

COMSOL NEWS

生物学特辑



拯救生命的心脏泵

雅培使用仿真
设计左心室辅助设备

生物医学工程中的多物理场仿真

生物医学工程是一门涉及多个领域的交叉学科,简单来说,就是使用工程领域中的方法研究与生物和医学相关的问题。从生物制药到个性化医疗设计,仿真技术正在深入生物医学工程领域的各类研究。在《COMSOL News》生物医学特辑中,COMSOL 多物理场仿真被用于各种医疗设备和技术研发,丰富的用户案例可以帮助读者洞悉生物医学工程领域中的常见挑战。

随着生物医学工程领域的不断发展,越来越多的患者将受益于先进的医疗设备、安全的药物生产及精准的给药系统等技术。人体的形态和生理特性千差万别,仿真软件作为一种先进的工具在生物医学研究中为生物体的虚拟测试提供了极大的便利,直观、易用的仿真 App 还可以帮助医疗人员为患者定制治疗方案。

《COMSOL News》生物医学特辑为您带来了仿真技术在生物医学工程领域的多种应用案例,包括通过多物理场仿真提高药品的安全性和有效性,研发左心室辅助心泵,优化疫苗存储装置,设计细胞分选仪和血液分析仪,等等。通过阅读本期《COMSOL News》,您将了解生物医学工程领域的研究人员如何受益于仿真技术,以及多物理仿真如何助力生物医学工程领域的技术研发与创新。

祝您阅读愉快!

Nicolas Huc

COMSOL



扫描上图二维码
关注 COMSOL 微信

参与 COMSOL 社区互动

COMSOL 博客 cn.comsol.com/blogs

用户论坛 cn.comsol.com/forum

微信 COMSOL-China

微博 COMSOL 中国

仿真 App 优化
生物制药行业的工艺流程

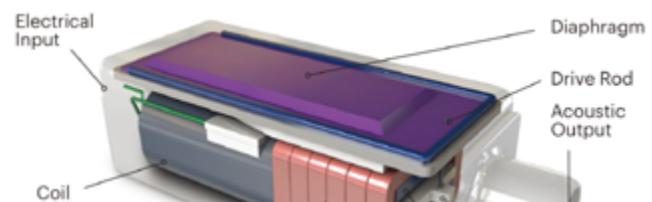
P 10

封面图片由雅培授权转载。

© 2021 版权所有。Abbott 'A' 和 HeartMate 3 是雅培或其相关公司的商标。

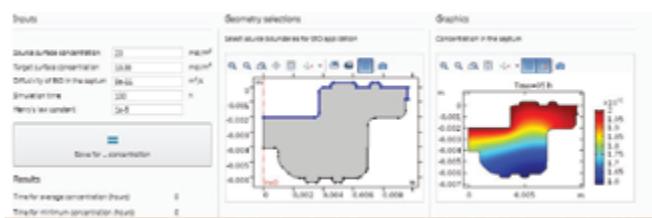
© 2021 COMSOL 版权所有。COMSOL、COMSOL Multiphysics、Capture the Concept、COMSOL Desktop、COMSOL Server、COMSOL Compiler 和 LiveLink 为 COMSOL AB 的注册商标或商标。所有其他商标均为其各自所有者的财产。COMSOL AB 及其子公司和产品不与上述商标所有者相关联,亦不由其担保、赞助或支持。相关商标所有者的列表请参见 cn.comsol.com/trademarks。

目录



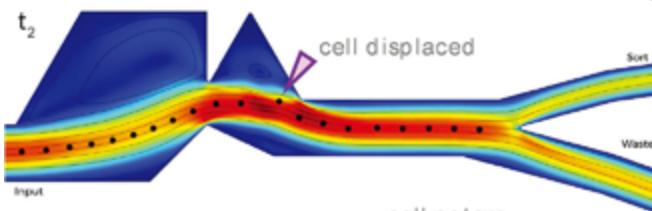
设计优化

- 4 助听器领域的前沿研究
楼氏电子, 美国
- 7 多物理场仿真提升植入式医疗设备的性能和安全性
雅培, 美国



仿真 App 应用

- 10 多物理场建模在生物制药行业的应用
安进, 美国



产品开发

- 16 仿真加速微流体细胞分选仪的设计
TTP, 英国

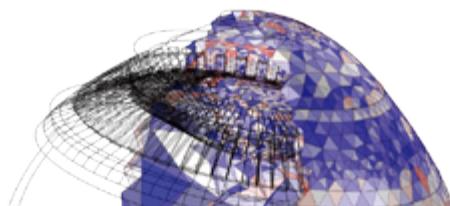
仿真教学

- 32 药学专业开设定量系统药理学课程
俄克拉荷马大学, 美国



技术创新

- 14 新型隔热技术为发展中国家运送疫苗
Intellectual Ventures, 美国
- 22 优化血液分析: 物理测试失效, 仿真提供答案
HORIBA 医疗, 法国
- 30 可穿戴设备设计离不开多物理场仿真
意法半导体, 意大利
- 34 多物理场仿真推进消融治疗技术的发展
美敦力, 美国



科研聚焦

- 19 模拟药物洗脱支架中的释放机理
波士顿科学, 美国
- 26 三维眼睛模型还老视人群清晰视力
Kejako, 瑞士

特邀评论

- 38 对医疗器械设计未来的再思考
Emphysys, 美国

楼氏电子, 美国

助听器领域的 前沿研究

美国楼氏电子公司的工程师与助听器行业的客户正在展开合作, 期望借助多物理场仿真消除助听器的声反馈现象。

作者 GARY DAGASTINE

据报道, 美国人口中约有 20% 在听力方面存在障碍, 并且实际比例可能会更高, 因为很多患者不愿意承认自己患有听力障碍。听障人士需要依靠微型助听器来改善听力水平和生活质量, 而一款助听器从最初的原型设计到最终产品面市, 离不开大量的研发工作。

工程师在助听器的设计过程中经常会遇到大量的技术难题, 声反馈 (Feedback, 又称啸声) 是其中最主要的一种现象。这种现象不仅会产生尖锐的啸叫声, 同时还会限制助听器的增益效果。Brenno Varanda 是位于美国伊利诺伊州的楼氏

(Knowles) 电子公司的高级电声工程师, 他解释说: “当本应向耳道内传递的声音或振动被助听器的麦克风接收后, 经放大器回传, 便会产生不必要的振荡, 这种现象就是声反馈。”

Varanda 接着解释道: “对楼氏电子的客户而言, 设计一款新型的助听器不仅费用高昂, 通常还要耗费 2~6 年的时间才能完成。” 准确的模拟可以帮助设计人员选定扬声器型号、改进隔振装置以及封装组件, 并能让麦克风尽可能地接收到从扬声器发出的能量。因此, 助听器行业迫切需要能够加速研发的简单换能器模型, 来帮助他们为消费者提供更高质量的产品。然而, 完整的扬声器和麦克风模型结构十分复杂, 还包含了许多与反馈控制无关的因素。“作为换能器的设计者, 我们必须清楚地了解产品涉及的电磁、力学和声学物理场, 但这些复杂的物理原理对于客户来说却不是必要的。” Varanda 表示。

作为全球领先的助听器换能器、智能音频设备和专业声学元件供应商, 楼氏电子从多方面入手, 希望开发出易于应用并能与客户产品兼容的换能器声振模型。这样就可以让助听器的设计者在不牺牲产品性能的前提下, 以更高效的方式将原型机转化为最终产品。

» 助听器的设计和声反馈

在助听器的设计工作中有两个相互冲突, 却又不得不同时考虑的需求: 助听器既要小巧隐蔽, 又要能够提供强劲的声音输出以提高佩戴者的听力水平。用户更加喜欢佩戴轻巧、不易被发现的助听器, 这将进一步增加声反馈问题的解决难度。Varanda 补充道: “助听器设计中的一个常见难题是如何在确保声反

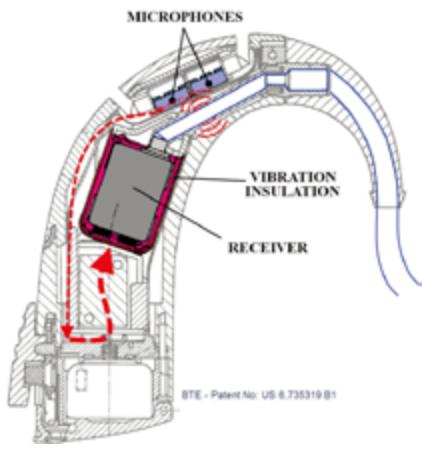


图 1 标准的耳背式助听器由麦克风、隔振装置、受话器等元件组成。由于元件布局过于紧凑, 容易产生负面的声学 and 力学反馈。图片由楼氏电子公司提供。

图注: MICROPHONES – 麦克风; VIBRATION INSULATION – 隔振装置; RECEIVER – 受话器

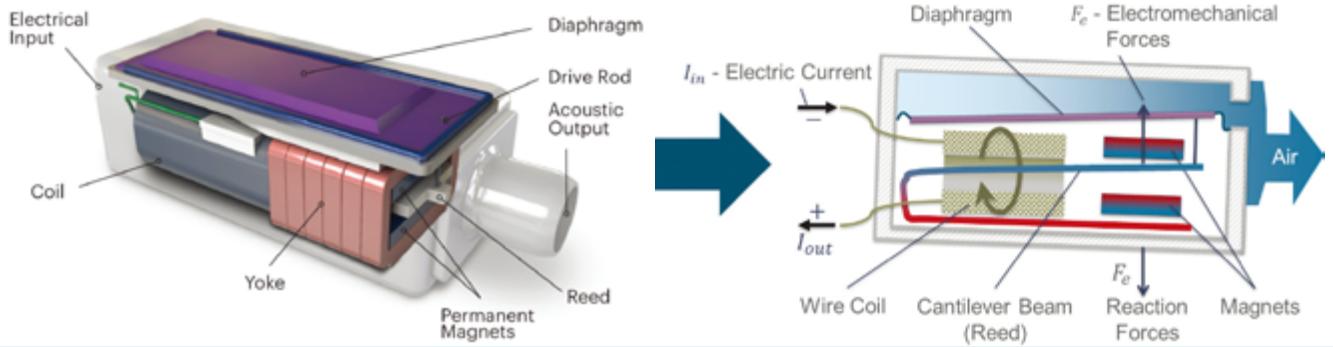


图 2 受话器是助听器中的关键元件,它包含一个微型扬声器,其中的电磁控制振膜可以产生声音。受话器内部的电磁力会引起结构振动,进而产生力学反馈。图注: Electrical input – 电输入; Coil – 线圈; Yoke – 磁轭; Permanent Magnets – 永磁体; Reed – 簧片; Acoustic Output – 声能输出; Drive Rod – 驱动杆; Diaphragm – 振膜; Electric Current – 电流; Wire Coil – 线圈; Cantilever Beam – 悬臂梁; Reaction Forces – 反作用力; Magnets – 磁铁; Electromechanical Forces – 机电力; Air – 空气

馈可控的前提下, 将所有的元件塞到尽量小的空间内。”

一个典型的小型耳背式助听器的元件包括可将环境声音转换为电信号的麦克风、用于处理电信号的数字信号处理器、用于放大电信号的放大器, 以及微型扬声器(即受话器), 如图 1 所示。受话器“接收”到经过放大的电信号后, 将其转换成声能(或声音), 然后声音会经由管道或耳模(一种在耳内用于传导声音的装置)进入耳道。

受话器中有一个被称为簧片的电磁控制杆与振膜相连接, 而振膜通过振动产生声音。受话器内部的机电力会产生反作用力, 并通过助听器装置向外传递振动, 产生的声音会被麦克风捕获。随后, 声音信号再次被麦克风中的放大器放大, 并传递回受话器中, 从而引起声反馈, 其路径如图 1 所示。

» “黑盒子”模型

受话器只有一个作用: 把经麦克风放大的电压信号转换为声音。虽然它的结构看似很简单, 但是实际转换过程却相当复杂(图 2)。电信号在被转换为声信号之前, 首先会被依次转换为磁信号和机械信号, 每一个转换步骤均有各自的频率相关特性。了解所有内部组件的综合效应, 对受话器的设计工作来说至关重要。自 20 世纪 60 年代起, 楼氏电子的工程师一直在使用复杂的等效电路方法对助听器内部的所有电磁-力学-声学效应进行模拟。

为了准确模拟受话器中复杂的物理现象, 设计人员需要一个极为庞大、复杂的多物理场有限元模型, 因此难以快速实现高效的助听器设计。Daniel Warren 博士是助听器行业的专家, 主要从事受话器和麦克风的研究。他在 2013 年推出了

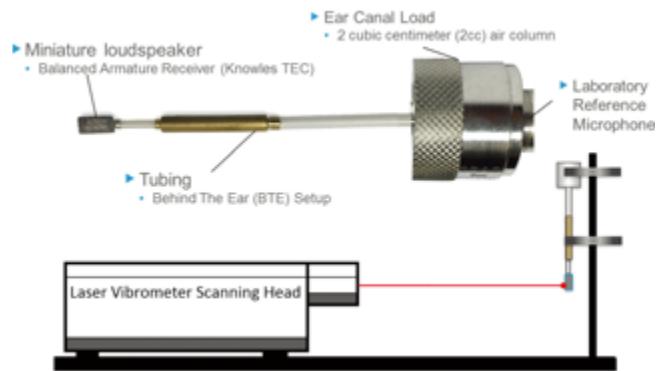


图 3 实验装置的硬件和原理图。图注: Miniature loudspeaker – 小型扬声器; Balanced Armature Receiver – 平衡电枢受话器; Tubing – 导音管; Behind The Ear (BTE) Setup – 耳背式 (BTE) 助听器装置; Laboratory Reference Microphone – 实验室标准麦克风; Ear Canal Load – 耳道负载; 2 cubic centimeter air column – 2 cm³ 的空气容积; Laser Vibrometer Scanning Head – 激光测振仪扫描头

“黑盒子”模型, 其中采用了尽可能少的简单电路元件, 并获取了平衡电枢受话器中电压和输出声压级之间的基本电声传递函数, 模型中还剔除了那些与反馈控制无关的因素。

Warren 和 Varanda 向我们演示了简化模型的一个关键步骤: 在几乎不增加复杂度的前提下, 将简化的电声电路转换为强大的声振模型。Warren 解释道: “转换是通过探测部分‘黑盒子’电路来实现的, 在这段电路中, 电感器两端的电压与产生结构振动的内部机械力成正比。”

在将“黑盒子”和声振模型应用于产品设计前, 设计人员需要参照实际受话器的声学 and 机械装置对模型进行测试和验证。早在 2014 年, 楼氏电子公司就开始在全球范围与助听器行业的许多客户展开了合作, 希望借助 COMSOL Multiphysics® 多

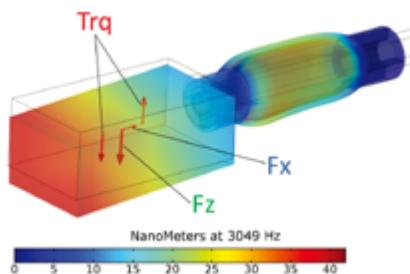


图4 受话器和硅胶导管配件在 3 kHz 频率下，力和位移的仿真结果。单位为 nm。

物理场仿真软件和行业标准测试对这一模型进行验证。

合力完成验证工作

为了验证模型，工程师需要同时测量声输出和振动力，且所使用的测试结构要能够方便地用有限元方法进行分析。与常规助听器测试一样，该测试将受话器连接到一小段导音管上，导音管的另一端连接到体积为 2 cm^3 的封闭空腔中（标准的人耳道声负载测试），如图 3 所示。空腔内声压的测量使用了实验室级的麦克风。为了验证模型的稳健性，研究人员采用了与耳背式助听器相似的复杂导音管装置来测量受话器。在此项设计中，导音管的直径可以发生变化，其长度足以支持多次声共振。在测量声能输出的同时，研究人员利用激光

测振仪来捕获受话器的结构运动。他们还通过观察受话器外壳表面多个点上的运动，对平移和旋转运动进行了测量。

Warren 和 Varanda 与楼氏电子的多家客户合作，顺利完成了上述测量任务。在 COMSOL Multiphysics 的帮助下，他们将简化的声振电路模型引入上述测试装置的仿真模型，其中耦合了受话器和与之相连的硅胶导管之间的力学相互作用、导音管各段横截面内的热黏性损耗、腔体和管道内的声压载荷，以及“黑盒子”受话器模型内部的电磁-声学效应。

COMSOL 模型计算出了输出声压级、机械力与外加电压、频率和材料属性之间的依存关系。图 4 显示了 3 kHz 时硅胶导管的位移仿真结果，以及受话器上承受的作用力。

Varanda 将仿真结果与实际测量数据进行了比较，二者完美契合（图 5）。结果表明，施加在振膜和簧片上的力取决于输出声压。然而，作用在振膜上的力与结构受到的反作用力之间被证明是成比例的，这与研究人员的预期相符。

传播知识，共享智慧

楼氏电子将模型分享给了其他助听

器公司的工程师，帮助他们解决各自系统的声反馈问题。通过对硬件内部的声学、力学和电磁行为进行全面的表征，设计人员可以自由地对产品进行虚拟优化。

Varanda 表示：“COMSOL 是为数不多的能将‘黑盒子’受话器的集总电路与声学 and 固体力学相耦合的建模仿真工具之一。与其说对助听器设计的验证和优化是科学研究，倒不如说是一种艺术创作。我们非常希望这些模型能够助力新型助听器的研发。”

助听器行业的所有从业人员都能受益于这种跨企业的协作方式。“助听器设计人员不想把精力浪费在复杂的换能器模型和耗时的仿真中，他们只想专注于手中的设计工作，通过更换不同型号的换能器来探究这些元件是如何协同工作的。”Varanda 补充道，“COMSOL 模型让设计人员的愿望变成了现实，他们可以轻而易举地在一款助听器装置中对比上百种换能器的性能。”

借助多物理场仿真，助听器的设计者现在能够以一种更好、更快、更经济的方式减少声反馈，改善助听器的整体性能，进而为听障人士提供更多贴合需求的选择。◎

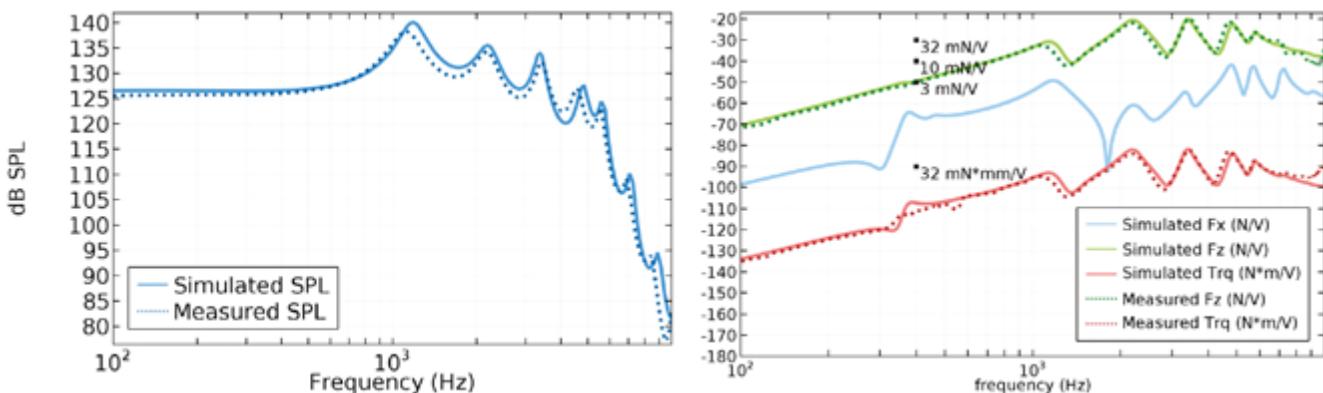


图5 左图显示了体积为 2 cm^3 的耦合器内的声压级测量数据（虚线）和仿真结果（实线）；右图显示了作用在受话器上的力和扭矩的测量数据（虚线）与仿真结果（实线）。

