultiplicador, y e es la carga del electrón. P_{AP} y P_{XT} son las probabilidades de sobre pulso (sobreposición de fotones luego de pasada la recombinación de cargas) y cruce (generación de avalancha en una micro celda a causa de otra) las cuales son propias de las matrices SiPM (definidas a detalle en [53]).

Sin embargo, no es posible determinar una corriente efectiva promedio para los fotones incidentes, dado que, se presentan diferentes tipos de aportaciones de disímiles tipos de fuentes. Esto es, los SiPM pueden detectar los fotones procedentes del efecto Cherenkov; los fotones resultantes entre la aniquilación positrón-electrón a 511KeV y posterior dispersión Compton; y, además de ello, son susceptibles a la interacción directa con los positrones [2], lo que hace que, en este caso, se presenten, al menos, mínimo 3 fuentes de aportaciones de luz/partículas que imposibilitan el correcto cálculo de la fotocorriente resultante debido a la potencia incidente. Asimismo, si se añade la espontaneidad de una fuente radiactiva al emitir positrones, se añadiría un cuarto factor cuántico a la ecuación 4 (por parte de la potencia incidente), lo cual hace improbable, una vez más, el correcto cálculo para la fotocorriente.

A su vez, la fotocorriente máxima emitida por cada pixel viene determinada por la relación:

$$Q = I_{max} * \tau \quad (5)$$

Donde τ es la constante de tiempo de recarga de una micro celda (aproximadamente de 82ns para las micro celdas en un píxel del ArrayC-30035-16p, compuestos por el MicroFC-30035, en su salida estándar) y Q es la carga eléctrica (expresada en Columbus). Ahora bien, asumiendo que todas las micro celdas presentes se disparan a la vez (por la incidencia de luz sobre ellas), la carga eléctrica se relaciona a este fenómeno como:

$$Q = N_{fired} * G * q \quad (6)$$

Donde q es la carga del electrón ($1.6 * 10^{-19}$ Columbs), G es la ganancia de la celda ($3 * 10^6$ para el caso del sensor MicroFC-30035, del cual está compuesto el ArrayC-30035-16p), y Nfired es el número de micro celdas disparadas (para los píxeles del MicroFC-30035 existen un total de 4774 micro celdas por pixel). Por consiguiente, la corriente máxima la cual puede generar el SiPM en cada uno de sus pixeles, mediante la salida estándar, está dada por:

$$Q = 4774 * 3e6 * 1.6e - 19$$

$$Q = 2.2915 nC$$

Luego, de la ecuación 5 se obtiene,

$$I_{max} = \frac{Q}{\tau} \quad (7)$$

$$I_{max} = 2.29152 nC/82 ns = 27.94 mA$$

Por ende, la salida estándar, al generar una corriente, necesita un acoplamiento de señal para que esta se transforme en voltaje y, por consiguiente, se pueda obtener una medida acertada mediante un sistema embebido y/o una tarjeta de adquisición de datos.

Llegados a este punto, el autor del presente documento parte el sistema de instrumentación en 5 secciones:

- Adecuación del sensor para la medición de la salida estándar.
- Uso de un multiplexor para capturar las 16 señales provenientes del sensor.
- Uso de amplificador de transimpedancia para convertir la fotocorriente en un voltaje medible.
- Uso de un amplificador riel a riel para obtener niveles de voltajes lógicos medibles por sistemas embebidos.
- Medición realizada por los sistemas embebidos.

5.2. Análisis de polarización del sensor para la medición

Para el caso, en [50] se presentan distintos modelos de lectura tanto para la salida estándar como para la salida rápida. Dado las indicaciones del fabricante, se opta por seguir un modelo mixto, en donde se haga uso de un amplificador de transimpedancia para la evolución de la fotocorriente a un voltaje medible, sin embargo, el voltaje de polarización será positivo en lugar de negativo (apartado que es detallado en la siguiente sección).

En primer lugar, dependiendo de la polarización, positiva o negativa, se puede dar acceso al ánodo o al cátodo de un píxel en específico. Los fotodiodos en avalancha que funcionan en modo Geiger (los SiPM), necesitan de un voltaje de alimentación superior a su voltaje de ruptura para que estos funcionen de forma adecuada. Esto se conoce como sobrevoltaje (overvoltage) y es el voltaje permitido (entre 1 y 5 V) superior al voltaje de ruptura (breakdown voltage). Así que, como consiguiente, la matriz SiPM se debe alimentar de un voltaje (V_{bias}) entre 25.5 y 29.5 V para el arreglo ArrayC-30035-16p.

Como se detalla en [51], el sensor ArrayC-30035-16p, posee, como salida, un conector Hirose DF17(3.0)-40DS-0.5V(57) [55] de 40 pines, de los cuales vienen distribuidos de la siguiente forma:

- 16 salidas rápidas
- 16 salidas estándar de entrada y salida I/O
- 8 salidas comunes de entrada y salida I/O

La distribución de las salidas estándar, las rápidas y comunes, se pueden apreciar en la figura 35, y, a su vez en la tabla presente en [51] para el Array adquirido.

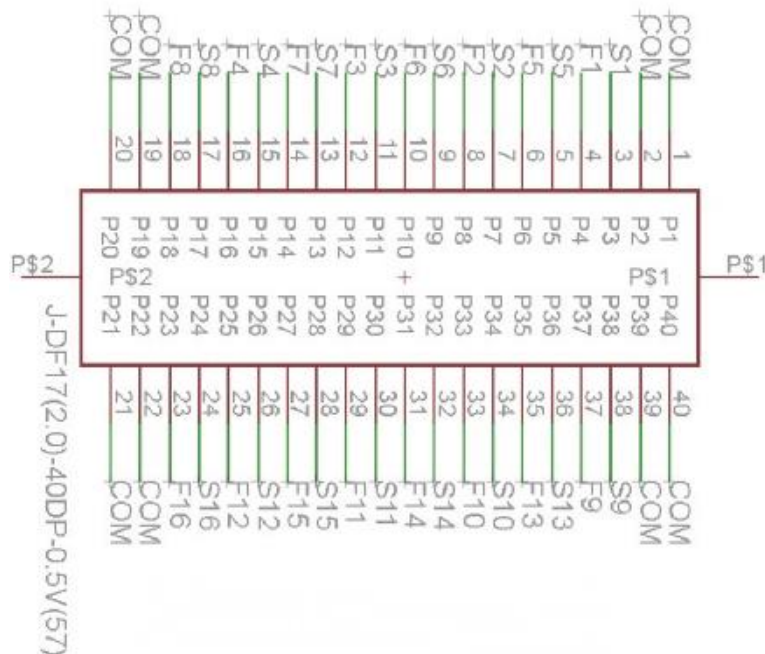


Figura 35. Salidas disponibles para el sensor ArrayC-30035-16p-PCB. Tomado de [51].

Las salidas estándar y comunes poseen la funcionalidad I/O. Esto significa que, cuando una esté funcionando como entrada, la otra debe estar haciendo las veces de salida y viceversa en caso contrario. Esto es, si se alimenta la matriz de sensores por una salida común (lo que sería el cátodo común de toda la matriz 4x4), los ánodos (es decir las salidas estándar) quedarían disponibles para su evaluación. Así, por el contrario, si se alimenta un ánodo (una salida estándar), la salida de un pixel se ve representada en todas las 8 salidas comunes. Por consiguiente, el primer modelo es recomendable para la evaluación de los 16 píxeles por separado y el segundo para la suma total de estos. Lo anterior se resume en la figura 36 a) para una alimentación positiva y en la 35 b) para una alimentación negativa.

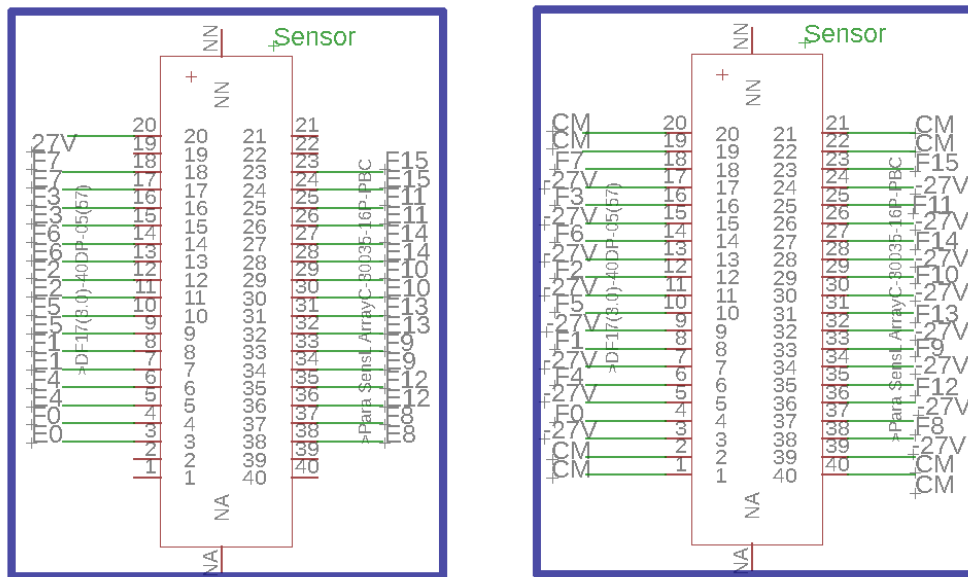


Figura 36. Diferentes formas de polarización del SiPM a) (izquierda) Vbias positivo. b) (derecha) Vbias negativo. E=salida estándar; F=salida rápida; CM=salida común. Realizado en Eagle.

Una vez se examinaron puntos clave en los cuales el sensor se debe adecuar al área focalizada (tal como se observa en la figura 29), se consideró que una polarización positiva de 27V por una de las salidas comunes, es la indicada para el sistema empleado.

Además de ello, SensL recomienda utilizar un filtro a la salida del voltaje de polarización, para que dicho voltaje arribe al sensor lo más limpio posible y no se presenten picos indeseados debido al ruido presente en la señal. Este filtro se muestra en la figura 37 con polarización negativa y es implementado en el sistema como se muestra en la figura 38 con polarización positiva.

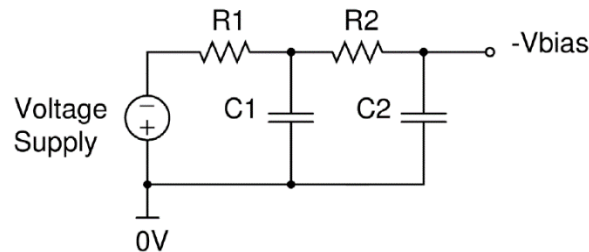


Figura 37. Filtro genérico para el voltaje de polarización, Vbias. Tomado de [50].

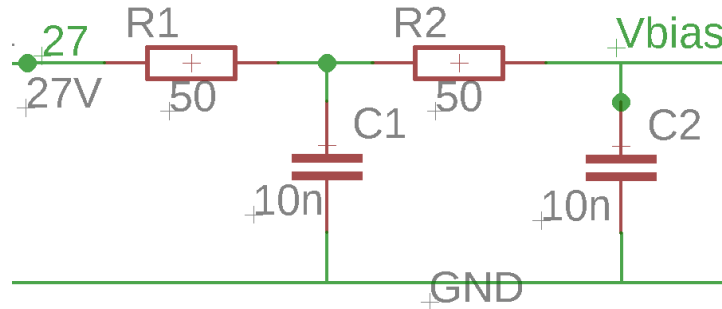


Figura 38. Filtro implementado en el sistema diseñado. Realizado en Eagle.

Una vez polarizado el sensor, solo queda instrumentar su salida. Sin embargo, la señal eléctrica generada por este corresponde a una fotocorriente proporcional a la potencia incidente, lo que imposibilita su lectura adecuada en muchos sistemas embebidos que reciben como entrada un voltaje bien sea analógico o digital (lógica TTL, CMOS). Por ende, en la siguiente sección se procede con la instrumentación y diseño del sistema de acoplamiento para la medición de la fotocorriente generada por el arreglo de matrices SiPM. No obstante, se debe tener en cuenta que se obtienen 16 salidas, dado los 16 píxeles presentes en el arreglo. Por consiguiente, dichas salidas se deben multiplexar para la reducción de materiales y dimensiones en el sistema implementado.

5.3. ¿Cómo medir 16 señales de forma simultánea o cuasi simultánea?

Los equipos especializados en tomografía reciben las señales de cada sensor ubicado en el aro tomógrafo por medio de una multiplexación de estas señales, como se ve en la figura 39.

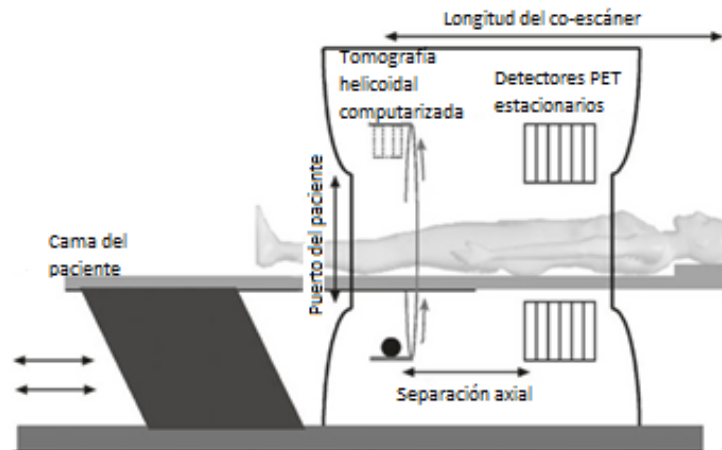


Figura 39. Escáner PET. Tomado de [35].

Dichas señales se multiplexan, generalmente, de manera análoga por el uso de resistencias mediante el Método Anger [56].

Este método es explicado en [23] y consiste en:

“Calcular la posición de interacción entre el fotón γ y el cristal cuando se emplean fotomultiplicadores multiánodos. La lógica Anger consiste en sumar todas las señales SX y SY

para luego realizar una media ponderada y obtener así un punto (x, y) que dará una idea del lugar de interacción inicial del fotón gamma con el centellador”.

Dicha interacción y la lógica Anger utilizadas se describen en la figura 40 de izquierda a derecha respectivamente.

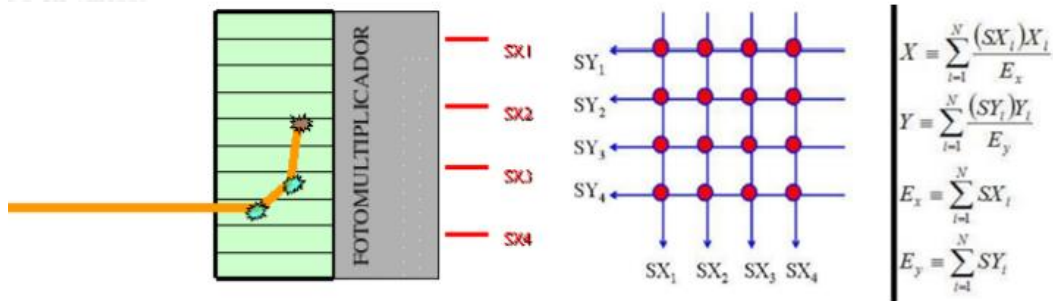


Figura 40. Interacción del fotón gamma con el centellador y uso de la lógica Anger para la reconstrucción de la señal. Tomado de [23].

Con el auge de la instrumentación digital a mediados y finales del siglo pasado, los métodos de multiplexación digitales han tomado ventaja de su contraparte análoga dado a que, entre otros saberes, el tiempo de procesamiento de las señales es menor y, en general, su funcionamiento es más intuitivo. Lo anterior se deriva en una disminución de cálculos y operaciones por parte de la unidad de cómputo encargada de la adquisición y procesamiento de datos.

Aunque su funcionamiento resulte más atractivo y sencillo de entender que su contraparte, al ser un dispositivo que se opera mediante lógica digital, los multiplexores poseen un tiempo de propagación (delay time), el cual es el tiempo que le toma al dispositivo situar una señal de entrada a la salida de este. Sin embargo, con las tecnologías CMOS y FET, estos tiempos de propagación son bastante reducidos (del orden de los nanosegundos), lo que facilita su combinación con sistemas ultra-rápidos, permitiendo así la integración de un multiplexor en el sistema propuesto para la medición de los canales individuales del arreglo.

Asimismo, con miras hacia la implementación de un multiplexor en el sistema de instrumentación propuesto, existen ciertas ventajas y/o desventajas que esta integración de este puede ofrecer. Entre sus ventajas se encuentra una disminución significativa de componentes, lo que se traduce en un diseño de instrumentación con dimensiones más reducidas. Esto concuerda con la creación de un sistema de control de calidad on-chip, dado que, en caso de obtener un sistema de instrumentación sobredimensionado, su implementación sería ambigua a este concepto.

A su vez, esta ventaja puede conllevar a una desventaja para obtención de datos en tiempo real en el caso de realizar reacciones que se efectúen en tiempos reducidos. No obstante, y dado que el tiempo de reacción en la obtención de radiofármacos mediante el uso de una plataforma microfluídica de PDMS (vista en el capítulo 3 y desarrollada en [1], [8]) es entre 2 a 5 minutos (con miras de optimización), el utilizar plataformas de programación secuencial como Arduino (como se ve en la sección 5.8.1) es suficiente para el sistema implementado con vistas a obtención de datos en tiempo real.

Lo anterior se debe dado que el tiempo promedio que esta emplea es de ~1.4ms cuando la variable *tiempo* (véase sección 5.8 y anexo 2) se declara en 0. Por consiguiente, esto le da tiempo al multiplexor en ubicar la señal del canal indicado (mediante sus entradas de control) en la salida única dado que su tiempo de propagación se encuentra en el orden de los nanosegundos. Sin embargo, en caso de utilizarse reacciones que se lleven a cabo en unidades de segundos, es importante hacer uso de otra tarjeta, diferente a Arduino UNO, para la adquisición de datos (tal como se detalla en las secciones 5.8.1 y 7.2.1). A su vez, si se desea obtener las 16 señales de forma instantánea, sin hacer uso del multiplexor (dado a que esto puede representar pérdidas en reacciones en el orden de los cientos de milisegundos o menos) se recomienda instrumentar las 16 señales de salida del sensor. Sin embargo, y debido a la complejidad que se puede presentar al instrumentar las 16 señales provenientes del sensor, al no contar con un sistema embebido con capacidad de procesamiento en paralelo o con la capacidad de leer 16 ciclos de interrupción de manera simultánea y apelando que se tiene un tiempo de reacción en el orden de las unidades de minutos, se hizo uso de un multiplexor 16:1, dejando la instrumentación en paralelo como un posible trabajo futuro (sección 7.2.1).

Con el fin de poder registrar las 16 señales mediante el uso de un multiplexor, se empleó el multiplexor/demultiplexor 74HC4067 de Nexperia [57], adaptado para uso en protoboard. Este multiplexor 16:1 recibe lógica CMOS en sus entradas de control (dadas por el sistema embebido); puede recibir señales análogas y/o digitales en cada canal y su tiempo de propagación es de aproximadamente 8ns (cuando se es polarizado con 5V), lo cual lo hace indicado para su uso en el sistema diseñado. El esquema utilizado para la adecuación del multiplexor a la salida estándar de los 16 píxeles se presenta en la figura 41.

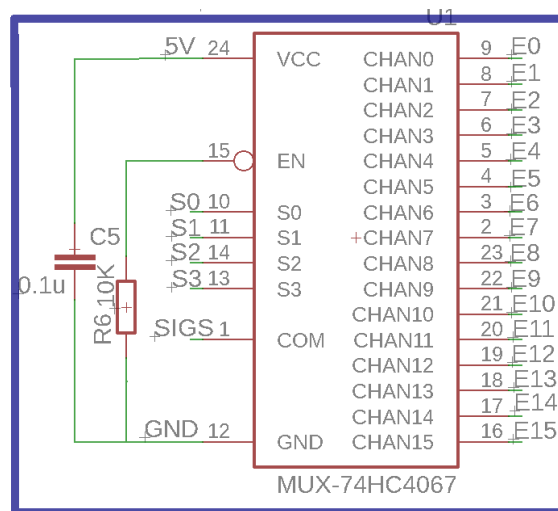


Figura 41. Adecuación del multiplexor 74HC4067 de Nexperia.

El multiplexor funciona de la siguiente manera: mediante lógica CMOS, se activa una entrada en específico del multiplexor haciendo que esta sea “escuchada” durante un periodo. Posteriormente, se cierra este canal y se procede a escuchar el siguiente, y así sucesivamente con los 16 canales correspondientes a cada uno de los píxeles de la matriz SiPM. Asimismo, y con el fin de dar un posible acercamiento a sistemas en tiempo real, se asignó una variable en el código de programación del sistema embebido (Anexo 2), por la cual el usuario puede definir el *tiempo* de captura de cuentas para un píxel en el sensor. Por defecto, este valor viene asignado en 1 segundo

con el fin de obtener las cuentas por segundo que detecta un pixel en específico. Asimismo, este código puede ser optimizado para plataformas que incorporen sistemas en paralelo (como se mencionaba con anterioridad) o con mayores puertos para interrupciones (dado que, como se describe en la sección 5.8.1 se tomarán las cuentas por segundo utilizando estas), tal como lo son: FPGA de diferentes procesadores, GPU (unidades de procesamiento gráficos) tales como CUDA, entre otros. Arduino o ESP32 no incorpora estas funcionalidades, por ende, se hace preciso aclarar al lector lo descrito con antelación, no obstante, se hace preciso atestiguar que el sistema implementado es lo suficientemente rápido para medir la radiación en la zona evaluada, dado que el tiempo que conlleva realizar la reacción se encuentra en las unidades de minutos.

El pin SIG lleva la señal de salida del canal seleccionado mediante la lógica de control en las entradas S0 a S3. Asimismo, a manera de ejemplo, si la señal de control presenta un 0101 en sus entradas (del pin más significativo S3, al menos significativo S0), el canal seleccionado sería el 5 y, por consiguiente, se obtendría la señal dada por este pin que, para nuestro caso, es una señal de corriente. Sin embargo, se necesita una señal de voltaje medible para la captura de datos, dado que los sistemas embebidos, reciben valores digitales de voltaje (mediante el diferente uso de lógicas) o analógicos (mediante el uso de un ADC). Pero ¿Cómo se convierte esta señal de corriente a voltaje? En la siguiente sección se explica el uso de amplificadores de transimpedancia (TIA) encargados de realizar dicha conversión.

5.4. Conversión de corriente a voltaje

La fotocorriente generada por la salida estándar, en caso de utilizarse una resistencia como amplificador de transimpedancia, tiene pendiente positiva, como se muestra en la figura 42. Sin embargo, al momento de evaluar un acople de impedancias, es recomendable hacer uso de un amplificador operacional configurado en modo de transimpedancia. Esto es, dado que en un amplificador operacional su impedancia de entrada es elevada y la de salida es reducida, la fotocorriente generada fluirá totalmente por medio de la resistencia de retroalimentación (ganancia) utilizada para el amplificador. Además de ello, en discrepancia con lo reportado en la figura 42 [50], el voltaje de salida será negativo. Lo anterior se debe a que, además de realizar un acople a impedancias por parte del amplificador, este invierte el voltaje de salida dado que la entrada de la señal se realiza por la terminal inversora del mismo.

