

## Capítulo 3

# Teoría de microfluidos y dispositivos

La progresiva introducción de los MEMS en aplicaciones biológicas, químicas y biomédicas, llevó a la creación de una nueva disciplina en los años 90, la microfluídica. La miniaturización de los sistemas que trabajaban con fluidos presentaba situaciones nunca exploradas antes y nuevos retos, dando lugar a un campo que actualmente ocupa un gran volumen del mercado relacionado con los microsistemas.

### 3.1 Introducción

Un fluido se define como una sustancia o medio continuo cuyas moléculas presentan gran movilidad y se desplazan libremente debido a la poca cohesión existente entre ellas, adoptando la forma del recipiente que los contiene. Los fluidos más característicos son los líquidos, gases y el plasma, y se caracterizan por deformarse continuamente bajo la acción de un esfuerzo de corte, pudiendo clasificarse según la relación entre el esfuerzo de corte aplicado y la relación de deformación [6].

La microfluídica es el estudio del comportamiento de un fluido en la escala micrométrica y del diseño de sistemas que manipulan pequeños volúmenes de fluidos. Como comentamos en el capítulo anterior, la principal ventaja de miniaturizar la fluídica no es sólo el tamaño, sino aprovechar los fenómenos físicos dominantes sobre

las fuerzas inerciales en esa escala, como la fuerza por capilaridad, la tensión superficial y las interacciones a nivel molecular.

Cuando la tecnología MEMS basada en silicio comenzó a desarrollarse, no había obstáculos técnicos para fabricar sistemas microfluídicos simples, propiciando la aparición del primer sistema miniaturizado de cromatografía de gases en 1975 [7]. Por este dispositivo circulaba gas a través de microcanales fabricados en silicio, conteniendo todo lo necesario en un simple chip de pocos centímetros. Sin embargo, este hito fue un caso aislado, y hasta 1991 no se tuvieron muy en cuenta las ventajas de la miniaturización, comenzando entonces a fabricarse sistemas microfluídicos para multitud de aplicaciones [8].

### 3.2 Aspectos teóricos

Hacer circular un fluido a través de un canal de escasos micrometros de ancho, o mezclar uniformemente dos gotas de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro son situaciones encontradas habitualmente en el dominio de los microfluidos. El objetivo de este apartado consistirá en describir de forma muy resumida los fenómenos físicos que determinan el comportamiento de un fluido en un ambiente micrométrico, como el número de Reynolds, la tensión superficial o los efectos de la capilaridad. Estos conocimientos serán fundamentales a la hora de diseñar y fabricar dispositivos microfluidicos.

En primer lugar, tal y como dijimos en el capítulo anterior, la naturaleza se comporta de forma diferente según el tamaño en el que estemos trabajando. Aunque la física clásica sigue siendo válida, la importancia relativa de las distintas fuerzas cambia al reducir la escala, siendo mucho más importantes la tensión superficial y la viscosidad por ejemplo, que las fuerzas de gravedad e inercia. En la figura siguiente se puede apreciar este efecto de escala sobre un mosquito.



Figura 3.1: El pequeño tamaño del mosquito hace de la tensión superficial sea para él una fuerza mucho más dominante que la gravedad, permitiéndole caminar sobre el agua.

A partir de ahora y a lo largo de todo el documento, conviene destacar que cuando hablemos de fluidos nos referiremos principalmente a líquidos. Tres importantes parámetros que caracterizan un líquido son su densidad  $\rho$ , su presión  $P$  y su viscosidad  $\mu$ . La densidad se define como la masa  $m$  por unidad de volumen  $V$ :

$$\rho = \frac{m}{V} \quad [1]$$

La viscosidad mide la fricción o resistencia de un líquido al movimiento o flujo y se expresa como:

$$\mu = \frac{F/A}{v/l} \quad [2]$$

Donde  $F$  es la fuerza que actúa sobre un área  $A$  de fluido,  $v$  la velocidad de éste y  $l$  el ancho del canal por el que se desplaza., tal y como se muestra en la figura:

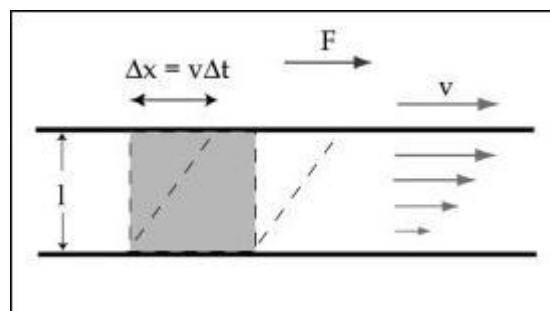


Figura 3.2: Modelo esquemático explicativo de la viscosidad de los fluidos.

En la siguiente tabla se enumeran valores de viscosidad típicos para varios fluidos, apreciando a su vez que es un parámetro que depende fuertemente de la temperatura.