雅培, 美国

多物理场仿真提升植入式医疗设备性能和安全性

雅培致力于开发心室辅助装置以改善心力衰竭患者的生活。数值仿真贯穿了整个设计流程,用于表征热效应、流体动力学和能量传输等多个相互作用的物理效应。

作者 SARAH FIELDS

研发用于辅助或完全代替心脏功能的装置无疑是一项非常复杂的任务。从给装置供电到确保装置对人体正常的机能没有干扰,设计中的各个环节都充满了巨大的挑战。雅培 (Abbott Laboratories) 的研究人员使用多物理场仿真来设计左心室辅助装置 (left ventricular assist device, 简称 LVAD), 坚持不懈地致力于帮助心力衰竭患者改善生活质量, 树立健康的心态。

心力衰竭这种疾病通常始于心脏左侧, 由于左心室负责将富氧血液泵入全身, 而右心室仅将血液泵入肺部, 因此前者的输送距离远大于后者, 负担也更重。通常来说, LVAD (图 1) 能为左心室功能不全的患者提供机械循环的支持。

心室辅助装置是有史以来最复杂的人体内植入器械之一。LVAD 除了为人体全身的血液循环提供动力、维持生命外, 还必须与人体内的生物环境相兼容。雅培旗下的 Thoratec 公司, 经过多年临床试验, 终于在 2010 年为 LVAD 产

品开辟出了广阔的市场。

» 设计强大、高效及血液相容的 LVAD 泵

设计 LVAD 时必须考虑到诸多因素:

装置必须足够小才能与心脏连接, 并需要使用相容性材料和合理的几何结构才能将其植入人体内而不引起排异反应。另外, 设计者还必须考虑流体动力学、供电和热管理等问题。在研发的每个环

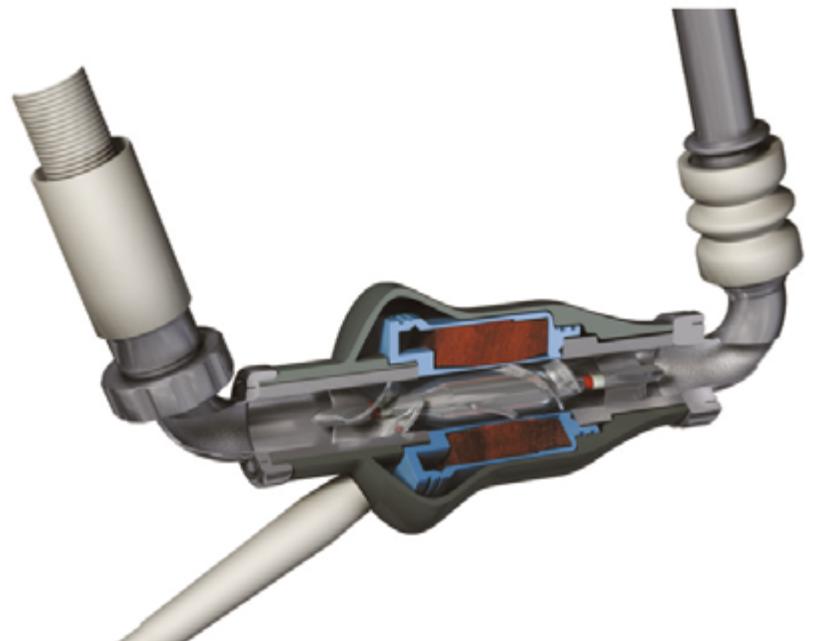


图 1 LVAD 泵的作用是帮助富氧血液在全身循环。图像由雅培提供。

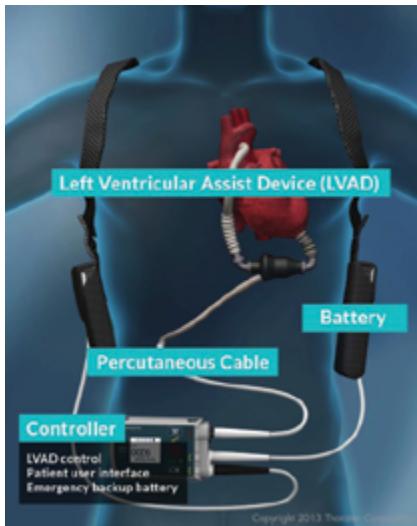


图 2 LVAD 的外部设备。图片由雅培提供。
图注: Left Ventricular Assist Device – 左心室辅助装置; Battery – 电池; Percutaneous Cable – 经皮导线; Controller – 控制器; LVAD control – LVAD 控制; Patient user interface – 患者用户界面; Emergency backup battery – 紧急备用电源

节中, 研发人员都必须清楚地了解多个相互作用的物理效应, 因此多物理场仿真在整个设计过程中起到了至关重要的作用。

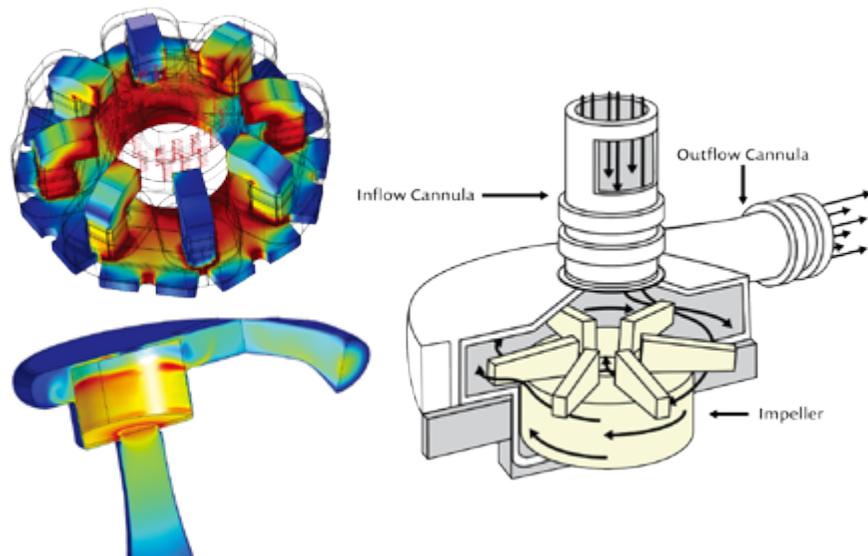


图 3 磁悬浮转子用来取代球轴承及其他组件, 因为这些组件的几何结构可能会促进凝血。图中显示了转子磁场的大小和方向, 以及定子磁场的大小 (左上); 三维计算流体动力学仿真描绘了泵室内的流体速度 (左下)。LVAD 离心泵示意图 (右)。

图注: Outflow Cannula – 流出套管; Inflow Cannula – 流入套管; Impeller – 叶轮

在开始实验研究之前, 雅培的高级研究物理学家 Freddy Hansen 会利用专业知识对 LVAD 这种复杂的植入式医疗装置的特性进行物理和数学建模。

Hansen 从 2011 年起就开始使用 COMSOL Multiphysics® 软件, 到目前为止已创建超过 230 个模型, 成功攻克了多项与人工泵装置独特物理现象相关的设计难题。

“在我每天的研究中, 不论是验证概念模型, 还是处理具有精细 CAD 几何结构和多种物理场相互作用的复杂仿真, 我都会使用 COMSOL Multiphysics 来完成。对于一些复杂的模型, 有时需要好几个月才能从模型中获取全部需要的信息。” Hansen 说道。

每一代 LVAD 产品进入市场前都经过了改进优化, 以增强产品的安全性, 提高患者的生活质量。雅培的研发重点是提升装置的生物相容性、血液相容性以及免疫相容性, 确保装置不会引起不良的免疫反应或干扰其他人体系统。

几何结构和尺寸对装置的整体功能有着重要的影响。在植入 LVAD 时, 外科医生首先将其一端连接到左心室, 然后将另一端连接到升主动脉 (图 2)。装置的体积越小, 操作就越简单, 也就越不容易干扰相邻的器官或组织。借助仿真, 研发人员可以在完成物理样机之前, 评估不同的尺寸或几何结构对 LVAD 设计的影响。

» 优化 LVAD 设计, 提高生物相容性

研发人员在 LVAD 离心泵的开发过程中进行了大量的仿真分析。设计此类装置面临的一个挑战是防止在泵的內部或周围空间发生血液凝结。为应对这一挑战, 工程师们开发出了磁悬浮转子, 用来取代容易引起凝血的球轴承和其他组件。Hansen 利用软件中的“旋转机械”建模功能对磁悬浮转子和湍流流动进行了模拟。

泵转子中的永磁体由定子中的线圈驱动, 这些线圈的激励电流变化会在转子内产生扭矩, 并对转子轴的位置产生主动控制。转子的垂直位置或悬浮状态通过磁场线张力实现约束, 无需施加主动控制。转子沿轴向接收血液, 随后将血液沿径向输出到螺旋管或流体收集器中 (图 3)。部分血液将回流到转子外部边缘附近, 然后进入转子入口, 这实际上形成了血液的持续洗涤过程, 有助于消除血液的栓塞和凝结。

另一项重大突破是开发出了能够产生脉冲式流动而非连续流动的泵系统, 因为脉冲式流动方式更接近人体心脏的真实工作状态。此外, 脉冲式流动还有助于洗涤血液, 防止血液凝结, 并对全身的血管产生积极的生理效应。

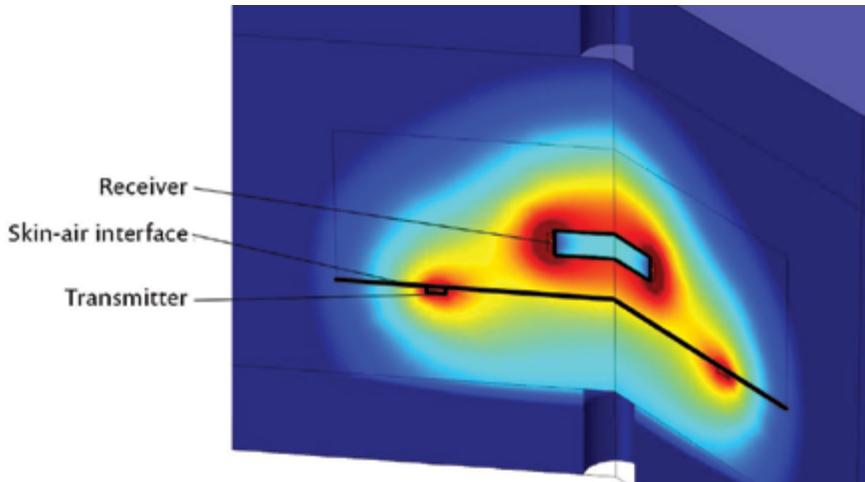


图4 磁能传输造成的人体内组织升温模型。结果显示了组织和周围空气中的能量密度分布。
图注: Receiver – 接收器; Skin-air interface – 皮肤 – 空气界面; Transmitter – 发射器

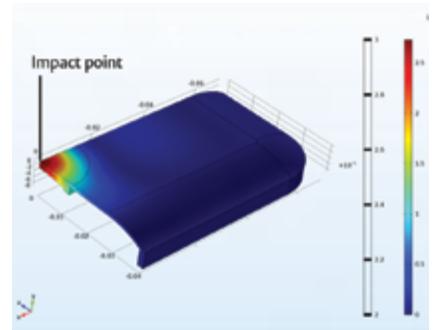


图5 钢珠对 LVAD 控制器的冲击仿真,用于评估控制器的弹性形变恢复能力。结果显示了沿垂直轴的位移。
图注: Impact point – 冲击点

» 全植入式 LVAD 实现无线充电

目前的 LVAD 需要通过生物相容性材料制成的电线,将电能从体外控制器中的外部电池传输到泵。但如果可以去掉电线将会怎样呢?

Hansen 深入研究了通过磁共振耦合来传输电能的方式。其原理是:当两个共振频率大致相同的物体通过振荡磁场相互传递能量时,会发生磁共振耦合。通过这种方式,电源中的电能可以无线传输到另一个装置中,即使是穿过人体组织这种生物介质也能实现。

全植入式 LVAD 系统使患者不必再担心电线带来的问题,同时也降低了感染的风险,改善了患者的生活质量。有了这项发明,患者就可以摆脱电线的顾虑,放心地淋浴和游泳了。

为了评估向 LVAD 装置进行能量无线传输的可行性,以及确定合理尺寸的线圈之间可传输的电量大小, Hansen 耦合了三维磁场模型和电路模型,用于确定能量的传输效率和损耗,以及最优的电路设计和元器件参数。

他评估了重要电路元件(如变压器

线圈的电线)中使用的各种不同材料,还研究了由于患者走路、跑步及其他活动导致的线圈偏移等问题。研究中还考虑了人体附近可能存在的磁性物体或金属物体对装置产生的影响。

不仅如此,工程师还必须确保患者的体温和生物系统不会受到植入物的影响。无线传输能量会在线圈附近的人体组织中引起微小的电流, Hansen 模拟了组织中由于感应电流而产生的热量,以及植入物(磁导线、电子设备及电池)内部产生的热量。通过采用由著名医疗机构克利夫兰诊所(Cleveland Clinic)试验测定的人体组织导热系数,来最终确定植入物附近的人体组织的温升情况(图4)。

» 保护维持生命的电池

LVAD 是患者日常生活中赖以生存的装置,这意味着 LVAD 的外部控制器(装有重要的“救命”电池)必须经得起日常使用过程中的磨损,甚至是掉在地上时产生的冲击。为了保证控制器即使被患者随手乱扔,也能继续正常工作,

Hansen 对控制器进行了机械冲击分析,以评估它的弹性形变恢复能力(图5)。

此外,他还分析了变形结构外壳和扭曲框架的边缘和表面,以确认控制器的整体性能。分析结果表明,即使控制器遭受明显冲击,也能继续为 LVAD 提供维持生命的电能。

» 新技术将为患者带来更佳的选择

在设计用于辅助和替代心脏功能的装置时,多物理场分析已被证明是至关重要的。Hansen 将实验测量与数学建模相结合来理解心室辅助装置相关的物理原理,提高了植入装置的生物相容性,并从整体上改善了患者的体验。

最新的机械泵系统经历了一系列的创新,其中包括更小的装置尺寸、血液相容性更佳的血泵和脉冲式流动的引入,再加上如今无线传输能量也成为可能,所有这些无不未来更先进的医疗技术带来巨大希望。☺



Freddy Hansen
博士,高级研究
物理学家,雅培
公司

安进, 美国

多物理场建模 在生物制药行业的应用

在美国安进公司, 各类多物理场仿真 App 在优化工艺、改进工作流程, 以及确保药品安全和疗效等多个方面发挥了重要作用。

作者 ZACK CONRAD

由于药物的研发模式、功能和商业化阶段复杂多样, 所以应用于生物制药行业的各类建模和仿真工具需要同时具备广泛的适用性和足够的专业深度。

安进 (Amgen) 公司是市场领先的跨国生物制药企业。为了确保药品的有效性和安全性, 公司的研发人员将多物理场仿真应用到了药品加工的整个流程中。安进公司生产的各类药物惠及全世界数百万身患重疾的病人, 每一款药物成功面世的背后离不开大量的研发及生产流程。安进公司正在通过构建多样化的工艺模型组合来优化工作流程。在一个对工艺模型而非产品模型更为重视的行业中, 这样的工艺优化也成为了企业制胜的法宝。安进公司的工艺开发总监 Pablo Rolandi 负责使用 COMSOL Multiphysics® 软件为公司的研究人员建立一个平台化的建模环境。Rolandi 解释道: “COMSOL® 软件是一个具有现代设计理念的成熟平台, 其简明、

流畅、易用的接口和图形用户界面, 以及强大的单物理场和多物理场仿真功能, 使我们能够创建出丰富多样的工具。”为应对各个研发阶段出现的各类问题, Rolandi 和团队成员将目光投向了多物理场建模, 希望在这里找到解决方案。在很多项目中, 仿真解决方案也会伴随着仿真 App 的开发。研发团队利用软件中的“App 开发器”, 直接将模型转换成仿真 App, 通过定制化的用户界面让最终用户无需掌握专业的建模知识, 就能够运行仿真模型, 并利用仿真结果指导后续工作。在过去的几年中, 他们开发了许多简单易用、交互性强且易于部署的仿真 App, 使企业在工艺开发、生产作业和研发等各个环节中均能受益于仿真带来的优势。

» 消除生产中的瓶颈

Rolandi 的团队通过开发定制化的仿真 App, 解决了生产工艺中的诸多问

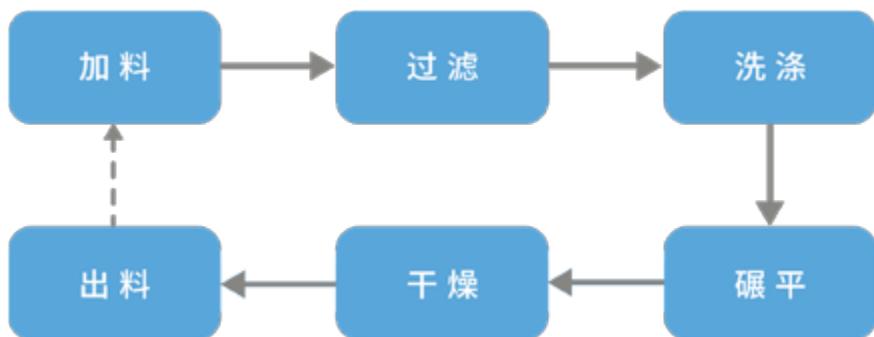


图 1 典型的分批过滤和干燥工艺的基本步骤, 用于对化学物质进行隔离或物理分离。

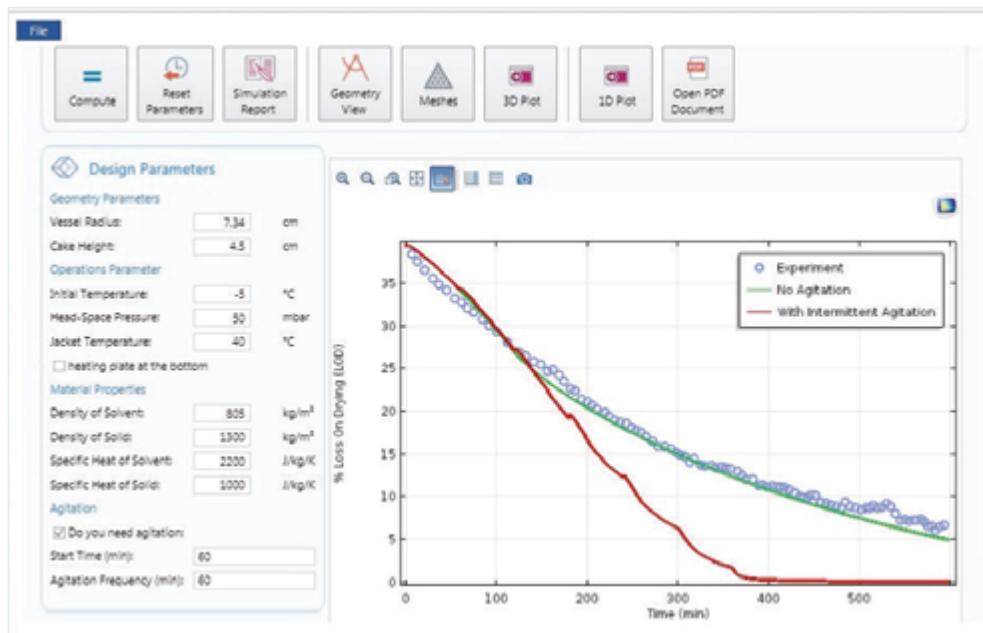


图 2 仿真 App 分别计算了无搅拌（绿色）和间歇搅拌（红色）所需的干燥时间，并将计算结果与实验数据（蓝色）进行了比较。

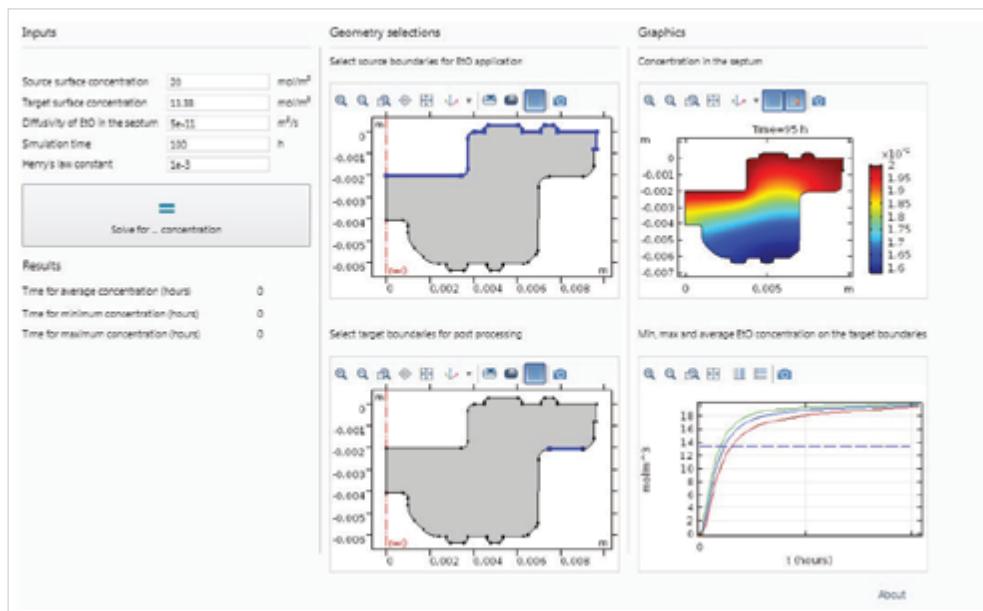


图 3 灭菌过程仿真 App，可用于计算环氧乙烷的浓度。

“COMSOL® 软件是一个具有现代设计理念的成熟平台，其简明、流畅、易用的接口和图形用户界面，以及强大的单物理场和多物理场仿真功能，使我们能够创建出丰富多样的工具。”

