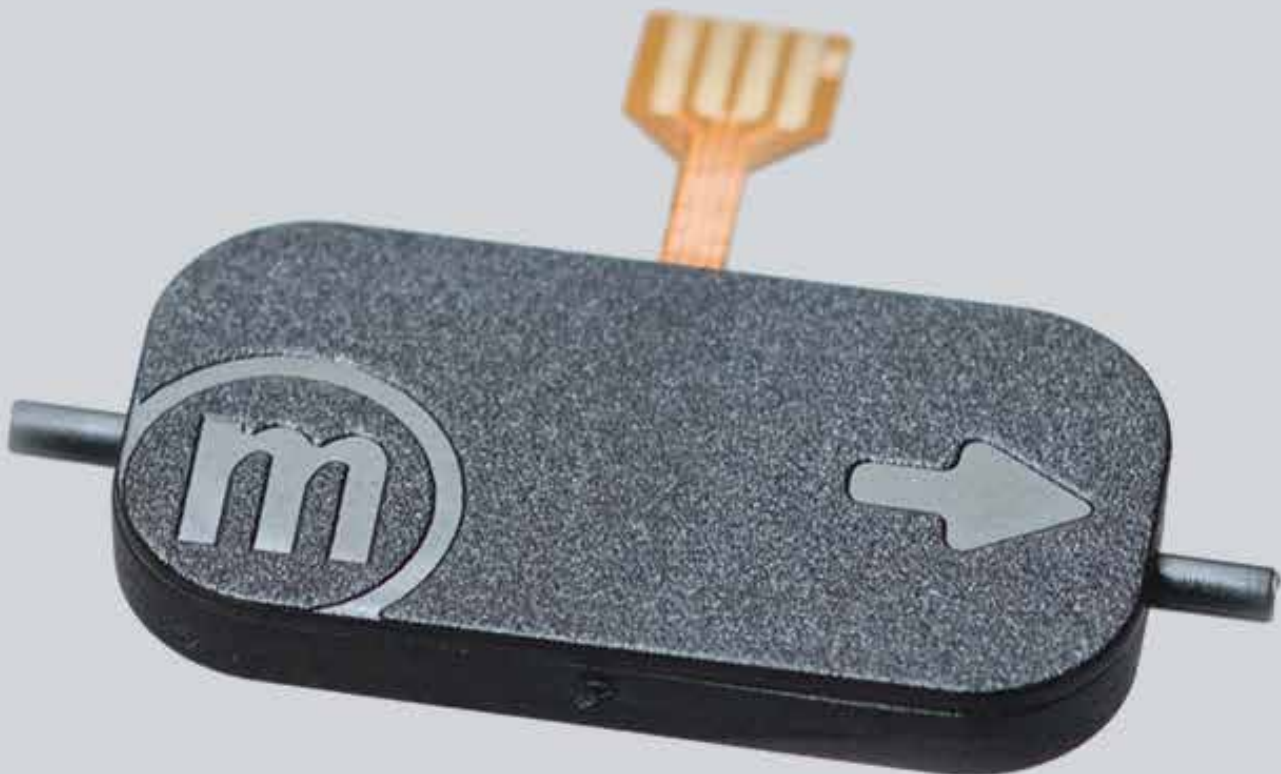


Pedro Durán Reséndiz y Agustín Leobardo Herrera May



Microbombas para aplicaciones biomédicas

La tecnología MEMS ha permitido el desarrollo de innovadores diseños de microbombas para aplicaciones biomédicas, las cuales incluyen la liberación de fármacos en pacientes humanos, microsistemas de análisis total, pruebas rápidas de diagnóstico médico y sistemas de manipulación de células. Estos dispositivos tienen muchas ventajas pero también algunos desafíos que se están superando, al tiempo que avanza la investigación en el campo.



