

Universidad Autónoma de Baja California

Instituto de Ingeniería



---

Dispositivos Microfluídicos para el Análisis Semicontinuo de  
Material Particulado.

---

TESIS

como requisito para obtener el grado de Doctora en Ingeniería

PRESENTA

M.I. Sharon Ezrre Gonzalez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Marco Antonio Reyna Carranza

CO-DIRECTORA DE TESIS

Dra. Rosa Citlalli Anguiano Cota

Tesis defendida por

**Sharon Ezrre Gonzalez**

y aprobada por el siguiente comité

---

Dr. Marco Antonio Reyna Carranza  
Director de Tesis

---

Dra. Rosa Citlalli Anguiano Cota  
Co-directora de Tesis

---

Dr. Roberto Lopez Avitia  
Sinodal

---

Dr. Heriberto Márquez Becerra  
Sinodal

---

Dr. Víctor Ruiz Cortes  
Sinodal

**Sharon Ezrre Gonzalez ©, 2023.**

Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra sin el permiso formal y explícito del autor

Resumen de la tesis que presenta **Sharon Ezrre Gonzalez** como requisito parcial para la obtención del grado de Doctor en Ingeniería.

## Dispositivos Microfluídicos para el Análisis Semicontinuo de Material Particulado

Resumen aprobado por:

---

Dr. Marco Antonio Reyna Carranza  
Lider del Cuerpo Académico de Bioingeniería y Salud Ambiental, UABC

### Resumen

La identificación rápida y en tiempo real de partículas suspendidas en el aire, i.e., material particulado, es un campo cada vez más relevante en el ámbito de la salud poblacional debido al aumento de los niveles de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardio-vasculares y respiratorias relacionadas con los altos índices de la contaminación del aire. En el presente trabajo se desarrolla el estudio de dos tecnologías Lab-on-a-Chip (LoC): *dispositivo 1* que consta de un arreglo de trampas microfluídicas dinámicas y *dispositivo 2* basado en el principio de funcionamiento de un Impactador Virtual (IV), ambos modificados para lograr el muestreo semicontinuo de bajo volumen de material particulado mediante el control de flujo utilizando un sistema de  $\mu$ bombas. Para cada dispositivo se presenta el proceso de diseño, simulación, fabricación e integración a las plataformas de control de flujo diseñadas para cada uno de ellos. Los resultados de diseño y simulación del funcionamiento fueron aplicados en el proceso de fabricación y experimentación de ambos dispositivos para determinar su desempeño mediante la integración de una cámara de partículas dispersando un flujo de un polvo de alúmina ( $Al_2O_3$ ) con partículas con una dispersión de tamaño de aproximadamente 0.5 hasta 12  $\mu m$  de diámetro. Para el *dispositivo 1* se demostró el atrapamiento parcial de micro-esferas de polímero de 10  $\mu m$  de diámetro. Mientras que, para el *dispositivo 2* se obtuvo una eficiencia de separación al 50% para un punto de corte de 2.67  $\mu m$  con una desviación del valor de diseño menor al 1%. Los resultados de simulación y experimentación demostraron la capacidad de los dispositivos microfluídicos para su aplicación en el atrapamiento semicontinuo del material particulado. No obstante, es preciso seguir trabajando en la optimización de ambos prototipos para su utilización en-sitio como parte de los sistemas de monitoreo de la contaminación del aire.

- **Palabras clave** - dispositivo LoC, dispositivo microfluídico, material particulado, muestreo de partículas, diseño de prototipos.

**A mi mamá:**

porque lo vivido durante esta etapa nos unió más  
que nunca.

---

# Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Baja California (UABC), al programa MYDCI, al Dr. Marco A. Reyna Carranza y la Dra. Rosa C. Anguiano Cota, por darme la oportunidad de realizarme como alumna de posgrado.

Al CONAHCYT por el respaldo financiero otorgado mediante la beca para estudios de posgrado, con el No. de apoyo 714980 (CVU: 764723), mediante la cual se solventó el desarrollo de este proyecto.

Al Departamento de Óptica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE) por permitirme el realizar una estancia de investigación, en específico a los proyectos internos 632159, 632160 y 632162, pertenecientes a los investigadores Dr. Luis A. Ríos Osuna, Dr. Heriberto Márquez Becerra y Dr. Victor Ruiz Cortes, quienes sin duda alguna me ofrecieron su apoyo en el ámbito académico.

A mi mamá, mi nana y mi familia, que son pilares importantes en cada uno de los aspectos de mi vida y quienes me brindaron su cariño, paciencia y apoyo incondicional durante mi trayecto como alumna de posgrado para que pudiese concluir esta etapa.

A mi papá quien se fue en el camino, y que gracias a los retos vividos me demostró que soy una persona resiliente y con una gran fortaleza para lograr cada una de mis metas.

A mi novio por amarme, creer en mí cuando yo menos lo hacía, escucharme, ayudarme y estar a mi lado en los momentos de incertidumbre ofreciéndome su inagotable apoyo para crecer como persona y como profesional. Te amo.

A cada uno de mis compañeros y amigos, en especial a Jose D. Castro, quien me ofreció su amistad desde mi primer día en CICESE y a Alexandra Gómez y Jose A. Amezcuita, quienes me han acompañado desde la maestría dándome ánimos durante cada uno de los retos vividos durante esta etapa estuviera donde estuviera.

A cada uno de los investigadores y trabajadores de la UABC y del CICESE que me tope en el camino y me ofrecieron alguna palabra de ánimo y sabiduría, además de sus conocimientos sin los cuales no hubiera podido concluir esta etapa académica.

A cada uno de los nombrados, este trabajo es gracias a ustedes.

---

# Lista de abreviaciones

SEMARNAT	Secretaria del Medio Ambiente y Recursos Naturales
PM <sub>10</sub>	Material particulado grueso de 10 $\mu m$
PM <sub>2.5</sub>	Material particulado fino de 2.5 $\mu m$
PM <sub>0.1</sub>	Material particulado ultra-fino de 0.1 $\mu m$
OMS	Organización Mundial de la Salud
DGE	Dirección General de Epidemiología
IRAs	Infecciones Respiratorias Agudas
PRO-AIRE	Programa de Gestión para Mejorar la Calidad del Aire
LoC	Laboratorio-en-Chip
EPA	Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
MEMS	Sistemas micro-electromecánicos
NEMS	Sistemas nano-electromecánicos
$\mu IV$	Micro-Impactador Virtual
$\mu IC$	Micro-Impactador de Cascada
QCM	Micro-balanza de Cristal de Cuarzo
FBAR	Sensor de Película Resonadora Acústica
SAW	Sensor de Onda Acústica
PCR	Sensor Resonador de Viga Piezoeléctrico
CAD	Diseño Asistido por Computadora
UV	Ultravioleta
PMMA	Polimetacrilato
PC	Policarbonato
PS	Poliestireno
COC	Copolímero de olefina cíclica
CNC	Control Numérico por Computadora
PET	Tereftalato de polietileno
PDMS	Polidimetilsiloxano
FEM	Método de Elemento Finito
EDP	Ecuación Diferencial Parcial
LIGA	Litografía, galvanización y conformado
IPA	Alcohol isopropílico
DLP	Procesamiento Digital de Luz
SLA	Estereolitografía
2PP	Litografía multi-fotón
STL	Lenguaje de Triangulo Estándar
IV	Impactador Virtual
ABS	Acrilonitrilo butadieno estireno
PWM	Modulación por ancho de pulsos
CCD	Dispositivo de carga acoplada

---

# Justificación

El concepto “contaminación atmosférica” se refiere a la presencia de gases o partículas extrañas en la atmósfera que difieren de sus componentes naturales y que suponen un peligro para la salud del ser humano, los animales y el medio ambiente [1].

La contaminación atmosférica no es un problema moderno. Históricamente, se le atribuye a Plinio el Joven, al referirse a la muerte de Plinio el Viejo, la primera descripción de una alteración respiratoria fatal inducida por contaminación ambiental natural en el año 73 D.C. cuando hizo erupción el volcán Vesubio al sur de Italia [2]:

*“...inclinado sobre 2 sirvientes, se puso de pie e inmediatamente se colapsó de nuevo, yo supongo que su respiración se vio afectada por la densa niebla que obstruyó sus vías respiratorias que eran de naturaleza débil, estrechas y sujetas a inflamación...”*

En nuestro país, en 1940, la visibilidad fue el primer indicador de deterioro ambiental. El observatorio Nacional de Tacubaya, identificó que la visibilidad era de 4 a 10 kilómetros, reduciéndose de 2 a 4 kilómetros para los años 50. Sin embargo, no fue hasta el 18 de octubre de 1993, que la SEMARNAT publicó las Normas Oficiales Mexicanas en las cuales se establecieron por primera vez los niveles permitidos para los contaminantes criterio [3].

Al 2022, México se encuentra en el no. 49 del ranking mundial de calidad del aire por emisiones de  $PM_{2.5}$  con un promedio anual de  $19.5 \mu g/m^3$ , aproximadamente 5 veces superior al valor guía anual de calidad del aire de la OMS. La DGE, reportó a las IRAs como la primera causa de morbilidad en el país. En cuanto a mortalidad, se identificó a la Tuberculosis como la segunda causa de defunción en adultos, seguido por las IRAs en niños menores a 5 años [4].

Del país, el 100 % de las emisiones antropogénicas, fueron emitidas por el 72 % de los municipios, de los cuales sobresalen cinco: Tijuana y Mexicali (Baja California), Morelia (Michoacán), Guadalajara (Jalisco) y Monterrey (Nuevo León), los cuales emitieron el 15 % de los contaminantes a nivel nacional [5]. De estos municipios, la ciudad de Mexicali, es la más contaminada del país por emisiones de  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$ , reportando en el 2016 un promedio anual de los promedios de 24 horas de  $132 \mu g/m^3$  y  $24 \mu g/m^3$ , respectivamente [6, 7].

La concentración de material particulado en la ciudad, se debe en gran medida a su geografía desértica y clima árido, además del rápido crecimiento del sector industrial y agrícola. Desde el año 2000 se ha implementado el programa PRO-AIRE para el monitoreo y manejo de la calidad del aire de la ciudad [8], así como diferentes programas de contingencia ambiental atmosférica [9, 10], siguiendo las políticas nacionales que propone estrategias para la reducción de la contaminación. No obstante, para la ciudad de Mexicali se siguen reportando niveles de contaminación por encima de la norma, con un porcentaje para las  $PM_{10}$  de 55 % y para las  $PM_{2.5}$  de 52.5 %

---

de las emisiones totales a la atmósfera en Baja California [9]. Esto se percibe en los altos índices de morbilidad y mortalidad relacionadas a la contaminación del aire que generan altos costos asociados con la salud pública del estado [11–14].

Por esto, es necesario enfocar el análisis de la relación existente entre los contaminantes presentes y las enfermedades cardio-respiratorias no solo al tamaño de la fracción del material particulado, sino también a los distintos perfiles físico-químicos de las mismas [13]. Hoy día, las técnicas de microscopía y espectroscopía son las más utilizadas para analizar la composición físico-química del material particulado. Muchas investigaciones relatan las facilidades y dificultades del uso de estos sistemas, así como también los puntos principales que se deben de tener en cuenta al utilizar este tipo de técnicas [15,16]. Sin embargo, en su mayoría estas técnicas se mantienen en el laboratorio, distantes de las redes de monitoreo, dificultando la obtención de información en tiempo real.

En la literatura se ha reportado el desarrollo de dispositivos microfluídicos para realizar la colección, clasificación por tamaño, análisis de masa y más recientemente, la identificación química de algunos componentes de las partículas ambientales [17–19]. A pesar de las capacidades que han demostrado, aún quedan aspectos a evaluar, ya que estos dispositivos se encuentran en su etapa temprana de desarrollo y, por lo tanto, aún no son utilizados fuera del ambiente de laboratorio.

Se espera que a partir de este trabajo el análisis y desarrollo de dispositivos microfluídicos aplicados específicamente al análisis de las partículas del aire, permita realizar estudios más puntuales para la detección de componentes específicos de micro-muestras de material particulado, mediante el desarrollo de dos dispositivos diseñados para realizar el muestreo semicontinuo de las mismas. Asimismo, seguir desarrollando productos de investigación en el ámbito de dispositivos LoC aplicados al análisis de la contaminación atmosférica con el objetivo de reducir la brecha temporal entre el muestreo y la identificación físico-química para obtener información en tiempo real, apoyando la evolución de tecnologías emergentes para establecer líneas de prevención de control de enfermedades asociadas a la contaminación del aire.

---

# Objetivos

## Objetivo general:

Desarrollar microdispositivos para el muestreo semicontinuo de bajo volumen de material particulado utilizando tecnologías microfluídicas de bajo costo.

## Objetivos específicos:

- Estudiar los principios de operación de los dispositivos microfluídicos para el muestro de partículas.
- Diseñar un dispositivo microfluídico basado en un IV que contenga al menos un filtro del tipo superficial que permita capturar y liberar partículas del material particulado en el aire.
- Diseñar un dispositivo microfluídico basado en un sistema de trampas microfluídicas que permita capturar y liberar material particulado en el aire.
- Evaluar el funcionamiento de los dispositivos propuestos mediante la simulación de su área funcional mediante el análisis FEM. Simular el principio de operación de ambos dispositivos.
- Establecer un procedimiento de fabricación para cada uno de los dispositivos de acuerdo a sus características geométricas.
- Caracterizar la técnica de fabricación de fotolitografía suave multicapa de acuerdo a los materiales y equipos con los que se cuenta en el laboratorio de microfabricación.
- Acoplar los dispositivos a un banco de pruebas para evaluar el desempeño de los prototipos fabricados.

# Índice general

Agradecimientos . . . . .	I
Lista de abreviaciones . . . . .	II
Justificación . . . . .	III
Objetivos . . . . .	V
<b>1. Introducción: <i>Dispositivos LoC para el análisis de material particulado.</i></b>	<b>1</b>
1.1. Identificación del problema. . . . .	1
1.2. Monitoreo y análisis del material particulado. . . . .	2
1.3. Dispositivos LoC como herramientas para el análisis del material particulado. . . . .	3
1.3.1. Dispositivos LoC para el monitoreo de material particulado. . . . .	4
1.3.2. Dispositivos LoC para la detección del material particulado. . . . .	4
1.3.3. Biodetección del material particulado. . . . .	5
<b>2. Marco teórico: <i>Métodos para la fabricación de dispositivos microfluídicos.</i></b>	<b>7</b>
2.1. Tecnología de polímeros. . . . .	9
2.1.1. Termoplásticos. . . . .	9
2.1.2. Elastómeros. . . . .	10
2.1.3. Fotorresinas termoestables. . . . .	11
2.2. Diseño y simulación asistida por computadora. . . . .	13
2.2.1. Ecuaciones de Navier-Stokes. . . . .	16
2.3. Fabricación de dispositivos microfluídicos de polímeros. . . . .	19
2.3.1. Litografía suave. . . . .	21
2.3.2. Impresión 3D. . . . .	24
<b>3. Marco metodológico: <i>Fabricación de dispositivos microfluídicos de bajo costo.</i></b>	<b>26</b>
3.1. Introducción. . . . .	26
3.2. Dispositivo 1: sistema de trampas microfluídicas. . . . .	27
3.2.1. Diseño y simulación del dispositivo 1. . . . .	27

3.2.2.	Fabricación del dispositivo 1. . . . .	32
3.3.	Dispositivo 2: sistema de Impactador Virtual. . . . .	35
3.3.1.	Diseño y simulación del dispositivo 2. . . . .	35
3.3.2.	Fabricación del dispositivo 2. . . . .	41
<b>4.</b>	<b>Experimentación y discusión de resultados: <i>Evaluación operacional de los dispositivos microfluídicos.</i></b>	<b>43</b>
4.1.	Introducción. . . . .	43
4.2.	Calibración y validación del módulo PiFlow. . . . .	44
4.3.	Dispositivo 1: sistema de trampas microfluídicas. . . . .	46
4.3.1.	Análisis del control de flujo. . . . .	46
4.3.2.	Análisis del desempeño. . . . .	49
4.4.	Dispositivo 2: sistema de Impactador Virtual. . . . .	53
4.4.1.	Análisis del control de flujo. . . . .	53
4.4.2.	Análisis del desempeño. . . . .	55
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y trabajo a futuro.</b>	<b>60</b>
<b>A.</b>	<b>Productos obtenidos.</b>	<b>63</b>
<b>B.</b>	<b>Modelado del porta-filtro.</b>	<b>64</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>65</b>

# Índice de figuras

1.1. Deposición de material particulado de acuerdo a su diámetro aerodinámico a lo largo del tracto respiratorio. . . . .	2
1.2. Mejoramiento continuo de las metodologías para el análisis de la composición físico-química del material particulado para el desarrollo de tecnologías de prevención de enfermedades mediante tecnologías emergentes. . . . .	6
2.1. Diagrama de flujo de los procesos que se involucran en la fabricación de prototipos microfluídicos. . . . .	8
2.2. Diagrama esquemático de la estructura de termoplásticos, elastómeros y resinas termoestables. Figura modificada de [20]. . . . .	9
2.3. La función $u$ es aproximada con $u_i$ , mediante una combinación lineal de funciones básicas $\phi$ a lo largo del eje $x$ . . . . .	15
2.4. Perfil de un flujo laminar unidireccional que viaja a lo largo de un dominio, $\Omega$ . . . . .	17
2.5. Diagrama del modelo de ejemplo del flujo de un fluido en el dominio, $\Omega$ . . . . .	18
2.6. Diagrama de las técnicas más utilizadas para la producción de dispositivos microfluídicos de bajo y alto volumen con materiales poliméricos. . . . .	19
2.7. Proceso básico de micro-fabricación por moldeo. . . . .	20
2.8. Proceso para la fabricación de fotomáscaras de acuerdo al proceso de reducción óptica. . . . .	21
2.9. Proceso para la fabricación de un molde maestro de acuerdo al proceso de fotolitografía. . . . .	22
2.10. Proceso para la fabricación de un cartucho microfluídico de acuerdo al proceso de litografía suave. . . . .	23
2.11. Técnicas de impresión 3D utilizadas en la fabricación de cartuchos microfluídicos. En (a) SLA, (b) DLP, (c) Polijet y (d) 2PP. . . . .	24
2.12. Proceso básico para la fabricación por impresión 3D. . . . .	25
3.1. Prototipo en (a) <i>dispositivo 1</i> , sistema de trampas microfluídicas y en (b) <i>dispositivo 2</i> , sistema de IV, ambos diseñados para la captura semicontinua de material particulado. . . . .	26

3.2.	Simulación 2D de la vista lateral del principio de funcionamiento de una trampa microfluídica. La barra de color representa la velocidad del fluido. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	27
3.3.	Diseño CAD del <i>dispositivo 1</i> integrado con microestructuras dinámicas para el muestreo semicontinuo de material particulado. Las capas de flujo, control, soporte y sustrato, que conforman el dispositivo 1 se presentan en la vista explosionada de arriba hacia abajo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®. . . . .	28
3.4.	Diseño CAD del <i>dispositivo 1</i> integrado con microestructuras dinámicas para el muestreo semicontinuo de material particulado. Para el dispositivo 1 se presentan las dimensiones de las microestructuras y las dimensiones de cada una de las capas que componen al dispositivo. La vista frontal presenta las dimensiones principales del dispositivo, para el cual se tiene una vista detallada de las microestructuras. Por último, se presenta la vista isométrica del microdispositivo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®. . . . .	29
3.5.	Simulación 3D de la microestructura en forma de “U”. (a) En reposo con una $P = 0$ PSI. (b) Distribución de la presión dentro de la microestructura al aplicar una presión inicial $P = P_i$ PSI. c) Barrera tridimensional formada al aplicar una presión final $P = P_f$ PSI. En (b) y (c) la leyenda de colores representa la altura que dé la estructura tridimensional. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	30
3.6.	Gráfico de la altura de la microestructura de acuerdo a una presión de entrada $P$ con magnitud de 0 a 15 PSI a lo largo del tiempo. . . . .	31
3.7.	Representación en 3D de la altura de la estructura microfluídica diseñada con diferentes valores de una presión de entrada $P$ . Se presenta en (a) microestructura con una altura de $5 \mu\text{m}$ con una presión $P = 2$ PSI, en (b) microestructura con una altura de $15 \mu\text{m}$ con una presión $P = 6$ PSI y (c) microestructura con una altura de $30 \mu\text{m}$ con una presión $P = 12$ PSI. La barra de colores representa la altura de la deformación de la estructura 3D. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	31
3.8.	Imágenes de los microcanales de la capa fluídica y la capa de control en (a) del diseño gráfico con el software CorelDRAW®, (b) de las fotomáscaras fabricadas por un proceso de reducción óptica y (c) de los moldes fabricados por un proceso de fotolitografía. . . . .	32
3.9.	Dependencia del espesor de la capa de PDMS en función de la velocidad de recubrimiento de acuerdo a la relación de la mezcla en rojo para PDMS 16:1 y en azul para PDMS 10:1. . . . .	33

3.10. Proceso para la adhesión entre capas de PDMS con diferente relación de la mezcla entre el agente de curado y la base polimérica. . . . .	34
3.11. <i>Dispositivo 1</i> íntegro fabricado por el proceso de litografía suave multicapa. . . . .	34
3.12. Representación del principio de operación de un IV. La magnitud del flujo laminar de entrada se desvía a los canales de flujo mayor y flujo menor, lo cual arrastra a las partículas de acuerdo a su diámetro aerodinámico. Las líneas de color azul, representan la línea de flujo de una partícula de $2.5 \mu m$ . La línea roja, representa la línea de flujo de una partícula de $5 \mu m$ . Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	35
3.13. Diseño CAD del <i>dispositivo 2</i> integrado con un IV y una red de filtros de malla para la separación y captura semicontinua de las partículas del aire con un diámetro aerodinámico $2.5 \mu m$ . De arriba hacia abajo, el sustrato, la película adhesiva, el chip microfluídico, la red de filtros de malla y su base desmontable se presentan en la vista explosionada del <i>dispositivo 2</i> . Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®. . .	36
3.14. Diseño CAD del <i>dispositivo 2</i> integrado con un IV y una red de filtros de malla para el muestreo semicontinuo de material particulado. Para el <i>dispositivo 2</i> se presentan las dimensiones de la parte central del IV, así como las dimensiones principales del dispositivo. La vista frontal presenta una vista detallada del arreglo de filtros de malla. Por último, se presenta la vista isométrica del microdispositivo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®. . . . .	37
3.15. Modelado del flujo de aire laminar para el cual se presenta la distribución en a) de la velocidad de flujo y b) la presión para la estructura central del IV diseñado. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	38
3.16. Diagrama de fase donde se observa la clasificación de partículas con un diámetro aerodinámico de $0.1 \mu m$ a $10 \mu m$ en (a) para los canales de flujo mayor y en (b) para el canal de flujo menor. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	39
3.17. Eficiencia de colección para el IV diseñado. En el gráfico se observa la $E$ para los diámetros aerodinámicos de partículas de $0.1$ a $10 \mu m$ en los canales de flujo mayor analizado mediante el software RStudio®. .	40
3.18. Representación en 3D de la eficiencia de colección en el IV para diferentes diámetros aerodinámicos en (a) $0.1 \mu m$ , (b) $2.5 \mu m$ , (c) $5 \mu m$ y (d) $10 \mu m$ . Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	40
3.19. Procesamiento digital del modelo 3D del IV para su fabricación mediante impresión 3D. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.	41

3.20. Proceso de adhesión por ajuste mecánico para la integración del <i>dispositivo 2</i> . . . . .	42
4.1. Vista previa del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento en (a) del <i>dispositivo 1</i> y en (b) del <i>dispositivo 2</i> . . . . .	43
4.2. Módulo PiFlow para el control de flujo. . . . .	44
4.3. Calibración y validación de la tasa de flujo de las $\mu$ bombas de aire Bartels mp6 para el módulo PiFlow mediante la medición de la velocidad de flujo a determinadas frecuencias utilizando un flujómetro de burbuja y el software RStudio®. En (a) la respuesta exhibe dos intervalos lineales de 25 a 300 Hz y de 300 a 1,000 Hz, en rojo para las mediciones y curva de calibración de la $\mu$ bomba 1 y en azul para las mediciones y curva de calibración de la $\mu$ bomba 2. En (b) y (c) la validación del control de flujo exhibe mediciones reproducibles en la región de flujo de 500 a 10,000 $\mu L/min$ para la $\mu$ bomba 1 y $\mu$ bomba 2, respectivamente. Para ambos gráficos, las barras de error representan la desviación estándar. . . . .	45
4.4. Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del <i>dispositivo 1</i> basado en un sistema de trampas microfluídicas. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; para la línea 1, $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), porta-filtro ( $f$ ), dispositivo 1 ( $D_1$ ) y flujómetro de burbuja ( $fm_b$ ). Para la línea 2, una bomba de inyección ( $B_i$ ) conectada a la entrada de la capa de control. La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas en rosa para el canal de la capa fluídica y en amarillo para los canales de la capa de control. . . . .	46
4.5. Arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del <i>dispositivo 1</i> basado en un sistema de trampas microfluídicas. . . . .	47
4.6. Activación de una trampa microfluídica de la capa de control del <i>dispositivo 1</i> . Mediante la bomba de inyección se introdujo un flujo de 500 $\mu L/min$ a la entrada de la capa de control. El aumento de presión a lo largo del tiempo, indujo la formación de la barrera en la capa de flujo. A un tiempo en (a) $t = 0$ se observa una estructura bidimensional. A partir de un tiempo en (b) $t = 30s$ se observa la formación de una estructura tridimensional en (c) $t = 60$ , (d) $t = 120$ y (e) $t = 240$ , hasta un tiempo en (f) $t = 300s$ , donde se observa la activación completa de la trampa microfluídica tocando la superficie de la capa fluídica. . . .	48
4.7. Microfotografía óptica de las partículas abrasivas de $Al_2O_3$ en (a) de 3 $\mu m$ , (b) de 5 $\mu m$ y (c) de 9 $\mu m$ de diámetro medio utilizadas para el análisis del desempeño de los dispositivos diseñados. En (d) se presenta el gráfico de distribución de tamaño para cada uno de los diámetros de partícula. La línea negra representa el valor de la media aritmética. . .	49

4.8.	Análisis del muestreo semicontinuo del arreglo de trampas microfluídicas diseñado. Se presenta la simulación 3D de la vista superior de la estructura de una de las trampas. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	50
4.9.	Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del <i>dispositivo 1</i> basado en un arreglo de trampas microfluídicas. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; para la línea 1, $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), porta-filtro ( $f$ ), <i>dispositivo 1</i> ( $D_1$ ) y cámara de partículas ( $CP$ ). Para la línea 2, bomba de inyección ( $B_i$ ) conectada a la entrada de la capa de control. La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas en rosa, para el canal de la capa fluídica, y en amarillo, para los canales de la capa de control. . . . .	50
4.10.	Arreglo experimental para el análisis del desempeño del <i>dispositivo 1</i> basado en un sistema de trampas microfluídicas. . . . .	51
4.11.	Microfotografías de las principales observaciones experimentales del funcionamiento del <i>dispositivo 1</i> basado en un sistema de trampas microfluídicas. En (a) se presenta la falla observada al mantener la activación de las trampas por un tiempo mayor a 5 minutos. En (b) se observa el atrapamiento parcial de las micro-esferas activadas por un tiempo corto de 30 segundos. . . . .	52
4.12.	Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis de la dispersión del flujo para el <i>dispositivo 2</i> basado en un IV. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), válvula de control de flujo ( $V_1$ ), filtro de partículas ( $f$ ), válvula de dos vías ( $V_2$ ), <i>dispositivo 2</i> ( $D_2$ ) y flujómetro de burbuja ( $fm_b$ ). La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas, en rosa para los canales de flujo mayor, en amarillo para el canal de flujo menor, en rojo para el canal de entrada y en azul para el área de muestreo. . . . .	53
4.13.	Arreglo experimental para el análisis de la dispersión de flujo del <i>dispositivo 2</i> basado en el principio de funcionamiento de un IV. De izquierda a derecha se observa el flujómetro de burbuja, el módulo PiFlow y el arreglo experimental conectado al IV. . . . .	54
4.14.	Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del <i>dispositivo 2</i> basado en un IV. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), válvula de control de flujo ( $V_1$ ), filtro de partículas ( $f$ ), válvula de tres vías ( $V_2$ ), <i>dispositivo 2</i> ( $D_2$ ) y cámara de partículas ( $CP$ ). La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas, en rosa para los canales de flujo mayor, en amarillo para el canal de flujo menor, en rojo para el canal de entrada del IV y en azul para el área de muestreo. . . . .	55

4.15. Arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del <i>dispositivo 2</i> basado en un IV. . . . .	56
4.16. Microfotografía óptica de la distribución de partículas en la superficie de los filtros de microfibra de vidrio en (a) para el canal de flujo mayor y en (b) para el canal de flujo menor. (c) Histograma de la distribución de partículas por su tamaño para el canal de flujo mayor determinado con el software RStudio®. . . . .	57
4.17. Análisis del muestreo semicontinuo en el canal de flujo mayor del IV diseñado. Se presenta la simulación 2D de la vista lateral del punto central del canal de flujo mayor, donde se realiza el muestreo semicontinuo sobre un filtro de malla. Imagen obtenida de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®. . . . .	58
4.18. Análisis del muestreo semicontinuo en el canal de flujo mayor del IV diseñado. En (a) se presenta la imagen de <i>dispositivo 2</i> diseñado, además de una vista agrandada del arreglo de un filtro de malla soportado por un filtro de microfibra de vidrio. En (b) se observa la superficie del filtro de malla utilizado durante la experimentación. . . . .	59
B.1. Diagrama CAD del porta-filtro. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®. . . . .	64

# Índice de tablas

2.1. Materiales comúnmente utilizados para la fabricación de prototipos microfluídicos. . . . .	12
3.1. Propiedades mecánicas del PDMS [21]. . . . .	30
3.2. Parámetros de diseño para la simulación de un IV rectangular. . . . .	38

# Capítulo 1

## Introducción

*Dispositivos LoC para el análisis de material particulado.*

### 1.1. Identificación del problema.

En México, la SEMARNAT define al material particulado como uno de los contaminantes “criterio” del aire para el cual se han definido límites de concentración permisibles condicionados periódicamente derivados de la Ley de Aire Limpio (EPA, 1970), con el fin de reflejar información relacionada con el estado general de salud poblacional y la gestión de la calidad del aire [22].

El material particulado del aire es un coloide de partículas sólidas y microgotas compuestas por materiales de origen no biológico y biológico con una distribución espacial y temporal heterogénea en la atmósfera. El material no biológico se encuentra conformado por contaminantes derivados por la actividad antropogénica, *e.g.*, procesos industriales y de combustión, actividad minera y agrícola, y en menor escala por procesos naturales, *e.g.*, esporas, polvo y neblina. La parte biológica se refiere a todo aquel bioaerosol presente en el aire, *e.g.*, bacterias y virus, en la forma de biopartículas completas o fragmentos de estas en su forma activa o inactiva [23]. La inhalación de estas partículas puede iniciar o agravar enfermedades en el sistema cardio-respiratorio de cualquier individuo expuesto de forma crónica o aguda [23,24]. Además, diferentes estudios han documentado la asociación estadísticamente significativa entre el aumento de su concentración en el aire y los índices de morbilidad y mortalidad, siendo esta la principal razón por la cual los científicos presentan particular interés en su estudio y monitoreo por sobre los demás contaminantes [25–27].

En este capítulo se introduce de manera general las características principales de los dispositivos desarrollados para el análisis del material particulado del aire. Seguido se presenta una breve descripción de la evolución de las tecnologías LoC, que contribuyen al desarrollo de dispositivos para el monitoreo y la detección de los componentes del material particulado. Finalmente, se expone una pequeña perspectiva del futuro de estas tecnologías como apoyo para la prevención y control de enfermedades.

## 1.2. Monitoreo y análisis del material particulado.

Las Normas Oficiales Mexicanas técnicas definen los métodos de medición recomendados para el monitoreo de los contaminantes criterio teniendo correspondencia con los designados por la EPA [1]. Por ley, para el monitoreo del material particulado generalmente se emplean métodos basados en gravimetría o atenuación de radiación Beta que nos permiten conocer su concentración en un tiempo limitado con el fin de advertir a la población acerca de la calidad del aire [1]. El monitoreo se reporta de acuerdo al tamaño de las partículas, que ayuda a determinar la deposición local a lo largo del sistema cardio-respiratorio, esencial para evaluar los efectos sobre la salud causados por la contaminación del material particulado [23, 27]. Para esta clasificación se utiliza el diámetro aerodinámico de las partículas, el cual las subdivide en tres grupos de acuerdo a la figura 1.1 [23, 27, 28]:

- Partículas gruesas: con diámetros que van desde los 10 hasta los  $2.5 \mu m$ , ó  $PM_{10}$ ,
- Partículas finas: con diámetros menores a  $2.5 \mu m$ , ó  $PM_{2.5}$  y,
- Partículas ultrafinas: con diámetros menores a  $0.1 \mu m$ , ó  $PM_{0.1}$ .