—— PABLO ROLANDI, 安进公司工艺开发总监

题，对干燥工艺进行优化是其中最具代表性的案例之一。该项目是为了将小分子药物的生产线从合同生产外包企业（contract manufacturing organization，简称 CMO）搬迁到安进公司在新加坡开设的工厂。生产线采用了图 1 所示的干燥工艺，其中，使用搅拌过滤干燥机执行隔离干燥工序被认为是生产过程中的潜在瓶颈，这一问题可能为满足产品的市场需求带来巨大风险。于是 Rolandi 及其团队开始着手模拟干燥工序并试图简化工艺流程。然而 CMO 在干燥工艺的前三个步骤（图 1）中使用了不同类型的干燥器，由于他们当时缺少可以表征分离设备特性的数据，因此无法对工艺进行准确建模，也就无从判断工作条件的改变对生产过程的影响。

干燥系统的已知属性包括：材料属性、设备的几何参数，以及湿度、温度、压力、是否包含搅拌等一系列工作条件。此外，Rolandi 还需要确定两个关键因素：新投入使用的搅拌过滤干燥器的蒸发率和扩散系数。他们为此进行了广泛的数据采集，并使用多物理场仿真估算了用于表征模型特性的回归参数。在完成上述分析后，他们创建了可计算干燥时间的仿真 App，并将其提供给

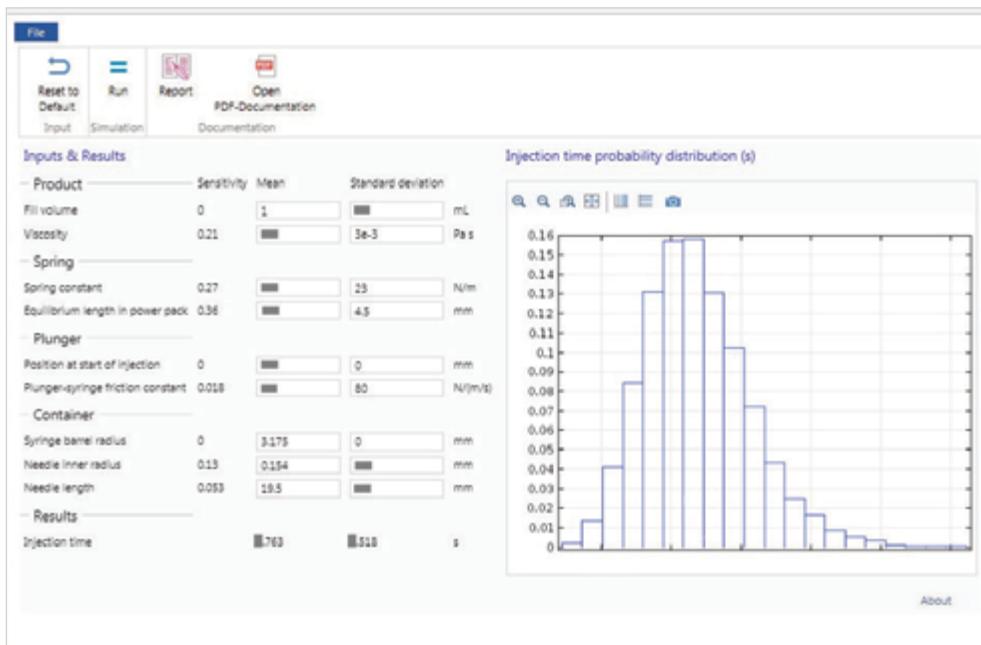


图 4 自动注射器模型仿真 App 显示了注射时间的概率分布。图中涉及知识产权的数据已被隐藏。

工艺工程师，用于确定一些关键生产阶段中的工作条件。终端用户可以在如图 2 所示的仿真 App 中直观地查看工作条件变化所产生的影响。借助仿真 App，他们发现，在搅拌器中添加一个加热板可以减少干燥时间，从而减弱了瓶颈的限制，提高了整体生产效率。

» 符合灭菌质量标准

安进公司的一支生产团队还遇到了有关灭菌方面的问题。制造商供应的化合物

被装在原料容器中进行运输，这些容器通常是小药瓶。由于药品中的细菌可能造成极大的健康危害，因此需要对所有容器进行灭菌消毒，使其达到规定的卫生标准后才能重新使用。在标准的灭菌方案中，环氧乙烷的扩散为主要的物质传输机理，然而这种方法并不能满足新型容器的灭菌要求。

毫无疑问，灭菌的过程需要进行调整。Rolandi 并未依赖不必要的实验和昂贵的迭代试错，而是带领团队

首先使用仿真软件模拟了环氧乙烷在药瓶中的扩散情况。

团队基于仿真模型开发的仿真 App 可以用于选择渗透边界和污染边界、输入溶解度和扩散常数，以及生成随时间变化的环氧乙烷浓度分布图(图 3)。工艺工程师可以利用仿真 App 来判断环氧乙烷的浓度是否足以保证充分杀菌。令人欣喜的是，仿真 App 的使用有效地减少了实验次数，甚至无需进行实验，项目的整体进度由此加快了数月。“结果表明，创

建仿真 App 让研发效率得到了大幅提升。”Rolandi 评论道。

» 仿真的扩展

Rolandi 表示：“我非常热衷于思考如何将仿真应用于先进技术的开发与集成。在我看来这是一个具有战略性的挑战，目前这项工作才刚刚起步。”他的目标之一是在模型中加入不确定因素。在真实世界中，参数多为不确定的值，工作条件也复杂多变。将这些可变因素集成到仿真中，可以得到更加贴合实际应用场景的预测结果。

举例来说，Rolandi 与团队成员正在研发一款自动注射器，这种装置可以自动将药物注射到患者体内，无需医师进行操作。给药时长是注射器的一个关键参数，需要非常精准地进行控制，才能确保药物达到预期疗效。问题在于，给药时长取决于多种因素，而所有因素均有不同程度的不确定性，包括容器的几何形状、药物的黏度和体积、注射器的弹簧常数，以及柱塞的摩擦常数。如果不对上述因素的不确定性加以考虑，就不能准确模拟给药时长，也就无法精确控制注射器以达到预期效果。在工艺建模中，创建预期结果的概率分布是一项有效的分析手段，有助于更

“在 COMSOL 多物理场仿真软件的帮助下，目前约有十几个仿真 App 正在公司的各个部门发挥着重要的作用，这让我感到非常自豪。”

——PABLO ROLANDI, 安进公司工艺开发总监

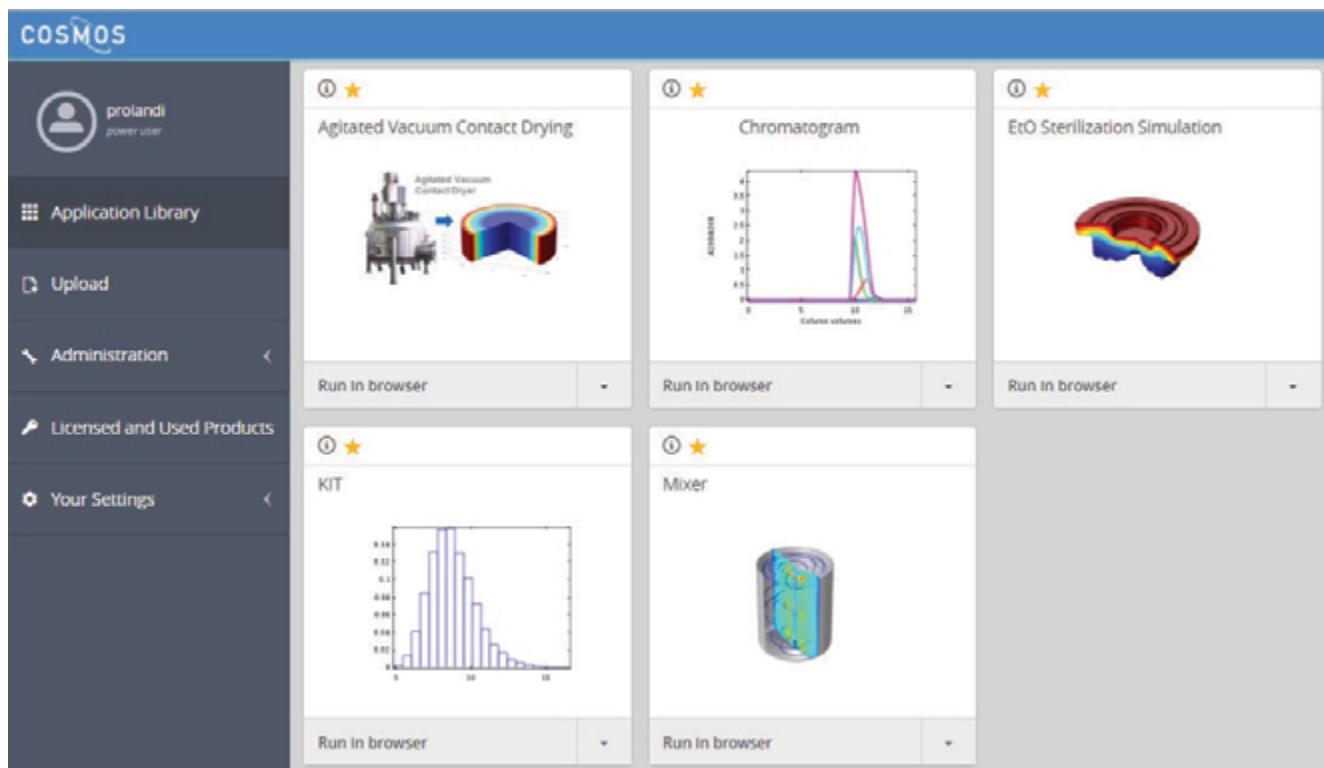


图 5 安进公司为自己的 COMSOL Server™ 库设计了专属商标，他们将系统命名为 COSMOS。

全面地了解系统的性能表现。

为了更好地掌握参数的不确定性对系统整体性能的影响，Rolandi 及其团队使用多物理场仿真对系统执行了全局灵敏度分析，并严格量化了各因素变化带来的影响。团队通过分析得到了每个参数的灵敏度指数，即各参数对结果产生影响的权重。他们发现药物黏度、弹簧常数和针头几何形状对注射时间产生影响的权重总和约为 90%，并据此大幅简化了模型，因为既然只有少量参数会对注射时间产生显著影响，那么只要合理地加强对关键组件供应商的规范管理，就能更加简单有效地掌

控不确定性和风险。

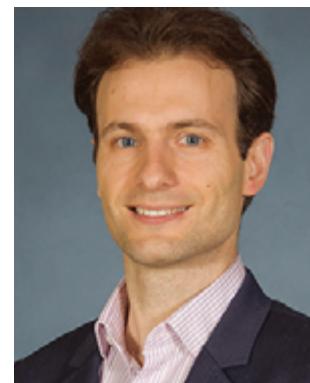
研究人员也同样将注射时间模型封装成了一个易于使用和部署的仿真 App。这个仿真 App 可以让用户定义输入分布，运行不确定性和灵敏度分析，自动编写报告以及显示模型文档（图 4）。仿真 App 不仅有助于节省时间和成本，还让研究人员可以更加有效地管理整个过程中的不确定性。

» 部署仿真 App

为了让更多的员工可以自由地通过网络环境使用仿真 App，安进在公司内部安装了 COMSOL Server™ 产品（图 5）。“我们非常

希望把手中的一系列仿真 App 分发给公司的每一位员工。”Rolandi 表示，“在 COMSOL 软件的帮助下，目前约有十几个仿真 App 正在公司的各个部门发挥着重要的作用，这让我感到非常自豪。”COMSOL Server 不仅让仿真 App 的部署变得非常简单，同时还改进了产品的生命周期管理。用户只需通过网页浏览器登录，即可访问 Rolandi 团队开发的仿真 App 库。为了使系统更加成熟易用，他们计划移除手动输入部分，将 COMSOL 模型作为“计算内核”使用。这样就可以通过使用大量基于模型研究得到的先进算法，

实现对模型的重复利用。这一方式标志着仿真分析向企业级建模迈出了关键的一步，并将为庞大的用户群和合作伙伴带来实际的商业价值。☉



Pablo Rolandi, 安进公司工艺开发总监

Intellectual Ventures, 美国

新型隔热技术 为发展中国家运送疫苗

美国 Intellectual Ventures 的全球好项目致力于研发新技术,力争将疫苗带到世界的每一个角落。被动式疫苗储存装置每次只需放入一批冰块,无需外部电力就可以低温储存药物一个月。

作者 LAURA BOWEN

在发展中国家的许多地区,电力供应极为有限,很多地方甚至从未有过任何类型的电力基础设施。这对于援助工作者和医生而言是一个巨大的挑战。在不久之前,必需在相对恒定低温条件下储存的疫苗还不能被运送到偏远地区,而这些地方又最需要它们。

作为 Intellectual Ventures 的全球好(Global Good)项目的一部分,一个创新团队发明了一种类似于保温瓶的容器,并将其命名为被动式疫苗储存装置(passive vaccine storage device,简称PVSD)。该装置采用了高性能的隔热技术,完全改变了缺电或无电地区的疫苗储存方式(图1)。

» 满足严格的安全要求

如果疫苗的储存温度不是一直都保持在必需的温度范围内,疫苗就可能发生变质而无法使用。全球好项目的研究人员的任务是使疫苗储存温度达到世界卫生组织规定的标准。为了安全送达,疫苗需要保持在 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 的狭小温度范围内。

研究人员设计的第一款PVSD原型基于低温杜瓦瓶,这种装置依靠真空和多层隔热技术来储存极低温的液体。正常情况下,杜瓦瓶可以长时间地存放液态氮或液态氧,但它存放冰块的时间只有几天,之后就会发生融化。

为了确保所使用的材料和设计可以使PVSD在高温下维持高真空度,全球好项目的研究人员利用实验并结合通过

COMSOL Multiphysics®完成的热真空模拟系统进行验证。与低温杜瓦瓶一样,PVSD也依靠真空多层隔热技术来最大限度地减少传热。高真空状态几乎可以消除对流和气体传导传热,而多层隔热则可以显著降低辐射传热。多层隔热材料由极薄的反光铝片和低传导率衬垫构成,类似于在航天器中使用的材料。

» 仿真极端条件下的疫苗储存

Intellectual Ventures 的全球好项目研究人员使用环境



图1 Intellectual Ventures 团队和援助工作者,以及运送疫苗的PVSD。

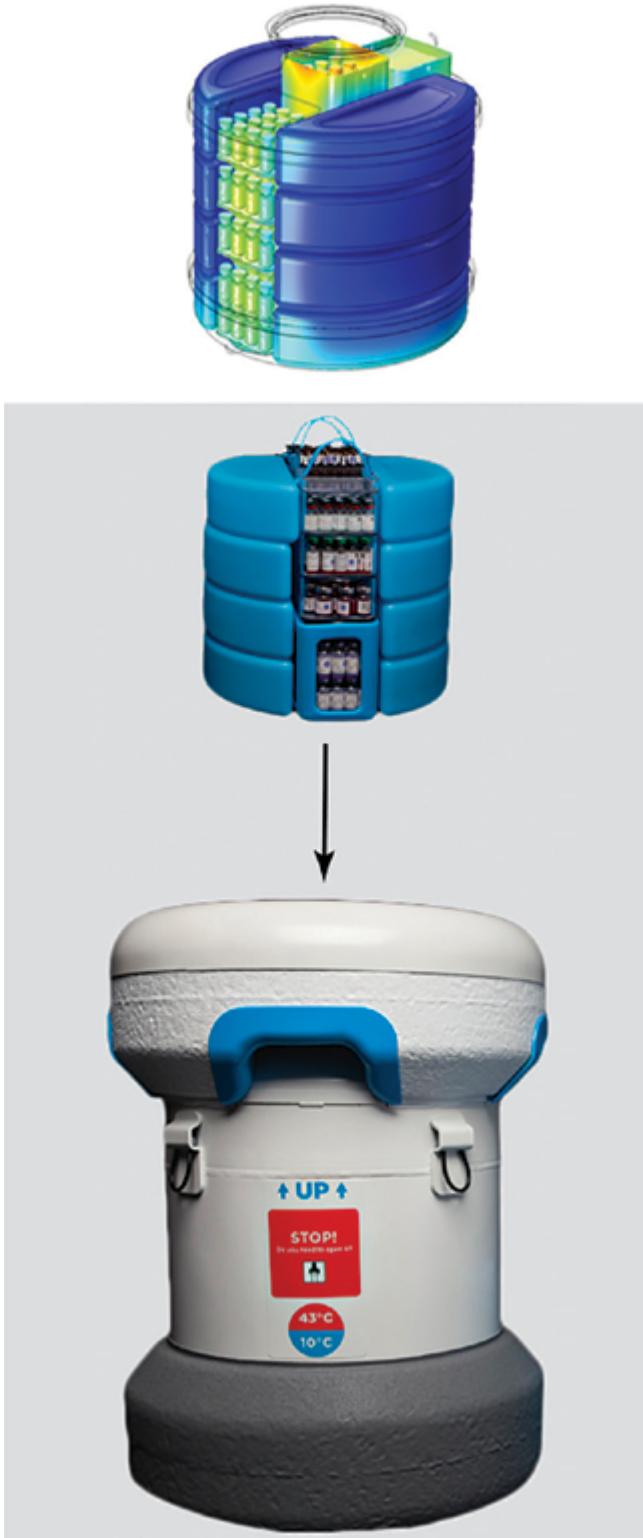


图 2 装入物品之后不久的 PVSD 的热仿真（上）；融化冰块的过程通过 COMSOL Multiphysics® 中的相变功能进行建模。PVSD 使用类似于低温杜瓦瓶的温度控制储存方法。每次只需放入一批冰块，它可以长时间地储存疫苗（下）。

腔室来重现类似于撒哈拉沙漠以南非洲地区的气候条件，以便按照真实环境进行严格的测试并了解其原型的性能。但是，构建高真空度的杜瓦瓶原型是一项复杂的工作。为了在构建原型之前更有效地探索不同的设计方向，该团队选择使用 COMSOL Multiphysics® 及其附加的传热模块和分子流模块等进行研究。他们面临的挑战包括优化内部几何结构来实现最长的冷藏时间、维持更高的真空度，以及设法处理真空中的放气等。最大限度地减少残余气体至关重要，因为在 PVSD 使用寿命中，真空中即使存在少量的残留气体，也会导致失去真空完整性，使进入装置的传热速率升高。

为了最大程度地延长疫苗存放时间，并尽可能方便现场的医务人员取用，他们对 PVSD 的几何结构进行了优化。作为对抗各种环境因素的第一道防线，该装置的外部由填充了防护橡胶缓冲材料的金属外壳组成，而 PVSD 内部则包含一个较小的壳层，在其最上方通过悬臂圆颈与外部连接（图 2）。由于采用了这种设计，只有在连接点处才会发生传导传热。此外，还通过复合材料圆颈来保持真空，使周围空气不会渗透进来。使用 COMSOL 进行 PVSD 设计的工程师 David Gasperino 说：“COMSOL Multiphysics® 可以有效地减少花在复杂模型上的时间。”他同时表达了他们的赞赏：“……它以简易的方式无缝地耦合了所有过程，从而清楚地描述了多个物理过程。”该团队发现 COMSOL 可用的模块非常之多，这有助于他们建立自己的模型来研究复杂的物理过程。

