



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

Elettronica estensibile per i dispositivi indossabili

Relatore:
PROF. GAUDENZIO MENEGHESSO

Laureando:
SERENA PEGORARO
1228261

Anno Accademico 2021-2022
Data di laurea: 22 Settembre 2022

Abstract

L'elettronica impiantabile fornisce piattaforme personalizzate per il monitoraggio della salute, la diagnosi delle malattie e le terapie mediche. Tuttavia, nonostante le ottime prestazioni elettroniche, i circuiti convenzionali sono rigidi e piatti al contrario dei tessuti biologici che sono morbidi, curvilinei e dinamici. Per superare questa limitazione, l'elettronica estensibile è emersa come una tecnologia promettente che presenta proprietà meccaniche conformi per resistere a flessione, torsione ed espansione. L'eccellente deformabilità meccanica consente dunque ai dispositivi elettronici estensibili di interfacciarsi in maniera ottimale con la pelle e gli organi interni. Il proposito di questa tesi è quindi quello di illustrare i materiali, le tecniche costruttive e il design che permettono lo sviluppo di dispositivi elettronici elastici e biocompatibili non solo a singolo strato ma anche multistrato. Inoltre, verrà trattata la sperimentazione e il monitoraggio fisiologico di questi ultimi quando sono a stretto contatto o direttamente integrati con le superfici della pelle o di alcuni organi come ad esempio il cuore. In conclusione, l'obiettivo finale è quello di illustrare le potenzialità, in ambito biomedico, dell'elettronica indossabile e delle tecnologie che ne derivano.

Indice

1	Elettronica estensibile	1
1.1	Strutture conduttori estensibili	3
1.2	Materiali conduttori estensibili	6
1.3	Sensori flessibili	10
2	Elettronica estensibile tridimensionale	15
2.1	Progettazione e caratterizzazione del sistema estensibile 3D	16
2.2	Caratteristiche e formazione dei VIA	18
2.3	Applicazioni elettronica estensibile tridimensionale	20
3	Sistemi interfacciati con la pelle per la raccolta e l'analisi del sudore	27
3.1	Composizione sensori di sudore	29
3.2	Analisi del sudore nei pazienti diabetici	33
3.3	Analisi del sudore negli atleti acquatici	36
	Conclusioni	43
	Bibliografia	45

Capitolo 1

Electronica estensibile

Il concetto di elettronica flessibile esiste da alcuni decenni, tuttavia, fino a poco tempo fa, c'era un divario di prestazioni significativo tra l'elettronica flessibile e l'elettronica rigida convenzionale. Grazie ai progressi nella scienza dei materiali e nella tecnologia di stampa, è possibile ora sfruttare i numerosi vantaggi dell'elettronica flessibile senza sacrificare capacità e funzionalità. Questa nuova soluzione permette non solo di rendere un prodotto esistente più piccolo, più leggero e più flessibile ma apre la porta anche a nuovi fattori di forma e applicazioni. Quando si tratta di sensori all'interno di un dispositivo elettronico, più grande in genere non è migliore e l'elettronica estensibile consente ai sensori di essere più compatti, accessibili ed economici da produrre. In particolare, questa nuova tecnologia sta giocando un ruolo importante nel cambiamento tecnologico nel campo sanitario. A causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento dei tassi di malattie croniche, il sistema medico ha bisogno di un'alternativa affidabile e sostenibile al monitoraggio e alla cura pratica dei pazienti tradizionali. Utilizzando un'elettronica flessibile, i dispositivi medici per il monitoraggio remoto del paziente possono essere più comodi da indossare, meno invasivi ed eccezionalmente portatili. L'elettronica impiantabile fornisce quindi piattaforme personalizzate per il monitoraggio della salute, la diagnosi delle malattie e le terapie mediche ovviando al problema dell'elettronica rigida convenzionale la quale, nonostante le eccellenti prestazioni, tende a indurre risposte infiammatorie a lungo termine a causa del grande disadattamento meccanico con i tessuti biologici. L'elettronica estensibile è quindi emersa come una tecnologia promettente che presenta proprietà meccaniche conformi per resistere a flessione, torsione ed espansione. L'eccellente deformabilità meccanica permette infatti a questi dispositivi di interfacciarsi con le strutture morbide, complesse e dinamiche del corpo umano.

Attualmente, sono disponibili diverse strategie di progettazione per costruire dispositivi e sistemi elettronici estensibili ma la maggior parte degli approcci si concentra sulla creazione di conduttori estensibili perché possono essere utilizzati per interconnettere componenti che potrebbero non essere deformabili. Per incorporare questi componenti rigidi in circuiti estensibili si utilizzano "isole" rigide dove i componenti attivi non deformabili come ad esempio circuiti, sensori e LED sono collocati all'interno di quest'ultime e collegati al substrato estensibile mediante interconnessioni estensibili. La struttura rigida dell'isola può isolare i componenti attivi dalla deformazione, che è invece accolta dal substrato estensibile e dai conduttori, consentendo l'elasticità dell'intero dispositivo. Il principale vantaggio della struttura a "isole rigide" è la capacità di incorporare componenti elettronici convenzionali ad alte prestazioni ma la durabilità meccanica è limitata dalla concentrazione di sollecitazioni all'interfaccia tra materiali rigidi e materiali estensibili. Una maggiore durabilità meccanica e morbidezza meccanica possono essere ottenute rendendo tutti i componenti "completamente estensibili", in questo modo il dispositivo sarà in grado di sopportare sollecitazioni e deformazioni elevate. Questo approccio ha consentito varie applicazioni, dagli elettrodi elettrofisiologici ai circuiti elettronici, attraverso lo sviluppo di conduttori estensibili, dielettrici e semiconduttori. Esistono diversi modi per realizzare conduttori estensibili:

- *Geometrie deterministiche*: consiste nel modellare i film sottili con "geometrie deterministiche" consentendo a materiali altrimenti rigidi di allungarsi. Un vantaggio di questo metodo è che è compatibile con le tecniche di microfabbricazione convenzionali per modellare un'ampia varietà di materiali, incluso il silicio e i componenti possono essere fabbricati con lo stesso processo dei conduttori estensibili.
- *Compositi*: consiste nel disperdere delle particelle conduttive nell'elastomero per creare conduttori estensibili. Questi compositi conduttivi e paste sono utili per interconnessioni elettriche e applicazioni come batterie estensibili e sensori. Le particelle conduttive possono essere, ad esempio, metalliche o carboniose e a differenza dei metalli sfusi, questi tipi di conduttori possono essere otticamente trasparenti poiché la luce può viaggiare attraverso gli spazi interstiziali tra le strutture.
- *Materiali intrinsecamente estensibili*: un conduttore viene formato utilizzando materiali intrinsecamente estensibili così da mantenere la conduttività.

vità di massa durante la deformazione elastica. Alcuni materiali estensibili sono i liquidi ionici o gli idrogel.

1.1 Strutture conduttori estensibili

La struttura dei conduttori estensibili è fondamentale per realizzare interconnessioni estensibili. Poiché la deformazione alla flessione è proporzionale allo spessore del materiale, i materiali sottili con strutture particolari in grado di piegarsi possono mostrare un'elasticità macroscopica, in particolare questi conduttori hanno il vantaggio di avere un'elevata conduttività poiché incorporano sottili pellicole metalliche e solitamente vengono prodotti attraverso il taglio meccanico, taglio laser o filatura. Le diverse strutture che verranno trattate di seguito sono a: serpentina, a rete, a micro-fessure e a onda longitudinale.

- *Struttura a serpentina*: Una struttura a serpentina acquisisce estensibilità mediante l'estensione della sua struttura tortuosa, viene utilizzata per realizzare elettrodi estensibili e può raggiungere un'elasticità di circa il 30%, che corrisponde all'elasticità della pelle. Questa interconnessione estensibile viene integrata con il silicio perché è altamente compatibile con la tecnologia convenzionale dei circuiti stampati flessibili e la sua elasticità è determinata dal design nel piano dell'elettrodo e dalla sua flessibilità strutturale nella direzione fuori piano, ad esempio, una struttura d'onda sinusoidale ad alta ampiezza su un substrato morbido ha una maggiore elasticità rispetto a una linea retta (Figura 1.1 a). È possibile, tuttavia, ottenere un'elasticità ancora più elevata complicando la struttura e rimuovendo il substrato (Figura 1.1 b,c), questo ultimo infatti insieme allo spessore del filo a serpentina e alla sua rigidità limita la flessibilità strutturale, in particolare, l'adesione della struttura a serpentina agli elastomeri del substrato inibisce la deformazione fuori piano, con conseguente diminuzione dell'elasticità.

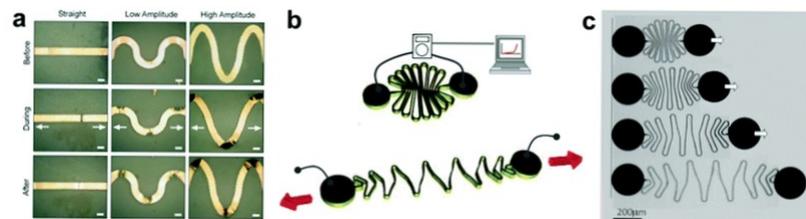


Figura 1.1: Strutture a serpentina

- *Struttura a rete*: Una rete è una struttura con aperture di varie forme; ad esempio, le strutture a rete con aperture di forma quadrata hanno mostrato un'elasticità elevata del 25% (Figura 1.2 a,b) e sono state ottenute utilizzando una struttura Kirigami, che consiste in tagli lineari periodici in un substrato (Figura 1.2 d). Dal momento che la sollecitazione si concentra agli estremi di queste strutture, una buona progettazione dei profili delle punte è fondamentale per migliorare la robustezza meccanica e, proprio come i conduttori estensibili strutturati a serpentina, la deformabilità fuori piano è importante per mantenere l'elasticità. Le strutture a rete estensibile possono essere fabbricate disponendo dei metalli come argento, rame o alluminio, sopra uno strato di nano fibre, come ad esempio PVA, solubili in acqua. Ad esempio, una nanomaglia di argento trasferita su un foglio di PDMS, ha mostrato una resistenza di 17 Ohm^{-1} , un'estensibilità del 50% e un'elevata trasparenza. Inoltre, questo elettrodo in argento, essendo costituito da materiali biocompatibili, è in grado di conformarsi bene con la pelle (Figura 1.2 g) e spesso si utilizza il PVA come strato di adesione con quest'ultima poiché le proprietà meccaniche vengono mantenute elevate. Si è osservato infine, che questi elettrodi hanno mostrato un'elevata biocompatibilità grazie alla loro elevata permeabilità ai gas, mostrando effetti negativi minimi o nulli sulla pelle. Il loro utilizzo si estende anche alla fabbricazione di cavi elettrici per circuiti sulla pelle e di elettrodi per la misurazione dell'elettromiogramma.

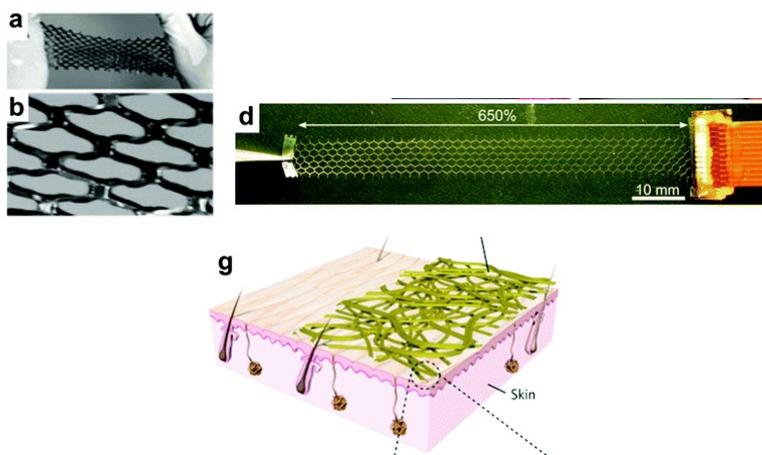


Figura 1.2: Strutture a rete

- *Struttura a micro-fessure*: Le micro-fessure dei conduttori a film sottile sono un'altra struttura in grado di consentire l'elasticità, questi vengono prodotti

facendo evaporare un film sottile metallico (<100 nm) su dei substrati a energia superficiale relativamente bassa a temperatura ambiente (Figura 1.3 a,b). In queste condizioni, ad esempio, l'argento depositato su un substrato di elastomero, cresce in modo discontinuo, determinando una struttura ricca di micro-fessure dotata di altissima elasticità. Questa struttura simile a un Kirigami mostra una bassa resistenza iniziale, un'elevata estensibilità e un'elevata durata della deformazione ciclica, al contrario dei film di argento uniformi che mostrano pochissima elasticità (Figura 1.3 e,f).

