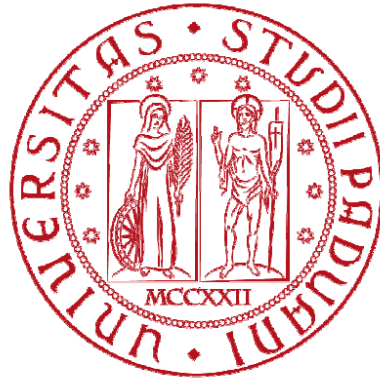


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA MECCANICA



Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Meccanica

**Micro-agoi per la somministrazione indolore di farmaci:
analisi numerico sperimentale per l'ottimizzazione della
geometria dell'ago.**

Relatore: Prof. Giovanni Lucchetta

Correlatore: Ing. Leonardo Piccolo

Laureanda: Monica Voltan

ANNO ACCADEMICO: 2021-2022

Riassunto

Nell'ultimo decennio gli studi riguardanti i micro-ago sono aumentati considerevolmente poiché permettono di migliorare il passaggio transdermico del farmaco bypassando lo strato corneo che rappresenta una vera e propria barriera, rallentandone il passaggio. In questo studio si è valutato numericamente attraverso un'analisi agli elementi finiti quale tra le variabili della geometria dell'ago, a forma di tronco di cono, influisse maggiormente sull'inserzione dell'ago in un materiale alternativo alla pelle. Come materiale alternativo è stato scelto un materiale siliconico gommoso, il PDMS, che ne rispecchia le caratteristiche superficiali e meccaniche della pelle. A parità di forza impressa si è valutato quanto profondamente si inserisse l'ago nel PDMS, variando altezza, diametro di base e diametro di punta. Si sono ottenute 12 simulazioni. Il parametro che è stato ritenuto più influente è stato il diametro di base. Successivamente si è valutata l'inserzione in relazione all'angolazione dell'ago e ne è risultato che più l'angolazione dell'ago diminuiva, determinando un ago più affusolato, e più l'ago si inseriva profondamente. Per validare sperimentalmente quando ottenuto, si sono scelte delle geometrie di ago e si è deciso di valutare la loro prestanza non come singole entità, ma in una matrice di aghi. Le geometrie scelte presentano diametro di base costante e stessa numerosità pari a 16 aghi realizzati in una matrice 4x4. Gli aghi selezionati variano in altezza e di conseguenza si sono valutati array di aghi snelli e tozzi. Dalle analisi condotte risulta che la forza di completa inserzione varia con l'altezza dell'ago, più alto è e maggiore sarà la sua forza di inserzione, e che la resistenza all'inserzione del PDMS diminuisce al diminuire dell'angolo dell'ago.

Sommario

Introduzione	1
Capitolo 1	2
Una panoramica sui micro-ago	2
1.1 Tipi di aghi e materiali usati	2
1.2 Alcune applicazioni odierne dei microago	3
1.3 Struttura della pelle e sensibilità al dolore.	4
1.4. Un'alternativa alla pelle: il PDMS.	5
1.5 Il progetto e la motivazione	8
Capitolo 2	10
Materiali e Metodi	10
2.1 Impostazione delle simulazioni con Ansys e analisi DOE	10
<i>2.1.1 impostazione delle simulazioni</i>	10
2.2 Scelta degli aghi per prototipazione e realizzazione con Nanoscribe	17
<i>2.2.1 scelta aghi alpha 25, alpha 20, alpha 15.</i>	18
<i>2.2.2 prototipazione con Nanoscribe</i>	20
2.3 prove con tribometro	24
<i>2.3.1. realizzazione del supporto per le prove.</i>	24
<i>2.3.2 prove di compressione su provini pdms 5:1, 10:1, 15:1</i>	26
2.4 risultati da fori laser	30
2.5 simulazione delle prove sperimentali in 2D	33
Capitolo 3	35
Risultati e Discussione	35
3.1 risultati delle simulazioni condotte con Ansys variando la geometria	35
3.2 risultati delle prove sperimentali	40
Capitolo 4	54
Conclusioni	54
Bibliografia	57

Introduzione

Quando somministrare farmaci per via orale non risulta fattibile, per scarso assorbimento o per parziale distruzione del farmaco stesso a causa degli enzimi presenti nel tratto gastrointestinale o nel fegato, allora si ricorre all'uso di dolorose iniezioni ipodermiche. Un'alternativa, meno invasiva e dolorosa, consiste nell'applicazione di cerotti sulla pelle che rilasciano il farmaco gradualmente attraverso la pelle (Touitou 2002). Anche questa soluzione tuttavia presenta dei limiti a causa dello stato corneo, ovvero lo stato esterno del derma, che forma una vera e propria barriera che ci protegge dagli agenti patogeni e dall'ambiente esterno, ma allo stesso tempo ostacola il passaggio della medicina (Bommannan et al. 1990). Per migliorare la permeabilità si sono sperimentati diversi metodi, da quelli più semplici come andare a studiare la concentrazione chimica/lipidica del farmaco fino a quelle più complesse che prevedevano l'uso di ultrasuoni. Tutte queste tecniche creano dei fori nanometrici che sono sufficienti per il passaggio di piccole molecole, ma non creano dei danni permanenti allo strato corneo.

Negli anni 70 (Gerstel e Place 1971) nasce l'idea di diffondere il farmaco direttamente nel derma attraverso dei micro-ago, tramite il quale è possibile fare la somministrazione. Questi aghi permettono la creazione di fori più grandi di tre ordini di grandezza rispetto alle precedenti tecnologie, raggiungendo l'ordine dei micron e migliorando anche quantitativamente il passaggio della medicina facendo passare più molecole alla volta. Questi aghi presentano una grandezza inferiore a 1mm per non causare dolore, ma l'altezza varia a seconda della tecnologia usata e anche per tipo applicazione. Tra la strutturazione dell'idea e la sua concretizzazione passarono all'incirca vent'anni (R. Donnelly et al, 2010). La tecnologia di quel tempo non permetteva di realizzare strutture così piccole e accurate. Ora si possono realizzare strutture diverse, complicate e si possono usare un ampio range di materiali: dall'acciaio, al vetro, fino ai materiali polimerici atossici e assorbibili dal corpo umano. Con lo sviluppo e il diffondersi di questa tecnologia, gli studiosi si sono interrogati sulla loro efficacia (Birchall 2006) sia a livello di resistenza, affinché non rimanga materiale esterno nel corpo, sia di efficacia somministrativa. Nell'ultimo decennio le ricerche in merito sono aumentate esponenzialmente e i progressi si stanno verificando (Maaden, 2014 e Xie et al, 2021). I prossimi passi che il progresso si pone è quello di rendere il processo industrializzabile ed economico per rendere questa straordinaria tecnologia alla portata di tutti.

Capitolo 1

Una panoramica sui micro-ago

In questo capitolo verranno introdotti i micro-ago con le tipologie finora sviluppate e dei materiali con cui sono fabbricati oltre che delle tecnologie per produrli. Inoltre verrà spiegata la pelle, del perché di alcune scelte di ago e del materiale alternativo usato alla pelle.

1.1 Tipi di ago e materiali usati

Gli ago usati per questa tecnologia li possiamo raggruppare in 4 categorie (Dharadhar et al. 2019) e sono schematizzati in figura 1.1:

- *Hollow*: veri e proprio ago in miniatura dotati di foro e tipicamente realizzati in metallo. Questa tipologia viene spesso impiegata per le micro-iniezioni di liquido, e meno frequentemente per la diffusione del medicinale.
- *Solid*: ago di forma conica, senza foro solitamente realizzati in materiale polimerico compatibile e atossico per l'organismo il che li rende degli ottimi candidati per trattamenti cosmetologici. Sono usati per creare dei fori nello strato corneo e per facilitare il passaggio all'interno del derma.
- *Coated*: ago senza foro di materiale biocompatibile e adatti al rivestimento con il principio attivo. Questi ago sono rivestiti con il medicinale da somministrare al paziente, e una volta effettuata l'inserzione degli ago il rivestimento si stacca e rimane nel derma per poi dissolversi nell'interno della pelle.
- *Dissolving*: ago di forma semplice e senza foro realizzato in polimero bioassorbibile. A differenza degli ago rivestiti, questa tipologia di ago è realizzata con il principio attivo somministrare pertanto una volta applicati e inseriti nella pelle, vanno lasciati lì fino alla loro completa dissolvenza.

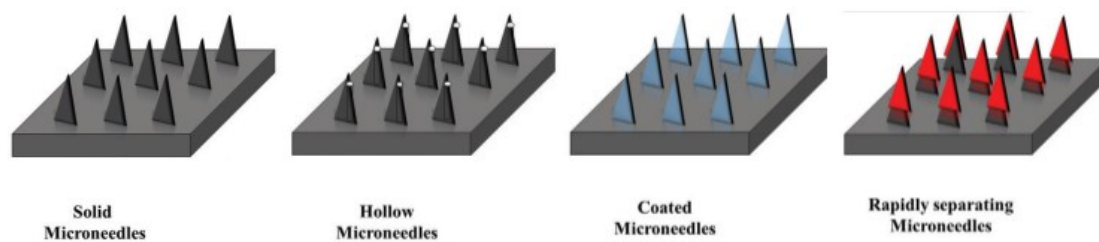


Figura 1.1. tipologie di micro-aghi esistenti

I materiali usati per le tipologie di questi aghi sono davvero molteplici. Vengono impiegati materiali metallici come acciaio, alluminio, titanio, palladio, platino, nickel, leghe e oro, sia per aghi con foro (Chandrasekaran and Frazier, 2002) che senza (Gupta et al. 2011). Date le loro elevate proprietà meccaniche questi aghi non si rompono sulla punta, come accade invece a micro-aghi realizzati con vetro o silicone (O'Mahony., 2014 e Finley and Knabb, 1982)

Anche i materiali polimerici si prestano molto bene a questo tipo di applicazione. (Woo Lee et al., 2012). Polimeri naturali come polisaccaridi tra cui acido ialuronico e alginato, o sintetici come polistirene, acido polilattico, sono sempre più usati per la loro biocompatibilità e bioassorbibilità con l'organismo e pertanto spesso vengono rivestiti del farmaco da diffondere o fabbricati della sostanza per l'iniezione.

Molteplici sono pure le tecnologie usate per la loro fabbricazione. Dal taglio laser e laser ablativo per la lavorazione di superfici metalliche, all'uso della fotopolimerizzazione a due fotoni o della microfotopolimerizzazione per la realizzazione di aghi in silicone e polimero passando per macchine che realizzano delle micro pipette in vetro (J. Gupta et al. 2011). Per quanto riguarda gli aghi rivestiti spesso si usa ricoprirli immergendoli nella soluzione da iniettare o spruzzandola sopra con lo spray. Questa lavorazione è effettuata in un ambiente controllato così da garantire che il materiale depositato non si contami.

1.2 Alcune applicazioni odierne dei microaghi

Gli ambiti in cui i micro-aghi vengono impiegati al giorno d'oggi sono diversi. Dall'estetica alla medicina oncologica fino ad essere usati come iniezioni giornaliere insulina per chi soffre di

diabete. Una recente ricerca ha permesso di studiare nei topi il trattamento di tumori a livello di derma. L'applicazione consiste nell'uso di aghi con una parte che si stacca e rimane nella pelle, vicino alla zona interessata dal tumore e tramite osservazioni si è visto che il principio contenuto nell'ago staccato si diffondeva nella pelle (D. Li e D. Hu, 2021). Altre applicazioni le si trovano per la somministrazione frequente di ormoni come il paratormone (PTH), usato per combattere l'osteoporosi (C. Naito et al. 2018), oppure per iniezioni di insulina (J. Li et al., 2018). Nel campo della cosmetica questa tecnologia viene usata già da tempo e negli anni si è ottimizzata ottenendo importanti risultati nel trattamento acne, dell'invecchiamento cellulare e del trapianto di capelli (S. Bhatnagaret al. 2017). La tecnologia della cosmesi è molto avanzata. Si trovano a livello commerciale dei roller con dei micro aghi di altezza 600µm usati per migliorare l'idratazione della pelle agendo dall'interno (J-H Park et al. 2010).

1.3 Struttura della pelle e sensibilità al dolore.

La pelle è composta da epidermide, lo strato più esterno che ricopre un ruolo di barriera, il derma, dove si trovano i terminali delle cellule nervose e lo strato adiposo sottocutaneo, principale riserva di grassi.

Lo strato corneo è lo strato superiore dell'epidermide e presenta uno spessore tra 12-20 µm (figura 2). Esso è composto da cellule appiattite cheratinocitiche epidermiche morte e da lamelle di lipidi intracellulari che costituiscono una vera e propria barriera biologica che impedisce all'organismo di disseccarsi e allo stesso tempo lo difende da agenti esterni sia di natura fisica che di natura batterica (R. Marks, 2004). Allo stesso tempo ne impedisce il passaggio dall'esterno verso l'interno di unguenti contenenti il farmaco da somministrare. Lo strato inferiore è il derma composto da fibre di collagene addensate le une alle altre, ma procedendo in profondità diventano sempre meno dense. Questa parte è responsabile della proprietà termiche e meccaniche della pelle ed è qui che vi si trovano i primi trasduttori del dolore. Successivamente, procedendo verso il basso si trova l'ipoderma composto in gran parte da adipociti che svolgono la funzione di isolante termico per il corpo e da riserva energetica (Makvandi et al. 2021).

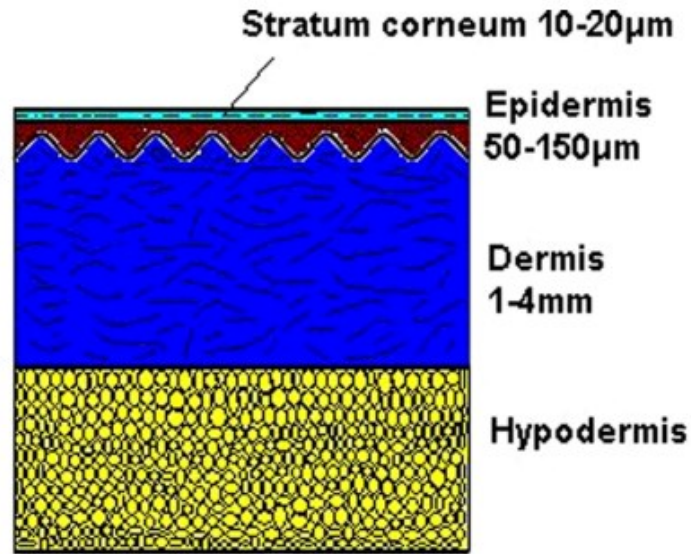


Figura 1.2. Stratificazione della pelle e dimensioni dei diversi strati.

La classificazione della pelle permette di capire l'ostacolo maggiore per il passaggio della medicina se venisse spalmata sullo strato più esterno dell'epidermide e anche la profondità a cui non arrivare per non stimolare i ricettori del dolore. Questa profondità è collocata a circa 1 mm dalla superficie.

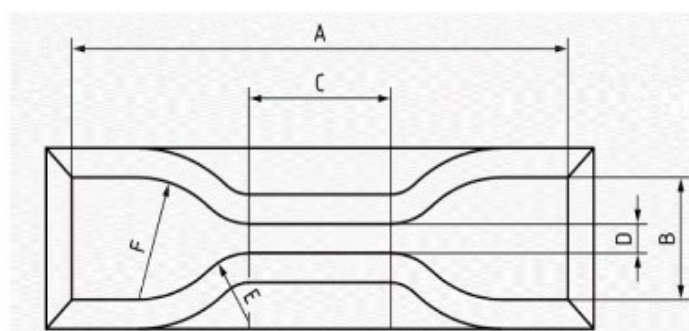
1.4. Un'alternativa alla pelle: il PDMS.

Per le simulazioni, e la parte sperimentale poi, si è scelto di usare come materiale su cui testare gli aghi non la pelle ma una gomma siliconica. Questo lo si è fatto perché è un materiale semplice da testare e le sue proprietà rispecchiano le proprietà superficiali e meccaniche, oltre che ottiche, elettriche e termiche (Dąbrowska et al. 2016) della pelle. In letteratura esistono diversi studi fatti su questi materiali per prove di inserzione (Dąbrowska et al. 2016 e Aoyagiaet al. 2008). Tra i vari tipi di elastomeri usati per questo tipo di prove esistono gomme naturali, gomme siliconiche e gomme butiliche naturali e, nella tabella 1, si possono vedere le caratteristiche di questi materiali confrontati con quelle della pelle umana. Si nota che la gomma al silicone è quella che più si avvicina alle caratteristiche della pelle per resistenza allo strappo e alla trazione e inoltre non presenta cristallizzazione alla deformazione.

Tabella 1.1. Caratteristiche di elastomeri naturali, sintetici e della pelle.

		Skin	Silicone rubber	Natural rubber ^a	Natural butyl rubber ^a
Young's modulus	MPa	0,3–1,0	1–2,8	3,5–6	5,3–6,1
Tensile strength	MPa	10–20	3,5–15	22–28	14–23
Breaking elongation	%	100	40–800	450–600	310–500
Tear strength	kN m ⁻¹	2–20	5–40	70–140	38–55
Strain crystallizes		No	No	Yes	Yes
Crystallization temperature (T_m)	°C	...	-53	30	-6 to -20 ^b
Glass transition temperature (T_g)	°C	...	-125	-72	-105
Density	kg m ⁻³	1176	960–980	920–100 (unfilled vulcanizates)	
Molecular weight	Daltons	1×10^4 – 3×10^6 ^c	4×10^5 – $1,5 \times 10^6$	$<10^5$ – 4×10^6	5×10^4 to $6,5 \times 10^5$ ^d

Il materiale scelto è il polidimetilsilossano (PDMS) Sylgard 184. Le sue proprietà meccaniche dipendono dal rapporto di pre-polimero e agente indurente utilizzato. In questo caso si è scelto di testare tre tipi di rapporto: 5:1, 10:1 e 15:1 e le proprietà sono state determinate da prove di trazioni uniassiali condotte presso l'azienda Sirmax. Per la forma esatta del provino da testare ci si è basati su normativa internazionale ISO 37-2011 che fornisce il metodo per determinare le curve sforzo-deformazione per gomme termoplastiche o vulcanizzate. Tra i diversi tipi di *dumb_bell pieces* si è scelto il tipo A che ha uno spessore di 2 mm. Il provino da normativa e le sue caratteristiche sono mostrati in figura 3.



Dimension mm	Type 1	Type 1A	Type 2	Type 3	Type 4
A Overall length (minimum) ^a	115	100	75	50	35
B Width of ends	25 ± 1	25 ± 1	12,5 ± 1	8,5 ± 0,5	6 ± 0,5
C Length of narrow portion	33 ± 2	21 ± 1	25 ± 1	16 ± 1	12 ± 0,5
D Width of narrow portion	6,2 ± 0,2	5 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0,1	2 ± 0,1
E Transition radius outside	14 ± 1	11 ± 1	8 ± 0,5	7,5 ± 0,5	3 ± 0,1
F Transition radius inside	25 ± 2	25 ± 2	12,5 ± 1	10 ± 0,5	3 ± 0,1

^a A greater overall length might be necessary to ensure that only the wide end tabs come into contact with the machine grips, thus avoiding "shoulder breaks".

Figura 1.3. Schematizzazione del provino e tabella con misure di riferimento per la sua realizzazione.

La geometria prevista da normativa non è stata efficace per i test in quanto i provini si rompevano vicino alle ganasce di fissaggio e i risultati non risultavano corretti (figura 4). Si è pensato che il problema fosse causato da un accumulo di tensione nel punto di raccordo tra la parte da inserire tra le staffe e quella che è sede di studio. Si è quindi addolcito questo punto facendo un raggio di raccordo più ampio, la cui dimensione corretta è stata determinata sperimentalmente tramite prove di trazione e nei test non si sono riscontrati problemi.



Figura 1.4. Configurazione dei provini seconda normativa dopo aver eseguito i test di rottura.

Dalle nuove prove efficaci si sono elaborati i dati per inserirli nel database di Ansys per le simulazioni. Le curve stress-strain riportate di seguito si riferiscono alle deformazioni e tensioni reali. L'area reale a cui si fa riferimento è stata calcolata con il coefficiente di Poisson calcolato dalle deformazioni assiali e trasversali con approccio fotografico, ovvero si sono contati i pixel che corrispondevano alle lunghezze assiale e trasversale iniziali, che si conoscevano, e i pixel dell'istante prima della rottura così da avere la loro trasposizione in mm. Gli andamenti ottenuti (figura 1.5) rispecchiano quanto ci si aspettava dal rapporto polimero-indurente: un alto valore dimostra quindi una grande capacità di deformazione mentre un valore basso comporta ad una resistenza maggiore, ma una deformazione alla rottura minore.

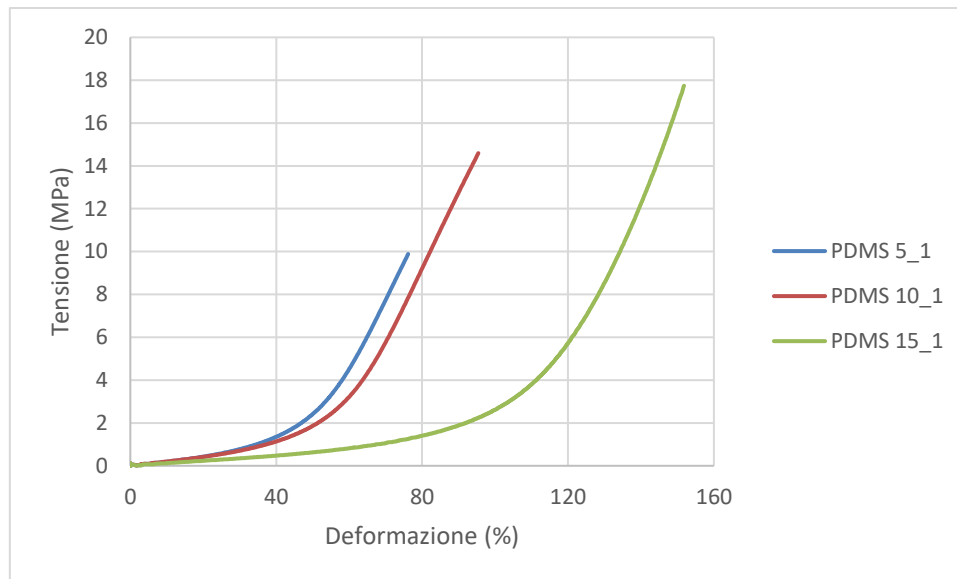


Figura 1.5. Nel grafico sono riportate le curve tensione reale-deformazione per i tre materiali studiati.

Nelle informazioni dei materiali in Ansys le curve sono state interpolate con il modello per materiali iperelastici Yeoh del terzo ordine e sono stati inseriti i coefficienti D1 a partire dal modulo di Bulk K tramite la formula seguente: (K. Kim, 2011)

$$D1 = \frac{2}{K} \quad (1)$$

1.5 Il progetto e la motivazione

Questa tesi fa parte di un progetto molto più grande che prevede lo studio della geometria, una parte di prototipazione per testare la veridicità delle informazioni trovate con le simulazioni e di una parte di industrializzazione in cui vengono realizzati supporti di aghi per il micro-stampaggio. Per la parte di industrializzazione si è programmato di realizzare lo stampo in acciaio con i fori ottenuti tramite laser al femtosecondo, tecnologia che sta rivoluzionando il micromachining, già testata in questo ambito, ma con ancora possibilità di approfondimento. Qui ci si è concentrati solo sulla prima parte del progetto, però nello sviluppo della parte sperimentale si è tenuto conto dei risultati ottenuti dal laser. Questa tecnica è già stata usata in passato per realizzare stampi per micro-fori sia su acciaio (Noël et al., 2007) che su materiali polimerici (Trautmann et al. 2019). Il laser in questione è un modello Satsuna della ditta Amplitude, raffreddato ad aria con potenza media di 20W, che dispone della funziona FemtoBurst™ che consiste nella generazione di pacchetti di impulsi che vanno da 25 a 100 ns e permettono di asportare parti di superficie senza alterare quella sottostante. Il laser pur

essendo dotato di una potenza media molto bassa riesce ad asportare materiale perché la concentra su un punto molto piccolo e riesce a raggiungere la potenza di decine di megawatt (peak power) e non riscalda la superficie perché il processo è talmente veloce che il materiale non ha tempo di assorbire calore.

