

I microsistemi in applicazioni biomediche

di Paolo Dario, Arianna Menciassi
e Bernardo Magnani

L'articolo analizza le principali caratteristiche di alcuni micro dispositivi recentemente sviluppati per applicazioni biomediche. È stato selezionato un ridotto numero di quelli che rappresentano particolarmente bene i problemi tecnici da risolvere, i temi di ricerca principali e le opportunità che le tecnologie dei microsistemi (MST) possono rappresentare. Sono state quindi identificate quattro importanti aree: diagnostica, sistemi di rilascio controllato di farmaci, protesi neurali e ingegneria tessutale e chirurgia mininvasiva.

Medicina e biologia sono settori in cui risiedono le maggiori speranze di applicazione di microsistemi e delle relative tecnologie. Storicamente, il campo della strumentazione biomedica è molto importante per la ricerca e per l'industria, ma negli ultimi anni il suo impatto sulla crescita complessiva del settore è percentualmente molto aumentato. Questa accelerazione è dovuta principalmente alla crescita della domanda di un servizio medico di alta qualità, sia nel "risultato finale" sia durante la cura stessa, ed è stata favorita, e in qualche modo anche permessa, dall'avvento di nuove tecnologie. Per alta qualità del servizio s'intende anche e soprattutto prevenzione piuttosto che cura, accuratezza e minima invasività dell'intervento. Infine tutto questo deve poter essere ottenuto anche a costi accettabili per il servizio medico pubblico ma anche per quello privato.

Le MST (Tecnologie dei Microsistemi) e la micromeccatronica [1] possiedono il potenziale per ottenere soluzioni che tengano in conto tutti gli obiettivi richiesti. Infatti, le MST permettono la miniaturizzazione dei dispositivi e allo stesso tempo migliori prestazioni, costi (se i numeri lo consentono) inferiori ed elevate ripetibilità. Dall'altro lato, la biocompatibilità dei materiali, la sicurezza elettrica, l'apporto di energia, la dissipazione del calore e la stabilità dei dispositivi, nonché le difficoltà di sterilizzazione sono problemi risolti solo per alcune applicazioni.

Il recente interesse dimostrato dalla comunità internazionale verso le MST suggerisce una classificazione dei microdispositivi biomedici basata sul tempo necessario per lo sviluppo dello strumento, in rapporto alla sua complessità (sia tecnologia sia economica [2, 3]) necessaria alla messa sul mercato.

P. Dario, A. Menciassi, Scuola Superiore Sant'Anna - MiTech Lab - Via Carducci, 40 - 56127, Pisa; B. Magnani, Pont-Tech - Via Umbria, 5 - 56025 Pontedera (PI). magnani@pont-tech.it

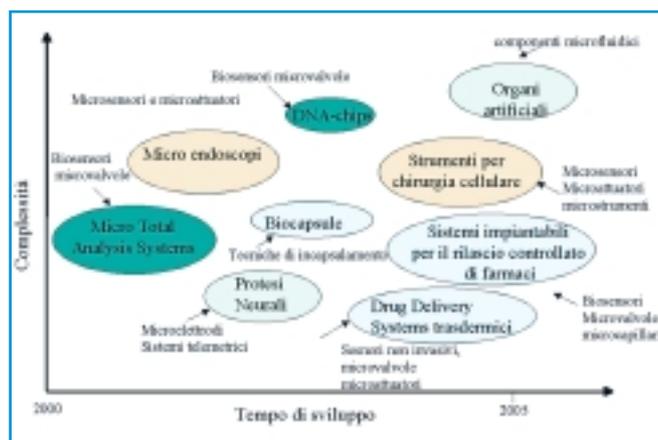


Figura 1 - Classificazione dei microsistemi biomedici

Un esempio di classificazione è riportato in Figura 1 ed è relativo ad un periodo in parte revisionale dal 2000 al 2005.

I microsistemi inclusi nella classificazione appartengono a quattro importanti aree di applicazione delle MST in medicina e in biologia:

- 1) diagnostica;
- 2) rilascio controllato di farmaci;
- 3) protesi neurali e ingegneria dei tessuti;
- 4) chirurgia minimamente invasiva.

Le sezioni successive illustreranno alcune caratteristiche di ogni differente classe di micro dispositivi.

