



SECRETARIA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO  
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE MÉRIDA

ITM

**“NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL:  
MICROFABRICACIÓN Y PRUEBAS”**

OPCIÓN

**TESIS PROFESIONAL**

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

**INGENIERO BIOMÉDICO**

PRESENTA:

**SANDRA LORENA LARA GALINDO**

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO 2019





"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

**Anexo III**

**FORMATO DE LIBERACIÓN DEL PROYECTO PARA LA TITULACIÓN INTEGRAL**

Mérida; Yuc., **13 de Agosto de 2019.**

**M.C. DARVIN PEREZ SOSA.**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES.**  
**PRESENTE.**

Por este medio le informo que ha sido liberado el siguiente proyecto para la titulación integral:

a) Nombre del Estudiante	LARA GALINDO SANDRA LORENA
b) Carrera	INGENIERÍA BIOMÉDICA
c) N° de Control	E14081864
d) Nombre del Proyecto	NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL: MICROFABRICACIÓN Y PRUEBAS
d) Producto	TESIS PROFESIONAL

Agradezco de antemano su valioso apoyo en esta importante actividad para la formación profesional de nuestros egresados.

**ATENTAMENTE**  
*Excelencia en Educación Tecnológica®*

**ING. JOSÉ FIDEL RODRÍGUEZ HUERTA.**  
**JEFE DEL DEPTO. DE ELÉCTRICA ELECTRÓNICA.**



ASESOR	REVISOR	REVISOR
Maestra en Tecnología Educativa María Margarita Álvarez Cervera	Maestro en Ciencias en Ingeniería Bioquímica Gabriela Noemi Moreno Novelo	Maestra en Administración de Servicios de Salud Silvia Rodríguez Alfaro



## **AGRADECIMIENTOS**

Antes que nada, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Sam Kassegne, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con él y en su laboratorio, por darme la oportunidad participar en este proyecto, por transmitirme su conocimiento y por ser accesible en todo momento. De igual forma de haber confiado en mí.

Mi más sincero agradecimiento a la Fundación del Instituto Tecnológico de Mérida, A.C por su apoyo durante mi Residencia Profesional en Estados Unidos.

Un agradecimiento muy especial a la Dra. Elisa Castagnola por su apoyo y sus valiosos consejos sobre este trabajo, por darme la oportunidad de colaborar con ella en su trabajo, por tener la paciencia de enseñarme y transmitirme su conocimiento.

También deseo agradecer a mi Tutor interno Ing. Margarita Álvarez Cervera por ser de gran apoyo en durante mi residencia profesional. A la Ing. Silvia Rodríguez Alfaro y la M.C Gabriela Moreno Novelo por brindar parte de su tiempo a la revisión de este documento.

A mis compañeros de laboratorio por haberme brindado su ayuda y apoyo, además, por su paciencia, tiempo y disposición. Gracias Farbod Amirghasemi, Brinda Cariappa, Abhi Gautam, Kevin Peguero-García, René Arvizu y Alexis Oyawale.

A Dios por darme esta gran oportunidad. Para mi Mamá con mucho amor, gracias por haber confiado en mí, y por todo el apoyo que siempre me has brindado. A mi Papa por sus oraciones y todos los buenos que deseas que me manda de muy lejos y para mi hermana: Aura quien, con su apoyo y muestras de cariño, me han motivado para seguir adelante. A Gustavo por ser un gran apoyo en la escuela y su cariño que es invaluable

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	1
RESUMEN .....	8
ABSTRACT.....	8
1.-INTROUCCIÓN .....	9
2.-ÁREA DE TRABAJO .....	12
3.-PROBLEMAS A RESOLVER .....	13
4.-OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS) .....	14
4.1.-GENERAL.....	14
4.2.-ESPECÍFICOS .....	14
5.-JUSTIFICACIÓN .....	15
6.-MARCO TEÓRICO .....	16
6.1.-ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS .....	16
6.1.1.-EPILEPSIA.....	16
6.1.2.-ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	17
6.1.3.-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	18
6.2.-NEUROTRANSMISORES .....	19
6.2.1.-NEUROTRANSMISORES CONVENCIONALES .....	20
6.2.2.-NEUROTRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA .....	20
6.2.3.-DOPAMINA .....	21
6.3.-FOTOLITOGRAFÍA .....	21
6.3.1.-FOTOLITOGRAFÍA NEGATIVA.....	22
6.3.2.-LITOGRAFÍA POSITIVA.....	23
7.-MATERIALES UTILIZADOS PARA LA FABRICACIÓN DE MEMS .....	24
7.1.-OBLEA (WAFER) .....	24
7.2.-EPOXI NEGATIVO SU8-10.....	24
7.3.-POLYMIDE (HD4100) .....	25
7.4.-SMPS (SHAPE MEMORY POLYMER).....	25
7.5.-FUTURREX (NR9-3000P).....	25
7.6.-REVELADOR SU8.....	25
7.7.-REVELADOR QZ.....	25
7.8.-REVELADOR RD6.....	26
8.-MÁQUINAS E INSTRUMENTACIÓN .....	27
8.1.-MÁQUINA DE ENSAYO DE TRACCIÓN Y TORSIÓN .....	31
9.-FABRICACIÓN DE MEMS (DISPOSITIVOS MATY, SMPS Y NEUROPRÓTESIS DE MÉDULA ESPINAL) .....	33

9.1.- PROCEDIMIENTOS.....	33
9.1.1 PLASMA ETCHING .....	33
9.1.2.-OLD SPIN COATER Y NEW SPIN COATER.....	33
9.1.3.-PIRÓLISIS .....	34
9.2.-METODOLOGÍA.....	34
9.2.1.-SU8-10, PRIMERA CAPA (BASE).....	34
9.2.2-POLYMIDE. SEGUNDA CAPA (BASE DE AISLAMIENTO).....	35
9.2.3.-FUTURREX, TERCERA CAPA (CAPA SACRIFICIAL) .....	36
9.2.4.-DEPOSICIÓN DE METAL, CUARTA CAPA (TI/PT) .....	36
9.2.5-POLYMIDE. QUINTA CAPA (AISLAMIENTO SUPERIOR).....	37
9.2.6.-DURAMIDE 7520, SEXTA CAPA (CAPA GRUESA) .....	37
9.2.7.-ÁCIDO FLUORHÍDRICO (BHF).....	38
10.-DOCUMENTACIÓN DE CADA PROCESO .....	40
11.-PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DOPAMINA IN-VITRO .....	45
11.1.-PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DOPAMINA.....	46
12.-DISPOSITIVOS MATY.....	51
12.1.-FABRICACIÓN .....	51
12.2.-REALIZACIÓN DE LAS CAPAS.....	52
12.3.-LAS CAPAS BAJO EL MICROSCOPIO HIROX .....	54
13.-DISPOSITIVOS NEURONAL SMPS.....	58
13.1.-DISEÑO DE LOS DISPOSITIVOS NEURONAL SMPS.....	58
13.2.-FABRICACIÓN .....	60
13.3.-REALIZACIÓN DE LAS CAPAS.....	60
13.3.1.-ELECTRODOS DE CARBONO .....	60
13.3.2.-FABRICACIÓN DE CAPAS DE POLYMIDE .....	61
13.3.3.-CAPA SACRIFICIAL (FUTURREX) .....	61
13.3.4.-FABRICACIÓN DE SMPS.....	61
13.3.5.-PIRÓLISIS .....	61
14.-NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL .....	62
14.1.-DISEÑO .....	62
14.2.-FABRICACIÓN.....	63
15.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	65
15.1.-DETECCIÓN DE DOPAMINA IN-VITRO UTILIZANDO EL DISPOSITIVO MATY .....	65
15.2.-DISPOSITIVO NEURONAL SMPS.....	68
15.3.-NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL .....	74
16.-CONCLUSIÓN .....	76
17.-ANEXOS.....	78

18.-FUENTES DE INFORMACIÓN .....	79
----------------------------------	----

## ÍNDICE DE IMÁGENES

IMAGEN 1.-COMPARACIÓN: FOTOPROTECTORAS DE TONOS POSITIVOS Y NEGATIVOS .....	22
IMAGEN 2.-MÁSCARA DE TONO NEGATIVO .....	23
IMAGEN 3.-MÁSCARA DE TONO POSITIVO.....	23
IMAGEN 4.- MÁQUINA DE EXPOSICIÓN UV: (A) ALINEACIÓN, (B) CHEQUEO DE LA INTENSIDAD, (C) POSICIONAMIENTO DE LA FOTOMÁSCARA Y (D) LA FOTOMÁSCARA EN POSICIÓN.....	27
IMAGEN 5.-PLASMA ETCHER. (A) EN STANDBY Y (B) ENCENDIDA .....	28
IMAGEN 6.-MÁQUINA DE CENTRIFUGADO (NUEVA) .....	28
IMAGEN 7.-MÁQUINA DE CENTRIFUGADO (ANTIGUA).....	29
IMAGEN 8.-MEDIA OBLEA CON UN SUSTRATO.....	29
IMAGEN 9.-MÁQUINA DE PIRÓLISIS DURANTE UN PROCESO.....	29
IMAGEN 10.-OBLEA DENTRO DE LA MÁQUINA DE PIRÓLISIS.....	30
IMAGEN 11.-MÁQUINA DE DEPOSICIÓN DE METAL (METAL DEPOSITION) NORDIKO.....	30
IMAGEN 12.-OBLEAS DESPUÉS DE LA DEPOSICIÓN DE METAL .....	31
IMAGEN 13.-VENTANILLA PARA VER EL PROCESO .....	31
IMAGEN 14.-PRUEBAS MECÁNICAS DE LOS DISPOSITIVOS .....	32
IMAGEN 15.- CAMPANA DE EXTRACCIÓN DE PLÁSTICO, UTILIZADA.....	39
IMAGEN 16.-LIMPIEZA DE LA OBLEA CON ACETONA/ALCOHOL ISOPROPÍLICO/ AGUA DESIONIZADA.....	40
IMAGEN 17.-HORNEADO O COCCIÓN DE SMP.....	40
IMAGEN 18.-HORNEADO O COCCIÓN DE SMP.....	41
IMAGEN 19.-MÁQUINA DE ALINEAMIENTO DE MÁSCARA CON LA OBLEA Y EXPOSICIÓN UV .....	41
IMAGEN 20.-PROCESO DE CENTRIFUGADO EN LA NUEVA MÁQUINA (NEW SPIN COATER) APLICANDO EL SUSTRATO .....	41
IMAGEN 21.-DEVELADO DE POLYMIDE CON LOS REVELADORES QZ Y SU8.....	42
IMAGEN 22.-TRATAMIENTO DE PIRÓLISIS .....	42
IMAGEN 23.-ABERTURA DE GC Y POLYMIDE .....	42
IMAGEN 24.- (A) CAPA DE SU8-10 Y (B) CAPA SACRIFICIAL FUTURREX .....	43
IMAGEN 25.-TRATAMIENTO CON LUZ ULTRAVIOLETA.....	43
IMAGEN 26.-OBLEAS ANTES DE SER INTRODUCIDAS EN LA CAMPANA DE EXTRACCIÓN DE MANGAS .....	44
IMAGEN 27.-CAMPANA DE EXTRACCIÓN DE MANGAS.....	44



IMAGEN 28.-PRIMERA MÁSCARA SU8-10 .....	52
IMAGEN 29.-SEGUNDA MÁSCARA POLYMIDE .....	52
IMAGEN 30.-TERCERA MÁSCARA FUTURREX (MÁSCARA POSITIVA).....	53
IMAGEN 31.- CUARTA MÁSCARA, DURAMIDE 7520 .....	53
IMAGEN 32.-ELECTRODOS SU8-10 ANTES DE PIRÓLISIS .....	54
IMAGEN 33.- ELECTRODOS DE CARBONO (GC) VISTO EN EL MICROSCOPIO HIROX .....	54
IMAGEN 34.-ELECTRODOS POLYMIDE BAJO EL MICROSCOPIO HIROX.....	55
IMAGEN 35.-FUTURREX, TERCERA CAPA. (A) ELECTRODOS Y (B) BUMPPADS...	55
IMAGEN 36.-ELECTRODOS CON METAL (TI/PT).....	56
IMAGEN 37.-BUMP PADS CON METAL (TI/PT).....	56
IMAGEN 38.-SEGUNDA CAPA DE POLYMIDE. (A) ELECTRODOS, (B) BUMPPADS Y (C) VÍAS.....	56
IMAGEN 39.-ÚLTIMA CAPA, DURAMIDE, (A) BUMPPADS, (B) LAS VÍAS Y (C) ELECTRODOS.....	57
IMAGEN 40.-OBLEA CON LAS SEIS CAPAS, ANTES DEL PROCESO DE LIBERACIÓN CON BHF.....	57
IMAGEN 41.-MÁSCARAS CON DIFERENTES CAPAS .....	59
IMAGEN 42.-CAPAS SUPERPUESTAS .....	59
IMAGEN 43.-MÁSCARA IMPRESA .....	60
IMAGEN 44.-MÁSCARA EN COVENTORWARE.....	62
IMAGEN 45.-MÁSCARA DE LA ÚLTIMA CAPA .....	63
IMAGEN 46.-MÁSCARA DE LA CAPA SACRIFICIAL.....	63
IMAGEN 47.-OBLEA CON LA PRIMERA CAPA (ELECTRODOS GLASSY CARBON). 64	
IMAGEN 48.-CAPAS DE LA NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL .....	64
IMAGEN 49.- DETECCIÓN DE DOPAMINA.....	65
IMAGEN 50.- (A)CURVA U ONDA DE UN ELECTRODO FUNCIONAL Y (B) ELECTRODO QUE NO FUNCIONA.....	66
IMAGEN 51.-UN ELECTRODO ESTABLE VISTO EN UN COLORCHART .....	66
IMAGEN 52.-VALORES NORMALES UTILIZADOS PARA LA CHECAR LOS DISPOSITIVOS.....	67
IMAGEN 53.-DISPOSITIVOS MATY.....	67
IMAGEN 54.- DISPOSITIVO MATY .....	68
IMAGEN 55.-DISPOSITIVO MATY EN AGAR.....	68
IMAGEN 56.-DISPOSITIVOS LIBERADOS DE LA OBLEA .....	68
IMAGEN 57.-SOLUCIÓN PBS A 37°C .....	69
IMAGEN 58.- (A) COMPARACIÓN DE RIGIDEZ ANTES Y (B) DESPUÉS DE LA INMERSIÓN EN LA SOLUCIÓN DE PBS A 37°C (RESPECTIVAMENTE). (C) COMPARACIÓN DE AMBOS DISPOSITIVOS EL ANTES Y DESPUÉS.....	70
IMAGEN 59.-SEPARACIÓN DE POLYMIDE Y SMPS .....	70

IMAGEN 60.-PROCESO DE SEPARACIÓN DE LA OBLEA Y LOS DISPOSITIVOS POR MEDIO DE BHF .....	71
IMAGEN 61.-ELIMINACIÓN DE LA CAPA SACRIFICIAL CON AYUDA DE ACETONA	71
IMAGEN 62.-PRUEBA DE LA CINTA ADHESIVA .....	72
IMAGEN 63.-PRUEBA DE ENSAYO DE TRACCIÓN .....	73
IMAGEN 64.-DISPOSITIVOS SMPS 50MM. CARGA VS TIEMPO.....	73
IMAGEN 65.-DISPOSITIVOS SMPS 30MM. CARGA VS TIEMPO.....	73
IMAGEN 66.-DISPOSITIVO NEURONAL SMPS .....	74
IMAGEN 67.-(A) VÁSTAGO (SHANK) SIN DOBLAR Y (B)VÁSTAGO (SHANK) EN UN ÁNGULO DE 90° .....	75
IMAGEN 68.-NEUROPRÓTESIS COMPLETA BAJA CAL .....	75
IMAGEN 69.-DISPOSITIVO NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL .....	75

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.-RELACIÓN DE TIEMPO Y CONCENTRACIONES DE DOPAMINA SUMINISTRADAS EN LAS PRUEBAS CON ELECTRODOS DE CARBONO.....	47
TABLA 2.-MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS DURANTE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN .....	48

## **RESUMEN**

El presente trabajo muestra el diseño y microfabricación de dispositivos neuronales, neuroprótesis de la médula espinal, SMPs (Shape Memory Polymer Probes) y dispositivos Maty con cuatro electrodos de carbono (glassy carbon). Se diseñaron en el programa CoventorWare para luego proceder a la fabricación de dichos dispositivos. Se caracterizaron y realizaron pruebas de electroquímica a los dispositivos Maty, se verificó que cada electrodo de carbono funcionara correctamente y se realizaron las pruebas de detección del neurotransmisor Dopamina *in vitro*.

## **ABSTRACT**

The present work shows the design and microfabrication of neuronal devices, spinal cord neuroprosthetics, SMPs (Shape Memory Polymer Probes) and Maty devices with four carbon electrodes (glassy carbon). They were designed in the CoventorWare program and then proceed to the manufacture of such devices. Maty devices were characterized and performed electrochemical tests, each glassy carbon electrode was verified to correctly function and the detection of Dopamine neurotransmitter tests were performed *in vitro*.