Fluido	Temperatura, °C	Viscosidad, $\text{g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
Agua	0	1,787
Agua	20	1,002
Agua	100	0,282
Etanol	0	1,773
Etanol	20	1,200
Acetona	25	0,316
Aceite de oliva	10	138
Aceite de oliva	20	84
Mercurio	20	1,554
Aire	18	0,018

Tabla 3.1: Viscosidades de algunos fluidos comunes a diferentes temperaturas.

Con estas magnitudes básicas pasaremos ya a analizar líquidos en movimiento. Para ello se emplea el número de Reynolds,  $Re$ , que relaciona las magnitudes de las fuerzas inerciales y de viscosidad:

$$Re = \frac{\rho D_h v}{\mu} \quad [3]$$

Se trata de una magnitud adimensional, donde  $D_h$  representa la longitud característica o diámetro hidráulico (por ejemplo, el diámetro de un microcanal o su profundidad) y  $v$  la velocidad del líquido en movimiento. Según el valor de  $Re$  será posible saber el comportamiento de un flujo en un microsistema:

- $Re > 2300 \rightarrow$  Flujo turbulento: Las fuerzas inerciales son dominantes, como lo que percibimos nosotros en el mundo cotidiano. Como se aprecia en la ecuación [3], valores grandes de  $Re$  están asociados a elevadas densidades, altas velocidades de flujo, escalas características grandes o pequeñas viscosidades. En este caso, el comportamiento del flujo es irregular y difícil de predecir.
- $Re \leq 2300 \rightarrow$  Flujo laminar: Cuando las dimensiones son pequeñas, las fuerzas viscosas son dominantes debido a las superficies grandes en relación con

los volúmenes. Para muchos microcanales,  $Re$  es menor que 100, e incluso menor que 1 en nanocanales. Bajo flujo laminar las líneas de corriente son estables, y al no existir velocidades transversales, los diferentes flujos no se cruzan y son fáciles de predecir. Este fenómeno también se puede apreciar en la escala macrométrica, con viscosidades muy elevadas y velocidades pequeñas, tal y como se aprecia en la figura 3.3.



Figura 3.3: Ejemplo de flujo laminar ilustrado por un glaciar.

Es importante destacar que no hay un número preciso para  $Re$  que separe abruptamente el régimen de flujo laminar del turbulento, existiendo una transición entre ambos. Por otra parte, conviene diferenciar el valor del diámetro hidráulico  $D_h$  en caso de tener un canal con sección circular o rectangular. Ya comentamos anteriormente que en el caso circular, basta con suponer el diámetro de la sección circular como diámetro hidráulico, sin embargo, en el caso rectangular tendremos:

$$D_h = \frac{4A}{P_{wet}} = \frac{2wh}{w+h} \quad [4]$$

Donde  $A$  representa el área de la sección y  $P_{wet}$  es el llamado perímetro de mojado, definido como la totalidad del perímetro que se encuentra en contacto con el fluido. Hemos supuesto un canal de sección rectangular con una anchura  $w$  y una altura  $h$ .

Llegados a este punto, si quisiésemos conocer las reglas que rigen el movimiento de un fluido, sería necesario emplear las ecuaciones de Navier-Stokes. Básicamente están formuladas teniendo en cuenta las leyes básicas de conservación (masa, momento

y energía) combinadas con ecuaciones constitutivas para fluidos (viscosidad y conductividad térmica). Sin embargo, las ecuaciones de Navier-Stokes contienen más incógnitas que ecuaciones, siendo necesario emplear condiciones de contorno o simplificaciones para obtener una solución analítica.

Si imaginásemos por ejemplo un flujo de un líquido en el interior de un canal, al suponer que estamos en régimen de flujo laminar con la condición de que en el contorno del tubo la velocidad sea nula, tendríamos una solución para las ecuaciones de Navier-Stokes que describiría las distintas velocidades del flujo en función del radio del canal:

$$v(r) = (R^2 - r^2) \frac{\Delta P}{4\mu L} \quad [5]$$

Donde  $R$  es el radio del canal y  $\Delta P$  es la caída de presión a través de su longitud  $L$  (también llamada presión hidráulica). En la siguiente figura se aprecia gráficamente esta distribución de velocidades:

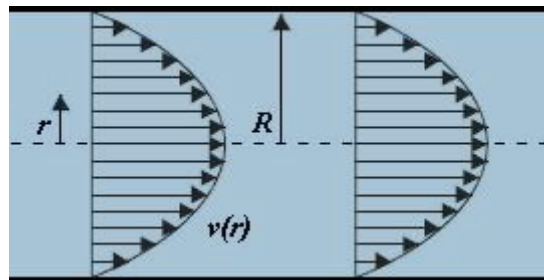


Figura 3.4: Distribución de velocidades en un conducto circular para régimen laminar estacionario.

