

Desarrollo de un biosensor basado en ondas acústicas de Superficie para la evaluación de la salud ocular

Martín A. Zalazar; Matías Machtey

Autores: Laboratorio de Prototipado Electrónico e Impresión 3D. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11 km 10 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.

Contacto: mazalazar@ingenieria.uner.edu.ar

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/sribf880r>

Resumen

Los problemas de superficie ocular son de alta prevalencia mundial (una de las primeras causas de consulta oftalmológica en el mundo). En este contexto, se sabe que las lágrimas son un fluido corporal que tienen primordial importancia para mantener la salud ocular y han sido históricamente evaluadas en la oftalmología por métodos clínicos subjetivos. Los avances de los biosensores han revolucionado el campo del diagnóstico clínico. Los dispositivos basados en ondas acústicas de superficie (SAW) son un desarrollo relativamente reciente, resultado de intensas investigaciones motivadas por su aplicación en la industria de las telecomunicaciones. Algunos dispositivos SAW, han mostrado un funcionamiento eficiente cuando se encuentran en contacto con un medio líquido, siendo más sensibles que los biosensores basados en la microbalanza de cristal de cuarzo (QCM) tradicionales. Son parte de una técnica de monitoreo rápido, bajo costo, alta reproducibilidad y bajos límites de detección de la sustancia de interés. El proyecto planteado propone la generación de una solución tecnológica original a partir del desarrollo de un dispositivo portable que permite la evaluación de la lágrima para abordar problemas de superficie ocular (medición de volumen, fluidez y biomarcadores específicos de la lágrima) con una toma de muestra simple, no invasiva y de manera reproducible. Además, brindará resultados objetivos y mejorará la eficacia en el control de la salud ocular, permitiendo la evaluación de la lágrima en cada consultorio/clínica.

Palabras clave: biosensor, ondas acústicas de superficie, lágrima

Objetivos propuestos

GENERAL

- Desarrollar un biosensor basado en ondas acústicas de superficie para la evaluación de la salud ocular mediante el análisis de la lágrima.

ESPECÍFICOS

1. Diseñar un sensor con tecnología LW (definir tecnología LW) en su aplicación como biosensor.
2. Fabricar y caracterizar electrodos sobre un sustrato piezoeléctrico.
3. Fabricar y caracterizar una guía de onda polimérica sobre un sustrato piezoeléctrico.
4. Fabricar y caracterizar un sensor del tipo LW.
5. Fabricar, caracterizar y testear biosensor del tipo LW para la detección de trombina

Objetivos cumplidos

En líneas generales, se logró un desarrollo que cumpliera con las características establecidas; se avanzó en el diseño, fabricación, caracterización y testeo de un sistema de sensado basado en la tecnología LW, dedicándole mucho tiempo y recursos a la finalización de las actividades propuestas.

Durante el primer año de ejecución se lograron grandes avances en la autonomía del Laboratorio de Prototipado Electrónico y 3D en el marco de este proyecto de I+D+i: equipo de medición de redes VNA y su algoritmo asociado para la detección de parámetros de interés, placas PCB de soporte y contacto eléctrico de cristales, equipo de limpieza con tubo de N₂ e insumos descartables, compra de cristales al exterior, etc. Sin ir más lejos, se comenzaron a caracterizar los sensores LW fabricados con anterioridad con el equipamiento y los recursos antes mencionados y, sumado a esto, un control de la temperatura mediante un horno y un software desarrollados íntegramente en nuestro laboratorio.

Aún sin poder contar en su momento con una Sala Limpia para la fabricación de los sensores LW, Se plantearon nuevos diseños de cristales para el dispositivo biosensor. Se tuvieron en cuenta diseños previos estudiados en la bibliografía y se los adaptó a las especificaciones de los laboratorios de fabricación con los que se preveía trabajar. Los diseños de las máscaras se llevaron a cabo utilizando el software de diseño de microelectrónica Tanner EDA.

Finalmente, se logró obtener un dispositivo sensor tan complejo como sus pares comerciales. Si bien los resultados obtenidos en las pruebas de testeo y funcionamiento del dispositivo fueron muy preliminares, es muy prometedor el trabajo que se va a poder continuar desarrollando a partir de este hito; el hecho de ya contar con la tecnología y recursos adecuados permitirá avanzar en nuevos y más desafiantes experimentos como lo es la funcionalización con trombina.

Marco teórico y metodológico (síntesis)

Los problemas de superficie ocular son de alta prevalencia mundial. Son una de las primeras causas de consulta oftalmológica en el mundo (en Argentina existen 14 millones de habitantes afectados). Para mantener la salud ocular, se sabe que las lágrimas son un fluido corporal que tienen primordial importancia y han sido históricamente evaluadas en la oftalmología por métodos clínicos subjetivos. En este contexto, existen en el mercado diferentes tipos de sensores que trabajan en medios líquidos.

Los sensores basados en ondas acústicas son dispositivos muy sensibles y confiables, lo que los hace extremadamente versátiles. Las ondas acústicas se generan fácilmente dentro de un material piezoeléctrico a través de la transducción de campos eléctricos; estas ondas se propagan dentro y hacia los bordes del material de diversas maneras que dependen de la geometría y el campo aplicado. La mayoría de los resonadores de ondas acústicas (microbalanza de cristal de cuarzo (QCM), ondas acústicas de superficie (SAW) y resonadores de película delgada (FBAR) se pueden utilizar como sensores ya que todos ellos son sensibles a las perturbaciones mecánicas, químicas, ópticas o eléctricas en la superficie de los dispositivos. Son dispositivos versátiles, siendo capaces de detectar no sólo cambios de masa/densidad, sino también de otras propiedades como viscosidad, módulo de elasticidad, conductividad, etc. Se han propuesto dispositivos SAW implantables como sensores con energización y control remoto.

