

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 694**

51 Int. Cl.:

G01N 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2016 PCT/EP2016/060835**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2016 E 16724344 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3295149**

54 Título: **Método y aparato para medir las propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos**

30 Prioridad:

14.05.2015 EP 15382248

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.04.2019

73 Titular/es:

CONSORCI CENTRE DE RECERCA MATEMATICA (33.3%)

Edifi C, Campus UAB

08193 Belleterra, Barcelona, ES;

COLOMER FARRARONS, JORDI (33.3%) y

HERNÁNDEZ MACHADO, AURORA (33.3%)

72 Inventor/es:

ALARCÓN COR, TOMÁS;

RODRÍGUEZ VILLARREAL, ANGELES IVÓN;

COLOMER FARRARONS, JORDI;

HERNÁNDEZ MACHADO, AURORA y

MIRIBEL CATALÀ, PEDRO LUIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 709 694 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para medir las propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método y un dispositivo para medir la viscosidad de fluidos newtonianos y no newtonianos.

Antecedentes de la técnica

10 La reología incluye el estudio de la viscosidad en sistemas fluidos y su dependencia potencial de magnitudes tales como la velocidad del fluido. Normalmente, se utilizan reómetros para medir la viscosidad de líquidos y suspensiones, de forma específica para aquellos líquidos que se caracterizan por una viscosidad que depende de los valores de la velocidad del fluido o de la presión aplicada.

Hay una necesidad creciente de desarrollar micro-reómetros que tomen las ventajas asociadas a sistemas miniaturizados: menor volumen de material, medidas experimentales más cortas, reducción de costes, y dispositivos pequeños y portátiles.

15 Actualmente, estos microdispositivos son utilizados como instrumentos biológicos o biomédicos para la monitorización de muestras (por ejemplo, soluciones azucaradas) y/o la detección médica de anomalías (por ejemplo, fluidos de articulaciones de rodilla) [Henemeyer, Marc y otros "Micro-reómetro en voladizo para la caracterización de soluciones azucaradas", Sensors 2008. 8, 10-22; Sandia National Laboratories (26 de septiembre de 2012) "Estudiantes miden sin dolor fluido de articulación de rodilla en concurso Sandia", obtenido de <https://share.sandia.gov>; Ziemann, F y otros. "Medidas Locales de Módulo Viscoelástico de redes de actina enredadas utilizando un micro-reómetro de esferas magnéticas oscilantes", Revista biofísica, 1994, Vol. 66, 2210-16]. Además, hay varias enfermedades asociadas con desórdenes sanguíneos tales como la leucemia, una enfermedad cardiovascular, anemia falciforme, una enfermedad de riñón, policitemia, anemia, etcétera, que alteran las propiedades biológicas de la sangre, en particular su viscosidad.

20 Se han utilizado actualmente varias técnicas para desarrollar estas microtecnologías, por ejemplo, métodos de seguimiento de partículas donde las partículas paramagnéticas están suspendidas en un fluido viscoso. Las partículas son seguidas ópticamente mientras son atraídas por una fuerza magnética externa. Las propiedades reológicas del fluido son después de terminadas en términos del comportamiento de las partículas de trazador [artículo previo de Ziemann, y otros; Song, Jin-Oh y otros "Micrómetro magnético para cada estabilización in situ de viscosidad de revestimiento", Rev. Sci. Instrum., 2010, Vol. 81, 93903 1-8].

30 Se utilizan sistemas microelectromecánicos más complejos (MEMS) para estudiar la reología de fluidos. Un tipo de dichos sistemas consiste en dos placas donde se coloca una muestra del fluido entre ellas. Una placa es fija mientras que la otra placa, controlada por un actuador térmico, se mueve arriba y abajo para deformar la muestra en diferentes frecuencias y mide el módulo viscoelástico [Christopher, Gordon F. y otros "Desarrollo de un MENS basándose en un reómetro dinámico", Lab Chip, 2010, Vol. 10, 2749-57].

35 Una característica común entre la mayoría de los microdispositivos para aplicaciones reológicas es que están sometidos a análisis complejos, una fabricación cara y/o un equipo voluminoso y caro para medir la viscosidad de fluidos.

Además, los reómetros macroscópicos convencionales están limitados por un valor de par de torsión mínimo que limita la medida de viscosidad de fluidos de valores de viscosidad bajos a tasas (o velocidades) de corte muy bajas, que tienen como requisito realizar la medida a cortantes más altas con el fin de obtener un resultado de viscosidad válido.

40 Varios documentos de patentes se refieren a reómetros. El documento de patente US20080134765-A1 divulga un micro-reómetro para medir la viscosidad de flujo y elasticidad para volúmenes de muestra micrométricos utilizando conjuntos de sensores de presión. Los sensores de presión miden la viscosidad del líquido de muestra mientras fluye en una longitud uniforme de un pasaje de flujo, dado que a partir de la medida de presión se puede calcular la tensión cortante de pared. Tal y como se reconoce en este documento de patente, utilizar sensores de presión tiene varios inconvenientes, dado que una perturbación del flujo influye de forma significativa en la medida de presión, en particular para líquidos no newtonianos. Además, cualquier ligera rugosidad superficial debido al montaje del sensor de presión puede ser una fuente de deposición de muestra de ensayo, que degrada el rendimiento a largo plazo del micro-reómetro. También hay algunas dificultades cuando se montan sensores de presión individuales. Por lo tanto, la precisión de medida se ve a menudo comprometida dependiendo de lo bien que estén montados los sensores de presión individuales en el canal de flujo. Para superar el problema de las estructuras con patrón sobre superficies de canal de flujo provocadas por la colocación de sensores de presión individuales en el canal de flujo, el documento US20080134765-A1 divulga el uso de sensores de presión integrados de forma monolítica en la pared del canal de fluido.

