

Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана

Флюидные беспоршневые микроэлектромеханические системы для направленной доставки лекарств

Диссертация на соискание степени магистра
техники и технологии по направлению 210200
«Проектирование и технология электронных средств»

Магистрант: **Денисов А.А.**

Руководитель: **Шахнов В.А.**, член-корреспондент РАН,
профессор, д.т.н.

Цель работы:

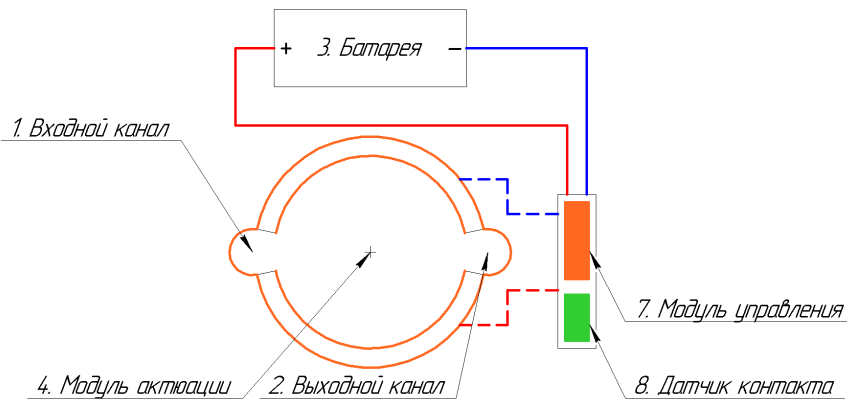
разработка микронасоса возвратно-поступательного движения с биметаллической актюацией для одноразовой системы направленной доставки лекарств.

Решаемые задачи:

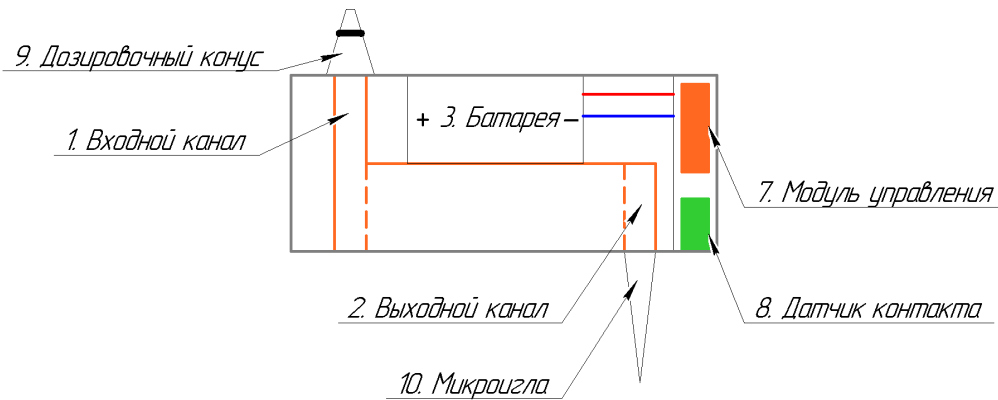
- Классификация и анализ конструктивных реализаций микронасосов для систем направленной доставки лекарств.
- Разработка и исследование моделей микронасосов на базе биметаллической актюации.
- Разработка технологического процесса изготовления микронасоса.
- Постановка задачи проведения экспериментальных исследований микронасоса на базе биметаллической актюации.

Постановка задачи

Спецификации системы доставки лекарств



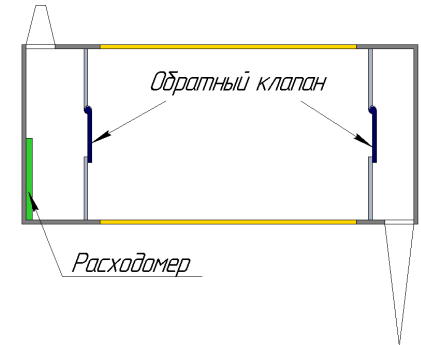
Система доставки лекарств. Вид снизу



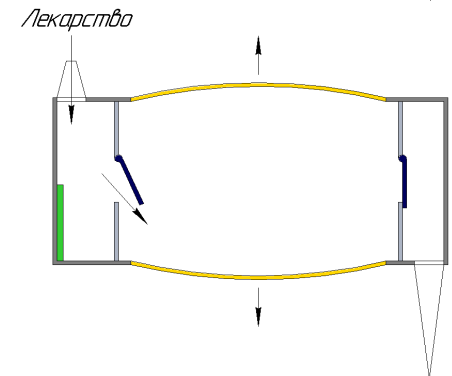
Система доставки лекарств. Поперечное сечение

Режимы работы:

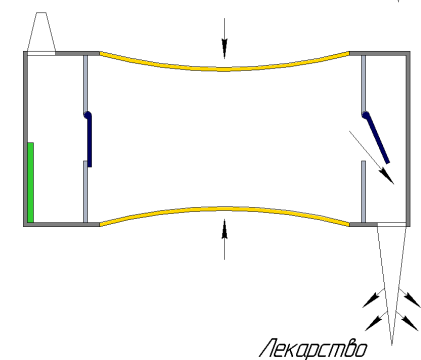
1. Состояние покоя



2. Ход всасывания



3. Ход выпрыскивания

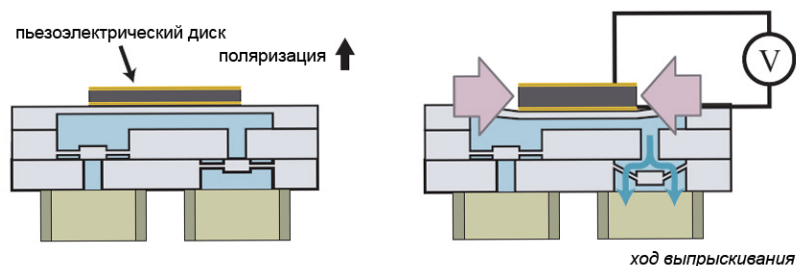


Только 1 цикл

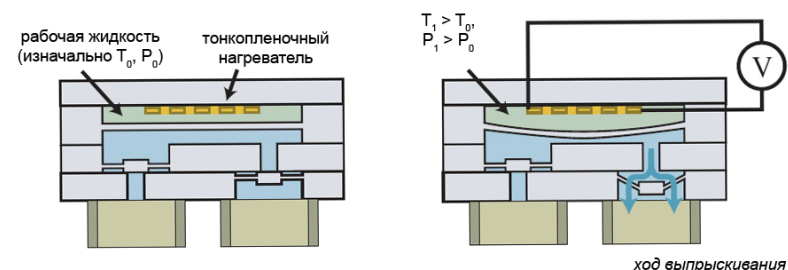
Для удовлетворения требований необходима
разработка новой конструктивной реализации микронасоса

Анализ конструктивных реализаций микронасосов

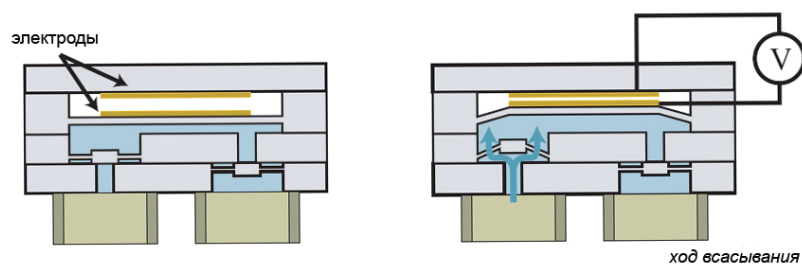
микронасосы возвратно-поступательного движения...



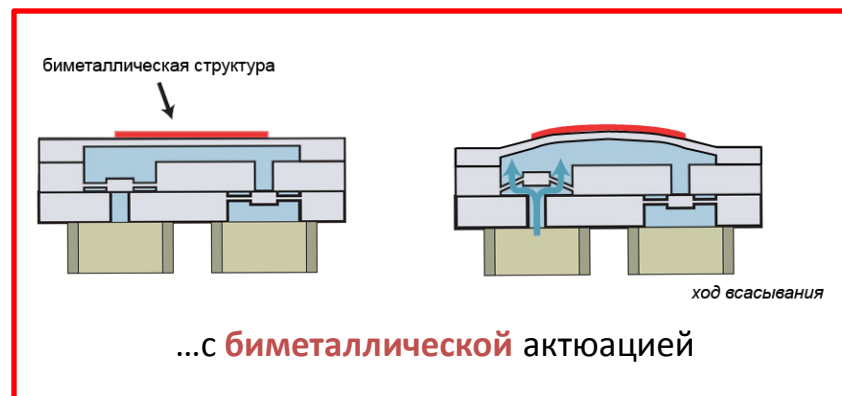
...с **пьезоэлектрической** актюацией



...с **термопневматической** актюацией



...с **электростатической** актюацией



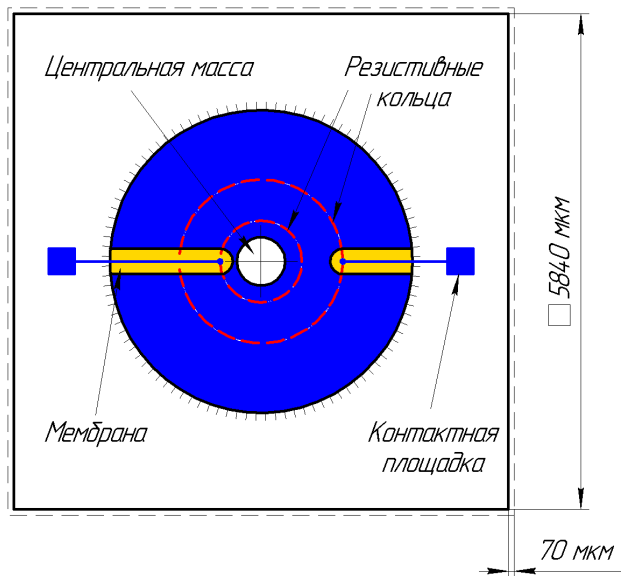
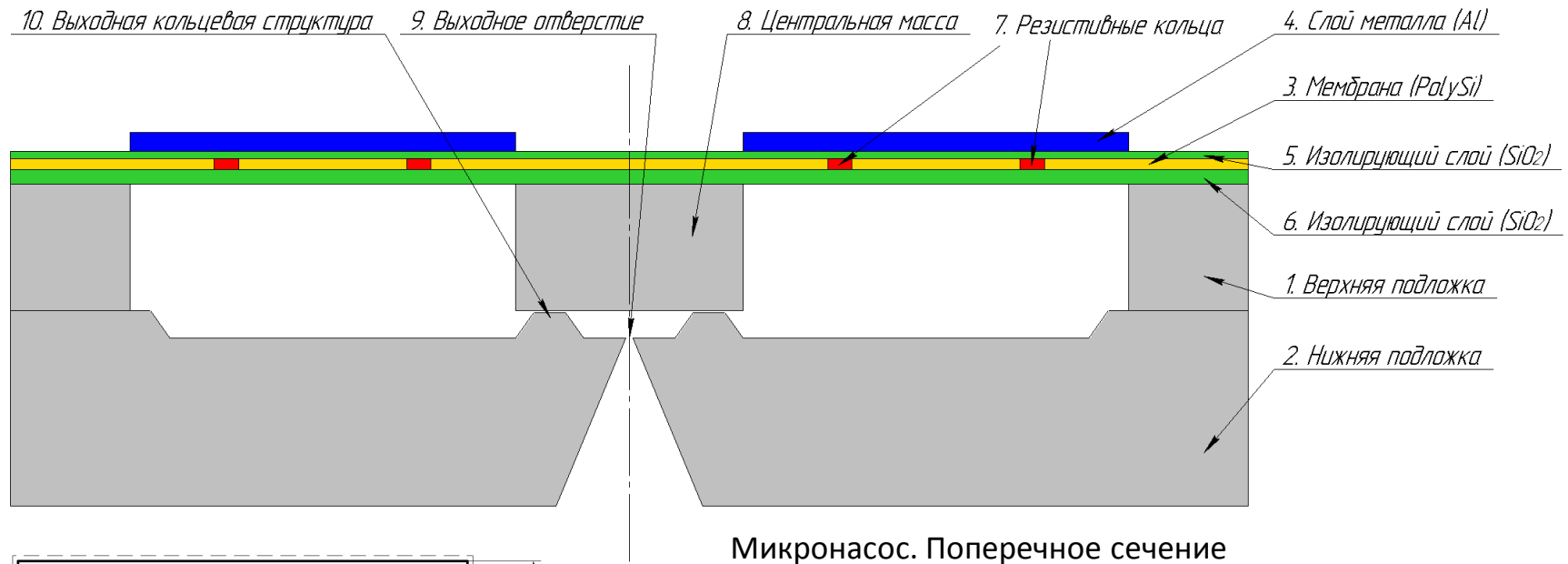
...с **биметаллической** актюацией

Микронасосы с биметаллической актюацией:

- требуют меньше энергии
- просты в изготовлении (низкая стоимость)

Биметаллическая актюация – наиболее подходящая технология для удовлетворения заданных требований, но **требуется новый механизм нагрева биметаллической структуры**

Микронасос с биметаллической актюацией



Микронасос. Вид сверху

Характеристики микронасоса зависят от:

- толщины мембраны и слоя металла
- расположения резистивных колец и слоя металла
- размера мембраны



Конструктивные параметры

Математическое моделирование микронасоса

Цель: изучение степени влияния конструктивных параметров на перемещение центральной массы микронасоса → на объемный расход жидкости.

Результат: разработка конструктивной реализации микронасоса, в наибольшей степени удовлетворяющей заданным требованиям.

Проблемы:

- высокое аспектное соотношение (толстая подложка и тонкая мембрана) → влияет на качество сетки и точность модели
- сложность протекающих физических процессов → невозможность построения единой модели.