» 改善下一代储存装置设计

基于 PVSD 的实验和理论工作的结果，对发展中国家的疫苗冷链链产生了巨大影响。它使疫苗可以运送到更偏远的地区，且无需电力即可储存更长的时间。未来，Intellectual Ventures 将继续改善他们的储存装置设计，使之可以更高效地长时间冷藏疫苗。接下来，该团队将继续努力研发新型工具以拯救世界各地的生命。☉

“COMSOL Multiphysics® 可以有效地减少复杂模型的建立时间。……它以简易的方式无缝地耦合了所有过程，从而清楚地描述了多个物理过程。”

—— DAVID GASPERINO, INTELLECTUAL VENTURES 工程师

TTP, 英国

仿真加速微流体细胞分选仪的设计

作者 GEMMA CHURCH

英国剑桥 TTP 的研究人员用多物理场仿真成功发明了可用于治疗癌症的全新细胞分选设备。

英国剑桥 The Technology Partnership (简称 TTP) 的研究人员发明了一种全新的细胞分选设备，可以使细胞疗法实现自动化，治疗包括癌症在内的一系列疾病。这种设备在基础研究、疾病诊断和生物工艺中也有诸多应用。

目前的细胞分选系统可以将生物学研究中具有不同行为的特殊细胞或细胞亚群分离出来。然而，这种技术并没有得到很好的临床应用。TTP 的生命科学顾问 Robyn Pritchard 说：“尽管越来越发达的细胞分离技术为细胞疗法带来了许多激动人心的进展，但现有的技术仍不能满足细胞疗法的要求。”

传统的细胞分离方法被称为空气喷流分离，又被称作荧光激活细胞分离技术 (Fluorescence-Activated Cell Sorting, 简称 FACS)。该方法首先使用激光对细胞进行逐个测量，然后使其以液滴的形式穿过空气；在高压电极的作用下，不同细胞的飞行轨迹会发生偏移，从而达到分离的目的。商用的空气喷流分离系统并不适

用于治疗，因为分离的速度太慢，并且需要高超的操作技术。在这个过程中，病人和操作者都面临着细菌污染的风险，因为细胞在液体处理和液滴产生过程中随时面临着病原体的威胁。

» 超越空气喷流分离的技术：旋涡驱动细胞分选仪

TTP 发明了一种新的微流体细胞分离技术，即旋涡驱动细胞分选仪 (vortex-actuated cell sorter, 简称 VACS)。与空气喷流分离类似，这种技术先用荧光标记细胞，然后再对细胞进行实时分离。

VACS 先使用一个输入通道引入细胞，然后使用新的几何结构将它们分两个通道输出，一个通道输出需要的细胞，另一个输出废弃的细胞 (图 1)。

这种新型的分选设备可以解决现有技术存在的许多问题，正如 Pritchard 所说：“对于细胞治疗来说，最主要的难点在于细胞的分选速度。包括空气喷流分离在内的任何单束分选设备都有一个速度极限，超过这个极限就会引起细胞死亡。为了加快速度，需要使用多通

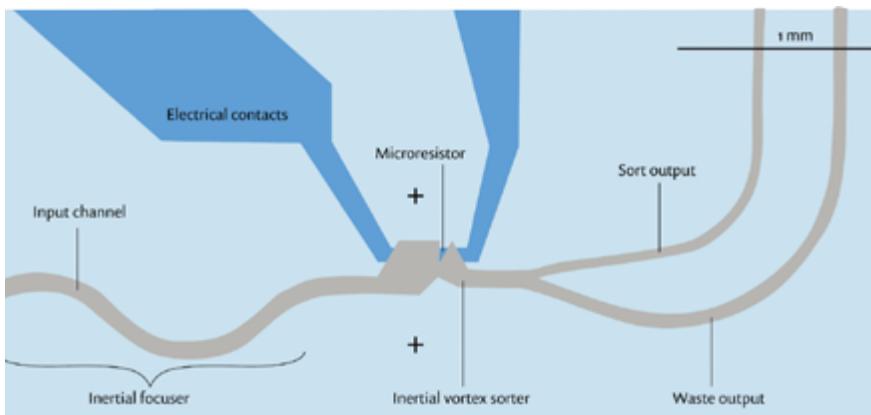


图 1 旋涡驱动细胞分选仪的构造和组件。

图注：Input channel – 输入通道；Inertial focuser – 惯性聚焦器；Electrical contacts – 电接触区；Microresistor – 微电阻；Inertial vortex sorter – 惯性旋涡分选仪；Sort output – 分离输出；Waste output – 废弃物输出

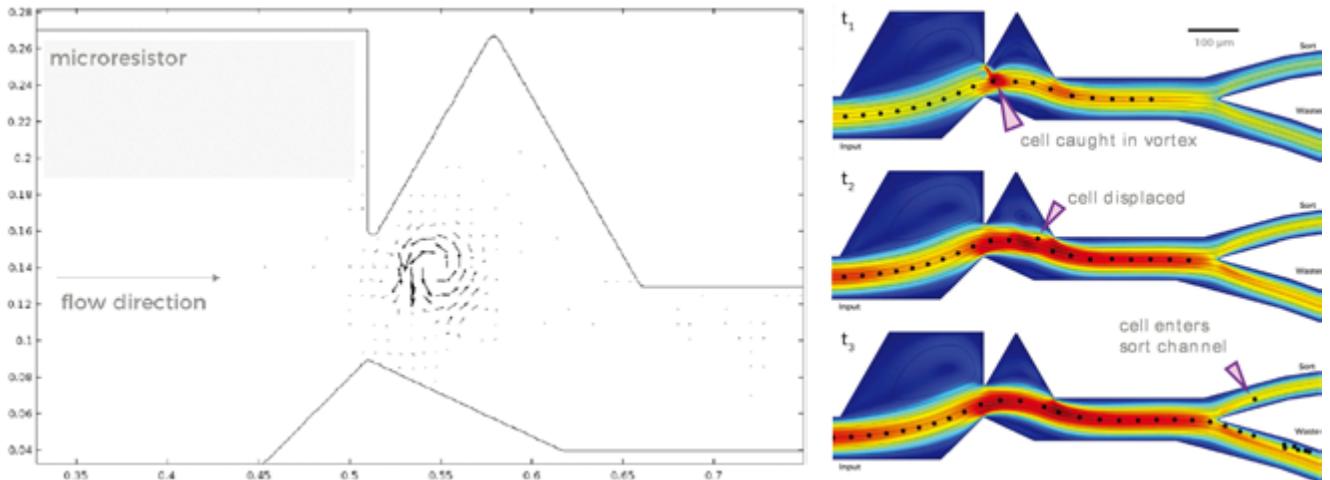


图 2 VACS 设备工作的仿真结果。矢量图显示了产生热蒸汽气泡的微型电阻驱动器的位置和仿真生成的旋涡（左）；时间切片图分别显示了细胞陷入旋涡，随后在流线方向发生位移，以及在最终进入分选通道之前的情况（右）。

图注：microresistor – 微电阻；flow direction – 流向；cell caught in vortex – 涡流中的细胞；cell displaced – 偏移的细胞；cell enters sort channel – 细胞进入分选通道

道技术：并行处理多路细胞的分选。为了在进行多路细胞分选时不致过度增加测量和控制系统的复杂程度，最好的办法就是减小单个细胞分选仪的尺寸。这样，在显微镜下就能观察到足够多的细胞。我们的团队正试图在一个小时内处理大约 50 万个血细胞，同时保证高纯度，这相当于传统细胞分选技术 10 ~ 20 倍的速度。”

Pritchard 补充说：“提升速度面临的巨大挑战是制造出比传统设备小得多的细胞分选仪，并确保分选速度和传统的细胞分选仪相当。”

VACS 将会是一个更加安全的选择，因为它全封闭，不会像空气喷雾系统那样产生有害气溶胶。新型分选设备是一次性装置，这样就能减少污染，降低样品间交叉污染的风险。这套分选设备还很实用，具有便携性好、容易操作、性价比高等优点，是一款符合药品生产质量管理规范 (Good Manufacture Practice of Medical Products, 简称 GMP) 标准的细胞治疗产品。

» 体积小，速度快

包含驱动器在内，VACS 设备长约 1 mm，宽约 0.25 mm，并且可以在芯片上形成间距约

1 mm 的阵列，所有的通道均包含在内。Pritchard 说：“我们相信这一设计是全世界最小巧的高速细胞分选仪。”

“团队首先筛选了尺寸足够小、能够放入 VACS 设备的驱动器。其中，一款可以产生热蒸汽气泡的薄膜微型加热器引起了团队的注意，这种设备足够小（大约 0.1 mm 宽），并且易于制造。然而实验和 COMSOL Multiphysics® 仿真结果很快表明以上驱动器都太快，力量太弱，无法移动细胞。”

“之后我们突然有了灵感：如果我们利用惯性微流体帮助驱动器增加位移是否行得通呢？” Pritchard 说道。通过惯性在很小的尺度上操纵细胞，这在

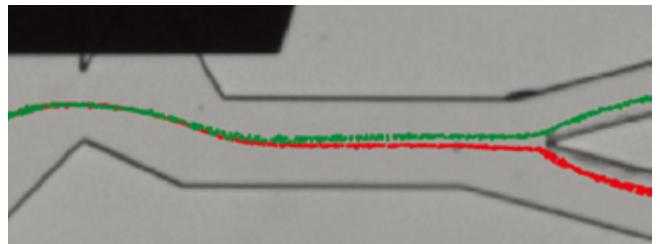


图 3 VACS 中被选中（绿色）和被废弃（红色）的细胞轨迹。

目前是一个热门研究领域。“我们假设可以用驱动器产生很小的旋涡，旋涡可以带着需要分离的细胞向下流动，细胞就会在旋涡的作用下逐渐与废弃细胞分离。就这样，VACS 诞生了。”

» 用多物理场仿真解决问题

“要是没有多物理场仿真，设计 VACS 几乎是不可想象的。” Pritchard 补充道。微流体效应和日常生活的经验相差甚远，直到最近，人们还没有意识到惯性在微流体设备中的重要作用。此外，设备的每一次迭代和测试都需要花费大量的资金和时间。

多物理场仿真在设计概念设想阶

段提供了帮助。借助流体动力学模型，TTP 团队使用“移动壁技术”模拟了热蒸汽气泡的扩张和破裂。这种技术通过在合理范围内局部移动边界来模拟气泡变化。

Pritchard 说：“我们模拟了气泡边缘和 $10\ \mu\text{s}$ 的热蒸汽气泡扩张再破裂的影响，而不需要考虑气泡产生的大幅形变所涉及的复杂物理过程。有了这种全新的建模方式，我们可以对 20 ~ 30 个设计方案进行快速评估，得到我们想要的惯性旋涡的概念，这样我们就可以信心十足地建造真实设备了。”经过多轮仿真迭代后，原型机终于按照既定设计运行（图 2）。

在 VACS 中，每当一个需要的细胞被识别出之后，驱动器就会产生一个热蒸汽气泡。这个气泡会在 $10\ \mu\text{s}$ 内先膨胀再破裂，产生一个惯性旋涡。惯性旋涡会移动大约 $200\ \mu\text{m}$ 的距离，使细胞从原有的位置偏移 $20\ \mu\text{m}$ 左右。接下来，细胞移动到一侧通道并被收集起来，而其他所有细胞都会自动流入废弃通道。图 3 显示了这两种细胞的运动轨迹。

» 验证最终产品

团队同时也使用多物理场仿真来确定最终的设计。Pritchard 解释说：“在芯片制造的初期阶段，我们面临着各种

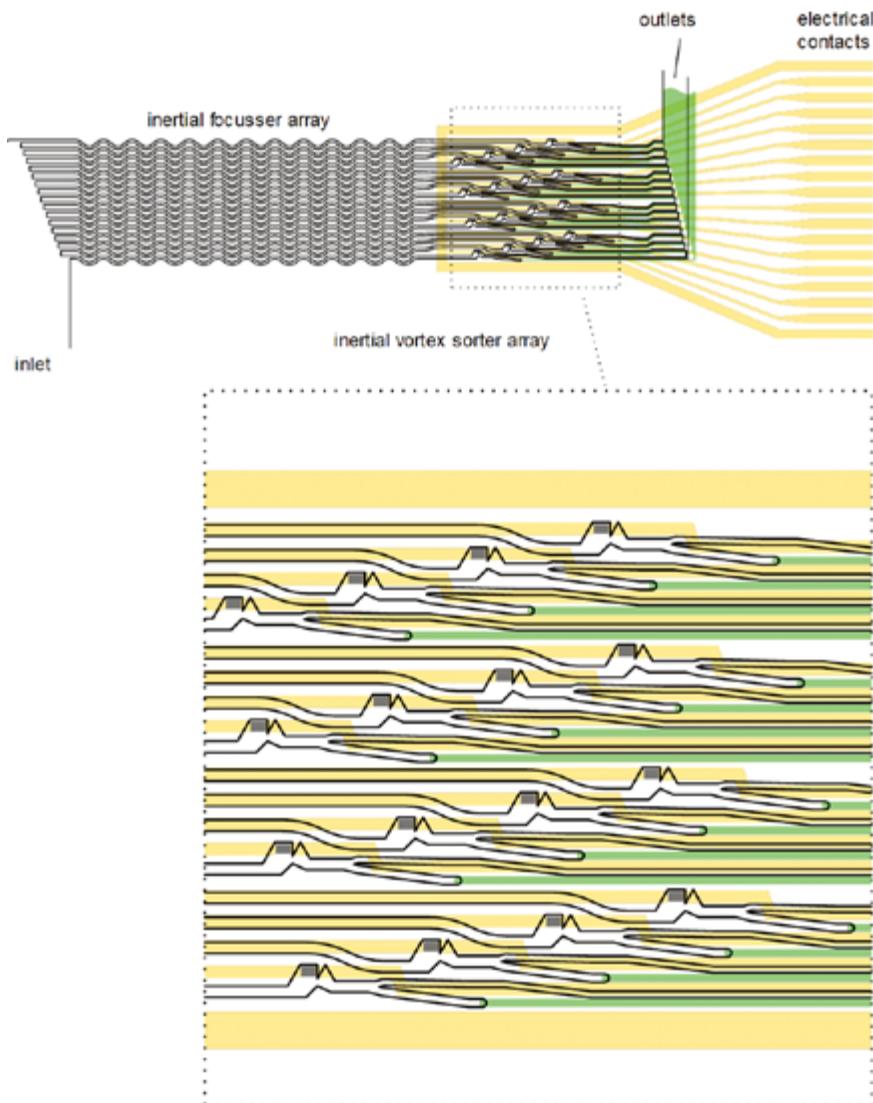


图 4 有 16 个输入通道和 16 个分选仪的惯性旋涡分选仪。

图注：inlet - 入口；inertial focuser array - 惯性聚焦器阵列；inertial vortex sorter array - 惯性旋涡分选阵列；outlets - 出口；electrical contacts - 电接触区

各样的问题，而仿真通常是发现和解决问题的最有效手段。产品在微加工过程中，有几个关键特征的质量与设计有出入，我们用仿真改进了设计，这样一来，就能用现有的功能特性实现所需性能。”

TTP 团队现在正在制造多通道芯片（图 4），并使用多物理场仿真来测试芯片在不同方面的性质。Pritchard 说：“我们现在有 16 个输入通道和 16 个独立的分选仪，正在进行的工作就是要研究这

个高度复杂的微流体系统，确保每个通道中流体的流量相同。”

团队预计单通道惯性旋涡分选仪很快就可以投入市场销售，再过一段时间，多通道的设备也可以上市。Pritchard 说：“我们希望几个月后设计出多通道的设备，之后尽快设计出整个机器，以此证明这项技术可行。如果没有建模和仿真工具，我们不可能实现如此快速、有效的开发进程。”

“如果没有建模和仿真工具，我们不可能实现如此快速、有效的开发进程。”

——ROBYN PRITCHARD,
TTP 生命科学顾问

波士顿科学, 美国

模拟药物洗脱支架中的释放机理

波士顿科学的工程师们正在为医疗设备设计带来新变革。他们在药物洗脱支架的研究中,通过关联实验数据与计算模型,加深了对药物释放机理的理解。

作者 LEXI CARVER, TRAVIS SCHAUER, ISMAIL GULER

心脏动脉的斑块阻塞(也被称为动脉狭窄)治疗是医疗专业人员经常面临的挑战。众所周知,动脉狭窄会限制血液向心脏流动,导致呼吸急促和胸部疼痛等症状。有时通过使用支架来解决这种状况。支架是一种很小的网状管式结构,通常将它们置入冠状动脉,并使用球囊导管进行扩张,以保证动脉畅通,如图1所示。

虽然支架可以有效地保持动脉畅通,但由于组织会在支架上过度生长,动脉会重新变窄。这种现象被称为再狭窄,是人体的自然愈合反应,但它实际上会阻碍痊愈。因此,研究人员开发了药物洗脱支架来向动脉组织释放药物,用于减少细胞增殖和

防止不必要的组织生长。这种支架包含一种由药物和聚合物基体组成的涂层,用于控制药物释放;支架网的每一股都包裹了这种涂层(图1)。近年来,在努力降低再狭窄发生率的过程中,支架设计得到了显著改善,但对于药物释放的过程仍有许多未知。

» 药物释放行为

波士顿科学(Boston Scientific)是一家从事用于诊断和治疗各种疾病的设备及技术开发的公司。Travis Schauer、Ismail Guler以及该公司的其他工程师团队尝试使用计算机仿真来更好地了解药物释放机理。他们使用COMSOL Multiphysics®建立了支架涂层的模型,用于研究释放曲线(药物从涂层中扩散出并进入血管组织的速率)和影响因素。他们使用了COMSOL的优化模块,以使仿真结果尽可能接近实验数据。Schauer解释说:“通过认识涂层的基本机理和微观结构,我们能够了解药物

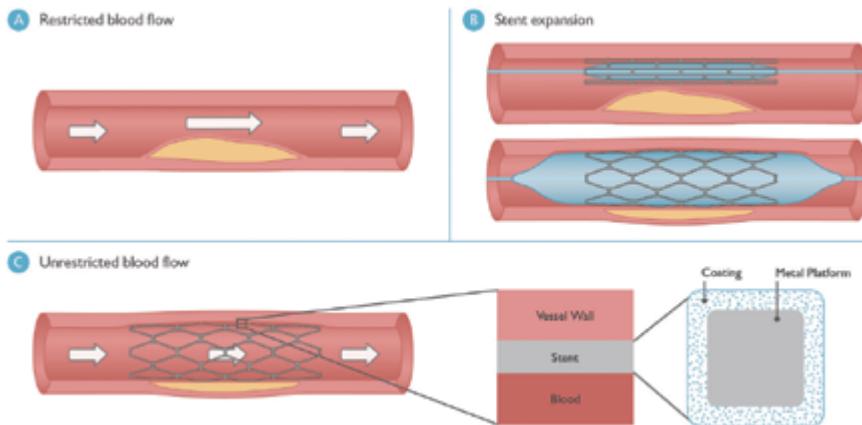


图1 A.血管中的受限血液流动;B.支架置入和扩张;C.正常的血液流动(左),血管内的排列(中)和支架撑杆的截面(右)。

图注:Restricted blood flow – 受限血液流动; Stent expansion – 支架扩张; Unrestricted blood flow – 未受限血液流动; Vessel Wall – 血管壁; Stent – 支架; Blood – 血液; Coating – 涂层; Metal Platform – 金属平台