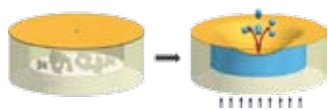


A lo largo de la historia el ser humano ha intentado mejorar sus condiciones de vida a través del conocimiento y dominio del mundo que lo rodea, lo que ha logrado con el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Con la Revolución Industrial, que se inició en la segunda mitad del siglo XVIII en Gran Bretaña, se vivieron las primeras transformaciones tecnológicas. En los siglos siguientes la tecnología ha traído enormes beneficios a la humanidad, no sólo dentro de su actividad social y laboral, sino también en campos tales como la educación, la industria o la medicina. Hoy día la tecnología y la medicina están muy relacionadas; gracias a esto, se han logrado avances no sólo para curar enfermedades, sino también para diagnosticarlas y prevenirlas.

A pesar de estos importantes adelantos en ingeniería y medicina, el sector salud aún requiere, por ejemplo, de pruebas de diagnóstico médico portátiles y de bajo costo, microsistemas rápidos de análisis químico y biológico, así como dispositivos de administración controlada de fármacos (como el caso de la inyección de insulina para pacientes diabéticos).

Para el logro exitoso de estas aplicaciones biomédicas es necesario desarrollar microbombas innovadoras que permitan controlar el suministro de fármacos y la interacción de fluidos químicos y biológicos. Una tecnología adecuada para este desarrollo es la de los sistemas microelectromecánicos (MEMS), con la cual se pueden fabricar dispositivos muy pequeños (del tamaño del espesor de un cabello humano), portátiles, con un bajo consumo de energía, de respuesta rápida y a un costo reducido. Estas innovadoras microbombas tienen importantes ventajas con respecto a los métodos convencionales de diagnóstico médico y pueden fabricarse con materiales biocompatibles con los fluidos y el entorno, en donde polímeros como el polidimetilsiloxano (PDMS) y el polimetilmetacrilato (PMMA) son de gran utilidad.

El diseño de las microbombas considera su principio de funcionamiento, tamaño, consumo de energía, presión generada, flujo volumétrico, tipo de material y proceso de fabricación. Estos parámetros cambiarán en función de la aplicación biomédica de cada dispositivo.



Por ejemplo, si se necesita que una microbomba sea implantada en una persona para la liberación de fármacos, entonces se requerirá un material biocompatible con el cuerpo humano y con capacidad de soportar por largo tiempo la exposición al entorno fisiológico. Para microsistemas de análisis químico y biológico, las microbombas ayudan en el transporte de muestras de los reactivos, y en este caso la confiabilidad del microsistema y el control preciso de su flujo volumétrico son parámetros más importantes que el consumo de energía. En cambio, las microbombas integradas en algunos chips para dispositivos médicos portátiles sí deben tener un consumo mínimo de energía. Por ejemplo, para sistemas de dosificación y suministro de fármacos en el cuerpo humano, se requieren microbombas con un flujo preciso y que sean activadas por un mínimo de energía; incluso que ésta sea obtenida del propio movimiento mecánico de los pacientes. Para ello se requerirá de un microgenerador que convierta la energía mecánica en energía eléctrica.

En las siguientes secciones se presentarán las características y algunas aplicaciones de las microbombas en materia de transporte de la sangre y administración de fármacos.

Clasificación de las microbombas

En general, las microbombas pueden ser clasificadas en mecánicas y no mecánicas, en función de la manera como se convierte la energía mecánica o no mecánica externa en energía cinética; es decir, energía de movimiento, para suministrar fármacos o regular la interacción de reactivos biológicos o químicos. Esta clasificación es muy importante para seleccionar la microbomba con las características de funcionamiento más adecuadas según la aplicación biomédica específica. La microbomba mecánica requiere de un mecanismo de bombeo o actuador físico, mientras que la no mecánica prescinde de este mecanismo.