# 1.-INTROUCCIÓ

Los dispositivos neuronales son microestructuras semiconductoras tal como un transductor, que forman la conexión entre el tejido neuronal biológico con dispositivos físicos y electrónicos. Un transductor es un dispositivo capaz de transformar o convertir una determinada manifestación de energía de entrada, en otra diferente a la salida tal como la óxido-reducción, pero de valores muy pequeños en términos relativos con respecto a un generador. Es importante desarrollar dispositivos (transductores) que sean capaces de detectar de forma precisa y selectiva neurotransmisores *in vitro*, registrar simultáneamente la actividad neuronal con el fin de disminuir laceraciones en el tejido cerebral, mejorar la detección de los neurotransmisores y funcionar adecuadamente. Los electrodos de carbón (GC) que se encuentran en los dispositivos Maty y la neuroprótesis de la médula espinal tienen buena receptividad de neurotransmisores. Tales dispositivos deben presentar una relación alta para rechazo de ruido y que alcancen la estabilidad en relativamente poco tiempo (30 minutos a 4 horas) y que las pistas de los conectores (bump pads de carbón) estén limpias y no ocurra cortocircuito, ya que no se podrá distinguir cuál electrodo sea funcional.

Las enfermedades neurológicas representan un grupo de padecimientos con importantes repercusiones sociales y económicas. La epilepsia, es la primera causa de atención en consulta externa. La enfermedad de Parkinson, la más representativa de los movimientos anormales motores. La depresión y la demencia son dos condiciones neuropsiquiátricas complejas y heterogéneas, rubro que ocupa el quinto lugar de morbilidad, después de los accidentes, padecimientos cardiovasculares y cirrosis.

En nuestro cerebro existen muchos neurotransmisores tales como dopamina, serotonina, adenosina, etc. Conforme la ciencia avanza, la idea misma del funcionamiento de un neurotransmisor ha cambiado y se ha ampliado. La dopamina es un importante neurotransmisor que tiene una parte importante en la gran variedad de funciones neurofisiológicas tales como la enfermedad del Parkinson, síndrome de Tourette e incluso la esquizofrenia podrían estar relacionadas de algún modo con la alteración de la función reguladora de la dopamina.

La neuroprótesis de médula espinal, se desarrolló de tal forma que sea flexible, duradera, que no cree laceraciones en el tejido y sea estable. Se utilizaron para dar estimulación eléctrica a extremidades no funcionales en roedores.

Para la fabricación de los dispositivos neuronales se utilizó SMPs (Shape Memory Polymer) un polímero cerámico que a temperatura ambiente puede permanecer rígido para su inserción en la corteza cerebral, una vez implantado se vuelve flexible y maleable debido a sus cambios físicos a temperatura corporal (37°C), por lo que cuando se extrae de la corteza cerebral, ya estando a temperatura ambiente, regresa a su composición inicial.

Los dispositivos Maty son rígidos y se utilizan para inserción en el cerebro y fueron diseñados para experimentos *in vivo* e *in vitro* para detección de neurotransmisores. En el laboratorio se utilizaron para detección *in vitro* del neurotransmisor dopamina.

La microfabricación es el diseño y fabricación de dispositivos con dimensiones medidas en nanómetros. El laboratorio de MEMS de San Diego State University utiliza la fotolitografía que es un proceso empleado en la fabricación de dispositivos semiconductores o circuitos integrados. El proceso consiste en transferir un patrón desde una fotomáscara (denominada retícula) a la superficie de una oblea de óxido de silicio, los materiales utilizados son fotosensibles a la luz UV debido a esto el cuarto de fabricación tiene filtros anti-UV para evitar que la oblea con el sustrato se revele antes de tiempo. La fotolitografía también impulsó el advenimiento de Sistemas Micro ElectroMecánicos (MEMS), que ahora están empezando a ser cada vez más diversos en el ámbito comercial, desde productos mecánicos hasta dispositivos biomédicos que cambian la perspectiva en que las personas perciben la aplicación de la tecnología de circuitos integrados. Durante la fabricación se utilizó litografía negativa, la cual se explica más adelante. De igual manera se explicarán a detalle los químicos utilizados y los pasos a seguir para detallar cada capa. Para la fabricación de dichos dispositivos se utilizó nitrógeno, oxígeno y argón además de los químicos reveladores para cada proceso. Se utilizaron seis capas para fabricar los neuro-dispositivos y para la prótesis de médula espinal se utilizaron cinco capas. La meta del laboratorio en la división de NeuroMEMS

es crear dispositivos menos invasivos que permitan la detección y el tratamiento de enfermedades neurológicas sin daños permanentes.

## 2.-ÁREA DE TRABAJO

El Laboratorio de Microfabricación y MEMS (Sistemas Micro ElectroMecánicos) es parte del departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad Estatal de San Diego (San Diego State University-SDSU 5500 Campanile Drive, San Diego, CA 92182) en el sur de California, Estados Unidos de Norteamérica, bajo la supervisión del Dr. Samuel Kassegne, quien tiene un doctorado en Ingeniería Mecánica en el Instituto Politécnico de Virginia. El perfil del laboratorio es mecánico, se subdivide en tres áreas NeuroMEMS, Microfluidos y Solar MEMS. Las áreas de investigación incluyen MEMS, micro y nanofabricación, bionanoelectrónica, microfluídica/nanofluídica, tecnología fotovoltaica basada en polímeros y ciencias computacionales. El laboratorio tiene un fuerte enfoque en el desarrollo de la próxima generación de tecnología de micro y nanofotolitografía integrada para una variedad de áreas de aplicación. El equipo de trabajo en el laboratorio es muy diverso conformado por investigadores de diferentes licenciaturas tales como Ingenieros Mecánicos, Químicos y Eléctricos, así como Bioingenieros y Biomédicos.

Mi puesto en el Laboratorio en SDSU (San Diego State University) fue asistir con investigación a la Dra. Elisa Castagnola, bajo la supervisión del Dr. Kassegne. La Dra. Castagnola tiene un postdoctorado en Robótica, Neurociencias y Nanotecnologías en el Instituto Italiano de Tecnología. Con ella trabajé haciendo microfabricación y pruebas *in-vitro* para la detección de dopamina a través de pruebas electroquímicas. Cada dos semanas fabricaba nuevos dispositivos y diariamente se hacían pruebas de funcionamiento con el fin de poder realizar pruebas de detección. Las pruebas incluyen la colocación del dispositivo maty en solución salina y esperar a que se estabilizará para empezar la detección de dopamina. Me asignaron un grupo de estudiantes de maestría de una clase de diseño de MEMS (ME/EE 685) asignatura impartida por el Dr. Kassegne, y tenían que desarrollar dispositivos solares, neuronales y de microfluidos.

### 3.-PROBLEMAS A RESOLVER

El principal problema que se desea resolver es la fragilidad de los dispositivos neuronales SMPs debido a que, si se retira sin sus debidas precauciones, podría haber una ruptura en la punta de dicho dispositivo, de igual forma se podrían romper los electrodos con los cuales se detectan los neurotransmisores *in-vitro*, por lo que el Laboratorio de Microfabricación y MEMS está en la búsqueda de nuevos materiales resistentes y durables. La neuroprótesis de médula espinal debe contar con un desarrollo tal que no cree laceraciones en el tejido y sea flexible, duradera y estable. Otro problema que surgió durante el proceso de fabricación de los dispositivos maty, SMPs y neuroprótesis de la médula espinal, fue que como la línea de vacío en todo en el edificio es única y compartida para varios laboratorios, se bloqueó en varias ocasiones y desafortunadamente durante la etapa de exposición UV, hubo ocasiones en que el revelado no fue exitoso, obligando a dejar la oblea sumergida en el químico revelador por 24 horas y era un día nulo. Durante las pruebas de detección *in-vitro* los dispositivos Maty no se estabilizan, presentaban mucha interferencia (ruido) y no eran favorable para la detección de neurotransmisores ya que en los resultados no se podían percibir la curva de los mismos.



## **4.-OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)**

### **4.1.-GENERAL**

Desarrollar habilidades para el diseño, desarrollo y pruebas de dispositivos MEMS utilizando principios de ingeniería fundamental.

### **4.2.-ESPECÍFICOS**

1. Desarrollar habilidades en técnicas de microfabricación tales como fotolitografía y de superficie micromaquinado.
2. Saber cómo hacer el diseño para los MEMS utilizando CAD y luego impresionar en la oblea de silicio con estos dispositivos.
3. Desarrollar y ejercer pensamiento crítico en problemas de diseño de microingeniería, tales como fabricación, empaçado y pruebas.
4. Tener un entendimiento de la física microscale para uso en el diseño de aplicaciones del sistema MEMS.
5. Realizar pruebas de los dispositivos.

## 5.-JUSTIFICACIÓN

La enfermedad neurológica engloba a todas aquellas enfermedades que afectan al Sistema Nervioso Central (el cerebro y la médula espinal) y el Sistema Nervioso Periférico (músculos y nervios). Cientos de millones de personas en todo el mundo sufren trastornos neurológicos. Más de 6 millones de personas mueren cada año por accidentes cerebrovasculares y más del 80% de estas muertes se producen en países de ingresos bajos o medianos. Más de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia. Según los cálculos, 47.5 millones de personas en todo el mundo padecen demencia y se diagnostican 7.7 millones de casos nuevos cada año de la enfermedad de Alzheimer que es la causa más común de demencia y puede contribuir al 60% y 70% de los casos<sup>8</sup>. Las enfermedades mentales pueden afectar las emociones, los pensamientos y las conductas. Ante tal panorama mundial, el Laboratorio de Microfabricación y MEMS de la Universidad Estatal de San Diego, fabrica dispositivos implantables (neuroprótesis de la médula espinal, Maty y neuronal SMPs) que contribuyan a disminuir la pérdida de disminución neuronal. Con el fin de profundizar el campo de conocimiento de la neurociencia con respecto a dichas enfermedades, en el laboratorio se han desarrollado dispositivos capaces de detectar de manera precisa neurotransmisores *in-vitro*.

## **6.-MARCO TEÓRICO**

### **6.1.-ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

Los trastornos neurológicos son enfermedades del sistema nervioso central y periférico, es decir, del cerebro, la médula espinal, los nervios craneales y periféricos, las raíces nerviosas, el sistema nervioso autónomo, la placa neuromuscular y los músculos. Entre esos trastornos se cuentan la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades cerebrovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares, y otras cefalalgias, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, las infecciones neurológicas, los tumores cerebrales, las afecciones traumáticas del sistema nervioso tales como los traumatismos craneoencefálicos y los trastornos neurológicos causados por la desnutrición.

El sistema nervioso puede verse afectado por numerosas infecciones: bacterianas (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* y *Neisseria meningitides*), víricas, por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enterovirus, virus del Nilo Occidental y virus de Zika, fúngicas (por ejemplo, *Cryptococcus* y *Aspergillus*) paludismo y enfermedad de Chagas (por ejemplo, *Plasmodium* y *Trypanosoma cruzi*). Los síntomas neurológicos pueden deberse a la infección en sí misma o a la respuesta inmunitaria<sup>1</sup>.

#### **6.1.1.-EPILEPSIA**

El término epilepsia se refiere a una condición médica crónica, caracterizada por crisis convulsivas no provocadas y recurrentes. Es uno de los padecimientos neurológicos más comunes tanto en adultos como en niños. Es importante diferenciar la epilepsia de crisis convulsivas únicas, las cuales pueden suceder en cualquier individuo por razones diversas. Aproximadamente 70% de las personas que han sufrido una crisis son epilépticos. Dos o más crisis convulsivas no provocadas deben considerar el diagnóstico de epilepsia. El riesgo estimado de desarrollar epilepsia en vida es de 3.2%. El 10 % de la población cercana a los 80 años de edad, sufre al menos una crisis convulsiva. De hecho, los individuos mayores de 60 años tienen mayor riesgo de

desarrollar epilepsia, en muchos de los casos, secundaria a enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, en un porcentaje mayor a 30% no se llega al diagnóstico etiológico de la enfermedad. La proporción de presentación de epilepsia es mayor en los extremos de la vida, en el primer año de vida y alrededor de los 70 años de edad.

La Clasificación Internacional de las Epilepsias ha variado con el tiempo e incluye las formas clínicas y electroencefalografías. De manera breve se pueden observar los siguientes tipos:

1. Generalizada (la descarga eléctrica inicial se origina en las estructuras centroencefálicas), ausencia, atónicas, tónicas, tonicoclónicas, mioclónicas, espasmos infantiles. Las crisis generalizadas pueden ser idiopáticas o sintomáticas de un proceso adquirido.
2. Parciales (la descarga eléctrica inicial es focal o parcial, cortical o subcortical y puede o no generalizarse): simple (crisis sin alteraciones de la conciencia, acompañadas de síntomas motores o sensitivos) o complejas (con alteración de la conciencia, acompañadas de fenómenos conductuales, cognitivos o afectivos).
3. Formas mixtas. Es importante clasificar el tipo de epilepsia, porque de ello dependerá el tratamiento específico. La cirugía está indicada en casos de epilepsia refractaria al uso adecuado de antiepilépticos y tiene criterios específicos.

Finalmente se debe señalar que el tratamiento para la epilepsia es multidisciplinario, con grupos de apoyo para pacientes y familiares e idealmente con apoyo laboral y social.

### **6.1.2.-ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La enfermedad de Parkinson (EP) es la más representativa de las enfermedades caracterizadas por movimientos anormales o disquinesias. Afecta al 2% de la población general y por lo menos a 20% de las personas mayores de 65 años de edad en países desarrollados. Hasta en el 30% de estos pacientes hay datos de demencia. Por otro lado, aproximadamente el 30% de los pacientes con demencia tipo Alzheimer presentan

síntomas extrapiramidales como rigidez, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. La EP es una degeneración de células dopaminérgicas, de causa desconocida, posiblemente multifactorial, ligada al envejecimiento y a factores genéticos y ambientales. Constituye una entidad de frecuencia estimable en la población de edad avanzada, aunque las cifras de prevalencia varían considerablemente. Una de las dificultades es el error en el diagnóstico; en estudios post mortem se ha mostrado hasta un 10% de error en el diagnóstico clínico. La causa más frecuente de error diagnóstico es el temblor esencial.

La edad de inicio es por arriba de los 40 años de edad, por lo que la edad constituye un factor de riesgo. Los pacientes que presentan EP juvenil tienen otras características como la severidad de la enfermedad. No hay diferencias significativas en género y se ha señalado mayor prevalencia en Europa y Norteamérica respecto de África y Japón. En Latinoamérica no hay estudios de prevalencia concluyentes. En México representa una de las primeras causas de consulta neurológica (aproximadamente el 7° lugar). Los factores de riesgo señalados son el ámbito de vida rural, el consumo de agua de pozo, el contacto con herbicidas o pesticidas y algunos tóxicos industriales tales como magnesio, hierro, aluminio, cobre, pinturas y solventes<sup>5</sup>.

### **6.1.3.-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer o demencia de tipo Alzheimer forma parte del amplio espectro de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SCN). La primera referencia de esta enfermedad es de 1906 descrita por el neurólogo y psiquiatra alemán Alois Alzheimer. El Dr. Alzheimer notó cambios en los tejidos del cerebro de una mujer, relativamente joven, que había muerto de una rara enfermedad mental. Sus síntomas que eran la pérdida de la memoria, problemas del lenguaje y presencia de un comportamiento impredecible. Después de que la mujer falleció, el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente llamadas placas amiloides) y bultos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares). El cerebro tiene cambios normales asociados con el envejecimiento como son disminución del peso del cerebro, disminución del volumen cerebral y hasta la muerte neuronal. También se identifica una disminución de la señalización, de los niveles de neurotransmisores y alteraciones de los circuitos neuronales. Todos estos cambios

se encuentran dentro de un rango de normalidad y que no deben repercutir en el estado funcional del anciano. Se han hecho múltiples estudios en donde han intentado encontrar la causa de la enfermedad. Tal y como inicialmente lo describió el Dr. Alzheimer, existe una acumulación de proteína Tau (que da estructura a las neuronas) que forma los ovillos neurofibrilares, hay una acumulación de la proteína insoluble beta amiloidea, la cual forma las placas amiloides. Estos cambios condicionan que las células del cerebro sufren modificaciones en los axones, hay inflamación, déficit de neurotransmisores (el principal es la acetilcolina), cambios vasculares y, por lo tanto, hay pérdida neuronal. Todo esto reflejado en alteración de la memoria, deterioro cognitivo y cambios conductuales. La enfermedad de Alzheimer comparte características clínicas con otro tipo de demencias.

Por este motivo, no todas las personas que presentan alteraciones de la memoria se deben clasificar como enfermedad de Alzheimer. Existen criterios clínicos que incrementan la certeza diagnóstica. Clínicamente, la enfermedad se presenta en diferentes etapas de acuerdo a manifestaciones cognitivas, conductuales y la afección de las actividades de la vida diaria<sup>8</sup>.