El fabricante recomienda que dicha resistencia de retroalimentación, posea un valor entre 50Ω y 470Ω , en donde los acoplos recomendados son observados en las figuras 43 y 44, que corresponden a un acoplamiento DC y AC, respectivamente, por parte del fabricante [50]. Para el caso presente, se utilizó una resistencia de retroalimentación de 470Ω (tal como se es recomendado). Sin embargo, este valor puede ser alterado dependiendo si se requiere una señal de voltaje mayor o menor a la salida del TIA (TransImpedance Amplifier).

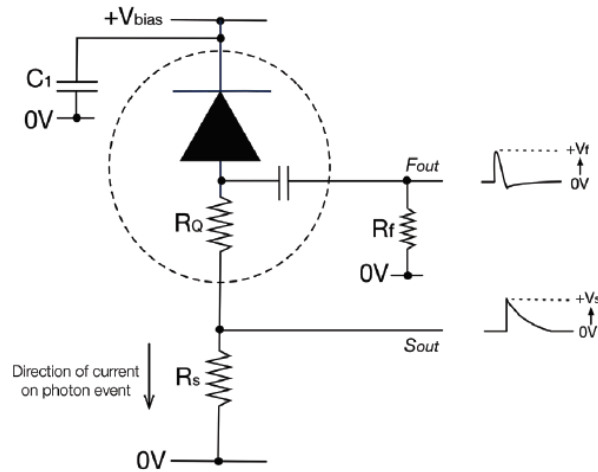


Figura 42. Salidas del sensor cuando el voltaje de alimentación es positivo. Tomado de [50].

Asimismo, existe un acoplamiento sin el uso de un TIA, en donde una resistencia es utilizada como tal. Este acoplamiento incorpora una polarización positiva y se encuentra representado en la figura 41. SensL utiliza este acoplamiento en sus tarjetas de evaluación [50], permitiendo así la evaluación de cada salida estándar por separado y, a su vez, dando lugar al uso de la salida rápida, apartado fuera del alcance de este documento.

Igualmente, con el fin de mantener un acople de impedancias adecuado, se opta por un modelo mixto en donde se utilice un modelo similar al de la figura 44 pero con polarización positiva tal como se muestra en la figura 42 y sin el capacitor de acople C2 (capacitor que será reemplazado a la salida del TIA para el acople capacitivo con el amplificador Riel-a-Riel en la sección 5.6).

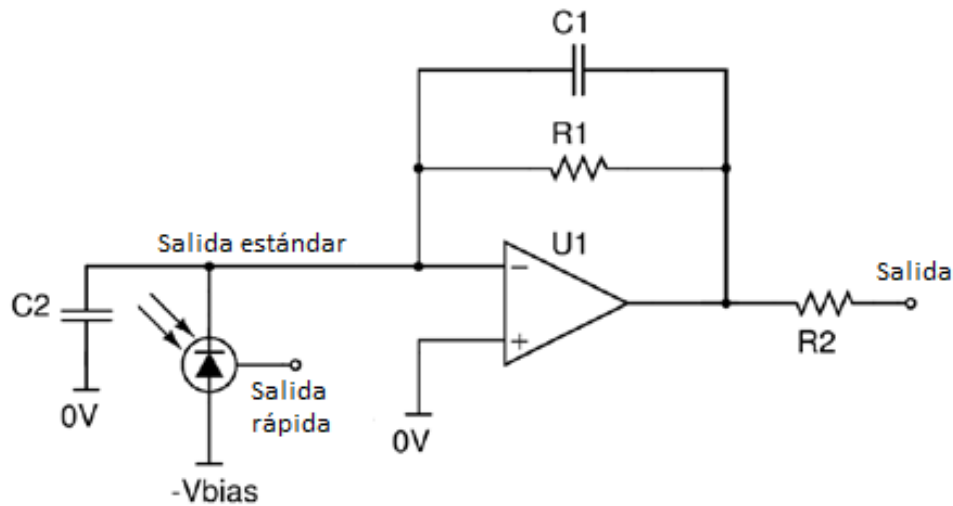


Figura 43. Acoplamiento DC para un SiPM. La salida estándar es amplificada por medio del TIA. Obsérvese que V_{bias} es negativo, por ende, se requiere, para este caso, realizar una conexión como la de la figura 35 b), en donde es recomendable realizar una suma de las salidas estándar mas no el análisis individual de cada pixel. Tomado de [50].

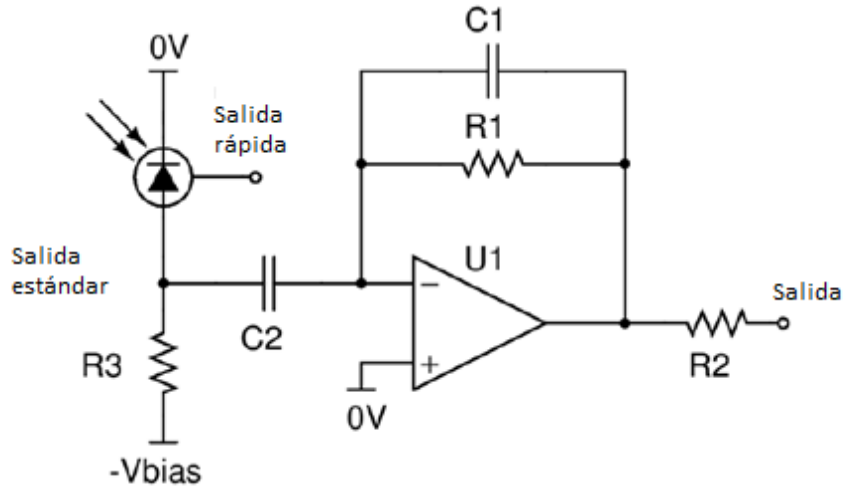


Figura 44. Acoplamiento AC para un SiPM. La componente DC de la salida estándar se elimina por el capacitor C2. Al igual que el acoplamiento DC, el Vbias es negativo, por ende, este acoplamiento es recomendable para la suma de señales provenientes de la salida estándar. Tomado de [50].

SensL recomienda el uso del amplificador TIA OPA656 de Texas Instruments [58] debido a que presenta un ancho de banda de 500MHz en ganancia única, y funciona adecuadamente para señales en frecuencia menores a aproximadamente 12MHz en su configuración inversora, como se muestra en la figura 45 para una configuración en ganancia de -10. La recombinación de la salida estándar (es decir, cada vez que se emite un pulso por la llegada de un fotón) es de 82ns, lo que aproximadamente son 12MHz. Esto significa que el amplificador operacional escogido funciona adecuadamente en el caso de recibir una fuente continua de luz a esta frecuencia. Sin embargo, se puede presentar una ligera atenuación en la ganancia a la salida lo que corresponde con la amplificación de la fotocorriente.

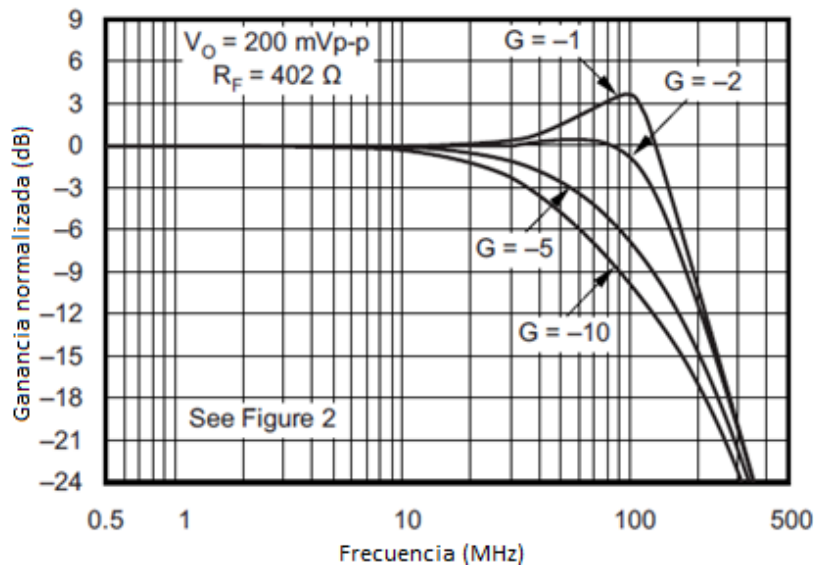


Figura 45. Respuesta en frecuencia de la ganancia para el OPA656 en su configuración inversora. Tomado de [58].

Lo anterior, da como resultado el siguiente esquema de polarización, diseñado en Eagle, para la posterior integración a un PCB único. El capacitor de 0.1nF paralelo a la resistencia de 1KΩ hace la función de filtro a posibles rizados en la señal obtenida, tal como se realiza con las fuentes de voltaje para el sensor u otros componentes.

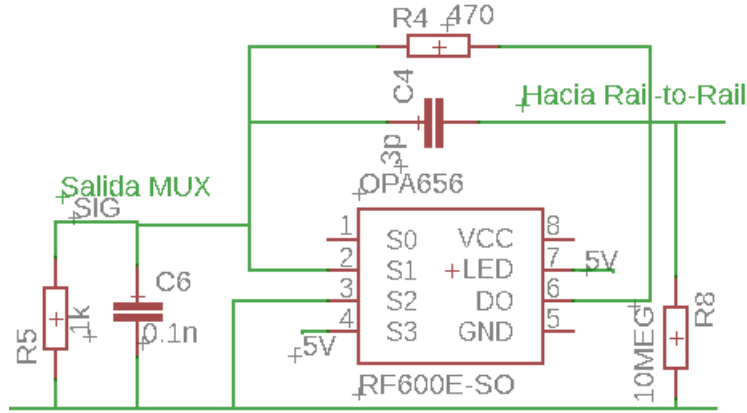


Figura 46. Instrumentación realizada para la conversión de corriente a voltaje mediante un TIA, el OPA656. Realizado en Eagle.

Lo que, en simbología electrónica para un solo píxel (i.e. sin multiplexor), viene dado por lo ilustrado en la figura 47. Asimismo, al registrarse una fotocorriente en la entrada del TIA, esta se ve amplificada por un factor de 470 para el circuito acoplado. Si se desea cambiar el factor de ganancia, el lector puede cambiar la resistencia de retroalimentación a una de mayor valor, siempre y cuando considere la siguiente ecuación como función para el voltaje de salida:

$$V_{out\ TIA} = R_{11} * I_{ph} \quad (8)$$

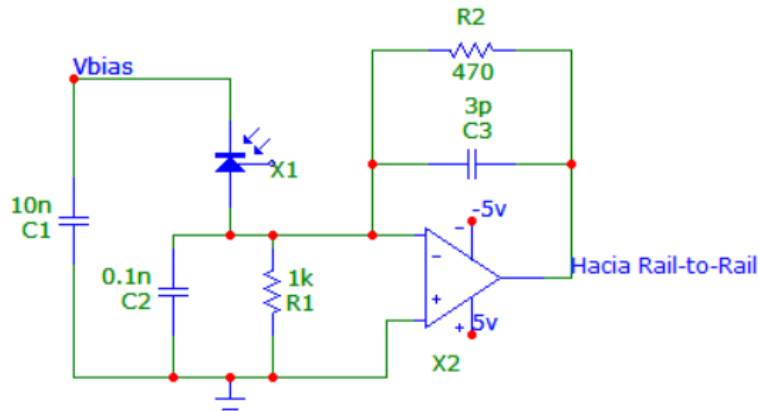


Figura 47. Instrumentación realizada para el TIA OPA656. Realizado en Microcap11.

De la misma forma que el arreglo de SiPM, el OPA656 requiere un filtro para las fuentes de entrada de -5 y 5V para mantener una señal limpia a la salida de este. Estos filtros constan de capacitores de 0.1μF y 6.8μF y se ubican tal como se ilustra en la figura 48.

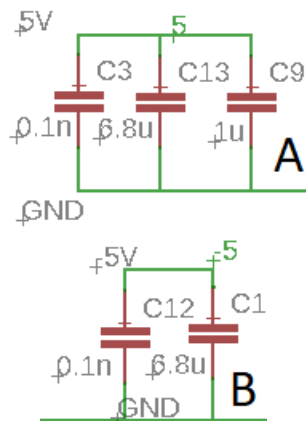


Figura 48. Filtros capacitivos para fuentes de voltaje para: A) 5V B) -5V. El capacitor de 1µF en A) es necesario para el amplificador Riel-a-Riel, explicado en secciones posteriores. Realizado en Eagle.

Las fuentes de voltaje, para el sensor y los amplificadores operacionales, pueden ser operadas por medio de una alimentación única y convertidores DC/DC. Esto será tratado en los anexos, como parte hacia integraciones futuras. Sin embargo, y para las pruebas ejecutadas, se realizó un acople en Protoboard en el cual se utilizó una fuente de voltaje DC de 3 salidas ISO-TECH.

Una vez obtenido un voltaje a la salida, se proceden a realizar las primeras pruebas de detección de picos mediante el acercamiento al sensor de una pastilla con el radioisótopo Na-22, como se menciona en la sección 4.2.

5.5. Obtención del umbral mínimo para la detección de picos

Tal como se había reportado en [2], el voltaje saliente de un píxel de una matriz SiPM ronda alrededor entre 30mV a 85mV. Estos parámetros fueron los indicados para ajustar el discriminador utilizado en dicha investigación. Tomando estos datos reportados como referencia, se realizó una prueba en donde se determinó el límite inferior, en magnitud, para los pulsos en la señal de salida del TIA con el fin de que estos puedan ser detectados sin ruido por el amplificador Riel-a-Riel.

El Centro Nacional de Aceleradores de España, ubicado en Sevilla, acogió la presente pesquisa dado que, una vez se tenía el circuito conversor, se procedió a probarlo con el radioisótopo Na-22, como el observado en la figura 33. Las primeras pruebas se realizaron en presencia de la luz ambiente. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, dado que dicha luz genera ruido a la entrada del array de fotomultiplicadores de silicio.

Posterior a ello, se decide utilizar un cuarto oscuro donde se pueda ubicar la pastilla sobre el arreglo de sensores. El resultado fue exitoso y, mediante la captura de datos por medio de un osciloscopio, se determinó que un umbral adecuado para la captura de datos fuese superior a los -30mV aproximadamente. Una cuenta, o dato, fue capturado y este se ilustra en la figura 49.

El “fantasma” de la señal, i.e. la razón por la que se ve doble, es porque la cámara fotográfica capturó el momento cuando llegaban dos pulsos de manera simultánea, uno de -64mV y otro de -70mV.

Una vez determinado el umbral inferior, se procede a realizar una transformación a la señal de salida del TIA, esto es, convertir esta señal en una lógica que se pueda medir con un sistema embebido, tal como lo es Arduino o ESP32. Para ello se hace uso de un amplificador Riel-a-Riel.



Figura 49. Determinación del límite inferior de los pulsos de salida del TIA.

5.6. ¿Cómo pasar de mV a lógica TTL o CMOS para la detección de picos?

Un amplificador Riel-a-Riel es una configuración de amplificador operacional capaz de manejar voltajes muy cercanos a las fuentes de alimentación en su salida [59], lo que lo convierte en un amplificador capaz de convertir cualquier voltaje (cuando se es usado en modo comparador), a una lógica digital TTL si su voltaje de polarización contempla 0V para VEE y 5V para VCC. Esto, además, amplía su uso en otras lógicas tal como la CMOS o NIR en caso de ser requeridas por un dispositivo en específico.

La finalidad de este amplificador Riel-a-Riel para el sistema diseñado es funcionar de modo discriminador o comparador, entregando a su salida un voltaje adecuado para ser diferenciado por el sistema embebido como un 1 o un 0 lógico. Para ello, se utilizó el amplificador operacional Riel-a-Riel doble OPA2354 de Texas Instruments a recomendación del fabricante en [60]. Este amplificador posee un ancho de banda de hasta 250MHz y su respuesta en frecuencia, cuando se es utilizado en modo comparador, llega hasta los 10MHz tal como se muestra en [61].

La implementación del amplificador/discriminador Riel-a-Riel, OPA2354, se dividió en dos etapas:

La primera etapa consistió en una comparación crítica, en donde el voltaje de salida del TIA se es comparado con el voltaje de referencia obtenido en la sección anterior (-30mV aproximadamente). I.e., cuando a la salida del TIA se presente un pulso más negativo que -30mV se obtendrá 0V a la salida de la primera etapa del comparador. En caso contrario, se obtendrán 5 V.

La segunda etapa actúa de la misma forma: es un discriminador dado compara el voltaje de salida del primer amplificador con un voltaje umbral (-170mV). Una segunda etapa de comparación se realiza por varios motivos. Entre ellos, y existiendo la posibilidad de que se presenten dos pulsos a la par en la salida del TIA (dado que el ancho de banda de este es mayor que la del comparador), es posible que dichos pulsos se atenúen a la salida de la primera etapa, debido a este factor. I.e., cuando se presenten estos dos pulsos, en lugar de presentarse 0V a la salida de la primera etapa (que se detectaría como 0 lógico), es posible que se presente un valor intermedio (que puede ser un 0 o un 1 lógico), concluyendo en una posible pérdida de pulsos. Por ende, la necesidad de realizar dos etapas se considera idónea, dado que así es posible obtener un mayor conteo de muestras por segundo en el sistema embebido. Lo anterior se confirma en la simulación realizada en el Software TINA de Texas Instruments, e ilustrado en la figura 50. Se puede observar que, para frecuencias mayores, la señal de dada por la primera etapa (roja) no arriba a los 0V cuando se presenta una cuenta por parte del TIA (que, para efectos de simulación, fue reemplazado por un generador de señales), inclusive, esta señal es mayor a 2V, lo que se representaría como un 1 lógico en los niveles TTL (haciendo que el sistema embebido no cuente el evento en caso de usar solo una etapa). Sin embargo, la segunda etapa corrige este error y da una señal correspondiente a los umbrales señalados (0 a 5V, 0 o 1 lógico) para la correcta identificación de un pulso mediante el sistema embebido.

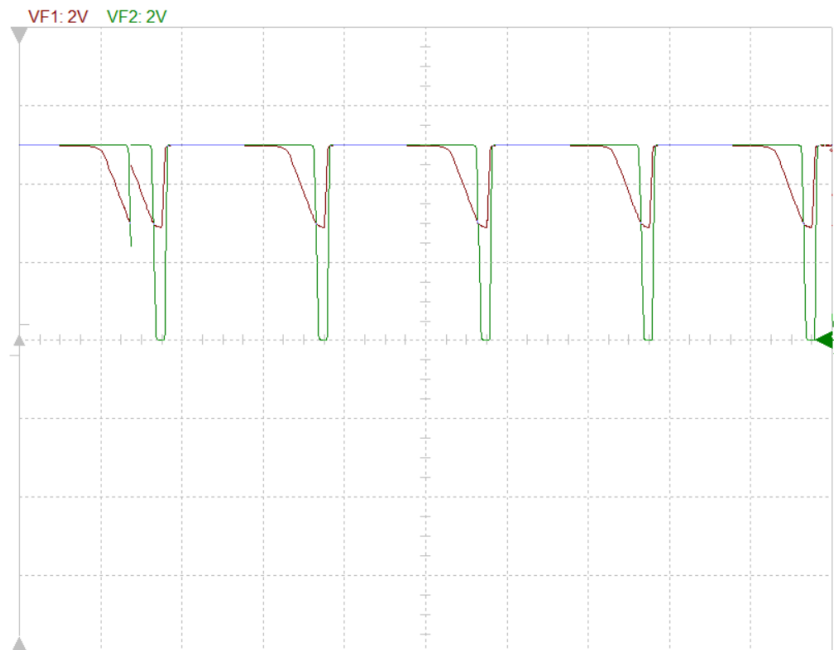


Figura 50. Uso de la segunda etapa del discriminador realizado con un amplificador Riel-a-Riel OPA2354. En rojo la salida de la primera etapa, en verde la de la segunda. Realizado en TINA.

No obstante, en dado caso de ocurrir dos pulsos a muy alta frecuencia (superior a 1MHz) es posible que tanto el TIA como el discriminador no funcionen de forma adecuada. Por ende, fuera de las recomendaciones dadas por SensL, el autor de este documento se abstiene de utilizar otros dispositivos similares dado que, de hacerlo, los sensores pueden salir perjudicados. Empero, el uso del LTC6268 de Linear Technologies puede ser una alternativa tanto para el OPA656 como para el OPA2354 en dado caso de que el lector desee realizar sistemas más rápidos o un acoplamiento TTL para la salida rápida, enfoque fuera del alcance de este documento.

La configuración del amplificador Riel-a-Riel en el circuito de instrumentación se ilustra en la figura 51 utilizando Eagle para tal fin. A su vez, este esquemático de diseño se traduce en esquemático electrónico en la figura 52 mediante el uso de TINA de Texas Instruments.

Cabe aclarar que el ensamble entre etapas se debe realizar mediante un acople capacitivo. Esto se realizó con el fin de eliminar las componentes DC de los picos generados por la fotocorriente, antes de que dichas señales fuesen comparadas con el umbral negativo escogido.

Como se mencionaba con anterioridad, al estar alimentado con 5V en VCC y 0V en VEE, la salida del OPA2354 está entre 0V para pulsos que superen en umbral (0 lógico), y en 5V para los que no lo superen (1 lógico), aproximadamente. Lo anterior se ve en la figura 53 en donde, a modo de prueba, se utilizó una señal a 300Hz de frecuencia con un LED de luz azul.

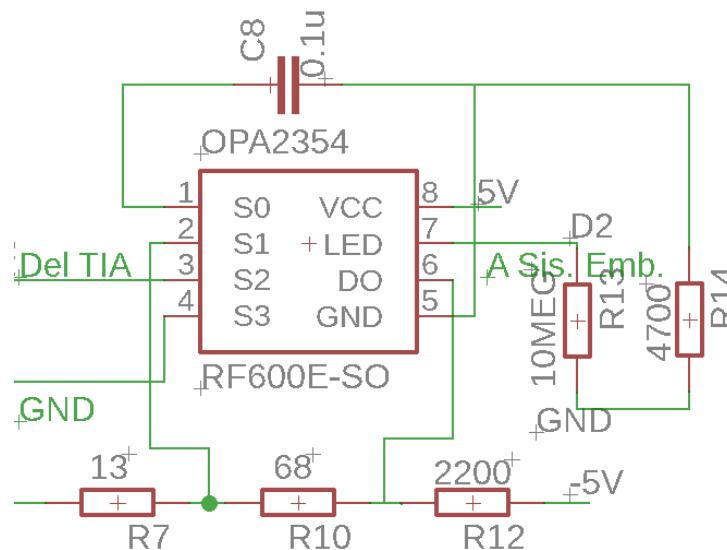


Figura 51. Acople del amplificador Riel-a-Riel. Realizado en Eagle.