55 Sin embargo, todos estos problemas no se resuelven de forma satisfactoria, tal y como se explica en el documento de patente GB2485965, que se refiere a un reómetro para medir la viscosidad y elasticidad de líquidos. Este documento

de patente explica que el documento de patente US2008134765-A1 previo, incrusta los sensores de presión en el cuerpo de material que define el canal de flujo con el objetivo de asegurar que el flujo de fluido dentro del canal no se vea molestado por los sensores de presión, con el fin de tener una superficie interna del canal suave, no interrumpida. Sin embargo, reconoce varias desventajas asociadas con la disposición de sensor de presión integrada:

- 5 - el aparato es difícil y caro de producir.
- una vez que se ha fabricado la disposición no hay flexibilidad donde ubicar los sensores de presión.
- la separación de los sensores de presión del líquido que fluye mediante incluso un pequeño espesor de material puede reducir la precisión de las medidas de presión obtenidas de la muestra.
- solo mide viscosidad en estado estacionario de líquidos de muestra.
- 10 Otros documentos de patente, tal como DE102006001180-A1 y FR2510257-A1, emplean sensores ópticos para medir la velocidad de flujo. Las desventajas de estos enfoques ópticos se basan en problemas de integración (discordancia) con el acoplamiento de elementos ópticos y el dispositivo de fluido de microescala así como el uso de métodos de control electrónicos complejos para asegurar el funcionamiento apropiado y la gestión de datos de los sensores ópticos.
- 15 El documento de patente EP1923707-A2 divulga un micro-reómetro con un microcanal y un conjunto de sensores dispuesto para medir propiedades reológicas de un fluido, en donde el sensor puede comprender una pluralidad de pares de electrodos, los dos electrodos de cada par que están situados enfrentados dentro del microcanal para funcionar como un interruptor electrónico cuando el fluido fluye a través de ellos.
- 20 El documento de patente US2010/0042339-A1 divulga un dispositivo de análisis de fluido para determinar características de un fluido, con al menos un canal de flujo, medios para dirigir un fluido dentro del canal de flujo, y al menos dos medios analíticos adecuados para analizar una muestra.

La presente invención propone un enfoque diferente para medir la viscosidad de fluidos newtonianos y no newtonianos que supera algunos de los problemas mencionados anteriormente.

Resumen de la invención

- 25 La presente invención propone un nuevo método y técnica para desarrollar un biomicro-reómetro barato, fácil y portátil como un primer enfoque para la diagnosis médica en enfermedades asociadas a cambios en la viscosidad de la sangre con pacientes sanos. El dispositivo de la presente invención es capaz de funcionar en un amplio rango de tasa de corte, que es proporcional a la velocidad dividida por el hueco del dispositivo, controlado por una fuente de presión externa, y tiene la capacidad de analizar cualquier fluido con diferentes valores de viscosidad. El rango de presiones utilizadas para inyectar la muestra a través del dispositivo se mueve desde 0,5KPa hasta 250KPa, aunque puede manejar presiones incluso más altas para trabajar a tasas de corte más altas.
- 30 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un aparato para medir propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos de acuerdo con la reivindicación 1.

- 35 En un modo de realización, en el aparato de la presente invención, el microcanal comprende una sección dentro del flujo en la entrada y una sección del canal principal donde se dispone los electrodos, el área de sección transversal de la sección de entrada de flujo que es más pequeña que el área de sección transversal de la sección del canal principal para controlar la velocidad de flujo del frente de fluido dentro del canal principal.

- 40 En otros modos de realización, el aparato comprende un microtubo conectado a la entrada del microcanal con un área de sección transversal más pequeña que el área de sección transversal del microcanal para controlar la velocidad de flujo del frente de fluido dentro del canal principal.

En otros modos de realización, el aparato además comprende medios neumáticos para inyectar el fluido dentro del micro-reómetro a una presión determinada.

- 45 En otros modos de realización, al aparato comprende un conjunto de micro-reómetros que comparten una entrada y con microcanales de diferentes áreas de sección transversal para analizar, al mismo tiempo, propiedades reológicas del fluido a diferentes tasas de corte.

Los electrodos del micro-reómetro pueden tener una forma interdigital. También pueden tener una forma cuadrada. Los electrodos del micro-reómetro pueden estar colocados sobre la superficie de un sustrato unido al microcanal, el sustrato que está hecho de PET, vidrio o cualquier sustrato utilizado en microfabricación para depositar, evaporar, o imprimir materiales de electrodo.

- 50 El micro-reómetro del aparato se puede adaptar al análisis de muestras biológicas y se puede hacer de materiales biocompatibles. El micro-reómetro puede adaptarse para medir la viscosidad del fluido.