## **6.2.-NEUROTRANSMISORES**

Neurotransmisor (o neuromediador): biomolécula que transmite información de una neurona (un tipo de célula del sistema nervioso) a otra neurona consecutiva, unidas mediante una sinapsis.

Hay muchos tipos diferentes de neurotransmisores. Puesto que la definición es más extensa, algunos neurotransmisores descubiertos recientemente se pueden considerar como "no tradicionales" o "no convencionales" (en relación con las definiciones más antiguas).

### **6.2.1.-NEUROTRANSMISORES CONVENCIONALES**

Los mensajeros químicos que actúan como neurotransmisores convencionales comparten ciertas características básicas. Se almacenan en vesículas sinápticas, se liberan cuando ingresan las moléculas de calcio en el axón terminal en respuesta a una potencial de acción y actúan uniéndose a receptores en la membrana de la célula postsináptica. Los neurotransmisores convencionales pueden dividirse principalmente en dos grupos: neurotransmisores de molécula pequeña y neuropéptidos.

### **6.2.2.-NEUROTRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA**

Los neurotransmisores de molécula pequeña son diversos tipos de moléculas orgánicas pequeñas. Tales como: los aminoácidos neurotransmisores glutamato, GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) y glicina. Todos los mencionados anteriormente son aminoácidos, aunque GABA no es un aminoácido que se encuentre en las proteínas. Las aminas biogénicas dopamina, norepinefrina, epinefrina, serotonina e histamina se forman a partir de aminoácidos precursores. Los neurotransmisores purinérgicos ATP y adenosina, son nucleótidos y nucleósidos. La acetilcolina, que no encaja en ninguna de las otras categorías estructurales, pero es un neurotransmisor clave en las uniones neuromusculares (donde se conectan los nervios a los músculos), así como en algunas otras sinapsis<sup>4</sup>.

La sinapsis es un tipo de unión intercelular especializada entre células del tejido del sistema nervioso. Pueden ser eléctricas, cuando los componentes estructurales de ambas células se hallan en contacto íntimo y a través de ellos se transmite un impulso eléctrico que modifica los componentes de dichas células. De otro modo, encontramos sinapsis químicas, aquellas cuyo punto de contacto no son las propias estructuras de las células, sino que la comunicación entre ellas se da a través de moléculas químicas. La dopamina tiene muchas funciones en el cerebro, incluyendo papeles importantes en el comportamiento, la actividad motora, la motivación y la recompensa (relación con adicciones). Además, desempeña un extraordinario papel en el aprendizaje y la memoria,

ya que, necesitamos un alto tono de dopamina para que el cerebro se mantenga activo y así mantener la atención y fijar conocimientos. El alto tono de dopamina también se relaciona con el “buen humor” e iniciativa. La interrupción de la secreción y la captación de este neurotransmisor es la causa de varios trastornos psiquiátricos y neurológicos, entre los que se incluyen la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y la adicción a las drogas<sup>3</sup>.

### **6.2.3.-DOPAMINA**

La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad, así como en la comunicación neuroendócrina. La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina y existen mecanismos que regulan de manera muy precisa su síntesis y liberación.<sup>2</sup> Los niveles de dopamina en el cerebro, especialmente en la corteza prefrontal, aumentan la capacidad de la memoria a corto plazo. Sin embargo, esto es un equilibrio y como los niveles aumenten o disminuyan a niveles anormales, la memoria empeorará<sup>3</sup>.

### **6.3.-FOTOLITOGRAFÍA**

La fotolitografía es un proceso de modelado que utiliza la luz para transferir un patrón de una máscara a una capa de polímero fotosensible. El modelado resultante puede grabarse en la superficie subyacente o usarse para definir el patrón de una capa depositada sobre la superficie de la máscara. Este es esencialmente un proceso bidimensional que puede repetirse varias veces para fabricar varias estructuras y dispositivos. Un uso clásico de estas técnicas es la fabricación de transistores en un sustrato de silicio tal como se practica en la industria de los semiconductores. El desarrollo ha dado como resultado la optimización de las condiciones de procesamiento, el equipo y los materiales para lograr características de menor tamaño y una mayor densidad de integración. En el esfuerzo por fabricar dispositivos más pequeños con características más pequeñas (de submicrón a nanómetro) también se han desarrollado



otros métodos de fabricación, como la fotolitografía por haz de electrones, la fotolitografía por haz de iones focalizado y la fotolitografía por nanoimpresión. Existen dos tipos de procesos usados el de fotolitografía negativa y positiva<sup>7</sup>.

### 6.3.1.-FOTOLITOGRAFÍA NEGATIVA

Cuando se expone la oblea a la luz UV, la parte expuesta (negativo) polimeriza el sustrato y es más difícil de disolver por el revelador. Por lo tanto, el diseño en la oblea permanece en la superficie y la solución reveladora elimina solo las áreas no expuestas. Las máscaras utilizadas para las fotoprotecciones negativas, contienen el "negativo" o inverso fotográfico del patrón a transferir. La imagen 1 muestra las diferencias de patrón generadas por la polimerización del sustrato. La imagen 2 muestra la máscara que se utiliza es de tono negativo, la mayoría de su área es oscura, impidiendo el paso de la luz UV dejando solo la parte del patrón transparente para ser impactada por tal luz.

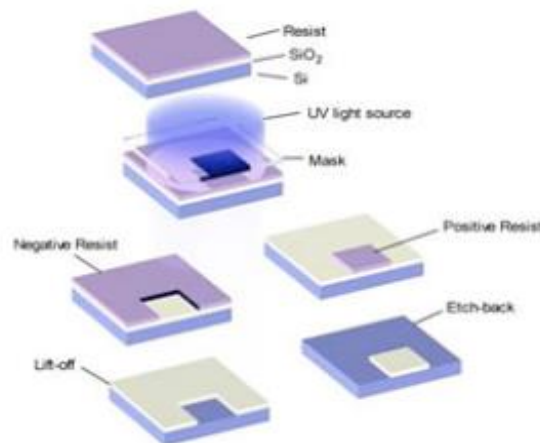


Imagen 1.-Comparación: fotoprotectoras de tonos positivos y negativos



Imagen 2.-Máscara de tono negativo

### 6.3.2.-LITOGRAFÍA POSITIVA

Durante la exposición a la luz UV cambia la estructura química del sustrato de modo que es soluble en el revelador. Luego, la solución reveladora lava la parte expuesta en la oblea, la parte no expuesta permanece en la misma, la imagen 3 muestra la máscara, contiene una copia exacta del patrón que debe permanecer en la oblea, dicha máscara es el inverso del tono negativo, la mayor parte de su área es transparente y solo el diseño es oscuro<sup>6</sup>.



Imagen 3.-Máscara de tono positivo

## **7.-MATERIALES UTILIZADOS PARA LA FABRICACIÓN DE MEMS**

### **7.1.-OBLEA (WAFER)**

A continuación se explica la aplicación del silicio y las características de este elemento óptimo para el uso en MEMS.

El silicio es el segundo elemento más común en la Tierra y es el séptimo elemento más común en todo el universo. Es el semiconductor más común y el más utilizado en el sector de la electrónica y la tecnología. Las obleas de silicio son un componente clave en los circuitos integrados. Los circuitos integrados son, en pocas palabras, un compuesto de varios componentes electrónicos que están dispuestos para realizar una función específica. El silicio es la principal plataforma para dispositivos semiconductores. Una oblea es una rebanada delgada de este material semiconductor, que sirve como sustrato para dispositivos microelectrónicos integrados en la oblea.

### **7.2.-EPOXI NEGATIVO SU8-10**

El SU8-10 es una fotoprotección epoxi de alto contraste diseñado para micromaquinado y otras aplicaciones microelectrónicas, donde se desea una imagen gruesa química y térmicamente estable. Las partes expuestas y posteriormente reticuladas de la película se vuelven insolubles para los reveladores líquidos. El SU8-10 tiene una transparencia óptica muy alta por encima de 360nm, lo que lo hace ideal para obtener imágenes cerca de paredes laterales verticales en películas muy gruesas. El SU8-10 es el más adecuado para aplicaciones permanentes donde se toma imágenes, se deja en un proceso de Pirólisis (fijación del sustrato en la oblea) y se polimeriza, dando como resultado los electrodos de carbón (GC) utilizados para los dispositivos Maty y neuroprótesis de la médula espinal.

### **7.3.-POLYIMIDE (HD4100)**

Es una de clase de resinas sintéticas poliméricas resistentes a altas temperaturas, desgaste y corrosión, y se utiliza especialmente para recubrimiento y protección de los dispositivos SMPs, Maty y neuroprótesis de la médula espinal.

### **7.4.-SMPs (SHAPE MEMORY POLYMER)**

Los polímeros con memoria de forma (SMPs) son materiales inteligentes poliméricos que tienen la capacidad de regresar de un estado deformado (forma temporal) a su forma original (permanente) inducida por un estímulo externo (disparador), como el cambio de temperatura.

### **7.5.-FUTURREX (NR9-3000P)**

Es un sustrato de tono negativo diseñado para la exposición con una longitud de onda de 365nm, es un ejemplo de fotolitografía positiva. El Futurrex (NR9-3000P) es ideal para el uso en dispositivos neuronales y neuroprótesis de la médula espinal ya que se utiliza una fina capa para el grosor del metal que se requiera y si se disuelve fácilmente en el revelador.

### **7.6.-REVELADOR SU8**

El revelador para SU8 es el acetato de éter monometil glicol de propileno. El tiempo de revelado es dependiente principalmente del espesor SU8-10. También se utiliza con el sustrato Polyimide y Duramide 7520, su función ayudar en la limpieza la superficie de la oblea durante el revelado.

### **7.7.-REVELADOR QZ**

El revelador para Polyimide y Duramide 7520 es Gamma butirrolactona y ácido acético éster butílico.

## **7.8.-REVELADOR RD6**

El revelador para el sustrato Futurrex es hidróxido de tetrametilamonio. El tiempo de revelado es menor a los 10 segundos dependiendo del grosor de la capa que se deposite.

## 8.-MÁQUINAS E INSTRUMENTACIÓN

Durante el proceso de fabricación de los dispositivos mencionados previamente, se utilizaron las mismas máquinas. En la imagen 4 se puede observar diferentes partes del Mask Aligner; esta máquina se utiliza para alinear la oblea y la máscara que se vaya a utilizar para después proceder a la exposición UV.

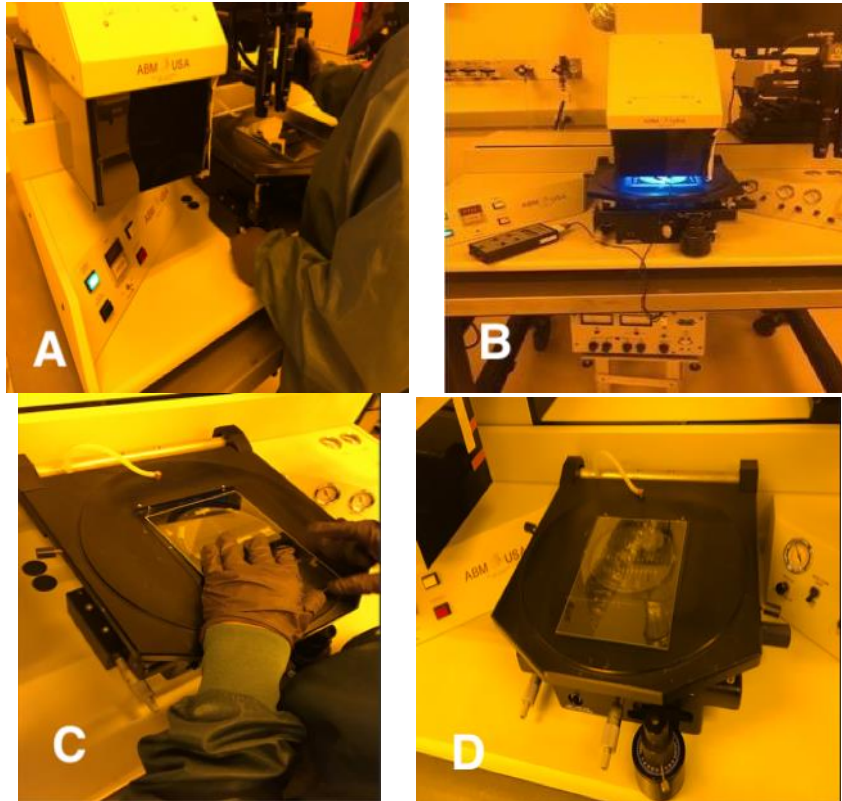


Imagen 4.- Máquina de exposición UV: (A) Alineación, (B) Chequeo de la intensidad, (C) Posicionamiento de la fotomáscara y (D) la fotomáscara en posición

El plasma etcher utiliza oxígeno, que limpia la superficie de la oblea y promueve los iones en la superficie para una mejor adhesión del sustrato que se depositará en el siguiente paso durante la fabricación como se observa en la imagen 5. Las máquinas de centrifugado (nueva y vieja spin coater) se utilizan en todos los procesos, ya sea para depositar algún sustrato o revelarlo.

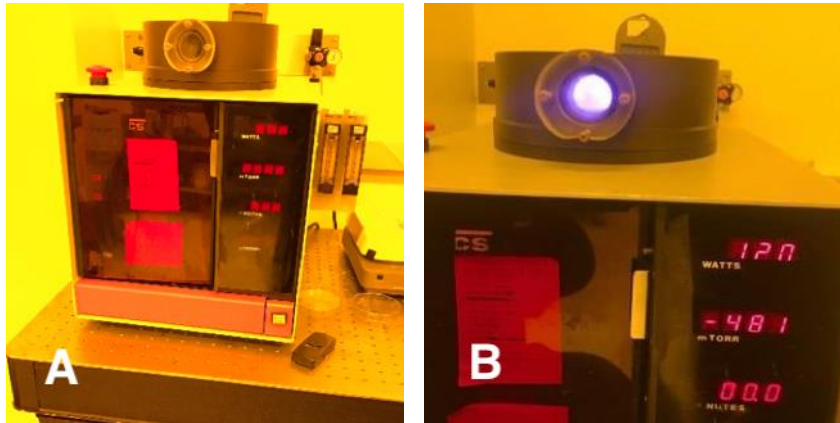


Imagen 5.-Plasma etcher. (A) En standby y (B) Encendida

En la imagen 6 se muestra la máquina nueva y en la imagen 7 se muestra la máquina vieja que solo se utiliza para SU8-10. Se coloca la oblea en un módulo que lo sujeta como se muestra en la imagen 8, y con ayuda de la línea de vacío. Evitará que se caiga mientras corre el programa.

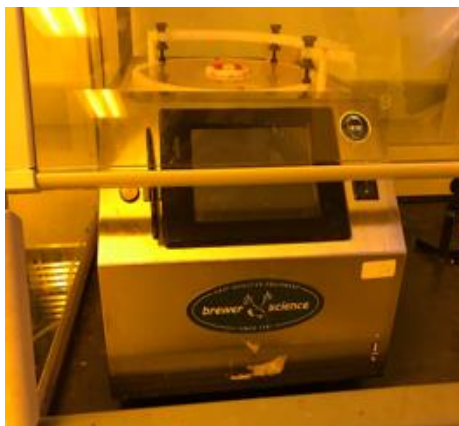


Imagen 6.-Máquina de centrifugado (nueva)

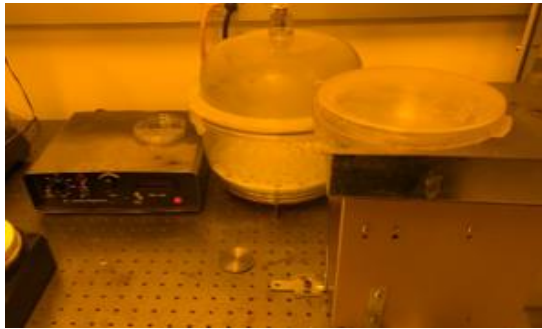


Imagen 7.-Máquina de centrifugado (antigua)



Imagen 8.-Media oblea con un sustrato

Después de cada capa que se realice, independiente del tipo de dispositivo. Se debe introducir en la máquina de Pirólisis, en la imagen 9 se muestra la máquina completa y en la imagen 10 se aprecia como se ve por dentro con las obleas. Esta máquina utiliza nitrógeno.