Sabiendo que el caudal  $Q$ , es la cantidad de fluido que pasa por determinado elemento en la unidad de tiempo, con las condiciones anteriores sería posible obtener una ecuación que relacionase esta magnitud con el gradiente de presión aplicado para mover un fluido a través de un canal de sección cilíndrica:

$$Q = \frac{\Delta V}{t} = \frac{\pi R^4}{8\mu L} \Delta P \quad [6]$$

El término  $8\mu L/\pi R^4$ , que aparece a la inversa en la ecuación anterior se conoce como resistencia fluidica, y es la oposición al movimiento que ejerce un fluido a través de un conducto. Viendo la dependencia cuadrática con  $R$  en la ecuación [6], sabemos

que la resistencia fluídica aumenta drásticamente cuando las dimensiones del canal se reducen. Por lo tanto, para mover líquidos a través de conductos muy reducidos será necesario aplicar presiones elevadas. Para canales con secciones diferentes a la cilíndrica, existen expresiones similares a la ecuación anterior, variando simplemente el término asociado a la resistencia fluídica. En la siguiente figura se muestra este valor para varias geometrías comunes.




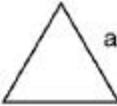
Cross-section	Example	Fluidic resistance
Circular		$8 \eta L / \pi R^4$
Rectangular (low aspect)		$12 \eta L / wh^3$
Square		$28.454 \eta L / a^4$
Regular triangle		$184.751 \eta L / a^4$

Figura 3.5: Resistencias fluídicas para algunas geometrías de canales habituales.

Llegados a este punto, es fácil establecer una sencilla analogía entre el mundo de la fluídica y la electrónica, comparando la ecuación [6] simplificada con la conocida ley de Ohm:

$$\Delta P = R_F \cdot Q \quad [7] \quad \longleftrightarrow \quad \Delta V = R \cdot I \quad [8]$$

Aquí compararíamos la diferencia de presión a ambos extremos de un conducto  $\Delta P$  con la diferencia de potencial  $\Delta V$  o tensión entre dos puntos y el caudal  $Q$  con la intensidad de la corriente eléctrica  $I$ , relacionando estos términos a través de la resistencia fluídica  $R_F$  y la resistencia eléctrica  $R$  respectivamente.

Antes de concluir este apartado, es importante destacar algunas relaciones y conceptos que pueden ser muy útiles a la hora de diseñar dispositivos microfluídicos. En primer lugar, la ecuación de continuidad establece el comportamiento del flujo en canales donde las secciones transversales cambian. Simplemente establece que el producto entre el área de la sección transversal  $A$  y la velocidad de flujo  $v$  es constante, o dicho de otra forma, que ante diferentes geometrías se conserva el caudal:

$$Q_1 = Q_2 = A_1 v_1 = A_2 v_2 = cte \quad [9]$$

Por otra parte, la ecuación de Bernoulli analiza los flujos cuando las presiones y la diferencia de altura juegan un papel importante, aplicando directamente la ley de la conservación de la energía, relacionando presión, energía cinética y potencial de la siguiente manera:

$$P + \frac{1}{2} \rho v^2 + \rho gh = cte \quad [10]$$

Conocer el valor de  $v$  es útil porque puede dar una idea del tiempo que necesita por ejemplo una reacción química o una mezcla entre reactivos para producirse en un sistema microfluídico. Las ecuaciones [9] y [10] sólo serían válidas en condiciones ideales (flujos constantes y fluidos no comprimibles y sin viscosidad) pero aún así pueden ser útiles para dar una idea general del funcionamiento de un dispositivo microfluídico.

Finalmente, la tensión superficial y la capilaridad son fuerzas muy a tener en cuenta en microfluídica. Concretamente, la tensión superficial determina directamente como de fuertes son las fuerzas de capilaridad en los microcanales, tal y como se muestra en la siguiente expresión para un canal con sección cilíndrica:

$$F_{CAP} = 2\pi r \gamma \cos \Theta \quad [11]$$

Donde  $\gamma$  es la tensión superficial y  $\Theta$  el ángulo de contacto. Además, la tensión superficial sería muy importante al tratar con burbujas y microgotas en canales.



Por último, si tratamos con gases en vez de con líquidos es importante recordar la ley de Boyle, una de las leyes de los gases ideales que relaciona el volumen y la presión de una cierta cantidad de gas mantenida a temperatura constante, estableciendo que el volumen es inversamente proporcional a la presión. Esto será interesante al trabajar con válvulas que separan cavidades de diferentes presiones y volúmenes por ejemplo, puesto que al abrir dicha válvula y aumentar el volumen total, la presión disminuirá y al disminuir dicho volumen, la presión subirá, tal y como establece:

$$P_1V_1 = P_2V_2 = cte \quad [12]$$

Donde  $P_1$  y  $V_1$  serán la presión inicial y el volumen inicial y  $P_2$  y  $V_2$  la presión y el volumen final respectivamente.