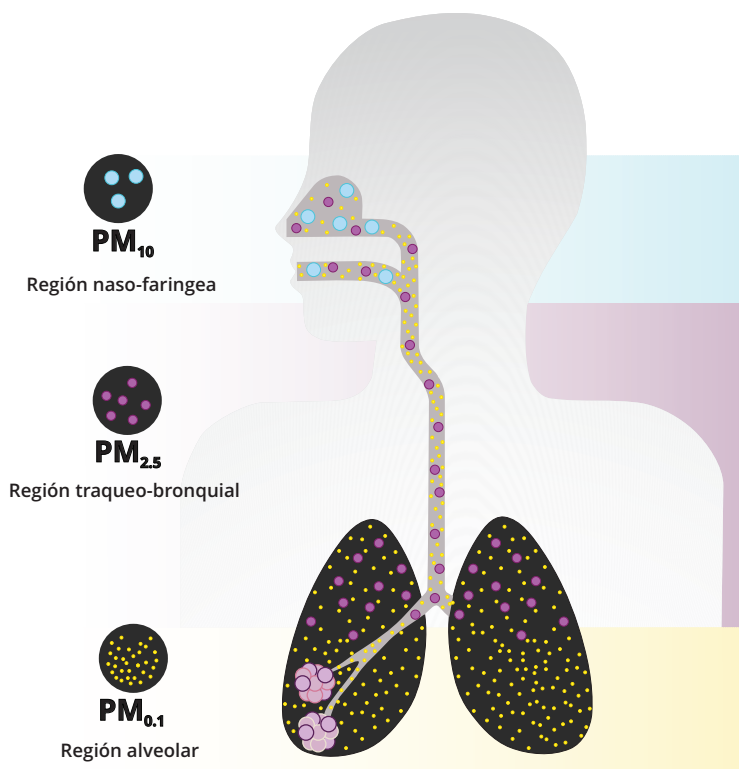


Figura 1.1. Deposición de material particulado de acuerdo a su diámetro aerodinámico a lo largo del tracto respiratorio.

Sin embargo, el efecto toxicológico real del material particulado se relaciona fuertemente a los componentes que constituyen a la partícula, *i.e.*, composición química, más que su tamaño [29–31].

Diferentes metodologías se han desarrollado para analizar su composición físico-química. La más común consiste en la recolección de muestras de material particulado clasificado y el análisis fuera de línea en laboratorios especializados [15, 16]. El muestreo de partículas se realiza utilizando muestreadores inerciales para separarlas por su tamaño,  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  y  $PM_{0.1}$ , en medios filtrantes cuya selección depende del analito que se busca identificar [32, 33]. Seguido, la muestra recolectada se transporta hacia el laboratorio y se analiza mediante diferentes métodos analíticos, entre los que sobresalen diferentes técnicas de microscopía y espectroscopía para analizar la distribución morfológica y química de las partículas que componen la muestra [15, 16].

El análisis fuera de línea, a pesar de ser el más utilizado, presenta la gran desventaja de mediciones con baja estabilidad físico-química y resolución espacial debido a la incompatibilidad entre las técnicas de muestreo y análisis a las que se tiene acceso. Por ello, diferentes técnicas en línea han sido utilizadas para la caracterización en tiempo real del material particulado. Entre las ventajas resalta el análisis en tiempo real sobre muestras que no requieren un procesamiento, teniendo como resultado mediciones al instante con alta resolución, aunque el acceso a este tipo de instrumentos es muy complicado debido a que son equipos de gran tamaño y presentan un alto costo para su uso a largo plazo [34, 35].

### 1.3. Dispositivos LoC como herramientas para el análisis del material particulado.

Para resolver el problema de incompatibilidad entre el muestreo y las tecnologías analíticas, se requiere de un enfoque interdisciplinario accesible y de bajo costo que permita realizar el monitoreo y análisis del material particulado en sitio, con la capacidad de procesamiento de la información en tiempo real. Las tecnologías del tipo LoC han demostrado una gran capacidad para eliminar la barrera de la implementación del análisis portátil con dispositivos de alto rendimiento que son fácilmente acoplados a una gran variedad de sistemas analíticos [36, 37]. Estos dispositivos se encuentran integrados por sistemas microfluídicos para la manipulación y preparación de la muestra, que posteriormente pasa a un sistema del tipo MEMS/NEMS para la detección de un analito en específico. Este arreglo generalmente se encuentra conectado a dispositivos de procesamiento de datos para la evaluación quimiométrica [36, 38].

La principal ventaja de estos microdispositivos, *i.e.*, dispositivos microfluídicos y MEMS/NEMS, es que su diseño y desempeño es fácilmente mejorado utilizando herramientas de software basados en análisis de Elemento Finito para predecir el funcionamiento del dispositivo mediante la simulación del principio de operación del mismo, adaptando los parámetros de diseño de tal manera que el resultado sea el más

cercano a los valores teóricos esperados [39–42].

Para aplicaciones en el estudio de material particulado, podemos dividir a los dispositivos LoC en dos categorías: aquellos que realizan el monitoreo de su concentración en el aire, y aquellos que realizan la detección de analitos específicos.

### 1.3.1. Dispositivos LoC para el monitoreo de material particulado.

El monitoreo del material particulado requiere de dos procesos principales. Primero, las partículas son clasificadas por su diámetro aerodinámico para después determinar su concentración de acuerdo a la fracción correspondiente. El muestreo y la clasificación se realizan mediante dispositivos microfluídicos con geometrías que manipulan las fuerzas de arrastre inerciales de un flujo de aire para separar a las partículas de acuerdo a su tamaño y redireccionarlas hacia un microcanal de salida específico [43]. Los microdispositivos más utilizados son los  $\mu$ IV [22,23] y  $\mu$ IC [44], puesto que su funcionamiento es predecible y preciso, mientras que se siga el criterio de diseño basado en la fórmula desarrollada por Marple y Wileke [45], teniendo como resultado eficiencias de separación comparables con los dispositivos para el muestreo de partículas en el aire encontrados en el mercado.

La salida de estos dispositivos se conecta directamente a la superficie de sensores microgravimétricos de alto rendimiento del tipo QCM [46], FBAR [39] y SAW [47] para la detección de la concentración de partículas  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$  con resoluciones de hasta 1  $pg$  [48] y del tipo PCR [49] para la detección de partículas  $PM_{0.1}$  con resoluciones de hasta 0.0015  $pg$  [50]. Al mismo tiempo se ha reportado el análisis granulométrico para partículas gruesas y finas mediante sensores del tipo capacitivos [51]. Estos sensores generalmente se encuentran acoplados con dispositivos basados en termoforesis para mejorar la deposición de partículas sobre el sensor gravimétrico, teniendo como resultado tiempos de integración de unos cuantos minutos [39, 40, 42]. Recientemente, el desarrollo de dispositivos ópticos microfabricados ha permitido la reducción de las dimensiones de los sensores ópticos a una escala lo suficientemente pequeña para su integración directa dentro de microdispositivos con los cuales se ha reportado la medición en tiempo real de la concentración de partículas  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$  [52]. El análisis en tiempo real también se ha reportado para partículas  $PM_{0.1}$  mediante sensores basados en la descarga corona con resoluciones comparables con instrumentos comerciales [53].

### 1.3.2. Dispositivos LoC para la detección del material particulado.

Los dispositivos LoC para la detección de material particulado se pueden dividir en aquellos desarrollados para la identificación de partículas biológicas y aquellos para partículas no biológicas. Su identificación, al igual que su monitoreo, se realiza mediante la detección de un cambio eléctrico u óptico altamente selectivo con los cuales se analiza el aumento lineal de la intensidad con respecto al tiempo, que desde

un punto de vista epidemiológico, esto representa un uso potencial como dispositivos para la advertencia previa de enfermedades transmitidas por el aire.

La identificación de contaminantes aéreos se basa principalmente en la identificación colorimétrica utilizando la propiedad fluorescente o bioluminiscente del analito al ser expuesto a agentes colorimétricos específicos. Este enfoque ha sido utilizado para la detección de bacterias tales como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. koseri*, *K. Pneumoniae*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. tuberculosis* [54–57], así como para la detección del virus de influenza H1N1 [58] con rendimientos superiores a pruebas convencionales de laboratorio. La detección del virus de influenza [59] y un gran número de compuestos orgánicos volátiles [60] también se ha reportado mediante microdispositivos selectivos basados en electroforesis. Sin embargo, su aplicación es menos común, puesto que es necesaria la modificación selectiva de los microelectrodos.

Para materiales no-biológicos se han desarrollado un mayor número de microtecnologías para su detección. Su aplicación depende del analito que se busca identificar, entre los cuales sobresalen aniones y cationes tales como sulfatos, nitratos, oxalatos, cloruros y amonios [61,62] así como algunos metales traza contaminantes del aire como el cobre, níquel, cromo, magnesio, cadmio, plomo y hierro [63–66] para los cuales se han desarrollado diferentes microdispositivos basados en electroforesis y colorimetría con altos niveles de detección que pueden ser combinados con tecnologías de microelectrónica para la manipulación de microgotas [67,68].

### 1.3.3. Biodetección del material particulado.

De los dispositivos descritos con anterioridad para el monitoreo del material particulado, además de ser los más estudiados, son frecuentemente desarrollados en plataformas portátiles para el análisis de la calidad del aire en sitio y tiempo real, permitiendo describir de una manera más precisa el tipo de exposición de una persona hacia una fracción específica [39,69]. Sumando a esto la información teórica de los mecanismos de transporte y deposición de estas partículas con respecto a su diámetro aerodinámico, nos permite mejorar la metodología de los estudios epidemiológicos para interpretar de una manera más precisa la influencia del tamaño de la partícula con respecto a los efectos conocidos de estas sobre el sistema cardio-respiratorio [23].

No obstante, muchos investigadores de la salud afirman que los componentes del material particulado contribuyen en mayor manera a inducir efectos adversos sobre la salud [30]. Numerosos estudios han demostrado las propiedades tóxicas de especies específicas, en especial de partículas finas y ultrafinas, ya que su tamaño les permite llegar hasta el sistema respiratorio inferior [70,71]. Para esto, se han desarrollado plataformas que recrean entornos microcelulares fisiológicos humanos, con la habilidad de analizar las interacciones en tiempo real entre el contaminante y tejido para hacer predicciones más precisas sobre los efectos de la contaminación del aire en la salud en exposiciones a corto y largo plazo [69].

Lo anterior, aunque proporciona una mayor perspectiva de los efectos del material particulado sobre la salud, aún se requiere de un enfoque basado en la unión de ambas metodologías de investigación, es decir, el análisis en tiempo real de la constitución del material particulado según su fracción a la que un ser humano se encuentra expuesto día con día es indispensable para determinar de manera precisa la relación entre cada una de las fracciones,  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  y  $PM_{0.1}$ , y los efectos sobre la salud observados sobre una población expuesta [29,30]. Aunque se han desarrollado algunas plataformas compatibles con dispositivos LoC con las cuales se ha generado el mapeo espaciotemporal de contaminantes específicos [72], la gran mayoría aún se encuentra dentro de ambientes de laboratorio, ya que los sistemas analíticos siguen siendo fijos.

El principal enfoque a abordar son las tecnologías emergentes que cierran la brecha tecnológica de fabricación entre la creación de prototipos de investigación y la fabricación industrial de dispositivos LoC. Además, la reducción de la complejidad de integración entre plataformas LoC y sistemas analíticos es necesaria para desarrollar tecnologías portátiles de alto rendimiento. Todo esto con el objetivo de lograr la caracterización del material particulado del aire que nos permita obtener una serie de parámetros para evaluar la interacción de sus componentes a lo largo de su transporte por el cuerpo para determinar su relación directa con las enfermedades cardio-respiratorias con la finalidad de desarrollar tecnologías en línea de prevención de enfermedades asociadas a la contaminación del aire.



Figura 1.2. Mejoramiento continuo de las metodologías para el análisis de la composición físico-química del material particulado para el desarrollo de tecnologías de prevención de enfermedades mediante tecnologías emergentes.

## Capítulo 2

# Marco teórico

### *Métodos para la fabricación de dispositivos microfluídicos.*

La microfluídica consiste en la microfabricación de estructuras de tamaño micrométrico diseñadas para facilitar el control de las condiciones experimentales mediante la reducción de la relación superficie/volumen, simplificando la complejidad de una gran variedad de análisis físico-químicos [73]. Funciones como la separación, filtración, colección, aislamiento, captura y liberación de partículas, entre otras, han sido implementadas en estructuras microfluídicas que son fácilmente incorporadas en instrumentos del tipo LoC cuya función principal es la integración de todas las operaciones que requiere un laboratorio completo en un sistema pequeño y portátil con el fin de realizar el análisis en sitio [74].

El desempeño de un dispositivo microfluídico depende de la geometría de los microcanales y las características dinámicas del fluido en el que las partículas se encuentran en suspensión. Puesto que estas características se encuentran asociados al rango micrométrico, la microfluídica presenta propiedades de flujo laminar definido, rápida transferencia de calor, tiempos de difusión cortos e interacciones altas entre partícula/superficie que aumentan la velocidad y precisión de las reacciones [74, 75]. Estas cualidades ofrecen ventajas tales como la reducción del consumo de agentes analíticos, un control de flujo preciso, la reducción en los tiempos de reacción y respuesta, teniendo como resultado mediciones con una alta sensibilidad, selectividad y respetabilidad. Además, debido a los diseños geométricos simples que presentan estos dispositivos, entre ellos existe un alto grado de paralelización [75].

El desarrollo de dispositivos microfluídicos es un reto multidisciplinario que conlleva tiempo e involucra diferentes procesos. La figura 2.1 es el diagrama de flujo común de la secuencia del proceso utilizado para la fabricación de prototipos microfluídicos.

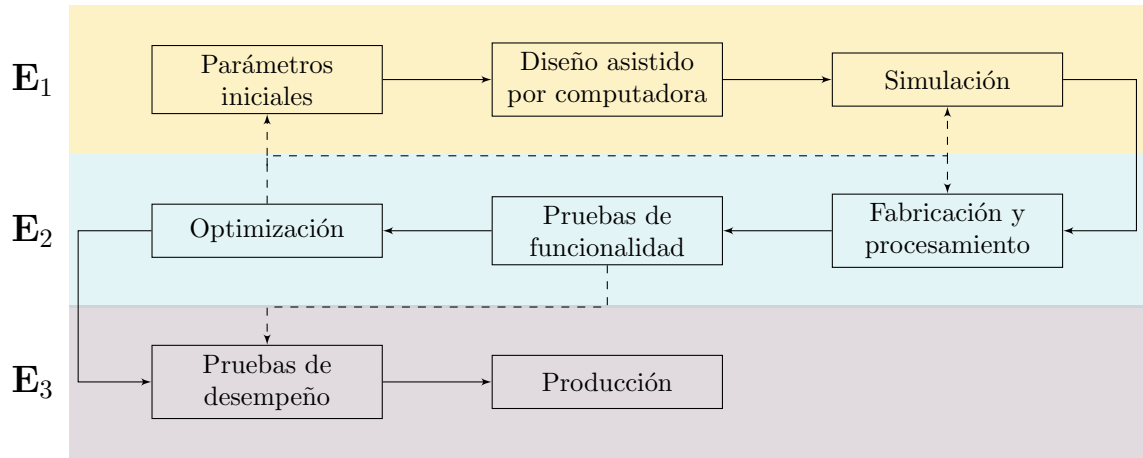


Figura 2.1. Diagrama de flujo de los procesos que se involucran en la fabricación de prototipos microfluídicos.

La primera etapa ( $E_1$ ) consiste en el planteamiento de los parámetros iniciales, los cuales dependen de tres características principales: las propiedades físico-químicas de los materiales seleccionados, la aplicación del microdispositivo y las metodologías de fabricación a las que se tiene acceso [75]. Después, el diseño asistido por computadora, CAD, es utilizado para simular y analizar el funcionamiento del principio de operación del microdispositivo y definir los parámetros de diseño de acuerdo a las especificaciones del producto final para generar el modelado 3D de las diferentes microestructuras que conforman al microdispositivo. La segunda etapa ( $E_2$ ) consiste en el proceso de fabricación de las diferentes estructuras tridimensionales que conforman el microdispositivo y su integración, además del análisis de la funcionalidad. Esta etapa suele ser un proceso iterativo que se repite hasta lograr un diseño de producto optimizado. La etapa final ( $E_3$ ) consiste en la verificación y validación del desempeño esperado del producto final de acuerdo a las especificaciones iniciales [73]. Este proceso permite la creación de microdispositivos complejos funcionales.

Las siguientes secciones tienen como objetivo desarrollar una breve revisión del desarrollo de dispositivos microfluídicos relacionado con los materiales y procesos de diseño y fabricación.

## 2.1. Tecnología de polímeros.

Los polímeros son los materiales más utilizados para la fabricación de dispositivos microfluídicos debido a que son materiales relativamente económicos y aptos para la producción en masa por una gran variedad de métodos de fabricación [76]. Un polímero es una sustancia compuesta por varias unidades estructurales repetitivas o monómeros basados en moléculas de carbono e hidrogeno como componentes principales. Estos monómeros son agrupados químicamente entre sí al pasar por un proceso de polimerización desencadenado por la activación de los grupos funcionales mediante una reacción catalítica (calor o irradiación de luz UV), favoreciendo la formación de enlaces covalentes para promover un cambio en las propiedades físicas del polímero [77, 78].

La red polimérica resultante muestra un comportamiento elástico cuyas propiedades físicas son fuertemente dependientes de la longitud y tamaño de las cadenas poliméricas, su grado de entrecruzamiento y las propiedades mecánicas de las moléculas monoméricas individuales [77]. Además, la cadena polimérica puede contener diferentes tipos de elementos, cuya proporción y ubicación en la molécula del monómero da la base para generar diferentes tipos de plásticos y resinas [78].

Estos polímeros son clasificados en tres grupos principales: termoplásticos, elastómeros y resinas termoestables de acuerdo a su estructura química y el grado de reticulación entre las macromoléculas [20, 78]. La figura 2.2 ofrece una descripción general de la estructura de polímeros, los cuales se describen más a detalle en las siguientes secciones.

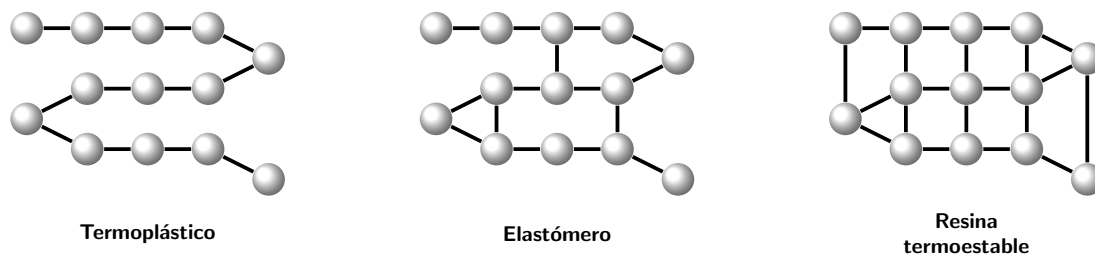


Figura 2.2. Diagrama esquemático de la estructura de termoplásticos, elastómeros y resinas termoestables. Figura modificada de [20].

### 2.1.1. Termoplásticos.

Los termoplásticos o copolímeros se encuentran en el rango de aplicación de elasticidad con una alta dureza que pueden ser fundidos, deformados y endurecidos un  $n$  número de veces debido a la unión lineal entre monómeros que permite que el plástico se derrita y endurezca de acuerdo a su rango de temperatura de transición vítrea donde las cadenas se deslizan entre ellas causando la deformación del polímero [75].

Esta propiedad permite la fabricación industrializada de cartuchos microfluídicos con propiedades mecánicas rígidas que brindan un alto soporte estructural a la red microfluídica comúnmente fabricada con termoplásticos como el PMMA, PC, PS y más recientemente los COC que además de ser ópticamente transparentes, presentan una alta viscosidad al ser fundidos, permitiendo la fabricación de microcanales en el rango micrométrico ( $\geq 100 \mu m$ ) [79]. No obstante, el proceso de fabricación de prototipos microfluídicos tiende a ser complicado debido al control preciso de los parámetros de las técnicas de micro-moldeo, donde sobresalen los procesos de estampado a calor o ultrasónico [80], e inyección termal [81], además del alto costo de la maquinaria. Debido a esto se han utilizado alternativas como el micromecanizado láser y el micromecanizado CNC en substratos de PMMA, PS, PC y PET [80, 82]. Sin embargo, estos procesos pueden causar pequeñas fracturas a lo largo de los microcanales por la deformación del plástico que con el uso puede sufrir una degradación gradual, ya que muchos de los solventes orgánicos comúnmente utilizados en análisis químico disuelven este tipo de polímeros [79, 83].

### 2.1.2. Elastómeros.

Los elastómeros son polímeros cuyas características elásticas se encuentran entre aquellas de los polímeros termoplásticos y termoestables. La elasticidad de este tipo de polímeros depende del rango de temperatura de transición vítrea; a una baja temperatura de curación, los elastómeros presentan un bajo número de enlaces covalentes, teniendo como resultado un polímero con características elásticas suaves, mientras que a temperaturas altas se genera un gran número de enlaces covalentes generando un polímero con una alta dureza al punto de ser quebradizo [84].

El PDMS es el elastómero de bajo costo más utilizado para la fabricación de prototipos microfluídicos debido a sus características inertes y de biocompatibilidad, además de su fácil manejo y una contracción mínima durante el proceso de curación que permite la fabricación de microdispositivos de manera reproducible y repetible [73, 85]. Este material se encuentra conformado por dos componentes, un prepolímero (componente A) y un curador (componente B), donde A es un polidimetilsiloxano que contiene grupos vinilo y un catalizador de platino, mientras que B es un reticulante que contiene grupos de hidruro de silicio (Si-H) que al ser mezclados forman enlaces covalentes [73]. Esta mezcla se vierte sobre el molde microfluídico para obtener una réplica exacta de los microcanales, teniendo como resultado una estructura tridimensional sólida transparente con alta resistencia al calor y la luz UV con una propiedad de elasticidad y sellado que pueden ser modificadas de acuerdo al factor de dilución (A:B). Esta última característica se ha utilizado para la integración multinivel de microválvulas para el control neumático de prototipos microfluídicos [73].

No obstante, la fabricación de alto volumen de dispositivos microfluídicos de PDMS no es posible, ya que es un proceso de fabricación manual que conlleva una serie de pasos extensos. Además, debido a la difusión de moléculas pequeñas, las estructuras

tridimensionales de PDMS se hinchan bajo la presencia de solventes, por lo que suelen ser plataformas desechables [79, 85].

### 2.1.3. Fotorresinas termoestables.

Las resinas termoestables son plásticos que al ser polimerizados forman enlaces covalentes tan estrechos con pesos moleculares considerados infinitos que no permiten que el polímero sea remodelado. Por esto, las resinas termoestables son primero prepolimerizadas en oligómeros solubles que son posteriormente catalizados para finalizar el proceso de polimerización o curación [78]. Aunque la alta densidad de estos polímeros da como resultado mayor tensión residual, contracción y formación de grietas, a comparación de los termoplásticos, las resinas termoestables presentan una mayor estabilidad geométrica y una alta resistencia química, además de ser ópticamente transparentes [86].

Las resinas termoestables más comúnmente utilizadas para la fabricación de prototipos microfluídicos son aquellas diseñadas a base de epóxicos como la fotorresina negativa SU-8. Sin embargo, su aplicación es limitada debido a su alto costo, además de que debido a su viscosidad es difícil obtener una buena planitud a lo largo del depósito teniendo como resultado estructuras tridimensionales no uniformes que pueden afectar la funcionalidad del microdispositivo [79].

Por esto, las películas de fotorresina “secas”, aunque diseñadas para la fabricación de circuitos integrados, ofrecen algunas ventajas por sobre aquellas del tipo SU-8 para la fabricación de prototipos microfluídicos. Las películas secas, además de ser un material económico, cuentan con espesores definidos de unos cuantos micrómetros que pueden ser fácilmente laminadas en multicapas sobre una gran variedad de sustratos debido a su planicidad y uniformidad, lo que permite la fabricación simultánea de moldes microfluídicos de diferentes espesores [86]. Sin embargo, la resolución es su principal desventaja, ya que esta es proporcional al espesor de la película, los cuales varían entre 15 y 200  $\mu m$ .

Más recientemente, se han utilizado resinas foto-reactivas para la manufactura aditiva de prototipos microfluídicos mediante la impresión 3D que, en comparación con los procesos de manufactura tradicionales, presenta ciertas ventajas como la fabricación rápida de prototipos económicos de mayor complejidad. No obstante, la resolución de la impresión depende de la resolución en los ejes-XY y exactitud en el eje-Z de la fuente de iluminación o proyector, la cual puede ir desde los 30  $\mu m$ , aunque las tecnologías accesibles presentan una mínima resolución por arriba de los 150  $\mu m$  [83].

La tabla 2.1 resume las características descritas para cada uno de los tipos de polímeros descritos, utilizados para la fabricación de cartuchos microfluídicos. La selección del material dependerá del diseño propuesto, la aplicación del micro-dispositivo y las metodologías de fabricación a las que se tenga acceso, además del nivel de producción esperado.

Tabla 2.1. Materiales comúnmente utilizados para la fabricación de prototipos microfluídicos.

Tipo	Fabricación	Adhesión	Resolución	Ventajas	Desventajas
Termoplástico PMMA PC PS PET PVC COC	Estampado a calor o ultrasónico Inyección termal micromecanizado láser-CNC	Adhesión termal Tratamiento UV Adhesivos Tratamiento con solventes	$\geq 100 \mu m$	Re-moldeo Alta dureza Fabricación industrializada Transparencia óptica Alta viscosidad	Degradación por fracturas o exposición a solventes Alto costo de fabricación Control complejo de parámetros Alta viscosidad
Elastómero PDMS	Litografía suave	Tratamiento de plasma Unión mecánica	$\geq 10 \mu m^*$	Control de elasticidad Bajo costo de fabricación Transparencia óptica	Sin remoldeo Quebradizo Plataformas desechables Baja resistencia química Fabricación de bajo volumen
Termoestable Resinas: SU-8 Secas SLA	Fotolitografía Impresión 3D	Tratamiento UV Adhesivos Hard bake	$\geq 1 \mu m$	Estabilidad geométrica Alta resistencia química Transparencia óptica Alta dureza Facilidad de fabricación	Sin re-moldeo Formación de grietas Contracción Alto costo de fabricación Fabricación de bajo volumen

\* Depende de las dimensiones del molde.

## 2.2. Diseño y simulación asistida por computadora.

Las herramientas computacionales juegan un papel importante en el desarrollo de nuevos microdispositivos, ya que estas permiten optimizar su diseño mediante la determinación de parámetros críticos difíciles de medir experimentalmente, además de complementar el estudio experimental para la evaluación de la viabilidad del dispositivo. Así mismo, estas herramientas permiten reducir los costos y tiempos de fabricación de prototipos mediante diseños y simulaciones con los que es posible realizar un sinnúmero de experimentos, eliminando la brecha entre el modelado analítico y la caracterización experimental de prototipos con variables particulares para estudiar y determinar parámetros críticos de diseño.

En la microfluídica los mecanismos básicos que subyacen sus aplicaciones son los fenómenos de transporte. Diferentes software comerciales, entre los que sobresalen COMSOL Multiphysics<sup>®</sup> [87] y ANSYS [88], y algunos de código abierto como OpenFOAM [89] han sido utilizados para desarrollar el análisis de la dinámica de fluidos computacional o CFD por sus siglas en inglés, para predecir el comportamiento del flujo de los fluidos que viajan a lo largo de las estructuras microfluídicas complejas al resolver las ecuaciones de transporte correspondientes utilizando diferentes métodos de discretización entre los que sobresale el método de elemento finito o FEM (por sus siglas en inglés) [90].

El análisis FEM en COMSOL, se utiliza para calcular soluciones aproximadas a problemas dependientes del espacio y el tiempo expresadas en términos de EDPs que no pueden ser solucionadas mediante métodos analíticos. Para esto, el modelo se divide en una cantidad finita de pequeños elementos con formas geométricas simples, como tetraedros, mediante una discretización de segundo orden que aproximan soluciones a las EDPs [91]. De esta forma se pasa directamente de un sistema continuo infinito a un sistema puramente discreto de funciones polinomiales con dimensiones finitas que al aplicarse a cada uno de los elementos finitos permite la obtención de aproximaciones numéricas y visualizaciones gráficas de las soluciones de dicho sistema de EDPs [92].

Como ejemplo, podemos resolver la versión continua de la ecuación de Poisson como un sistema EDP unidimensional con la función  $u$  como la variable dependiente en el eje- $x$  en el espacio con la condición de frontera de Dirichlet homogénea (2.1):

$$-\frac{d^2u(x)}{dx^2} = f(x), \quad u(x_0) = u(x_f) = 0. \quad (2.1)$$

En (2.1) podemos observar que se involucra la segunda derivada de  $u$  que puede causar problemas numéricos en situaciones prácticas [93]. Para construir un modelo matemático resoluble de (2.1), se construye la formulación débil por el método de Galerkin [92], convirtiendo a la EDP en una ecuación integral definida con una función de prueba arbitraria  $\phi_i$  (2.2).

$$-\int \frac{d^2 u(x)}{dx^2} \phi_i(x) dx = \int f(x) \phi_i(x) dx \quad (2.2)$$

Utilizando integración por partes, la parte izquierda de (2.2) se convierte en (2.3).

$$\int \frac{d^2 u}{dx^2} \phi_i dx = - \left. \frac{du}{dx} \phi_i \right|_{x_0}^{x_1} + \int \frac{du}{dx} \frac{d\phi_i}{dx} dx = \int f \phi_i dx \quad (2.3)$$

Satisfaciendo la condición de frontera (cf),  $\phi(x_f) = 0$  en (2.3), obtenemos la formulación débil (2.4) de (2.1).

$$\begin{aligned} \int \frac{d^2 u}{dx^2} \phi_i dx &= - \underbrace{\left. \frac{du}{dx} \phi_i \right|_{x_0}^{x_1}}_{cf} + \int \frac{du}{dx} \frac{d\phi_i}{dx} dx = \int f \phi_i dx \\ \int \frac{du}{dx} \frac{d\phi_i}{dx} dx &= \int f \phi_i dx \end{aligned} \quad (2.4)$$

En (2.4),  $u$  puede ser aproximada por una función  $u_j$  utilizando una sumatoria lineal de  $N$  funciones base finitas en un espacio dividido en  $N$  elementos,

$$u = \sum_j \hat{u}_j \phi_j(x)$$

que al sustituirse en (2.4) se obtiene la discretización de la ecuación de Poisson (2.5).

$$\sum_j \hat{u}_j \int \frac{d\phi_j}{dx} \frac{d\phi_i}{dx} dx = \int f \phi_i dx \quad (2.5)$$

La figura 2.3 ilustra el principio para la solución FEM para el problema en 1D descrito por la aproximación a la ecuación de Poisson (2.5). En este caso, la variable  $u_j$  se encuentra definida para cada uno de los 5 elementos a lo largo del eje-x mediante una combinación lineal de las funciones base  $\phi_i$ .

Las  $N$  ecuaciones que representan la aproximación se describe como una ecuación matricial  $C\hat{u} = 0$  que para el ejemplo de  $5 \times 5$  puntos es:

$$C_{ij} = \begin{pmatrix} c_{00} & c_{01} & c_{02} & c_{03} & c_{04} \\ c_{10} & c_{11} & c_{12} & c_{13} & c_{14} \\ c_{20} & c_{21} & c_{22} & c_{23} & c_{24} \\ c_{30} & c_{31} & c_{32} & c_{33} & c_{34} \\ c_{40} & c_{41} & c_{42} & c_{43} & c_{44} \end{pmatrix}$$

Iniciando con la evaluación en  $i = 0$  para  $j = 0, 1, 2, 3, 4$  en (2.5):

$$\begin{aligned} \hat{u}_0 \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_0 dt + \hat{u}_1 \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_1 dt + \hat{u}_2 \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_2 dt + \\ \hat{u}_3 \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_3 dt + \hat{u}_4 \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_4 dt = \int f \phi_0 dt \end{aligned}$$

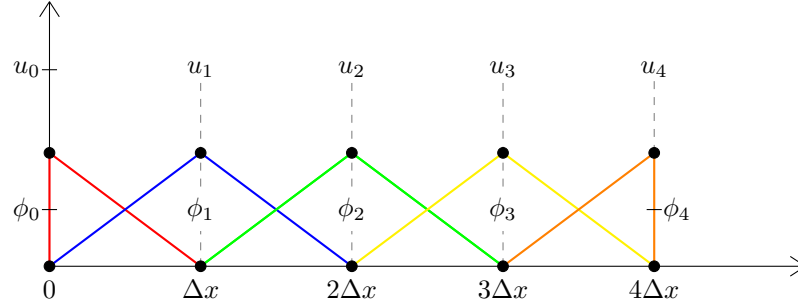


Figura 2.3. La función  $u$  es aproximada con  $u_i$ , mediante una combinación lineal de funciones básicas  $\phi$  a lo largo del eje  $x$ .

donde,

$$\phi_0 = \begin{cases} 1 - \frac{t}{\Delta t}, & 0 \leq t \leq \Delta t \\ 0, & \text{todo lo demás} \end{cases} \quad \phi'_0 = \begin{cases} -\frac{1}{\Delta t}, & 0 \leq t \leq \Delta t \\ 0, & \text{todo lo demás} \end{cases}$$

$$\phi_1 = \begin{cases} 1 + \frac{t}{\Delta t}, & 0 \leq t \leq \Delta t \\ 1 - \frac{t}{\Delta t}, & \Delta t \leq t \leq 2\Delta t \\ 0, & \text{todo lo demás} \end{cases} \quad \phi'_1 = \begin{cases} \frac{1}{\Delta t}, & 0 \leq t \leq \Delta t \\ -\frac{1}{\Delta t}, & \Delta t \leq t \leq 2\Delta t \\ 0, & \text{todo lo demás} \end{cases}$$

Resolviendo (2.2) para  $j = 0, 1, 2, 3, 4$ , obtenemos la primera fila de la ecuación matricial  $C_{ij}$ .

$$c_{00} = \int_0^{\Delta t} \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_0 dt = \frac{-1}{\Delta t} \frac{-1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} dt = \frac{1}{\Delta t^2} |t|_0^{\Delta t} = \frac{1}{\Delta t}$$

$$c_{01} = \int_0^{\Delta t} \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_1 dt = \frac{-1}{\Delta t} \frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} dt = \frac{-1}{\Delta t^2} |t|_0^{\Delta t} = \frac{-1}{\Delta t}$$

$$c_{02} = c_{03} = c_{04} = \int \frac{d\phi_0}{dt} \frac{d}{dt} \phi_2 dt = 0$$

Al resolver para  $i = 1, 2, 3, 4$  obtenemos la matriz diferencial tridiagonal  $C_{ij}$ :

$$C_{ij} = \frac{1}{\Delta t} \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 2 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 2 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 2 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

que al aplicarse las condiciones de frontera  $u(x_0) = u(x_1) = 0$ , se obtiene la ecuación matricial para la aproximación al problema descrito por la ecuación de Poisson en

1D.

$$\frac{1}{\Delta t} \begin{bmatrix} 2 & -1 & 0 \\ -1 & 2 & -1 \\ 0 & -1 & 2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

### 2.2.1. Ecuaciones de Navier-Stokes.

En los sistemas microfluídicos el flujo de un fluido es el principal objeto de estudio, ya que en ambientes a microescala producen fenómenos físicos no-continuos con flujos laminares descritos por números de Reynolds ( $Re$ ) finitos pequeños ( $10^{-6} - 100$ ) que permiten despreciar los efectos inerciales que se presentan a macroescala [94].

