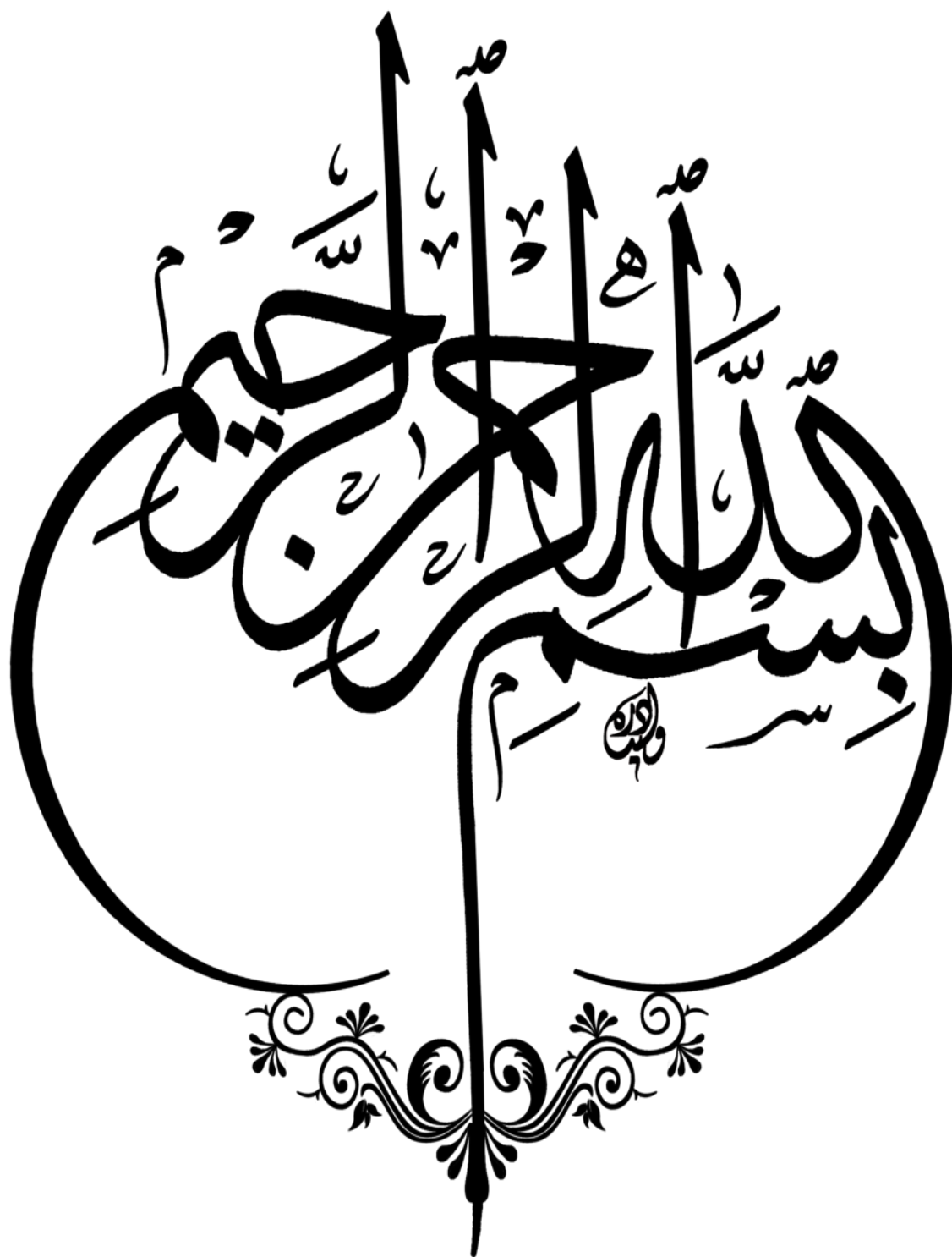
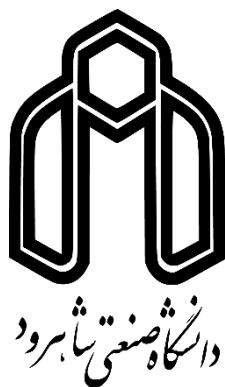






دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی تبدیل انرژی

ساخت و مشخصه‌یابی یک زخم‌پوش منعطف به منظور انتقال موضعی دارو به بستر زخم با استفاده از میکروسیالات حساس به دما

نگارنده: امیر مهدوی

اساتید راهنما

دکتر محسن نظری

دکتر محسن اکبری

اساتید مشاور

دکتر سید ایمان حسینی

دکتر مجید صالحی

دکتر هادی خاکساران

شهریور ۱۳۹۸

شماره: ۲۷/۲۹۸۱۳۲

تاریخ: ۹۸/۷/۱

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای امیر مهدوی میقان با شماره دانشجویی ۹۵۱۶۷۹۴... رشته مهندسی مکانیک. گرایش تبدیل انرژی. تحت عنوان ساخت و مشخصه یابی یک زخم پوش منعطف به منظور انتقال موضعی دارو به بستر زخم با استفاده از میکروسایلات حساس به دما که در تاریخ ۹۸/۰۶/۱۶. با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

☒ قبول (با درجه: شپش)	☐ مردود
☐ نظری	☒ عملی

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر محسن نظری	دانشیار	
۲- استاد راهنمای دوم	دکتر محسن اکبری	استادیار	عدم حضور در جلسه دفاع
۳- استاد مشاور	دکتر سید ایمان حسینی دکتر مجید صالحی دکتر هادی خاکساران	استادیار	عدم حضور در جلسه دفاع
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر علی سر رشته داری	استادیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر علی جباری مقدم	دانشیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر پوریا اکبرزاده	دانشیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

تبصره: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).

تقدیم به مردمان سرزمینم، به فریختگان کشورم و به آنان که در راه دانش تلاش نمودند تا گامی هر چند

کوچک در جهت اعتلای دانش کشور برداشته شود.

تشکر و قدردانی:

خداوند بزرگ را شاکرم که همیشه و بالاتر از همه همراه و یاور من بوده است.
از پدر و مادر عزیزم که در این مدت بر تمامی مشکلاتی که بسبب فقدان حضور من تحل نموده و در این راه
همواره مشوق من بوده اند نهایت تشکر و قدردانی را دارم.
همچنین از اساتید محترم راهنا و مشاور بالانص استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محسن نظری که همواره با
حمایت های گوناگون مادی و معنوی مسبب ایجاد انگیزه و پیشرفت در این مسیر شدند و در پایان از
تمامی عزیزانی که مراد این مدت همراهی فرمودند، از صمیم قلب سپاس گذارم.

تهدنامه

اینجانب **امیر مهدوی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **مهندسی مکانیک** گرایش **تبدیل انرژی** دانشکده **مهندسی مکانیک** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه ساخت و مشخصه یابی یک زخم پوش منعطف به منظور انتقال موضعی دارو به بستر زخم با استفاده از میکروسیالات حساس به دما تحت راهنمایی دکتر محسن نظری-دکتر محسن اکبری متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط این جانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود است و مقالات مستخرج بانام "دانشگاه صنعتی شاهرود" و یا "**Shahrood University of Technology**" به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آن ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود است. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

حکیده

استفاده از یک سیستم دارورسانی موضعی با قابلیت اعمال کنترل بر نرخ آزادسازی دارو، می‌تواند سبب کاهش زمان درمان و افزایش نرخ بهبودی در بیماری‌های پوستی و زخم‌های مزمن شود. سیستم‌های سنتی عموماً به دلیل عدم کنترل پذیری و نوع دارورسانی، بشکلی منفعل عمل می‌کنند. در این راستا در مطالعه پیش رو یک زخم‌پوش حامل دارو با هدف کنترل نرخ دارورسانی به بستر زخم مورد مطالعه و ساخت قرار گرفت. این مجموعه دارورسانی به طور کلی شامل یک سیستم دارورسان، سیستم تحریک و سیستم کنترلی می‌باشد. عملکرد این زخم‌پوش به گونه‌ایست که با ایجاد تحریک حرارتی توسط یک میکروهیتر انعطاف‌پذیر، مجموعه حامل دارو عمل نموده و دارو بشکل قابل کنترلی روی محل مورد هدف آزاد می‌شود.

مجموعه تحریک‌پذیر متشکل از یک ورقه نازک هیدروژل، حاوی میکروقطرات حساس به دمای NIPAM در نظر گرفته شد. بنابراین در ابتدا یک میکروکانال جریان متمرکز شده (Flow focusing device) طراحی و به روش فوتولیتوگرافی ساخته شد و سپس میکروقطرات حساس به دما با استفاده از آن تولید شدند. با در نظر گرفتن آب سه بار تقطیر به عنوان ماده‌ای با مشابهت رفتاری داروهای حلال در آب، فرایند نشر مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب در ابتدا میکروقطرات توسط آب سه بار تقطیر بارگذاری شده و سپس درون یک ورقه هیدروژل جانمایی شدند.

به جهت ایجاد قابلیت کنترل بر نرخ آزادسازی دارو از مجموعه تحریک‌پذیر، ساخت میکروهیتر طلا و همچنین میکروهیتر طلا_تیتانیوم روی زیرلایه‌های PDMS و PMMA به طور مجزا صورت پذیرفت. همچنین یک مدار کنترلی به جهت کنترل دمای میکروهیتر طراحی و ساخته شد.

در قسمت مشخصه‌یابی، عملکرد میکروکانال مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که با در نظر گرفتن جریان نیپام ۱۰٪ به عنوان فاز منقطع و همچنین پارافین مایع به عنوان به فاز پیوسته، قطرات به صورت یکنواخت تولید می‌شوند. تغییر نسبت دبی فاز منقطع به پیوسته از ۰.۱۴ به ۰.۸۴ سبب افزایش قطر قطرات از حدود ۳۶۰ به ۵۱۵ میکرومتر شد. همچنین بررسی حساسیت میکروقطرات به دما نیز با اعمال حرارت کنترل شده به میکروقطرات صورت پذیرفت. نتایج نشان داد که افزایش دما از ۱۸ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد سبب کاهش قطر قطرات ساخته شده حداکثر به میزان ۴۰٪ می‌شود.

همچنین بررسی عملکرد میکروهیتر انعطاف‌پذیر نشان داد که PMMA می‌تواند به عنوان یک زیرلایه مناسب مورد استفاده قرار گیرد. نتایج اندازه‌گیری مقاومت الکتریکی نشان داد که زیرلایه PDMS جهت لایه‌نشانی طلا مناسب نیست. همچنین مقاومت الکتریکی میکروهیتر طلا در حدود ۲۲۰ اهم و میکروهیتر طلا_تیتانیوم در حدود ۱۵۰ اهم اندازه‌گیری شد.

کلید واژگان: زخم‌پوش، هیتر، میکروقطرات، حامل‌های دارویی، پلیمرهای حساس به دما، لیتوگرافی، لایه‌نشانی

فهرست مطالب

۱	فصل ۱: مقدمه
۲	۱-۱ مقدمه
۳	۱-۲ سیستم‌های نشر دارو
۴	۱-۲-۱ انتخاب بیومواد
۵	۱-۲-۲ کاربرد پلیمرها در نشر دارو
۱۰	۱-۳ سیستم‌های تحریک
۱۰	۱-۴ سیستم‌های کنترل
۱۱	۱-۵ تعریف مسئله
۱۲	۱-۶ نوآوری
۱۳	۱-۷ ساختار و فصل بندی پایان نامه
۱۵	فصل ۲: کلیات طرح پیشنهادی و معرفی زیرسیستم‌ها
۱۶	۲-۱ مقدمه
۱۶	۲-۲ سیستم نشر دارو

۱۷ ۲-۳ سیستم تحریک

۱۸ ۲-۴ سیستم کنترلی

فصل ۳: سیستم نشر دارو

۲۰ ۳-۱ مقدمه

۲۱ ۳-۲ ساخت میکروکانال

۲۲ ۳-۲-۱ ساخت قالب میکروکانال

۲۶ ۳-۲-۲ ساخت میکروکانال با استفاده از قالب

۲۹ ۳-۳ ساخت ترکیبات پلیمری

فصل ۴: ساخت میکروهیتر

۳۴ ۴-۱ مقدمه

۳۴ ۴-۲ ساخت میکروهیتر انعطاف پذیر

۳۵ ۴-۲-۱ ساخت زیرلایه PDMS

۳۶ ۴-۲-۲ ساخت زیرلایه PMMA

۳۶ ۴-۲-۳ لایه نشانی طلا

فصل ۵: مشخصه یابی ۴۱

۵-۱ مقدمه ۴۲

۵-۲ مشخصه یابی میکروکانال ۴۲

۵-۳ تولید میکروقطرات ۴۲

۵-۴ مشخصه یابی میکروقطرات ۴۹

۵-۵ مشخصه یابی میکروهیتر ۵۱

فصل ۶: مونتاژ مجموعه و اتصال به مجموعه الکترونیکی ۵۵

۶-۱ مونتاژ مجموعه دارورسان و تحریک ۵۶

۶-۲ مجموعه کنترل ۵۸

فصل ۷: نتایج و پیشنهادات ۶۳

۷-۱ نتایج ۶۴

۷-۲ پیشنهادات ۶۵

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ دیاگرام فازی نشان دهنده نقاط UCST و LCST ۹
- شکل ۲-۱ شمای کلی زخم‌پوش پیشنهادی و اجزای آن ۱۶
- شکل ۳-۱ شمای کلی میکروکانال جریان متمرکز شونده ۲۱
- شکل ۳-۲ مراحل کلی ساخت قالب میکروکانال به روش فوتولیتوگرافی ۲۲
- شکل ۳-۳ تصویر فوتوماسک چاپ شده به منظور ساخت قالب میکروکانال به روش فوتولیتوگرافی ۲۴
- شکل ۳-۴ قالب میکروکانال ساخته شده پس از پخت نهایی ۲۶
- شکل ۳-۵ مراحل ساخت میکروکانال PDMS با استفاده از قالب ۲۷
- شکل ۳-۶ میکروکانال جریان متمرکز شونده، پس از اتصال به شیشه لام ۲۸
- شکل ۳-۷ تصویر قسمتی از میکروکانال جریان متمرکز شونده تحت میکروسکوپ نوری ۲۹
- شکل ۳-۸ استفاده از فیلتر کاغذی به منظور تبلور مجدد پودر نیپام ۳۱
- شکل ۴-۱ مراحل ساخت میکروهیتر انعطاف‌پذیر ۳۵
- شکل ۴-۲ نحوه قرارگیری ماسک روی پلیمر و مقید شدن آن جهت قرار گیری در محفظه اسپاترینگ ۳۷
- شکل ۴-۳ زیرلایه PDMS بعد از فرایند لایه‌نشانی ۳۹
- شکل ۴-۴ تصویر میکروهیتر انعطاف‌پذیر پس از تکمیل شدن مراحل ساخت ۴۰
- شکل ۵-۱ تصویر اتصال میکروکانال به پمپ‌های سرنگی و قرارگیری آن تحت میکروسکوپ دیجیتال ۴۳
- شکل ۵-۲ میکروقطرات جمع آوری شده بعد از پلیمریزاسیون ۴۴
- شکل ۵-۳ تصاویر میکروسکوپی از میکروقطرات در حال تولید نیپام ۴٪ در مجرای خروجی میکروکانال ۴۵

شکل ۴-۵ تصاویر میکروسکوپی از میکروقطرات در حال تولید نیپام ۱۰٪ در مجرای خروجی میکروکانال

۴۶

شکل ۵-۵ قطر قطرات تولیدی برحسب نسبت دبی جریان‌ها در دو حالت نیپام ۴٪ و ۱۰٪ ۴۷

شکل ۵-۶ فاصله مرکز تا مرکز دو قطره در مجرای خروجی کانال در دو حالت نیپام ۴٪ و ۱۰٪ .. ۴۷

شکل ۵-۷ تصویر میکروسکوپ نوری از میکروقطرات تولید شده قبل و بعد از پلیمریزاسیون ۴۹

شکل ۵-۸ فوتوماسک سیاه و سفید مرجع در پردازش تصویر ۵۰

شکل ۵-۹ نمودار تغییر قطر قطرات نیپام ۱۰٪ بر حسب دما ۵۱

شکل ۵-۱۰ مقاومت الکتریکی میکروهیتر ساخته شده روی زیرلایه PMMA الف: استفاده از تیتانیوم به

عنوان لایه میانی ب: استفاده از طلا به تنهایی ۵۲

شکل ۵-۱۱ نمودار پاسخ میکروهیتر طلا_تیتانیوم به جریان الکتریکی در ولتاژ ۵ ولت ۵۳

شکل ۵-۱۲ تصاویر حرارتی میکروهیتر طلا_تیتانیوم با اعمال ۵ ولت پتانسیل الکتریکی ۵۴

شکل ۶-۱ مراحل مونتاژ مجموعه دارورسان ۵۷

شکل ۶-۲ مدار اتصال سنسور دمای NTC به میکروکنترلر ۵۸

شکل ۶-۳ مدار اصلاح شده اتصال سنسور دمای NTC به میکروکنترلر ۵۹

شکل ۶-۴ برد الکترونیک دو روی متالیزه جهت استفاده در سیستم کنترلی ۶۰

شکل ۶-۵ قطعات مونتاژ شده روی برد کنترلی ۶۱

فهرست جداول

- جدول ۱-۱: مقادیر PH در سلول و بافت‌های مختلف بدن انسان [۱۸-۲۰] ۷
- جدول ۳-۱ مقادیر سرعت، شتاب و زمان در هر مرحله از اسپین کوت فوتورزیست روی ویفر سیلیکونی ۲۳
- جدول ۳-۲ درصد وزنی به حجمی ترکیبات تشکیل دهنده آب سه بار تقطیر به عنوان فاز غیرپیوسته میکروکانال ۳۲

واژگان تخصصی

عبارت فارسی	عبارت لاتین
بیومواد	Biomaterials
بیوسنسورها	Biosensors
پلیمرایزه شدن	Polymerization
پمادها	Ointments
پلیمرهای حساس به دما	Thermoresponsive polymers
تبلور مجدد	Recrystallization
حامل‌های دارویی میکروسوزنی	Microneedles drug carrier
دارورسانی موضعی	Topical drug delivery
درون‌تنی	In vivo applications
دمای انحلال بحرانی بالا	Upper critical solution temperature (UCST)
دمای انحلال بحرانی پایین	Lower critical solution temperature (LCST)
زیست تخریب‌پذیری	Biodegradability
زیست سازگاری	Biocompatibility
سیستم‌های تحریک	Stimuli systems
سیستم‌های دارورسانی	Drug delivery systems
فوتورزیست منفی	Negative photoresist
فوتولیتوگرافی	Photolithography
فوتوماسک	Photomask
لایه‌نشانی چرخشی / اسپین کوت	Spin coating
میکروسیالات	Microfluidics
میکروکانال جریان متمرکز شونده	Flow focusing device
ویفر سیلیکونی	Silicon wafer
هیدروژل‌ها	Hydrogels
هیدروکلوئیدها	Hydrocolloids

مواد شیمیایی و دارویی

عبارت فارسی / اختصار	حالت ماده	عبارت لاتین
اسپن ۸۰	مایع	Span 80
آگارز	پودر	Agarose
آمونیم پرسولفات	پودر	Ammonium persulfate
ان ان متیلن دی اکریلامید	پودر	N,N-Methylenediacrylamide
اندوزوم اولیه	—	Early endosome
اندوزوم ثانویه	—	Late endosome
ایزوپروپیل الکل	مایع	Isopropyl alcohol
پارافین مایع	مایع	Paraffin oil
پلی دی متیل سیلوکسان (PDMS)	مایع	Polydimethylsiloxane
پلی متیل متاکریلات (PMMA)	پودر	Poly(methyl methacrylate)
سدیم آلژینات	پودر	Sodium alginate
دولوپر	مایع	Developer
کلسی تونین	—	Calcitonin
کلسیم کلراید	پودر	Calcium chloride
لیزوزوم	—	Lysosome
نیپام	پودر	N-isopropylacrylamide

علائم ریاضی

علائم	توضیحات
Qr	نسبت دبی سیال فاز قطره به دبی سیال فاز پیوسته در میکروکانال
D	قطر میکروقطرات
S	فاصله مرکز تا مرکز میکروقطرات تولیدی در مجرای خروجی میکروکانال
T	دما

فصل ۱: مقدمه

۱-۱ مقدمه

پوست به عنوان یکی از بزرگترین اعضای بدن وظیفه تنظیم دمای بدن و محافظت از بافت‌های درونی در مقابل تهدیدات خارجی را بر عهده دارد [۱]. یکی از ویژگی‌های برجسته این عضو خاصیت خود ترمیم شونده آن در مقابل جراحت و صدمات احتمالیست. بنابراین در بسیاری از صدمات سطحی ضرورت مداخله در فرایند ترمیم پوست وجود ندارد. اما در صورت بروز صدمات حاد از جمله بریدگی‌های عمیق، دیابت و عفونت به دلیل بروز اختلال در فرایند خون رسانی به محل آسیب دیده، توانایی خود ترمیم شونده دچار اختلال شده و بنابراین در چنین مواردی مداخله در فرایند درمان به جهت تحویل دارو و فاکتورهای رشد به بافت آسیب دیده وجود خواهد داشت [۲].

استفاده از انواع آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و تزریقی از جمله مرسوم‌ترین روش‌های درمانی هستند که در بسیاری از موارد به عنوان فرایند اصلی درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. هر چند استفاده از روش‌های درمانی فوق می‌تواند در مواردی سبب بروز مشکلات و یا عوارض احتمالی در فرایند درمان شود. به عنوان نمونه، در مواردی که جراحات عمیق پوستی وجود دارد، به دلیل آسیب دیدگی عروق و مویرگ‌های منتهی به ناحیه سطح زخم، انتقال آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و تزریقی به بستر زخم دچار اختلال شده و بنابراین ضرورت استفاده از دُزهای بالاتر دارو وجود دارد. اما مصرف دارو در دُزهای بالا ممکن است سبب آسیب رساندن و مسموم نمودن سایر بافت‌های بدن شود [۳].

بنابراین روش‌های مختلف دارورسانی موضعی^۱ به عنوان جایگزین مواردی که جذب خوراکی و تنفسی در آن امکان پذیر نیست توجه محققان این حوزه را به خود جلب نموده است [۴]. این سیستم‌ها عموماً به صورت یک سیستم واحد یا به صورت مجموعه‌ای شامل چند زیر سیستم طراحی شده‌اند [۵]. زیر سیستم‌ها

¹ Topical drug delivery

عموماً به کنترل‌پذیری دقیق‌تر و بهبود عملکرد فرایند دارورسانی کمک می‌کنند. بنابراین توسعه و هوشمندسازی مجموعه‌های مختلف دارورسانی موضعی با استفاده از زیر سیستم‌های مختلف به جهت اعمال کنترل هر چه دقیق‌تر بر فرایند دارورسانی و بهبود تعامل این سیستم‌ها با بدن مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. از جمله این زیر سیستم‌ها می‌توان به سیستم‌های نشر دارو^۱، تحریک^۲، سیستم‌های کنترلی و همچنین سیستم‌های مختلف تامین انرژی اشاره نمود [۶].

۲-۱ سیستم‌های نشر دارو

سیستم‌های نشر دارو وظیفه دارورسانی به بافت یا محل مورد هدف را ایفا می‌کنند. مطالعه و توسعه مکانیزم‌های مختلف امکان کنترل بر میزان نشر دارو، زمان نشر دارو یا هر دو ویژگی به صورت توأمان را فراهم آورده است. به عنوان نمونه می‌توان به استفاده از پمپ‌های سرنگی^۳ [۷، ۸]، پوشش‌های میکروسوزنی حامل دارو^۴ [۹، ۱۰] و پلیمرهای تحریک پذیر [۱۱] به عنوان برخی از مکانیزم‌های نشر دارو اشاره نمود. این سیستم‌ها بر اساس نوع عملکرد و شیوه نشر دارو می‌توانند در برخی از حوزه‌های درمانی موثر واقع شوند. همچنین علاوه بر مکانیزم نشر دارو، ویژگی‌های زیستی و فیزیکی بیومواد^۵ مورد استفاده در این سیستم‌ها، تاثیر قابل توجهی در عملکرد این سیستم‌ها داشته و بر کیفیت فرایند درمانی اثرگذار است. بنابراین در طراحی سیستم‌های نشر دارو، انتخاب مکانیزم نشر می‌تواند بسته به بیومواد شناخته شده و محل مورد هدف صورت پذیرد.