Los dispositivos SAW son un desarrollo relativamente reciente, resultado de intensas investigaciones motivadas por su aplicación en la industria de las telecomunicaciones. Las SAW se forman generalmente en un medio piezoeléctrico, utilizando un transductor interdigitado (IDT) para convertir la energía eléctrica en una onda acústica. Cuando el sensor del tipo SAW está en contacto con un medio líquido, se crean ondas de compresión causando una atenuación excesiva de la onda superficial. Para minimizar este efecto, se comenzaron a utilizar sensores del tipo SAW Love (LW).

Los dispositivos LWs se presentan como una solución práctica, de bajo costo, altamente sensible y portable para detección de un amplio abanico de sustancias. Trabajando como biosensores funcionalizados con aptámeros, se presentan como una estrategia novedosa y eficiente para la detección selectiva de biomoléculas

El proyecto planteado propone la generación de una solución tecnológica original a partir del desarrollo de un dispositivo portable que permita la evaluación de la lágrima para abordar problemas de superficie ocular (medición de volumen, fluidez y biomarcadores específicos de la lágrima) con una toma de muestra simple, no invasiva y de manera reproducible. Además, brindará resultados objetivos y mejorará la eficacia en el control de la salud ocular, permitiendo la evaluación de la lágrima en cada consultorio/clínica.

El creciente uso de biosensores y el posicionamiento estratégico de la nanobiotecnología permiten abordar las problemáticas desde otro ángulo, con el consecuente desarrollo de nuevos conocimientos. Se trata de un proyecto multidisciplinario que incluye áreas tan diversas como la mecánica computacional, la electrónica, la microelectrónica, la nanotecnología, la medicina y la biología celular y molecular. La ejecución de este plan de trabajo permitirá desarrollar herramientas diagnósticas que contribuirán a la predicción de la evolución de enfermedades y al diseño de estrategias terapéuticas específicas.

METODOLOGÍA

Se hizo uso del método experimental ya que el investigador/tecnólogo provoca el proceso que desea abordar. De esta manera se experimenta el problema con el que se quieren comprobar los conceptos teóricos.

La metodología abordada, además, procuró la existencia de relaciones de colaboración entre los integrantes de los demás laboratorios de la FI-UNER (Química y Área Limpia con los cuales el Director comparte/ha compartido proyectos de investigación y desarrollo).

1. Diseñar un sensor con tecnología LW en su aplicación como biosensor.

A partir de los sensores con tecnología LW ya desarrollados por el Director durante su estancia de investigación en la University of Texas at Dallas, se definió el dispositivo a fabricar, considerando materiales, geometrías, dimensiones, procesos de fabricación y caracterización.

2. Fabricar y caracterizar electrodos sobre un sustrato piezoeléctrico.

Se propusieron llevar a cabo procesos fotolitográficos para la conformación de los electrodos sobre el sustrato piezoeléctrico utilizando fotorresinas líquidas y aluminio u oro como metal de electrodo. Se buscó trabajar en la Sala Limpia del Laboratorio de Micro y Nanotecnología de la CNEA con el cual el Laboratorio de Prototipado Electrónico y 3D (LPE3D) ha realizado trabajos en colaboración y sigue en contacto permanente.

3. Fabricar y caracterizar una guía de onda polimérica sobre un sustrato piezoeléctrico.

Se buscó fabricar una guía de onda polimérica sobre los electrodos IDT utilizando fotorresinas líquidas y procesos fotolitográficos con máscaras para generar las aperturas hacia los contactos de los electrodos; Se lo caracteriza con Microscopía Óptica.

4. Fabricar y caracterizar un sensor de tipo LW.

El objetivo general de esta experimentación fue la obtención de un prototipo de sensor de tipo LW, el cual se caracterizó obteniendo su respuesta en frecuencia. Estos procesos de fabricación se llevaron a cabo en el LPE3D en donde se desarrollan cotidianamente dispositivos electrónicos para el sector productivo y la investigación. Las tecnologías necesarias para este desarrollo se encuentran completamente dentro del alcance del laboratorio, desde el sistema electrónico de energización y control, hasta el gabinete del dispositivo. Para evaluar el corrimiento en frecuencia se utilizó un Analizador de Redes Vectorial.

5. Fabricar, caracterizar y testear biosensor del tipo LW para la detección de trombina.

Para lograr afinidad para identificar y cuantificar un analito deseado, necesitan ser inmovilizados agentes reactivos en la superficie del biosensor. Los que han tomado mucha relevancia en los últimos años son los aptámeros; se trata de cadenas simples y cortas de ADN, ARN, o péptidos que se unen con especificidad a distintos analitos. Se propone utilizar la estrategia de funcionalización de la superficie del sensor fijando aptámeros a su superficie ya que el grupo cuenta con la experiencia en el uso de estas moléculas para la identificación de trombina. Los instrumentos de laboratorio necesarios, como también los insumos, soluciones buffer y reactivos serían provistos

por LPE3D y el Laboratorio de Química General e Inorgánica de la FI-UNER (soluciones Buffer, Agua ultrapura, Alcohol isopropílico, Aire comprimido, Tubos eppendorf 1,5 ml, Micropipeta (p20), Tips cristal, Guantes de nitrilo y de látex.