Comúnmente, una microbomba mecánica tiene tres componentes básicos: un microactuador, una cámara de bombeo y válvulas de entrada y salida. Para su funcionamiento se necesita aplicar una energía externa a sus actuadores, los cuales cambiarán el volumen de la cámara de bombeo y, finalmente, las válvulas

de entrada y salida permitirán que el fluido circule a través de la microbomba. Las microbombas mecánicas tienen un flujo volumétrico mayor que las microbombas no mecánicas. Las primeras ofrecen un rango de flujo volumétrico de entre 10 microlitros/minuto hasta varios mililitros/minuto; en cambio, las microbombas no mecánicas administran a un menor flujo volumétrico, cercano a 10 microlitros/minuto. Desde este punto de vista, los pequeños flujos de las microbombas no mecánicas son más adecuados para obtener flujos regulados y controlados.

Casos de estudio

A continuación se explicará el funcionamiento y los componentes principales de algunas microbombas desarrolladas para aplicaciones biomédicas. La principal diferencia entre ellas consiste en su mecanismo de accionamiento, el cual puede ser electrostático, piezoeléctrico, rotativo o magnético.

Microbomba electrostática

Comúnmente, las microbombas electrostáticas tienen actuadores paralelos que operan como electrodos (Figura 1). Por lo general, un electrodo está localizado sobre una superficie fija y el otro sobre una membrana móvil. La membrana móvil puede ser accionada y desplazada hacia el electrodo fijo al aplicar una diferencia de voltaje eléctrico a través de los electrodos.

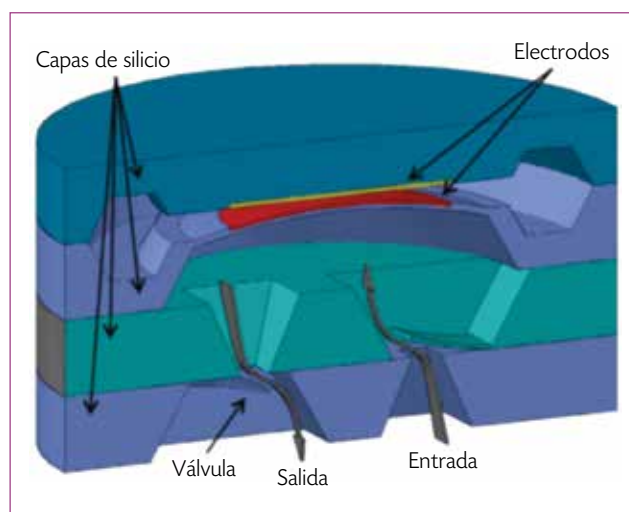


Figura 1. Microbomba electrostática con sus principales componentes.

Cuando este voltaje es retirado, la membrana deformada regresa a su posición original. Así, la operación de bombeo se consigue cambiando periódicamente el voltaje suministrado. Las ventajas de las microbombas electrostáticas son su consumo mínimo de potencia y su tiempo rápido de respuesta.

Teymoori y Abbaspour-Sani (2005) diseñaron una microbomba electrostática para liberación de fármacos con un tamaño total de 7 mm × 4 mm × 1 mm, un consumo reducido de potencia y un control del flujo volumétrico (9.1 microlitros/minuto), adecuado para aplicaciones de quimioterapia. El diseño de la estructura de la microbomba consistió en tres partes: membranas, sustrato de silicio y cubierta de vidrio; en la parte superior de las membranas se incluyeron tres válvulas activas y cámaras electrostáticas, microcanales y un orificio de entrada y de salida del flujo. Posteriormente, Patrascu y colaboradores (2012) fabricaron actuadores electrostáticos para liberación de fármacos cuyo funcionamiento está basado en un microcanal con un sistema de placas paralelas móviles y fijas que actúan como electrodos. Las placas fijas se localizan debajo del microcanal y las móviles están en la parte superior. Así, una diferencia de voltaje eléctrico entre los electrodos produce una deformación de las placas móviles con un desfase de tiempo que permite el flujo de fluido a lo largo del microcanal. El flujo volumétrico obtenido fue de 1.38 microlitros/minuto con una diferencia de voltaje de 150 V.

