

SIMULACIÓN MULTIFÍSICA DE UN DISPOSITIVO DE MICRO-ABLACIÓN TÉRMICA DE LA PIEL PARA APLICACIÓN TRANSDERMAL DE DROGAS

Luciano Braggio^a y Fabio A. Guarnieri^{a,b}

^aUniversidad Nacional de Entre Ríos – Facultad de Ingeniería – Carrera de Bioingeniería
<http://www.bioingenieria.edu.ar>

^bCentro Internacional de Métodos Computacionales en Ingeniería (CIMEC), Instituto de Desarrollo
Tecnológico para la Industria Química (INTEC), CONICET
Email: luciano.braggio@gmail.com

Palabras Clave: Ablación térmica, Analisis por Elementos Finitos(FEA), Inducción de corrientes Eddy

Resumen. La permeabilidad de la piel es muy baja y hace que la aplicación transdermal de drogas se encuentre muy limitada. El estrato córneo es el principal responsable de esta baja permeabilidad, por lo que se ha intentado lograr la ruptura de su estructura mediante métodos físicos y químicos. El dispositivo es un sistema de micro-ablación térmica por inducción electromagnética que tiene por objeto producir microporos en la piel y así incrementar la permeabilidad de la misma a las drogas. Se presenta el diseño del dispositivo por medio de análisis por elementos finitos (FEA). Se modela la transferencia de calor por conducción acoplada con la corriente inducida en un problema axisimétrico.

1. INTRODUCCIÓN

Se define como administración tópica de drogas al mecanismo mediante el cual se aplica a nivel de la piel un determinado medicamento o remedio y cuya forma de actuar difiere de la administración sistémica, en la cual se suministran drogas por vía oral o a través de inyecciones. Ejemplos de aplicación tópica de drogas son el uso de antimicóticos, antibióticos y corticosteroides, en forma de geles, ungüentos y cremas.

La aplicación transdermal de drogas es el caso en el que una droga atraviesa las diferentes capas de la piel e ingresa a la circulación sistémica para llevar a cabo su función. Existen terapias en las cuales, la forma clásica de administración de drogas no es conveniente. Así, con la aplicación transdermal, se solucionan las desventajas típicas en el suministro clásico, como lo son la degradación a nivel del tracto gastrointestinal y el hígado, así como también el dolor e incomodidad de recurrir a inyecciones.

Otras de las ventajas de la aplicación transdermal son, el suministro local del medicamento y la posibilidad de controlar de forma precisa la tasa a la cual se administra la droga, en contraposición con la ingesta de píldoras y métodos convencionales que se aplica en grandes volúmenes discretos (Kulkarni, 2009).

La piel es el mayor órgano de nuestro cuerpo. La misma actúa de barrera protectora frente a los patógenos y evita el ingreso de agentes externos, así como también evita la pérdida excesiva de sustancias internas como por ejemplo el agua. Cumple además con la función de protegernos de la radiación UV. La función de barrera de la piel se debe fundamentalmente al estrato córneo de la misma. Dicha capa constituye el principal obstáculo para la difusión de sustancias a través de la piel. El estrato córneo cuenta con 10 a 20[μm] de espesor. Aquellas drogas que atraviesen el estrato córneo difunden generalmente al sistema capilar para entrar en la circulación sistémica. Es así que se ha intentado lograr la ruptura de su estructura mediante métodos físicos y químicos.

Diferentes estrategias han sido estudiadas para aumentar la permeabilidad de la piel y la aplicación transdermal de drogas, entre las que se encuentran la iontoforesis, el ultrasonido y el uso de microagujas (Figura 1) (Park et al., 2005).

Con el uso de las microagujas y el calentamiento de la superficie de la piel, se logra la microablación de la misma. Dicha microablación térmica produce microporos que aumentan la permeabilidad del estrato córneo, sin afectar a las estructuras más profundas. En enfoques previos se utiliza arreglos de electrodos conectados físicamente a una fuente externa de alimentación RF o DC.