Sistemi diagnostici

Gli attuali sistemi diagnostici per l'analisi del sangue o di altri fluidi biologici possono essere migliorati attraverso il perfezionamento della preparazione del campione da analizzare. Questo comporta però che debbano essere studiati accuratamente, anche da un punto di vista puramente teorico, problemi di tipo microfluidico, microtecnologico, di sviluppo di biosensori miniaturizzati [4]. Il progetto e la realizzazione di componenti microfluidici, per esempio, sono problemi realmente interessanti ma estremamente complessi. Non è possibile applicare leggi consolidate dell'idraulica che si applicano al macromondo: quando un canale è più piccolo di 100 μm , e in microfluidica l'esempio è molto comune, il flusso è puramente laminare e la miscibilità dei fluidi dipende esclusivamente dalla diffusione. Il problema è anche noto come "fattore di scala", e dipende dal fatto che tutte le grandezze fisiche che dipendono da un fatto-

Articolo presentato all'incontro "Le micro/nanotecnologie nei settori biomedicale, farmaceutico, biotecnologico: la rivoluzione industriale appena iniziata?" (Federchimica - Cnr), Milano, maggio 2001.

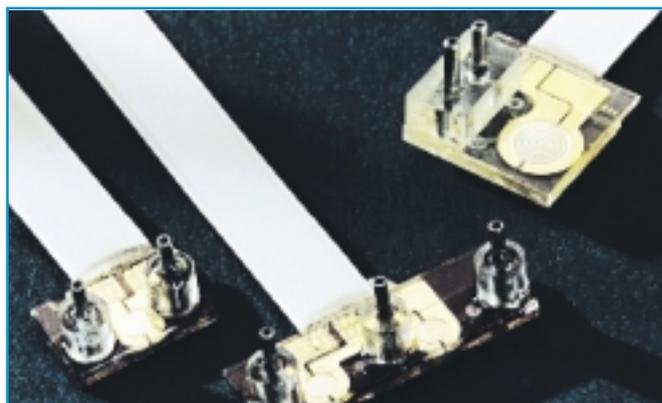


Figura 2 - Esempi di prototipi di micropompe sviluppati all'Università di Karlsruhe [6]

re che varia in modo quadratico o cubico o comunque dipendente da una potenza >1 , decrescono, al diminuire delle dimensioni, più rapidamente delle grandezze che hanno dipendenza lineare. Questo implica che quando le dimensioni diminuiscono gli effetti d'inerzia che variano con l^3 sono trascurabili rispetto agli effetti di attrito che variano linearmente. Per progettare nel micromondo occorre quindi tener conto di questi fattori e attrezzarsi con mezzi software idonei.

Un esempio possono essere le micropompe, che inizialmente sono state pensate come semplice riduzione dimensionale dalle macropompe. Il risultato è stato che si sono avuti problemi sulle parti in movimento dovute a fatica. Una soluzione adatta al micromondo è quella delle pompe senza valvole, che utilizzano, al loro posto, speciali canali progettati in modo che

Il Medical Micro-Instruments Competence Centre

Per permettere il trasferimento della tecnologia sviluppata presso centri di eccellenza europei e non verso le imprese, la Scuola Superiore Sant'Anna (SSSA), istituto pubblico di istruzione universitaria con una vasta esperienza nelle MST e Pont-Tech [11], un Centro di trasferimento tecnologico localizzato in Pontedera, hanno lanciato, nel quadro dell'iniziativa Europractice della Comunità Europea [12], il Medical Micro-Instruments Competence Centre. Gli obiettivi del progetto sono quelli di trasferire le competenze e le tecnologie sviluppate presso la comunità scientifica internazionale alle imprese. Il progetto è dedicato all'applicazione di tecnologie avanzate (in particolare quelle dei microsistemi) in nuovi prodotti industriali appartenenti ai settori ambientale e in particolare biomedicale.

La competenza scientifica offerta include:

Settori di attività

- Chirurgia assistita da calcolatore
- Microfluidica
- Microstrumentazione biomedica avanzata
- Micromanipolazione
- Riabilitazione
- Sensori ambientali e biomedici

Aree di intervento

- Progettazione
- Simulazione
- Prototipazione

Per ulteriori dettagli e informazioni, prego prendere contatto con:
ing. B. Magnani, Pont-Tech - Via Umbria, 5 - 56025 Pontedera (PI).
E-mail: magnani@pont-tech.it