In questo elaborato verrà considerato un ago di forma conica rientrante nella tipologia *solid*, quindi con l'obiettivo di perforare lo strato corneo, estrarre il patch di aghi e applicare l'unguento. In questo caso il patch di aghi verrebbe realizzato in materiale polimerico e atossico per l'organismo. L'ottimizzazione di questa geometria potrebbe prestarsi pure per la categoria *coated*, ma anche per la categoria di materiali bioassorbibili dall'organismo. A ciascuna applicazione abbinata il materiale indicato per lo scopo.

Capitolo 2

Materiali e Metodi

Verranno illustrati le metodologie numeriche e sperimentali e verranno descritte le assunzioni fatte per ottenere i dati illustrati nel capitolo § 3.

2.1 Impostazione delle simulazioni con Ansys e analisi DOE

Per trovare la geometria ottimale per i micro-aggi si usa un software a elementi finiti che ci permette di analizzare le diverse variabili che influiscono sulla penetrazione dell'ago nella pelle e evidenzia quelle più importanti. A tale scopo si è usato Ansys Workbench nella funzione Explicit Dynamics. Questa modalità è stata scelta perché tratta di eventi che avvengono in un tempo breve, ad impatto, su materiali iperelastici e che portano con se problemi di non linearità dovute alle grandi deformazioni e alla rottura del materiale. Gli eventi trattati da questo tipo di analisi sono inferiori al secondo, generalmente nell'ordine dei millisecondi, e ciò permette una efficace risoluzione e tempistica di analisi (Ebrahiminejad et al. 2022). In questo elaborato, nella prima parte di simulazioni, verrà usato un tempo inferiore al secondo di quattro ordini di grandezza e ciò si discosta dalla realtà, dove si presume un tempo nell'ordine dei decimi, ma è un'approssimazione accettabile volendo vedere quale geometria funziona meglio delle altre. Uno dei requisiti fondamentali per ottenere analisi accurate è avere una mesh di qualità elevata, ma che va ad appesantire la simulazione aumentando il tempo di risoluzione. Il programma permette di agire sulle mesh infittendo dove necessario così da non appesantire ulteriormente la simulazione. Esistono dei metodi per velocizzare i tempi di elaborazione come sfruttare le simmetrie di una geometria, analizzando così solo una parte, ma comunque compatibile con la fisicità del problema, oppure semplificando ulteriormente usando geometrie in 2D. Dato il tipo di problema che prevede la rottura del materiale, tra le impostazioni dell'analisi si può scegliere *erosion controls*, un algoritmo che permette di rimuovere automaticamente gli elementi che risultano distorti per la geometria o, come in questo caso, che superano la tensione limite del materiale. Questo fa sì che il timestep rimani ad un livello ragionevole e che le simulazioni si svolgano nel tempo desiderato.

2.1.1 impostazione delle simulazioni

In questa prima fase di studio le simulazioni sono servite per capire quali fossero i parametri che influenzavano maggiormente la capacità dell'ago di entrare nella pelle. Prima di addentrarci nella parte più importante si è valutato come impostare la simulazione, in modo che impiegasse un tempo

relativamente breve, indicativamente sotto l'ora, ma che fosse possibilmente compatibile con il caso reale. Si è scelto di procedere sfruttando la simmetria dell'ago e di alleggerire ulteriormente la simulazione optando per la funzione 2D. L'altezza dell'ago è stata scelta pari a 800 µm in quanto è l'altezza massima che si vuole far assumere agli aghi così da arrivare nel derma della pelle ma senza stimolare i ricettori del dolore. Il raggio base è stato fissato a 200 µm, mentre quello della punta a 20 µm. Gli aghi che si stanno studiando non prevedono un foro per motivi spiegati nel paragrafo §1.5. In questo elaborato non si è svolta la parte di industrializzazione, ma si è ipotizzato un materiale per caratterizzare l'ago. È stato scelto il PLA, che grazie alla sua atossicità e compatibilità con l'organismo lo rende un buon candidato per questo tipo di applicazione (Rancan, F. et al. 2014). Inoltre presenta delle efficienti caratteristiche meccaniche ed è un buon replicante nello stampaggio ad iniezione. Nella tabella 2.1 sono riportate le caratteristiche di materiale che sono state inserite del data base del software per le simulazioni.

Tabella 2.1. Schema delle caratteristiche del materiale usato per l'ago nella prima parte di simulazioni.

	Densità Kg/m³	Modulo elastico MPa	Poisson	Massima resistenza a trazione MPa	Massimo sforzo di taglio Mpa
PLA	1240	2600	0,36	55	78

Si è poi analizzato se tale materiale per l'ago potesse dare problemi di Buckling o rompersi ad una certa altezza. Park et al. (2010) dai loro studi su diversi tipi di polimeri usati per la fabbricazione di micro-aggi per le applicazioni transcutanee hanno rilevato che se si usano polimeri con un modulo di Young superiore a 3 GPa e rapporto tra altezza e diametro equivalente inferiore a 12:1 l'ago non si deforma per Buckling. La formula per il diametro equivalente è la seguente:

$$Dequivalente = Dpunta + \frac{Dbase - Dpunta}{3} \quad (2)$$

Il modulo di Young risulta inferiore a 3Mpa, ma il rapporto altezza – diametro equivalente sono molto al di sotto del valore 12:1 per tutte le geometrie che verranno analizzate di seguito. Per quanto riguarda la rottura dell'ago la zona più sollecitata e quindi soggetta a rottura è quella della punta. Per valutare ciò si sono svolte delle simulazioni con static structure (ANSYS) in cui si è esercitata una forza distribuita pari a 0,1 N sull'area della punta e si è analizzato che un certo volume che è soggetto a tensioni maggiori di quella di rottura del PLA e quindi soggetto a rottura. Il

volume in questione presenta un'altezza di $30\mu\text{m}$. Tale valore è trascurabile al fine della valutazione della geometria per l'inserzione (figura 2.1).

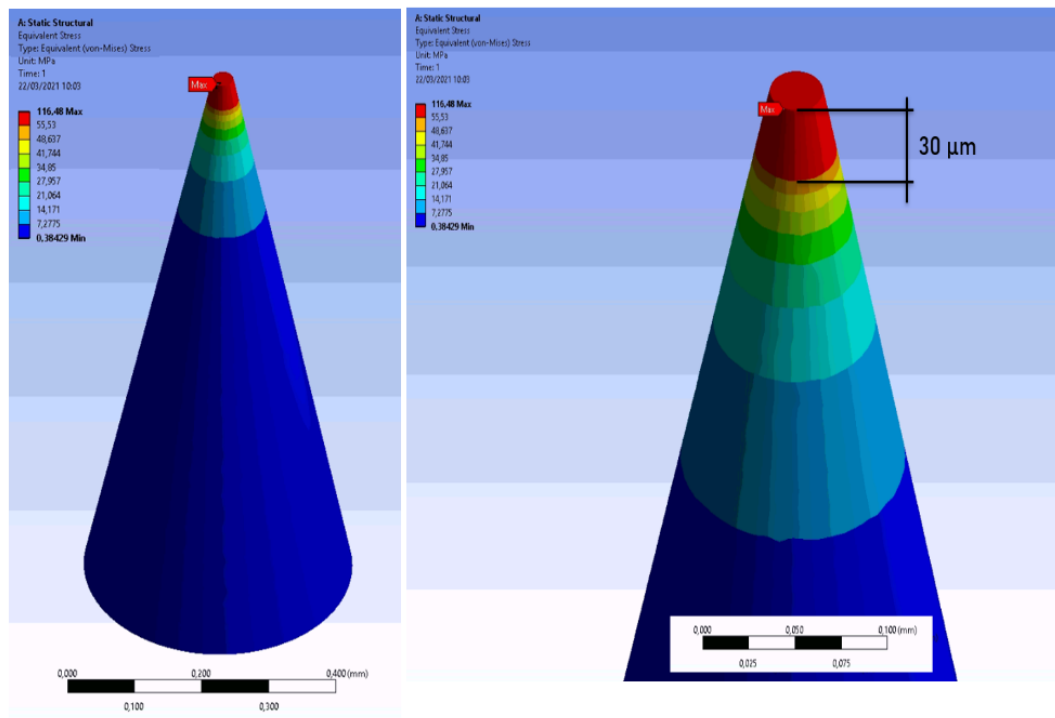


Figura 2.1. Stress secondo il modello di Von Mises sull'ago della punta.

Le simulazioni iniziali non sono state svolte in controllo di spostamento, a causa della versione precedente del programma che non permetteva di porre il controllo della forza reattiva dovuta allo spostamento, ed inoltre essendo in 2D l'output delle impostazioni delle simulazioni non permetteva di conoscere le forze di contatto, disponibile solo per il 3D. Ciò comunque non rappresenta un problema perché nell'ultimo decennio le ricerche sui *microneedles* sono aumentate esponenzialmente e come riporta O'Mahony C. (2014) un patch di 81 micro-ago entra con una forza di circa 15 mN per ago. Questo ci fornisce un'idea del tipo di forza che avremo sugli aghi, ma questa informazione non è sufficiente, bisogna considerare pure la distanza tra gli aghi. Shu et al. (2021) conducono uno studio agli elementi finiti e osservano che con un interasse maggiore o uguale a 0,5 mm la forza di prima inserzione e l'efficacia di inserzione rimangono costanti.

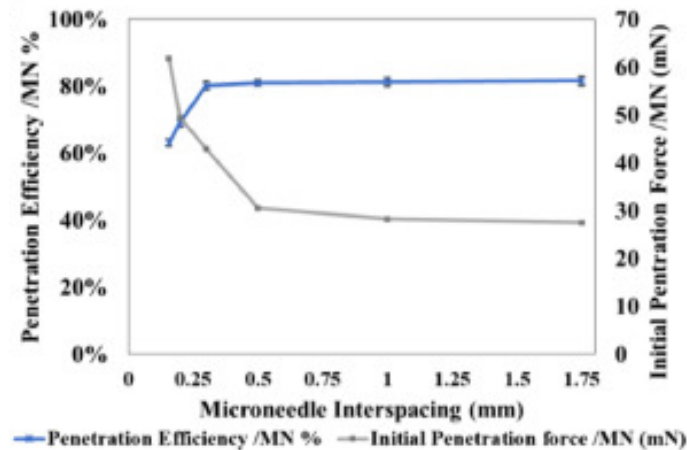


Figura 2.2. Grafico che riporta l'andamento delle forze di prima inserzione e dell'efficacia di inserzione al variare dell'interasse tra gli aghi.

Si supponga di essere in questa situazione quindi con una distanza tra gli aghi superiore a 0,5 mm. Altra cosa che è bene considerare è la densità degli aghi quindi quanta area ricoprono gli aghi in una determinata superficie. Al-Qallaf e Das, (2008), hanno ideato un calcolo iterativo che trovasse quale era la migliore densità al variare di numero di aghi, raggio di base e area. la formula che rappresenta la densità è espressa dalla formula:

$$g = \frac{n^2 r^2}{A} \quad (3)$$

In cui g è la funzione di densità, n il numero di aghi, r il raggio base del singolo ago e A l'area totale del patch di aghi. L'ottimizzazione di questa funzione porta ad un valore di g pari a 0,0625, valore che è stato impiegato nelle simulazioni. Si è supposto di avere un patch di 81 aghi e di applicarvi una forza su tutto il patch pari a 10 N e di eseguire le simulazioni per lo studio della geometria.

Una volta stabiliti i materiali e come effettuare le simulazioni si è passati alla parte di impostazione. Come visibile in figura 2.3 c) il PDMS è stato vincolato in entrambe le direzioni nella parte sottostante e nella parte di sx solo nella direzione radiale. Questi vincoli sono stati imposti per simulare l'inserzione di un ago nella pelle: il vincolo laterale simula la presenza di pelle attorno all'area in cui va inserito l'ago e data la vastità si assume uno spostamento pari a zero; nel vincolo inferiore si suppone che la pelle ad una certa distanza non risenta dell'inserzione degli aghi e quindi il suo spostamento sia pari a zero in ogni sua direzione. Per la mesh si è inserito un comando solo sull'elemento del PDMS per quanto riguarda il metodo di selezione dell'elemento e si è specificato

che come elementi potevano essere inseriti sia quadrilateri che triangoli, selezionati dal programma in base al tipo di suddivisione che si imponeva sui bordi delle geometrie. Sull'ago è stata lasciata la funzione di default *quadrilateral dominant*. Per avere un'efficace risoluzione delle simulazioni è molto importante la dimensione della mesh per cui più si infittisce e più saranno accurati i risultati. Per non gravare troppo sul tempo di risoluzione si è scelto di fare una mesh più fitta solo in prossimità dell'area di inserzione dell'ago (figura 2.3 b)).

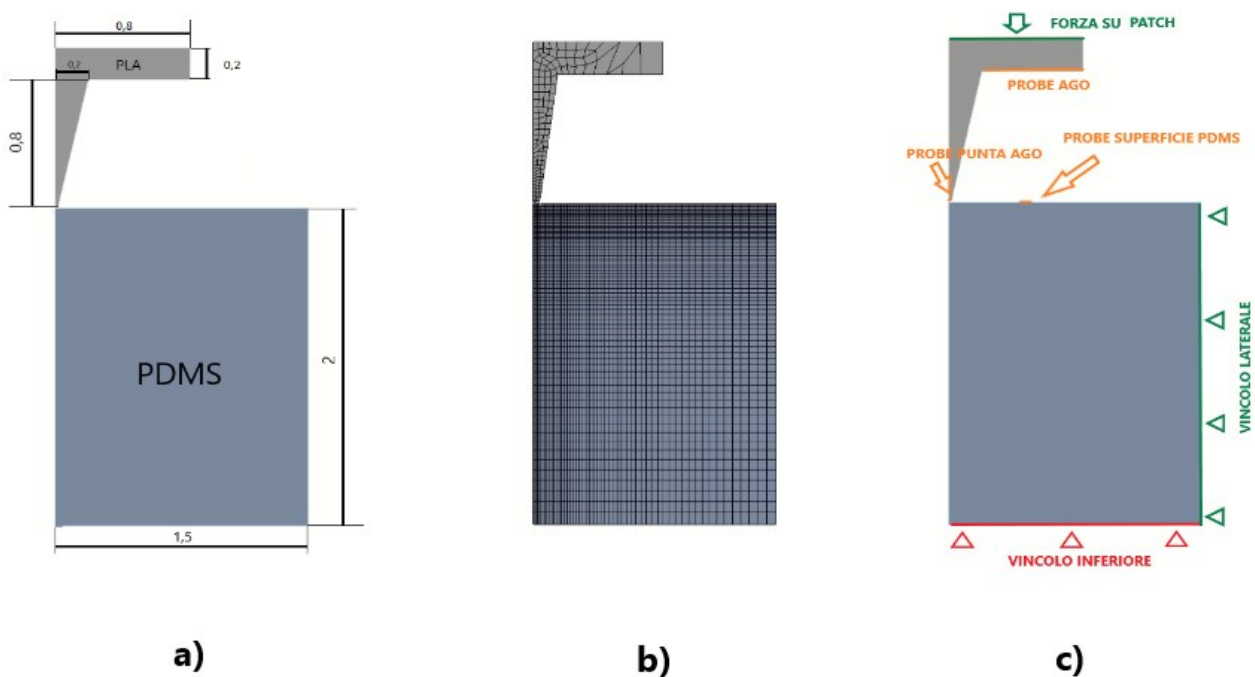


Figura 2.3. Nell'immagine a) è riportata l'immagine con le caratteristiche principali usate per impostare la simulazione. Il raggio di punta è $20\ \mu\text{m}$. Le misure riportate sono in millimetri. Nell'immagine b) è riportata come si presenta la mesh per la quale è stato

Sulla parte superiore dell'ago è stata imposta una pressione, derivante dall'applicazione di una determinata forza sull'intero array di aghi. Su come porre la pressione sono state fatte delle simulazioni per capire se applicandola linearmente, a scalino o in modo sinusoidale apportasse delle differenze o fossero equivalenti. Come si vede in figura il modo di applicare la forza influisce sullo spostamento dell'ago. Una pressione di tipo costante porterà all'inserimento dell'ago, ma anche di una compressione della base dell'array di aghi come lo testimonia il cambio di pendenza nelle due probe inserite nell'ago e dallo spostamento della probe sul PDMS verso il basso. Scegliendo un carico di tipo lineare invece si ha una parziale inserzione dell'ago quindi la geometria non

parteciperebbe nel pieno delle sue capacità alla prova di inserzione. Il tipo di profondità raggiunta dipende dalla forza impressa: più una forza è maggiore meglio entrerà nella pelle a parità di geometria (figura 2.4). Il modo di applicazione del carico scelto sarà pertanto di tipo sinusoidale.

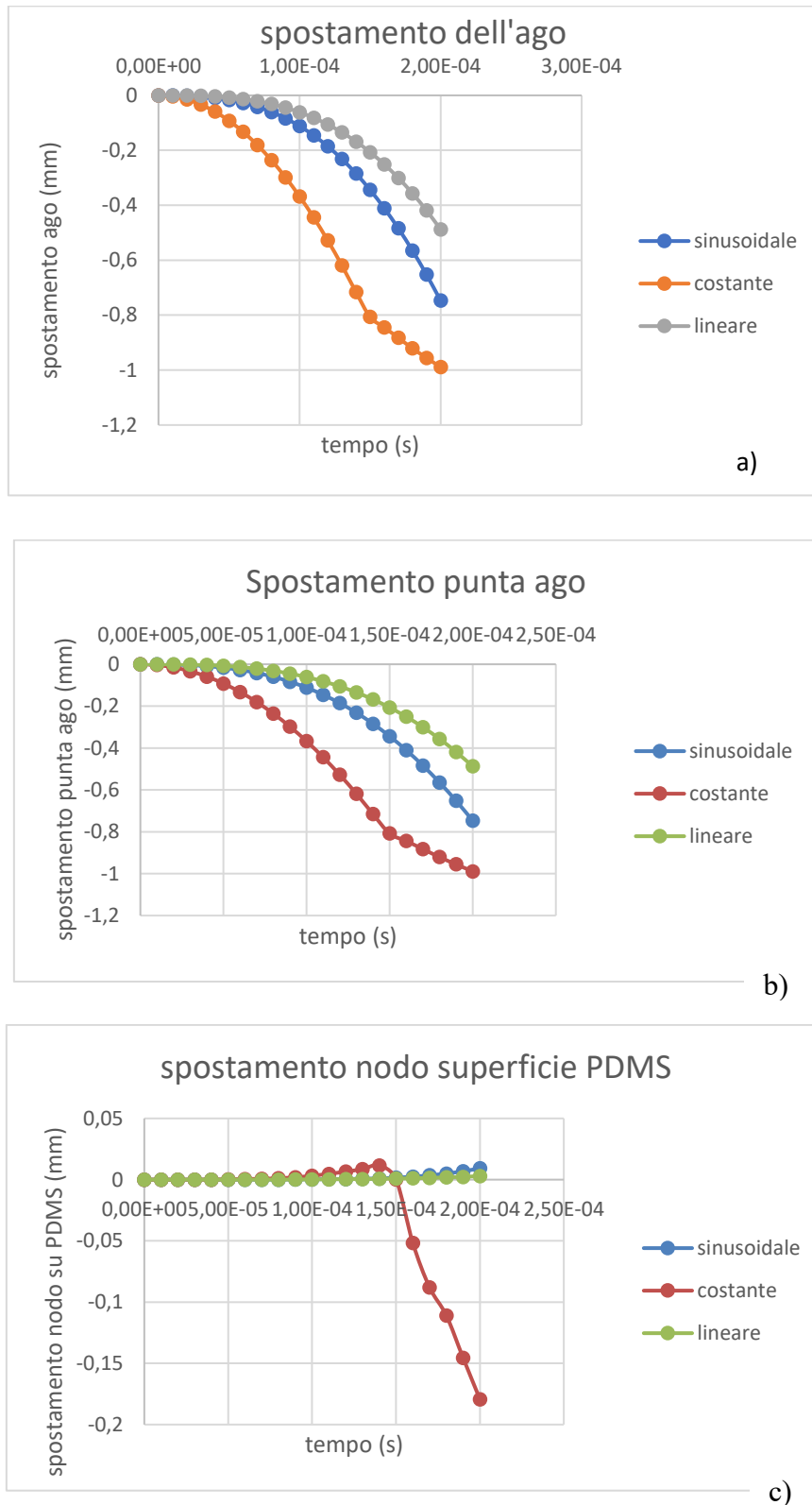


Figura 2.4. Grafici di confronto tra le modalità di applicazione del carico e loro rilevazione sui punti scelti della geometria.

2.1.3 analisi DOE

Stabilita la geometria e come impostare la simulazione si procede a variare le caratteristiche dell'ago. Essendo un tronco di cono le variabili sono semplici: altezza, diametro di base e diametro di punta (figura 2.5). Per valutare quali caratteristiche influiscono maggiormente le si è combinate tra loro seguendo il metodo DOE. Si è scelto di considerare due tipi di altezza, 600 μm e 800 μm , due tipi di diametro di punta 40 e 80 μm . Inoltre si è considerato tre dimensioni di diametro di base. Queste analisi permettono di confrontare la capacità di inserzione di aghi che risultano tozzi con aghi lunghi e snelli.

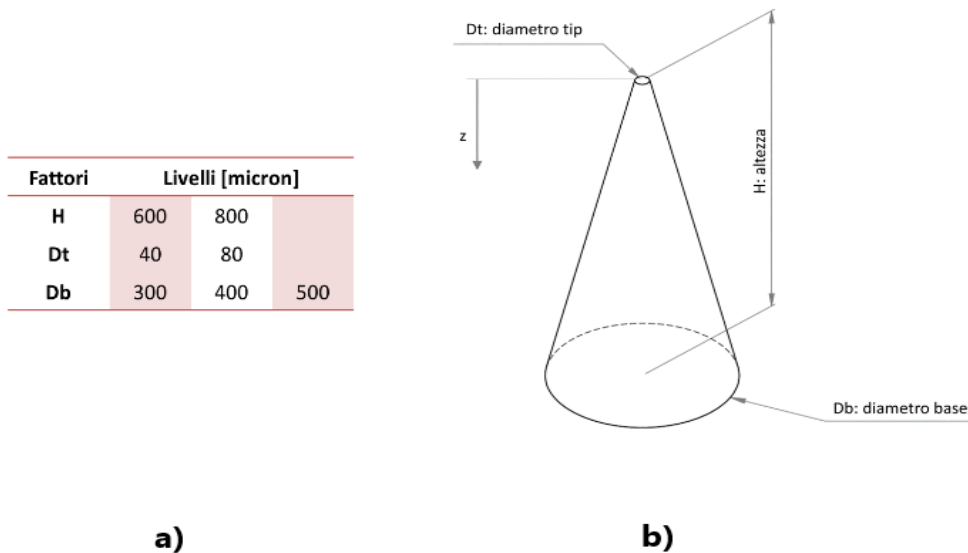


Figura 2.5. Schema dei valori scelti per l'impostazione delle DOE a). Schema della geometria scelta per eseguire le prove

Dalla combinazione di queste variabili si sono analizzate 12 simulazioni, ciascuna con un carico di 20 N applicato sul patch applicato sinusoidalmente e con i vincoli precedente descritti. Per quanto riguarda l'attrito si è assegnato un valore al coefficiente statico pari a 1, come suggerisce la letteratura per attriti tra gomme e polimeri.