El campo de velocidad de un fluido en un dominio,  $\Omega$ , obedece a la ecuación de Navier-Stokes, que esencialmente representa la versión continua de la segunda ley de Newton ( $F = ma$ ) por unidad de volumen (2.7),

$$\underbrace{\rho \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} + \rho \mathbf{u} \cdot \nabla (\mathbf{u})}_{In_f} = - \underbrace{\nabla p \mathbf{I}}_{P_f} + \underbrace{\nabla \cdot [\mu (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T)]}_{V_f} + \underbrace{\mathbf{f}}_{Ex_f}, \quad (2.7)$$

donde para el fluido,  $\mathbf{u}$  es el campo de velocidad,  $p$  es la presión,  $\rho$  es la densidad, y  $\mu$  es la viscosidad dinámica. Los términos de 2.7 corresponden a las fuerzas de inercia ( $In_f$ ), presión ( $P_f$ ), viscosidad ( $V_f$ ) y fuerzas externas ( $Ex_f$ ) aplicadas al fluido. Generalmente (2.7) es resuelta junto a la ecuación de continuidad (2.8) que representa la conservación de masa [90, 94].

$$\frac{\partial}{\partial t} \rho + \nabla \cdot \mathbf{u} = 0, \quad (2.8)$$

Ambas ecuaciones pueden ser reducidas de tal forma que en el caso para sistemas microfluídicos, el término no lineal en (2.7) es despreciable y considerando un fluido newtoniano con parámetros constantes en el tiempo para (2.7) y (2.8), obtenemos el sistema de ecuaciones equivalentes (2.9):

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} + \nabla p \mathbf{I} - \nu \nabla \mathbf{u} = \mathbf{f}, & \text{en } \Omega, t > 0 \\ \nabla \cdot \mathbf{u} = 0, & \text{en } \Omega, t > 0 \end{cases} \quad (2.9)$$

Para obtener la formulación débil del modelo matemático (2.9) mediante la formulación de Galerkin, multiplicamos ambas ecuaciones por la función de prueba  $\phi$  e integramos por partes utilizando las condiciones de Green, obteniendo (2.10):

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} \cdot \phi d\Omega + \nu \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \phi d\Omega + \int_{\Omega} [(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u}] \cdot \phi d\Omega - \int_{\Omega} p \nabla \phi d\Omega \\ \qquad \qquad \qquad = \int_{\Omega} \mathbf{f} \cdot \phi d\Omega + \int_{\Gamma_N} \psi \cdot \phi d\gamma \\ \int_{\Omega} \phi \nabla \mathbf{u} d\Omega = 0 \end{cases} \quad (2.10)$$

donde  $\nu$  es la viscosidad cinemática del fluido. Estas ecuaciones son resueltas con un conjunto de condiciones de frontera que definen al dominio,  $\Omega$  [91].

Para un flujo laminar unidireccional completamente desarrollado en un dominio,  $\Omega$ , 2D estacionario como el que se observa en la figura 2.4, su velocidad es diferente en distintos puntos debido a la fricción entre las paredes y el fluido. La velocidad del flujo varía desde cero en las líneas de flujo por sobre las paredes, debido a la condición de no-deslizamiento, hasta un máximo  $u_m$  a lo largo de la línea central sin cambios en la dirección del flujo, es decir no hay ningún movimiento en la dirección radial teniendo como resultado un perfil de velocidad parabólico [95].

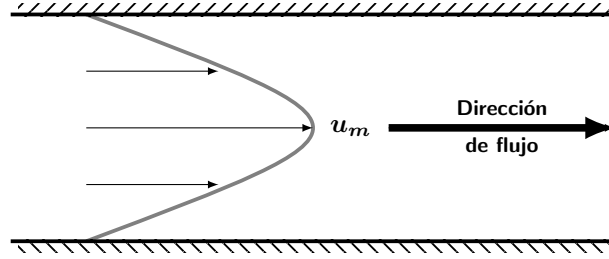


Figura 2.4. Perfil de un flujo laminar unidireccional que viaja a lo largo de un dominio,  $\Omega$ .

La condición de frontera para las paredes del dominio,  $d\Omega_p$ , con una velocidad relativamente cero, se define de la forma (2.11):

$$u = 0 \quad (2.11)$$

Para describir un perfil de velocidad de un flujo unidireccional completamente desarrollado a lo largo de un dominio,  $\Omega$ , la frontera de entrada debe ser completamente plana y normal a la dirección del flujo. Al utilizar esta condición de frontera se asume un dominio ficticio con una longitud de entrada  $L_{in}$  acoplada a la entrada del dominio real, donde se asume que el flujo laminar se encuentra completamente desarrollado, de modo que este flujo virtual se proyecta en el límite de la entrada del dominio mediante la condición de frontera,  $d\Omega_E$ , (2.12):

$$L_{in} \nabla_t \cdot \left[ -p\mathbf{I} + \mu \left( \nabla_t \mathbf{u} + (\nabla_t \mathbf{u})^T \right) \right] = -p_{in} \mathbf{n} \quad (2.12)$$

donde  $L_{in}$  es la longitud hidrodinámica del canal de entrada (2.13).

$$L_{in} = 0.05 Re D_h \quad (2.13)$$

que nos permite definir la longitud mínima del canal de entrada para desarrollar un perfil de flujo laminar en función al  $Re$  y el diámetro hidráulico ( $D_h$ ).

Ya que para la condición de frontera de entrada se definió la velocidad de entrada de un flujo laminar unidireccional, podemos especificar el valor de la presión  $P_0$  en la frontera de salida por la cual hay un flujo de salida neto del dominio, cuyo valor

es aquel de la presión absoluta que para un flujo monofásico la condición de frontera,  $d\Omega_S$ , es descrita por (2.14):

$$\left[ -p\mathbf{I} + \mu \left( \nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T \right) \right] = -p_0 \mathbf{n} \quad (2.14)$$

La forma débil de las ecuaciones de Navier-Stokes (2.10), junto con las condiciones de frontera (2.11), (2.12) y (2.14), se utilizan para formular un sistema algebraico finito de ecuaciones para aproximar la velocidad de flujo y su presión para cada uno de los  $N$  elementos del dominio,  $\Omega$ , para los cuales se recomienda un tamaño extra-fino especialmente en cada una de las fronteras definidas. Este sistema de ecuaciones constituye un sistema de ecuaciones no-lineales que es resuelto mediante el método Newton n-dimensional, que para el caso del análisis dependiente del tiempo la suposición inicial para cada paso del tiempo es el paso de tiempo anterior.

Debido a esto, es importante que exista consistencia entre las condiciones de frontera y las condiciones iniciales del dominio,  $\Omega$ . Teniendo en cuenta las condiciones de frontera descritas, como ejemplo podemos representar el modelo de la figura 2.5 que consiste en un microcanal 2D de  $300 \mu\text{m}$  de largo y  $10 \mu\text{m}$  de ancho, con una frontera izquierda por donde entra un fluido con flujo laminar a una velocidad de  $0.1 \text{ m/s}$ , que sale por una frontera derecha con una condición de presión cero.

Puesto que existe una inconsistencia entre el valor inicial de la velocidad,  $\mathbf{u} = 0$ , y el valor de la velocidad de entrada,  $\mathbf{u}_i = 0.1 \text{ m/s}$  es necesario crear una función que suavice el aumento de la velocidad hasta el valor de  $\mathbf{u}_i$  a partir de valores consistentes con los valores iniciales que nos permitirá la inicialización consistente y estable para satisfacer el criterio de convergencia numérica.

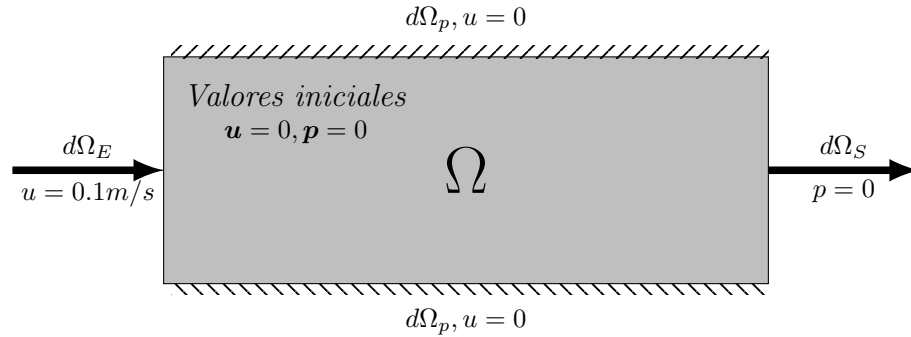


Figura 2.5. Diagrama del modelo de ejemplo del flujo de un fluido en el dominio,  $\Omega$ .

### 2.3. Fabricación de dispositivos microfluídicos de polímeros.

La fabricación de dispositivos microfluídicos puede ser descrita en términos de producción de bajo y alto volumen, como se muestra en la figura 2.6. En términos generales, las técnicas de fabricación para la producción de bajo volumen se utilizan durante el periodo de prototipado de cartuchos microfluídicos que requieren de un proceso flexible, fácil y rápido para realizar las modificaciones al diseño necesarias para obtener un cartucho adaptable al instrumento analítico que garantice la consistencia en la funcionalidad y el rendimiento para su producción en alto volumen mediante técnicas de fabricación automáticas de alta consistencia [96, 97].

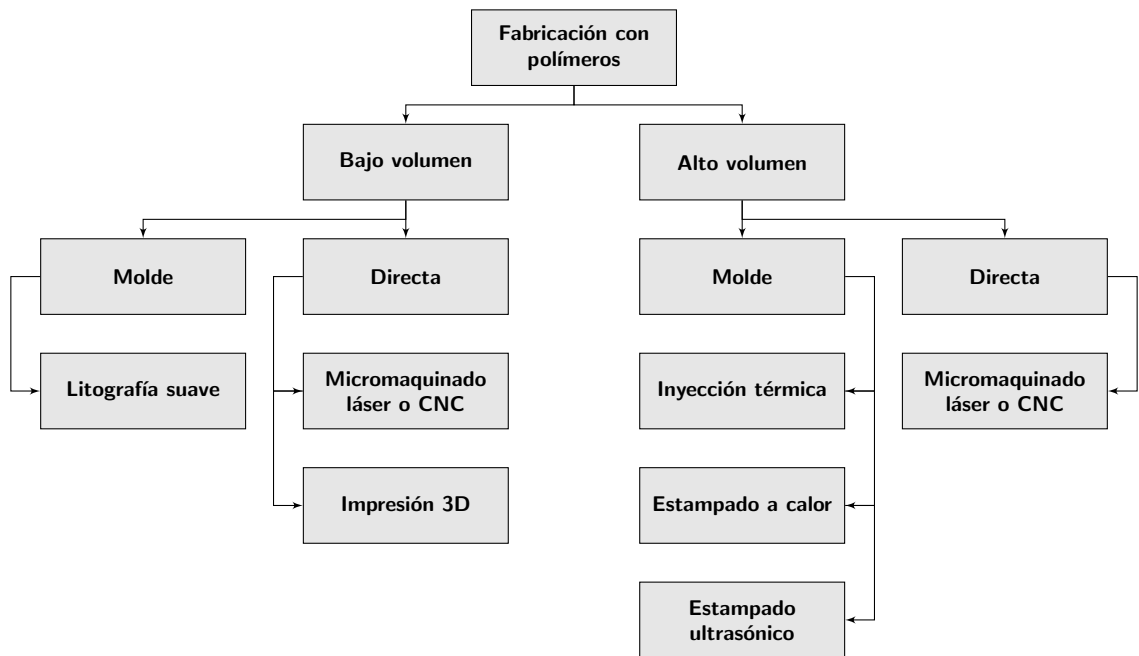


Figura 2.6. Diagrama de las técnicas más utilizadas para la producción de dispositivos microfluídicos de bajo y alto volumen con materiales poliméricos.

Podemos clasificar las técnicas de fabricación de bajo y alto volumen en dos categorías: aquellas que utilizan un molde maestro previamente fabricado para replicar las micro/nanoestructuras sobre el polímero y aquellas cuya fabricación se realiza de manera directa sobre el polímero [82].

Los moldes maestros tienen las características invertidas o negativas de las microestructuras generalmente fabricadas con materiales de baja fricción con superficies lisas que permiten el desmolde sin causar daños sobre el polímero moldeado. Además, los moldes deben tener la suficiente dureza para mantener la forma de las microestructuras a lo largo de los ciclos de moldeo repetitivos [96].

Los métodos para la fabricación de moldes son diversos y su selección depende del

tipo de producción [97]. Para métodos de fabricación de bajo volumen, los moldes maestros suelen ser individualmente fabricados mediante técnicas de fotolitografía, micromaquinado láser o CNC, grabado en seco y más recientemente impresión 3D, los cuales son replicados mediante la técnica de litografía suave utilizando el polímero PDMS. En cambio, para métodos de alto volumen, los moldes son fabricados con cavidades múltiples mediante técnicas especializadas como el proceso LIGA, galvanoplastia y micromaquinado láser o CNC de alta resolución en placas de acero o níquel que soportan la tensión generada por los métodos de fabricación como la inyección termal, el estampado a calor y el estampado ultrasónico sobre materiales termoplásticos [82,97]. No obstante, podemos resumir el proceso de micro-fabricación por moldeo de acuerdo a la figura 2.7.

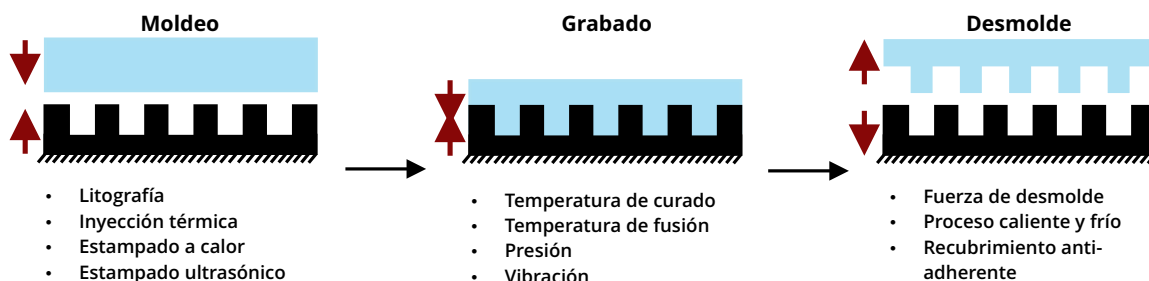


Figura 2.7. Proceso básico de micro-fabricación por moldeo.

La fabricación directa tiene un papel importante para la producción comercial de cartuchos microfluídicos a mediana y larga escala mediante técnicas que eliminan la necesidad de un molde maestro utilizando herramientas que permiten el grabado directo de las micro/nanoestructuras sobre el polímero [96]. El diseño de las microestructuras se controla mediante un archivo CAD que envía instrucciones a la maquinaria para realizar el grabado directo sobre la superficie de placas de materiales termoplásticos mediante técnicas de micromecanizado láser o CNC de alta precisión que pueden ser aplicadas para la producción de bajo y alto volumen [97]. Asimismo, se han aplicado tecnologías de impresión 3D para la fabricación directa de cartuchos microfluídicos mediante la manufactura aditiva de resinas termoestables con las que es posible fabricar geometrías complejas con equipos mucho más baratos, reduciendo el costo de producción. Sin embargo, esta última aún no es escalable para la fabricación en masa [67,97].

Para el desarrollo de los prototipos diseñados en este trabajo se utilizaron dos técnicas de fabricación de bajo volumen. El primer dispositivo, *dispositivo 1*, se fabricó mediante la modificación de la técnica de moldeo mediante litografía suave, mientras que el segundo, *dispositivo 2*, se fabricó mediante tecnologías de fabricación directa por impresión 3D. A continuación se describe más a detalle cada una de las técnicas empleadas.

### 2.3.1. Litografía suave.

Un sistema microfluídico fabricado mediante la técnica de litografía suave se integra por dos partes principales: un sustrato que funciona como un soporte para sostener una capa gruesa con canales micro-estructurados. Esta última se fabrica con el elastómero PDMS debido a su facilidad de fabricación y prototipado. El proceso general de fabricación se divide en tres procesos principales. Primero, mediante un proceso de reducción óptica se elabora una fotomáscara que contiene el patrón negativo de los microcanales diseñados. En seguida, se realiza la fabricación del molde maestro por un proceso de fotolitografía. Finalmente, utilizando la técnica de litografía suave, una mezcla de PDMS se vacía sobre el molde para replicar el diseño de los microcanales. Cada uno de estos procesos se describen a detalle a continuación.

Para la fabricación de una fotomáscara, el proceso de reducción óptica utiliza la propiedad fotoquímica de los haluros de plata en las películas fotográficas que se activan selectivamente al ser expuestos a una imagen para formar patrones en blanco y negro [98]. De acuerdo a la figura 2.8, primero se realiza una proyección del diseño gráfico positivo de los microcanales para producir la imagen negativa sobre la película fotográfica expuesta a través de una lente objetivo, donde el valor de reducción geométrica es proporcional a la distancia de proyección [99]. Después, se realiza el procesamiento de la película fotográfica por una serie de baños químicos con un control estricto del tiempo. Para esto, la película se sumerge en una solución reveladora (RAD 10:1) por 1 minuto para develar la imagen mediante la oxidación en plata metálica de los cristales de haluro de plata expuestos. La película revelada se pasa por un baño de parada con agua destilada para detener la acción del revelador. Seguido, esta se sumerge en una solución fijadora (Kodak Rapid-fixer) por 5 minutos para disolver los haluros de plata restantes, pasando directamente por un segundo baño de parada. Finalmente, la película se sumerge en un baño de solución tensoactiva (Kodak photo-flo) para minimizar las marcas de agua, teniendo como resultado la imagen negativa, permanente y resistente a la luz de los microcanales diseñados.

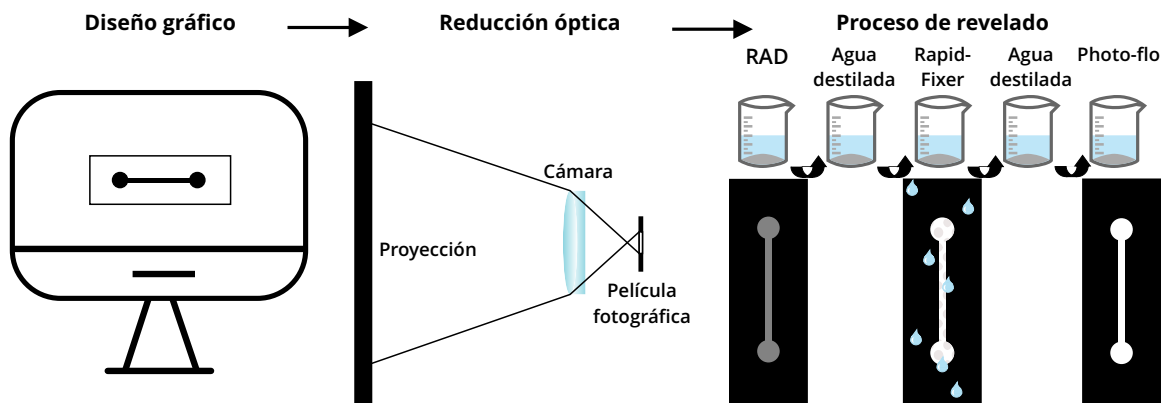


Figura 2.8. Proceso para la fabricación de fotomáscaras de acuerdo al proceso de reducción óptica.

Con la fotomáscara, podemos pasar a la fabricación del molde maestro. El proceso de fotolitografía consiste en transferir un patrón desde la fotomáscara prefabricada hacia una película delgada de fotorresina depositada sobre un sustrato.

Este proceso se describe más a detalle en la figura 2.9. Primero en (a), el sustrato pasa por un proceso de limpieza ultrasónica, en pasos de 5 minutos (jabón neutro/agua destilada/alcohol isopropílico), y secado, con gas de nitrógeno ( $N_2$ ), para eliminar todas las impurezas de la superficie. En nuestro caso, utilizando una película fotosensible, en (b) de esta misma se coloca un trozo sobre el sustrato presionando de un lado a otro para evitar la formación de burbujas. Posteriormente en (c), se aplica calor con una pistola de aire para adherir la película a la superficie del sustrato. En seguida en (d), la fotorresina es expuesta a una fuente de luz UV a través de la fotomáscara para transferir el diseño de los microcanales, los cuales son revelados en (e) por una solución 1:100 de hidróxido de sodio ( $NaOH$ ) que disuelve el área no expuesta. Después de un proceso de limpieza con alcohol isopropílico y gas de  $N_2$  para eliminar las impurezas restantes. En (f), el molde negativo pasa por un proceso de post-horneado por 5 minutos a  $120^\circ C$ , teniendo como resultado un molde maestro rígido que podrá ser utilizado para el moldeo del PDMS.

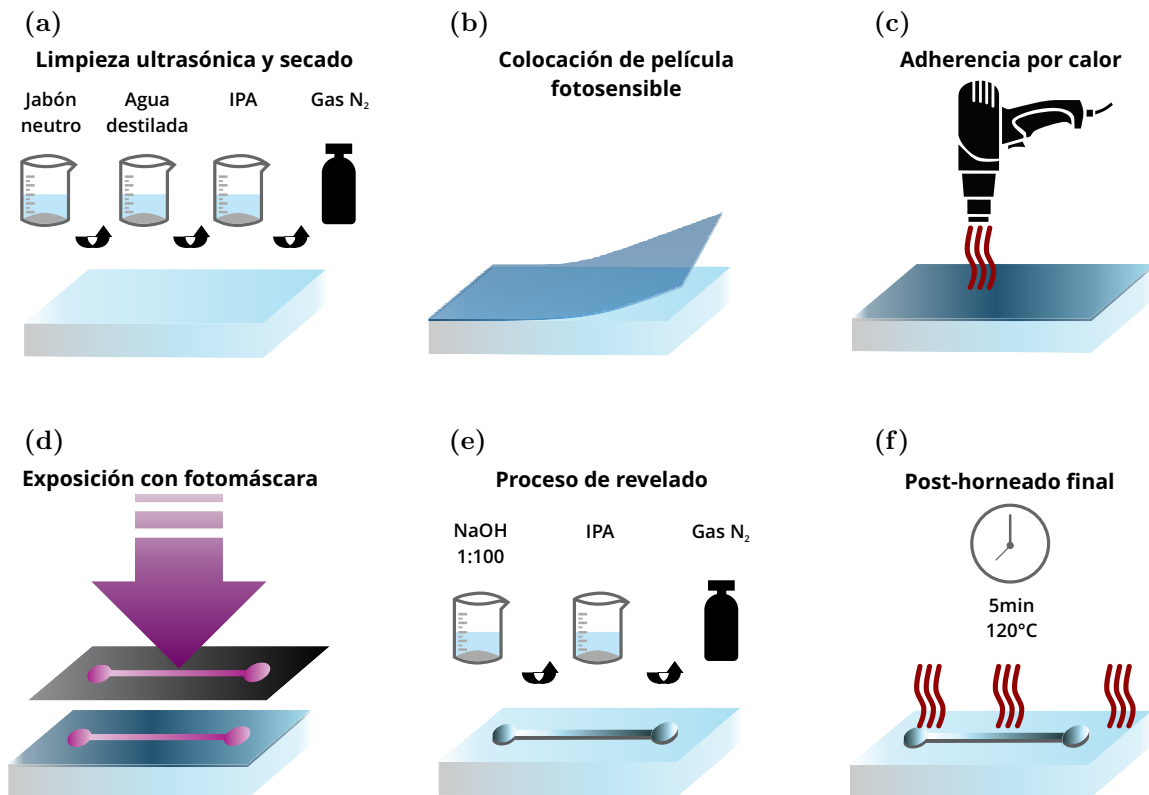


Figura 2.9. Proceso para la fabricación de un molde maestro de acuerdo al proceso de fotolitografía.

Finalmente, mediante el proceso de litografía suave podemos imprimir el patrón de los microcanales en PDMS, como se describe en la figura 2.10. Para esto, en (a), primero se prepara una mezcla de PDMS 10:1 la cual, en (b) y (c), es posteriormente vaciada sobre el molde maestro y curada por 35 minutos a 70°C. Después en (d), la capa de PDMS endurecida se despega del molde maestro y se le realizan los agujeros de entrada con una perforadora milimétrica. Debido a que la superficie de una capa de PDMS curada tiene propiedades hidrofóbicas, para producir la unión permanente a la superficie del sustrato en (e), ambas placas (PDMS/sustrato) son expuestas a un tratamiento por plasma para producir grupos silano sobre la superficie del PDMS los cuales forman uniones covalentes al ser colocados sobre la superficie del sustrato. El resultado en (f), es un cartucho microfluídico cuyos microcanales se encuentran confinados en su totalidad.

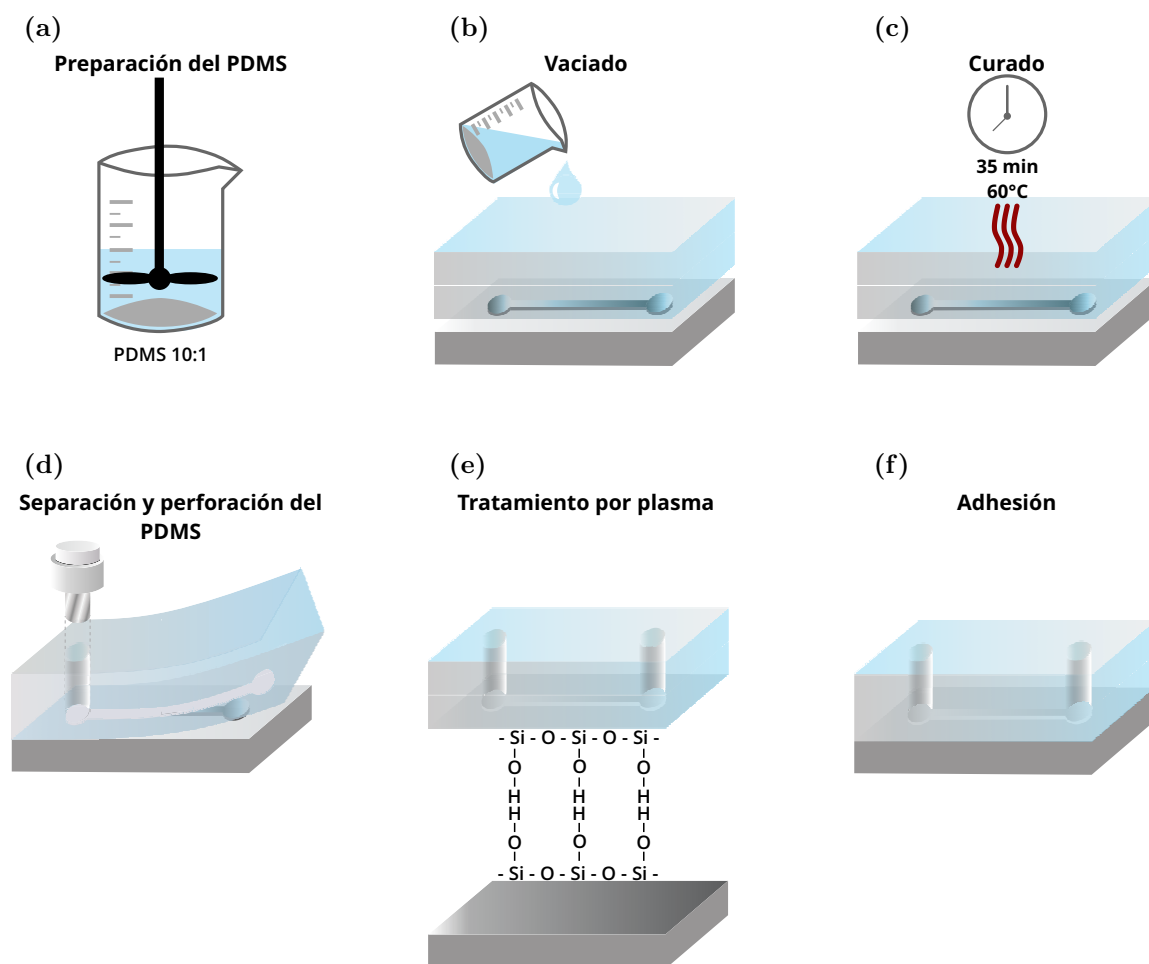


Figura 2.10. Proceso para la fabricación de un cartucho microfluídico de acuerdo al proceso de litografía suave.

### 2.3.2. Impresión 3D.

La impresión 3D de materiales poliméricos, recientemente ha ganado mucha atención en la etapa temprana de desarrollo de sistemas microfluídicos, ya que ofrece una opción rápida de fabricación que facilita el prototipado de diseños complejos que presentan dificultades al ser fabricados por alguna de las metodologías convencionales mencionadas anteriormente [100]. Se han explorado diferentes técnicas de impresión 3D como el DLP y la SLA [96]. Más recientemente, tecnologías como la impresión Polyjet [101] y la litografía 2PP [102] han demostrado la micro-estructuración interna, eliminando el proceso de sellado y adhesión de los cartuchos microfluídicos. Estas técnicas se pueden diferenciar de acuerdo a la tecnología de polimerización de la resina de acuerdo a la figura 2.11.

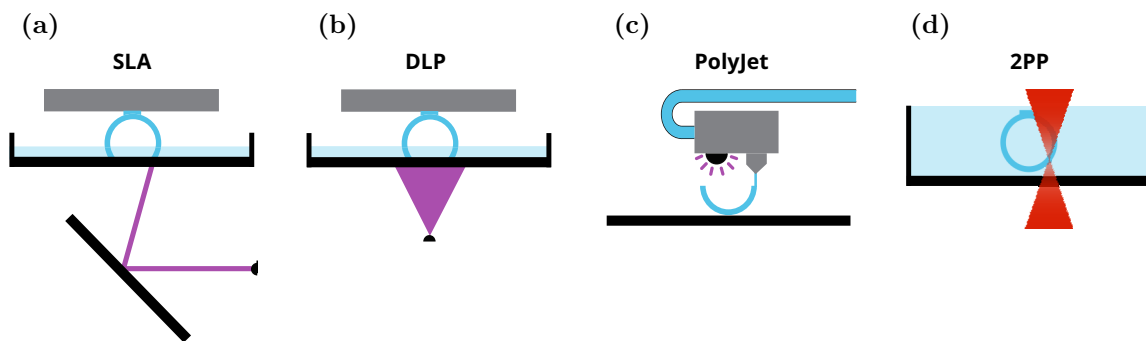


Figura 2.11. Técnicas de impresión 3D utilizadas en la fabricación de cartuchos microfluídicos. En (a) SLA, (b) DLP, (c) Polijet y (d) 2PP.

Tanto la tecnología SLA como el DLP utilizan un proceso de fotopolimerización en tanque que emplea una fuente de luz UV para el curado de la resina. La diferencia radica en el tipo de fuente de luz; la SLA utiliza un haz de luz colimado para endurecer el material punto por punto, mientras que, el DPL emite la luz desde un proyector curando una capa a la vez. La impresión PolyJet combina la tecnología de inyección de tinta con materiales curables. Por último, la tecnología 2PP utiliza el escaneo láser para el cual el punto focal se mueve en todas direcciones provocando el curado del polímero. Cada una de estas tecnologías ha producido sistemas microfluídicos resistentes a ambientes corrosivos con características nítidas y rígidas con resoluciones en el rango de unos cientos de micrómetros a unos cientos de nanómetros. Por lo que al final la selección de la tecnología de impresión 3D dependerá del material, la resolución requerida y la complejidad de la estructura [96, 100].

Podemos describir a la impresión 3D de forma general como un proceso aditivo mediante el cual se superponen capas de material para crear una pieza tridimensional. Este proceso se describe en la figura 2.12. Toda impresión 3D requiere de un diseño CAD para generar la imagen tridimensional del objeto, el cual se convierte a un formato STL, que describe la geometría de la superficie del objeto mediante su

conversión a mallas triangulares. Esta malla se transforma en un archivo de código-G como instrucciones de impresión a través de un software de corte que divide el objeto en una cantidad  $n$  de capas horizontales planas según sea la configuración que se elija. La impresora 3D seguirá automáticamente las instrucciones del código-G imprimiendo cada una de las capas bidimensionales, una sobre la otra, para producir el objeto tridimensional. El objeto impreso requerirá de un postproceso que se compone de una limpieza ultrasónica con alcohol isopropílico para eliminar los residuos de material, además de un proceso de curado final con luz UV para asegurar la estabilidad de la pieza. El resultado es un objeto tridimensional con características muy cercanas a las de su diseño CAD, las cuales dependerán de las capacidades de resolución de la impresora 3D.