¹ Drug delivery systems

² Stimuli systems

³ Syringe pumps

⁴ Microneedles drug carrier

⁵ Biomaterials

۱-۲-۱ انتخاب بیومواد

در طراحی تجهیزات پزشکی که در تماس و تعامل با بافت و سطوح آسیب دیده قرار دارند، انتخاب مواد بر اساس ویژگی‌های زیستی و فیزیکی آن‌ها دارای اهمیت قابل توجهی است. بنابراین مواد و ترکیبات مورد استفاده در این تجهیزات باید به گونه‌ای انتخاب یا طراحی شوند که تعامل زیستی و فیزیکی قابل قبولی را با بافت آسیب دیده بوجود آورند.

بدین ترتیب زیست سازگاری^۱ به عنوان یکی از ویژگی‌های زیستی مهم در انتخاب بیومواد مورد توجه قرار داشته و در بسیاری از موارد می‌تواند به عنوان یک عامل محدود کننده عمل می‌کند. در تعریف زیست سازگاری تجهیزات پزشکی می‌توان گفت، زیست سازگاری به معنای سازگاری بیولوژیکی یک دستگاه پزشکی در فعالیت بلند مدت، بدون ایجاد هیچگونه اثر ناخواسته است [۱۲].

همچنین ویژگی زیست تخریب‌پذیری^۲ می‌تواند به عنوان یکی دیگر از ویژگی‌های زیستی دارای اهمیت باشد. زیست تخریب‌پذیری می‌تواند تجزیه تدریجی بیومواد در مجاورت بافت‌های زیستی تعریف شود [۱۳]. این خاصیت به ویژه در کاربردهای درون‌تنی^۳ یا در مواردی که از بیومواد به عنوان مواد دوخته شده با بافت‌های حساس و آسیب‌پذیر بدن استفاده می‌شود نیز اهمیت پیدا می‌کند. به عنوان یک نمونه رایج، می‌توان به استفاده از نخ بخیه زیست تخریب‌پذیر در پانسمان برخی از جراحات اشاره نمود تا بدین منظور ضمن کاهش مراجعات متعدد بیمار به مراکز درمانی، از آسیب رسانی مجدد به بافت آسیب دیده در اثر کشیدن نخ جلوگیری به عمل آید. همچنین به عنوان نمونه‌ای دیگر می‌توان به کاربرد بیومواد پلیمری زیست

¹ Biocompatibility

² Biodegradability

³ In vivo applications

تخریب‌پذیر در توسعه تجهیزات درمانی همانند پروتزهای موقت، ساختارهای متخلخل سه بعدی به عنوان داربست‌های مهندسی بافت و همچنین کنترل نشر دارو در تجهیزات دارورسانی اشاره نمود [۱۴].

بنابراین خاصیت زیست تخریب‌پذیری هرچند با دامنه‌ای کمتر از زیست سازگاری، در انتخاب بیومواد در برخی از کاربردها مهم و تعیین کننده است.

همچنین با توجه به ویژگی انعطاف‌پذیری پوست و بسیاری از ارگان‌های بدن، توجه به ویژگی‌های فیزیکی مواد مورد استفاده در تجهیزات پزشکی نیز دارای اهمیت است. به عبارت دیگر، یک مجموعه نشر داروی موضعی پوستی باید بتواند در هنگام تحرکات پوستی تعامل تماسی مناسبی را با آن برقرار کند [۱۵]. در نظر گرفتن ویژگی انعطاف‌پذیری در انتخاب بیومواد در برخی از کاربردها دارای اهمیت است. علاوه بر این در نظر گرفتن خاصیت کشسانی در انتخاب مواد نیز می‌تواند در مواردی به بهبود ارتباط تجهیزات با بدن کمک نموده و بدین ترتیب نسبت به عدم انفصال مجموعه از پوست و عدم آسیب دیدگی آن در اثر تحرکات پوستی اطمینان بیشتری حاصل شود [۱۶].

علاوه بر ویژگی‌های فوق، ویژگی‌های بسیاری از جمله شفافیت، تخلخل، مقاومت به تنش مکانیکی و همچنین محیط‌های شیمیایی، رسانایی، روش تولید و... در کاربردهای مختلف می‌تواند اولویت یافته و حتی به عنوان یک عامل محدود کننده عمل کند.

۲-۲-۱ کاربرد پلیمرها در نشر دارو

نشر داروی ذخیره شده در پمادها^۱، هیدروژل‌ها^۲، هیدروکلوئیدها^۱ و پوشش‌های پلیمری به عنوان رویکردهای اخیر دارورسانی موضعی مورد توجه بوده است؛ هر چند این سیستم‌ها عموماً به دلیل عدم وجود قابلیت

¹ Ointments

² Hydrogels

کنترل دقیق بر نشر دارو، منفعل هستند. پیشرفت‌های اخیر در دانش پلیمر محققان را قادر ساخته تا با استفاده از ترکیب و مطالعه رفتار مواد حساس به حرارت، الکتریسیته، مغناطیس، نور و... در جهت اعمال کنترل هر چه دقیق‌تر بر نشر کنترل پذیر دارو حرکت کنند [۱۷]. منظور از حساسیت یا تحریک پذیری در اینجا مجموعه ویژگی‌هاییست که به واسطه تغییرات در شرایط محیط سبب آزاد شدن دارو می‌شود. آزاد شدن دارو در این فرایند می‌تواند توسط یک تحریک خارجی به صورت ناگهانی و یا به صورت تدریجی صورت پذیرد.

به عنوان نمونه می‌توان به استفاده از پلیمرهای حساس به PH در دارورسانی هدفمند اشاره نمود. جدول ۱-۱ مقدار PH در برخی از قسمت‌های مختلف بدن انسان را نشان می‌دهد. با توجه به وجود تفاوت در PH بافت و سلول‌های مختلف بدن، این روش در دارورسانی هدفمند توجه بسیاری از محققان را جلب نموده است. در این روش، پلیمر مورد استفاده در دارورسانی طوری طراحی یا انتخاب می‌شود که با قرارگیری در مجاورت بافت یا عضوی با PH مشخص، حساسیت نشان داده و داروی محبوس در خود را آزاد کند.

جدول ۱-۱: مقادیر PH در سلول و بافت‌های مختلف بدن انسان [۱۸-۲۰]

مقدار PH	سلول یا بافت
۷/۴۵ – ۷/۳۵	خون
۳/۰ – ۱/۰	معدة
۸/۲ – ۴/۸	اثنی عشر
۷.۲ – ۶/۵	تومور، خارج سلول
۵/۰ – ۴/۵	لیزوزوم ^۱
۶/۵ – ۶/۰	اندوزوم اولیه ^۲
۶/۰ – ۵/۰	اندوزوم ثانویه ^۳

به عنوان نمونه گانورکار و همکاران [۲۱] از P(NIPAM-co-BMA-co-AAC) به عنوان یک پلیمر حساس به دما و PH جهت انتقال کلسی‌تونین^۴ انسانی به روده استفاده نمودند. همچنین در نمونه‌ای دیگر می‌توان به استفاده از poly(methacrylic-g-ethylene glycol) توسط لومَن و همکاران [۲۲] اشاره نمود. این پلیمر حساس به PH جهت انتقال انسولین به روده مورد استفاده قرار گرفت. بدین ترتیب، انسولین بارگذاری شده در میکرو ذرات پلیمری، بدون تخریب از محیط اسیدی معده عبور نموده و با قرار گیری در محیط قلیایی روده به سرعت از ذرات پلیمری آزاد شد.

¹ Lysosome

² Early endosome

³ Late endosome

⁴ Calcitonin

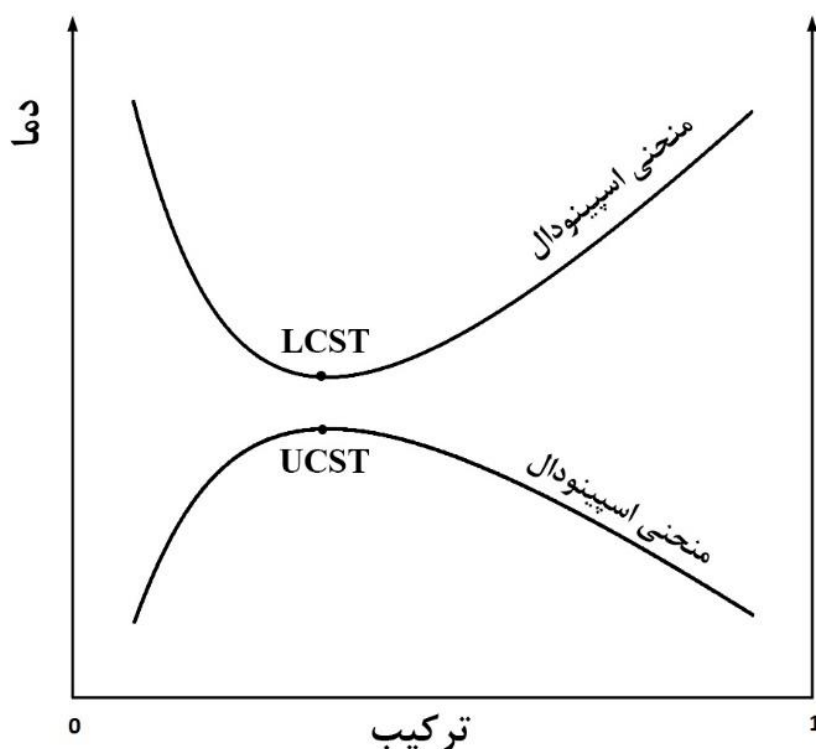
همچنین استفاده از پلیمرهای حساس به دما^۱ نیز می‌تواند در نشر کنترل پذیر دارو بسیار موثر واقع شود. ترکیب این رسته از پلیمرها با دارو به دلیل برخورداری از ویژگی دمای انحلال بحرانی می‌تواند یک رویکرد قابل توجه در طراحی سیستم‌های دارورسان تلقی شود. مطابق شکل ۱-۱ که نشان دهنده نمودار کلی دما بر حسب درصد انحلال یک پلیمر در حلال است، در دماهای بیشتر از دمای انحلال بحرانی پایین (LCST)^۲ و همچنین دماهای کمتر از دمای انحلال بحرانی بالا (UCST)^۳، پلیمر و حلال از یکدیگر جدا شده و در واقع محلولی دو فاز شکل می‌گیرد. اما در حالت عکس، پلیمر و حلال با یکدیگر ترکیبی تک فاز را تشکیل می‌دهند.

با توجه به وجود تغییر میزان حلالیت با گذر از دمای بحرانی، پلیمرهای دارای این خاصیت، در سیستم‌های نشر دارو مورد توجه قرار دارند. به عبارت دیگر در این سیستم‌ها پلیمر و دارو می‌توانند در بازه‌های دمایی معینی با یکدیگر ترکیب و در اثر قرارگیری در درون منحنی اسپینودال، از یکدیگر جدا شوند. در این راستا، چانگ و همکاران [۲۳] از کوپلیمر *poly(N-isopropylacrylamide-*b*-butylmethacrylate)* به عنوان حامل‌های دارویی حساس به دما بهره جستند. این کوپلیمر با نشان دادن رفتار LCST، در دماهای بالاتر از نقطه بحرانی (حدود ۳۲.۵ درجه سانتی‌گراد) آب‌گریز و در دماهای پایین‌تر از آن آب‌دوست شده و در نتیجه رفتار آن به عنوان یک ماده حساس به دما با قابلیت کنترل پذیری نرخ دارورسانی مطلوب سنجیده شد.

¹ Thermoresponsive polymers

² Lower critical solution temperature

³ Upper critical solution temperature



شکل ۱-۱ دیاگرام فازی نشان دهنده نقاط UCST و LCST

کَویْن و همکاران [۲۴]، بَورلی و همکاران [۲۵] و کازونوری و همکاران [۲۶] نیز در رویکردهای مشابه از ترکیبات پلیمری حساس به دمایی که در همگی آنها از نیپام^۱ استفاده شده است استفاده نموده و رفتار مناسب آن به عنوان حامل‌های دارویی حساس به دما را تایید نمودند. وی و همکاران نیز [۲۷] قابلیت تنظیم دمای نشر دارو از نیپام با استفاده از کوپلمرسازی آن با سایر مونومرها را گزارش نمودند. همچنین در کاربردهای دارورسانی پوستی، با توجه به دمای سطح پوست که مقدار آن کمتر از ۳۷ درجه سانتیگراد (در حدود ۳۱ تا ۳۲ درجه سانتیگراد) است [۲۸]، تولید حرارتی اندک، می‌تواند سبب آزاد شدن دارو از شبکه پلیمری شود. مجموعه ویژگی‌های ذکر شده، نیپام را به عنوان یک ماده هوشمند و مناسب در کاربردهای دارورسانی مورد توجه قرار داده است.

^۱ N-isopropylacrylamide (NIPAM)

بنابراین با توجه به مطالعات گذشته پیرامون طیف گسترده‌ای از پلیمرها، امکان آلیاژسازی و ترکیب آن‌ها با یکدیگر به جهت ساخت کوپلیمرهایی با رفتاری هوشمند و قابل کنترل، این رسته از مواد نقش قابل توجهی در بیومواد مورد استفاده در سیستم‌های دارورسانی را به خود اختصاص داده‌اند.

۳-۱ سیستم‌های تحریک

در سیستم‌های نشر هدفمند دارو، سیستم‌های تحریک به جهت اعمال کنترل بر نرخ دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این سیستم‌ها با توجه به تحریک پذیری و حساسیت مجموعه‌های نشر دارو قابل انتخاب و یا طراحی هستند. بدین ترتیب متناسب با مجموعه نشر دارو، در نظر گرفتن سیستم‌های تحریک حرارت، الکتریسیته، مغناطیس، نور و... ضروری می‌باشد. در حوزه دارورسانی پوستی، پیشرفت‌های اخیر در حوزه تجهیزات الکترونیکی پوششی و منعطف، محققان را قادر به ساخت تجهیزاتی نموده است که بتوانند ارتباطی منسجم با پوست برقرار کنند [۲۹، ۳۰]. به عنوان نمونه این سیستم‌ها می‌توانند با ساخت مدارهای الکتریکی روی بسترهای منعطف با روش چاپ روی صفحه^۱ صورت پذیرند [۳۱]. قابلیت تعامل با مجموعه دارورسان، کنترل پذیری و همچنین در برخی از موارد زیست سازگاری، از جمله ویژگی‌هایی هستند که در طراحی و ساخت سیستم‌های تحریک دارای اهمیت می‌باشند.

۴-۱ سیستم‌های کنترلی

سیستم‌های کنترلی می‌توانند به جهت کنترل سیستم‌های تحریک در مجموعه‌های دارورسان مورد استفاده قرار گیرند. این سیستم‌ها بسته به نوع تحریک می‌توانند به صورت حلقه بسته یا حلقه باز^۲ مورد استفاده قرار

^۱ Screen printing

^۲ Close loop and open loop control systems

گیرند. به عنوان نمونه گوپتا و همکاران [۳۲] نرخ داروی آزاد شده از یک پوشش میکروسوزنی را بوسیله پمپ سرنگی کنترل نمودند. این سیستم به دلیل عدم وجود بازخورد، یک سیستم حلقه باز محسوب می‌شود. همچنین راواین و همکاران [۳۳] نیز به بررسی یک سیستم حلقه بسته جهت کنترل دارورسانی (انسولین) پرداختند. در این تحقیق، استفاده از یک حسگر گلوکز جهت دریافت بازخورد نشر انسولین مطرح شد.

وجود سیستم بازخورد در سیستم‌های نشر دارو می‌تواند به کنترل هرچه دقیق‌تر نشر کمک کند. بدین منظور، حسگرهای زیستی^۱ نیز می‌توانند در این زمینه مورد استفاده قرار گیرند. این حسگرها می‌توانند مواردی از جمله، دمای بدن، میزان PH، میزان گلوکز و سایر اطلاعات مورد نیاز را دریافت و ارائه نموده و بدین ترتیب در خصوص تنظیم نرخ دارورسانی توسط سیستم دارورسان اقدامات لازم صورت پذیرد. از جمله تلاش‌های صورت گرفته در زمینه ساخت حسگرهای زیستی می‌توان به ساخت یک حسگر PH توسط رحیمی و همکاران [۳۴] اشاره نمود. این حسگر با اندازه‌گیری مقدار PH سطح زخم، امکان تشخیص عفونت زخم‌های پوستی را فراهم می‌سازد. تمایل و همکاران [۳۵] نیز در مطالعه‌ای دیگر از یک فیبر هیدروژل جهت اندازه‌گیری PH و در نتیجه نظارت بر میزان عفونت سطح زخم بهره جستند.

این مجموعه‌ها می‌توانند در صورت تعامل با مجموعه نشر دارو، به کنترل آزادسازی نشر با توجه به دُر مورد نیاز در محل مورد هدف کمک نموده و بازخورد مناسب را در سیستم‌های دارورسان فراهم آورند.

۵-۱ تعریف مسئله

با توجه به وجود مشکلات ناشی از زخم‌های دیابتی، سوختگی و زخم‌های عمیق پوستی که در بخش ۱-۱ به آن پرداخته شد، در بسیاری از موارد ضرورت مداخله در فرایند درمان وجود دارد. در نظر گرفتن یک تجهیز

¹ Biosensors

درمانی مناسب جهت اعمال کنترل بر فرایند دارورسانی و در نتیجه جلوگیری از رشد عفونت در بستر زخم و همچنین جلوگیری از قطع عضو احتمالی در این موارد می‌تواند موثر واقع شود. کنترل پذیری، زیست سازگاری، انعطاف‌پذیری و قابلیت حفظ انسجام در تحرکات پوستی از جمله ویژگی‌هاییست که می‌تواند در کیفیت فرایند درمان موثر واقع شود.

بدین ترتیب در مطالعه پیش رو، ساخت و مشخصه‌یابی یک زخم‌پوش^۱ منعطف به منظور کنترل دارورسانی به بستر زخم با در نظر گرفتن ویژگی‌های فوق صورت پذیرفته است.

۶-۱ نوآوری

در مطالعه پیش رو برای اولین بار در کشور ساخت یک زخم‌پوش منعطف با قابلیت اعمال کنترل بر نرخ آزادسازی داروی محبوس در میکروقطرات حساس به دما صورت پذیرفت. میکروقطرات مورد استفاده در این زخم‌پوش با استفاده از یک میکروکانال جریان متمرکز شده تولید و توسط یک آغازگر شیمیایی تبدیل به پلیمری حساس به دما شدند. اثر نسبت سرعت جریان‌ها بر قطر قطرات تولیدی در دو غلظت مختلف و اثر دما بر تغییرات قطر قطرات تولیدی (بعد از پلیمرایزه شدن^۲) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین یک میکروهیتر انعطاف‌پذیر جهت اعمال تحریک حرارتی بر میکروقطرات حساس به دما ساخته و مشخصه‌یابی شد.

با توجه به حوزه دانش بین رشته‌ای و همچنین دشواری مراحل ساخت، مطالعات تجربی در حوزه توسعه زخم‌پوش‌های هوشمند به ندرت در کشور صورت پذیرفته است. بدین ترتیب مطالعه پیش رو به عنوان

¹ Wound dressing

² Polymerization

نخستین گام‌های برداشته شده در کشور در جهت ساخت و توسعه یک مجموعه دارورسانی هوشمند، زمینه لازم جهت مطالعات آینده در این حوزه را فراهم می‌آورد.

۷-۱ ساختار و فصل بندی پایان نامه

این پایان نامه در هفت فصل نگارش شده است. در فصل اول مقدمه‌ای از دارورسانی هدفمند بیان شد که در آن به مواردی از جمله لزوم توسعه دارورسانی هدفمند، چالش‌ها، کلیاتی از سیستم‌های دارورسانی و برخی زیر سیستم‌ها پرداخته شد. در این بخش همچنین به بیان برخی پارامترهای موثر در طراحی و ساخت سیستم‌های دارورسان نیز پرداخته شد.

در فصل دوم به بیان کلیاتی از زخم‌پوش طراحی شده و اجزای مختلف آن پرداخته می‌شود.

در فصل سوم به روش ساخت مجموعه دارورسان پرداخته می‌شود. در این فصل همچنین به مواد مورد استفاده، جزئیات ساخت میکروکانال‌ها به روش فوتولیتوگرافی و جزئیات تولید حامل‌های دارویی توسط یک میکروکانال جریان متمرکز شده، محدودیت‌های ساخت و همچنین چگونگی مونتاژ مجموعه دارورسان پرداخته می‌شود.

در فصل چهارم روش ساخت میکروهیتر انعطاف‌پذیر و همچنین محدودیت‌های ساخت آن پرداخته خواهد شد. در این فصل به اهمیت لایه‌نشانی و همچنین به اهمیت انتخاب زیرلایه مناسب در این فرایند اشاره شده است. بدین منظور ساخت میکروهیتر طلا روی دو نوع زیرلایه متفاوت صورت پذیرفته است.

در فصل پنجم به مشخصه‌یابی میکروقطرات و میکروهیتر انعطاف‌پذیر پرداخته می‌شود. در این فصل، به جزئیاتی از پاسخگویی مجموعه دارورسان به حرارت و همچنین جزئیاتی از پاسخگویی میکروهیتر به جریان الکتریکی پرداخته می‌شود.

در فصل ششم نیز به مونتاژ مجموعه‌های دارورسان و میکروهیتر و همچنین جزئیاتی از کنترل مجموعه و اتصال مجموعه تحریک به مجموعه کنترلی پرداخته می‌شود.

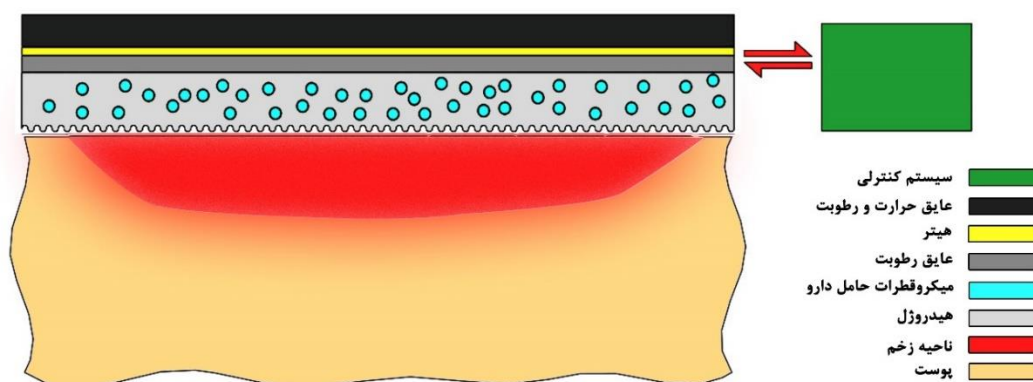
در فصل هفتم به جمع بندی و بیان پیشنهاداتی در خصوص توسعه این سیستم پرداخته می‌شود.

در پیوست الف کد برنامه نویسی بارگذاری شده در سیستم کنترلی و در پیوست ب تصاویری از تجهیزات مورد استفاده در پایان‌نامه ارائه شده است.

فصل ۲: کلیات طرح پیشنهادی و معرفی زیر سیستم‌ها

۲-۱ مقدمه

با توجه به توضیحات مطرح شده در فصل ۱ در خصوص لزوم مداخله در فرایند درمان زخم‌های مزمن پوستی و همچنین با توجه به مطالعات انجام شده در این حوزه، ساخت یک زخم‌پوش منعطف حامل دارو به منظور دارورسانی هدفمند به زخم دیابتی مورد توجه قرار گرفت. این زخم‌پوش دارای سه زیر سیستم دارورسان، تحریک و کنترل می‌باشد که در شکل ۲-۱ نشان داده شده و در ادامه به کلیاتی از آن پرداخته می‌شود.



شکل ۲-۱ شمای کلی زخم‌پوش پیشنهادی و اجزای آن

۲-۲ سیستم نشر دارو

در فصل ۱ پلیمر نیپام به عنوان ماده‌ای حساس به دما با ویژگی آب‌دوستی در دماهای کمتر از نقطه LCST و آب‌گریزی در دماهای بیشتر از آن ذکر شد. با توجه به اینکه دمای بحرانی این پلیمر در حدود ۳۲ درجه

سانتی‌گراد گزارش شده است [۲۳]، استفاده از آن به عنوان حامل‌های دارویی هوشمند می‌تواند به عنوان یک رویکرد جذاب تلقی شود. بنابراین در رویکرد پیش رو، این ماده به عنوان حامل‌های دارویی مورد توجه قرار گرفته است. بدین جهت مجموعه دارورسان پیش‌رو، مجموعه‌ای متشکل از میکروقطرات نیپام در نظر گرفته شده است. مکانیزم این سیستم به گونه‌ای در نظر گرفته شده است که میکروقطرات نیپام بتوانند با قرار گرفتن در دمای پایین‌تر از نقطه بحرانی، داروی حلال در آب را در خود جذب نموده (با دارو ترکیب شوند) و در دماهای بالاتر از آن آب‌گریز شده و دارو را آزاد نمایند.

