

## CD-MEMS INAOE: Tecnología de Microelectrónica y sensores para la Innovación en BioMEMS

W. Calleja<sup>1</sup>, J. Molina<sup>1</sup>, M. Moreno<sup>1</sup>, C. Zúñiga<sup>1</sup>, J. Hidalgo<sup>1</sup>, N. Hernández<sup>1</sup>, Iván J. Flores<sup>1</sup>, D. Díaz<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> INAOE, Electrónica, CD-MEMS INAOE, Tonantzintla, Puebla, México

<sup>2</sup> CIDESI, Querétaro, México

\* autor.wcalleja@inaoep.mx

*Resumen*— En el contexto de desarrollo de tecnologías para el sector salud, se presenta una infraestructura nacional para la innovación en Microelectrónica y BioMEMS. Con polímeros y metales biocompatibles, se presenta el desarrollo de circuitos integrados de silicio con diversos dispositivos sensores y actuadores. Un caso particular es el uso de una novedosa técnica de micromaquinado superficial para la fabricación de sensores capacitivos con técnicas de electrónica flexible, cuyas características de biocompatibilidad permiten su implante a largo plazo. Esta infraestructura con capacidades de fabricación de Biosensores y BbMEMS se presenta como una alternativa sólida con vertientes de innovación para aplicaciones en el sector Salud.

*Palabras clave*— **Biomateriales, BioMEMS, Biosensores,**

### I. INTRODUCCIÓN

El escenario general de innovación en tecnología para usos médicos tiene un significativo desarrollo en México, frecuentemente se conocen de proyectos principalmente soportados por el desarrollo de software e instrumentación electrónica con el apoyo de herramientas de espectroscopias. Una alternativa particular, se aborda en el presente trabajo relativo al uso de las microtecnologías para el desarrollo de modernos sensores, como parte de novedosas herramientas de diagnóstico y/o terapias a base de prototipos implantables. En un contexto general de investigación y desarrollo, los Sistemas MicroElectroMecánicos (MEMS) proyectan un amplio campo de estudio por sus posibilidades de fabricación de sensores. Pero además en otro contexto de interés público, los dispositivos (Microcomponentes) MEMS para aplicaciones médicas (BioMEMS) representan un área de oportunidad estratégica porque de acuerdo con prospectivas internacionales presentan un mercado con potencial muy alto a corto plazo. La tecnología de BioMEMS consiste principalmente de dispositivos fabricados en el rango micrométrico utilizando materiales inertes por los requisitos de biocompatibilidad [1]. Estas nuevas tecnologías de fabricación de BioMEMS, si bien complejas en su desarrollo inicial, posteriormente ya no resulta extraordinariamente complicado el diversificar su aplicación hacia algún otro nuevo prototipo. Estas tecnologías hasta la fecha solo disponibles en el INAOE, resultan estratégicas puesto que

permiten el aprendizaje y/o formación de expertos, desde el curso del diseño del nuevo prototipo hasta la fase de pruebas experimentales, lo que hace resaltar la colaboración directa entre el médico, los tecnólogos y los estudiantes involucrados. Es estratégico mencionar que de no contarse con estas nuevas microtecnologías, estos recursos tecnológicos solo podrían ser asimilados por nuestros estudiantes en el extranjero o bien adquirir el desarrollo como un nuevo instrumento en el mercado. Las capacidades tecnológicas del CD-MEMS INAOE serán descritas y resaltada su relevancia como herramienta efectiva de innovación en BioMEMS.

### II. METODOLOGÍA

La tecnología de Microelectrónica ha sido la plataforma fundamental para el desarrollo bastante conocido de los circuitos integrados (CI's) a base de silicio. Esta misma plataforma tecnológica es la nodriza de todas las tecnologías capaces de desarrollar nuevos sensores, actuadores e infinidad de microcomponentes, cuyas aplicaciones demandan cada vez nuevos materiales y técnicas de fabricación para adaptarlos a sus aplicaciones específicas.

En este artículo se detallan los aspectos centrales de infraestructura instalados en el INAOE, los materiales biocompatibles necesarios y las etapas de fabricación para la obtención de BioMEMS. En la sección de resultados se discutirán algunos proyectos académicos y/o de investigación en fase de desarrollo. Imágenes de dispositivos y videos pueden ser consultados en las redes sociales del Centro de Diseño de MEMS (CD-MEMS INAOE) [2, 3].