In fase di analisi e discussione è stato analizzato solo lo spostamento dell'ago poiché il principale interesse era osservare la sua capacità di inserzione al variare della geometria con una pressione

imposta uguale per tutte le configurazioni. Si pone brevemente qui lo sguardo dell'andamento delle tensioni sulla punta dell'ago. La prima osservazione è rivolta all'andamento ondulatorio della tensione sull'ago. Ciò è dovuto al tipo di simulazione usata che prevedeva per gli elementi del PDMS che superassero il limite di tensione venissero eliminati in modo da offrire una simulazione veritiera dell'inserzione dell'ago.

Le tensioni riportate in figura 2.6, presentano un valore massimo 13 MPa, ad eccezione della simulazione 800-80-500 in cui si registra un picco di tensione che supera la tensione di resistenza del materiale. Tale fatto potrebbe essere dovuto ad una non corretta impostazione della simulazione o potrebbe risultare che questa configurazione sia soggetta a degli sforzi di taglio che danneggino la punta. Ad ogni modo lo scopo di questa tesi non si prefigura a trovare il motivo di tale valore.

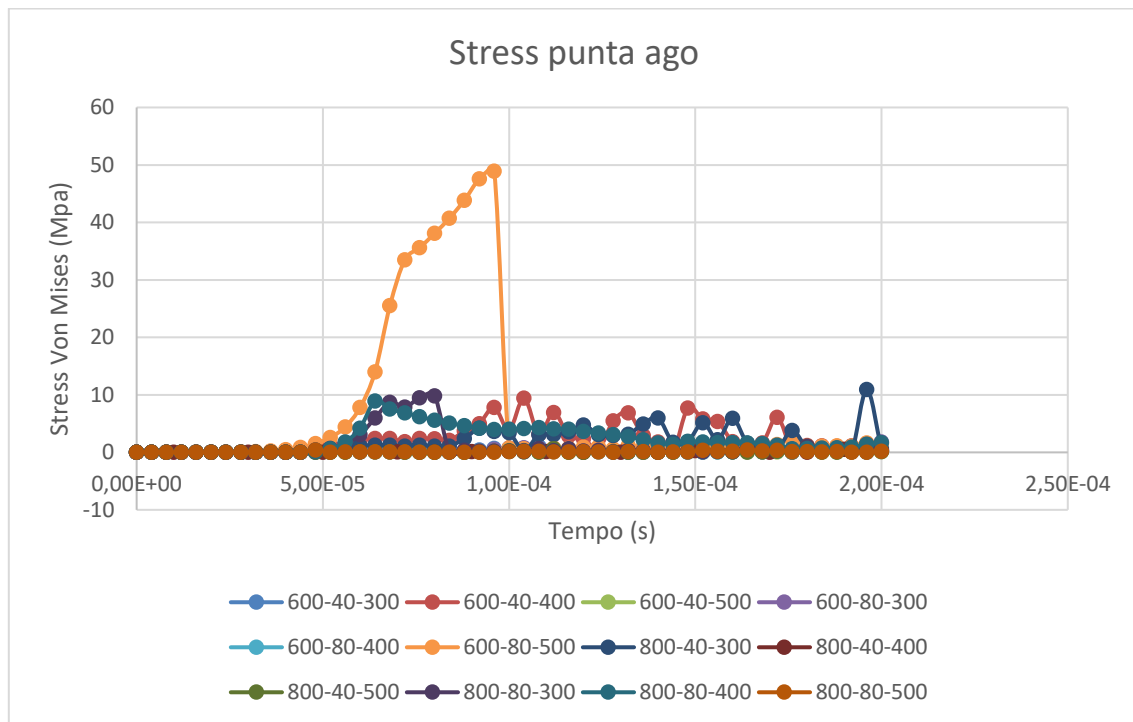


Figura 2.6. Curve stress-tempo sull'ago nelle diverse simulazioni. Il modello per la tensione è quello di Von Mises.

2.2 Scelta degli aghi per prototipazione e realizzazione con Nanoscribe

Dopo aver studiato le varie caratteristiche dell'ago tramite le simulazioni ed averne appreso i parametri più importanti si passa alla parte sperimentale. Con le analisi DOE si sono potuti analizzare diversi tipi di combinazioni tra raggio base, altezza e raggio di punta dove questi due ultimi valori sono risultati essere funzione del semi-angolo del cono, definito in questo elaborato come *alpha*. Come era stato detto fin dal paragrafo §2.1.4., le simulazioni sono servite per scremare

una parte di dati e quindi ridurre le analisi sperimentali. Per la prototipazione si è deciso di usare un laser galvanico che tramite il sistema di fotolitografia realizza componenti in 3D. Si tratta di una Photonic Professional GT della ditta Nanoscribe disponibile presso il laboratorio di Rovigo dove sono stati eseguiti anche i test e le analisi successive. I test sono stati successivamente condotti con un tribometro disponibile in laboratorio. Lo strumento dotato di motore piezoelettrico permette di controllare accuratamente il movimento verticale e di eseguire le prove di compressione e inserzione del provino sul PDMS e di leggere la risposta in termini di Newton sul pc grazie alla grande sensibilità della cella di carico e pari a 5 mg. In sede di stesura del progetto si era pensato di testare un ago ingrandito, secondo il principio dell'effetto scala, nel caso in cui il sensore montato sul tribometro non fosse stato sufficientemente sensibile a rivelare la forza di inserzione dell'ago nel PDMS. Il problema non si è posto quindi è stato possibile stampare gli aghi della loro dimensione effettiva e, dopo un controllo sulla qualità del processo tramite microscopio elettronico a scansione, effettuare i test.

2.2.1 scelta aghi alpha 25, alpha 20, alpha 15

L'ago che si è scelto di sviluppare ha una geometria molto semplice, dove per definirlo, bastano tre parametri: raggio base e altezza e raggio di punta. Dalle simulazioni si è visto come il raggio di punta influenzi l'efficacia dell'inserzione: essa aumenta al diminuire del raggio di base. Poiché facendo una geometria di tipo *solid* il diametro di punta va ad essere considerato inesistente date le sue dimensioni molto esigue, andando ad avere una performance di inserzione ottima potendolo considerare prossimo a zero, d'ora in poi non si parlerà più di tronco di cono, ma di semplice cono. Un parametro che si è rilevato interessante, invece, è l'angolo alpha, cioè il semi-angolo del cono che, proprio per la sua definizione, racchiude in sé il rapporto tra raggio base e altezza (figura 2.7). In base a queste scoperte si è scelto di convalidare sperimentalmente tale ipotesi. Per definire la geometria di un cono servono due parametri dei tre che lo caratterizzano: raggio base, angolo alpha e altezza. Poiché l'attenzione voleva essere posta sull'angolo alpha, si è considerato un diametro di base costante per tutte le simulazioni e pari a 400 μ m.

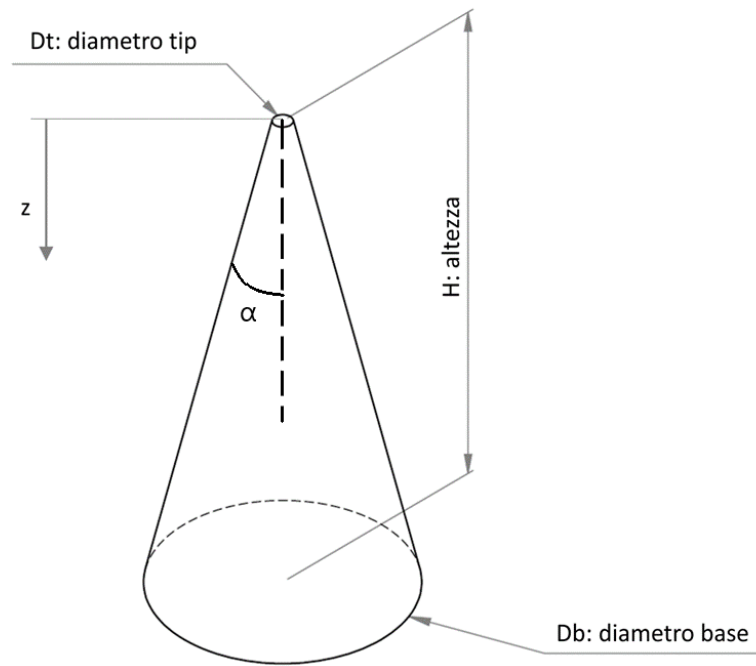


Figura 2.7. Schema della geometria con angolo *alpha* segnato.

Gli angoli α scelti per la parte sperimentale sono tre e di valore: 25° , 20° , 15° poiché si è visto che angoli piccoli si inserivano con maggiore facilità. Per questa fase si è scelto di non considerare solo 1 ago, ma un insieme di aghi, osservando come si comporta una matrice di aghi. Per non allungare troppo il tempo di prototipazione si è scelto un numero esiguo di aghi, rispetto a quelle che possono essere le applicazioni, ovvero 16 aghi disposti in una matrice 4×4 . Gli aghi sono stati posti ad una distanza tra loro di 1 mm.

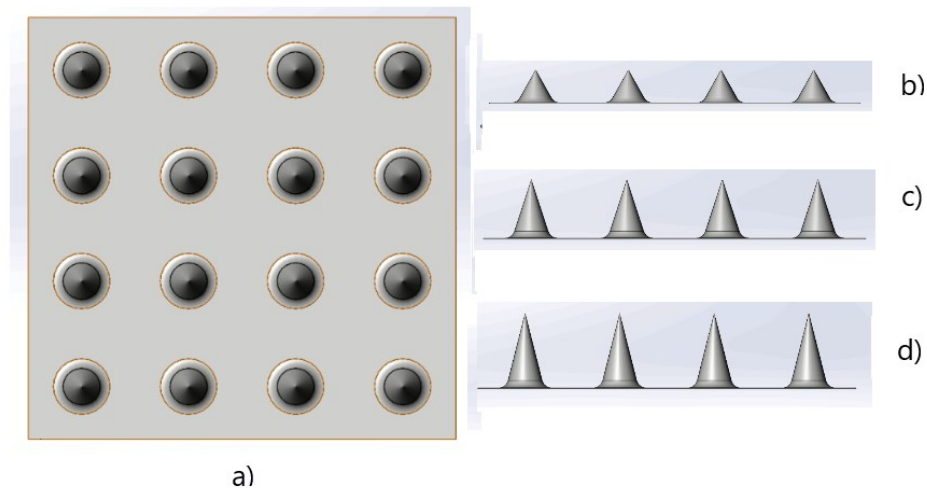


Figura 2.8. a) vista dall'alto dell'array di aghi nella matrice 4x4. b) vista laterale array alpha 25. c) vista laterale alpha 20. d) vista laterale alpha 15.

Gli aghi riportano altezze diverse essendo stato scelto di variare l'angolo per cui l'ago con alpha 25° presenta un'altezza di 429 μm , l'ago da 20° un'altezza 549 μm , mentre quello da 15° è alto 746 μm . Le geometrie disegnate con Solidworks sono state poi convertite in file STL per essere realizzate con Nanoscribe.

2.2.2 prototipazione con Nanoscribe

Questa stampante 3D, prodotta da Nanoscribe GmbH, Germania, sfrutta un laser al femtosecondo per direzionare tramite un galvanometro un fascio di luce che, attraversando una lente di microscopio polimerizza la resina. La luce trasmessa dal laser presenta una lunghezza d'onda di 780 nm, una larghezza di pulsazione di 150 fs e una frequenza che vada 40 a 100 MHz. In questo caso si è usata una lente di ingrandimento 25x. Il galvanometro, conosciuto meglio come Galvo, è uno strumento elettromeccanico che deflette il raggio laser tramite un sistema di specchi che vengono opportunamente orientati. Successivamente il laser passa attraverso una lente e viene indirizzato sul materiale da polimerizzare. In figura 2.9 è riportato uno schema che illustra come funziona tale meccanismo. Grazie a questo sistema di controllo si riesce a lavorare una certa area in modo rapido e preciso e inoltre non muovendosi su pulegge, cinghie e altri sistemi di azionamenti meccanici non necessita numericamente degli stessi controlli di manutenzione che avvengono per un laser tradizionale.

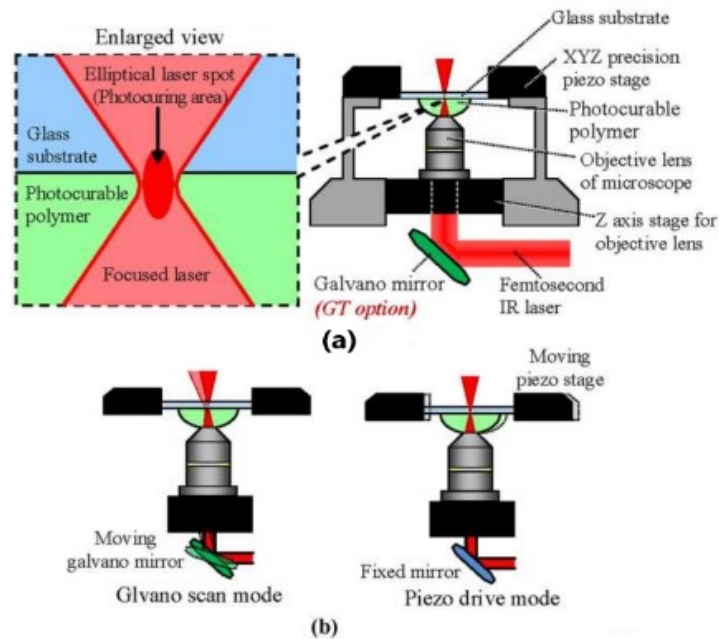


Figura 2.9. a) Schema riassuntivo di fotopolimerizzazione. b) differenza tra movimento galvo e movimento del piezometro.

Per la stampa dei patch di micro-aggi è stata usata una resina IP-S, liquida ma altamente viscosa adatta per la stampa in DiLL (dip-in laser lithography) come riportato nel suo manuale, che presenta un modulo elastico $E=0,41$ GPa e una tensione di rottura pari a 35 Mpa. (Suzuki e Takahashi, 2018).

Stampa in DiLL indica un processo di solidificazione che avviene con la lente del microscopio immersa nella resina. La preparazione del provino consiste nel mettere sul supporto estraibile della macchina un vetrino quadrato nel suo inserto predisposto e fissarlo con lo scotch, facendo attenzione a fissare la superficie del vetrino con la parte rivestita verso l'alto, cioè dove andrà messa la resina. Il rivestimento consiste in uno strato di ossido di indio- stagno che risulta conduttivo e adatto alla fotopolimerizzazione. Il supporto viene inserito nella macchina capovolto, cioè con la resina direzionata verso il basso e quando si avvia la stampa, la lente, si avvicina al vetrino fino a che la sua superficie non si immerge nella resina, e il programma rileva l'interfaccia trovata.

Una volta terminata la stampa, si fa abbassare la lente, si estrae il vetrino e si procede con la parte di post-processing che consiste nel metterlo per 30 min in una soluzione 1,2-propandiolo 1 monometile e 2-ecetato (PGMEA) che serve per togliere la resina in eccesso non polimerizzata, e altri 3 min nell'isopropanolo per togliere ogni residuo.

Gli aghi ottenuti con la stampa sono riportati in figura N e sono stati fotografati con il microscopio elettronico a scansione (SEM). Le foto riportate sono successive a delle prove di inserzione nel PDMS infatti si nota come le superfici dell'ago e del basamento non siano pulite, ma anzi risultano rovinate. Prima di ottenere queste tre stampe è stata effettuata una stampa di prova per vedere se l'impostazione era corretta o fosse necessario apportare qualche modifica. Dalla prova ne è emerso che per far sì che la lente interfacciasse il provino nella posizione corretta e che ne polimerizzasse tutta la struttura, di cui anche il layer inferiore, era necessario che quest'ultimo fosse di almeno $10\mu\text{m}$. Pur avendo una risoluzione di 500 nm , la sua accuratezza dipende anche da come viene messo il provino e fissato sull'inserito tramite il nastro adesivo. Altra modifica necessaria è stata quella di porre un raggio di raccordo alla base dei coni di $100\mu\text{m}$ per dare maggiore stabilità e resistenza all'ago. Aumentare di 10 volte il layer sottostante ha portato ad un aumento del tempo impiegato per la stampa in cui per il patch con gli aghi da 25° ci sono volute 5.5h, per quello da 20° 6,5 h mentre quello da 15° ha impiegato 8 h di stampa.

Durante la prototipazione dell'array con $\alpha 20^\circ$ si sono incontrati dei problemi nella fase di aviazione per cui nello schermo del computer l'indicatore della posizione dello stage piezoelettrico non si muoveva e quindi la stampa è stata lanciata due volte. Si è visto che in realtà la macchina stava funzionando regolarmente anche nel primo lancio poiché sono visibili due tronchi di cono e un accenno degli altri due aghi della medesima fila solo dopo averli osservati al SEM.

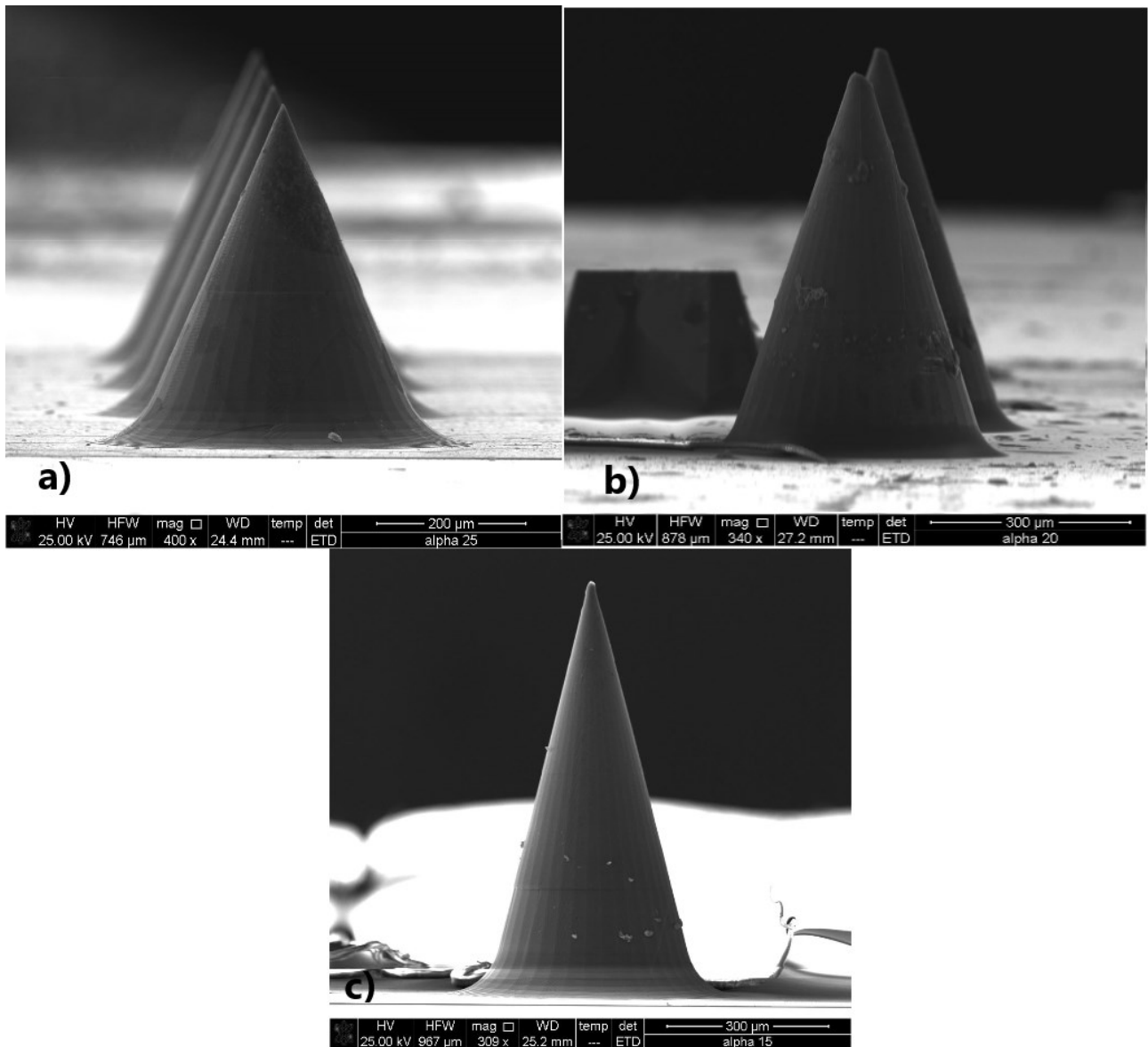


Figura 2.10. Immagini ottenute al SEM degli aghi scelti

I coni ottenuti da Nanoscribe (figura 2.10) non è stato possibile osservarli e misurarli con un profilometro ottico disponibile nel laboratorio in quanto la resina era di colore trasparente e la luce non colpiva con precisione le superfici. Non è stato possibile ricoprire gli aghi con qualche tipo di rivestimento per non andare a aggiungere strato e alterare le misure.

Sono state effettuate delle misure con il SEM precedentemente tarato e si sono potute riscontrare le misure impostate e dedurre che la stampa fosse stata accurata.

2.3 prove con tribometro

Realizzati gli aghi e verificati che fossero della dimensione corretta si è passati alla parte sperimentale per validare le ipotesi fatte all'inizio e scoprire anche come varia la forza di inserzione. I patch di aghi stampati sul vetrino non sono stati tolti in quanto il vetrino realizzato costituisce di per se un supporto per tali strutture, quindi nelle prove si è testato il provino di vetro con gli aghi polimerizzati sopra. Le prove sono state condotte in controllo di spostamento in quanto si è visto dagli articoli scientifici, ma anche dagli esperimenti eseguiti poi, che le forze che entrano in gioco sono molto piccole. Pertanto si vuole andare a capire, una volta impostato lo spostamento e reso uguale per tutte le prove come varia la forza di inserzione.

Lo strumento usato è un tribometro disponibile nel laboratorio che dato l'attuatore piezoelettrico nell'asse verticale permette un ottimo controllo dello spostamento e la cella di carico permette di leggere misure fino ai 5 mN, con un fondo scala di 1000N.

2.3.1. realizzazione del supporto per le prove

Prima di procedere con la parte sperimentale si è dovuto realizzare un supporto che permettesse l'esecuzione della prova. La cella di carico è collocata nella parte superiore mobile della macchina quindi si è disegnato e realizzato un supporto per il vetrino con gli aghi da fissare a questa parte della macchina che fosse rigido in modo da rilevare la forza degli aghi che si inseriscono nella gomma siliconica. Il PDMS è stato disposto, invece, su una piastra circolare fissata sulla parte inferiore della macchina, ma non vi sono stati apportati vincoli ulteriori dato che il dischetto di PDMS essendo molto appiccicoso aderisce perfettamente al piano sottostante, mentre non si sono supposti vincoli laterali poiché l'array di aghi è un quarto più piccolo della superficie del dischetto. I dischetti di gomma usati erano di forma cilindrica con diametro pari a 12 mm e di altezza pari a 5, per i campioni di 5:1 mentre altezza pari a 3,5 mm per i campioni 10:1 e 15:1.