### 3.3 Dispositivos

Durante sus primeros años, las principales aplicaciones microfluídicas que aparecieron fueron, cronológicamente, sistemas de separación por electroforesis, bombas electro-osmóticas, sistemas de separación por difusión, micromezcladores, amplificadores de ADN y microrreactores químicos, por citar tan sólo algunos ejemplos. Durante este período la microfluídica se empleó para abordar cuestiones físicas fundamentales, como los primeros experimentos para estirar la cadena de ADN, llevados a cabo en 1993, descubriendo así un nuevo dominio de investigación: el estudio de una única molécula.

Sin embargo, los primeros dispositivos microfluídicos comercializados a gran escala fueron los cabezales de inyección de tinta comentados en el primer capítulo, existiendo actualmente decenas de millones que emplean microsistemas para este fin. Paralelamente se comenzaron a construir dispensadores de microgotas, abriendo un nuevo camino hacia aplicaciones relacionadas con diagnósticos médicos, analizadores biológicos o químicos, inyección de medicamentos o investigación genética.

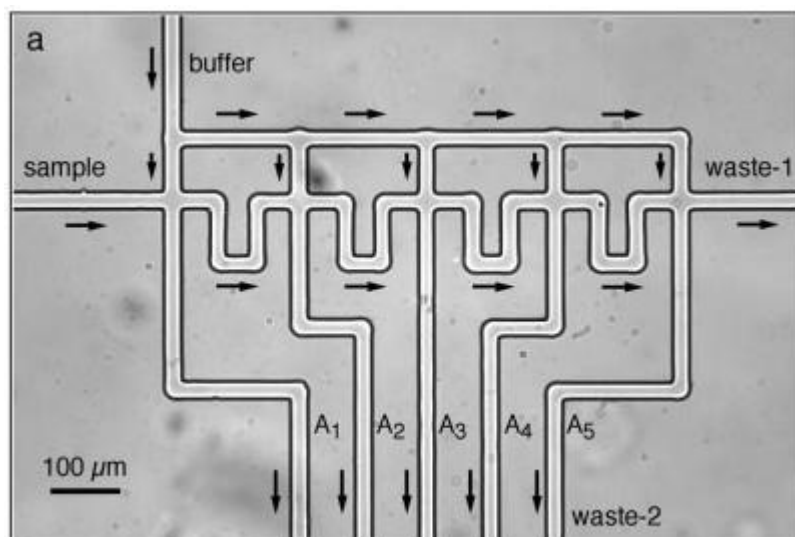


Figura 3.6: Micromezclador en serie con varios grados de dilución según la salida.

La principal ventaja con la que cuentan los dispositivos microfluídicos es la elevada relación entre el área superficial y el volumen del fluido. De este modo, al ser grande el área de contacto entre dos muestras químicas es posible realizar un análisis con volúmenes muy pequeños, normalmente de entre 100 nl a 10  $\mu$ l. Esto hace posible llevar multitud de análisis en paralelo, permitiendo que gran cantidad de información ayude a precisar la caracterización del dispositivo. Hoy en día, este tipo de tecnología es vital en la búsqueda de nuevos tratamientos médicos. Además, procesos como el mezclado, difusión y calentado de muestras puede ser llevado a cabo mucho más rápido que en un laboratorio convencional. Un buen ejemplo de esto es el Proyecto Genoma Humano (PGH), donde se está desarrollando una estación de trabajo microfluídica integrada a gran escala donde se realizan múltiples procesos paralelos para reducir el tiempo de análisis [9]. Con este enorme rendimiento, la estación puede separar, medir y cuantificar miles de muestras.

Otro punto a favor es que la gran mayoría de dispositivos utilizados en microfluídica no emplean partes móviles, lo que constituye una gran simplificación respecto a los MEMS no microfluídicos y posibilita la migración a una tecnología más barata, rápida y sencilla de fabricar que el silicio. Estas nuevas tecnologías están basadas en materiales polímeros, como es el caso de la fotorresina SU-8, o el elastómero PDMS (Polydimethylsiloxane), así como múltiples materiales plásticos.

Por ejemplo, el Instituto Tecnológico de California ha diseñado, fabricado y probado un dispositivo microfluídico que integra un array de comparadores con dispositivos fluídicos de memoria, de forma muy parecida a lo que sería una memoria RAM tradicional [10]. Este chip contiene una enorme red de canales fluídicos, miles de válvulas micromecánicas y cientos de cámaras que pueden ser accedidas individualmente. Una parte clave del diseño consiste en un multiplexor fluídico fabricado con elastómeros que es capaz de direccionar 1024 canales con sólo 20 canales de control. El dispositivo se muestra en la Figura 3.7. Con esta elevada escala de integración y miniaturización es posible realizar operaciones fluídicas complejas con un reducido número de conectores. Volveremos a hacer especial hincapié en las tecnologías de polímeros alternativas al silicio en el capítulo siguiente.