Microbomba piezoeléctrica

Otro tipo de microbomba utilizada para el suministro de fármacos y otras aplicaciones biomédicas es la de cristales piezoeléctricos, en donde el cristal se deforma al aplicarle un voltaje eléctrico y regresa a su posición original cuando se retira este voltaje. Esta microbomba está integrada por un disco piezoeléctrico (localizado sobre un diafragma), una cámara de bombeo y válvulas de entrada y salida de flujo. Cuando un voltaje eléctrico variable es aplicado al cristal piezoeléctrico, se produce una deformación del diafragma hacia arriba y hacia abajo que impulsa a un microfluido (Figura 2). Las microbombas piezoeléctricas involucran una gran fuerza de accionamiento, un tiempo rápido de respuesta y una estructura simple. Sin embargo, su proceso de fabricación es relativamente complejo, debido a que sus materiales piezoeléctricos no son sencillos de procesar.

En 2005, un grupo de investigadores chinos (Junwu y colaboradores) desarrolló una microbomba piezoeléctrica para liberación de fármacos que consistió en un diafragma piezoeléctrico, dos válvulas y una cámara de bombeo. Su cubierta externa fue fabricada con material biocompatible, el polimetilmetacrilato (PMMA). Esta microbomba permite un bombeo continuo de fluido. Recientemente, Wei y colaboradores (2014) fabricaron una microbomba piezoeléctrica sobre un sustrato flexible, en donde una diferencia de voltaje alterno genera la deflexión de una membrana piezoeléctrica que

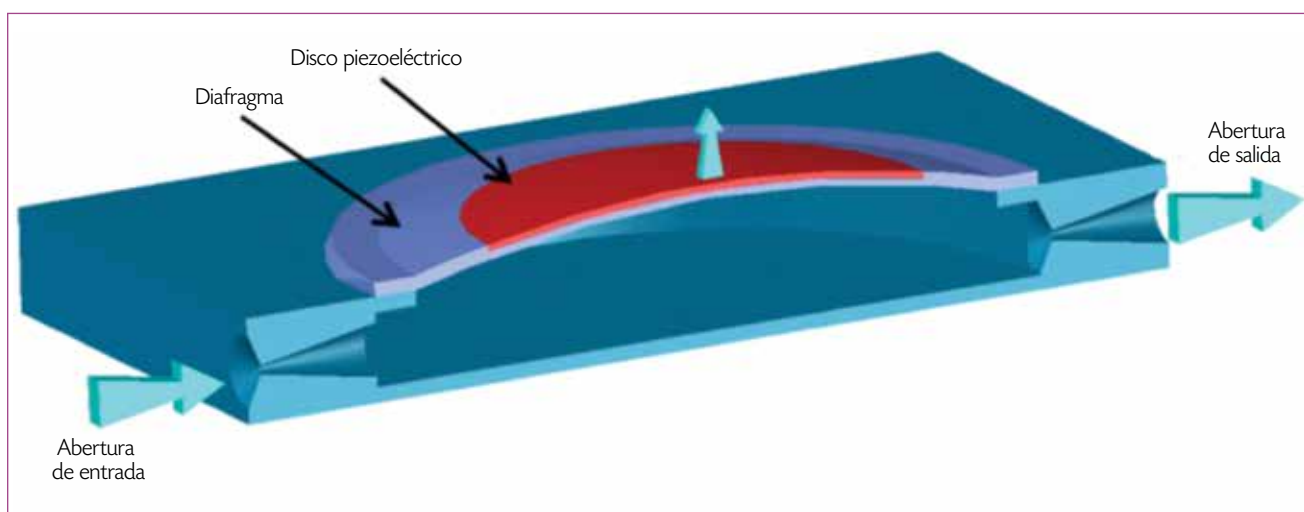
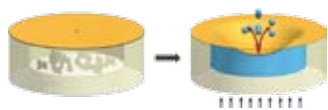


Figura 2. Microbomba piezoeléctrica con sus principales componentes.



bombee un fluido a lo largo de su cámara. El flujo volumétrico reportado fue de 38 microlitros/minuto con un voltaje máximo de 40 V a 3 kHz.