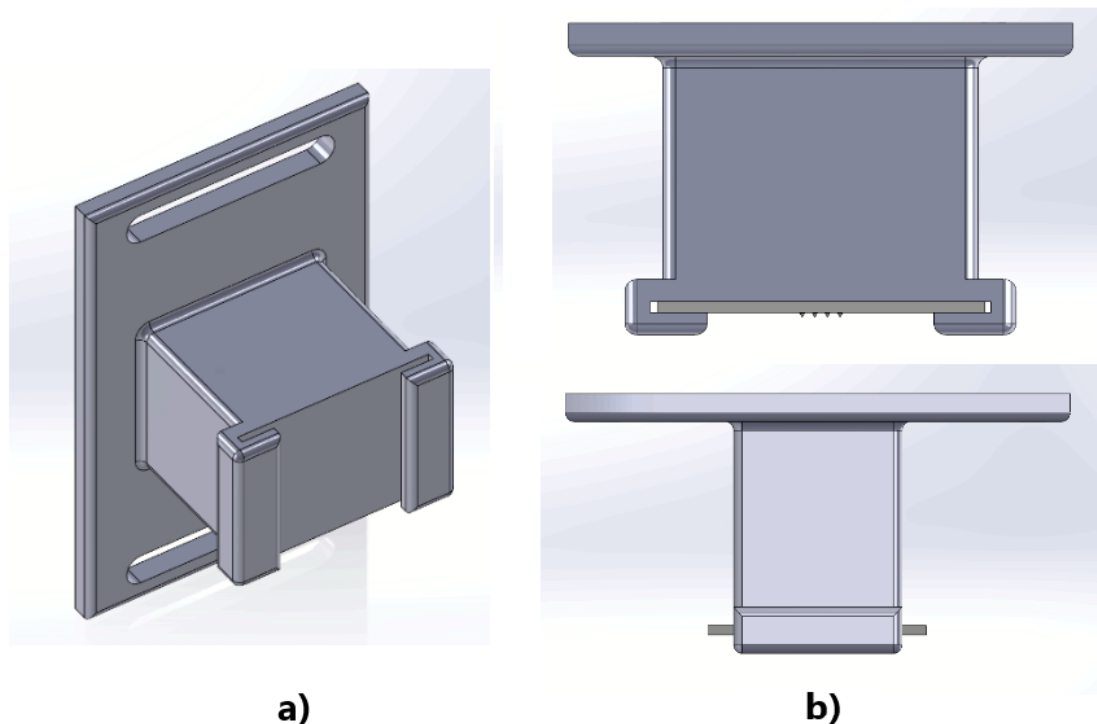


Figura 2.11. a) vista assonometrica del porta-vevtrino realizzato. b) inserto con vetrino con micro-aghi inserito nella tasca.

Il supporto per il vetrino visibile in figura 2.11 è stato realizzato in un unico pezzo con stampa 3D a filamento e consiste in una piastra con due asole laterali che sono sedi per le viti, di un corpo centrale rigido da 20 mm e due supporti laterali che identificano una tasca dove poter inserire il vetrino. La tasca dove è stata fatta 1 mm più grande del vetrino per non sollecitarlo a ulteriori forze esterne andando a compromettere il risultato della lettura, oltre al rischio di rottura. Il corpo centrale è stato costruito con la funzione di distanziare il vetrino dalla cella di carico e non andare a disturbare il segnale di lettura nelle fasi di inserzione e estrazione del vetrino con gli aghi.

In figura 2.12 si vede come siano configurati tra loro i vari pezzi. Sulla cella di carico è stata fissata una piastra forata dove si è fissato il supporto per il vetrino. Tutto questo pezzo di muove verticalmente mosso da un motore piezoelettrico. La parte inferiore si può muovere nelle due direzioni del piano. Nei test in questione è considerata fissa.

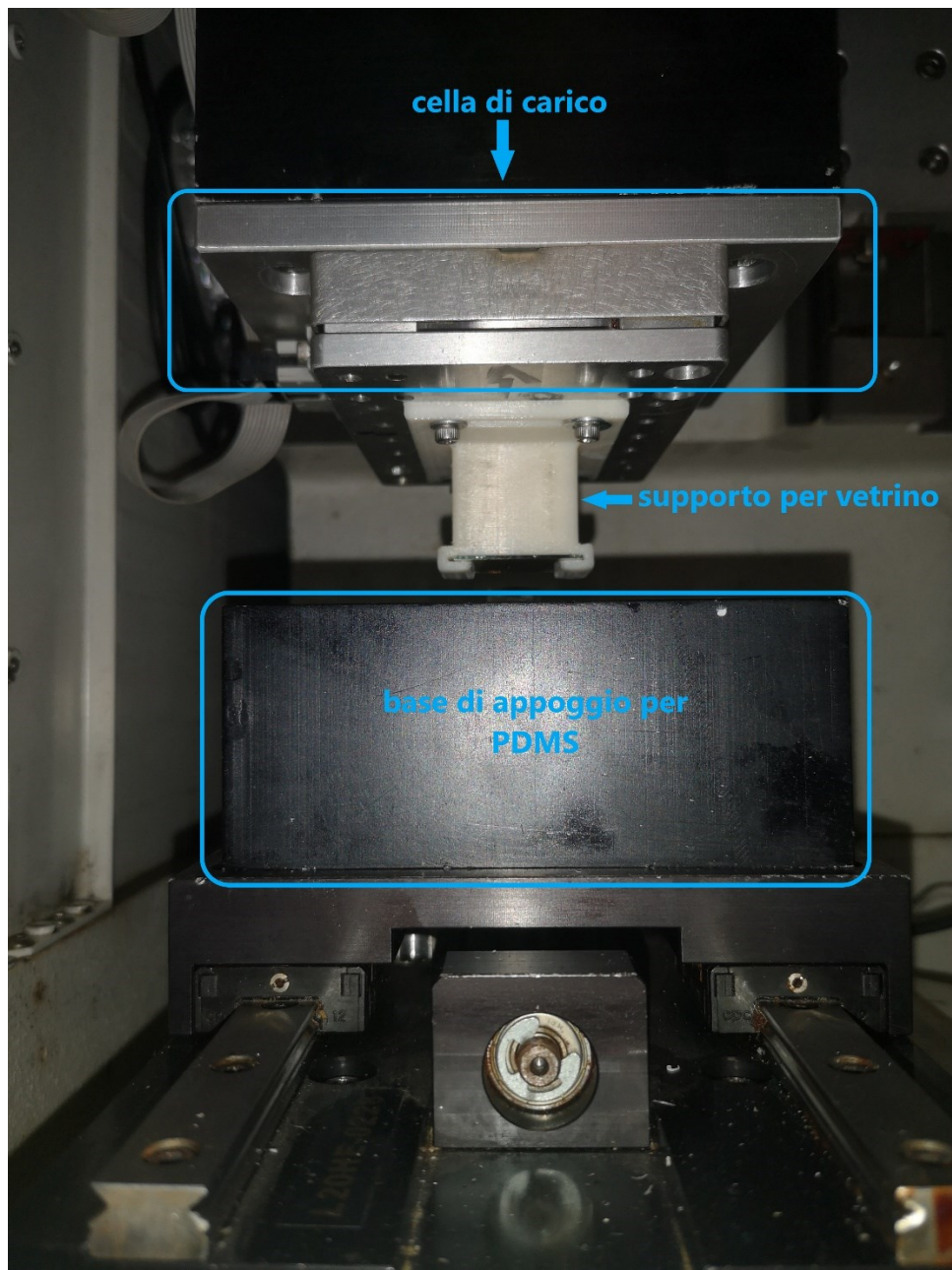


Figura 2.12. Foto del tribometro usato per la parte sperimentale. Nel dettaglio da sopra: cella di carico, supporto per vetrino e base di appoggio per PDMS.

2.3.2 prove di compressione su provini pdms 5:1, 10:1, 15:1

Prima di effettuare le prove con gli aghi, si sono effettuate delle prove di compressione con un vetrino vergine per verificare la ripetibilità della prova e la sua riproducibilità. I materiali in questione, come detto nell'introduzione, sono della medesima composizione chimica, ma hanno un rapporto tra polimero e indurente diverso, e poiché le caratteristiche sono diverse si parlerà di 3 materiali diversi. Per ogni materiale si dispone di dieci provini, che sono stati numerati e testati per verificare che presentassero le stesse caratteristiche o che differissero con un errore trascurabile.

Il tribometro è possibile controllarlo sia manualmente che tramite software, tuttavia non dispone di un di un sensore o di una procedura standard per identificare lo zero macchina. Tale procedura è stata fatta manualmente, ma una volta identificata è rimasta tale per tutte le prove condotte con lo stesso provino di PDMS.

La taratura dello zero macchina per lo spostamento è stata impostata come segue:

- Disposto il disco di PDMS nella posizione corretta, sotto al vetrino e distante dalle alette del supporto, si è inserito il vetrino nella tasca porta vetrino. Successivamente si è azzerata la cella di carico, agendo prima fisicamente, ovvero muovendo le viti responsabili dell'azzeramento lungo gli assi principali e, dopo esser giunti ad un valore che si avvicinasse ad 0,1 N imponendo uno zero attraverso il software che del tribometro.
- Si è azionato la parte mobile del tribometro controllandolo manualmente, una volta arrivato vicino al dischetto si è fatto scendere ulteriormente la parte superiore ma molto lentamente, con velocità di 0,22 mm/s. La corsa del piezometro verticale è stata fermata nel momento in cui la cella di carica ha registrato una variazione di 0,1N. In questa posizione si è imposto lo zero.
- Tramite il software della macchina è impostato uno spostamento verticale verso l'alto di 3 mm con una velocità di 5 mm/s e, una volta raggiunto, si è impostato lo zero macchina

Questa procedura è stata ripetuta per ogni volta che si inseriva un dischetto di materiale diverso, non di materiale, ma di numerazione perché i dischetti di prova non sono stati fabbricati con la stessa altezza. Il PDMS 5:1 presenta un'altezza di 5 mm, mentre i dischetti di PDMS 10:1 e 15:1 hanno altezza pari a 3,5 mm

Stabilito lo zero macchina si sono effettuate delle prove di ripetibilità e riproducibilità della prova, imponendo uno spostamento di 4 mm, tre per colmare la distanza vetrino-PDMS e un millimetro di effettiva compressione. Sono state effettuate diverse prove di compressione. Un primo test comprendeva il lancio di 10 simulazioni consecutive, in cui si impostava alla macchina di ritornare al punto definito come livello zero. Essendo un materiale molto appiccicoso il dischetto di PDMS rimaneva attaccato al vetrino, quindi si sono effettuare altre 10 prove considerando il PDMS come parte integrante del vetrino e con questa configurazione si è azzerata la cella di carico. Queste prove rientrano nella prova numero 2. Una terza prova è stata effettuata lanciando manualmente 10 ripetizioni e dopo ogni ripetizione la cella di carica veniva azzerata ogni volta. Per tutte queste prove la velocità di test che è stata usata è pari a 0,5 mm/s.

Di queste prove si è valutata la pendenza del tratto di compressione, e per ciascuna delle 3 prove si è ottenuta una varianza rispettivamente del 2,5%, 3% e 2%. Quindi la prova numero 3 è quella che si è dimostrata essere più ripetibile. Ciò si dimostra un vantaggio poiché sarà la metodologia usata per le prove di inserzione degli aghi dove dato un dischetto di PDMS e impostato il livello zero, ogni volta che si mette un vetrino con gli aghi si azzerava la cella di carico.

Le prove con gli aghi sono state impostate in modo che si avesse la certezza che tutti gli aghi penetrassero all'interno del dischetto di materiale gommoso, per cui oltre allo spazio di inserimento, stimato con il raggiungimento del vetrino sul PDMS, 3 mm, si è disposto anche uno spostamento ulteriore da mettere in compressione il vetrino. Lo spostamento ulteriore è stato fissato a 0,5 mm per i campioni di PDMS. Lo schema delle prove di inserzione è mostrato in figura 2.13

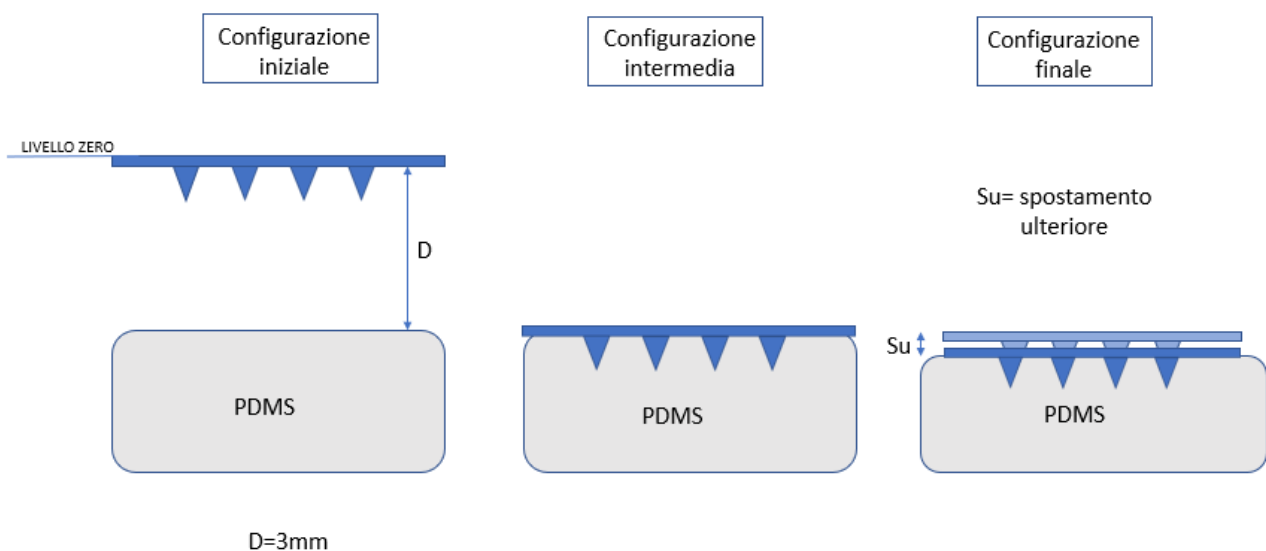


Figura 2.13. Schema di inserzione degli aghi nel dischetto di PDMS.

Una volta ottenuti i risultati delle inserzioni dei diversi aghi, si è cercato un modo per confrontare le diverse inserzioni poiché gli aghi presentano altezze diverse. L'allineamento delle prove è stato fatto a posteriori ovvero con i dati ottenuti. Per fare ciò si sono valutati graficamente le forze e gli spostamenti. Nella fase iniziale, di puro spostamento del provino si nota che la cella di carico non è molto stabile poiché come output nella parte di compressione i valori oscillano di qualche millesimo di Newton. La forza di effettiva inserzione è dunque considerata quella forza che non presenta oscillazioni nei valori adiacenti e che negli istanti successivi aumenta in modo quadratico rispetto allo spostamento lineare.



Figura 2.14. Configurazione di una prova di inserzione con gli aghi su PDMS 5:1.

Nella figura 2.14 è riportata una foto della configurazione di inserzione di un provino nel PDMS. Da notare quanto piccoli appaiano gli aghi rispetto al disco di materiale gommoso.

I valori di α 15 non sono disponibili per PDMS 10:1 e 15:1 poiché si sono rotti. A causa della forma molto appuntita sono rimasti incastrati nei dischetti di gomma ed esercitando una forza per toglierli il layer che li univa si è sollevato in alcuni punti. Tale evento ha permesso di registrare la forza di inserzione anche per array di 8 e 4 aghi. Gli aghi rimasti non erano distribuiti omogeneamente (figura 2.15), e per la configurazione con 4 aghi si è cambiata più volte direzione per vedere se cambiava in termini di forze dato che il PDMS non è perfettamente planare e parallelo al basamento della macchina. Tuttavia non si sono riscontrate differenze di forze di inserzione.

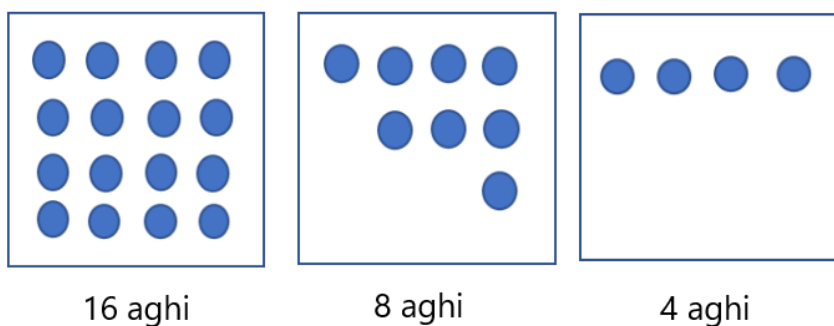


Figura 2.15 Configurazione degli aghi alpha 15.

Per ottenere questi grafici non si sono allineati i valori iniziali, ma essendo della stessa altezza e la prova essendo ripetibile le curve forza- spostamento risultavano già allineate al punto di inserzione.

Anche per gli aghi con angolo alpha 11 si ha la disponibilità di valutare la numerosità diversa di aghi. Durante la fase di polimerizzazione del provino con Nanoscribe la resina IP-s disposta si è constatata essere poca per stampare gli aghi nella loro altezza, pertanto si è ottenuto un array di aghi che vantasse di 4 aghi stampati interamente, mentre gli altri risultavano incompleti in altezza. Si sono quindi rimossi manualmente i residui di ago non stampati e si sono conservati per la sperimentale così da valutare anche l’inserzione con meno aghi.

2.4 risultati da fori laser

Sono stati eseguiti dei test per la realizzazione di fori con il laser descritto nel paragrafo § 1.5. per testare le capacità del laser a disposizione. Sono state effettuate due prove: la prima prova sono stati impostati i parametri di figura 2.16 ed è stato solo variato il diametro di base. Nella seconda prova sono stati usati gli stessi parametri del laser di figura 2.16, stesso diametro base, ma sono state variate le profondità di passata.

		Attenuation	Laser Power to the sample [W]	Real pulse repetition rate [MHz]	Divider	Lateral step size - distanza tratteggio [μm]	Pulse step [μm]					
		65.0%	10.33165	0.992	1	10	1					
Divided pulse repetition rate [MHz]	Spot diameter [μm]	Pulse energy [μJ]	Fluence [J/cm ²]	Scanning speed [mm/s]	Peak power [MW]	Pulse irradiance [GW/m ²]	Overlapping factor, non completely patterned	Overlapping factor, completely patterned	O (Overlap)	N (Overlapping factor)	Accumulated fluence [J/cm ²]	
0.992	19.6	10.41497	3.441	992	37.9	1.25E+08	15.4	30.3	93.52%	30.3	104.15	

Figura 2.16. Parametri laser usati per entrambe le prove di test su provini di acciaio.

I provini sono stati fresati a metà e analizzati al profilometro ottico come riportato in figura 2.17 e 2.18. Nelle immagini si nota come le punte dei coni non siano aperte, ciò è dovuto al processo di asportazione in quanto della base è rimasta dentro e si è incollata al materiale grazie al calore dovuto al processo di asportazione.



Figura 2.17. Foto al profilometro ottico di fori con diametro 300 μ m.

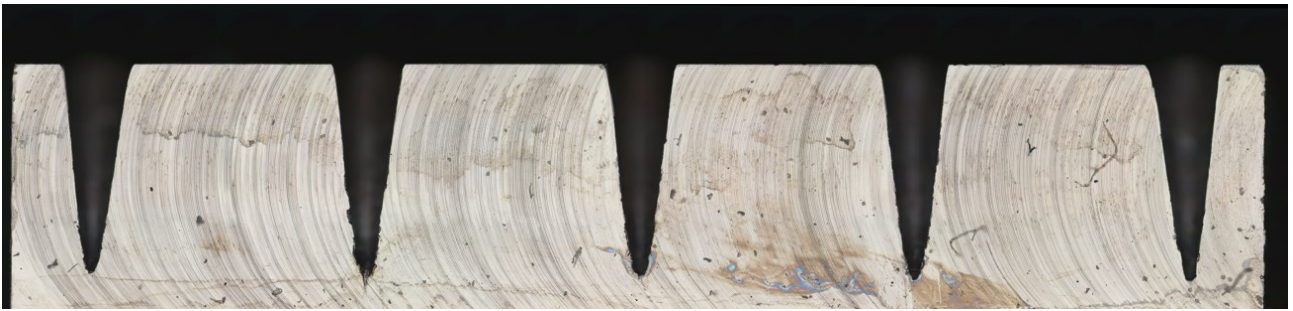


Figura 2.18. Foto al profilometro ottico con fori diametro 500 μ m.

Le analisi sono state analizzate tramite una serie di filtri impostati con Python che ha permesso di ottenere una ripetibilità delle immagini per analizzare come variavano tra loro le diverse configurazioni e si è visto che anche se cambiava il diametro di base e si lasciavano inalterati gli altri parametri, l'angolo alla punta del cono rimaneva fisso a 23° a cui corrisponde un alpha 11.

Nella seconda prova si sono eseguite delle prove con diametro costante pari a 300 e, dato il risultato della prima prova, si è imposto un angolo pari a 11°. Questa volta si è variata la profondità di passata e quindi il numero di passate.

Tabella 2.1. riassunto dei dati impostati nel secondo test con il laser e dell'angolo ottenuto.

Ago	dieametro Base [μm]	angolo teorico	Altezza Spacing [μm]	Attenuatore	Tratteggio	Profondità passata [μm]	N passate	angolo ottenuto	
1	500	11	772	1000	65%	10	0,67	1152	11,1
2	500	11	772	1000	65%	10	1,2	643	12,8
3	500	11	772	1000	65%	10	1,5	514	13,3
4	500	11	772	1000	65%	10	1,8	429	13,7
5	500	11	772	1000	65%	10	2,2	351	14,9

Come si vede da tabella 2.1. variando il numero di passate, l'angolo del cono non è rimasto costante, ma si nota che all'aumentare della profondità di passata il semi-angolo del cono aumenta. Il range di ampiezze di alpha ottenibili rimane comunque limitato a qualche decina di gradi, pertanto si vede la necessità di aggiungere una nuova geometria a quelle da testare.