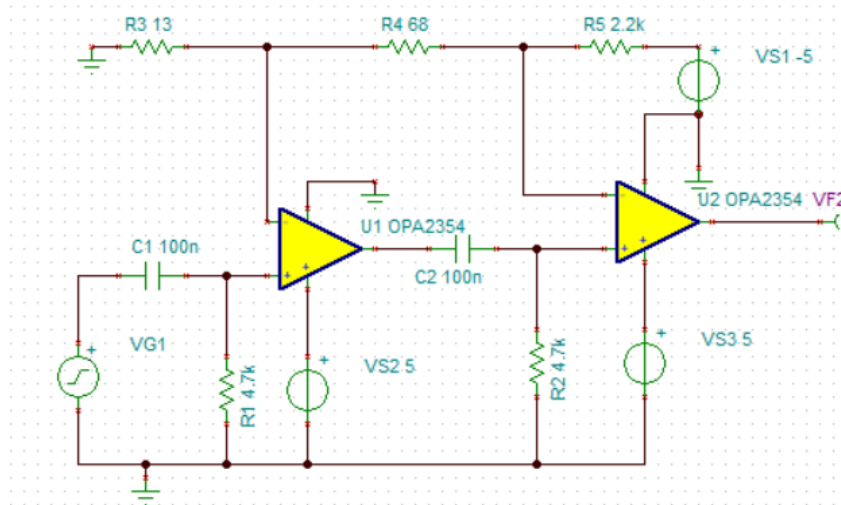


Figura 52. Circuito implementado para el discriminador/comparador Riel-a-Riel OPA2354. Realizado en TINA.

Cuando se genera una fotocorriente que, al multiplicarse por la ganancia del TIA, supere el umbral marcado de -30mV , se genera un cero lógico. Esto, para el ejemplo mostrado es cuando hay un pulso positivo que hace que el led se encienda a un determinado PWM.

Estos pulsos al ser señales digitales en lógica TTL (0V para un 0 y más de 2V para un 1), pueden ser medrados mediante interrupciones digitales en los sistemas embebidos, apartado que se verá en posteriores secciones.

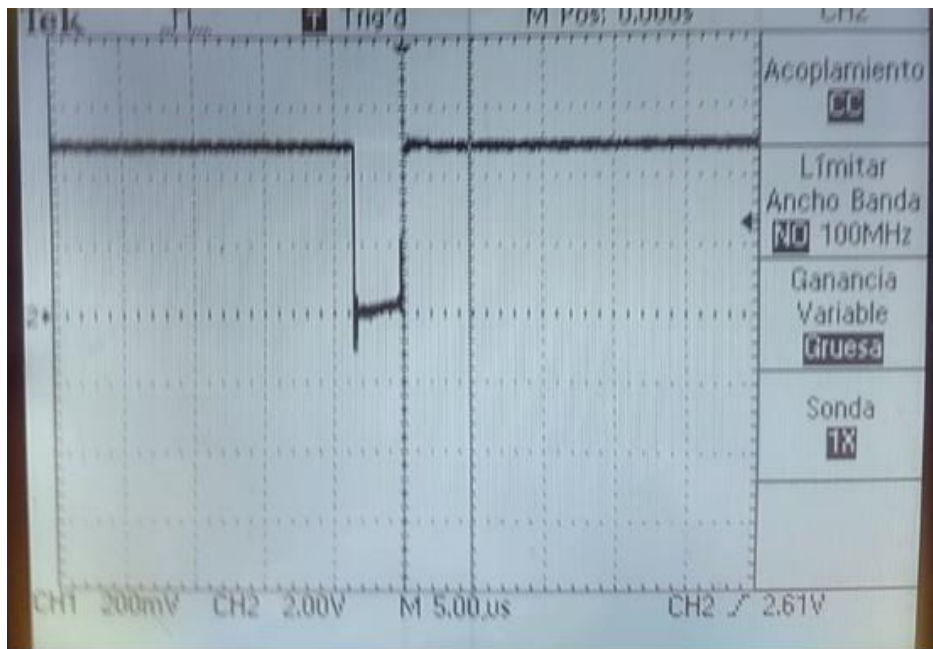


Figura 53. Prueba del amplificador Riel-a-Riel para una señal obtenida por el sensor a través de un LED. Obsérvese que la señal hace una transición a 0V si el pulso supera el umbral negativo propuesto y se mantiene en 5V si no lo supera.

5.7. Esquema final

Una vez definidas las etapas de alimentación, multiplexación y adecuación de la señal entregada por el sensor, se integra todo lo anterior en un único esquema, en el cual se contemplen todos los componentes anteriormente mencionados. Este esquema se presenta en el anexo 1 como “Versión implementada y examinada en la presente tesis”.

Cabe aclarar que este sistema, diseñado en Eagle, puede ser fácilmente adaptado a un PCB. Sin embargo y tal como se mencionaba con anterioridad, el diseño de este queda a gusto del lector dado que la plataforma original utilizada fue realizada en protoboard con el fin de poder adecuar, y/o cambiar diversos componentes, en dado caso de que alguno de estos no funcionase de manera óptima, para así obtener un sistema de medición e instrumentación idóneo que se ajustara a los objetivos planteados.

5.8. El sistema embebido

Para esta sección, el autor de la presente pesquisa propone dividirla en dos subsecciones importantes: Arduino y ESP32. Ambas secciones poseen mucho en común dado que son plataformas de evaluación similares. Sin embargo, el ESP32 incorpora funcionalidades tales como Bluetooth y Wi-Fi útiles para la integración de un sistema IOT para la medición de radiactividad de forma remota tal como se verá en la sección correspondiente.

5.8.1. Arduino.

La plataforma de desarrollo libre de Arduino es, en su categoría, el sistema embebido más utilizado debido a su facilidad de usanza. Su uso se ha extendido desde la educación primaria para la creación de pequeños robots, hasta la industria, como CPU de máquinas especializadas de bajo consumo, generalmente. Inclusive, actualmente, se puede realizar o adquirir una impresora 3D, en donde, su principal CPU, es una placa Arduino MEGA 2560. Incluso, es común ver este sistema de desarrollo en redes de sensores, robots, CNCs, entre otras aplicaciones.

La facilidad de programación en Arduino permite que su integración al sistema de instrumentación realizado sea llevadera. Esto admite que una placa Arduino UNO (para el caso evaluado en la presente pesquisa) sea la CPU principal del sistema implementado, cuyas funciones son:

- Proveer las entradas de control al multiplexor (S0, S1, S2 y S3) y,
- Llevar la cuenta de los pulsos detectados en un periodo de *tiempo* determinados obtenidos por medio de la salida del amplificador Riel-a-Riel para el pixel seleccionado mediante las entradas de control del multiplexor.
- Ilustrar el canal seleccionado y el número de cuentas obtenido en un *tiempo* por medio del puerto serie.

Para las entradas de control del multiplexor, el código realiza un barrido en binario y ubica, en la salida del multiplexor, la señal correspondiente al píxel que escucha en el momento y, una vez terminado el *tiempo* asignado, pasa a escuchar el siguiente píxel y así sucesivamente hasta obtener los 16 valores correspondientes a cada píxel.

La variable *tiempo* se declara como constante y puede ser modificada por el usuario. Esta variable se encuentra en la línea 10 del código de Arduino en el anexo 2 y define el lapso en que se escuchará el píxel seleccionado (este último, el píxel seleccionado, viene definido por el número en binario que se ubica en las entradas de control del multiplexor). A su vez, los procesos de conmutación del multiplexor (i.e. cambiar su entrada de control) y ubicar el resultado en el puerto serie, son ejecutados a la velocidad del sistema embebido. Dicha velocidad depende de los ciclos de reloj internos asignados para cada una de estas instrucciones por el fabricante y de la frecuencia de trabajo del procesador interno (que, teóricamente, son 16MHz para una Arduino UNO, 32MHz para una Arduino MEGA o 160MHz para un ESP32).

A manera de ejemplo si $tiempo=0$ y en caso de utilizar una Arduino UNO (cuyo procesador interno es de 16MHz), los procesos de escucha, conmutación e ilustración en el puerto serie son ejecutados a la velocidad de operación del sistema embebido para cada una de las instrucciones que componen cada uno de los procesos seleccionados. Este tiempo fue medido y se obtuvo un promedio de $\sim 1.4ms$, por ende, si $tiempo=0$, el tiempo de escucha de cada píxel, la conmutación del multiplexor y la ilustración de los resultados en el puerto serie se realizará cada $\sim 1.4ms$. Por otra parte, si $tiempo=250$, significa que se le asigna un tiempo de escucha de 250ms a cada píxel. Asimismo, se cambiará la señal de control del multiplexor y se ilustran los datos cada 250ms. No obstante, la velocidad con la que se ejecutan estas dos últimas funciones (luego de cumplirse el tiempo indicado para cambiar de píxel, i.e. para el ejemplo, una vez pasados los 250ms), vienen asignadas por los ciclos de reloj internos correspondientes para cada una de las instrucciones (las cuales las define el fabricante y el procesador interno), mas no por el usuario.

Ahora bien, para llevar la cuenta de los pulsos obtenidos a la salida del amplificador Riel-a-Riel, se utiliza una rutina de interrupción, en donde, al detectarse un cambio en la señal (una interrupción, un cambio de 5V a 0V) se incrementa un contador asignado en el código de programación. Una vez se termine el tiempo asignado para cada píxel, el software, mediante el puerto serie, muestra 3 valores: el canal que se encontraba escuchando, el número de muestras que detectó para ese canal, y un contador cuasi infinito utilizado para determinar en qué momento se detectó un cambio de actividad brusco (útil para pruebas en movimiento).

Se recuerda al lector que, dado que se asigna un tiempo específico para cada píxel, es posible que se derrochen algunos pulsos presentes en otros píxeles dado a que solo se enfoca en uno solo. Esto se puede solucionar situando la variable *tiempo* en 0. Así los 16 píxeles serán muestreados en conjunto cada $\sim 22ms$ lo cual es útil para reacciones que se lleven a cabo en unidades de minutos (como la obtenida actualmente en [1], [8]). Sin embargo, se recomienda que, como trabajo futuro, el código mostrado en el anexo 2 para Arduino sea migrado a plataformas con mayor cantidad de núcleos o puertos para interrupciones con el fin de obtener medidas en tiempo real con respecto a las mostradas en esta pesquisa. Esto es con el fin de abarcar reacciones que se realicen en unidades de segundos, siempre y cuando sea respetado el tiempo de propagación del multiplexor (en caso de que este último sea utilizado).

Realizando una prueba, conectando únicamente un píxel a la entrada del OPA656, como se muestra en la figura 47, se obtienen los resultados en el puerto serial mostrados en la figura 54. Cabe aclarar que los resultados mostrados ilustran el canal y el número de muestras del “canal seleccionado”.

Sin embargo y tal como se aclaró, los datos provienen de un único sensor. El canal seleccionado cambia solo con fines ilustrativos para este ejemplo, haciendo fe de una correcta conmutación del multiplexor.

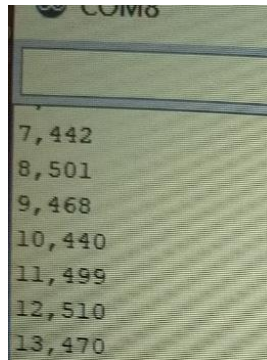


Figura 54. Resultados dados en el puerto serie para un píxel sometiéndolo a una señal PMW de frecuencia variante entre 450 y 500 Hz.

Dichos datos son almacenados en un fichero mediante el uso del programa de comunicaciones Putty, en donde posteriormente son procesados en MATLAB, tal como se detalla en el capítulo de resultados.

5.8.2. ESP32.

La plataforma ESP32, fabricada por la empresa Espressif, contiene la integración de un módulo IoT, y aunque funciona de la misma forma que una Arduino, es muy diferente a esta, empezando por poseer un espacio reducido a comparación [62]. En él se añaden distintas mejoras: mayor velocidad de cómputo, módulos IoT como BLE, WiFi entre otros.

El modelo WiFi_LoRa_32 [63] es un modelo personalizado que posee una pantalla oled de 128x64 líneas para la representación on-board sobre los datos obtenidos. Asimismo, además de tener las funcionalidades del módulo ESP32, incorpora el estándar IoT LoRa, estándar fuera del alcance de esta pesquisa, sin embargo, se invita al lector a interesarse por este estándar ya que permite manejos de dispositivos hasta distancias teóricas de 1Km lineales [64].

Fructificando las funcionalidades de este módulo personalizado, en el anexo 2 se ilustra un código elaborado en la IDE de Arduino, el cual permite registrar los datos de pulsos obtenidos; representarlos on-board mediante la pantalla OLED; realizar un manejo eficiente el multiplexor, y utilizar BLE para el envío de datos hacia un teléfono inteligente con esta funcionalidad.

No obstante, se debe tener en cuenta que, un 1 digital en el ESP32 es representado como 3.3V y que, para la lógica CMOS (lógica a la cual trabaja el multiplexor/demultiplexor 74HC4067 [57]), es preciso polarizar dicho multiplexor a 3.3V, dado que un 1 en esta lógica (si se polariza a 5V) comienza desde 3.34V. El cambiar el voltaje de polarización incrementa el tiempo de propagación de la señal en el multiplexor de 8 a, aproximadamente, 16ns, sin embargo, este valor sigue siendo aceptable dado que se esperan señales con una repetitividad no menor a 82ns (tiempo de recuperación en la salida estándar).

Una vez aclarado lo anterior, además de la integración del control de multiplexor y el conteo de pulsos mediante interrupciones, el uso de la pantalla OLED, la cual presenta los datos on-board, es de gran utilidad para sistemas que necesiten una representación visual de los datos evitando así, posibles exposiciones a niveles radiactivos altos ubicando esta pantalla y su dispositivo en un tablero de control debidamente blindado con plomo.



Figura 55. Uso de la pantalla OLED para la representación visual de los datos.

Asimismo, la integración de BLE permite que los datos obtenidos puedan ser visualizados desde distancias hasta, aproximadamente, 50m teóricos o más [64]. El uso de BLE permite un consumo de batería menor, dado que sus propósitos son muy específicos. Este estándar es ampliamente utilizado en tecnologías como los Beacons [65]. Se recomienda al lector indagar sobre este concepto en la información suplementaria cedida por el autor de esta pesquisa en el enlace dado en la referencia [66].

Los resultados son ubicados junto con el nombre del dispositivo cuando está en modo de advertising (publicidad), por lo un teléfono inteligente con Bluetooth 4.0 o superior puede detectar la presencia de este dispositivo mediante un análisis de baja energía (lo que se conoce como Low Energy Scan). Se recomienda al lector utilizar el escáner de la app nRF Connect, la cual se encuentra gratuita en la Play Store de Google [67]. En dicha aplicación se actualizan, constantemente, los nombres de los dispositivos cercanos y posee un escáner a baja energía eficiente. Un ejemplo en el uso de esta App se muestra en la figura 56.

No obstante, el autor de la presente pesquisa realiza una App mediante el MIT App inventor [68], la cual puede capturar un solo dato mientras el sistema de instrumentación evalúa todo el arreglo. Esto se debe a que la librería disponible para BLE en MIT App inventor, sigue en desarrollo y aún no posee una versión final. A su vez, esto mismo sucede con la librería de Bluetooth para el ESP32 cuando se es programado por el IDE de Arduino. Un ejemplo de captura de un único dato se muestra en la figura 57. El código utilizado para la creación de esta app como su panel frontal son ilustrados en el anexo 2.

Se aclara que, aunque el sistema con un ESP32 en lugar de una Arduino, fue implementado y probado, se decidió por utilizar esta última para las pruebas finales. Esto fue debido a que su uso facilitaba las conexiones, en especial, con lo que se refiere al multiplexor, al generar éstas salidas digitales de 0V o 5V y en lugar de 0V a 3.3V como lo es el caso del ESP32. Es por ello por lo que, aunque el autor recomiende ampliamente el uso del ESP32 como parte para la integración IoT al

sistema, se debe tener precauciones a la hora de utilizarlo, tal como la mencionada con anterioridad.

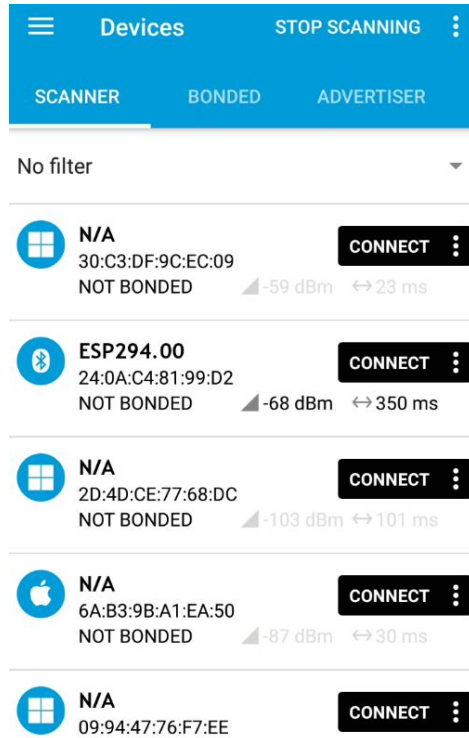


Figura 56. Escaneo BLE usando nRF Connect. Obsérvese que el dispositivo nombrado ESP### es el módulo utilizado y que los números posteriores son las cuentas capturadas en un segundo.

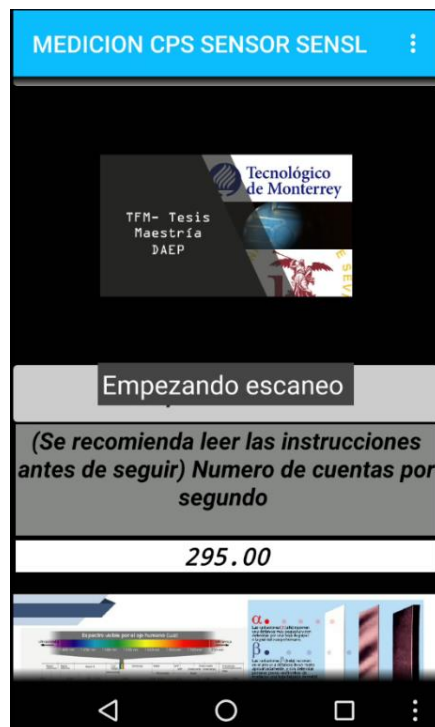


Figura 57. App creada mediante MIT App Inventor para la captura de un único dato.

Capítulo 6: Resultados y discusión

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos por el sistema de instrumentación realizado basado en el uso de fotomultiplicadores de silicio SiPM. Este capítulo, a su vez, se divide en 3 secciones clave, las cuales corresponden a las 3 pruebas realizadas para evaluar el rendimiento de los SiPM y el sistema de instrumentación realizado. Estas pruebas son descritas en el capítulo 4, no obstante, se ejemplifica de manera concisa en este capítulo, cada una de estas. Asimismo, se evalúan y se validan los resultados obtenidos en cada una de las pruebas y se discute su aportación en el desarrollo de la presente pesquisa.

El autor de este documento agradece la colaboración de CNA debido a que acolitaron cada una de las pruebas presentadas en este capítulo y al GM-US junto con el ITESM quienes validaron los resultados obtenidos por el sistema implementado.

6.1. Detección de actividad procedente de un vial utilizando un solo pixel

La primera prueba consistió en medir las cuentas por segundo correspondientes a un único sensor seleccionado. Se seleccionó el píxel 15 para estas pruebas y se ubicó sobre él un vial (de aproximadamente 1cm de diámetro), cuyo interior contenía el radioisótopo 18-F, tal como se muestra en la figura 58.

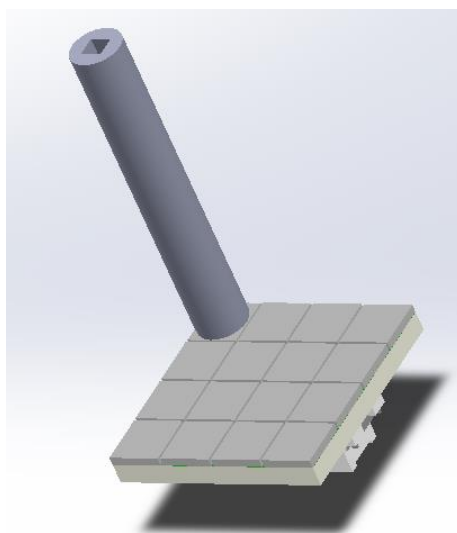


Figura 58. Prueba 1, vial sobre el sensor 15 en donde el vial posee 18-F. Diseño de SolidWorks hecho por el fabricante a excepción del cilindro.

Esta prueba permitió conocer si un píxel del sensor es capaz de discernir la radiación ionizante de gran actividad en zonas focalizadas, sin necesidad de aislar, donde el área de medición viene dada por el área del píxel (16mm^2). Se esperaba que las cuentas obtenidas sean mayores cuando el vial se encuentra sobre el píxel 15 o aledaños (píxeles 14 o 11) a que, si el vial, se ubica sobre el píxel 0, donde el número de cuentas debe ser menor.

Para ello, se realizó un montaje dentro de una de las instalaciones del CNA dedicadas a la manipulación de componentes radiactivos. Como se mencionó anteriormente, el montaje se realizó

en Protoboard, y el sensor es recubierto con cinta aislante para evitar que la luz exterior afecte la medición. Dicho montaje experimental se presenta en la figura 58.

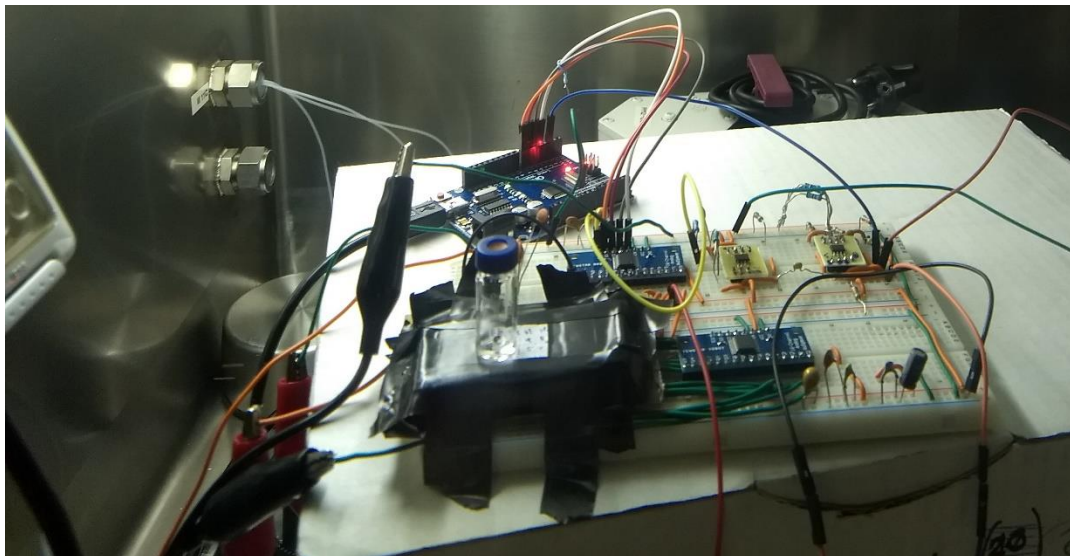


Figura 59. Montaje experimental realizado en Protoboard.