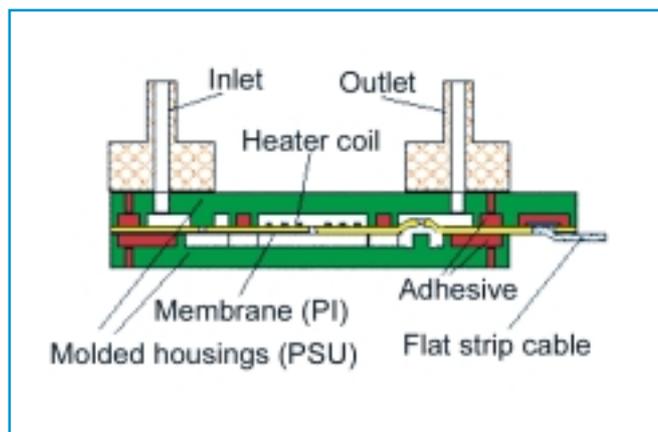


Figura 3 - Schema della micropompa [6]

abbiano diverse resistenze idrauliche nei due sensi di scorrimento [5]. Questo tipo di pompe è stato sviluppato al "Forschungszentrum" di Karlsruhe in Germania attraverso una tecnologia comprendente diverse altre tecnologie e chiamata AMANDA (Abformung Oberflächenmicromechanik und membran-übertragung) [6]. L'alloggiamento del dispositivo è fabbricato per "injection moulding" od "hot embossing" di polimeri termoplastici (due tecniche di microiniezione). I polimeri utilizzati sono PMMA, PE, PEEK e PVDF. Il dispositivo e il relativo schema sono mostrati nelle Figure 2 e 3.

Un'altra interessante area di applicazione (almeno potenziale) della micromeccanica in medicina sono la genetica e le relative tecnologie applicate. I prossimi dispositivi di diagnostica del DNA saranno progettati e realizzati utilizzando pesantemente le tecnologie dei microsistemi.

La misura dei parametri chimici e biologici necessari impone lo sviluppo di sistemi molto complessi che integreranno componenti fluidiche (valvole, pompe e condotti), microelettroniche, sensori biologici e chimici che devono essere posizionati, assemblati e integrati sullo stesso substrato.

Drug delivery systems

La ricerca di nuove tecnologie per i sistemi di rilascio controllato di farmaci si propone di ottenere dispositivi che rilascino precise quantità di farmaco, al momento giusto e quanto più vicino al punto di trattamento. Appartengono a questa categoria sia i sistemi impiantabili sia quelli transdermici sviluppati utilizzando particolari microtecnologie.

Al momento solo i sistemi transdermici *passivi* di rilascio controllato di farmaci sono stati approvati per l'uso clinico. La prossima generazione di questo tipo di sistemi utilizzerà aghi microfabbricati, ultrasuoni, ionoforesi. Un array di microaghi per sistemi di rilascio controllato di farmaci è mostrato in Figura 4. L'array è stato fabbricato utilizzando il "Black Silicon Method", un processo di "reactive ion etching" in cui un plasma ad SF₂/O₂ incide il silicio in modo anisotropo [7].

Il principale "fattore di spinta" dello sviluppo dei sistemi di rilascio controllato di farmaci basati sull'utilizzo delle microtecnologie è la necessità di un ottimale controllo della terapia. Questo impone un'accurata regolazione dei parametri e un monitoraggio continuo sull'efficacia della terapia. Le microtecnologie possono raggiungere questo obiettivo se, e solo se, riescono a risolvere tutti i problemi tecnologici come quelli relativi ai sistemi microfluidici, ma soprattutto quelli relativi ai biosensori.

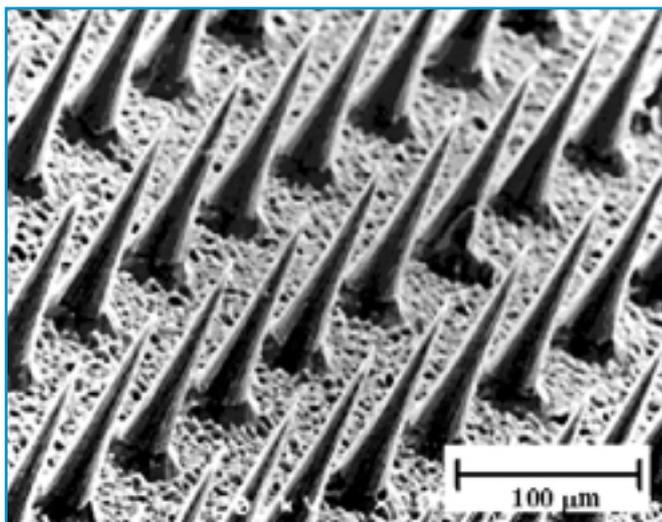


Figura 4 - Un array di aghi microfabbricati per sistemi di rilascio transdermico controllato di farmaci [7]