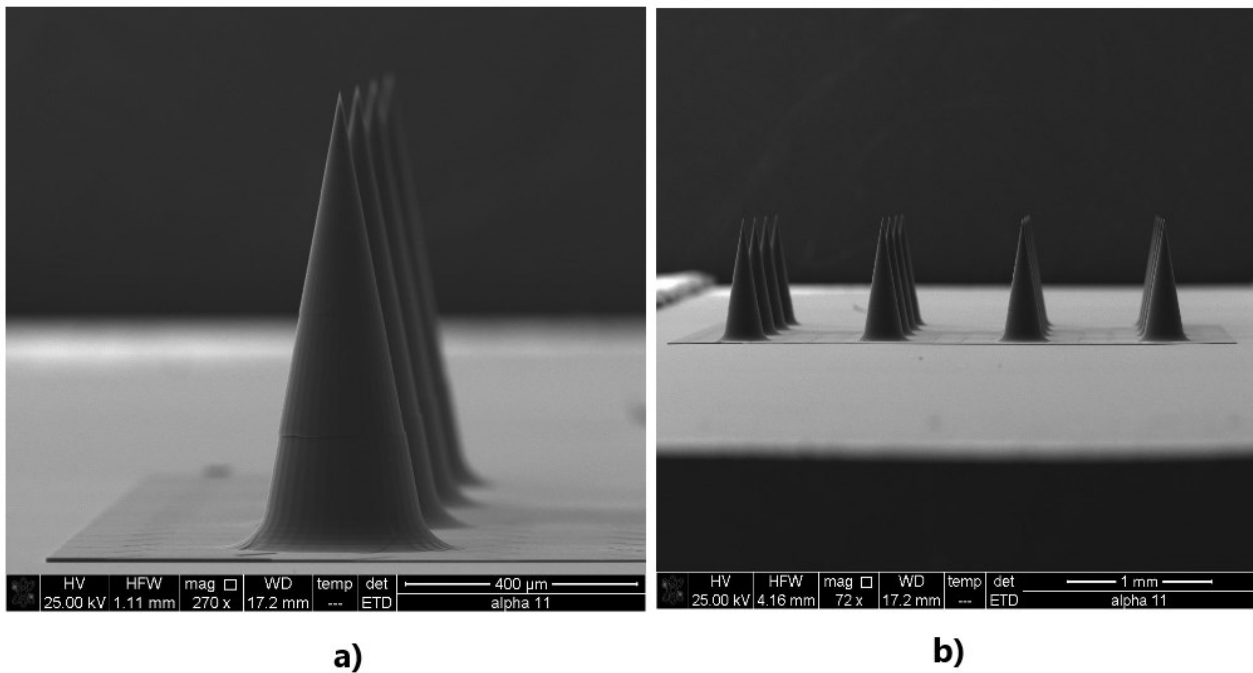


Figura 2.19. a) ingrandimento di un ago alpha 11. b) patch di aghi completo. Foto ottenute al SEM.

Si è dunque realizzata un'altra patch di aghi di matrice 4x4 con diametro 300 μm e semi-angolo 11° per cui l'altezza risulta di 771 μm con Nanoscribe e dopo averli ricoperti con un sottilissimo strato di oro e palladio è stato analizzato al SEM (figura 2.19). Non si è scelto un diametro di 400 μm poiché l'altezza sarebbe stata di 1,029 mm, altezza che non si vuole raggiungere per motivi spiegati nell'introduzione.

2.5 simulazione delle prove sperimentali in 2D

Una volta ottenute le prove sperimentali si sono convalidate i dati ottenuti con le simulazioni. In questo caso è stato usato ANSYS Workbench 2021, ancora in modalità Explicit Dynamics e con geometria semplificata in 2D. Per le dimensioni delle geometrie inserite sono state impostate quelle ottenute dalla stampa con Nanoscribe. Ad eccezione del diametro di punta che da prototipazione ne è risultato molto appuntito mentre nelle simulazioni per validare la risposta è stato inserito un diametro di punta di $10\mu\text{m}$. La mesh e i vincoli usati sono le stesse delle simulazioni iniziali, i materiali sono diversi. Come provino su cui inserire l'ago è stato utilizzato il PDMS 5:1 in modo da avere un confronto con le curve forza-spostamento di tutti gli aghi, mentre come materiale dell'ago è stata usata la resina IP-S le cui caratteristiche sono state importate nel database di ANSYS. La simulazione è stata eseguita in controllo di spostamento, ovvero si è impostato uno spostamento lineare nella parte superiore del provino come indicato in figura 2.20 e nel medesimo lato si è inserita la probe della reazione vincolare.

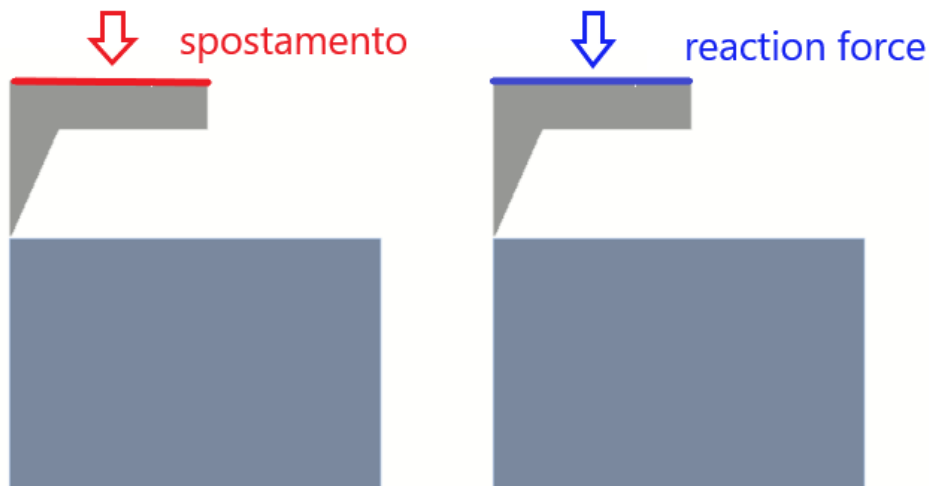


Figura 2.20. a) inserimento dello spostamento. b) lettura della forza vincolare.

L'impostazione di queste prove non è stata semplice. A causa del comportamento di erosione del materiale posto per gli elementi che superano il limite di tensione, ed essendo il materiale molto flessibile la forza di reazione dava come output un'onda di una certa frequenza. Per risolvere tale problema, il programma dispone di una funzione chiamata *static damping* che permette di introdurre uno smorzamento delle oscillazioni. Tale applicazione riprende il principio della funzione di Nyquist e permette di filtrare i dati altrimenti apparirebbero come i dati in figura 2.21

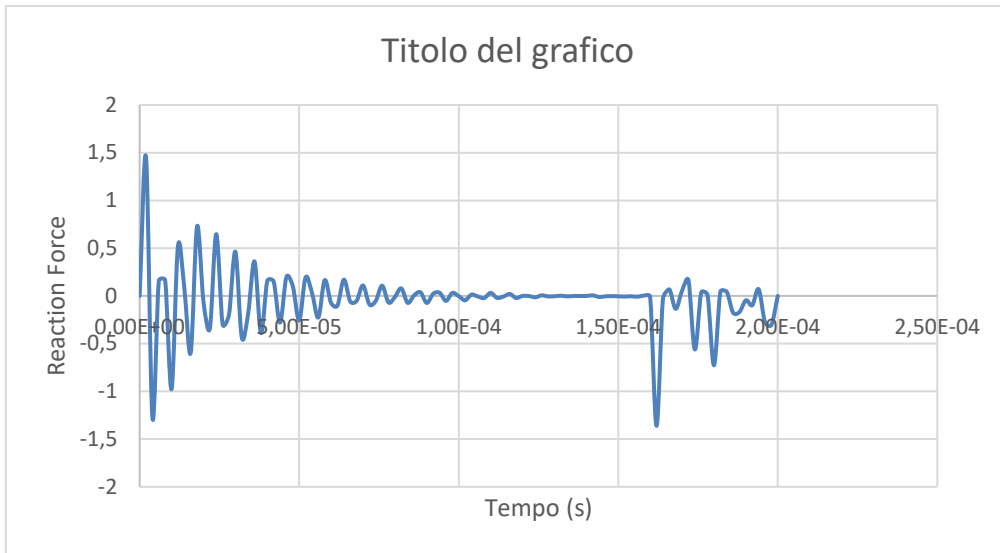


Figura 2.21. *Andamento della forza vincolare rispetto al tempo senza filtro Static Damping*

Capitolo 3

Risultati e Discussione

3.1 Risultati delle simulazioni condotte con Ansys variando la geometria

In figura 3.1 sono riportati tutti gli andamenti profondità d'inserzione- tempo della *probe* ago delle 12 simulazioni svolte per valutare le DOE. Dall'analisi si nota che vi è differenza nella profondità di inserzione, a parità di carico applicato, e che questa differenza si articola su una profondità di 50 μm . La differenza non è molta, ma aiuta a comprendere come alcune configurazioni geometriche di ago siano più performanti rispetto ad altre.

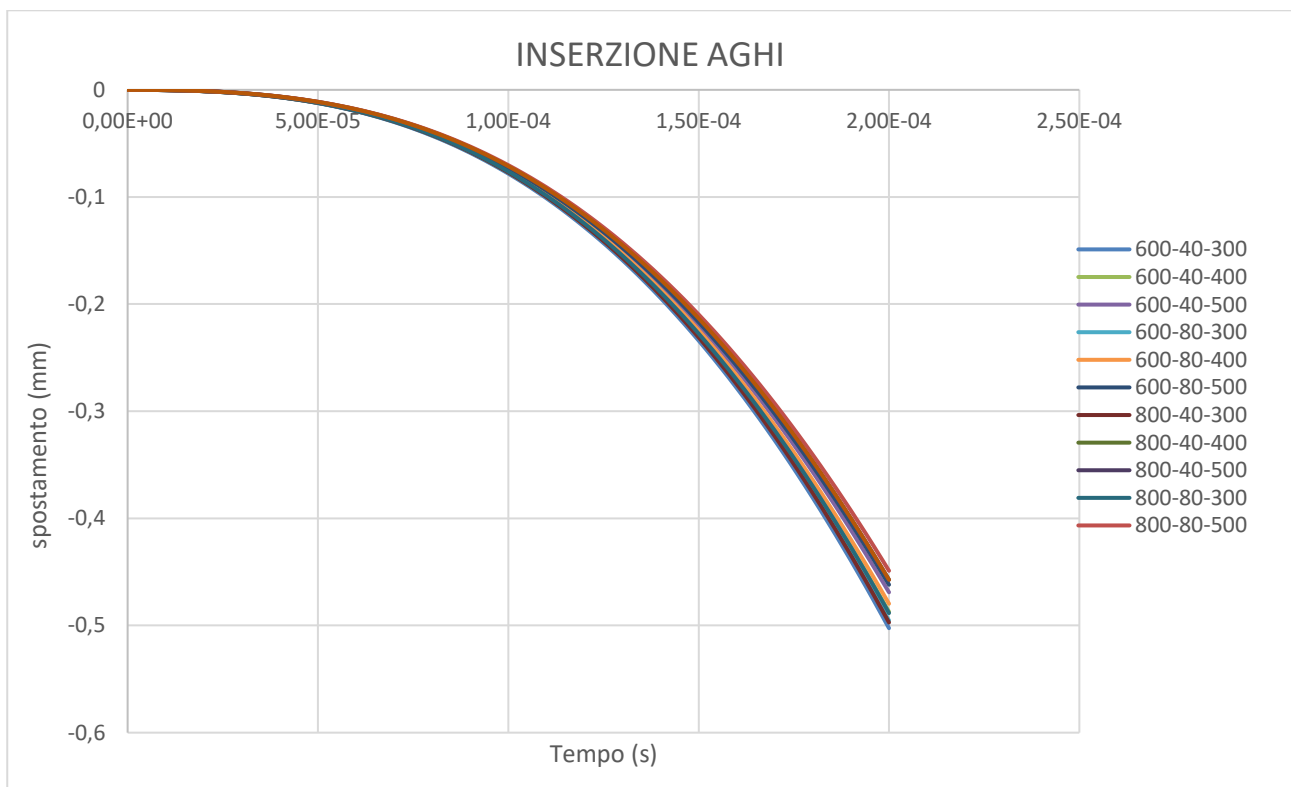


Figura 3.1. Curve spostamento tempo della prova di inserzione aghi a Forza costante sul patch di 10 N

Si considera l'ultima misura di inserzione dell'ago registrata per 0,0002 s e si confrontano tra loro i parametri di diametro di punta, diametro di base e altezza dopo averne fissato una per volta.

Dall'elaborazione dati è apparso che il parametro che determina una differenza importante

nell'inserzione è il diametro di base D_b . Si nota come per valori via via più piccoli di diametro D_b l'inserzione risulti crescente. Altezza dell'ago e diametro di punta anch'essi contribuiscono all'inserzione dell'ago in maniera positiva o negativa a seconda del loro valore, non in modo così determinante come il diametro di base. Anzi dalla figura 3.2 appare come l'altezza dell'ago non sia influente, a parità di altre caratteristiche.

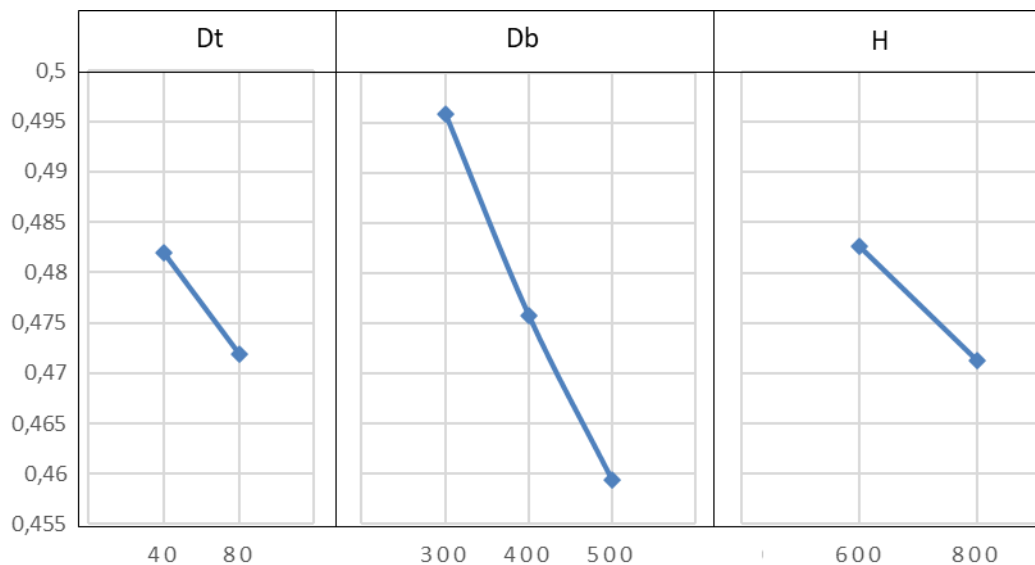


Figura 3.2. *Influenza dei parametri nella capacità di inserzione.*

Si è visto che le migliori inserzioni si ottengono per valori bassi di altezza, diametro di base e diametro di punta. Ora ci si interroga se esista un parametro, che non si è ancora valutato come una relazione tra due delle variabili valutate finora, che viene etichettato come il responsabile della capacità d'inserzione dell'ago. Questa variabile chiave risiede nell'angolo dell'apotema del tronco di cono. Alcuni ricercatori come X. Q. Kong et al. (2011) e S. P. Davis et al. (2003) riportato nei loro trattati scientifici analisi di inserzione facendo riferimento, tra gli altri valori, anche all'angolo di parete che hanno riferito come l'angolo esterno al cono indicato in figura 3.3 a). In questa trattazione l'angolo α sarà invece quello interno come indicato in figura 3.3 b) il cui valore è dato dalla formula (4). È bene distinguere queste figure per quando si faranno i confronti con la letteratura poiché l'andamento risulta opposto.

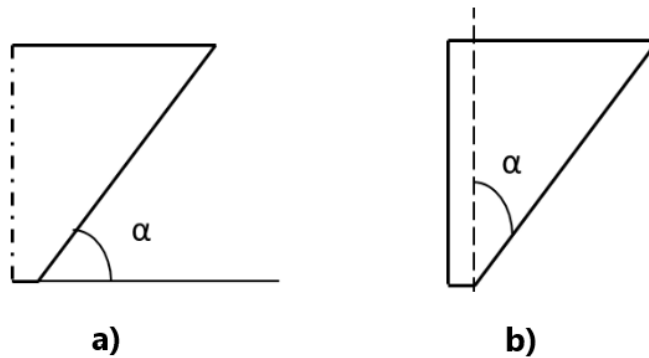


Figura 3.3. a) angolo alpha considerata solitamente in letteratura. b) angolo alpha a cui ci si riferisce in questa tesi.

$$\alpha = \arctan \frac{Db-Dt}{H} \quad (4)$$

Tabella 3.1. Valori di alpha ottenuti nelle diverse simulazioni.

Simulazione e N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H	600	600	600	600	600	600	800	800	800	800	800	800
Dt	40	40	40	80	80	80	40	40	40	80	80	80
Db	300	400	500	300	400	500	300	400	500	300	400	500
alpha	12	17	21	10	15	19	9	13	16	8	11	15

Nella tabella 3.1 si osservano i valori di alpha ottenuti nelle diverse configurazioni usate nelle simulazioni e si nota che il range di valori di alpha tende a ripetersi, seppur con valori leggermente diversi, per i due valori di altezza usati. Se si riporta in un diagramma l'andamento dell'angolo alpha distinguendo le due altezze e si valuta la sua inserzione (figura 25) si nota un andamento decrescente ma, rispetto all'andamento lineare riportato nell'articolo di X. Q. Kong et al. (2011), in questo caso è sinusoidale.

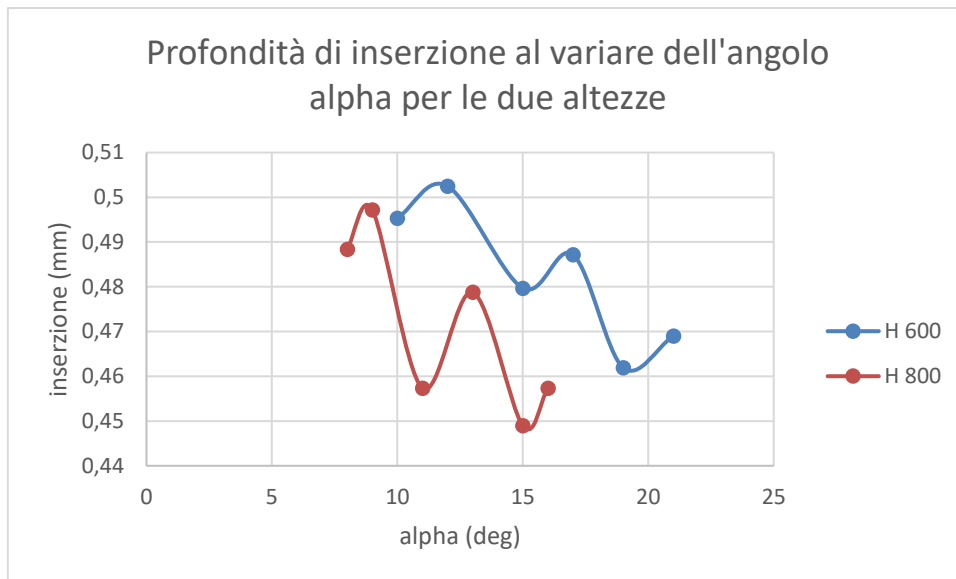


Figura 3.4. Andamenti inserzione-tempo per aghi di altezza diversa.

Nel loro trattato scientifico assumevano l'angolo come unica variabile, mentre nel diagramma in figura 3.4, oltre all'angolo vi è il diametro di punta che varia. Se si riporta in un altro diagramma i valori di inserzione di alpha separando i valori con diametro di punta differenti, l'andamento risulterà lineare decrescente come in figura 3.5.

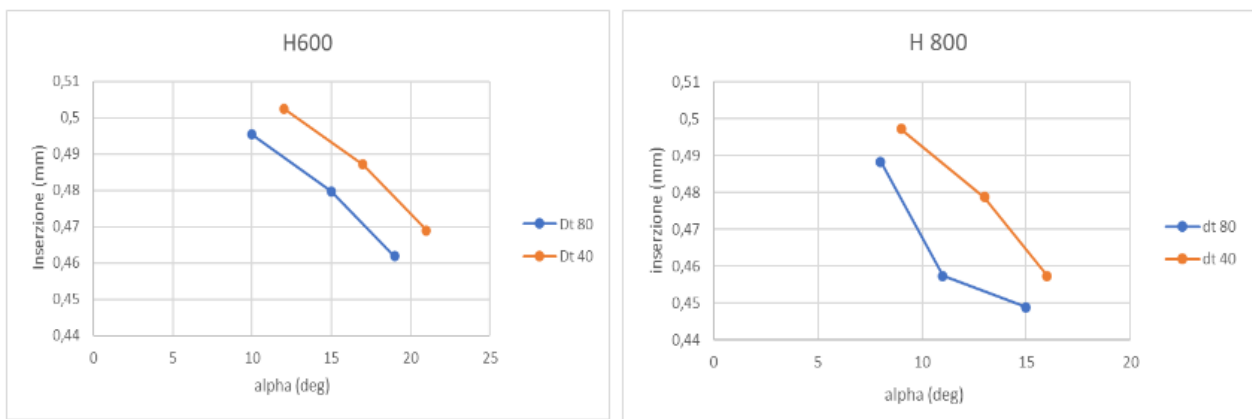


Figura 3.5. Grafici inserzione-angolo alpha al variare dell'altezza e del diametro di punta.

Si nota infatti che la profondità di inserzione risulta lineare decrescente. A parità di altezza la profondità d'inserzione risulta maggiore per aghi con diametro di punta inferiore, nonostante

presenti degli angoli alpha maggiori. Questo vale sia per aghi con altezza di 600 e 800 μm . Per $H=600 \mu\text{m}$ le due curve risultano parallele, come se le due curve fossero l'una shiftata rispetto all'altra. Per altezza 800 non si apprezza lo stesso risultato.

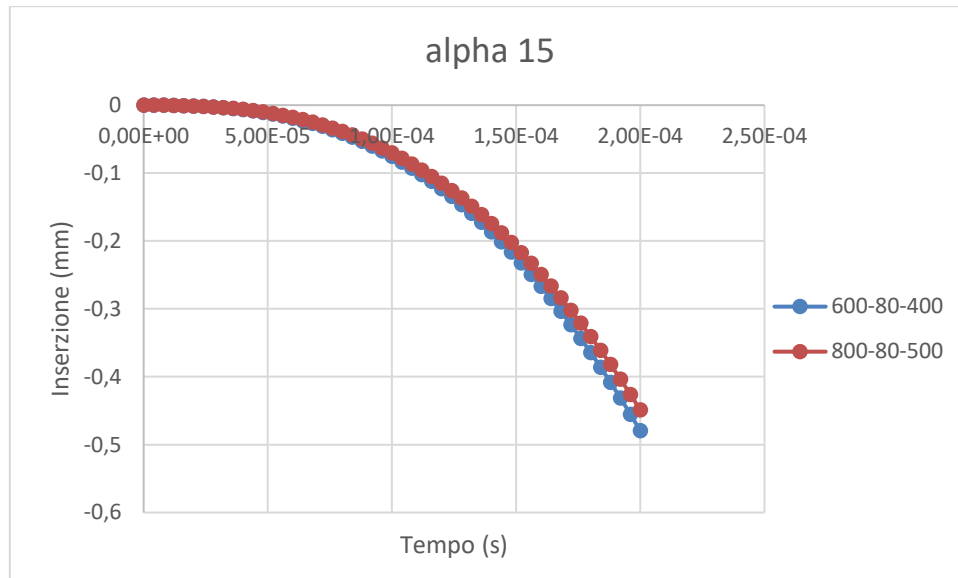


Figura 3.6. Grafico inserzione-tempo per aghi con la stesso angolo e diametro di punta, ma altezza e diametro di base diversi.

In figura 3.6. si riporta la curva inserzione-tempo per due configurazioni aventi stesso angolo alpha, stesso diametro di punta, ma diversa altezza e diametro di base. La geometria con diametro di base minore si inserisce più profondamente nel PDMS nonostante abbia altezza inferiore. Si ipotizza che questo risultato sia dovuto al diametro di base.