Síntesis de resultados y conclusiones

1. Diseñar un sensor con tecnología LW en su aplicación como biosensor

A partir de los modelos computacionales y diferentes simulaciones de biosensores basados en QCM que el Director tenía desarrollados, se buscó definir el diseño de una primera versión del dispositivo a fabricar, considerando materiales, geometrías, dimensiones, procesos de fabricación y caracterización.

Placa de prueba

La propuesta inicial contemplaba el uso de un equipo de wirebonding disponible en el Área de Microfabricación de la FI-UNER para vincular eléctricamente los electrodos interdigitados del cristal de cuarzo con los conectores de la placa PCB. Por varios motivos, las instalaciones de este laboratorio (equipamiento e infraestructura) no se pudieron utilizar. De esta manera, buscaron alternativas como la mostrada en la Fig. 1.

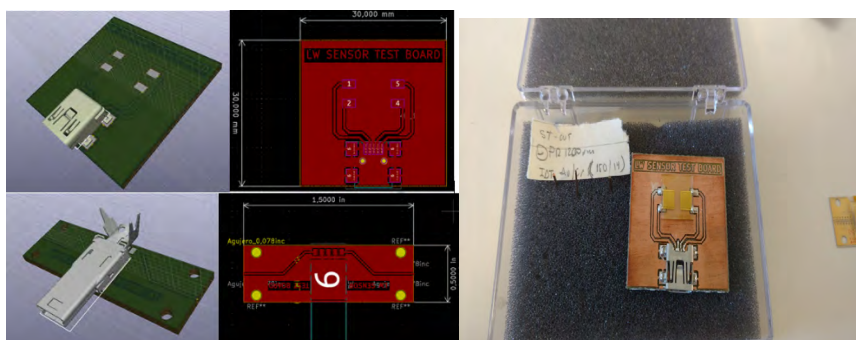


Figura 1. Diseño y fabricación de placa PCB con conectores y área de fijación de cristal.

Equipos de medición

Durante el primer año de trabajo se decidió comprar un equipo VNA de bajo costo y se adquirió un dispositivo analizador de redes de bajo costo DG8SAQ VNWA (<https://www.sdr-kits.net/introducing-DG8SAQ-VNWA3>) (Fig. 12).



Figura 2. Equipo de adquisición VNA.

Al seguir trabajando en contexto de pandemia, no fue posible asistir al laboratorio de manera presencial y emplear el equipo VNA. De esta manera, se siguió utilizando el

equipo VNA-F (más portable y de más bajo costo) adquirido por el becario para poder continuar trabajando (Fig.3).



Fig. 3. Equipo VNA-F.

Fabricar y caracterizar electrodos sobre un sustrato piezoeléctrico

Una vez optimizado el proceso de medición utilizando el equipo VNA, se continuó con la caracterización de los dispositivos LW ya fabricados por el Director en EEUU. Atendiendo a la falta de un equipo Perfilómetro debido a los imprevistos mencionados con anterioridad en el Área de Microfabricación, se buscaron alternativas dentro de la FI-UNER. Este fue el caso del uso de un microscopio óptico (olympus ix83) que sirvió para la medición de espesores en el rango del micrón (Fig. 4).



Figura 4. Uso del microscopio confocal

4. Fabricar, caracterizar y testear un sensor de tipo LW

Placas de Prueba

Se planteó el diseño de nuevas placas de prueba que permitan la reversibilidad del cristal sin tener que desconectar los cables SMA del equipo VNA (Fig. 5). En total tiene 24 pines, pero debido a que algunos están compartidos entre sí para VCC, GND y para distribución de datos, quedan en total 16 pines que se pueden emplear.

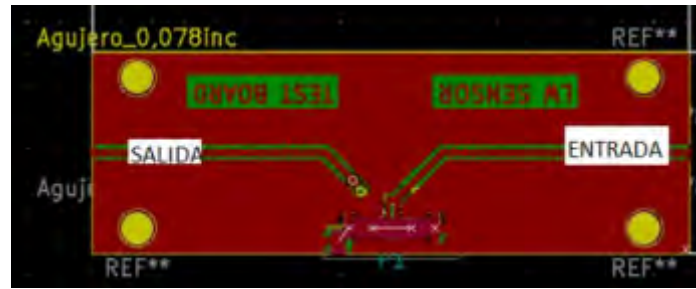


Figura 5. Diseño de nueva placa de prueba.

En la siguiente imagen (Fig. 6), de izquierda a derecha se muestran: primera versión de prueba con el cristal fijado con pintura de plata y aislado mediante cinta de kapton; segunda versión con máscara antisoldante verde en la placa; placa original con el cristal unido mediante Wirebonding en las instalaciones de la Universidad de Texas en Dallas



Figura 6. Diferentes versiones de las placas de prueba logradas.

Placas de Calibración

Para poder caracterizar solamente los cristales a la hora de medir (y no considerar los cables, los conectores o las PCBs) se fabricaron 4 placas de calibración que reemplazan a los estándares de OPEN, SHORT, LOAD y TRUH (Fig. 8). Para la carga se usaron 2 resistencias SMD de 20 ohm y una de 10 ohm. Estas placas fueron caracterizadas con la gráfica Smith pudiéndose ver que se corresponden perfectamente con las posiciones que deberían ocupar estos 3 puntos: circuito abierto, cortocircuito y carga de 50 ohm.