Una vez hecho esto, se procede a capturar las muestras por segundo alternando el vial de posición, partiendo desde la zona donde se encuentra el píxel 15 (como en la figura 58) hacia cada una de las esquinas (figuras 60 a 62) utilizando el sistema de instrumentación diseñado. Cabe resaltar que la actividad empleada fue medida con un activímetro al momento de empezar esta prueba. El vial presentó una actividad aproximada de 67MBq en un volumen de $30\mu\text{L}$. Asimismo, se aclara al lector que el número de muestras obtenido puede variar dependiendo del tipo del material contenedor del vial y la distancia que se tenga desde el sensor hasta el radioisótopo como se resalta en [2]. Esto es, si se utiliza un vial más grueso, o de otro material, y una concentración radiactiva mayor, pueden presentarse los mismos resultados que si se utiliza un vial de menor grosor con una radiactividad menor.

Los resultados se pueden apreciar en la tabla 2 donde se confirma lo esperado. Las cuentas por segundo cuando el vial está sobre el píxel 15 son considerablemente mayores si el mismo se ubica en el píxel 12, 3 o 0. Al ser la misma distancia entre el píxel 15 y el 12 que entre el 15 y el 3 se esperaba un conteo parecido cuando el vial se ubicaba en dichas posiciones. No obstante, y eventualmente debido a errores de alineación en la ubicación del vial, este valor discrepa en aproximadamente 40 unidades. Empero, esto ayuda en la determinación de la sensibilidad de cada píxel del sensor, lo que concluye que dicho sensor puede ser utilizado para detección de radiactividad focalizada para casos donde el fluido se desplaza a través de la plataforma microfluídica.

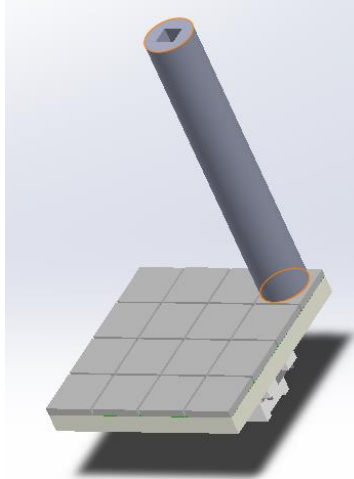


Figura 60. Esquina superior derecha. Vial ubicado sobre el píxel 12.

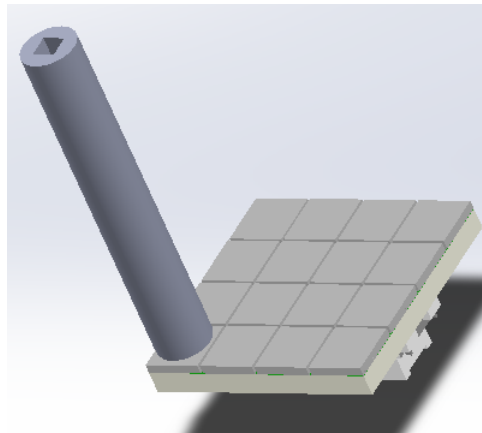


Figura 61. Esquina inferior izquierda. Vial ubicado sobre el píxel 3.

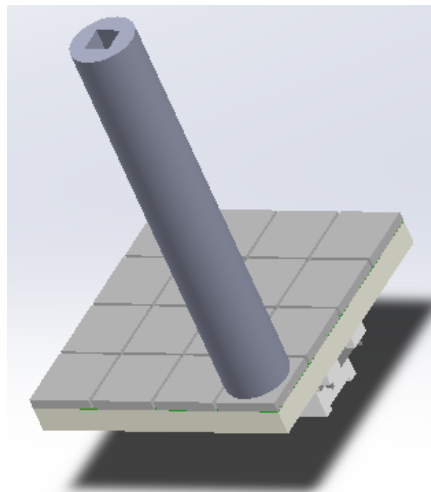


Figura 62. Esquina inferior derecha. Vial ubicado sobre el píxel 0.

Tabla 2. Cuentas por segundo medidas por el pixel 15 cuando se mueve el vial sobre el mismo y los píxeles en las esquinas.

Píxel donde se ubica el vial	Cuentas por segundo dadas por el píxel 15
15	390
12	85
3	130
0	60

Con esta prueba, se concluyó que el sensor es capaz de diferenciar, por medio de cada píxel, una radiactividad mayor, para un área de **16mm²**, cuando esta se ubica sobre el mismo, permitiendo así discernir entre las diferentes zonas del sensor una concentración de radiactividad focalizada.

Una vez completada esta prueba, se prosiguió a hacer uso del multiplexor. Esto es, el vial se desplazaba sobre todos los píxeles y se intentaba ubicar en el centro de cada uno, en donde, posteriormente, se tomaba una lectura durante un minuto, aproximadamente, de todos los píxeles asignándoles un segundo de escucha a cada uno.

6.2. Detección de actividad procedente de un vial utilizando todos los píxeles del arreglo mediante el uso de un multiplexor

Una vez analizado la implementación y la eficiencia del sensor para detectar radiactividad de forma focalizada, se hace uso de la multiplexación de las 16 señales para medir las cuentas por segundo generadas por un vial, el cual, contiene el 18F en una concentración aproximada de 120µL a una actividad de 40.4MBq, sobre un píxel específico durante un minuto aproximadamente.

Para esta prueba, se realizó montaje experimental como en la figura 59. Como se detalló para la prueba 1, el resultado que se esperaba para este experimento es que el píxel donde se ubique el vial presente un mayor conteo de radiación que los lejanos a este y un conteo similar en sus alrededores. Es por ello por lo que, mediante la captura de datos haciendo uso del sensor y del sistema implementado, se realiza un código en MATLAB para procesar dicha información. Este código se presenta en el anexo 2 y sus resultados se exhiben desde las figuras 64 a 66 para los diferentes píxeles del arreglo de sensores SiPM, en donde la ubicación de los píxeles en la matriz está dada por la figura 63.

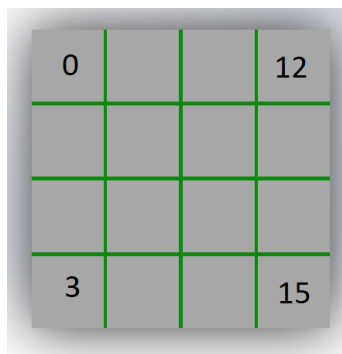
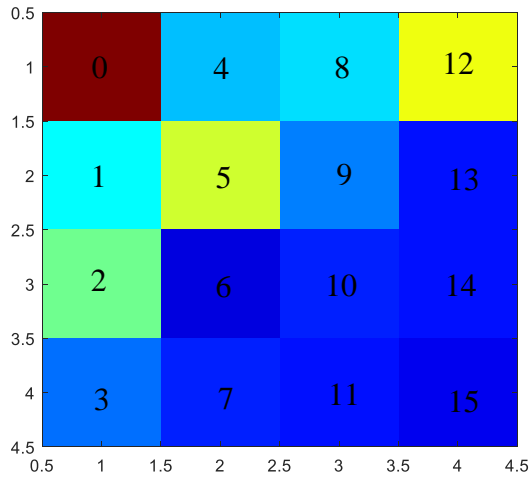
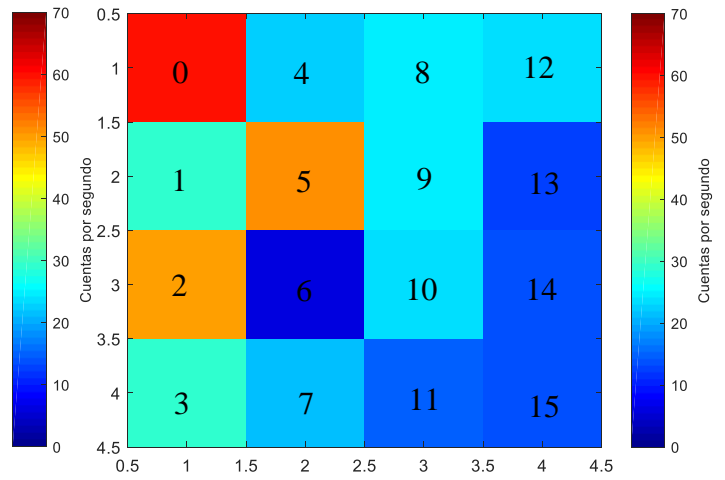


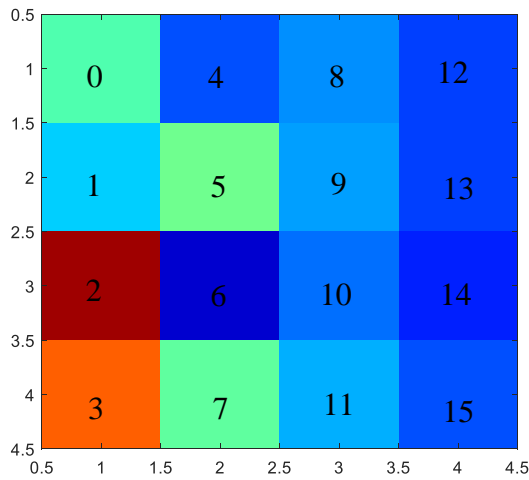
Figura 63. Ubicación de los píxeles en la matriz para la prueba 2. Diseño de SolidWorks hecho por el fabricante.



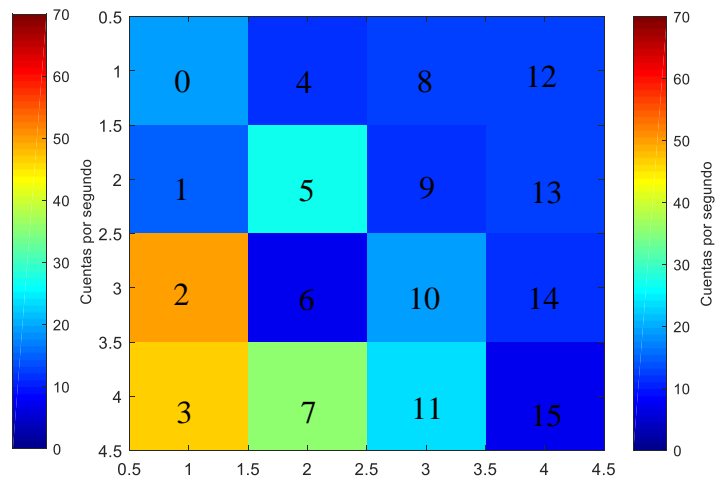
Píxel 0



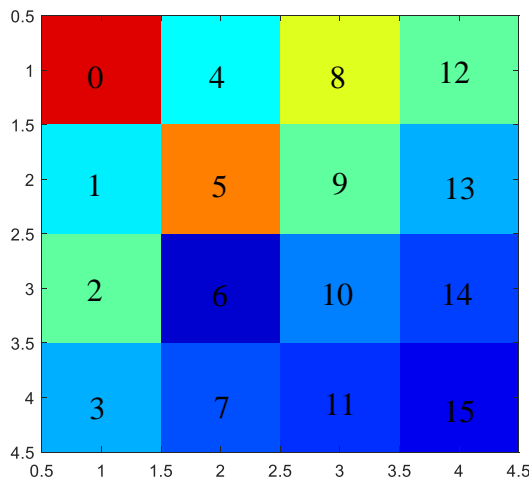
Píxel 1



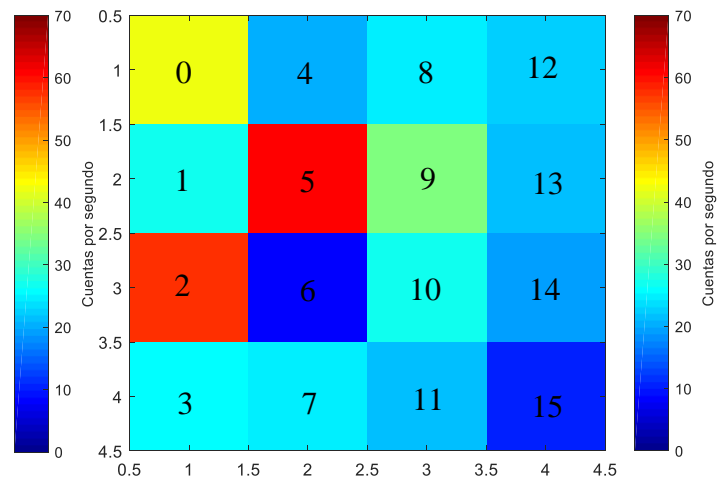
Píxel 2



Píxel 3

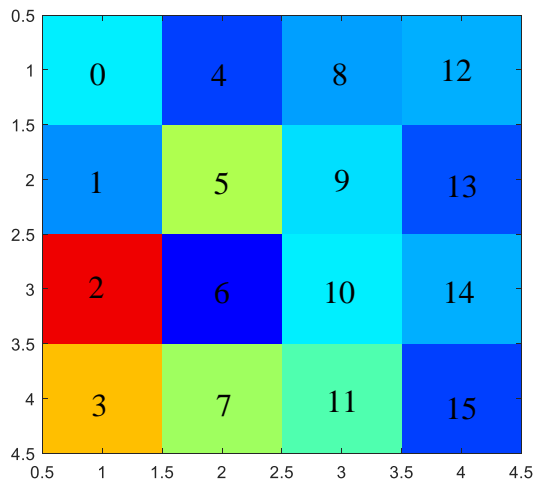


Píxel 4

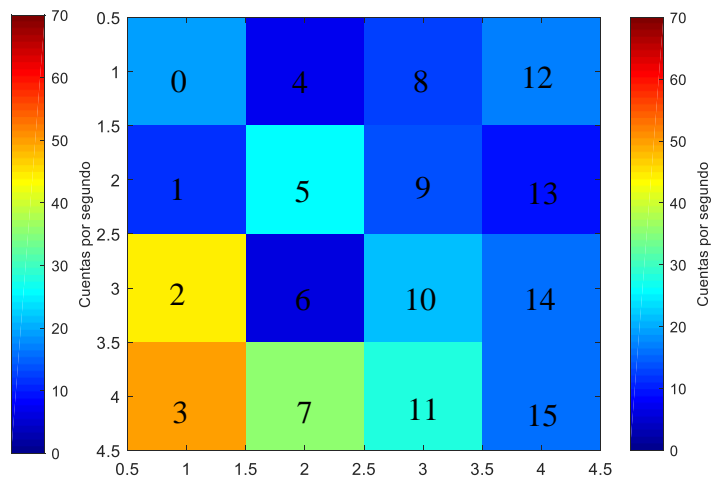


Píxel 5

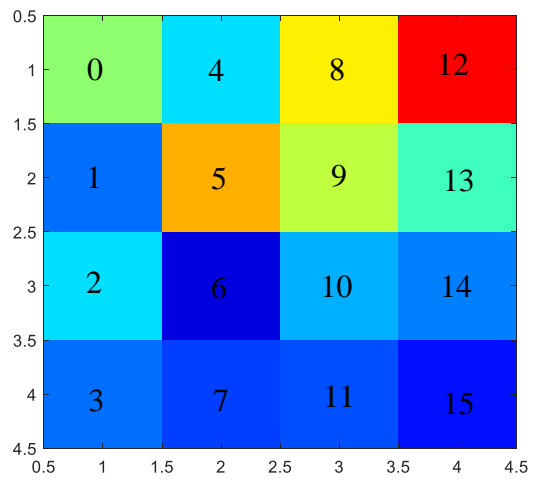
Figura 64. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 0 a 5.



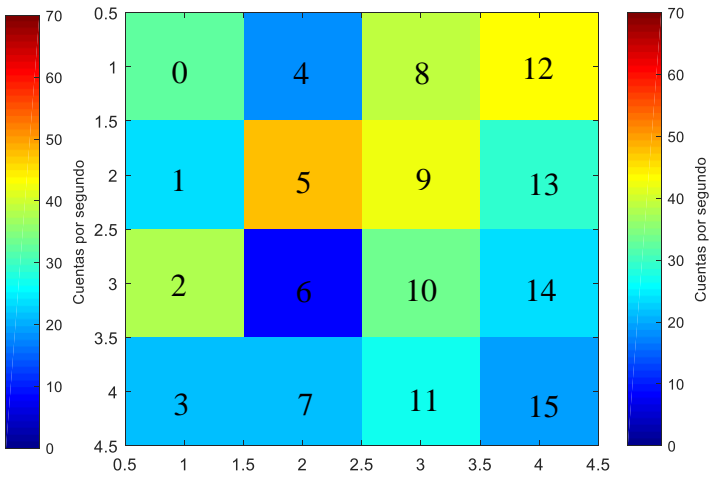
Píxel 6



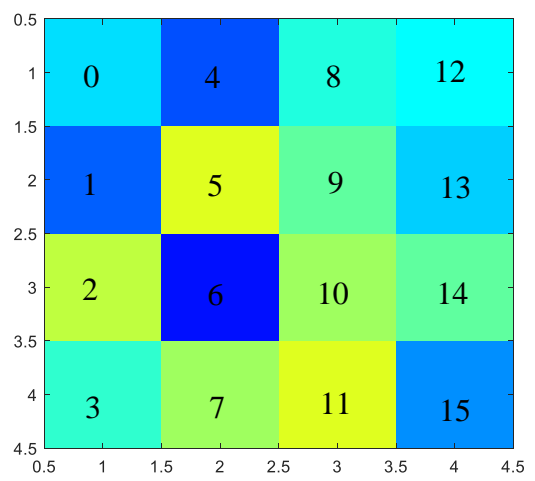
Píxel 7



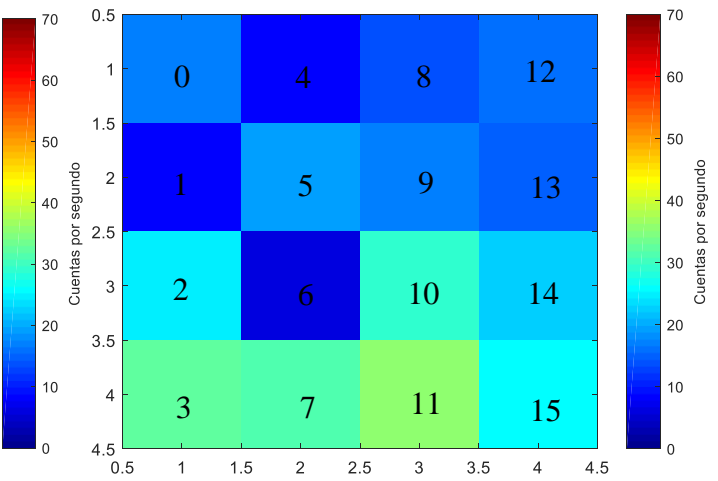
Píxel 8



Píxel 9



Píxel 10



Píxel 11

Figura 65. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 6 a 11.

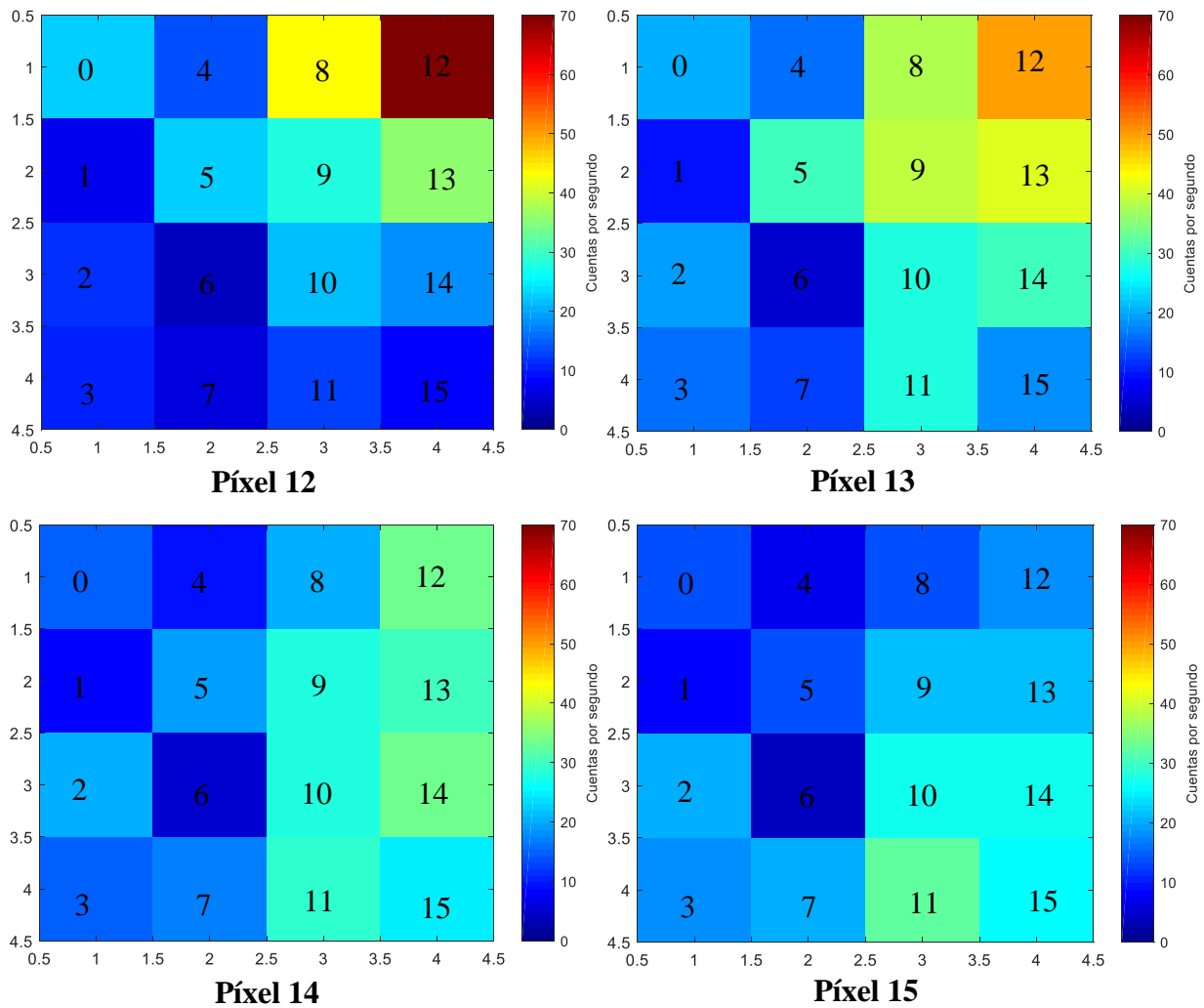


Figura 66. Cuentas por segundo de todos los píxeles mientras varía de posición el vial, ubicándose en los píxeles 12 a 15.

Como se observa, existen errores de alineación y/o ubicación del vial. Sin embargo, esto da una idea de cuan sensible es cada sensor para la detección de radiactividad. Se recuerda al lector que la radiación es un fenómeno espontaneo y no se tiene certeza hacia qué posición se dirigen los rayos gamma generados y/o positrones. Por ende, si la concentración del líquido radiactivo se establece en el interior del vial, en su parte más cercana al sensor, es de esperar que ocurra menos dispersión en las mediciones y que el pixel que se encuentre justo debajo del vial mesure un mayor número de cuentas que sus alrededores. Lo anterior ocurre para cuando el vial se ubica aproximadamente en los píxeles 0, 2, 5 y 12. En estos casos, el sensor da una mayor cantidad de cuentas por segundo para estos píxeles dado que, como se mencionó anteriormente, el vial se ubica justo encima del píxel seleccionado.

Sin embargo, para medidas tales como el píxel 10 o 14, el vial no fue ubicado exactamente en la posición indicada para dicho sensor. Empero, como se observa para el píxel 10, el líquido radiactivo se concentró en los laterales del vial (el cual es de forma cóncava) haciendo que los

píxeles aledaños al 10 presentaran un número de cuentas elevado mas no el píxel en cuestión, dando así una aproximación directa hacia la sensibilidad de cada sensor con respecto a su área de medición.