Le simulazioni hanno permesso di identificare una variabile determinante per lo studio della geometria in termini di ottimizzazione dell'inserzione. Si è visto come si ottenga una maggiore inserzione per valori bassi di alpha, indipendentemente dall'altezza dell'ago e dal diametro di punta. Quindi si deduce che indipendentemente dai valori scelti della geometria, la variabile responsabile dell'inserzione è il rapporto diametro di base-altezza. Più piccolo risulterà questo valore e maggiore sarà la sua capacità di inserzione. Se si studia una geometria di un ago a tronco di cono, per ottenere un'ottima inserzione si deve valutare il diametro di punta e renderlo il più piccolo possibile poiché a parità di altezza e di angolo, l'ago che ha maggiori capacità di inserzione è quello che presenta valori bassi. I dati riscontrati sono in linea con i dati riportati in letteratura.

3.2 risultati delle prove sperimentali

Le prove di inserzione sono state eseguite con array di 16 aghi, disposti su una matrice 4x4 mm e distanti tra loro 1 mm. Gli aghi con α 25°, 20° e 15° hanno un diametro base di 400 μ m, mentre α 11° ha un diametro di 300 μ m.

Una prima valutazione è stata fatta su α 25, α 20 e α 15 che presentano lo stesso diametro base, mentre variano per angolo α e quindi altezza. I test per questa tipologia di aghi sono stati fatti solo su PDMS 5:1 poiché successivamente l'ago con α 15° si è rotto come spiegato nel paragrafo § 2.3.2.

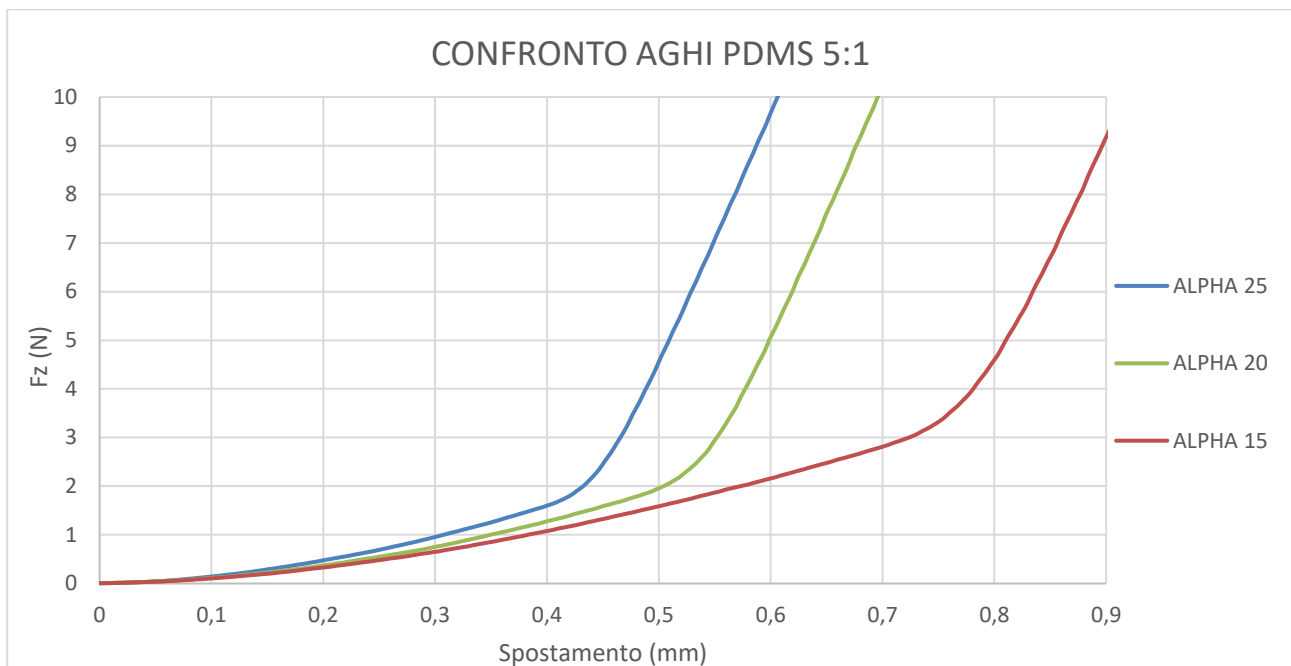


Figura 3.7. Curva forza-spostamento dei patch di micro-ago.

Dalle prove di inserzione si notano due tratti a pendenza diversa: uno che presenta un'inclinazione trovata nelle prove di compressione e uno di un'inclinazione molto inferiore che si reputa responsabile dell'inserzione. Il primo tratto mostra un andamento quadratico. Gurney and Hunt (1967) formularono un modello per calcolare l'energia per inserire un ago nella pelle con un modello che descriveva un andamento lineare tra forza e area della sezione trasversale dell'ago, successivamente P Davis et al. (2004) usarono quel modello per descrivere l'inserzione totale di un micro ago nella pelle concordando che la relazione forza e area di inserzione risultasse lineare. Essendo riportato l'andamento forza- spostamento la relazione tra le due variabili risulta quadratica come in figura 28. In questo caso, non vi è presente un unico ago, ma 16 aghi che bucano la pelle

contemporaneamente. Se si osserva l'andamento di inserzione dell'array variando materiale, numero di aghi e tipo di angolo alpha si nota che l'andamento rimane quadratico.

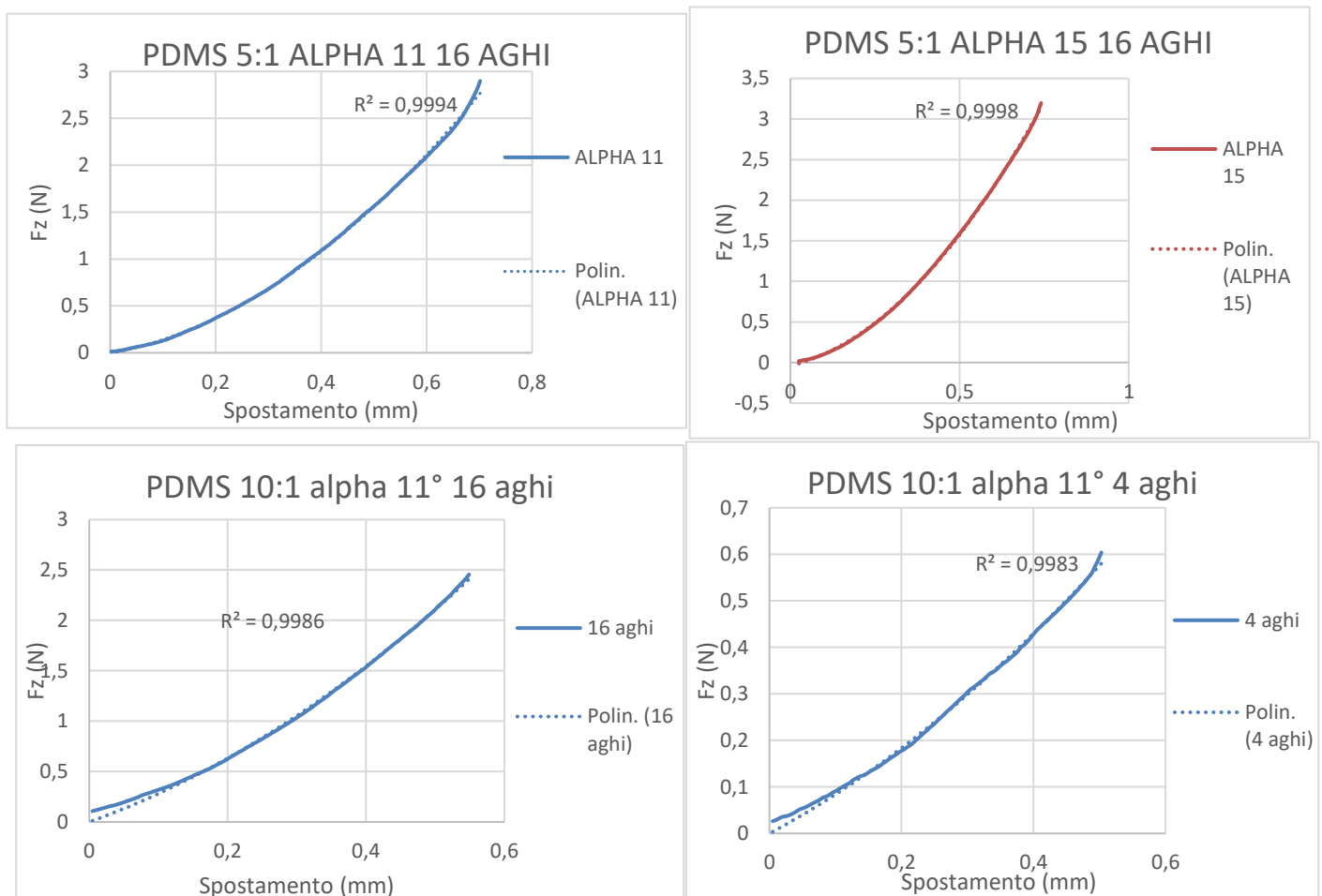


Figura 3.8. tratto pendenza di inserzione in linea continua con intercetta polinomiale di secondo grado tratteggiata.

Questo accade sia variando il numero di aghi che il tipo di aghi e il valore. Da ciò si può dedurre che l'andamento di quel tratto dipende dal contatto tra il materiale su cui viene inserito l'ago e l'area della sezione trasversale e che la numerosità come la geometria non incidono sul modo di contatto.

Per stimare il tratto di inserzione degli aghi, si è fatta una considerazione grafica. Si sono riportati gli andamenti forza e spostamento e si è analizzato l'andamento della curva. Nel tratto relativo allo spostamento libero degli aghi si nota come la cella di carico non dia un segnale nullo, ma oscilli di qualche millesimo di Newton. Ciò tuttavia non dimostra compromettere la prova poiché a partire da un certo valore, compreso tra i 0,005 e 0,01N la curva inizia a salire come una pendenza significativa che segna l'inizio dell'inserzione degli aghi nel PDMS (figura 3.9.). A causa

dell'instabilità della cella di carico non si dà un valore certo alla prima forza di inserzione, ma si conosce l'ordine di grandezza e ciò è in linea con quanto dichiarato in letteratura (O'Mahony C. et al. 2014).

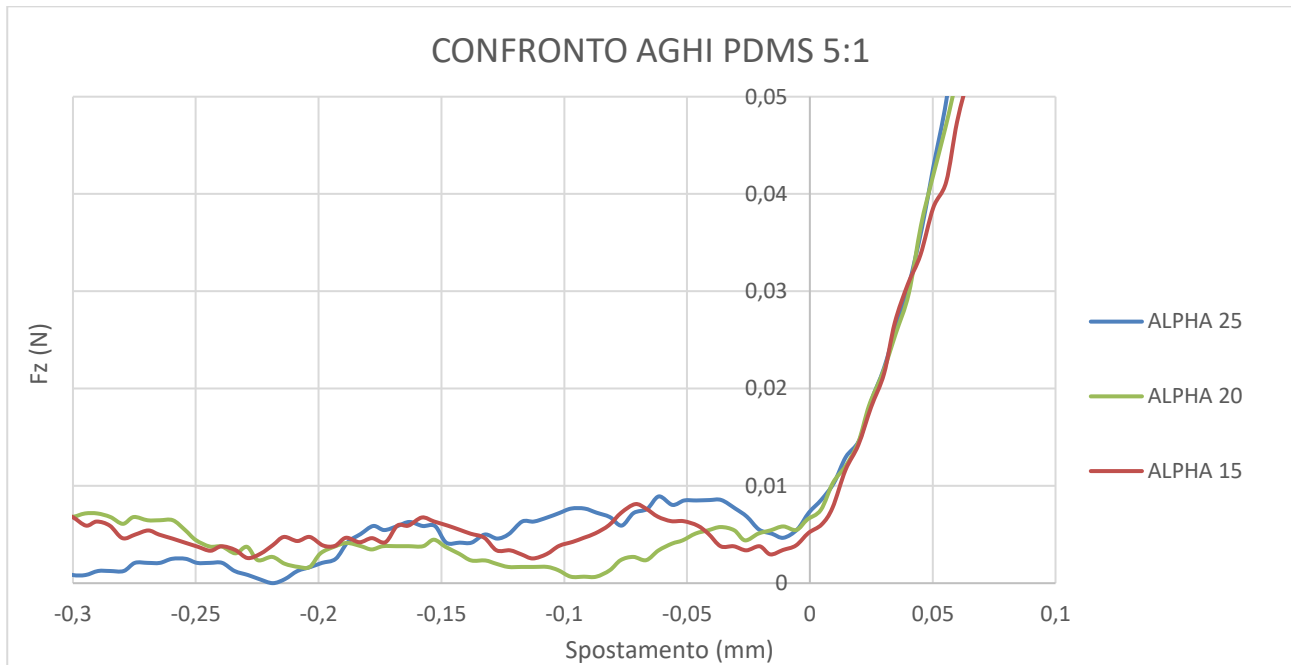


Figura 3.9. Prima forza d'inserzione per aghi alpha 25, 20, 15. Prove eseguite nel PDMS 5:1.

Il valore dell'ultima forza di inserzione non risulta ben definito. Il passaggio tra le due curve non risulta essere definito da un punto angoloso, ma si nota esserci un passaggio graduale. Ciò è dovuto all'ago che sta ancora entrando nel PDMS, ma il materiale attorno agli aghi, trovandosi ad una altezza superiore, entra in contatto prima con il vetrino e inizia ad esercitare una compressione. A causa della natura altamente idrofobica del PDMS non è stato possibile valutare la sua capacità di inserzione con un fluido. Provando a schiacciare manualmente il PDMS sugli aghi si è notato che non si inserisce fino in fondo, quindi il basamento dell'ago non tocca il dischetto del materiale (immagine non disponibile).

Osservando le forze di ultima inserzione nel PDMS, si può fare una stima della forza necessaria per inserire, teoricamente, il Patch di aghi. Per alpha 25 si ha una forza di massima inserzione pari a 1,7 N, per alpha 20, F_z è pari a 2 N, mentre per alpha 15, la forza di completo inserimento si stima attorno a 3 N (figura 28). Si nota che al diminuire dell'angolo e quindi all'aumentare dell'altezza, la forza di inserzione aumenta.

Si nota, sempre in figura 28, che il tratto di inserzione degli aghi presenta una pendenza che diminuisce al diminuire dell'angolo, ciò significa che se il rapporto forza/spostamento diminuisce, la resistenza all'inserzione dell'ago diminuisce. Detto in altre parole, un array di aghi con alpha piccolo sarà più facile da inserire rispetto ad una matrice di aghi con alpha maggiore.

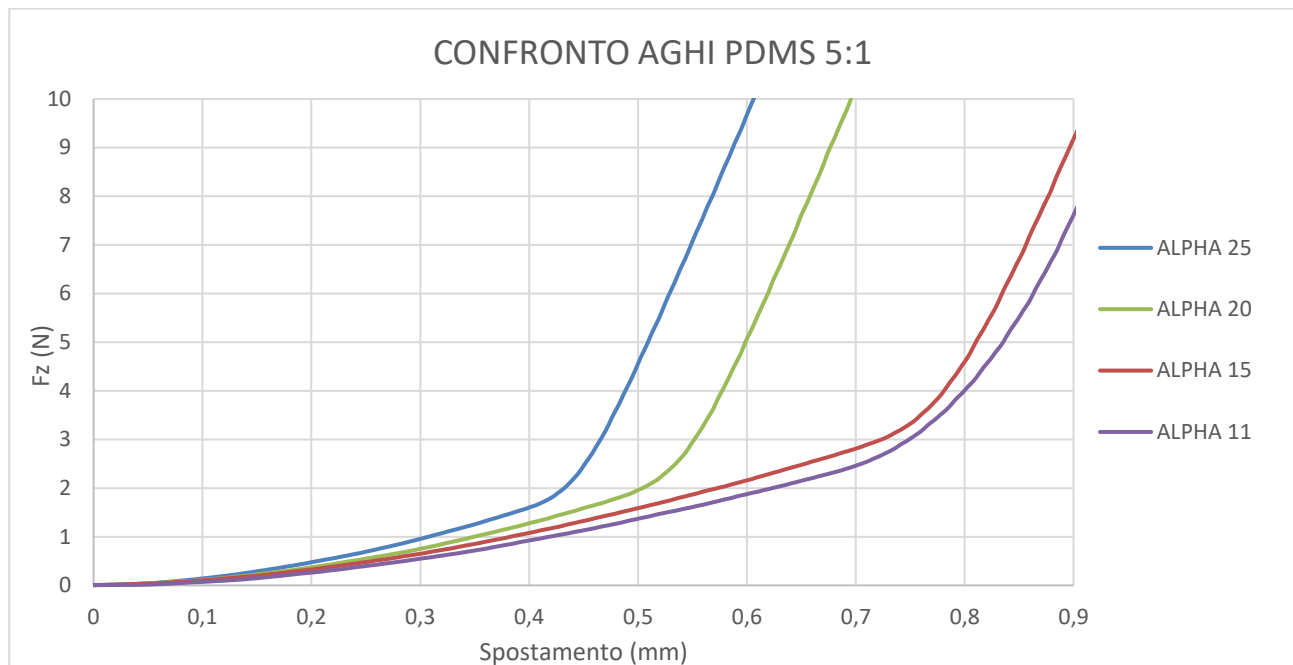


Figura 3.10. Andamento forza-spostamento di tutti e 4 gli aghi.

In figura 31 è riportato l'andamento dell'ago alpha 11, assieme a quello degli altri aghi. Questa matrice di aghi presenta lo stesso numero di aghi, un angolo inferiore agli altri testati, ma anche un diametro di base inferiore e pari a $300\mu\text{m}$. Si nota come la pendenza d'inserzione sia inferiore rispetto alle altre tipologie di ago e questo è in accordo con la relazione angolo- resistenza all'inserzione trovata finora. La cosa interessante da notare è che la forza complessiva risulti inferiore agli altri valori di aghi nonostante presenti una altezza maggiore. Dalle simulazioni, in figura 26 si nota come a parità di angolo, diametro di punta, l'ago con altezza inferiore entrasse maggiormente nella PDMS e ciò era ipotizzato responsabile il diametro di base. La parte sperimentale ora conferma questa teoria.

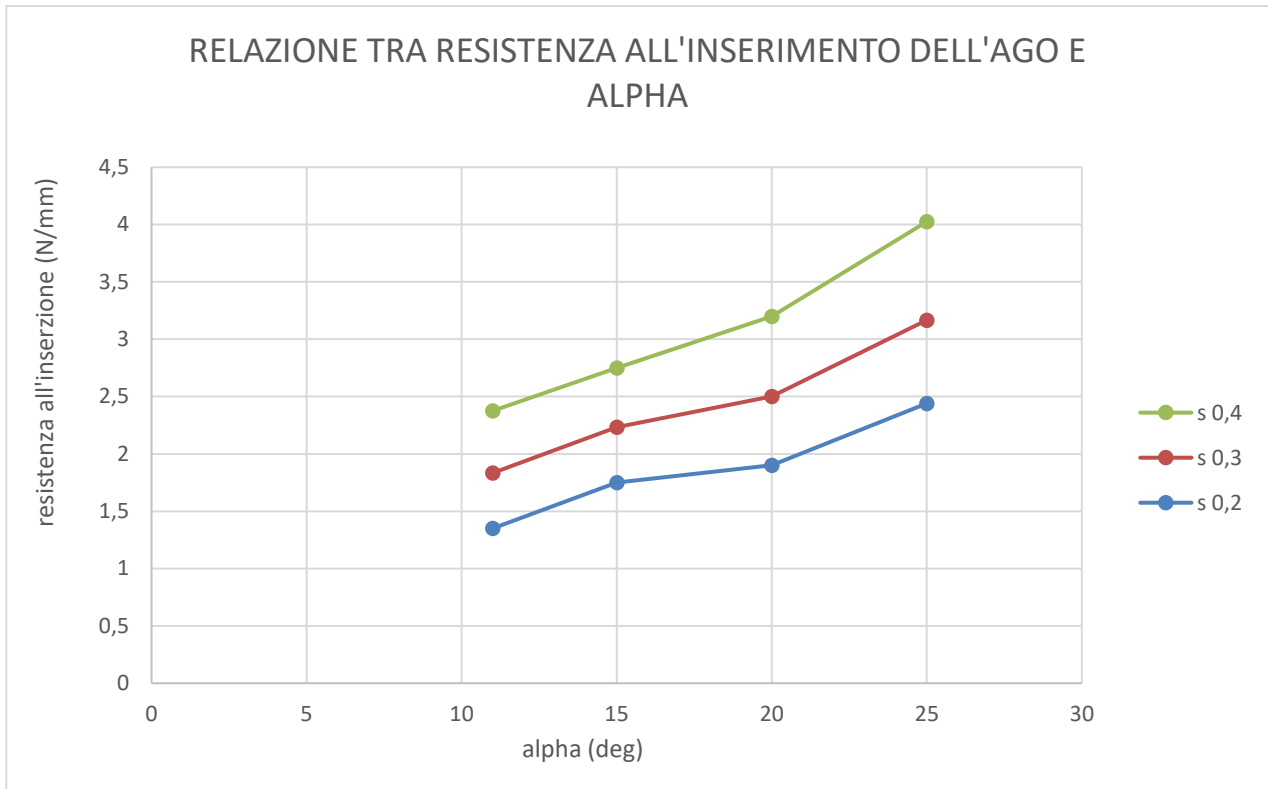


Figura 3.11. Curve resistenza all'inserimento dell'ago per determinati valori di spostamento a partire dal piano di PDMS. L'abbreviazione s sta ad indicare lo spostamento.

Se per determinati livelli di inserzione, come riportato in figura 32 per cui si tiene conto del rapporto forza/spostamento al variare dell'angolo alpha si nota che la resistenza del materiale al passaggio dell'ago sarà maggiore per angoli maggiori, indipendentemente dal raggio base e dall'altezza dell'ago in questione.

Le relazioni riscontrate fino ad ora sono riscontrabili anche nelle prove ottenute per PDMS diversi.

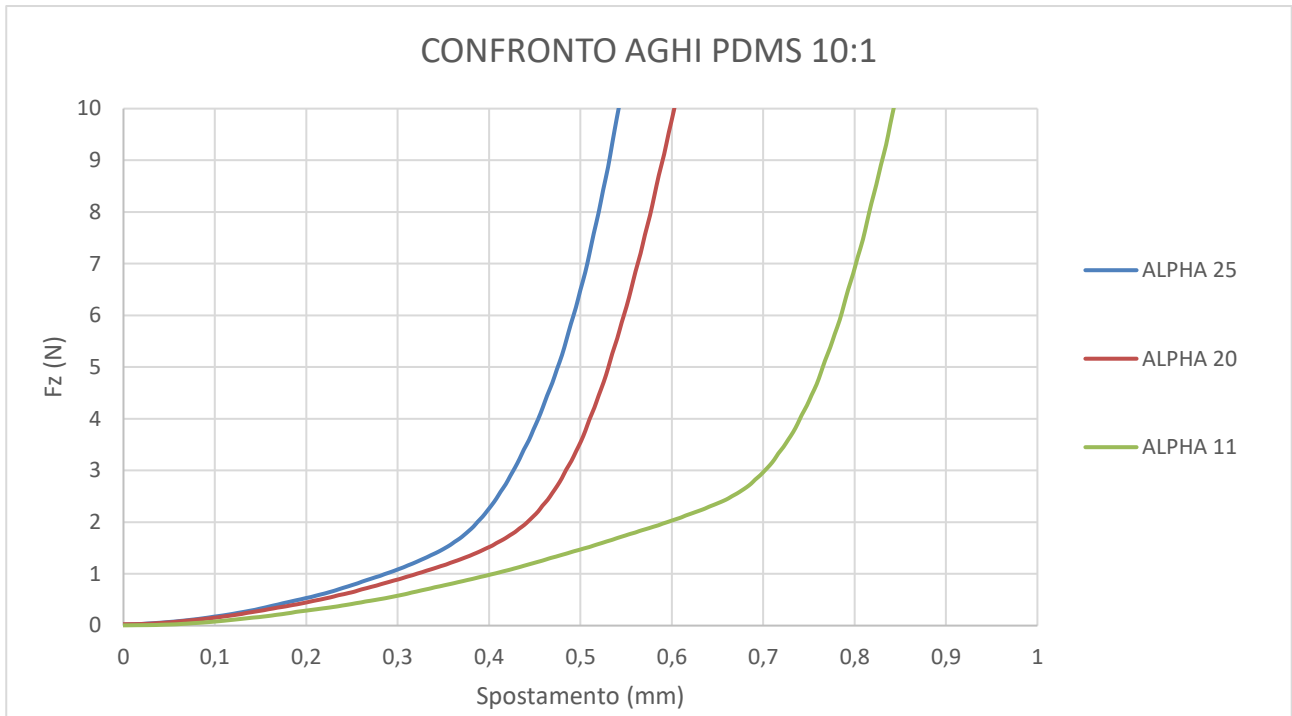


Figura 3.12. curva forza- spostamento aghi alpha 25, 20 e 11 in PDMS 10:1.