Microbomba rotativa

Los actuales procesos de microfabricación permiten el desarrollo de microestructuras con engranes que funcionan como actuadores mecánicos. Por ejemplo, Dopfer y colaboradores (1997) fabricaron, por medio de un proceso de litografía, electrodeposición y moldeo (LIGA), una microbomba rotativa de engranes de aleación de hierro y níquel con un diámetro de 600 micrómetros y ejes de acero inoxidable (Figura 3). Esta bomba rotativa es accionada por un motor electromagnético miniaturizado que puede bombear una solución de agua y glicerina con un flujo máximo de 180 microlitros/minuto. Otro grupo de investigadores (Waldschik y Büttgenbach, 2012) fabricó una microbomba de engranes integrados en un sistema fluídico, con una cámara de bombeo y canales de entrada y salida para el suministro homogéneo de nutrientes, que permite el cultivo de bacterias o el crecimiento de células. Los dientes de los engranes son de cobre y el volumen interno de los engranes (que actúa como magneto) está fabricado con una mezcla de polímero viscoso y partículas magnéticas. De esta forma, los engranes son accionados electromagnéticamente para producir un flujo volumétrico de 150 microlitros/minuto.

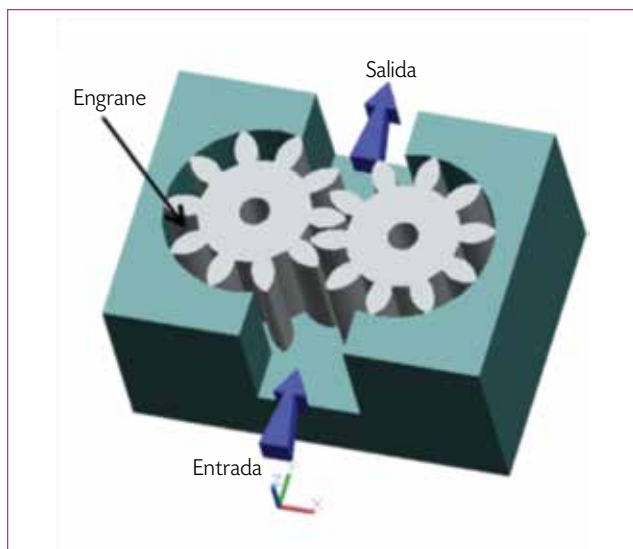


Figura 3. Microbomba rotativa basada en un sistema de engranes.

Desafíos

Últimamente los avances en la ingeniería biomédica han sido muy rápidos y emocionantes. Este importante progreso es impulsado tanto por la identificación de problemas que necesitan ser resueltos como por la invención de nuevos instrumentos, cuyas aplicaciones pueden abarcar otras áreas de la medicina. La investigación actual nos indica que las aplicaciones biomédicas de las microbombas seguirán creciendo y sus innovaciones revolucionarán los sistemas de diagnóstico biomédico al proporcionar terapias menos traumáticas, respuestas más rápidas y confiables, y un mejor procesamiento de datos. En este aspecto, hay muchos desafíos relacionados con las microbombas; por ejemplo, su biocompatibilidad con los fluidos y el cuerpo humano, la complejidad de su diseño y proceso de fabricación, así como su empaquetado y confiabilidad.