Imagen 9.-Máquina de Pirólisis durante un proceso



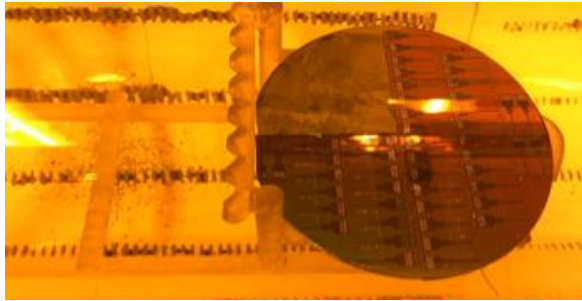


Imagen 10.-Oblea dentro de la máquina de Pirólisis

La máquina de deposición de metal Nordiko que se utilizó para los dispositivos se muestra en la imagen 11, en su interior se colocaron dos medias obleas con el sustrato Futurrex, se puede apreciar en la imagen 12 dos medias obleas después de la deposición de metal. En la imagen 13 se muestra una ventanilla para poder verificar cuando el metal se esté depositando.



Imagen 11.-Máquina de deposición de metal (Metal Deposition) Nordiko

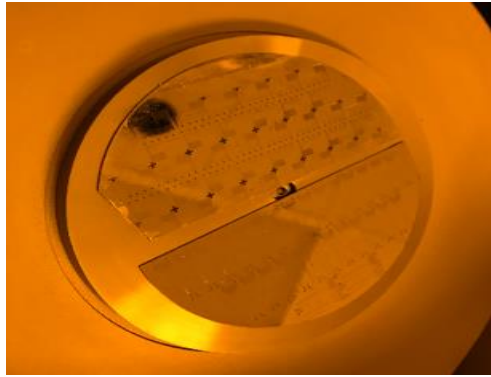


Imagen 12.-Obleas después de la deposición de metal

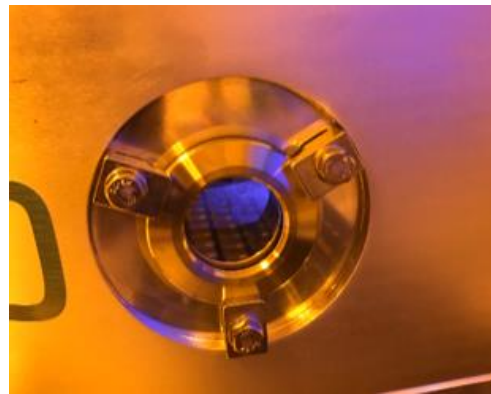


Imagen 13.-Ventanilla para ver el proceso

## 8.1.-MÁQUINA DE ENSAYO DE TRACCIÓN Y TORSIÓN

Para el ensayo de tracción y torsión se utilizó la máquina Instron, como se muestra en la imagen 14. Se colocó un dispositivo SMPs y el proceso en total duró 16 segundos. Esta máquina se encuentra en el laboratorio de Mecánica. El ensayo se realizó debido a que fue uno de los puntos en el proyecto establecidos por el Dr. Kassegne.

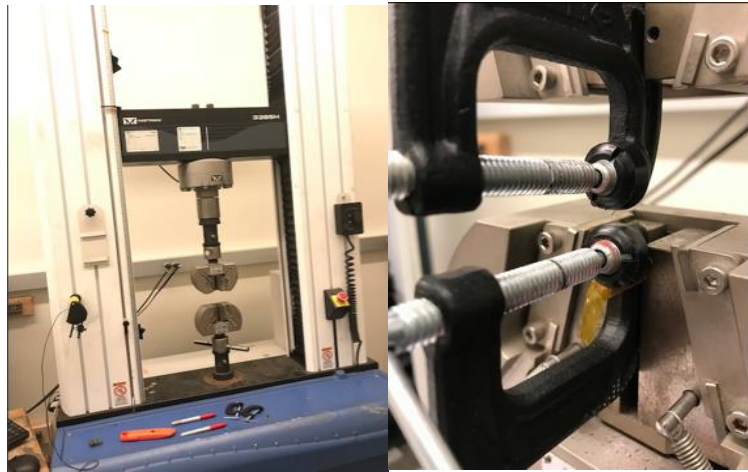


Imagen 14.-Pruebas mecánicas de los dispositivos

## **9.-FABRICACIÓN DE MEMS (DISPOSITIVOS MATY, SMPs Y NEUROPRÓTESIS DE MÉDULA ESPINAL)**

### **9.1.- PROCEDIMIENTOS**

#### **9.1.1 PLASMA ETCHING**

El Plasma etching es importante durante la fabricación de dispositivos semiconductores y otros dispositivos que requieran fotolitografía a microescala. El plasma etching genera una descarga luminiscente que producen varios tipos de especies químicas reactivas de gases moleculares relativamente inertes sobre la superficie de un semiconductor o dispositivo. Estas especies reactivas se mezclan químicamente con ciertos materiales sólidos para formar compuestos volátiles los cuales son retirados por el sistema de bombeo al vacío. Este proceso limpia la oblea de cualquier impureza en la superficie y promueve mayor adhesión del sustrato que se vaya a utilizar. De igual forma, ayuda a que los electrodos queden expuestos en caso de que no suceda con la etapa de revelado, de no quedar expuestos los electrodos el dispositivo no sirve.

A continuación, se describe en qué consiste cada capa para la realización de los dispositivos neuronales SMPs, Maty y neuroprótesis de médula espinal. Después de cada proceso utilizando diferentes químicos, se tiene que curar para que se pueda proseguir con la siguiente capa, de lo contrario podría ocurrir que se elimine esa capa y el dispositivo no cumpliría su propósito.

#### **9.1.2.-OLD SPIN COATER Y NEW SPIN COATER**

El old spin coater se utiliza únicamente para depositar el sustrato SU8-10 debido a que es muy viscoso y si se utiliza en el new spin coater podría tapan la línea de residuos y de igual manera la línea de vacío. Esta máquina se opera manualmente, se ingresa las revoluciones por minuto.

El new spin coater se utiliza para depositar los sustratos tales como Polymide, Futurrex y Duramide 7520. También en dicha máquina se utiliza para el revelado de

Polymide y Duramide 7520 seleccionando los programas preestablecidos, Spray Puddle 2 y 3. Esta máquina es automática.

### **9.1.3.-PIRÓLISIS**

La pirólisis es la descomposición química de materia orgánica y todo tipo de materiales, excepto metales y vidrios, causada por el calentamiento a altas temperaturas en ausencia de Oxígeno, utilizando Nitrógeno. Involucra cambios simultáneos de composición química y estado físico, los cuales son irreversibles. El Laboratorio de Microfabricación y MEMS, se caracteriza por fabricar los electrodos de carbón (GC). El proceso consiste en quemar el sustrato SU8-10 a 1000°C y se tiene como resultado los electrodos de carbón.

## **9.2.-METODOLOGÍA**

A continuación se explicará a detalle los pasos para realización de cada capa de los dispositivos SMPs, Maty y Neuroprotésis de la médula espinal. Estos pasos fueron igual para los tres lo único que cambio con los SMPs y la neuroprotésis de la médula espinal fue la última capa ya que en el SMPs su última capa fue el polímero de forma y en la neuroprótesis de la médula espinal se omitió la capa de Durimide 7520.

### **9.2.1.-SU8-10, PRIMERA CAPA (BASE)**

1. Limpieza de la oblea con Acetona/Alcohol isopropílico/ Agua desionizada
2. Horneado por deshidratación a 150°C por 3 min
3. Plasma etching por 90 seg a 120W
4. Old spin coater a 1200 rpm por 55 seg
5. Precocer en una parrilla a 65°C por 10 min y después a 95°C por 20 min, esto se hace para evitar que el sustrato se adhiera a la máscara.
6. Exposición a la luz UV con intensidad (E) de 400 mJ/cm<sup>2</sup>. Para el cálculo del tiempo de exposición se utiliza la siguiente fórmula:  $x/3 = t$ , donde x es la Energía/Intensidad de la lámpara UV y el resultado se divide entre 3 dando el

tiempo de exposición. La intensidad de la lámpara se mide con un medidor de intensidad previamente calibrado.

7. Postcocer en una parrilla a 65°C por 1 min y después a 95°C por 5 min, esto se hace para la polimerización del sustrato.
8. Se sumerge en revelador SU8, luego limpiar con alcohol isopropílico y agua desionizada
9. Pirólisis a 1000°C por 10 horas, se realiza para convertir el sustrato a electrodos de carbón (GC)

### **9.2.2-POLYIMIDE. SEGUNDA CAPA (BASE DE AISLAMIENTO)**

1. Limpieza de la oblea Acetona/Alcohol isopropílico/ Agua desionizada
2. Horneado por deshidratación a 150°C por 3 min
3. Plasma etching por 45 seg a 120W
4. New spin coater (HD4100\_6UM\_MARIA) a 3000 rpm
5. Precocer en una parrilla a 95°C por 3 min y después a 120°C por 3 min
6. Exposición a la luz UV con intensidad (E) de 400 mJ/cm<sup>2</sup>, para el cálculo del tiempo de exposición se utiliza la siguiente fórmula:  $x/3 = t$ , donde x es la Energía/Intensidad de la lámpara UV y el resultado se divide entre 3 dando el tiempo de exposición. La intensidad de la lámpara se mide con un medidor de intensidad previamente calibrado.
7. Esperar 5 min
8. Postcocer en una parrilla a 80°C por 1 min
9. Se revela en la máquina New spin coater, con el programa llamado Spray Puddle 2 utilizando los reveladores QZ y SU8. Dejar el revelador QZ 3 min y después iniciar el siguiente proceso:
  - A. Girar a 500 rpm por 4 seg
  - B. Se detiene por 15 seg, verter con jeringa revelador QZ sobre la oblea
  - C. Girar por 15 seg a 2000 rpm
  - D. Detener por 15 seg, verter con jeringa revelador QZ sobre la oblea
  - E. Girar por 15 seg a 2000 rpm
  - F. Detener por 9 seg, verter con jeringa revelador QZ + SU8 sobre la oblea

- G. Girar 500 rpm por 9 seg y verter por medio de goteo SU8
  - H. Por último, girar por 15 seg a 2000 rpm.
  - I. Luego verificar en el microscopio Hirox que se hayan revelado uniformemente los dispositivos, de lo contrario repetir el mismo proceso de A-I.
10. Curado por medio de Pirólisis por 4.5 horas a 350°C, se hace para fijar la capa realizada y no se arruine en el proceso de elaboración de las siguientes capas.

### **9.2.3.-FUTURREX, TERCERA CAPA (CAPA SACRIFICIAL)**

Limpieza de la oblea Acetona/Alcohol isopropílico/ Agua desionizada

1. Horneado por deshidratación a 150°C por 3 min
2. Plasma etching por 45 seg a 120W
3. New spin coater (Futurrex\_500\_45sec) a 500 rpm
4. Precocer en una parrilla a 150°C por 2 min
5. Exposición a la luz UV con intensidad (E) de 380 mJ/cm<sup>2</sup>, para el cálculo del tiempo de exposición se utiliza la siguiente fórmula:  $x/3 = t$ , donde x es la Energía/Intensidad de la lámpara UV y el resultado se divide entre 3 dando el tiempo de exposición. La intensidad de la lámpara se mide con un medidor de intensidad previamente calibrado.
6. Postcocer en una parrilla a 100°C por 2 min
7. Esperar 30 seg
8. Sumergir la oblea en el revelador RD6 exactamente 7 seg
9. Lavar inmediatamente con agua desionizada

### **9.2.4.-DEPOSICIÓN DE METAL, CUARTA CAPA (TI/PT)**

La deposición de metal en el área de MEMS, ayuda en la conductividad de cualquier dispositivo. Se utiliza un grosor no mayor a 25nm. Usualmente se utiliza Titanio y Platino debido a que tienen mejor receptividad para neurotransmisores. Los metales pueden ser depositados por galvanoplastia que es la aplicación tecnológica de la

deposición de metales mediante electricidad, también llamada electrodeposición, por evaporación y mediante procesos de pulverización. La pulverización es un proceso físico en el que se produce la vaporización de los átomos de un material sólido denominado "blanco" mediante el bombardeo de éste por iones energéticos, este proceso es muy utilizado en la formación de películas delgadas sobre materiales, técnicas de grabado y técnicas analíticas. Esta capa la realizó un estudiante de maestría.

#### **9.2.5-POLYIMIDE. QUINTA CAPA (AISLAMIENTO SUPERIOR)**

Es el mismo proceso que la capa dos, lo único que cambia es el tiempo de curado y la temperatura (del paso 10 (apartado 9.4.2) Pirólisis a 375°C por 6 horas).

#### **9.2.6.-DURAMIDE 7520, SEXTA CAPA (CAPA GRUESA)**

1. Limpieza de la oblea Acetona/Alcohol isopropílico/ Agua desionizada
2. Horneado por deshidratación a 150°C por 3 min
3. Plasma etching a 45 seg a 120W
4. New spin coater (Duramide 7520) 500 rpm
5. Precocido en una parrilla por 50°C por 6 min, luego en la misma parrilla incrementar la temperatura a 100°C por 11 min
6. Exposición a la luz UV con intensidad (E) de 600 mJ/cm<sup>2</sup>, para el cálculo del tiempo de exposición se utiliza la siguiente fórmula:  $x/5 = t$ , donde x es la Energía/Intensidad de la lámpara UV y el resultado se divide entre 3 dando el tiempo de exposición. La intensidad de la lámpara se mide con un medidor de intensidad previamente calibrado.
7. Esperar 20 min
8. Postcocer en una parrilla a 50°C por 25 min
9. Se revela en la máquina New spin coater, con el programa llamado Spray Puddle 3 utilizando los reveladores QZ y SU8. Dejar el revelador QZ 5 min y después iniciar el siguiente proceso:



- A. Girar a 500 rpm por 4 seg
  - B. Se detiene por 15 seg, verter con jeringa revelador QZ sobre la oblea
  - C. Girar por 15 seg a 2000 rpm
  - D. Detener por 15 seg, verter con jeringa revelador QZ sobre la oblea
  - E. Girar por 15 seg a 2000 rpm
  - F. Detener por 15 seg, verter con jeringa revelador QZ sobre la oblea
  - G. Girar por 15 seg a 2000 rpm
  - H. Detener por 9 seg, verter con jeringa revelador QZ + SU8 sobre la oblea
  - I. Girar 500 rpm por 9 seg y verter por medio de goteo SU8
  - J. Por último, girar por 15 seg a 2000 rpm.
  - K. Luego verificar en el microscopio Hirox que se hayan revelado uniformemente los dispositivos, de lo contrario repetir el mismo proceso de A-K.
10. Curar en la máquina de Pirólisis a 350°C por 6 horas, para fijar esta capa con el resto del dispositivo.

### **9.2.7.-ÁCIDO FLUORHÍDRICO (BHF)**

En el último paso para tener dispositivos individuales, se usa ácido fluorhídrico tamponado (Buffered Hydrofluoric Acid-BHF) para separar los dispositivos de la oblea. El proceso es el siguiente:

1. Se vierte BHF en un contenedor de plástico y se sumerge la oblea.
2. Se cubre el contenedor con una tapa de plástico y se etiqueta.
3. Después de 4 o 5 horas para el caso de los dispositivos Maty (el tiempo depende de la concentración de BHF). Luego se desprenden los dispositivos de la oblea. Se retiran con pinzas de plástico y se sumergen en un vasito de plástico con agua desionizada para eliminar cualquier residuo de BHF.

En todo momento, se utiliza la campana de extracción de plástico cuando se utiliza BHF como se muestra en la imagen 15, ya que el ácido corroe el metal.



Imagen 15.- Campana de extracción de plástico, utilizada para BHF para la liberación de los dispositivos de la oblea

## 10.-DOCUMENTACIÓN DE CADA PROCESO

A continuación, se muestra como se realizó cada proceso. Antes de cada capa, se debe limpiar la oblea en el siguiente orden, acetona, alcohol isopropílico y agua desionizada en la imagen 16 se muestra la manera en que se limpia la oblea.



Imagen 16.-Limpieza de la oblea con Acetona/Alcohol isopropílico/ Agua desionizada

En la imagen 17 se muestra el proceso de horneado o cocción de los dispositivos SMPs. Usando el sustrato SU8-10 como se muestra en la imagen 18, se debe utilizar la máquina (vieja) de centrifugado (spin coater) debido a que el sustrato es viscoso y puede tapar las líneas de desecho cuando se seca.

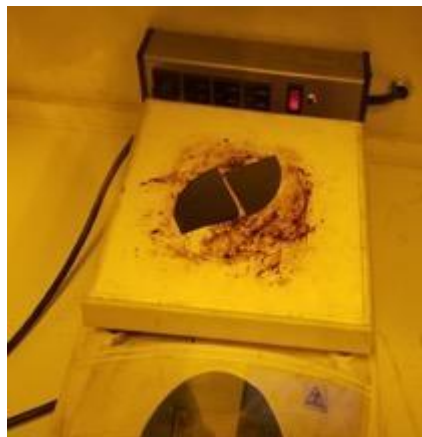


Imagen 17.-Horneado o cocción de SMP

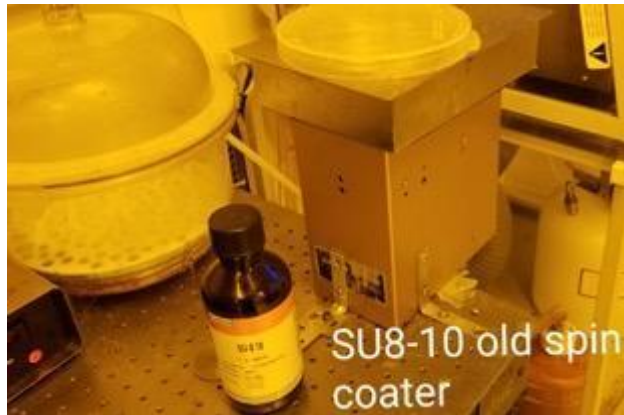


Imagen 18.-Horneado o cocción de SMP

Cuando se alinea la máscara con la oblea se utiliza la máquina que se muestra en la imagen 19, dicha máquina es utilizada únicamente para MEMS. En la Imagen 20 se observa el proceso de centrifugado en la nueva máquina (new spin coater) aplicando el sustrato Polymide, dicha máquina tiene programas preestablecidos y el usuario selecciona el que vaya a ocupar.