Пути решения:

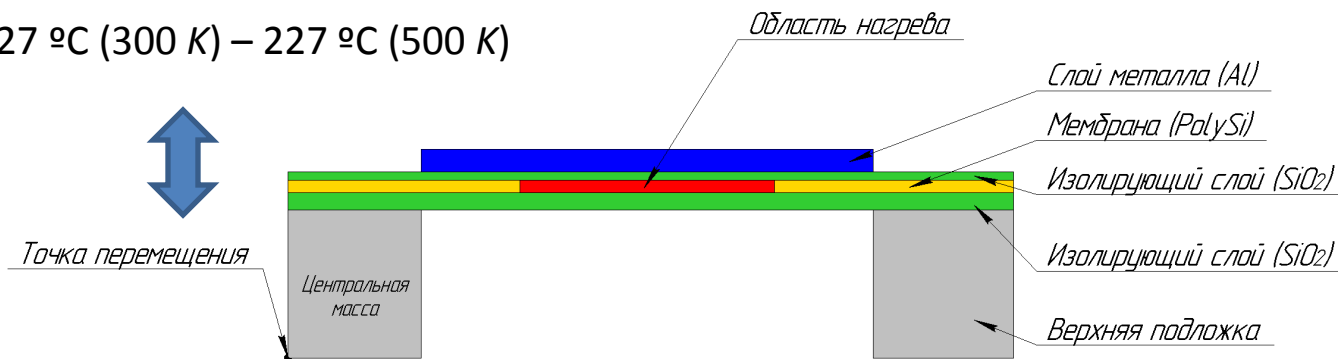
- разработка стратегии моделирования → применение последовательного подхода: от упрощенных моделей до более сложных
- использование результатов моделирования в качестве начальных условий на следующих этапах

Модели, направленные на:

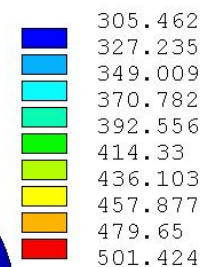
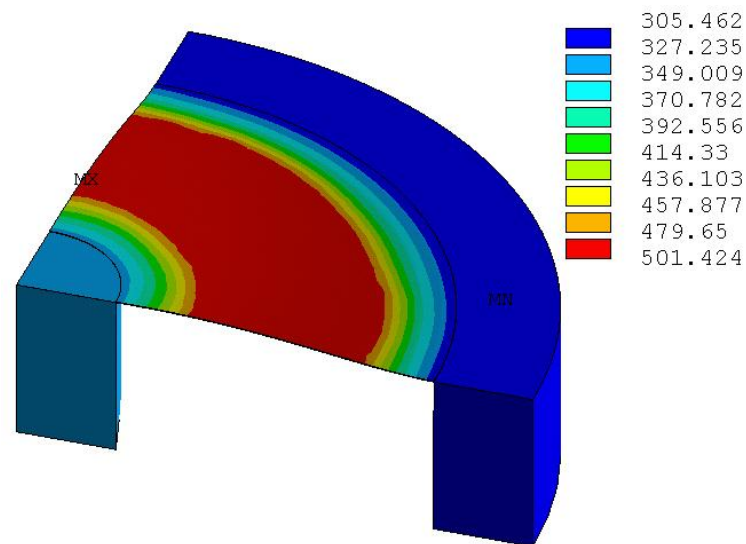
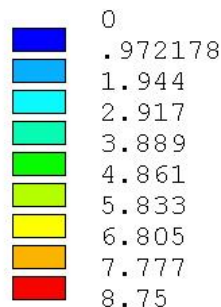
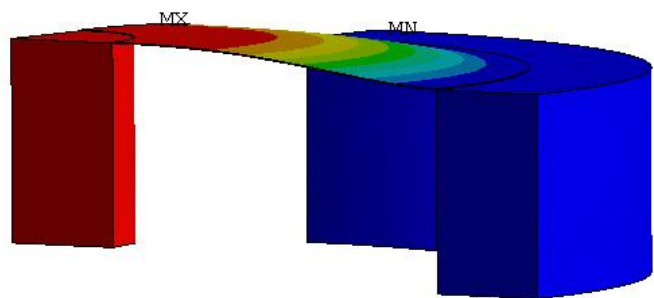
1. **Изучение термомеханических процессов** (упрощенный механизм актюации) – качественный анализ поведения системы
2. **Изучение электромеханических процессов** (реальный механизм актюации) – количественная оценка производительности системы, оптимизация с целью удовлетворения ТЗ
3. **Изучение поведения жидкости** в микронасосе:
 - изменение объема камеры в процессе актюации – оценка генерируемого перепада давления
 - исследование хода выпрыскивания микронасоса – оценка объемного расхода

1. Моделирование *термомеханических* процессов

Температура: 27 °C (300 K) – 227 °C (500 K)

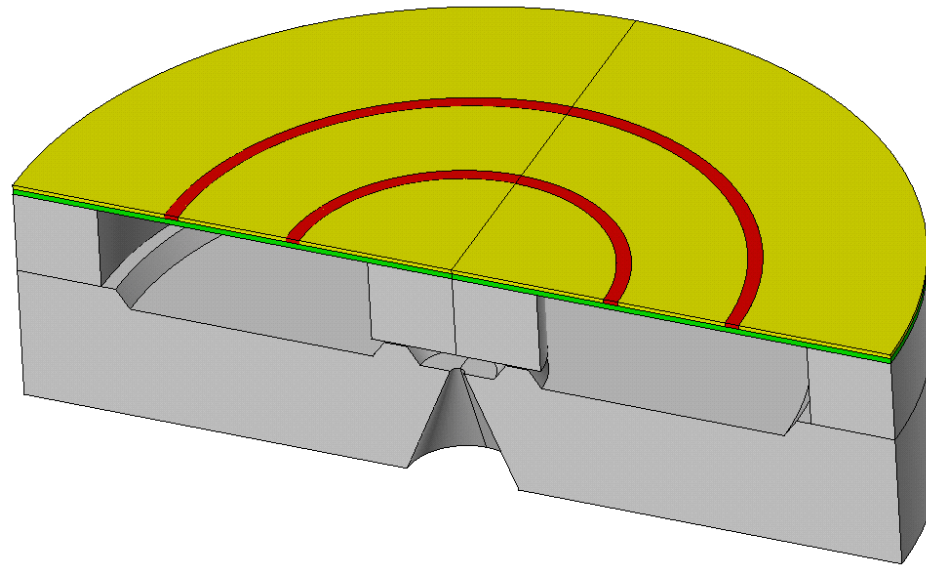


Результаты для двухслойной структуры (Si-Al)

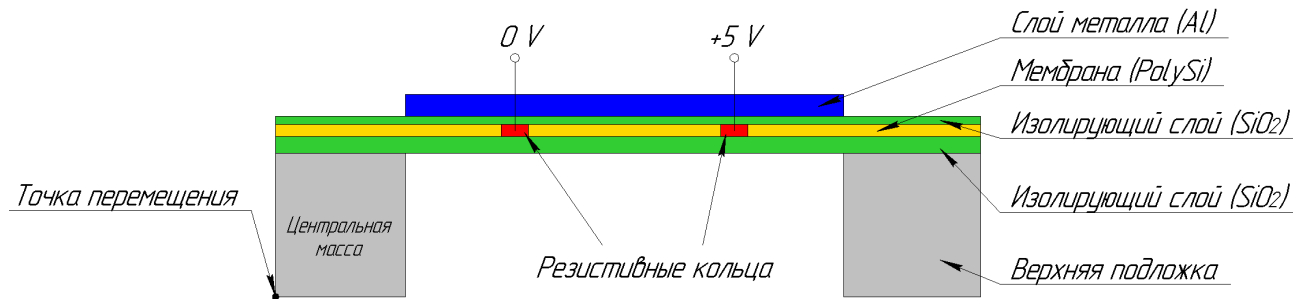


Термомеханическая модель показывает **результаты, совпадающие с ожидаемыми**

2. Моделирование *электромеханических* процессов



МКЭ-модель микронасоса с резистивными кольцами
(слой металла и верхнего окисла не показаны)

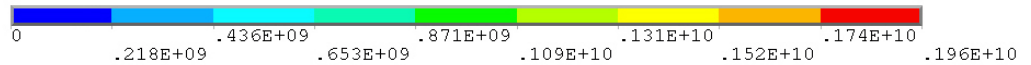
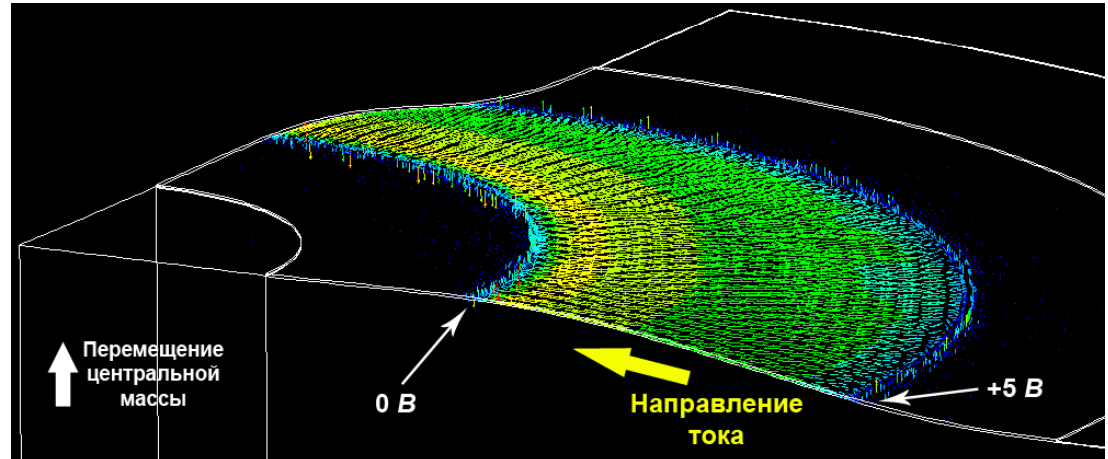


Резистивные кольца с приложенной разностью потенциалов

Наиболее точная модель актюации: моделирование четырехслойной структуры с учетом реальных условий работы (приложенная разность потенциалов)

Результаты для четырехслойной структуры (SiO_2 -PolySi- SiO_2 -Al)

Приложенное напряжение:
 $U = 5 \text{ В}$



Векторный профиль плотности тока (значения в $\mu\text{А}/\text{мкм}^2$)

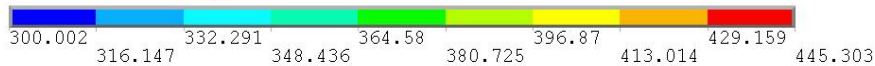
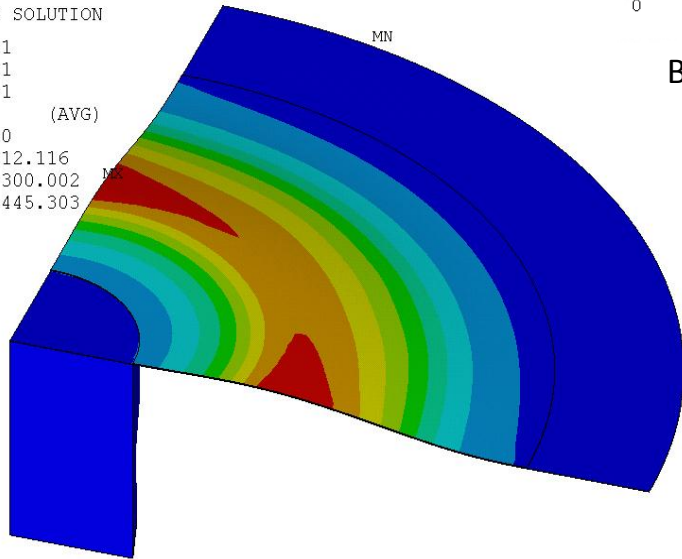
$$J = 1 \cdot 10^9 \frac{\mu\text{А}}{\text{мкм}^2}$$

Ток: $I = 0.9 \text{ А}$

Потребляемая мощность: $P = 4.5 \text{ Вт}$

NODAL SOLUTION

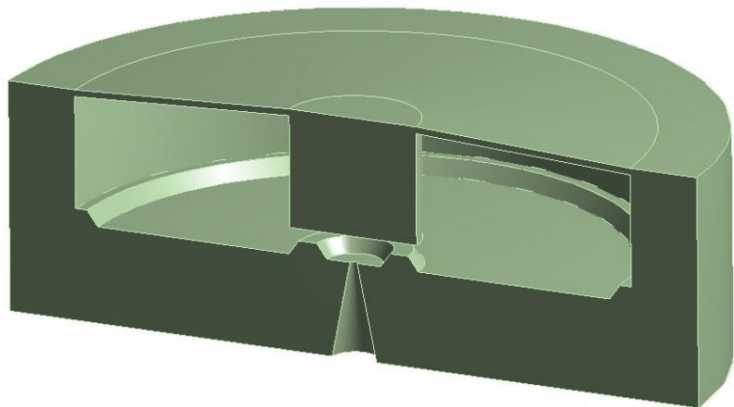
STEP=1
SUB =1
TIME=1
TEMP (AVG)
RSYS=0
DMX =12.116
SMN =300.002
SMX =445.303



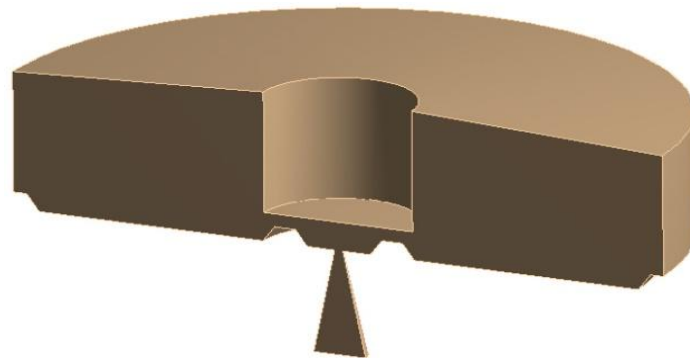
Распределение температуры (значения в K)

Результаты термомеханической и электромеханической моделей согласуются – **правильная стратегия моделирования**

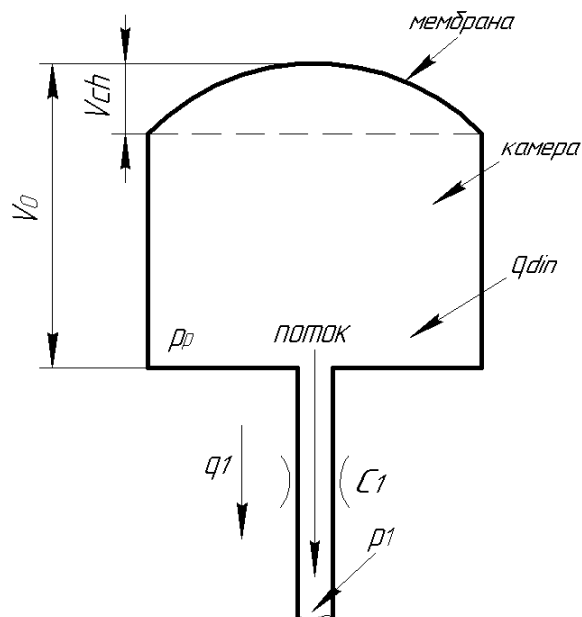
3. Моделирование *поведения жидкости* в микронасосе



МКЭ-модель микронасоса с изогнутой мембраной



МКЭ-модель жидкости, заполняющей рабочую камеру микронасоса



Ход выпрыскивания

p_p – давление внутри камеры (в Па)

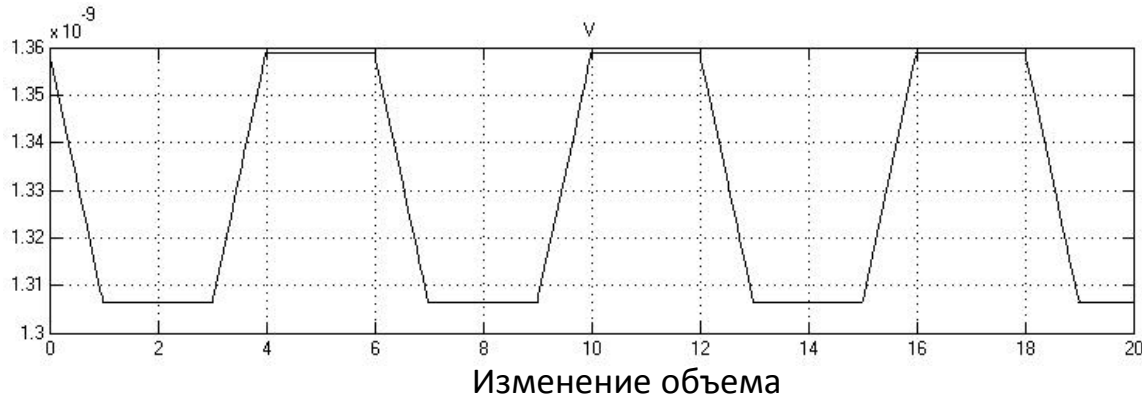
p_1 – внешнее давление (вне камеры, в Па)

q_{din} – массоперенос из-за изгиба мембраны (в кг/с)

q_1 – массоперенос из-за перепада давления (в кг/с)