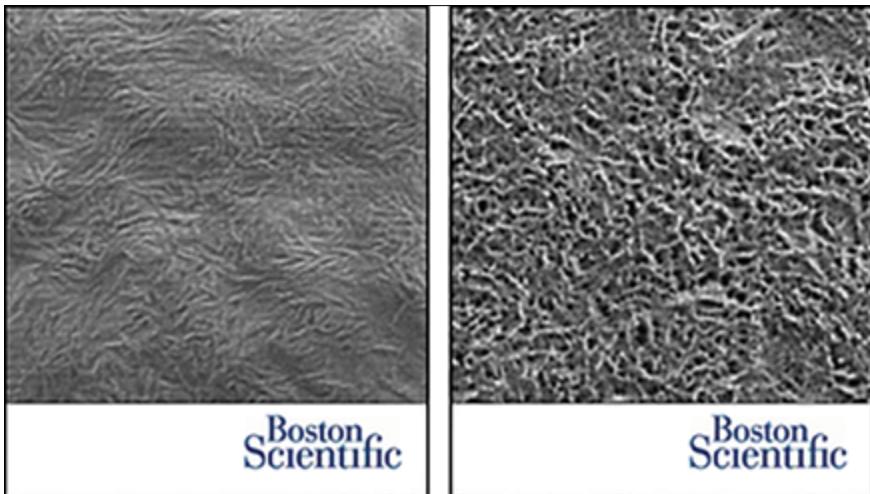


图 2 药物释放前的涂层微结构(左),以及从涂层中释放药物后被聚合物基体包围的互连空腔(右)。

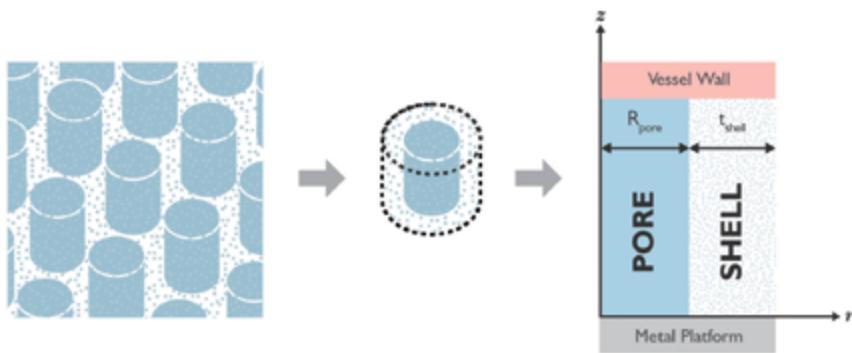


图 3 支架涂层的理想化微结构(左),对单个孔隙-壳层建模(中),标签 R_{pore} 和 t_{shell} (右)代表孔隙半径和壳层厚度。

图注: Vessel Wall – 血管壁; PORE – 孔隙; SHELL – 壳层; Metal Platform – 金属平台

的释放过程,并通过对其进行调节来达到理想的效果。”最终,这样就达到目前无法实现的药物释放控制。

Schauer 和 Guler 模拟的支架涂层是有两相组份的微结构:富含药物、表面互连的组成相,以及通过聚合物包封药物分子的组成相。这种微结构的形成会受药物溶解性、药物-聚合物比率和制造过程中工艺条件的影响。当支架被置入动脉时,富含药物的组成相会快速溶解并扩散到组织中,在聚合物涂层中留下互连的空腔(孔隙),如图 2 所示。

同时,通过聚合物包封的分子则更加缓慢地扩散。

» 模拟药物传递

Schauer 和 Guler 对涂层微结构的复杂几何形状进行了理想化处理:在他们的模型中,涂层由按一定阵式排列的圆柱形孔隙组成,其中充满了固态药物,孔隙周围是聚合物壳层,壳层内同时包含溶解药物和通过聚合物包封的固态药物。分子沿径向和轴向扩散,而微结构几何仅沿径向(在壳层与孔隙之间

的边界处)发生改变。因此,使用二维轴对称模型(图 3)就足够了。

COMSOL 使 Schauer 和 Guler 可以轻松地定制他们的模型。“我们的重点是了解所面临的传递现象,而不是把时间花在繁琐的编程上。”Schauer 评论道,“我们根据需要直接通过用户界面来定制基本方程。”他们对体外和体内两种情况的释放曲线进行了仿真,描述药物累积释放过程。“我们希望了解为什么会观察到特定的释放曲线,”Guler 和 Schauer 说道,“我们将实验数据和通过仿真获得的释放曲线进行比较,来验证我们的研究发现。”

Schauer 和 Guler 同时追踪了固态药物的溶解和溶解后的扩散。当药物在孔隙内溶解时,孔隙会充满来自周围组织的液体介质。药物在液体介质中的溶解极限与在聚合物中不同,这会使孔隙和壳层界面处溶解的药物浓度不连续。Guler 解释说:“在 COMSOL 中可以使用刚性弹簧方法轻松实现相应的界面条件,确保扩散通量的连续性。”COMSOL 软件中提供的可自定义的边界条件使 Schauer 和 Guler 可以轻松添加所需的项。

由于某些模型参数是无法直接测量的,如聚合物壳层厚度,所以不得不对它们进行估计。另一个是阻滞系数,用于描述孔隙的扭曲形状和收缩、立体效应以及对通过孔隙扩散的其他潜在影响。对于这些参数,他们使用优化模块进行了改良。Schauer 和 Guler 基于动力学药物释放(kinetic drug release,简称 KDR)实验数据,对壳层厚度和阻滞系数进行了初步猜测。他们将模型的预测释放曲线与 KDR 曲线进行了比较。基于结果,使用优化模块修改了壳

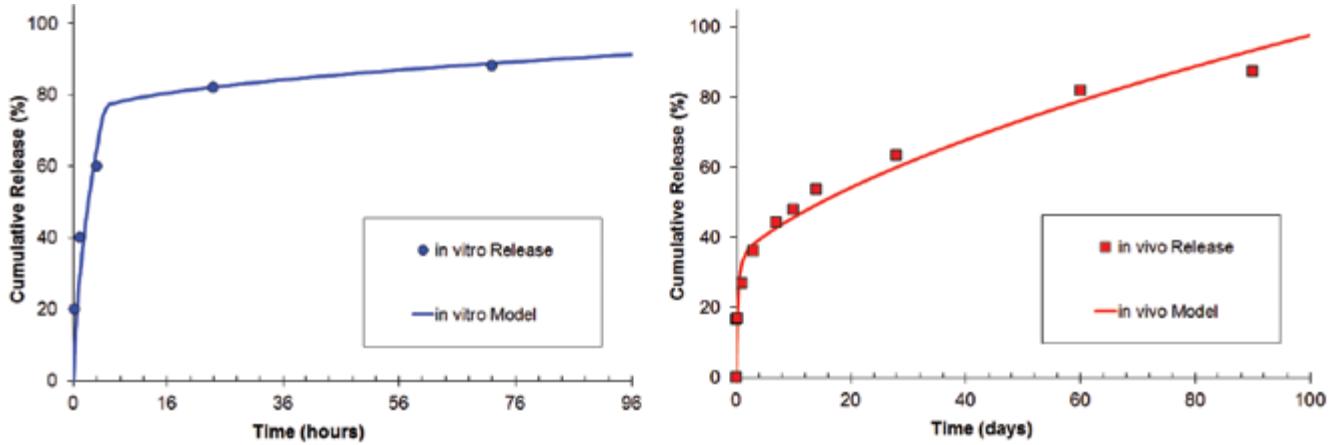


图 4 仿真结果与实验结果对比，显示了体外和体内两种情况的释放曲线。

图注：Cumulative Release – 累积释放；in vitro Release – 体外释放；in vitro Model – 体外模型；in vivo Release – 体内释放；in vivo Model – 体内模型；Time – 时间；hours – 小时；days – 天

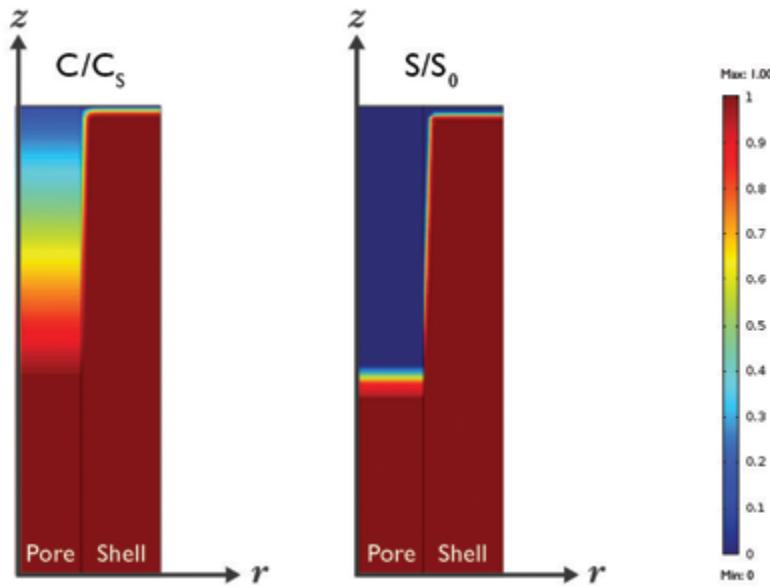


图 5 体外情况的预测药物浓度，时间为 2 小时； C/C_s = 溶解药物浓度/溶解极限（左）， S/S_0 = 固态药物浓度/初始固态药物浓度（右）。

图注：Pore – 孔隙；Shell – 壳层

层厚度和阻滞系数，获得了模型计算结果和实验数据之间的最佳匹配。图 4 的释放曲线表明孔隙中的药物快速释放，而壳层内的分散分子则通过包封聚合物缓慢地扩散。与壳层相比，药物在孔隙中的溶解和扩散速度更快（图 5）。

» 未来的支架研究

降低再狭窄发生率是医生和医疗专业人士持续追求的目标，药物洗脱支架在很大程度上推进了这一目标的实现。

Schauer 和 Guler 采用的模拟方法提供了一种了解药物释放机理的有效路径。虽然简化的微结构模型无法获得释放曲线的所有细节，但孔隙 – 壳层仿真表现出了良好的实验一致性，这使他们对理想模型的适用性建立了信心。美国 FDA 的研究人员正在基于扩散 – 界面理论开发更全面的仿真模型，用于研究微结构的形成。这些模型的目标是解释工艺、微结构和受控系统中释放行为之间的关系。最终，通过仿真有可能让医疗设备设计人员更好地控制药物传递过程，从而改善心血管病患者的治疗。◎

“通过认识涂层的基本机理和微观结构，我们能够了解药物的释放过程，并通过对其进行调节来达到理想的效果。”

— TRAVIS SCHAUER, BOSTON SCIENTIFIC 工程师

HORIBA 医疗, 法国

优化血液分析： 物理测试失效，仿真提供答案

由于无法使用物理原型进行测量，HORIBA 医疗选择通过仿真来优化和改进他们技术领先的血液分析设备生产线。

作者 ALEXANDRA FOLEY

诸如血液学分析之类的实验室检测会影响包括入院、出院和治疗过程中高达 70% 以上的关键决定。因此，对于治疗疾病或挽救生命而言，检测结果的准确性是极为重要的。HORIBA 医疗是一家全球性的医疗诊断设备供应商，仿真软件在其产品的研究和开发过程中发挥着重要作用，帮助确保相关检测尽可能的准确和全面。

HORIBA 医疗顶尖的血液学分析设备的核心技术是一种知名的血液分析方法，即通过结合光学测量和生物电阻抗技术来分析血样。阻抗测量装置采用了微孔电极系统(图 1)，血液先从其中通过，然后，使用生物电阻抗对细胞数量进行计数，并测量红细胞、血小板和白细胞的大小和分布。阻抗测量完成后，借助激光和光学探测器对不同类型的白细胞进行分类。

在生产 HORIBA 医疗的血液学和临床化学设备产品系列时，需要考虑的事项包括速度、准确性、尺寸和易用性。

“如今，体外诊断专家设计的系统必须能够完成日益复杂的检测，同时其结果应更易于理解。” HORIBA 医疗的科学计算工程师 Damien Isèbe 描述道，“数值仿真使我们可以设计出满足这些目标的设备。” HORIBA 将其收入的 10% 直接投

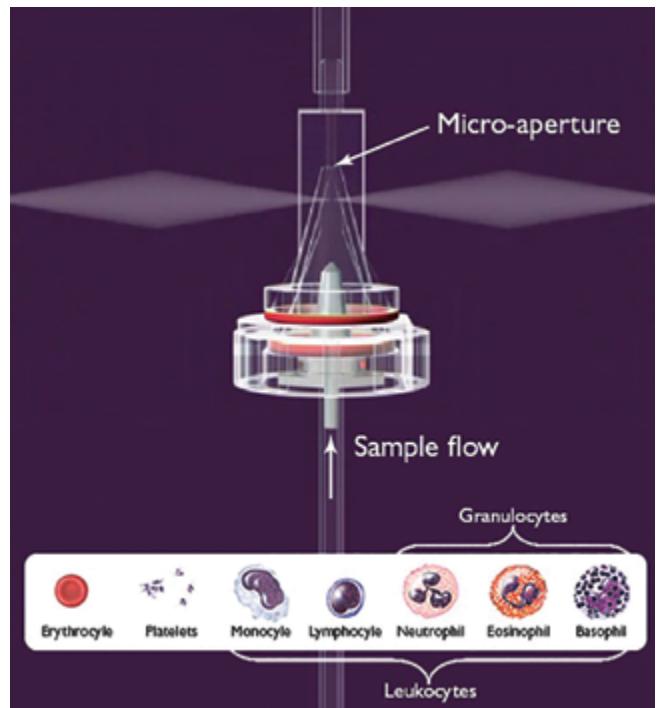


图 1 ABX Pentra 系列分析仪中的微孔电极系统示意图。

图注：Micro-aperture – 微小孔径；Sample flow – 血样流；Granulocytes – 粒细胞；Erythrocyte – 红细胞；Platelets – 血小板；Monocyte – 单核细胞；Lymphocyte – 淋巴细胞；Neutrophil – 嗜中性粒细胞；Eosinophil – 嗜酸性粒细胞；Basophil – 嗜碱性粒细胞；Leukocytes – 白细胞



图 2 Pentra 系列的两款血液学分析仪 ABX Pentra 60C+ (上) 和 Pentra 80 XLR (下), 采用了微孔电极系统, 通过阻抗测量来进行血液粒子的数量计数和大小测量。

“由于计算分析和超级计算能力的发展, 数值仿真已成为科技进步的第三支柱, 仅次于理论和实验。”

—— DAMIEN ISÈBE,
HORIBA 医疗科学计算工程师

入到研发工作中, 而数值仿真是其科研重点。

» 微孔电极系统的仿真

Isèbe 选择使用数值仿真软件 COMSOL Multiphysics® 来改进 Pentra 系列分析仪 (图 2) 中的电阻抗系统, 该系列是 HORIBA 医疗最先进的血液分析仪之一。全自动过程首先需要在分析腔中放置血样, 血样在液压通道中传送, 然后被试剂稀释。稀释后的血样会被送入计数与测量腔, 其中包含一个微孔, 微孔两旁则有一对电极 (图 3)。

电极会在计数腔内产生强电场, 当血样内的粒子通过微孔时, 介质的电阻抗会使两个电极之间的电压发生变化, 产生电压差。然后, 使用该电压差来计算粒子的数量, 并确定粒子的大小, 较大的电压差对应于较大的分子 (图 3)。

“计数腔内存在着许多复杂的物理过程: 高速流体、通过微孔的压降、传热、强电场, 以及由于机械设计问题而产生的污染风险。” Isèbe 描述道, “因此, 我们使用 COMSOL® 来更好地了解这些物理场在该装置内如何相互影响。” Isèbe 发现 COMSOL 软件的关键优势之一是可以将 CAD 模型直接导入

软件环境中。“导入测量腔的 CAD 模型可以方便我们提取计算域,” 他解释道, “在这种情况下, 如果我们要计算系统中的流体流动, 使用仿真软件就可以直接基于 CAD 模型自动创建流体域。” 将微孔电极系统的几何模型 (图 4) 导入 COMSOL 之后, 就可以对制造装置的实际几何形状进行分析和优化。

» 影响测量准确性的复杂因素

Isèbe 工作的主要目标, 是通过分析和控制对装置准确性产生不良影响的因素来优化阻抗测量系统, 包括通过微孔的粒子轨迹及其方向, 这两种因素都会影响测得的电压差。

例如, 当某个粒子靠近微孔边缘通过时 (图 5 中的轨迹 T2), 由于电场具有很高的梯度, 该处粒子所承受的电场强度会高于通过微孔中心的粒子 (图 5 中的轨迹 T1) 所承受的电场强度。这种现象被称为边缘效应。由于这种效应, 所产生的电脉冲会发生畸变, 粒子尺寸的计算结果会被高估。

通过微孔的粒子取向会使该过程进一步复杂化。电场分布会根据粒子是水平还是垂直通过微孔而变化, 这同样会导致粒子尺寸被高估 (图 6)。

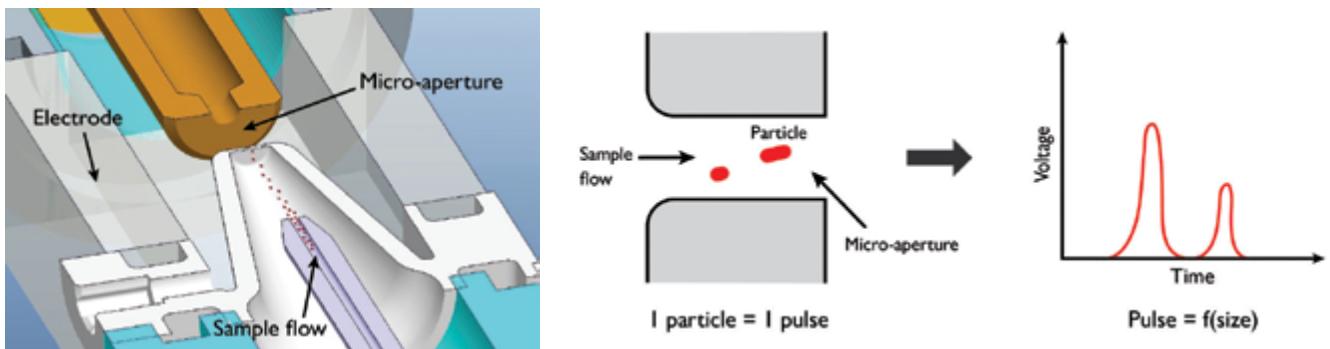


图 3 阻抗测量的原理图。

图注: Electrode – 电极; Micro-aperture – 微孔; Sample flow – 血样流; Particle – 粒子; Voltage – 电压; Pulse – 脉冲; size – 大小; Time – 时间

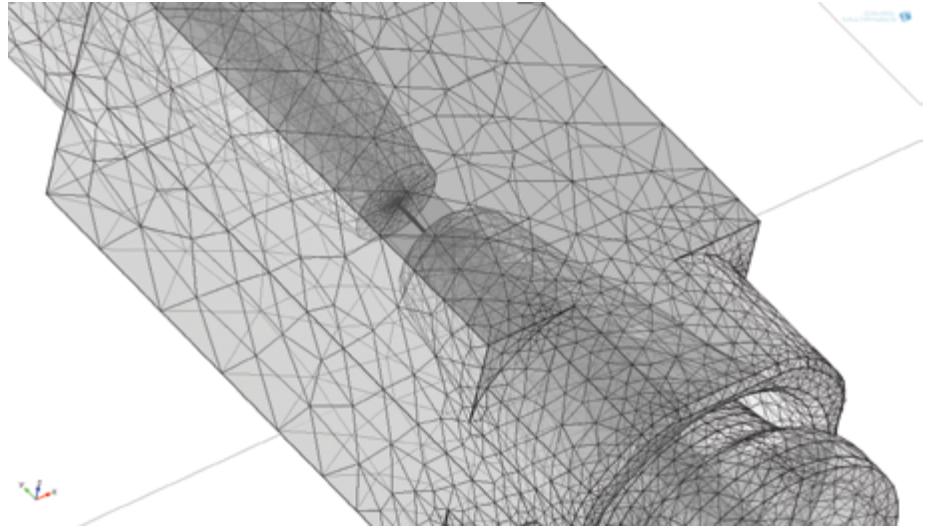


图 4 微孔电极系统的 CAD 模型,使用 CAD 导入模块导入到 COMSOL Multiphysics®。

“因为这种系统尺寸极小，很难进行任何实验测量。仿真使我们可以改进通过物理实验无法实现的过程。”

— DAMIEN ISÈBE,
HORIBA 医疗科学计算工程师

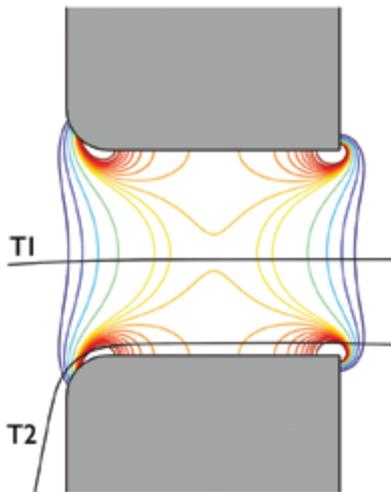


图 5 电极微孔内的电场等值线图。图中显示两种可能的粒子轨迹, T1 和 T2。

» 诊断效率的真正提高

Isèbe 通过仿真技术开发了一种考虑不同粒子轨迹和取向的方法。“因为这种系统尺寸极小，很难进行任何实验测量。” Isèbe 描述道，“仿真使我们可以改进通过物理实验无法实现的过程。”