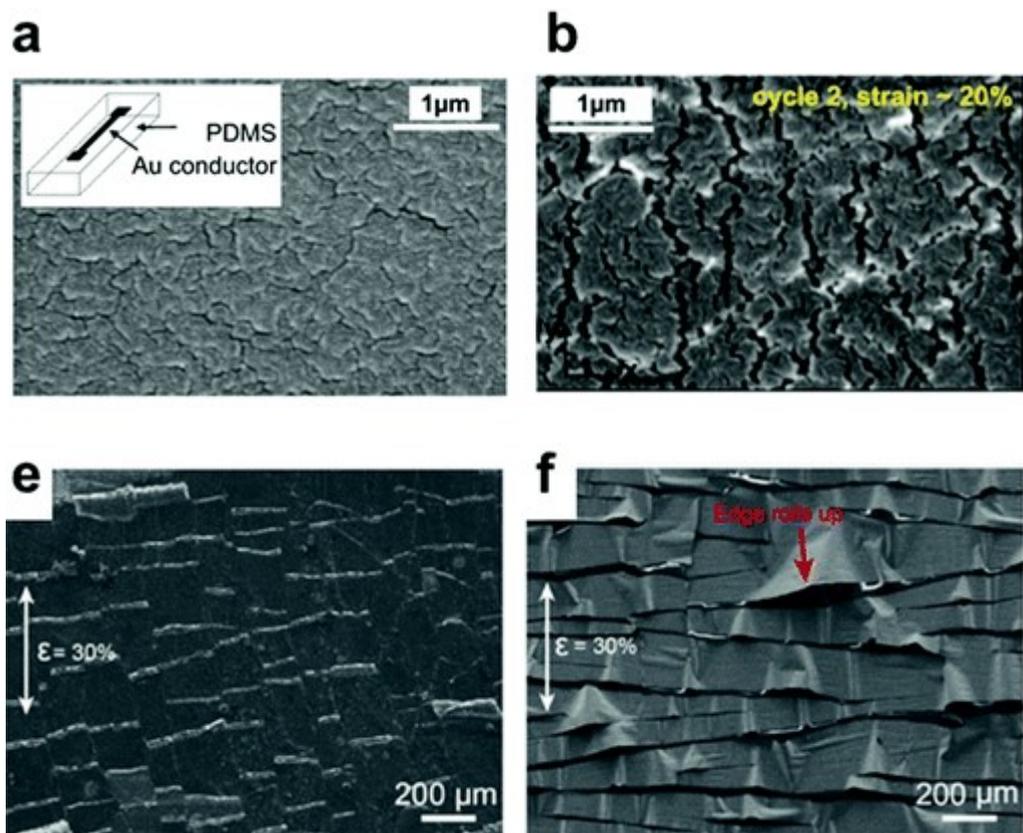


Figura 1.3: Strutture a micro-fessure

- *Struttura a onde longitudinali*: Il metodo di fabbricazione delle strutture a onde longitudinali consiste nel depositare film sottili conduttori su substrati elastomerici prestirati (Figura 1.4 a,b) mentre la loro struttura dettagliata è determinata dalla deformazione applicata al substrato prima o dopo la formazione della pellicola conduttrice. Per evitare il guasto meccanico in condizioni di tensione di quest'ultima è necessario ridurre al minimo l'area di legame tra la pellicola conduttrice e l'elastomero, inoltre l'utilizzo di lamine di plastica resistenti e ultrasottili come substrato ha consentito

un aumento notevole dell'elasticità. L'altro approccio per realizzare strutture ondulate consiste nell'utilizzare l'espansione termica tra sottili film di metallo e un substrato di elastomero prestirato (Figura 1.4 c,d). Ad esempio, quando lo spessore della pellicola metallica è maggiore di 100 nm o il substrato viene riscaldato, i film iniziano a formare una struttura rugosa mentre le micro-fessure iniziali vengono sigillate, questo metodo ha comportato un aumento dell'elasticità. Un altro esempio consiste nell'utilizzare un substrato rigonfiato dall'umidità ambientale (Figura 1.4 e,f). Sebbene le pellicole metalliche sottili si mostrano piatte subito dopo la deposizione, quando il substrato si gonfia con l'umidità ambientale i film metallici iniziano a formare una struttura rugosa e l'elasticità cresce notevolmente.

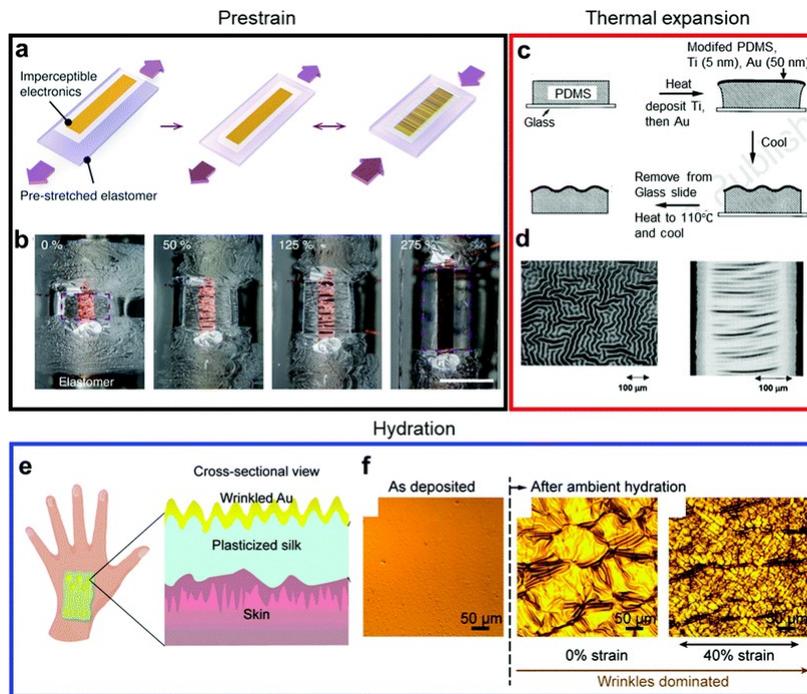


Figura 1.4: Strutture a onde longitudinali

1.2 Materiali conduttori estensibili

Gli approcci che utilizzano sia la struttura che i materiali per consentire l'elasticità hanno mostrato prestazioni elevate. I materiali più comuni utilizzati per la creazione di conduttori estensibili sono:

- *Metalli liquidi*: I metalli liquidi sono gli unici materiali che hanno proprietà sia metalliche che fluidiche e mostrano elasticità e conducibilità molto ele-

vate offrendo opportunità promettenti per l'elettronica estensibile. Inizialmente si utilizzava il Mercurio ma per via della sua tossicità si è passato a metalli liquidi a base di Gallio legato con Indio o Stagno. Una lega eutettica di gallio-indio, infatti, si distingue come materiale candidato con eccellente conduttività elettronica ($3,4 \cdot 10^4$ S/cm), basso punto di fusione ($15,5^\circ\text{C}$) e deformabilità allo stato liquido, inoltre la sua tossicità trascurabile è il fattore abilitante per varie applicazioni biomediche, tra cui la somministrazione di farmaci, la terapia del cancro, i sensori attaccabili alla pelle e i vasi sanguigni elettronici. I metalli liquidi possono essere modellati per formare fili e interconnessioni altamente conduttivi, durevoli ed estensibili e le modifiche geometriche del metallo durante la deformazione possono essere sfruttate per formare sensori di tensione e tatto più morbidi della pelle. I metalli liquidi possono anche essere utilizzati come componenti attivi in dispositivi di memoria, diodi, elettrodi e condensatori costruiti interamente con materiali morbidi. Le tecniche per modellare i metalli in genere comportano il deposito di sottili pellicole di metalli solidi che vengono successivamente modellate mediante litografia e incisione. Queste tecniche sono divise in quattro categorie:

1. *litografia*: consiste nell'imprimere la pellicola di metallo liquido con uno stampo in silicone
 2. *iniezione*: consiste nell'iniettare il metallo liquido in microcanali per ottenere strutture definite e ad alta risoluzione
 3. *additiva*: consiste nel depositare il metallo solo nelle posizioni desiderate attraverso la tecnica a stampa a getto d'inchiostro di piccole sospensioni colloidali di goccioline di metallo liquido
 4. *sottrattiva*: che consiste nel rimuovere selettivamente il metallo da una pellicola attraverso l'ablazione laser
- *Idrogel*: I conduttori potrebbero dover funzionare ad alta frequenza e ad alta tensione, rimanere conduttivi mentre subiscono espansioni dell'area, essere biocompatibili e trasparenti. Mentre i conduttori elettronici faticano a soddisfare queste richieste, i conduttori ionici soddisfano la maggior parte di esse. Molti conduttori ionici, come idrogel e gel rigonfi di liquidi ionici, assumono una forma solida e sono estensibili e trasparenti. Inoltre, possono essere utilizzati anche in dispositivi che richiedono tensioni e frequenze molto elevate. Un progetto di base mette in serie due elettrodi (condutto-

ri elettronici), un elettrolita (conduttore ionico) e un dielettrico (isolante) (Figura 1.5 A) dove elettrolita e dielettrico sono in serie ed elastomerici; dunque, il dispositivo è solido ed estensibile. Quando viene applicata una tensione V tra i due elettrodi, la tensione ai capi dell'interfaccia elettrodo/elettrolita è molto più piccola della tensione ai capi del dielettrico. L'interfaccia elettrodo/elettrolita forma un doppio strato elettrico (Figura 1.5 B) e per alcune combinazioni di elettrodo ed elettrolita, se la tensione ai capi dell'interfaccia rientra in un determinato intervallo (1V), l'interfaccia è idealmente polarizzabile, ovvero elettroni e ioni non la attraversano, non si verifica alcuna reazione elettrochimica e il doppio strato elettrico si comporta come un condensatore (Figura 1.5 C). Un attuatore trasparen-

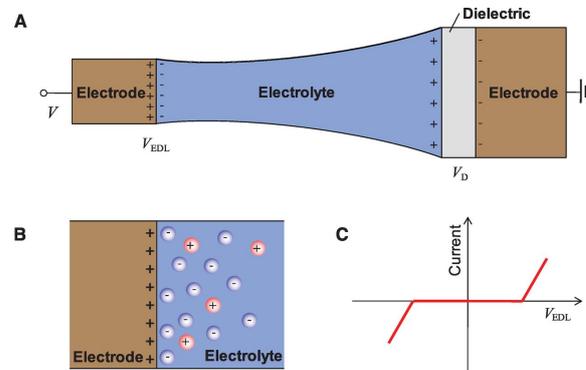


Figura 1.5: Progetto di base di conduttori ionici

te, ad alta velocità e di grande deformazione, ad esempio, è costituito da una membrana di un elastomero dielettrico inserita tra due membrane di un elastomero elettrolitico (Figura 1.6 A). Il dielettrico e l'elettrolita sono estensibili e trasparenti, ma non è necessario che lo siano gli elettrodi. Le interfacce elettrodo/elettrolita possono essere molto più piccole dell'area del dielettrico, consentendoci di posizionare gli elettrodi al di fuori della regione attiva. Di conseguenza, la regione attiva dell'attuatore era costituita solo da elastomeri elettrolitici e dielettrici ed era altamente estensibile e trasparente. Quando veniva applicata una tensione tra gli elettrodi, ioni di diverse polarità di carica si raccoglievano sulle due facce del dielettrico; le interfacce con carica opposta si sono attratte l'una con l'altra e hanno fatto sì che il "sandwich" riducesse il suo spessore e allargasse la sua area (Figura 1.6 B). La diversità dei conduttori ionici crea un ampio pool di candidati per le applicazioni. Gli idrogel sono facili da realizzare ed economici, ideali per dimostrare progetti concettuali e per fabbricare dispositivi che richiedono biocompatibilità. Negli organismi superiori, sono i conduttori

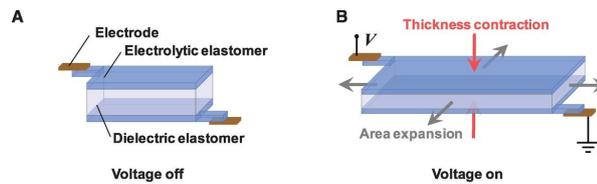


Figura 1.6: Attuatore trasparente in grado di deformare rapidamente la tensione indotta

ionici che trasmettono informazioni in vivo. Questa caratteristica offre il potenziale per costruire interfacce non dannose tra segnali ionici/biologici e ionici/elettronici. Sebbene la perdita di acqua dagli idrogel possa essere un problema in alcune applicazioni, la velocità di evaporazione può essere ridotta dall'incapsulamento. Inoltre, i liquidi ionici sono elettroliti non volatili e possono essere utilizzati come conduttori per attuatori elastomerici dielettrici ad alta deformazione e ad alta velocità.

- Polimeri conduttori:* I conduttori estensibili polimerici sono basati su solidi materiali estensibili a livello molecolare e sono buoni candidati a causa della flessibilità delle strutture molecolari e delle proprietà elettriche e meccaniche. In generale, per ottenere un'elevata conducibilità, sono necessari un'elevata cristallinità e un basso contenuto isolante. Sfortunatamente, non sono state raggiunte contemporaneamente un'elevata conducibilità e un'elevata estensibilità per i polimeri conduttori dal momento che si è osservato che la maggiore elasticità si traduce spesso in conducibilità molto inferiori e il valore diminuisce ulteriormente con l'applicazione della deformazione. Tuttavia, attraverso l'utilizzo dei potenziatori ionici STEC, si è riusciti a creare film PEDOT:PSS altamente estensibili e conduttivi. Dal momento che l'elevata estensibilità richiede film polimerici con domini sia duri che morbidi e che sia PEDOT che PSS sono polimeri semicristallini che non presentano queste caratteristiche, i potenziatori STEC devono essere tali da ammorbidire parzialmente i domini di PSS e aumentare la connettività e la cristallinità nelle regioni PEDOT. Molti dei potenziatori STEC sono costituiti da anioni sulfonato o sulfonammide, che sono efficaci droganti per la conduzione di polimeri come il PEDOT. Questi composti dunque non solo riducono efficacemente i moduli di Young del film sfuso PEDOT:PSS e lo rendono altamente estensibile, ma preservano o aumentano anche la conducibilità.

1.3 Sensori flessibili

I segnali biologici generati dal corpo umano, che rappresentano le attività elettriche, chimiche e meccaniche che si verificano durante vari eventi biologici, contengono informazioni molto importanti sullo stato fisiologico dell'uomo e possibili segnali clinici di malattie imminenti o non riconosciute. Le misurazioni fisiologiche e le tecniche di stimolazione richiedono dispositivi elettronici in grado di conformarsi alle superfici curvilinee dei tessuti biologici e di assecondare le loro grandi deformazioni. Tuttavia, i sensori convenzionali, ostacolati dalla loro rigidità nell'acquisizione di analiti, soffrono di una trasduzione del segnale di scarsa qualità. Al contrario, i sensori flessibili, che di solito hanno un modulo basso, una bassa rigidità alla flessione e una risposta elastica alla deformazione, possono catturare gli analiti target in modo più efficiente e generare segnali di qualità superiore. I sensori di forza che convertono le forze meccaniche come pressione, tensione, sollecitazione e deformazione in segnali elettrici sono di grande importanza tra i vari tipi di sensori flessibili. Sfruttando i sensori di forza, molti stimoli meccanici generati dal corpo umano, come ad esempio il movimento muscolare, la pressione sanguigna o il polso, contengono importanti segnali di parametri di salute, che possono essere facilmente catturati da sensori di forza flessibili.