C_1 – проводимость канала (в кг/(с·Па))

Изменение давления внутри рабочей камеры

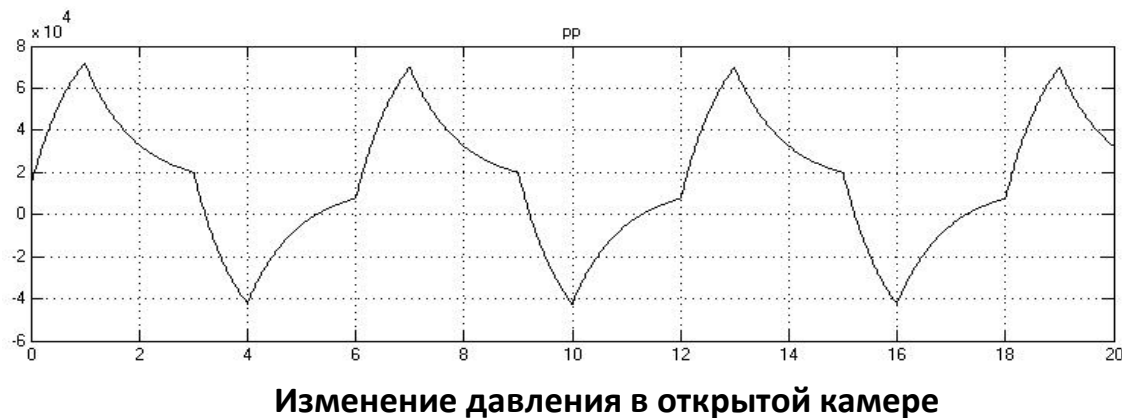


@ Перемещение
Центральной массы
= 50 мкм

$q_1 = 0$
(упрощенная
модель)



$q_1 \neq 0$



Максимальное
давление в камере

$$p_p = 7 \cdot 10^4 \text{ Па} \cong 10 \text{ psi}$$

Моделирование выходного потока методом вычислительной гидродинамики

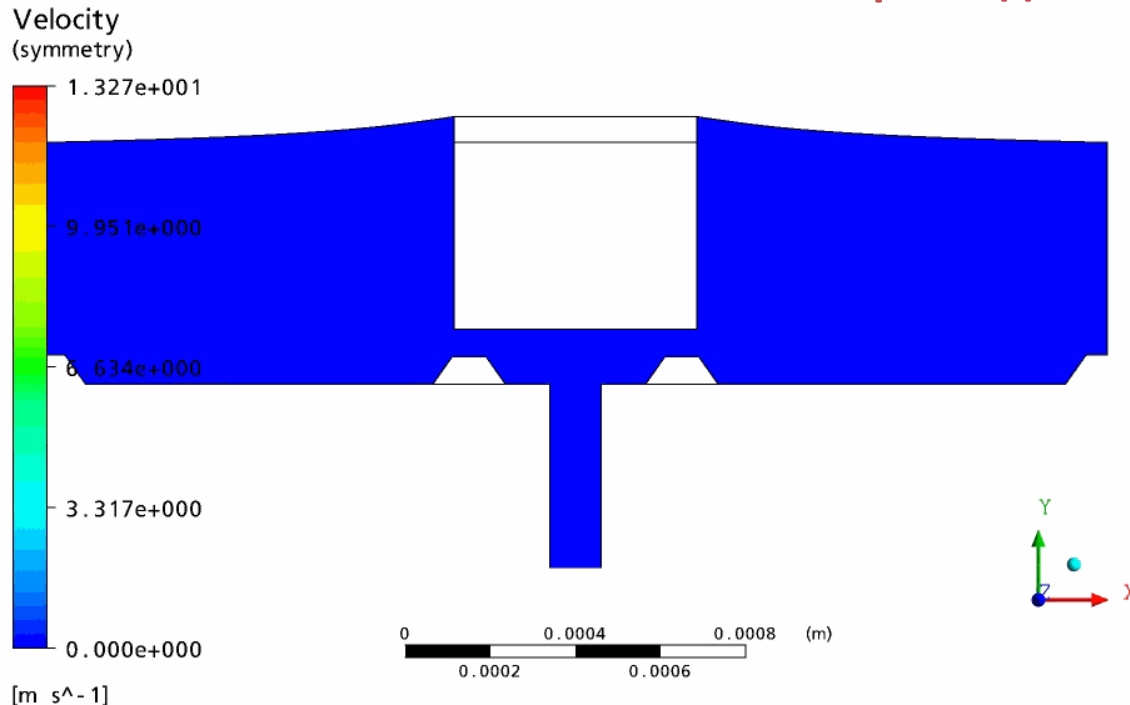
Цель

анализ параметров потока жидкости через выходное отверстие микронасоса в зависимости от величины перемещения центральной массы и генерируемого перепада давления.

Начальные условия

Параметр	Значение
Перемещение центральной массы	50 мкм
Нагнетаемое давление в камере	$7 \cdot 10^4 \text{ Па} \approx 10 \text{ psi}$
Давление на выходе (вне камеры)	$1.379 \cdot 10^4 \text{ Па} \approx 2 \text{ psi}$

Анализ объемного расхода микронасоса



Максимальная скорость потока: $v = 13.3 \text{ м/с}$

Диаметр выходного отверстия = 120 мкм
(площадь поперечного сечения $A \approx 11\,300 \text{ мкм}^2$):



Объемный расход:
 $Q = v \cdot A = 0.15 \text{ мл/с} = 9 \text{ мл/мин}$

Векторный профиль скорости выходного потока (значения в м/с)

Технологический процесс изготовления микронасоса

Верхняя подложка

1. Подложка: *Si*, *p*-типа, (100)



2. Осаждение SiO_2 (0.4 мкм), *PolySi* (0.3 мкм) и жертвенного окисла (50 нм)



3. Создание резистивных колец в *PolySi* – легирование через окисел (10^{18} см^{-3} , 70 КэВ, В)



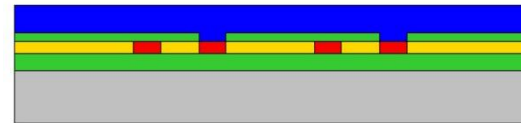
4. Осаждение SiO_2 (0.2 мкм)



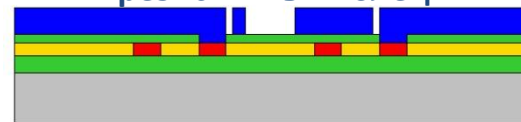
5. Вскрытие контактных окон



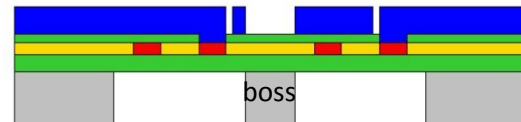
6. Нанесение металла (*Al*, 2 мкм) (0.5 мкм - 4 мкм)



7. Избирательное травление металла – формирование кольца из *Me* и КП, разделение резистивных колец



8. Травление с обратной стороны – формирование мембраны и центральной массы



Требуется всего 4 фотошаблона – простой и дешевый технологический процесс

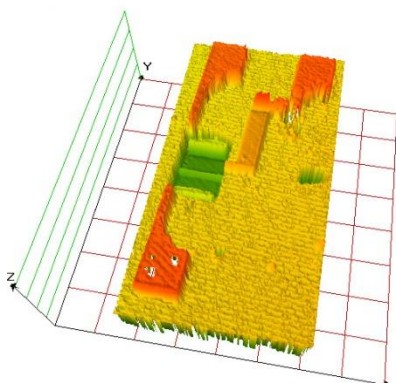
Средства проведения исследований характеристик микронасосов

Применение профилометрического оборудования

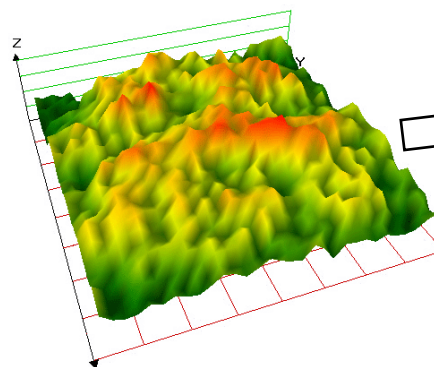


Оптический профилометр RHOTOMAR 3D

Статический режим – исследование топографии поверхности



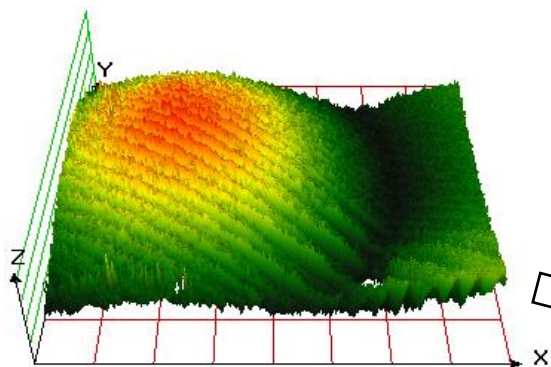
Полевой транзистор



Алюминиевая контактная площадка $\approx 100 \times 100 \text{ мкм}^2$: макс. высота неровности = 22.46 нм (0.02% !)

Исследование **шероховатости поверхности** – контроль качества ТП осаждения из паровой фазы (окислы) и термического вакуумного напыления (алюминий); **контроль толщины** слоев

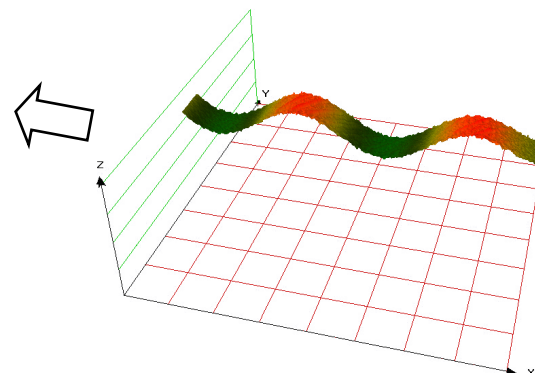
Динамический режим – исследование поведения микросистем



Изгиб мембраны

Стробоскопическая подсветка – исследование высокочастотных процессов

Исследование **динамики перемещения центральной массы** биметаллической мембраны



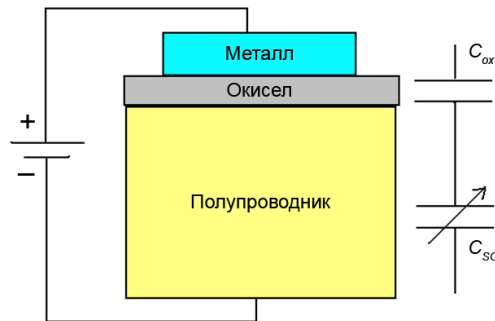
Колебания кантилевера на 4-й резонансной частоте ($\sim 500-600 \text{ КГц}$)

Применение оборудования для исследования электрических параметров

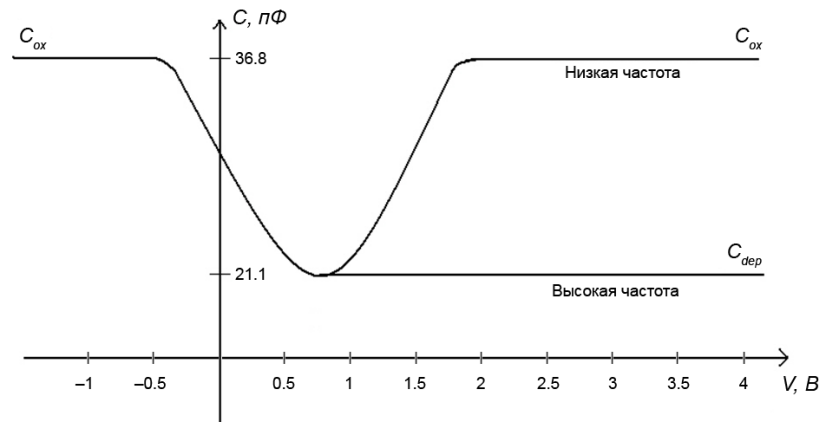
Исследование емкостных параметров МОП-структур



Параметрический анализатор *Agilent 4156C*

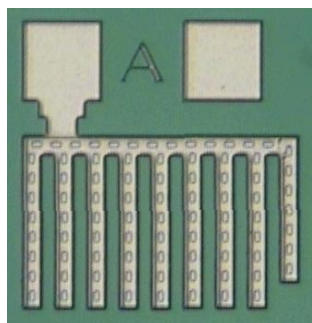


Модель МОП-структуры

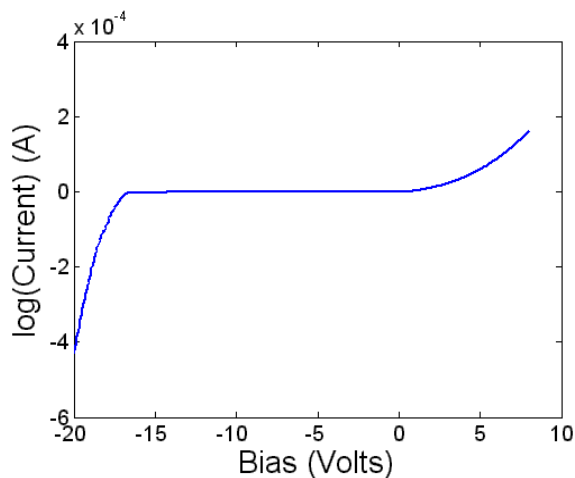


Зависимость емкости от приложенного напряжения различной частоты

Исследование полупроводниковых диодов



Диод в форме расчески



ВАХ фотодиода (без внешнего света)



Использование конденсаторов и транзисторов для **контроля качества ТП** (качества окислов и др.)

Актуация, измерение электрических параметров

- **Приложение напряжения** к резистивным кольцам (актуация мембраны)
- **Измерение тока** (определение температуры с помощью датчиков, потребляемой мощности, контроль качества ТП)

Области применения

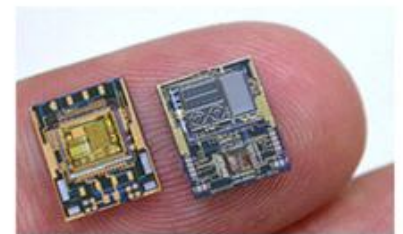
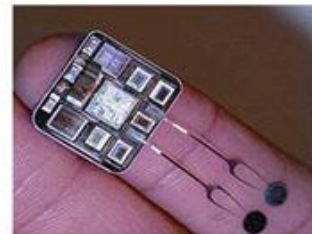
- В качестве **замены традиционных медицинских шприцев**

- ✓ Отсутствие болевых ощущений и страха перед инъекцией
- ✓ Не требуются специальные навыки для использования
- ✓ Возможность самостоятельного использования пациентом
- ✓ Возможность предварительного заполнения лекарством
- ✓ Одноразовая система: предотвращение распространения ВИЧ и др. инфекций
- ✓ Применение в экстренных ситуациях (стихийные бедствия, эпидемии, полевые условия)
- ✓ Малые размеры



- **Элементы** микросистемы (микронасос) **могут быть использованы:**

- ✓ Для создания портативных имплантируемых систем для управляемого выпрыскивания лекарственных препаратов (лечение диабета и др. заболеваний)
- ✓ Для создания перспективных микросистем для очистки крови и лимфатической системы
- ✓ В качестве активных элементов микро/нано роботов для диагностики и лечения организма человека.