La biocompatibilidad de las microbombas con el cuerpo humano es muy importante para conseguir los efectos terapéuticos deseados y prevenir infecciones. En este rubro se han logrado grandes avances gracias al descubrimiento de nuevos materiales que proporcionan funcionalidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad adecuadas para su interacción con el cuerpo humano. No obstante, estos materiales deben ser evaluados sistemáticamente para satisfacer las necesidades funcionales. Para ello, la investigación y colaboración científica entre los diseñadores, ingenieros y médicos es fundamental para desarrollar mejores materiales biocompatibles con una alta confiabilidad y capacidad de fabricación a escala comercial.

Para aplicaciones biomédicas, los problemas y las especificaciones más importantes de las microbombas incluyen: el diseño adecuado para controlar y regular su flujo volumétrico, el control de la contrapresión, la precisión de la dosificación del fluido, el suministro de la menor energía posible y la selección de materiales para su fabricación. El empaquetado debe ser robusto y lo suficientemente fuerte como para evitar la contaminación de la muestra del fluido o el daño mecánico de la microbomba. Otro requisito importante es evitar la descarga involuntaria del fármaco o fluido. Asimismo, las microbombas tienen un costo relativamente alto debido a sus complicados diseños y procesos de fabricación que limitan su explotación comercial.

Estos desafíos pueden ser superados en gran medida con la tecnología MEMS debido a sus importantes ventajas en cuanto al diseño, la fabricación y operación de microdispositivos. A futuro, la disponibilidad de microbombas de respuesta rápida, económicas, durables, confiables y manufacturables tendrá un fuerte impacto en la biomedicina para poder satisfacer las necesidades críticas de atención de la salud en diferentes sectores de la población mundial.

Pedro Durán Reséndiz estudió Ingeniería Mecánica en la Universidad de Guanajuato, realizó la maestría en Diseño Mecánico en el Instituto Tecnológico de Celaya y actualmente es estudiante del doctorado en Ingeniería Mecánica en la Universidad de Guanajuato. Cuenta con ocho años de experiencia laboral en el sector automotriz y cinco años de experiencia en la industria de alimentos lácteos. Ha participado en el desarrollo de actividades como ingeniero de proyectos y de manufactura.
p.duranresendiz@ugto.mx

Agustín Leobardo Herrera May estudió Ingeniería Mecánica y Eléctrica en la Universidad Veracruzana, así como la maestría y el doctorado en Ingeniería Mecánica en la Universidad de Guanajuato. Actualmente es investigador en el Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología (MICRONA) de la Universidad Veracruzana. Ha publicado más de 40 artículos científicos en revistas indexadas y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Sus áreas de interés incluyen los sistemas microelectromecánicos y nanoelectromecánicos, vibraciones mecánicas, fractura y método del elemento finito.
leherrera@uv.mx



Lecturas recomendadas

- Abhari, F. *et al.* (2012), "A comprehensive study of micropumps technologies", *International Journal of Electrochemical Science*, 7:9765-9780.
- Junwu, K. *et al.* (2005), "Design and test of a high-performance piezoelectric micropump for drug delivery", *Sensors and Actuators A*, 121:156-161.
- Nguyen, N. T. *et al.* (2013), "Design, fabrication and characterization of drug delivery systems based on lab-on-a-chip technology", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65:1403-1419.
- Patrascu, M. *et al.* (2012), "Flexible, electrostatic microfluidic actuators based on thin film fabrication", *Sensors and Actuators A*, 186:249-256.
- Teymoori, M. M. y E. Abbaspour-Sani (2005), "Design and simulation of a novel electrostatic peristaltic micromachined pump for drug delivery applications", *Sensors and Actuators A*, 117:222-229.
- Waldschik, A. y S. Büttgenbach (2012), "Micro gear pump with internal electromagnetic drive", *Microsystem Technologies*, 16:1581-1587.
- Wei, Y. *et al.* (2014), "A novel fabrication process to realize a valveless micropump on a flexible substrate", *Smart Materials and Structures*, 23:25-34.