Imagen 19.-Máquina de alineamiento de máscara con la oblea y exposición UV



Imagen 20.-Proceso de centrifugado en la nueva máquina (new spin coater) aplicando el sustrato Polymide

La nueva máquina de centrifugado se usa de igual forma para hacer develado de los sustratos Polymide y Duramide como se muestra en la imagen 21 se utilizan los reveladores QZ y SU8-10. Dentro del tubo de cristal se observan unas obleas en la máquina de pirólisis como se observa en la imagen 22.



Imagen 21.-Develado de Polymide con los reveladores QZ y SU8



Imagen 22.-Tratamiento de Pirólisis

Bajo el microscopio Hirox se muestra en la Imagen 23 la abertura de un electrodo de carbón y con la capa de Polymide. En la imagen 24 se observa la capa de SU8-10 y la capa sacrificial Futurrex, visto desde diferentes áreas del dispositivo.

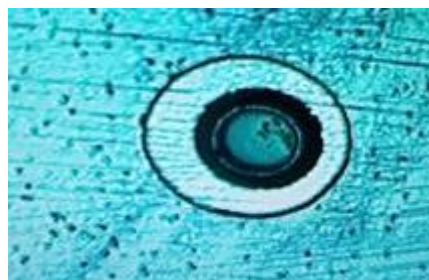


Imagen 23.-Abertura de GC y Polymide

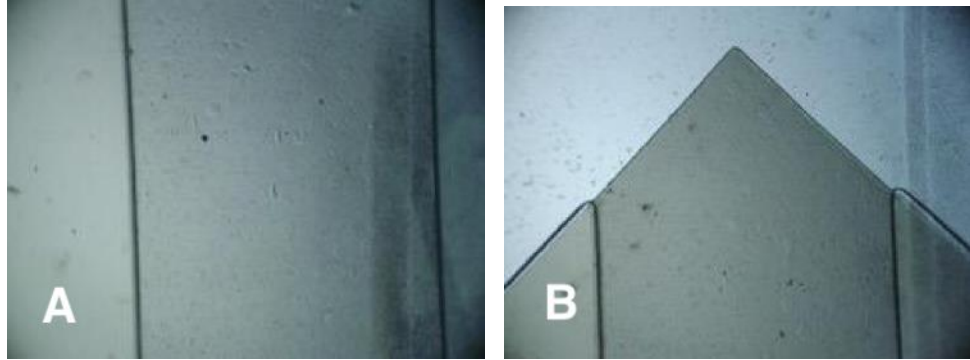


Imagen 24.- (A) Capa de SU8-10 y (B) capa sacrificial Futurrex

Uno de los últimos pasos de la fabricación de los dispositivos SMPs fue el tratamiento con luz ultravioleta como se muestra en la imagen 25, se utilizó una lámpara de luz ultravioleta.

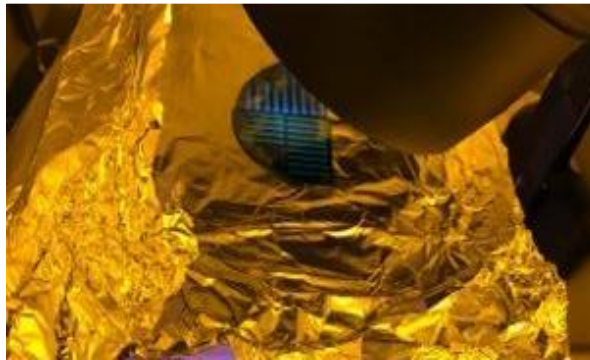


Imagen 25.-Tratamiento con luz ultravioleta

Después del tratamiento de luz UV, las obleas se introdujeron en la campana de extracción de mangas por un día, en la imagen 26 se observan las obleas antes de ser introducidas en la campana de extracción de mangas. La campana de extracción de mangas fue utilizada por 24 horas al vacío y con un ambiente de nitrógeno como se muestra en la imagen 27.

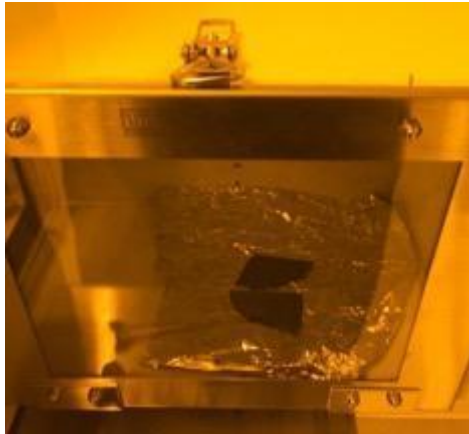


Imagen 26.-Obleas antes de ser introducidas en la campana de extracción de mangas



Imagen 27.-Campana de extracción de mangas



## 11.-PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DOPAMINA *IN-VITRO*

La detección simultánea de concentraciones de múltiples neurotransmisores *in-vitro* representa un objetivo desafiante de la neurociencia. Se han utilizado una variedad de técnicas electroquímicas para monitorear los niveles de los neurotransmisores. Entre estos, se utilizó el FSCV (FastScan Cyclic Voltammetry) Voltametría cíclica de escaneo rápido, asegurando una resolución temporal en sub-segundo escala, compatible con la medición de fluctuaciones de sustancias químicas en el cerebro. Los principales desafíos en la optimización de la detección conjunta de FSCV de los neurotransmisores múltiples son la selectividad de los picos de potencial de oxidación / reducción, que son usualmente similares para muchas especies químicas, y la presencia en ambientes fisiológicos de especies interferentes, como el ácido ascórbico (AA) y el ácido úrico (AU), que típicamente ocurren en concentración mucho más alta que los neurotransmisores (100–1000 veces). Además, las superficies de los electrodos pueden ensuciarse debido a los productos de oxidación reactivos y la adsorción de proteínas. Este ensuciamiento puede afectar en gran medida la respuesta de sensibilidad del electrodo. Las ventajas de utilizar los electrodos de carbono (glassy carbon) para la detección electroquímica de neurotransmisores electroactivos, es debido a su biocompatibilidad cinética de transferencia rápida de electrones, el comportamiento de la electroquímica capacitiva, y el potencial bajo de oxidación en el agua. Los electrodos de carbono han sido el material preferido para la detección *in-vivo* con FSCV durante los últimos 30 años. Sin embargo, a menudo carecen de sensibilidad, selectividad y resolución espacial y generalmente están limitados a una grabación de un solo sitio. En este trabajo se combinó el uso de carbón GC debido a la compatibilidad del material con los neurotransmisores, dicha técnica electroquímica FSCV ayuda a la optimización de la co-detección de múltiples neurotransmisores *in-vitro* en solución salina tamponada con fosfato (PBS-Phosphate-buffered saline) 0.01M.



## 11.1.-PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DOPAMINA

Al comienzo de cada prueba de detección, se limpia con acetona, alcohol isopropílico y agua desionizada el vaso de precipitado a utilizar, debido a que puede tener algún tipo de residuo que pueda interferir en la prueba. Para comenzar la detección, se agrega 90ml de agua desionizada y 10ml PBS (Phosphate-buffered saline) 1X en un vaso precipitado, el PBS se utiliza debido a que hace simula la composición fisiológica y tiene similitud a la solución salina administrada en los hospitales. PBS 1X es altamente concentrado y PBS 10X está diluido con agua desionizada. Se enciende el potenciómetro WaveNeuro, que es el hardware electrónico requerido para controlar una celda de tres electrodos y ejecutar la mayoría de los experimentos electroanalíticos. Este equipo es fundamental para los estudios electroquímicos modernos que utilizan sistemas de tres electrodos para investigaciones de mecanismos de reacción relacionados con la química redox y otros fenómenos químicos. Se abre el programa de LabView en la computadora, la compañía de Pine Research cuando se adquiere el WaveNeuro, viene con un programa especial para detección. Se hace un arreglo con el dispositivo, se inserta en una placa especial PCB y se conecta al canal (electrodo) que sea deseado utilizar. Dicho arreglo se coloca en la solución salina PBS que tiene un electrodo de referencia (Ag/AgCl) que es estable y tiene la característica de tener buen potencial de media celda. Una vez ya conectado todo, en la interfaz de Labview se da clic en el botón Waveforms on, y se desplegará una onda similar a la sinusoidal, si en el electrodo conectado aparece esta señal significa que ese electrodo es bueno para detección, si muestra un triángulo en la interfaz, entonces no sirve. Los voltajes utilizados en los dispositivos son de -0.4V a 1.4V en un Scan Rate de 400V/s con una frecuencia de 10Hz. Se procede en la misma interfaz de LabView, se despliega el ColorChart. Ya que los electrodos se hayan estabilizado y muestren valores con una amplitud pico a pico de 1.9nA a -1.7nA aproximadamente es posible comenzar la detección de neurotransmisores. Si llegase a cambiar este rango, no podrá ser visible la concentración del neurotransmisor que se quiere detectar. Una vez que el electrodo se encuentra estable, se prepara la dopamina en una probeta milimetrada previamente limpiada (Acetona/Alcohol Isopropílico/ Agua desionizada). Se añaden 100 ml de agua desionizada, la misma agua se extrae con una bureta de plástico y se introduce en un frasco de boca chica que contiene 0.0153g de

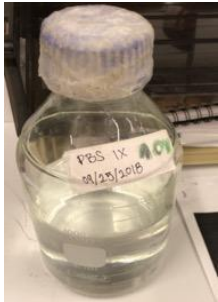
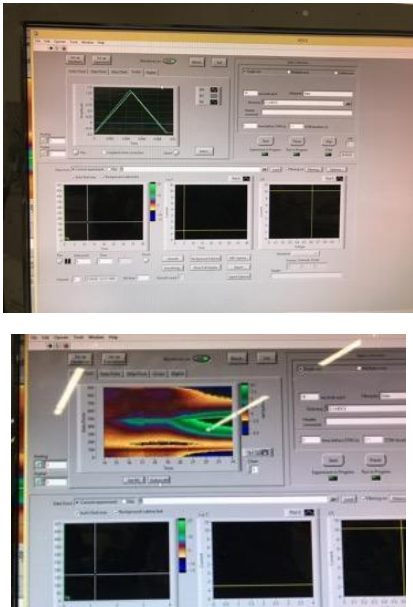

Dopamina, se mezcla con el agua y con la misma bureta se extrae del frasco para introducirlo en la probeta y se mezcla. Ya que el electrodo se encuentra estable en un lapso de 7 minutos se inyectará la dopamina, para esto se guarda el archivo del experimento en curso para luego analizar las gráficas y curvas. Se hace un análisis de manera continua, en la Tabla 1 se muestran las concentraciones, tiempos y molaridad. Se suministró la dopamina por medio de una pipeta al electrodo en el vaso precipitado.





**TABLA 1.-RELACIÓN DE TIEMPO Y CONCENTRACIONES DE DOPAMINA SUMINISTRADAS EN LAS PRUEBAS CON ELECTRODOS DE CARBONO**





Concentración (nM)	Tiempo (Segundos)	Volumen ( $\mu\text{L}$ )
10	10	0.5
30	60	1.5
90	120	4.5
200	180	10
400	300	20
800	360	40
1600	420	80

En los primeros 10 segundos se suministran  $0.5\mu\text{L}$  y después al minuto  $1.5\mu\text{L}$  y así sucesivamente hasta llegar a los 420 segundos. En la tabla 2, se menciona los materiales y equipos utilizados durante la prueba de detección del neurotransmisor Dopamina.

**TABLA 2.-MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS DURANTE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN**

Nombre	Imagen
<p>PBS (Phosphate-buffered saline) simula la composición fisiológica</p>	
<p>Programa de Labview usado para la detección de neurotransmisores</p>	
<p>Dopamina (dosificando la dopamina) Balanza analítica</p>	

<p>Pipeta 0.2-2<math>\mu</math>L Pipeta 2- 20<math>\mu</math>L Pipeta 20 -200<math>\mu</math>L</p>	
<p>Vaso precipitado (100ml)</p>	
<p>Bureta de plástico</p>	
<p>Probeta (100ml)</p>	
<p>Placa PCB (Test Board)</p>	

<p>Dispositivo (Glassy Carbon)</p>	
<p>WaveNeuro (Potenciostato) PineResearch</p>	
<p>Piseta individual con Acetona/Alcohol Isopropílico/Agua desionizada</p>	
<p>Electrodo de referencia(Ag/AgCl)</p>	

## **12.-DISPOSITIVOS MATY**

La fabricación de los dispositivos de película delgada utilizados para este estudio se describe en detalle, comenzando por extender la tecnología de microfabricación agregando una nueva capa de refuerzo al dispositivo maty para permitir la penetración del cerebro. Una capa más gruesa adicional de Polymide (Duramide 7520) (FujiFilm) se diseñó en la parte superior de la capa de aislamiento para reforzar la parte de penetración del dispositivo. Posteriormente, el dispositivo maty se separó de la oblea a través del grabado selectivo del dióxido de silicio con ácido fluorhídrico tamponado. La matriz de microelectrodos está formada por 4 sitios de detección de grabación con un área de  $1500\mu\text{m}^2$  y una distancia vertical entre electrodos de  $220\mu\text{m}$ .

### **12.1.-FABRICACIÓN**

Se realizó en el cuarto de fabricación del laboratorio de MEMS en San Diego State University. El laboratorio proporcionó las fotomáscaras a utilizar durante la fabricación, ya que era un diseño utilizado previamente por uno de los colaboradores. Se utilizaron cuatro fotomáscaras, tres de litografía negativa y una de litografía positiva. El dispositivo Maty está conformado por seis capas. Las cuales son las siguientes:

1. SU8-10
2. Polymide
3. Futurrex (Capa Sacrificial)
4. Deposición de Metal Titanio-Plata (se elimina el metal excedente con acetona)
5. Polymide
6. Duramide (Capa gruesa)

Después de la sexta capa se utilizó el ácido fluorhídrico tamponado (BHF) para la separación de los dispositivos de la oblea. Se vierte BHF en un contenedor de plástico y se sumerge la oblea, se tapa y se etiqueta. Después de 4 horas, se desprenden los dispositivos de la oblea. Se retiran con pinzas y se ponen en un vasito de plástico con agua desionizada para que se limpien de cualquier residuo de BHF.

## 12.2.-REALIZACIÓN DE LAS CAPAS

Para dispositivos neuronales, se utiliza como la primera capa el sustrato SU8-10 en este caso la base, para dicha capa se utiliza la máscara de fotolitografía negativa como se muestra en la imagen 28, después de realizar la primera capa, se somete al proceso de Pirólisis por 9 horas a 1000°C para convertir los electrodos SU8-10 a GC (electrodos de carbono) debido a que se quema el sustrato en ausencia de oxígeno.

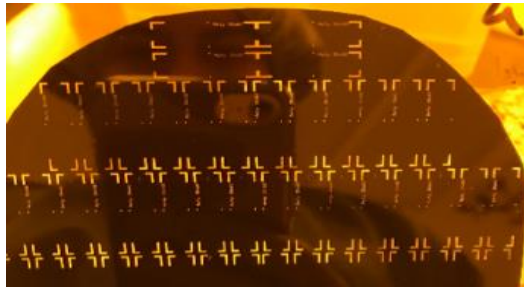


Imagen 28.-Primera Máscara SU8-10

La segunda capa se utiliza Polymide como base de aislamiento como se muestra en la imagen 29. La diferencia visible entre la primera máscara y la segunda, es que la primera tiene los electrodos y las marcas de alineación. La segunda tiene los electrodos también pero ya se da la forma del dispositivo. Esta capa se tiene que curar en la máquina de pirólisis por 4 horas a una temperatura de 300°C.