Апробация

- Проект – победитель конкурса «*START CUP TORINO PIEMONTE*» на лучший бизнес план среди международных команд (Турин, Италия)
- По результатам работы подготовлена и защищена диссертация в рамках магистерской программы «Микро и нанотехнологии для интегрированных систем» (Турин, Италия / Гренобль, Франция / Лозанна, Швейцария) (Грант Президента РФ, 2006-2008 гг.)
- Основные результаты работы опубликованы в 5 печатных работах.

Matricola 137808

Repubblica Italiana
Politecnico di Torino

In nome della Legge
Il Rettore del Politecnico
Prof. Francesco Profumo

Visti gli attestati degli studi compiuti
Vista la valutazione finale espressa
il giorno 11 Settembre 2008
conferisce a

DENISOV ALEXEY

nato a ODESSA (UCRAINA)

il 4 Luglio 1984

la Laurea Specialistica nella Classe
INGEGNERIA ELETTRONICA (32/S)

Corso di Laurea Specialistica
NANOTECNOLOGIE PER LE ICT

Il presente Diploma viene rilasciato a tutti gli effetti di legge.
Dato a Torino, 20 Gennaio 2009

Il Rettore
(Francesco Profumo)

Il Direttore Amministrativo
(Marco Tomasi)

Il Preside della Facoltà
(Paolo Enrico Camurati)

Imposta di bollo assolta in modo virtuale. Autorizz. Min. Fin. D.R.E.P. n° 22572/97 in data 3/4/1997



Спасибо за внимание!

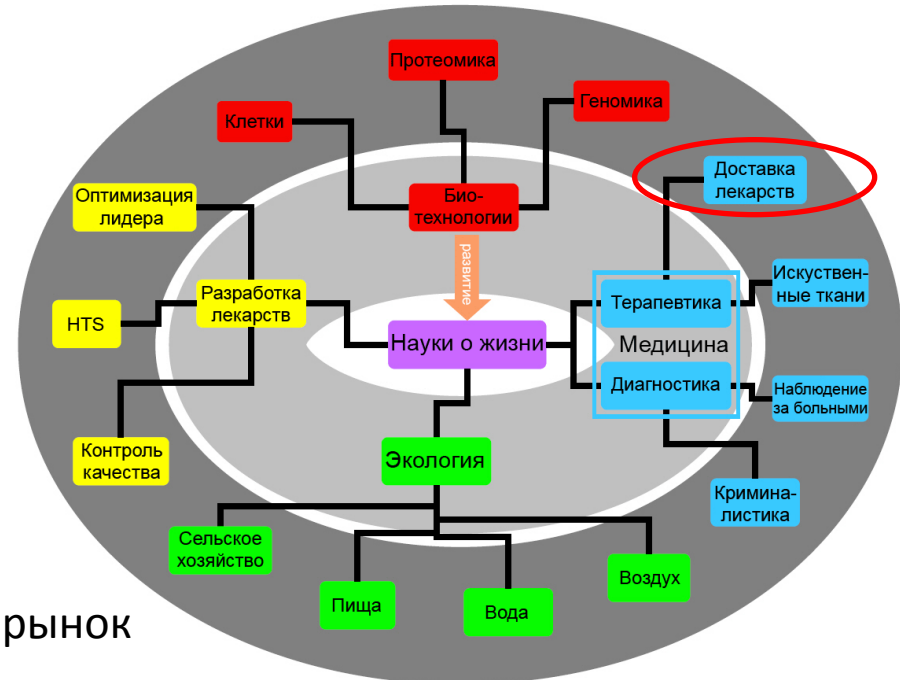
Вопросы?

Обзор рынка

Мировой рынок микрофлюидики: 15 млрд. € при ежегодном росте ~20% [1]

Перспективные рынки:

- технология струйной печати
- **рынок живых систем**
- промышленные дозаторы
- промышленная автоматизация
- химическая технология
- системы энергоснабжения



Медицина-терапевтика – **консервативный** рынок

Требуются **инновации**:

- надежность
- простота использования
- низкая стоимость

Доставка лекарств: 100 млн. € [1]

Системы доставки лекарств:

- высокая привлекательность
- высокая вероятность коммерциализации

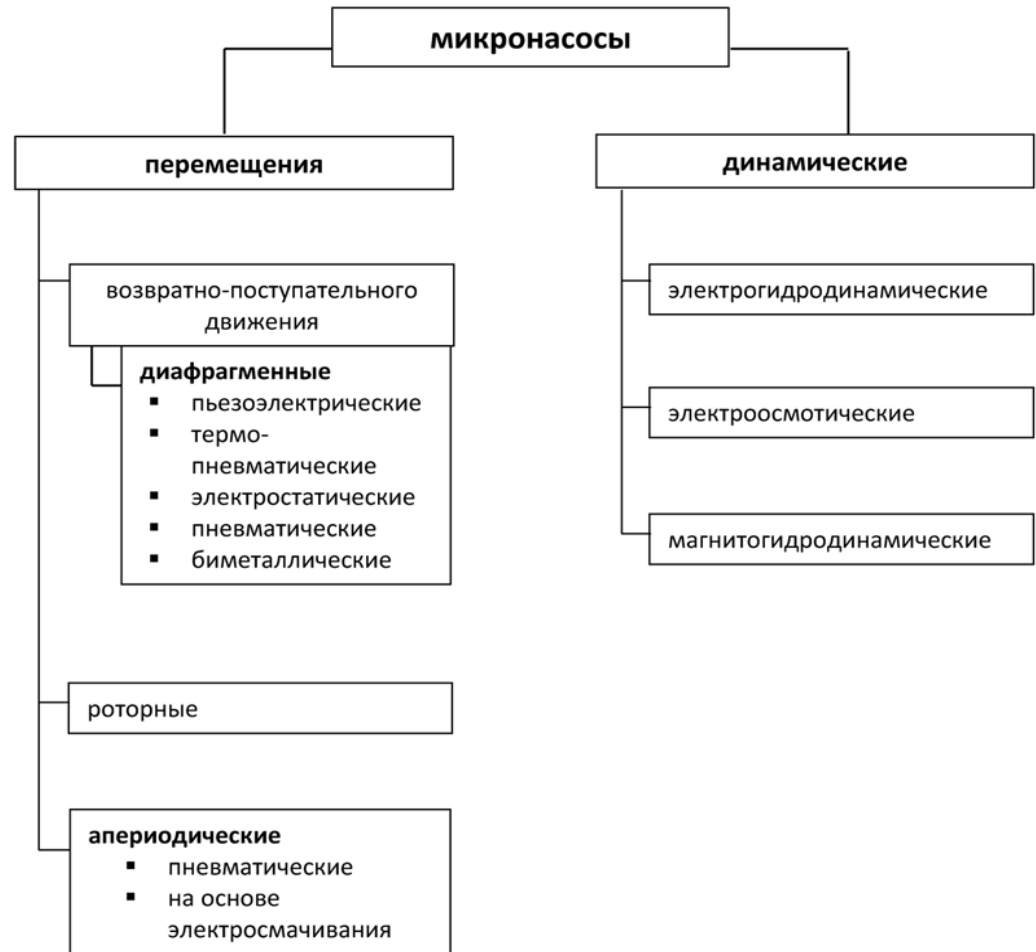
Классификация микронасосов

Состав систем доставки лекарств:

- **микронасосы** →
- микросенсоры
- микрофлюидные каналы
- необходимая электроника

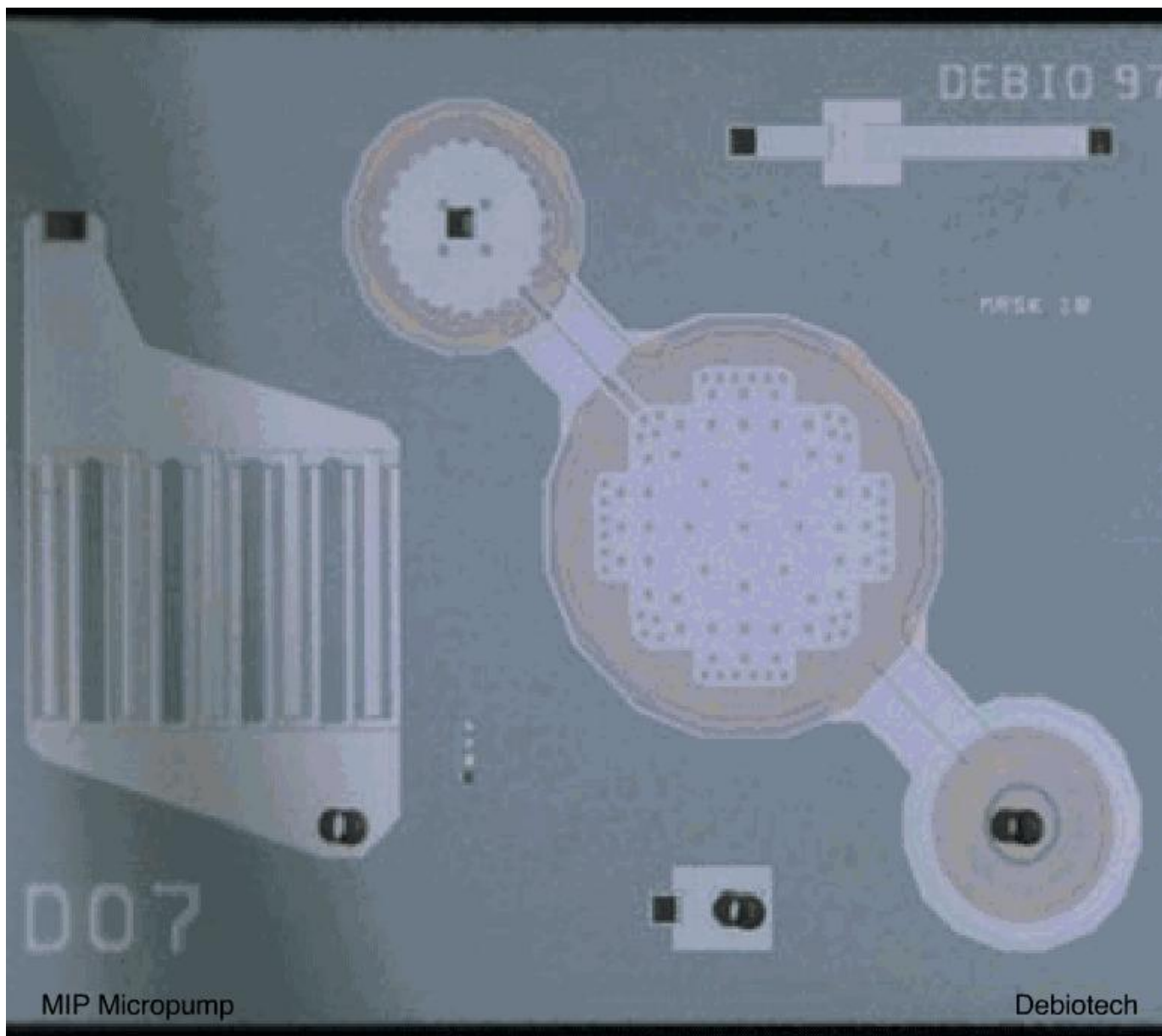
Критические параметры микронасоса:

- объемный расход
- генерация давления
- надежность
- потребляемая мощность
- биосовместимость



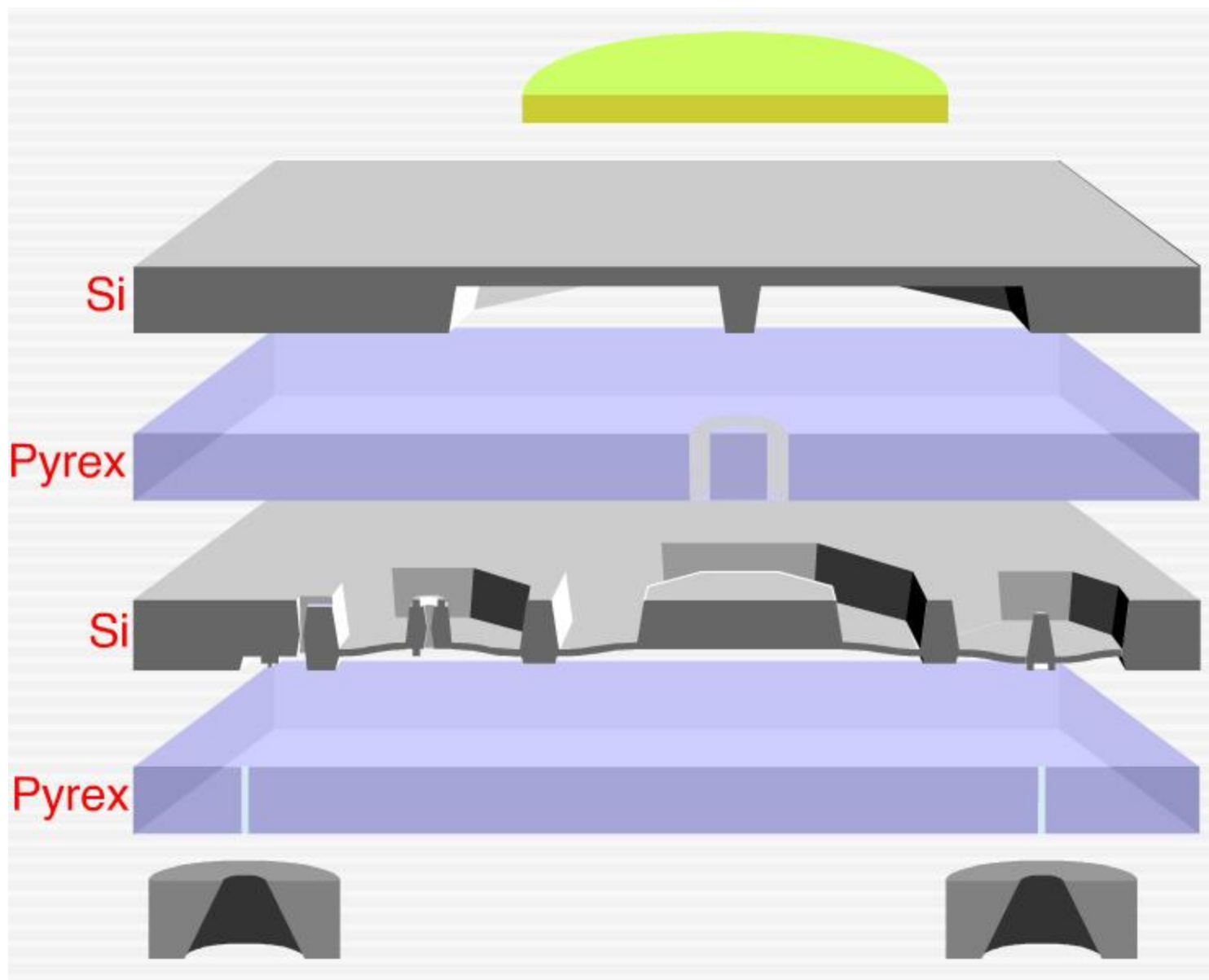
Микронасосы перемещения: более низкое потребление энергии и широкий диапазон скоростей выходного потока

Пример микронасоса с *пьезоэлектрической* актюацией

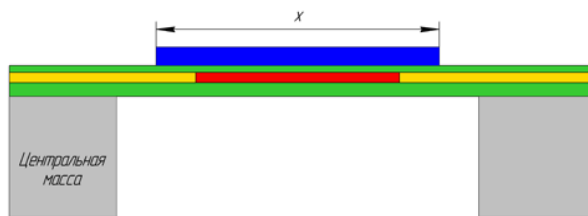


Компания *Debiotech* (Швейцария)