Existen en la actualidad trabajos donde por medio de inducción electromagnética se consigue generar de forma inalámbrica corrientes sobre el arreglo de microagujas [2]. La circulación de dichas corrientes a lo largo del material, generan a su vez por efecto Joule, un gradiente de temperatura y logran la microablación térmica del estrato córneo. Lo anterior, presenta varias ventajas en cuanto a la flexibilidad en el diseño del sistema, la ausencia de una conexión física con una fuente de energía y una mejor aceptación por parte del paciente.

Se presenta la simulación de un dispositivo de microablación térmica por medio de análisis por elementos finitos (FEA) y su formulación matemática. Se realiza la simulación del problema con un enfoque multifísico donde se evalúa la relación entre la inducción de corrientes y la generación de calor con un acoplamiento bidireccional. Se modela la transferencia de calor por conducción acoplada con la corriente inducida en un problema axisimétrico. Se analiza el efecto de la frecuencia de excitación en la generación del perfil de temperatura y los materiales que forman parte del sistema. Se analiza los efectos de utilizar al Poli-dimetil-siloxano (PDMS)

como aislante térmico (Madou, 2002) .

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño y fabricación de micro-ablación térmica

La fabricación del sistema de calentamiento por inducción se logra a partir de la electro-deposición de Níquel sobre una estructura patrón de SU8, el cual cumple la función de actuar como material sacrificial. Aprovechando la alta permeabilidad magnética relativa del Níquel, se logra generar las corrientes eddy (corrientes inducidas) que por efecto Joule, generan el calor necesario para la ablación. Además, se utiliza una capa de PDMS como aislante térmico, para lograr la micro-ablación de la piel solo en los puntos deseados. Así, el Níquel y el PDMS, constituyen los materiales funcionales del diseño final de este sistema.

El tipo de micropostes a fabricar y simular reciben el nombre de hollow-posts, los cuales son de forma cilíndrica con una luz (Figura 1). El diseño consiste en un arreglo de 20x20 micropostes. Se puede apreciar el esquema del sistema de calentamiento por inducción. El mismo consta de una fuente de alimentación AC, una bobina de excitación y el arreglo de micropostes con cada uno de los extremos libre de PDMS, de forma tal de poder conducir el calor al estrato córneo.

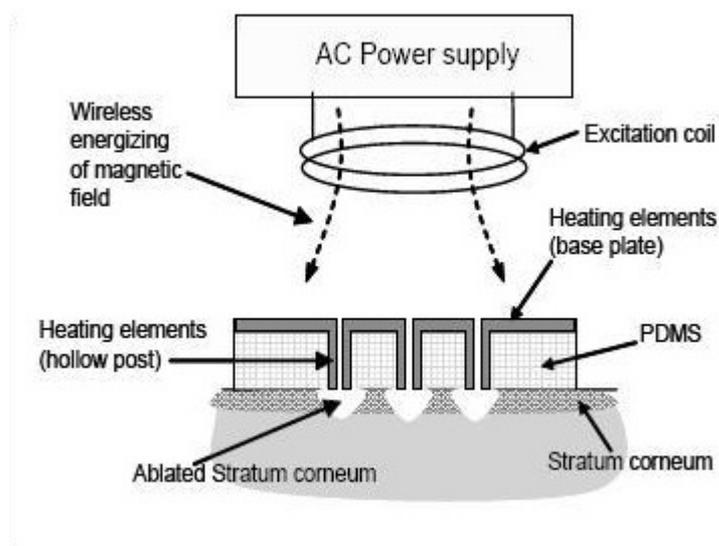


Figura 1: Sistema de micro-ablación térmica por inducción. (Park et al., 2005)

De acuerdo a la bibliografía consultada, se proponen las siguientes etapas de fabricación, así como la información específica en el uso de cada material utilizado:

- I) Deposición del SU8 y primer conformado de los micropostes
- II) Segundo conformado de los micropostes y electro-plataado de Níquel
- III) Aplicación del PDMS y conformado final

2.2. Formulación

Las leyes de Maxwell expresadas en forma diferencial y de manera general pueden escribirse como:

$$\nabla \times H = J + \frac{\partial D}{\partial t} \quad (1)$$

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad (2)$$

$$\nabla \cdot D = \rho \quad (3)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (4)$$