دلیل انتخاب میکروقطرات در این مکانیزم، ایجاد ساختار هندسی قابل پیش‌بینی و در نتیجه نشر داروی قابل پیش‌بینی بوده است. به عبارت دیگر، انتظار می‌رود که با مشخص شدن میزان تغییرات قطر قطرات در اثر قرارگیری در دماهای مختلف، میزان داروی نشر یافته قابل پیش‌بینی و کنترل باشد. بدین ترتیب پیش‌بینی شده است که در اختیار داشتن قطراتی با قطر یکسان، می‌تواند منجر به ایجاد رفتاری یکسان در نشر دارو شده و بنابراین چنانچه مجموعه حاوی میکروقطرات تحت حرارت مشخصی قرار گیرند، مقدار داروی مشخصی را آزاد کنند.

همچنین به جهت سهولت استفاده، میکروقطرات نیپام در مجموعه‌ای از جنس هیدروژل جای گذاری و مونتاژ می‌شوند. مجموعه هیدروژلی ضمن در برداشتن میکروقطرات، اجازه نشر و عبور دارو را داده و امکان استفاده از مجموعه میکروقطرات در قالب یک زخم‌پوش را فراهم می‌آورد.

۳-۲ سیستم تحریک

با توجه به استفاده از مجموعه‌ای حساس به دما در سیستم نشر دارو، یک سیستم مولد حرارت به جهت تحریک و کنترل نشر دارو در نظر گرفته شده است. مطالعات گذشته نشان داده است که سیستم تحریک

حرارتی یکی از سیستم‌های بی خطر در میان سیستم‌های تحریک محسوب می‌شود [۱۷، ۳۶] و بنابراین می‌تواند به عنوان یک سیستم تحریک مناسب مورد استفاده قرار گیرد.

در رویکرد پیش رو، این سیستم در واقع میکروهیتری انعطاف‌پذیر است که روی مجموعه نشر دارو مونتاژ شده و حرارت مورد نیاز آن را تامین می‌کند. این میکروهیتر با اتصال به یک مجموعه کنترلی، تا دمای مشخصی گرم شده و با توجه به تنظیمات اعمال شده، دمای مجموعه دارورسان را تغییر می‌دهد.

۲-۴ سیستم کنترلی

سیستم کنترلی در اینجا یک برد الکترونیکی در نظر گرفته شده است. پردازنده این بُرد با دریافت بازخورد از سنسور دمای تعبیه شده در مجاور میکروهیتر، در زمان لازم پتانسیل الکتریکی جهت عمل نمودن میکروهیتر را فراهم و پس از رسیدن دمای آن به مقدار مطلوب، آن را خاموش نموده و مجدداً با کاهش اندک دما، پتانسیل لازم را برقرار می‌کند. بنابراین این سیستم به صورت یک سیستم روشن و خاموش، دمای میکروهیتر را تنظیم می‌کند.

همچنین کاربر در این سیستم این امکان را دارد که دمای مورد نیاز خود را در سیستم اعمال نموده و همچنین دمای کنونی میکروهیتر را مشاهده کند. بنابراین سیستم مذکور می‌تواند بسته به دُز داروی مورد نیاز، میکروهیتر را تا رسیدن به دمای لازم گرم کند.

فصل ۳ : سیستم نشر دارو

۱-۳ مقدمه

در مطالعه پیش رو سیستم دارورسان وظیفه نگهداری و انتقال دارو به بستر زخم به شکلی کنترل شده را بر عهده دارد. بدین منظور استفاده از ماده‌ای حساس به دما با قابلیت جذب محلول آبی دارو در دماهای پایین و انتشار آن با افزایش دما مورد توجه قرار گرفت. مطالعات گذشته نشان داده است که N-Isopropylacrylamide که به اختصار نیپام نامیده می‌شود، دارای رفتار LCST بوده و دمای انحلال بحرانی آن در حدود ۳۲/۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد و با توجه به ویژگی زیست سازگاری آن می‌تواند به عنوان حامل‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین دمای انحلال بحرانی این پلیمر می‌تواند از طریق کوپلیمرسازی با سایر پلیمرها متناسب با شرایط مورد نیاز تغییر یافته و متناسب با شرایط کاربردی آن تغییر یابد.

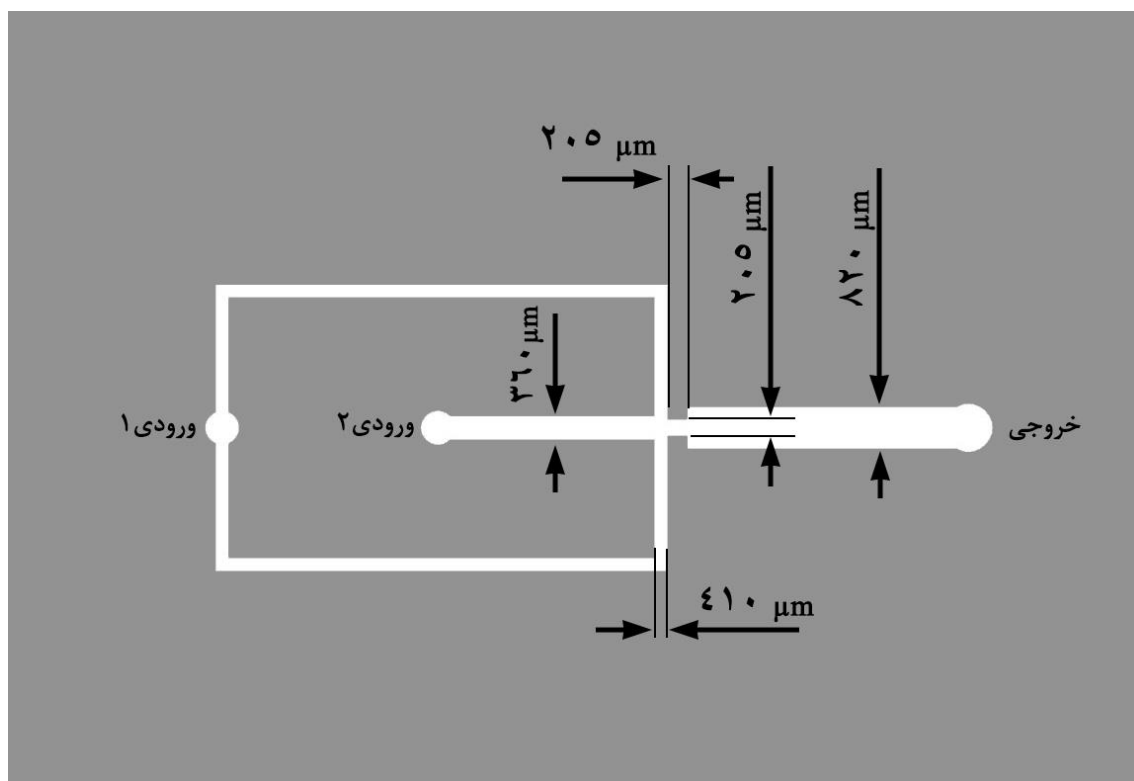
مطابق موارد مطرح شده در بخش ۲-۲، در این مطالعه، از نیپام در قالب میکروقطرات حامل دارو با اندازه‌های مشابه استفاده شده است. این میکروقطرات در درون یک هیدروژل بارگذاری شده و یک مجموعه حامل دارو را تشکیل می‌دهند.

در این مطالعه به منظور تولید میکروقطراتی با اندازه یکسان، از یک میکروکانال جریان متمرکز شونده^۱ استفاده شده است. بدین ترتیب، در ابتدا ساخت یک میکروکانال جریان متمرکز صورت یافته و در ادامه با تنظیم نسبت جریان‌های عبوری از آن، ذرات نیپام با قطر مورد نیاز تولید شدند و در مجموعه نشر دارو مورد استفاده قرار گرفتند. در ادامه به نحوه ساخت میکروکانال، نحوه تولید میکروقطرات و جزئیات مربوط به سیستم نشر دارو پرداخته می‌شود.

¹ Flow focusing device

۳-۲ ساخت میکروکانال

به منظور تولید میکروقطرات با قطری در حدود ۶۰۰ میکرون، یک میکروکانال جریان متمرکز شونده مطابق شکل ۳-۱ در نظر گرفته شد. این میکروکانال دارای دو ورودی و یک خروجی است. بدین ترتیب، ورودی ۱ برای جریان پیوسته و ورودی ۲ برای جریان فاز قطره (جریان غیرپیوسته) در نظر گرفته شده است. سپس هر دو جریان از خروجی خارج شده و در ظرف یا محل مورد نظر جمع‌آوری می‌گردند.



شکل ۳-۱ شمای کلی میکروکانال جریان متمرکز شونده

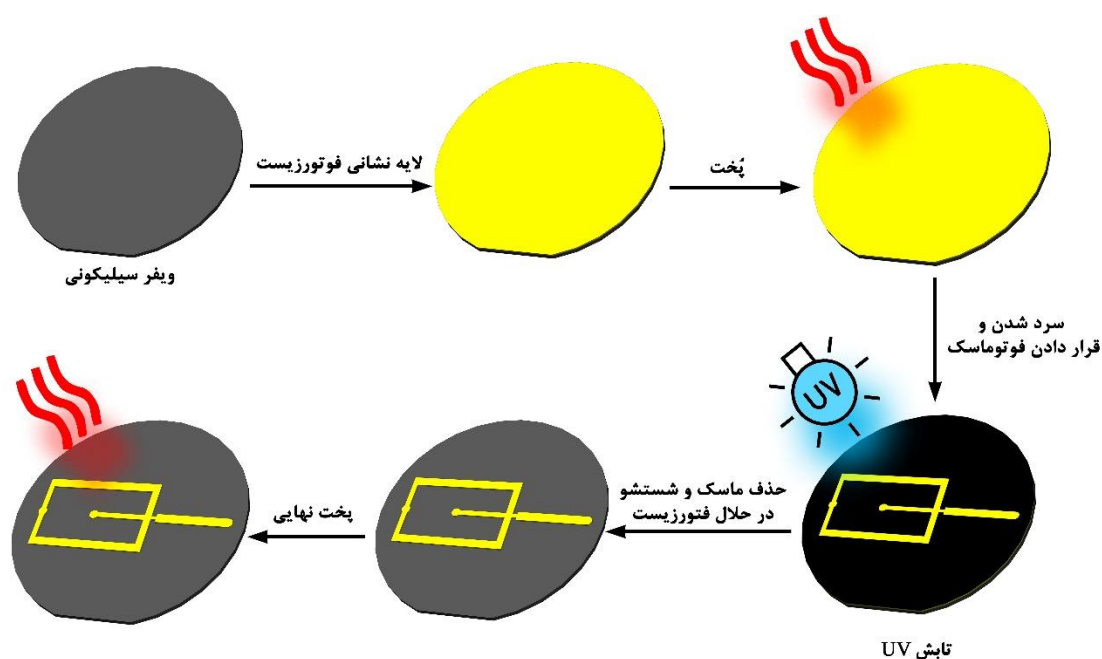
در این مطالعه، میکروکانال جریان متمرکز شونده، به روش فوتولیتوگرافی^۱ ساخته شده است که در ادامه به جزئیات آن پرداخته می‌شود.

^۱ Photolithography

۱-۲-۳ ساخت قالب میکروکانال

روش فوتولیتوگرافی یکی از روش‌هایی است که در ساخت تجهیزات میکرو از جمله میکروکانال‌های مورد استفاده در حوزه میکروفلویدیک^۱، مورد توجه قرار دارد. این روش امکان ساخت کانال‌هایی در ابعاد حدود ۱۰ میکرون را فراهم آورده [۳۷] و می‌تواند در ابعاد بسیار بزرگ‌تر نیز به کار رود.

بدین منظور در مطالعه پیش رو ساخت قالب میکروکانال جریان متمرکز شونده به روش فوتولیتوگرافی صورت پذیرفت. شکل ۳-۲ نشان دهنده مراحل کلی ساخت قالب میکروکانال می‌باشد.



شکل ۳-۲ مراحل کلی ساخت قالب میکروکانال به روش فوتولیتوگرافی

بدین ترتیب به منظور ساخت میکروکانال، در ابتدا طرح آن روی فیلمی به نام فوتوماسک^۱ به صورت سیاه و سفید چاپ شد. در طراحی فوتوماسک، شکل کانال به صورت بی رنگ و سایر قسمت‌های فیلم به رنگ سیاه در نظر گرفته و چاپ شد. سپس مراحل ساخت قالب میکروکانال به شرح ذیل صورت پذیرفت:

^۱ Microfluidics

در ابتدا یک ویفر سیلیکونی^۲ دایره‌ای با قطر تقریبی ۲ اینچ خریداری و در چند سیکل در آب مقطر و استون شستشو داده شد و تا زمان خشک شدن در دمای محیط نگهداری شد.

سپس مقدار ۱ سی سی فوتورزیست منفی^۳ SU8 در مرکز ویفر سیلیکونی ریخته و در دمای محیط درون یک محفظه خلاء قرار داده شد. فشار محفظه در حدود -0.9 bar- گیج تنظیم شد تا حباب‌های موجود در SU8 از آن خارج شوند.

پس از مرحله خلاء ویفر سیلیکونی به همراه SU8 روی دستگاه اسپین کوتر^۴ قرار داده شد و مطابق جدول ۳-۱ مرحله اسپین کوت آن صورت پذیرفت (لایه‌نشانی چرخشی). این مرحله در واقع سبب پخش شدن یکنواخت SU8 روی سطح ویفر سیلیکونی می‌شود. افزایش سرعت در این فرایند، کاهش ضخامت لایه SU8 روی ویفر سیلیکونی را منجر می‌شود.

جدول ۳-۱ مقادیر سرعت، شتاب و زمان در هر مرحله از اسپین کوت فوتورزیست روی ویفر سیلیکونی

مرحله	شتاب (rpm/s)	سرعت (rpm)	مدت زمان (s)
۱	۱۰۰	۵۰۰	۲۰
۲	۳۰۰	۲۱۰۰	۳۰

پس از مرحله اسپین کوت، مجموعه روی یک هات پلیت^۵ قرار داده شد و به مدت ۳ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد تحت حرارت قرار گرفت. سپس مجموعه در دمای محیط خنک شد. پس از آن مجموعه تا

¹ Photomask

² Silicon wafer

³ Negative photoresist

⁴ Spin coater

⁵ Hot plate

دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه حرارت داده شده و مجدداً تا دمای محیط خنک شد. در این مرحله فوتورزیست به صورت نیمه جامد درآمده و امکان قرار دادن فوتوماسک روی آن میسر شد. در مرحله بعد فوتوماسک روی فوتورزیست قرار داده شد و سپس شیشه‌ای به ضخامت ۴ میلیمتر روی آن قرار گرفت تا ضمن صاف شدن سطح فوتوماسک، از حرکت ناخواسته آن روی فوتورزیست جلوگیری به عمل آید. در این مرحله، مجموعه به مدت ۲۰۰ ثانیه تحت نور UV با شدت ۸ میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع قرار داده شد. تصویر فوتوماسک استفاده شده در این مرحله، در شکل ۳-۳ نشان داده شده است. عبور نور UV از قسمت‌های بی‌رنگ فوتوماسک (قسمت‌هایی که به عنوان کانال در نظر گرفته شده‌اند)، سبب سخت شدن فوتورزیست در آن قسمت‌ها شده و سایر قسمت‌ها به دلیل عدم عبور نور UV به حالت اولیه خود باقی ماندند.



شکل ۳-۳ تصویر فوتوماسک چاپ شده به منظور ساخت قالب میکروکانال به روش فوتولیتوگرافی

پس از جدا نمودن شیشه و فوتوماسک از سطح فوتورزیست، مجموعه به مدت ۳ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و پس از سرد شدن در دمای محیط مجدداً به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۰۰

درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. در این مرحله سختی قسمت‌هایی که تحت نور UV قرار گرفته بودند افزایش یافت.

در مرحله بعد مجموعه درون یک ظرف شیشه‌ای حاوی حلال SU8 (دولوپر^۱) به مدت تقریبی ۵ ثانیه قرار گرفت. سپس مجموعه از ظرف خارج و با محلول ایزوپروپیل الکل^۲ شستشو داده شد. این مرحله تا حل شدن کلیه قسمت‌هایی که در معرض UV قرار نگرفته‌اند تکرار شد. در واقع در این مرحله دولوپر قسمت‌هایی از فوتورزیست که سخت نشده‌اند را حل می‌کند اما به مقدار کمی روی قسمت‌های سخت شده نیز اثر می‌گذارد. بنابراین لازم است تا پس از گذشت مدت کوتاهی از قرار گرفتن مجموعه در دولوپر، مجموعه از آن خارج شده و با ایزوپروپیل الکل شسته شود تا از جدا شدن قسمت‌های سخت فوتورزیست از ویفر سیلیکونی جلوگیری به عمل آید. این مراحل به طور کامل در محیطی تاریک صورت پذیرفت تا از حضور نور UV در محیط و تاثیر نا به هنگام آن بر فوتورزیست جلوگیری به عمل آید. بدین ترتیب در زمان‌های مورد نیاز جهت مشاهده مجموعه از تابش ضعیف نور زرد استفاده شد.

در نهایت، پس از حل نمودن قسمت‌های اضافی، مجموعه در دمای اتاق خشک و سپس در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت نیم ساعت روی هات پلیت قرار داده شد تا فوتورزیست‌های باقیمانده به میزان کافی سخت شوند. بدین ترتیب مطابق شکل ۳-۴ طرح فوتوماسک به صورت برجسته روی ویفر سیلیکونی ایجاد و بنابراین ساخت قالب میکروکانال تکمیل شد.

¹ Developer

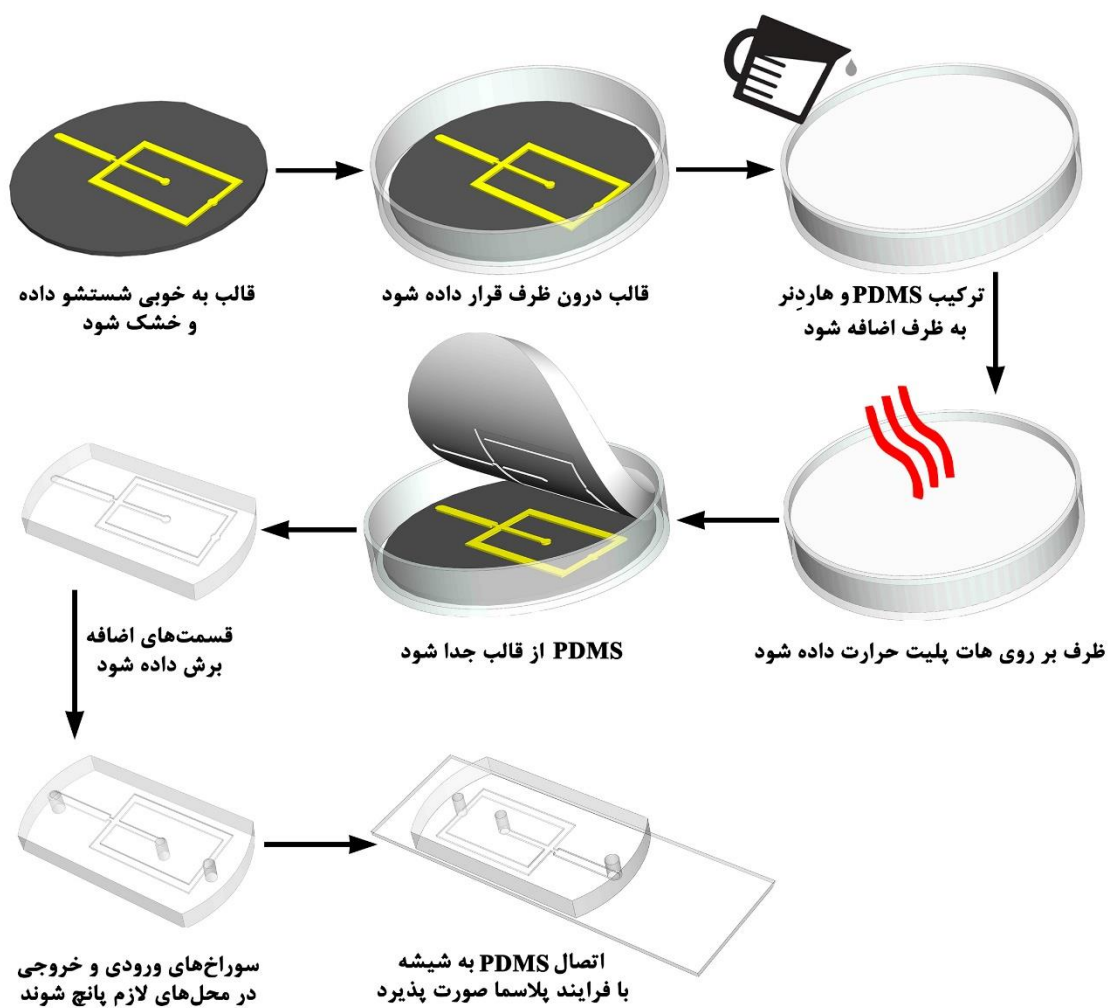
² Isopropyl alcohol / 2-Propanol / Isopropanol



شکل ۳-۴ قالب میکروکانال ساخته شده پس از پخت نهایی

۳-۲-۲ ساخت میکروکانال با استفاده از قالب

پس از ساخت قالب میکروکانال، ساخت میکروکانال صورت پذیرفت. مراحل ساخت میکروکانال با استفاده از قالب برجسته، در شکل ۳-۵ نشان داده شده است. به منظور ساخت میکروکانال، از پلیمری به نام Polydimethylsiloxane که به اختصار PDMS نامیده می‌شود استفاده شد. این پلیمر ضمن برخورداری از ویژگی شفافیت بالا، به مقدار قابل توجهی انعطاف‌پذیر است و در ساخت میکروکانال کاربرد قابل توجهی دارد. مراحل ساخت میکروکانال به شرح ذیل صورت پذیرفت:



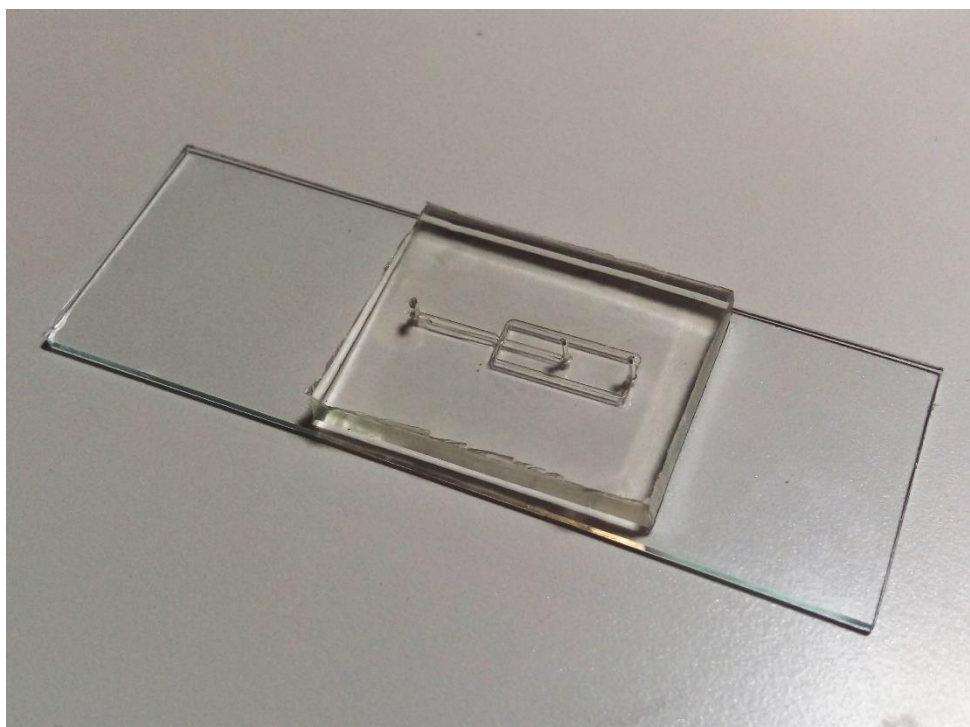
شکل ۳-۵ مراحل ساخت میکروکانال PDMS با استفاده از قالب

در ابتدا قالب میکروکانال در چند سیکل با استون و سپس با آب مقطر شستشو داده شد. سپس قالب در انتهای یک پتری دیش پلاستیکی شفاف به شکلی قرار داده شد که قسمت برجسته آن به سمت بالای ظرف قرار گرفت.