Figura 8. Placas de calibración.

Validación datos medidos con VNA-F

Para aprender a utilizar este nuevo equipo y verificar la fiabilidad de los datos obtenidos, se llevaron a cabo mediciones sobre un cristal de 10 MHz del cual se conoce en gran profundidad el comportamiento esperado. Se analizaron distintas ventanas de frecuencias para hallar la óptima para conseguir la frecuencia de resonancia exacta del cristal. Las pruebas se realizaron con Span de 1MHz, 10kHz y 1kHz (Fig. 9).

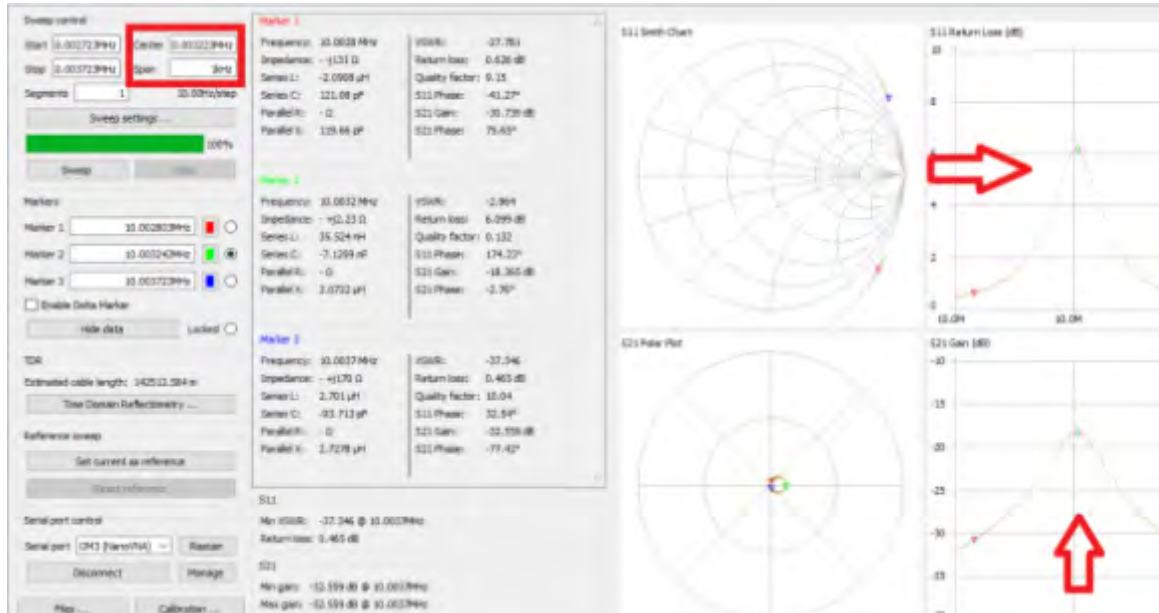


Figura 9. Respuesta en frecuencia de un cristal de 10 MHz.

Compra de nuevos cristales sensores

Ante las dificultades para poder fabricar el dispositivo propuesto, se buscó comprar dispositivos similares. Estos cristales SAW de modo de operación LOVE (LW) los ofrece la Startup “AW Sensors” con la cual se viene interactuando desde hace 5 años; los mismos están basados en sustrato de cuarzo de corte AT con electrodos de Cr/Au (Fig.10).

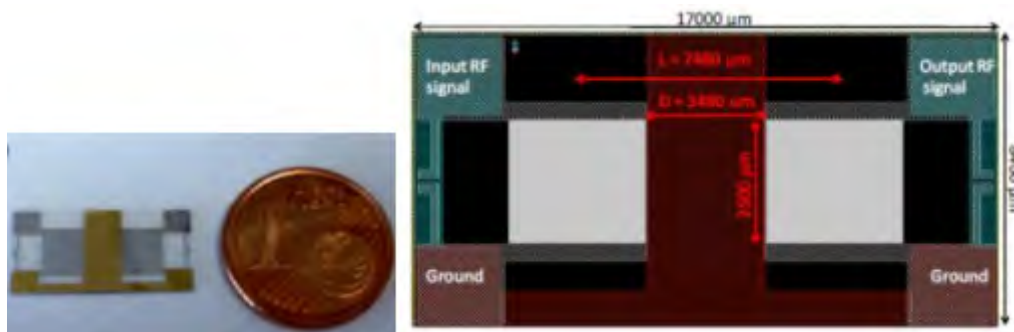


Figura 10. Dimensiones de los dispositivos LW de la empresa AWSensors.

Una vez obtenido el setup previamente descrito (placas de circuito impreso con sus conectores), se lo calibró utilizando el VNA-F. Esta caracterización fue crítica y se siguieron las recomendaciones del fabricante utilizando cables con conectores VNA de

alta calidad para poder abordar los siguientes experimentos. Luego de calibrar apropiadamente el equipo, se realizaron mediciones de los distintos parámetros de dispersión "S", como los valores de Capacitancia, Inductancia y Resistencia.

Soporte cristal LW1

Se obtuvo un nuevo diseño del gabinete considerando un cierre rápido, tamaño reducido y la posibilidad de incorporar una celda microfluídica (Fig. 11).