El análisis cuasi-estático se puede realizar bajo la consideración de que la densidad de flujo eléctrico es nula ($\frac{\partial D}{\partial t} = 0$). Luego, las ecuaciones quedan:

$$\nabla \times H = J = \sigma(E + v \times B) + J^e \quad (5)$$

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad (6)$$

$$\nabla \cdot D = \rho \quad (7)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (8)$$

La cantidad J^e representa la densidad de corriente generada de forma externa, mientras que v es la velocidad del conductor. El principal factor a considerar al realizar un tipo de análisis cuasi-estático es el hecho de que las señales implicadas, en éste caso, las corrientes y los campos electromagnéticos varíen de forma muy lenta, de manera de que la modelización sea válida. Para que lo anterior se cumpla, las dimensiones de la geometría deben ser una fracción de la longitud de onda de las señales implicadas. Los micropostes simulados se encuentran en el orden de las centenas de micrómetro y las frecuencias de trabajo son las anteriormente señaladas, por lo que se cumple dicho requisito.

El módulo de corrientes acimutales tiene como variable dependiente al vector potencial magnético A , particularmente con la componente acimutal como la única no nula ($A_\varphi \neq 0$). Se puede expresar las ecuaciones de Maxwell en términos de los potenciales a partir de sus definiciones y las relaciones constitutivas:

$$B = \nabla \times A \quad (9)$$

$$E = -\nabla V - \frac{\partial A}{\partial t} \quad (10)$$

$$D = \varepsilon_0 E + P \quad (11)$$

$$B = \mu_0(H + M) \quad (12)$$

Luego, con el uso de las relaciones constitutivas y las definiciones de los potenciales, la ley de Ampere se puede reescribir como:

$$\sigma \frac{\partial A}{\partial t} + \nabla \times (\mu_0^{-1} \nabla \times A - M) - \sigma v \times (\nabla \times A) + \sigma \nabla V = J^e \quad (13)$$

	Microposte	Espira
Material	Níquel	Cobre
Velocidad v	Nula	Nula
Densidad de corriente externa J^e	Nula	Nula
Magnetización	Nula	Nula
Polarización	Nula	Nula

Tabla 1: Características de los dominios

Se utilizan corrientes de excitación que varían de forma sinusoidal, de manera de permitirnos utilizar el modo armónico en el tiempo, que es un caso particular del análisis cuasi-estático. Así, la ecuación de Ampere queda como:

$$(j\omega\sigma - \omega^2\varepsilon_0)A + \nabla \times (\mu_0^{-1}\nabla \times A - M) - \sigma v \times (\nabla \times A) + (\sigma + j\omega\varepsilon_0)\nabla V = J^e + j\omega P \quad (14)$$

En la tabla 1 se detallan las consideraciones realizadas que simplifican la ecuación anterior y llevan finalmente al sistema a resolver, luego de acoplar el módulo de Inducción de corrientes acimutales con el módulo de Transferencia de calor por conducción. El sistema multifísico a resolver es el siguiente:

$$j\omega\sigma(T)A + \nabla \times (\mu^{-1}\nabla \times A) = 0 \quad (15a)$$

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \cdot k \nabla T = Q(T, A) \quad (15b)$$

Donde es la densidad del material, C_p es la capacidad específica de calor, k es la conductividad térmica y Q es el calor por inducción. La conductividad eléctrica se expresa a partir de la siguiente fórmula:

$$\sigma = \frac{1}{\rho_0 \cdot (1 + \alpha(T - T_0))} \quad (16)$$

donde ρ es la resistividad a la temperatura de referencia $T_0 = 293[K]$, α es el coeficiente de temperatura de la resistividad y T es la variable temperatura actual.