سپس درون ظرفی دیگر مقدار ۱۰ سی سی PDMS با ۱ سی سی هاردنر PDMS به خوبی ترکیب شد.

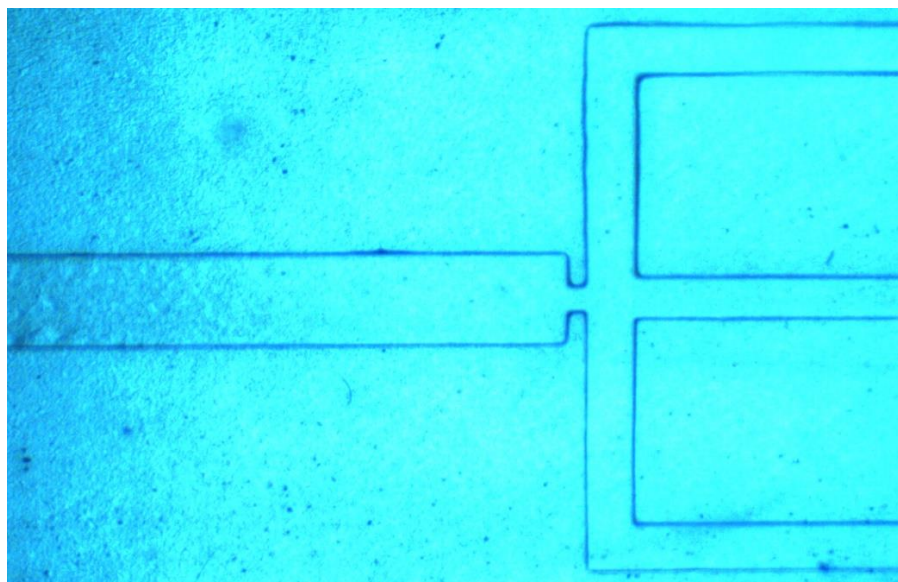
ترکیب PDMS و هاردنر روی قالب میکروکانال ریخته شد و به مدت ۱۰ دقیقه درون محفظه خلاء قرار داده شد. محفظه در حدود 0.9 bar خلاء شد تا حباب‌های به دام افتاده در PDMS از آن خارج شوند. پس از آن پتری دیش روی هات پلیت قرار داده شد و در ابتدا به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و سپس به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد و بدین ترتیب PDMS به حالت جامد درآمد.

در ادامه، PDMS به همراه قالب از درون پتری دیش جدا شد و درون یک ظرف آب قرار گرفت. سپس PDMS در همان ظرف آب از قالب جدا شد. به دلیل آب‌دوست بودن PDMS، جدا نمودن آن از قالب در ظرف آب به شکل ساده‌تری صورت پذیرفت چرا که تجربه ساخت چندین میکروکانال نشان داد نفوذ آب بین PDMS و ویفر سیلیکونی، امکان جدا نمودن PDMS را ساده‌تر نموده و احتمال شکست قالب و یا پاره شدن PDMS را کاهش می‌دهد.



شکل ۳-۶ میکروکانال جریان متمرکز شونده، پس از اتصال به شیشه لام

بنابراین با جدا شدن PDMS از قالب، یک میکروکانال شفاف ساخته شد که دارای انتهای باز بوده و باید انتهای آن به یک شیشه مسطح چسبانده شود تا سیال بتواند درون آن جریان یابد. بدین ترتیب سطوح یک شیشه لام و میکروکانال به مدت ۲ دقیقه در فشار ۱ میلی بار تحت پلاسمای اکسیژن با توان تقریبی ۲۰ وات قرار گرفتند و سپس شیشه و میکروکانال به یکدیگر چسبانده شدند. پلاسمای اکسیژن سبب فعال شدن سطوح و ایجاد پیوند بین دو سطح می شود.^۱ شکل ۳-۶ نشان دهنده میکروکانال جریان متمرکز شونده ساخته شده پس از مرحله پلاسمای و شکل ۳-۷ نشان دهنده تصویر بخشی از آن تحت میکروسکوپ نوری می باشد.



شکل ۳-۷ تصویر قسمتی از میکروکانال جریان متمرکز شونده تحت میکروسکوپ نوری

۳-۳ ساخت ترکیبات پلیمری

به منظور تولید میکروقطرات حساس به دما، در ابتدا محلول پلیمری مناسب ساخته شد. بدین ترتیب پودر

^۱ به این فرایند Plasma bonding نیز گفته می شود.

نیپام به روش تبلور مجدد^۱ خالص سازی شد. به منظور خالص سازی در این روش، هگزان و استون با نسبت برابر با یکدیگر ترکیب شدند. سپس پودر نیپام درون یک بالن ۱۰ سی سی ریخته شد. بالن روی هات پلیت در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. سپس محلول هگزان استون به مقداری اندک به ظرف اضافه شد. این مقدار در حدی در نظر گرفته شد که محلول از نیپام اشباع شود و مقدار اندکی از نیپام به صورت حل نشده باقی بماند. با گذشت زمان و افزایش دمای محلول، تمامی نیپام در محلول حل شد. سپس یک فیلتر کاغذی مطابق شکل ۸-۳ تا زده و روی یک بشر قرار داده شد و پس از آن محلول به آرامی روی کاغذ صافی ریخته شد. در این زمان، محلول به آرامی و به صورت قطره چکان از انتهای فیلتر خارج شد. به دلیل پایین بودن سرعت خارج شدن محلول از فیلتر، دمای آن به مرور کاهش یافته و کریستال‌های نیپام در اطراف کاغذ صافی پدیدار شده و به آرامی (در مدت تقریبی ۲۰ دقیقه) رشد نمودند. تشکیل مجدد کریستال‌ها در این روش سبب خروج ناخالصی از شبکه کریستالی شده و بنابراین انتظار می‌رود نیپام بدست آمده از خلوص بالاتری نسبت به حالت اولیه برخوردار باشد. سپس عملیات فوق تا سه مرتبه روی کریستال‌های نیپام تکرار شد و هر بار ناخالصی‌ها در بشر جمع‌آوری شدند. در این فرایند، پودر اولیه که رنگی متمایل به زرد بسیار روشن داشت، به کریستال‌های کاملاً سفید رنگ تبدیل شد.

¹ Recrystallization



شکل ۸-۳ استفاده از فیلتر کاغذی به منظور تبلور مجدد پودر نیپام

پس از خالص‌سازی نیپام، ساخت پلیمر با استفاده از آن صورت پذیرفت. بدین ترتیب نیپام و کوپلیمر N,N-Methylenediacrylamide¹ که به اختصار به آن BIS گفته می‌شود و همچنین آمونیوم پرسولفات² با نسبت‌های وزنی به حجمی مشخص شده در جدول ۲-۳ درون آب سه بار تقطیر حل شدند. در این محلول آمونیوم پرسولفات نقش آغازگر را داشته و سبب شکل‌گیری زنجیره پلیمری می‌شود. به منظور یکنواخت شدن محلول، از دستگاه آلتراسونیک استفاده شد. بدین ترتیب، محلول به مدت یک دقیقه تحت پراب آلتراسونیک با توان ۷۵ وات قرار داده شد. به منظور جلوگیری از بالا رفتن بیش از حد دمای محلول، ظرف محلول درون یک ظرف حاوی آب و یخ قرار داده شد.

¹ همچنین N,N-methylene-bis-acrylamide نیز نامیده می‌شود.

² Ammonium persulfate

آزمایشات نشان داد بالا رفتن دما (در حدود ۲۵ درجه سانتی گراد) سبب عمل نمودن آغازگر شده و بنابراین به منظور جلوگیری از این واکنش تا زمان مورد نیاز، محلول باید در دمای پایین (حدود ۴ درجه سانتی گراد) نگهداری شود.

جدول ۲-۳ درصد وزنی به حجمی ترکیبات تشکیل دهنده آب سه بار تقطیر به عنوان فاز غیر پیوسته میکروکانال

ردیف	نام محلول	درصد نیپام	درصد BIS	درصد آمونیوم پرسولفات
۱	۴٪ نیپام	۴٪	۰/۳٪	۴٪
۲	۱۰٪ نیپام	۱۰٪	۰/۳٪	۴٪

بدین ترتیب یکی از محلول‌های مورد استفاده در میکروکانال که از آن به عنوان فاز جریان غیر پیوسته نیز نام برده می‌شود ساخته شد. همچنین به منظور ساخت فاز پیوسته میکروکانال، از ترکیب ۲۰ درصد حجمی- حجمی Span80 در پارافین مایع استفاده شد. Span80 در این محلول نقش سورفکتانت را داشته و انتظار می‌رود با تغییر کشش سطحی سبب عدم ادغام قطرات نیپام با یکدیگر شود.

فصل ۴: ساخت میکرومتر

۴-۱ مقدمه

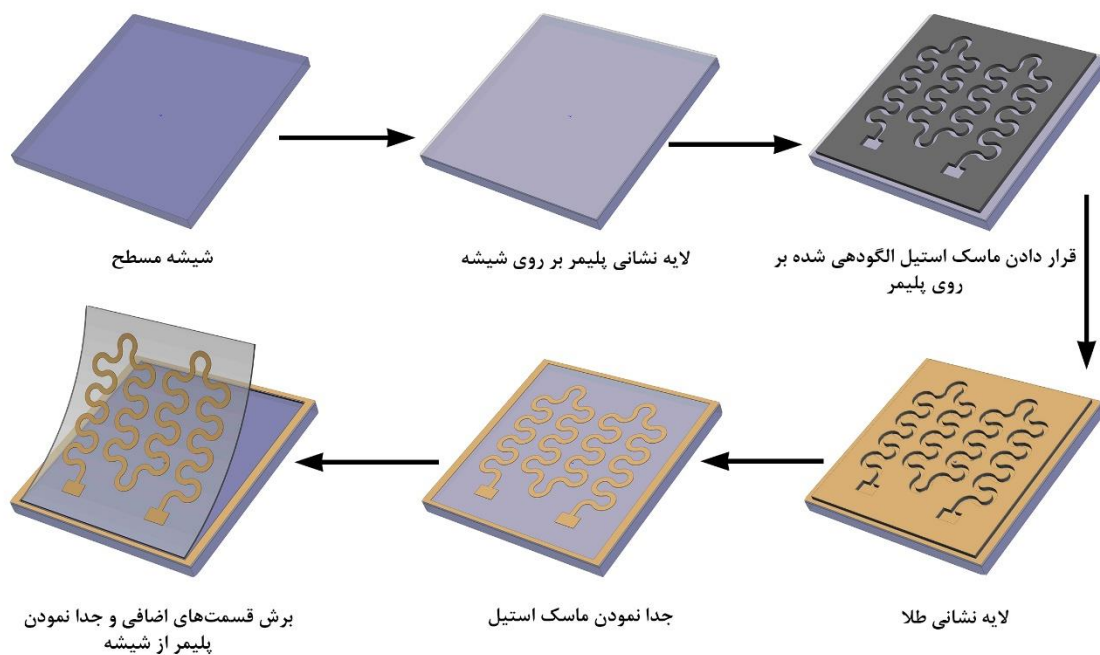
به منظور ساخت میکروهیتر، لزوم توجه به سازگاری آن با مجموعه دارورسان امری ضروریست. بدین منظور در این مطالعه ویژگی انعطاف‌پذیری، قابلیت مونتاژ روی مجموعه دارورسان و همچنین بازه دمای کاری مورد توجه قرار گرفت.

مطالعات انجام شده در زمینه ساخت هیترهای انعطاف‌پذیر نشان داد لایه‌نشانی مواد رسانا روی زیرلایه‌ای انعطاف‌پذیر می‌تواند در این زمینه موثر واقع شود [۳۰، ۳۸، ۳۹]. زیر لایه مورد استفاده در این فرایند باید به گونه‌ای انتخاب شود که محدودیتی در ویژگی‌های فیزیکی میکروهیتر ایجاد ننموده و از لایه رسانا در مقابل تنش و سایش‌های مکانیکی محافظت کند. بدین ترتیب در ادامه به بررسی دو نوع زیرلایه متفاوت و همچنین مراحل و جزئیات ساخت میکروهیتر انعطاف‌پذیر اشاره شده است.

۴-۲ ساخت میکروهیتر انعطاف‌پذیر

در این مطالعه ساخت میکروهیتر از طریق لایه‌نشانی طلا روی زیرلایه‌ای شفاف و انعطاف‌پذیر مطابق شکل ۴-۱ صورت پذیرفت. با توجه به اهمیت زیرلایه در ساخت میکروهیتر به روش لایه‌نشانی [۴۰، ۴۱]، در ابتدا به انتخاب زیرلایه مناسب پرداخته شد. مطالعات انجام شده نشان داد PDMS ماده‌ای شفاف و انعطاف‌پذیر بوده و می‌تواند به عنوان یکی از زیرلایه‌های انتخابی مورد بررسی قرار گیرد [۴۲، ۴۳]. همچنین استفاده از PMMA^۱ نیز به عنوان یک ماده ترموپلاست شفاف و انعطاف‌پذیر مورد توجه قرار گرفت [۳۸، ۴۴]. به منظور بررسی زیر لایه‌های انتخابی، در ادامه به فرایند ساخت و بررسی کیفی زیر لایه‌های PDMS و PMMA پرداخته شده است.

^۱ Poly(methyl methacrylate)



شکل ۴-۱ مراحل ساخت میکروهیتر انعطاف‌پذیر

۴-۲-۱ ساخت زیرلایه PDMS

در ابتدا مقدار ۳ سی سی PDMS با مقدار ۰/۳ سی سی هاردنر درون یک بشر به خوبی ترکیب شد. سپس محلول به مدت ۵ دقیقه درون یک محفظه خلاء قرار گرفت و محفظه به میزان 0.9 bar خلاء شد تا حباب‌های موجود در آن خارج شود. سپس شیشه‌ای به ابعاد ۴*۴ سانتی‌متر و ضخامت ۳ میلی‌متر در استون و آب مقطر به خوبی شستشو داده شده و محلول ساخته شده در مرکز آن ریخته شد. پس از آن شیشه روی دستگاه اسپین کوتر قرار گرفت و مرحله اسپین کوت به مدت ۲ دقیقه و با سرعت ۸۰۰ دور بر دقیقه صورت پذیرفت. سپس شیشه روی هات پلیت به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. اعمال حرارت سبب پلیمریزه شدن PDMS گردید و امکان جدا نمودن لایه PDMS از شیشه فراهم شد. بدین ترتیب با جدا شدن لایه از شیشه، بررسی‌های کیفی نشان داد که PDMS دارای شفافیت و انعطاف‌پذیری مناسبی جهت اتصال به مجموعه دارورسان می‌باشد.

۲-۲-۴ ساخت زیرلایه PMMA

به منظور ساخت زیرلایه PMMA در ابتدا پودر PMMA با نسبت وزنی به حجمی ۱۰٪ در محلول کلروبنزن حل شد. مشاهدات نشان داد که محلول ساخته شده در ابتدا کاملاً رقیق است. این محلول به مرور پلیمرایزه شده و با گذشت زمان لزجت آن تا رسیدن به حالت جامد افزایش می‌یابد.^۱

با توجه به لزجت بسیار پایین محلول در لحظات اولیه، اسپین‌کوت کردن آن در سرعت‌های پایین سبب شکل‌گیری لایه‌ای بسیار نازک روی شیشه شد. بررسی‌های کیفی نشان داد که به دلیل ضخامت بسیار پایین، لایه ساخته شده دارای مقاومت مناسبی نبوده و در مقابل کوچکترین تحرکات دچار پارگی می‌شود. بنابراین در مرحله بعد، محلول PMMA به مدت ۶ ساعت در دمای اتاق نگهداری شد و پس از افزایش لزجت، مرحله اسپین‌کوت با سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه و در مدت زمان ۲ دقیقه صورت پذیرفت. سپس شیشه به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد روی هات پلیت قرار داده شد. پس از تکمیل فرایند پلیمریزاسیون، زیرلایه از شیشه جدا شد. بررسی‌های کیفی نشان داد که زیرلایه PMMA دارای شفافیت نوری بالاتر از PDMS و انعطاف پذیری مناسب است اما خاصیت الاستیک آن به مراتب کمتر از زیرلایه PDMS می‌باشد که با توجه به کشسان نبودن مجموعه دارورسان، الاستیسیته پایین در این زیرلایه محدودیتی در استفاده از آن ایجاد ننموده و بنابراین دارای ویژگی‌های فیزیکی مناسب جهت اتصال به مجموعه دارورسان می‌باشد.

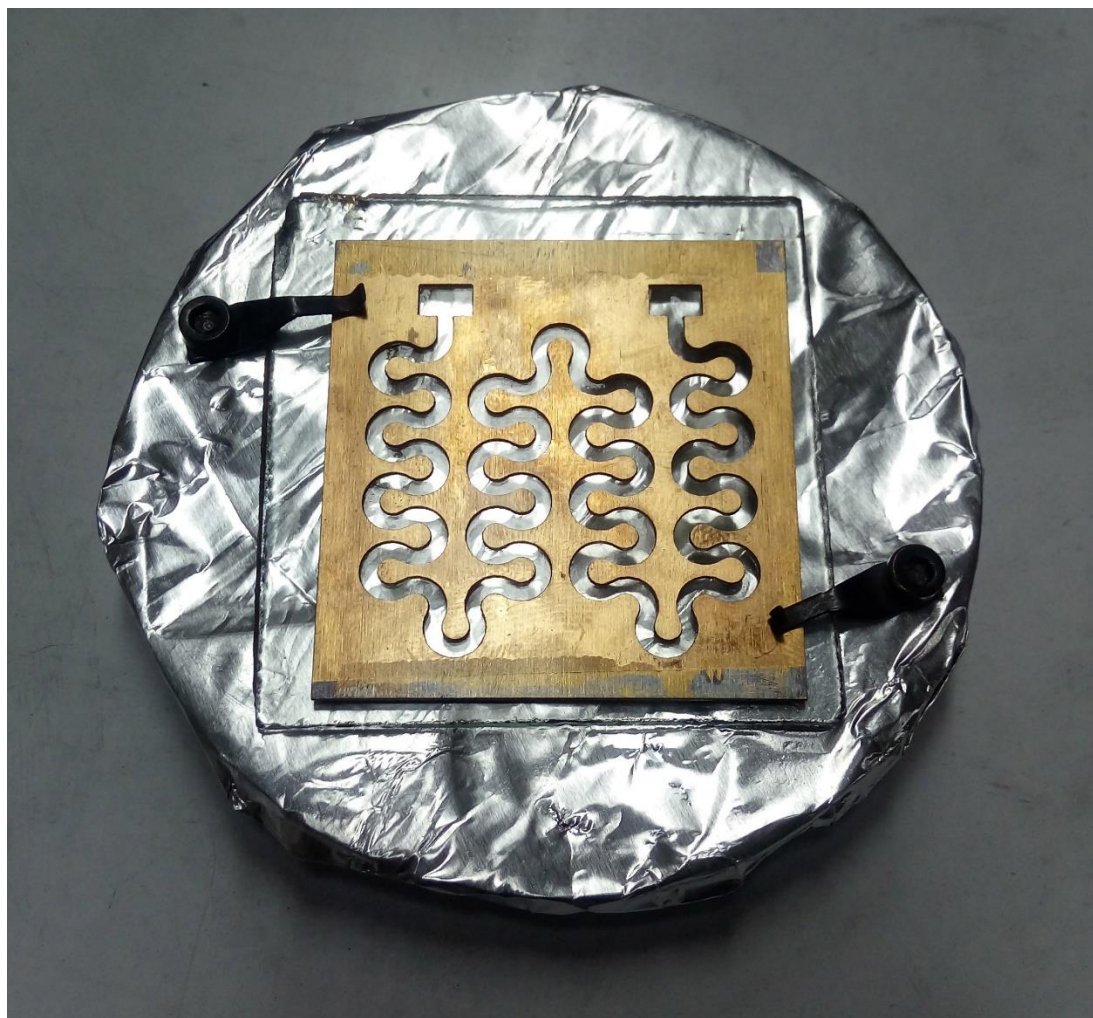
۳-۲-۴ لایه‌نشانی طلا

به منظور لایه‌نشانی طلا روی زیرلایه‌های ساخته شده، در ابتدا ماسک استیلی طراحی شد. سپس طرح روی یک ورق استیل به ضخامت ۱ میلی‌متر بوسیله برش لیزر میکروالگودهی شده و از آن به عنوان ماسک

^۱ از حالت جامد این ماده به عنوان plexiglass نیز نام برده می‌شود و به عنوان یک ماده تجاری در صنایع مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد.

استفاده شد. قرار دادن ماسک مذکور بر روی زیرلایه سبب لایه‌نشانی طلا صرفاً در محل‌های برش خورده شده و امکان لایه‌نشانی در نواحی دلخواه را فراهم می‌آورد.

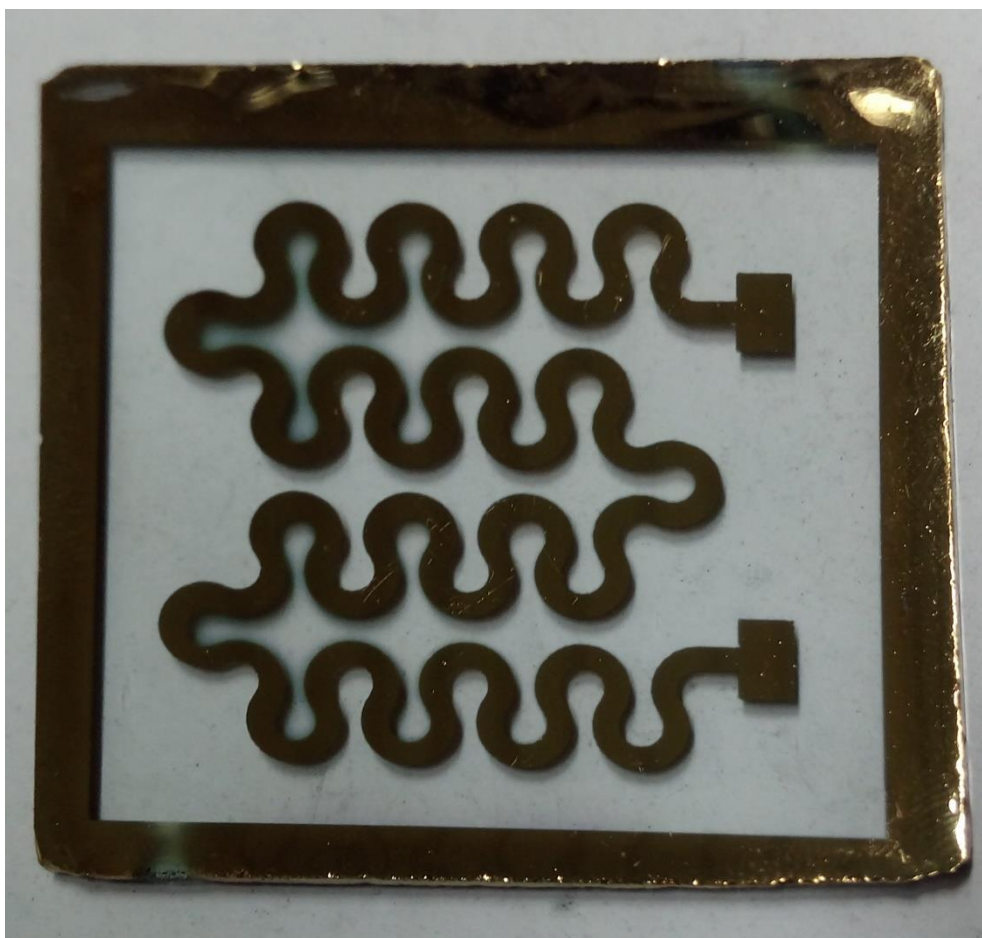
به منظور انجام فرایند لایه‌نشانی، زیرلایه‌های PDMS و PMMA مشابه الگوی مطرح شده در بخش ۴-۲-۱ و ۴-۲-۲ ساخته شدند. سپس زیرلایه روی یک شیشه مسطحی قرار گرفته و ماسک استیل روی آن قرار داده شد. به منظور اطمینان یافتن از عدم جابجایی ماسک در طی مراحل لایه‌نشانی، دو طرف ماسک بوسیله دو گیره کوچک به سطح زیرلایه مقید شد (شکل ۴-۲).