Asimismo, se detalla una disminución en el número de cuentas en diferentes píxeles. Esto es, debido a la distancia presente del sensor a la muestra radiactiva que era alterada en algunas zonas por el recubrimiento de la cinta aislante y la geometría del vial. Este fenómeno fue analizado por [2] y se confirma en el experimento realizado.

Lo anterior concluyó que, para casos donde se desee medir la radiactividad focalizada, el sensor ArrayC-300035-16P de SensL seleccionado, es capaz de sesgar y discernir entre la concentración radiactiva de cada pixel, dando un número de cuentas mayor en relación con la radiactividad presente. Por consiguiente, se realiza una última prueba en donde se utiliza una plataforma microfluídica de PDMS (mostrada en la figura 34) la cual mantiene el líquido radiactivo en reposo y, así mismo, se determina si el líquido se concentra en los canales microfluídicos o en la cámara de reacción utilizada.

6.3. Detección de actividad en reposo procedente de una plataforma de PDMS

Para la presente prueba se realizó un montaje similar al de la figura 67. Igualmente, es importante aclarar al lector que, como se ha mencionado a lo largo de este documento, se realizaron pruebas en estado estacionario y mas no en movimiento. Sin embargo, el montaje experimental presentado en la figura 68 abre paso a la realización de estas pruebas.

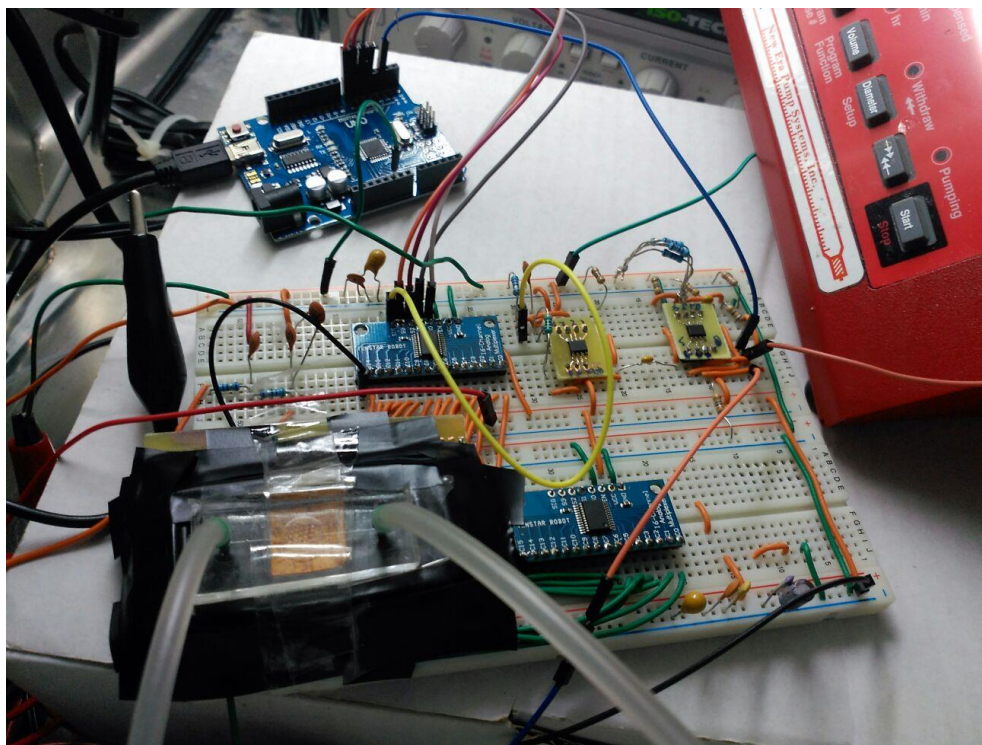


Figura 67. Montaje experimental para la prueba 3 y prueba en movimiento (esta última no se alcanzó a analizar y queda a disposición del GM-US).

La prueba 3 consistió en 2 partes:

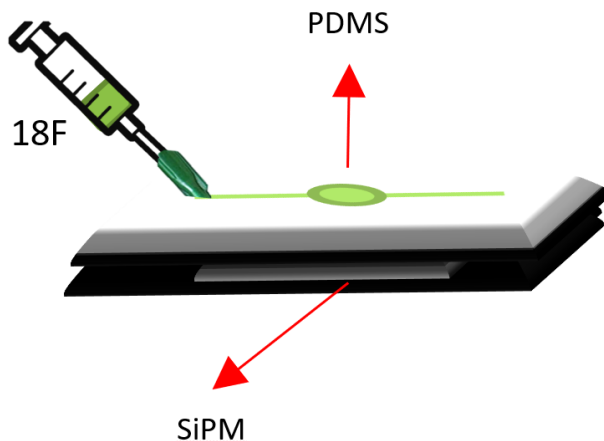


Figura 68. Montaje experimental para la prueba en PDMS.

En primer lugar, al igual que la prueba 2, se hizo uso del multiplexor para capturar las 16 señales provenientes de cada píxel durante un minuto, dando un tiempo de escucha de un segundo a cada píxel. Asimismo, en lugar de utilizar un vial como recipiente para el isótopo ^{18}F , se utilizó un chip microfluídico de PDMS como el mostrado en la figura 34.

Con el chip microfluídico, se midió la radiación que este concentraba en sus canales y en la cámara de reacción. Se realizó un primer experimento con la cámara de reacción lo más cercana posible al sensor (con solo la separación dada por el recubrimiento y una capa de PDMS de pegado en el chip, lo que da como resultado una altura de ~ 2 mm), y posteriormente, se ejecutó una segunda prueba con la cámara un poco más alejada (~ 8.5 mm). Esto con el fin de comprobar lo dado en [2] con respecto al grosor de los materiales y, a su vez, analizar el PDMS como plataforma contenedora de radiofármaco, evaluando si el sensor es capaz de discernir la ubicación de radiactividad en el chip cuando la cámara se encuentre alejada de él aproximadamente por 8.5mm. Esta última prueba es de gran importancia dado que a esta separación se encontrarán la cámara de reacción y los canales microfluídicos en la plataforma desarrollada para la producción y radioetiquetado de radiofármacos PET, tales como el ^{18}F -FDG.

En el chip microfluídico se pipeteó el isótopo ^{18}F en un volumen de $30\mu\text{L}$ con una concentración radiactiva de 40MBq . Este chip consta de una entrada (inlet) y una salida única (outlet), de 1mm de diámetro, las cuales difieren en una cámara de reacción de 9.3mm de diámetro mediante unos canales de $500\mu\text{m}$ de ancho y $200\mu\text{m}$ de alto, a excepción de la cámara de reacción, la cual se encuentra a $350\mu\text{m}$ de alto con respecto a la base del chip. Además, La plataforma tiene unas dimensiones de $75\text{mm}\times 25\text{mm}\times 6.5\text{mm}$, lo que corresponde a las medidas de un portaobjetos de microscopio, lo da como resultado un canal microfluídico con una capacidad de $50\mu\text{L}$.

Los resultados esperados para este experimento recaen en obtener una diferenciación con respecto a la distancia. Esto es, cuanto más cercana esté la cámara de reacción al sensor, se obtendrá un número mayor de muestras y, cuanto más alejada se encuentre, el número de muestras disminuirán

significativamente. Asimismo, se esperaba que el arreglo de sensores fuese capaz de detectar la radiación focalizada, permitiendo discernir la ubicación del radiofármaco en el interior del chip microfluídico. Los resultados obtenidos fueron analizados de igual manera en MATLAB y estos se observan en las figuras 69 y 70.

Se observa que los resultados obtenidos cumplen con los esperados. Además, cuando el chip se ubica de con la cámara de reacción hacia abajo (i.e. a una separación de ~2mm), el líquido se encuentra concentrado en la misma. Asimismo, al darle vuelta al chip para alejar la cámara de reacción y los canales con respecto al sensor, se denota que el líquido se desplazó a estos últimos debido al movimiento realizado.

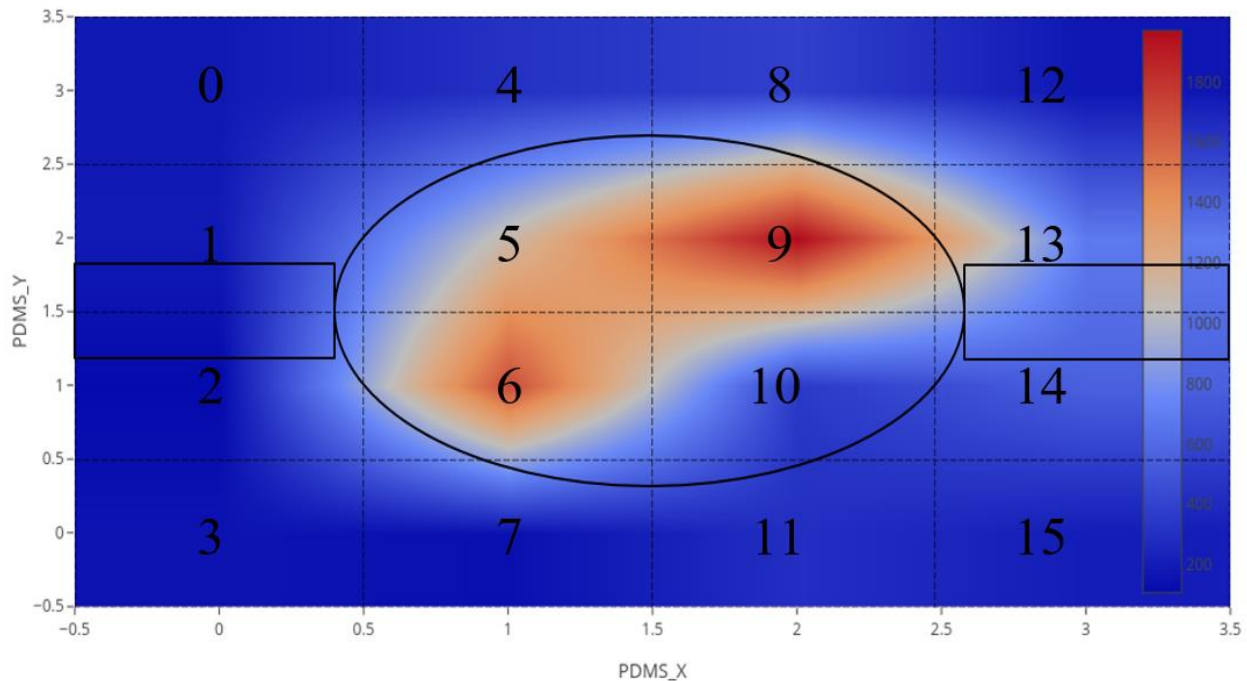


Figura 69. Prueba con la cámara de reacción separada a ~2mm del sensor. Obsérvese el número de cuentas elevado y la concentración del líquido, el cual, se ubica en la cámara de reacción (ilustrada en la silueta superpuesta) mas no en los canales microfluídicos.

De lo anterior, se confirma lo expresado en [2], en donde los efectos de grosor en el material utilizado para la contención del radiofármaco, son analizados dando como resultado una disminución en el número de cuentas. Además, se concluyó que el sensor utilizado es susceptible a cambios en la ubicación del isótopo radiactivo, objetivo principal de esta pesquisa. Esto permite evaluar si dicho isótopo se concentra la cámara de reacción, en los canales microfluídicos, o bien en alguno de los cartuchos de intercambio aniónico, en caso de utilizarse una plataforma para la producción y radioetiquetado de fármacos PET.

La prueba realizada en la figura 70 presenta gran importancia debido a que este experimento representa un acercamiento fiel al prototipo final, el cual, como se ha mencionado con anterioridad, sigue en desarrollo por parte del Grupo de Microsistemas de la Universidad de Sevilla. Este prototipo incorpora los canales microfluídicos y la cámara de reacción a una distancia de

aproximadamente de 6.5mm con respecto a la base de FR-4 y a ~8.5mm del ArrayC-30035-16p. Una representación de este chip se muestra en la figura 25 y se detalla, además, en el diagrama realizado en L-Edit de la figura 26. Sin embargo, y como se ha detallado a lo largo de este documento, este diseño sigue en desarrollo y abre oportunidades a trabajos futuros de integración entre el Tecnológico de Monterrey y la Universidad de Sevilla.

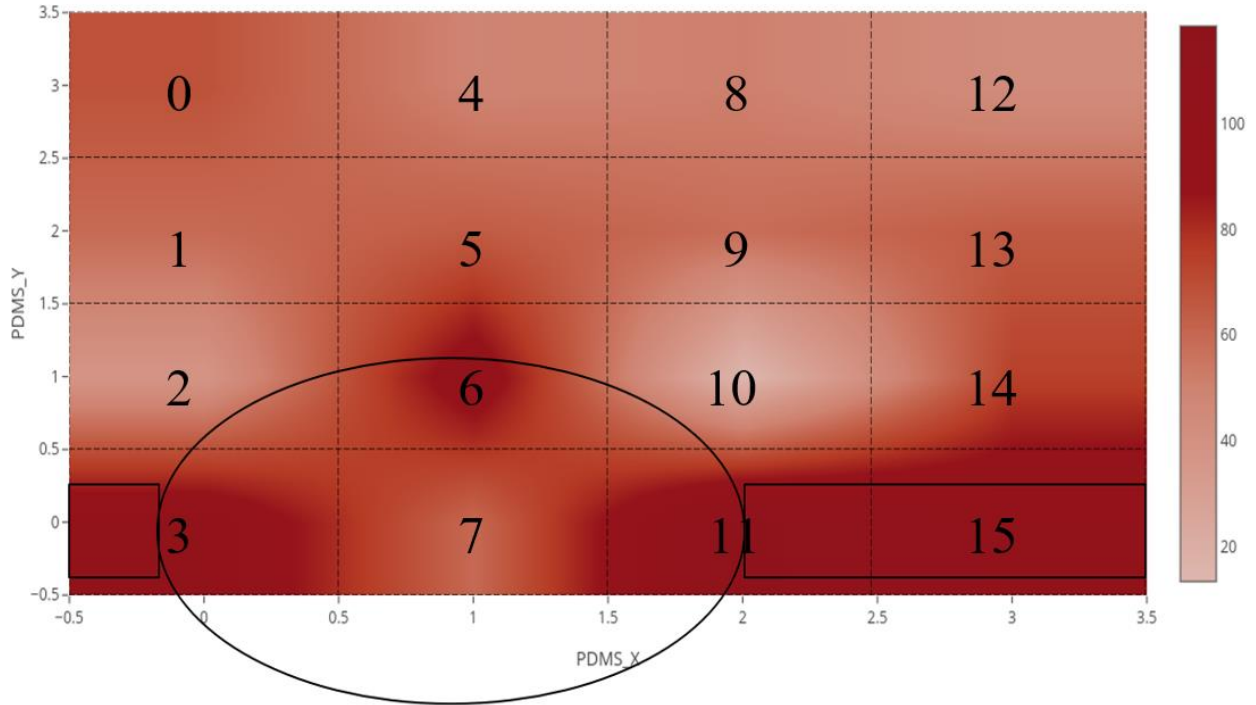


Figura 70. Prueba con la cámara de reacción alejada a ~8.5mm del sensor. Obsérvese una disminución en el número de muestras con respecto a la figura 69. Además, el líquido se desplazó hacia los canales microfluídicos. Cómo se ilustra en la silueta superpuesta, debido al movimiento de inversión realizado. Asimismo, se aclara que el sistema microfluídico se encuentra mal alineado con respecto al centro y, por ello, la silueta superpuesta excede las dimensiones del gráfico, no obstante, esto da una idea sobre la sensibilidad del sensor para detectar radiación de forma focalizada.

Capítulo 7: Conclusiones y trabajos futuros

7.1. Conclusiones

Se diseñó e implementó un sistema de instrumentación capaz de medir y registrar la radioactividad en reposo presente en una plataforma microfluídica de PDMS cuando esta es utilizada para la producción, almacenamiento, radioetiquetado, preconcentración y purificación de radiofármacos PET. Asimismo, se reportó cada uno de los pasos de instrumentación a seguir para medir la radiación mediante el uso de fotomultiplicadores de silicio, SiPM, partiendo desde la obtención de una fotocorriente hasta la toma de datos mediante un sistema embebido y posterior análisis de los mismos.

Se comprobó la efectividad de los fotomultiplicadores de silicio, SiPM, para medir la radiación de forma focalizadas en áreas reducidas, distinguiendo, de manera sensata, las diferentes zonas donde se concentra la radiactividad cuando esta está en reposo en una plataforma microfluídica de PDMS. Estas áreas corresponden a la cámara de preconcentración, los cartuchos de preconcentración y purificación y los canales microfluídicos que desembocan en dicha cámara.

Se propusieron diversos trabajos futuros con el fin de complementar un control de calidad radiactivo que sea capaz de medir, además de la concentración radiactiva, tanto en reposo como en movimiento mediante un procesamiento en paralelo, el tiempo de semivida ($t_{1/2}$) y la pureza radionúclida de los radiofármacos mediante el uso de los SiPM, valiéndose del empleo de plataformas microfluídicas como base para estas medidas.

Se plantearon diversas estrategias de integración entre el sistema de instrumentación realizado y el uso de micro calentadores para la cámara de reacción, solenoides para detener el flujo de un líquido por un canal microfluídico específico, entre otros.

7.2. Trabajos futuros

7.2.1. Detección de actividad en movimiento mediante procesamiento en paralelo.

Como se detalló en las secciones 5.3 y 5.8 el uso de un sistema embebido de un solo procesador, como Arduino, implica que las señales no puedan ser adquiridas en tiempo real mientras ocurre un desplazamiento y/o una reacción en la plataforma microfluídica de muy corta duración, dada la escasa capacidad de cómputo del mismo para realizar las instrucciones indicadas. Asimismo, el uso de un multiplexor, aunque reduce la cantidad de materiales a utilizar, no es el método óptimo para realizar una medición en tiempo real, debido a que este posee un tiempo de propagación característico y, a su vez, no permite un procesamiento de señales en paralelo, dado que su salida se presenta por un solo pin (en el caso de que los tiempos empleados para las reacciones sean de muy corta duración y se necesiten las 16 señales del array). Por consiguiente, y aunque esto pueda representar un contra debido al elevado número de materiales, la manera más coherente de realizar un sistema en tiempo real es instrumentar las 16 señales de salida del sensor. Y, a su vez para tener una mayor cantidad de cuentas por minuto, es preciso instrumentar las 16 salidas rápidas, en lugar

de las estándar, del sensor. Esquemas que instrumentan las 16 salidas estándar y las 16 salidas rápidas son mostrados en el anexo 1.

Sin embargo, y tal como se mencionaba anteriormente, estas posibilidades de diseño fueron planteadas, mas no llevadas a cabo debido a dos razones: 1). mayor demanda de componentes; 2). posibles sobredimensiones que se pueden presentar al momento de implementar una instrumentación exclusiva para cada píxel; lo que conllevó a descartar estos diseños y a hacer uso de un multiplexor como alternativa. Si se desea implementar una instrumentación preferencial, no se recomienda hacer uso de las salidas rápida y estándar al mismo tiempo, debido a que las dimensiones de la placa de evaluación serian considerables, por consiguiente, el sistema de instrumentación sería ambiguo con la plataforma microfluídica implementada.

Asimismo, el medir las 16 señales implica el uso de sistemas embebidos con mayor capacidad de cómputo. Es por ello por lo que el autor propone hacer uso de sistemas FPGA, CUDA o similares, los cuales ostenten varios procesadores e interrupciones, para la captura y procesamiento de datos en forma paralela (en caso de no utilizarse un multiplexor dado que puede presentar errores debido a su tiempo de propagación característico y utilizar instrumentación preferencial para cada una de las 16 señales). Esto con el fin de obtener un sistema en tiempo real que admita la evaluación de la actividad presente en la plataforma microfluídica, y, a su vez, se permita el discernimiento de zonas con mayor radioactividad cuando se realiza el proceso de producción y radioetiquetado en la misma, lo que implica un movimiento del radiofármaco en la plataforma y asimismo, posibles tiempos de introducción, extracción o reacción considerablemente reducidos.

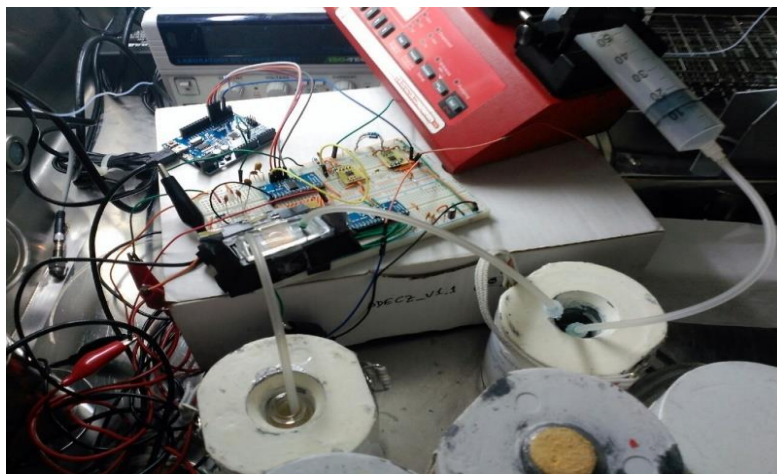
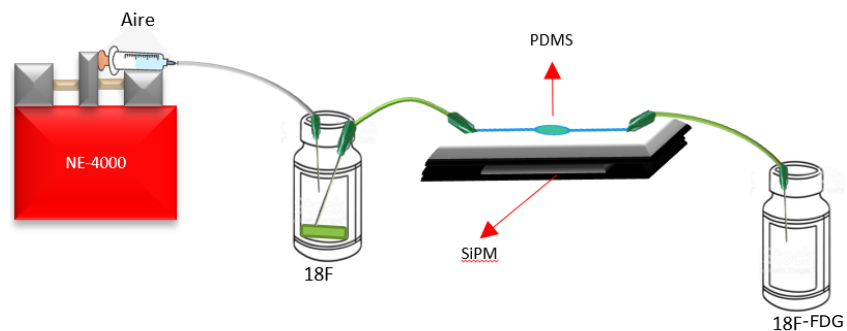


Figura 71. Posible montaje experimenta para pruebas en movimiento.

En la figura 71 se presenta un posible montaje experimental para la realización de esta prueba. Estos ensayos no se consideraron en las pruebas mencionadas en los resultados dado que, al no poseer el sistema en tiempo real, se consideró que, si el aire comprimido empuja al líquido ^{18}F a velocidades altas (e.g. ml/min), es muy probable que el sensor no se percate de la presencia del líquido dadas las dimensiones del canal y la cantidad de líquido presente en el vial.

Además, y debido que la plataforma microfluídica para la producción y radioetiquetado de radiofármacos PET se encuentra aún en desarrollo, se consideró pertinente únicamente realizar pruebas en estado estacionario, donde el sensor detectara la presencia de radiación o no y pudiese ser capaz de diferenciar dichas zonas, resultado que se alcanzó.

Por último, el autor de este documento agradece enormemente al CNA (Centro Nacional de Aceleradores) de España, por permitir llevar a cabo los experimentos y capacitarme en materia de seguridad con instrumentos que contuviesen radiación.