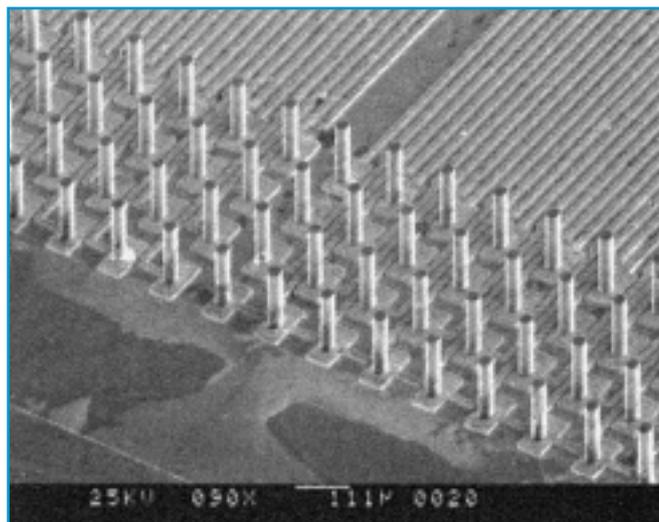


Figura 5 - Array di microelettrodi per stimolazione neurale selettiva [9]

Ingegneria dei tessuti

L'ingegneria dei tessuti è un campo interdisciplinare che applica principi della biologia e dell'ingegneria per lo sviluppo di sostituti vitali che restituiscano, mantengano, o per quanto possibile, migliorino, le funzioni dei tessuti umani [8].

Alcuni dei più promettenti campi di applicazione di questa attività sono: la rigenerazione nervosa, lo sviluppo di bioorgani artificiali, la ricrescita ossea e vascolare, la sostituzione della pelle. La sostituzione di parti danneggiate del sistema nervoso implica la registrazione dell'attività neurale e la stimolazione selettiva dei nervi come stadio preliminare ma fondamentale.

Quando una stimolazione elettrica è usata per stimolare l'attività neuronale, è chiamata Stimolazione Funzionale Neuromuscolare (FNS). Negli ultimi vent'anni si sono succedute almeno tre generazioni di FNS. I sistemi discreti non impiantabili rappresentano la prima. Nella seconda la grandezza dello stimolatore è stata ridotta attraverso tecniche microelettroniche; sono stati sviluppati stimolatori multicanale caratterizzati da un modulo centrale connesso ai siti da cavi. L'ultima generazione è caratterizzata da uno stimolatore a canale singolo. Un esempio di tale sistema è illustrato in Figura 5, dove è mostrato un'array di 4x32 microelettrodi ad ago ottenuta attraverso una tecnica chiamata LIGA [9].

La complessità tecnica delle protesi neurali è notevole, specialmente i termini di selezione del segnale neurale, stabilità del processo nel lungo termine (anni), biocompatibilità e minima invasività. D'altro canto, l'impatto sociale sarebbe estremamente significativo per la cura di traumi e degenerazioni neurali.

Chirurgia minimamente invasiva

La Minimally Invasive Therapy (MIT) e la Minimally Invasive Surgery (MIS) sono in grado di promettere al paziente, al medico, e al servizio medico, molti vantaggi in termini di qualità dell'intervento, ridotta ospedalizzazione e riduzione del dolore e delle complicazioni mediche post intervento. MIT e MIS sono tecnologie ormai di uso comune in laparoscopia e artroscopia, ma nuovi campi di applicazione sono ad un livello avanzato di studio, come trattamento locale dei tumori e chi-

rurgia cellulare. L'accesso limitato alla zona di interesse e la conseguente riduzione di informazioni visive e tattili disponibili al chirurgo sono importanti fattori di limitazione della MIS e MIT. La conseguenza più immediata è che il chirurgo ha estrema difficoltà (almeno inizialmente), nell'identificare la posizione dello strumento rispetto agli organi su cui sta intervenendo. A queste limitazioni si può far fronte attraverso l'utilizzo delle microtecnologie, che permettono di aumentare le prestazioni degli strumenti e migliorare il feedback al chirurgo incorporando microsensori e microattuatori.

Anche l'endoscopia, e in particolare la colonscopia, sono due branche della MIS che potrebbero ottenere rilevanti miglioramenti, in particolare in fase diagnostica preventiva, dall'uso di tecnologie avanzate. Un approccio possibile è quello di sfruttare in colonscopia minirobot intelligenti per ispezione interna. Un robot di questo tipo è stato sviluppato dagli autori [10] ed è attualmente in fase avanzata di test clinico.