شکل ۴-۲ نحوه قرارگیری ماسک روی پلیمر و مقید شدن آن جهت قرارگیری در محفظه اسپاترینگ

در ادامه به منظور لایه‌نشانی طلا از روش اسپاترینگ استفاده شد. مزیت استفاده از این روش، انجام لایه‌نشانی در دمای پایین، لایه‌نشانی تا ضخامت قابل تعیین و کیفیت مناسب آن به دلیل استفاده از پلاسما می‌باشد. مزیت پایین بودن دما در فرایند لایه‌نشانی، به جهت عدم اثرگذاری بر زیرلایه، سوختن و یا تغییر شکل پلاستیک آن دارای اهمیت می‌باشد.

با قرار دادن نمونه در محفظه اسپاترینگ، دستگاه تا میزان 10^{-5} Torr خلاء شد. سپس فرایند اسپاترینگ طلا تحت گاز آرگون صورت پذیرفت. با برقرار شدن جریان گاز، فشار محفظه به 10^{-2} Torr افزایش یافت. میزان توان پلاسما در طی لایه‌نشانی طلا در حدود ۳۰ وات تنظیم شد. این فرایند تا رسیدن به ضخامت ۲۰۰ نانومتر ادامه یافت. شکل ۳-۴ نشان دهنده زیرلایه PDMS پس از عملیات لایه‌نشانی و برداشته شدن ماسک استیل می‌باشد.

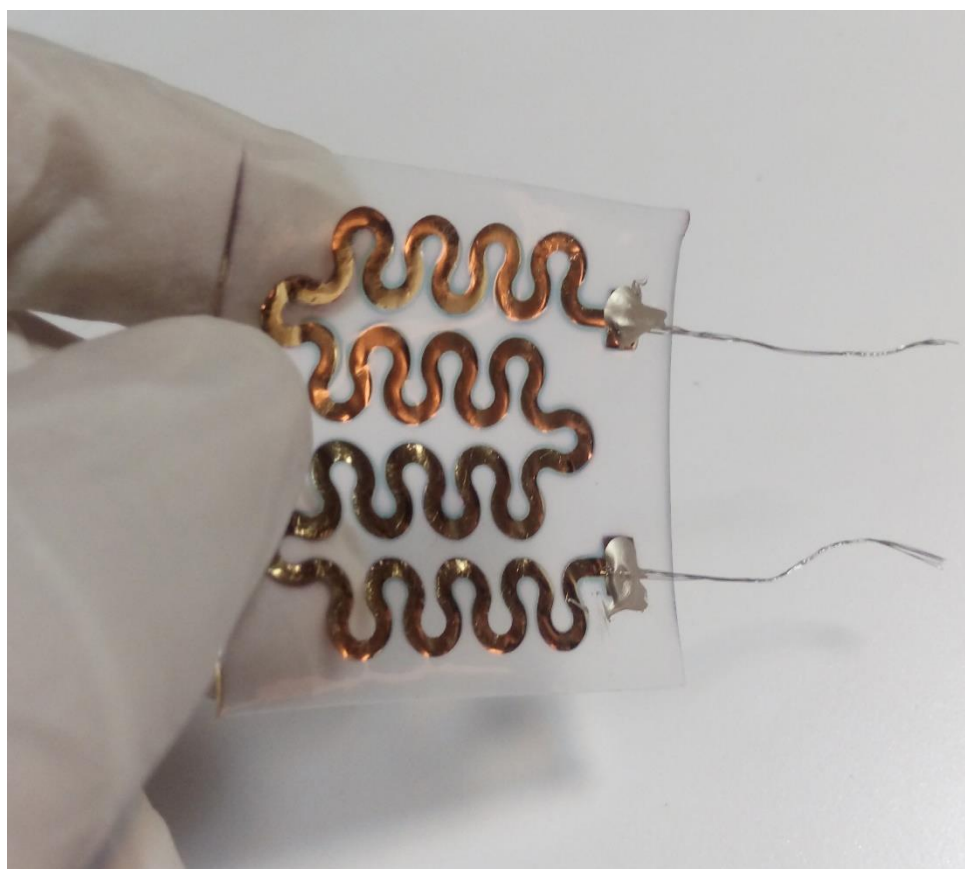


شکل ۳-۴ زیرلایه PDMS بعد از فرایند لایه‌نشانی

همچنین با توجه به امکان چسبندگی ضعیف طلا روی زیرلایه‌های انتخابی، در نمونه‌ای دیگر، از تیتانیوم به عنوان لایه میانی^۱ استفاده شد. بنابراین به منظور بررسی اثر لایه میانی بر میزان رسانایی هیتر، فرایند لایه‌نشانی روی دو زیر لایه دیگر مشابه شرایط قبل و با این تفاوت که در هنگام اسپاترینگ، در ابتدا ۱۵ نانومتر تیتانیوم با ۶۰ وات توان پلاسما و پس از آن (بدون تغییر میزان خلاء) ۱۸۵ نانومتر طلا روی تیتانیوم لایه‌نشانی شد.

^۱ Interlayer

پس از عملیات لایه‌نشانی، دو سیم مسی جهت اعمال پتانسیل الکتریکی به هیتر، به وسیله چسب رسانای نقره به الکترودهای دو طرف هیتر متصل شدند. سپس زیرلایه‌ها در حالتی که روی شیشه قرار داشتند، مجدداً روی دستگاه اسپین‌کوتر قرار داده شدند. محلول PDMS با سرعت ۱۸۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱ دقیقه روی آن‌ها اسپین‌کوت شد و سپس به مدت ۱ ساعت در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. این لایه فوقانی سبب محافظت از سطح طلا در برابر رطوبت و خراش احتمالی شده و همچنین تا حد مناسبی از بروز خراش در سطح آن جلوگیری به عمل می‌آورد. در ادامه پس از بریدن قسمت‌های اضافی از اطراف زیرلایه، زیرلایه به آرامی از شیشه جدا شد. شکل ۴-۴ نشان دهنده میکروهیتر ساخته شده می‌باشد.



شکل ۴-۴ تصویر میکروهیتر انعطاف‌پذیر پس از تکمیل شدن مراحل ساخت

فصل ۵ : مشخصه یابی

۱-۵ مقدمه

به منظور بررسی مجموعه دارورسان و مجموعه تحریک در ابتدا میکروکانال ساخته شده و شرایط تولید قطرات مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور اثر نسبت دبی‌های فاز پیوسته و غیر پیوسته بر قطر قطرات تولیدی در میکروکانال مورد بررسی قرار گرفت. میکروقطرات تولیدی در این فرایند در ظرف‌های جداگانه جمع‌آوری و پس از پلیمریزه شدن قطرات و شستشو در آب دو بار تقطیر، تست حساسیت قطرات به دما مورد بررسی قرار گرفت.

پس از آن آزمایشات لازم در خصوص حساسیت قطرات تولیدی نسبت به بررسی میکروهیتر ساخته شده و پاسخ آن نسبت به میدان الکتریکی پرداخته شد.

۲-۵ مشخصه‌یابی میکروکانال

بررسی ابعادی میکروکانال ساخته شده، از طریق بررسی قالب آن صورت پذیرفت. بدین ترتیب، در ابتدا عمق قالب میکروکانال توسط یک میکرومتر مکانیکی اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری انجام شده نشان داد عمق کانال در قسمت‌های مختلف دارای یکنواختی مناسبی بوده و مقدار آن برابر $250\text{ }\mu\text{m}$ و با میزان $5\text{ }\mu\text{m}$ تolerانس در نواحی مختلف کانال می‌باشد. بدین ترتیب با حصول اطمینان از کیفیت ساخت میکروکانال با فرایند فوتولیتوگرافی، تولید میکروقطرات مورد ارزیابی قرار گرفت.

۳-۵ تولید میکروقطرات

به منظور تولید میکروقطرات با استفاده از میکروکانال ساخته شده، محلول نیپام و محلول روغن به ترتیب درون سرنگ‌های $2/5$ و 20 میلی‌لیتری بارگذاری شده و سپس سرنگ‌ها درون پمپ‌های سرنگی جداگانه‌ای قرار گرفتند. به منظور اتصال سرنگ‌ها به میکروکانال، سرنگ‌های مربوط به پارافین مایع و نیپام به ترتیب به

ورودی‌های شماره ۱ و ۲ متصل شدند (ورودی‌ها در شکل ۳-۱ مشخص شده‌اند) تا بدین ترتیب، روغن به عنوان جریان پیوسته و نیپام به عنوان جریان غیر پیوسته مورد استفاده قرار گیرند. همچنین خروجی میکروکانال توسط یک شیلنگ میکرو به یک پتری دیش منتقل و قطرات در آن جمع آوری شدند. شکل ۵-۱ نشان دهنده تصویر اتصال میکروکانال به پمپ‌های سرنگی و قرارگیری آن تحت میکروسکوپ دیجیتال می‌باشد.



شکل ۵-۱ تصویر اتصال میکروکانال به پمپ‌های سرنگی و قرارگیری آن تحت میکروسکوپ دیجیتال

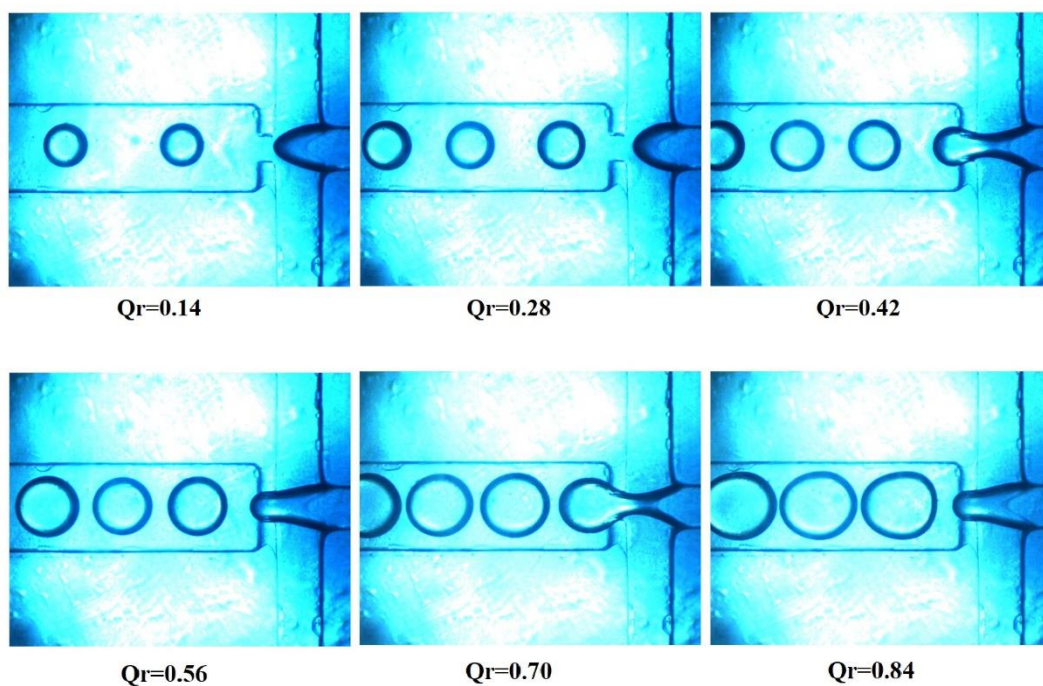
پس از اتصال پمپ‌ها به میکروکانال، محلول‌های نیپام و روغن به ترتیب با دبی‌های 0.3ml/h و 2.1ml/h جریان یافته و میکروقطرات نیپام تولید شدند. شکل ۵-۲ نیز نشان دهنده تصویر میکروقطرات تولید و جمع‌آوری شده پس از پلیمریزاسیون می‌باشد.



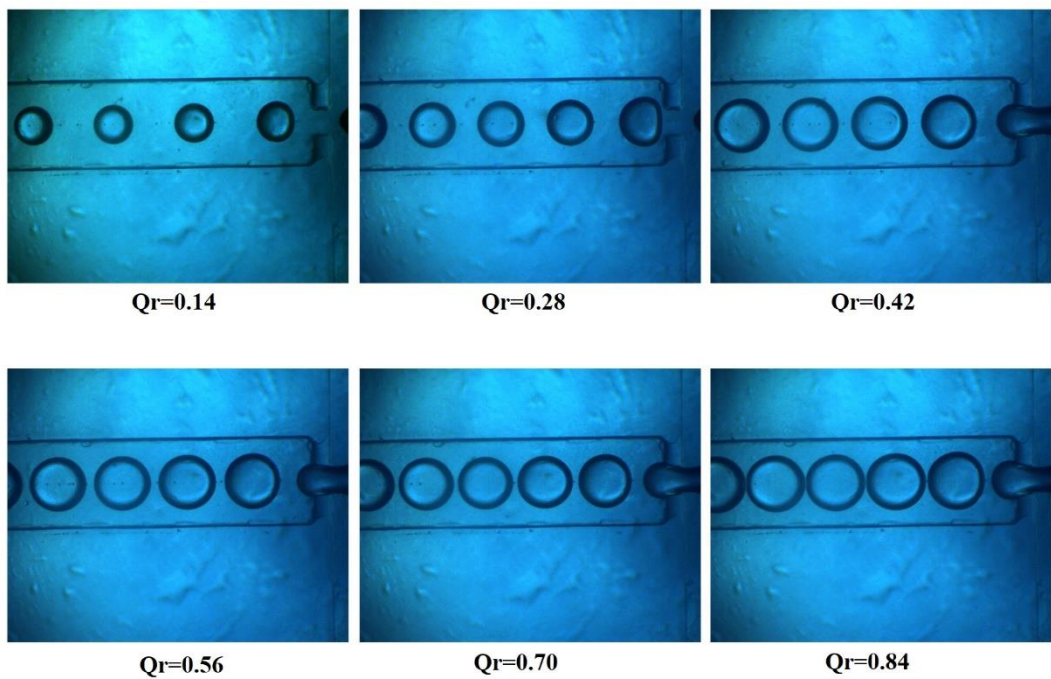
شکل ۵-۲ میکروقطرات جمع‌آوری شده بعد از پلیمریزاسیون

در فرایند تولید قطرات، نسبت دبی سیال فاز قطره به سیال فاز روغن از 14٪ تا 84٪ تغییر داده شد و تصاویر بدست آمده در هر نسبت دبی جهت پردازش ذخیره شدند. به منظور تعیین قطر قطرات تولیدی، از نرم افزار پردازش تصویر میکروسکوپ دیجیتال استفاده شد. شکل ۵-۳ نشان دهنده تصاویر گرفته شده از قطرات در حال تولید توسط میکروسکوپ دیجیتال در نسبت دبی‌های مختلف و شکل ۵-۵ نشان دهنده نمودار قطر قطرات بر حسب نسبت دبی جریان‌ها می‌باشد. همچنین فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در مجرای خروجی میکروکانال بر حسب نسبت دبی جریان‌ها نیز در شکل ۵-۶ نشان داده شده است.

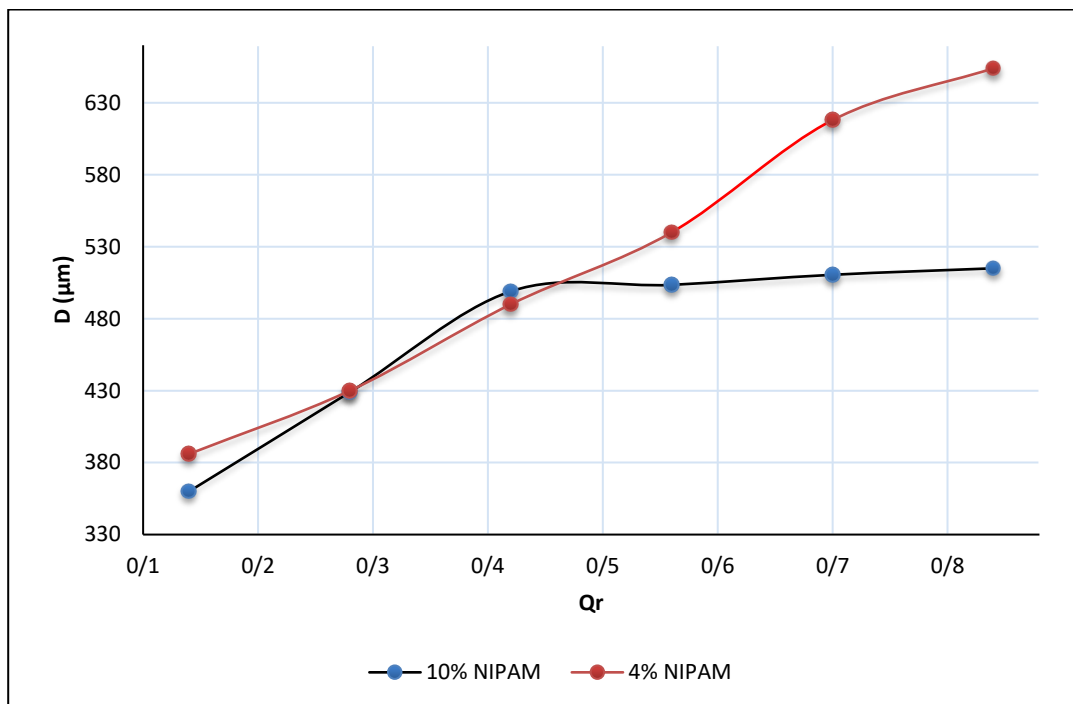
در اینجا نرخ جریان فاز قطره به نرخ جریان فاز پیوسته به عنوان نرخ دبی در نظر گرفته شده و با پارامتر Q_r مشخص شده است. همچنین پارامتر D و S نیز به ترتیب بیانگر قطر قطرات تولیدی و فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در مجرای خروجی میکروکانال می باشد.



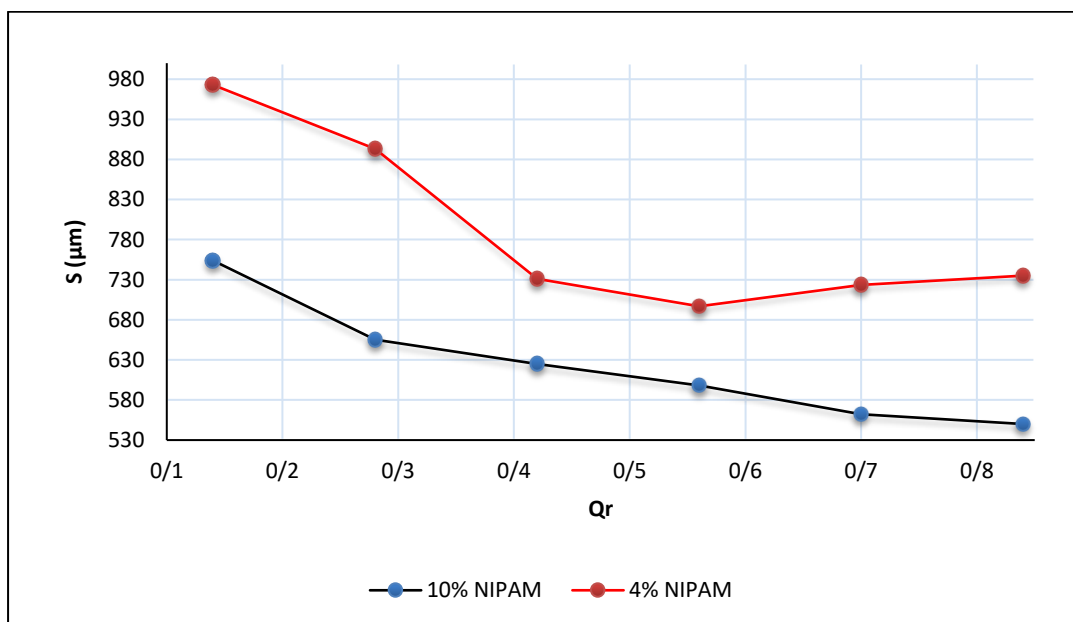
شکل ۳-۵ تصاویر میکروسکوپی از میکروقطرات در حال تولید نیپام ۴٪ در مجرای خروجی میکروکانال



شکل ۴-۵ تصاویر میکروسکوپی از میکروقطرات در حال تولید نیپام ۱۰٪ در مجرای خروجی میکروکانال



شکل ۵-۵ قطر قطرات تولیدی بر حسب نسبت دبی جریان‌ها در دو حالت نیپام ۴٪ و ۱۰٪.



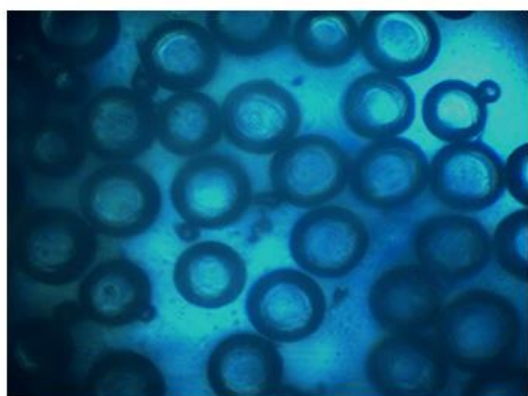
شکل ۵-۶ فاصله مرکز تا مرکز دو قطره در مجرای خروجی کانال در دو حالت نیپام ۴٪ و ۱۰٪.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد افزایش نسبت دبی جریان‌ها در هر دو حالت نیپام ۴٪ و ۱۰٪ منجر به افزایش قطر قطرات می‌شود با این تفاوت که در محلول نیپام ۱۰٪، نرخ افزایش قطر قطرات در نسبت دبی‌های بالاتر از ۰/۴ به صفر میل می‌کند. همچنین مطابق شکل ۶-۵ فاصله مرکز تا مرکز قطرات تولیدی برای نیپام ۱۰٪ با افزایش نسبت دبی کاهش یافته و این کاهش فاصله حتی در نسبت دبی‌های بالاتر از ۰/۴ نیز ادامه می‌یابد. درحالی‌که در نیپام ۴٪ این روند کاهشی در نسبت دبی‌های بیشتر از ۰/۵۶ به روند افزایشی تبدیل می‌شود. دلیل این افزایش فاصله، وجود محدودیت به دلیل افزایش قطر قطرات تلقی می‌شود. به عبارت دیگر، افزایش قطر قطرات در نسبت دبی‌های بالا سبب افزایش فاصله مرکز تا مرکز قطرات تولیدی می‌شود.

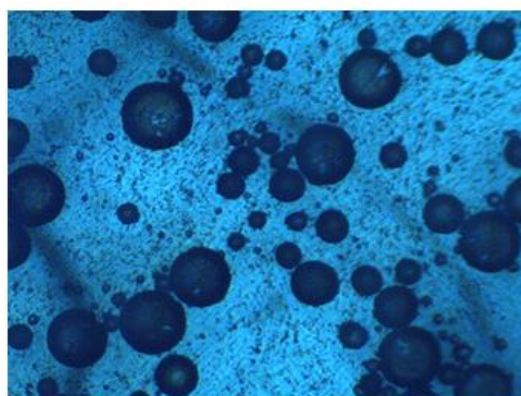
آزمایشات و مطالعات بیشتر نشان داد ثابت ماندن قطر در نسبت دبی‌های بالا در قطرات نیپام ۱۰٪ به دلیل بالا بودن غلظت نیپام می‌باشد. به عبارت دیگر، غلظت بالای نیپام سبب کاهش میزان سیالیت و شکل‌گیری حالت شبه جامد در فاز قطره شده و بدین ترتیب رفتار آن مشابه غلظت‌های پایین نمی‌باشد. همچنین مشاهدات و بررسی‌های به عمل آمده نشان داد با توجه به اینکه قطرات تولیدی در مجرای خروجی میکروکانال، پلیمرایزه نبوده و این قطرات پس از استخراج درون ظرفی شیشه‌ای پلیمرایزه می‌شوند، فاصله کم قطرات از یکدیگر می‌تواند سبب برخورد آن‌ها به یکدیگر و تشکیل قطرات بزرگتر شود. در صورتیکه در دبی‌های پایین و یا در فواصل بالا، احتمال برخورد دو قطره کاهش یافته و بنابراین یکنواختی بیشتری در قطرات جمع‌آوری شده در درون ظرف شیشه‌ای مشاهده می‌شود.