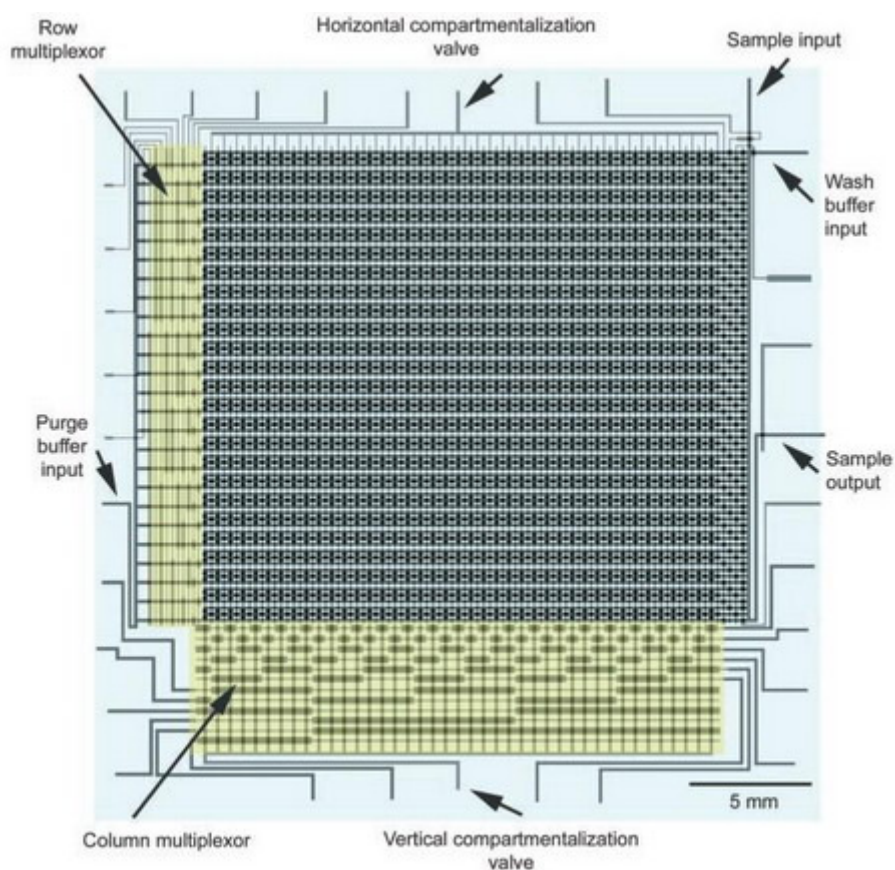


Figura 3.7: Diseño de la memoria microfluídica. El chip contiene un array de 25x40 cámaras, cada una con un volumen aproximado de 250 pL. Las filas y columnas de multiplexores permiten acceder a cada cámara individualmente. El contenido de cada posición de memoria puede ser programado selectivamente para contener agua o un líquido previamente seleccionado. Estos dispositivos fluídicos serían análogos a los circuitos electrónicos integrados fabricados a gran escala.

### 3.4 Lab-on-Chip

Debido a las ventajas descritas anteriormente, es posible integrar varios elementos microfluídicos en un mismo dispositivo, dando lugar al concepto de “Lab-on-Chip” (LOC). Un LOC se podría definir como un dispositivo capaz de realizar una o varias funciones de laboratorio en un único chip, cuyo tamaño puede oscilar de varios milímetros a unos pocos centímetros cuadrados. Este dispositivo podría por tanto manipular y analizar fluidos de volúmenes muy pequeños (hasta menos de picolitros) para multitud de aplicaciones químicas o biológicas.

Aunque la idea de construir estos “microlaboratorios” surgió en los laboratorios de ensayos clínicos de los 80, las dificultades en el proceso de fabricación de la tecnología de silicio hizo este proyecto inviable. Sin embargo, los nuevos materiales y procesos actuales han hecho posible abrir un amplio abanico de posibilidades en campos como el de las ciencias de la salud, concretamente en alimentación, medicina, biotecnología, medioambiente, diagnósticos clínicos y farmacología. Las posibilidades económicas de los LOC han sido estimadas en decenas de miles de millones de dólares al año [11]. A día de hoy, estas posibilidades han dejado de ser un sueño.

El concepto LOC dio sus primeros pasos en 1994, cuando un grupo de investigadores consiguieron fabricar un chip que integraba tres funciones diferentes: mezcla de reactivos, reacción enzimática y separación [12]. Cuatro años después, fue publicado en la revista Science un dispositivo capaz de determinar una concentración desconocida de un reactivo determinado mediante análisis volumétrico [13]. También realizaba mezclado, amplificación, reacción enzimática, separación electroforética y detección. Durante estos últimos años, investigadores de todo el mundo han sacado todo tipo de soluciones para mejorar y simplificar la manipulación de fluidos en un mismo chip. Aún queda realizar una gran cantidad de progresos en este apartado, donde la microfluídica juega un papel determinante.