- Otro aspecto, que no es parte de la presente invención, se refiere a la provisión de un micro-reómetro para el uso en el aparato definido anteriormente, que comprende un microcanal con una entrada, una salida, y un conjunto de sensores dispuesto a lo largo del microcanal para medir propiedades reológicas de un fluido que fluye a través del microcanal; en donde el conjunto de sensores comprende una pluralidad de pares de electrodos con una disposición física conocida a lo largo del microcanal, los dos electrodos de cada par de electrodos están situados dentro del microcanal para funcionar como un interruptor electrónico cuando el fluido fluye a través de ellos.
- Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para medir propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos de acuerdo con la reivindicación 12.
- El dispositivo ha sido probado con muestras sanguíneas humanas en diferentes concentraciones de células sanguíneas y otros fluidos no biológicos. Además, el dispositivo es extremadamente preciso, siendo capaz de reconocer muestras con variaciones de viscosidad de 0,02mPa.s entre ellas dentro de un error de un 5%.
- El uso de un método de detección simple basado en electrodos integrados en el dispositivo, permite utilizar cualquier material biocompatible. El dispositivo se puede fabricar con sustrato rígido tales como vidrio o silicona. Además, se pueden fabricar utilizando materiales biocompatibles blandos tales como PET, resultando en un microdispositivo flexible. Esta propiedad no afecta de ninguna manera al sistema de detección y/o a su sensibilidad.
- El método está basado en el estudio de la progresión de un frente de fluido que incluye un régimen de flujo de fluido. El dispositivo propuesto permite el control de la velocidad de frente dentro de un microcanal en lugar de la caída de presión lo que simplifica el análisis matemático, resultando en un análisis de datos más fácil y rápido. El microelectro-reómetro de la presente invención es barato, portátil, fácil de manejar y fabricar, y puede proporcionar las propiedades reológicas de un fluido en menos de dos minutos. Además, el dispositivo se fabrica con materiales biocompatibles que se pueden utilizar en aplicaciones biológicas y médicas y en cualquier temperatura/condiciones ambientales.
- El microdispositivo se fabricó y se comprueba utilizando materiales biocompatibles tales como PDMS (Polidimetilsiloxanos), PET (tereftalato de polietileno) y vidrio. Sin embargo, este dispositivo se puede fabricar de cualquier polímero siempre que sea biocompatible (por ejemplo, PEN (naftaleno de polietileno), PMMA (Polimetil metacrilato), etcétera) para el análisis de muestras biológicas. Los electrodos utilizados para la detección del frente de flujo se pueden fabricar de platino. Sin embargo, la detección de fluido se puede realizar con cualquier otro material conductor, tal como oro, plata, cobre, etcétera. Por tanto, el micro-reómetro se puede fabricar utilizando materiales biocompatibles blandos, tales como PET, resultando en un microdispositivo flexible.
- El método permite la medida de la viscosidad de un fluido arbitrario que detecta la velocidad de avance del frente de fluido por medio de electrodos colocados a lo largo de la longitud del microcanal. El elemento clave del diseño es controlar el régimen hidrodinámico. La principal diferencia con respecto a los otros métodos conocidos para medir la viscosidad del fluido es que estos métodos se basan en la medida directa de la caída de presión en el frente de fluido. El presente método es una solución mucho más simple, dado que sólo necesita detectar la velocidad de avance del frente por medio de un dispositivo que detecta de forma eléctrica la posición y velocidad del frente.
- El método está basado en la detección de la velocidad de frente de fluido en posiciones diferentes y arbitrarias a lo largo del microcanal, lo que permite que la disposición de electrodos sea uniforme, por tanto simplificando el diseño y fabricación. El método basado en el uso de electrodos en lugar de sensores de presión es novedoso. Este uso de electrodos simplifica y abarata el proceso de fabricación en términos tanto de costes directos como de tiempo de fabricación.
- Breve descripción de los dibujos
- Una serie de dibujos que ayudan a comprender mejor la invención y que están relacionados de forma expresa con un modo de realización de dicha invención, presentado como un ejemplo no limitativo de la misma, se describen muy brevemente más abajo.
- La figura 1 es una vista esquemática del microcanal del micro-reómetro de acuerdo con la presente invención.
- La figura 2 muestra una vista superior de la disposición de electrodo del micro-reómetro.
- Las figuras 3A y 3B muestran dos diseños diferentes de los electrodos.
- La figura 4 muestra el sistema de adquisición de datos para la detección eléctrica de la velocidad de flujo del fluido dentro del microcanal.
- Las figuras 5A y 5B muestran la activación de interruptor eléctrico por el fluido a través del canal. La figura 5A muestra la activación de interruptor (encendido) y la figura 5B no muestra detección (apagado).
- La figura 6 muestra una configuración para detección óptica, de acuerdo con el estado de la técnica, del flujo de fluido donde el líquido es inyectado utilizando una columna de líquido.

La figura 7 muestra una configuración para la detección eléctrica de un flujo de fluido donde el fluido es inyectado utilizando una bomba de succión.

La figura 8 muestra una imagen de la estructura de microcanal con una sección más estrecha integrada en la entrada para controlar la velocidad de flujo.

- 5 La figura 9 muestra varias imágenes, obtenidas a partir de un software de adquisición de datos, de la detección eléctrica del frente de fluido dentro del microcanal a medida que pasa a través de los electrodos.

La figura 10 muestra medidas de la viscosidad de agua medidas como una función de la tasa de corte.

La figura 11A muestra canales múltiples con entradas independientes entre ellos y diferentes alturas. La figura 11B muestra una vista superior de una disposición con múltiples microcanales que comparten una única entrada.

- 10 La figura 12A muestra un conjunto de micro-reómetros con una entrada independiente. La figura 12B muestra una vista superior de un conjunto de micro-reómetros que comparten la entrada.

La figura 13 muestra un gráfico que representa la viscosidad con respecto a la tasa de corte de diferentes fluidos (agua, etilenglicol al 40% y plasma sanguíneo).

- 15 La figura 14 muestra la viscosidad con respecto a medidas de la tasa de corte para plasma sanguíneo obtenidas de un reómetro convencional y de un micro-reómetro de la presente invención.

La figura 15 muestra una comparativa de velocidades de fluido obtenidas con análisis teórico, con un sistema óptico y con el sistema de detección electrónico de la presente invención.

La figura 16 muestra un proceso de fabricación del micro-reómetro.

Descripción de los modos de realización

- 20 La figura 1 muestra una vista esquemática del microcanal 2 del micro-reómetro 1 de acuerdo con la presente invención. El fluido 7 de ensayo sigue un tubo 3 de entrada y entra en el microcanal 2 a través de una entrada 4; después, el fluido 7 sale del microcanal 2 a través de una salida 5 y un tubo 6 de salida. El micro-reómetro 1 comprende un microcanal 2 recto con una forma rectangular (longitud L , anchura w y altura b).

- 25 El micro-reómetro 1 también comprende un conjunto de pares de electrodos 8/8' (no mostrados en la figura 1) dispuestos a lo largo del microcanal 2, cada par de electrodos que está colocado enfrentado. La figura 2 muestra una vista superior del conjunto de electrodos del micro-reómetro 1. Los electrodos 8/8' están situados equidistantes del eje central del microcanal 2. En un modo de realización preferido, los electrodos están hechos de una película de platino depositada en un polímero de PET (tereftalato de polietileno), que es un material transparente y biocompatible utilizado comúnmente en la industria alimentaria. En un modo de realización, la distancia X (mostrada en una vista aumentada de la figura 2), entre pares adyacentes de electrodos, medida de centro a centro, es de 1,6 mm, y la distancia Y entre electrodos opuestos de cada par es de 250 μm .

- 30 Las figuras 3A y 3B muestran dos diseños diferentes de los electrodos utilizados para detectar el flujo de fluido: cuadrado (figura 3A) e inter digitales (figura 3B). También se pueden utilizar otras formas.