Materiali sensori flessibili

I materiali utilizzati per fabbricare sensori di forza flessibili possono essere principalmente suddivisi in tre categorie: materiali a base di carbonio, materiali metallici e materiali polimerici. I materiali a base di carbonio sono ampiamente utilizzati per produrre sensori di forza flessibili grazie alla loro eccellente conduttività elettrica, nanostrutture versatili e buona biocompatibilità. I materiali a base di carbonio utilizzati nella produzione di sensori di forza flessibili includono principalmente nanotubi di carbonio (CNT), grafene e ossido di grafene (GO) e di solito vengono aggiunti ai polimeri per formare compositi conduttivi. Il metallo è il materiale conduttivo più comunemente usato nei sensori di forza flessibili. I materiali metallici utilizzati includono rame, argento, oro e titanio e sono ampiamente utilizzati sotto forma di film metallici, nanomateriali metallici, metalli liquidi e ossidi metallici. I materiali polimerici sono spesso usati come materiali di supporto per i sensori. Sono stati esemplificati molti materiali a matrice polimerica. I comuni materiali polimerici flessibili includono polidimetilsilossano (PDMS), poliimmide (PI) e polietilene tereftalato (PET). Questi materiali

a matrice flessibile sono ampiamente utilizzati grazie alla loro elevata resistenza alla trazione, alla buona conduttività termica, stabilità chimica e facilità di miscelazione con materiali conduttivi.

Meccanismi di monitoraggio dei biosensori

I meccanismi di rilevamento dei biosensori indossabili al contatto con l'analita convertono la loro variazione di energia in segnali elettrici e i segnali fisiologici, come temperatura, polso, glucosio e frequenza cardiaca possono essere determinati quantitativamente da questo processo. I sensori optoelettronici utilizzano la modifica delle proprietà ottiche in base alle interazioni tra gli elementi biometrici (ad esempio, l'emoglobina) e l'analita target (ad esempio, l'ossigeno), ovvero, i biosensori ottici raccolgono informazioni sull'analita tramite fotoni. I fotorilevatori quantificano i cambiamenti nella concentrazione o nella conformazione delle molecole, quindi li convertono in segnali elettrici, fornendo la capacità di rilevare i principali segni vitali come la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e l'ossigeno nel sangue. I sensori sensibili alla pressione sono stati utilizzati per misurare la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e altre variazioni meccaniche. Sono tipicamente composti da un conduttore intermedio sigillato con una matrice di supporto deformabile e possono essere classificati in capacitivi, piezoelettrici e piezoresistivi in base al meccanismo di rilevamento. Un sensore di pressione capacitivo è composto tipicamente da uno strato dielettrico tra una coppia di elettrodi paralleli; dopo l'esposizione a forze esterne, la variazione della costante dielettrica viene raccolta per rilevare i segnali fisiologici di interesse. D'altra parte, i sensori piezoelettrici utilizzano materiali piezoelettrici per convertire la deformazione meccanica in segnali elettrici, mentre i sensori di pressione piezoresistivi utilizzano la variazione della resistenza elettrica di un materiale per deformazione meccanica. La temperatura è un segnale critico del corpo umano e offre una diagnosi diretta di individui con febbre e ipotermia. I complessi cambiamenti metabolici nel corpo umano portano a un cambiamento di temperatura, che può essere misurato utilizzando una termopila o un termistore direttamente integrato in circuiti flessibili per il monitoraggio della temperatura corporea indossabile. Inoltre, le misurazioni continue della temperatura corporea possono offrire informazioni per prevedere le malattie umane, ad esempio i pazienti con malattia di Alzheimer mostrano acrofasi¹ di temperatura ritardate nel loro ritmo circadiano. I sensori elettromagnetici generano segnali di rilevamento spontanei raccogliendo energia

¹Punto più alto di una curva che rappresenta l'evoluzione di un fenomeno

meccanica. L'accoppiamento magnetico tra bobine e magneti permanenti genera tensione al variare della distribuzione del campo magnetico generato da disturbi meccanici. I componenti del nucleo elettromagnetico sono in genere disaccoppiati meccanicamente per evitare il contatto diretto e l'usura, consentendo a tali sensori di resistere a vari livelli di umidità e temperatura, portando a una maggiore durata e una maggiore durata. Questi sensori elettromagnetici possono essere utilizzati in gran numero per il rilevamento di posizioni multiple in applicazioni sanitarie come la riabilitazione e l'assistenza vocale.

Applicazioni sensori flessibili

- *Biosensori di pressione:* I sensori di pressione sono diventati sempre più importanti nella ricerca grazie alla loro capacità di misurare i disturbi meccanici in modo continuo e quantitativo. Sebbene siano stati compiuti progressi significativi nella produzione di sensori di pressione ad alte prestazioni e compatibili con l'utente, il compromesso tra sensibilità e intervallo lineare è ancora una sfida significativa. In Figura 1.7 a si può osservare un tatuaggio elettronico con rilevamento della cardiografia sismica (SCG) ultrasottile ed estensibile. Il sensore SCG morbido accoppiato con una coppia di elettrodi d'oro flessibili è stato integrato su una piattaforma elettronica del tatuaggio per formare un tatuaggio del sensore cardiovascolare (EMAC) a forza elettrica morbida, che ha eseguito misurazioni simultanee di elettrocardiogramma (ECG) e SCG, nonché la pressione sanguigna e l'intervallo di tempo sistolico (STI), offrendo un metodo semplice per valutare la pressione sanguigna in modo continuo e non invasivo. La Figura 1.7 b illustra una struttura di rilevamento della forza ispirata all'epidermide cutanea, ottenuta tramite la combinazione di un modello di carta vetrata e ossido di grafene ridotto, la cui morfologia superficiale è formata da microstrutture spinose distribuite casualmente. Il sensore era in grado di misurare i segnali fisiologici umani, come battito cardiaco, fonazione e movimento umano, e il suo array è stato ulteriormente utilizzato per ottenere stati dell'andatura di supinazione e pronazione. Inoltre, la sua microstruttura offriva un metodo alternativo per migliorare le prestazioni dei sensori di pressione ed espandere le loro potenziali applicazioni nel rilevamento delle attività umane. La Figura 1.7 c introduce un sistema di monitoraggio della pressione indossabile per quantificare la pressione degli indumenti compressivi terapeutici (TCG). Gli studi su soggetti sani hanno dimostrato prestazioni di

monitoraggio accurate e stabili. Studi clinici su pazienti con sintomi patologici hanno mostrato la loro capacità di rilevare la pressione esercitata su una varietà di condizioni della pelle e tipi di corpo. Inoltre, dimostrazioni specifiche in scenari reali complessi come dormire, camminare e andare in bicicletta hanno evidenziato la sua capacità di tracciamento continuo, mostrando potenziali applicazioni non solo in clinica ma anche nella vita di tutti i giorni.

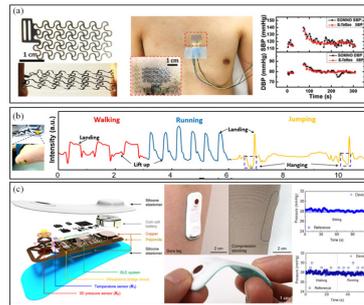


Figura 1.7: Elettronica portatile e indossabile per il rilevamento della pressione

- Biosensori elettrochimici:* La tecnologia di biorilevamento elettrochimico presenta vantaggi esclusivi, tra cui facilità di miniaturizzazione, alta sensibilità e basso consumo energetico, che la rendono adatta per l'analisi della traspirazione indossabile. Lavori recenti hanno riportato e dimostrato la fattibilità di sensori elettrochimici indossabili per il monitoraggio dei fluidi corporei umani come sudore, saliva e lacrime. I progressi nella tecnologia indossabile aprono le porte a territori precedentemente poco esplorati, incluso il monitoraggio della correlazione biochimica tra stress fisico e psicologico, nonché altri aspetti dello stato cognitivo. Recentemente sono stati compiuti progressi significativi nella progettazione di sensori biochimici e microfluidici per supportare il funzionamento multimodale per il monitoraggio di segnali fisiologici direttamente correlati allo stress fisiologico e psicologico (Figura 1.8 a,b). Questi dispositivi sono in grado di misurare sostanze biochimiche tra cui cortisolo, glucosio e acido ascorbico (vitamina C), oltre a quantificare la risposta galvanica cutanea tramite tracciamento digitale, consentendo il monitoraggio non invasivo dei fattori biochimici e biofisici legati allo stress. La Figura 1.8 c rappresenta un sistema di rilevamento elettrochimico indipendente e scalabile monouso (FESS), le cui interconnessioni fuori piano progettano un percorso isolato dalla deformazione per la trasduzione del segnale, fornendo una soluzione alla sfida della fedeltà del

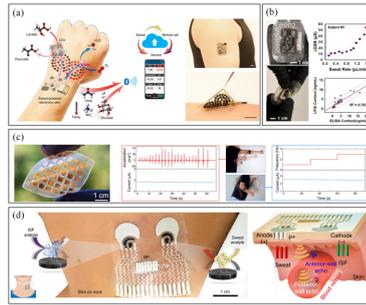


Figura 1.8: Biosensori elettrochimici epidermici

segnale durante il movimento. La Figura 1.8 d illustra un sensore indossabile estensibile che monitora la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e i livelli di glucosio, lattato e alcol per l'automonitoraggio, arricchendo la comprensione individualizzata degli stati fisiologici durante le attività quotidiane e promuovendo la previsione precoce delle complicazioni fisiologiche. Il sensore monitora la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca tramite trasduttori a ultrasuoni e i livelli di biomarcatori sono misurati da sensori elettrochimici. I componenti del sensore rigido e morbido vengono integrati attraverso una scelta ponderata dei materiali, la progettazione del layout e l'ingegneria di produzione, formando un sensore indossabile e conforme alla pelle con elevata flessibilità meccanica e capacità funzionali.

I biosensori flessibili e integrati nella pelle forniscono informazioni in tempo reale sui segnali fisiologici del corpo e sullo stato di salute. Inoltre, la salute digitale facilitata dall'elettronica indossabile e dall'analisi dei Big Data ha un grande potenziale nel fornire ai pazienti strumenti diagnostici e informazioni in tempo reale. La ricerca futura sul miglioramento della precisione di rilevamento dei sensori indossabili potrebbe ampliarne le applicazioni. In vista della ricerca attiva sui biosensori indossabili e sulle sostanziali opportunità commerciali, i biosensori indossabili flessibili dovrebbero sostituire gli attuali sensori rigidi per fare la differenza nell'assistenza sanitaria e nella medicina personalizzata.

Capitolo 2

Elettronica estensibile tridimensionale

Generalmente i dispositivi elettronici estensibili sono implementati in formati a strato singolo, tuttavia questa classe di elettronica flessibile, non solo ha uno spazio limitato per l'assemblaggio di componenti funzionali ma soffre anche di un basso livello di integrazione e complessità funzionale. L'elasticità e la densità di integrazione¹ rappresentano infatti due parametri di prestazione fondamentali del sistema del dispositivo poiché una densità di integrazione più elevata può produrre un sistema di dispositivi più miniaturizzato (con una dimensione laterale più piccola) e le interconnessioni estensibili, come progetti a forma di ponte o interconnessioni a serpentina difficilmente possono raggiungere contemporaneamente una grande densità di integrazione e un'elasticità sufficientemente elevata per via della disposizione a monostrato. Un approccio alternativo potrebbe essere quello di integrare i componenti esistenti in più strati, creando così un'elettronica estensibile in tre dimensioni complessa e robusta. Una varietà di metodi di produzione, come la stampa transfer, il circuito stampato flessibile e la serigrafia, garantiscono la flessibilità e la duttilità dell'elettronica multistrato, offrendo la possibilità di interconnessioni tra i vari strati e l'integrazione dei materiali su substrati flessibili. Il modo più semplice per costruire elettronica flessibile multistrato è fabbricare direttamente strutture e dispositivi su substrati polimerici strato per strato. Tipicamente tali sistemi sono composti da una matrice polimerica estensibile, come il polidimetilsilossano (PDMS), e interconnessioni estensibili conduttive le quali possono essere ottenute utilizzando elastomeri conduttivi, compositi conduttivi e nanotubi. Alternativamente, il metallo liquido offre un altro approccio per la

¹Rapporto di copertura areale dei singoli componenti

progettazione di interconnessioni estensibili, in particolare, la lega gallio-indio (EGaIn) è popolare poiché è liquida a temperatura ambiente e può quindi deformarsi con i materiali circostanti senza introdurre una significativa resistenza meccanica. Inoltre, ha una bassa viscosità, una tossicità trascurabile e una conduttività maggiore. Un altro componente fondamentale nella fabbricazione di circuiti estensibili, compatti e multistrato, sono i VIA i quali fungono da connessioni interstrato tra le interconnessioni e eliminano la necessità di inserire fili metallici nei terminali fluidici del dispositivo; sono ottenuti con ablazione laser e possono essere riempiti con leghe liquidi come ad esempio EGaIn. Questa elettronica flessibile multistrato può non solo fornire flessibilità ed estensibilità, ma anche ottenere prestazioni migliorate in termini di risoluzione spaziale e integrazione multifunzionale rispetto alle tradizionali strutture a strato singolo.