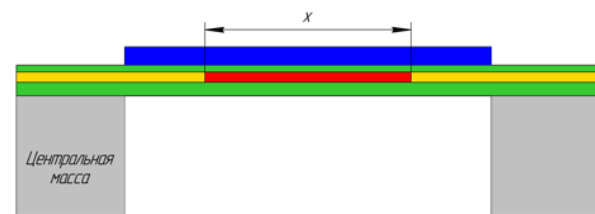
Пример микронасоса с *пьезоэлектрической* актюацией



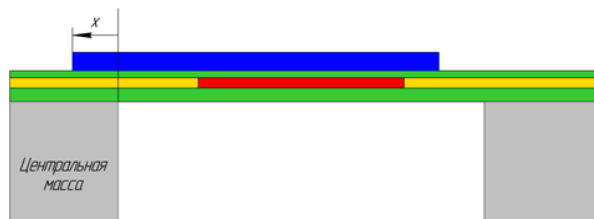
Конструктивные параметры



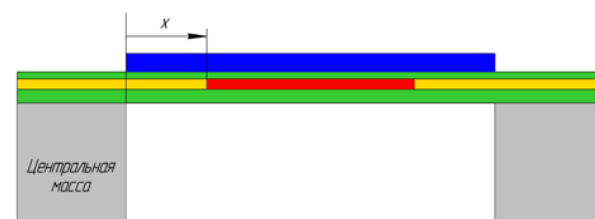
Ширина кольца A



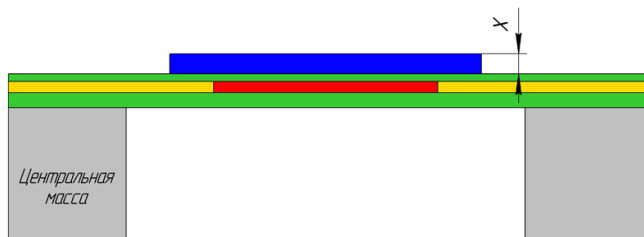
Ширина нагреваемой области



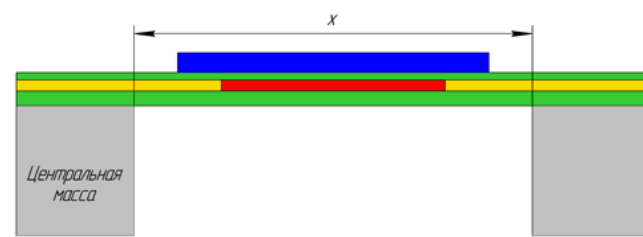
Относительное положение кольца A



Относительное положение
нагреваемой области

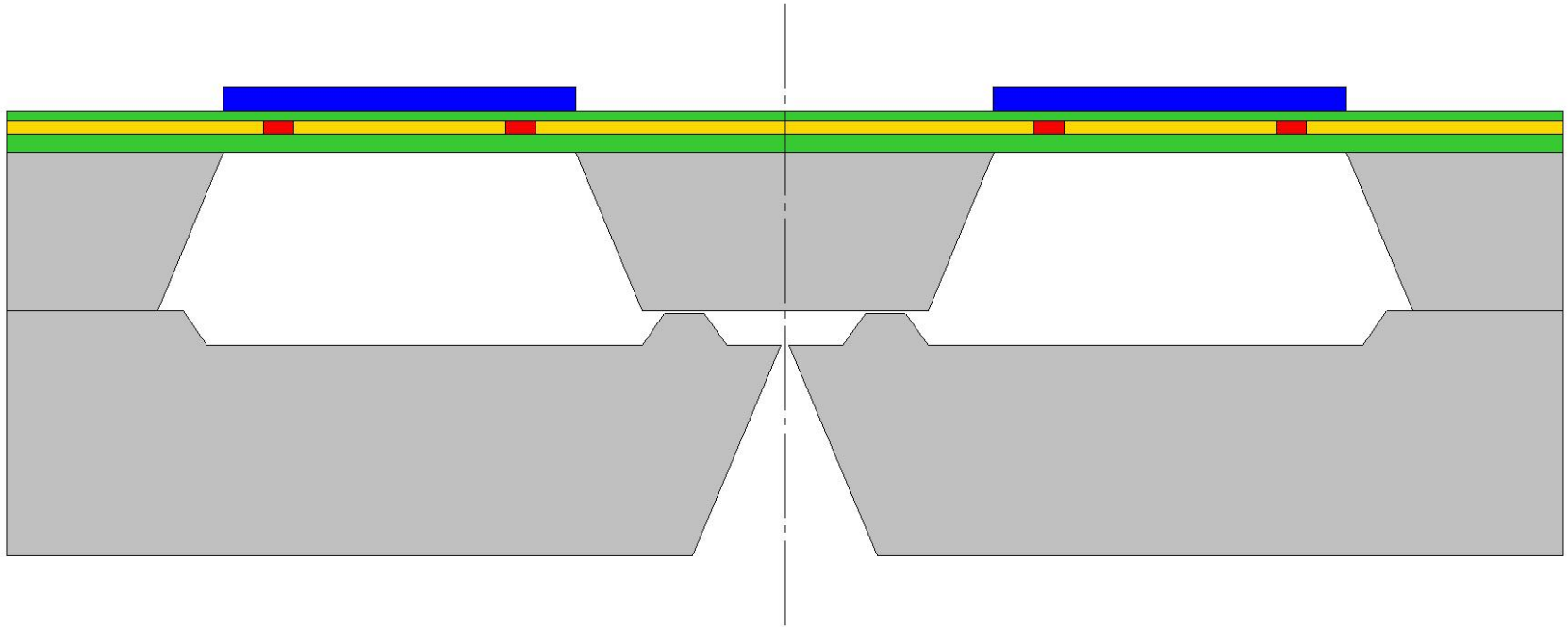


Толщина кольца A



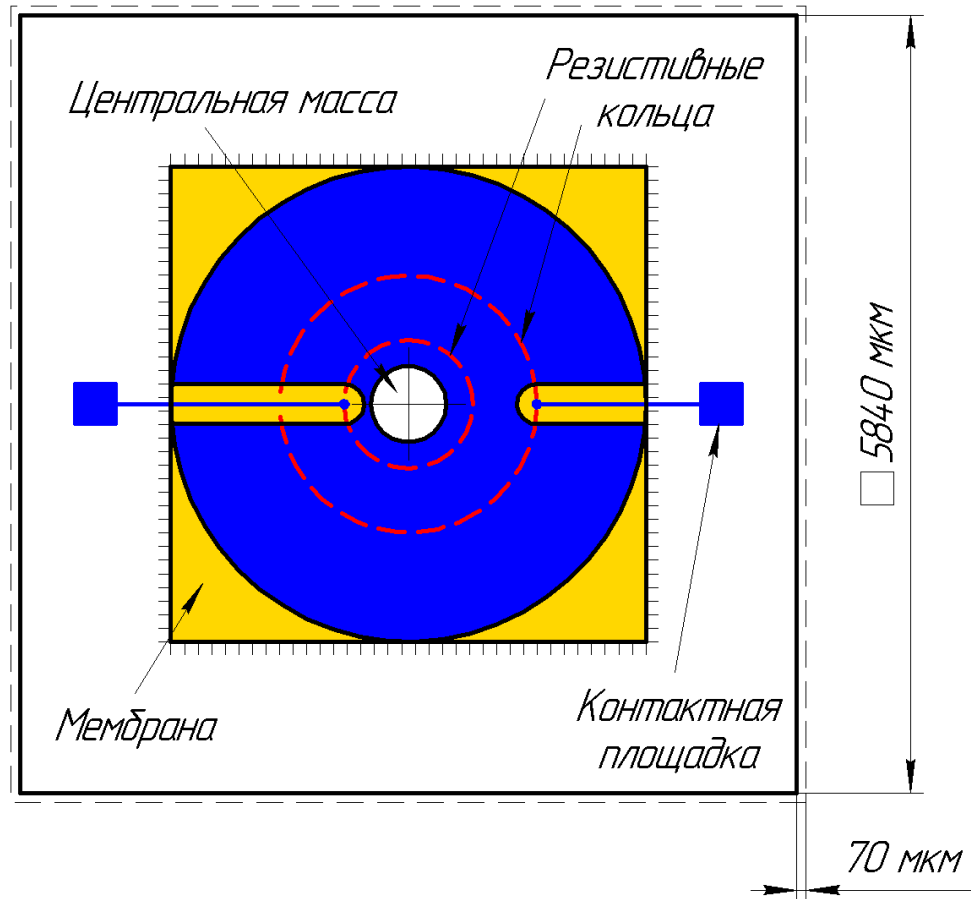
Размер свободной мембраны

Микронасос с биметаллической актюацией



Реализация микронасоса с биметаллической актюацией
(жидкостное травление в *KOH*)

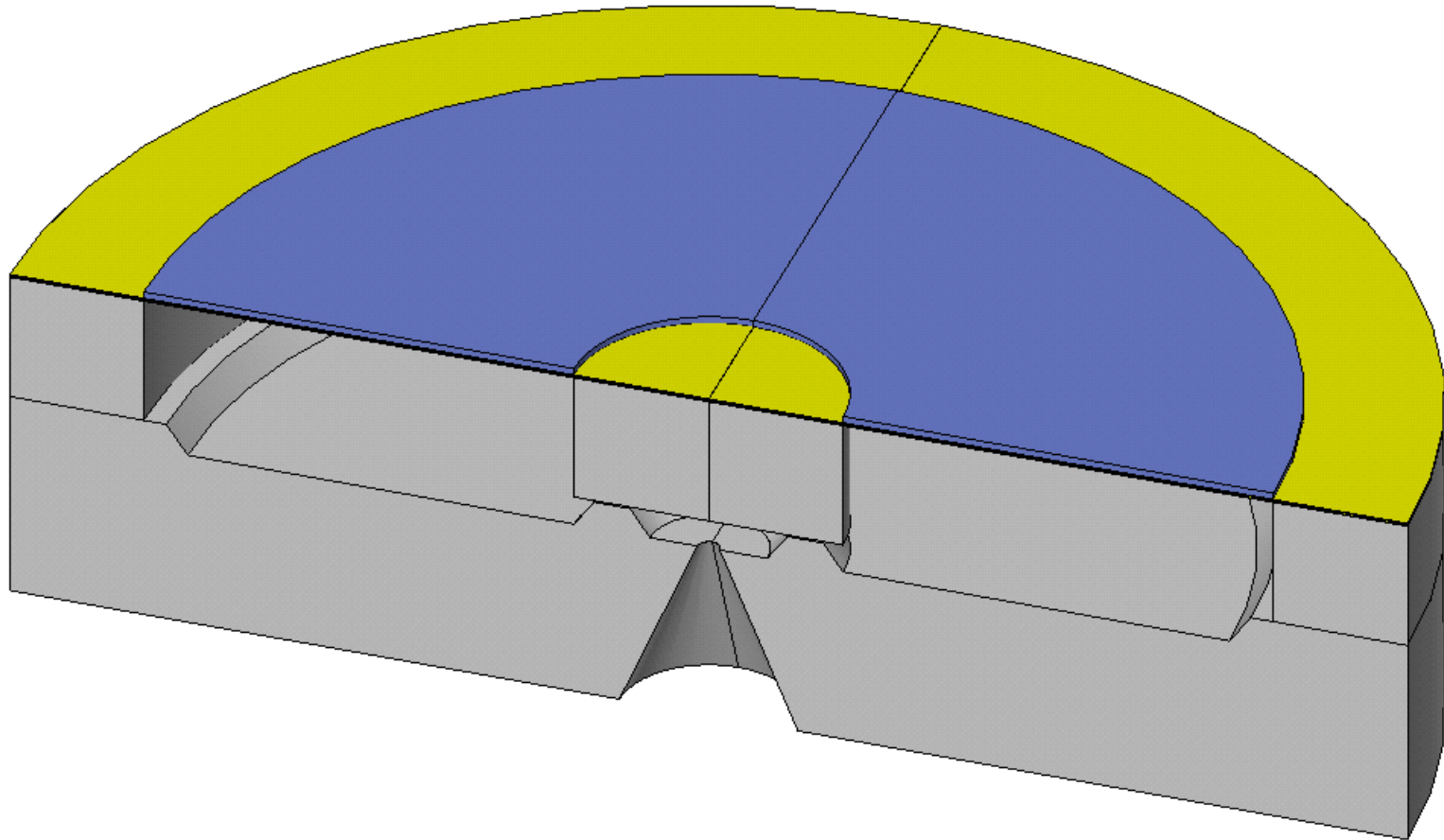
Микронасос с биметаллической актюацией



Реализация микронасоса с
мембраной квадратной формы

Математическое моделирование микронасоса

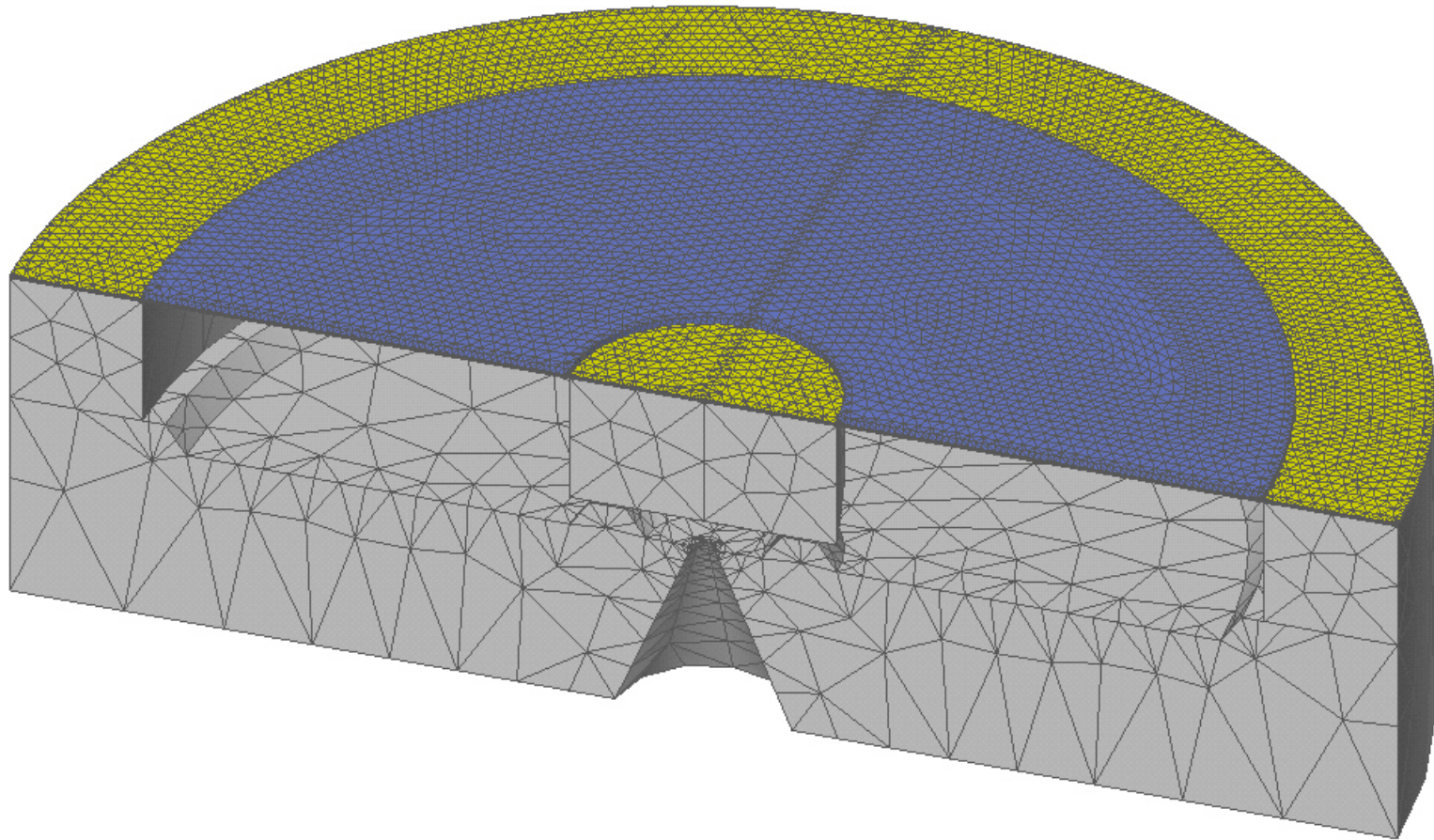
Построение МКЭ-модели



МКЭ-модель микронасоса (половина)