7.2.2. Medición del tiempo de semivida del radiofármaco mediante el uso de SiPM.

Como se menciona en la sección 2.4.3, se presenta un trabajo futuro el cual consiste en la medición del tiempo de vida media del radiofármaco. Se recomienda realizar medidas de la actividad (en cuentas por segundo, CPS) del radiofármaco en reposo durante un tiempo elevado haciendo mediciones, aproximadamente, cada 5 minutos (como se detalla en [2]), obteniendo la suma total de las 16 señales.

Además, como base para la implementación de este trabajo futuro u otros, en el anexo 1 se ubican esquemáticos que presentan posibles mejoras al sistema planteado y otros métodos de medición tales como la obtención de la suma de las 16 señales entregadas por el array SiPM. No obstante, cabe aclarar dos factores importantes: en primer lugar, estos posibles cambios no se han implementado debido a que la versión presentada en este documento es suficiente para los objetivos planteados (la medición de radiactividad focalizada en la cámara de reacción, los cartuchos de preconcentración y canales microfluídicos en un área de $16.6\text{mm} \times 16.6\text{mm}$, en donde cada píxel posee un área de medición de $4\text{mm} \times 4\text{mm}$); y segundo, estos esquemas incorporan diferentes dispositivos ajenos al sistema original, implicando así una modificación de base al diseño planteado, lo que, por cuestiones de logística, fue descartado.

7.2.3. Detección de la pureza radionúclida por medio de micro-HPLC utilizando SiPM

En [9] Valdivia et al., aclaran que la pureza radionúclida se define como:

“la relación existente entre la actividad de un determinado radionúclido (^{18}F -FDG) y la actividad total del compuesto (radiofármaco). Las impurezas radionúclidas esperables son otros radionúclidos vinculados con el método de producción”.

Generalmente esta prueba se realiza mediante el uso de un espectrómetro gamma en donde se evalúa la presencia de emisión gamma correspondiente para el ^{18}F -FDG, la cual corresponde a rayos gamma de 511KeV , en donde, el valor de pureza no debe ser menor al 90% [9].

En la publicación realizada por Tarn et al. en [34], se es utilizado un fotomultiplicador de silicio para la detección de radiactividad por parte del isótopo ^{18}F empleando un único pixel. Dicho sensor posee unas dimensiones aproximadas de $6\text{mm} \times 6\text{mm}$. Sin embargo, el canal microfluídico es fabricado sobre un centellador de plástico, en el cual su recubrimiento de canal es una cinta doble cara y una lámina delgada de metacrilato, tal como se ve en la figura 72.

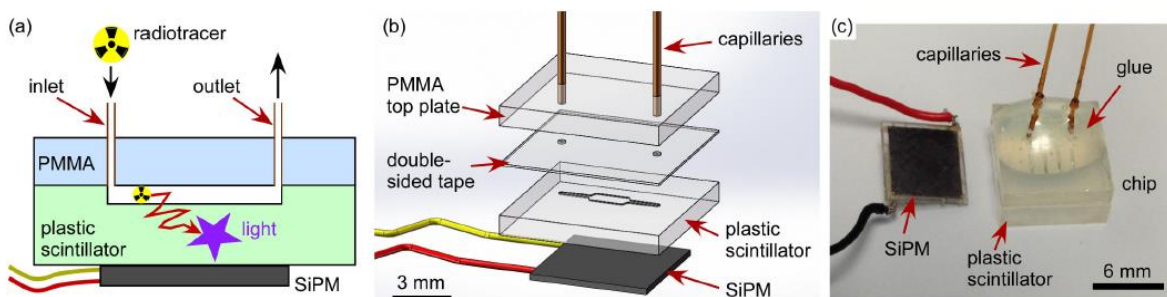


Figura 72. Sistema micro-HPLC propuesto para la determinación de la pureza radionúclida. Propuesto y tomado de [34].

El centellador de plástico fue fresado a diferentes profundidades, en donde se concluyó que, entre más distancia exista entre los fotodetectores y el fluido, menos será el número de cuentas por segundo, incluso cuando se hace uso de un centellador (efecto visto en [2] y [31]). Asimismo, Los resultados dados por el número de cuentas por minuto detectados por el SiPM fueron comparados con los de un detector de radio-HPLC para una separación de 1mm entre el SiPM y el canal microfluídico. Estos resultados concluyen que se pueden utilizar los SiPM, junto con un centellador de plástico, para análisis de radio-HPLC en tiempo real, debido a que el líquido se encontraba en movimiento y la diferencia entre el número de muestras del radio-HLPC con el SiPM es casi nula. Además, el autor afirma que este modelo le permitió detectar tapones de actividad cuando el líquido se encontraba en movimiento.

A partir de lo anterior, el autor de esta tesis propone un trabajo futuro en el cual, una vez se es sintetizado y radioetiquetado el fármaco en la plataforma de PDMS, este sea eludido a otra donde, por medio del uso de un SiPM (diferente al utilizado para la detección de radiactividad focalizada durante el proceso de obtención del fármaco y análisis de radioactividad residual en el PDMS una vez eludido el mismo) y un centellador con canales microfluídicos ubicados a una separación de máximo 1mm con respecto al fotodetector, se pueda realizar un análisis radio-HPLC confiable para la determinación de la pureza radionúclida del fármaco con el fin de cumplir con los controles de calidad radiactivos requeridos. Inclusive, en esta misma plataforma es posible realizar, en paralelo con el análisis de radio-HPLC, un análisis del tiempo de semivida del isótopo, como se menciona anteriormente en este mismo capítulo. Y, además, en dado caso de utilizar un arreglo SiPM como el empleado para la detección de actividad focalizada, se puede realizar el acople electrónico descrito en el anexo 1 para la suma de las señales provenientes de cada pixel. Un ejemplo del montaje experimental posible que contemple, no solamente la prueba de detección de radioactividad focalizada, sino también la de micro-HPLC y tiempo de vida media ($t_{1/2}$), se es presentado en la figura 73.

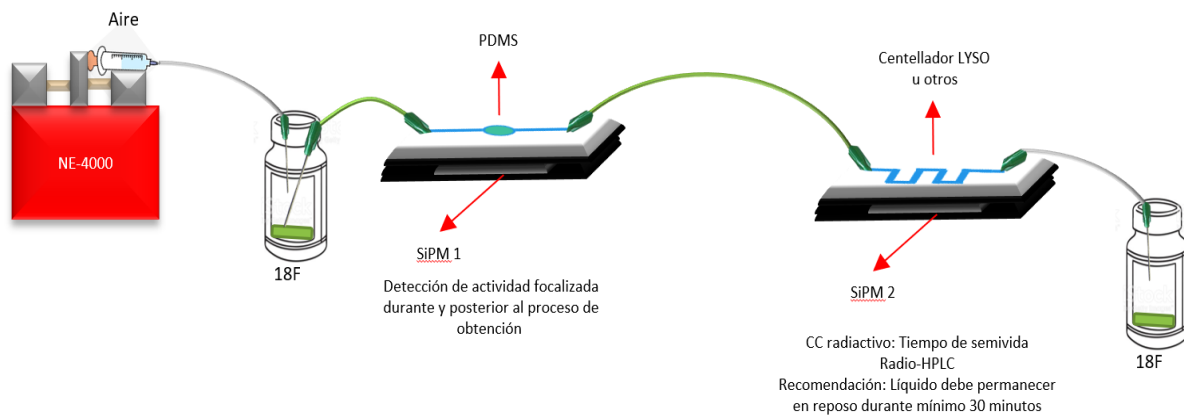


Figura 73. Trabajos futuros en control de calidad Reactor-on-chip.

Anexos

Anexo A. Esquemáticos adicionales

A continuación, se muestran algunos esquemáticos adicionales que se consideraron a la hora del diseño, que, sin embargo, no fueron utilizados debido a que el sistema implementado fue suficiente en todos los aspectos requeridos.

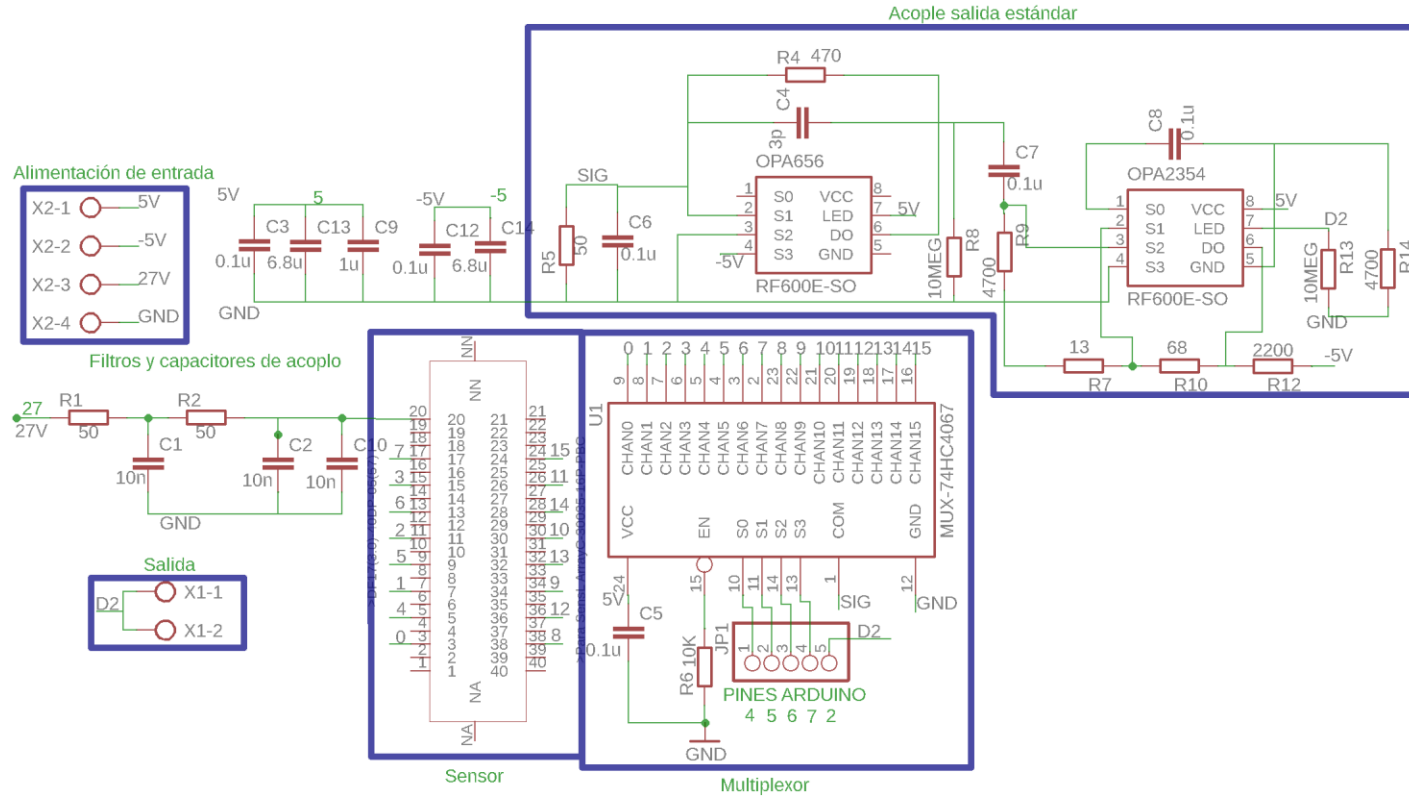
Cabe resaltar que, en los esquemas, y tal como se mencionaba en la sección 5.2, se incorpora conversores DC/DC. Estos conversores poseen diversas aplicaciones, pero, entre ellas y quizá la más importante es aumentar o disminuir un voltaje DC a base de otro voltaje DC, de ahí el nombre. Asimismo, existen 2 clases de conversores DC/DC, Step up (paso hacia arriba) o Step Down (paso hacia abajo).

Los convertidores Step up, son capaces de convertir voltajes muy pequeños en voltajes de alta magnitud. A modo de ejemplo, estos convertidores son capaces de convertir 5V en 27V útiles para la evaluación del sensor utilizado en esta pesquisa. Lo anterior lo logran sumando una señal PWM a diferentes frecuencias a la señal de entrada, produciendo un overlap de señales, que, posteriormente, son retenidas y filtradas por un capacitor dando como resultado un voltaje de salida mayor al de entrada. El autor recomienda utilizar las placas DC/DC que incorporan al LM2577 para el caso de conversores Step up.

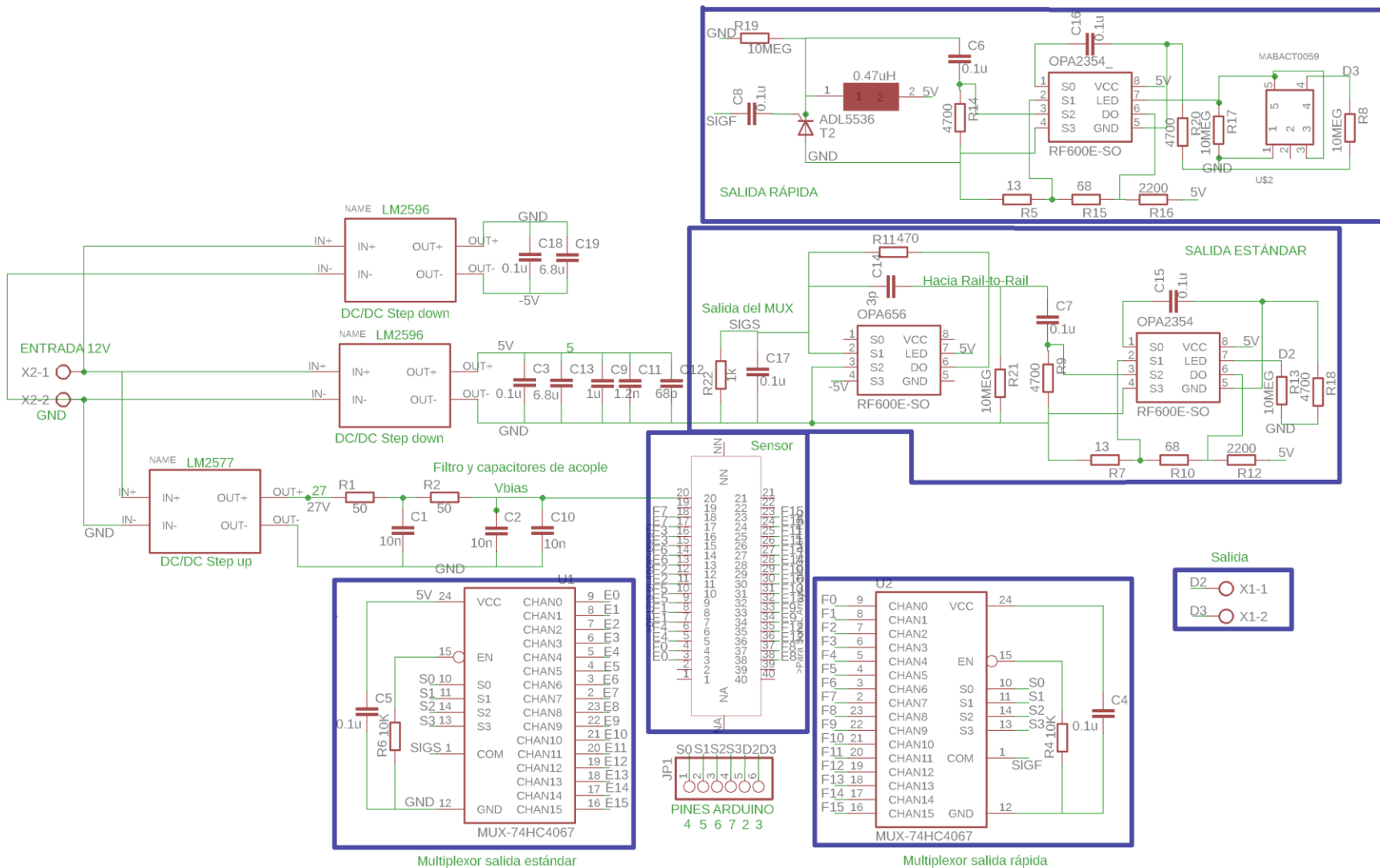
Los convertidores Step Down, al contrario de su contraparte, a su salida obtienen un voltaje menor al voltaje de entrada. Estos convertidores son útiles para divisores de voltaje mucho más precisos y para generar voltajes negativos invirtiendo la polaridad de su salida. Para dar un voltaje menor, al igual que los Step up, utilizan una señal PWM, no obstante, esta vez, no se suma, sino que, variando su ciclo de trabajo, se generan voltajes menores o iguales al voltaje de entrada. Asimismo, al igual que para los Step up, el autor recomienda utilizar las placas DC/DC que incorporen al LM2596 para este tipo de conversores.

Estos convertidores serán utilizados en los esquemáticos, con el fin de representar integración en un sistema de instrumentación que incorpore todo el proceso de fabricación y obtención de radiofármacos.

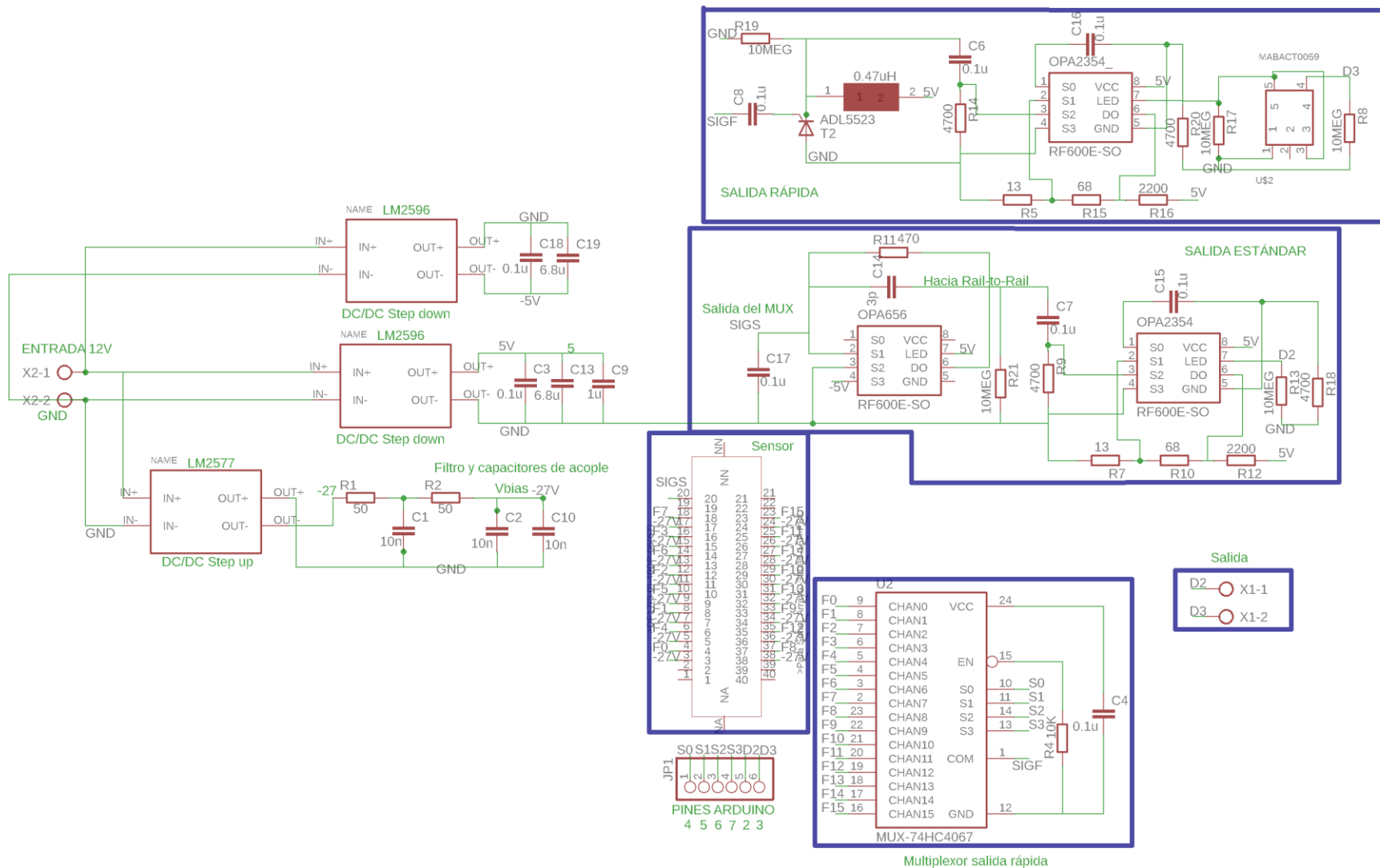
Versión implementada y examinada en la presente tesis



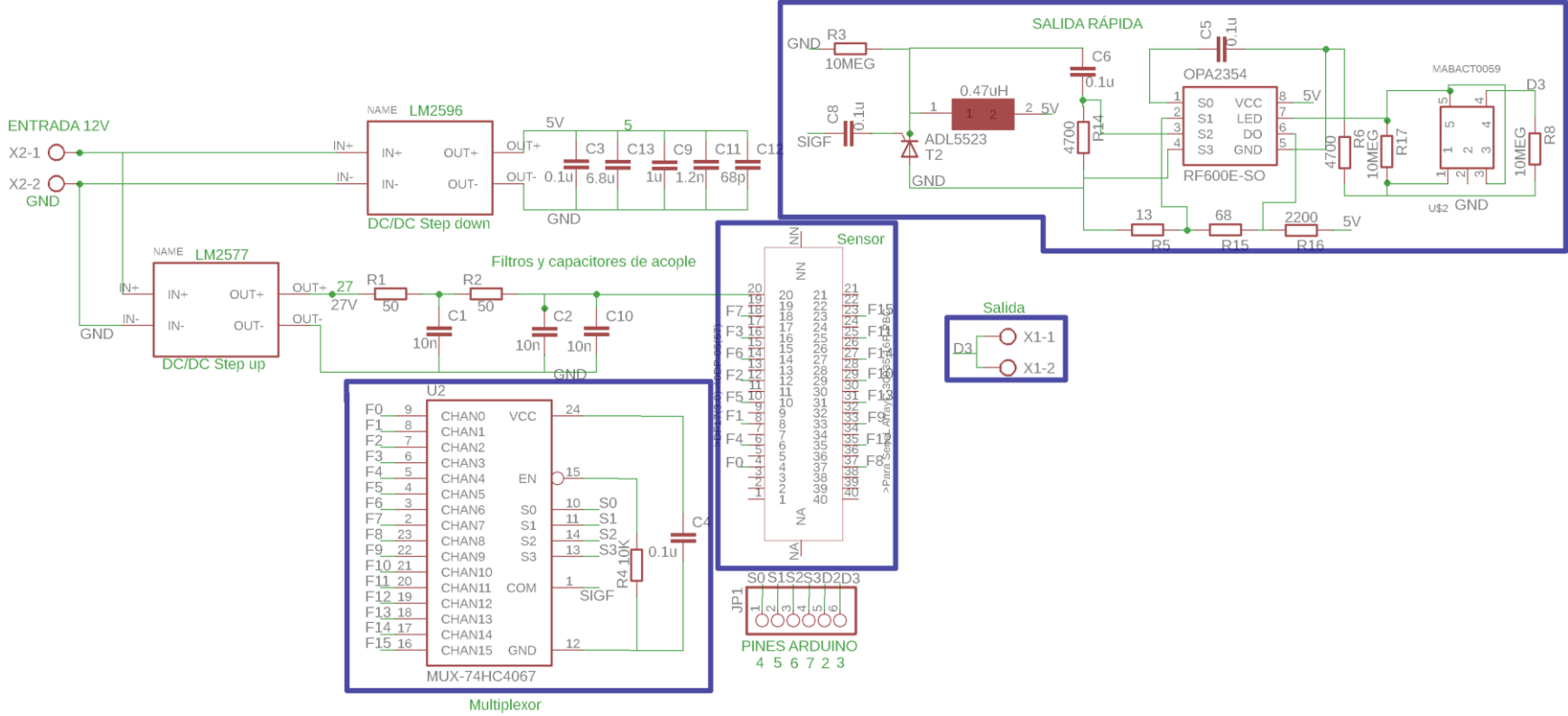
Versión final de integración propuesta con salida rápida y estándar instrumentadas y con MUX