El CD-MEMS INAOE ofrece una plataforma tecnológica para el desarrollo de BioMEMS, que a su vez basa sus actividades en el Laboratorio de Microelectrónica y el Laboratorio de Innovación en MEMS (LI-MEMS INAOE). El laboratorio de Microelectrónica está destinado para el entrenamiento técnico con capacidades de fabricación de circuitos en el interior de un cuarto limpio con bahías aisladas clase 1000. El LI-MEMS INAOE fue instalado para las actividades de investigación e innovación y es la infraestructura que sustenta a los posgrados (Maestría y Doctorado) del INAOE. Este laboratorio cuenta con una sección central de cuarto limpio clase 10, donde se opera un

equipo generador de patrones para fabricación de mascarillas en cromo con dimensiones mínimas de 0.8 micras, un cuarto de fotolitografía, y secciones complementarias de depósito y grabado químico de materiales a base de plasmas. Finalmente, cuenta con sistemas de evaporación de aluminio y metales nobles y una sala alterna de microscopía electrónica de alta resolución.

Para lograr el desarrollo e innovación en tecnologías de microcomponentes (aquí incluimos a los sensores y actuadores), es necesario desarrollar dos técnicas fundamentales de fabricación: el micromaquinado de volumen y el micromaquinado de superficie. Una tecnología de fabricación de microcomponentes debe proveer la capacidad de definir elementos mecánicos que puedan quedar suspendidos en regiones definidas, teniendo como soporte mecánico cuando menos un ancla (material estructural en contacto físico con el sustrato). En la fabricación de la primera generación de microestructuras para aplicaciones médicas, se utilizó el micromaquinado superficial con polisilicio, para esta tecnología el tipo de sustrato no es un elemento crítico, ya que únicamente se le requiere como soporte mecánico, esta es la base para el desarrollo de los BioMEMS. En la Fig. 1 se muestra la estructura de un sensor de presión de tipo capacitivo TMCPS (Touch Mode Capacitive Pressure Sensor), fabricado con polisilicio y utilizando vidrio de fosfosilicato (PSG,  $P_2O_5$ ) como material de sacrificio [4]. El principio de funcionamiento consiste en un electrodo inferior fijo aislado eléctricamente y un electrodo superior suspendido o diafragma. Los dos electrodos se encuentran inicialmente separados por una capa doble de dieléctrico sólido y aire. El dispositivo puede concebirse como una cámara de sección cuadrada, donde el área efectiva de las placas y las propiedades dieléctricas de los dos aislantes determinarán la capacitancia inicial del sensor. En el recuadro superior de la Fig. 1 se ilustra un corte en 3D del mismo dispositivo, donde se observa que el efecto de la presión  $P$  sobre el diafragma causa su deflexión, a medida que la presión incrementa progresivamente el diafragma se posicionará sobre el aislante que evita el corto eléctrico entre ambos electrodos. El progresivo incremento de la presión dará lugar a un incremento proporcional de la capacitancia  $C$ , si la presión decrece entonces la separación entre placas aumenta y así el elemento sensor ilustra su funcionalidad de capacitancia variable en función de la presión ( $C$ - $P$ ). Es importante revisar las referencias bibliográficas para entender los aspectos mecánicos de diseño y sus implicaciones de acuerdo a las condiciones de uso. En caso de que este sensor sea utilizado para medir la presión en algún medio biológico dinámico, por ejemplo, la presión intraocular (PIO), entonces el dispositivo debe ser sujeto a un análisis electromecánico adicional. En este caso, será necesario contemplar un recubrimiento que selle

completamente la cavidad y que a la vez sea biocompatible, donde dicho material biocompatible modificará la respuesta mecánica particular del diafragma de polisilicio, por lo que será necesario realizar una fase adicional de modelado [5]. En el presente esquemas de fabricación, dos materiales estructurales son factibles de utilizar: polisilicio y aluminio, con lo cuales se puede demostrar que es un proceso adaptable a las necesidades particulares de cada aplicación. Para un proceso de micromaquinado superficial de propósito particular, las características más importantes del diseño son: el espesor para cada nivel de material estructural. Este proceso de fabricación de sensores capacitivos para el monitoreo de signos vitales ha sido registrado como patente, el IMPI ya autorizó el examen de forma, el trámite de patente sigue su curso formal [6].