- 35 La figura 4 muestra un sistema 10 de adquisición de datos utilizado para la detección eléctrica de la velocidad de flujo del fluido 7 dentro del microcanal 2. El sistema 10 de adquisición de datos puede ser considerado un elemento externo, que no forma parte del micro-reómetro 1. En otras palabras, cada electrodo, E0A, E0B, E1A, E1B, E2A, E2B, ... ENA, ENB, del micro-reómetro 1 tiene un contacto eléctrico que permite la conexión con el sistema 10 de adquisición de datos. En el ejemplo mostrado en la figura 4, los electrodos de un lado, E0A, E1A, E2A, ..., ENA, están conectados a una salida AO1 analógica del sistema 10 de adquisición de datos, mientras que los electrodos en el otro lado, E0B, E1B, E2B, ..., ENB, están cada uno conectados a una entrada y salida digital, DIO 0, DIO 1, DIO 2, ..., DIO N, del sistema 10 de adquisición de datos.

- 45 La detección de la velocidad de flujo es llevada a cabo utilizando los electrodos y el circuito eléctrico representados en la figura 4. El circuito está compuesto de N pares de electrodos 8/8', N amplificadores 11 operacionales, OA0, OA1, OA2, ..., OAN, y una placa 12 de adquisición de datos con un controlador electrónico (por ejemplo, un microcontrolador). Los electrodos enfrentados funcionan como dos terminales de un interruptor eléctrico activado por el fluido a través del canal, tal y como se muestra en las figuras 5A y 5B. El interruptor es encendido cuando el fluido 7 alcanza simultáneamente los dos electrodos, E2A y E2B en la figura 5A. En ese punto, se crea un cortocircuito entre ellos y comienza a fluir una circulación de corriente eléctrica (figura 5A). Por otro lado, mientras el fluido no haga contacto con los electrodos del interruptor permanece en un estado apagado (figura 5B).

- 50 Con el fin de crear un flujo de corriente eléctrica, el primer terminal E2A del par de electrodos 8/8' está conectado a un potencial positivo programable (una salida analógica AO1) generado por la placa 12 de decisión de datos. El segundo terminal E2B del par de electrodos 8/8' está conectado a la entrada positiva del amplificador AO2 operacional en una configuración de seguidor de tensión. Durante el estado apagado, el potencial (tensión) en el electrodo E2A

está aislado del electrodo E2B y no se genera ninguna corriente eléctrica. Por otro lado, durante el estado encendido, la tensión en el electrodo E2A alcanza al electrodo E2B a través de un cortocircuito originado por el interruptor de fluido. Por lo tanto, el potencial en el terminal B es igual al potencial en el terminal A y es suministrado al puerto de entrada digital correspondiente de la placa 12 de adquisición de datos DIO2 mediante la tensión A2_{salida} de salida del amplificador operacional.

Una vez que la tensión está en la entrada digital, el software de control comienza el recuento del tiempo de retardo (DT) entre la activación de los diferentes electrodos a lo largo del canal. El amplificador 11 operacionales utilizado para asegurar un flujo I_E de corriente eléctrica ultrabajo a través del cortocircuito creado por el fluido y los terminales para evitar el daño de la muestra de fluido. Esto es debido a la propiedad virtual-terreno y la corriente de baja-polaridad en los terminales de entrada de los amplificadores operacionales. Para la presente solicitud, se utilizan de forma preferente amplificadores operacionales con la corriente de polarización de pico amperios y femto amperios.

La figura 6 muestra un ejemplo de una detención de velocidad de flujo utilizando medios ópticos de acuerdo con el estado de la técnica. En esta figura, H es la altura de la columna de líquido que determina la caída de presión global, ΔP es la caída de presión entre la entrada del microcanal y el frente del fluido, y v es la velocidad del frente. En este ejemplo, en tasas de corte inferiores, la caída de presión a lo largo de sistemas de control utilizando una columna de fluido, donde el contenedor o depósito 15 de fluido puede establecerse a diferentes alturas H para variar la caída de presión, ΔP, resultando en una variación cortante. El contenedor 15 de fluido está conectado al microcanal mediante un tubo 16 biocompatible de capilaridad de una sección transversal circular interna uniforme de diámetro d. Este tubo 16 proporciona controla la velocidad v de flujo, donde a altas presiones de conducción, la velocidad del frente 20 medio de fluido dentro del microcanal tiene un valor bastante constante. Se adquirieron imágenes y videos utilizando una cámara 17 de alta velocidad a través de un microscopio 18 invertido.

La figura 7 muestra una configuración para detección eléctrica, de acuerdo con la presente invención, del flujo de fluido donde el fluido es inyectado utilizando una bomba de succión. Se pueden obtener tasas de corte altas utilizando una o más bombas 21 de succión externa conectada al micro-reómetro 1 utilizando el tubo 22 de capilaridad. El seguimiento de flujo es realizado con los electrodos integrados en el microcanal 2. En diferentes experimentos, las medidas obtenidas con el micro-reómetro 1 fueron corroboradas con imágenes obtenidas con la cámara de alta velocidad o utilizando un reómetro de rotación convencional.

El aspecto principal para la funcionalidad apropiada del sistema global es el control de la velocidad del fluido dentro del microcanal 2 de manera que se simplifican los análisis de datos. Con el fin de obtener una velocidad constante en el canal es necesario que la entrada del canal principal tenga una sección más estrecha (con una resistencia al flujo más alta) en comparación con la sección del microcanal 2 (con una resistencia al flujo más baja). Esto se puede realizar utilizando un microcanal más estrecho conectado al microcanal 2 principal (por ejemplo, una sección 30 estrecha con una longitud l₁ y una altura b₁ de hueco conectada al canal 31 principal en la figura 8). Teniendo en cuenta la modelación del sistema del ejemplo mostrado en las figuras 7 y 8, el análisis comienza en t₀ donde el frente 20 de flujo (interfaz entre el fluido y el aire) se sitúa en la entrada del microcanal 2. A medida que el fluido fluye dentro del dispositivo la posición h(t) del frente de fluido aumenta con el tiempo t y se calcula la velocidad.