Suma de señales estándar (polarización negativa, no se requiere uso de MUX) y salida rápida (con MUX)



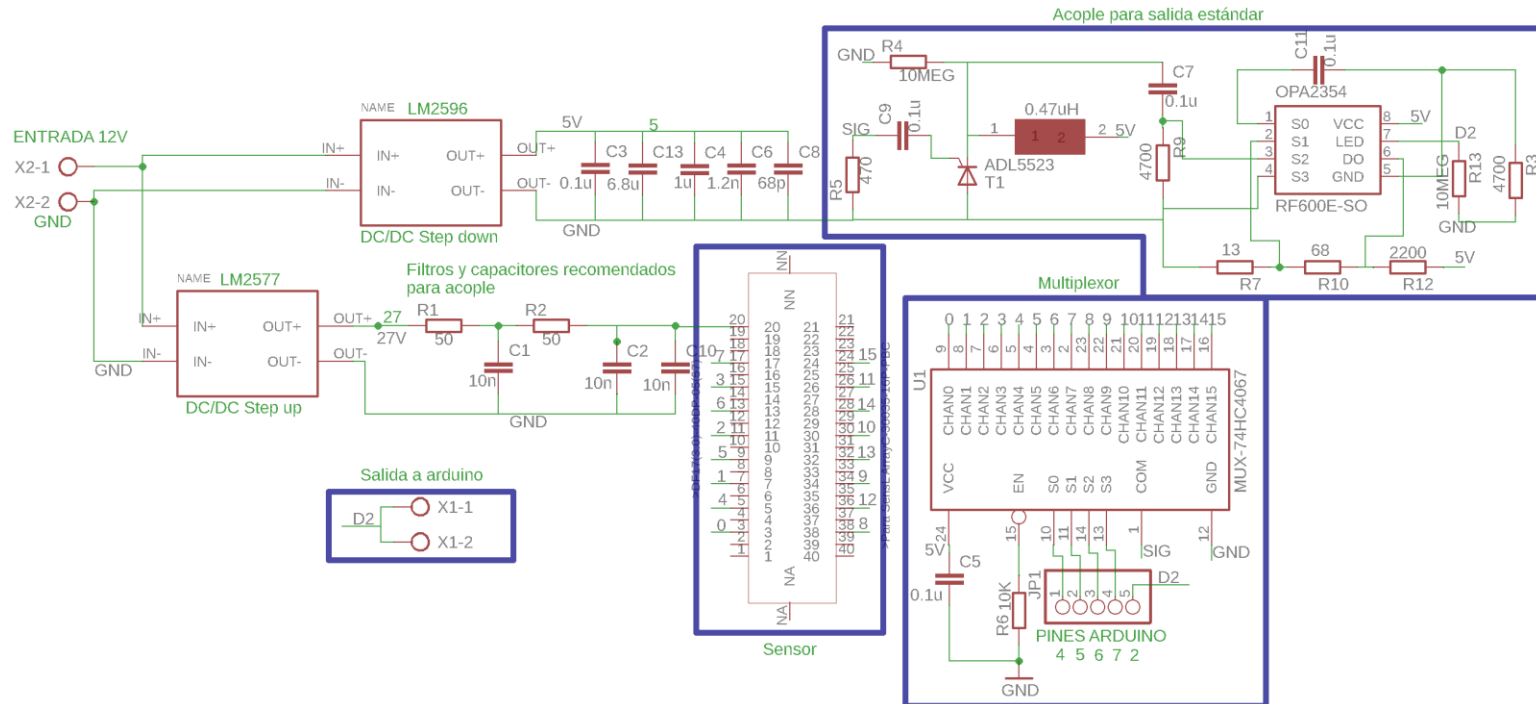
Solo la salida rápida instrumentada y con MUX



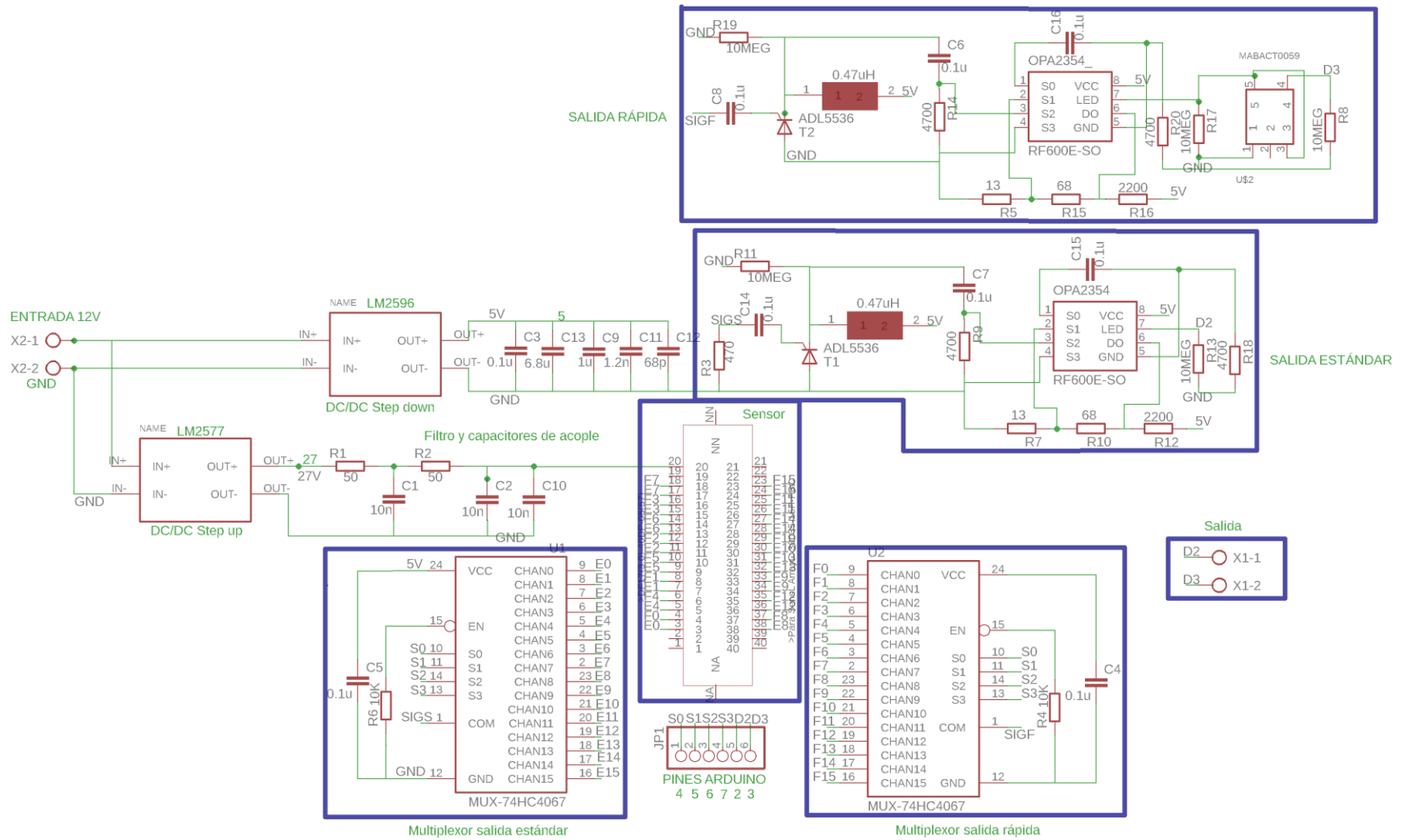
Versión final modificada

A su vez, el fabricante recomendó que, en dado caso de utilizar solamente una resistencia como “amplificador de transimpedancia” en lugar de uno, como el OPA656, es necesario utilizar un amplificador de RF (radiofrecuencia, es decir para frecuencias elevadas) que comúnmente es utilizado para la salida rápida, en la salida estándar. SensL recomienda el uso del amplificador ADL5523. Esto para conllevar un acople de impedancias adecuado para las señales obtenidas (caso que, al usar el OPA656, no se hace necesario). Dos circuitos diseñados con este criterio se muestran a continuación. El primero para solo la salida estándar y el segundo para ambas salidas. Ambos esquemas utilizan MUX. Asimismo, por último, se presenta la versión zafia del sistema, la cual consiste en una instrumentación para la salida estándar en donde el amplificador de transimpedancia es una resistencia solamente. NOTA: Ni SensL, ni el autor de esta investigación, recomiendan dicha configuración para la instrumentación adecuada del sensor. Cualquier avería sobre este queda a disposición del lector.

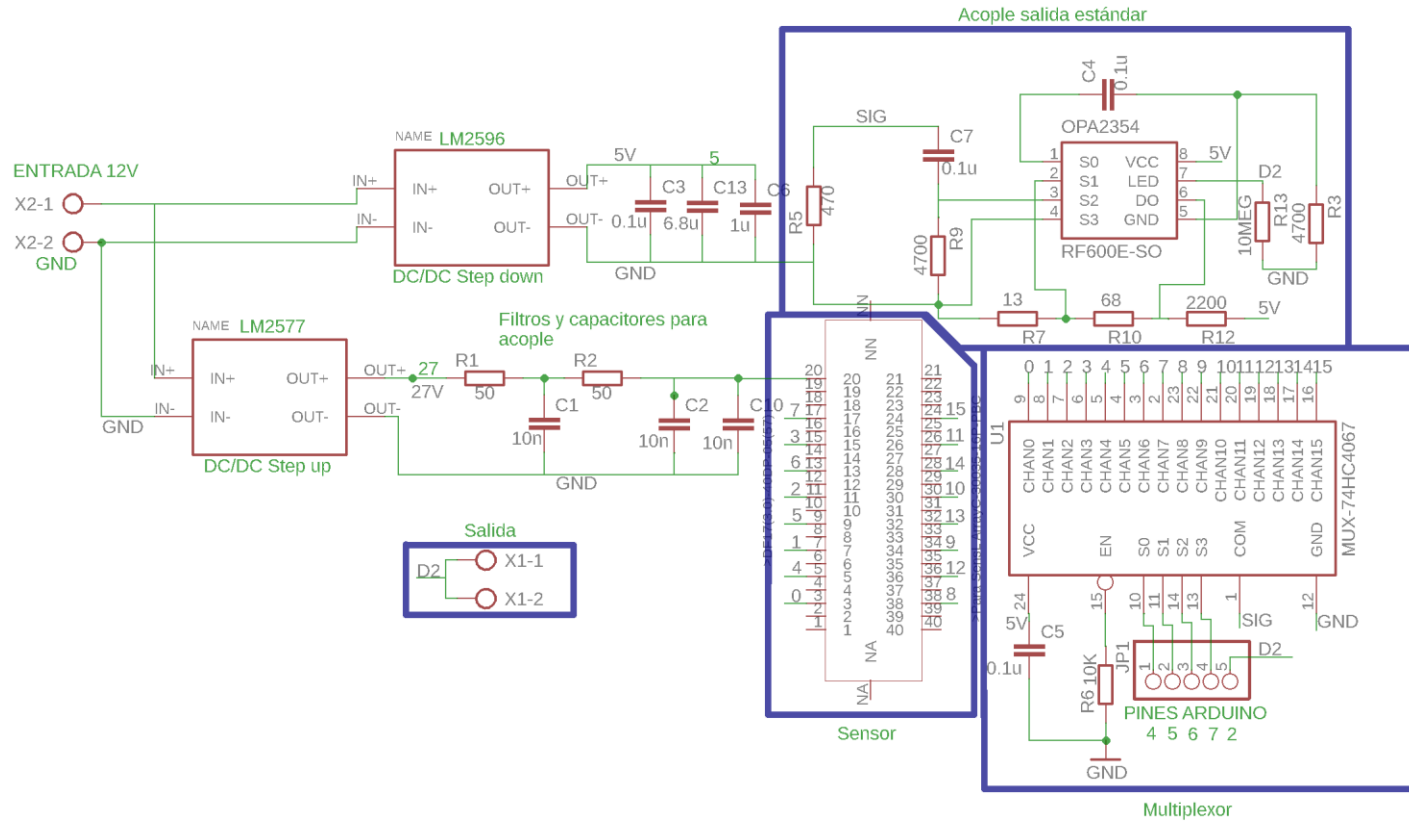
Salida estándar con ADL5536



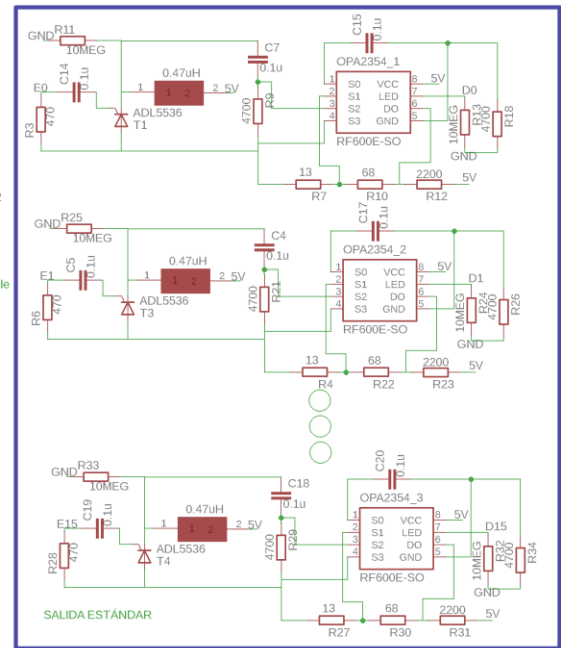
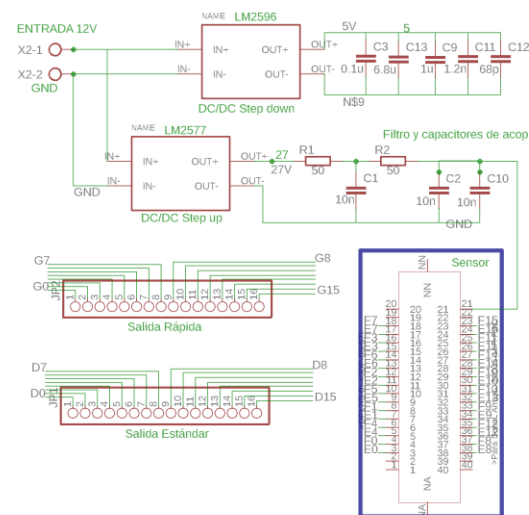
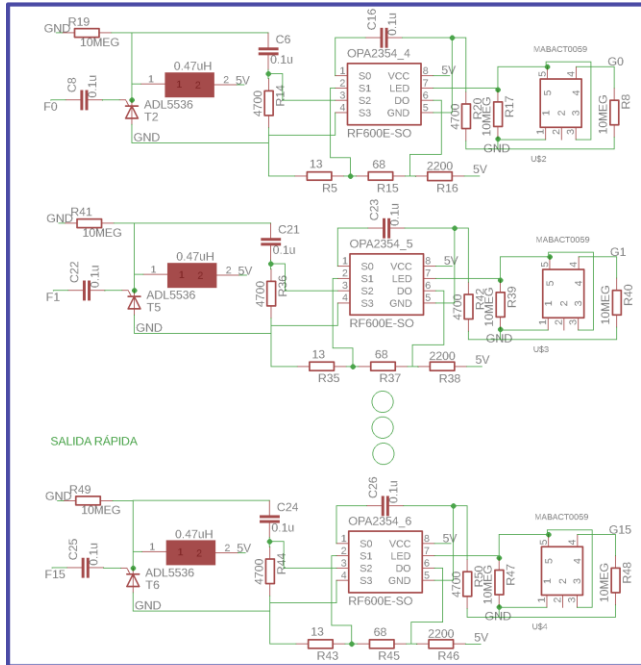
Salida estándar con ADL5536 y rápida ambas utilizando un MUX (recomendado como alternativa al final propuesto en caso de no usar OPA656)



Salida estándar en donde el TIA es una resistencia, se utiliza el MUX (NO RECOMENDADO)



Instrumentación de las 16 señales rápida y estándar (NO RECOMENDADO debido al excesivo coste de fabricación y sobredimensionamiento)



Anexo B: Códigos de programación

En esta sección de anexos se muestran los códigos utilizados para los sistemas embebidos. Tanto para Arduino como para el ESP32, es importante tener el software Arduino IDE. Sin embargo, para la programación de un ESP32, esta depende de su módulo de evaluación/desarrollo. Para el caso del módulo utilizado en esta tesis, el módulo WiFi_LoRa_32, se necesitan librerías especiales que incorporen tanto la comunicación LoRa como la pantalla OLED entre otras. Para ello, el autor propone el vínculo señalado como comentario en la sección de código correspondiente al ESP32 con el fin de instalar las librerías pertinentes. En caso de utilizar otro módulo ESP32, se invita al lector a instalar las librerías adecuadas para este y, en caso de no poseer pantalla OLED, eliminar o comentar las líneas de código pertinentes.

Asimismo, se ilustra el gráfico utilizado para programar en la aplicación MIT App Inventor. En este caso, solo se necesita añadir la librería de BLE al entorno de trabajo. Dicha librería se puede ubicar sencillamente en la Web. Y, por último, se presenta el código utilizado para procesar los datos y obtener un mapa de calor mediante MATLAB. Este código es cortesía del Doctor Antonio Luque para uso del autor de esta tesis y la versión utilizada por el mismo fue la versión de estudiante de MATLAB otorgada por el Tecnológico de Monterrey.

Código para ARDUINO UNO u otra placa ARDUINO



```
#define S0 4
#define S1 5
#define S2 6
#define S3 7
#include <Wire.h>
const byte interruptPin = 2;
volatile unsigned long pulsos=0;
long previousMillis=0;
int i=0;
int tiempo=1000; //Para disminuir tiempo de escucha cambiar esta variable
volatile unsigned long pulsosm=0;
int mux=0;
unsigned long infinito=0;

//portMUX_TYPE mux = portMUX_INITIALIZER_UNLOCKED;

void handleInterrupt() {
//void IRAM_ATTR handleInterrupt() {
  //portENTER_CRITICAL_ISR(&mux);
  pulsos++;
  pulsosm++;
  //portEXIT_CRITICAL_ISR(&mux);
}

void setup() {

  Serial.begin(115200);
  //Serial.println("Monitoring interrupts: ");
  pinMode(interruptPin, INPUT_PULLUP);
  attachInterrupt(digitalPinToInterrupt(interruptPin), handleInterrupt, RISING);
```



```

pinMode(11,OUTPUT);
pinMode(S0, OUTPUT);
pinMode(S1, OUTPUT);
pinMode(S2, OUTPUT);
pinMode(S3, OUTPUT);
actuamux(mux);
}

void loop() {
analogWrite(11,64);
unsigned long currentMillis=millis();
if(currentMillis-previousMillis>tiempo){
previousMillis=currentMillis;
//Serial.println(pulsos);
infinito++;
Serial.print(mux);Serial.print(","); Serial.print(pulsos); Serial.print(","); Serial.println(infinito);
pulsos=0;
if(mux<15){
mux++;
}
else mux=0;
actuamux(mux);
//pulsosm=0;
//Serial.write(pulsos);
}
}

void actuamux(int c){
digitalWrite(S0, HIGH && (c & B00000001));
digitalWrite(S1, HIGH && (c & B00000010));
digitalWrite(S2, HIGH && (c & B00000100));
digitalWrite(S3, HIGH && (c & B00001000));
}

```

Código para ESP32 módulo WiFi-LoRa-32

```

#define pin_int 21
#define S0 23
#define S1 17
#define S2 13
#define S3 12
#include "SSD1306.h"
#include <Wire.h>
#include <OneWire.h>
#include "SimpleBLE.h"
#ifdef __cplusplus
extern "C" {
#endif
uint8_t temprature_sens_read();
#ifdef __cplusplus
}
#endif
SSD1306 display(0x3c,4,15);
//Si se usa WiFi_LoRa_32 seguir estas instrucciones antes de programar https://goo.gl/KZm2AC
unsigned long previousMillis=0;
volatile unsigned long pulsos=0;

```



```

int tiempo=1000;
volatile unsigned long pulsosm=0;
int cuentas[16]={0};
int pulsosth=0;
SimpleBLE ble;
String beaconMsg = "ESP00";
uint8_t temprature_sens_read();
int mux=0;
int infinito=0;

void setup() {
  pinMode(16,OUTPUT);
  digitalWrite(16,LOW);
  delay(50);
  digitalWrite(16,HIGH);
  Serial.begin(115200);
  pinMode(pin_int, INPUT_PULLUP);
  noInterrupts();
  attachInterrupt(digitalPinToInterrupt(pin_int),function,RISING);
  display.init();
  display.flipScreenVertically();
  display.setContrast(255);
  display.setFont(ArialMT_Plain_10);
  pinMode(S0, OUTPUT);
  pinMode(S1, OUTPUT);
  pinMode(S2, OUTPUT);
  pinMode(S3, OUTPUT);
  Serial.setDebugOutput(true);
  actuamux(mux);
}

void loop() {
  display.clear();
  unsigned long currentMillis=millis();
  if(currentMillis-previousMillis>tiempo){
    previousMillis=currentMillis;
    Serial.print("Temperatura interna ");
    Serial.println(((temprature_sens_read() - 32) / 1.8));
    float valorpulso=pulsos;
    beaconMsg = "ESP "+String(mux)+"," +String(valorpulso)+"," +String(infinito);
    ble.begin(beaconMsg);
    printBuffer(pulsos,cuentas,tiempo,mux);
    pulsos=0;
    infinito++;
    if(mux<15) mux++;
    else mux=0;
    actuamux(mux);
  }
}

void function() {
  pulsos++;
  pulsosm++;
}

void printBuffer(int a,int b[],int t,int c) {

```

```

display.setLogBuffer(1,30);
display.clear();
display.print("Canal "); display.println(c);
display.print(" Total en ");display.print(t/1000);display.print(" s: ");display.println(a);
display.drawLogBuffer(0,0);
display.display();
}

void actuamux(int c){
digitalWrite(S0, HIGH && (c & B00000001));
digitalWrite(S1, HIGH && (c & B00000010));
digitalWrite(S2, HIGH && (c & B00000100));
digitalWrite(S3, HIGH && (c & B00001000));
}

```

Bloques (Blocks) y Diseñador (Designer) en MIT App Inventor



The image shows a collection of MIT App Inventor code blocks. At the top, three 'initialize global' blocks are shown: 'Delay' set to 0, 'CPS' set to 'NA', and 'Cont' set to 0. Below these are several event-driven blocks:

- when Scan Click:** A 'do' block containing:
 - set global Cont to 0
 - if compare texts (get global Cont) = 0:
 - then: set Scan Text to 'Detener escaneo', call Notifert ShowAlert (notice: Empezando escaneo), call BluetoothLE1 StartScanning
 - else: set Scan Text to 'Empezar escaneo'
 - if compare texts (get global Cont) = 1:
 - then: set Scan Text to 'Empezar escaneo'
- when BluetoothLE1 DeviceFound:** A 'do' block containing:
 - call CPSF
 - set Label1 Text to get global CPS
- when Button1 Click:** A 'do' block containing:
 - if true:
 - then: open another screen with start value screenName Screen2, startValue
- to CPSF:** A 'do' block containing:
 - if contains text (BluetoothLE1 DeviceList) piece ESP:
 - then: for each number from 1 to length of list:
 - do: if contains text (select list item list split at spaces BluetoothLE1 DeviceList index get number) piece ESP:
 - then: set global CPS to (select list item list split text select list item list split at spaces BluetoothLE1 DeviceList index at ESP) index
 - if not contains text (BluetoothLE1 DeviceList) piece ESP:
 - then: set global Cont to 0, set Scan Text to 'Empezar escaneo', if compare texts (get global Cont) = 1:
 - then: call BluetoothLE1 StartScanning



Código en MATLAB para análisis de datos

```
function fluorheatmap(filename)
```

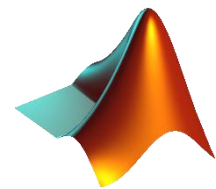
```
posx=[ 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 ];
posy=[ 1 1 1 1 2 2 2 2 3 3 3 3 4 4 4 4 ];
```

```
M=csvread(filename);
mediatotal=zeros(4,4);
medias=zeros(4,4);
cnt=zeros(4,4);
for row=1:size(M,1)
    sens=M(row,1);
    medida=M(row,2);

    coordx=posx(sens+1);
    coordy=posy(sens+1);
    mediatotal(coordx,coordy)=mediatotal(coordx,coordy)+medida;
    cnt(coordx,coordy)=cnt(coordx,coordy)+1;
end
```

```
for i=1:4
    for j=1:4
        media(i,j)=mediatotal(i,j)/cnt(i,j);
    end
end
```

```
colormap('jet');
im=imagesc(media);
colorbar;
```



Anexo C: Oportunidades de colaboración con la Universidad de Sevilla y el Tecnológico de Monterrey

Hasta el momento de ser escrita esta tesis, se está llevando a cabo la formación y formalización de un convenio para posteriores intercambios entre el Tecnológico de Monterrey y la Universidad de Sevilla. El autor de esta tesis propone, además de posibles intercambios en diferentes áreas de la Universidad de Sevilla, estancias con el Grupo de Microsistemas e Ingeniería Electrónica como tal.