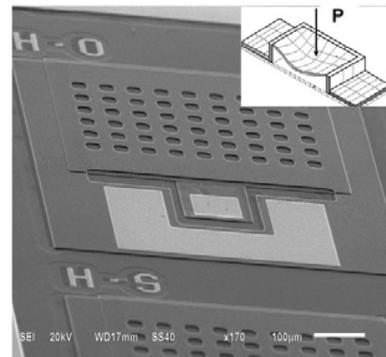


Fig. 1 Sensor capacitivo fabricado con polisilicio, las ventanas cuadradas distribuidas en el diafragma sirven para ilustrar el estado mecánico suspendido de este electrodo.

Como plataforma para la fabricación de BioMEMS con propósitos específicos, la tecnología PolyMEMS INAOE® (con registro en el IMPI) se basa en la combinación de micromaquinados de volumen y superficial, para fabricar diversos dispositivos estáticos y dinámicos.

### III. RESULTADOS

El uso de microelectrodos (ME) para el registro extracelular de señales bioeléctricas generadas en el interior de los tejidos excitables, es una de las técnicas de mayor importancia para el estudio del sistema nervioso central y periférico. Con el uso de las técnicas de fabricación de circuitos integrados y el micromaquinado de volumen se fabrican ME de silicio con alto grado de control en las dimensiones, geometría y distancia entre las áreas de registro, así como un perfil de inserción afilado, paredes uniformes y libres de rugosidades [7]. Se utilizan pistas de Titanio (Ti) para asegurar compatibilidad biológica. En la Fig. 2 se presenta una microfotografía con dos ME fabricados en un mismo chip de silicio.

Los ME se diseñan en forma de flecha que se sujeta al marco de silicio, con esta estructura la oblea es adelgazada de 300 micras a 50 micras, con ello los electrodos delgados tendrán suficiente fortaleza mecánica y se podrán insertar en los axones sin provocar daño tisular excesivo. Cada flecha fabricada tiene las siguientes dimensiones: 1000 $\mu\text{m}$  de largo, 50 $\mu\text{m}$  de grosor, 100 $\mu\text{m}$  de ancho, y ángulo de punta de 30° para facilitar la inserción (ver recuadro en la Fig. 2). Las dimensiones de registro de los electrodos tienen un área de 100 $\mu\text{m}^2$  y una distancia interelectrodo de 100 $\mu\text{m}$  lo cual asegura una mínima interferencia eléctrica por traslape. De acuerdo a las rutinas de caracterización electroquímica *in vitro* realizadas: las mediciones aportan resultados comparables a los obtenidos por otros grupos de investigadores que han fabricado dispositivos similares [7]. Así mismo, las mediciones de acoplamiento y velocidad de propagación de la señal entre los electrodos aportan valores adecuados para su uso en el registro y monitoreo de señales en tejidos biológicos, estímulo periférico en personas con discapacidades motoras o como elemento de control de brazos mecánicos [8]. Este proceso de fabricación ha sido diversificado hacia el micromaquinado de cavidades concéntricas en silicio para cultivo celular [9].

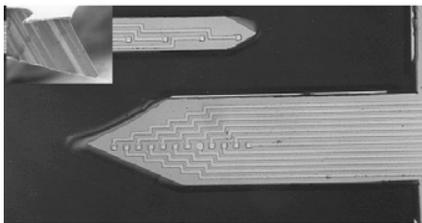


Figura 2. Extremo de inserción de microelectrodos de silicio con 4 y 12 sitios de registro. En el recuadro superior se presenta una magnificación correspondiente a la punta de inserción.

En otro contexto de fabricación con sustratos flexibles, los microcomponentes fabricados sobre polímeros ofrecen diversas funciones, tales como alta capacidad de flexión, ultrasensibilidad mecánica, transmitancia de luz visible o interfaces ergonómicas entre dispositivos [10].