2.1 Progettazione e caratterizzazione del sistema estensibile 3D

I sistemi tridimensionali sono costruiti strato per strato e ciascuno strato utilizza una disposizione 'isola-ponte' per far fronte alla mancata corrispondenza meccanica tra i componenti funzionali rigidi e la matrice polimerica estensibile. Ogni 'isola' ospita un componente funzionale, che va da elettrodi e sensori, a componenti attivi (amplificatori) o passivi (resistori, condensatori e induttori). I componenti sono collegati tra loro sul piano attraverso "ponti" estensibili, questi ultimi sono costituiti da doppi strati di pellicola sottile di rame o poliimmide in una geometria a serpentina che si deforma in risposta alla deformazione della matrice. Gli strati sono collegati elettricamente tra di loro attraverso i VIA, creati da otturazioni conduttive. L'approccio di fabbricazione di interfacce multistrato è composto dalle seguenti fasi di elaborazione: in primo luogo, le isole dei circuiti stampati flessibili che ospitano chip saldati vengono posizionate su una pellicola di PDMS semi-indurita (Figura 2.1 I,II). Successivamente, queste isole sono racchiuse da un secondo strato di preelastomero (Figura 2.1 III). Dopo l'indurimento, si accede a ciascuno dei cuscinetti di rame dei circuiti mediante ablazione laser verticale dello strato di PDMS che lo racchiude (Figura 2.1 A.IV). Successivamente, uno stencil precedentemente modellato al laser viene incollato sul PDMS indurito e la lega EGaIn viene spruzzata su di esso. In questo modo non viene prodotto solo uno strato delle interconnessioni del circuito, tutte le VIA create vengono riempite con EGaIn e viene stabilita l'interfaccia tra i cuscinetti di rame

del circuito stampato e l'EGaIn (Figura 2.1 A.V). Infine, il circuito è racchiuso con uno strato sigillante di PDMS. Questi sistemi tridimensionali raggiungono un'estensibilità sufficiente per accogliere le tipiche deformazioni cutanee che sono circa del 20% e, dal momento che la loro deformazione è altamente reversibile, questi dispositivi possono essere allungati per cicli ripetuti mantenendo inalterata la connessione VIA. Una delle principali differenze rispetto alla configurazione a strato singolo è l'accoppiamento meccanico tra gli strati nel dispositivo integrato 3D. I chip o le interconnessioni infatti, possono aggiungere un carico meccanico alla matrice elastomerica locale e provocare deformazioni non uniformi negli strati vicini, queste deformazioni si concentrano nelle aree tra i componenti rigidi, raggiungendo il loro minimo nelle aree direttamente sopra o sotto questi ultimi, pertanto, le interconnessioni a serpentina incorporate non sono deformate uniformemente su tutta l'area del dispositivo. La dimensione dell'area deformata in modo non uniforme dipende da due fattori: la dimensione del componente rigido e la separazione verticale tra il componente rigido e l'interconnessione estensibile. Per attenuare i vincoli tra gli strati quindi, le potenziali soluzioni includono la riduzione delle dimensioni dei chip rigidi, utilizzando stampi nudi non imballati, e l'aggiunta di uno strato di isolamento con un modulo di Young ultrabasso tra gli strati adiacenti, come ad esempio il PDMS. In conclusione, la fabbricazione diretta di dispositivi multistrato su un substrato flessibile consente una connessione più stretta tra gli strati e le interconnessioni elettriche tra i diversi strati possono ampliare le funzioni dell'elettronica flessibile multistrato, tali connessioni infatti, spesso influiscono sulla flessibilità dell'intero dispositivo, pertanto è fondamentale lo sviluppo di tecniche avanzate di interconnessione verticale, come ad esempio riempire i VIA con leghe liquide.

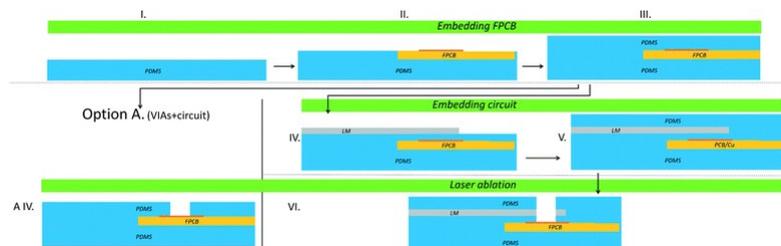


Figura 2.1: Passaggi della fabbricazione di interfacce multistrato

2.2 Caratteristiche e formazione dei VIA

In tutti i precedenti esempi di elettronica flessibile multistrato, l'aggiunta di interconnessioni elettriche tra livelli diversi attraverso accessi di interconnessione verticale (VIA) può fornire più opzioni per il cablaggio. Le sfide della costruzione dei VIA riguardano il mantenimento di un'elevata conduttività, il miglioramento della stabilità e della robustezza strutturale e il miglioramento della compatibilità con il tradizionale processo del circuito stampato. Per formare i VIA, la matrice elastomerica deve essere rimossa con precisione su scala micrometrica prima che venga depositato un riempimento conduttivo e la loro dimensione deve essere piccola per ridurre al minimo la localizzazione dello stress. Poiché i siliconi sono difficili da incidere, si utilizza l'ablazione laser, un metodo di rimozione della massa a scrittura diretta veloce, precisa e scalabile. Questa tecnica consente una rimozione efficiente ma programmabile dei materiali per produrre VIA e i parametri che richiedono maggior considerazione in questo processo sono la lunghezza d'onda, la densità di energia e le proprietà di assorbimento dei materiali. Per ablatore la superficie della matrice flessibile si utilizza un incisore laser CO_2 a infrarossi e la quantità di materiale esportato dipende dal trasferimento di energia dal raggio alla superficie bersaglio. Questa energia può essere controllata con i parametri della stampante laser quali potenza, velocità e punti per pollice. La rimozione selettiva della massa richiesta per la formazione di VIA si ottiene combinando tre strategie. Innanzitutto, la lunghezza d'onda del laser viene selezionata in modo che abbia un basso impatto sull'integrità strutturale del rame, dal momento che l'assorbimento del laser da parte del rame a 1.064 nm è circa otto volte più debole che a 532 nm (Figura 2.2 a). In secondo luogo, a causa del basso assorbimento del silicone con il laser, vengono incorporati dei coloranti nell'elastomero per migliorare l'assorbimento e quindi abbassare la soglia di ablazione, gli studi hanno riscontrato infatti che il silicone che incorpora un colorante nero ha un assorbimento più alto a 1.064 nm (Figura 2.2 b). Terzo, la fluenza² dell'impulso laser viene ottimizzata sintonizzando l'attenuazione ottica e ne viene studiato l'effetto sui diversi materiali, si è osservato infatti che al di sotto di un valore soglia di fluenza, l'eccitazione laser non fornirà sufficiente energia termica per l'ablazione del materiale. Esistono tre tipi di VIA con ablazione laser pulsata a nanosecondi da 1.064 nm: VIA diretta (aperta su entrambi i lati), VIA sepolta (aperta su nessun lato) e VIA cieca (aperta solo su un lato del circuito estensibile) (Figura 2.3 c,d,e). La fabbricazione viene eseguita su una struttura morbida in

²L'energia misurata in J/cm^2

silicone-Cu multistrato e la larghezza e la profondità dei VIA sono controllate dal modello di scrittura laser e dal numero di impulsi di ablazione, aumentando il numero di impulsi aumenta l'ablazione di tutti i materiali. Per formare un legame robusto tra i cuscinetti di rame e le otturazioni conduttive senza fondere o influenzare le VIA esistenti negli strati precedenti, si utilizza la pasta saldante che viene erogata nei VIA mediante serigrafia, in questo modo il legame tra i vari componenti è così forte che non mostra alcuna prova di guasto. Dopo l'ablazione laser, il tradizionale processo di elettroplaccatura riempie i VIA con metalli per collegare l'elettronica in diversi strati. Rispetto ai tradizionali approcci di elettroplaccatura per l'interconnessione tridimensionale, il riempimento dei VIA con leghe liquide produce un'elettronica multistrato con maggiore flessibilità ed estensibilità, dovuta principalmente all'elevata viscosità, conduttività e fluidità di queste leghe. Dopo il processo ablativo le leghe liquide disposte vicino al foro si ossidano e aderiscono, successivamente un flusso d'aria rompe la membrana superiore e il metallo liquido si deforma verso il basso. Dopo che lo strato di lega liquida superiore entra in contatto con lo strato inferiore, il metallo si rimodella e aderisce alla parete del foro (Figura 2.4).

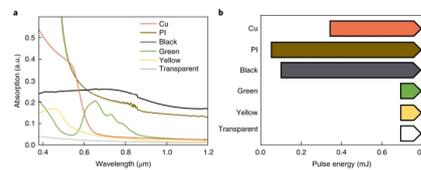


Figura 2.2: Assorbimento del laser

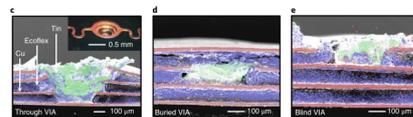


Figura 2.3: Tre tipologie di VIA

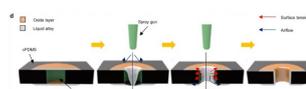


Figura 2.4: Processo di elettroplaccatura

2.3 Applicazioni elettronica estensibile tridimensionale

L'elettronica flessibile multistrato consente non solo elevate densità di componenti nell'elettronica estensibile, ma anche nuove funzioni che sono difficili da implementare con progetti convenzionali a strato singolo, in particolare diversifica le modalità di rilevamento dei dati e consente la configurazione personalizzata dei dispositivi, abilitando diversi settori di ricerca quali l'optoelettronica, la robotica e la biomedicina. Di seguito saranno illustrate le applicazioni dell'elettronica flessibile multistrato nelle aree sopra riportate.

- *Optoelettronica*: I progressi dell'elettronica flessibile multistrato nei dispositivi optoelettronici si concentrano principalmente sui diodi a emissione di luce (LED). I LED convenzionali emettono luce monocromatica e la strategia comune è quella di affiancare LED monocromatici in un formato ad array per ottenere una gamma più ampia di lunghezze d'onda. L'impilamento multistrato di LED potrebbe risolvere il calo di efficienza causato dalla riduzione delle dimensioni e migliorare efficacemente la gamma luminosa. La struttura multistrato offre anche un'ulteriore opportunità di combinare i LED con altri dispositivi per produrre sistemi flessibili multifunzionali come ad esempio nel caso del LED organico (OLED). Gli OLED tradizionali infatti, si basano sulla combinazione spaziale di diversi tipi di OLED per ottenere colori pieni, questi dispositivi a emissione di luce vengono incorporati in più strati creando una struttura denominata CTOLED che può essere sintonizzata sul colore (Figura 2.5 a). Questi ultimi sono costituiti da uno strato sottile emettitore di luce rossa e da uno strato più spesso emettitore di luce blu, questa differenza di dimensioni consente di produrre un contrasto cromatico brillante mentre uno strato di isolamento posizionato tra i due strati emettitori di luce, funge da barriera energetica. In questo modo, il CTOLED può passare dal rosso al blu sotto diverse tensioni e se combinato con un elettrodo estensibile e un circuito di amplificazione del segnale, il CTOLED mostra i segnali dell'elettrocardiogramma in modo intuitivo presentando la luce in diversi colori. Oltre agli OLED esistono i micro LED a base di semiconduttori inorganici (μ LED) i quali sono superiori in termini di efficienza, luminosità e stabilità. Solitamente i μ LED vengono disposti in verticale per aumentare la densità spaziale e ottenere una risoluzione migliore più velocemente. La struttura multistrato

è composta da quattro parti: LED rosso (lunghezza d'onda: 628 nm), filtro passa lungo (lunghezza d'onda: 600 nm), LED verde (lunghezza d'onda: 530 nm) e LED blu (lunghezza d'onda: 475 nm) dal basso in alto. Ogni strato ha uno spessore da 5 a 7 μm , con intercalari epossidici da 2 a 5 μm tra ciascun dispositivo, formando così un LED multistrato con uno spessore totale di 45 μm . Il filtro tra LED rosso e LED verde riflette la luce blu e la luce verde ma trasmette la luce rossa e in vari intervalli spettrali, il μLED in tandem emette bene al microscopio a fluorescenza (Figura 2.5 b). Infine l'integrazione dell'optoelettronica con i sensori indossabili in un formato multistrato consente al sistema di visualizzare le informazioni misurate dai sensori. La Figura 2.5 c illustra ad esempio la struttura di una pelle fotonica ultra adattabile e indossabile. L'e-skin è costituita da uno strato sensore fotonico composto da idrossipropilcellulosa (HPC), uno strato sensore elettronico in nanotubi di carbonio (CNT) e uno strato inferiore in adesivo a memoria di forma HPC. Sotto stimolazione meccanica esterna, lo strato in HPC viene alterato e induce i cambiamenti di colore. A dimostrazione del rilevamento meccanico colorimetrico, la pelle del fotone potrebbe percepire varie deformazioni e visualizzarle intuitivamente attraverso il colore. La valutazione quantitativa dei cambiamenti di colore è possibile scattando foto della pelle fotonica con il cellulare, seguite dall'analisi dell'immagine. Inoltre, il sistema multistrato possiede un sensore di deformazione multipixel di tipo piezoresistivo in nanotubi di carbonio per riflettere la pressione esterna al variare della resistenza, formando così un sistema duale (cioè colore e resistenza) per il rilevamento meccanico.

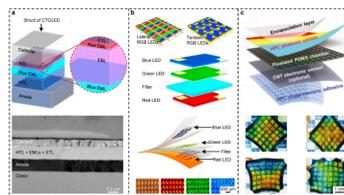


Figura 2.5: Applicazioni tipiche dell'elettronica flessibile multistrato in optoelettronica

- *Robotica:* La pelle è un organo in grado di rilevare la pressione, la temperatura e altri stimoli esterni per aiutare gli esseri umani a interagire con la natura in modo sicuro ed efficace. Per queste sue caratteristiche ispira la progettazione di protesi intelligenti ed e-skin e promuove gli sviluppi dell'interfaccia uomo-macchina e del sistema robotico intelligente. Nella pelle umana infatti, i corpuscoli di Pacinio, i corpuscoli di Meissner, i corpuscoli

di Ruffini e i dischi di Merkel³ si dispongono in un formato multistrato per percepire diversi tipi di stimoli meccanici. Lo sviluppo dell'e-skin può imitare tali configurazioni multistrato per consentire misurazioni multimodali, ad alta risoluzione e di grandi aree e nella Figura 2.6 a viene illustrata la struttura di una tipica e-skin ispirata alla pelle umana. L'epidermide, il derma e l'ipoderma cooperano tra loro per garantire la complessa funzione sensoriale della pelle umana, analogamente tre strati funzionali ottengono prestazioni corrispondenti nell'e-skin. Lo strato inferiore e quello superiore hanno entrambi due film termistori (cioè film caldo e film freddo). Il film freddo può non solo rilevare la temperatura da solo, ma anche misurare la conduttività termica di oggetti esterni lavorando insieme al film caldo. Inoltre, la porosità del materiale poroso medio diminuisce sotto pressione, con conseguente variazione della conducibilità termica e il sensore inferiore può catturare tale cambiamento per riflettere la pressione esterna. La Figura 2.6 b mostra l'illustrazione schematica e le immagini ottiche di una rete di matrice di sensori altamente estensibile e conformabile realizzata seguendo un design multistrato, il quale permette l'integrazione ad alta densità di array di sensori lungo la terza dimensione. Questa funzione consente non solo l'integrazione di sette tipi di array di sensori ma conferisce anche la capacità di rilevamento di campi magnetici, luce ultravioletta (UV), temperatura, umidità e pressione, formando così una pelle artificiale oltre la portata umana percezione. Il design multistrato consente anche una configurazione personalizzata e in base agli scenari applicativi, gli utenti possono selezionare i livelli richiesti per rilevare stimoli diversi contemporaneamente. Attraverso l'integrazione del sensore tridimensionale, l'e-skin può quindi realizzare o addirittura superare la capacità di sensibilità della pelle umana, fornendo così opportunità uniche per protesi, robot umanoidi e il sistema nervoso periferico. Gli esempi sopra mostrano che le e-skin possono integrarsi perfettamente con le mani robotiche per abilitare le capacità di rilevamento di una varietà di stimoli esterni. La caratteristica estensibile, simile alla pelle, consente inoltre a questi dispositivi multistrato di formare interfacce conformi con le superfici dei tessuti biologici. Infine, la Figura 2.6 c mostra il progetto e un esempio applicativo di un'elettronica estensibile multistrato fissata sulla pelle umana per il controllo remoto di una mano robotica. Il sistema flessibile basato su circuiti stampati flessibili è costitui-

³Recettori sensoriali situati nella pelle

to da più strati di elastomero, chip di silicio confezionati e modelli di rame e poliimmide preparati mediante taglio laser e stampa transfer. Il processo fabbrica ogni strato separatamente e forma connessioni elettriche tra diversi strati riempiendo il VIA con pasta saldante. L'intero sistema può misurare temperatura, deformazione e vari segnali elettrofisiologici realizzando così simultaneamente il rilevamento medico e il controllo wireless dell'interfaccia uomo-macchina.