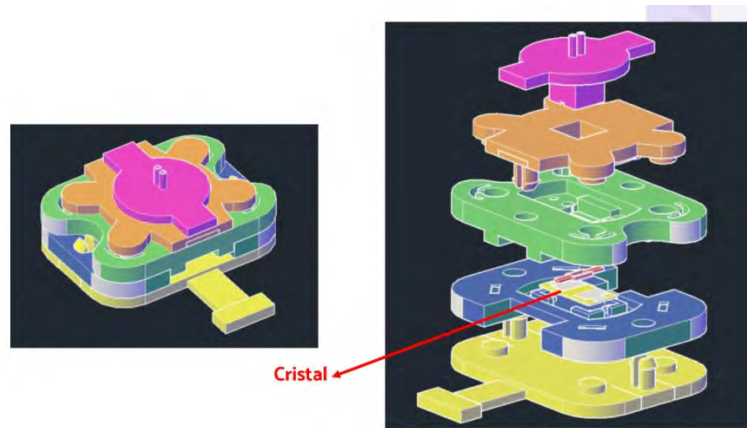


Figura 11. Primer diseño del soporte del cristal contemplando la incorporación de una celda microfluídica

Como un primer acercamiento para los diseños, se planteó usar imanes para encajar y sujetar las piezas. Se probó variando la cantidad y el tamaño de los imanes, y se encontró que los mismos no proporcionaron la fuerza suficiente para generar un buen contacto de los pogo pins con el cristal LW. Las piezas fueron fabricadas utilizando tecnología de impresión 3D del tipo FDM (Fig. 12).

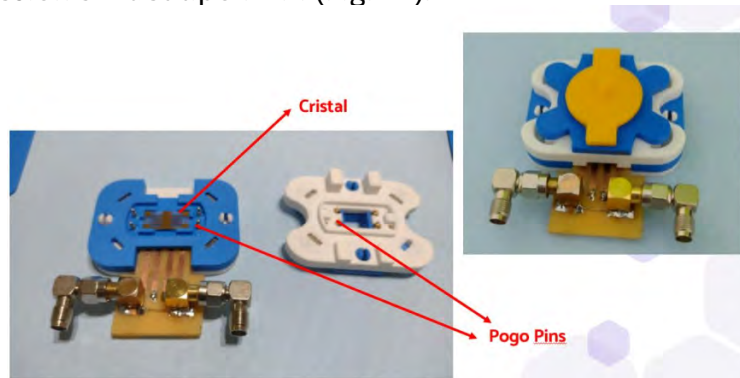


Figura 12. Fabricación de prototipo de soporte del cristal sensor con cierre basado en imanes.

Soporte cristal LW 2

Luego de varias iteraciones modificando el ajuste de los imanes, se decidió descartarlos y plantear otro diseño, con insertos metálicos y tornillos para ajustar el contacto con el cristal (Fig. 13). Además, se agregó una tapa deslizable para evitar la deposición de contaminantes sobre el cristal, permitiendo también inspeccionar el cristal mientras se realizan las mediciones.

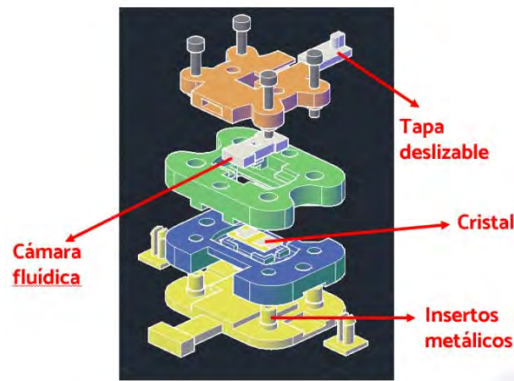


Figura 13. Versión mejorada del diseño del soporte del cristal, agregando insertos metálicos para un mejor cierre.

Diseño cámara microfluidica 1

La empresa AWSensors también tiene a la venta una cámara microfluidica diseñada para operar con este tipo de cristales, pero debido a su elevado costo se decidió fabricar una cámara microfluidica propia basada en su diseño.

Se planteó un diseño alrededor de un zócalo para programación de microcontroladores SOP28, ya que el mismo presenta dimensiones similares a las de los cristales, y su mecanismo de prensado de los terminales facilitaría la conexión eléctrica con los electrodos del cristal (Fig.15).

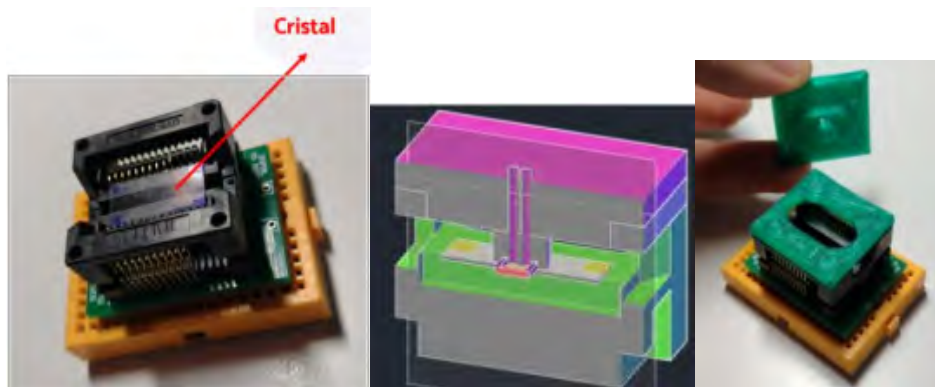


Figura 15. Zócalo adquirido (izq.), diseño con software CAD de cámara de inmovilización (centro) y modelo hecho con impresión 3D (der.).