Considerando la conservación de flujo dentro de nuestra configuración experimental y las condiciones geométricas adecuadas que aseguran que la contribución principal a la resistencia dentro del dispositivo procede del microcanal de sección estrecha (véase la figura 8) que alimenta al microcanal principal, se produce un régimen de fluido de flujo en el cual la velocidad del frente de fluido es constante. Para qué la velocidad del frente de fluido sea constante, los factores geométricos de nuestra configuración deben satisfacer:

$$h(t) \ll l_1$$

que implica que se satisfaga la siguiente relación:

$$P_{in} - P_{atm} = A(n)\gamma^n + P_L \quad (1)$$

Donde P_{in} - P_{atm} y P_L son las caídas de presión y la presión de capilaridad, respectivamente. A(n) se define como:

$$A(n) = \frac{2^{n+1} l_1}{b} m \left(2 + \frac{1}{n} \right)^n \left(\frac{w}{w_1} \right)^n$$

y es la tasa de corte dada por:

$$\gamma = 6 \frac{w}{w_1} \frac{\dot{h}}{b}$$

Finalmente, la viscosidad η es definida como la relación entre la tensión σ de corte y la tasa $\dot{\gamma}$ de corte.

$$\eta = \frac{\sigma}{\dot{\gamma}} = m\dot{\gamma}^{n-1},$$

donde la tensión σ de corte es definida por:

$$\sigma = \frac{b}{2l_1}(P_{in} - P_{atm} - P_L)$$

- 5 Los parámetros, m y n , que proporcionan el valor de la viscosidad como una función de la tasa de corte se obtienen ajustando la ecuación (1) a los datos experimentales.

10 El sistema de adquisición de datos realiza una monitorización en tiempo real y un seguimiento de flujo a través de los electrodos 8/8' integrados montados en el microcanal. Los electrodos de cada par de electrodos 8/8' están ubicados a lo largo del dispositivo microfluídico, que están enfrentados entre sí, pueden tener diferentes formas por ejemplo, cuadrada (figura 3A) o interdigital (figura 3B). A medida que el flujo pasa a través de los electrodos, la conectividad entre ellos se activa y se enciende el contador. La figura 9 representa varias imágenes de la detección eléctrica de la velocidad de flujo realizada por el software de adquisición de datos, a medida que el frente 20 de fluido pasa a través de los pares de electrodos 8/8'. El contador se apaga una vez que el fluido activa el siguiente par de electrodos. De esta manera, se puede monitorizar el tiempo tomado por el fluido para fluir desde un par de electrodos al siguiente. Además, como la distancia entre dos electrodos es conocida, se puede computar la velocidad del fluido dentro del microcanal 2. Estos datos son registrados y posteriormente analizados para obtener la viscosidad de flujo.

15 La figura 10 muestra medidas de la viscosidad η del agua medida en función de la tasa $\dot{\gamma}$ de corte. Los resultados obtenidos con el dispositivo de la presente invención son comparados con aquellos obtenidos con un reómetro comercial. La presente invención mide la viscosidad del agua de forma precisa en un rango de tasas $\dot{\gamma}$ de corte más allá del alcance del reómetro comercial. La figura 10 muestra que las medidas llevadas a cabo con un reómetro de sobremesa presenta una alta dispersión a tasas $\dot{\gamma}$ de corte inferiores de 6 s^{-1} , mientras que las viscosidad es obtenidas utilizando el microdispositivo de la presente invención con $b = 150 \mu\text{m}$ ($\dot{\gamma} = 5 - 12,5 \text{ s}^{-1}$) y $b = 310 \mu\text{m}$ ($\dot{\gamma} = 0,01 - 7 \text{ s}^{-1}$) permanecen constantes mucho antes de que los reómetros se estabilicen. Además, con la información adquirida se puede determinar la tensión de corte con respecto a la tasa $\dot{\gamma}$ de corte.

- 25 Aunque estamos utilizando dos canales con una altura pequeña ($b = 150 \mu\text{m}$) para lograr tasas de corte más altas y una altura ($b = 310 \mu\text{m}$) más grande para trabajar a tasas de corte más bajas, el sistema se puede integrar en un conjunto de microcanales 2 múltiples con diferentes alturas tal y como se muestra en las figuras 11A y 11B.

30 Además, como en dispositivos microfluídicos anteriores, el sistema electrónico se puede integrar para medir diferentes fluidos en paralelo (un conjunto de micro-reómetros con entradas 4 independientes tal y como se muestra en la figura 12A) o para analizar la muestra a diferentes tasas de corte (un conjunto de micro-reómetros que comparten la entrada 4 tal y como se muestra en la figura 12B, que tienen diferentes alturas b). El electrodo 8 de conducción está conectado a un potencial positivo programable (salida AO analógica) y los electrodos 8' de detección están conectados a diferentes entrada-salida digitales (DIO).

- 35 Además de la caracterización del microdispositivo que utiliza un fluido (agua) bien conocido, se utilizan valores de agua para estudiar el comportamiento de fluidos biológicos y no biológicos con diferentes viscosidades y densidades. Los valores de viscosidad del agua, etilenglicol al 40% y plasma sanguíneo obtenidos con el micro-reómetro son mostrados en la figura 13 (viscosidad con respecto a la tasa de corte con una altura $b = 310 \mu\text{m}$). Además, también se puede calcular la tensión con respecto a la tasa de corte.

40 Tal y como es bien conocido, el plasma es un 90% de agua y tiene una viscosidad inferior a la sangre. La viscosidad del plasma sanguíneo fue medida con un reómetro de sobremesa y el microdispositivo de la presente invención para corroborar los resultados a una tasa de corte baja obtenidos durante la caracterización del microdispositivo. Los valores de la viscosidad con respecto a las medidas de la tasa de corte del plasma sanguíneo se muestran en la figura 14. La viscosidad fue medida con el microcanal de altura $b = 310 \mu\text{m}$ y los valores correspondientes a los valores obtenidos con reómetros convencionales en cortantes altas.