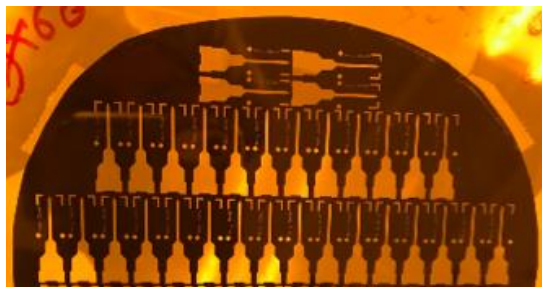


Imagen 29.-Segunda Máscara Polymide

La tercera capa es Futurrex, es diferente a las demás debido a que es fotolitografía positiva, la característica de dicha máscara como se muestra en la imagen 30 es que en las secciones oscuras se deposita el metal durante el proceso de deposición

de metal y la zona transparente es donde no debe haber metal; cuando se remueve con acetona, lo único que queda son las pistas de metal las cuales se conectan a los electrodos y los bump pads que es donde se necesita el Ti/Pt.

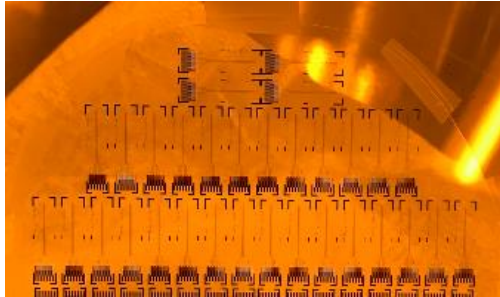


Imagen 30.-Tercera Máscara Futurrex (Máscara Positiva)

Luego se utiliza la cuarta máscara como se muestra en la imagen 31 y se utiliza el sustrato Polymide para cubrir el metal, que vendría siendo el aislamiento superior, esto para evitar algún corto circuito en el dispositivo. se utilizó esta misma máscara para la 2da capa de Polymide y la última capa de Duramide 7520. Se cura en la máquina de Pirólisis por 5 horas a una temperatura de 375°C. Para la última capa se utiliza la misma máscara debido a que el sustrato que se utilizó da la característica de rigidez al dispositivo para que se pueda introducir a la corteza cerebral sin algún problema.

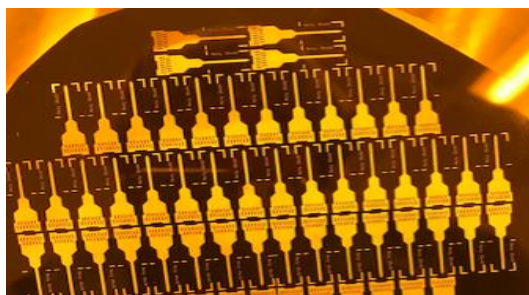


Imagen 31.- Cuarta Máscara, Duramide 7520



### 12.3.-LAS CAPAS BAJO EL MICROSCOPIO HIROX

La primera capa es SU8-10, que se puede apreciar en la imagen 32 son de forma ovalada y tienen un color grisáceo. Después de haber sido introducido la oblea en la máquina de Pirólisis, se corre un programa en la máquina que es por 10 horas a 1000°C, cuando está a 1000°C el sustrato SU8-10 se convierte en carbón como se puede observar en la imagen 33. Esto ocurre debido a que se quema el sustrato en ausencia de oxígeno, en nuestro caso se usa nitrógeno.

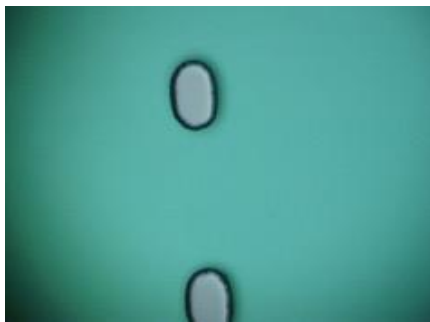


Imagen 32.-Electrodos SU8-10 antes de Pirólisis

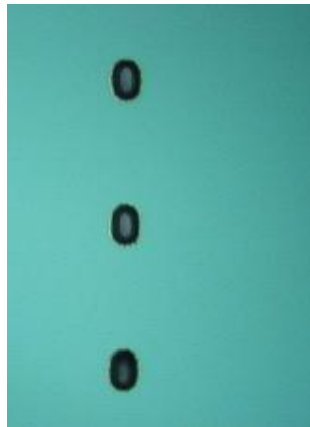


Imagen 33.- Electroodos de Carbono (GC) visto en el microscopio Hirox

En la imagen 34 se muestra la segunda capa que es Polymide, que definirá la forma del dispositivo. Es la base de aislamiento de los electrodos. La tercera capa, es una capa de litografía positiva, que va antes de la deposición de metal y es necesaria

para una mejor adhesión del metal a la oblea. En la imagen 35 se muestran los electrodos y bump pads antes de la deposición de metal.



Imagen 34.-Electrodos Polymide bajo el microscopio Hirox

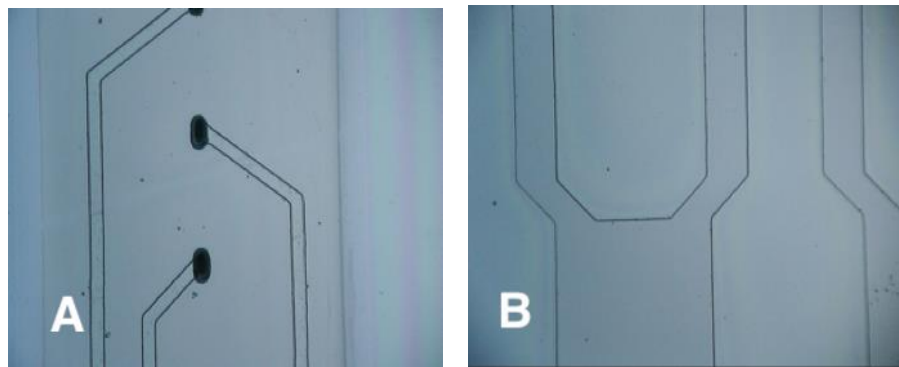


Imagen 35.-Futurrex, tercera capa. (A) Electrodos y (B) Bump pads

El metal utilizado fue Titanio y Platino, como se muestra en la imagen 36 las líneas y los electrodos tienen platino, la primera capa de metal es el titanio y luego el platino. En la imagen 37 se muestra los bump pads con la capa de metal. Una vez que se realizó la deposición de metal, se procede a la siguiente capa, que es Polymide que cubrirá el Ti/Pt.

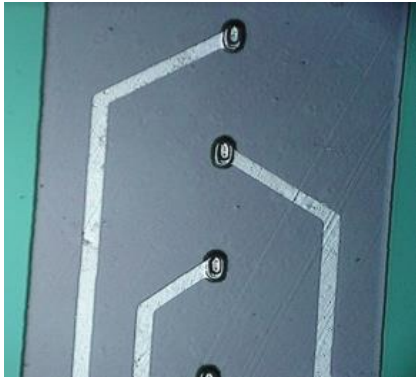


Imagen 36.-Electrodos con metal (Ti/Pt)



Imagen 37.-Bump Pads con metal (Ti/Pt)

En la imagen 38 se muestran las diferentes partes del dispositivo donde se realizó la segunda capa de Polymide. La última capa es Duramide 7520 y como se muestra en la imagen 39 es la capa que sellará las capas previas.

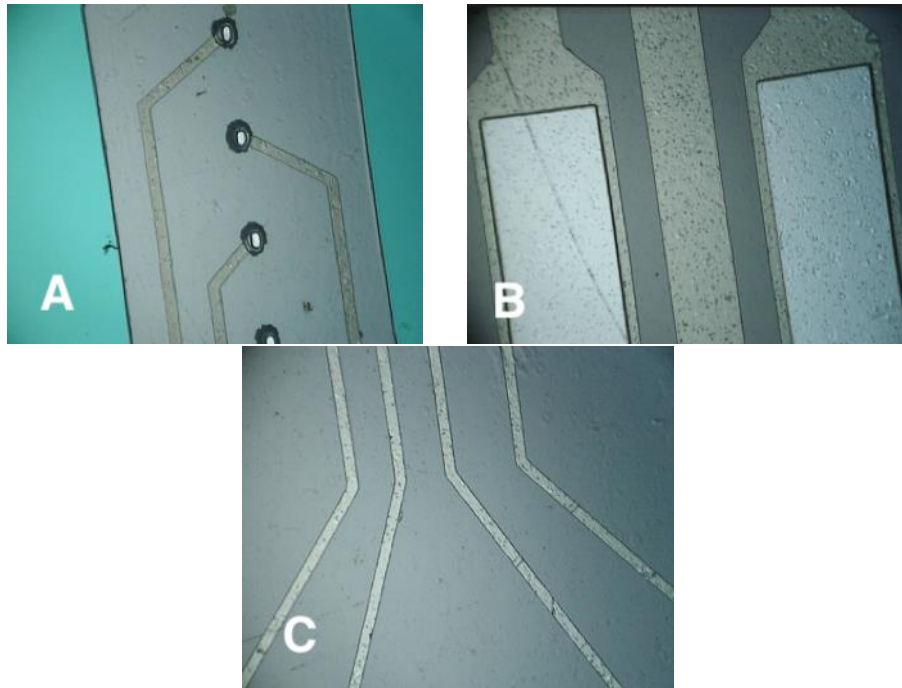


Imagen 38.-Segunda capa de Polymide. (A) Electroodos, (B) Bump pads y (C) Vías

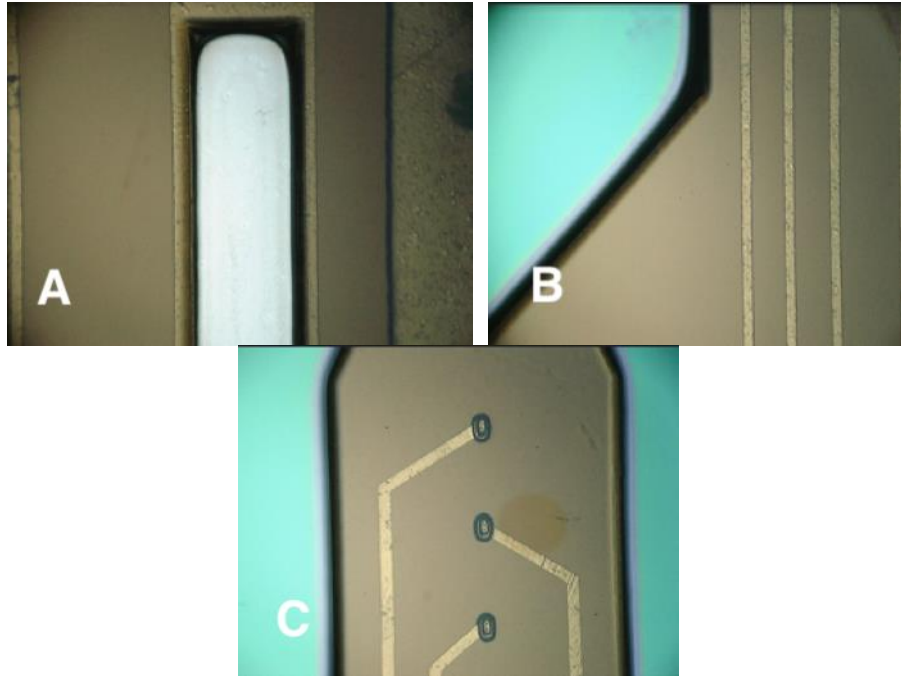


Imagen 39.-Última capa, Duramide, (A) Bump pads, (B) las vías y (C) electrodos

En la imagen 40 se aprecia la oblea con todos los dispositivos antes de ser introducidos al BHF para separarlos de la oblea.



Imagen 40.-Oblea con las seis capas, antes del proceso de liberación con BHF

## **13.-DISPOSITIVOS NEURONAL SMPs**

El Proyecto de los dispositivos neuronales SMPs se realizó en equipo para una asignatura a nivel Maestría en la Universidad Estatal de San Diego (SDSU). El propósito principal fue reducir el daño ocasionado en el cerebro por los dispositivos actuales. Se utilizó la electroquímica para la detección de neurotransmisores, así como también solucionar el problema que surge del coeficiente de expansión térmica mediante la aplicación del polímero de memoria de forma (SMPs). El dispositivo neuronal, se espera que permita la rigidez durante la inserción y la flexibilidad cuando se inserte, para compensar los muy diferentes coeficientes de expansión termodinámica de los dos polímeros.

### **13.1.-DISEÑO DE LOS DISPOSITIVOS NEURONAL SMPS**

El polímero SMP se establece como la capa superior. El diseño utiliza tiras en las capas de Polymide. Capas en orden ascendente:

1. SU8-10 (Glassy carbon después de pasar por el proceso de pirólisis)
2. Base Polymide bump pads
3. Flancos de Polymide
4. Capa sacrificial de (SU8-10 y Futurrex)

El diseño de las máscaras, fue hecho por uno de los integrantes del equipo. Se dividió el trabajo, uno de los integrantes se encargó del diseño en el programa Coventorware. La fabricación de los dispositivos neuronales SMP se realizó con la ayuda de la Dra. Castagnola. El programa utilizado es un software de diseño y simulación que tiene la precisión, la capacidad y la velocidad para abordar los diseños de MEMS del mundo real.

El diseño del dispositivo SMPs se muestra en la imagen 41 y en la imagen 42 se aprecian las diferentes capas del dispositivo que se listan a continuación:

1. Máscara para la capa SU8-10 (rojo)
2. Máscara para la primera capa Polymide (azul)
3. Máscara para la Deposición de metal (verde)
4. Máscara para la capa sacrificial Futurrex (amarillo)
5. Máscara para la segunda capa en la aplicación de Polymide (cyan)

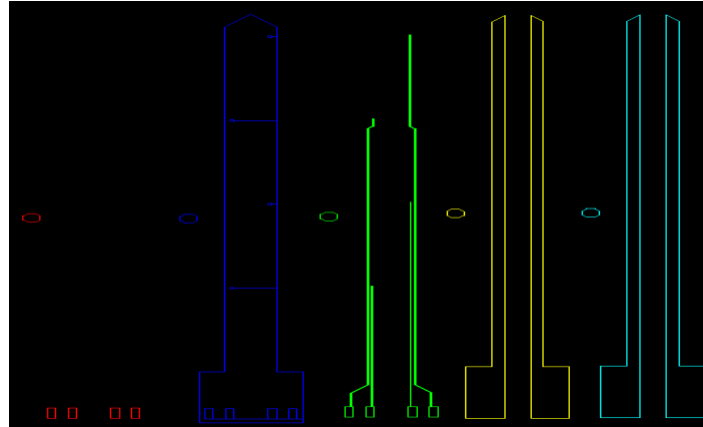


Imagen 41.-Máscaras con diferentes capas

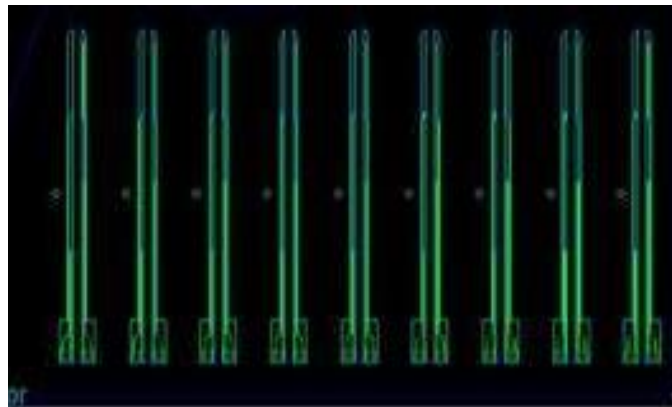


Imagen 42.-Capas superpuestas

La máscara impresa se muestra en la imagen 43 en el material acetato.

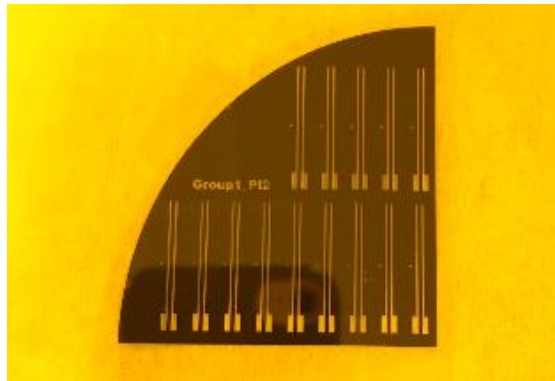


Imagen 43.-Máscara impresa

## 13.2.-FABRICACIÓN

Se realizó en el cuarto de fabricación (Cleanroom) del mismo laboratorio. A continuación, se lista lo que se requirió para la fabricación, de igual forma los materiales utilizados.

1. Máscaras para las capas de los dispositivos - Coventorware.
2. 5 máscaras y 6 capas.
3. La última capa es SMPs - sin máscara.
4. Materiales utilizados - SMPs, Polymide, SU8-10, Titanio y Platino

## 13.3.-REALIZACIÓN DE LAS CAPAS

### 13.3.1.-ELECTRODOS DE CARBONO

La primera capa fue hecha de GC debido a sus excelentes propiedades conductoras para nuestros electrodos.

### **13.3.2.-FABRICACIÓN DE CAPAS DE POLYMIDE**

El motivo de la capa de Polymide fue doble, primero para crear aislantes para los electrodos y segundo para estructurar nuestros dispositivos. Los dos flancos de Polymide estaban diseñados a corregir la flexión debido a la expansión térmica en el cerebro.