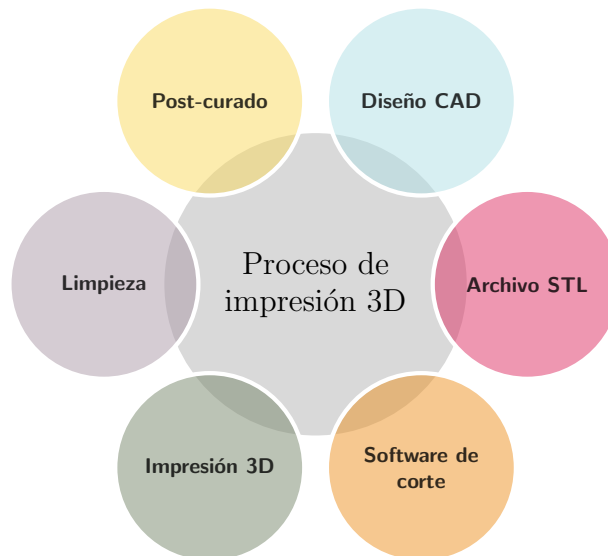


Figura 2.12. Proceso básico para la fabricación por impresión 3D.

## Capítulo 3

# Marco metodológico

*Fabricación de dispositivos microfluídicos de bajo costo.*

### 3.1. Introducción.

Durante esta investigación se fabricaron dos plataformas microfluídicas con el objetivo de realizar el muestreo semicontinuo de partículas en el aire mediante su captura y liberación a través de un control de flujo. El *dispositivo 1* en la figura 3.1(a), se basa en el principio de funcionamiento de un sistema de trampas microfluídicas dinámicas, mientras que el *dispositivo 2* en la figura 3.1(b), se basa en el principio de funcionamiento de un sistema de Impactador Virtual (IV). A lo largo de esta sección se presenta el diseño, la simulación y la fabricación de cada dispositivo.

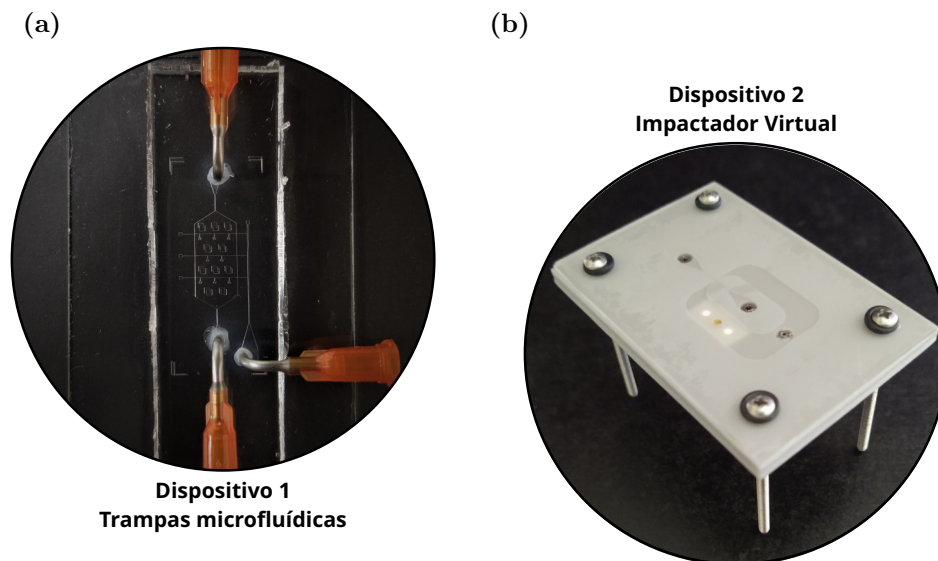


Figura 3.1. Prototipo en (a) *dispositivo 1*, sistema de trampas microfluídicas y en (b) *dispositivo 2*, sistema de IV, ambos diseñados para la captura semicontinua de material particulado.

### 3.2. Dispositivo 1: sistema de trampas microfluídicas.

El presente dispositivo consta de dos partes principales, un *canal de flujo* por donde una muestra de partículas avanza libremente sobre un *canal de control* en el cual la entrada de un flujo con una presión de magnitud  $P$  deforma una película delgada de PDMS creando una barrera en el canal de flujo, cuyo propósito es atrapar a las partículas que viajan a lo largo del mismo. Esta deformación es posible debido a la propiedad viscoelástica del elastómero PDMS definida por el grado de reticulación de la red de polímeros; esto es, entre menor sea el grado del agente reticulante en la mezcla del PDMS, menor será la rigidez. Por el contrario, cuanto mayor sea el grado del agente reticulante, mayor será la rigidez.

En la figura 3.2 se presenta la vista lateral del principio de funcionamiento del *dispositivo 1* simulado en el software COMSOL Multiphysics®. En la figura se observa que, al aplicarse una presión inicial  $P = P_i$  PSI en la capa de control, la microestructura crea una barrera sobre el canal de flujo al llegar a una presión final  $P = P_f$  PSI que bloquea el flujo del fluido.

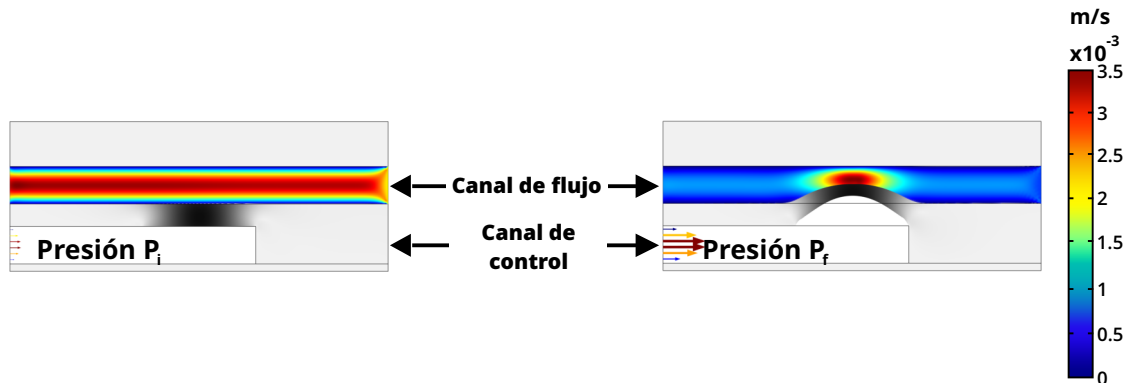


Figura 3.2. Simulación 2D de la vista lateral del principio de funcionamiento de una trampa microfluídica. La barra de color representa la velocidad del fluido. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

#### 3.2.1. Diseño y simulación del dispositivo 1.

El *dispositivo 1* se compone de cuatro capas: la capa fluídica, la capa de control, la capa de soporte y un sustrato, como se muestra en la figura 3.3. En detalle de arriba hacia abajo, la capa fluídica funciona como una cámara de flujo por la cual una muestra de partículas ingresa por un canal de entrada siguiendo la dirección de un flujo de aire hacia un canal de salida. Para evitar el colapso de la cámara de flujo, se colocó de manera estratégica un conjunto de pilares que a su vez permiten la redirección de las partículas hacia las áreas de la cámara donde se crean las trampas microfluídicas al ser activadas. La capa de control consiste de un arreglo de microestructuras en forma

de “U” comunicadas entre sí mediante una red de microcanales delgados conectados hacia un canal de entrada. Al presurizar la red de microcanales mediante la entrada de un caudal de un fluido, las microestructuras crecen en espesor, creando las barreras en la capa de flujo con el objetivo de atrapar a las partículas que viajan a lo largo de este último. Finalmente, una capa fina de PDMS recubriendo al sustrato crea una capa de soporte para que la capa de flujo y de control toleren las altas presiones de actuación tras la unión irreversible entre capas.

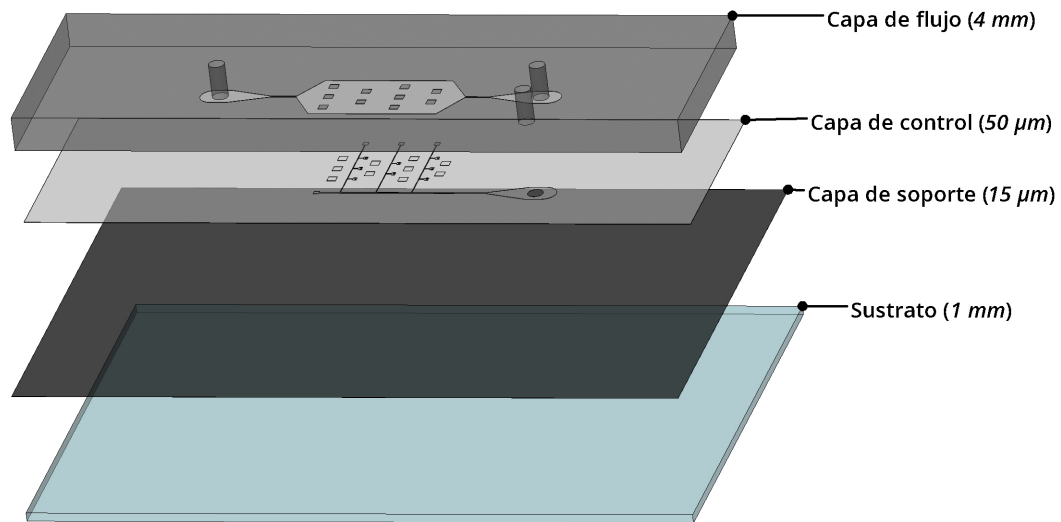


Figura 3.3. Diseño CAD del *dispositivo 1* integrado con microestructuras dinámicas para el muestreo semicontinuo de material particulado. Las capas de flujo, control, soporte y sustrato, que conforman el dispositivo 1 se presentan en la vista explosionada de arriba hacia abajo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.

Para el diseño de la red microfluídica y el análisis del funcionamiento de las microestructuras, de acuerdo a la propiedad elástica del PDMS, se realizó la simulación 3D del modelo de una trampa microfluídica utilizando el software COMSOL Multiphysics®. Para la capa de control, cada una de las trampas se diseñó con una geometría en forma de “U” con una altura de  $350\ \mu\text{m}$ , un diámetro interno de  $140\ \mu\text{m}$  y un diámetro externo de  $350\ \mu\text{m}$ , mientras que para la red de microcanales que conecta entre sí a las microválvulas, cada microcanal se diseñó con un ancho de  $60\ \mu\text{m}$ . La altura de los canales de control y el canal fluídico es de  $30\ \mu\text{m}$ . Para las capas que conforman el dispositivo, la altura de cada una de ellas de arriba hacia abajo es para la capa fluídica de  $4\ \text{mm}$  (color gris medio), para la capa de control de  $50\ \mu\text{m}$  (color gris claro), para la capa de soporte de  $15\ \mu\text{m}$  (color gris oscuro) y para el sustrato de  $1\ \text{mm}$  (color azul). Las dimensiones descritas se representan en la figura 3.4.

La simulación se implementó utilizando el módulo de mecánica de sólidos que resuelve las ecuaciones de Navier y calcula los desplazamientos, estrés y deformaciones en las estructuras al aplicar una presión de entrada de magnitud  $P$ . La simulación

incluye las propiedades físicas y mecánicas del PDMS SLYGARD® 184 las cuales se enlistan en la tabla 3.1. En particular, el PDMS de la capa de control (capa con exceso de cadenas poliméricas) se modeló como un material hiperelástico del tipo Mooney-Rivlin que considera el comportamiento no-lineal de materiales isotrópicos para los cuales el cambio de volumen y la histéresis son valores despreciables cuando la dilatación o contracción del material es uniforme.

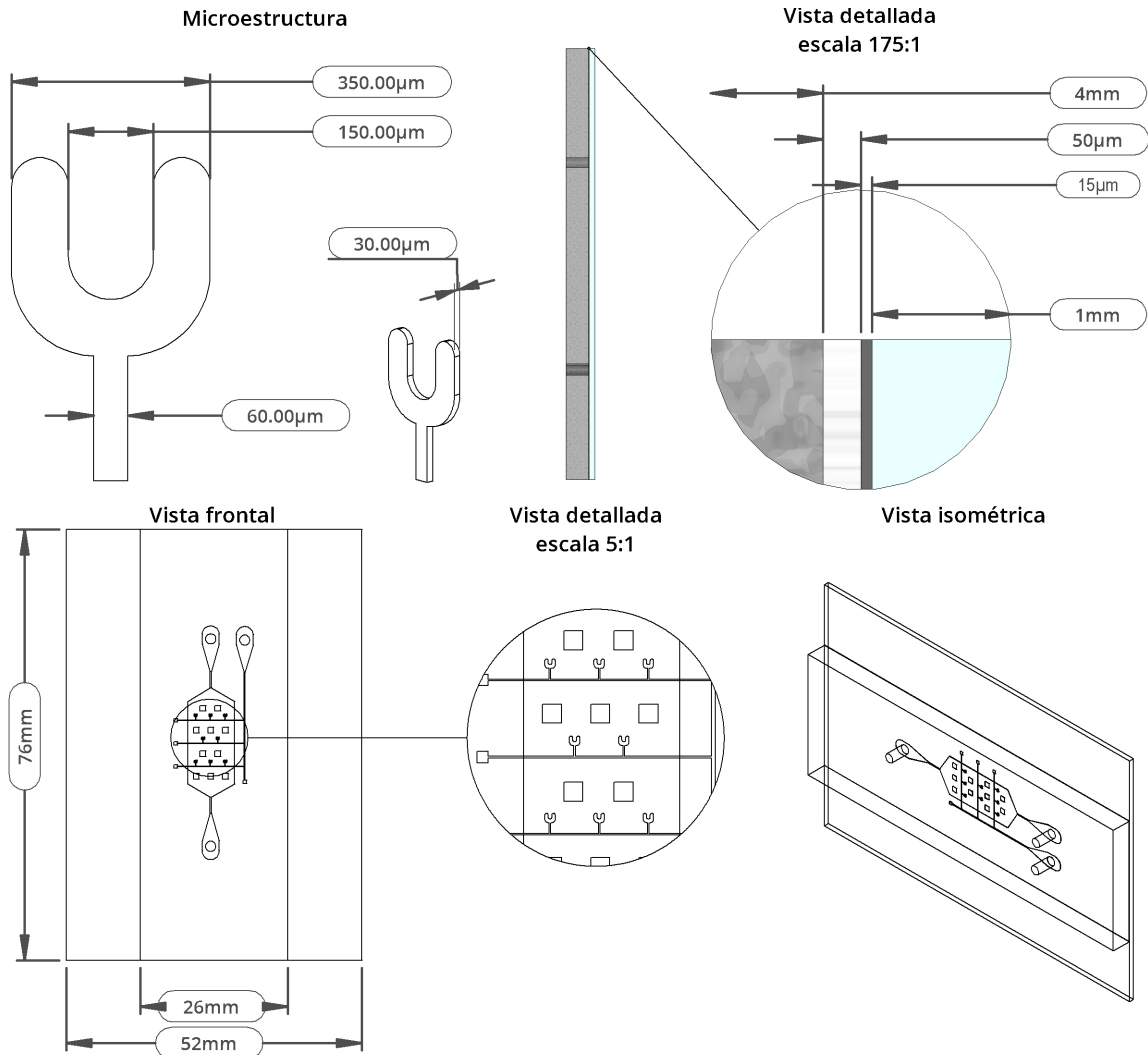


Figura 3.4. Diseño CAD del *dispositivo 1* integrado con microestructuras dinámicas para el muestreo semicontinuo de material particulado. Para el dispositivo 1 se presentan las dimensiones de las microestructuras y las dimensiones de cada una de las capas que componen al dispositivo. La vista frontal presenta las dimensiones principales del dispositivo, para el cual se tiene una vista detallada de las microestructuras. Por último, se presenta la vista isométrica del microdispositivo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.

Tabla 3.1. Propiedades mecánicas del PDMS [21].

Propiedad	Variable
Densidad	1030 [kg/m <sup>3</sup> ]
Radio de Poisson	0.49
Módulo de Young	1.84[MPa]
Módulo de Mooney-Rivlin (dos parámetros)	
$C_{10}$	0.23[MPa]
$C_{01}$	0.20[MPa]
Módulo de Compresibilidad	43.4[MPa]

La deformación mecánica de la trampa, representada en la figura 3.5, se calculó en función al ingreso de una presión de magnitud  $P$  en dirección normal a la superficie de entrada. Al introducirse un flujo de aire en la estructura desactivada, inciso (a), el fluido entrante se distribuye a lo largo de la estructura, creando una presión inicial de entrada  $P_i$ , inciso (b), que conduce a la generación de una microestructura tridimensional al llegar a una presión final de entrada  $P_f$ , inciso (c).

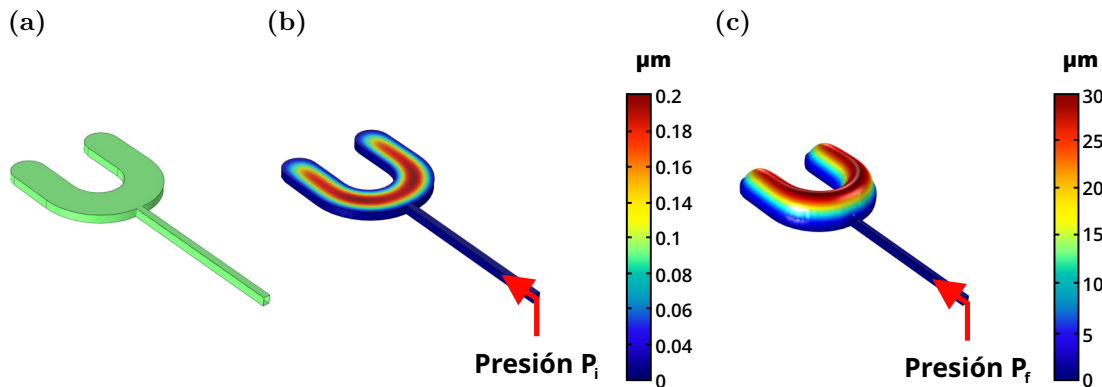


Figura 3.5. Simulación 3D de la microestructura en forma de “U”. (a) En reposo con una  $P = 0$  PSI. (b) Distribución de la presión dentro de la microestructura al aplicar una presión inicial  $P = P_i$  PSI. c) Barrera tridimensional formada al aplicar una presión final  $P = P_f$  PSI. En (b) y (c) la leyenda de colores representa la altura que dé la estructura tridimensional. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

La altura de la deformación de la microestructura se presenta en la figura 3.6. En el gráfico se observa el desplazamiento vertical total de la microestructura de acuerdo a una presión de entrada  $P$  suavizada a lo largo del tiempo mediante una función de escalón unitario de segundo orden, para la cual la presión de entrada varía de 0 a 15 PSI, con el fin de evitar un cambio abrupto en el desplazamiento de la microestructura. La representación en 3D del desplazamiento de la superficie de la capa de control se presenta en la figura 3.7(a), (b) y (c) para presiones con valores de 2 PSI, 6 PSI y 12 PSI, respectivamente.

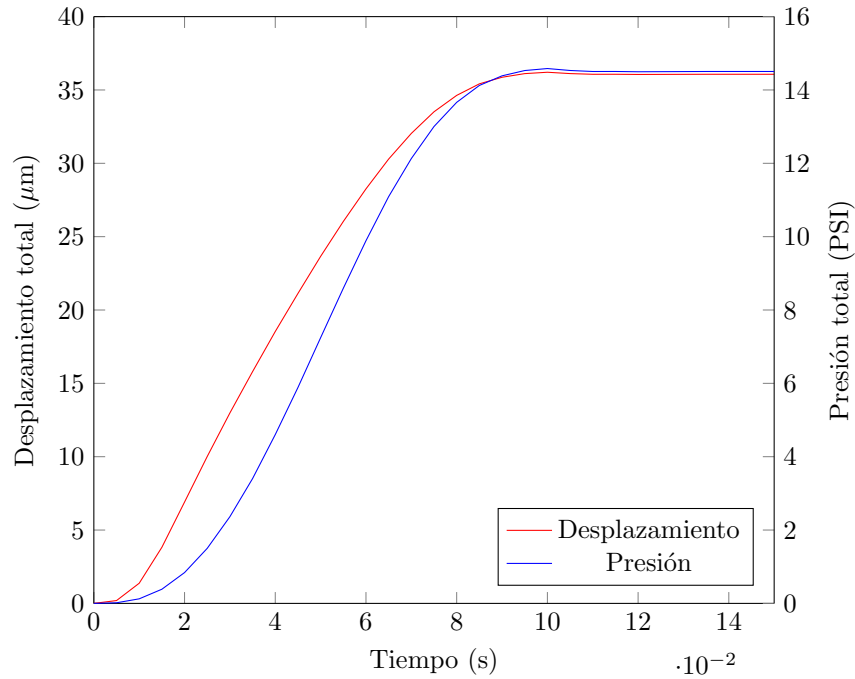


Figura 3.6. Gráfico de la altura de la microestructura de acuerdo a una presión de entrada  $P$  con magnitud de 0 a 15 PSI a lo largo del tiempo.

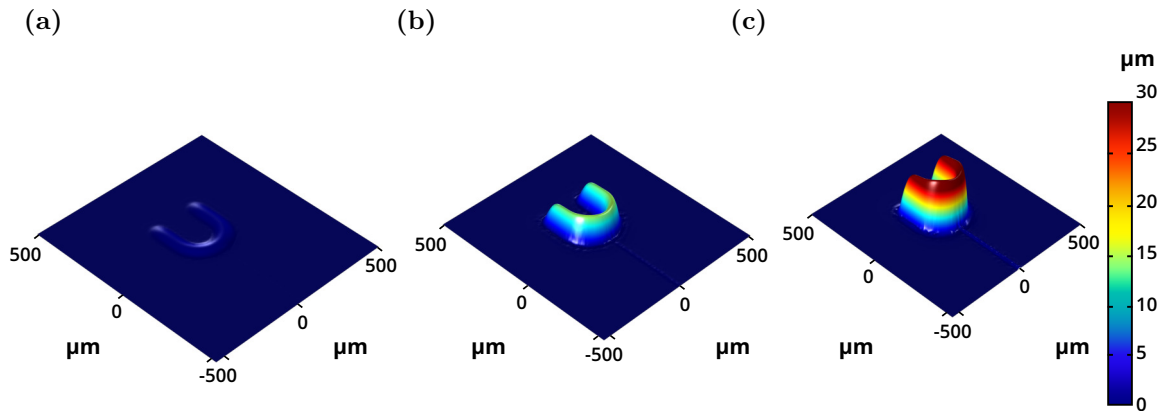


Figura 3.7. Representación en 3D de la altura de la estructura microfluídica diseñada con diferentes valores de una presión de entrada  $P$ . Se presenta en (a) microestructura con una altura de  $5 \mu\text{m}$  con una presión  $P = 2$  PSI, en (b) microestructura con una altura de  $15 \mu\text{m}$  con una presión  $P = 6$  PSI y (c) microestructura con una altura de  $30 \mu\text{m}$  con una presión  $P = 12$  PSI. La barra de colores representa la altura de la deformación de la estructura 3D. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

### 3.2.2. Fabricación del dispositivo 1.

En la captura activa de partículas en dispositivos microfluídicos se aprovecha la propiedad elástica del PDMS para la integración de componentes microfluídicos activos, *i.e.*, válvulas y bombas [103]. El *dispositivo 1* se fabricó de acuerdo a la metodología de litografía suave multicapa, donde múltiples estructuras microfluídicas son fabricadas mediante litografía suave. No obstante, el proceso de adhesión por plasma es sustituido por la adhesión molecular entre dos capas de PDMS, donde la primera capa presenta un exceso del componente A (prepolímero), con una mezcla 10:1, mientras que la segunda capa presenta un exceso del componente B (agente reticulante), con una mezcla 16:1, en la mezcla de PDMS; es decir que en las capas, al colocarse una sobre la otra, las moléculas reactivas adicionales que permanecen en la interfaz de cada una de ellas se unen y forman una unión permanente [104].

Más a detalle, para la fabricación e integración de las respectivas capas en la matriz de PDMS, primero se realizó el diseño gráfico de los microcanales de la capa fluidica y la capa de control de acuerdo a los parámetros de diseño<sup>1</sup>, utilizando el software CorelDRAW®. Estos diseños se utilizaron para la fabricación de las fotomáscaras con las cuales se elaboraron los moldes de la capa fluidica y la capa de control mediante un proceso de fotolitografía<sup>2</sup> utilizando una película de resina fotosensible de 30  $\mu\text{m}$  de espesor. El diseño gráfico, la fotomáscara, y el molde de la capa fluidica y la capa de control se observan en la figura 3.8 (a), (b) y (c), respectivamente.

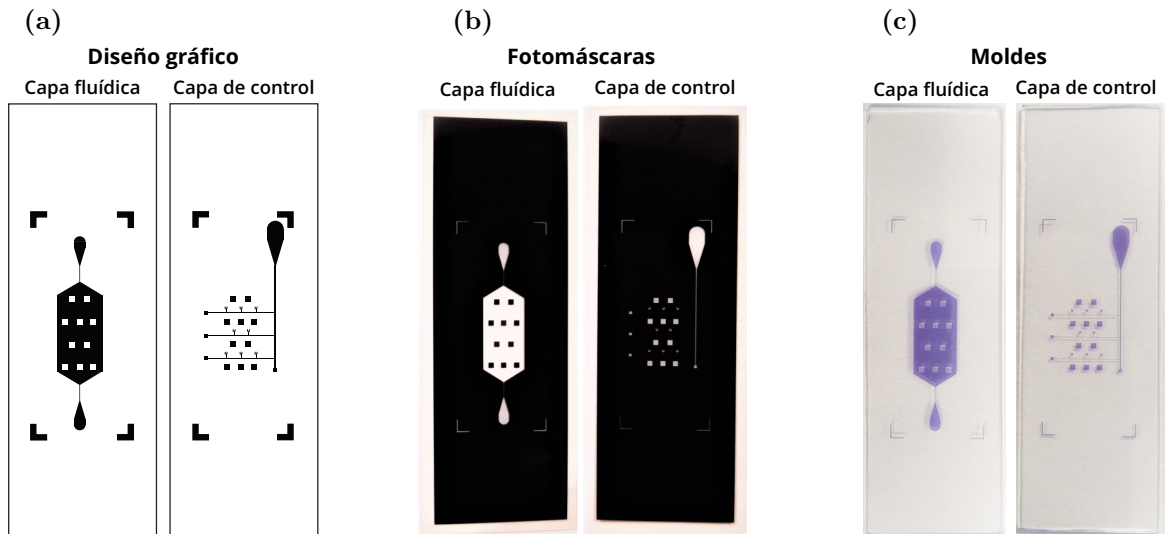


Figura 3.8. Imágenes de los microcanales de la capa fluidica y la capa de control en (a) del diseño gráfico con el software CorelDRAW®, (b) de las fotomáscaras fabricadas por un proceso de reducción óptica y (c) de los moldes fabricados por un proceso de fotolitografía.

Dado que el proceso de litografía suave multicapa es un proceso de fabricación

<sup>1</sup> Parámetros definidos en la sección 3.2.1. <sup>2</sup> Procesos descritos en la sección 2.3.1.

“top-down”; iniciando con la capa de flujo, se vació una mezcla de PDMS 10:1 sobre el molde colocado en un porta-molde para producir una capa fluídica de aproximadamente 4 mm de espesor, mientras que para la capa de control, se depositó una capa delgada de una mezcla de PDMS 16:1 por medio de “spin coating” para producir una capa de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  de espesor sobre el molde de la capa de control de acuerdo al gráfico de la figura 3.9. Seguido, ambos depósitos de PDMS se hornearon por separado a 60°C por 30 minutos.

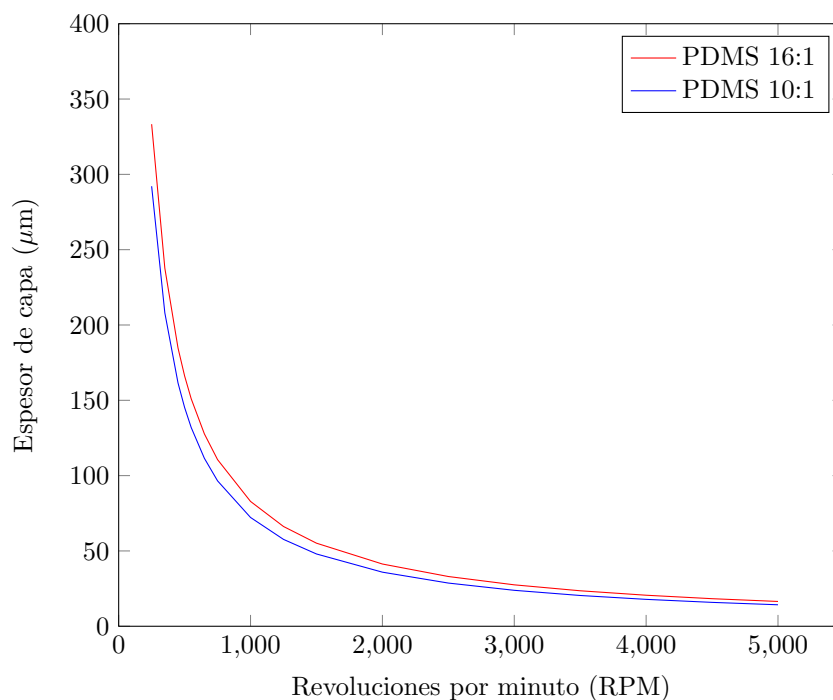


Figura 3.9. Dependencia del espesor de la capa de PDMS en función de la velocidad de recubrimiento de acuerdo a la relación de la mezcla en rojo para PDMS 16:1 y en azul para PDMS 10:1.

El proceso para la adhesión molecular entre capas se presenta en la figura 3.10. En (a), después de la fabricación de la capa fluídica y la capa de control por el método de fotolitografía<sup>3</sup>, (b) el PDMS pre-curado de la capa fluídica se despegó del molde y se le realizaron los agujeros de entrada y salida con un perforador para posteriormente (c) ser alineada sobre la capa delgada de PDMS de la capa de control. Las capas superpuestas se hornearon por 1.5 horas a 60°C para provocar la adhesión molecular entre las capas pre-curadas. (d) Las capas integradas se despegaron del molde de la capa de control y se les realizó el agujero de entrada hacia la capa de control. (e) El arreglo de capas se colocó sobre un sustrato doble pre-horneado por 15 min a 60°C, al que previamente se le depositó una capa delgada de PDMS 10:1 de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  de espesor. Seguido, se colocaron las agujas dispensadoras en cada uno de los

<sup>3</sup> Proceso descrito en la sección 2.3.1.

agujeros de entrada y salida para que durante el proceso de curado final para formar una cresta alrededor de la punta de la jeringa para evitar las fugas de aire. Finalmente en (f), el dispositivo microfluídico se horneó por 24 horas a 80°C. Tras el curado final, el resultado es un dispositivo microfluídico multicapa íntegro, el cual se presenta en la figura 3.11.

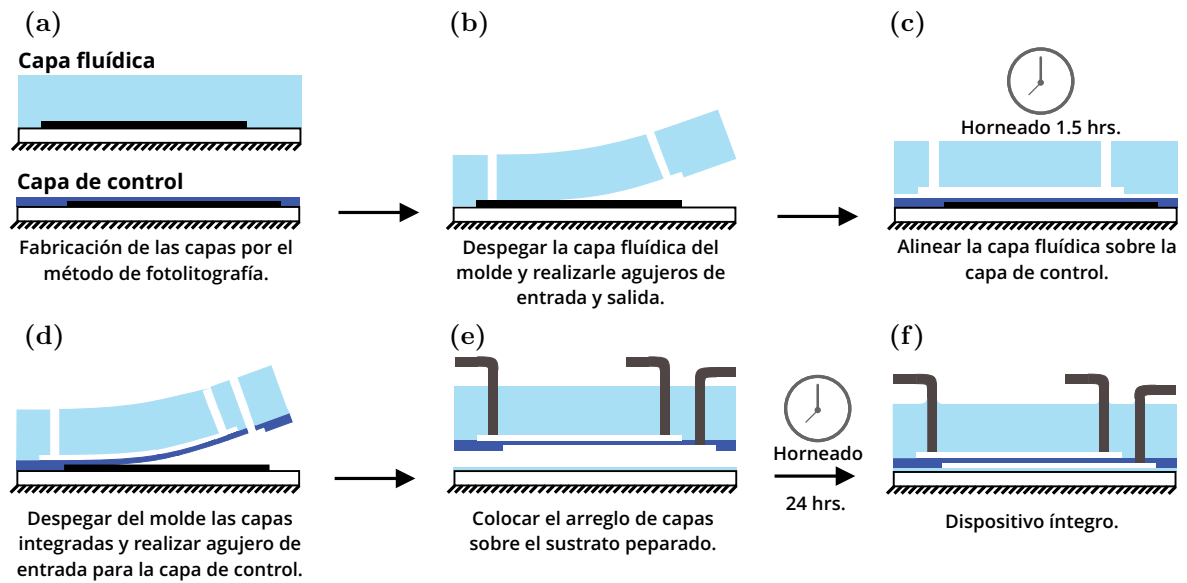


Figura 3.10. Proceso para la adhesión entre capas de PDMS con diferente relación de la mezcla entre el agente de curado y la base polimérica.