以前，微孔电极系统中生物粒子的数量计数和大小测量基于一种假设，即血样在微孔内是均匀分布的。然后，通过统计方式来确定粒子的平均大小，以补偿由于粒子轨迹和取向而产生的误

差。这种方法忽略了靠近边缘通过的粒子产生的电脉冲；而在实验中，由于计数速度很高，很难区分畸变脉冲与正常脉冲。

为了提高该装置的准确性，Isèbe 通过数值模型发现可以使用流体聚焦来减小分析误差(图 7 和图 8)。“流体聚焦使用鞘流来控制微孔内的血样速率，以及引导血样沿微孔中心轴流动。” Isèbe 说道，“该系统使用多物理场仿真的方法，即对阻抗变化引起的电脉冲和流体流动进行耦合模拟。”

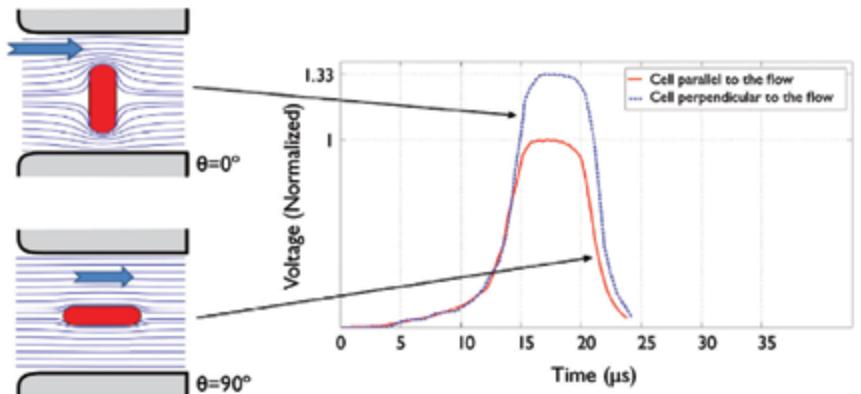


图 6 粒子取向对电极微孔系统内电场分布的影响, 以及所产生的电压差。

图注: Voltage (Normalized) – 电压 (归一化); Time – 时间; Cell parallel to the flow – 平行于流动方向的细胞; Cell perpendicular to the flow – 垂直于流动方向的细胞

Isèbe 通过仿真来分析流体聚焦如何改进阻抗测量，并确定该装置的最佳配置。“使用这些模型，我们可以精确计算该装置内的速度场，并分析微孔入口处的加速过程。然后，我们可以使用这些信息来确定哪种设计能产生最准确的结果。”仿真结果表明，流体聚焦可以极大地提高粒子测量的准确性(图 8 上)。

接下来，他们将这些分析与实验结果进行了比较。“通过比较这两种情况的仿真和实验结果，我们判断流体聚焦装置的精确度约为非流体聚焦装置的两倍(图 8 下)。”Isèbe 解释道。

» 仿真证明了技术创新的价值

用于血液学分析的电阻抗测量系统的设计与优化是一种真正的多物理场应用，涉及机械、流体、化学和电分析的相互作用。基于该设计所生产的装置——

ABX Pentra 系列是如今市场上最精确的全自动分析仪之一。

“通过仿真，我证明了在 HORIBA 的诊断设备上使用这种技术进行血液分析的价值。”Isèbe 说道。目前，Isèbe 正在对粒子流体流动分析进行改进，并计划在未来的研究中包含三维处理以及

粒子在液压应力作用下发生的变形。“由于计算分析和超级计算能力的发展，数值仿真已成为科技进步的第三支柱，仅次于理论和实验。”Isèbe 表示，“仿真现在已成为 HORIBA 医疗关键的研发工具之一，它是在技术创新中用于决策的关键要素。”◎

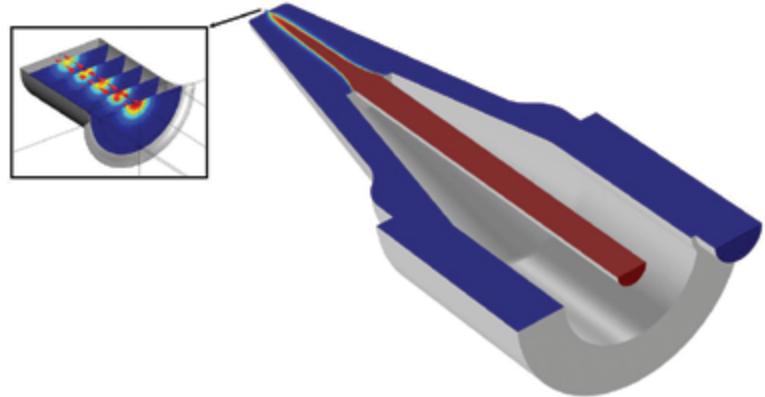


图 7 流体聚焦仿真，演示了如何使用鞘流来引导血样沿电极微孔中心轴流动（血样流为红色，鞘流为蓝色）。

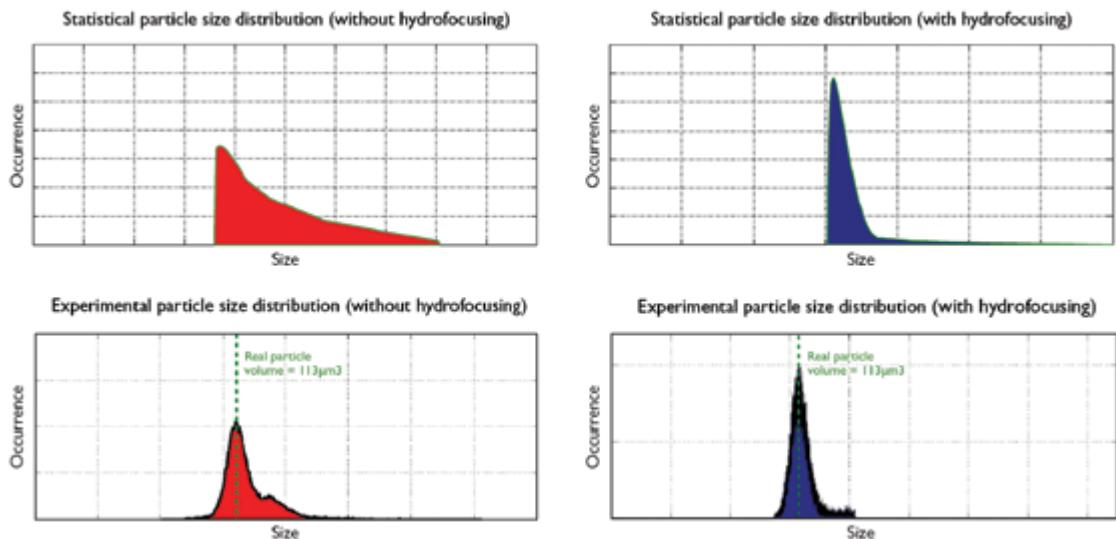


图 8 未采用流体聚焦（左上）和采用流体聚焦（右上）情况下静态粒子大小分布的仿真结果；未采用流体聚焦（左下）和采用流体聚焦（右下）情况下的实验验证。

图注：Occurrence – 出现数；Size – 大小；Real particle – 实际粒子；volume – 体积；Statistical particle size distribution(without hydrofocusing) – 统计粒子大小分布（未采用流体聚焦）；Statistical particle size distribution(with hydrofocusing) – 统计粒子大小分布（采用流体聚焦）；Experimental particle size distribution(without hydrofocusing) – 实验粒子大小分布（未采用流体聚焦）；Experimental particle size distribution(with hydrofocusing) – 实验粒子大小分布（采用流体聚焦）

Kejako, 瑞士

三维眼睛模型 还老视人群清晰视力

瑞士医疗设备公司 Kejako 的研究团队正在使用多物理场仿真研发一套全新的治疗方案,有望将老年人佩戴老花镜或接受眼部手术的年龄推迟数十年。

作者 GEMMA CHURCH

随着年龄的增长,眼球中的晶状体会逐渐失去弹性,从而出现远视的现象,

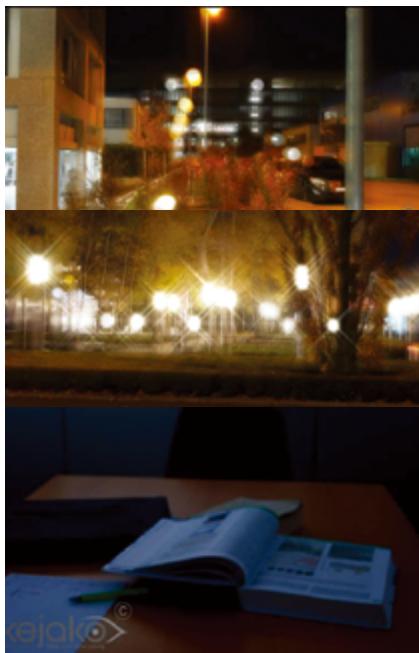
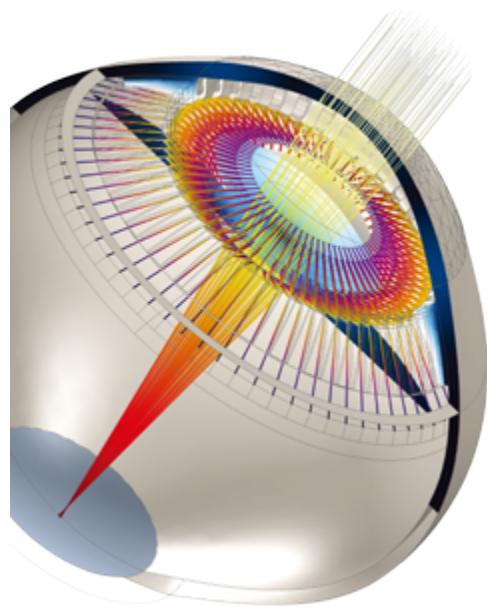


图 1 目前的老花眼手术治疗方案会影响视觉质量,产生光晕(上)、眩光(中)和昏暗光线下视敏度下降(下)等问题。

也就是人们通常所说的老花眼,这是随年龄增长而出现的自然现象。由于视觉功能逐渐下降,眼睛无法有效地改变自身的光学性能,就会出现一系列问题:比如眼睛无法获得清晰的物体图像;或是物体的距离发生变化时,眼睛无法准确聚焦,这时老花眼就形成了。

对于老花眼,大众通常会有两种截然不同的应对方法:要么不做任何治疗,直接戴上老花镜;要么通过可能影响视觉质量的有创手术来治疗(图 1)。

瑞士医疗器械公司 Kejako 研发的创新方案有望为远视人群提供一个介于手术和老花镜之间的可行治疗方法。通过创建三维参数化全眼模型,他们得以了解眼睛随时间退化的根本原因。在此基础上,Kejako 公司正在研发一套创新的解决方案,可将人们佩戴老花镜或接受手术的年龄推迟 20 年以上,并且即将获得成功。



» 个性化治疗方案

“我们的解决方案有望成为下一代个性化眼球抗衰医疗的标准,” Kejako 公司的联合创始人和首席执行官 David Enfrun 透露,“此治疗方案专注于早期治疗,以帮助患者维持良好的视觉调节机能。个性化的抗衰老激光治疗方案,能够让患者再次拥有良好的视力,并保持长达 20 年之久。”

Kejako 公司的治疗方案直接瞄准老花眼的根本成因,采用一系列无创眼部激光手术来完成治疗。患者从开始出现老花眼症状到后期发展为白内障的整个阶段,都可以接受治疗。通过治疗,患者的视力能够显著恢复,摆脱眼镜的束缚(图 2)。

为了纠正老花眼,该团队将无创治疗与仿真技术相结合,推出了名为“晶状体修复”(phakorestitution)的一体化解决方案。

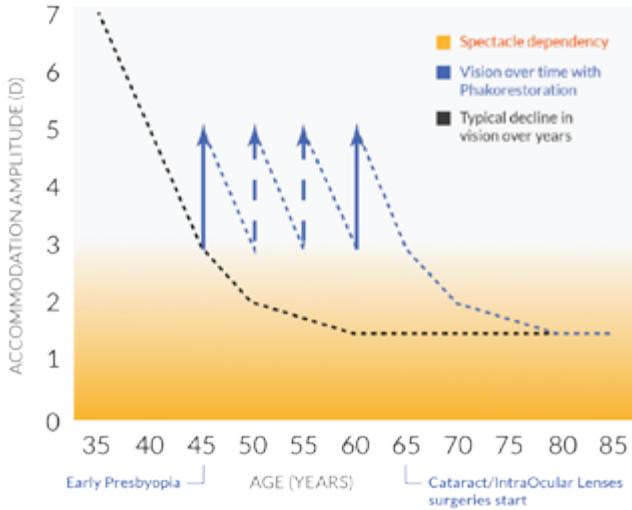


图 2 视觉调节功能随年龄的变化曲线，以及“晶状体修复”治疗方案对视觉调节功能的改变。

图注: Spectacle dependence - 对眼镜的依赖度; Vision over time with hankorestitution - 接受“晶状体修复”手术后的视力; Typical decline in vision over years - 正常的视力下降曲线; Early Presbyopia - 早期老花眼; Cataract/IntraOcular Lenses surgeries start - 白内障 / 开始接受人工晶体植入手术; ACCOMMODATION AMPLITUDE - 调节幅度; AGE (YEARS) - 年龄 (年)

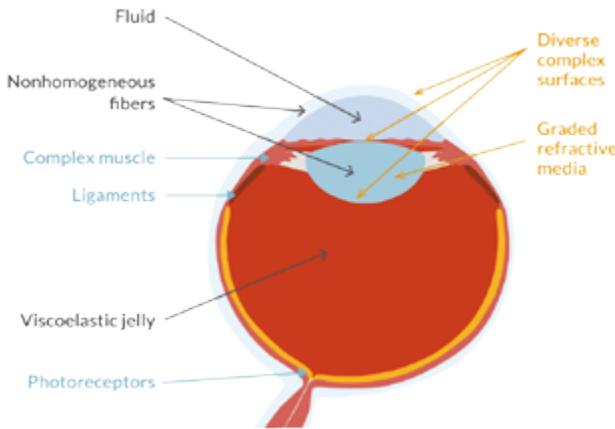


图 3 多物理场模型中需要考虑的各种眼部结构。

图注: Fluid - 液体; Nonhomogeneous fibers - 非均匀纤维; Complex muscle - 复杂的肌肉组织; Ligaments - 韧带; Viscoelastic jelly - 黏弹性胶状体; Photoreceptors - 光感受器; Diverse complex surfaces - 多个复杂表面; Graded refractive media - 梯度折射率介质

“我们了解到 COMSOL Multiphysics® 软件具备多物理场分析功能，并且 COMSOL 能提供高质量的技术支持。”

—— DAVID ENFRUN, KEJATO 创始人兼 CEO

该项研究的突出特点，是借助多物理场仿真建立了三维参数化人眼模型。“我们在 2015 年就开始了这一研发工作，当时使用的是另一款软件。但是很快我们就发现了其中的问题，我们的研究内容属于典型的多物理场问题，而这款软件有非常多的限制，并不适合我们。” Enfrun 表示，“后来我们了解到 COMSOL Multiphysics® 软件具备多物理场分析功能，并且 COMSOL 能提供高质量的技术支持，所以我们在 2016 年开始与 COMSOL 展开合作。”

全眼模型的建立，有望为每位患者提供个性化的治疗方案。由于每位患者的生理状况和老花眼的严重程度各不相同，个性化治疗方案的重要性是显而易见的。Enfrun 解释说：“单一标准无法应对所有的老花眼病情，个性化治疗是有效的解决途径。我们的模型将为个性化治疗打下基础。借助模型，我们还可以优化每位患者的治疗方案并提供个性化治疗程序。”

» 眼睛的物理场

为了创建准确的三维参数化人眼模型，研究人员不仅需要考虑眼睛的所有组织结构，还需要考虑眼睛成像时所涉及的各种物理现象。Kejato 的研发工程师和全眼模型项目负责人 Aurélien Maurer 解释说：“我们需要的是一套包含眼球的力学与光学分析在内的完整解决方案。我们需要对整只眼睛进行建模，反复调整它的属性以观察不同的结果。”

要实现上述目标，就必须考虑一系列复杂的物理场。眼睛内部有许多不同的结构（图 3），它们的物理和材料特性都应在考虑范围之内，例如眼房水的流动，晶状体和角膜材料的光学特征，由肌肉韧带调节的晶状体折射率以及引起晶状体变形的肌肉韧带。

晶状体是由多层具有不同折射率的物质组成的，研究团队希望模拟光线穿透晶状体时的折射率梯度，因此他们需要将结构力学和射线光学结合起来考虑。Maurer 表示：“之前没有人研究过晶状体的变形程度与折射率梯度之间的关系，我们决定对这两者进行建模分析，然后与现有的文献结果对比，确定我们的建模是否正确。”

研究团队综合考虑了眼球力学和光学特性，建立了全眼模型，同时利用已有的测量数据对建模结果进行了验证。“如果只模拟眼睛的力学或光学特性，我们无法获得所需要的全部信息。但当我们将这些物理特性耦合在一起时，就会得到令人



图 4 从数据测量到模型建立。利用标准光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, 简称 OCT) 得到的典型人眼图像 (左); 使用 SOLIDWORKS® 软件基于 OCT 成像结果创建的三维模型的横截面视图 (中); 使用 COMSOL® 创建的三维模型的网格图 (右)。

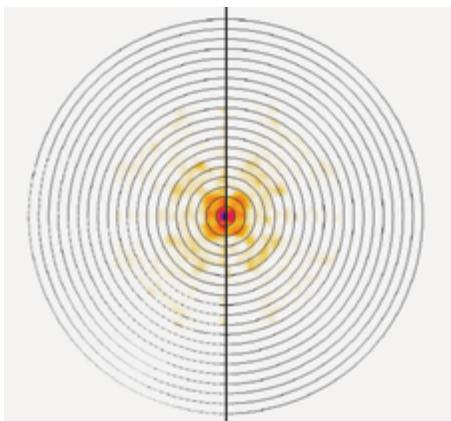
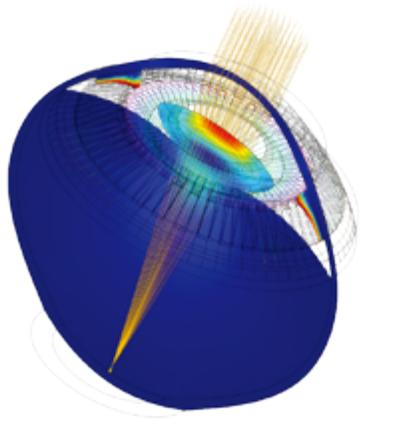


图 5 仿真结果显示远视的眼球的变形情况和光线追踪 (左); 光线穿过眼睛的光学系统后的聚焦情况 (右)。颜色越深代表光密度越大。

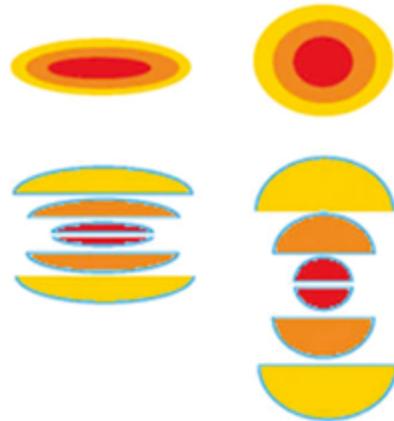


图 6 折射率梯度的有限多层简化图，每层相当于折射率不变的等效晶状体。左侧为远视状态时的示意图，右侧为近视状态。颜色代表折射率的值，最高值用红色表示。

惊奇的结果。” Maurer 补充道。

» 多物理场的研究焦点

利用眼球几何结构的统计测量数值，以及 OCT 成像技术得到的图像，研究团队开始建立人眼仿真模型。他们先对人眼成像，然后将成像信息转换为三维几何结构，并导入 COMSOL® 软件中建立模型 (图 4)。