Considerando el desarrollo del sensor capacitivo TMCPS a base de polisilicio (Fig. 1), es conocido que este material requiere de etapas térmicas de 1000°C para su procesamiento, condicionando tanto el modo de fabricación de los circuitos como cerrando las posibilidades del uso combinado de materiales de bajo punto de fusión tal como los polímeros y el aluminio. Por lo anterior hemos desarrollado un procedimiento alternativo de fabricación de sensores capacitivos a base de aluminio y poliimida. En este caso el material de sacrificio es una capa de poliimida suave que definirá la separación final entre ambos electrodos de aluminio. La estructura fabricada se muestra en la Fig. 3. En este caso el sustrato de silicio solo funge como soporte temporal durante

la etapa de fabricación, al concluir el proceso los sensores se desprenden del sustrato de silicio. Este es un nuevo proceso de fabricación de prototipos a muy baja temperatura absolutamente confiable [5]. Las condiciones finales para la fabricación de las estructuras capacitivas establecen solo tres materiales diferentes. Se utilizan dos niveles de aluminio, el primer nivel (Metal 1) se encuentra fijo al sustrato y es utilizado como electrodo inferior; y el segundo (Metal 2), es un nivel suspendido para la definición del diafragma. Se utiliza una capa de óxido de silicio como material aislante entre ambos electrodos de aluminio. Finalmente se utilizan 3 niveles de poliimida, la primera capa será el sustrato flexible, la segunda capa será temporal como material de sacrificio (o soporte mecánico temporal), el proceso de liberación mecánica se realiza mediante técnicas de grabado en plasma de oxígeno (Reactive Ion Etching, RIE). Finalmente, el tercer nivel de poliimida tiene la función de capa protectora biocompatible. En la Fig. 3 se muestra una microfotografía de un sensor capacitivo recubierto con la capa protectora de poliimida semitransparente.

El proceso de fabricación se basa en dos tipos de poliimidadas. La Poliimida PI-2610 de HD Microsystem destaca por ser un material altamente flexible y que resiste la exposición a diversos solventes durante procedimientos diversos de manufactura; sin que se afecten sus propiedades mecánicas y eléctricas. El ácido poliámico (PAA) es el precursor de la poliimida líquida. La transformación de estado líquido a un material sólido, se obtiene a partir de la conversión del ácido poliámico mediante tratamientos térmicos a temperaturas que oscilan entre 300-380°C en un ambiente controlado de nitrógeno. Este proceso se conoce como etapa de polimerización o “curado final”. En el caso de la poliimida PI-2610, el precursor PAA se encuentra disuelto en un solvente tóxico basado en N-metil-2-pirolidona (NPM). por lo anterior, cuando el prototipo se utiliza “*in vivo*” se debe garantizar que la película sólida contenga la menor cantidad de solvente NMP en su estructura molecular, para reducir cualquier daño y/o contaminación al tejido biológico. Para comprobar que se cumpla este requisito de biocompatibilidad, el material se sujeta a pruebas de absorción con análisis de espectroscopia infrarroja (FTIR).

Sobre el nivel de seguridad respecto a la biocompatibilidad de este proceso de micromaquinado superficial a base de aluminio y poliimida, se realizó la prueba de implante de un prototipo capacitor-inductor (C-L) debajo de la conjuntiva del ojo sano de un conejo. El implante se realizó por un periodo de 6 meses, al principio ocurrió leve irritación del ojo pero después de un periodo de 3 semanas el daño desapareció. Al final del periodo de prueba no ocurrió rechazo del implante, no se detectó daño o contaminación en el tejido y el dispositivo implantado no mostró huellas de corrosión o filtrado de líquido biológico. Esta es una prueba

positiva documentada como requisito previo a la experimentación con seres humanos [11].

Este proceso de micromaquinado superficial fue utilizado como proceso base para el diseño novedoso de un arreglo de sensores capacitivos con comunicación telemétrica, para implantarse en el ventrículo izquierdo y poder monitorear en tiempo real la presión sanguínea [12]. Este diseño ya se encuentra en etapa de fabricación utilizando la infraestructura del CD-MEMS INAOE.

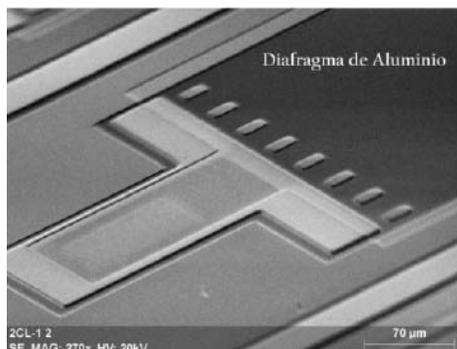


Fig. 3 Sensor capacitivo a base de 2 niveles de aluminio, con la película de recubrimiento biocompatible de poliimida PI-2610 HD.