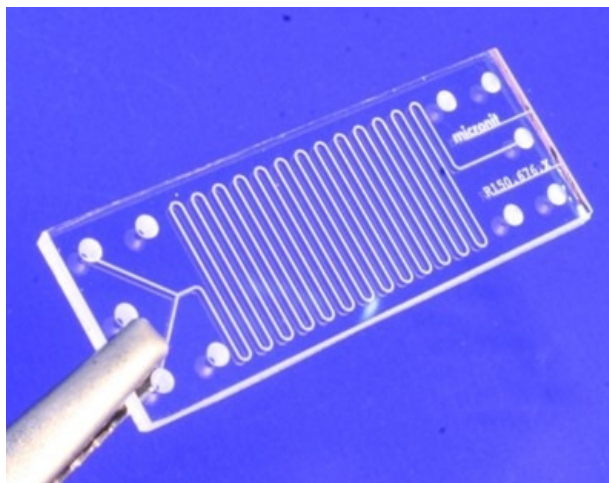


Figura 3.8: Ejemplo de Lab-on-Chip, desarrollado por la compañía Miconit Microfluidics. Se trata de un microrreactor de cristal con unos microcanales de 150 $\mu$ m de anchura y altura.

La viabilidad de estos dispositivos depende enormemente del desarrollo de componentes microfluídicos, como válvulas, bombas, mezcladores, separadores o filtros, por lo que diferentes técnicas de fabricación han sido investigadas en este sentido. Como dijimos anteriormente, el uso de polímeros como el SU-8 o el PDMS está desplazando al silicio como principal material para fabricar microfluídica, principalmente por su reducido coste y sus buenas propiedades. Sin embargo, gran parte de las técnicas de fabricación en este campo provienen de la industria de los semiconductores tradicional, como la fotolitografía, ampliamente empleada con polímeros.

Otros materiales y métodos alternativos incluyen técnicas de micromoldeado, usada ampliamente en la industria del compact disk [14]. Estas técnicas se basan en la transferencia de un perfil de superficie en relieve desde un patrón maestro a un material deformable, como un termoplástico o polímero curable. El proceso consta de varios pasos: en primer lugar se cierra la cavidad donde se encuentra el molde, posteriormente se calienta el termoplástico, se inyecta en la cavidad el material derretido a una presión controlada y finalmente se deja enfriar el producto y se realiza el proceso de demoldeado. Esta tecnología se ajusta perfectamente a la fabricación de microfluídica, debido a su bajo coste por  $\text{cm}^2$  y capacidad de producción en masa [15].

### 3.4.1 Estructura y funciones

A la hora de diseñar sistemas LOC para aplicaciones biomédicas, conviene tener en cuenta varias consideraciones importantes:

- Biocompatibilidad: Depende de la aplicación en concreto, puesto que células, tejidos, ADN o proteínas necesitan requerimientos diferentes.
- Productos químicos agresivos o ambiente nocivo.
- Manipulación de muestras diminutas: Sería necesario caracterizar las dimensiones y propiedades de los microsistemas, el comportamiento de los fluidos a escala micrométrica así como el de las partículas sumergidas en disoluciones.
- Interacción con el mundo macroscópico.
- Correcta interconexión de todos los elementos microfluídicos independientes.
- Válvulas, bombas y control de flujo: A veces será necesario trabajar con elevadas presiones y flujos.
- Entrada de la muestra en el sistema.
- Escoger un detector adecuado: Electroquímico, óptico, mecánico, etc. y acoplarlo correctamente a la fluídica.
- Interfaces con los estándares existentes.

En cuanto a las funciones y componentes necesarios en un LOC, se enumeran en la lista siguiente, siendo el conjunto representado en el esquema de la figura 3.9:

- |                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| • Separación             | • Depósitos                  |
| • Mezclado               | • Control de flujo           |
| • Reacción               | • Electrónica de control     |
| • Inyección de muestra   | • Memoria                    |
| • Preparación de muestra | • Alimentación               |
| • Detección              | • Displays                   |
| • Bombeo                 | • Almacenamiento de muestras |
| • Transporte             | • Encapsulado                |