Математическое моделирование микронасоса

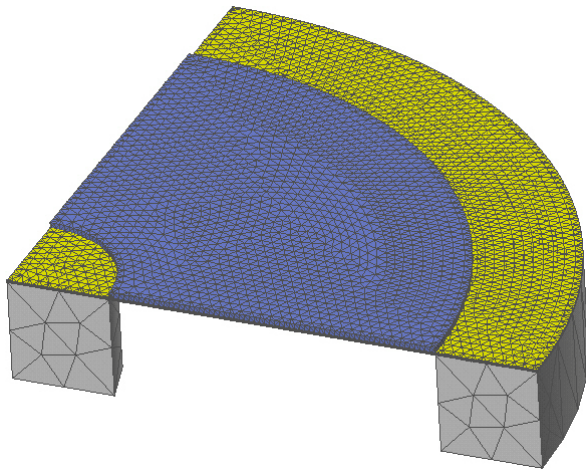
Разбиение модели на конечные элементы



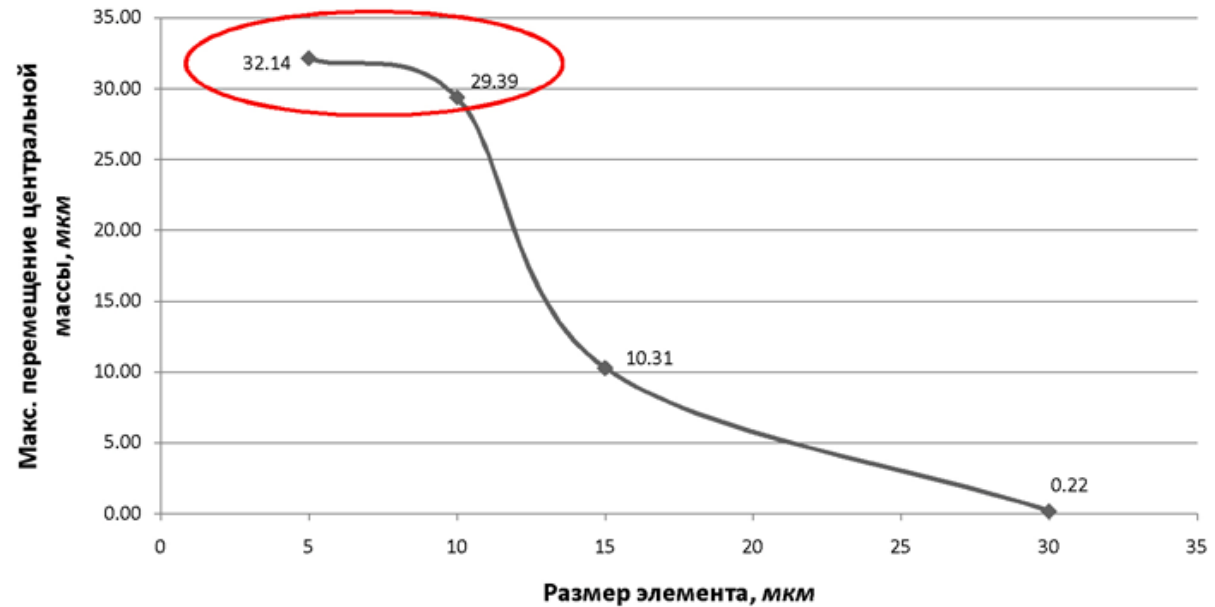
МКЭ-модель микронасоса (половина). Построение сетки

Проблема эффективного разбиения модели на конечные элементы

- Моделирование одной и той же модели
- Разный размер элементов
- **Значительное отличие результатов**



Моделируемая структура. Сетка

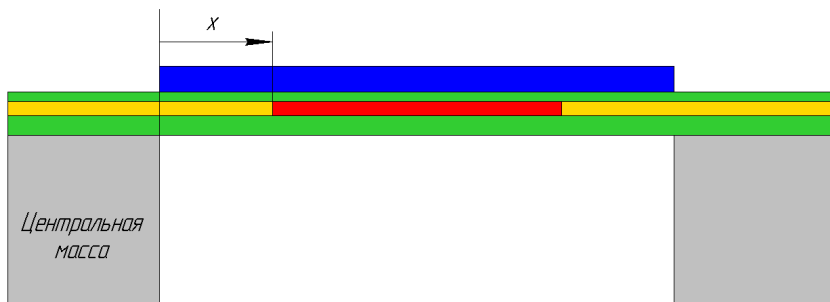
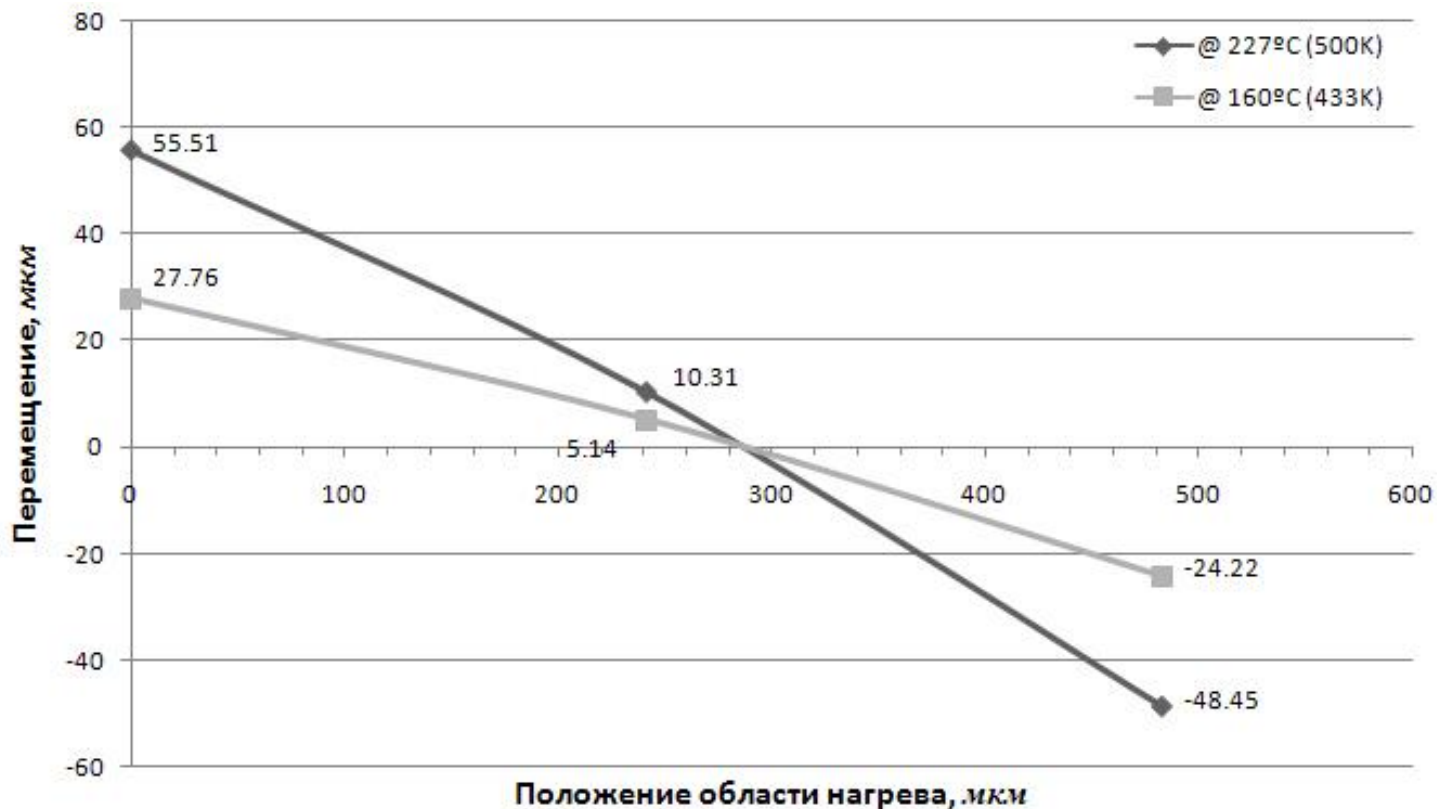


Макс. значение перемещения центральной массы для разных размеров МКЭ-элементов

- Уменьшение размера элементов приводит к значительному увеличению перемещения ц.м.
- При достижении **определенного значения размера элементов** результаты отличаются незначительно

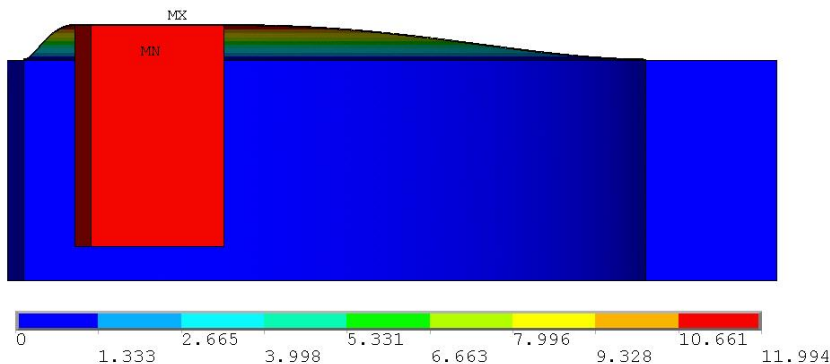
Результаты для четырехслойной структуры (SiO_2 -PolySi- SiO_2 -Al)

Зависимость перемещения центральной массы от относительного положения области нагрева

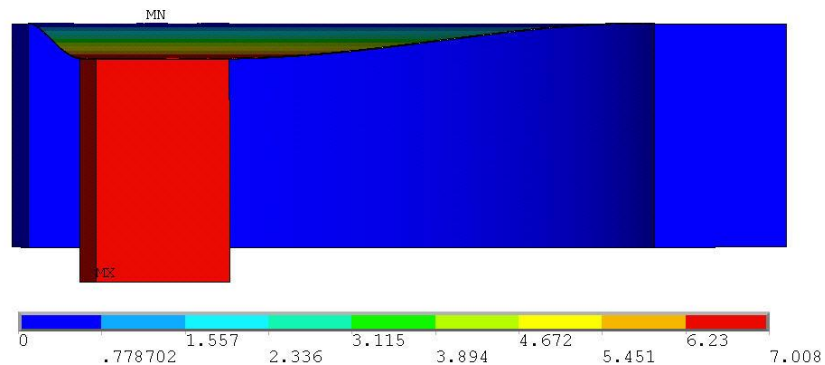


Результаты для четырехслойной структуры (SiO_2 -PolySi- SiO_2 -Al)

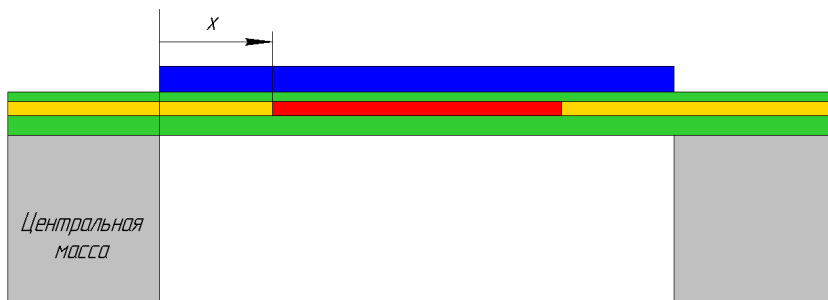
Зависимость перемещения центральной массы от относительного положения области нагрева



Векторный профиль перемещения
(положение области нагрева $x = 0$ мкм)



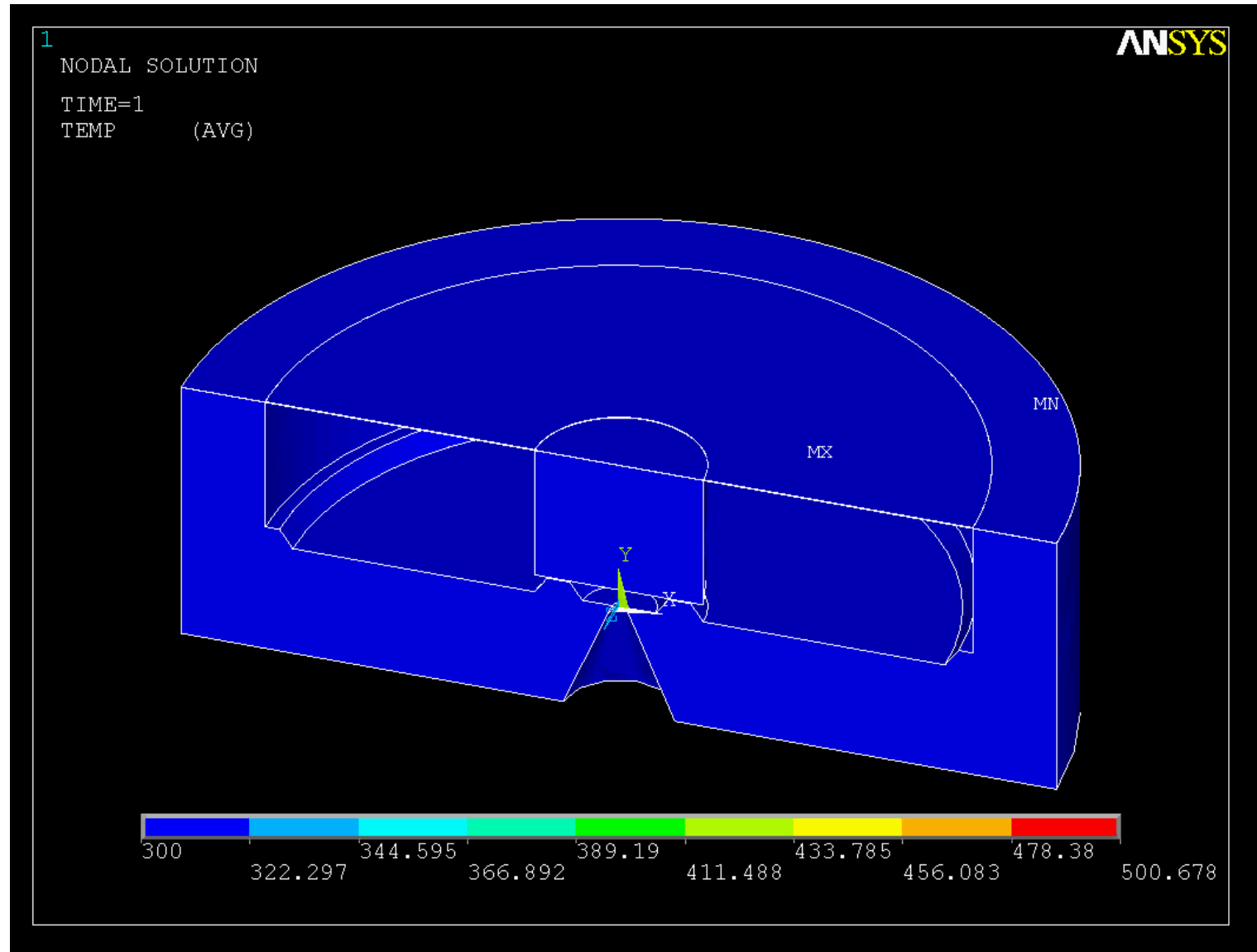
Векторный профиль перемещения
(положение области нагрева
 $x = \text{размер мембраны}/2 = 482.5$ мкм)



Смещение области нагрева ближе к центру мембраны – **большой изгиб мембраны (перераспределение тепла и форма мембраны)**.