- 45 El objetivo de integrar los electrodos con el microcanal 2 es desarrollar un micro-reómetro que pueda obtener la viscosidad del fluido sin el uso de un microscopio caro y una cámara de alta velocidad, y también disminuyendo el consumo de tiempo. La configuración global comprende una base metálica, un dispositivo microfluídico con electrodos integrados, un software de adquisición de datos y un controlador electrónico para evitar el daño de las muestras biológicas conectadas a un ordenador. El sistema de detección se puede alimentar a través de un conector USB. El tamaño del portador de microcanal mecánico puede adaptarse para ser utilizado en el microscopio, si es necesario, y el espesor de todo el soporte permite ser utilizado en un microscopio convencional y en uno invertido.

Los resultados obtenidos durante los experimentos se compararon con valores teóricos y con valores obtenidos con medios ópticos (la figura 15 muestra la altura H con respecto a las medidas de velocidad para el agua y la altura $b = 150 \mu\text{m}$).

5 Dispositivos biomédicos requieren un ensayo de viabilidad para asegurar que no haya daño provocado a las muestras analizadas (por ejemplo muestras sanguíneas). Estos daños se pueden provocar por sustancias químicas utilizadas durante el proceso de fabricación, una alta presión dentro del microsistema, una detección eléctrica, manipulación de muestras, etcétera. No se provocó ningún daño a las muestras manipuladas durante los estudios experimentales, resultando en un microdispositivo capaz de manipular muestras biológicas.

10 La figura 16 muestra un proceso 100 de fabricación de un micro-reómetro 1. Durante el proceso de fabricación los moldes de microcanal pueden obtenerse mediante diferentes métodos, basándose en técnicas de litografía suave. Se pueden utilizar dos materiales de resistencia fotosensitivos diferentes: una resistencia 40 de película seca (por ejemplo Ordyl) o una resistencia 41 basada en epoxi fluida (por ejemplo, SU-8 2150 de MicroChem Corp).

15 Una primera etapa del proceso de fabricación incluye limpiar a fondo el portaobjetos de microscopio con solventes orgánicos (acetona y etanol) y posteriormente, exponiéndolo a una limpieza de plasma para retirar solventes que permanecen sobre la superficie de vidrio. Después, el sustrato de vidrio es secado con nitrógeno e introducido en el horno para deshidratar la superficie y aumentar la adhesión.

El sustrato 42 de vidrio es después revestido 102 con el material 40/41 fotosensitivo como sigue:

20 - en el primer caso, la superficie 42 de vidrio es recubierta 103 por centrifugado con la resistencia 41 basada en epoxi fluida a 500 rpm durante 7s seguido por 3000 rpm ($b = 200 \mu\text{m}$) o 1500 rpm ($b = 50 \mu\text{m}$) durante 30s. Posteriormente, se colocó en una placa caliente para hornearla previamente hasta que el contenido de disolvente se evapora.

- De la misma manera, se coloca la resistencia 40 de película seca fotosensitiva sobre el sustrato 42 de vidrio. En este caso, se utiliza un laminador 43 para colocar la película con una temperatura controlada.

25 Una vez que el sustrato 42 de vidrio ha sido cubierto con el material 40/41 fotosensitivo, se expone 104 a una luz 45 UV de una lámpara 44 UV a través de una máscara 46, que contiene la geometría 47 de canal, durante unos pocos segundos y se coloca en una placa caliente para hornear posteriormente el sustrato. Posteriormente, el sustrato es empapado en una solución de desarrollo para obtener 106 el molde 50 de microcanal con la estructura 51 de microcanal.

30 La estructura es entonces replicada 108 utilizando un material biocompatible, transparente e hidrofóbico (por ejemplo, Polidimetilsiloxanos-PDMS de Sylgard) obteniendo un molde 52 de réplica. El polímero PDMS es un resultado de mezclar una base de silicona con un agente de curado en una relación 10:1 en peso. Se eliminan los gases de la mezcla por vacío para retirar burbujas de aire, vertidas en el molde de microcanal y que permanecen a temperatura ambiente hasta el curado.

35 Posteriormente el polímero PDMS es despegado 109 del molde 52. Se perforan orificios pasantes en cada lado del canal 53 de PDMS para obtener la entrada y la salida del dispositivo y finalmente se sella 110 con un sustrato de vidrio limpio o con PET 54 donde los electrodos 8/8' han sido depositados.