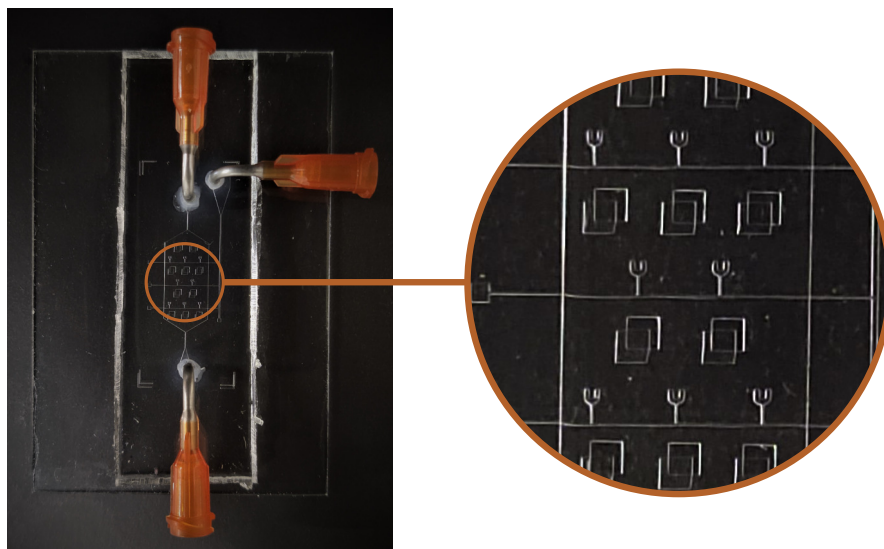


Figura 3.11. *Dispositivo 1* íntegro fabricado por el proceso de litografía suave multicapa.

### 3.3. Dispositivo 2: sistema de Impactador Virtual.

Un dispositivo IV tiene la función de separar las partículas del aire de acuerdo a un diámetro aerodinámico específico determinado por dos factores principales: las *dimensiones del IV* y la *distribución del flujo laminar* de entrada en los canales de salida. La geometría más simple de un IV es una estructura entrecruzada tipo “t”, como se muestra en la figura 3.12. La diferencia entre el ancho del canal de entrada ( $W_{in}$ ) y el ancho de los canales laterales ( $W_{ma}$ ) crea una desviación del flujo que genera un cambio curvilíneo de  $90^\circ$  en las líneas de flujo caracterizado por el número de Stokes ( $Stk$ ). Las partículas de menor inercia seguirán la dirección de las líneas de flujo a lo largo de los microcanales de *flujo mayor*, mientras que, aquellas con una mayor inercia seguirán a lo largo del microcanal de *flujo menor*.

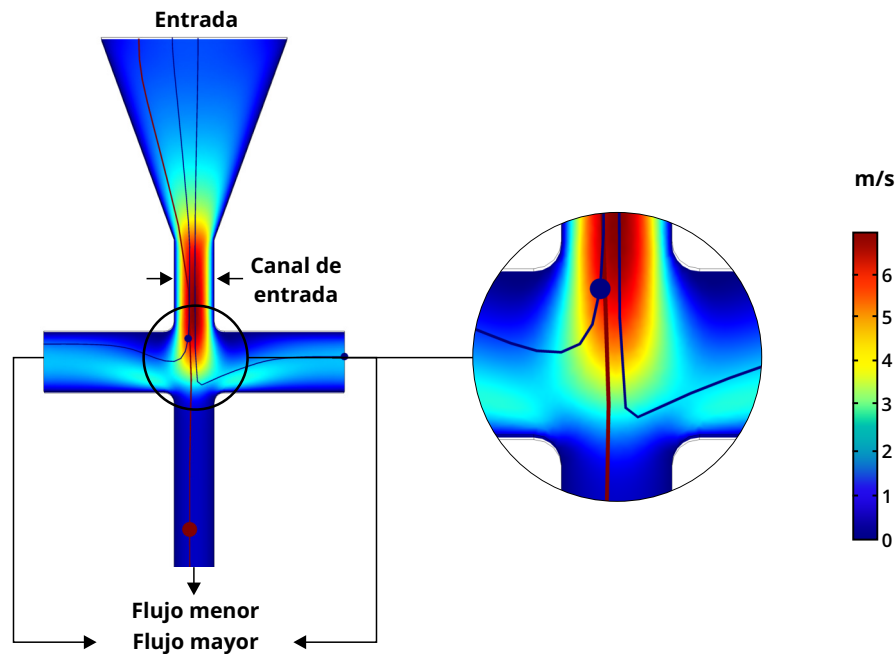


Figura 3.12. Representación del principio de operación de un IV. La magnitud del flujo laminar de entrada se desvía a los canales de flujo mayor y flujo menor, lo cual arrastra a las partículas de acuerdo a su diámetro aerodinámico. Las líneas de color azul, representan la línea de flujo de una partícula de  $2.5 \mu m$ . La línea roja, representa la línea de flujo de una partícula de  $5 \mu m$ . Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

#### 3.3.1. Diseño y simulación del dispositivo 2.

En general, el *dispositivo 2* está conformado por 4 componentes principales: un sustrato, una película adhesiva, el chip microfluídico y una red de micro-filtros sostenidos por una base, tal y como se muestra en la figura 3.13. En detalle, de arriba hacia abajo, el sustrato funciona tanto como una ventana hacia el interior del IV, así

como un soporte para asegurar la planitud del chip microfluídico donde ambas partes se unen de forma permanente por medio de la película adhesiva. El chip microfluídico consiste del diseño de un IV para la separación y captura semicontinua de las partículas en el aire con un punto de corte de  $2.5 \mu\text{m}$  donde la captura se produce sobre la superficie de una red de filtros de malla los cuales se encuentran sostenidos sobre una base desmontable diseñada para los mismos.

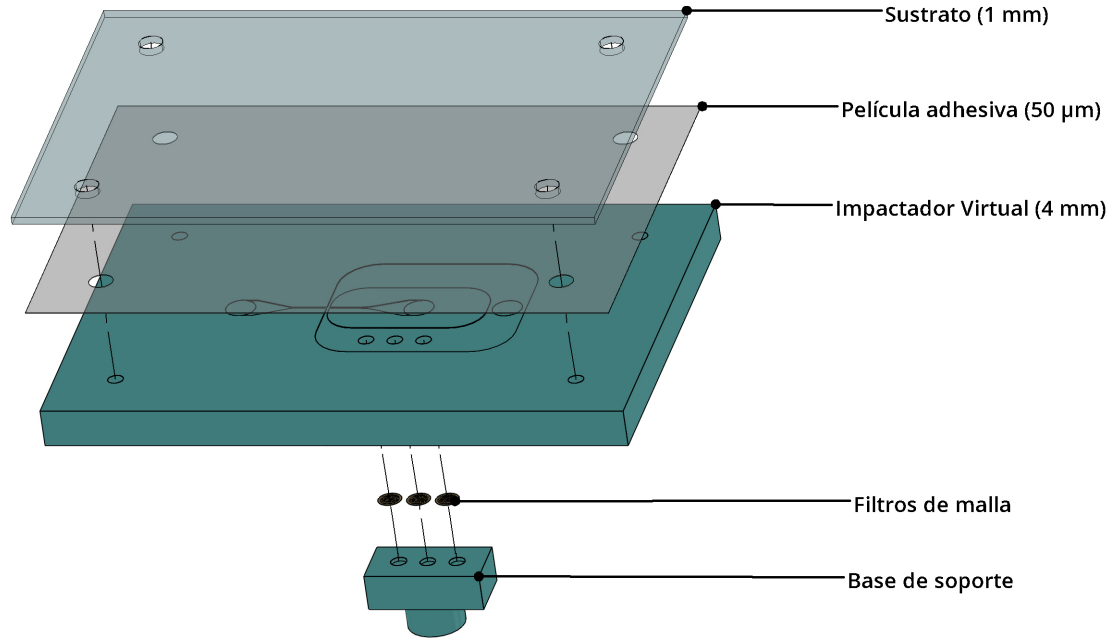


Figura 3.13. Diseño CAD del *dispositivo 2* integrado con un IV y una red de filtros de malla para la separación y captura semicontinua de las partículas del aire con un diámetro aerodinámico  $2.5 \mu\text{m}$ . De arriba hacia abajo, el sustrato, la película adhesiva, el chip microfluídico, la red de filtros de malla y su base desmontable se presentan en la vista explosiónada del *dispositivo 2*. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.

El diseño del IV se realizó de acuerdo a los criterios de diseño definidos por Marple y Willeke, y a la ecuación de Stokes (3.1) reorganizada para el diámetro de partícula con una eficiencia de colección del 50% ( $D_{50}$ ):

$$stk_{50} = \frac{P_p Q C_c D_{50}^2}{9\mu L_{in} W_{in}^2} \quad (3.1)$$

donde,  $P_p$  es la densidad de partícula,  $Q$  es la tasa de flujo total,  $C_c$  es el factor de corrección de Cunningham,  $\mu$  es la viscosidad dinámica del aire.

La geometría del IV se presenta en la figura 3.14. Para un IV rectangular con un punto de corte  $D_{50}$  de  $2.5 \mu\text{m}$  y un canal de entrada de  $200 \mu\text{m}$ , se determinó un ancho de  $300 \mu\text{m}$  y  $200 \mu\text{m}$  para los canales de flujo mayor y el canal de flujo menor, respectivamente. Al canal de entrada se le agregó una boquilla con un ángulo de  $20^\circ$

para reducir el desplazamiento radial de las partículas. Esta boquilla se repite para la salida del canal de flujo menor, mientras que los canales de flujo mayor se unen en una misma salida. A lo largo de uno de los canales laterales de flujo mayor se colocaron tres agujeros de 2 mm para la red de filtros de malla sostenidos por una base desmontable. Por último, el espesor de los microcanales del IV es de  $200\ \mu\text{m}$ .

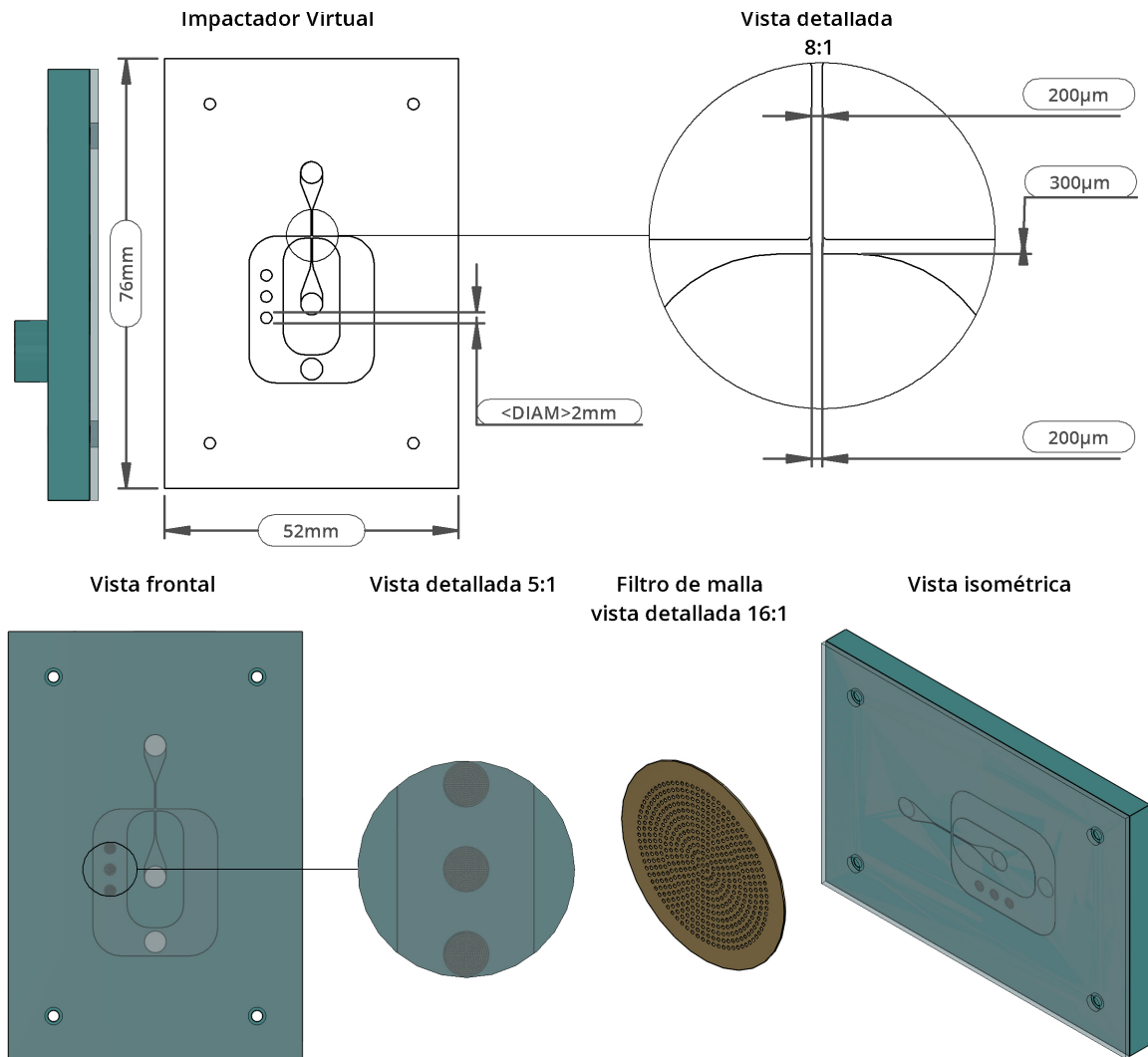


Figura 3.14. Diseño CAD del *dispositivo 2* integrado con un IV y una red de filtros de malla para el muestreo semicontinuo de material particulado. Para el *dispositivo 2* se presentan las dimensiones de la parte central del IV, así como las dimensiones principales del dispositivo. La vista frontal presenta una vista detallada del arreglo de filtros de malla. Por último, se presenta la vista isométrica del microdispositivo. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.

Para la validación del diseño del chip microfluídico y el análisis de la eficiencia de separación del dispositivo, se realizó la simulación 3D de la parte funcional del IV utilizando el software COMSOL Multiphysics®. La simulación se implementó utilizando el módulo de rastreo de partículas que resuelve la ecuación de flujo de Stokes y calcula el movimiento y la velocidad de partículas que se mueven a lo largo de una geometría sujetas a las fuerzas de arrastre de un fluido. La simulación incluyó las propiedades geométricas definidas para el IV, así como las propiedades físicas de las partículas y del fluido en el que viajan (aire), ambas enlistadas en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Parámetros de diseño para la simulación de un IV rectangular.

Propiedad	Variable
Densidad de partícula ( $P_p$ )	$1 [g/cm^2]$
Diámetro de partícula ( $D_{50}$ )	$2.5 [\mu m]$
Densidad del aire ( $p$ )	$1.225 [kg/m^3]$
Viscosidad dinámica del aire ( $\mu$ )	$1.81E-5 [Pas]$
Tasa de flujo ( $Q$ )	$115E-9 [m^3/s]$
Presión de salida ( $P$ )	$0 [Pa]$

En particular, la entrada del flujo de aire se modeló como un fluido del tipo laminar que considera el comportamiento incompresible del fluido para el cual la densidad permanece constante. Para la clasificación efectiva de partículas, se generó una presión de salida mediante el incremento de la longitud del canal de flujo menor, con un valor de al menos 3 mm, para obtener una distribución de la tasa de flujo 90 %-10 % por los canales de flujo mayor y flujo menor, respectivamente como se observa en la figura 3.15.

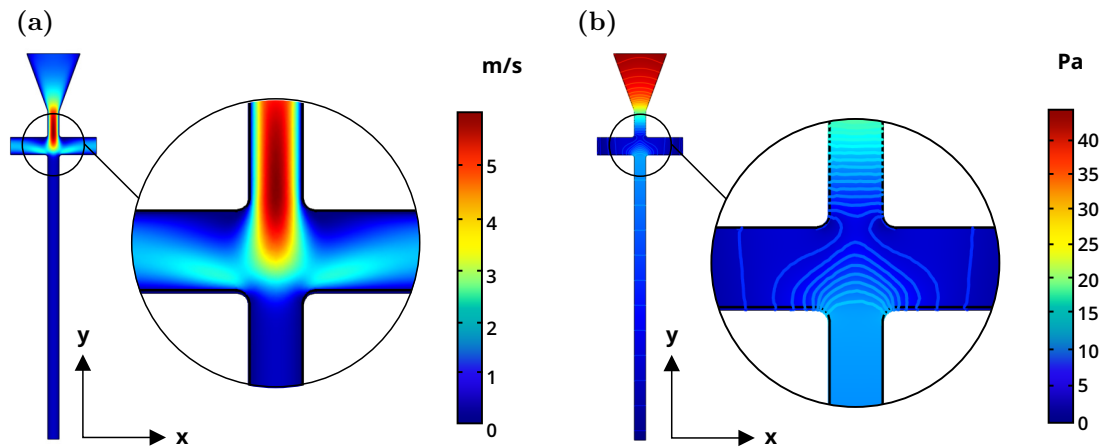


Figura 3.15. Modelado del flujo de aire laminar para el cual se presenta la distribución en a) de la velocidad de flujo y b) la presión para la estructura central del IV diseñado. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

La trayectoria de las partículas a lo largo de la geometría del IV se calculó en función a la fuerza de arrastre resuelta de acuerdo al campo de velocidad de la tasa de flujo laminar ( $Q$ ). La figura 3.16 presenta el diagrama de fase para los canales de flujo mayor y flujo menor, respectivamente, en los que se observa la posición de las partículas con diámetros aerodinámicos de  $0.1 \mu\text{m}$  a  $10 \mu\text{m}$ . Particularmente para cada uno de los microcanales, en la figura se visualiza una mayor cantidad de partículas de menor tamaño en los canales de flujo mayor, en contraste a las de mayor tamaño que se presentan en el canal de flujo menor.

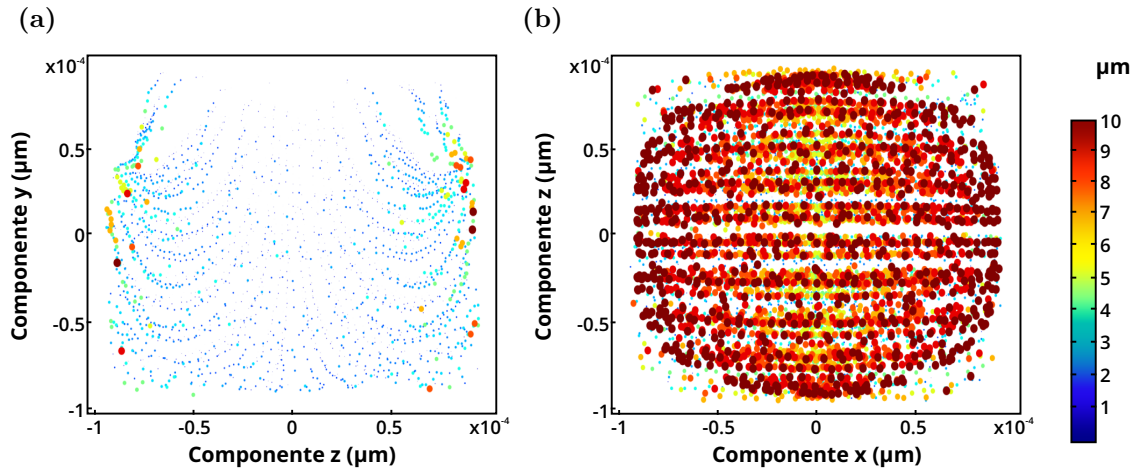


Figura 3.16. Diagrama de fase donde se observa la clasificación de partículas con un diámetro aerodinámico de  $0.1 \mu\text{m}$  a  $10 \mu\text{m}$  en (a) para los canales de flujo mayor y en (b) para el canal de flujo menor. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

La eficiencia de colección ( $E$ ) para el IV se presenta en la figura 3.17 donde se observa el gráfico de eficiencia de colección simulada para partículas con diámetros aerodinámicos de  $0.1 \mu\text{m}$  a  $10 \mu\text{m}$  con la cual se determinó el punto de corte del IV mediante un ajuste de curva polinomial de tercer grado utilizando el software RStudio®. De acuerdo al valor del punto de corte de diseño, con un valor de  $2.5 \mu\text{m}$ , para el ajuste de curva se obtuvo una desviación aproximada del 15 %, desplazando el punto de corte al 50 % para partículas con diámetros de  $2.95 \mu\text{m}$  cuando la dispersión del flujo es de 90 %-10 %. En la figura 3.18 (a), (b), (c) y (d) se visualiza la  $E$  en la estructura tridimensional para diámetros de partícula específicos de  $0.1 \mu\text{m}$ ,  $2.5 \mu\text{m}$ ,  $5 \mu\text{m}$  y  $10 \mu\text{m}$ , respectivamente.

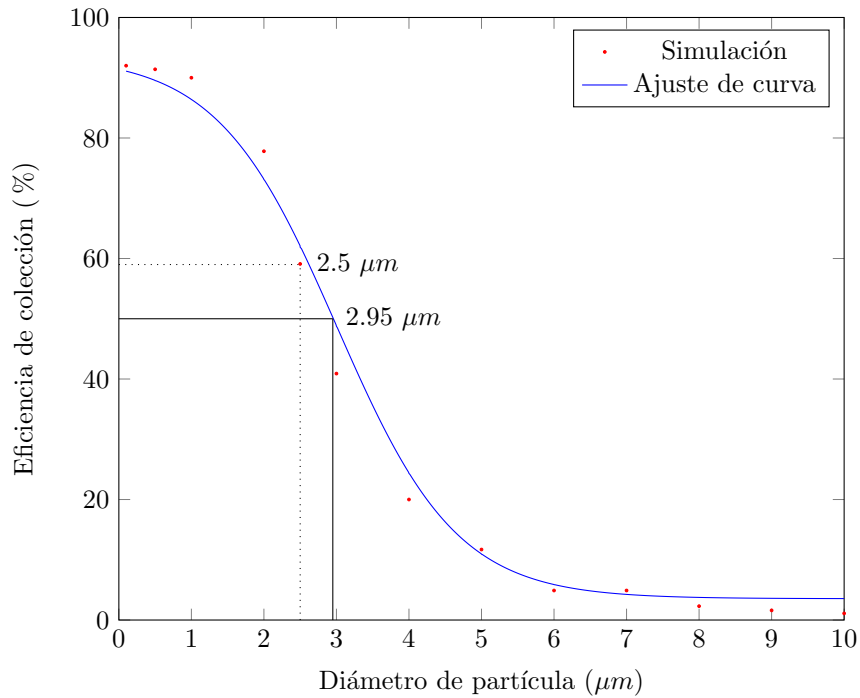


Figura 3.17. Eficiencia de colección para el IV diseñado. En el gráfico se observa la  $E$  para los diámetros aerodinámicos de partículas de 0.1 a 10  $\mu m$  en los canales de flujo mayor analizado mediante el software RStudio®.

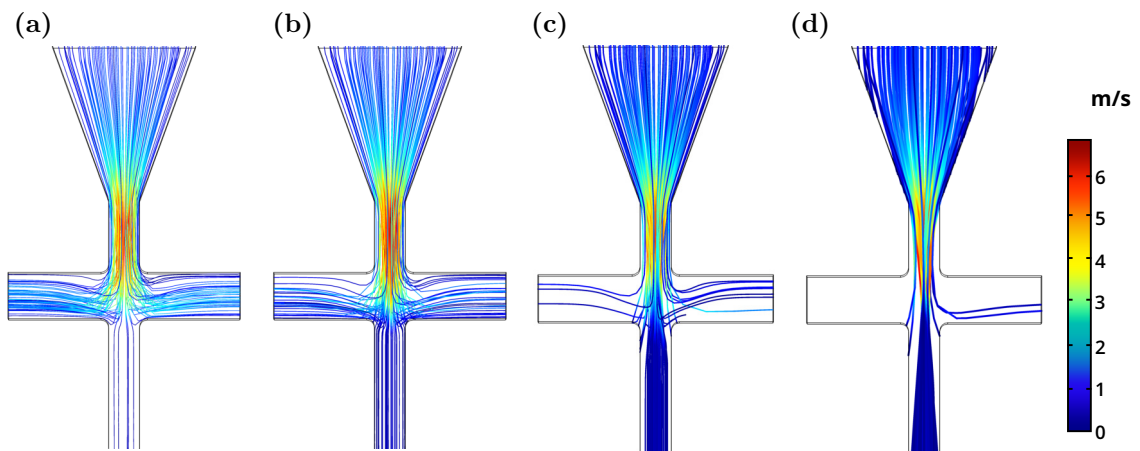


Figura 3.18. Representación en 3D de la eficiencia de colección en el IV para diferentes diámetros aerodinámicos en (a) 0.1  $\mu m$ , (b) 2.5  $\mu m$ , (c) 5  $\mu m$  y (d) 10  $\mu m$ . Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

### 3.3.2. Fabricación del dispositivo 2.

Debido a la geometría simple de los IVs su fabricación puede realizarse mediante una gran variedad de técnicas de microfabricación en las que sobresalen el micro-maquinado en corte láser o CNC de precisión. Más recientemente, las tecnologías de impresión 3D presentan resoluciones en el rango micrómetro capaces de lograr la fabricación de dispositivos microfluídicos. Para el caso de la fabricación del *dispositivo 2* se utilizó un proceso DLP<sup>4</sup> con tecnologías de impresión 3D.

Más a detalle, la fabricación del *dispositivo 2* inició con el procesamiento digital del modelo 3D del IV de acuerdo a la figura 3.19. Primero, se desarrolló el modelo CAD del IV en SolidWorks<sup>®</sup> de acuerdo a las características geométricas establecidas por los criterios de diseño<sup>5</sup>. El modelo CAD se convirtió a un archivo informático STL para su fabricación directa utilizando la impresora 3D profesional de la serie Mars 3 (Elegoo, INC.) con tecnología monocromática. Dado que el proceso DLP es un proceso de fabricación por capas, el archivo STL del microdispositivo de IV se procesó utilizando el software Chitubox<sup>®</sup> en el cual el modelo STL de IV se cortó en capas de  $0.1 \mu\text{m}$  para lograr las dimensiones del IV diseñado. Para la fabricación del IV se utilizó la resina tipo ABS de la marca SUNLU<sup>®</sup> la cual exhibió una alta precisión para impresiones en el rango micrométrico. El archivo STL se cargó en la impresora 3D y se dio inicio a la impresión del IV. Pasado el tiempo, la impresión 3D del IV se retiró de la impresora para ser sometido a un baño ultrasónico con alcohol isopropílico por 10 minutos y posteriormente ser expuesto a un flujo de  $\text{N}_2$  comprimido para la limpieza y secado de la pieza.

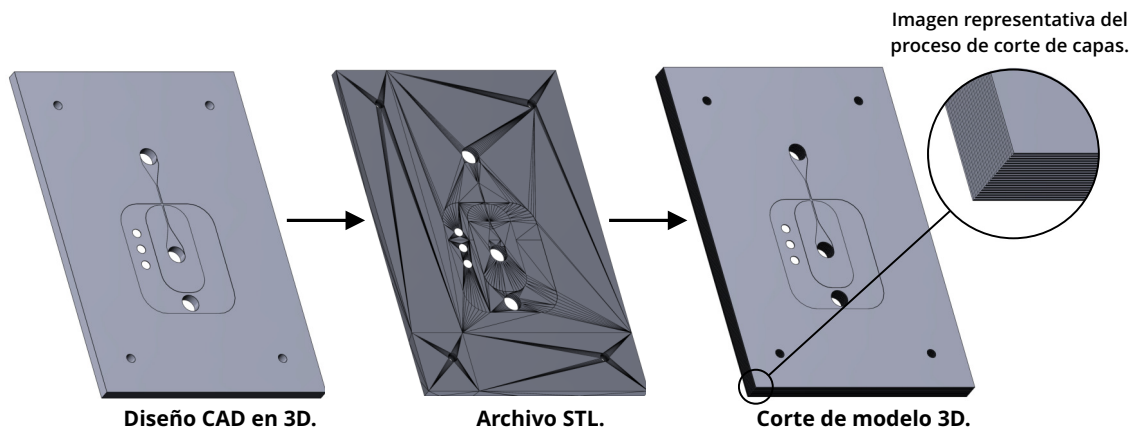


Figura 3.19. Procesamiento digital del modelo 3D del IV para su fabricación mediante impresión 3D. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks<sup>®</sup>.

Para el caso de este dispositivo, el proceso de adhesión entre capas se realizó mediante un proceso de unión por ajuste mecánico de acuerdo a la figura 3.20. El

<sup>4</sup> Proceso descrito en la sección 2.3.2. <sup>5</sup> definidos en la sección 3.3.1.

prototipo de IV se colocó sobre un sustrato preparado para la unión por ajuste entre capas. A continuación se hace mención del proceso de preparación del sustrato: primero se le realizaron agujeros en cada una de sus esquinas de manera mecanizada, posteriormente se le realizó un proceso de limpieza con alcohol isopropílico y agua destilada, y finalmente se le adhirió la película adhesiva doble cara.

El arreglo previo (IV/sustrato), se colocó en una prensa de imán por 2 días para asegurar la unión entre capas. Pasado el tiempo, las capas adheridas se retiraron de la prensa y se colocaron conectores de espiga de acero inoxidable (DCI®) en cada una de las entradas y salidas del prototipo de IV los cuales fueron sellados utilizando esmalte para evitar la aparición de fugas. Finalmente, se le colocó un juego de tornillos y tuercas en cada uno de los agujeros de las esquinas del *dispositivo 2* para asegurar la unión por ajuste entre capas, teniendo como resultado un prototipo de IV íntegro.

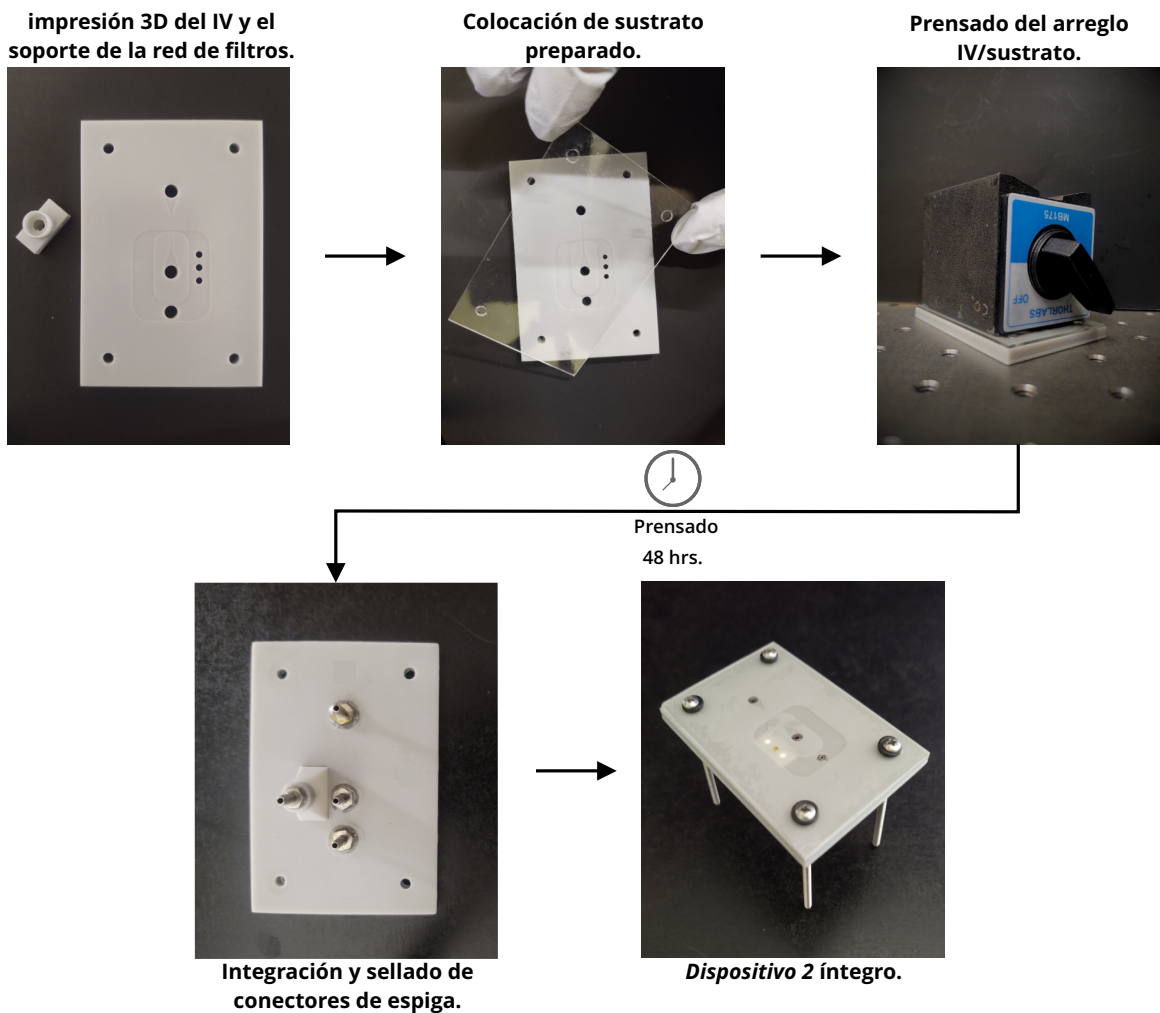


Figura 3.20. Proceso de adhesión por ajuste mecánico para la integración del *dispositivo 2*.