Критический параметр – большое влияния на перемещение центральной массы

Результаты для четырехслойной структуры (SiO_2 -PolySi- SiO_2 -Al)



Профиль перемещения и температуры в процессе актюации (значения температуры в K)

3. Моделирование *поведения жидкости* в микронасосе

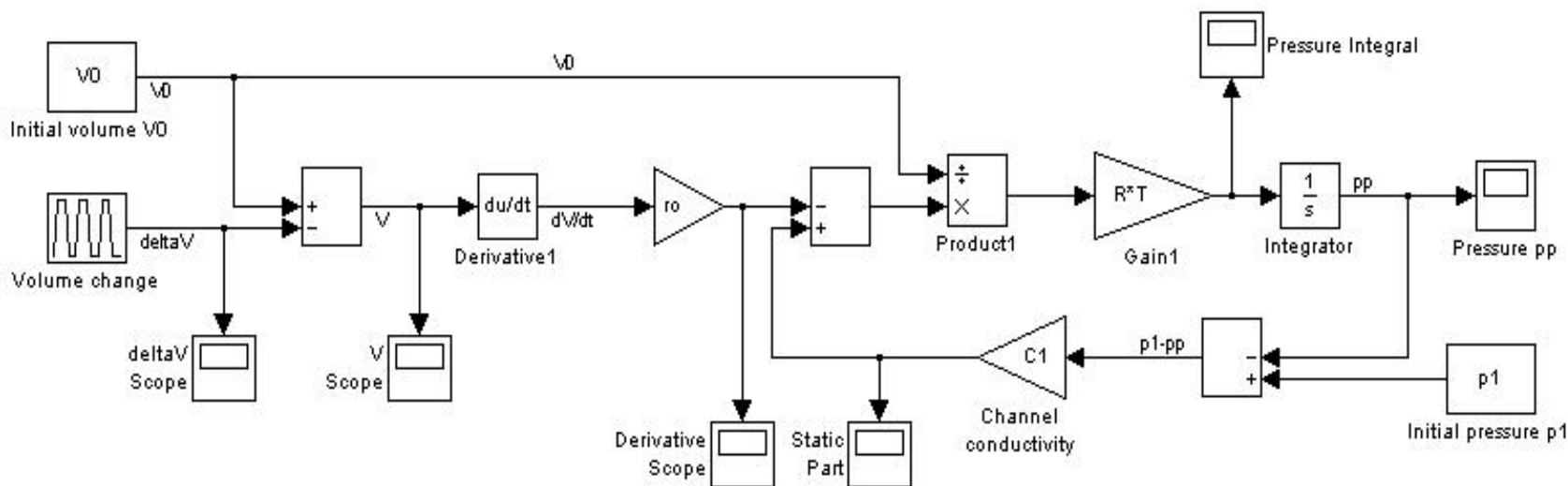
Закон сохранения массы

$$q_{din} = q_1$$



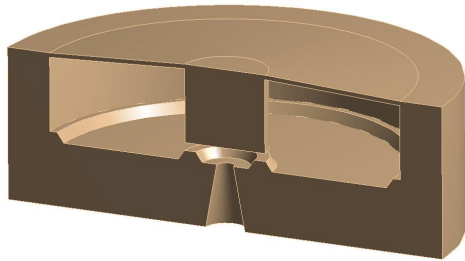
Открытая камера
микронасоса

$$\rho \frac{dV}{dt} + \frac{V}{RT} \frac{dp_p}{dt} = C_1 \cdot (p_1 - p_p)$$

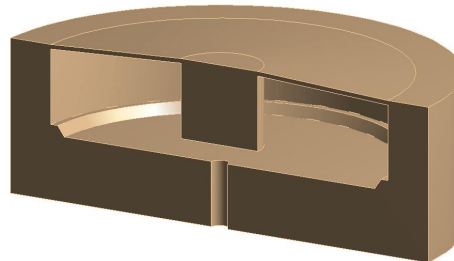


Блок-схема в SIMULINK для решения дифференциального уравнения

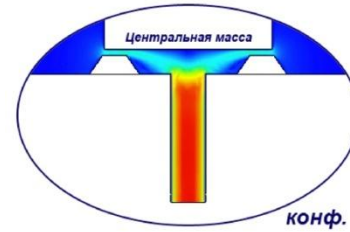
Анализ стабильности выходного потока жидкости



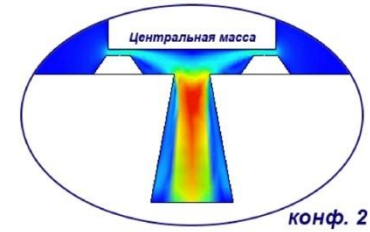
Конф. 2 микронасоса



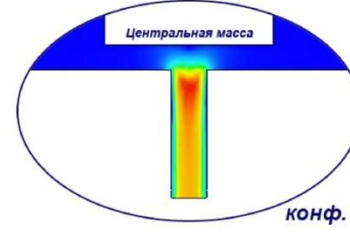
Конф. 3 микронасоса



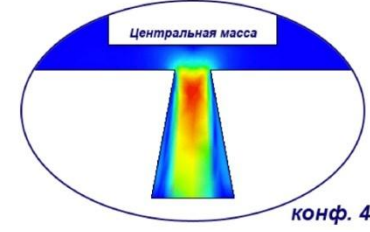
конф. 1



конф. 2



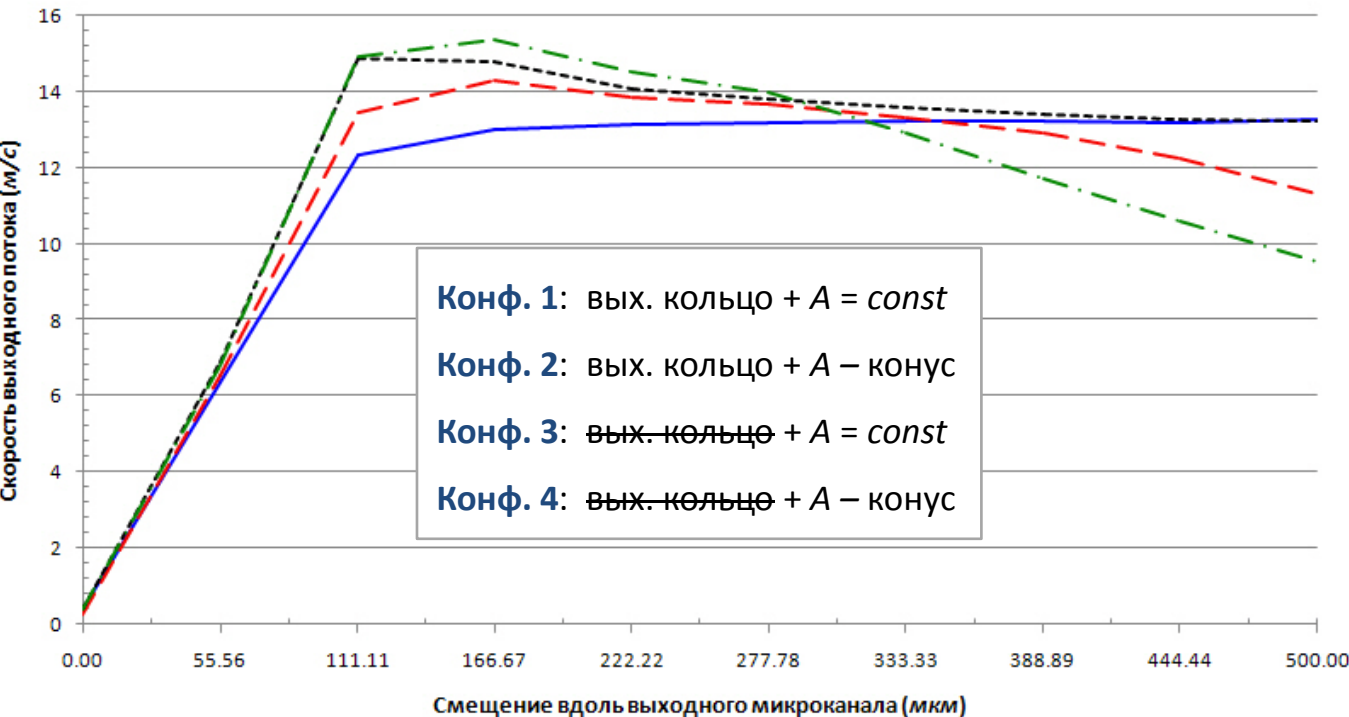
конф. 3



конф. 4

Профили скорости выходного потока жидкости в конечный момент хода выпрыскивания

— Конф. 1 — Конф. 2 - - - Конф. 3 - · - · Конф. 4



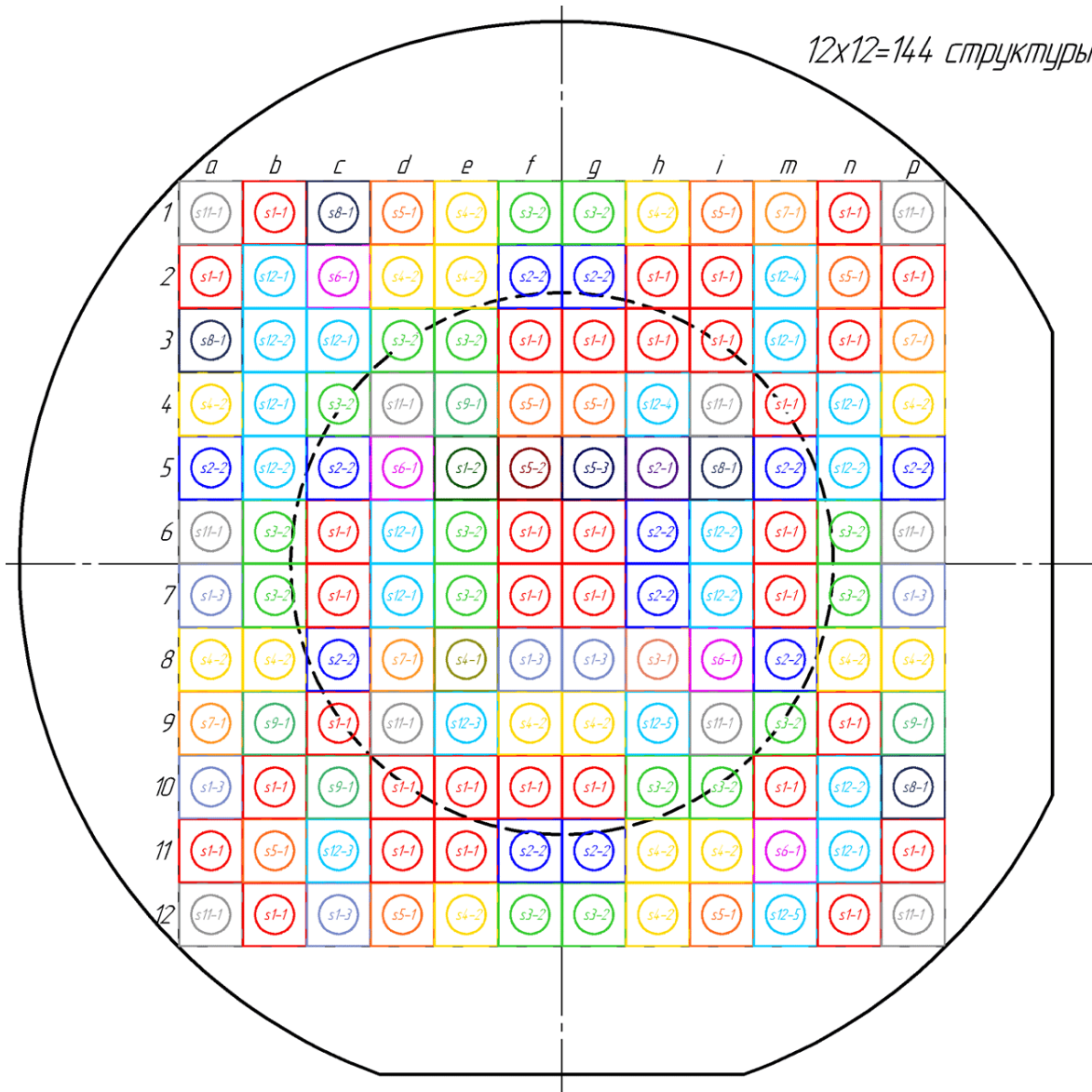
Конф. 1: вых. кольцо + $A = const$
 Конф. 2: вых. кольцо + A – конус
 Конф. 3: вых. кольцо + $A = const$
 Конф. 4: вых. кольцо + A – конус

Выходная кольцевая структура:
 более равномерный профиль
 выходного потока – **применение**
целесообразно

Микроканал конической
формы:
 для обеспечения стабильности
 профиля выходного потока
применение нецелесообразно

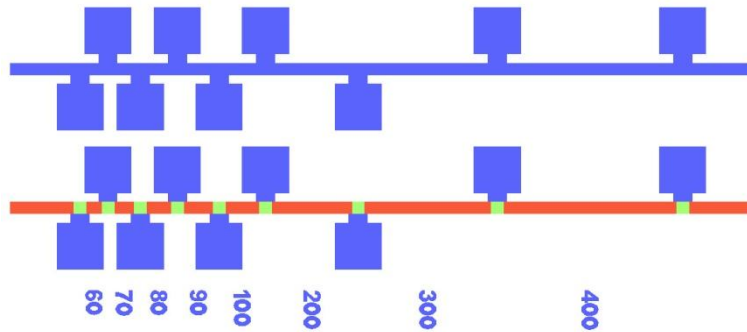
Топология 100-мм подложки

12x12=144 структуры

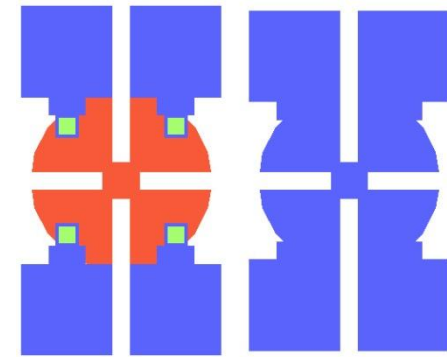


- 144 микросистемы
- 22 различные конфигурации
- Датчики и тестовые структуры
- Совместимость с 50-мм подложками

