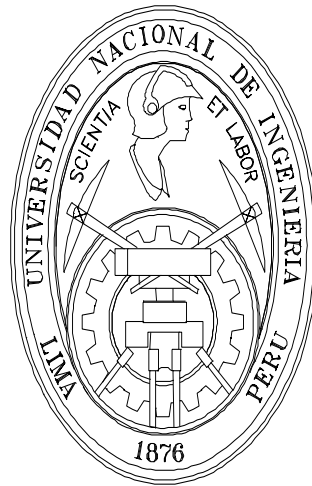


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS**

Sección de Posgrado y Segunda Especialización Profesional



“Dispositivos Lab-on-a-chip y ópticos para mediciones distribuidas con aplicaciones en biomedicina”.

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS CON
MENCIÓN EN FÍSICA**

Mg. GERMÁN YURI COMINA BELLIDO

**Asesor Local: Dr. JOSÉ SOLÍS VELÍZ
Universidad Nacional de Ingeniería –Perú.**

**Asesor Externo: Dr. DANIEL FILIPPINI
Universidad de Linköping-Suecia.**

**2014
LIMA-PERÚ**

RESUMEN

En la presente tesis se han investigado métodos y dispositivos con el objetivo de construir prototipos útiles que permitan medir de forma distribuida variables de interés biomédico, en especial para aplicaciones en diabetes y tuberculosis.

Los dispositivos “Lab-on-a-chip” (LOC) para microfluídica son sistemas miniaturizados de análisis los cuales usan volúmenes pequeños de muestras y reactivos. Ofrecen una alternativa compacta a la instrumentación clásica con una performance equivalente pero en una plataforma que puede ser desechable.

Se investigó y desarrolló un método económico y eficiente para la micro-fabricación de LOCs usando una impresora 3D. Éste método novedoso (reportado en ²³) permitió por primera vez fabricar LOCs con geometrías complejas y con múltiples capas en polidimetilsiloxano, sin usar el equipamiento especializado clásico ni facilidades de cuarto limpio. Se desarrolló un LOC multicapa que integró una zona funcionalizada la cual posee una respuesta dinámica de la absorción de luz relacionada con la concentración de la glucosa en una solución (0mM-10mM). Se mostró que un “Smartphone” es una buena plataforma de medición de la variación de la respuesta óptica del LOC, pudiendo medir las variaciones temporales de la respuesta óptica con una resolución en tiempo de 0.011%, lo cual es una ventaja, respecto a resolución con la que se mide intensidad (0.39%) incrementándose la resolución de medida en más de 35 veces. Éste dispositivo tiene muchas potencialidades para ser usado en el control de pacientes con diabetes.

El método de la observación microscópica de susceptibilidad de medicamentos (MODS) es una técnica rápida y económica para el diagnóstico temprano de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) y se basa en la observación microscópica de características de crecimiento de bacterias en un cultivo de esputo del paciente en una placa (placa MODS). Se investigó y desarrollaron dispositivos ópticos, que reemplacen al microscopio invertido usando en MODS para la visualización y detección de MTB. Los dos primeros prototipos económicos (reportados en ⁶⁰) mostraron que es posible reemplazar al microscopio especializado por versiones más económicas y mejoradas con un sistema de adquisición de imágenes. Se encontró que la concordancia del

segundo prototipo con el instrumento estándar fue de 96.61%. El tercer prototipo (reportado en ⁶¹), consistió en un lector automatizado de placas MODS, siendo la primera demostración de su tipo. La concordancia del diagnóstico de Tuberculosis en base a imágenes digitales obtenidas de forma automatizada con éste prototipo e imágenes digitales obtenidas con el instrumento patrón fue de 100%.

Los dispositivos desarrollados podrían formar parte de un sistema de medición distribuida para telemedicina con aplicación especial para soluciones en diabetes y tuberculosis

Palabras clave: Lab-on-a-chip, dispositivos ópticos, point-of-care, microfabricación 3D, detección de glucosa, MODS.

ABSTRACT

In this thesis different methods and devices for distributed measurements of biomedical variables with potential applications in diabetes and tuberculosis, have been investigated.

The "Lab-on-a-chip" (LOC) devices are miniaturized microfluidic analysis systems, which operate with small volumes of samples and reagents, aimed to be a compact and disposable alternative to classical instrumentation of equivalent performance.

An economical and efficient method for the micro-fabrication of LOCs using a 3D printer has been investigated and developed. This novel method (reported in 23) allows manufacturing of established type LOCs in polydimethylsiloxane, with complex geometries and with multilayer structures, but without using specialized equipment or clean room facilities. A multi-layer LOC has been developed which integrates a functionalized area, which has a dynamic light absorption response related to the glucose concentration in solution, within the relevant clinical range. It has been shown that a Smartphone is a good measurement platform for the LOC optical response, enabling measurement of absorption variations in time with a resolution of 0.011%, which improve in those of intensity (0.39%) by more than 35 times. This device is suitable with the clinical range for diabetes monitoring.

The method of microscopic observation of drug susceptibility (MODS) is a fast and inexpensive technique for early diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). It is based on the microscopic observation of growth characteristics of bacteria in a sputum culture placed on a plate (MODS plate). Optical devices, which replace the inverted microscope used in MODS, have been developed. The two first economic prototypes (reported in 60) have shown that is possible to replace the inverted microscope with a simple and inexpensive solution that includes an image acquisition system. It was found that the correlation of the second prototype instrument with standard measurements was 96.61%. The third prototype (reported in 61), was an automated MODS plate reader, the first demonstration of its kind. The concordance of the diagnosis of TB based on digital

images obtained with this prototype and digital images obtained with the standard instrument was 100%.

The developed devices could be part of a distributed measurement system for telemedicine, especially for solutions in diabetes and tuberculosis

Keywords: Lab-on-a-chip, optical devices, point of care, microfabrication, 3D printer, glucose detection, MODS.