## Capítulo 4

# Experimentación y discusión de resultados

*Evaluación operacional de los dispositivos microfluídicos.*

### 4.1. Introducción.

En esta sección se trata el arreglo experimental para evaluar el desempeño de las plataformas microfluídicas diseñadas para el muestreo semicontinuo de partículas en el aire mediante su captura y liberación a través del control de flujo. En la figura 4.1 se observa una vista de los arreglos experimentales finales para cada uno de los dispositivos.

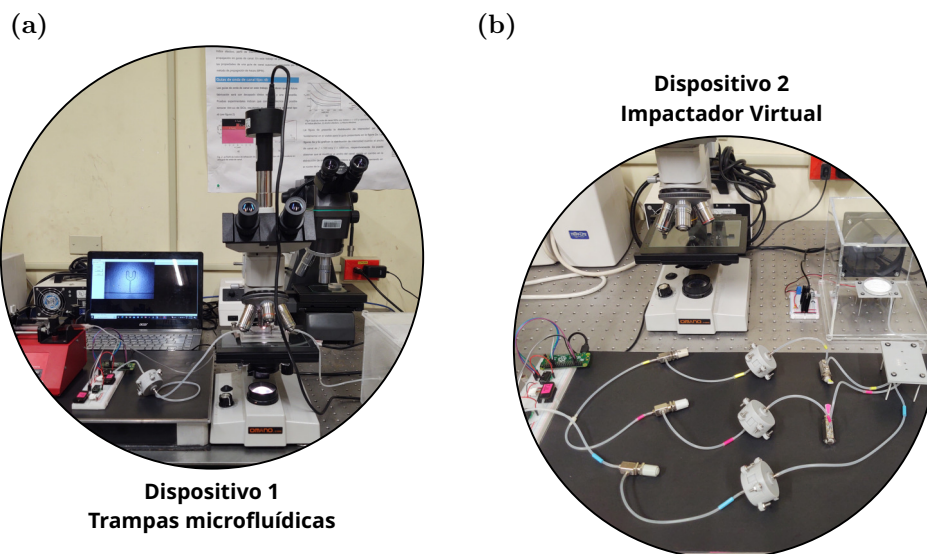


Figura 4.1. Vista previa del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento en (a) del *dispositivo 1* y en (b) del *dispositivo 2*.

## 4.2. Calibración y validación del módulo PiFlow.

Para el manejo de micro-flujos de aire dentro de los dispositivos microfluídicos se construyó un sistema de micro-flujos utilizando las  $\mu$ bombas de diafragma mp6 del tipo MEMS desarrolladas por Bartels Mikrotechnik GmbH, controladas por un módulo PiFlow [105]. El sistema de control se colocó sobre una placa protoboard, como se muestra en la figura 4.2. La calibración y validación de la tasa de flujo de aire producido por cada una de las  $\mu$ bombas se estableció especificando una señal PWM a frecuencias entre 25 y 1,000 Hz, de acuerdo al rango de frecuencia de trabajo del mp-Driver de cada una de las  $\mu$ bombas. La curva de calibración se desarrolló mediante la medición del flujo dado, de acuerdo a una frecuencia establecida utilizando un flujómetro de burbuja. Para la validación de la curva de calibración, las mediciones de flujo se reprodujeron 4 veces para cada una de las  $\mu$ bombas.

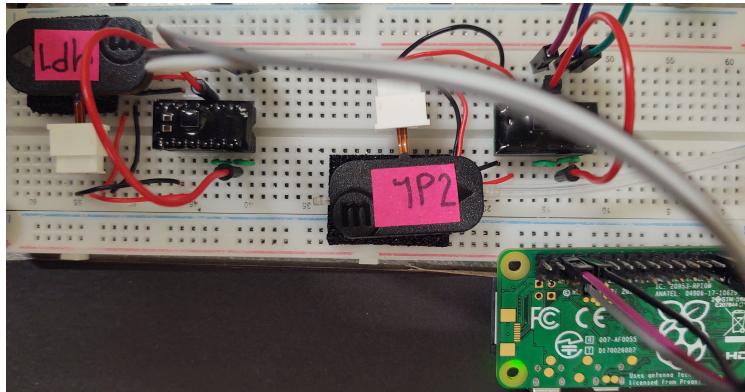


Figura 4.2. Módulo PiFlow para el control de flujo.

La figura 4.3 (a) presenta los datos de las mediciones del flujo, en rojo para la  $\mu$ bomba 1 y en azul para la  $\mu$ bomba 2. Para cada una de ellas se presenta la tendencia lineal de las mediciones con un cambio brusco en la pendiente por encima de los 300 Hz, correspondiente al decremento de la amplitud especificado para los mp-Drivers por encima de los 250 Hz. El ajuste lineal se analizó mediante el modelo de regresión segmentada utilizando el software RStudio<sup>®</sup>. Las ecuaciones obtenidas para cada uno de los intervalos lineales perteneciente a cada una de las  $\mu$ bombas fueron integradas al código de control del módulo PiFlow para el control de flujo. Para la validación del proceso de calibración se analizó la relación entre los valores de flujo establecidos en el código de control y los valores medidos. En las figuras 4.3 (b) y (c), se muestra el gráfico de comparación entre los valores de flujo establecidos de 500 a 9000  $\mu\text{L}/\text{min}$  y los valores de flujo medidos para la  $\mu$ bomba 1 y la  $\mu$ bomba 2, respectivamente. Las mediciones se repitieron 4 veces para cada uno de los flujos prescritos. Además, se indica el error estimado de acuerdo a la desviación estándar para cada uno de los puntos de medición.

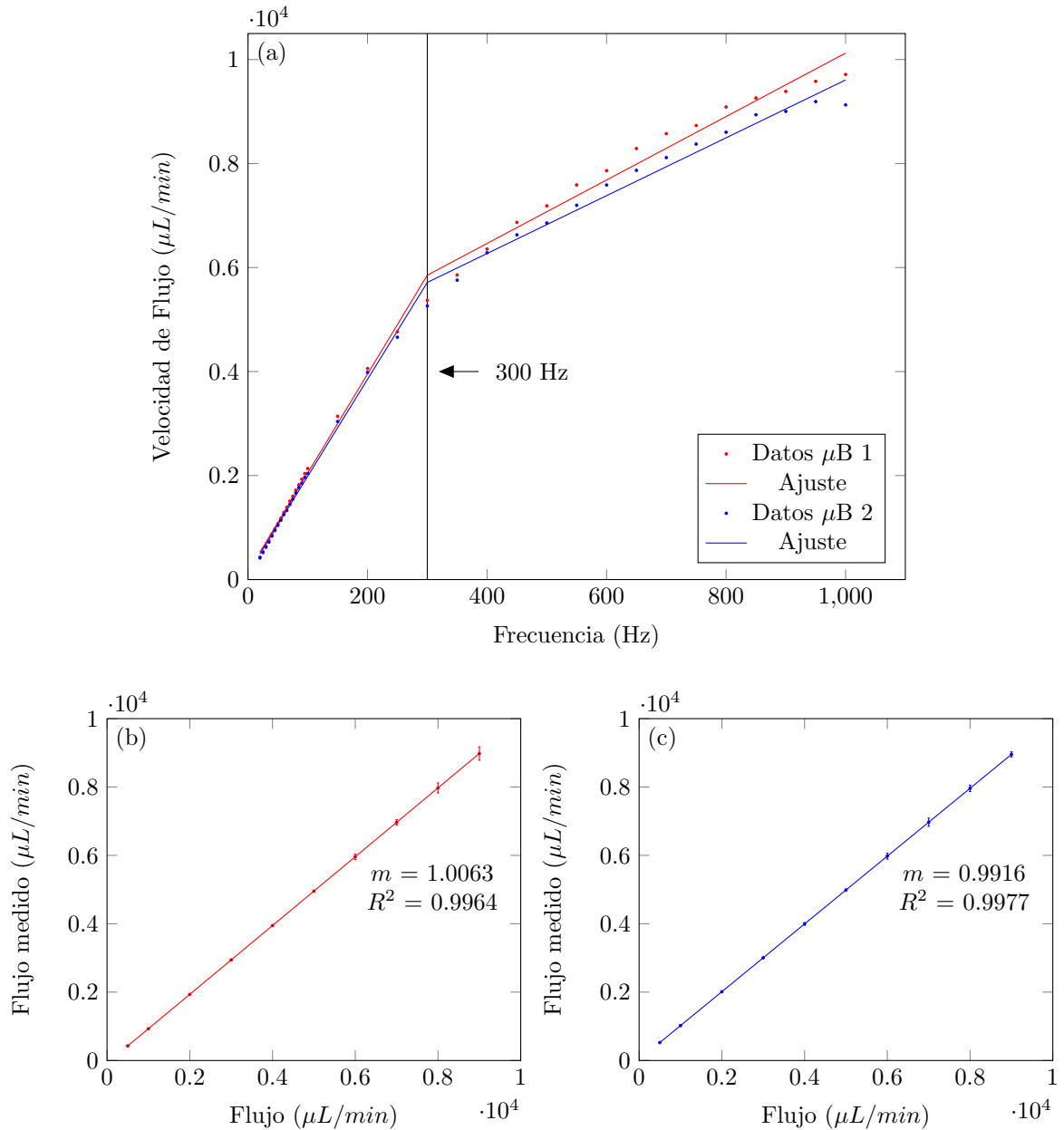


Figura 4.3. Calibración y validación de la tasa de flujo de las  $\mu$ bombas de aire Bartels mp6 para el módulo PiFlow mediante la medición de la velocidad de flujo a determinadas frecuencias utilizando un flujómetro de burbuja y el software RStudio®. En (a) la respuesta exhibe dos intervalos lineales de 25 a 300 Hz y de 300 a 1,000 Hz, en rojo para las mediciones y curva de calibración de la  $\mu$ bomba 1 y en azul para las mediciones y curva de calibración de la  $\mu$ bomba 2. En (b) y (c) la validación del control de flujo exhibe mediciones reproducibles en la región de flujo de 500 a 10,000  $\mu L/min$  para la  $\mu$ bomba 1 y  $\mu$ bomba 2, respectivamente. Para ambos gráficos, las barras de error representan la desviación estándar.

### 4.3. Dispositivo 1: sistema de trampas microfluídicas.

El análisis del funcionamiento del *dispositivo 1* se dividió en dos partes: primero se analizó el control de flujo a través de cada una de las capas funcionales del dispositivo para después analizar su desempeño.

#### 4.3.1. Análisis del control de flujo.

Para la generación del flujo para el *dispositivo 1* se implementó el diagrama experimental que se muestra en la figura 4.4. En detalle, el arreglo se encuentra conformado por dos líneas de flujo principales: la primera (en color rosa) incluye una  $\mu$ bomba del módulo PiFlow ( $\mu B$ ) para dispensar un flujo de aire laminar y un porta-filtro<sup>1</sup> ( $f$ ) para la protección del mecanismo de la  $\mu$ bomba, ambos conectados hacia la entrada del microcanal de la capa fluídica cuya salida se encuentra conectada a un flujómetro de burbuja ( $fm_b$ ) para validar el caudal de aire que fluye a través de la línea desde la  $\mu$ bomba. Después, se incluyó una segunda línea (en color amarillo) que incluye únicamente una bomba de inyección ( $B_i$ ) (micrux Technologies NE-4000) para dispensar un fluido hacia los microcanales de la capa de control para la activación de las trampas microfluídicas.

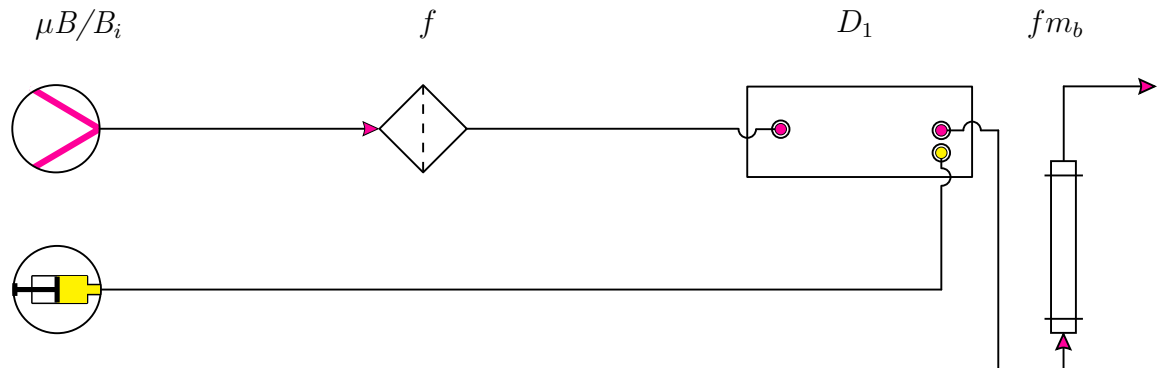


Figura 4.4. Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 1* basado en un sistema de trampas microfluídicas. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; para la línea 1,  $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), porta-filtro ( $f$ ), dispositivo 1 ( $D_1$ ) y flujómetro de burbuja ( $fm_b$ ). Para la línea 2, una bomba de inyección ( $B_i$ ) conectada a la entrada de la capa de control. La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas en rosa para el canal de la capa fluídica y en amarillo para los canales de la capa de control.

El arreglo experimental se presenta en la figura 4.5. Para las conexiones entre cada uno de los componentes se utilizaron mangueras para infusión intravenosa conectadas hacia las agujas dispensadoras adheridas en las entradas y salidas del *dispositivo 1* durante el proceso de curado final en la fabricación.

<sup>1</sup> El porta filtro fue diseñado en SolidWorks® y fabricado mediante impresión 3D. El diagrama de diseño se puede apreciar en el Anexo 2.

Para la validación del caudal del aire fluyendo a lo largo de la capa fluidica, se analizó la relación entre un flujo de aire suministrado por la  $\mu$ bomba 1 de  $8,000 \mu L/min$  y los valores medidos. No obstante, se encontró una diferencia de aproximadamente un 50 % de pérdida de flujo de aire con respecto al flujo de entrada, midiendo un valor de  $4,500 \mu L/min$ . Esto se presume que es debido a que la cresta de sellado alrededor de la punta de jeringa, que se creó durante el proceso de curado final del *dispositivo 1* no es lo suficientemente fuerte para soportar la presión del flujo entrada y, debido a la baja viscosidad y tensión superficial del aire, se genera una gran pérdida del mismo al momento de entrar a los microcanales. Para reducir la pérdida de aire, se colocó alrededor de las agujas dispensadoras pegamento epóxico (Norland NOA63). Sin embargo, debido a la propiedad hidrofóbica de las superficies curadas de PDMS, no se logró la adhesión química esperada y, por lo tanto, la unión no fue lo suficientemente fuerte para soportar la presión de entrada de aire, la cual aumento hasta un rango de pérdida del 90 % debido a la manipulación del dispositivo.

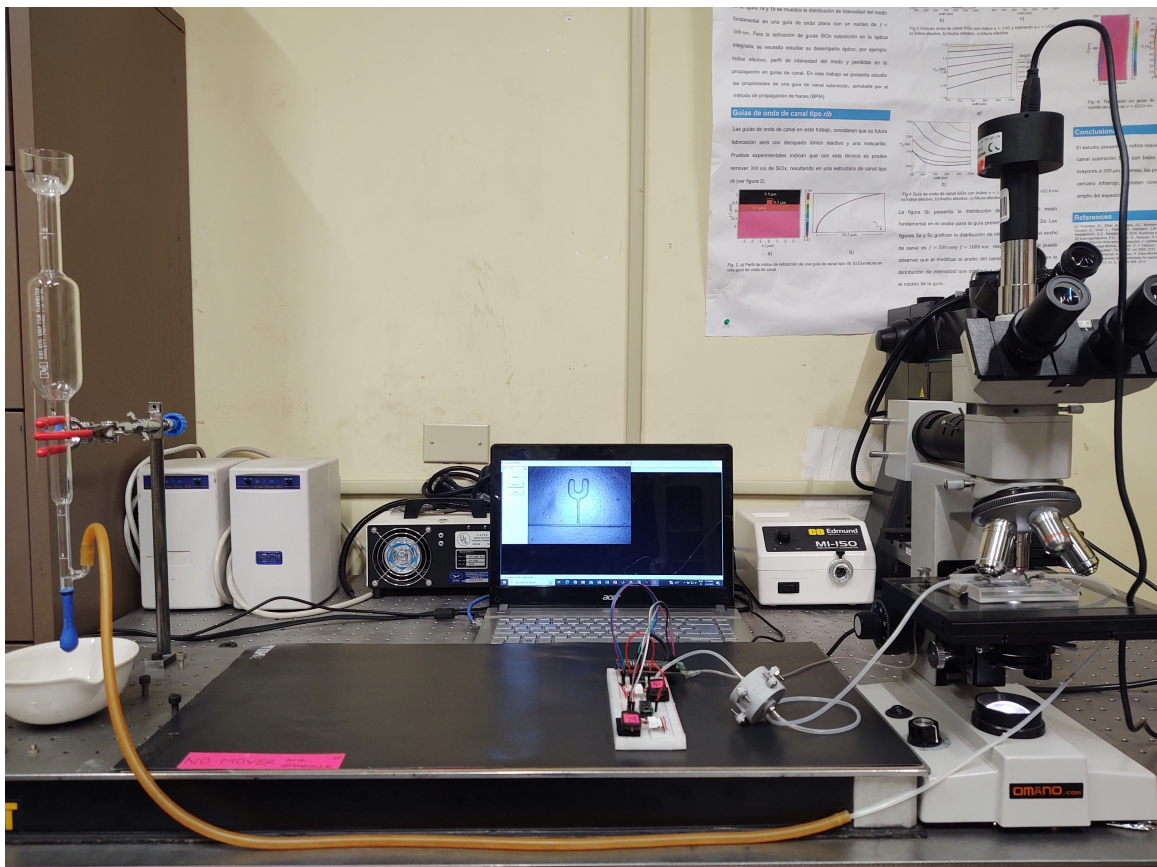


Figura 4.5. Arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 1* basado en un sistema de trampas microfluídicas.

La visualización del funcionamiento de la capa de control se realizó mediante observación utilizando un microscopio óptico acoplado a una cámara CCD (ScopeTek DCM500) conectada al software eMark<sup>®</sup>. Mediante la bomba de inyección, se introdujo un flujo de agua destilada a una velocidad de  $500 \mu\text{L}/\text{min}$  sin pérdidas observadas, generando un caudal de presión para la activación de las trampas microfluídicas. En la figura 4.6, se observa el fenómeno de activación a diferentes tiempos en los cuales el flujo administrado aumenta la presión dentro de las estructuras de la capa de control, generando la barrera tridimensional en la capa fluídica.

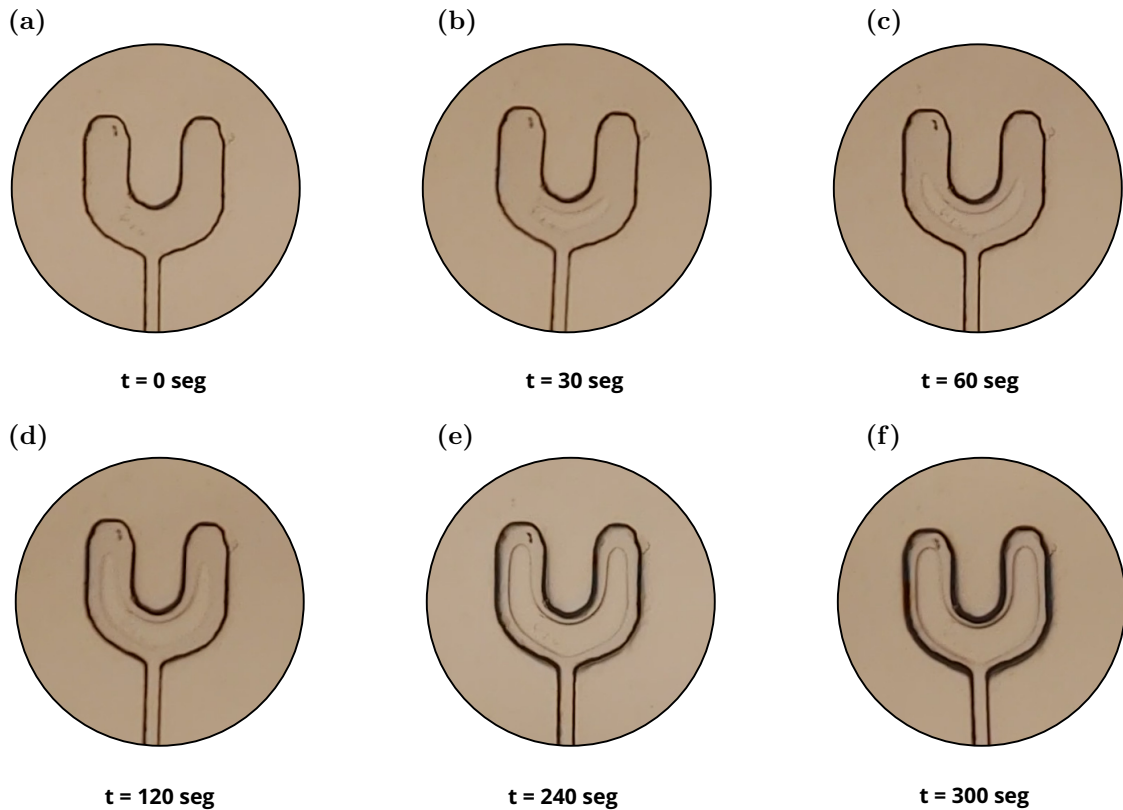


Figura 4.6. Activación de una trampa microfluídica de la capa de control del *dispositivo 1*. Mediante la bomba de inyección se introdujo un flujo de  $500 \mu\text{L}/\text{min}$  a la entrada de la capa de control. El aumento de presión a lo largo del tiempo, indujo la formación de la barrera en la capa de flujo. A un tiempo en (a)  $t = 0$  se observa una estructura bidimensional. A partir de un tiempo en (b)  $t = 30\text{s}$  se observa la formación de una estructura tridimensional en (c)  $t = 60$ , (d)  $t = 120$  y (e)  $t = 240$ , hasta un tiempo en (f)  $t = 300\text{s}$ , donde se observa la activación completa de la trampa microfluídica tocando la superficie de la capa fluídica.

### 4.3.2. Análisis del desempeño.

Para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 1* se generó una mezcla de partículas de alúmina ( $Al_2O_3$ ) de 3, 5 y 9  $\mu m$  de diámetro medio, presentadas en la figura 4.7. Para cada una de ellas se presenta el gráfico de la frecuencia de dispersión de las partículas.

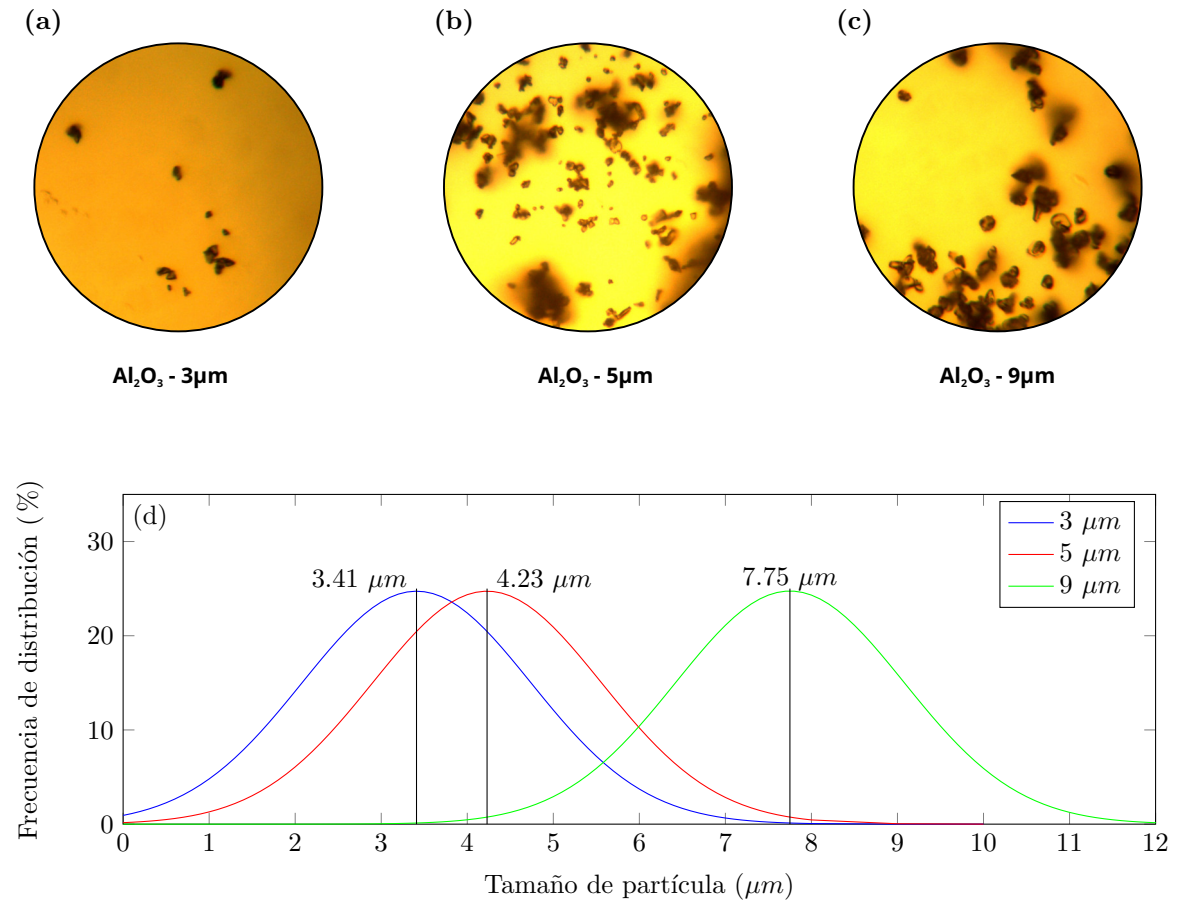


Figura 4.7. Microfotografía óptica de las partículas abrasivas de  $Al_2O_3$  en (a) de 3  $\mu m$ , (b) de 5  $\mu m$  y (c) de 9  $\mu m$  de diámetro medio utilizadas para el análisis del desempeño de los dispositivos diseñados. En (d) se presenta el gráfico de distribución de tamaño para cada uno de los diámetros de partícula. La línea negra representa el valor de la media aritmética.

En la figura 4.8, podemos observar el principio de operación simulado en 3D para el muestreo semicontinuo de partículas a lo largo del canal fluídico. Las partículas viajan en un flujo laminar a lo largo del mismo canal y son atrapadas en el área central de la trampa microfluídica. Las flechas rojas marcan la dirección de las partículas a lo largo del canal fluídico cuando la trampa se encuentra accionada. El campo de velocidad del flujo de aspirado se resolvió para una velocidad de 8,000  $\mu L/min$ .

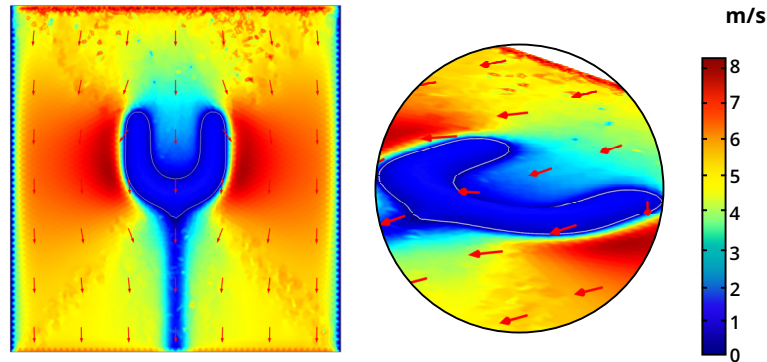


Figura 4.8. Análisis del muestreo semicontinuo del arreglo de trampas microfluídicas diseñado. Se presenta la simulación 3D de la vista superior de la estructura de una de las trampas. Imágenes obtenidas de la simulación con el software COMSOL Multiphysics®.

El análisis de la capacidad de muestreo del *dispositivo 1* se realizó de acuerdo a la modificación del arreglo mostrado en la figura 4.9. En detalle para este arreglo, simplemente se modificó la dirección de flujo en la  $\mu$ bomba para realizar el muestreo de partículas desde la cámara de partículas (*CP*) dispersando un flujo de partículas de  $Al_2O_3$  conectada en el canal de salida de la capa fluídica del *dispositivo 1*, mientras que, para la capa de control la dirección del flujo desde la bomba de inyección no sufrió cambios.

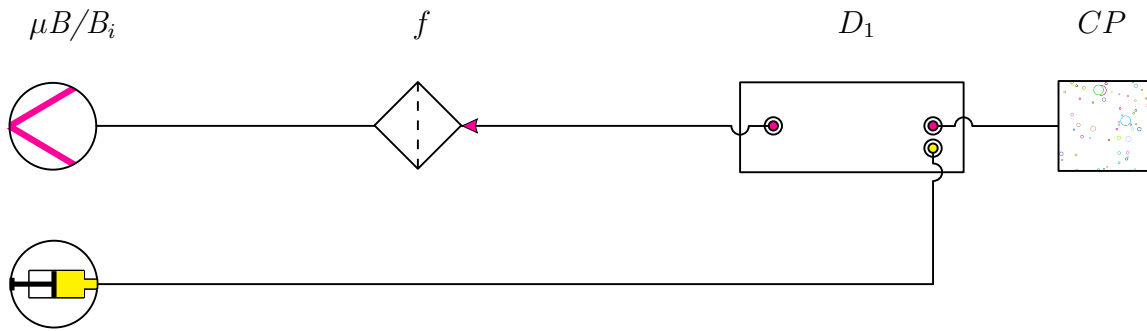


Figura 4.9. Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 1* basado en un arreglo de trampas microfluídicas. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha; para la línea 1,  $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), porta-filtro ( $f$ ), *dispositivo 1* ( $D_1$ ) y cámara de partículas ( $CP$ ). Para la línea 2, bomba de inyección ( $B_i$ ) conectada a la entrada de la capa de control. La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas en rosa, para el canal de la capa fluídica, y en amarillo, para los canales de la capa de control.

El arreglo experimental se muestra en la figura 4.10. La mezcla de partículas de  $Al_2O_3$  fue dispersada dentro de la cámara de partículas mediante el flujo de un ventilador a una velocidad típica máxima de 1500 RPM por 30 minutos, mismo tiempo de duración de la prueba de muestreo en el *dispositivo 1*. De igual manera que en

la simulación, el flujo de la  $\mu$ bomba se estableció para un flujo de aspirado de  $8,000 \mu\text{L}/\text{min}$ . No obstante, durante la prueba no se observó el paso de partículas a lo largo de la capa fluidica debido a tres factores principales:

- El bajo caudal de flujo causado por el sellado débil entre los agujeros de entrada y salida, y las puntas de jeringa.
- La baja viscosidad y nula tensión superficial del aire que causan el escape del fluido suministrado alrededor de las puntas de jeringa.
- Además, la dispersión de partículas no homogénea dentro de la cámara de partículas a lo largo del tiempo de duración de la prueba genera la no fluidización de las partículas a lo largo de los microcanales.

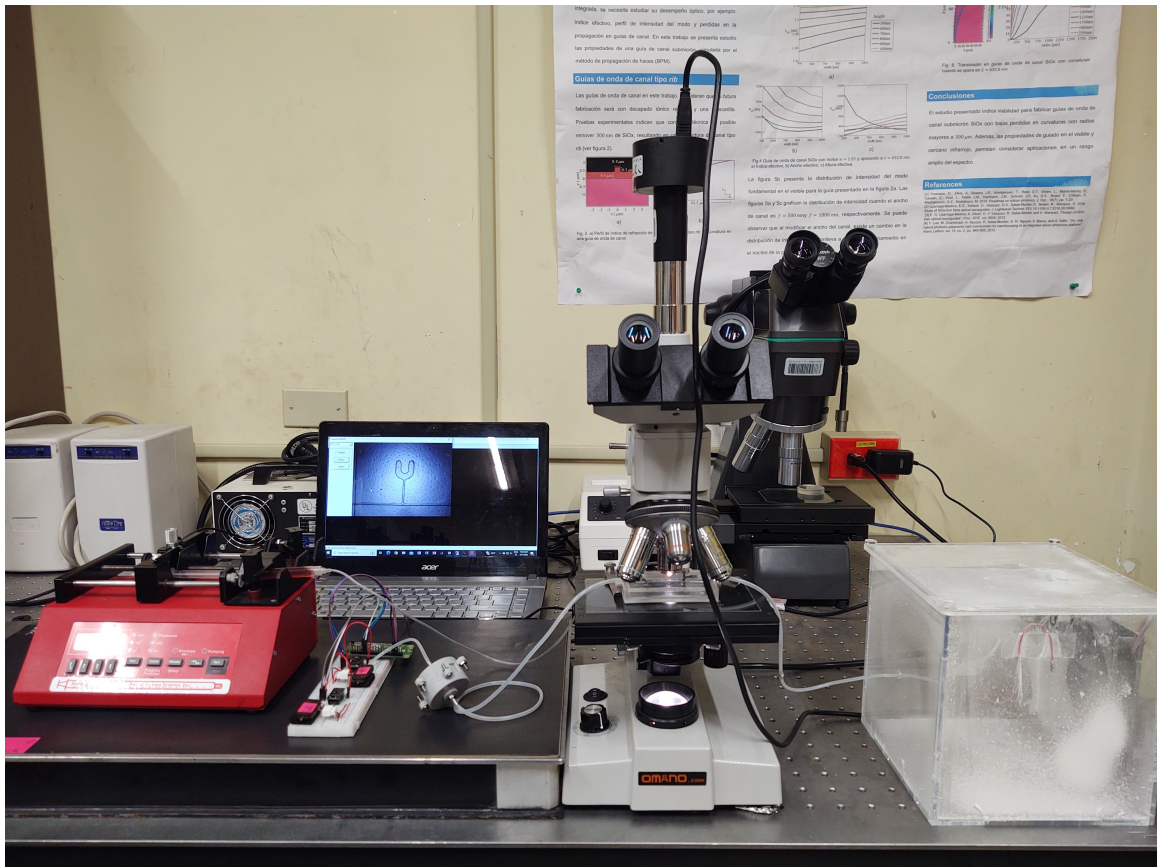


Figura 4.10. Arreglo experimental para el análisis del desempeño del *dispositivo 1* basado en un sistema de trampas microfluídicas.