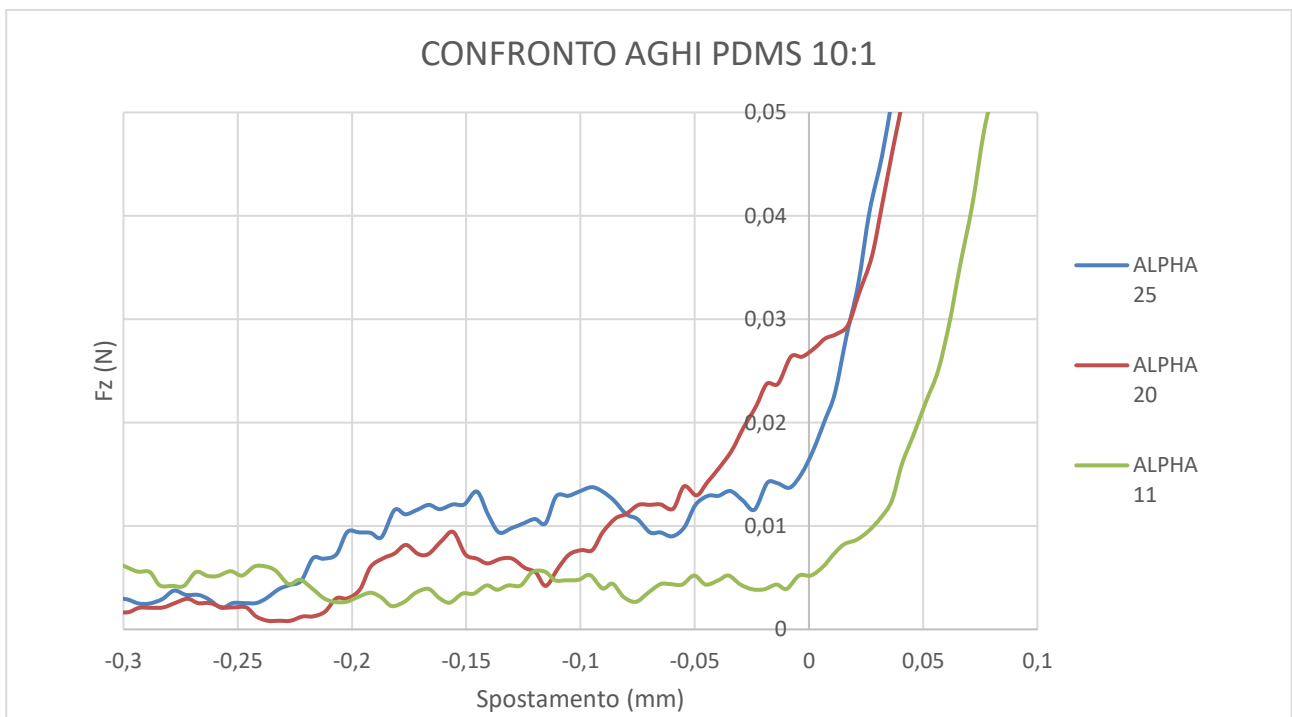


Figura 3.13. Grafico forza-spostamento di prima inserzione.

In figura 33e 34 sono riportati gli andamenti delle forze nel PDMS 10: 1 per gli angoli 25, 20 e 11. La forza di prima inserzione non è un punto preciso a causa dell'instabilità della cella di carico, ma il suo valore si aggira attorno a quale centesimo di Newton. Le forze di ultima inserzione risultano essere più basse dei valori ottenuti con PDMS 5:1.

In figura 34 e 35 sono riportati gli andamenti forza-spostamento per aghi 25, 20,11 su PDMS 15:1. La prima forza di inserzione è dell'ordine dei decimi di Newton, ed è in linea con quanto visto per finora. Forze di completa inserzione sono più basse rispetto agli altri due tipi di polimero diverso. Si osserva, inoltre, come il tratto di prima pendenza nel PDMS 15:1, sia molto più esteso e riporti forze di inserzione più basse rispetto al PDMS 5:1. Questo è dovuto al comportamento del materiale, che come visto nel paragrafo 1.3 per alti valori di rapporto polimero-indurente il materiale presenta un comportamento più elastico.

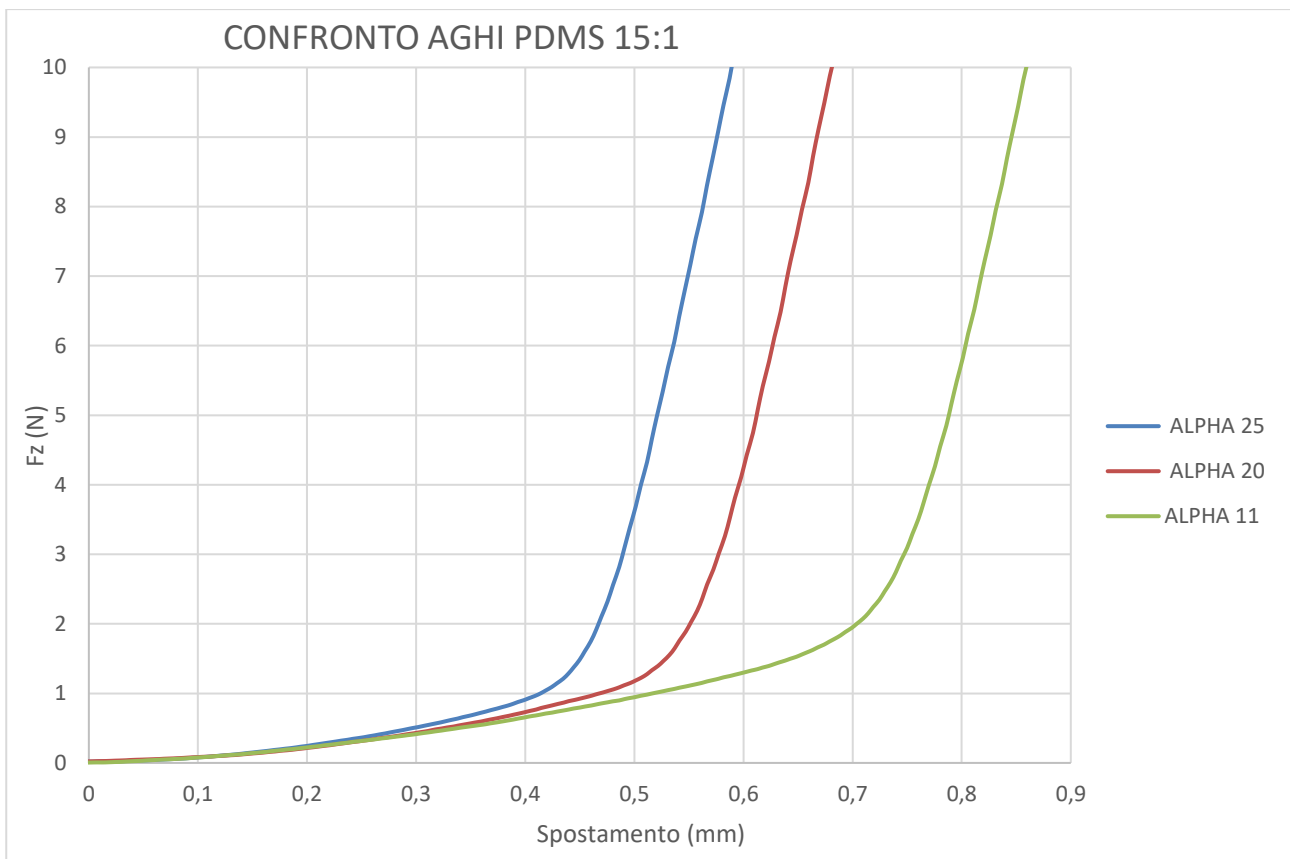


Figura 3.14. Grafico forza-spostamento di aghi alpha 25, 20, 11 nel PDMS 15:1.

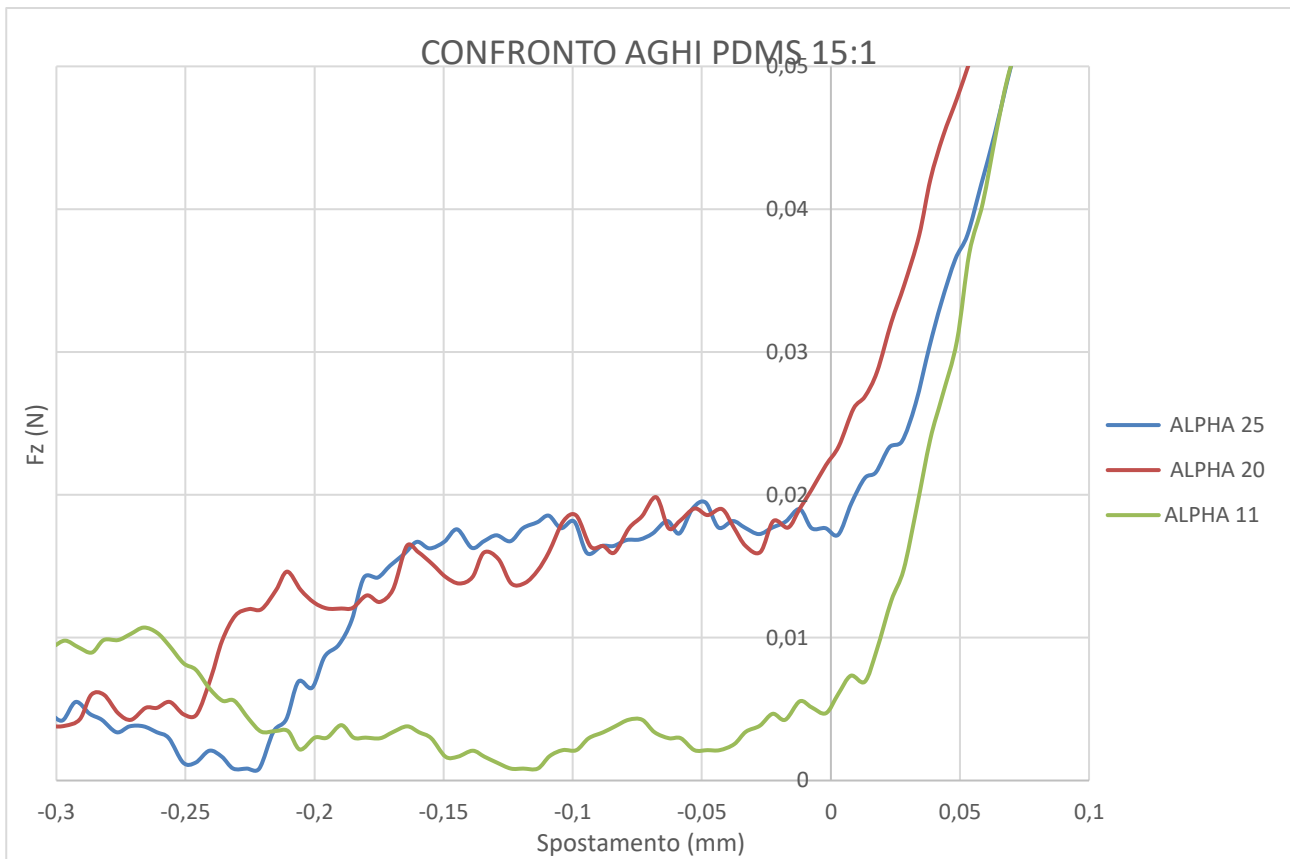


Figura 3.15. grafico forza-spostamento delle prima forze di inserzione al variare nell'angolo nel PDMS 15:1

La rottura di parte degli aghi del provino con alpha 15 ha permesso di analizzare come varia la forza d'inserzione se si diminuisce il numero di aghi. In figura 36 notiamo gli andamenti per 16, 8 e 4 aghi

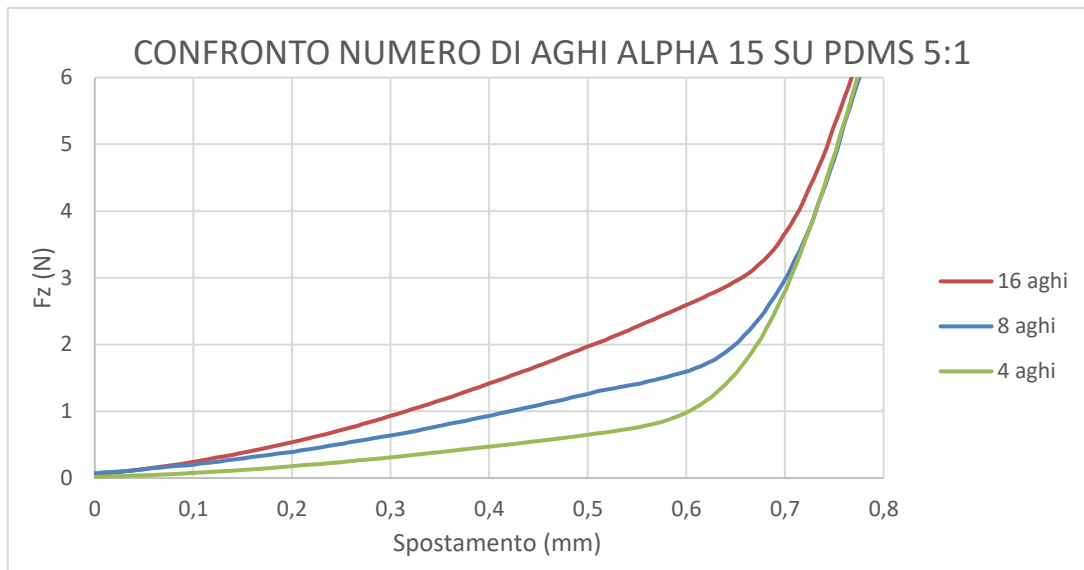


Figura 3.16. Grafico forza-spostamento per array di aghi alpha 15 al variare del numero di aghi.

Sempre in figura 36 si nota come al diminuire del numero di aghi la curva forza-spostamento subisca uno spostamento verso il basso e verso sinistra. Si osserva come varia la forza al variare del numero di aghi per un determinato spostamento. In tabella 3.5, si osservano che se si dimezzano gli aghi, la forza non viene ridotta della metà, ma risulta un 65% circa della forza con 16 aghi. Analogo discorso lo si fa per gli aghi ridotti ad un quarto della configurazione iniziale. Qui la forza risulta 33% di quella con 16 aghi. Si deduce la non proporzionalità diretta tra numero di aghi e forza di inserimento.

Tabella 3.3. Forze registrate per gli aghi a determinate profondità di inserzione variando il numero di aghi per alpha 15.

	PDMS 5:1		
	16 AGHI	8 AGHI	4 AGHI
s (mm)	Fz (N)	Fz (N)	Fz (N)
0,3	0,94	0,63	0,31
		67%	33%
0,4	1,43	0,94	0,47
		66%	33%
0,5	1,97	1,26	0,65
		64%	33%

Stesso risultatosi ottiene se si considerano le curva forze-spostamento di alpha 11 per 16 e 4 aghi (figura 3.17). Dato uno stesso valore di inserzione nella pelle in termini di mm, la forza di

inserzione per array con 4 aghi risulta 33% inferiore rispetto alla configurazione con 16 aghi, come riportato in tabella 3.6.

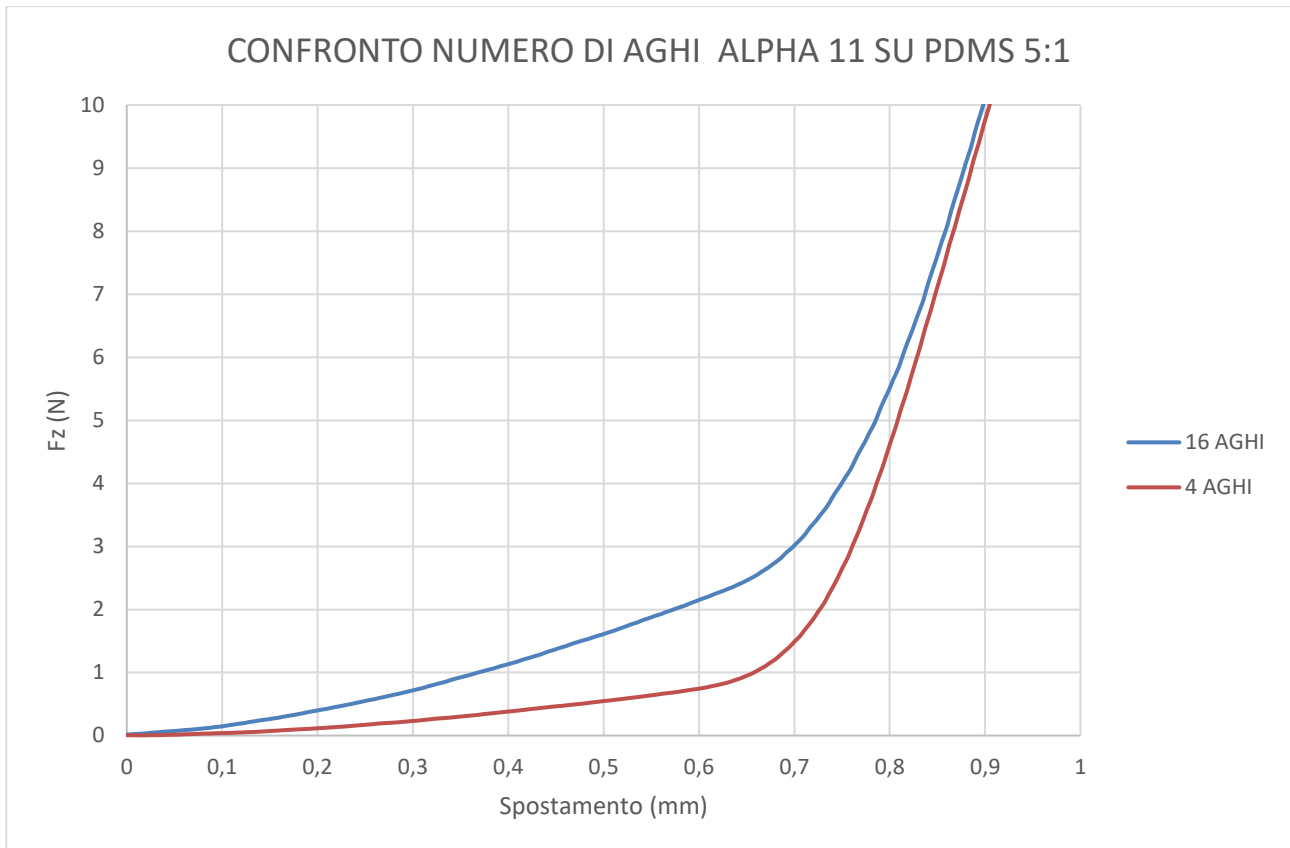


Figura 3.17. Grafico forza-spostamento per array alpha 11 al variare del numero di aghi.

Tabella 3.4. Forze registrate a diverse profondità di inserzione per alpha 11 al variare del numero di aghi.

	PDMS 5:1	
	16 AGHI	4 AGHI
s (mm)	Fz (N)	Fz (N)
0,3	0,99	0,33
		33%
0,4	1,46	0,49
		34%
0,5	1,95	0,67
		34%

Dai test si è visto come cambia la forza al variare dell'angolo alpha per array con 16 aghi. I test sperimentali hanno mostrato che per aghi con stesso diametro di base e numerosità, la forza di completa inserzione risulta più alta per aghi con angolo alpha bassi in quanto la loro altezza

aumenta ed è necessario aumentare il carico per inserirli completamente. Se si osserva invece la resistenza all'inserzione, che nei diagrammi forza-spostamento è l'inclinazione del primo tratto distinguibile, essa sarà più bassa per angoli piccoli.

Un'altra interessante osservazione è stata fatta sulle forze al variare del numero di aghi. Si è visto come dimezzando o diminuendo ad un quarto il numero di aghi nella configurazione iniziale, la forza di inserzione risultasse rispettivamente 66% e 33% della forza di completa inserzione iniziale. Inoltre la lunghezza di estensione del primo tratto, si è ridotta al diminuire degli aghi, e questo suggerisce come la lunghezza del tratto di inserzione non finisca con l'inserzione completa degli aghi, ma che vi sono altri fattori che entrano in gioco che riguardino l'interazione matrice di aghi e materiale su cui vanno inseriti.

3.3. Confronto simulazioni delle geometrie scelte come prototipo con parte sperimentale

I diagrammi forza-spostamento non sono stati facili da ottenere con Ansys a causa del comportamento iper-elastico del materiale PDMS. La funzione che risulta è un'onda armonica di diverse frequenze e per niente in linea con i risultati ottenuti sperimentalmente. Il manuale del programma suggerisce di usare la funzione Static Dumping, che smorza le frequenze maggiori e permette di ottenere un andamento omotetico alle curve sperimentali. Questa funzione in pratica aggiunge un filtro che mi plotta le frequenze di interesse.