De analizar las dos ecuaciones, se ve que el sistema multifísico a simular está acoplado de una manera bidireccional, ya que la conductividad eléctrica es dependiente de la temperatura, lo cual a su vez repercute en el calor generado por inducción. El calor promedio inducido a lo largo de un periodo está dado por:

$$\overline{Q} = \frac{1}{2} \sigma |E|^2 \quad (17)$$

3. MODELIZACIÓN

Para realizar la modelización y simulación se trabaja con el software COMSOL 3.4 (Comsol y Burlington, 2007), el cual permite definir módulos multifísica de manera de permitirnos relacionar el fenómeno de inducción magnética con la generación de calor. Dicho software realiza análisis por elementos finitos (FEA). Se comienza con la *definición de las leyes físicas* que se ven implicadas en la generación de calor por inducción magnética. Se sigue con la *determinación de la geometría del modelo*, se especifican los *subdominios* y se fijan las *condiciones de*

contorno. Finalmente se realiza el *postprocesamiento y análisis de resultados*. En la simulación se trabaja en un principio con un campo magnético alternante de una frecuencia de $282[kHz]$, y luego con una frecuencia de $342[kHz]$

3.1. Definición de leyes

Como se mencionó anteriormente se utilizan dos módulos acoplados: módulo de *Transferencia de calor por conducción* y el módulo de *Inducción de corrientes acimutales*. Ambas modalidades se acoplan a partir de seleccionar el modo de trabajo multifísica.

En el primer módulo, como su nombre lo indica, la transferencia de calor se realiza por conducción. Se especifican condiciones de contornos de temperatura. Se pueden realizar análisis en estado estacionario o transiente, 1D, 2D planar o axisimétrico y 3D. La temperatura T es la variable dependiente.

Con el módulo de Inducción de corrientes acimutales se puede efectuar el análisis cuasi-estático de materiales conductivos, magnéticos y dieléctricos. Las corrientes eléctricas que participan lo hacen en la dirección angular. Se tiene la posibilidad de que el análisis sea transiente o armónico en el tiempo. La variable dependiente es el vector de potencial magnético en la dirección acimutal.

3.2. Geometría

Cuando se define la geometría del modelo, se considera la simetría del modelo, de manera de disminuir los costos computacionales. Se define un solo microposte como axisimétrico. En la figura 2 se puede observar una circunferencia que es la bobina (1), por la que circula una corriente AC de $342[kHz]$.

También se dibuja el microposte (2) en forma de “L” invertida sobre la que se inducen las corrientes eddy; por efecto Joule se genera calor. Se aprecia como un bloque el material PDMS (3) que actúa de aislante térmico. Todo el medio circundante es aire (4).

3.3. Subdominios

3.3.1. Módulo de corrientes acimutales:

Se tienen dos grupos identificados. En el primer grupo asociamos (1), (3) y (4) y en el segundo (2). Para cada grupo se especifican los parámetros magnéticos y los parámetros eléctricos, así como también las relaciones constitutivas implicadas. Las relaciones constitutivas están dadas para ambos grupos como:

$$\begin{aligned} B &= \mu_0 \cdot \mu_r \cdot H \\ D &= \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r \cdot E \end{aligned}$$

En el primer grupo la permeabilidad magnética tiene el valor $\mu_r = 1$. En el segundo grupo (microposte de níquel) se tiene el valor $\mu_r = 100$.

Este módulo se acopla con el módulo de transferencia de calor mediante la siguiente ecuación:

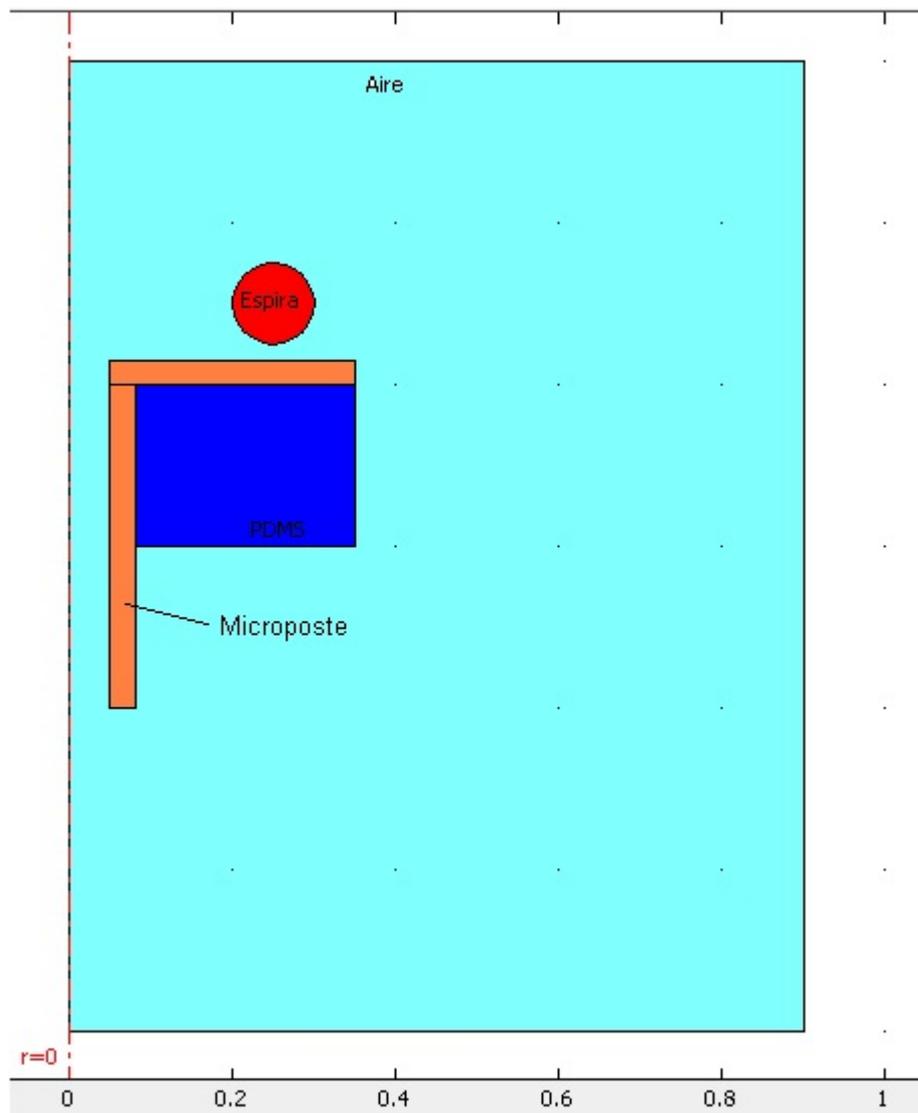


Figura 2: Geometría del micro-poste simulado. La escala se encuentra en el orden de $1E - 4[m]$

3.3.2. Módulo transferencia de calor:

Se definen las características térmicas de cada material por lo que se distinguen cuatro grupos (1), (2), (3) y (4). Los grupos (1), (3) y (4) tienen las constantes físicas del cobre, PDMS y aire correspondientes, respectivamente.

En el caso del microposte (2) debemos acoplarlo al módulo de corrientes inducidas; esto se logra asociando “*Heat source*” con la variable “*Qav_emqa*” la cual es una variable reservada del software y pertenece al módulo electromagnético (Inducción de Corrientes acimutales).

3.3.3. Condiciones de Contornos

En la figura 3 se pueden ver las condiciones de contorno para el caso del módulo de corrientes acimutales. Se define una condición de contorno como simetría axial (*SA*), el entorno se define como aislación magnética (*AS*), con (*C*) se denotan los contornos que presentan continuidad, mientras que (*CS*) se refiere a la condición de contorno de corriente circulante en la bobina de excitación. De forma similar se definieron las condiciones de contorno para el mó-

Modulo de Corrientes Inducidas Acimutales:

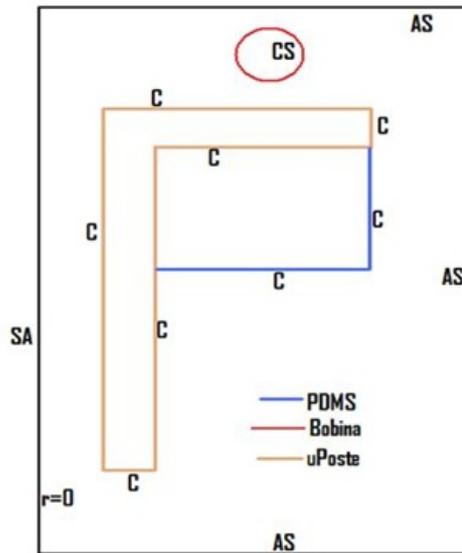


Figura 3: Condiciones de contorno del Módulo de Corrientes.