Debido a esto, se decidió analizar el funcionamiento del *dispositivo 1* mediante un flujo de micro-esferas de polímero de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro suspendidas en una solución

10:1 con agua destilada, ya que, debido a la alta viscosidad y tensión superficial del agua, podemos descartar el problema de fugas alrededor de las puntas de jeringa en las entradas y salidas de la capa fluídica. Mediante la bomba de inyección se introdujo la solución de micro-esferas a lo largo de la capa fluídica a una velocidad de  $500 \mu L/min$ , misma velocidad que la entrada del flujo en la capa de control. Para esta prueba, primero se realizó la activación de las trampas microfluídicas para luego introducir el flujo de micro-esferas. No obstante, durante la realización de esta prueba se observó que al aumentar el tiempo de activación de las trampas microfluídicas ( $t \geq 5 \text{ min}$ ), se presenta un fallo en la unión entre capas (capa de control/capa de soporte) y la presión levanta el área alrededor de las microestructuras que las lleva a perder su forma, evitando el atrapamiento de las micro-esferas en el área de colección. Este efecto se muestra en la figura 4.11(a) donde un círculo rojo muestra el área afectada. Debido a esto, el análisis del atrapamiento de las micro-esferas se realizó para estructuras activadas parcialmente por un tiempo menor ( $t \geq 30 \text{ seg}$ ). Los resultados muestran el atrapamiento parcial de un pequeño número de micro-esferas como se observa en la figura 4.11(b).

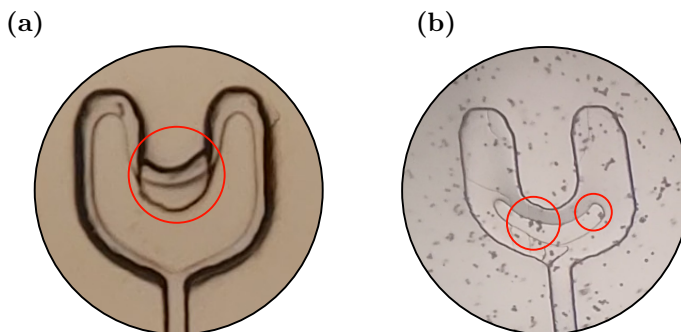


Figura 4.11. Microfotografías de las principales observaciones experimentales del funcionamiento del *dispositivo 1* basado en un sistema de trampas microfluídicas. En (a) se presenta la falla observada al mantener la activación de las trampas por un tiempo mayor a 5 minutos. En (b) se observa el atrapamiento parcial de las micro-esferas activadas por un tiempo corto de 30 segundos.

Con las pruebas realizadas se puede deducir que el atrapamiento semicontinuo de partículas en el aire en sistemas basados en trampas microfluídicas es posible. Sin embargo, para el caso del *dispositivo 1* se deben realizar mejoras en el proceso de fabricación y experimentación, aplicando el uso de tecnologías de adhesión por plasma para asegurar el sellado de las puntas de jeringa por donde entra el flujo de aire a lo largo del canal fluídico, eliminando las fugas de aire detectadas. También, es importante realizar mejoras en el proceso de adhesión entre capas, de manera que soporten las altas presiones que permitan mantener la forma de las trampas diseñadas. Además, el desarrollo de una cámara de partículas integrada con un sistema de inyección mejorará la fluidización de partículas a lo largo de los microcanales, favoreciendo la observación microscópica del desempeño del dispositivo diseñado.

#### 4.4. Dispositivo 2: sistema de Impactador Virtual.

El análisis del funcionamiento del *dispositivo 2* se dividió en dos partes: primero, se realizó el control de flujo a través de los microcanales de flujo mayor y flujo menor para analizar la eficiencia de colección del IV, seguido del análisis del desempeño del dispositivo.

##### 4.4.1. Análisis del control de flujo.

La generación del flujo para el *dispositivo 2* requirió de un sistema con más complejidad que diseñado para el *dispositivo 1* debido a la necesidad de un control de la velocidad de flujo para cada canal, lo que determina la eficiencia de muestreo del IV. Para el análisis de la dispersión de flujo se desarrolló el diagrama experimental que se muestra en la figura 4.12.

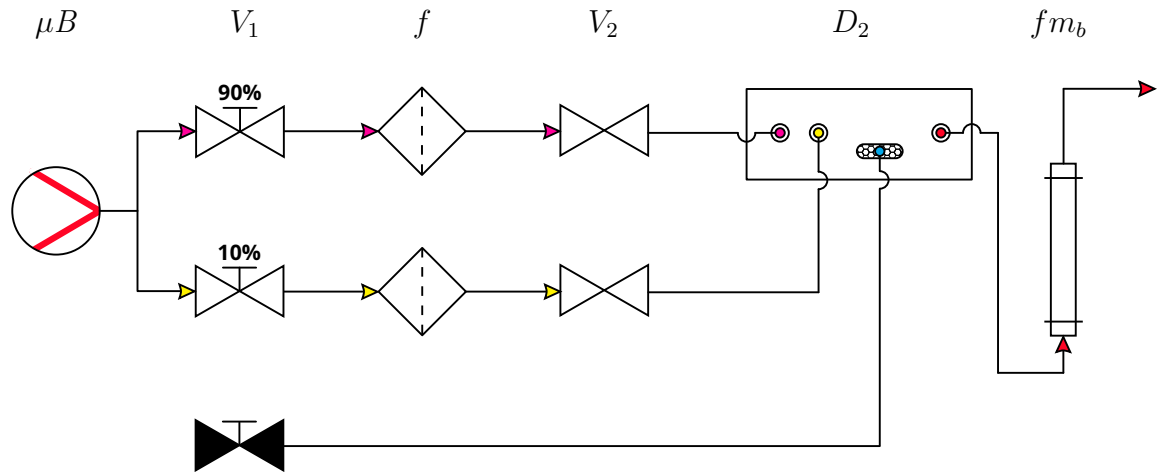


Figura 4.12. Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis de la dispersión del flujo para el *dispositivo 2* basado en un IV. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha;  $\mu B$  bomba ( $\mu B$ ), válvula de control de flujo ( $V_1$ ), filtro de partículas ( $f$ ), válvula de dos vías ( $V_2$ ), *dispositivo 2* ( $D_2$ ) y flujómetro de burbuja ( $fm_b$ ). La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas, en rosa para los canales de flujo mayor, en amarillo para el canal de flujo menor, en rojo para el canal de entrada y en azul para el área de muestreo.

En detalle, el arreglo se encuentra conformado por tres líneas principales: la primera y segunda línea, responsables de la distribución del flujo en el IV para la clasificación de partículas, se encuentran conectadas a una de las  $\mu$ bombas del módulo PiFlow, cuyo flujo se divide en dos vías para suministrar el caudal requerido para los canales de flujo mayor y flujo menor del IV. Cada una de estas líneas se encuentra conformada por los mismos componentes: una válvula de control ( $V_1$ ), para regular la velocidad de flujo de acuerdo a la dispersión 90 %-10 %, un porta-filtro ( $f$ ), para la protección del mecanismo de la  $\mu$ bomba y una válvula de dos vías, para cerrar el circuito y realizar las

mediciones del caudal del flujo para cada una de las líneas utilizando un flujómetro de burbuja ( $f_{m_b}$ ). La tercera línea, diseñada para el muestreo semicontinuo sobre la red de filtros de malla, se encuentra conectada a la segunda  $\mu$ bomba del módulo PiFlow acompañada por una válvula de control cerrada para el análisis de la dispersión del flujo en el IV.

El arreglo experimental se presenta en la figura 4.13. Para las conexiones entre cada uno de los componentes se utilizaron mangueras Tygon<sup>®</sup> conectadas hacia los agujeros de entrada del *dispositivo 2* mediante los conectores de espiga (DCI<sup>®</sup>) adheridos con esmalte durante el proceso de fabricación.

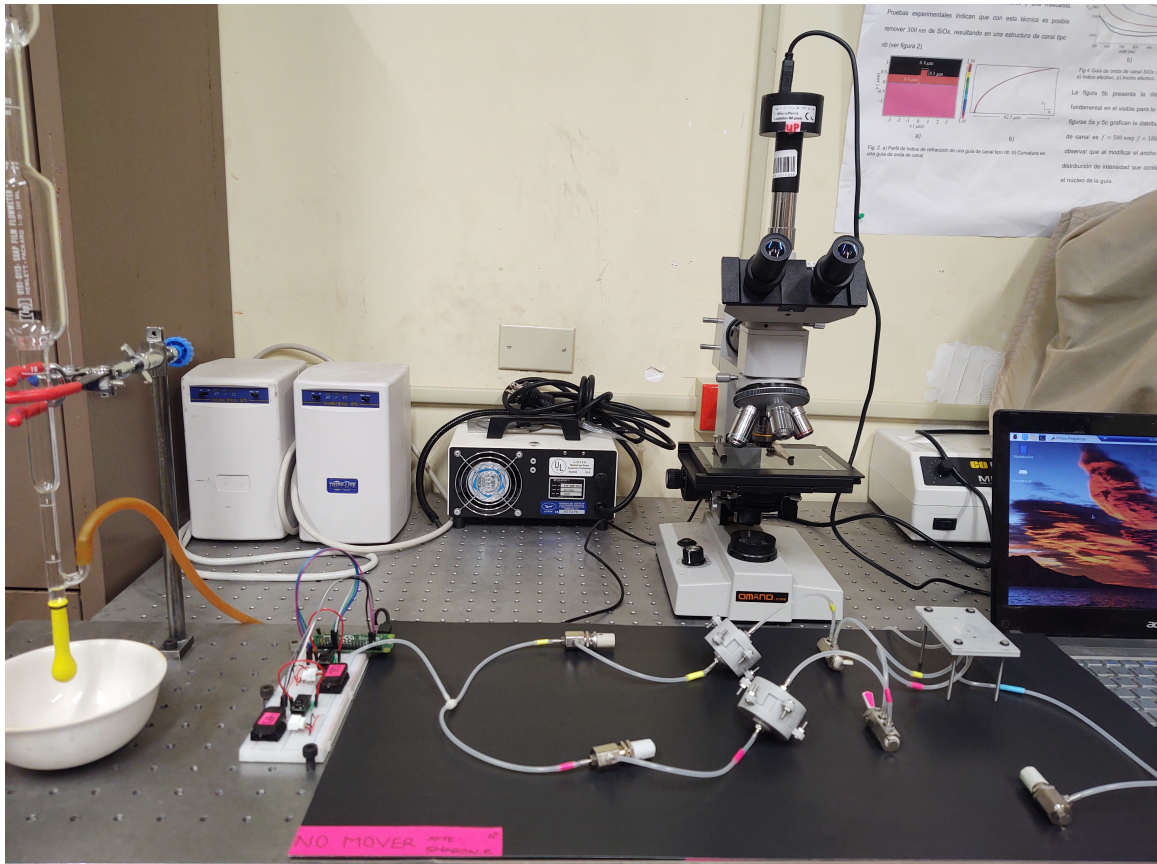


Figura 4.13. Arreglo experimental para el análisis de la dispersión de flujo del *dispositivo 2* basado en el principio de funcionamiento de un IV. De izquierda a derecha se observa el flujómetro de burbuja, el módulo PiFlow y el arreglo experimental conectado al IV.

Para el control de la dispersión del flujo, el caudal de la  $\mu$ bomba 1 se ajustó a un valor de  $7,500 \mu\text{L}/\text{min}$ , 8% más alto que el valor de  $6,900 \mu\text{L}/\text{min}$  obtenido mediante la ecuación de diseño, para regular la pérdida de flujo dentro del IV debido a la caída de presión que se presenta en el caudal del flujo al entrar al dispositivo. Con esto,

las válvulas de control (DCI<sup>®</sup>) se ajustaron de forma tal que la línea de flujo mayor diera un flujo medido de  $6,200 \mu\text{L}/\text{min}$  (90% del flujo total), mientras que para la línea de flujo menor se obtuvo un flujo medido de  $690 \mu\text{L}/\text{min}$  (10% del flujo total), obteniendo en la salida del IV un flujo total medido de  $6,900 \mu\text{L}/\text{min}$ . El flujo de cada una de las líneas se midió individualmente al cerrar la válvula de tres vías (DCI<sup>®</sup>) de la línea contraria.

#### 4.4.2. Análisis del desempeño.

El análisis del funcionamiento del *dispositivo 2* fue dividido en dos partes: primero se realizó el análisis de la eficiencia de colección del IV, seguido del análisis del muestreo de partículas a lo largo del canal de flujo mayor. Para el análisis de la eficiencia de separación del IV se modificó el arreglo de acuerdo a la figura 4.14. En detalle, para este arreglo se modificó la dirección de flujo en ambas  $\mu$ bombas para realizar el muestreo de partículas en el dispositivo desde una cámara de partículas conectada hacia el canal de entrada del IV, dispersando un flujo de la mezcla de partículas de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  descrita en la sección 4.2.2. La conexión de las líneas de flujo del canal de flujo mayor y flujo menor no sufrieron ningún cambio. En este caso, a la tercera línea, se le añadió un porta-filtro conectado directamente hacia la segunda  $\mu$ bomba para realizar el muestreo sobre la red de filtros de malla.

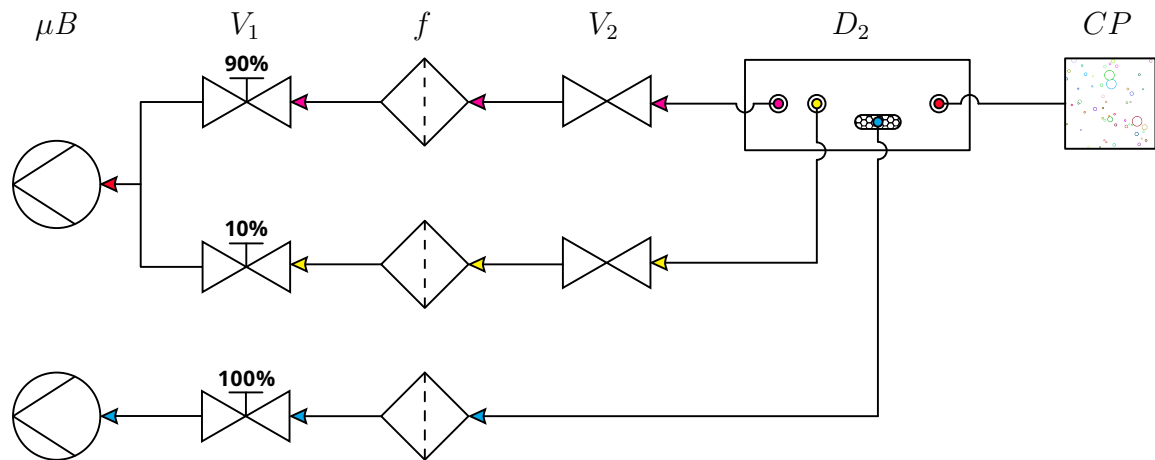


Figura 4.14. Diagrama de flujo del arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 2* basado en un IV. Los componentes del experimento se describen de izquierda a derecha;  $\mu$ bomba ( $\mu B$ ), válvula de control de flujo ( $V_1$ ), filtro de partículas ( $f$ ), válvula de tres vías ( $V_2$ ), *dispositivo 2* ( $D_2$ ) y cámara de partículas ( $CP$ ). La dirección del flujo para cada línea se representa mediante las flechas, en rosa para los canales de flujo mayor, en amarillo para el canal de flujo menor, en rojo para el canal de entrada del IV y en azul para el área de muestreo.

El arreglo experimental se muestra en la figura 4.15. Para el análisis de la eficiencia de colección del IV, se utilizó la misma mezcla de partículas de  $Al_2O_3$  descrita para el *dispositivo 1* en la sección 4.2.2.

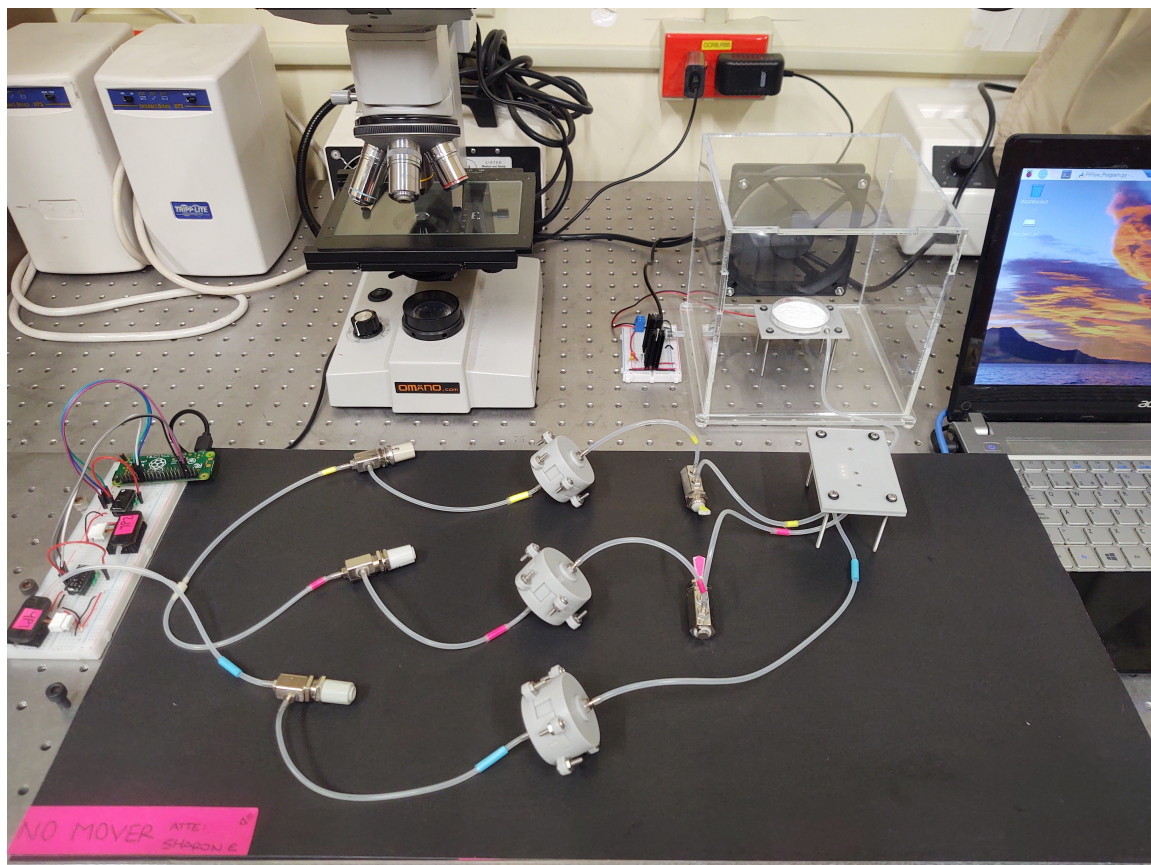


Figura 4.15. Arreglo experimental para el análisis del funcionamiento del *dispositivo 2* basado en un IV.

La mezcla de partículas de  $Al_2O_3$  fueron dispersadas dentro de la cámara de partículas mediante el flujo de un ventilador a una velocidad típica máxima de 1500 RPM por tres horas, mismo tiempo que duró el muestreo del IV. Las partículas clasificadas por su diámetro aerodinámico fueron colectadas sobre filtros de microfibras de vidrio Whatman® de  $1.5 \mu m$  colocados dentro de los porta-filtros de la línea de flujo mayor y flujo menor. En la figura 4.16 se observa la microfotografía óptica de la superficie del filtro para el canal de flujo mayor y para el canal de flujo menor, respectivamente. En (a) podemos observar una mayor concentración de partículas pequeñas, correspondientes a la superficie del filtro del canal de flujo mayor, mientras que, en (b) se concentran las partículas de mayor tamaño en la superficie del filtro correspondiente al canal de flujo menor.

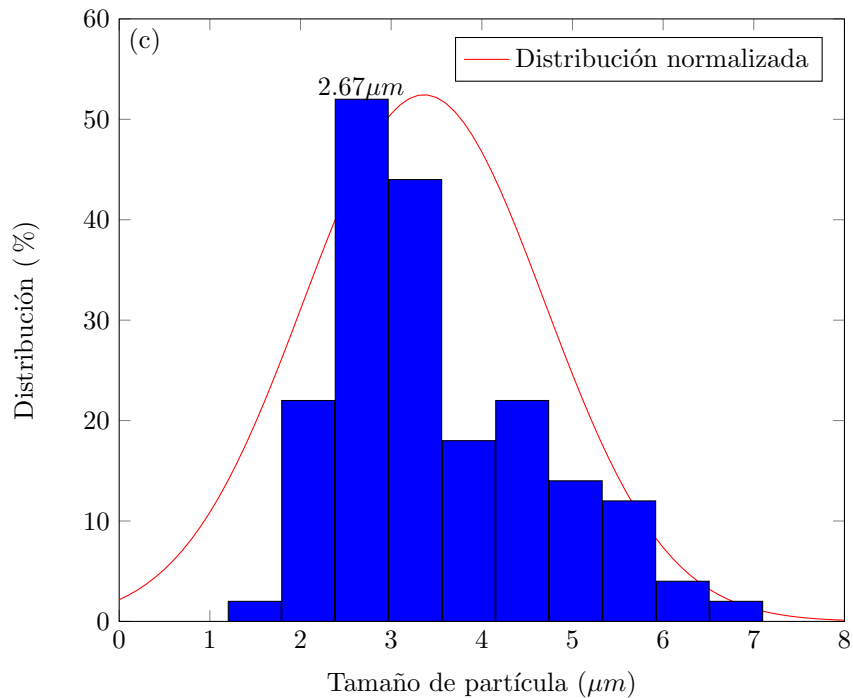
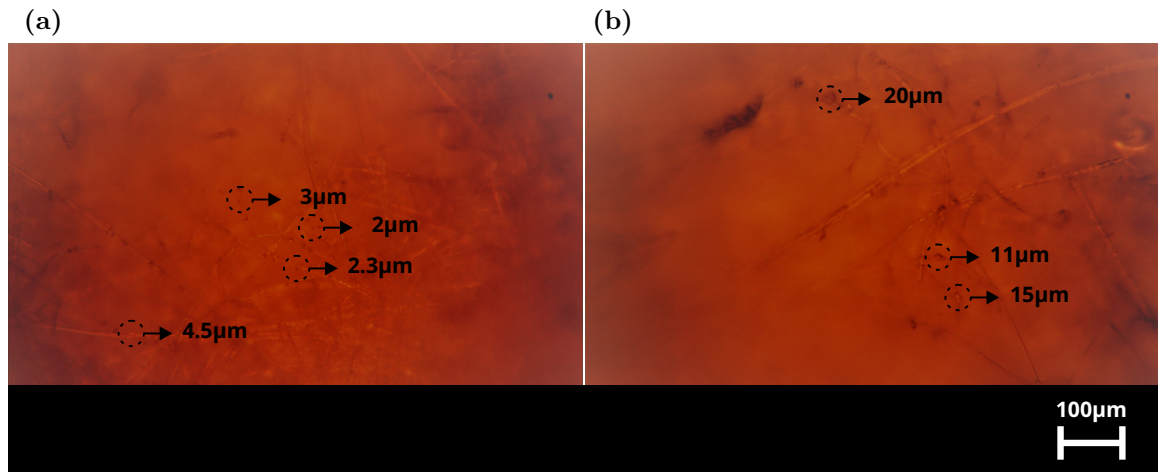


Figura 4.16. Microfotografía óptica de la distribución de partículas en la superficie de los filtros de microfibras de vidrio en (a) para el canal de flujo mayor y en (b) para el canal de flujo menor. (c) Histograma de la distribución de partículas por su tamaño para el canal de flujo mayor determinado con el software RStudio®.

El análisis de la dispersión de partículas por tamaño se realizó mediante el procesamiento de imagen utilizando el software ImageJ. Para determinar la  $E$  del IV fabricado, se analizaron 200 partículas observadas sobre la superficie del filtro co-

rrespondiente a la línea del canal de flujo mayor. Debido a la forma irregular de las partículas, para cada una de ellas se determinó el diámetro Feret mínimo y máximo para encontrar su diámetro circular equivalente. El histograma presentado en la figura 4.16(c) representa de manera descriptiva la distribución de partículas por su tamaño. Cada barra representa la variabilidad y la forma de la distribución de los tamaños de las partículas medidas de acuerdo a la media aritmética determinado mediante el software RStudio<sup>®</sup>. En la figura podemos observar que la  $E$  al 50% se encuentra para un tamaño de partícula de  $2.67 \mu m$  con una desviación estándar de  $1.33 \mu m$ . Este valor representa una desviación del valor diseñado menor del 1% y del valor simulado menor del 2%.

En cuanto al muestreo semicontinuo de partículas a lo largo del canal de flujo mayor, podemos observar el principio de operación simulado en 2D en la figura 4.17. Las partículas viajan en un flujo laminar de  $3,100 \mu L/min$  a lo largo de uno de los canales de flujo mayor, representando un 45% del flujo de entrada total. Las flechas rojas marcan la dirección que siguen las mismas al ser atraídas a la superficie de un filtro de malla con agujeros de  $1 \mu m$  de diámetro por un flujo de aspirado suministrado por la tercera línea de aire del sistema de control del IV<sup>2</sup> de  $2,000 \mu L/min$ .

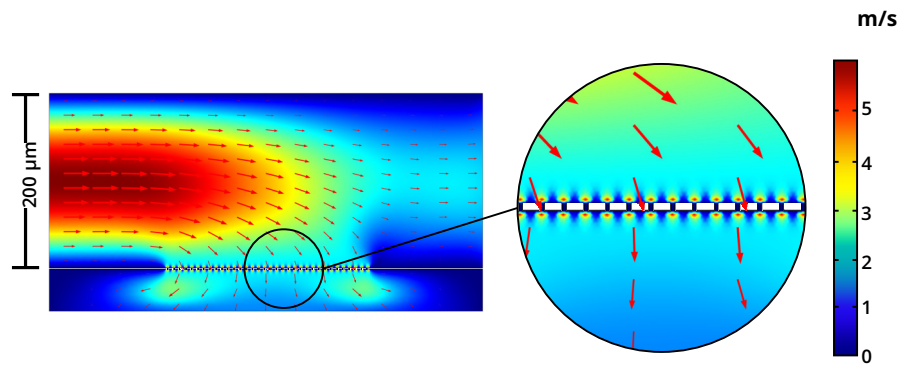


Figura 4.17. Análisis del muestreo semicontinuo en el canal de flujo mayor del IV diseñado. Se presenta la simulación 2D de la vista lateral del punto central del canal de flujo mayor, donde se realiza el muestreo semicontinuo sobre un filtro de malla. Imagen obtenida de la simulación con el software COMSOL Multiphysics<sup>®</sup>.

Simultáneamente, para el caso de la prueba en tiempo real, se utilizaron los filtros de malla Gilder de oro con orificios de  $6 \mu m$  de diámetro (Ted Pella, Inc.). Estos filtros se colocaron en el área de muestreo semicontinuo del canal de flujo mayor en el IV sobre un filtro de microfibra de vidrio para darle soporte a la estructura delgada del filtro de malla y evitar la succión generada por el flujo de colección, como se muestra en la figura 4.18(a). Teniendo en cuenta el análisis de la dispersión de partículas por su tamaño, tenemos que menos del 10% de las partículas que fluyen

<sup>2</sup> Revisar la figura 4.14. La tercera línea de aire que controla el muestreo semicontinuo en el canal de flujo mayor del IV se encuentra en color azul.

por los canales de flujo mayor tienen un diámetro mayor a  $6 \mu m$ , por lo que la mayoría de las partículas, teniendo diámetros en el rango de los  $2-3 \mu m$ , tienden a acumularse por sobre las fibras del filtro de microfibras de vidrio donde se adhieren por las fuerzas de Van-der-Waals que, aunque se describen como fuerzas débiles, se necesita de un flujo de aire lo suficientemente fuerte para lograr la liberación de las partículas nuevamente hacia el canal de flujo mayor debido a la resistencia del filtro al flujo de aire. Además, debido a la dispersión no homogénea de las partículas de  $Al_2O_3$  en la cámara de partículas, no se apreció una fluidización a lo largo de los canales del IV, por lo que la observación óptica del proceso de muestreo semicontinuo no se logró apreciar mediante la observación óptica.

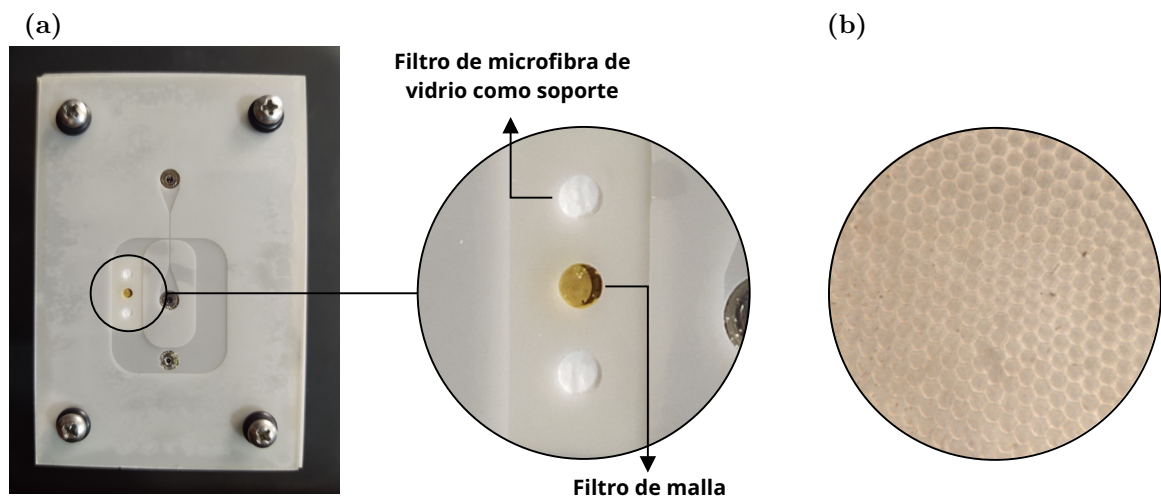


Figura 4.18. Análisis del muestreo semicontinuo en el canal de flujo mayor del IV diseñado. En (a) se presenta la imagen de *dispositivo 2* diseñado, además de una vista agrandada del arreglo de un filtro de malla soportado por un filtro de microfibras de vidrio. En (b) se observa la superficie del filtro de malla utilizado durante la experimentación.

Por esto, para lograr el atrapamiento semicontinuo de material particulado que fluye a lo largo del canal de flujo mayor del IV diseñado, es necesario reemplazar el filtro de microfibras de vidrio, utilizado como soporte para el filtro de malla, por un filtro de superficie plana del tipo policarbonato, para partículas de  $2.5 \mu m$ , con el que podamos asegurar el atrapamiento superficial de las partículas clasificadas. Además, es importante modificar el proceso de observación óptica, añadiendo un sistema de luz láser que permita el reconocimiento de las partículas que viajan a lo largo de los microcanales por el efecto de dispersión de luz.

No obstante, es importante resaltar que el proceso de diseño mediante la simulación del funcionamiento del *dispositivo 2* nos permitió determinar los parámetros necesarios para lograr el muestreo semicontinuo de partículas en el dispositivo diseñado.

## Capítulo 5

# Conclusiones y trabajo a futuro

Uno de los retos actuales de salud pública es monitorear, identificar y mantener bajo control los principales contaminantes presentes en el medio ambiente. Se considera que la contaminación del aire es uno de los más peligrosos, debido a que su presencia en el aire y efectos a la salud son críticos para el desarrollo y prevalencia de enfermedades. Uno de los contaminantes a vigilar es el material particulado, específicamente el material fino y ultrafino, debido a que por su tamaño y origen pueden incorporarse a lo largo del sistema respiratorio hasta el torrente sanguíneo y llegar a afectar diferentes sistemas del cuerpo humano.

Debido a que existen pocos dispositivos portátiles para la detección de este tipo de contaminantes, en este proyecto se ha explorado la viabilidad del desarrollo de dos prototipos microfluídicos; el primero basado en un sistema de IV y el segundo basado en un arreglo de trampas microfluídicas, ambos desarrollados para el atrapamiento semicontinuo del material particulado del aire con resultados favorables. Los dos dispositivos fueron diseñados utilizando herramientas de análisis de Elementos Finitos mediante su simulación en el software COMSOL Multiphysics® para determinar los principales parámetros funcionales para su fabricación y el desarrollo del proceso de experimentación. Además, para cada uno de los dispositivos se exploró y caracterizó un proceso de fabricación independiente de acuerdo a las tecnologías y materiales a los que se tuvo acceso.

El *dispositivo 1*, se fabricó de acuerdo al proceso de litografía suave multicapa modificado para un filme de resina fotosensible, mientras que para el *dispositivo 2*, debido a sus dimensiones en el rango de los cientos de micrómetros, se logró su fabricación mediante tecnologías de impresión 3D. Ambos procesos de manufactura exhibieron la resolución esperada para las características físicas de cada uno de los dispositivos diseñados. Los resultados obtenidos demostraron que la utilización de las tecnologías de diseño basadas en la simulación del principio de operación son un gran apoyo para reducir el tiempo de prototipado de los dispositivos microfluídicos.