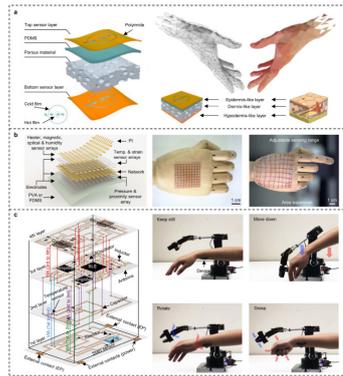


Figura 2.6: Esempi di elettronica flessibile multistrato per la robotica

- Biomedicina:* I dispositivi elettronici flessibili possono formare un contatto conforme con i tessuti biologici e quindi hanno ampie applicazioni in biomedicina. Le applicazioni tipiche vanno dal monitoraggio continuo di una varietà di segnali fisiologici, alla somministrazione intelligente di farmaci e strumenti chirurgici strumentati. Sebbene i dispositivi flessibili convenzionali abbiano fornito molte possibilità per la prevenzione, il trattamento e il recupero di molte malattie, la loro configurazione a strato singolo limita la risoluzione spaziale e la multifunzionalità. Al contrario, sensori e attuatori basati su strutture multistrato consentono misurazioni o trattamenti simultanei e multimodali, fornendo più funzioni per la diagnosi e la terapia in biomedicina. Un'importante applicazione dell'elettronica flessibile in biomedicina è facilitare la chirurgia strumentando sensori e attuatori su strumenti chirurgici. Rispetto alla chirurgia tradizionale, la chirurgia mininvasiva presenta vantaggi di piccoli traumi, lieve dolore e rapido recupero. Il catetere ad esempio, rappresenta una delle principali apparecchiature utilizzate nella chirurgia mininvasiva. La Figura 2.7 a mostra un catetere a palloncino integrato con array di elettronica morbida. Qui, la flessibilità dei dispositivi elettronici migliora l'efficienza di accoppiamento tra catetere e tessuto e la multimodalità consentita dall'integrazione multistrato, riduce il

numero di cateteri necessari durante l'intervento chirurgico. In particolare, la struttura multistrato è composta da tre strati, inclusi sensori, attuatori ed elettronica associata. Lo strato superiore è l'array di elettrodi, lo strato intermedio è l'array di sensori di temperatura e lo strato inferiore è l'array di sensori di pressione. Sebbene l'impilamento verticale incorpori più substrati di silicone e strutture 3D, lo spessore totale dell'elettronica multistrato è ancora inferiore a 1 mm. In cardiocirurgia, l'elettronica flessibile multistrato integrata nel catetere a palloncino può fornire la mappatura spazio-temporale di temperatura e pressione, stimolazione elettrica, ablazione con radiofrequenza e altre funzioni. La struttura multistrato sfrutta gli spazi in direzione verticale per soddisfare le diverse esigenze in chirurgia e consente ai medici di eseguire diverse procedure diagnostiche e terapeutiche contemporaneamente utilizzando un unico strumento chirurgico. La somministrazione mirata e su richiesta di farmaci è un'altra funzione frequentemente utilizzata nel trattamento di malattie croniche o locali e le strutture multistrato riescono a far fronte alle richieste per questa applicazione. La Figura 2.7 b mostra un dispositivo di somministrazione di farmaci flessibile e biodegradabile in formato multistrato. Questo dispositivo separa l'unità di induzione wireless, l'unità di riscaldamento e l'unità di somministrazione del farmaco in diversi strati. Dopo l'impianto chirurgico del dispositivo, l'applicazione esterna di un campo magnetico fa funzionare il riscaldatore e induce correnti parassite e riscaldamento Joule. Il riscaldatore aumenta delicatamente la temperatura del dispositivo e dei tessuti circostanti, favorendo così il rilascio controllato dei farmaci e favorendone la diffusione. Il dispositivo wireless può essere applicato anche al trattamento di altre malattie, come i tumori cerebrali. L'uso della stimolazione esterna per controllare il rilascio del farmaco provoca meno danni ai tessuti e può consentire la somministrazione programmabile del farmaco. La struttura multistrato qui utilizzata può fornire un ulteriore controllo della temperatura modificando la distanza e le dimensioni del riscaldatore. La Figura 2.7 c mostra un altro dispositivo elettronico flessibile multistrato per il rilascio di farmaci. La struttura multistrato integra array di sensori tattili e di temperatura, modulo wireless e dispositivo per la somministrazione di farmaci insieme per formare un bendaggio intelligente. Il sensore tattile e il sensore di temperatura si trovano nella parte inferiore e lo strato di somministrazione del farmaco viene visualizzato nello strato superiore.

La benda può spruzzare farmaci sulla superficie cutanea attraverso il canale di flusso, quando si applica pressione alla pompa di erogazione del farmaco. Nel processo di recupero post-traumatico, il bendaggio intelligente rileva i segnali fisiologici nel sito della ferita e aiuta il recupero con farmaci rilasciati su richiesta. Un design simile può trattare altre malattie incorporando altri farmaci, dispositivi o strutture (ad esempio microaghi) e realizzare la somministrazione controllata di farmaci mediante sistemi a circuito chiuso. Oltre alle funzioni terapeutiche sopra menzionate, anche il monitoraggio continuo di diversi segnali fisiologici è importante per migliorare la salute umana. Gli attuali dispositivi elettronici flessibili sono stati in grado di misurare segnali fisiologici come la frequenza cardiaca, la saturazione di ossigeno nel sangue, la pressione sanguigna e la temperatura della pelle. L'impilamento multistrato consente a tali sistemi flessibili di rilevare più segnali contemporaneamente, aprendo così strade a diagnosi personalizzate e personalizzabili. La Figura 2.7 d mostra l'illustrazione schematica e le immagini ottiche di un tatuaggio elettronico modularizzato, in cui ogni strato è staccabile e riutilizzabile. Tale design modulare consente la personalizzazione dei dati di test, riduce i costi e amplia gli scenari applicativi del dispositivo. Inoltre, rispetto alla struttura a strato singolo, la struttura multistrato qui utilizzata semplifica il cablaggio durante la progettazione del circuito e può integrarsi ulteriormente con altre funzioni come l'alimentatore e il modulo wireless.

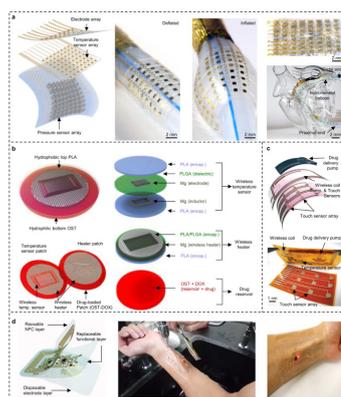


Figura 2.7: Applicazioni dell'elettronica flessibile multistrato in biomedicina

Capitolo 3

Sistemi interfacciati con la pelle per la raccolta e l'analisi del sudore

I sistemi sanitari oggi sono per lo più reattivi, i pazienti infatti contattano i medici dopo che hanno sviluppato disturbi con sintomi evidenti e da allora in poi sono destinatari passivi di cure e monitoraggio da parte di specialisti. Questo approccio in gran parte fallisce nel prevenire l'insorgenza di condizioni di salute, dando la priorità alla diagnostica e al trattamento rispetto all'assistenza sanitaria proattiva. Il crescente campo dei sensori indossabili mira quindi ad affrontare i limiti dell'assistenza sanitaria centralizzata e reattiva fornendo agli individui una visione delle dinamiche della propria fisiologia. La visione a lungo termine è quella di sviluppare sensori che possano essere integrati in formati indossabili come vestiti, braccialetti, toppe o tatuaggi per sondare continuamente una serie di indicatori del corpo. Trasmettendo informazioni fisiologiche man mano che il corpo evolve in condizioni di salute e malattia, questi sensori consentiranno alle persone di monitorare sé stesse senza apparecchiature costose o professionisti qualificati. Sebbene i dispositivi indossabili disponibili tengano principalmente traccia di indicatori come la frequenza cardiaca e l'attività fisica, non riescono a fornire informazioni a un livello molecolare più profondo. Questa lacuna tecnologica ha incoraggiato un rapido progresso nei sensori chimici in grado di rilevare in modo non invasivo analiti nei biofluidi accessibili, fornendo una finestra sullo stato biomolecolare dinamico generale del corpo. Esistono diversi biofluidi candidati, ma la maggior parte presenta limitazioni per il rilevamento indossabile, ad esempio, il sangue e il liquido interstiziale possono essere continuamente sondati da dispositivi impiantabili, ma sono difficili da raggiungere in modo non invasivo attraverso una piattaforma indossabile, le lacrime possono essere scomode o ri-

schiose per l'origine e l'irritazione può produrre lacrime riflesse che confondono le letture del sensore e i sensori basati sulle urine non possono essere implementati in un formato indossabile, mentre la composizione della saliva, altamente alterata dall'ultimo pasto, può fornire informazioni fisiologiche limitate. Al contrario, il sudore mostra una grande promessa per il rilevamento indossabile, esso infatti può essere generato in modo non invasivo e su richiesta (ad esempio attraverso la stimolazione chimica locale) in punti convenienti del corpo, ideali per il monitoraggio continuo e i sensori possono essere posizionati vicino al sito di generazione del sudore, consentendo un rilevamento rapido prima che gli analiti si biodegradino. La sua ricca composizione di soluti e metaboliti e la relativa facilità con cui può essere raccolto in modo non invasivo dopo l'escrezione dai pori della pelle rendono questa classe di biofluidi altamente attraente per diverse applicazioni nella diagnostica sanitaria ambulatoriale, nelle prestazioni sportive e nel monitoraggio. Il sudore contiene una ricchezza di informazioni chimiche che potrebbero potenzialmente indicare lo stato biomolecolare più profondo del corpo. Per capire in che modo gli analiti del sudore sono correlati al sangue o ai livelli di liquido interstiziale, e quindi l'utilità di sondare il sudore per il monitoraggio medico o del fitness, è fondamentale comprendere innanzitutto i meccanismi mediante i quali gli analiti vengono suddivisi in sudore. Il sistema endocrino umano è costituito da un insieme di ghiandole da cui proviene il sudore più accessibile, esse sono composte da una spirale secretoria e da un dotto dermico che trasporta il sudore alla superficie della pelle sotto il controllo del sistema nervoso simpatico. Durante questo processo, gli analiti inclusi ioni, metaboliti, ormoni e piccole proteine vengono suddivisi in sudore. Le specie ioniche più abbondanti sono Na^+ e Cl^- , le quali vengono attivamente trasportati tra il sangue e la bobina secretoria per creare una differenza di osmolarità che forza l'acqua nella ghiandola sudoripare. Quando il sudore scorre attraverso il dotto dermico, Na^+ e Cl^- vengono riassorbiti attraverso canali nelle pareti di questo ultimo. La composizione del sudore dipende dai meccanismi di ripartizione dell'analita e anche dal metodo di stimolazione del sudore, ad esempio, il sudore prodotto durante un intenso esercizio fisico, quando il corpo subisce rapidi cambiamenti fisiologici, avrà profili di analiti dinamici che riflettono un'elevata attività metabolica, tuttavia, sebbene ciò sia pertinente al monitoraggio della forma fisica, gli screening medici sono realizzati meglio con il sudore di "equilibrio" proveniente dal corpo a riposo. In conclusione, il sudore permette di determinare le strategie di assunzione di liquidi e monitorare i livelli di idratazione ed equilibrio elettrolitico negli atleti attraverso

l'analisi di sodio e cloruro, inoltre, l'analisi del sudore potrebbe avere utilità nello screening nel contesto del diabete nelle applicazioni cliniche o nella disponibilità di energia nello sport.

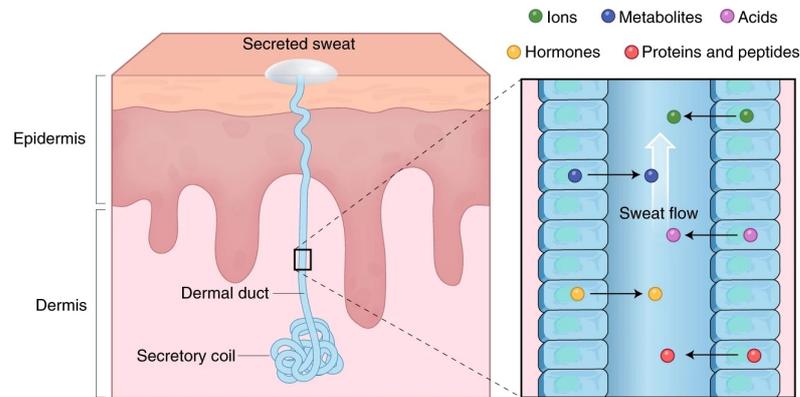


Figura 3.1: Struttura delle ghiandole sudoripare e partizionamento dei biomarcatori

3.1 Composizione sensori di sudore

Questi dispositivi sono costituiti da due parti integrate: un componente di rilevamento con elettrodi funzionalizzati per trasdurre le concentrazioni di analiti in segnali elettrici e un componente elettronico per elaborare, calibrare e trasmettere questi segnali per una facile lettura.