۴-۵ مشخصه یابی میکروقطرات

با قرار گرفتن میکروقطرات در دمای حدود ۲۵ درجه سانتی گراد به مدت دو ساعت، شرایط پلیمریزاسیون میکروقطرات نیپام ۴٪ و ۱۰٪ مورد بررسی قرار گرفت. در این فرایند، قطرات نیپام ۴٪ با گذشت زمان رفتار مناسبی در پلیمریزاسیون نداشته و به صورت اولیه باقی ماندند و بالا بردن دما نیز بهبودی در این فرایند نشان نداد در حالیکه میکروقطرات نیپام ۱۰٪ در همان دمای ۲۵ درجه سانتی گراد بطور کامل پلیمرایزه شدند. بدین ترتیب با تکمیل فرایند پلیمریزاسیون میکروقطرات به حالت شبه جامد درآمده و رنگ آنها از حالت شفافیت و بی رنگی اولیه به رنگ سفید تغییر یافت. شکل ۵-۷ نشان دهنده تصاویر میکروسکوپی از قطرات تولید شده نیپام ۱۰٪ قبل و بعد از پلیمریزاسیون می باشد.



قبل از پلیمریزاسیون



بعد از پلیمریزاسیون

شکل ۵-۷ تصویر میکروسکوپ نوری از میکروقطرات تولید شده قبل و بعد از پلیمریزاسیون

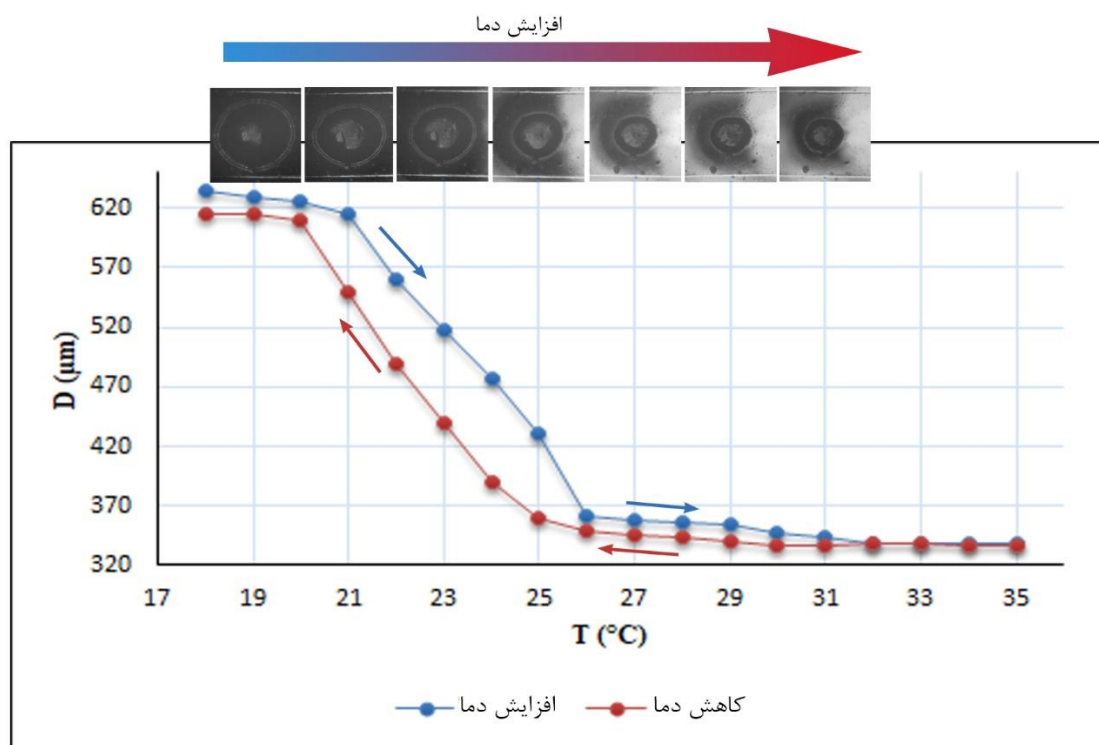
پس از پلیمرایزه شدن قطرات و شستشو در آب دو بار تقطیر، مرحله مشخصه یابی صورت پذیرفت. بدین ترتیب از یک فوتوماسک جهت پردازش تصویر قطرات بهره گرفته شد. میکروقطرات تولیدی در این مرحله به مدت ۱ ساعت در ظرف آب دو بار تقطیر و در دمای ۴ درجه سانتی گراد قرار داده شدند.

به منظور بررسی اثر دما بر تغییر قطر قطرات، از یک دستگاه تنظیم دمای صفحه‌ای با قابلیت اعمال دمای سرد و گرم استفاده شد. بدین ترتیب در ابتدا فوتوماسکی مطابق شکل ۵-۸ طراحی و چاپ شد تا ابعاد آن در پردازش تصویر به عنوان مرجع در نظر گرفته شود. سپس فوتوماسک روی صفحه دستگاه قرار گرفته و یک شیشه لام روی آن قرار داده شد. سپس یکی از میکروقطرات بارگذاری شده انتخاب و روی شیشه لام به گونه‌ای قرار گرفت که ما بین دو نوار مشکی واقع شود.



شکل ۵-۸ فوتوماسک سیاه و سفید مرجع در پردازش تصویر

سپس چند قطره آب مقطر روی قطره به گونه‌ای ریخته شد که قطره کاملاً توسط آب احاطه شود. پس از آن میکروسکوپ دیجیتال روی قطره تنظیم شد و هر سه دقیقه دما یک درجه افزایش یافت. سپس در هر دما تصاویر گرفته شده به وسیله میکروسکوپ ذخیره شد. این فرایند تا رسیدن دمای قطرات به ۳۵ درجه سانتی‌گراد ادامه یافت. پس از آن ثبت تصاویر با کاهش یک درجه‌ای دما در هر ۳ دقیقه نیز صورت پذیرفت. این مرحله برای هر دو غلظت نیپام ۴٪ و ۱۰٪ انجام شد و داده‌های مربوطه ثبت گردید. نمودار قطر بر حسب دمای قطرات در شکل ۵-۹ نشان داده شده است.



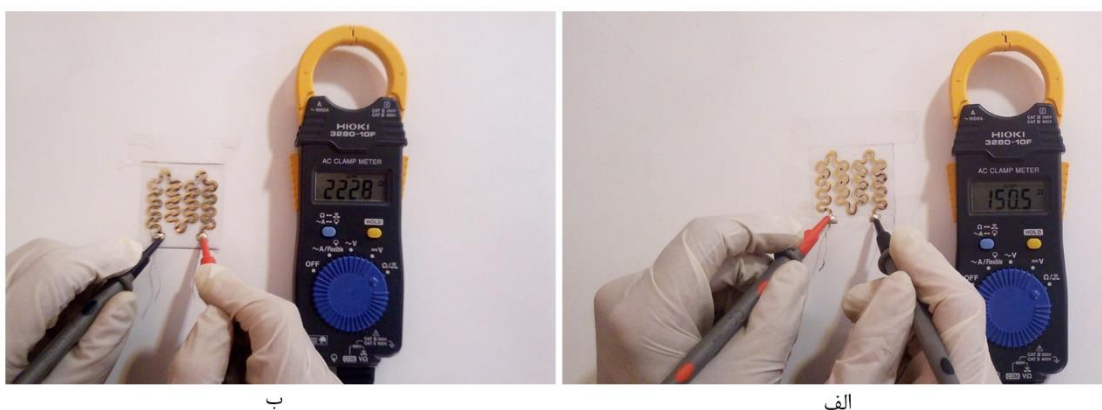
شکل ۵-۹ نمودار تغییر قطر قطرات نیپام ۱۰٪ بر حسب دما

مطابق نمودار، افزایش دما سبب کاهش قطر قطرات شده و نرخ تغییرات قطر در دمای ۲۱ درجه افزایش و در دمای ۲۶ درجه مجدداً کاهش می‌یابد. نتایج نشان می‌دهد که افزایش دما سبب کاهش قطر قطرات به میزان حداکثر ۴۶٪ نسبت به حالت اولیه می‌گردد. همچنین با کاهش مجدد دما، یک خاصیت هیستریزس مشاهده می‌شود که در رفتار برگشت پذیر قطرات می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

۵-۵ مشخصه‌یابی میکروهیتر

به منظور مشخصه‌یابی میکروهیترهای انعطاف‌پذیر، در ابتدا مقاومت الکتریکی آن‌ها توسط یک اهم‌تر اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌های انجام شده نشان داد که رسانایی میکروهیتری که روی زیرلایه PDMS ساخته شده است تقریباً صفر بوده و امکان عبور جریان الکتریکی از آن وجود ندارد. این نتایج برای هر دو حالت لایه‌نشانی طلا به تنهایی و همچنین استفاده از تیتانیوم به عنوان لایه میانی نتایج یکسانی را نشان

داده و بنابراین استفاده از لایه میانی تاثیری در بهبود رسانایی روی PDMS نشان نداد. مقادیر مقاومت میکروهیترهای ساخته شده روی PMMA نیز برای حالت بدون لایه میانی و حالت استفاده از تیتانیوم به عنوان لایه میانی به ترتیب ۲۲۳ و ۱۵۰ اهم اندازه‌گیری شد (شکل ۵-۱۰). نتایج اندازه‌گیری شده نشان داد که استفاده از تیتانیوم به عنوان لایه میانی تاثیر مطلوبی در رسانایی داشته و کاهش مقاومت الکتریکی میکروهیتر را به دنبال داشته است. بنابراین میکروهیتر طلا-تیتانیوم با توجه به رسانایی مناسب آن جهت استفاده از آن به عنوان سیستم تحریک به کار گرفته شد.

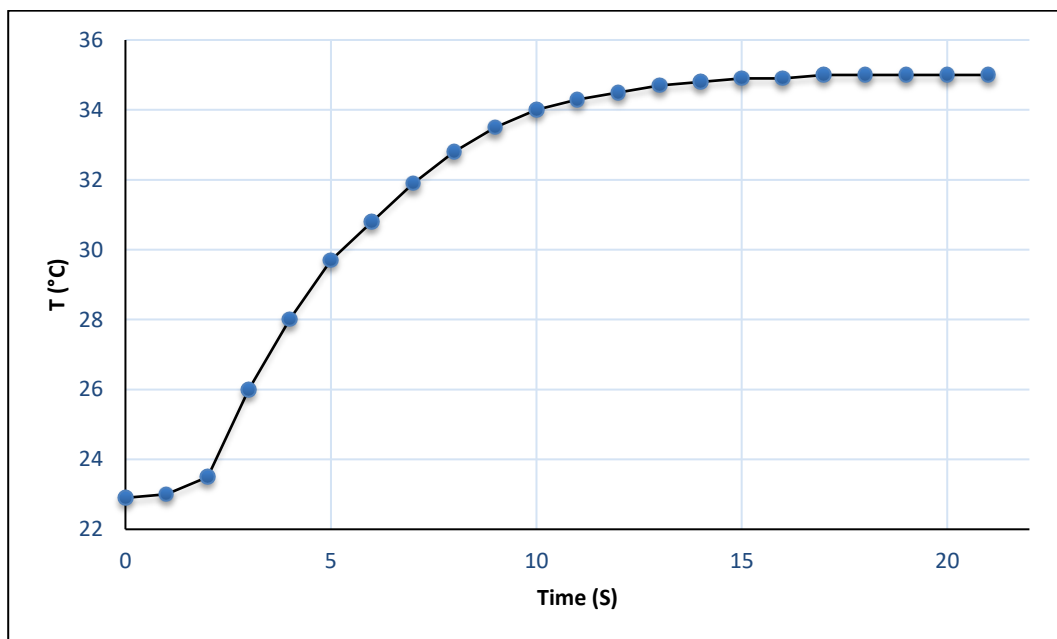


شکل ۵-۱۰ مقاومت الکتریکی میکروهیتر ساخته شده روی زیرلایه PMMA (الف: استفاده از تیتانیوم به عنوان لایه میانی ب: استفاده از طلا به تنهایی)

همچنین بررسی‌های انجام شده در خصوص علت نارسانایی PDMS نشان داد که نارسانایی الگوی طلا روی PDMS، احتمالاً به دلیل وجود خاصیت کشسانی و همچنین تخلخل در سطح PDMS می‌باشد. چرا که لایه PDMS در ضخامت‌های کم، بسیار کشسان بوده و بنابراین اتصال ذرات طلا در برخی نواحی به دلیل کشیدگی جزئی سطح قطع شده و رسانایی تا حد زیادی کاهش می‌یابد در حالیکه در زیرلایه PMMA مقدار الاستیسیته بسیار ناچیز بوده و امکان کشیدگی ماکروسکوپی در سطح آن تقریباً وجود ندارد. همچنین احتمال وجود تخلخل در سطح PDMS نیز می‌تواند به عنوان یک عامل اثرگذار مورد توجه قرار گیرد. بدین

ترتیب ممکن است وجود تخلخل احتمالی سبب قرار گرفتن طلا درون پستی و بلندی‌های سطحی شده و در نتیجه نارسانایی مجموعه را به همراه داشته باشد.

به منظور بررسی پاسخ میکروهیتر طلا-تیتانیوم به میدان الکتریکی، از یک منبع تغذیه متغیر^۱ DC، سنسور دمای NTC^۲ و یک دیتالاگر استفاده شد. بدین ترتیب با اعمال ۵ ولت اختلاف پتانسیل الکتریکی، مقادیر دما به شکل تابعی از زمان ثبت شد. شکل ۵-۱۱ نشان دهنده نمودار پاسخ به دمای هیتر بر حسب زمان در اختلاف پتانسیل ۵ ولت می‌باشد. در این اختلاف پتانسیل، جریان عبوری از میکروهیتر به میزان ۰/۰۳۳ آمپر اندازه‌گیری شد.

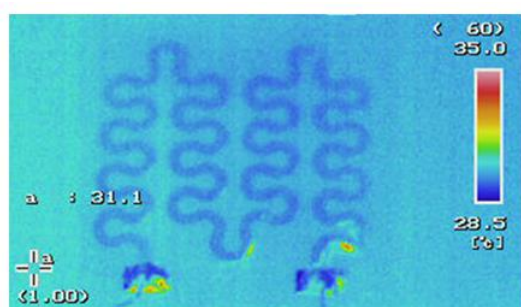


شکل ۵-۱۱ نمودار پاسخ میکروهیتر طلا-تیتانیوم به جریان الکتریکی در ولتاژ ۵ ولت

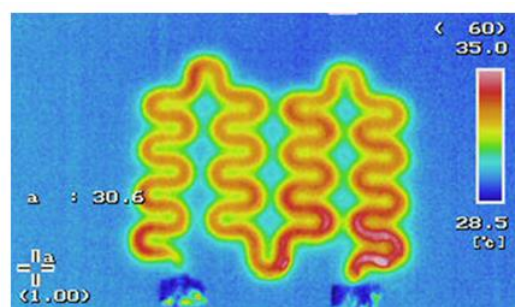
^۱ MEGATEK MP-3010

^۲ Thermistor 100 k NTC 3950

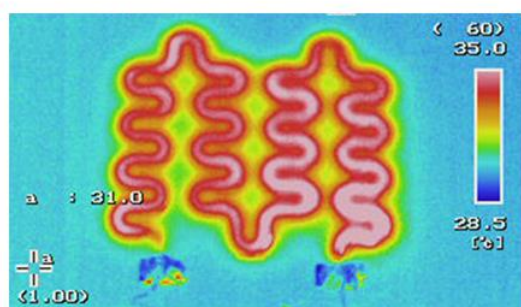
همچنین به منظور بررسی توزیع دما در سطح میکروهیتر، تصاویر حرارتی با استفاده از دوربین حرارتی^۱ به شکل جداگانه ثبت شدند. شکل ۱۲-۵ تصاویر حرارتی میکروهیتر در بازه‌های زمانی مختلف را نشان می‌دهد. مطابق شکل با گذشت زمان، حرارت تولیدی در الگوی رسانا در سایر نواحی سطح پخش شده و توزیع دمای سطح به حالت یکنواخت نزدیک می‌شود.



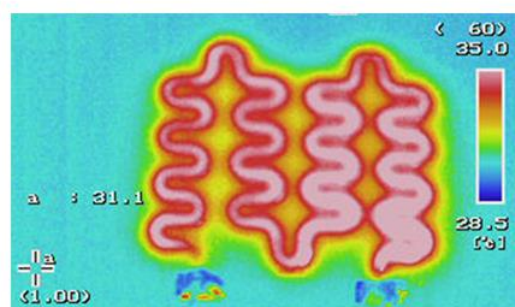
قبل از اعمال جریان



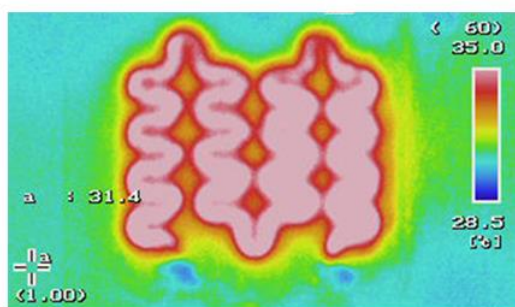
۳ ثانیه پس از اعمال پتانسیل الکتریکی



۶ ثانیه پس از اعمال پتانسیل الکتریکی



۹ ثانیه پس از اعمال پتانسیل الکتریکی



۱ دقیقه پس از اعمال پتانسیل الکتریکی

شکل ۱۲-۵ تصاویر حرارتی میکروهیتر طلا-تیتانیوم با اعمال ۵ ولت پتانسیل الکتریکی

^۱ InfRec R300SR-HD

فصل ۷ : مونتاژ مجموعه واتصال به مجموعه الکترونیکی

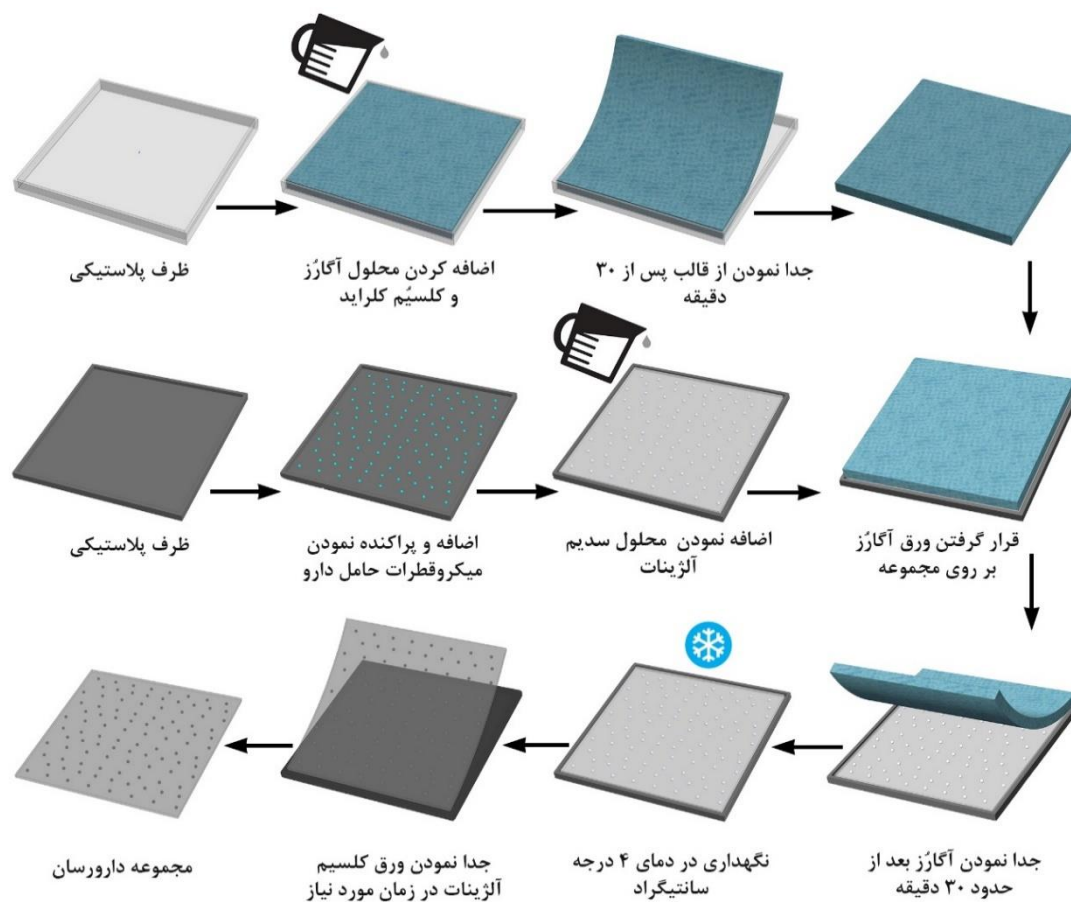
۱-۶ مونتاژ مجموعه دارورسان و تحریک

به منظور استفاده از میکروقطرات حساس به دما به شکل یک زخم‌پوش، قرار دادن آن‌ها در مجموعه‌ای مناسب ضروریست. بدین ترتیب ساخت یک پوشش هیدروژلی انعطاف‌پذیر با قابلیت حفظ رطوبت سطح زخم به منظور احاطه مجموعه میکروقطرات مد نظر قرار گرفت. مراحل ساخت مجموعه هیدروژل مطابق شکل ۱-۶ و به شرح ذیل صورت پذیرفت:

ابتدا میکروقطرات نیپام درون یک ظرف پلاستیکی به عمق یک میلی‌متر پراکنده شدند. سدیم آلژینات به میزان ۲٪ وزنی به حجمی در آب سه بار تقطیر حل شد و محلول بدست آمده درون ظرف میکروقطرات به شکلی که ظرف کاملاً پر شود ریخته شد و ظرف در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

به منظور کراس‌لینک^۱ شدن سدیم آلژینات، در یک ظرف پلاستیکی جداگانه، مقدار ۲٪ وزنی به حجمی کلسیم کلراید و همچنین آگارز در آب سه بار تقطیر حل شده و جهت تبدیل شدن به حالت جامد به مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط نگهداری شد. سپس ورق انجماد یافته آگارز از ظرف جدا شده و روی سدیم آلژینات قرار داده شد. با گذشت مدت زمان ۳۰ دقیقه ورق آگارز از روی ظرف سدیم آلژینات برداشته شده و ظرف در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در این مرحله مونتاژ مجموعه دارورسان تکمیل شده و ورق بدست آمده در زمان مورد نیاز از درون ظرف قابل جدا سازی می‌باشد.

¹ Crosslinking

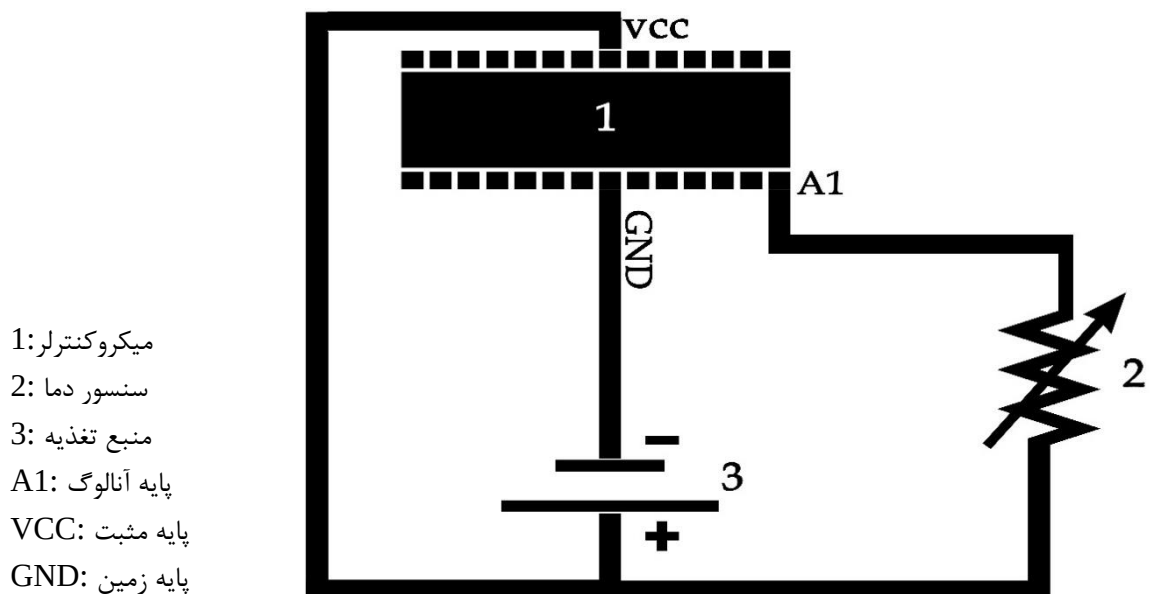


شکل ۱-۶ مراحل مونتاژ مجموعه دارورسان

همچنین به منظور اتصال میکروهیتر به مجموعه دارورسان، در ابتدا میکروهیتر روی یک شیشه به گونه‌ای قرار داده شد که سمت PDMS آن به سمت بالا واقع شود. سپس مقدار $1/5$ سی‌سی از ترکیب PDMS و هاردنر روی آن ریخته و به مدت ۱۵۰ ثانیه با سرعت ۱۵۰۰ دور بر دقیقه اسپین‌کوت شد تا ضخامت بسیار کمی از PDMS روی میکروهیتر تشکیل شود. سپس میکروهیتر از شیشه جدا و از سمت آغشته به PDMS روی مجموعه دارورسان قرار داده شد. سپس مجموعه به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۱۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا PDMS انجماد یافته و چسبندگی لازم بین میکروهیتر و مجموعه دارورسان برقرار شود.