### **13.3.3.-CAPA SACRIFICIAL (FUTURREX)**

La capa sacrificial, es aquella capa que es fácil de remover, casi siempre es con acetona. Se realizó con dos métodos diferentes, uno con SU8-10 y el otro Futurrex. Esto creó nuestro canal para la aplicación de nuestro SMPs.

### **13.3.4.-FABRICACIÓN DE SMPs**

El SMPs se mezcló y luego se giró sobre la oblea. Se le dio un tratamiento previo con luz ultravioleta. Se colocaron los dispositivos en la campana de extracción de mangas durante 15 horas en una hornilla caliente a 120°C, pero no se cubrió homogéneamente toda la oblea, ya que no se sabe qué área cubrirá el SMPs. Se utilizaron dos grosores de SMPs de 30µm y 50µm para conocer la resistencia mecánica del material. Se utilizó Ácido fluorhídrico tamponado (BHF) para la separación de los dispositivos de la oblea, se vierte BHF en un contenedor de plástico y se sumerge la oblea, se tapa y se etiqueta. Después de 7 horas, se separan de la oblea. Se retiran con pinzas y se ponen en un vasito de plástico con agua desionizada para que se limpien de cualquier residuo de BHF.

### **13.3.5.-PIRÓLISIS**

Se pone la oblea con SU8-10 por 9 horas a 1000°C en la máquina de Pirólisis y la capa de Polymide se cura por 3 horas a 300°C.



## 14.-NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL

Como parte del proyecto final, se realizó la fabricación de la neuroprótesis de la médula espinal; este dispositivo fue para una asignatura a nivel Maestría de la Universidad Estatal de San Diego (SDSU). Para la obtención de la señal neuronal se diseñó una posición de electrodo estabilizada, las soluciones de mejora apuntan a evitar que el electrodo penetrante se doble lo más posible hacia atrás. Las soluciones de diseño fueron las siguientes: Diseño de puentes y estilo origami que se explican a continuación:

### 14.1.-DISEÑO

El diseño se realizó en el programa CoventorWare. Se muestra en la imagen 44 la máscara de la neuroprótesis de la médula espinal completa. En la imagen 45 se muestra la máscara con las características de la última capa. La capa sacrificial se puede apreciar en la imagen 46.

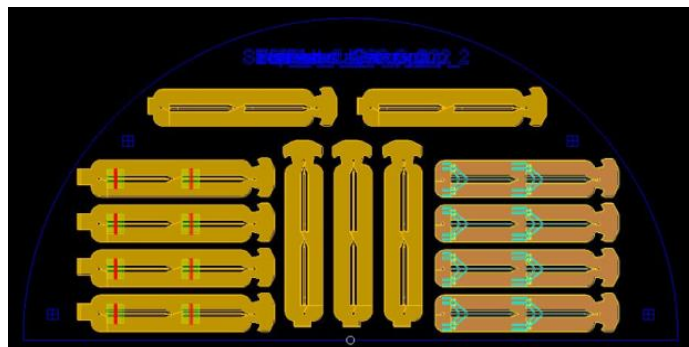


Imagen 44.-Máscara en CoventorWare

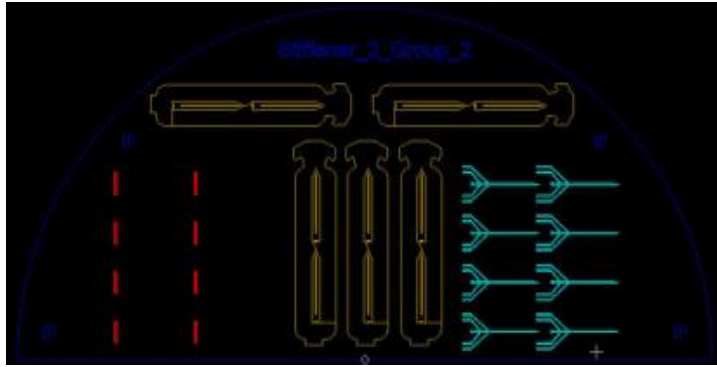


Imagen 45.-Máscara de la última capa

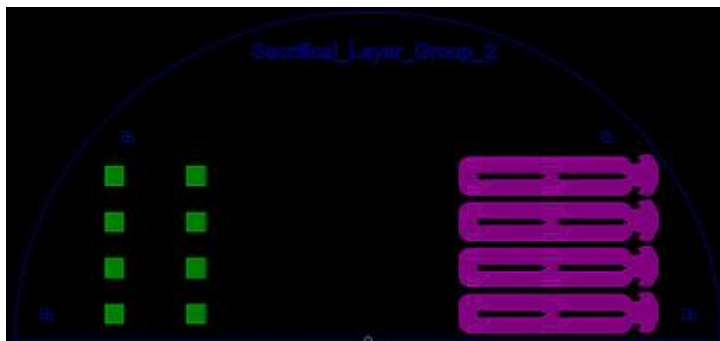


Imagen 46.-Máscara de la capa sacrificial

## 14.2.-FABRICACIÓN

### Capas

1. Electrodo: SU8-10, en la imagen 47 se muestra la oblea con la forma de la neuroprótesis de la médula espinal. El sustrato SU8-10 se centrifuga para lograr un espesor inicial de  $15\mu\text{m}$ . Después del proceso de Pirólisis, se contrae para formar un Glassy Carbon de  $5\mu\text{m}$  de espesor.
2. Base de aislamiento: Polyimide-HD 4100. Espesor de  $20\mu\text{m}$  Para hacerlo mecánicamente más rígido.
3. Deposición de metal, capa sacrificial y Futurrex: Espesor de  $1.5\mu\text{m}$ , se crean las entradas para la deposición de metal. Metales usados platino y titanio. El titanio se usó para la mejor adhesión del platino. El platino fue el último metal usado al final.

4. Capa de aislamiento superior: Polymide-HD 4100. Espesor de 15 $\mu$ m.
5. Capa endurecedora: Duramide 7520.

Por último, en la imagen 48 se muestran las capas en orden ascendente, comenzando con Polymide 1 que es la primera capa hasta la última.



Imagen 47.-Oblea con la primera capa (electrodos glassy carbon)

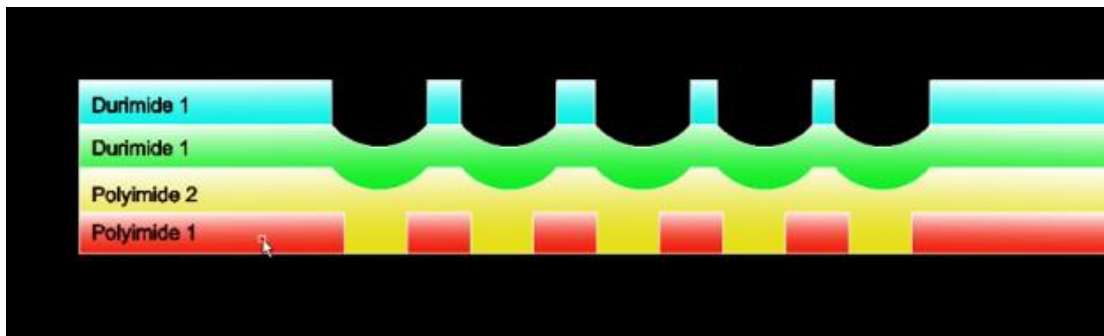


Imagen 48.-Capas de la neuroprótesis de la médula espinal

## 15.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 15.1.-DETECCIÓN DE DOPAMINA *IN-VITRO* UTILIZANDO EL DISPOSITIVO MATY

Los microelectrodos de carbono han mostrado mayor sensibilidad y menor cantidad de ruido con respecto a la detección de neurotransmisores. Se utilizó GC microelectrodos para optimizar un escaneo único y múltiple. La forma de onda del m-FSCV fue capaz de co-detectar DA in vitro en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con una concentración de 0.01M. Los microelectrodos GC detectan 10nM como el límite de detección más bajo para dopamina. En todos los casos, se midió un rango lineal de concentración de neurotransmisores de 10nM a 1 $\mu$ M. Finalmente, los microelectrodos GC (glassy carbon) detectan simultáneamente el pico de reducción y oxidación de baja concentración (10nM-1.6 $\mu$ M) de dopamina en la solución PBS. Además, m-FSCV ayuda en la evaluación del mecanismo de absorción/desorción de la detección de neurotransmisores.

La imagen 49 muestra la interfaz del programa y probeta con Dopamina.



Imagen 49.- Detección de Dopamina

Las pruebas se realizaron en el potenciostato WaveNeuro de Pine Research y visualizado en un layout de LabView específico para el tipo de trabajo. Se puso individualmente cada dispositivo en solución PBS, en una placa PCB conectado al potenciostato, con un electrodo de referencia (Ag/AgCl). Se trabajó con un rango de

escaneo de 400 V/s. Se verificó cada uno de los dispositivos fabricados. En la imagen 50 se muestra la curva de un electrodo funcional y la segunda imagen se muestra de un electrodo que no funciona. En total se fabricaron 25 dispositivos, de los cuales solo 18 funcionaron y el resto se desecharon. Cuando se realizó la detección se utilizó una amplitud muy baja para ver con claridad el momento aproximado de detección, como se aprecia en la imagen 51. El color chart es donde se aprecia la oxido-reducción de los neurotransmisores que en nuestro caso es dopamina. Los valores utilizados para los checar los dispositivos se aprecian en la imagen 52. De igual manera en la imagen 53 se muestran los dispositivos de forma individual y listos para ser utilizados.

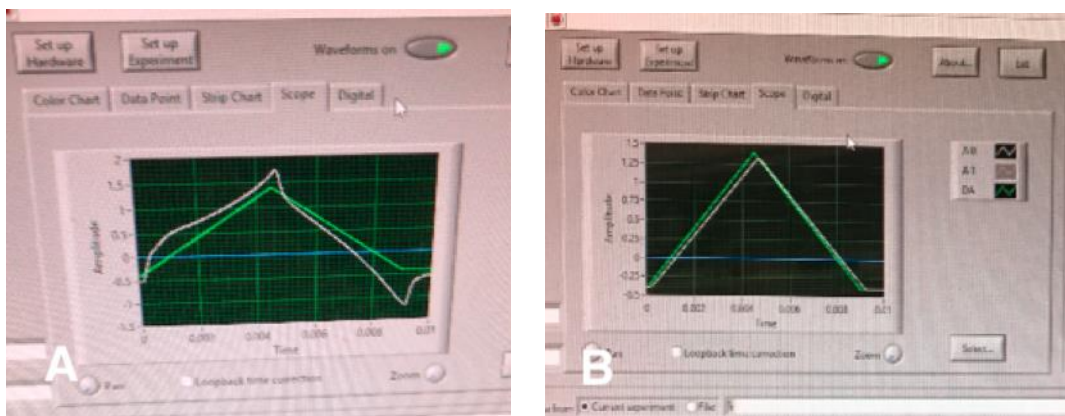


Imagen 50.- (A)Curva u onda de un electrodo funcional y (B) electrodo que no funciona

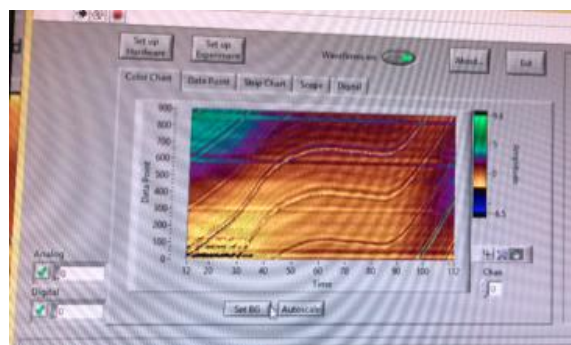


Imagen 51.-Un electrodo estable visto en un ColorChart

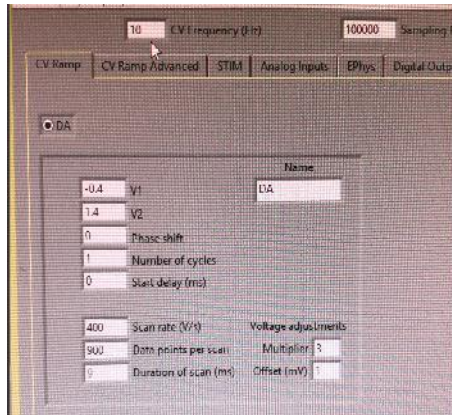


Imagen 52.-Valores normales utilizados para la checar los dispositivos



Imagen 53.-Dispositivos Maty

Este tipo de dispositivo ha resultado ser más estable para detección, como se muestra en la imagen 54, y de igual forma para inserción en la corteza cerebral. Se insertó en agar similar a la composición de la masa gelatinosa del cerebro como se aprecia en la imagen 55. Se introdujo en el agar sin complicaciones y sin aplicar mucha fuerza.



Imagen 54.- Dispositivo Maty



Imagen 55.-Dispositivo Maty en Agar

## 15.2.-DISPOSITIVO NEURONAL SMPs

Los dispositivos SMPs se liberaron uniformemente como se observa en la imagen 56. Estos se liberaron de la oblea y se cortaron individualmente con un bisturí. Por otra parte, en la imagen 57 se observa la solución PBS a 37°C donde fueron sumergidos para verificar las características del polímero.

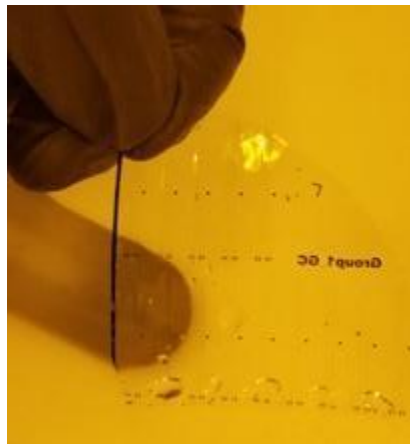


Imagen 56.-Dispositivos liberados de la oblea



Imagen 57.-Solución PBS a 37°C

La solución PBS se calentó para hacer el experimento de los dispositivos a temperatura corporal. En la imagen 58 se puede apreciar la comparación de rigidez antes y después de la inmersión en la solución de PBS a 37°C. Bajo el microscopio se observó la separación de Polymide y SMPs como se muestra en la Imagen 59.



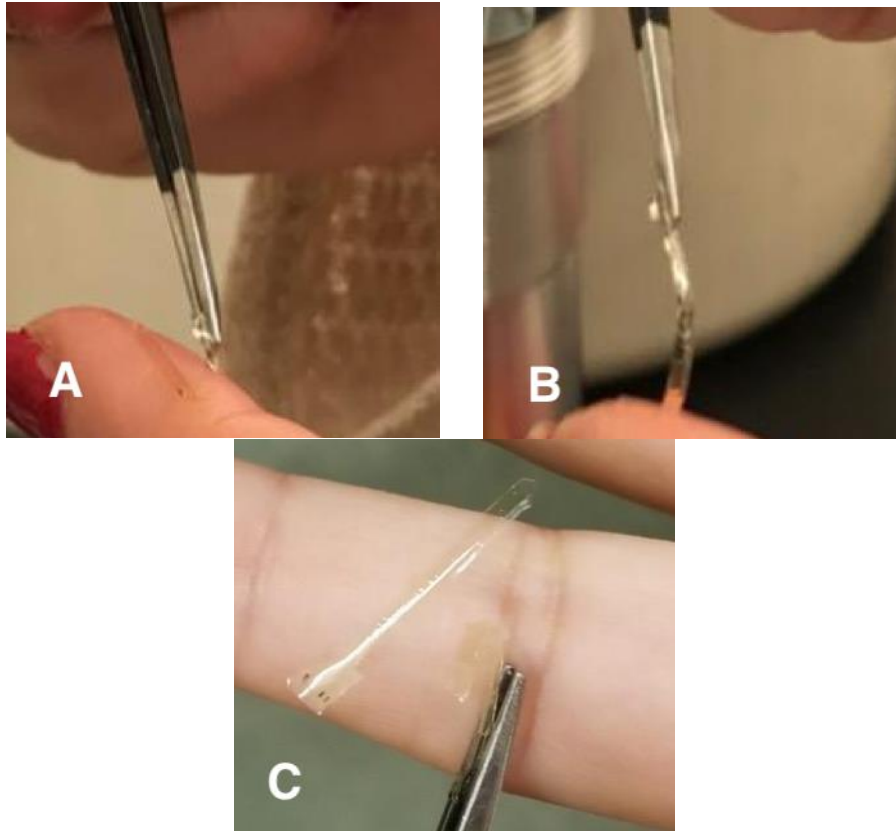


Imagen 58.- (A) Comparación de rigidez antes y (B) después de la inmersión en la solución de PBS a 37°C (respectivamente). (C) Comparación de ambos dispositivos el antes y después



Imagen 59.-Separación de Polymide y SMPs

El proceso de separación de la oblea y los dispositivos es por medio del uso del ácido fluorhídrico, se sumerge la oblea en un contenedor de plástico como se muestra en la Imagen 60. Como se mencionó con anterioridad, se eliminó la capa sacrificial con ayuda de acetona, sumergiendo la oblea en dicho químico por 10 minutos, como se observa en la imagen 61.