Modulo de Transferencia de Calor:

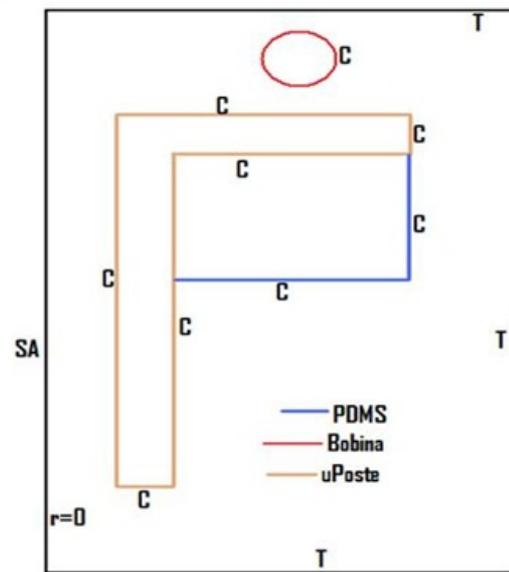


Figura 4: Condiciones de contorno del Módulo de Calor.

dulo de transferencia de calor por conducción. De manera similar, se aprecia en la figura 4 las condiciones de contorno del módulo de calor: (*SA*) corresponde a simetría axial, (*C*) se refiere a continuidad y *T* a una temperatura fija (temperatura ambiente).

3.3.4. Solver

Para el problema de calor, el tipo de análisis es transitorio con un solver directo (UMFPACK) entre 0 y 1200[s] con un paso 21[s].

3.3.5. Postprocesamiento

En la figura 5 se ve el perfil de temperaturas obtenido a partir de la simulación con los parámetros anteriormente mencionados.

4. RESULTADOS

A partir de la simulación y análisis mediante elementos finitos se comprueba el funcionamiento de un dispositivo de micro-ablación térmica e inalámbrico de la piel para aplicación transdermal de drogas. Se demuestra que a través de la inducción magnética, se obtiene un aumento de temperatura en los micropostes, con la consecuente microperforación del estrato córneo. El mismo es el principal obstáculo a la hora de administrar drogas en forma transdermal.

Se obtienen gráficas con el perfil de temperatura generado, donde se aprecian las buenas características del PDMS como aislante térmico.

Se demuestra el acoplamiento producido entre la bobina de inducción y los micropostes, lo que permite la aplicación inalámbrica de energía a la hora de generar la ablación térmica.