Diseño cámara microfluidica 2

Esta versión para implementar una cámara fluidica sobre el cristal incluyó la fabricación de o-rings con un perfil específico buscando minimizar pérdidas por absorción (Fig.16 (der.)). La estrategia de fabricación propuesta fue la utilización de un polímero en estado líquido sobre moldes.

Se utilizaron moldes impresos en 3D con tecnología FDM y luego con impresora de resina (Fig. 16 (izq.)) la cual posee una mayor resolución logrando así piezas más pequeñas.

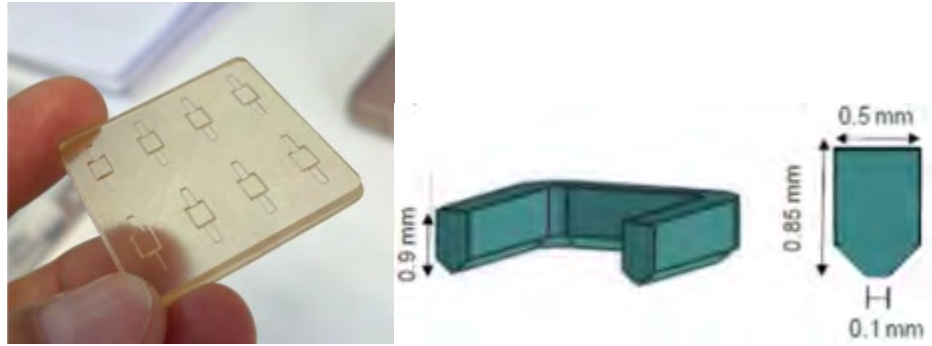


Figura16. O-rings: molde de resina (izq.) y diseño deo-ring (der.).

Se utilizó la silicona polidimetilsiloxano (PDMS). Los detalles de su uso se establecen a continuación:

Materiales: Sylgard 184, Elastómero de Silicona, Dow Corning (Base+Agente curante)

Receta general PDMS

- Proporción: 10-1 (elastómero de silicona-agente curante).
- Vacío: 1h (bomba mecánica, 0.5 bar).
- Recubrimiento: dipping.
- Horno (convección): 1h, 65°C.

Procedimiento

1. Se pesaron los dos componentes (Base+Agente curante) en las proporciones establecidas (Fig.17a) utilizando una balanza (Fig.17b) y un vaso descartable para mezclar los dos componentes (Fig.17c). Se realizó la mezcla con un revolovedor de café hasta obtener un compuesto viscoso y con burbujas.



(a)

(b)

(c)

Fig. 17. Uso del PDMS: (a) Base+Agente curante, (b) balanza, y (c) vaso.

2. Se llevó a cabo una etapa de vacío (1 h) del PDMS en el vaso con el objetivo de quitar las burbujas.
3. Una vez desgasificada la muestra, se procedió a verter la muestra sobre los moldes.

Preparación del PDMS:

- Utilizando una jeringa de 50 ml extraer una proporción de PDMS 10 ml.
- Colocar el PDMS en un vaso de 200 cm³.

- Colocar el vaso sobre la balanza, tarar e incorporar el contenido de la jeringa.
- Registrar el peso, calcular el 10%. Volver a tarar la balanza para incorporar el agente curante según el peso calculado a partir de la proporción.
- Revolver de manera continua durante 10 minutos. Como resultado, la mezcla generará burbujas.
- Colocar la mezcla en la bomba de vacío durante 60 min.

Después de varias fabricaciones fallidas, se llegó a la conclusión que el material utilizado para los moldes de resina producía una reacción química que inhibía la polimerización de la silicona PDMS. De esta manera, los o-rings nunca solidificaban y se mantenían en estado líquido.

Diseño cámara microfluídica 3

Para sortear los inconvenientes anteriormente descriptos, se propuso una nueva estrategia que buscó integrar el o-ring con la cámara fluídica. Para inmovilizar muestras líquidas sobre el cristal, se diseñó un modelo de cuba impresa en resina flexible, que permitió colocar un volumen de 24 microlitros. Se probaron diferentes alturas para modificar la presión ejercida sobre el cristal y asegurar un cierre hermético sin pérdidas y se buscó, además, disminuir la superficie de contacto con el cristal generando un bisel en la cuba (Fig. 18).

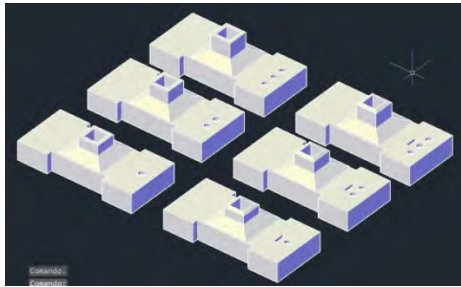


Figura 18. Diseño de cuba para ser impresa en resina flexible, considerando diferentes alturas.

La fabricación resultó satisfactoria y se puede observar el diseño final del dispositivo fluídico integrado al soporte del cristal sensor en la Fig. 19:

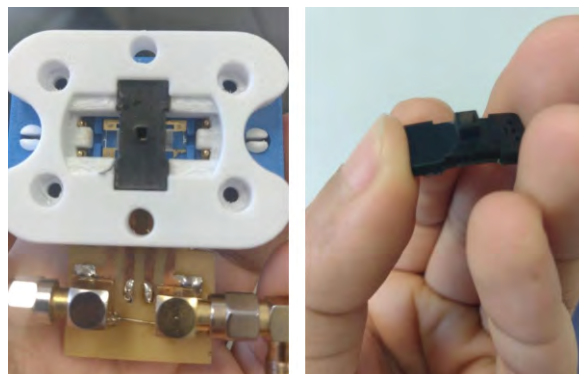


Figura 19. Diseño final del dispositivo fluídico integrado al soporte del cristal sensor (izq.) y cuba impresa en resina flexible (der.).