Imagen 60.-Proceso de separación de la oblea y los dispositivos por medio de BHF



Imagen 61.-Eliminación de la capa sacrificial con ayuda de acetona

A partir de un análisis cualitativo de los dispositivos, se observó que tienen una fuerte adhesión al no deslaminarse con la prueba de cinta adhesiva como se muestra en la imagen 62. Algunas diferencias fueron que el dispositivo con SMPs Futurrex X de grosor de  $30\mu\text{m}$  era mucho más flexible a la temperatura ambiente de lo esperado. La separación de la oblea ocurrió, sin embargo, no hubo suficiente espacio para cortar y separar los dispositivos, así como eliminar el exceso de SMPs. Hubo un notable pliegue

del material que puede indicar cómo los flancos de Polymide modificaron la naturaleza del dispositivo haciéndolos más rígido. Probando los dispositivos en PBS a 37°C simulando la temperatura corporal, se observó que se volvieron muy flexibles. Las pruebas mecánicas demostraron que no había mucha diferencia entre la resistencia mecánica de cualquiera de los dispositivos. Ambos grosores utilizados tuvieron una resistencia mecánica aceptable para los dispositivos cerebrales. En las pruebas de tracción como se aprecia en la imagen 63, se aplicó cinta en los extremos del dispositivo para aumentar el área de contacto entre el dispositivo y las abrazaderas C que lo sujetan, los dispositivos SMPs con grosor de 50 $\mu$ m (imagen 64) en la gráfica se muestra el punto de ruptura, el cual dio como resultado de 53.2MPa en el punto más delgado del dispositivo. Los dispositivos SMPs con grosor de 30 $\mu$ m tuvieron el punto de ruptura en 45.8MPa (imagen 65) la gráfica muestra el punto de ruptura.

La sensibilidad no era lo suficientemente alta para obtener registros claros para ambos grosores.



Imagen 62.-Prueba de la cinta adhesiva



Imagen 63.-Prueba de ensayo de tracción



Imagen 64.-Dispositivos SMPs 50 $\mu$ m. Carga Vs Tiempo

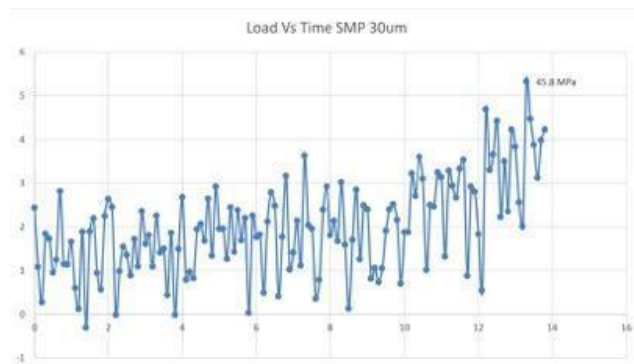


Imagen 65.-Dispositivos SMPs 30 $\mu$ m. Carga Vs Tiempo

Los dispositivos SMPs (imagen 66) no pudieron ser probados *in-vitro* debido a la falta de compatibilidad de los bump pads y la placa PCB. Dichos dispositivos son de inserción. A diferencia de los dispositivos Maty, la Dra. Elisa Castagnola comentó que en su experiencia, usando otros dispositivos crean laceraciones en el cerebro por su dureza, sin embargo los SMPs cuando están a temperatura corporal se tornan flexibles y se adaptan al cerebro sin causar laceraciones a su alrededor. De igual forma la resistencia mecánica para los dispositivos fue satisfactoria.

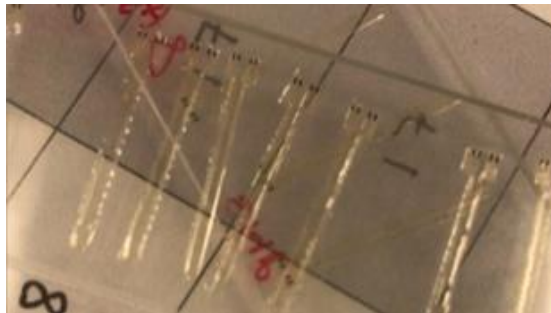


Imagen 66.-Dispositivo Neuronal SMPs

### 15.3.-NEUROPRÓTESIS DE LA MÉDULA ESPINAL

El vástago se dobló a 90 grados y el diseño de la cremallera liberada mantuvo el ángulo. Este diseño parece haber cumplido con éxito sus requisitos. Para el diseño de origami, se fabricó en el orden inverso, se hicieron soportes más gruesos y / o más anchos y por último los agujeros deben ser aumentados. En la imagen 67 se muestra el mismo dispositivo, pero con diferente ángulo y el vástago que es el que contiene los electrodos en la punta. El dispositivo fue utilizado para la detección y monitoreo de señales neurales. En la imagen 68 se muestra el dispositivo completo, con las dimensiones y su conector. A dicho dispositivo no se le realizaron más pruebas debido a falta de tiempo.

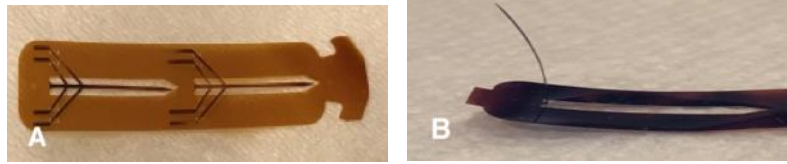


Imagen 67.- (A) Vástago (shank) sin doblar y (B) Vástago (shank) en un ángulo de 90°

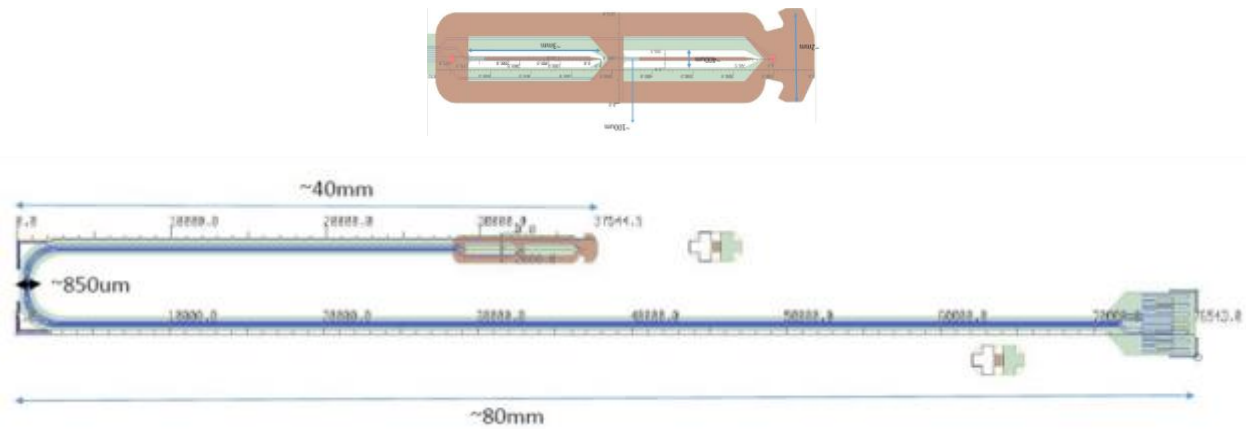


Imagen 68.- Neuroprótesis completa Baja Cal

La Neuroprótesis (imagen 69), fue un reto ya que es un dispositivo más grande y frágil y además cuenta con múltiples electrodos. Al final cuando se entregó el proyecto se tuvieron resultados positivos para el equipo y para mi desempeño en el laboratorio.



Imagen 69.- Dispositivo Neuroprótesis de la médula espinal

## 16.-CONCLUSIÓN

La presente tesis tuvo como objetivo presentar el trabajo realizado durante la residencia profesional. Se cumplió el objetivo de desarrollar habilidades para el diseño, desarrollo y pruebas de dispositivos MEMS utilizando principios de ingeniería fundamental que ayudaron a la fabricación de dispositivos neuronales SMPs, neuroprótesis de la médula espinal y Maty. En los dispositivos Maty y neuroprótesis de la médula espinal se encuentran electrodos de carbono (glassy carbon) que cuentan con una excelente recepción en cuanto a la detección de neurotransmisores. Se llegó a comprobar dicha recepción durante el experimento de detección de neurotransmisores, el cual utilizó dopamina. Los electrodos de carbono (glassy carbon) se usaron para la optimización de multi-escaneo de dopamina *in-vitro* en una concentración de solución PBS de 0.01M. Dichos electrodos detectaron 10nM en su punto más bajo de detección. Se midió un rango lineal de concentración de neurotransmisores desde 10nM a 1µM. Finalmente, los electrodos en el dispositivo Maty pueden detectar la oxido-reducción de dopamina. Con ayuda del potencióstato se puede apreciar el mecanismo de absorción/desorción de la detección de los neurotransmisores.

A los dispositivos neuronales SMPs, se les realizó un análisis cualitativo, se determinó que tienen una fuerte adhesión al no deslaminarse con la prueba de cinta adhesiva. Ésto se debió a que durante cada capa del dispositivo se horneaba o curaba en la máquina de Pirólisis. Durante los ensayos de tracción se demostró que los dispositivos con 50µM tuvieron más resistencia al punto de ruptura a diferencia a los dispositivos de 30µM. De igual forma se demostró que los dispositivos que estén a 37°C que es la temperatura corporal normal, son biocompatibles ya que se realizaron pruebas en la Universidad de Dallas en Texas al y no se observó rechazo del tejido cerebral ni creó laceraciones en la corteza cerebral.

La prótesis de la médula espinal, cuyo vástago se dobló a 90 grados, resistió, y el diseño de la cremallera liberada mantuvo el ángulo. La neuroprótesis de la médula espinal cumplió con éxito sus requisitos, se fabricó en el orden inverso y se hicieron

soportes más gruesos. El dispositivo llegó a ser implantado en uno los laboratorios colaboradores, su objetivo es estimular extremidades en roedores que previamente sufrieron una lesión a largo plazo, también es utilizado para la detección y grabación de señales neuronales en la médula espinal.

Para concluir, los dispositivos Maty cumplieron con la expectativa ser estables para la detección de dopamina con los valores establecidos previamente durante los experimentos. La interferencia no se pudo disminuir debido a que dentro del Laboratorio hay una campana extractora que está encendida 24/7 y debido a que utiliza un motor para hacer la extracción, la generación de ruido eléctrico es imposible de eliminar. Entonces lo que se hizo fue cambiar la computadora de lugar y de alimentación eléctrica, así el potencióstato que se usa para las pruebas de detección, disminuyó el ruido, aunque no desapareció por completo porque la campana extractora que no se puede apagar. De igual manera, los dispositivos maty tienen la propiedad de rigidez para inserción en la corteza cerebral, sin que se rompan al momento de ser retirados.

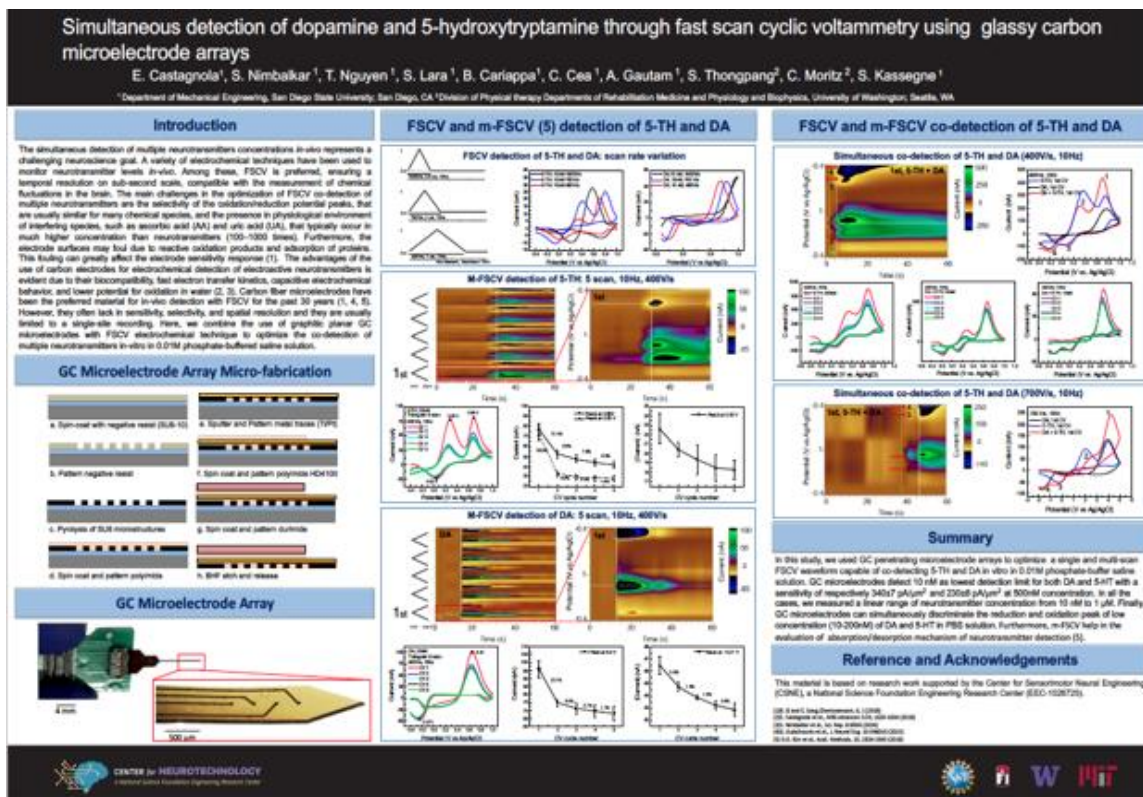
En los dispositivos SMPs se realizaron pruebas mecánicas usando una máquina especial, para así determinar qué dispositivos serían los que tendrían mayor resistencia a romperse.



## 17.-ANEXOS

Póster presentado en el Congreso de Neurociencia de “Society for Neuroscience” en San Diego, CA en noviembre del 2018

“Simultaneous detection of dopamine and 5-hydroxytryptamine through fast scan cyclic voltammetry using glassy carbon microelectrode arrays”



El póster en sí consiste en la investigación hecha durante la estancia en San Diego State University, la Dra. Elisa Castagnola y yo junto con los laboratorios colaboradores en las diferentes universidades en Estados Unidos. Las pruebas de dopamina y serotonina se hicieron *in-vitro* en nuestro laboratorio y las pruebas *in-vivo* se hicieron en otros laboratorios colaboradores.

## 18.-FUENTES DE INFORMACIÓN

[1] Organización Mundial de la Salud. “¿Qué son los trastornos neurológicos?”, mayo 2016, de OMS. [En línea] Sitio web: <https://www.who.int/features/qa/55/es/> [Último acceso: 02 de diciembre de 2018]

[2] BAHENA-TRUJILLO, Ricardo; FLORES, Gonzalo; ARIAS-MONTAÑO, José A. “Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central”. Vol. 11/No. 1/Enero-marzo, 2000 de Rev. Biomed 2000. [En línea] Sitio web: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb001116.pdf> [Último acceso: 27 de noviembre de 2018]

[3] LIUTI Alexis. “Neurotransmisores”. Asociación Educar para el Desarrollo Humano 2001, [En línea]

Sitio web: <https://asociacioneducar.com/monografias-docente-neurociencias/monografia-neurociencias-alexis.liuti.pdf> [Último acceso: 02 de diciembre de 2018]

[4] GOLDMAN, Bruce. “Neurotransmisores y receptores”. Khan Academy 17 de noviembre de 2010 [En línea] Sitio web: <https://es.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/neurotransmitters-their-receptors> [Último acceso: 30 de noviembre de 2018]

[5] CORONA-VÁZQUEZ, Teresa. “Las enfermedades neurológicas. I. Su dimensión y repercusión social”. 05 de febrero del 2002, de Academia Nacional de Medicina de México, A.C. [En línea] Sitio web: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2002/gm026e.pdf>

[Último acceso: 05 de diciembre de 2018]

[6] Levinson, Harry J. Principles of Lithography (3<sup>ra</sup> Edición). SPIE Press Book, Estados Unidos de Norteamérica:2011.

[7] HINES, Daniel R; SIWAK, Nathan P; MOSHER, Lance A; GHODSSI, Reza. "MEMS Lithography and Micromachining Techniques". 07 de enero de 2011, de Ghodssi R., Lin P. MEMS Materials and Processes Handbook. MEMS Reference Shelf, vol. 1. Springer, Boston, MA. [En línea] Sitio web: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-47318-5\\_9#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-47318-5_9#citeas) [Último acceso: 15 de diciembre de 2018]

[8] Peña-Casanova, Jordi. Enfermedad de Alzheimer (edición 1999). Fundación "La Caixa", España:1999.