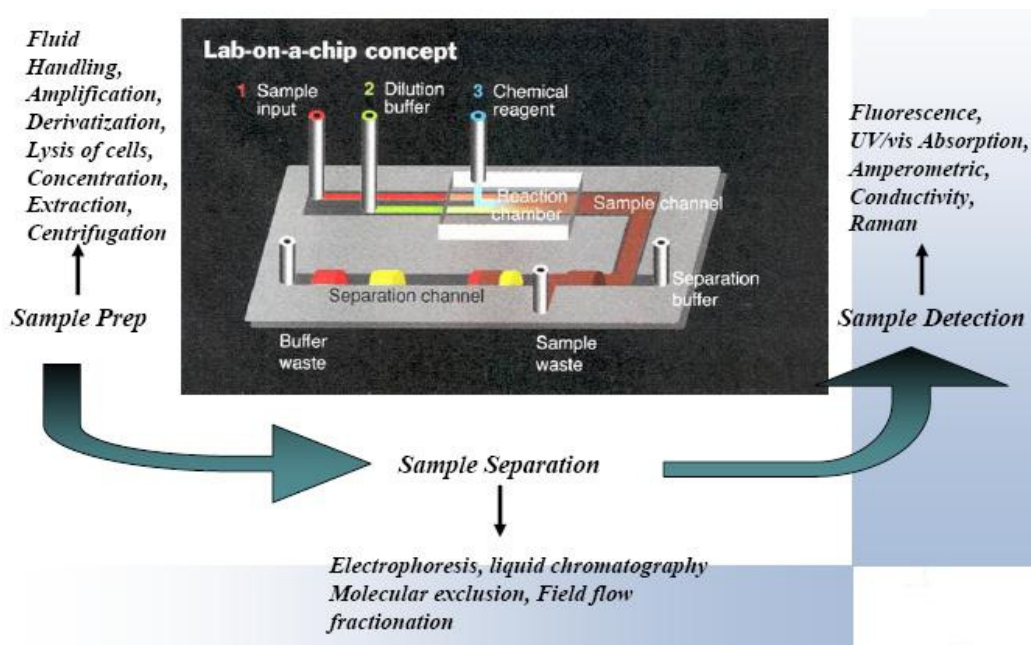


Figura 3.9: Esquema de funcionamiento de un sistema LOC, donde una vez introducida la muestra, preparada y separada de posibles agentes que corrompan la medida, es finalmente detectada.

Aparte de la microfluídica, refiriéndonos a los tipos de detectores que se integran en los LOC como elemento sensor para cuantificar muestras, analizar sustancias, etc., existen una amplia variedad de métodos y soluciones, que serán más apropiados o no dependiendo de la aplicación en cuestión y teniendo en cuenta parámetros como el coste, la selectividad, precisión, complejidad o tamaño. A continuación se muestra una tabla con los detectores más comunes [16]:

<b>Ópticos</b>	<b>Electroquímicos</b>
Fluorescencia	Amperométricos
Absorción (Visible, IR, UV)	Potenciométricos
Scattering	Conductimétricos
Índice de refracción	<b>Térmicos</b>
Radiación	Conductividad
<b>Mecánicos</b>	Ionización de llama
<b>Químicos</b>	<b>Magnéticos</b>

Tabla 3.2: Detectores frecuentemente empleados en dispositivos LOC

### 3.4.2 Ventajas e inconvenientes

Las ventajas que motivan la investigación y el desarrollo de los dispositivos LOC son muchas, siendo algunas de ellas consecuencia directa de la miniaturización. A continuación se enumeran estas ventajas, que son especialmente atractivas en los ámbitos de análisis médico y bioquímico.

- **Elevada integración:** La combinación de reacciones químicas, manipulación de muestras y separación de los productos de la reacción se lleva a cabo en un solo sistema, por lo que todos los pasos son procesados en un único chip. De este modo sustituiríamos tubos de ensayo, vasos de precipitado y demás material de laboratorio por un microsistema programable que lleve a cabo estos análisis.
- **Aumenta la velocidad de los análisis:** Menor tiempo de respuesta, y gracias a la automatización y paralelización masiva con estructuras matriciales es posible producir gran número de reacciones químicas diferentes de forma simultánea.
- **Fácil de usar:** No es necesaria la interacción con el usuario salvo al introducir en el sistema la muestra inicial.
- **Portable:** Sistemas de reducido tamaño gracias a la tecnología de microsistemas, lo que posibilita tener un sistema en el bolsillo que proporciona todos los análisis requeridos para un problema determinado. Esto conlleva una gran flexibilidad para el paciente.
- **Bajo coste:** Debido a su reducido tamaño, su fabricación emplea poco material y a su vez el dispositivo trabaja con volúmenes muy reducidos de muestras y de reactivos, sustancias químicas que suelen ser caras. Esto propicia que también el LOC genere cantidades muy pequeñas de desecho. Una ventaja consecuencia de que sean unidades baratas es que sería posible fabricar dispositivos desechables.
- **Miniaturización:** Además, deberíamos tener en cuenta otras ventajas que esto aporta, como un menor consumo de potencia, mayor robustez, mejora de la fiabilidad, sensibilidad y precisión.