La versione attuale è mostrata in Figura 6; comprende una telecamera a CCD per la visualizzazione, un fascio di fibre ottiche per illuminazione, un canale per l'acqua di risciacquo delle lenti, un canale per l'insufflaggio di aria dedicato all'apertura del lumen e infine un canale di lavoro che permette l'introduzione di strumenti per biopsia.

La MIS ha quindi molti vantaggi se paragonata alle tecniche chirurgiche tradizionali, pertanto la spinta verso lo sviluppo di nuova strumentazione ad alto livello tecnologico permesso dalla MST è molto forte.

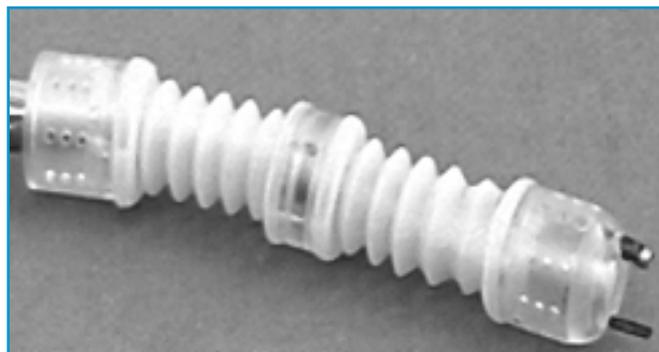


Figura 6 - Mini-robot per colonscopia [10]

Come per gli altri campi già descritti, l'utilizzo diffuso di queste tecnologie ha bisogno della soluzione di alcuni problemi critici come la sicurezza della strumentazione, la sterilizzabilità e la calibrazione degli strumenti non usa e getta. Inoltre, occorre tener conto che i regolamenti di utilizzo FDA ed EC sono molto severi e aumentano il costo complessivo del dispositivo anche in termini di time-to-market.

Conclusioni

Nell'articolo abbiamo descritto un sintetico stato dell'arte e le prospettive di alcune classi di microsistemi per applicazioni medicali. La nostra intenzione era comunque quella di fornire un "feeling" sui problemi concreti e sulle opportunità offerte e riscontrabili in questo settore, molte delle quali vanno anche oltre alle specifiche applicazioni considerate. In generale è chiaro che per l'applicazione su larga scala di microsensibili, microattuatori e microsistemi, occorre ancora risolvere alcuni problemi critici, con particolare attenzione al "packaging" e alla biocompatibilità dei materiali.

Nondimeno, il ruolo e le applicazioni dei microsistemi nel settore biomedicale sono invariabilmente destinati a crescere per merito dei loro indubbi vantaggi prestazionali ed economici. Deve però essere sottolineato che il "collo di bottiglia" che impedisce o quantomeno limita lo sviluppo del prototipo verso il prodotto è particolarmente severo. Il costo tipico della ricerca e sviluppo di un prodotto biomedicale è solitamente il 5% del costo totale, mentre il restante 95% è assorbito dalla produzio-

ne, dal training del personale, dai costi di commercializzazione e in particolare da quelli legati al rispetto dei regolamenti. Mediamente trascorrono 5 anni dal concepimento fino alla messa sul mercato di un prodotto biomedicale particolarmente innovativo basato su tecnologie dei microsistemi.

Bibliografia

- [1] P. Dario *et al.*, *IEEE/ASME Trans. on Mechatronics*, 1996, **1**(2) June, 137.
- [2] D.J. Hitchings, J.M. Wilkinson, *MSTnews*, 1999, **4**, 12.
- [3] Nexus Task Force, Market Analysis for Microsystems, 1996-2002.
- [4] S. Abramowitz, *J. of Biom. Microdevices*, 1999, **1**(2), 107.
- [5] S. Matsumoto *et al.*, Development of Bi-Directional Valve-Less Micropump for Liquid, Proc. of IEEE MEMS '99, Orlando, Florida, January 17-21, 1999, 141.
- [6] <http://www.fzk.de/pmt/englisch/fertigungstechnologien/default.htm>
- [7] S. Henry *et al.*, Micromachined Needles for Transdermal Delivery of Drugs, Proc. of IEEE MEMS '98, Heidelberg, Germany, January 1998, 494.
- [8] R. Langer, J. Vacanti, *Science*, 1993, **260**, 920.
- [9] W.L.C. Rutten *et al.*, *IEEE Engineering and Medicine in Biology*, 1999, **3**, 47.
- [10] P. Dario *et al.*, *Computer Aided Surgery*, 1999, **4**(1), 14.
- [11] <http://www.pont-tech.it>
- [12] <http://www.europractice.com>