他们模拟了眼球的力学特性，包括可以拉伸晶状体使其改变形状的复杂肌肉韧带，以及填充眼球的玻璃体液的黏弹性。

研究人员还模拟了巩膜纤维的非均匀特质。来自 Kejako 公司和德国罗斯托克大学 (Rostock University) 的生物医学博士生 Charles-Olivier Zuber 解释说：“巩膜是眼球的白色部分，它由胶原蛋白构成的胶原纤维组成。我们需要分析它的非线性力学性能。”如果在建模时考虑到所有因素，研究人员就可以确定眼睛的不同组织在特定的视觉状态下相对于休息状态时的位移。

研究团队使用软件的射线光学功能来追踪光线。他们模拟了晶状体的折射特性和聚焦在视网膜上的光线，并研究

了平行入射光线 (通常认为平行光线是由无限远处的光源发射的) 穿透眼睛时的状况 (图 5 左)。通过这种方式，他们不仅能模拟出患者的视力清晰度和客观调节幅度，还可以模拟眼部光学系统 (角膜和晶状体) 中的光线聚焦情况 (图 5 右)。个人的视力水平决定了光线在视网膜上的分布情况。“我们的模型可以真实地反映患者所视之物，帮助我们更好地了解和治疗老花眼。我们可以观察到每个人的视网膜成像情况，进而顺利地

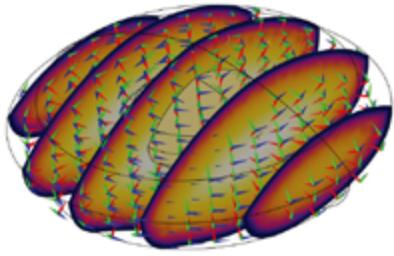


图 7 曲线坐标系用于表征晶状体的各向异性材料属性。图片显示了折射率梯度分布。

改善其视力清晰度。” Maurer 补充道。该团队参考 50 多只人眼的测量结果，对视觉调节分析和老花眼的仿真结果进行了验证。

能够模拟的参数范围广泛，是成功创建三维参数化全眼模型的关键。Zuber 解释说：“我们可以在 COMSOL 中设置与几何构型、材料属性和物理场相关的所有参数。通过灵活调整参数，我们能够加深对问题的理解，从而找到最有效的解决方案。”

» 折射率梯度：让你绽开微笑

多物理场仿真的另一优势，是能够帮助研究团队得到一些不可测量的晶状体力学特性值，例如三维参数化全眼模型中的折射率梯度。晶状体的折射率具有细微的波动，这会产生特别的反射模式。折射率梯度在晶状体上呈空间性连续变化，折射率从表面向中心逐渐增大。这种折射率分布对光的聚焦、像差和视敏度影响极大。仿真可以计算人眼晶状体的折射率梯度，这对于详细了解光线如何穿过眼部结构至关重要。

折射率梯度能够实现人眼视觉调节时的多倍放大。当晶状体组织（具有特定的折射率）随晶状体调节而移动时，针对每个极端状态（远视或近视），

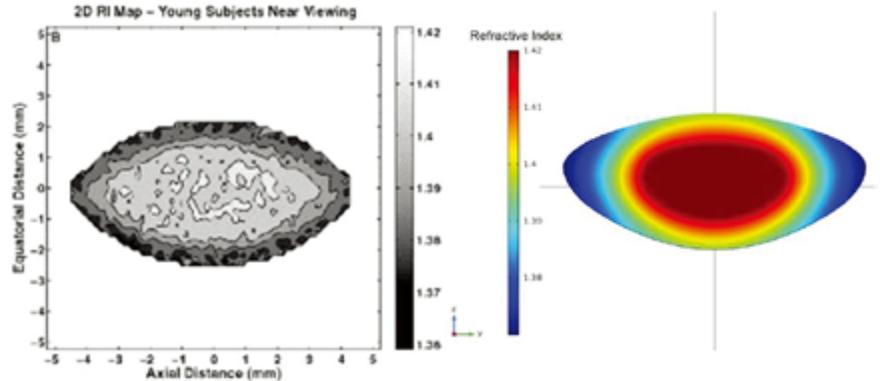


图 8 使用磁共振成像测量得到的折射率梯度示例图（左）；折射率梯度的参数化模型（右）。

折射率梯度会生成两种不同的光学结构（图 6）。

晶状体由排列成状似洋葱的同心层的纤维状细胞构成。这种结构是晶状体呈透明状的原因，同时也对晶状体各向异性的力学性能具有显著影响。考虑到这种微观结构，研究人员利用了软件中的曲线坐标工具对纤维排列进行了表征（图 7）。直接测量折射率梯度值是极其困难的，为了保证模型的准确性以及据此提出的治疗方案的有效性，团队必须将折射率梯度引入参数化模型（图 8）。

» 仿真造福全人类

该团队目前正在使用 COMSOL 软件构建仿真 App，借此扩大三维参数化人眼模型的应用范围，为市场的成熟做好准备。

仿真 App 拥有简洁、易用的界面，只要将多物理场模型封装到仿真 App 中，Kejako 的研究成果即可通过简单的流程应用于临床环境。临床医生首先使用标准的 OCT 成像技术对患者的眼睛进行成像，然后将成像信息发送给 Kejako。接着，专家团队就能创建个性化的三维参数化人眼模型，并进一步优化模型，最终制定出个性化的晶状体还

原方案。

截至 2020 年，全球老花眼的患病人数已超过 13 亿，要满足这一不断扩大的市场需求，仿真 App 的应用是非常重要的。利用仿真 App，没有仿真经验的医生也能从多物理场仿真中获益，为每位患者制定治疗方案。

仿真节省了传统的活体内和活体外的试验时间。Enfrun 补充道：“当我们坚信自己能够改善视力健康，我们的解决方案将造福老人群之时，就会进入试验阶段，COMSOL 软件将帮助我们在更短的时间内实现这一目标。◎

“如果只模拟眼睛的力学或光学特性，我们无法获得所需要的全部信息。但当我们将这些物理特性耦合在一起时，就会得到令人惊奇的结果。”

—— AURÉLIEN MAURER,
KEJATO 研发工程师

意法半导体, 意大利

可穿戴设备设计离不开多物理场仿真

意法半导体的工程师使用数值仿真优化了半导体产品设计解决方案, 满足了广泛的应用需求。

作者 COMSOL

随着大众对小型化电子产品和物联网设备需求的日益增加, 设计执行器、控制器、驱动器、传感器以及变送器等微型装置的专业人员面临着各种新的挑战。从响应装置到可穿戴监测仪, 从办公室节能照明到工厂自动化, 工程师通过一件件兼具智慧和品质的创新产品将半导体微型元件和宏观世界应用联结在一起。这一前沿科技的发展趋势启发了工程师通过仿真在虚拟世界探索新的想法和解决方案。

意法半导体(STMicroelectronics)是全球半导体解决方案的领导者, 仅在研发领域就拥有 7500 名员工。意法半导体的技术研发工程师 Lucia Zullino 解释了他们的工作内容: “在半导体领域, 我们需要分析极其微小的结构, 并了解这些微型结构在不同环境和应用中与大型封装之间的相互作用。”

对于半导体制造商而言, 材料与设计的选择至关重要。仿真在这个环节起

着重要作用。“我们的大量工作都是通过 COMSOL Multiphysics® 软件完成的, 它可以帮助我们验证假设和优化产品, 并且在材料的评估与参数的选择上发挥着重要作用。” Zullino 解释说, “在意法半导体, 大约有 30 名仿真工程师, 尽管我们分属于不同部门, 在不同地点工作, 但我们正在不断积累与分享从各个项目中获取的仿真经验。”

» 仿真推动研究与产品设计

借助仿真, 工程师能够在研发的各个阶段全面分析多款产品涉及的多种物理场之间的相互作用。一些实例包括: 通过优化外延反应器来加快晶圆制造, 控制湿法蚀刻过程中的反应物流场畸变; 在微观层面上研究裸片与封装的相互作用; 等等。除微芯片设计与制造外, 意法半导体的工程师还负责微型执行器的设计, 例如应用于光学和摄像头识别技术中的微镜。在另一个涉及执行器的项

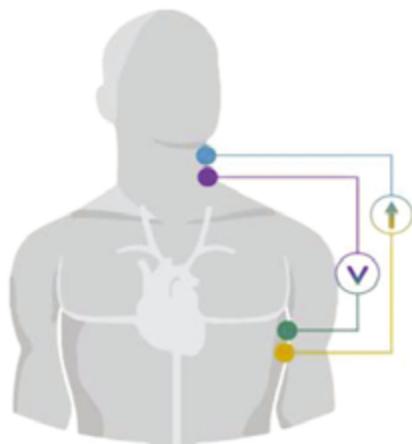


图 1 器官生物阻抗的测量技术。

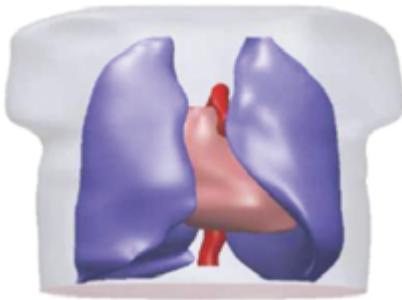
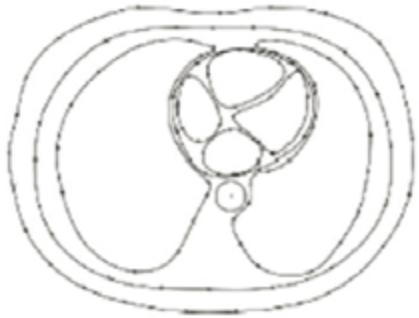
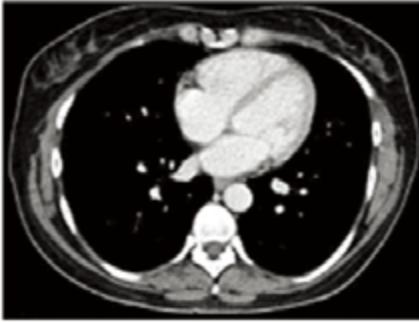


图2 利用计算机断层扫描成像(上)生成三维模型,使用CAD工具进行处理(中),通过插值方法生成分析所需的三维结构(下)。

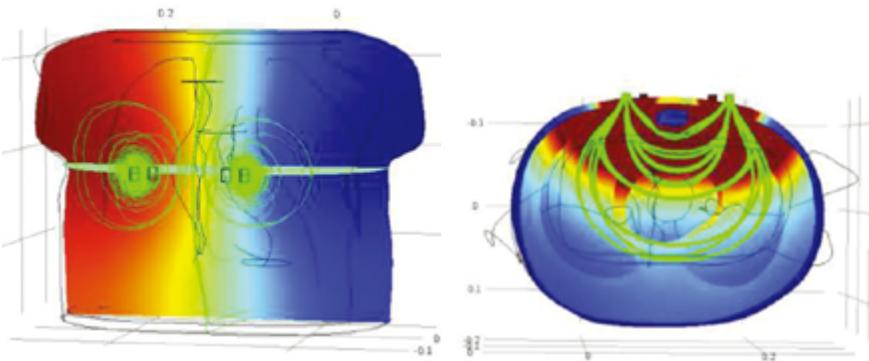


图3 仿真结果显示了人体躯干中的电压和电流分布。

目中,工程师使用仿真对打印头进行了研究,并对两种不同工作原理的有效性进行了比较:探究应该使用压力泡式还是铅钛酸铅压电陶瓷驱动膜来驱动墨水。通过仿真,研究人员确定了使用薄膜压电打印头,因为这种打印头可以与多种墨水更好地兼容,具有更快的打印速度、优越的打印输出品质和更持久的使用寿命。

» 可穿戴医疗监测设备

多年以来,意法半导体研发出了许多医疗保健产品。他们曾经设计了一款可测量心脏等人体内器官生物阻抗的贴片(图1)。研究人员基于人体器官的医学成像创建了一个三维模型(图2),借此在频域中运行低频电磁场仿真(图3),并评估电极的形状和位置对生理参数测量结果的影响。仿真结果与实际测量的数据非常吻合,为开发用于监测生理变化的可穿戴贴片提供了有力支持(图4)。这些传感器将帮助医生有效监控各类心脏疾病,采集实时数据,将最前沿的技术转化为患者可享受的优质医疗护理服务。

» 通过仿真解决复杂问题

“我们通过仿真找出了很多潜在问

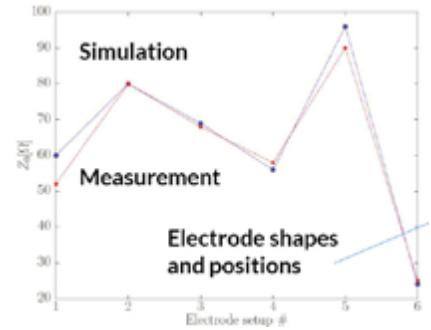


图4 生物阻抗测量值和模拟值的比较(上)及不同的电极形状和位置(下)。图注: Simulation - 模拟值; Measurement - 测量值; For different electrodes shape and position - 不同的电极形状和位置

题,从而在优化半导体、实现产品赋能方面做得更出色。仿真能够帮助我们切实改进面向内部和外部客户的产品设计。”Zullino 评论道。她和同事们预计仿真将在研发的各个方面大显身手。她还同时介绍了有关模拟封装内湿度和腐蚀的可行性研究。

“我们可以更快地评估材料和结构,筛选出最好的设计方案,这意味着可以缩短开发时间,制定更明智的技术决策和更及时的商业决策。”Zullino 总结道,“与物理测试不同的是,我们能以零成本的方式提出并验证新的解决方案。仿真是推动创新的关键工具之一。”

俄克拉荷马大学, 美国

药学专业开设 定量系统药理学课程

俄克拉荷马大学药学院药物科学专业的博士研究生正在学习如何借助仿真工具创建多尺度模型,用于分析药物在人体内的分布情况。

作者 BRIDGET PAULUS

相比于传统的药物开发模式,借助仿真进行药物开发有很多优势:例如优化药物剂量、评估副作用、改善临床试验,以及降低研发成本并缩短上市时间等。因此美国食品和药物监督管理局(Food and Drug Administration,简称FDA)鼓励制药公司在药品开发过程中使用仿真工具。但制药公司却面临这样一个问题:大多数的药物科学研发过程仅包含少量建模过程,因此很难找到具有优秀仿真经验的人。

为了解决这一问题,俄克拉荷马大学(University of Oklahoma)健康科学中心的定量系统药理学研究所与药学院在2014年合作了一个创新性的课程项目。在这个项目中,研究助理教授Roberto A. Abbiati为该校药学院药物科学专业的博士研究生设计了一门仿真课程。这门课程主要讲述COMSOL Multiphysics®仿真软件中的分析方法和建模流程,目的是让学生学习如何将仿真技术应用于药物动力学(药理学中研究人体对服用药物浓度影响的一个重要分支)。具体而言,就是应用仿真模型来量化人体内和人体目标部位的药物浓度随时间的变化。对于那些可能挽救生命的治疗药物,其在人体内的浓度是新药开发中需要关注的一个重要问题。

» 为下一代药理科学家讲授如何建模

药学专业的学生需要学习的科目非常多,但通常不会包含仿真课程。Abbiati认为,学生缺乏仿真技能是一个需要关

注的问题,“这不仅仅是考虑到制药公司的需要,更重要的是建模和仿真能够帮助研发人员设计出更好的实验。”

Abbiati的课程旨在教授药学专业博士生如何借助仿真软件的优势来开展工作。在课程的开始,学生先学习使用MATLAB®软件,作为学习其他类型数学建模软件的基础。随着课程的深入,Abbiati和学生们将会进一步研究数值分析和有限元方法。

最终,学生们将学习如何在COMSOL®多物理场仿真软件中构建模型。Abbiati带领学生们一步步地完成建模工作,从构建几何结构(从二维结构开始,如图1中的层流示例),到建立物理模型,再到确定模型的最佳网格(图2),并最终对结果进行后处理分析(图3)。

仿真课程会教授学生如何创建房室模型和多尺度模型。前者是很多药物动力学应用软件的基础标准,与多尺度模型相比,它的概念更容易理解。Abbiati表示,标准的房室模型“假设人体是一个盒子,盒子有一个输入通量和一个输出通量。”因此可以使用常微分方程进行描述。房室模型是确定人体内药物浓度随时间变化的一种简单方法。但是,这一模型存在缺陷,Abbiati说:“它无法确定药物在人体指定组织中的位置。这一问题严重制约了很多药物的开发工作,其中就包括癌症药物的开发。”

与房室模型相比,多尺度模型需要考虑更详细地了解生理

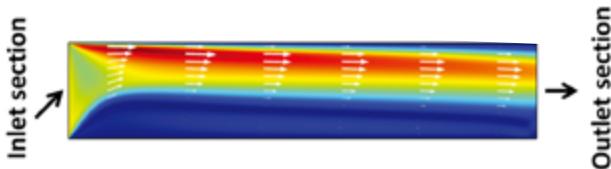


图 1 通道中层流流动的速度分布图。
图注: Inlet section - 入口截面; Outlet section - 出口截面

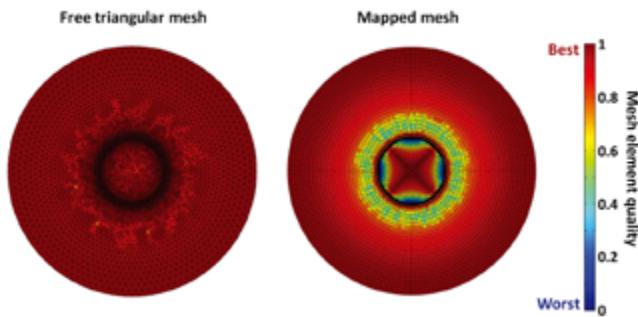


图 2 用于向学生介绍各种网格选项的网格对比图。
图注: Free triangular mesh - 自由三角形网格; Mapped mesh - 映射网格; Mesh element quality - 网格单元质量

和生物过程，但它能够得到药物渗透进某个组织或器官的深度，这是非常有价值的结果。利用多尺度模型，研究人员可以对不同尺寸的结构开展仿真分析，大到整个人体或个体器官，小到单个细胞甚至分子尺度的结构。听起来构建多尺度模型似乎是一项很复杂的工作，但 Abbiati 通过循序渐进的讲授，使学生们很容易地掌握了这一建模方式。

» 深入了解肿瘤治疗机理

Abbiati 博士分享了他与定量系统药理学研究所的同事利用多尺度建模开展的多项研究，强调了多尺度建模在药物动力学方面的优势。他目前正在研究药物与肿瘤间的相互作用。“药物通常随血液流动，难以进入肿瘤内部。” Abbiati 解释说，“这是因为肿瘤中有‘多种限制药物输送的屏障’，例如肿瘤部位的血压通常比较高，因而阻碍了药物随血液的进入。”

“我正在使用 COMSOL 多物理场仿真软件来研究为什么肿瘤的物理结构会成为药物输送的屏障，以及屏障是如何发挥作用的。” Abbiati 说道。为了能够深入了解其中的原理，他使用多物理场仿真来模拟微血管中的血液流动、肿瘤间质空间内的药物输运以及药物与肿瘤细胞的相互作用。Abbiati 模拟了肿瘤内压力梯度对血液流动的影响(假设血液中携带着药物)。之后，他选用软件中的“稀物质传递”物理场接口对

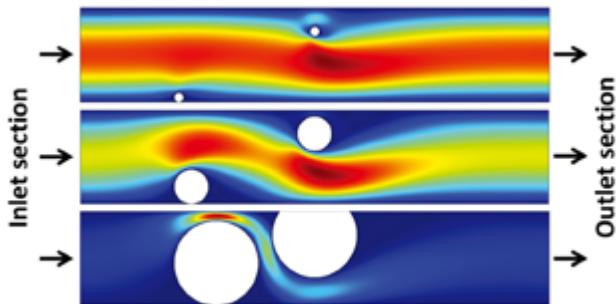


图 3 Abbiati 课程中的一个例子: 几条通道中障碍物的尺寸各不相同, 对应的通道中层流流动速度也不同。
图注: Inlet section - 入口截面; Outlet section - 出口截面