۶-۲ مجموعه کنترلی

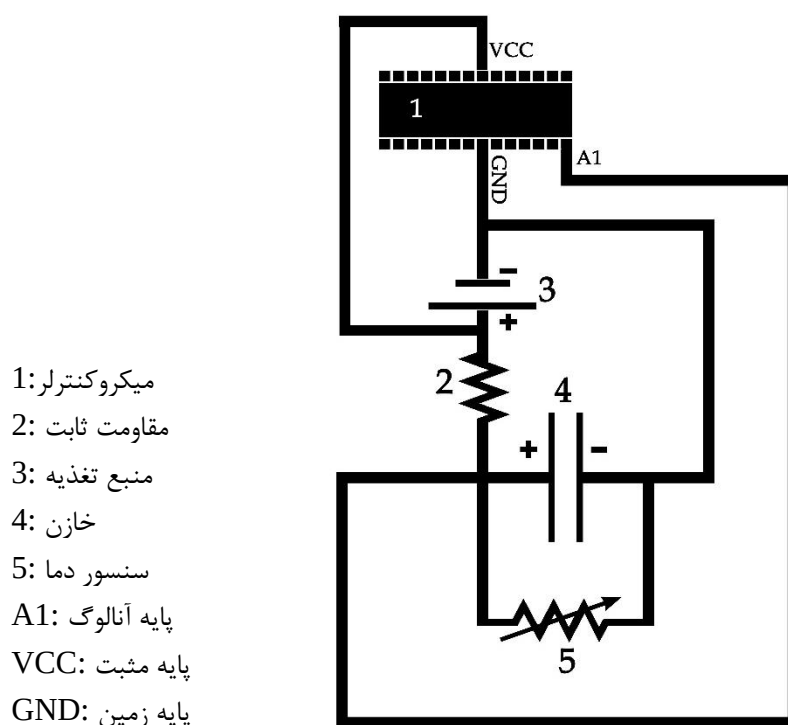
به منظور کنترل میکروهیتر از یک میکروکنترلر ATMEGA328_DIP استفاده شد. بدین ترتیب مدار الکترونیکی مطابق شکل ۶-۴ به گونه‌ای طراحی شد که قابلیت اتصال منبع تغذیه، سنسور دمای NTC، کلیدهای تنظیم دما، صفحه نمایش کاراکتری ۱۶*۲ و همچنین میکروهیتر منعطف، به آن وجود داشته باشد. سنسور دمای NTC در این سیستم بصورت یک مقاومت متغیر با دما عمل می‌کند. بنابراین تغییرات دما سبب تغییر سریع در مقاومت آن شده و بدین ترتیب بر جریان عبوری از آن اثر می‌گذارد. با اتصال یکی از پایه‌های مقاومت به مثبت ۵ ولت و اتصال پایه دیگر آن به ورودی آنالوگ میکروکنترلر، امکان اندازه‌گیری ولتاژ عبوری از آن فراهم شده و با توجه به رابطه مقدار ولتاژ با مقاومت، ثبت مقادیر دما امکان‌پذیر خواهد شد.



شکل ۶-۲ مدار اتصال سنسور دمای NTC به میکروکنترلر

در نظر گرفتن مدار فوق برای ثبت مقادیر دما نشان داد که مقادیر دما دارای پایداری مناسبی نبوده و دقت کافی جهت ثبت مقادیر دما وجود ندارد. دلیل ناپایداری مقادیر دما در این سیستم، حساسیت بالای سنسور

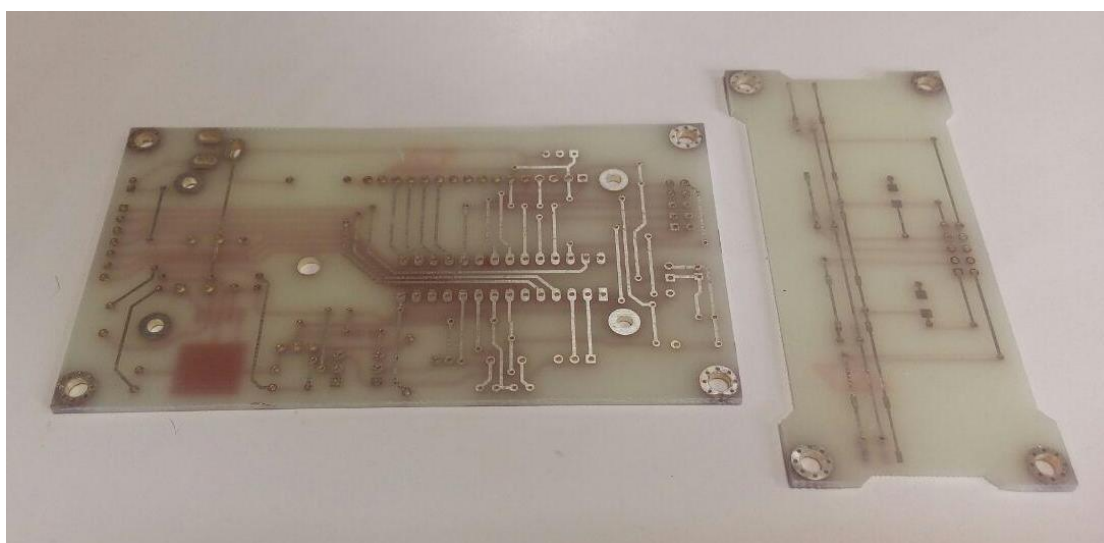
دما و سرعت بالای پاسخ آن تشخیص داده شد. بنابراین به منظور پایداری بخشیدن به سیستم فوق از یک خازن ۵۰ ولت با ظرفیت ۱۰ میکروفاراد استفاده شد. استفاده از خازن مطابق شکل ۳-۶، با دمپ نوسانات ولتاژ سبب پایداری در اندازه‌گیری مقادیر ولتاژ شده و بدین ترتیب امکان ثبت مقادیر دما با دقت مناسب فراهم شد.



شکل ۳-۶ مدار اصلاح شده اتصال سنسور دمای NTC به میکروکنترلر

در ادامه با در نظر گرفتن مدار فوق برای سنسور دما، مدار برد کنترلی طراحی و ساخته شد. بدین ترتیب به منظور نمایش مقادیر دما، پایه‌های D4 تا D7 نمایشگر به ترتیب به پایه‌های دیجیتال ۷، ۶، ۵ و ۰ میکروکنترلر متصل شدند. همچنین پایه‌های VSS، VDD، VO، RS، RW، E، A و K نمایشگر به ترتیب به زمین، +5V، زمین، پین دیجیتال شماره ۹، زمین، پین دیجیتال شماره ۳، +5V و زمین متصل شدند. تصویر میکروکنترلر و شماره پایه‌های آن در پیوست ج ارائه شده است.

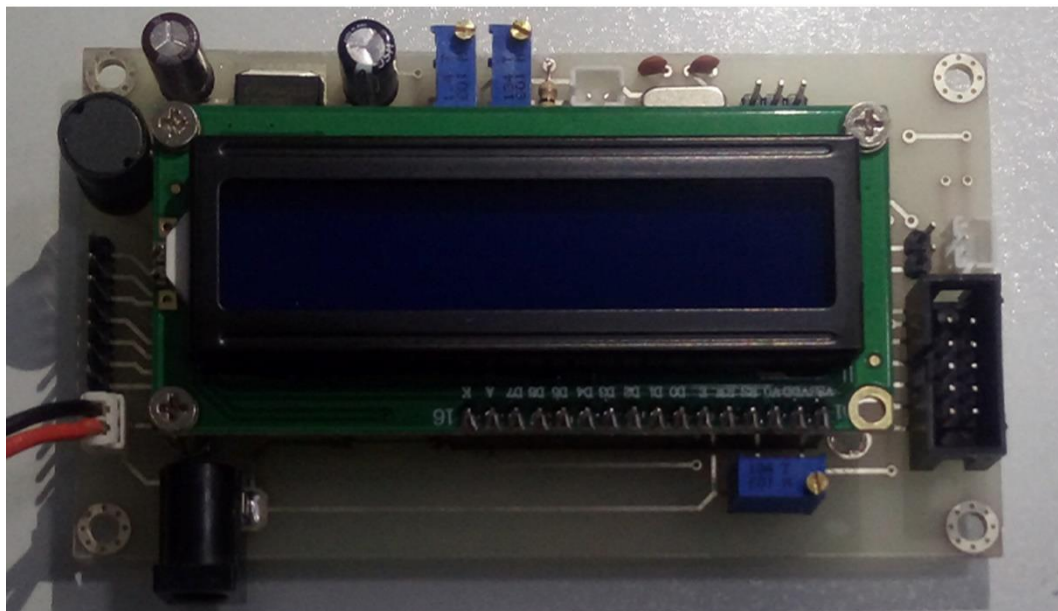
همچنین به منظور اعمال جریان الکتریکی به میکروهیتر از یک ترانزیستور استفاده شد. بدین ترتیب ترانزیستور P838D توسط پایه دیجیتال شماره ۱ تحریک شده و جریان لازم برای روشن شدن میکروهیتر را فراهم می‌سازد. کلیدهای تنظیم دما نیز به منظور اعمال دما توسط کاربر در مدار کنترلی تعبیه و به پایه‌های دیجیتال میکروکنترلر متصل شدند. شکل ۴-۶ نشان دهنده مدار الکترونیکی ساخته شده می‌باشد. همچنین قطعات مونتاژ شده روی برد در شکل ۵-۶ نشان داده شده است.



شکل ۴-۶ برد الکترونیک دو روی متالیزه جهت استفاده در سیستم کنترلی

پس از بستن مدار، به منظور محافظت از مجموعه و کاربری ساده‌تر، یک بدنه پلاستیکی طراحی و به روش چاپ سه‌بعدی ساخته شد و مجموعه الکترونیکی درون آن قرار گرفت. سپس سنسور دمای NTC به وسیله چسب رسانای نقره در مجاور مجموعه حرارتی چسبانده شد. پس از برنامه نویسی و برنامه ریزی میکروکنترلر، مجموعه کنترلی جهت کنترل دمای میکروهیتر آماده شد. برنامه نوشته شده در این مجموعه، امکان اعمال دما توسط کاربر را فراهم آورده و دمای میکروهیتر روی مقدار تعیین شده تنظیم می‌گردد. بدین ترتیب جریان اعمالی به میکروهیتر تا لحظه رسیدن به دمای تنظیم شده توسط کاربر برقرار شده و پس از رسیدن به دمای مذکور، جریان توسط کنترلر قطع می‌گردد. با کاهش دما، تا مقادیر کمتر از مقدار

تنظیم شده توسط کاربر، پتانسیل ۵ ولت به میکروهیتر اعمال می‌گردد. همچنین مقادیر دمای لحظه‌ای میکروهیتر و دمای تنظیم شده توسط کاربر روی نمایشگر کاراکتری نمایش داده می‌شود.



شکل ۵-۶ قطعات مونتاژ شده روی برد کنترلی

فصل ۷ : نتایج و پیشنهادات

۱-۷ نتایج

مشخصه‌یابی میکروکانال نشان داد که میکروکانال جریان متمرکزشونده می‌تواند به عنوان یک میکروکانال مناسب جهت تولید میکروقطرات یکنواخت مورد استفاده قرار گیرد. نتایج نشان داد که با در نظر گرفتن جریان نیپام ۱۰٪ به عنوان فاز منقطع و همچنین پارافین مایع به عنوان به فاز پیوسته، قطرات به صورت یکنواخت تولید می‌شوند. تغییر نسبت دبی فاز منقطع به پیوسته از ۰/۱۴ به ۰/۸۴ سبب افزایش قطر قطرات از حدود ۳۶۰ به ۵۱۵ میکرومتر شد.

نیپام‌های پلیمرایزه شده در مرحله مشخصه‌یابی میکروقطرات رفتار مناسبی را در تغییر قطر با دما نشان دادند. همچنین بررسی حساسیت میکروقطرات به دما نیز با اعمال حرارت کنترل شده به میکروقطرات صورت پذیرفت. نتایج نشان داد که افزایش دما از ۱۸ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد سبب کاهش قطر قطرات ساخته شده حداکثر به میزان ۴۰٪ می‌شود. همچنین نتایج نشان داد این تغییر قطر یک رفتار برگشت‌پذیر بوده و در صورتیکه قطرات در مجاورت آب قرار گیرند، کاهش دما سبب افزایش قطر آن‌ها می‌شود. کاهش و افزایش قطر قطرات در این فرایند در واقع به معنای نشر و جذب دارو می‌باشد. به عبارت دیگر، کاهش دما آب‌دوستی میکروقطرات و افزایش دما آب‌گریزی آن‌ها را سبب می‌شود. کنترل‌پذیر بودن رفتار قطرات در جذب و نشر آب می‌تواند به عنوان یک رویکرد مناسب در زخم‌پوش پیشنهادی تلقی شود.

بدین ترتیب مونتاژ مجموعه قطرات حامل دارو در این مطالعه به منظور ساخت یک زخم‌پوش حساس به دما با موفقیت صورت پذیرفت. رفتار زخم‌پوش پیشنهادی متناسب با رفتار میکروقطرات کنترل‌پذیر تشخیص داده شده است. هر چند به دلیل ساختار مکانیکی این مجموعه و دشواری، امکان تست زخم‌پوش به صورت برون‌تنی (In vitro) فراهم نشد.

همچنین مشخصه‌یابی میکروهیتر انعطاف‌پذیر ساخته شده نشان داد که استفاده از PDMS به عنوان زیرلایه مناسب نبوده، و الگوی اسپاتر شده روی آن تقریباً فاقد رسانایی الکتریکیست. علت نارسا بودن طلای

لایه نشانی شده بر روی PDMS می‌تواند احتمالا به دلیل الاستیسیته بالا و همچنین وجود تخلخل سطحی باشد. عدم رسانایی الگوی اسپاتر شده روی زیرلایه PDMS ساخت میکروهیتر با استفاده از PDMS را با مشکل مواجه نمود. هر چند میکروهیتر ساخته شده روی زیرلایه PMMA، رفتار مناسبی را در رسانایی الکتریکی نشان داد. مشخصه‌یابی میکروهیترهای ساخته شده روی PMMA نشان داد که استفاده از مقدار ۱۵ نانومتر تیتانیوم به عنوان لایه میانی، سبب کاهش مقاومت الکتریکی طرح الگودهی شده می‌شود. بنابراین میکروهیتر طلا-تیتانیوم به عنوان محرک در سیستم دارورسان پیشنهادی مناسب تشخیص داده شد. مشخصه‌یابی این میکروهیتر نشان داد که با اعمال ۵ ولت پتانسیل الکتریکی در دمای محیط، دمای میکروهیتر در مدت زمان تقریبی ۱۵ ثانیه به حالت پایا رسیده و توزیع دما در سطح آن مناسب است. توزیع دمای مناسب در این مجموعه می‌تواند سبب نشر یکنواخت‌تر و کنترل‌پذیرتر دارو از مجموعه نشر دارو شود.

۷-۲ پیشنهادات

در قسمت تولید میکروقطرات حساس به دما با توجه به وجود دشواری در مرحله پلیمریزاسیون، استفاده از آغازگر شیمیایی نوری به عنوان جایگزین آغازگر موجود، می‌تواند سبب کنترل هر چه دقیق‌تر در فرایند پلیمریزاسیون شود. با توجه به ضرورت محلول سازی مواد در آب، آغازگر نوری مورد استفاده در این مرحله باید حلال در آب باشد.

در قسمت تحریک استفاده از میکروهیترهایی با شفافیت کامل می‌تواند امکان پردازش تصویر زخم و تسهیل در مطالعات بعدی شود. به عنوان نمونه، لایه‌نشانی گرافن روی مس با استفاده از فرایند رسوب‌دهی شیمیایی^۱ و انتقال آن به زیرلایه پلیمری می‌تواند منجر به ساخت میکروهیتری انعطاف‌پذیر و شفاف شود. بدین ترتیب با توجه به شفافیت مجموعه دارورسان، انتظار می‌رود استفاده از یک سیستم تحریک حرارتی

¹ Chemical vapor deposition (CVD)

کاملاً شفاف امکان مشاهده زخم بدون جدا نمودن سیستم دارورسان را فراهم ساخته و بدین ترتیب ضرورت جدا نمودن زخم‌پوش جهت معاینه زخم توسط پزشک کاهش یابد.

همچنین مطالعه عملکرد زخم‌پوش به صورت کاربردی و روی زخم‌های سوختگی و یا دیابتی موش آزمایشگاهی و مقایسه آن با سایر روش‌های درمانی سبب دریافت بازخوردی دقیق‌تر از عملکرد آن شده و نقاط قوت و ضعف این روش را به شکلی واضح‌تر مشخص می‌کند.

در قسمت کنترل نشر دارو، توسعه بیوسنسورهای اندازه‌گیری PH نیز می‌تواند سبب دریافت بازخورد مناسب از شرایط عفونی زخم و انتقال نتایج آن به میکروکنترلر جهت تصمیم‌گیری در خصوص میزان نشر دارو و هوشمندسازی هرچه بیشتر مجموعه گردد.

همچنین در قسمت مجموعه دارورسان، مطالعات بیشتر در زمینه مکانیزم بارگذاری پیوسته و یا مجدد دارو در میکروقطرات می‌تواند به تجاری‌سازی محصول و ورود آن به بازار کمک کند.

سوست الف

برنامه بارگذاری شده در میکروکنترلر

```
#include <TimerOne.h>
#include <LiquidCrystal.h>

LiquidCrystal lcd ( 14 , 13 , 12 , 11 , 10 , 9 );

#define UP_Key 16
#define Down_Key 15
#define Element 8
#define Temp_Set_Min 15
#define Temp_Set_Max 40
#define UP_Key_Press ( digitalRead ( UP_Key ) == 0 ? 1 : 0 )
#define Down_Key_Press ( digitalRead ( Down_Key ) == 0 ? 1 : 0 )

#define Element_ON digitalWrite ( Element , 1 )
#define Element_OFF digitalWrite ( Element , 0 )
#define Difference 1.0

#define PTC_PIN A5
#define PTC_Value_Degree analogRead ( PTC_PIN )
float Temp_Set = 15 , Temp_Real ;

#define OVERSAMPLER 1
#define PGM_RD_W(x) (short)pgm_read_word(&x)

const short temptable_1[][2] PROGMEM = {

{ 23 * OVERSAMPLER , 300 },
{ 25 * OVERSAMPLER , 295 },
{ 27 * OVERSAMPLER , 290 },
{ 28 * OVERSAMPLER , 285 },
{ 31 * OVERSAMPLER , 280 },
{ 33 * OVERSAMPLER , 275 },
{ 35 * OVERSAMPLER , 270 },
{ 38 * OVERSAMPLER , 265 },
```

{	41 * OVERSAMPLNR	,	260	},
{	44 * OVERSAMPLNR	,	255	},
{	48 * OVERSAMPLNR	,	250	},
{	52 * OVERSAMPLNR	,	245	},
{	56 * OVERSAMPLNR	,	240	},
{	61 * OVERSAMPLNR	,	235	},
{	66 * OVERSAMPLNR	,	230	},
{	71 * OVERSAMPLNR	,	225	},
{	78 * OVERSAMPLNR	,	220	},
{	84 * OVERSAMPLNR	,	215	},
{	92 * OVERSAMPLNR	,	210	},
{	100 * OVERSAMPLNR	,	205	},
{	109 * OVERSAMPLNR	,	200	},
{	120 * OVERSAMPLNR	,	195	},
{	131 * OVERSAMPLNR	,	190	},
{	143 * OVERSAMPLNR	,	185	},
{	156 * OVERSAMPLNR	,	180	},
{	171 * OVERSAMPLNR	,	175	},
{	187 * OVERSAMPLNR	,	170	},
{	205 * OVERSAMPLNR	,	165	},
{	224 * OVERSAMPLNR	,	160	},
{	245 * OVERSAMPLNR	,	155	},
{	268 * OVERSAMPLNR	,	150	},
{	293 * OVERSAMPLNR	,	145	},
{	320 * OVERSAMPLNR	,	140	},
{	348 * OVERSAMPLNR	,	135	},
{	379 * OVERSAMPLNR	,	130	},
{	411 * OVERSAMPLNR	,	125	},
{	445 * OVERSAMPLNR	,	120	},
{	480 * OVERSAMPLNR	,	115	},
{	516 * OVERSAMPLNR	,	110	},
{	553 * OVERSAMPLNR	,	105	},
{	591 * OVERSAMPLNR	,	100	},
{	628 * OVERSAMPLNR	,	95	},
{	665 * OVERSAMPLNR	,	90	},
{	702 * OVERSAMPLNR	,	85	},
{	737 * OVERSAMPLNR	,	80	},
{	770 * OVERSAMPLNR	,	75	},
{	801 * OVERSAMPLNR	,	70	},
{	830 * OVERSAMPLNR	,	65	},
{	857 * OVERSAMPLNR	,	60	},
{	881 * OVERSAMPLNR	,	55	},
{	903 * OVERSAMPLNR	,	50	},
{	922 * OVERSAMPLNR	,	45	},
{	939 * OVERSAMPLNR	,	40	},

```

{ 954 * OVERSAMPLER , 35 },
{ 966 * OVERSAMPLER , 30 },
{ 977 * OVERSAMPLER , 25 },
{ 985 * OVERSAMPLER , 20 },
{ 993 * OVERSAMPLER , 15 },
{ 999 * OVERSAMPLER , 10 },
{ 1004 * OVERSAMPLER , 5 },
{ 1008 * OVERSAMPLER , 0 }
};

```

```

void setup()

```

```

{
  Serial.begin ( 9600 );
  lcd.begin ( 16 , 2 );
  lcd.setCursor( 0 , 0 );
  lcd.print ( " Drug Delivery " );
  lcd.setCursor( 0 , 1 );
  lcd.print ( " System(D.D.S.) " );
  delay ( 2000 );

```

```

  pinMode ( UP_Key , INPUT_PULLUP );
  pinMode ( Down_Key , INPUT_PULLUP );
  pinMode ( Element , OUTPUT );

```

```

  lcd.setCursor( 0 , 0 );
  lcd.print ( "D.D.S. " );

```

```

  Timer1.initialize ( 1000000 );
  Timer1.attachInterrupt ( timerIsr );
}

```

```

void timerIsr()

```

```

{
  Temp_Real = analog2temp ( analogRead ( PTC_PIN ) );
}

```

```

void loop()

```

```

{
  String Message ;

```

```
if ( UP_Key_Press && Temp_Set < Temp_Set_Max )
    Temp_Set ++ ;
```

```
if ( Down_Key_Press && Temp_Set > Temp_Set_Min )
    Temp_Set -- ;
```

```
lcd.setCursor( 7 , 0 );
Message += "Set:" ;
Message += Temp_Set ;
Message.remove ( Message.length ( ) - 1 ) ;
lcd.print ( Message ) ;
```

```
lcd.setCursor( 0 , 1 );
Message = "" ;
Message += " Real:" ;
Message += Temp_Real ;
Message.remove ( Message.length ( ) - 1 ) ;
Message += "      " ;
```

```
lcd.print ( Message ) ;
```

```
delay ( 100 ) ;
```

```
if ( Temp_Real < Temp_Set - Difference )
    Element_ON ;
else
    Element_OFF ;
```

```
}
```

```
static float analog2temp ( int raw )
{
```

```
if(temptable_1 != NULL)
{
    float celsius = 0;
    uint8_t i;
    short ( * tt)[2] = (short ( * ))[2])(temptable_1);
```

```
    for (i=1; i< (sizeof(temptable_1)/sizeof( * temptable_1)); i++)
```