Diseño cámara microfluídica 4

También se buscó reemplazar la cuba impresa en resina flexible por una hecha con silicona PDMS (Fig. 20). El objetivo fue buscar una mejora en la hermeticidad del cierre del sistema fluidoico y eliminar reflexiones parásitas.



Fig. 20. Diseño del dispositivo fluidoico integrado al soporte del cristal sensor con cuba impresa en PDMS.

Caracterización

Utilizando el equipo VNA-F, se caracterizó el dispositivo LW. Con el uso de la cuba impresa en resina flexible, se propusieron 4 experimentos considerando tres volúmenes diferentes de agua destilada y una medición en aire. Los resultados se muestran en la Fig. 21, donde se pueden distinguir las diferentes respuestas en frecuencia (ganancia y fase en función de la frecuencia) para las diferentes muestras utilizadas. Si bien se logran discriminar las diferentes muestras utilizadas y se puede identificar la frecuencia de resonancia, todavía es necesario buscar eliminar una cierta cantidad de reflexiones parásitas que ensucian las señales.

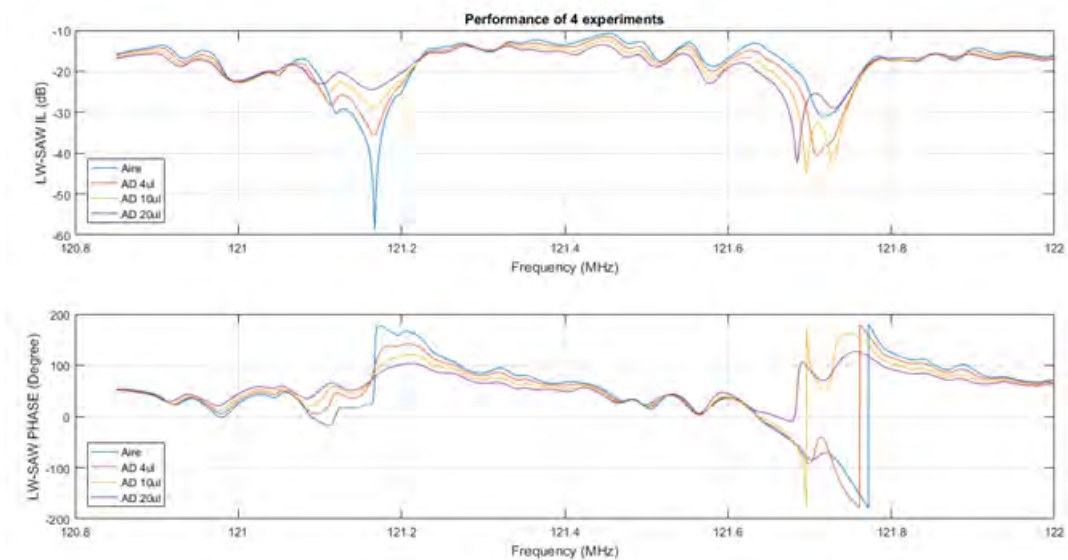


Figura 21. Respuesta en frecuencia del dispositivo LW y su comportamiento ante diferentes muestras (agua destilada y aire) en la superficie del sensor. En la imagen superior se visualiza la ganancia y en la imagen inferior, la fase para las diferentes muestras (aire y 4ul, 10ul y 20ul de agua destilada).

Con el uso de la cuba moldeada en PDMS, la respuesta se puede visualizar en la Fig. 22. La respuesta en frecuencia no presentó mejoras respecto al diseño previo y se puede distinguir una pérdida por inserción plana, indicando la necesidad de un nuevo rediseño.

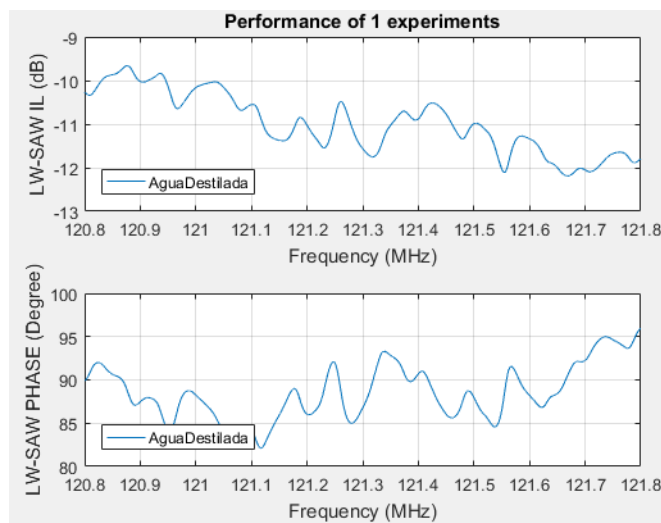


Figura 22. Respuesta en frecuencia del dispositivo LW (ganancia y fase) para una muestra de agua destilada.