40 La unión del canal 53 con el sustrato 54 de vidrio consiste en exponer ambas superficies a un tratamiento de plasma de oxígeno durante 9s para crear un grupo hidroxilo y obtener una unión covalente entre ellos. Por otro lado, cuando se unen el PET y el PDMS, primero están sujetos a un ensayo de plasma de oxígeno durante 1 minuto y se sumergen en una solución de silano acuosa. El PET es colocado en un contenedor con un 99% de agua y un 1% de GPTES al 98% (3-glicidoxipropiltrimetoxisilano); de forma similar, el vidrio es colocado en una solución acuosa de un 99% de agua y un 1% de APTES al 99% (3-aminopropiltrimetoxisilano). Después de 20 minutos son lavados completamente, secados con nitrógeno y colocados juntos durante una hora a temperatura ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para medir propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos, que comprende:
 - al menos un micro-reómetro (1) que comprende un microcanal (2) con una entrada (4), una salida (5), y un conjunto de sensores dispuesto a lo largo del microcanal (2) para medir propiedades reológicas de un fluido (7) que fluye a través del microcanal (2); en donde el conjunto de sensores comprende una pluralidad de pares de electrodos (8, 8') con una disposición física conocida a lo largo del microcanal (2), los dos electrodos de cada par de electrodos que están colocados enfrentados dentro del microcanal (2) para funcionar como un interruptor electrónico cuando el fluido (7) fluye a través de ellos; y
 - un sistema (10) de adquisición de datos en conexión con el conjunto de sensores, que comprende un circuito electrónico conectado al par de electrodos (8, 8') y configurado para:
 - detectar la temporización del interruptor electrónico, en el circuito electrónico, del par de electrodos (8, 8') a medida que pasa el fluido (7),
 - obtener, a partir de la temporización del interruptor electrónico y la disposición física de los pares de electrodos (8, 8'), la velocidad de flujo del fluido (7) dentro del microcanal (2) y
 - obtener las propiedades reológicas del fluido (7) utilizando la velocidad de flujo adquirida del fluido (7), las dimensiones del micro-reómetro (1) y la presión a la cual se inyecta el fluido (7) en el micro-reómetro (1);
- caracterizado porque en el circuito electrónico del sistema (10) de adquisición de datos cada par de electrodos (8, 8') está conectado a un circuito (11) electrónico amplificador para asegurar un flujo (I_E) de corriente eléctrica ultrabajo a través del cortocircuito creado por el fluido (7) y el par de electrodos (8, 8') para evitar el daño del fluido (7).
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el microcanal (2) comprende una sección (30) de entrada de flujo en la entrada (4) y una sección (31) de canal principal donde los electrodos están dispuestos, el área de sección transversal de la sección (30) de entrada de flujo que es más pequeña que el área de sección transversal de la sección (31) de canal principal para controlar la velocidad de flujo del frente (20) de fluido dentro del canal (31) principal.
3. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que además comprende un microtubo (16) conectado a la entrada (4) del microcanal (2) con un área de sección transversal más pequeña que el área de sección transversal del microcanal (2) para controlar la velocidad de flujo del frente (20) de fluido dentro del canal (31) principal.
4. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que además comprende medios (21) neumáticos para inyectar el fluido (7) dentro del micro-reómetro (1) a una presión determinada.
5. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un conjunto de micro-reómetros (1) que comparten una entrada (4) y con microcanales (2) de diferentes áreas de sección transversal para analizar, al mismo tiempo, propiedades reológicas del fluido (7) a diferentes tasas de corte.
6. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde los electrodos (8, 8') del micro-reómetro (1) tienen una forma interdigital.
7. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde los electrodos (8, 8') del micro-reómetro (1) tienen una forma cuadrada.
8. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde los electrodos (8, 8') del micro-reómetro (1) están colocados sobre la superficie de un sustrato (54) unido al microcanal (2).
9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el sustrato (54) está hecho de PET, vidrio o cualquier sustrato utilizado en microfabricación para depositar, evaporar o imprimir materiales del electrodo.
10. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el micro-reómetro (1) está adaptado para el análisis de muestras biológicas y está hecho de materiales biocompatibles.
11. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el micro-reómetro (1) está adaptado para medir la viscosidad del fluido (7).
12. Un método para medida de propiedades reológicas de fluidos newtonianos y no newtonianos, que comprende:
 - inyectar a una presión determinada un fluido (7) en el micro-reómetro (1) de un aparato tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11;
 - detectar la temporización del interruptor electrónico, en el circuito electrónico, del par de electrodos (8, 8') a medida que pasa el fluido (7),

- obtener, a partir de la temporización del interruptor electrónico y la disposición física de los pares de electrodos (8, 8'), la velocidad de flujo del fluido (7) dentro del microcanal (2); y

- obtener las propiedades reológicas del fluido (7) utilizando la velocidad de flujo adquirida del fluido (7), las dimensiones del micro-reómetro (1) y la presión a la cual se inyecta el fluido (7) en el micro-reómetro (1).