V•


```

{
    if (PGM_RD_W(( * tt)[i][0]) > raw)
    {
        celsius = PGM_RD_W(( * tt)[i-1][1]) +
            (raw - PGM_RD_W(( * tt)[i-1][0])) *
            (float)(PGM_RD_W(( * tt)[i][1]) - PGM_RD_W(( * tt)[i-1][1])) /
            (float)(PGM_RD_W(( * tt)[i][0]) - PGM_RD_W(( * tt)[i-1][0]));
        break;
    }
}

// Overflow: Set to last value in the table
if (i == (sizeof temptable_1)/sizeof( * temptable_1)) celsius = PGM_RD_W(( * tt)[i-1][1]);

return celsius;
}
return ((raw * (( 4.93 * 100.0) / 1024.0) / OVERSAMPLNR) * 1.0) + 0.0 ;
}

```

پوستب

تجهیزات مورد استفاده مهم در ساخت و مشخصه‌یابی:

نام دستگاه / ابزار / نرم‌افزار	کاربرد در این مطالعه	دقت / توضیحات
دستگاه Spin coater	لایه نشانی چرخشی	10 rpm
دستگاه Lithography	ساخت قالب میکروکانال	30 micron
دستگاه Sputtering	لایه‌نشانی طلا	1 nm on thickness
دستگاه آلتراسونیک	همگن‌سازی محلول‌های ساخته شده	0 – 700 Watt
محفظه خلاء	خروج هوا از محلول‌های پلیمری	---
میکروسکوپ Dolomite	ثبت تصاویر میکروقطرات در حال تولید	---
دستگاه Hot plate	اعمال حرارت صفحه‌ای در ساخت پلیمرها و میکروکانال	1 °C
دستگاه TEC	گرم و سرد نمودن قطرات نیپام (Thermoelectric cooling)	0.1 °C
میکرومتر مکانیکی	اندازه‌گیری ضخامت قالب میکروکانال	1 micron
نرم‌افزار Droplet monitor	نرم‌افزار مخصوص میکروسکوپ Dolomite جهت پردازش تصویر میکروقطرات	---
سنسور دمای NTC	ثبت مقادیر دمای میکروهیتر	0.1 °C
دوربین حرارتی	ثبت توزیع دمای میکروهیتر	0.5 °C

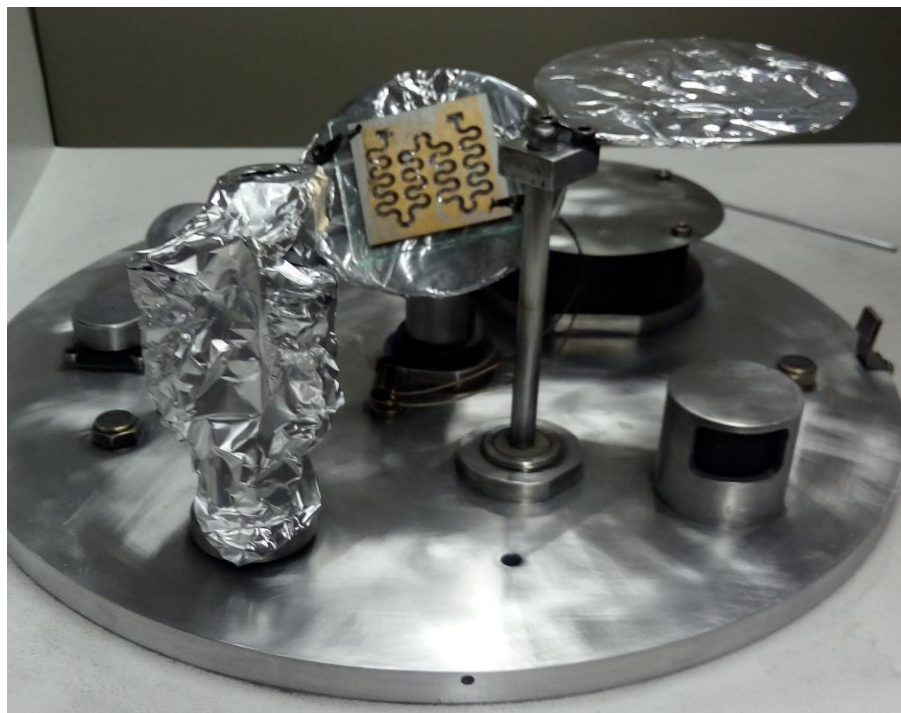
محفظه خلاء ساخته شده و پمپ خلاء روتاری:



دستگاه اسپاترینگ:



محفظه دستگاه اسپاترینگ:



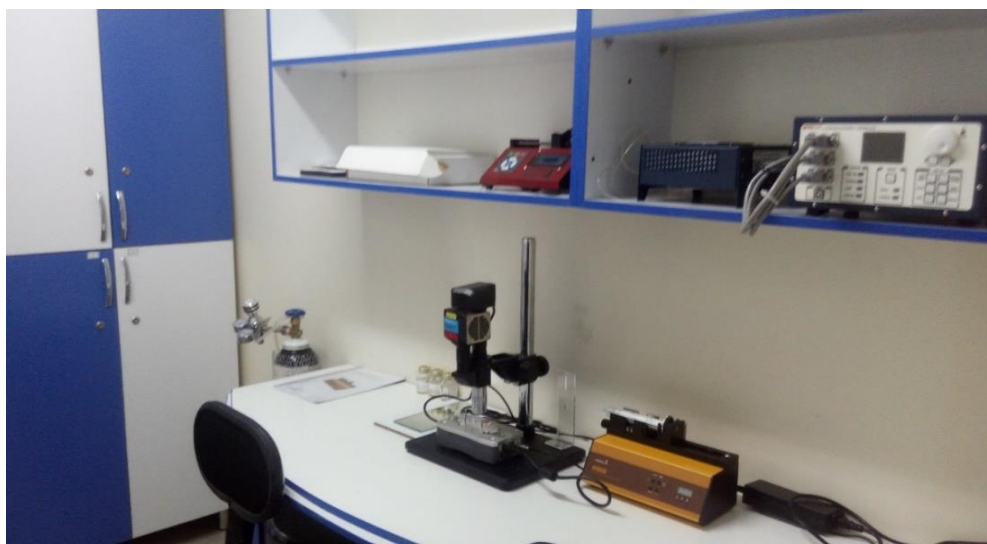
ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم:



هات پلیت و تجهیزات پلیمریزاسیون:

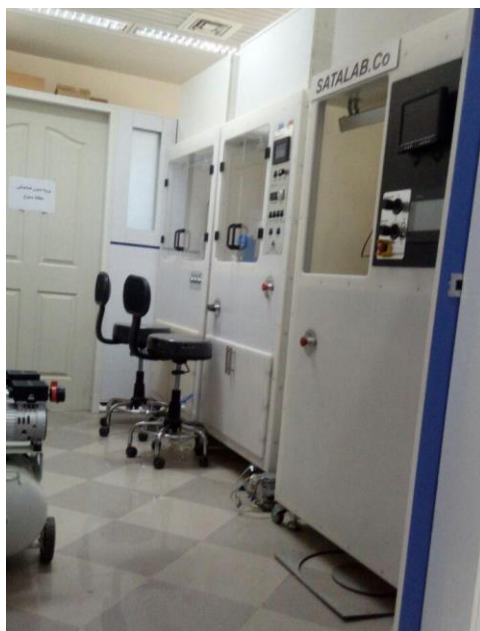


میکروسکوپ پرسرعت دولومیت و پمپ‌های سرنگی:





دستگاه‌های لیتوگرافی:



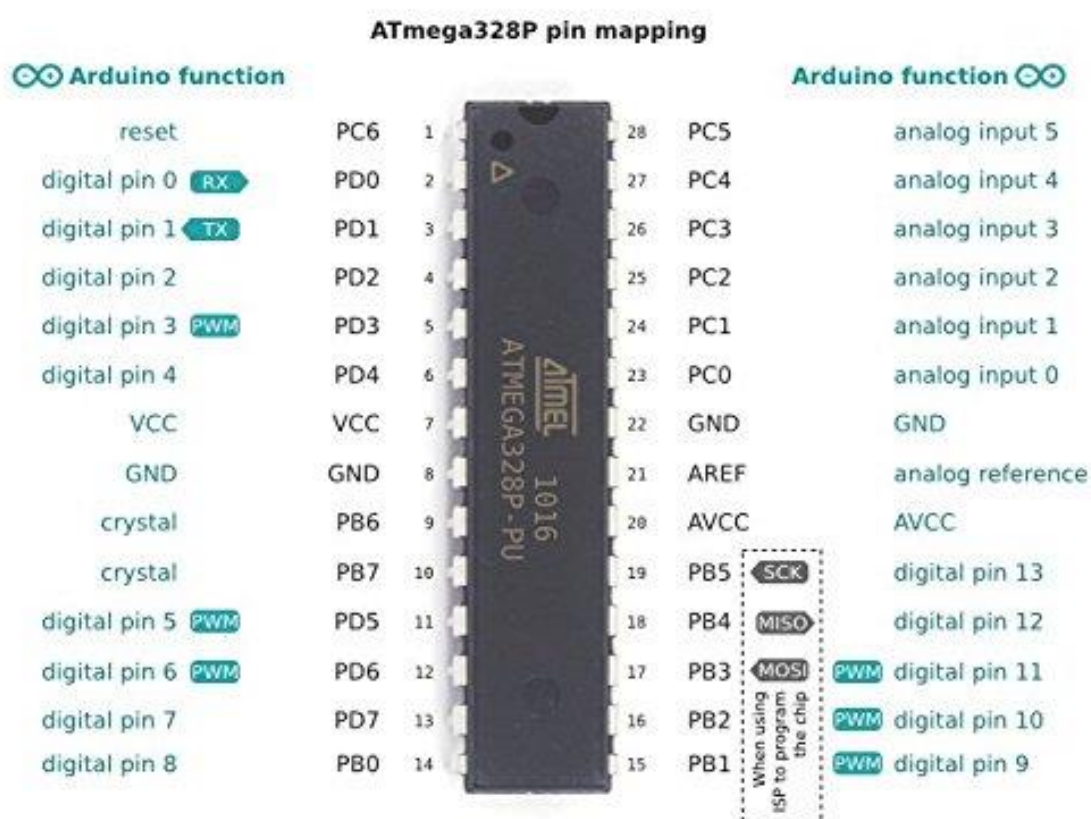
دستگاه اسپین کوتر:



دستگاه آلتراسونیک و هات پلیت:



ATMEGA328_DIP میکروکنترلر



- [١] Yasemin Bayram,Mehmet Parlak,Cenk Aypak and Irfan Bayram (2012) "Three-year review of bacteriological profile and antibiogram of burn wound isolates in Van, Turkey" **International journal of medical sciences**, Vol. **10**, Iss. **1**, pp
- [٢] B. Behm,P. Babilas,M. Landthaler and S. Schreml (2012) "Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing" **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Vol. **26**, Iss. **7**, pp **812**;
- [٣] Robert D. Galiano,Oren M. Tepper,Catherine R .Pelo,Kirit A. Bhatt,Matthew Callaghan,Nicholas Bastidas,Stuart Bunting,Hope G. Steinmetz and Geoffrey C. Gurtner (2004) "Topical Vascular Endothelial Growth Factor Accelerates Diabetic Wound Healing through Increased Angiogenesis and by Mobilizing and Recruiting Bone Marrow-Derived Cells" **The American Journal of Pathology**, Vol. **164**, Iss. **6**, pp
- [٤] Mark R Prausnitz and Robert Langer (2008) "Transdermal drug delivery" **Nature biotechnology**, Vol. **26**, Iss. **11**, pp **1261**;
- [٥] Adam Heller" (٢٠٠٥) Integrated medical feedback systems for drug delivery" **AIChE journal**, Vol. **51**, Iss. **4**, pp **1054**;
- [٦] Paolo Dario,Maria Chiara Carrozza,Antonella Benvenuto and Arianna Menciassi (2000) "Micro-systems in biomedical applications" **Journal of Micromechanics and Microengineering**, Vol. **10**, Iss. **2**, pp **235**;
- [٧] Robert Langer (1990) "New methods of drug delivery" **Science**, Vol. **249**, Iss. **4976**, pp **1527**;
- [٨] Markus Weiss,Maja I Hug,Thomas Neff and Joachim Fischer (2000) "Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps" **Canadian Journal of Anesthesia**, Vol. **47**, Iss. **10**, pp **1031**;
- [٩] Mark R Prausnitz (2004) "Microneedles for transdermal drug delivery" **Advanced drug delivery reviews**, Vol. **56**, Iss. **5**, pp
- [١٠] Jeong W Lee,Jung-Hwan Park and Mark R Prausnitz (2008) "Dissolving microneedles for transdermal drug delivery" **Biomaterials**, Vol. **29**, Iss. **13**, pp
- [١١] Pravin R Ninawe and Satish J Parulekar (2011) "Drug delivery using stimuli-responsive polymer gel spheres" **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Vol. **51**, Iss. **4**, pp **1741**;
- [١٢] David F. Williams (2008) "On the mechanisms of biocompatibility" **Biomaterials**, Vol. **29**, Iss. **20**, pp **2941**;
- [١٣] Kiran Dhaliwal (2018) "*Biodegradable Polymers and their Role in Drug Delivery Systems*",Vol. 11. Num. of Vol., pp

- [١٤] Lakshmi S Nair and Cato T Laurencin (2007) "Biodegradable polymers as biomaterials" **Progress in polymer science**, Vol. **32**, Iss. **8-9**, pp **762**;
- [١٥] J. Gennisson,T. Baldeweck,M. Tanter,S. Catheline,M. Fink,L. Sandrin,C. Cornillon and B. Querleux (2004) "Assessment of elastic parameters of human skin using dynamic elastography" **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, Vol. **51**, Iss. **8**, pp
- [١٦] Zhenan Bao and Xiaodong Chen (2016) "Flexible and stretchable devices" **Advanced Materials**, Vol. **28**, Iss. **22**, pp **4177**;
- [١٧] D. Schmaljohann (2006) "Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery" **Adv Drug Deliv Rev**, Vol. **58**, Iss. **15**, pp **1655**;
- [١٨] D. Attwood A.T. Florence (1998) "*Physicochemical Principles of Pharmacy*",Vol., Num. of Vol., London, pp 380
- [١٩] P. Watson,A. T. Jones and D. J. Stephens (2005) "Intracellular trafficking pathways and drug delivery: fluorescence imaging of living and fixed cells" **Adv Drug Deliv Rev**, Vol. **57**, Iss. **1**, pp **43**;
- [٢٠] M. Grabe and G. Oster (2001) "Regulation of organelle acidity" **J Gen Physiol**, Vol. **117**, Iss. **4**, pp **329**;
- [٢١] Chaaya Ramkissoon-Ganorkar,Feng Liu,Miroslav Baudys and Sung Wan Kim (1999) "Effect of molecular weight and polydispersity on kinetics of dissolution and release from pH/temperature-sensitive polymers" **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, Vol. **10**, Iss. **10**, pp **1149**;
- [٢٢] AM Lowman,M Morishita,M Kajita,T Nagai and NA Peppas (1999) "Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels" **Journal of pharmaceutical sciences**, Vol. **88**, Iss. **9**, pp
- [٢٣] JE Chung,M Yokoyama,M Yamato,T Aoyagi,Y Sakurai and T Okano (1999) "Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly (N-isopropylacrylamide) and poly (butylmethacrylate)" **Journal of Controlled Release**, Vol. **62**, Iss. **1-2**, pp **115**;
- [٢٤] Kevina B Doorty,Tatiana A Golubeva,Alexander V Gorelov,Yuri A Rochev,Lorcan T Allen,Kenneth A Dawson,William M Gallagher and Alan K Keenan (2003) "Poly (N-isopropylacrylamide) co-polymer films as potential vehicles for delivery of an antimitotic agent to vascular smooth muscle cells" **Cardiovascular Pathology**, Vol. **12**, Iss. **2**, pp **105**;
- [٢٥] Beverley R Twaites,Carolina de las Heras Alarcón,Matthieu Lavigne,Annabelle Saulnier,Sivanand S Pennadam,David Cunliffe,Dariusz C Górecki and Cameron Alexander (2005) "Thermoresponsive polymers as gene delivery vectors: cell viability, DNA transport and transfection studies" **Journal of Controlled Release**, Vol. **108**, Iss. **2-3**, pp **472**;
- [٢٦] Kazunori Shimizu,Hideaki Fujita and Eiji Nagamori (2010) "Oxygen plasma-treated thermoresponsive polymer surfaces for cell sheet engineering" **Biotechnology and bioengineering**, Vol. **106**, Iss. **2**, pp

- [۲۷] Hua Wei, Si-Xue Cheng, Xian-Zheng Zhang and Ren-Xi Zhuo (2009) "Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly (N-isopropylacrylamide) as drug carriers" **Progress in Polymer Science**, Vol. **34**, Iss. **9**, pp **893**;
- [۲۸] Bjarne W Olesen (1982) "Thermal comfort" **Technical review**, Vol. **2**, Iss. pp **3**;
- [۲۹] Dae-Hyeong Kim, Nanshu Lu, Rui Ma, Yun-Soung Kim, Rak-Hwan Kim, Shuodao Wang, Jian Wu, Sang Min Won, Hu Tao and Ahmad Islam (2011) "Epidermal electronics" **science**, Vol. **333**, Iss. **6044**, pp **838**;
- [۳۰] Alireza Hassani Najafabadi, Ali Tamayol, Nasim Annabi, Manuel Ochoa, Pooria Mostafalu, Mohsen Akbari, Mehdi Nikkhah, Rahim Rahimi, Mehmet R Dokmeci and Sameer Sonkusale" (۲۰۱۴) Biodegradable nanofibrous polymeric substrates for generating elastic and flexible electronics" **Advanced Materials**, Vol. **26**, Iss. **33**, pp **5823**;
- [۳۱] Giorgio Bonmassar, Kyoko Fujimoto and Alexandra J Golby (2012) "PTFOS: flexible and absorbable intracranial electrodes for magnetic resonance imaging" **PloS one**, Vol. **7**, Iss. **9**, pp
- [۳۲] Jyoti Gupta, Donald D Denson, Eric I Felner and Mark R Prausnitz (2012) "Rapid local anesthesia in human subjects using minimally invasive microneedles" **The Clinical journal of pain**, Vol. **28**, Iss. **2**, pp
- [۳۳] Valérie Ravaine, Christophe Ancla and Bogdan Catargi (2008) "Chemically controlled closed-loop insulin delivery" **Journal of Controlled Release**, Vol. **132**, Iss. **1**, pp
- [۳۴] Rahim Rahimi, Manuel Ochoa, Tejasvi Parupudi, Xin Zhao, Iman K Yazdi, Mehmet R Dokmeci, Ali Tamayol, Ali Khademhosseini and Babak Ziaie (2016) "A low-cost flexible pH sensor array for wound assessment" **Sensors and Actuators B: Chemical**, Vol. **229**, Iss. pp
- [۳۵] Ali Tamayol, Mohsen Akbari, Yael Zilberman, Mattia Comotto, Emal Lesha, Ludovic Serex, Sara Bagherifard, Yu Chen, Guoqing Fu and Shideh Kabiri Ameri (2016) "Flexible pH-sensing hydrogel fibers for epidermal applications" **Advanced healthcare materials**, Vol. **5**, Iss. **6**, pp
- [۳۶] Nasim Annabi, Ali Tamayol, Jorge Alfredo Uquillas, Mohsen Akbari, Luiz E Bertassoni, Chaenyung Cha, Gulden Camci-Unal, Mehmet R Dokmeci, Nicholas A Peppas and Ali Khademhosseini (2014) "25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine" **Advanced materials**, Vol. **26**, Iss. **1**, pp
- [۳۷] FJ Blanco, M Agirregabiria, J Garcia, J Berganzo, M Tijero, MT Arroyo, JM Ruano, I Aramburu and Kepa Mayora (2004) "Novel three-dimensional embedded SU-8 microchannels fabricated using a low temperature full wafer adhesive bonding" **Journal of Micromechanics and Microengineering**, Vol. **14**, Iss. **7**, pp
- [۳۸] Sibel Kasap, Hadi Khaksaran, Süleyman Çelik, Hasan Özkaya, Cenk Yanık and Ismet I Kaya (2015) "Controlled growth of large area multilayer graphene on copper by chemical vapour deposition" **Physical Chemistry Chemical Physics**, Vol. **17**, Iss. **35**, pp
- [۳۹] Junmo Kang, Hyeongkeun Kim, Keun Soo Kim, Seoung-Ki Lee, Sukang Bae, Jong-Hyun Ahn, Young-Jin Kim, Jae-Boong Choi and Byung Hee Hong (2011) "High-performance graphene-based transparent flexible heaters" **Nano letters**, Vol. **11**, Iss. **12**, pp

- [۴۰] Lorena Lopez, Walid A Daoud, Dushmanta Dutta, Barbara C Panther and Terence W Turney (2013) "Effect of substrate on surface morphology and photocatalysis of large-scale TiO₂ films" **Applied Surface Science**, Vol. **265**, Iss. pp
- [۴۱] Pia C Lansåker, P Petersson, Gunnar A Niklasson and Claes-Göran Granqvist (2013) "Thin sputter deposited gold films on In₂O₃: Sn, SnO₂: In, TiO₂ and glass: Optical, electrical and structural effects" **Solar Energy Materials and Solar Cells**, Vol. **117**, Iss. pp
- [۴۲] Joost Conrad Lötters, Wouter Olthuis, Petrus H Veltink and Piet Bergveld (1997) "The mechanical properties of the rubber elastic polymer polydimethylsiloxane for sensor applications" **Journal of micromechanics and microengineering**, Vol. **7**, Iss. **3**, pp
- [۴۳] Bowei Zhang, Quan Dong, Can E Korman, Zhenyu Li and Mona E Zaghloul (2013) "Flexible packaging of solid-state integrated circuit chips with elastomeric microfluidics" **Scientific reports**, Vol. **3**, Iss. pp
- [۴۴] Jian Zhi, Wei Zhao, Xiangye Liu, Angran Chen, Zhanqiang Liu and Fuqiang Huang (2014) "Highly conductive ordered mesoporous carbon based electrodes decorated by 3D graphene and 1D silver nanowire for flexible supercapacitor" **Advanced Functional Materials**, Vol. **24**, Iss. **14**, pp

Abstract

Using a topical drug delivery system with the ability to exert control over drug release rates can reduce treatment time and increase the rate of healing in skin diseases and chronic wounds. Traditional systems are generally passive because of their uncontrollability. In the present study a drug-carrying wound dressing with the aim of controlling drug delivery rate to the wound bed was studied. This system generally includes a drug delivery system, stimulation system and control system. The wound dressing is operated in such a way that by generating heat from a flexible microheater, the thermoresponsive drug carriers stimulate and so the drugs are released in a controlled manner to the target site.

The irritable set consists of a thin hydrogels sheet, containing thermoresponsive NIPAM microparticles. Therefore, a flow focusing device was designed and fabricated by photolithography, and then the thermoresponsive microparticles were produced using it. Because of the similarity of triple distillation water with water-soluble drugs, the drug release was evaluated using it. So, first the microparticles were loaded with triple distillation water and then were surrounded in a hydrogel sheet. In order to control drug release rate, a gold and a gold-titanium microheater were separately fabricated on PDMS and PMMA substrates. In the characterization section, the microchannel performance was evaluated. The results showed that the droplets are produced uniformly. The 10% NIPAM flow was used as the intermittent phase and the liquid paraffin as a continuous phase. Increasing the ratio of the mass flow rate of discontinuous to continuous phase from 0.14 to 0.84 demonstrates increasing droplet diameter from 360 to 515 μm .

The sensitivity of the microparticles to temperature was also examined by applying controlled temperature to the microparticles. The results showed that increasing the temperature from 18 °C to 32 °C reduces the droplet diameter up to 40%. Also examination of the performance of flexible microheaters showed that PMMA can be

used as a suitable substrate. The results of electrical resistance measurements showed that the PDMS substrate is not suitable for gold sputtering. Also, the electrical resistance of gold and gold-titanium microheaters was measured about 220 and 150 ohms respectively.

Keywords: Wound dressing, Microparticles, Drug carriers, Thermoresponsive polymers, Lithography, Deposition



Shahrood University of
Technology

Faculty of Mechanical and Mechatronics Engineering
M.Sc. Thesis in Energy Conversion Engineering

**Fabrication and characterization of A Flexible Dermal Patch for on
Demand Topical Drug Delivery on to the Wound Bed Using
Thermoresponsive Microfluidics**

By: Amir Mahdavi

Supervisors:

Dr. Mohsen Nazari

Dr. Mohsen Akbari

Advisors:

Dr. Seyed Iman Hosseini

Dr. Majid Salehi

Dr. Hadi Khaksaran

September 2019