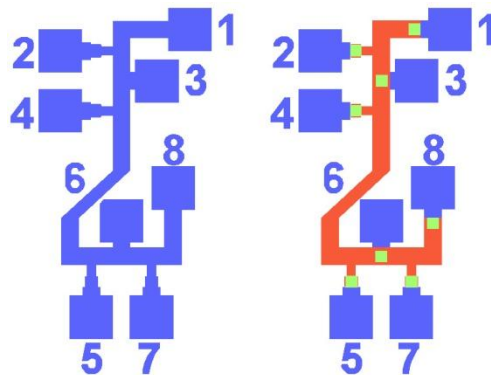
Датчики и структуры для контроля качества ТП



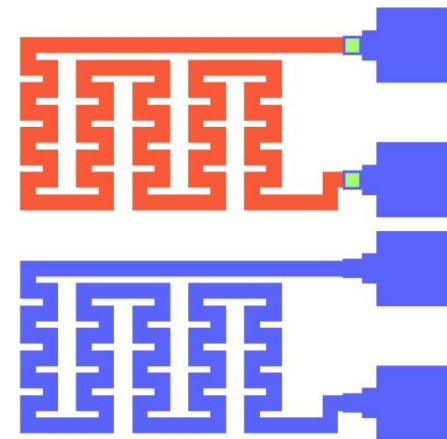
TLM-структуры (удельное сопротивление)



Структуры Ван дер Пау (удельное сопротивление, тип легирования, подвижность)

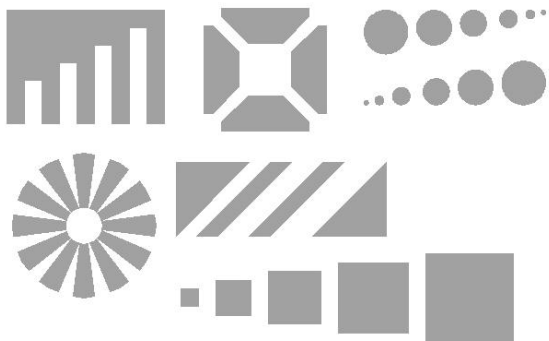


Структуры для определения вертикального и горизонтального отклонения в процессе совмещения

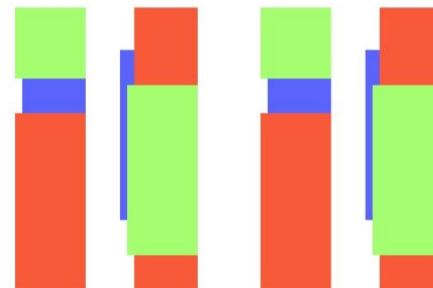


Структуры для изучения эффектов близости

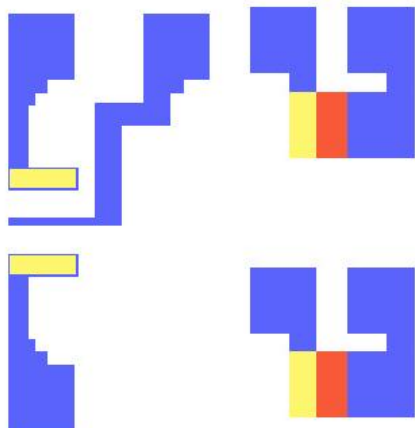
Датчики и структуры для контроля качества ТП



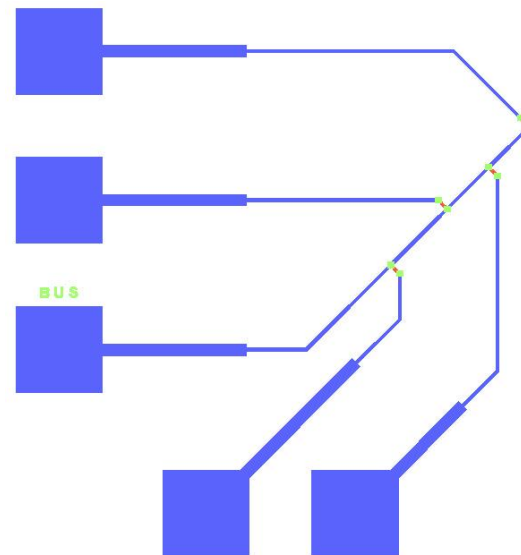
Структуры для контроля качества
DRIE-травления



Структуры *talstep*
(толщина слоев)

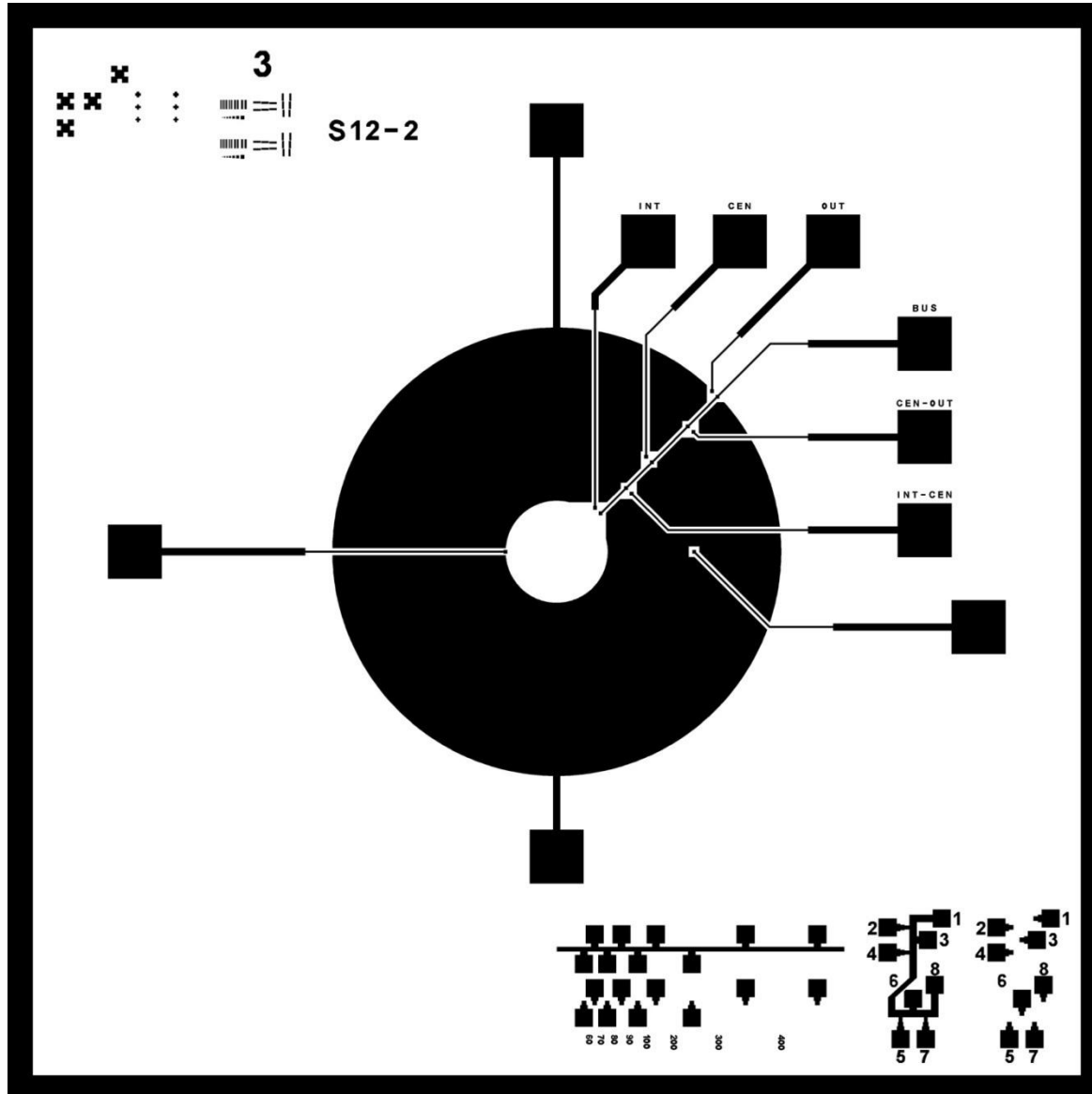


Транзисторы и конденсаторы
(качество окислов, подвижность)



Температурные датчики

Пример фотошаблона



Фотошаблон №3 (формирование слоя металла).
Темные области – хром (прозрачный фотошаблон)

Сравнение с мировыми аналогами

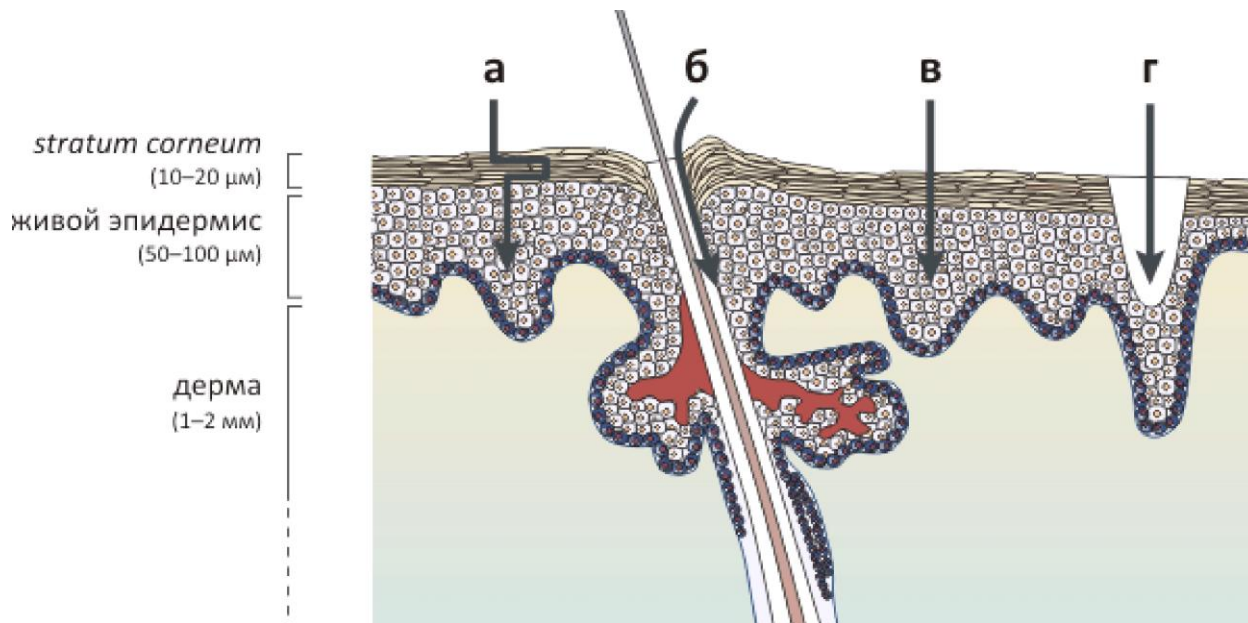
Тип микронасоса	Скорость потока (мл/мин)	Перепад давления (КПа)	Рабочее напряжение (В)	Рабочая частота (Гц)	Размер корпуса (мм ³)
Пьезоэлектрический	0.0006-35	0.78-200	20-1200	0.1-6000	120-11800
Термопневматический	0.0045-0.53	0-16	6-20	0.5-400	72-3000
Электростатический	0.16-0.26	~29	~200	300-400	~98
Пневматический	0.00014-3.5	0.17-34.5	н/д	1-16	0.003-0.14
Роторный	0.005-0.19	2.4-100	н/д	н/д	~3000
Микронасос на электросмачивании	~0.07	~0.70	~2.3	~25	н/д
Биметаллический	~0-9	13-30	5	3-10	11.4-20
Разрабатываемый	~0-50	~70	5	н/д	~4

Разрабатываемый микронасос с биметаллической актюацией:

- обладает высокой скоростью потока;
- генерирует большой перепад давления;
- обладает одним из самых низких значений рабочего напряжения;
- обладает малыми размерами...

что делает его крайне **востребованным для биомедицинской отрасли**

Методы трансдермальной доставки лекарств



Строение кожи

- **Роговой слой** (*stratum corneum*) – защитный непроницаемый слой
- **Дерма** – слой, пронизанный капиллярами – «разнос» веществ по всему организму

Пути проникновения веществ через кожу:

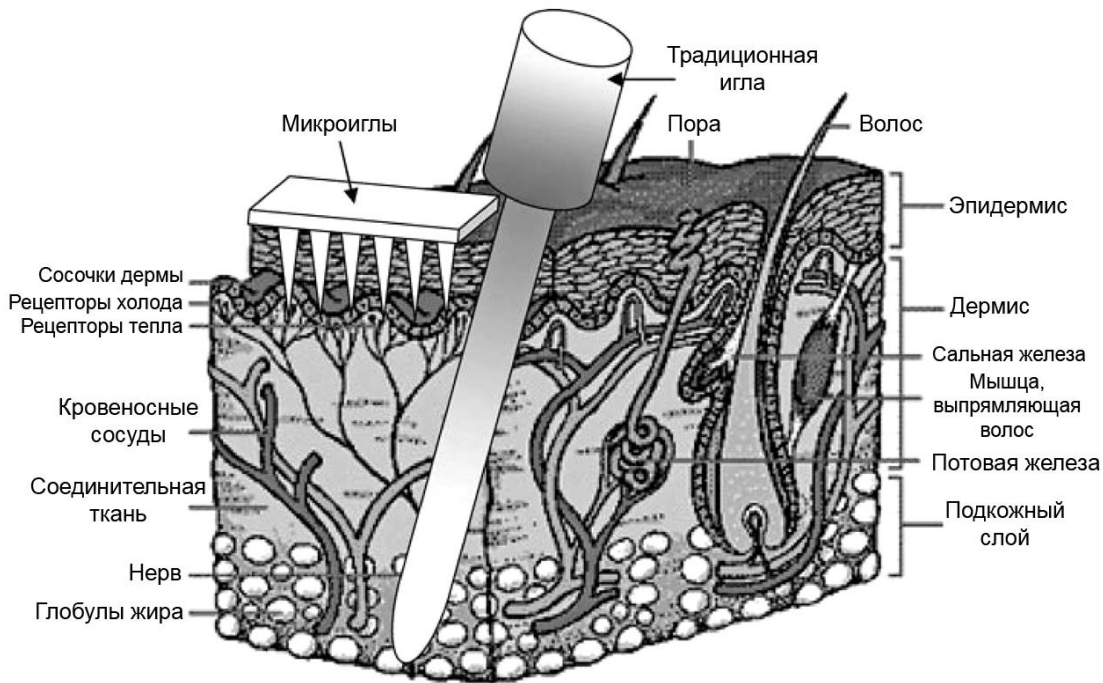
а – «Извилистый» путь трансдермальной диффузии (+ химические энхансеры)

б – низковольтный ионофорез (проникновение трансфолликулярным путем – через волосяные фолликулы и протоки потовых желез)

в – высоковольтная электропорация (+ультразвук) – «раздвижение» пор

г – **микроиглы** (доставка через быстрозатягивающиеся отверстия микронного размера)

Параметры иглы



Кожа с матрицей микроигл и традиционной иглой

3 конфигурации системы:

- в виде шприца
- бляшка
- имплантируемая подкожно



Параметры иглы:

длина от 0.5 мм до 8 мм:

в случае больших игл возможно применение **анестезирующих средств**.