- *Componente di rilevamento:* Un requisito fondamentale per i sensori indossabili è che abbiano un impatto minimo sulla mobilità e il comfort del soggetto. Per questo motivo, i componenti di rilevamento sono idealmente fabbricati su substrati morbidi, deformabili e che non si delaminano dalla pelle sottostante. Queste caratteristiche permettono agli strati di membrana funzionale di deformarsi insieme al substrato senza rompersi e all'area di lavoro del sensore di non cambiare drasticamente durante la deformazione per evitare artefatti del segnale legati al movimento. Un altro criterio per i sensori flessibili è che gli elettrodi fabbricati sul substrato si collegano in modo robusto all'elettronica o ai componenti di trasmissione wireless, soprattutto nei sistemi ibridi dove componenti soft sensing sono combinati con piattaforme elettroniche più rigide. Connessioni deboli tra i componenti, infatti, possono causare errori di segnale o addirittura la disconnessione sotto sforzo meccanico o movimento. Per quanto riguarda i materiali, si utilizza il PET flessibile, il quale, essendo un substrato più rigido, è in grado

di conferire una connessione più robusta all'elettronica rispetto a materiali altamente deformabili come i laminati di carta.

- *Componente elettronico:* I componenti di rilevamento non funzionano senza l'elettronica per attuare schemi di rilevamento appropriati, elaborare i segnali del sensore, filtrare il rumore e trasmettere letture calibrate finali facili da leggere e visualizzare. Alcune delle piattaforme di rilevamento del sudore di maggior successo utilizzano l'elettronica ibrida, combinando substrati di rilevamento flessibili che si conformano al corpo con i tradizionali circuiti integrati in silicio per l'elaborazione e la trasmissione del segnale. Sono disponibili varie tipologie e substrati per i componenti elettronici, inclusi plastica morbida, polimeri con elementi conduttivi stampati o circuiti stampati flessibili (PCB). Di questi, i PCB si sono mostrati particolarmente promettenti, in quanto possono essere prodotti in serie a costi contenuti utilizzando i processi industriali esistenti e sono progettati con componenti standard. La spina dorsale elettronica di questi dispositivi è composta da un front-end analogico per condizionare il segnale del sensore, un convertitore analogico-digitale (ADC), un microcontrollore pre-programmato che calibra il segnale in valori di concentrazione e un componente di trasmissione Bluetooth per trasmettere le informazioni a un'eventuale app sul telefono. Un aspetto fondamentale per lo sviluppo di dispositivi indossabili è ridurre al minimo il consumo di energia così da permettere ai sensori di funzionare continuamente per periodi di tempo più lunghi, aumentare le velocità di generazione dei dati e la compatibilità con i restanti circuiti del sensore. Il filtraggio dei segnali grezzi dei sensori per eliminare il rumore è un ruolo chiave dei componenti elettronici. Il movimento può contribuire al rumore, in particolare alterando la connettività e le impedenze all'interfaccia tra il componente di rilevamento e il PCB. I filtri passa-basso possono essere inclusi nel front-end analogico per eliminare il rumore ad alta frequenza dal movimento o dalle fluttuazioni nell'ambiente dello strato di rilevamento.

Metodi di rilevamento

I metodi elettrochimici presentano vantaggi rispetto ad altri schemi di rilevamento chimico grazie alla loro elevata sensibilità, selettività, bassi tempi di risposta e facilità di adattamento per i formati indossabili. Negli ultimi anni, sono state dimostrate varie modalità di rilevamento elettrochimico per l'analisi del sudore indossabile come ad esempio la potenziometria, cronoamperometria e la vol-

tammometria. Le tecniche potenziometriche, in cui i potenziali degli elettrodi di rilevamento subiscono cambiamenti misurabili con la concentrazione dell'analita target, hanno mostrato grande utilità per rilevare le specie ioniche dominanti nel sudore, inclusi Na^+ , K^+ e Ca^{2+} . La cronoamperometria viene spesso utilizzata per il rilevamento basato su enzimi, rilevando la corrente prodotta durante le reazioni red-ox innescate dall'analita target a un potenziale applicato costante, ad esempio, l'enzima glucosio ossidasi intrappolato su un elettrodo di rilevamento interagisce con il glucosio nel sudore per produrre una corrente proporzionale alla concentrazione di glucosio. Le misurazioni della voltammometria vengono eseguite percorrendo l'intervallo di potenziale in cui si verifica la reazione red-ox delle specie bersaglio e successivamente vengono misurati i picchi di corrente red-ox, tuttavia, i principali problemi con i metodi di voltammometria includono la sovrapposizione di potenziali redox, la presenza di composti interferenti attivi sulla superficie di rilevamento e la formazione di composti intermetallici che degradano il segnale di rilevamento.

Metodo	Panoramica	Vantaggi	Svantaggi
Potenziometria	Il potenziale tra l'elettrodo di rilevamento e quello di riferimento è indicativo della concentrazione di ioni target.	Schema di rilevamento semplice ed elaborazione del segnale. Ideale per specie cariche con stato di carica fisso. Buono per specie relativamente concentrate nell'intervallo mM.	Poiché questo schema misura l'attività rispetto alla concentrazione, è necessario sviluppare uno strato di membrana selettivo per indirizzare ioni specifici. Susceptibile all'interferenza di altre cariche per ioni meno concentrati. Applicabile solo per il rilevamento di specie cariche.
Cronoamperometria	Un potenziale fisso viene applicato all'elettrodo di rilevamento e la corrente risultante dovuta alle reazioni redox stimolate è proporzionale alla concentrazione dell'analita target.	Rilevamento semplice e facile post-elaborazione per convertire la corrente in concentrazione. I mediatori possono essere impiegati per ridurre il potenziale necessario e quindi il consumo di energia.	Per le specie in traccia al di sotto dell'intervallo μ M, il segnale Faradico può decadere nel tempo per fornire conversioni di concentrazione imprecise. In genere è necessario un enzima per fornire selettività.
Voltammometria	Viene condotta una scansione di tensione tra l'elettrodo di rilevamento e di riferimento e le caratteristiche di corrente risultanti vengono estratte per determinare la concentrazione.	Poiché specie diverse hanno potenziali redox unici, è possibile utilizzare una scansione di tensione sugli stessi due elettrodi per estrarre informazioni su più analiti contemporaneamente. Ci sono una varietà di sotto-tecniche tra cui scegliere per ottimizzare i rapporti segnale-rumore. Può essere accoppiato con tecniche di pre-concentrazione per il rilevamento di molecole in traccia, ottenendo limiti di rilevamento più elevati rispetto alla cronoamperometria.	Le scansioni di tensione possono innescare reazioni di fondo che occidono o interferiscono con il segnale desiderato. Rispetto alla cronoamperometria, questa tecnica richiede una post-elaborazione più complessa per estrarre e identificare i picchi corrispondenti all'analita desiderato.

Figura 3.2: Metodi di rilevamento elettrochimico

Attributi di rilevamento

Per consentire una quantificazione solida e accurata degli analiti, è necessario ottimizzare diversi attributi dei sensori del sudore, questi includono selettività, sensibilità, limite di rilevamento, stabilità e tempo di risposta.

1. *Selettività*: La selettività è la capacità di un sensore di rilevare il suo analita target in presenza di altre specie potenzialmente interferenti. Questo requisito si può ottenere utilizzando elementi di riconoscimento selettivi

sull'elettrodo di rilevamento o un mediatore di trasferimento di elettroni per abbassare il potenziale red-ox della reazione target. Ad esempio, quando vengono incorporati enzimi target-specifici, potrebbe essere necessario applicare tensioni elevate per innescare la reazione enzimatica e queste tensioni possono indurre anche altri composti elettrochimicamente attivi nel sudore, a subire transizioni red-ox, creando segnali di interferenza, dunque per affrontare questo problema, si utilizza un mediatore. Questa tecnica è usata nei sensori di glucosio, che combinano un mediatore blu di Prussia con l'enzima glucosio ossidasi per rilevare preferenzialmente il glucosio.

2. *Sensibilità*: La sensibilità è una misura di quanto acutamente il segnale del sensore cambia in risposta ai cambiamenti nella concentrazione dell'analita. Poiché molti importanti analiti del sudore sono normalmente ben regolati per rimanere all'interno di un intervallo di concentrazione ristretto, sono necessari sensori altamente sensibili per catturare fluttuazioni di concentrazione piccole ma fisiologicamente rilevanti. Ciò è particolarmente rilevante quando è necessario il monitoraggio continuo dell'evoluzione dei profili dei biomarcatori, ad esempio per monitorare i livelli di elettroliti durante l'esercizio. La sensibilità dell'elettrodo può essere migliorata aumentando il carico enzimatico all'interno degli elettrodi di rilevamento enzimatici poiché le correnti misurate, così come la preconcentrazione¹ di specie bersaglio per il rilevamento voltammetrico di molecole più grandi, vengono amplificate. L'inclusione di nanomateriali come nanotubi di carbonio o nanoparticelle metalliche può migliorare la cinetica di trasferimento degli elettroni attraverso lo stack di rilevamento per amplificare ulteriormente le correnti di rilevamento. Tuttavia, è necessario prestare attenzione per garantire che questi nanomateriali non penetrino nella pelle durante l'uso sul corpo.
3. *Limite di rilevamento*: Il limite di rilevamento indica la concentrazione più bassa che un sensore può discernere e deriva dai rapporti segnale-rumore. Il rumore può derivare da analiti interferenti, deriva del sensore o variazioni di concentrazione locali tra una miriade di altre sorgenti. Il miglioramento dei limiti di rilevamento richiede l'amplificazione del segnale target o la soppressione del rumore di fondo, entrambi ottenibili con i materiali e gli schemi di rilevamento corretti. I sensori dovrebbero essere progettati in modo che il loro limite di rilevamento sia inferiore all'intervallo di concentrazione fi-

¹Aumentare la concentrazione di un campione prima dell'analisi o del rilevamento

siologicamente rilevante del loro analita target. I limiti di rilevamento dei sensori enzimatici e voltammetrici possono essere abbassati utilizzando nanoparticelle e nanostrutture per migliorare l'affinità di legame o aumentare il numero di siti di reazione. La stabilità si riferisce alla capacità di un sensore di mantenere il proprio segnale nel tempo senza attenuazioni dovute a deriva o degrado. Nei sensori ione-selettivi, la formazione di un sottile strato acquoso tra la membrana di rilevamento e l'elettrodo conduttivo sottostante può causare derive di potenziale ma l'aggiunta di specie chimiche idrofobiche può ridurre al minimo questo effetto, mentre il deposito elettrochimico di polimeri conduttori come polistirene, polipirrolo e polianilina migliora ulteriormente la stabilità. I problemi di deriva affliggono anche i sensori enzimatici. Gli enzimi possono essere inattivati chimicamente a causa dei sottoprodotti delle reazioni red-ox e possono anche staccarsi dalla membrana di rilevamento nel tempo, causando l'attenuazione del segnale e la perdita di sensibilità. Questi effetti possono essere ridotti al minimo immobilizzando enzimi nelle matrici di supporto, reticolando con polimeri e formando complessi poli ione-enzima per la ritenzione enzimatica.

4. *Tempo di risposta:* Il tempo di risposta determina il tempo necessario affinché la risposta del sensore si stabilizzi a un valore affidabile quando la concentrazione dell'analita cambia. Per il monitoraggio continuo, avere tempi di risposta rapidi è fondamentale per garantire che i cambiamenti dinamici nella composizione del sudore vengano acquisiti quasi in tempo reale. I tempi di risposta sono generalmente influenzati dall'analita target e tempi di risposta più rapidi si ottengono generalmente quando le attività di riconoscimento delle specie sono elevate e lo spessore della pila di rilevamento è basso.

3.2 Analisi del sudore nei pazienti diabetici

Il diabete è una delle malattie croniche più diffuse che causa livelli di glucosio nel sangue incontrollabili. I pazienti diabetici devono controllare quotidianamente il proprio livello di glucosio nel sangue ed eseguire periodicamente iniezioni di insulina per la sua gestione continua. Tuttavia, queste terapie sono spesso invasive e dolorose, pertanto, sono stati compiuti ampi sforzi per il monitoraggio del glucosio indolore e senza stress attraverso l'analisi del sudore. I biosensori indossabili consentono il monitoraggio continuo dei metaboliti, tra cui glucosio,

lattato e alcol ed elettroliti, tra cui potassio, calcio e ioni di metalli pesanti che si trovano nel sudore. Vari tipi di dispositivi flessibili ed estensibili basati su un design ultrasottile ed estensibile sono stati sviluppati per monitorare lo stato di salute individuale e fornire la terapia di feedback corrispondente.