Conclusiones

El proyecto se desarrolló de manera satisfactoria, considerando los principales logros obtenidos y los inconvenientes sorteados. El objetivo general fue alcanzado en su aspecto más importante que fue el desarrollo de un dispositivo sensor basado en ondas acústicas de superficie. Se dificultó la concreción de la funcionalización del sensor para poder ser utilizado como biosensor de marcadores específicos de patologías oculares. De todas maneras, en esta dirección, el equipo de investigación viene trabajando hace más de 7 años y cuenta con el conocimiento y RRHH para mantener la continuidad de este proyecto. De esta manera, se concluye que la obtención de un desarrollo tecnológico innovador para abordar un problema de la salud ocular es de suma importancia y motiva a seguir avanzando en esta dirección.

Después de varias propuestas de diseño y fabricación, se logró obtener un dispositivo sensor tan complejo como sus pares comerciales. Si bien los resultados obtenidos en las pruebas de testeo y funcionamiento del dispositivo fueron muy preliminares, es muy prometedor el trabajo que se va a poder continuar desarrollando a partir de este hito; el hecho de ya contar con la tecnología y recursos adecuados, permitirá avanzar en nuevos y más desafiantes experimentos como lo es la funcionalización con trombina como fuera uno de los objetivos propuestos.

Claramente, el factor que nos afectó a todos en pos de cumplimentar los objetivos, fue la pandemia. Esta situación hizo que tuviéramos que trabajar desde nuestras casas y de manera individual, con todos los inconvenientes que ello significa. De todas maneras, supimos sortear de manera muy satisfactoria estos problemas. Un aspecto importante y que se mencionara en el informe previo, fue la imposibilidad de fabricar en una Sala Limpia, y de manera customizada, el sensor de cuarzo propiamente dicho,

hecho que se pudo resolver con la adquisición de uno comercial (que demandara mucho tiempo y recursos).

Otro factor que obstaculizó la compra de insumos y eventual autonomía del grupo fue el aumento excesivo en el precio de los insumos importados debido a la gran devaluación de nuestra moneda. La finalización del estipendio recibido por el becario, también dificultó las tareas, a pesar de esto se continuó trabajando, lo que demuestra la motivación por parte del equipo en la búsqueda de los resultados.

Indicadores de producción

La producción científica/tecnológica alcanzada se puede medir con los siguientes indicadores:

Formación de recursos humanos.

Desarrollo tecnológico innovador: Este dispositivo permitiría la evaluación de la lágrima para abordar problemas de superficie ocular. Se podrá evaluar la lágrima en cada consultorio/clínica, mejorando así la eficacia en el control de la salud ocular. Permite otorgar resultados claros, objetivos y reproducibles a partir de una muestra simple, en tiempo real y con alta especificidad; las técnicas actuales, arrojan resultados subjetivos dependientes de la experiencia del profesional. El problema solucionado es el diagnóstico de patologías oculares con datos objetivos, independientemente del profesional que realice el estudio. El biosensor mide las propiedades físicas del fluido lagrimal y detecta la presencia de distintas sustancias químicas.

Presentación de nuevos proyectos I+D+i (PICT Startup 2022 y PICT 2021) buscando continuar en esta línea de desarrollo.

Presentación de publicación científica en la revista Harware X (paper en revisión, diciembre 2022)

Bibliografía

- [1] Lucklum, R. (2003). Acoustic wave-based sensors. *Measurement Science and Technology*, 14(11).
- [2] Zalazar, M., Thesis (2013): Design, Simulation, Fabrication and Characterization of Mass Microsensors Embeddable to an Implantable Microvalve for Glaucoma Treatment. Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Ingeniería y Ciencias Hídricas, Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química, Santa Fe, Argentina.
- [3] Lucklum, R., & Hauptmann, P. (2003). Transduction mechanism of acoustic-wave based chemical and biochemical sensors. *Measurement Science and Technology*, 14(11), 1854.
- [4] Grate, J. W., Martin, S. J., & White, R. M. (1993). Acoustic wave microsensors. *Analytical Chemistry*, 65(21), 940A-948A.
- [5] Coté, G. L., Lec, R. M., & Pishko, M. V. (2003). Emerging biomedical sensing technologies and their applications. *IEEE Sensors Journal*, 3(3), 251-266.
- [6] Teles, F. R. R., & Fonseca, L. P. (2008). Trends in DNA biosensors. *Talanta*, 77(2), 606-623.
- [7] Gopalsami, N., Osorio, I., Kulikov, S., Buyko, S., Martynov, A., & Raptis, A. C. (2007). SAW microsensor brain implant for prediction and monitoring of seizures. *IEEE Sensors*

Journal, 7(7), 977-982.

- [8] Murphy, O. H., Bahmanyar, M. R., Borghi, A., McLeod, C. N., Navaratnarajah, M., Yacoub, M. H., & Toumazou, C. (2013). Continuous in vivo blood pressure measurements using a fully implantable wireless SAW sensor. *Biomedical microdevices*, 15(5), 737-749.

PID 6196 Denominación del Proyecto

Desarrollo de un biosensor basado en ondas acústicas de Superficie para la evaluación de la salud ocular

Director

Martín A. Zalazar

Codirector:

Matías Machtey

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Cátedra/s, área o disciplina científica

Laboratorio de Prototipado Electrónico e Impresión 3D.
Área Temática: Bioingeniería.

Contacto

mazalazar@ingenieria.uner.edu.ar

Integrantes del proyecto

Reta, Juan Manuel; Peñalba, Albano; Cerrudo, Juan Ignacio; Capra, Emanuel Leonel

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

01/02/2019 y 24/12/2022

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 131/23 (19/05/2023)