MicroRAD

MicroRAD es un proyecto de colaboración que lleva a cabo el Grupo de Microsistemas de la Universidad de Sevilla, el Centro Nacional de Aceleradores y el grupo de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Islas Baleares que proviene del acrónimo Micro, por microfluídica y RAD, por radiación. El objetivo final de este proyecto consiste en:

“Desarrollar nuevas tecnologías que permitan la creación de dispositivos reactor-on-chip miniaturizados dedicados a la producción y generación eficiente de radiofármacos a partir de radioisótopos, para aplicaciones PET, una de las técnicas más eficientes para el diagnóstico de patologías tumorales, el control de calidad de los radiofármacos producidos, así como el desarrollo de protocolos de producción de radiofármacos en dichos sistemas. Las mejoras en la producción respecto a los sistemas macroscópicos ya existentes consistirán en la reducción de tiempo de producción, el aumento de la eficiencia, la reducción del coste de los dispositivos de producción y el control de calidad integrado” [15].

Dicho proyecto consta del siguiente plan de trabajo dividido en diferentes tareas:

“Durante la primera tarea del proyecto, se procederá al diseño de cada uno de los módulos por separado, y a la definición de los interfaces entre ellos. Se realizarán pruebas individuales de cada módulo para verificar su correcto funcionamiento. La Tarea 2 se encargará de la fabricación definitiva de cada módulo y a la integración de todos ellos para formar el reactor-en-chip. En la Tarea 3 se realizarán las pruebas radioquímicas que verificarán el correcto funcionamiento del sistema. Por último, la Tarea 4 se encargará de difundir los resultados y transferir la tecnología al sector productivo [15]”.

Este proyecto lleva ya 3 años en desarrollo y su duración total es de 4 años. Los resultados esperados del proyecto MicroRAD, tal como se mencionaba, recaen en la generación de radiofármacos para PET en un microchip, así como un control de calidad íntegro en el chip y, a su vez, la posible creación de empresas Spin-off dedicadas a la fabricación de radiofármacos en plataformas microfluídicas.

Asimismo, en este proyecto participó el autor de esta tesis, Diego Escalante. Aunque este proyecto esté pronto de culminar, existen varias áreas de participación. Entre ellas, se desea que el proceso, inclusive, los controles de calidad farmacéuticos se puedan realizar en el chip, aparte de los controles radioactivos que se describen en este documento. Como Laura Fernández, doctora en farmacia en el CNA afirmó, *“El proyecto es genial. Hemos hecho mucho, pero aún queda mucho*

por hacer.”, y posteriores intercambios entre el Tecnológico de Monterrey y la Universidad de Sevilla pueden cerrar con broche de oro este proyecto que ha generado, hasta el momento, diversas publicaciones y diferentes solicitudes de patentes.

Siendo así, el autor de este documento agradece notablemente la colaboración del CNA en lo que corresponde a capacitación y apoyo y espera que MicroRAD de muy buenos frutos en un futuro próximo.

PMMA, SU-8, Aluminio, Cobre, Oro...

En el grupo de microsistemas, tal como mencionaba Francisco Perdígones y Blas Salvador: “*No paramos de hacer cosas.*”, y así lo es. Existen una infinidad de áreas para la realización de estancias de investigación que emplean el uso de microfluídica en diferentes materiales. Entre ellos, la creación de componentes electrónicos, e inclusive mecánicos mediante el uso de la microfluídica. Se han diseñado válvulas de líneas de cobre que, al someterse a un corto circuito se eliminan y permiten el paso de un repositorio a otro en un canal microfluídico.

Asimismo, se patentó una técnica de pegado entre materiales biocompatibles. Esta técnica consiste en realizar varias placas, o “pisos”, de canales microfluídicos, los cuales son fresados en láminas de PMMA (Polidimetilmetacrilato), y, mediante el uso de pegamentos biocompatibles, se adhiere una hoja de aluminio o cobre en donde posteriormente se deposita una resina UV. Con esta resina, el aluminio (o cobre) es expuesto a los métodos de fotolitografía suave (tal como con un PCB) y se obtiene una base de PMMA con líneas de aluminio o cobre. Esto se hace con los diferentes pisos correspondientes y, por último, el aluminio o cobre es sometido a altas corrientes y, dada las propiedades de los conductores para propagar el calor, se “funde” el PMMA entre pisos y hacen que estos se adhieran de forma hermética haciendo posible tanto una unión fuerte entre dos materiales, como permitiendo la posibilidad de utilizar el aluminio (o cobre) para adquirir señales que ocurren entre los dispositivos microfluídicos fabricados con PMMA. Aquí, se pueden ver muchas áreas de colaboración dado que el proceso se puede replicar, e incluso innovar para mejorarlo utilizando la ablación laser sobre el PMMA una vez pegado el aluminio sobre este, con el fin de ver tal como se realiza en [36], las dimensiones críticas de fabricación para el aluminio y, dado que este material es más económico que el cobre, se puede realizar dispositivos microfluídicos de alto rendimiento mediante su uso. Además, se está llevando en curso la extracción de nano partículas de materiales en donde, posteriormente, estas partículas son acumuladas en repositorios de cobre recubiertos con SU-8. Esto puede representar áreas de trabajo en nanopartículas, extracción de impurezas de materiales, entre otros.

Asimismo, existen otras oportunidades de integración tanto con el profesor Antonio Luque, como con los profesores Francisco Perdígones, Carmen Aracil y José Manuel Quero. Todos son expertos en microfluídica, no obstante, el primero se enfoca más en esta área, la segunda posee enfoques electrónicos y de robótica y el tercero es experto, además, en energía solar y muchas otras áreas y, el profesor Antonio es experto en todo, IoT, electrónica, sistemas digitales y muchos otros temas. Por eso, el autor de este documento aprovecha a extender una invitación a tod@s los interesados en incursionar al mundo de la microfluídica: Monterrey y Sevilla son los lugares indicados para realizar tu estancia de investigación y el Tecnológico de Monterrey, con su grupo de IoT y microfluídica a cargo del Doctor Sergio Camacho, puede ayudarte a lograrlo.

Referencias

- [1] B. Salvador *et al.*, “Disposable PDMS Chip With Integrated [¹⁸F]Fluoride Pre-Concentration Cartridge for Radiopharmaceuticals,” *J. Microelectromechanical Syst.*, pp. 1–7, 2017.
- [2] M. P. Taggart *et al.*, “Development of radiodetection systems towards miniaturised quality control of PET and SPECT radiopharmaceuticals.,” *Lab Chip*, vol. 16, no. 9, pp. 1605–16, Apr. 2016.
- [3] E. Bombardieri, M. Maccauro, E. de Deckere, G. Savelli, and A. Chiti, “Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours,” *Ann. Oncol.*, vol. 12, no. suppl 2, pp. S51–S61, Jan. 2001.
- [4] A. Kaur, S. Sharma, and B. Mittal, “Radiation surveillance in and around cyclotron facility.,” *Indian J. Nucl. Med.*, vol. 27, no. 4, pp. 243–5, Oct. 2012.
- [5] N. Ha, S. Sadeghi, and R. van Dam, “Recent Progress toward Microfluidic Quality Control Testing of Radiopharmaceuticals,” *Micromachines*, vol. 8, no. 12, p. 337, 2017.
- [6] P. Yuin, M. Esterby, and R. M. van Dam, “Emerging Technologies for Decentralized Production of PET Tracers,” in *Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects*, InTech, 2012.
- [7] S. Y. Lu and V. W. Pike, “Micro-reactors for PET tracer labeling.,” *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, no. 62, pp. 271–87, 2007.
- [8] B. Salvador *et al.*, “Integrated anion-exchange cartridge for [¹⁸F]F-preconcentration in a PDMS radiopharmacy chip,” *2017 Spanish Conf. Electron Devices, CDE 2017*, pp. 1–4, 2017.
- [9] A. Obaya Valdivia, J. López López, Y. M. Vargas-Rodríguez, and O. Camacho González, “Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades,” *Educ. Química*, vol. 27, no. 4, pp. 292–299, Oct. 2016.
- [10] S. Yu, “Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control,” *Biomed. Imaging Interv. J.*, vol. 2, no. 4, p. e57, Oct. 2006.
- [11] J. C. Hung, “Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for (18)F-FDG injection.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 43, no. 11, pp. 1495–506, Nov. 2002.
- [12] S. Yu, “Review of F-FDG Synthesis and Quality Control.,” *Biomed. Imaging Interv. J.*, vol. 2, no. 4, p. e57, Oct. 2006.
- [13] “What is the Micro PMT? | Hamamatsu Photonics.” [Online]. Available: http://www.hamamatsu.com/jp/en/community/optical_sensors/articles/intro_to_uPMT/index.html. [Accessed: 17-Apr-2018].
- [14] “What Is CPM in Radiation? | SOEKS USA, LLC.” [Online]. Available: <https://soeks-usa.com/blogs/radiation/blog-what-is-cpm-in-radiation>. [Accessed: 18-Apr-2018].

- [15] “Microlab-en-chip para producción de radiofármacos para diagnóstico PET MICRORAD,” 2013.
- [16] I. Ocampo Silva, “Experimental analysis of the jetting to dripping transition in a microfluidic device for Insulin Lispro® in Miglyol® 829,” Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, 2017.
- [17] M.-W. Wang, W.-Y. Lin, K. Liu, M. Masterman-Smith, and C. Kwang-Fu Shen, “Microfluidics for positron emission tomography probe development,” *Mol. Imaging*, vol. 9, no. 4, pp. 175–91, Aug. 2010.
- [18] S. Vallabhajosula, *Molecular Imaging*. 2009.
- [19] P. Scott and M. Kilbourn, *Radiochemical Syntheses, Volume 2: Further Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography and New Strategies for Their Production Edited*. 2015.
- [20] M. M. Khalil, L. Vinet, and A. Zhedanov, *Basic Science of PET Imaging*. 2017.
- [21] J. S. Cho *et al.*, “Cerenkov radiation imaging as a method for quantitative measurements of beta particles in a microfluidic chip,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 22, pp. 6757–6771, 2009.
- [22] E. Rutherford and H. Geiger, “An Electrical Method of Counting the Number of alpha Particles from Radio-Active Substances,” *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 81, no. 546, pp. 141–161, Aug. 1908.
- [23] J. M. Udías and S. E. Palomares, “Mejora de la identificación del cristal de interacción en escáneres PET de alta resolución mediante simulaciones.”.
- [24] J. S. Cho, N. T. Vu, Z. T. Yu, R. W. Silverman, H.-R. Tseng, and A. F. Chatziioannou, “Optimization of design parameters of a prototype CCD-based lens-coupled imaging system for the detection of beta particles in a microfluidic chip,” in *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2007, pp. 4615–4619.
- [25] E. Pharmacopoeia, “Technical Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations.”
- [26] A. A. Dooraghi, L. Carroll, J. Collins, R. M. van Dam, and A. F. Chatziioannou, “ARAS: an automated radioactivity aliquoting system for dispensing solutions containing positron-emitting radioisotopes,” *EJNMMI Res.*, vol. 6, no. 1, p. 22, Dec. 2016.
- [27] L. Convert *et al.*, “Blood compatible microfluidic system for pharmacokinetic studies in small animals,” *Lab Chip*, vol. 12, no. 22, p. 4683, Nov. 2012.
- [28] A. A. Dooraghi *et al.*, “Betabox: a beta particle imaging system based on a position sensitive avalanche photodiode,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 11, pp. 3739–3753, Jun. 2013.
- [29] M. D. Tarn *et al.*, “Positron detection in silica monoliths for miniaturised quality control of PET radiotracers,” *Chem. Commun. (Camb.)*, vol. 52, no. 45, pp. 7221–4, Jun. 2016.
- [30] D. Sengupta, S. Miller, Z. Marton, F. Chin, V. Nagarkar, and G. Pratx, “Bright Lu2 O3 :Eu Thin-Film Scintillators for High-Resolution Radioluminescence Microscopy,” *Adv.*

Healthc. Mater., Jul. 2015.

- [31] A. Mapelli *et al.*, “Scintillation particle detection based on microfluidics,” *Sensors Actuators A Phys.*, vol. 162, no. 2, pp. 272–275, Aug. 2010.
- [32] S. Sadeghi *et al.*, “Reusable electrochemical cell for rapid separation of [¹⁸F]fluoride from [¹⁸O]water for flow-through synthesis of ¹⁸F-labeled tracers,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 75, pp. 85–94, May 2013.
- [33] D. Maneuski *et al.*, “On the use of positron counting for radio-Assay in nuclear pharmaceutical production,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 125, pp. 9–14, Jul. 2017.
- [34] M. D. Tarn *et al.*, “Plastic Scintillator-Based Microfluidic Devices for Radiodetection Towards the Quality Control Testing of Pet Radiotracers,” no. Figure 2, pp. 1063–1064, 2016.
- [35] A. M. Alessio, P. E. Kinahan, P. M. Cheng, H. Vesselle, and J. S. Karp, “PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions.”
- [36] R. Vargas, “Exploración de dimensiones críticas en el proceso de fabricación de dispositivos PCB-MEMS mediante ablación láser,” *doi.org*, p. .
- [37] F. Perdigones, J. M. Moreno, A. Luque, C. Aracil, and J. M. Quero, “Safety valve in PCB-MEMS technology for limiting pressure in microfluidic applications,” in *2010 IEEE International Conference on Industrial Technology*, 2010, pp. 1558–1561.
- [38] C. Aracil, J. M. Quero, A. Luque, J. M. Moreno, and F. Perdigones, “Pneumatic impulsion device for microfluidic systems,” *Sensors Actuators A Phys.*, vol. 163, pp. 247–254, 2010.
- [39] C. Aracil, F. Perdigones, J. M. Moreno, and J. M. Quero, “BETTS: bonding, exposing and transferring technique in SU-8 for microsystems fabrication,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 20, no. 3, p. 035008, Mar. 2010.
- [40] “FR-4 PCB Material | Seed Studio Blog.” [Online]. Available: <http://www.seedstudio.com/blog/2017/09/20/fr4-pcb-material/>. [Accessed: 30-Apr-2018].
- [41] A. Luque, G. Flores, F. Perdigones, D. Medina, J. Garcia, and J. M. Quero, “Combination of PCBMEMS and laser ablation to construct inexpensive accelerometers,” in *IECON 2011 - 37th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society*, 2011, pp. 4044–4048.
- [42] “SU-8 2000 Permanent Epoxy Negative Photoresist.”
- [43] H. Lorenz, M. Despont, N. Fahrni, N. LaBianca, P. Renaud, and P. Vettiger, “SU-8: a low-cost negative resist for MEMS,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 7, no. 3, pp. 121–124, Sep. 1997.
- [44] S. Kumbar, C. Laurencin, and M. Deng, *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. 2014.
- [45] W. Tomasi, G. Mata Hernández, and V. González Pozo, *Sistemas de comunicaciones electrónicas*. Pearson Educación, 2003.
- [46] I. H. Mercado, F. J. Javier Ramírez, V. M. Tooar, and A. V Becerril, “Prototipo Para la Medición de Parámetros en una unidad de Mamografía utilizando Fotodiodos.”

- [47] “Surface Mount Quad Photodiode OPR5911.”
- [48] “Low Noise, Blue-Sensitive Silicon Photomultipliers.”
- [49] “SensL – Silicon Photomultipliers and SPADs.” [Online]. Available: <http://sensl.com/>. [Accessed: 20-Apr-2018].
- [50] “C-Series Low Noise, Fast, Blue-Sensitive Silicon Photomultipliers.”
- [51] “ArrayC 4-Side Scaleable SiPM Arrays ArrayC PCB Arrays of SiPM USER MANUAL ArrayC PCB Arrays of SiPM.”
- [52] S. Dolinsky, G. Fu, and A. Ivan, “Timing Resolution Performance Comparison for Fast and Standard Outputs of SensL SiPM.”
- [53] “Introduction to SiPM.”
- [54] “NUCLEAR MEDICINE REFERENCE AND CALIBRATION SOURCES.”
- [55] “DF17(3.0)-40DS-0.5V(57) - HIROSE Electric Group.” [Online]. Available: <https://www.hirose.com/product/en/products/DF17/DF17%283.0%29-40DS-0.5V%2857%29/>. [Accessed: 22-Apr-2018].
- [56] “Readout Methods for Arrays of SiPM Readout Methods for Arrays of Silicon Photomultipliers 1:1 (INDEPENDENT) CHANNEL READOUT,” 2014.
- [57] Nexperia, “74HC4067; 74HCT4067 16-channel analog multiplexer/demultiplexer,” no. May, pp. 1–28, 2015.
- [58] Texas Instruments, “OPA656 Wideband, Unity-Gain Stable, FET-Input Operational Amplifier,” vol. 656, pp. 1–33, 2015.
- [59] D. F. Hernández, J. F. Antolínez, E. Y. Pineda, G. Yamhure, and C. Iván Páez, “DISEÑO DE UN AMPLIFICADOR RIEL A RIEL CON TECNOLOGÍA CMOS 0,18 μm ,” *Julio*, pp. 167–181.
- [60] V. Bocci, G. Chiodi, F. Iacoangeli, M. Nuccetelli, and L. Recchia, “The ArduSiPM a compact trasportable Software/Hardware Data Acquisition system for SiPM detector,” *2014 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. NSS/MIC 2014*, no. November, 2016.
- [61] D. Information, “OPAx354 250-MHz , Rail-to-Rail I / O , CMOS Operational Amplifiers,” 2016.
- [62] “ESP32 Overview | Espressif Systems.” [Online]. Available: <https://www.espressif.com/en/products/hardware/esp32/overview>. [Accessed: 23-Apr-2018].
- [63] “Heltec WiFi LoRa 32 – ESP32 with OLED and SX1278 – Robot Zero One.” [Online]. Available: <https://robotzero.one/heltec-wifi-lora-32/>. [Accessed: 23-Apr-2018].
- [64] C. Gomez, J. Oller, and J. Paradells, “Overview and Evaluation of Bluetooth Low Energy: An Emerging Low-Power Wireless Technology,” *Sensors*, vol. 12, no. 9, pp. 11734–11753, Aug. 2012.

- [65] M. Choi, W.-K. Park, and I. Lee, "Smart office energy management system using bluetooth low energy based beacons and a mobile app," in *2015 IEEE International Conference on Consumer Electronics (ICCE)*, 2015, pp. 501–502.
- [66] D. Escalante, "BEACONS BLE," 2017. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/324706582_BEACONS_BLE.
- [67] "nRF Connect for Mobile - Apps en Google Play." [Online]. Available: https://play.google.com/store/apps/details?id=no.nordicsemi.android.mcp&hl=es_419. [Accessed: 23-Apr-2018].
- [68] "MIT App Inventor | Explore MIT App Inventor." [Online]. Available: <http://appinventor.mit.edu/explore/>. [Accessed: 23-Apr-2018].

Curriculum Vitae



Ing. Diego Andrés Escalante Pineda

Recibió el grado de Ingeniero Electrónico de la Universidad Francisco de Paula Santander en Cúcuta, Colombia en el 2016. Él actualmente es estudiante de la Maestría en Sistemas Electrónicos, en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, en donde cuenta con una beca de excelencia académica por promedio ante esta institución y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) en México. Pertenece a los grupos de investigación “Lab-IoT” y “Sensores y Dispositivos” del Tecnológico de Monterrey y su rol principal es la gestión y desarrollo de proyectos. Sus áreas de interés se enfocan en la ingeniería electrónica, IoT, micro dispositivos e instrumentación electrónica.

Eng. Diego Andrés Escalante Pineda

He received his bachelor degree in Electronic Engineering from the Francisco de Paula Santander University in Cúcuta, Colombia in 2016. He is a master student of Electronic Systems at Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, where he has a scholarship of academic excellence form the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) in Mexico. He is part of the Lab-IoT and Sensors and Devices group, both in the Tecnológico de Monterrey. His main roles in those groups involve the management and development of projects. His areas of interest are focused on the electronic engineering, IoT, Microdevices and electronic instrumentation.

Perfil de LinkedIn/LinkedIn profile



Esta tesis fue editada en su totalidad por Diego Andrés Escalante Pineda usando Microsoft Word.
This thesis was edited, in its totality, by Diego Andrés Escalante Pineda using Microsoft Word.