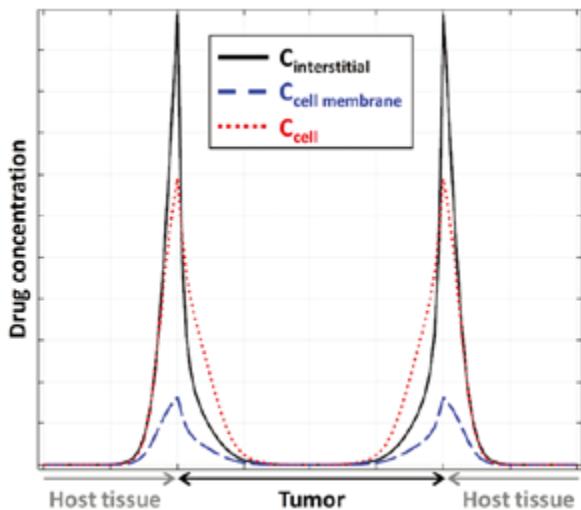


图 4 肿瘤中的药物浓度曲线。
图注: Drug concentration - 药物浓度; Host tissue - 宿主组织; Tumor - 肿瘤; interstitial - 间质; cell membrane - 细胞膜; cell - 细胞

药物浓度进行仿真分析。

Abbiati 表示，使用这个模型可以“根据药物结构随时间的变化来判断药物进入肿瘤的深度”(图 4)。使用多物理场分析的优势在于“描述药物在任意时刻和指定肿瘤部位的存留位置”。从他的研究中可以清楚地看出，多尺度建模是开展药物动力学研究的有效工具，这一建模方法使研究人员能够更好地了解人体对药物浓度的影响。

通过为药学专业的博士研究生开设仿真课程，Abbiati 教会了学生一项宝贵的药物研究技能，可以极大地改善未来的药物开发过程。除此之外，该课程对学生自身的发展也大有益处。当他们毕业后就业时，对制药公司来说，掌握仿真技能的学生无疑更具吸引力。☺

美敦力, 美国

多物理场仿真 推进消融治疗技术的发展

美敦力新的消融技术将帮助医生更好地制定和实施消融治疗方案, 并有可能为病人带来更好的治疗效果。

作者 GARY DAGASTINE

消融治疗技术是一种利用高频电磁能量破坏软组织肿瘤的方法, 早在几十年前就已经出现, 然而直到近几年, 这项医学疗法的底层技术才得到了发展。

一直以来, 微创肿瘤治疗的基准技术都是通过施加电流来杀死病变组织, 即对病变组织持续加热直到其分解, 这一过程称作热消融。由于系统的能量在 500 kHz 频率下传递, 位于电磁频谱的射频范围, 因此称作射频消融系统。

近年来, 微波消融技术已经被商业化利用, 并且越来越受欢迎。在微波频率下, 可以使用振荡电磁场来进行热消融。美敦力(Medtronic) 是一家世界领先的医疗技术与服务公司, 也是射频和微波消融技术的领先供应商。在射频和微波系统

中, 消融能量是通过一个或多个针状探针来施加的。

美敦力最新推出的创新产品 Emprint™ 消融系统采用的 Thermosphere™ 技术能够精确控制独立于周围组织环境的电磁场。相比于其他技术或设备, 该技术能够提供更易于预测和复现的结果(图 1)。

» 努力提高可预测性

研究表明, 内科医生会将可预测性看作评估消融疗效的最重要依据。可预测性水平越高, 医生越容易制定出一个更加简单、有效且耗时更短的治疗方案。

由于技术本身的限制, 确保射频消融过程能够实现预期

的效果极具挑战。又因不同组织的电导率不同, 有些组织相较其他组织更难通过有效的射频加热进行治疗。此外, 随着目标组织的温度接近 100°C, 组织内的水分开始蒸发, 电导率会快速下降, 这会使温度难以升高到能引起细胞分解的程度。

微波消融技术尝试通过辐射到组织的电磁场来解决这些限制(图 2)。但在实际

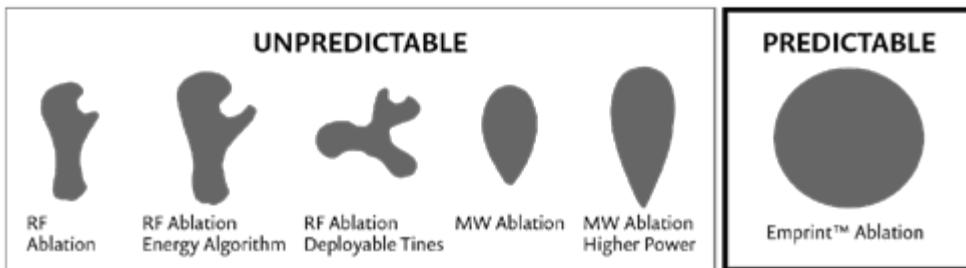


图 1 各种消融技术可能产生无法预测的肿瘤消融区形状(左)。不论目标位置或肿瘤类型, 采用 Thermosphere™ 技术的美敦力 Emprint™ 消融系统都能带来可预测的球形消融(右)。

图注: UNPREDICTABLE – 不可预测; RF Ablation – 射频消融; RF Ablation Energy Algorithm – 射频消融能量算法; RF Ablation Deployable Tines – 射频消融可部署针尖; MW Ablation – 微波消融; MW Ablation Higher Power – 高功率微波消融; PREDICTABLE – 可预测; Emprint™ Ablation – Emprint™ 消融

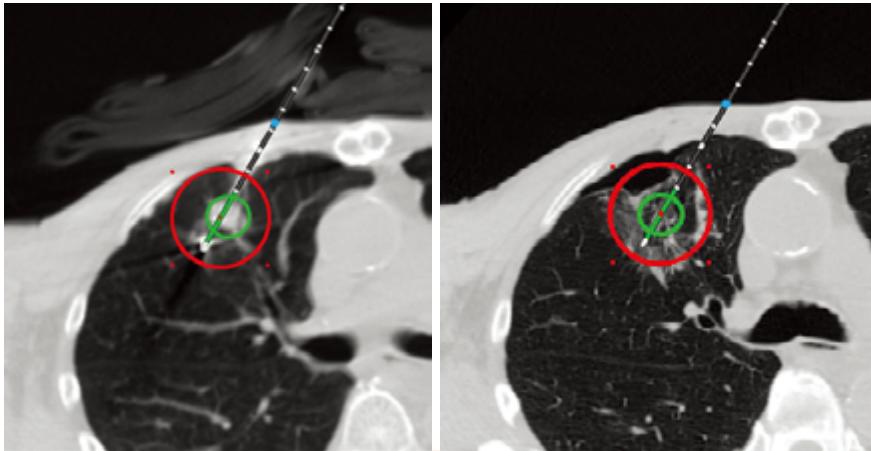


图 2 消融探针的放置（左）；病变位置消融完成后的情况（右）。绿圈为目标处（病变位置），红圈代表预计实现的消融边缘。

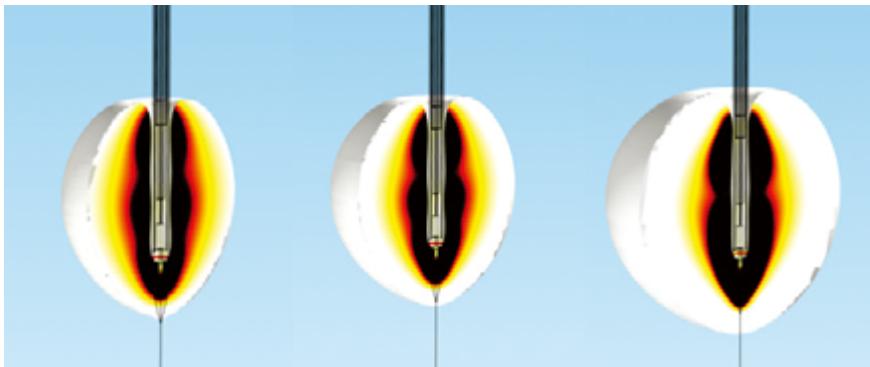


图 3 仿真结果显示了利用热损伤计算确定的功率损耗密度或消融程度。天线与周围肿瘤最初的匹配良好，但随着治疗的继续，肿瘤温度会上升，匹配（例如天线方向）将发生改变（从左到右）。

应用中，组织类型与消融时水分的蒸发都会造成电磁场大小与形状的改变。

采用了 Thermosphere™ 技术的 Emprint™ 消融系统可以实现可预测性。通过对组织中电磁场及温度的精确控制，医生将能够轻松控制所传递的热能，进而精确预测消融区的边界和特征。

» 实时监控消融情况

“目前的难题是无法实时监控消融的情况。”美敦力微创疗法集团首席工程师 Casey Ladtkow 说道，“现在，当内科医生在进行消融治疗时，不能持续得到治疗效果的实时反馈。如果他们能够从始至终实时了解进度，消融治疗的效

果将会得到提升。”

他带领着大约 40 名员工正进行介入肿瘤学的研究，团队的使命是交付一个能够减轻疼痛、恢复健康以及延长生命的程序性解决方案。他和他的团队正在使用 COMSOL Multiphysics® 软件开发新的消融探针，希望提升可预测性和有效性。

他们正在研发的一个项目是优化探针设计，希望新的探针能够提供更精确的消融区，同时通过辐射计提供实时反馈。

电磁辐射将由辐射计测量，用于表征电磁场的空间分布。Ladtkow 的团队将辐射计集成在美敦力的探针中，希望

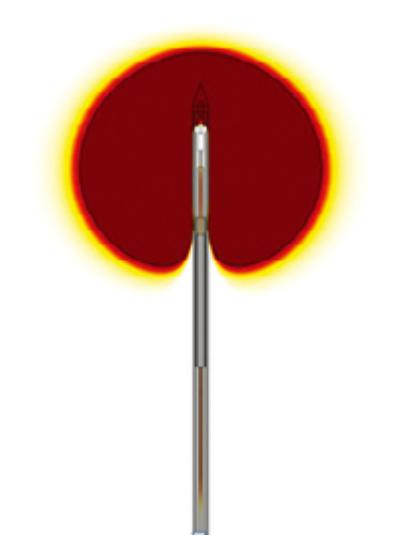


图 4 COMSOL 仿真结果绘图预测的消融体积或组织破坏截面。此信息可用于修改生物热方程，进而用于修改组织中的灌注项。红色区域代表不存在灌注的凝结核组织；白色区域代表正常灌注区域。通过在生物热方程中为灌注项建立一个真实的开/关条件，模型将变得更加精确。

能为临床医生提供有关消融区的实时反馈。这样，临床医生在治疗过程中能够随时根据需要微调消融区，保证辐射在破坏目标组织的同时尽量减小对周围健康组织的影响。

团队在该项目中使用 COMSOL® 多物理场仿真软件及其附加的 RF 模块对探针进行了模拟，以更好地理解和优化它们的发射（辐射）以及接收（监控）属性。“微波消融系统的性能和精度受到诸多动态因素的影响，这些因素会在多种物理场环境中同时发生。COMSOL 软件使我们能够快速、轻松地执行相关的复杂模拟，帮助我们理解这些耦合效应以及改进我们的设计。”Ladtkow 说道。

» 仿真加快设计优化

对于如此复杂的器件，每个物理因素都可能会影响器件性能，因此通过开发一系列物理原型并对其进行评估的传

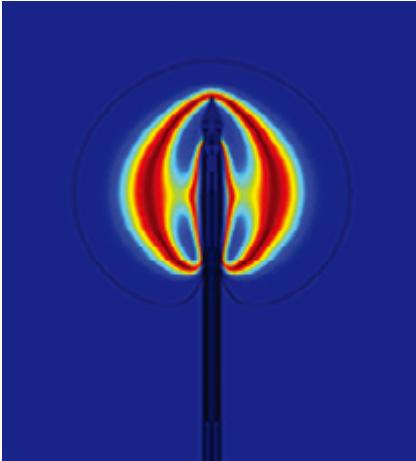


图 5 COMSOL 仿真结果显示了探针周围组织中热容的变化, 主要由组织中水的相变决定。了解水沸腾区非常重要, 因为液态水与蒸发水中微波的辐射波长变化很大。

统方法已经不再适用。

团队使用 COMSOL® 软件模拟了能量辐射器, 并测试了在同一个器件中加入辐射传感器的设计; 同时模拟了辐射探针硬件周围热与电磁的耦合效应, 以便确定不同条件下的辐射情况 (图 3)。

Ladtkow 使用生物热方程分析了活体组织中的传热过程。该方程包含一个灌注项, 用于分析组织凝结后停止流动的血液 (图 4)。这有助于团队理解传递到肿瘤周围细胞中的热量, 并预测温度分布, 确保高效、可预测的能量传递。

同时, 他还进行了其他研究, 包括分析反应速率的温度依赖性 (理解消融区的大小); 通过辐射学测定来确定进入组织的能量和反射回辐射器的能量, 以及液相到气相的相变动力学 (图 5)。“后者对于获取波型至关重要, 因为波长会变化, 所以了解组织中的水分含量对了解辐射计的性能非常关键。”他说道,“在 COMSOL 中运行这个模型非常简单。”

仿真结果显示, 延长天线的近端辐射区和缩短远端辐射区将得到一个有效的消融辐射器及接收器。这些研究 (图 6)

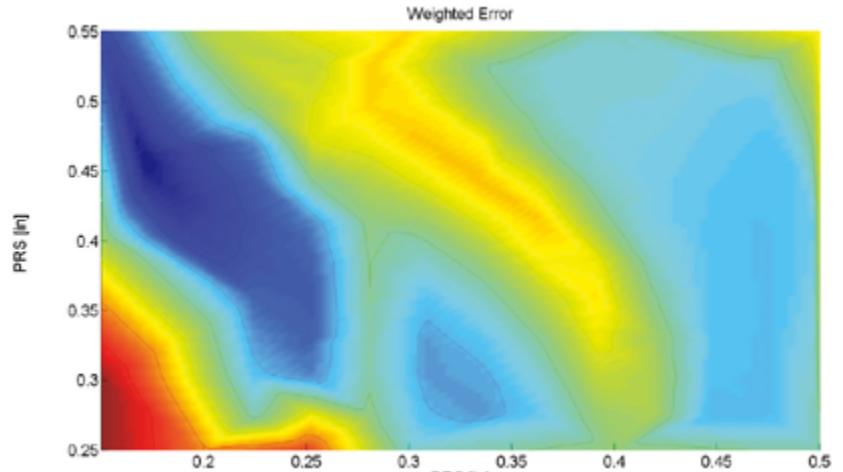


图 6 COMSOL 加权误差图。蓝色区域表示反射功率很低, 不能够传递消融能量, 也是接收器质量较好的区域。它们代表了器件的天线配置, 此器件作为消融器与辐射计同时表现良好。

帮助他们设计出了内嵌辐射计的消融辐射器原型, 并预测了集成探针的性能。

» 从不可能到可能

“如果没有 COMSOL 帮助我们运行这些分析, 单凭实验是无法找到一个集成发射器及接收器的优化解决方案的。COMSOL 帮助我们找到了特定架构, 并可能会由此开发出一款集成器件, 这是我们无法通过其他方式实现的。”Ladtkow 继续解释道。

Ladtkow 的团队将 COMSOL® 软件与 MATLAB® 软件结合使用所产生的强大功能, 使他们能够快速、轻松地优化包含高度复杂算法的复杂模型。Ladtkow 还希望在他们的仿真工作流程中使用 COMSOL Multiphysics® 的 App 开发器功能。这样, 团队就能够开发出仿真 App, 方便合作伙伴测试与验证不同设计, 同时还能更好地保护他们的专有模型。

“使用借助仿真设计的产品, 临床医生不仅能精确地传递能量, 还可以实时监控消融情况。”Ladtkow 说道, “多物

理场仿真使我们能够快速开发、评估及优化我们的设计, 没有它的帮助, 我们将无法实现这一切。”

“多物理场仿真使我们能够快速开发、评估及优化我们的设计, 没有它的帮助, 我们将无法实现这一切。”

— CASEY LADTKOW,
美敦力首席工程师



从左到右: 美敦力团队成员包括 Morgan Hill、Casey Ladtkow 以及 Robert Behnke。

拓展阅读

想了解更多关于如何使用仿真技术改进治疗方法、优化设备设计以及理解生理过程的信息吗？

请访问 cn.comsol.com/blogs 浏览相关文章。

生物传感器

- 定制开发 DNA 合成的硅基 MEMS 芯片
- 治疗糖尿病的胰岛素微泵设计
- 监测慢性肾脏疾病的传感器设计
- 介电泳分离
- 智能医疗：用于生物医学的 RFID 标签

诊疗方法

- 聚焦超声在生物组织中的传播
- 模拟肿瘤的电化学治疗过程
- 改善肾病患者的血管通路

设备设计

- 模拟病毒的快速检测
- 使用多物理场仿真优化医疗面罩设计
- 分析测量血流的电磁流量计
- 优化磁共振成像线圈的设计
- 借助仿真 App 研究透析设备中的代谢废物排出过程
- 使用多物理场仿真优化透析仪设计
- 动脉自膨胀式支架的建模与仿真

生理学应用

- 心脏瓣膜中的流-固耦合仿真
- 生物医学应用中的有限元建模指南
- 分析细胞在生物学应用中的力学特征

对医疗器械设计未来的再思考

作者 DANIEL SMITH

在 2020 年全球新冠疫情期间,对医疗器械实验和选择性医疗程序的严格监管,以及各种安全协议中对医疗器械使用的限制,延缓了新医疗技术的发展。随着时间的推移,医疗器械行业将加速推进新技术的开发。例如,一些医疗器械公司正在研究可逆与不可逆的电穿透技术,即通过施加电场来增加细胞膜的通透性,类似于外科手术靶向治疗肿瘤或改善药物在细胞内的传输效果。这种技术可以克服传统射频消融技术的一些缺点,但由于需要强度更高、脉冲更短的能量,因此在功率传输系统方面遇到了挑战。

诸如 Emphysys 公司之类的技术研发机构正在致力于研究如何应对这一挑战。他们由科学家和工程师组成的强大研究团队,在多模、高频能量生成和软件控制系统方面拥有专业的知识以及优秀的建模能力,能够全面理解所设计的系统。结合使用数值仿真技术,团队可以在比使用传统方法更短的时间内快速构建各种基于能量传输的医疗器械样机。

“通过仿真得到的电源操作区间 通常在第一轮设计时就能够满足产品的需求。”

Emphysys 公司在等离子体源功率发生器(半导体制造行业中常用的设备)开发方面拥有丰富的经验,我们生产的射频发生器可以在一个闭环控制系统中运行功率范围为 10 W ~ 100 kW,频率从直流电到微波的单频、多频正弦波和定制脉冲波形。

Emphysys 的这些经验适用于开发功率要求小于 100W、频率在几百 kHz 左右的医疗器械。技术成熟的研发公司能够通过定义波形电穿孔,最大程度地减少电穿孔过程中产生的神经刺激和组织碳化等不必要的影响。我们在 COMSOL Multiphysics® 软件中开发了专用的物理场接口,用于对电穿孔过程以及器械进行模拟。

对微观(单个细孔)和宏观(整个手持设备)模型进行电穿孔仿真,可以帮助我们设置仪器的参数,其中包含脉冲持续时间、峰值功率、电流、电压以及针对射频信号的频率等;工程师团队可以基于仿真结果为电源编写需求规范;通过仿真得到的电源工作区间通常在第一轮设计时就能够满足产品的需求。

此外,我们还能够优化手持设备或施药器,使其适用于具有不同阻抗特性的患者,因为每个人的体重、肌肉密度等都不相同。只要获知电源和手持设备的技术规格,就可以创建电子面板、控制系统、软件和设备的用户界面,将它们无缝集成到系统中。研究团队可以在公司内部完成设计的所有阶段,也就是从概念到设计原型创建的整个过程,因此我们在产品开发速度上具有竞争优势。

这一系列功能也非常适合项目恢复。一旦医疗器械实验在疫情后恢复正常,许多项目的实施将远远落后于计划。而 Emphysys 公司在系统设计和项目进度安排方面,具备使此类项目重回正轨的专业知识。展望未来,我们期望看到区别于传统热消融技术的新一代基于电穿孔技术的医疗器械的开发和应用。Emphysys 公司的理念和多样化的员工技能,使我们能够在不久的将来引领行业发展趋势。



关于作者

Daniel Smith, 应用数学和数值计算双硕士学位, Emphysys 公司建模和仿真总监,拥有 16 年的建模和仿真经验。他曾在 COMSOL 公司担任了 12 年的技术开发主管,负责 MEMS、等离子体、微流体、粒子追踪、射线光学、半导体和分子流模块的开发。在此之前,他曾在 MKS Instruments 工作,负责模拟和优化各种类型的流体校准和等离子体系统。 www.emphysys.com