En particular, para el dispositivo de trampas microfluídicas (*dispositivo 1*), los

resultados de simulación demostraron el desplazamiento de las trampas de la capa de control de acuerdo a las características de deformación del PDMS SLYGARD®184 para diferentes valores de entrada de una presión de aire. La arquitectura del sistema de trampas, se fabricó de acuerdo a la técnica modificada de litografía suave multicapa, con resoluciones con un porcentaje de error menor al 10% con respecto a las dimensiones del diseño CAD. Además, el proceso de adhesión molecular entre capas, demostró ser lo suficientemente fuerte para la realización favorable de las primeras pruebas de funcionamiento con el sistema de pruebas diseñado, con el cual se observó el desplazamiento de las trampas hasta la superficie de la capa fluidica. Los resultados obtenidos demostraron el atrapamiento parcial de micro-esferas de  $10\ \mu\text{m}$  de diámetro, determinado mediante la observación óptica.

Para el dispositivo IV (*dispositivo 2*) los resultados de simulación demostraron la clasificación del material particulado del aire en función a su diámetro aerodinámico con una  $E$  para el punto de corte de diseño de  $2.5\ \mu\text{m}$  al 50%. La arquitectura del IV, fue fabricada mediante tecnologías de impresión 3D, presentando resoluciones con un porcentaje de error menor al 5% con respecto a las dimensiones del diseño CAD. Además, el proceso de sellado del dispositivo por ajuste mecánico, presentó una buena capacidad de sellado sin pérdidas registradas durante el proceso de experimentación. La integración del dispositivo en el sistema de pruebas diseñado fue favorable, permitiendo la evaluación del funcionamiento del IV diseñado. Los resultados obtenidos demostraron la clasificación efectiva de una mezcla de partículas de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , determinada mediante el análisis de la dispersión de partículas por su tamaño por medio de la caracterización microscópica del diámetro circular equivalente de las partículas encontradas sobre el filtro de microfibra de vidrio para el canal de flujo mayor, para el cual se obtuvo un punto de corte de  $2.67\ \mu\text{m}$ .

Es importante mencionar la necesidad de realizar algunas mejoras tecnológicas para aumentar la funcionalidad de cada uno de los dispositivos diseñados en este trabajo de tesis. Podemos hacer énfasis en la optimización de tres puntos principales:

- Con respecto a la fabricación del *dispositivo 1*.

Es necesario mejorar el proceso de sellado entre las líneas de conexión y los canales de entrada y salida de la capa fluidica mediante tecnologías de adhesión por plasma, de manera que soporten la presión del flujo a lo largo del microcanal, evitando las fugas de aire. Al mismo tiempo, se debe explorar la fabricación del molde correspondiente a las trampas microfluidicas con resinas que permitan la reducción física de las mismas para reducir el área de atrapamiento. Además, es importante realizar un análisis más extenso de la propiedad de adhesión molecular entre capas de PDMS, de manera que soporten la activación a tiempos de larga duración sin perder su forma.

- Con respecto al análisis del funcionamiento del *dispositivo 2*.

Se debe analizar el muestreo semicontinuo con diferentes tipos de filtros de su-

perficie para determinar aquel que sea el mejor para su integración en el IV diseñado.

- Con respecto al proceso de experimentación.

Es fundamental mejorar la dispersión de partículas dentro de la cámara de partículas para lograr la fluidización a lo largo de los microcanales. Además, se debe buscar la integración de un sistema láser, de manera que sea posible la observación óptica del desempeño de ambos dispositivos mediante la dispersión de luz.

Actualmente, existen múltiples desafíos para asegurar la compatibilidad de desarrollo de micro-dispositivos con las plataformas actuales aplicadas al muestreo y análisis de la contaminación del aire. En los últimos años diferentes tecnologías de diseño y micro-fabricación de dispositivos han impulsado el desarrollo de metodologías que reducen la complejidad de la manufactura de micro-dispositivos. Esto ha llevado al desarrollo de dispositivos microfluídicos cada vez más complejos y de bajo costo, con resoluciones en el rango micrómetro, cada vez con más aplicaciones, especialmente en el campo de la contaminación ambiental.

En este proyecto de investigación se ha realizado el diseño, la simulación, fabricación y experimentación de dos plataformas microfluídicas aplicadas al muestreo semicontinuo del material particulado del aire. Este trabajo es un ejemplo del proceso de prototipado de micro-dispositivos de acuerdo al flujo de los procesos que se involucran en el desarrollo de prototipos <sup>1</sup> que, para el caso del presente, se logró llegar a la etapa  $E_2$ , haciendo énfasis en la optimización de los dispositivos diseñados, dando la pauta al desarrollo de micro-dispositivos del tipo LoC que pueden ser incorporados a tecnologías avanzadas de monitoreo y control de contaminación por material particulado en el aire.

---

<sup>1</sup> Revisar la figura 2.1.

## Apéndice A

### Productos obtenidos.

A continuación se enlistan las presentaciones realizadas y los productos obtenidos durante la realización de este trabajo.

- Participación en feria STEAM 2018.
- Presentación de póster en el Capítulo Estudiantil OSA-SPIE-CICESE 2019.
- Presentación en el Seminario de Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Facultad de Ingeniería Mexicali-UABC 2019.
- Presentación de póster en el Simposio de Nanociencias y Nanomateriales-UNAM 2020.
- Registro de derecho de autor por la obra “ImpactorDesign”, No. de registro: 03-2021-051912122800-01.
- Registro de derecho de autor por la obra “Diseño de un Impactador Virtual”, No. de registro: 03-2021-051912143300-01.
- Publicación de artículo de revista “Lab-on-a-Chip Platforms for Airbone Particulate Matter Applications: A review of Current Perspectives”.

## Apéndice B

# Modelado del porta-filtro.

En la figura B.1 se presenta el diseño CAD realizado en SolidWorks® del porta-filtro fabricado durante este trabajo. El porta-filtro se encuentra conformado por una cámara diseñada para sostener el filtro de microfibras de vidrio y una tapa superior e inferior para aislar la cámara de soporte. Alrededor de las tapas se colocó un arreglo de 6 tornillos y tuercas para asegurar el sellado del filtro. Cada una de las partes se fabricó mediante impresión 3D.

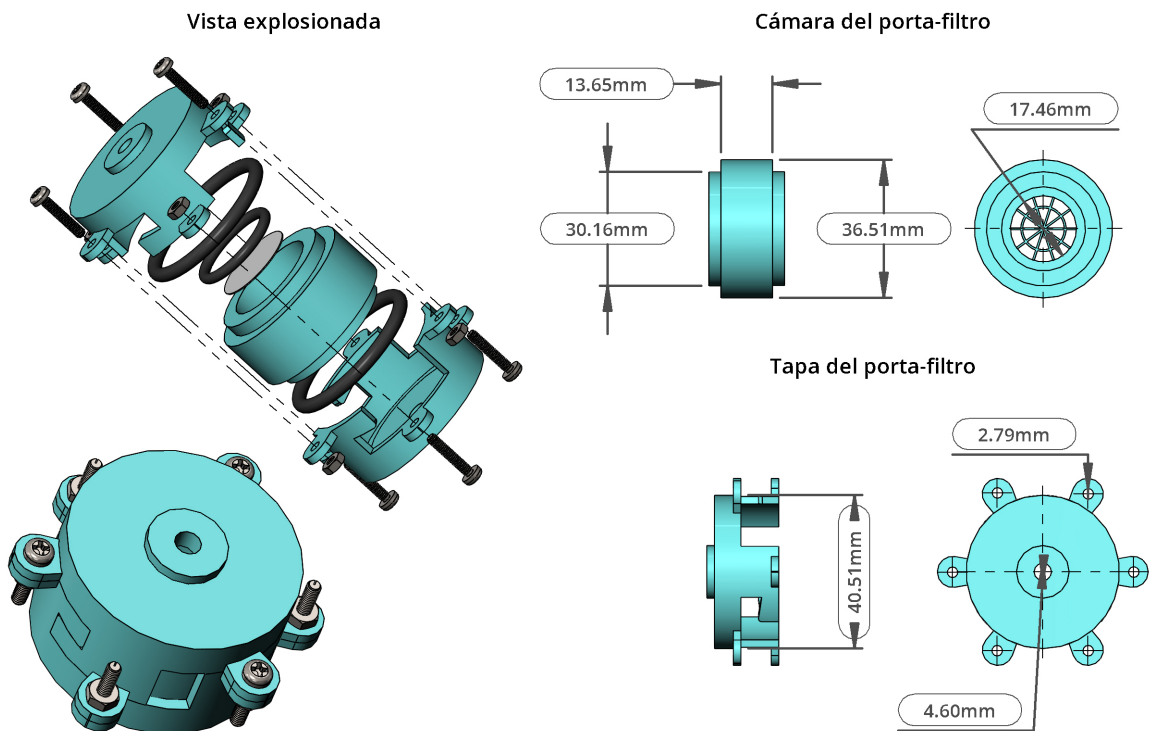


Figura B.1. Diagrama CAD del porta-filtro. Imágenes obtenidas con el software SolidWorks®.

# Bibliografía

- [1] Mark Z. Jacobson. *Air Pollution and Global Warming: History, Science, and Solutions*. Cambridge University Press, 2 edition, 2012.
- [2] G Viegi and S Baldacci. Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults. 01 2002.
- [3] Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales. *Calidad del aire: una práctica de vida*, 2013.
- [4] SINAVE, DGE, and SALUD. *Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad por causas sujetas a vigilancia epidemiológica en México*, 2017, 2019.
- [5] Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales. *Medio ambiente en México 2015: Compendio de estadísticas ambientales, indicadores, clave, de desempeño ambiental y de crecimiento verde*, 2016.
- [6] Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales. *Atmósfera*, 2018.
- [7] IQAir AirVisual. *2018 world air quality report: Region and city pm2.5 ranking*, 2018.
- [8] Margarito Quintero-Núñez, Rafael Garcia Cueto, Sara Ojeda-Benitez, and Nicolás Velázquez. The application of a new air pollution management program (proair) in Mexicali 2011-2020, Baja California, México. volume 162, pages 507–516, 07 2012.
- [9] Margarito Quintero-Núñez and Alberto Tovar Gerardo. *Plan de Contingencias Ambientales Atmosféricas Urbanas*, pages 249–268. 06 2019.
- [10] Dalia M. Muñoz-Pizza, Mariana Villada-Canela, Patricia Rivera-Castañeda, Marco A. Reyna-Carranza, Alvaro Osornio-Vargas, and Adan L. Martínez-Cruz. Stated benefits from air quality improvement through urban afforestation in an arid city – a contingent valuation in Mexicali, Baja California, Mexico. *Urban Forestry and Urban Greening*, 55:126854, 2020.

- [11] Marco A. Reyna, Efraín Ortíz, Martha Martínez, and Esmeralda Portilla. An estimation of costs and public-health benefits by the pm10 mitigation in mexicali, baja california, mexico. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 33:117–129, 02 2017.
- [12] Marco A. Reyna, Stephan Schwander, Roberto Avitia, Miguel ravo Zanoguera, Myrtha Reyna, Martha Nava, Miriam Siqueiros, and Alvaro Osornio Vargas. Particulate matter air pollution effects on pulmonary tuberculosis activation in a semi-desert city on the us-mexican border. *Atmósfera*, 35, 02 2020.
- [13] Savannah D’Evelyn, Christoph Vogel, Keith Bein, B. Lara, E.A. Laing, R.A. Abarca, Q. Zhang, L. Li, J. Li, T.B. Nguyen, and K.E. Pinkerton. Differential inflammatory potential of particulate matter (pm) size fractions from imperial valley, ca. *Atmospheric Environment*, 244:117992, 01 2021.
- [14] Zulia Orozco Reynoso. Comparative study of deaths related to covid-19, homicides, and air pollution in the mexicali-imperial county cross-border region (2018-2020). Vol 14:31–51, 04 2023.
- [15] Michele Elmes and Massimo Gasparon. Sampling and single particle analysis for the chemical characterisation of fine atmospheric particulates: A review. *Journal of Environmental Management*, 202(November):137–150, 2017.
- [16] Elson Silva Galvão, Jane Meri Santos, Ana Teresa Lima, Neyval Costa Reis, Marcos Tadeu D.Azeredo Orlando, and Richard Michael Stuetz. Trends in analytical techniques applied to particulate matter characterization: A critical review of fundamentals and applications. *Chemosphere*, 199(May):546–568, 2018.
- [17] Marco Carminati, Giorgio Ferrari, and Marco Sampietro. Emerging miniaturized technologies for airborne particulate matter pervasive monitoring. *Measurement*, 101:250–256, 2017.
- [18] Andrew R. Metcalf, Shweta Narayan, and Cari S. Dutcher. A review of microfluidic concepts and applications for atmospheric aerosol science. *Aerosol Science and Technology*, 52(3):310–329, 2018.
- [19] Daniel Puiu Poenar. Microfluidic and micromachined/mems devices for separation, discrimination and detection of airborne particles for pollution monitoring. *Micromachines*, 10(7), 2019.
- [20] A. Vashchuk, A. Fainleib, O. Starostenko, and Daniel Grande. Application of ionic liquids in thermosetting polymers: Epoxy and cyanate ester resins. *Express Polymer Letters*, 12(10):898–917, 2018.
- [21] Andleeb Zahra, Riccardo Scipinotti, Domenico Caputo, Augusto Nascetti, and Giampiero de Cesare. Design and fabrication of microfluidics system integrated

- with temperature actuated microvalve. *Sensors and Actuators A: Physical*, 236:206–213, 2015.
- [22] Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-025-SSA1-2021, Salud ambiental. Criterio para evaluar la calidad del aire ambiente, con respecto a las partículas suspendidas PM10 y PM2.5. Valores normados para la concentración de partículas suspendidas PM10 y PM2.5 en el aire. *Diario Oficial de la Federación*, pages 140–148, 2021.
- [23] Jonathan O. Anderson, Josef G. Thundiyil, and Andrew Stolbach. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology*, 8(2):166–175, 2012.
- [24] Jonathan E. Thompson. Airborne Particulate Matter: Human Exposure & Health Effects. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(5):392–423, 2018.
- [25] Frank J. Kelly and Julia C. Fussell. Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environmental Geochemistry and Health*, 37(August):631–649, 2015.
- [26] Daniel L. Costa. Historical highlights of air pollution toxicology. *Toxicological Sciences*, 164(1):5–8, 2018.
- [27] George D. Leikauf. *Toxic Responses of the Respiratory System*, chapter 15, pages 223–236. McGraw-Hill Education, New York, NY, 2015.
- [28] Virgil A. Marple & Bernard A. Olson. Sampling and Measurement Using Inertial, Gravitational, Centrifugal, and Thermal Techniques. In Klaus Kulkarni, Pramod; Baron, Paul A.; Willeke, editor, *Aerosol Measurement*, chapter II, pages 129–151. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, third edit edition, 2011.
- [29] Lindsay Wichers Stanek, Jason D. Sacks, Steven J. Dutton, and Jean Jacques B. Dubois. Attributing health effects to apportioned components and sources of particulate matter: An evaluation of collective results. *Atmospheric Environment*, 45(32):5655–5663, 2011.
- [30] Frank J. Kelly and Julia C. Fussell. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmospheric Environment*, 60(2012):504–526, 2012.
- [31] Morton Lippmann and Lung Chi Chen. Health effects of concentrated ambient air particulate matter (CAPs) and its components Health effects of ambient air CAPs M. Lippmann and L.-C. Chen. *Critical Reviews in Toxicology*, 39(10):865–913, 2009.

- [32] Simone Simões Amaral, João Andrade de Carvalho, Maria Angélica Martins Costa, and Cleverson Pinheiro. An overview of particulate matter measurement instruments. *Atmosphere*, 6(9):1327–1345, 2015.
- [33] C. W. Haig, W. G. Mackay, J. T. Walker, and C. Williams. Bioaerosol sampling: sampling mechanisms, bioefficiency and field studies. *Journal of Hospital Infection*, 93(3):242–255, 2016.
- [34] Antonella Malaguti, Mihaela Mircea, Teresa M.G. La Torretta, Chiara Telloli, Ettore Petralia, Milena Stracquadanio, and Massimo Berico. Comparison of online and offline methods for measuring fine secondary inorganic ions and carbonaceous aerosols in the central mediterranean area. *Aerosol and Air Quality Research*, 15(7):2641–2653, 2015.
- [35] J. Alex Huffman, Anne E. Perring, Nicole J. Savage, Bernard Clot, Benoît Crouzy, Fiona Tummon, Ofir Shoshanim, Brian Damit, Johannes Schneider, Vasanthi Sivaprakasam, Maria A. Zawadowicz, Ian Crawford, Martin Gallagher, David Topping, David C. Doughty, Steven C. Hill, and Yongle Pan. Real-time sensing of bioaerosols: Review and current perspectives. *Aerosol Science and Technology*, 54(5):465–495, 2020.
- [36] A. J. Garcia-Cordero, J. L.; Ricco. Lab-on-a-Chip (General Philosophy). In Dongqing Li, editor, *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics*, pages 1501–1511. Springer Science+Business Media, LLC., New York, NY, USA, second edition, 2015.
- [37] Stefan Dekker, Pelin Kubra Isgor, Tobias Feijten, Loes I. Segerink, and Mathieu Odijk. From chip-in-a-lab to lab-on-a-chip: a portable Coulter counter using a modular platform. *Microsystems and Nanoengineering*, 4(1):1–8, 2018.
- [38] Mazher Iqbal Mohammed, Steven Haswell, and Ian Gibson. Lab-on-a-chip or Chip-in-a-lab: Challenges of Commercialization Lost in Translation. *Procedia Technology*, 20(July):54–59, 2015.
- [39] Igor Paprotny, Frederick Doering, Paul A. Solomon, Richard M. White, and Lara A. Gundel. Microfabricated air-microfluidic sensor for personal monitoring of airborne particulate matter: Design, fabrication, and experimental results. *Sensors and Actuators, A: Physical*, 201(October):506–516, 2013.
- [40] Maik Bertke, Jiushuai Xu, Michael Fahrbach, Andi Setiono, Hutomo Suryo Wasisto, and Erwin Peiner. Strategy toward miniaturized, self-out-readable resonant cantilever and integrated electrostatic microchannel separator for highly sensitive airborne nanoparticle Detection. *Sensors (Switzerland)*, 19(4):901, 2019.

- [41] Jiuling Liu, Wenchang Hao, Minghua Liu, Yong Liang, and Shitang He. A novel particulate matter 2.5 sensor based on surface acoustic wave technology. *Applied Sciences (Switzerland)*, 8(1):82, 2018.
- [42] Pelumi W. Oluwasanya, Girish Rughoobur, and Luigi G. Occhipinti. Design, Modeling and Simulation of a Capacitive Size-Discriminating Particulate Matter Sensor for Personal Air Quality Monitoring. *IEEE Sensors Journal*, 20(4):1971–1979, 2020.
- [43] Allison Schaap, Winnie C. Chu, and Boris Stoeber. Transport of airborne particles in straight and curved microchannels. *Physics of Fluids*, 24(8):083301, 2012.
- [44] Hong Lae Kim, Jangseop Han, Sang Myun Lee, Hong Beom Kwon, Jung-ho Hwang, and Yong Jun Kim. MEMS-based particle detection system for measuring airborne ultrafine particles. *Sensors and Actuators, A: Physical*, 283(November):235–244, 2018.
- [45] Virgil A. Marple and Klaus Willeke. Impactor design. *Atmospheric Environment (1967)*, 10(10):891–896, 1967.
- [46] Jiuxuan Zhao, Minliang Liu, Liang Liang, Wen Wang, and Jin Xie. Airborne particulate matter classification and concentration detection based on 3D printed virtual impactor and quartz crystal microbalance sensor. *Sensors and Actuators, A: Physical*, 238(February):379–388, 2016.
- [47] Sanju Thomas, Marina Cole, Farah H. Villa-Lopez, Julian W. Gardner, Jan Peters, and Jan Theunis. A low-cost acoustic microsensor based system in package for air quality monitoring. In *Proceedings of IEEE Sensors*, pages 5–7, Orlando, FL, USA, 2017. IEEE.
- [48] Justin P. Black, Alex Elium, Richard M. White, Michael G. Apte, Lara A. Gundel, and Rossana Cambie. MEMS-Enabled miniaturized particulate matter monitor employing 1.6 GHz aluminum nitride thin-film bulk acoustic wave resonator (FBAR) and thermophoretic precipitator. In *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 476–479, New York, NY, USA, 2007. IEEE.
- [49] H. S. Wasisto, S. Merzsch, A. Waag, I. Kirsch, E. Uhde, T. Salthammer, and E. Peiner. Determination of exposure to engineered carbon nanoparticles using a self-sensing piezoresistive silicon cantilever sensor. *Microsystem Technologies*, 18(7-8):905–915, 2012.
- [50] Hutomo Suryo Wasisto, Stephan Merzsch, Andrej Stranz, Andreas Waag, Erik Uhde, Tunga Salthammer, and Erwin Peiner. Silicon resonant nanopillar sensors for airborne titanium dioxide engineered nanoparticle mass detection. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 189(December):146–156, 2013.

- [51] M. Carminati, L. Pedalà, E. Bianchi, F. Nason, G. Dubini, L. Cortelezzi, G. Ferrari, and M. Sampietro. Capacitive detection of micrometric airborne particulate matter for solid-state personal air quality monitors. *Sensors and Actuators, A: Physical*, 219(November):80–87, 2014.
- [52] Mingzhi Dong, Elina Iervolino, Fabio Santagata, Guoyi Zhang, and Guoqi Zhang. Integrated virtual impactor enabled PM2.5 sensor. *IEEE Sensors Journal*, 17(9):2814–2821, 2017.
- [53] Hong Beom Kwon, Hong Lae Kim, Ui Seon Hong, Seong Jae Yoo, Kyongtae Kim, Jangseop Han, Min Ki Kim, Jungho Hwang, and Yong Jun Kim. Particle size spectrometer using inertial classification and electrical measurement techniques for real-time monitoring of particle size distribution. *Lab on a Chip*, 18(17):2642–2652, 2018.
- [54] Joon Sang Kang, Kang Soo Lee, Sang Soo Kim, Gwi Nam Bae, and Jae Hee Jung. Real-time detection of an airborne microorganism using inertial impaction and mini-fluorescent microscopy. *Lab on a Chip*, 14(1):244–251, 2014.
- [55] Xiran Jiang, Yingchao Liu, Qi Liu, Wenwen Jing, Kairong Qin, and Guodong Sui. Rapid capture and analysis of airborne staphylococcus aureus in the hospital using a microfluidic chip. *Micromachines*, 7(9):1–7, 2016.
- [56] Jeongan Choi, Miran Kang, and Jae Hee Jung. Integrated micro-optofluidic platform for real-time detection of airborne microorganisms. *Scientific Reports*, 5(15983):1–10, 2015.
- [57] Seung Jae Lee, Jae Sung Park, Hee Taek Im, and Hyo Il Jung. A microfluidic ATP-bioluminescence sensor for the detection of airborne microbes. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 132(2):443–448, 2008.
- [58] Hyuck Jin Kwon, Christopher F. Fronczek, Scott V. Angus, Ariana M. Nicolini, and Jeong Yeol Yoon. Rapid and Sensitive Detection of H1N1/2009 Virus from Aerosol Samples with a Microfluidic Immunosensor. *Journal of Laboratory Automation*, 19(3):322–331, 2014.
- [59] Fangxia Shen, Miaomiao Tan, Zhenxing Wang, Maosheng Yao, Zhenqiang Xu, Yan Wu, Jindong Wang, Xuefeng Guo, and Tong Zhu. Integrating silicon nanowire field effect transistor, microfluidics and air sampling techniques for real-time monitoring biological aerosols. *Environmental Science and Technology*, 45(17):7473–7480, 2011.
- [60] Mohammad Paknahad, Carmen Mcintosh, and Mina Hoorfar. Selective detection of volatile organic compounds in microfluidic gas detectors based on “like dissolves like”. *Scientific Reports*, 9(1):1–11, 2019.

- [61] Scott D. Noblitt, Florian M. Schwandner, Susanne V. Hering, Jeffrey L. Collett, and Charles S. Henry. High-sensitivity microchip electrophoresis determination of inorganic anions and oxalate in atmospheric aerosols with adjustable selectivity and conductivity detection. *Journal of Chromatography A*, 1216(9):1503–1510, 2009.
- [62] Nicolò Dossi, Sabina Susmel, Rosanna Toniolo, Andrea Pizzariello, and Gino Bontempelli. Application of microchip electrophoresis with electrochemical detection to environmental aldehyde monitoring. *Electrophoresis*, 30(19):3465–3471, 2009.
- [63] David M. Cate, Pavisara Nanthasurasak, Pornpak Riwkulkajorn, Christian L’Orange, Charles S. Henry, and John Volckens. Rapid detection of transition metals in welding fumes using paper-based analytical devices. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(4):413–423, 2014.
- [64] David M. Cate, Scott D. Noblitt, John Volckens, and Charles S. Henry. Multiplexed paper analytical device for quantification of metals using distance-based detection. *Lab on a Chip*, 15(13):2808–2818, 2015.
- [65] Poomrat Rattanarat, Wijitar Dungchai, David Cate, John Volckens, Orawon Chailapakul, and Charles S. Henry. Multilayer paper-based device for colorimetric and electrochemical quantification of metals. *Analytical Chemistry*, 86(7):3555–3562, 2014.
- [66] Jaruwan Mettakoonpitak, John Volckens, and Charles S. Henry. Janus Electrochemical Paper-Based Analytical Devices for Metals Detection in Aerosol Samples. *Analytical Chemistry*, 92(1):1439–1446, 2020.
- [67] Shuquan Huang, Jessica Connolly, Andrei Khlystov, and Richard B. Fair. Digital microfluidics for the detection of selected inorganic ions in aerosols. *Sensors (Switzerland)*, 20(5):1281, 2020.
- [68] Mark D. Tarn, Sebastien N.F. Sikora, Grace C.E. Porter, Daniel O’Sullivan, Mike Adams, Thomas F. Whale, Alexander D. Harrison, Jesús Vergara-Temprado, Theodore W. Wilson, Jung uk Shim, and Benjamin J. Murray. The study of atmospheric ice-nucleating particles via microfluidically generated droplets. *Microfluidics and Nanofluidics*, 22(5):52, 2018.
- [69] Frank Schulze, Xinghua Gao, Darius Virzonis, Samar Damiati, Marlon R. Schneider, and Rimantas Kodzius. Air quality effects on human health and approaches for its assessment through microfluidic chips. *Genes*, 8(10):244, 2017.
- [70] Richard W. Atkinson, Inga C. Mills, Heather A. Walton, and H. Ross Anderson. Fine particle components and health - A systematic review and meta-analysis of epidemiological time series studies of daily mortality and hospital admissions.

- Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 25(2):208–214, 2015.
- [71] Dean E. Schraufnagel. The health effects of ultrafine particles. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(3):311–317, 2020.
- [72] Yuan Jia, Wenyu Wu, Jianping Zheng, Zhonghua Ni, and Hao Sun. Spatial varying profiling of air PM constituents using paper-based microfluidics. *Bio-microfluidics*, 13(5):054103, 2019.
- [73] Fei Zhang, Yao Fu, and Xiao Ying Yu. Microfluidics and Interfacial Chemistry in the Atmosphere. In *Physical Chemistry of Gas-Liquid Interfaces*, pages 245–270. Elsevier Inc., 2018.
- [74] George M. Whitesides. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 442(7101):368–373, 2006.
- [75] Neil Convery and Nikolaj Gadegaard. 30 Years of Microfluidics. *Micro and Nano Engineering*, 2(March):76–91, 2019.
- [76] Pamela N Nge, Chad I Rogers, and Adam T Woolley. Advances in Microfluidic Materials, Functions, Integration, and Applications. *Chemical Reviews*, 2013(113):2550–2583, 2013.
- [77] D. Kuckling, A. Doering, F. Krahl, and K. F. Arndt. *Stimuli-Responsive Polymer Systems*, volume 8. Elsevier B.V., 2012.
- [78] Rolf Klein. Material Properties of Plastics. In *Laser Welding of Plastics: Materials, Processes and Industrial Applications*, chapter 1, pages 1–69. Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Boschstr., Weinheim, Germany, first edition, 2012.
- [79] Kangning Ren, Jianhua Zhou, and Hongkai Wu. Materials for microfluidic chip fabrication. *Accounts of Chemical Research*, 46(11):2396–2406, 2013.
- [80] Amid Shakeri, Shadman Khan, Noor Abu Jarad, and Tohid F. Didar. The fabrication and bonding of thermoplastic microfluidics: A review. *Materials*, 15(18), 2022.
- [81] Xiuqing Ma, Rui Li, Zhiming Jin, Yiqiang Fan, Xuance Zhou, and Yajun Zhang. Injection molding and characterization of pmma-based microfluidic devices. *Microsystem Technology*, 26:1317–1324, 2019.
- [82] Yi-Je Juang and Yu-Jui Chiu. Fabrication of polymer microfluidics: An overview. *Polymers*, 14(10), 2022.
- [83] Amir Jahanbakhsh, Krystian L. Wlodarczyk, Duncan P. Hand, Robert R. J. Maier, and M. Mercedes Maroto-Valer. Review of microfluidic devices and

- imaging techniques for fluid flow study in porous geomaterials. *Sensors*, 20(14), 2020.
- [84] Alexey V Volkov. Polydimethylsiloxane (PDMS). In E. Drolfi and L. Giorno, editors, *Encyclopedia of Membranes*, pages 1–3. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- [85] Chia Wen Tsao. Polymer microfluidics: Simple, low-cost fabrication process bridging academic lab research to commercialized production. *Micromachines*, 7(12), 2016.
- [86] Prithviraj Mukherjee, Federico Nebuloni, Hua Gao, Jian Zhou, and Ian Papautsky. Rapid prototyping of soft lithography masters for microfluidic devices using dry film photoresist in a non-cleanroom setting. *Micromachines*, 10(3), 2019.
- [87] Suvash C. Saha, Isabella Francis, and Tanya Nassir. Computational inertial microfluidics: Optimal design for particle separation. *Fluids*, 7(9), 2022.
- [88] Feroz Ahmed, Yuichi Yoshida, Jin Wang, Kenji Sakai, and Toshihiko Kiwa. Design and validation of microfluidic parameters of a microfluidic chip using fluid dynamics. *AIP Advances*, 11(7):075224, 2021.
- [89] Maryam Fatehifar, Alistair Revell, and Masoud Jabbari. Non-newtonian droplet generation in a cross-junction microfluidic channel. *Polymers*, 13(12), 2021.
- [90] COMSOL. Cfd module user’s guide, 2018.
- [91] Alfio Quarteroni. *Numerical Models for Differential Problems*. MS&A. Springer Milan, 2016.
- [92] Enrique zuazua. *Métodos numéricos de resolución de ecuaciones en derivadas parciales*, 2009.
- [93] Aurélien Larcher. *Numerical solution of partial differential equations using element methods*, 2018.
- [94] Todd M. Squires and Stephen R. Quake. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale. *Rev. Mod. Phys.*, 77:977–1026, Oct 2005.
- [95] Bastian E. Rapp. Chapter 9 - fluids. In Bastian E. Rapp, editor, *Microfluidics: Modelling, Mechanics and Mathematics*, Micro and Nano Technologies, pages 243–263. Elsevier, Oxford, 2017.
- [96] Hengji Cong and Nan Zhang. Perspectives in translating microfluidic devices from laboratory prototyping into scale-up production. *Biomicrofluidics*, 16(2):021301, 2022.

- [97] Simon M. Scott and Zulfiquir Ali. Fabrication methods for microfluidic devices: An overview. *Micromachines*, 12(3), 2021.
- [98] Emanuele Orabona, Alessandro Calio, Ivo Rendina, Luca De Stefano, and Mario Medugno. Photomasks fabrication based on optical reduction for microfluidic applications. *Micromachines*, 4(2):206–214, 2013.
- [99] Stefan Ostmann and Christian J. Kahler. A simple projection photolithography method for low-cost rapid prototyping of microfluidic chips. *Microfluidics and Nanofluidics*, 26(24):1–7, 2022.
- [100] Sidra Waheed, Joan M. Cabot, Niall P. Macdonald, Trevor Lewis, Rosanne M. Guijt, Brett Paull, and Michael C. Breadmore. 3d printed microfluidic devices: enablers and barriers. *Lab Chip*, 16:1993–2013, 2016.
- [101] Vipul Gupta and Brett Paull. Polyjet printed high aspect ratio three-dimensional bifurcating microfluidic flow distributor and its application in solid-phase extraction. *Analytica Chimica Acta*, 1168:338624, 2021.
- [102] G. van der Velden, D. Fan, and U. Staufer. Fabrication of a microfluidic device by using two-photon lithography on a positive photoresist. *Micro and Nano Engineering*, 7:100054, 2020.
- [103] Naga Sai Gopi K. Devaraju and Marc A. Unger. Pressure driven digital logic in PDMS based microfluidic devices fabricated by multilayer soft lithography. *Lab on a Chip*, 12(22):4809–4815, 2012.
- [104] Marc A. Unger, Hou-Pu Chou, Todd Thorsen, Axel Scherer, and Stephen R. Quake. Monolithic microfabricated valves and pumps by multilayer soft lithography. *Science*, 288(5463):113–116, 2000.
- [105] Timothy Kassis, Paola M. Perez, Chloe J.W. Yang, Luis R. Soenksen, David L. Trumper, and Linda G. Griffith. Piflow: A biocompatible low-cost programmable dynamic flow pumping system utilizing a raspberry pi zero and commercial piezoelectric pumps. *HardwareX*, 4:e00034, 2018.