In figura 3.18 è riportato il confronto delle simulazioni. L'andamento non è facilmente distinguibile e separabile nei comportamenti a causa dei diversi tipi di oscillazione e di smorzamento imposti per inquadrare l'andamento desiderato. Si nota comunque che il range di intersezione rimane nell'ordine delle decine di Newton per dei valori compresi tra 0,1 e 0,2 N valori rispettivamente raggiunti dall'ago con alpha 25 e dall'ago alpha 11. I valori delle forze delle simulazioni risultano essere 1/16 dei valori delle forze ottenute

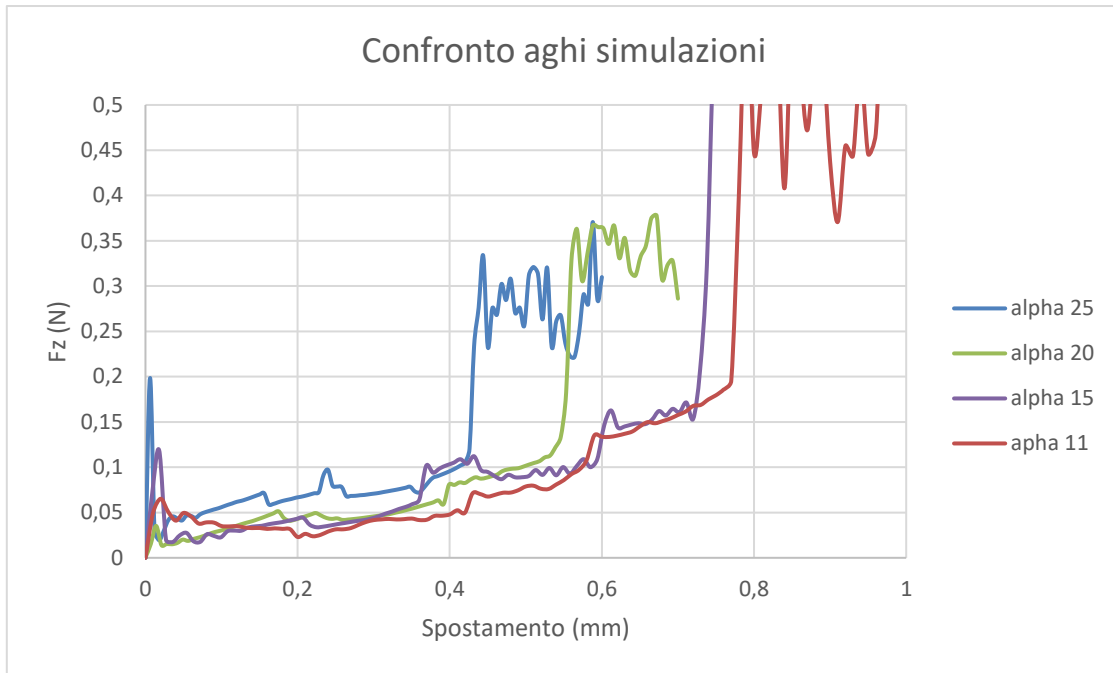


Figura 3.18- Confronto simulazioni per le diverse tipologie di ago.

Una maggiore chiarezza si ottiene se si riportano i grafici delle simulazioni i cui valore di forze sono stata maggiorati di 16 volte in quanto l'andamento ottenuto per le simulazioni era stato ottenuto con un solo ago in presa e la si confronta con i dati ottenuti negli esperimenti come in figura 3.19, 3.20, 3.21 e 3.22.

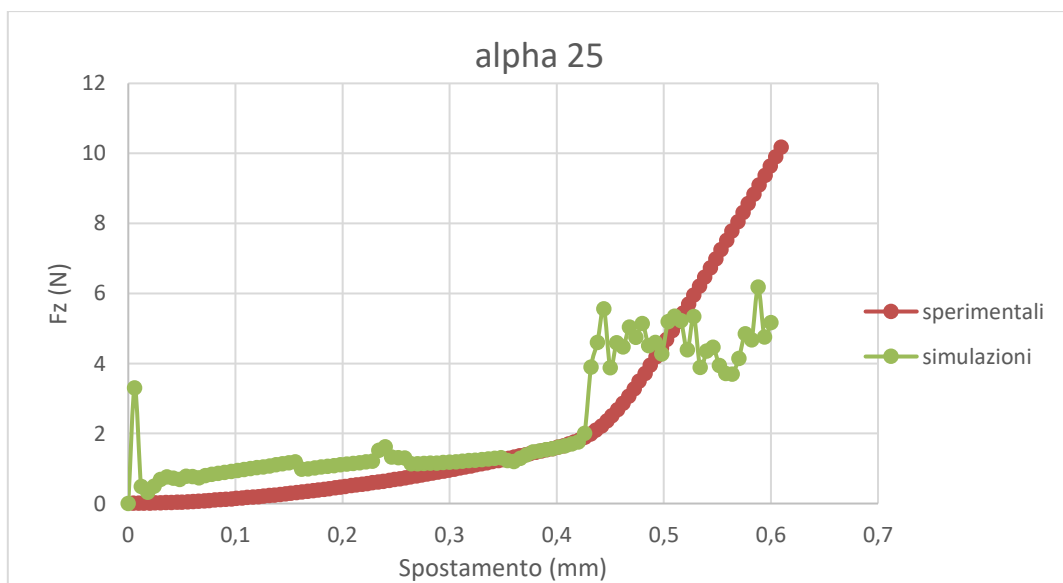


Figura 3.19. Grafico forza-spostamento alpha 25: confronto tra dati sperimentali e simulazione con dati maggiorati di 16 volte

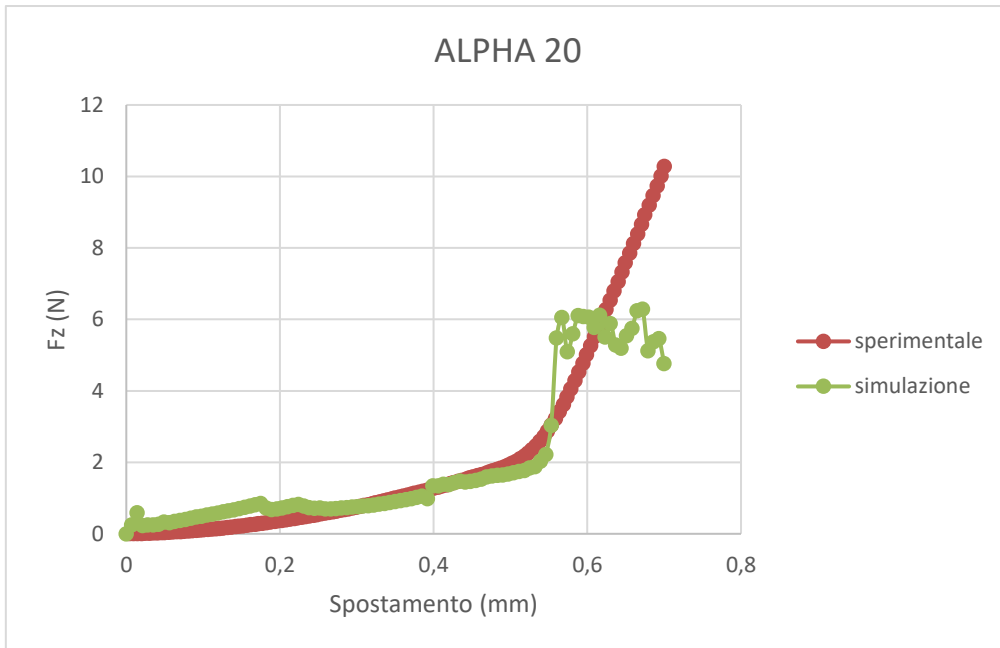


Figura Errore. Per applicare 0 al testo da visualizzare in questo punto, utilizzare la scheda Home..20. Grafico forza-spostamento alpha 25: confronto tra dati sperimentali e simulazione con dati maggiorati di 16 volte.

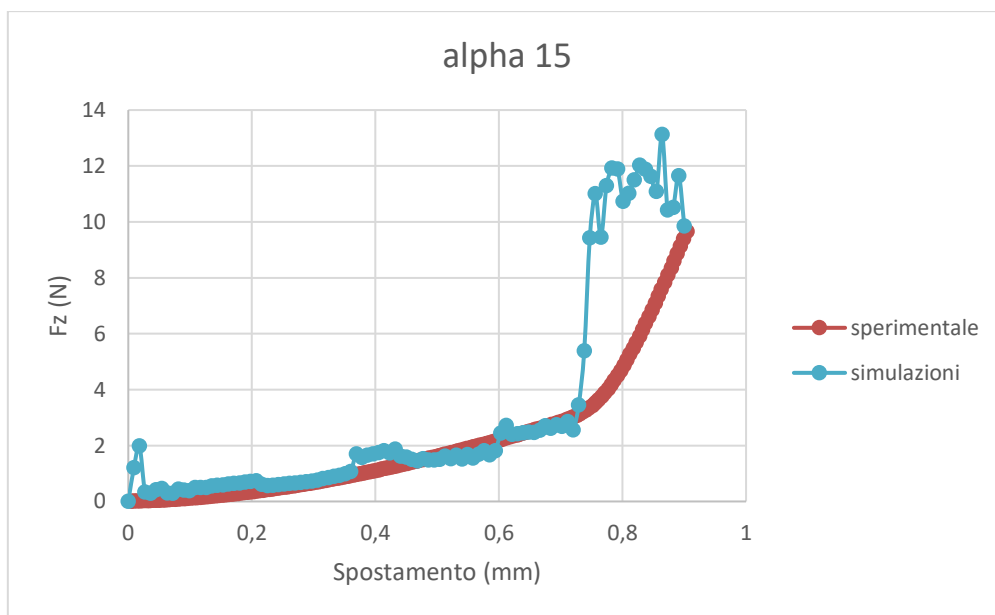


Figura 3.21. Grafico forza-spostamento alpha 15: confronto tra dati sperimentali e simulazione con dati maggiorati di 16 volte.

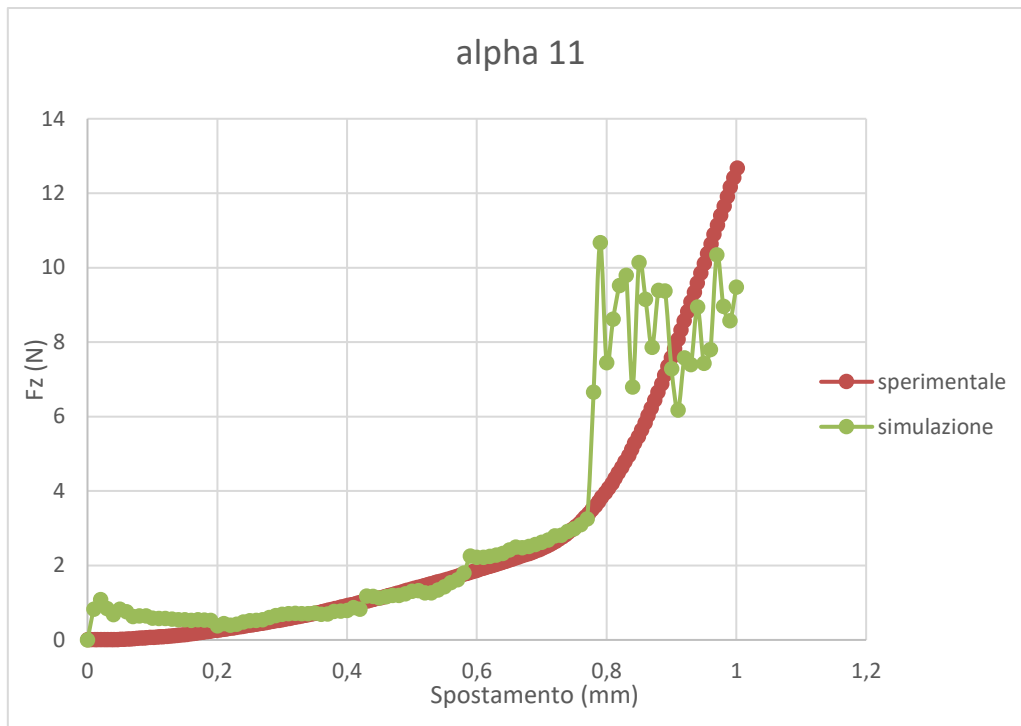


Figura 3.22. Grafico forza-spostamento alpha 11: confronto tra dati sperimentali e simulazione con dati maggiorati di 16 volte.

Gli andamenti delle simulazioni acquisiscono un senso se confrontati con la parte simulativa. Si nota come il punto di ultima inserzione per le simulazioni offra un confronto con il cambio di pendenza della parte sperimentale.

Capitolo 4

Conclusioni

L'obiettivo di questa tesi era quello di valutare numericamente e sperimentalmente la geometria dell'ago al fine di trovare quali variabili geometriche fossero determinanti per l'inserzione e quali meno. Come materiale su cui effettuare le prove si è considerato una gomma siliconica, il PDMS, considerato materiale alternativo alla pelle per proprietà meccaniche. Al fine di ottenere ciò si è considerato un ago di geometria a tronco di cono e si sono variate le dimensioni di altezza, diametro base e diametro di punta. Ne è risultato che tra i tre parametri quello più determinante fosse il diametro base: più piccolo era e maggiori erano le sue profondità di inserzione. L'altezza dell'ago non si è dimostrata determinante per l'inserzione dell'ago, in quanto scegliendo altezze che variano di 200 μm tra le analisi DOE la quota di inserzione è variata di 10 μm . Anche il diametro di base è variato di 10 μm nella quota di inserzione, ma considerando che come valori nelle analisi si sono scelti i valori di 40 e 80 μm la sua influenza risulta più determinante. Dai risultati ottenuti si è valutato un altro parametro, come suggerisce in letteratura, ed è l'inclinazione delle pareti del cono. A parità di altezza e diametro di base gli angoli più piccoli offrivano maggiori profondità di inserzione a testimonianza che angoli più affusolati, a parità di pressione, si inseriscono maggiormente.

Nella parte sperimentale si sono valutate le proprietà di inserzione al variare della geometria valutando non un singolo ago, ma un array di 16 aghi disposti in una matrice 4x4, inoltre si è considerato come geometria un cono i fini dell'industrializzazione. La prova è stata eseguita in controllo di spostamento e si sono analizzate le forze al variare della geometria. Gli aghi presentano tutti lo stesso diametro di base, tranne per la geometria realizzata successivamente alle prove di foratura con laser dove si è riscontrata una geometria con angolo pari a 11° , ma si sono scelte altezze diverse. Dalle prove ne è emerso che:

- Più grande è l'altezza e maggiori saranno le forze di inserzione affinché tutti gli aghi si inseriscano nel materiale studiato.
- Le forze di completa inserzione registrate variano da 1 N per array di aghi di altezza 429 μm , fino a 3 N per aghi di altezza pari a 746 μm .

- La forza di prima inserzione varia tra 0,05 N e 0,1 N e tale intensità dipende dal tipo di ago. Per aghi più affusolati quindi con un angolo del cono basso la forza richiesta risulta minore che per le altre configurazioni.
- Analizzando la pendenza del tratto di inserzione si nota essere minori per aghi affusolati rispetto a quelli più tozzi. Se si lega alla pendenza l'angolo del cono, si nota che essa decresce per valori decrescenti dell'angolo del cono.
- La forza di inserzione dipende oltre che dalla geometria anche dal numero di aghi. Si è visto come dimezzano il numero di aghi è riducendolo ad un quarto la forza di inserzione si riduce rispettivamente a 66% e 33% della forza iniziale. Da ciò appare la non linearità tra numero di aghi e forza necessaria per applicazione dell'array di aghi.

Le prove sperimentali hanno permesso di dimostrare quanto ottenuto con le simulazioni che erano state eseguite per analizzare i parametri rilevanti di una geometria. Inoltre si sono osservati al SEM gli array di aghi dopo le diverse prove di inserzione eseguite sul PDMS e da ciò si è notato che la punta degli aghi non subiva danneggiamenti evidenti, se non un leggero smussamento della punta.

Bibliografia

Gerstel MS, Place VA. (1971). Drug delivery device—US 3964482 A. U.S. Patent 482.

Ryan F. Donnelly, Thakur Raghu Raj Singh & A. David Woolfson (2010) Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety, *Drug Delivery*, 17:4, 187-207, DOI: 10.3109/10717541003667798.

James C Birchall (2006) Microneedle array technology: the time is right but is the science ready?, *Expert Review of Medical Devices*, 3:1, 1-4, DOI: 10.1586/17434440.3.1.1

van der Maaden, K., Sekerdag, E., Jiskoot, W. et al. Impact-Insertion Applicator Improves Reliability of Skin Penetration by Solid Microneedle Arrays. *AAPS J* 16, 681–684 (2014).

S. Chandrasekaran and A. B. Frazier, "Mechanical characterization of surface micromachined microneedle array," 2nd Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No.02EX578), 2002, pp. 94-98, doi: 10.1109/MMB.2002.1002272.

yoti Gupta, Harvinder S. Gill, Samantha N. Andrews, Mark R. Prausnitz, Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects, *Journal of Controlled Release*, Volume 154, Issue 2, 2011, Pages 148-155, ISSN 0168-3659,

O'Mahony, C., 2014. Structural characterization and in-vivo reliability evaluation of silicon microneedles. *Biomedical microdevices*, 16(3), pp.333-343.

Finley, J. and Knabb, J., 1982. Cutaneous silica granuloma. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 69(2), pp.340-343.

Jeong Woo Lee, Mee-Ree Han & Jung-Hwan Park. Polymer microneedles for transdermal drug delivery. Pages 211-223 | Received 20 Jul 2012, Accepted 15 Oct 2012, Published online: 20 Nov 2012

Xie, Yixuan, Ruomei Shao, Yali Lin, Chunnan Wang, Ying Tan, Weidong Xie, and Shuqing Sun. 2021. "Improved Therapeutic Efficiency against Obesity through Transdermal Drug Delivery Using Microneedle Arrays" *Pharmaceutics* 13, no. 6: 827.

Jyoti Gupta, Sohyun S. Park, Brian Bondy, Eric I. Felner, Mark R. Prausnitz, Infusion pressure and pain during microneedle injection into skin of human subjects, *Biomaterials*, Volume 32, Issue 28, 2011. Pages 6823-6831, ISSN 0142-9612.

Saili Dharadhar, Anuradha Majumdar, Sagar Dhoble & Vandana Patravale (2019) Microneedles for transdermal drug delivery: a systematic review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45:2, 188-201, DOI: 10.1080/03639045.2018.1539497

Mark R Prausnitz, Microneedles for transdermal drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 56, Issue 5, 2004, Pages 581-587, ISSN 0169-409X,

C. Naito et al., "Self-dissolving microneedle arrays for transdermal absorption enhancement of human parathyroid hormone (1-34)," *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 4, pp. 1–12, 2018, doi: 10.3390/pharmaceutics10040215

D. Bommannan, Russell O. Potts, Richard H. Guy, Examination of Stratum Corneum Barrier Function In Vivo by Infrared Spectroscopy, *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 95, Issue 4, 1990, Pages 403-408, ISSN 0022-202.

Elka Touitou (2002) Drug delivery across the skin, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2:7, 723-733, DOI: 10.1517/14712598.2.7.723

J. Li et al., "Fabrication of gradient porous microneedle array by modified hot embossing for transdermal drug delivery," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 96, no. November 2018, pp. 576–582, 2019, doi: 10.1016/j.msec.2018.11.074

Rancan, F., Blume-Peytavi, U., & Vogt, A. (2014). Utilization of biodegradable polylactic materials as delivery agents in dermatology. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 7, 23–34.

Dongdong Li, Doudou Hu, Hongxia Xu, Hiram K. Patra, Xiangrui Liu, Zhuxian Zhou, Jianbin Tang, Nigel Slater, Youqing Shen. Progress and perspective of microneedle system for anti-cancer drug delivery, *Biomaterials*, Volume 264, 2021, 120410, ISSN 0142-9612.

O'Mahony, C. Structural characterization and *in-vivo* reliability evaluation of silicon microneedles. *Biomed Microdevices* **16**, 333–343 (2014).

Shubhmita Bhatnagar, Kaushalkumar Dave, Venkata Vamsi Krishna Venuganti, Microneedles in the clinic. *Journal of Controlled Release*, Volume 260, 2017, Pages 164-182, ISSN 0168-3659.

Dąbrowska, A.K., Rotaru, G.-M., Derler, S., Spano, F., Camenzind, M., Annaheim, S., Stämpfli, R., Schmid, M. and Rossi, R.M. (2016), Materials used to simulate physical properties of human skin. *Skin Res Technol*, 22: 3-14.

Jung-Hwan Park, Seong-O Choi, Soonmin Seo, Young Bin Choy, Mark R. Prausnitz. A microneedle roller for transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 76, Issue 2, 2010, Pages 282-289, ISSN 0939-6411.

Park, Jung-Hwan, and Mark R Prausnitz. "Analysis of Mechanical Failure of Polymer Microneedles by Axial Force." *The journal of the Korean Physical Society* vol. 56,4 (2010): 1223-1227. doi:10.3938/jkps.56.1223

R. Marks. *The Stratum Corneum Barrier: The Final Frontier*. Cutest Systems Ltd., Heath, Cardiff CF14 3ND, UK. *J. Nutr.* 134: 2017S–2021S, 2004.

Makvandi, P., Kirkby, M., Hutton, A.R.J. et al. Engineering Microneedle Patches for Improved Penetration: Analysis, Skin Models and Factors Affecting Needle Insertion. *Nano-Micro Lett.* 13, 93 (2021).

Seiji Aoyagia, Hayato Izumia, Mitsuo Fukudab, (2008). Biodegradable polymer needle with various tip angles and consideration on insertion mechanism of mosquito's proboscis, Volume 143, Issue 1, 2 Pages 20-28

Tae Kyung Kim, Jeong Koo Kim, Ok Chan Jeong. Measurement of nonlinear mechanical properties of PDMS elastomer. *Microelectronic Engineering*, Volume 88, Issue 8, 2011, Pages 1982-1985, ISSN 0167-9317.

Shergold, O. A., and Fleck, N. A. (February 18, 2005). "Experimental Investigation Into the Deep Penetration of Soft Solids by Sharp and Blunt Punches, With Application to the Piercing of Skin." *ASME. J Biomech Eng.* October 2005; 127(5): 838–848.

Ebrahiminejad, V., Prewett, P. D., Davies, G. J., Faraji, Z., Microneedle Arrays for Drug Delivery and Diagnostics: Toward an Optimized Design, Reliable Insertion, and Penetration. *Adv. Mater. Interfaces* 2022, 9, 2101856.

Barrak Al-Qallaf, Diganta Bhusan Das, (2008) Optimization of square microneedle arrays for increasing drug permeability in skin, *Chemical Engineering Science*, 63, 2523-2535

Sylvie Noël, Jörg Hermann, Tatiana Itina, Investigation of nanoparticle generation during femtosecond laser ablation of metals, *Applied Surface Science*, Volume 253, Issue 15, 2007, Pages 6310-6315, ISSN 0169-4332.

Trautmann, A., Roth, GL., Nujiqi, B. et al. Towards a versatile point-of-care system combining femtosecond laser generated microfluidic channels and direct laser written microneedle arrays. *Microsyst Nanoeng* 5, 6 (2019).

Wenting Shu, Helen Heimark, Nicky Bertollo, Desmond J. Tobin, Eoin D. O'Cearbhaill, Aisling Ní Annaidh, (2021) Insights into the mechanics of solid conical microneedle array insertion into skin using the finite element method, *Acta Biomaterialia*, Volume 135, 2021, Pages 403-413, ISSN 1742-7061,

Masato Suzuki, Tomokazu Takahashi and Seiji Aoyagi, 3D laser lithographic fabrication of hollow microneedle mimicking mosquitos and its characterisation, Published Online: January 31, 2018 pp 157-173

Gurney and Hunt (1967), C. Gurney, J. Hunt, Quasi-static crack propagation, *Proceedings of the Royal Society of London A*, 299 (1967), pp. 508-524

Shawn P Davis, Benjamin J Landis, Zachary H Adams, Mark G Allen, Mark R Prausnitz, Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force, *Journal of Biomechanics*, Volume 37, Issue 8, 2004, Pages 1155-1163, ISSN 0021-9290,

X. Q. Kong , P. Zhou & C. W. Wu (2011) Numerical simulation of microneedles' insertion into skin, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 14:9, 827-835, DOI: 10.1080/10255842.2010.497144

S. P. Davis, M. R. Prausnitz and M. G. Allen, "Fabrication and characterization of laser micromachined hollow microneedles," *TRANSDUCERS '03. 12th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems. Digest of Technical Papers (Cat. No.03TH8664)*, 2003, pp. 1435-1438 vol.2, doi: 10.1109/SENSOR.2003.1217045.