Design del sistema del cerotto indossabile per il diabete

I dispositivi indossabili basati su patch o strisce monouso (Figura 3.3 A,B) hanno un design ultrasottile ed estensibile, che consente un contatto conforme con la pelle per una raccolta efficiente del sudore e prestazioni elevate sotto deformazione fisica. Questi dispositivi di tipo patch sono fabbricati su un supporto di impugnatura e quindi stampati a trasferimento su un sottile cerotto in silicone mentre il sensore a striscia è fabbricato su un sottile substrato di poliimmide (PI). Una serie di sensori come ad esempio di umidità, glucosio, pH e temperatura sono integrati monoliticamente per un efficiente rilevamento del glucosio basato sul sudore e in particolare, nei sensori di glucosio e pH gli elettrodi di riferimento e i contro elettrodi sono progettati per essere imballati il più vicino possibile per ridurre al minimo la quantità di sudore richiesta, quando il diametro dell'elettrodo di lavoro diminuisce infatti, la quantità di sudore necessaria può essere ridotta fino a 20 volte. L'elettrodo di lavoro è costituito da oro poroso formato mediante elettrodeposizione ed enzimi colato su di esso e quindi ricoperto da Nafion e reticolato in sequenza dalla glutaraldeide. La struttura porosa consente una maggiore superficie elettrochimicamente attiva e un'immobilizzazione enzimatica più forte, inoltre gli enzimi fortemente reticolati sulla struttura metallica porosa migliorano anche l'affidabilità del sensore in caso di attrito e deformazione meccanica. A seconda della concentrazione di glucosio nel sudore, una quantità adeguata di metformina (o clorpropamide) viene somministrata per via transdermica attraverso microaghi i quali, insieme alla pellicola, sono integrati sopra il riscaldatore estensibile e possono essere sostituiti periodicamente (Figura 3.3 C). I microaghi sono fabbricati stampando la matrice di idrogel di acido ialuronico contenente nanoparticelle a cambiamento di fase (PCN) caricate con farmaco, seguita da un rivestimento spray a materiali a cambiamento di fase (PCM) aggiuntivo, essi si dissolvono quando entrano in contatto con i fluidi corporei, mentre il rivestimento PCM impedisce la dissoluzione prima della fusione controllata del PCM. Per la somministrazione di farmaci multifase e controllata con precisione, due tipi di PCN caricate con metformina sono incorporati nei microaghi di idrogel di acido ialuronico, un materiale biocompatibile ampiamente

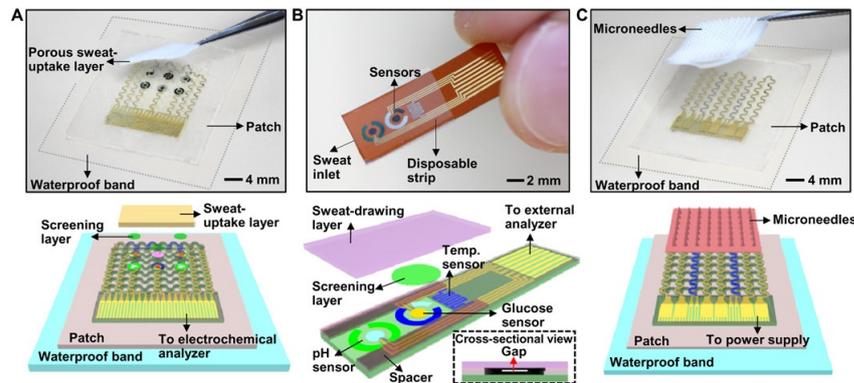


Figura 3.3: Dispositivo di monitoraggio del sudore e modulo di somministrazione transdermica del farmaco a base di microaghi

utilizzato. L'attivazione termica controllata dal riscaldatore integrato attiva il solo PCN1 o entrambi i PCN, il riscaldatore è progettato con tre canali e attiva la somministrazione del farmaco multistadio che può essere regolata con schemi termici. La metformina è uno dei farmaci di prima linea per il trattamento del diabete di tipo 2 e poiché la somministrazione di farmaci attraverso la pelle può bypassare l'apparato digerente, la somministrazione transdermica di metformina richiede un dosaggio inferiore di farmaci rispetto alla somministrazione orale e previene gli effetti collaterali gastrointestinali.

Monitoraggio del glucosio basato sul sudore su soggetti umani

Dopo aver indossato il cerotto, il sudore si accumula nello strato poroso che assorbe il sudore. Una fascia impermeabile dietro il cerotto in silicone aiuta a raccogliere il sudore e previene la delaminazione del cerotto dalla pelle. Uno strato di Nafion poroso e caricato negativamente tra i sensori e lo strato di assorbimento del sudore aiuta nell'immobilizzazione dell'enzima e scherma le molecole con carica negativa che possono influenzare il rilevamento del glucosio (ad esempio, le molecole di farmaco contenute nel sudore, come paracetamolo o acido acetil-salicilico). Un sensore di umidità monitora la quantità critica di sudore per un rilevamento affidabile del glucosio misurando la variazione di impedenza in base alla generazione di sudore. Al di sopra dell'umidità critica, i sensori di glucosio, pH e temperatura iniziano a effettuare misurazioni per determinare il livello di glucosio nel sangue correlato. I sensori di pH e temperatura correggono potenziali errori della misurazione del livello di glucosio basata su enzimi in tempo reale. In caso di iperglicemia, l'attivazione termica controlla la somministrazione transdermica di feedback di metformina caricata nei PCN. Il cerotto indossabile

è collegato a un analizzatore elettrochimico portatile (Figura 3.4 A) e il monitoraggio inizia con il rilevamento dell'umidità per determinare il punto ottimale per avviare l'analisi del sudore. Questo dispositivo è in grado di funzionare in modo affidabile a diverse temperature della pelle (intervallo di temperatura, da 30° a 37°C) prima, durante e dopo i movimenti fisici ed è riutilizzabile e/o riattaccabile più volte. Il sensore monouso a striscia invece, è più conveniente per l'analisi del sudore poichè lo assorbe prima a causa dell'effetto capillare, ed è quindi collegato all'hardware per l'analisi del sudore attraverso un connettore ZIF² (Figura 3.4 E). I livelli di pH del sudore variano da soggetto a soggetto e a seconda delle condizioni fisiologiche di ciascun paziente mentre i livelli di glucosio nel sudore corretti dalle misurazioni del pH prima e dopo un pasto concordano bene con i livelli di glucosio nel sudore misurati tra i soggetti che utilizzano un kit di analisi del glucosio commerciale. L'analisi statistica conferma quindi l'affidabile correlazione dei livelli di glucosio nel sudore misurati dai sensori di glucosio nel sudore indossabili e monouso con i livelli di glucosio nel sangue misurati da un glucometro commerciale. Per la stima accurata del livello di glucosio nel sangue in base al livello di glucosio nel sudore, il fattore di correlazione tra la concentrazione di glucosio nel sangue e nel sudore dovrebbe essere trovato per ogni singolo soggetto con dati sufficienti e con questi dati ed è chiaro che la concentrazione di glucosio nel sangue tende a variare prima e dopo un pasto, in modo simile alla concentrazione di glucosio nel sudore misurata.

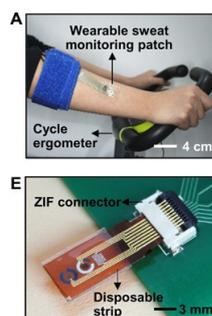


Figura 3.4: Dispositivo di monitoraggio del sudore

3.3 Analisi del sudore negli atleti acquatici

La conoscenza della composizione del sudore degli atleti, del tasso di perdita di sudore e della perdita totale di liquidi nel sudore ed elettroliti è importante per

²Connettori di cablaggi di tipo piattina che consentono l'inserimento e il disinserimento in sede in maniera estremamente agevole, senza ganci o altri elementi meccanici

mantenere i livelli di idratazione adeguati e l'equilibrio elettrolitico in attività fisicamente impegnative. Nelle pratiche sportive le strategie di idratazione personalizzate sono importanti a causa delle ampie variazioni della velocità del sudore e della composizione tra individui, ambienti e circostanze. Gli atleti della terraferma, infatti, spesso non reintegrano adeguatamente la perdita di liquidi dovuta alla sudorazione, portando a ipovolemia³ e sebbene il tasso di sudorazione nei nuotatori sia in genere inferiore a questi ultimi, può comunque variare da 0,33 a 1,6 litri/ora, a seconda della temperatura dell'acqua e dell'intensità dell'esercizio. Mentre quantità minori di perdite di sudore possono non alterare le prestazioni di nuoto di breve durata, il rischio di successiva disidratazione dell'esercizio in eventi più impegnativi come il triathlon può rendere più difficile mantenere l'euidratazione⁴ e portare successivamente a complicazioni legate all'ipoidratazione o all'iponatriemia⁵. I dispositivi indossabili che forniscono informazioni in tempo reale sulla perdita di sudore locale, sulle concentrazioni di elettroliti e sulla temperatura della pelle degli atleti acquatici potrebbero fungere da strumento potente e abilitante per la gestione della perdita di elettroliti e dell'equilibrio e il rilevamento presintomatico delle malattie legate al calore. Di seguito viene introdotta una piattaforma robusta e impermeabile con funzionalità microfluidiche ed elettronica combinata per la raccolta del sudore sott'acqua e la termografia cutanea, progettata per legarsi in modo morbido e conforme alla pelle per il monitoraggio delle metriche chiave di idratazione degli atleti acquatici. I risultati si espandono su classi di sistemi microfluidici integrati con la pelle che eseguono il rilevamento colorimetrico di biomarcatori, in grado di raccogliere e analizzare il sudore durante l'esercizio acquatico, anche quando si è completamente immersi nell'acqua. In particolare, queste tecnologie coinvolgono:

1. materiali polimerici elastomerici modellabili per piattaforme microfluidiche compatibili con la pelle, che hanno tassi eccezionalmente bassi di penetrazione di acqua, vapore acqueo e sostanze chimiche a base acquosa dall'ambiente circostante;
2. progetti per canali, ingressi e uscite microfluidici che impediscano l'interferenza o la contaminazione dagli ambienti acquatici senza impedire l'afflusso del sudore;

³Diminuzione del volume del sangue circolante nell'organismo

⁴Stato normale del contenuto idrico corporeo

⁵Bassa concentrazione di sodio nel sangue

3. materiali adesivi per la pelle e disegni geometrici che consentono un legame robusto e una raccolta affidabile del sudore sott'acqua;

Design dispositivo impermeabile

La piattaforma del dispositivo è costituita da una combinazione impermeabile di sistemi microfluidici ed elettronici simili alla pelle che si laminano su quest'ultima per la cattura, la conservazione e l'analisi chimica del sudore e per la misurazione digitale della temperatura cutanea in ambienti acquatici. Un'affidabile raccolta del sudore in ambienti acquatici richiede materiali costitutivi con eccellenti proprietà di barriera per prevenire la contaminazione ed eliminare rispettivamente la perdita per evaporazione, il materiale candidato è il SIS il quale presenta caratteristiche notevoli per la raccolta del sudore in ambienti acquatici quali idrofobicità, resistenza al trasporto dell'acqua, trasparenza ottica, basso modulo elastico ed elevata elasticità. Le strutture di questo dispositivo incorporano microcanali, una camera che ospita un reagente chimico colorimetrico, elettronica per la comunicazione wireless e il rilevamento di temperatura di precisione, una serie di marcatori di colore di riferimento e un adesivo sicuro per la pelle (Figura 3.5 A). Uno strato modellato di SIS, si lega a un foglio sottile e piatto dello stesso elastomero per definire il sistema microfluidico sigillato e per incapsulare i marcatori di colore (Figura 3.5 B). I microcanali hanno profondità di $220\ \mu\text{m}$ in geometrie circolari a serpentina con 40 giri, ciascuno dei quali ha una capacità di $1,5\ \mu\text{l}$, per un volume totale di $60\ \mu\text{l}$. I reagenti colorimetrici sono costituiti da un colorante alimentare per facilitare la valutazione visiva dell'entità di riempimento del microcanale con il sudore o, in alternativa, una sospensione di cloranilato d'argento che reagisce con il sudore per creare una risposta colorimetrica corrispondente alla concentrazione di cloruro. Questo reagente risiede in una camera adiacente all'ingresso e reagisce quando il sudore passa nel canale (Figura 3.5 C) mentre il colorante alimentare contiene particelle idrosolubili rosse e blu con diverse velocità di dissoluzione, generando così un gradiente di colore dipendente dal volume quando il dispositivo si riempie di sudore (Figura 3.5 D). Un'antenna ad anello magnetico flessibile, un set di componenti NFC (Near Field Communication) e un diodo a emissione di luce (LED) costituiscono un'interfaccia wireless per i dispositivi abilitati NFC come smartphone o tablet per la lettura della temperatura cutanea. Un rivestimento di SIS incapsula l'elettronica NFC per consentire un funzionamento robusto per lunghi periodi anche quando il dispositivo è completamente immerso nell'acqua (Figura 3.5 E). La Figura 3.5 F illustra infine il funzionamento wireless

in un ambiente umido e mostra il LED mentre emette luce attraverso gli strati microfluidici. I dispositivi costruiti con SIS nelle geometrie precedentemente de-

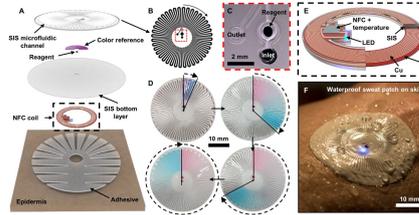


Figura 3.5: Dispositivo microfluidico/elettronico impermeabile simile alla pelle

scritte aderiscono in modo conforme alla pelle e presentano profili bassi a causa degli spessori ridotti e dei bordi affusolati. L'induzione di grandi deformazioni della pelle nella posizione di un dispositivo dimostra il grado di conformabilità e robustezza dell'adesione durante forze meccaniche estreme, (Figura 3.6 A) mentre deformazioni simili con dispositivi che non includono il bordo rastremato (Figura 3.6 B) provocano delaminazione e desquamazione dalla pelle. Il basso modulo e l'elevata elasticità consentono inoltre grandi deformazioni (Figura 3.6 C,G) e cambiamenti nel volume apparente del sudore raccolto possono verificarsi durante le deformazioni del dispositivo, in seguito alla costrizione o all'allargamento dei canali. Tali variazioni di volume, tuttavia, si invertono quando il dispositivo torna al suo stato naturale a causa dell'elevata elasticità del SIS.