## V. CONCLUSIÓN

Se ha presentado al CD-MEMS INAOE y su infraestructura de Microelectrónica con tecnología propia para innovar en dispositivos BioMEMS. Con el uso de nuevos prototipos los médicos podrán paulatinamente mejorar la eficiencia y rapidez en la detección y diagnóstico de algunas enfermedades, como ruta de aprendizaje en el aprovechamiento y diseminación de estas microtecnologías. Los desarrollos tecnológicos que se aplican en el sector Salud, requieren biocompatibilidad de los materiales, con propiedades eléctricas y mecánicas apropiadas para ofrecer un mínimo riesgo de infección y aumento en la comodidad si es que los dispositivos son implantados, así como la optimización de enlaces inalámbricos para transferencia de datos desde los sistemas implantados. La tecnología PolyMEMS INAOE® ha sido utilizada para la fabricación de dispositivos BioMEMS, entre los que destacan arreglos de microelectrodos 3D, electrodos planos sobre silicio orientados al cultivo celular y dispositivos sensores para el monitoreo continuo de la presión en medios biológicos. Por otro lado, arreglos específicos de bobinas se han diseñado para funcionar de manera eficiente con los sensores de presión implantables. Al utilizar aluminio como material estructural en estos prototipos, se garantiza un proceso de fabricación de bajo costo y bajas temperaturas, lo que permite la integración con sustratos flexibles basados en poliimida. El uso de sustratos flexibles reduce al máximo las eventuales

incomodidades y rechazo del sistema biológico. De forma general, se puede mencionar que se fabrican dispositivos biocompatibles, mecánicamente estables, de bajo costo y reproducibles tanto en proceso de fabricación como en su funcionamiento eléctrico y mecánico.

El CD-MEMS INAOE ofrece programas de actualización académica y de colaboración científica con los diversos grupos de investigación en Fisiología, Ingeniería y Ciencia de Materiales, enfocados al desarrollo e innovación en microcomponentes y BioMEMS. Los proyectos de innovación del CD-MEMS son recursos fundamentales para el nuevo programa de Maestría en Ciencias y Tecnologías Biomédicas del INAOE, iniciado en el mes de agosto del 2017,

## RECONOCIMIENTOS

El autor N. Hernández S. agradece al CONACyT por el apoyo de beca de doctorado con # 549792.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Geoffrey Kotzar, Mark Freas, et al. *Evaluation of MEMS materials of construction for implantable medical devices*. Biomaterials 23 (2002) 2737-2750.
- [2] Blog CD-MEMS INAOE: <https://cdmemsinaoe.blogspot.com/>
- [3] CD-MEMS INAOE: <https://www.youtube.com/>
- [4] D. Díaz A. (2010). *Fabricación y Caracterización de Estructuras Capacitivas para Monitorear Presión*. Tesis de Maestría. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- [5] D. Díaz A. (2015). *Caracterización y modelado de sensores capacitivos para aplicaciones médicas*. Tesis Doctoral. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- [6] D. Díaz A. y W. Calleja A. *Microsensor capacitivo hermético para la medición de presión en medios biológicos y método de fabricación*. Registro IMPI MX2016-003641. Examen de Forma: Aprobado
- [7] J. Aragón P. y W. Calleja A. (2003). *Fabricación y caracterización eléctrica de microelectrodos de silicio para registro de señales nerviosas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, XXIV (2).
- [8] J. Aragón P. (1997). *Micromaquinado de sondas de silicio y su aplicación en sensores de Impulsos nerviosos*. Tesis Doctoral. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- [9] C. Mata (2011). *Desarrollo de dispositivos MEMS de silicio utilizando micromaquinado de volumen*. Tesis Doctoral. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- [10] Natiely Hernández Sebastián. (2015). *Fabricación y Caracterización de Microelectrodos sobre Sustratos Flexibles para la Estimulación Eléctrica de la Córnea*. Tesis de Maestría. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- [11] Carrasco, F.; Alonso, D.; Niño-de-Rivera, L. *Biocompatibility and implant of a less invasive intraocular pressure sensor*. *Microelectronic Engineering*, 2016, Vol. 159, pp.32-37.
- [12] NH Sebastián, DD Alonso, FJ Renero-Carrillo, Noé Villa Villaseñor and W Calleja-Arriaga. *Design and Simulation of an Integrated Wireless Capacitive Sensor for Measuring Ventricular Pressure*. *Sensors* 2018, 18, 2781; doi:10.3390/s18092781.