Sin embargo, aunque estas serían las ventajas que ofrecería un dispositivo LOC ideal, aún quedan muchos retos por superar para llegar a ese estado. A continuación se enumeran algunos de los problemas existentes en los LOC actuales:



- Almacenamiento y reconstitución de reactivos
- Encapsulado: Interconexiones, burbujas, volúmenes muertos, fugas...
- Medida y caracterización de microflujos.
- Controlar los algoritmos, el procesado de datos y las comunicaciones.
- Integrar y lograr una detección ultra-sensible: Limitada a su vez por el volumen de la muestra a analizar.
- Integración heterogénea de diferentes materiales.
- Conseguir un bajo consumo: Aprovechar energía del ambiente o tener fuentes de presión de baja potencia.
- Integrar microválvulas y microbombas.

Precisamente este documento estará enfocado en este último punto, con el diseño, fabricación y caracterización de una microválvula que proponga alternativas a los típicos problemas de integración y consumo que tienen estos dispositivos, y que suelen ser el cuello de botella en la fabricación de LOC.

### **3.4.3 Lab-on-Chip comerciales**

A grosso modo, se pueden distinguir principalmente dos áreas en los sistemas basados en LOC. En primer lugar tendríamos los llamados “biochips” de plástico o polímero, con funciones fluídicas pasivas que se combinan con equipamiento externo de laboratorio para poder suministrar muestras y reactivos, control de alto voltaje para bombear fluido, y detección óptica por fluorescencia, por ejemplo. Una muestra de este sistema sería el comercializado por la compañía Biosite, mostrado en la figura 3.10.

Una gota de sangre se deposita en una apertura del chip, la cual se mueve hacia un microfiltro y un microseparador (en la dirección que marca la flecha) por capilaridad. Los resultados de los análisis son mostrados después de analizar los datos en un pequeño ordenador, diagnosticando en tan sólo 15 minutos si un ataque al corazón ha tenido lugar. El principio básico del test se basa en la detección de tres proteínas que son producidas en cantidades anormales cuando ha habido un infarto. El chip no es completamente integrado porque necesita un ordenador para analizar los datos producidos por el chip, aunque el propio sistema de adquisición es portable. En este

caso, el interés por miniaturizar no es sólo la portabilidad, sino la rapidez de obtener resultados.



Figura 3.10: Chip Biosite junto a su sistema de adquisición de datos.

Por otra parte, existe un área emergente de verdaderos sistemas LOC, en donde todas, o al menos la principal de las funciones se lleva a cabo en un subsistema completo. En algún lugar entre estos sistemas y los anteriormente descritos, se clasificarían los llamados “Micro-arrays”, los cuales tienen una función de detección integrada que puede ser conectada a un aparato de sobremesa para preparar y proporcionar muestras. Aunque el sistema Agilent 2100 Bioanalyzer no se ajustaría perfectamente al concepto LOC, al necesitar también un ordenador externo, es justo decir que es un precursor de sistemas LOC del futuro por las funciones que es capaz de llevar a cabo. El chip analizador y el equipo necesario para procesar la información se muestran en la figura 3.11.

Este sistema, entre otras cosas, puede realizar funciones de genotipado, siendo capaz de identificar secuencias genéticas específicas en un microlitro de muestra de ADN apenas purificada. El chip está formado por una red de microcanales rellenos de gel y emplea una potente técnica de separación conocida como CEC (electrocromatografía capilar). El dispositivo también sería capaz de identificar ARN y

proteínas, aunque como ocurre en el ejemplo anterior, necesitaría un sistema externo para analizar los datos. El proceso de análisis tendría lugar en tan sólo 10 minutos.



Figura 3.11: Ejemplo de dispositivo Lab-on-Chip: Agilent 2100 Bioanalyzer, que junto con su extensión para ensayos celulares, puede realizar análisis simples de citometría de flujo. El chip amarillo de la imagen tiene tan sólo unos pocos centímetros de largo.

Ya hemos visto en apartados anteriores que los principales dispositivos microfluídicos están diseñados para controlar el flujo, como mezcladores, bombas y válvulas, o bien para sensores, como caudalímetros y viscosímetros. Sin embargo, aunque el concepto de LOC se refiere generalmente a la integración de uno o varios de estos elementos en un chip, existe otro término para designar la integración de la secuencia total de procesos que hacen falta para llevar a cabo un análisis biológico o químico completo. Este concepto más global es denominado “Micro Total Analysis System” ( $\mu$ TAS), donde la manipulación de líquidos o gases, monitorización, sensado o análisis y procesado puede realizarse en paralelo en pocos minutos. En un futuro sería

por tanto posible contar con un  $\mu$ TAS en cada hogar para analizar los diferentes estados del cuerpo humano, como ocurriría hoy por ejemplo con un termómetro. Además, sería posible analizar el ADN en una escena del crimen como si de un laboratorio portátil se tratase o monitorizar la calidad del agua en tiempo real por poner sólo unos ejemplos. El número de posibles aplicaciones para un sistema portable, rápido y barato capaz de analizar cualquier líquido o gas, escapa a la imaginación.