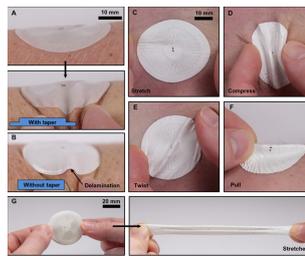


Figura 3.6: Meccanica del dispositivo in seguito a sollecitazioni

Funzionamento del dispositivo e raccolta dei dati

Le strutture ottimizzate del dispositivo e le formulazioni adesive, insieme alle proprietà intrinseche favorevoli del SIS, consentono la raccolta del sudore negli ambienti acquatici anche durante attività vigorose. La raccolta del sudore dalla pelle senza interferenze da un ambiente acquatico è consentita dalle robuste proprietà barriera del SIS, il piccolo diametro della porta di uscita ($r=0,25$ mm) e l'angolo di contatto elevato del SIS (110°). L'adesivo cutaneo forma una chiusura ermetica, costringendo il sudore dall'area di raccolta a fluire nel microcanale,

che sposta l'aria nel canale nell'ambiente acquatico attraverso l'uscita. L'acqua dell'ambiente non entra nell'uscita durante il nuoto a causa delle piccole dimensioni dei canali, dell'idrofobicità del SIS e della pressione associata all'aria nelle regioni non riempite dei canali. La discesa al di sotto della superficie dell'acqua genera un differenziale di pressione transitorio tra l'aria intrappolata nel canale e l'ambiente a causa della pressione idrostatica e viene equilibrato tramite il riempimento dell'acqua della piscina nel canale. La bassa permeabilità all'aria del SIS inoltre, riduce al minimo la perdita di aria intrappolata nel canale a causa dei differenziali di pressione. Le misurazioni della perdita cumulativa di sudore, della velocità del sudore e della concentrazione di cloruro derivano dall'analisi ottica della componente microfluidica del sistema. La componente NFC consente la determinazione della temperatura cutanea. La Figura 3.7 A mostra fotografie di soggetti che indossano il dispositivo durante il nuoto, i dispositivi sono attaccati sulla linea mediana dell'avambraccio ventrale, a circa 7 cm dalla punta del gomito. Un adesivo acrilico con motivo laser, sicuro per la pelle, lega il dispositivo alla pelle (Figura 3.7 C). Le aperture modellate riducono l'area delle ghiandole sudoripare occluse di circa il 25%, eliminando così in gran parte gli effetti compensatori nel rilascio di sudore che altrimenti aumenterebbero la velocità del sudore locale a causa dell'occlusione delle ghiandole sudoripare vicine. L'applicazione di coloranti alimentari vicino all'uscita del dispositivo consente l'osservazione visiva della misura in cui l'acqua riempie il dispositivo durante il nuoto e le immersioni. Questi risultati indicano che, anche durante il nuoto intenso in superficie, l'acqua si riempie nel sistema di canali di una quantità inferiore a $2\mu\text{l}$. Pertanto, meno del 3% del canale è esposto a una potenziale contaminazione dall'ambiente durante il nuoto in superficie, poiché questa sezione terminale del canale non entra in contatto con il sudore raccolto. La pressione idrostatica generata dall'immersione a 4 m può indurre il riempimento fino a $16\mu\text{l}$ o il 27% del volume del canale (Figura 3.7 D). Al rifacimento della superficie, dal 60 al 75% di questa acqua esce attraverso l'uscita a causa della pressione associata all'aria intrappolata nel canale mentre il liquido rimanente rimane a causa delle forze capillari. Questi risultati servono come linee guida per informare i progetti che incorporano un volume "morto" sufficiente vicino all'uscita per accogliere il riempimento senza contaminare il sudore. Per quanto riguarda la misurazione della temperatura, l'elettronica NFC contenuta nel dispositivo è dotata di un sensore di temperatura integrato i quali consentono la misurazione della temperatura cutanea, ad esempio dell'avambraccio, prima, durante e dopo le sessioni di nuoto. (Figura 3.8

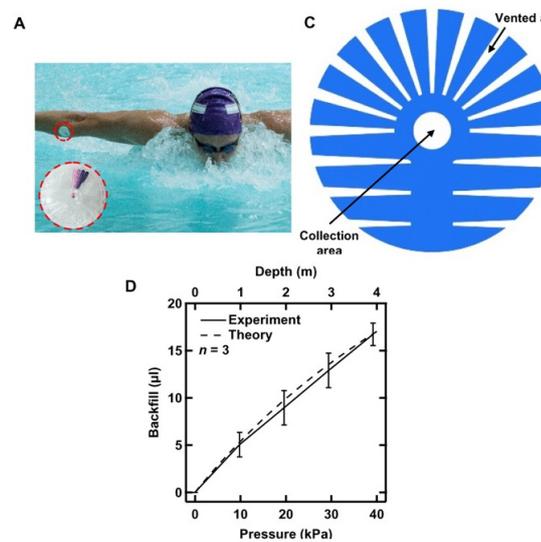


Figura 3.7: Raccolta sudore atleti acquatici

B). I dati indicano che la temperatura cutanea per il nuotatore è inizialmente di 32°C e poi scende entro $1^{\circ}\text{-}2^{\circ}\text{C}$ della temperatura dell'acqua della piscina (26°C) subito dopo l'ingresso in acqua. La temperatura aumenta leggermente dopo aver nuotato per 20 minuti (circa 1000 m) ma rimane entro 2°C da quella della piscina. La pelle ritorna alla temperatura iniziale entro 10 minuti dall'uscita dalla piscina e dall'asciugatura.

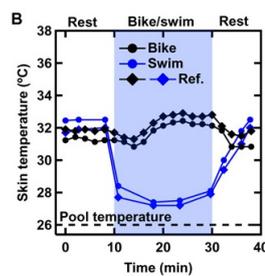


Figura 3.8: Rilevamento della temperatura

Conclusioni

L'elettronica estensibile è il fattore chiave per consentire ai dispositivi indossabili di essere conformi ai tessuti del corpo umano e ai robot. In particolare, i conduttori estensibili sono stato oggetto di studio per via della loro compatibilità con molte forme emergenti di elettronica, ottenuta anche grazie all'utilizzo di particolari strutture e materiali la cui combinazione è in grado di conferire un'elevata stabilità contro lo stress ambientale, elevata elasticità e biocompatibilità. Un altro importante progresso per le future applicazioni dei conduttori estensibili è lo sviluppo di un'interconnessione tra dispositivi elettronici morbidi e l'elettronica convenzionale in silicio rigido. A livello di singolo dispositivo, possono essere utilizzate soluzioni temporali, comprese goccioline di metallo liquido o paste d'argento con sottili fili di rame. Tuttavia, a livello di integrazione del sistema, dove è richiesta l'elaborazione del segnale o la gestione dell'alimentazione, è necessario interconnettere un gran numero di conduttori morbidi estensibili ai terminali dei chip di silicio. La trattazione è stata successivamente ampliata a una struttura per la costruzione di elettronica estensibile integrata tridimensionale. L'elettronica flessibile multistrato si è sviluppata rapidamente negli ultimi decenni offrendo nuove possibilità nei campi dell'optoelettronica, della robotica e della biomedicina, grazie alle sue multifunzionalità e prestazioni migliorate rispetto all'elettronica flessibile convenzionale a strato singolo. Numerosi esempi dimostrano che le strutture multistrato possono ottenere misurazioni multimodali, elevata densità spaziale, configurazione personalizzata e altre funzionalità avanzate. In primo luogo, il processo di produzione per l'elettronica flessibile tridimensionale deve consentire un allineamento e un'interazione precisa tra i diversi strati mentre per quanto riguarda la stabilità multistrato in seguito a determinate deformazioni lungo le tre direzioni, lo sviluppo di VIA flessibile ed estensibile si è rivelata la soluzione migliore. In secondo luogo i materiali utilizzati devono anche mostrare un basso modulo di Young o mantenere la stabilità e le prestazioni dopo essere stati trasformati in film sottili. Infine, la combinazione di diverse

funzioni nell'elettronica flessibile multistrato deve fornire una serie di opzioni di abilitazione che sono difficili da ottenere utilizzando le strutture convenzionali a strato singolo come, ad esempio, la progettazione di circuiti avanzati, l'integrazione di più tipi di sensori e attuatori e l'incorporazione di forniture di energia ad alte prestazioni. Nell'ultimo capitolo sono stati illustrati i progressi nella raccolta del sudore e nell'analisi attraverso l'utilizzo dell'elettronica flessibile nei sensori elettrochimici. Le opportunità risultanti per studiare il sudore in modalità ambulatoriale forniscono mezzi che in precedenza erano fattibili solo in contesti di laboratorio controllati mentre le forme di realizzazione che ora esistono sotto forma di prototipi di ricerca possono essere utilizzate per misurare la perdita di sudore locale, nonché diversi metaboliti e analiti. Sistemi futuri che combinano elettronica morbida, simile alla pelle, epifluidica, e sensori biochimici multimodali con capacità di monitoraggio biofisico potrebbero espandere notevolmente la funzionalità. La ricerca in queste direzioni potrebbe avere effetti positivi significativi sull'assistenza sanitaria, riducendo i costi e migliorando i risultati, e sulle prestazioni atletiche, informando le strategie nutrizionali e di allenamento.

Bibliografia

- [1] Daniel Green Marques, Pedro Alhais Lopes, un Anibal T. de Almeida, un Carmel Majidi e Mahmoud Tavakoli, *Lab on a Chip, Dispositivi e applicazioni su micro e nanoscala: Reliable interfaces for EGaIn multi-layer stretchable circuits and microelectronics*, 2019.
- [2] Naoji Matsuhisa, Xiaodong Chen, Zhenan Bao and Takao Someya, *Chemical Society Reviews: Materials and structural designs of stretchable conductors*, 2019.
- [3] Y.Wang, C.Xu, X.Yu, H.Zhang, M.Han, *Materials Today Physics: Multilayer flexible electronics: Manufacturing approaches and applications*, 2022.
- [4] Hailong Huang, Lu Han, Junfeng Li, Xiaobin Fu, Yanling Wang, Zhongli Yang, Xingtao Xu, Likun Pan e Min Xu, *Journal of Materials Chemistry A: Super-stretchable, elastic and recoverable ionic conductive hydrogel for wireless wearable, stretchable sensor*, 2020.
- [5] Yinghong Wu, Yang Luo, Tyler J. Cuthbert, Alexander V. Shokurov, Paul K. Chu, Shien-Ping Feng, Carlo Menone, *Advanced Science Volume 9, Issue 11: Hydrogels as Soft Ionic Conductors in Flexible and Wearable Triboelectric Nanogenerators*, 2022.
- [6] Yue Wang, Chenxin Zhu, Raffaello Pfattner, Hongping Yan, Lihua Jin, Shucheng Chen, Francisco Molina-Lopez, Franziska Lissel, Jia Liu, Noelle I. Rabia, Zheng Chen, Jong Won Chung, Christian Linder, Michael F. Toney, Boris Murmann, Zhenan Bao, *Science Advances Volume 3, Issue 3: A highly stretchable, transparent, and conductive polymer*, 2017.
- [7] Pancheng Zhu, Hanmin Peng, Alina Y. Rwei, *Medicine in Novel Technology and Devices Volume 14: Flexible, wearable biosensors for digital health*, 2022.

-
- [8] Ming Cheng, Guotao Zhu, Feng Zhang, Wen-lai Tang, Shi Jianping, Ji-quan Yang, Li-ya Zhu, *Journal of Advanced Research Volume 26: A review of flexible force sensors for human health monitoring*, 2020.
- [9] Guozhen Shen, *Progress in Natural Science, Materials International Volume 31, Issue 6: Recent advances of flexible sensors for biomedical applications*, 2021.
- [10] Michael D. Dickey, *Advanced Materials, Volume 29, Issue 27: Stretchable and Soft Electronics using Liquid Metals*, 2017.
- [11] Jungil Choi, Roozbeh Ghaffari, Lindsay B. Baker, John A. Rogers, *Science Advances, Volume 4, Issue 2: Skin-interfaced systems for sweat collection and analytics*, 2018.
- [12] Hyunjae Lee, Canzone di Chang, Yong Seok Hong, Minsung Kim, Hye Rim Cho, Taegyu Kang, Kwangsoo Shin, Seung Hong Choi, Taegwan Hyeon, Dae-Hyeong Kim, *Science Advances Volume 3, Issue 3: Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module*, 2017.
- [13] Mallika Bariya, Hnin Yin Yin Nyein e Ali Javey, *Nature Electronics volume 1: Wearable sweat sensors*, 2018.
- [14] Jungil Choi, Roozbeh Ghaffari, Lindsay B. Baker, John A. Rogers, *Science Advances Volume 4 Issue 2: Skin-interfaced systems for sweat collection and analytics*, 2018.
- [15] Zhenlong Huang, Yifei Hao, Yang Li, Hongjie Hu, Chonghe Wang, Akihiro Nomoto, Taisong Pan, Yue Gu, Yimu Chen, Tianjiao Zhang, Weixin Li, Yusheng Lei, NamHeon Kim, Chunfeng Wang, Lin Zhang, Jeremy W. Ward, Ayden Maralani, Xiaoshi Li, Michael F. Durstock, Albert Pisano, Yuan Lin e Sheng Xu, *Nature Electronics, Volume 1: Three-dimensional integrated stretchable electronics*, 2018.
- [16] Shantonu Biswas, Andreas Schoeberl, Yufei Hao, Johannes Reiprich, Thomas Stauden, Joerg Pezoldt e Heiko O. Jacobs, *Nature Communications Volume 10: Integrated multilayer stretchable printed circuit boards paving the way for deformable active matrix*, 2019.

- [17] Shaolei Wang, Yuanyuan Nie, Hangyu Zhu, Yurui Xu, Shitai Cao, Jiaxue Zhang, Yanyan Li, Jianhui Wang, Xinghai Ning, Desheng Kong, *Science Advances Volume 8 Issue 13: Intrinsically stretchable electronics with ultrahigh deformability to monitor dynamically moving organs*, 2022.
- [18] Christoph Keplinger, Jeong-Yun Sun, Choon Chiang Foo, Philipp Rothemund, George M. Whitesides, Zigang Suo, *Science Advances Volume 341 Issue 6149: Stretchable, Transparent, Ionic Conductors*, 2013.
- [19] Yuki Yamamoto, Shingo Harada, Daisuke Yamamoto, Wataru Honda, Takayuki Arie, Seiji Akita, Kuniharu Takei, *Science Advances Volume 2 Issue 11: Printed multifunctional flexible device with an integrated motion sensor for health care monitoring*, 2016.
- [20] Sang-Hyuk Byun, Joo YongSim, Zhanan Zhou, Juhyun Lee, Razza Qazi, Marie C.Walicki, Kyle E.Parker, Matteo P.Haney, Su HwanChoi, Ahn-sei Shon, Graydon B.Gereau, Giovanni Bibili, Shuo Li, Yuhao Liu, Woon-HongYeo, Giordano G.McCall, Jiang Xiao, Jae WoongJeong, *Science Advances Volume 5 Issue 11: Mechanically transformative electronics, sensors, and implantable devices*, 2019.
- [21] Jonathan T. Reeder, Jungil Choi, Yeguang Xue, Philipp Gutruf, Justin Hanson, Marco Liu, Tyler Ray, Amaj J. Bandodkar, Raudel Avila, Wei Xia, Siddharth Krishnan, Shuai Xu, Kelly Barnes, Matteo Pahnke, Roozbeh Ghafari, Yonggang Huang, John A. Rogers, *Science Advances Volume 5 Issue 1: Waterproof, electronics-enabled, epidermal microfluidic devices for sweat collection, biomarker analysis, and thermography in aquatic settings*, 2019.