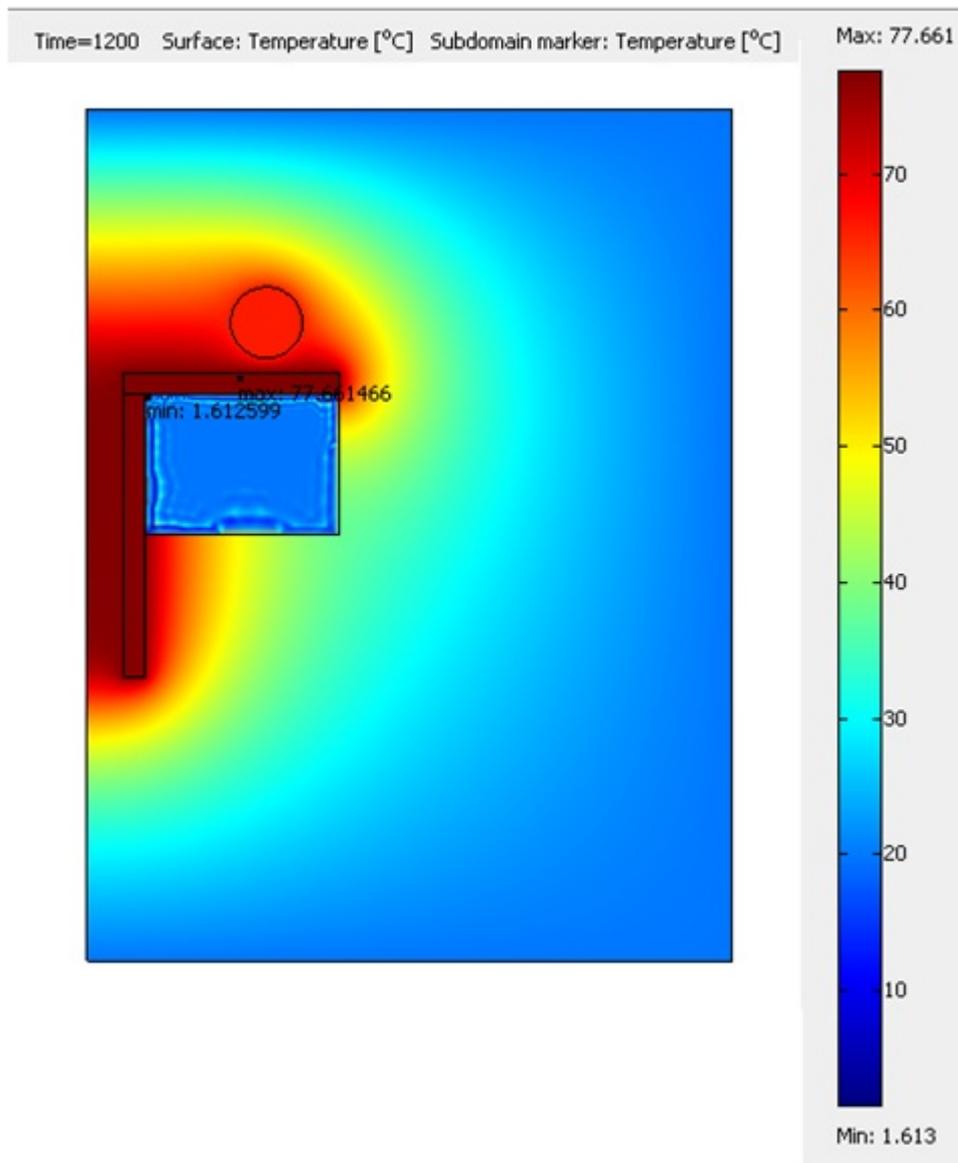


Figura 5: Perfil de temperatura del microsposte simulado. Se puede apreciar como actúa el PDMS como material aislante. Los valores de temperatura están en [°C].

Se realizó la simulación con dos valores diferentes de frecuencia del campo magnético alter-nante de 282 y 342[kHz] , obteniéndose mayores temperaturas con el aumento de la frecuencia.

5. DISCUSIÓN

Se debe estudiar en un futuro, diferentes esquemas de acoplamiento inductivo (múltiples espiras, diferentes frecuencias, distancia inductor-arreglo de micropostes, etc.) y ver como se modifica el perfil de temperatura y el tiempo de trabajo.

Cabe mencionar que la temperatura máxima obtenida en la simulación es del orden de los 77[C] °C, mientras que en la bibliografía referencia se alcanzan valores del orden de los 130[C] °C Se debe analizar cuales parámetros son determinantes en el aumento de la temperatura gene-rada por efecto Joule. Se contempla la simulación y análisis de micropostes hechos de diferentes materiales.

REFERENCIAS

- Comsol A. y Burlington M. Comsol multiphysics user's guide, version 3.4. *COMSOL AB*, 2007.
- Kulkarni V. Handbook of non-invasive drug delivery systems: science & technology (personal care & cosmetic technology series). 2009.
- Madou M. *Fundamentals of microfabrication: the science of miniaturization*. CRC, 2002.
- Park J., Park J., Yoon Y., Joung Y., Choi S., Prausnitz M., y Allen M. Wireless thermal micro-ablation of skin for transdermal drug delivery. En *Solid-State Sensors, Actuators and Mi-crosystems, 2005. Digest of Technical Papers. TRANSDUCERS'05. The 13th International Conference on*, volumen 2, páginas 1238–1241. IEEE, 2005.