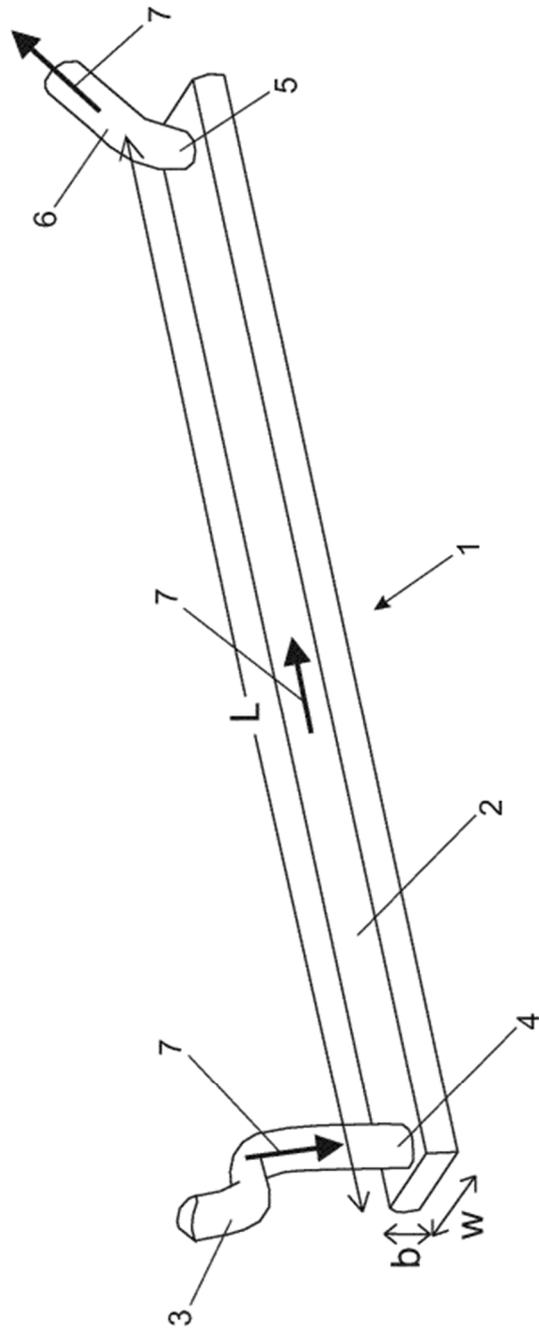


Fig. 1

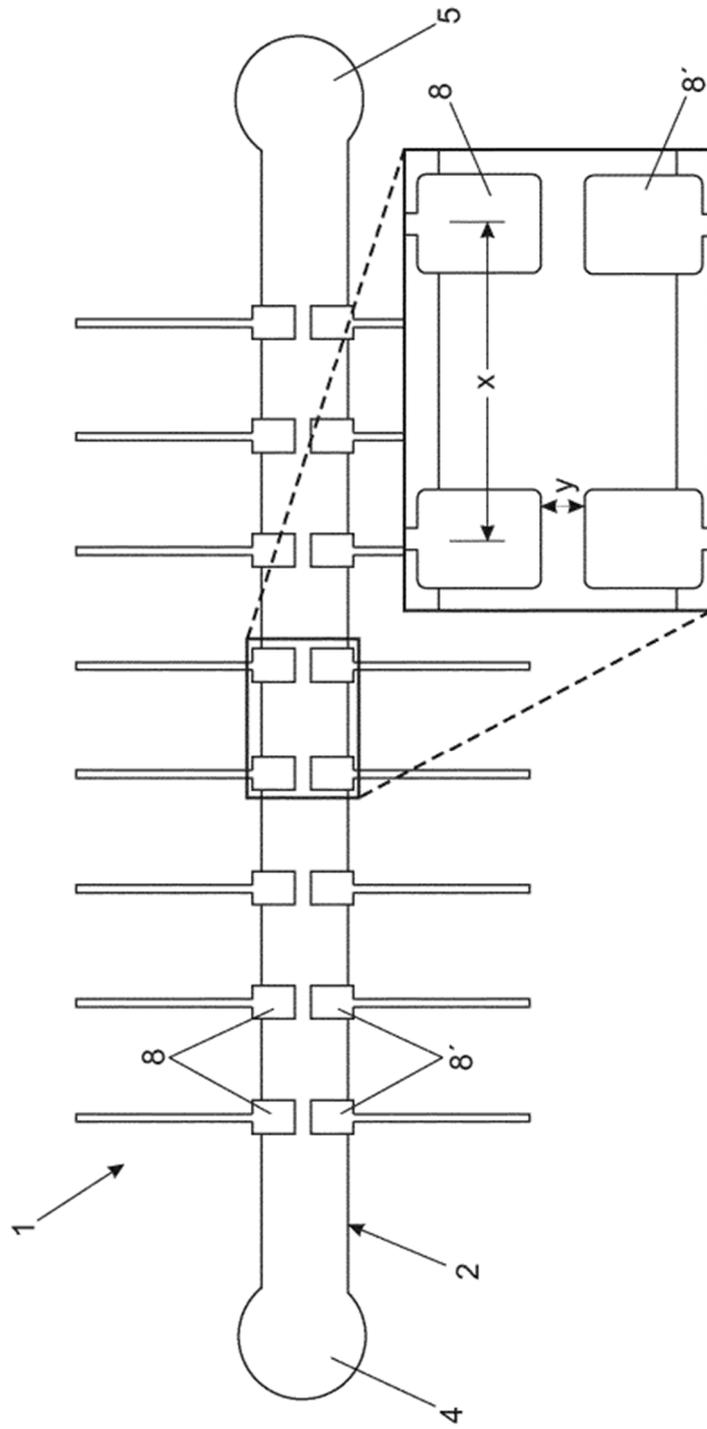


Fig. 2

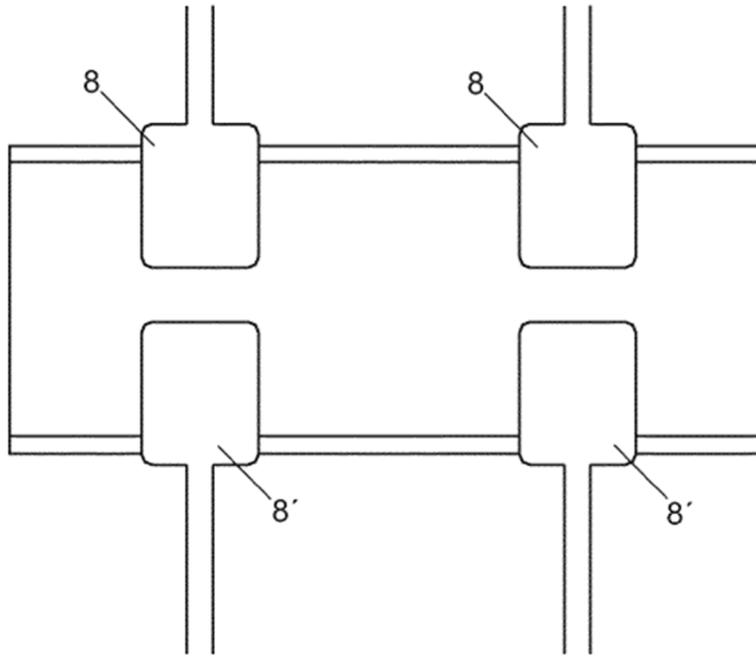


Fig. 3A

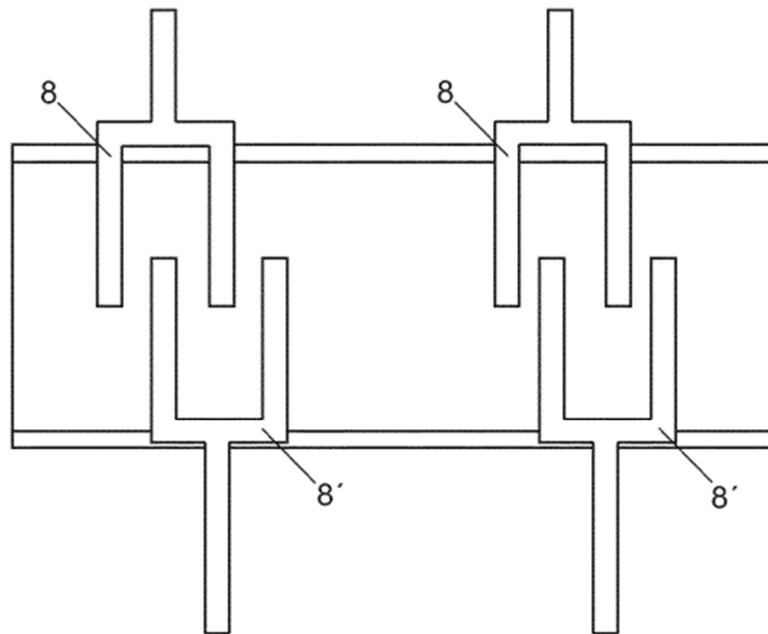


Fig. 3B

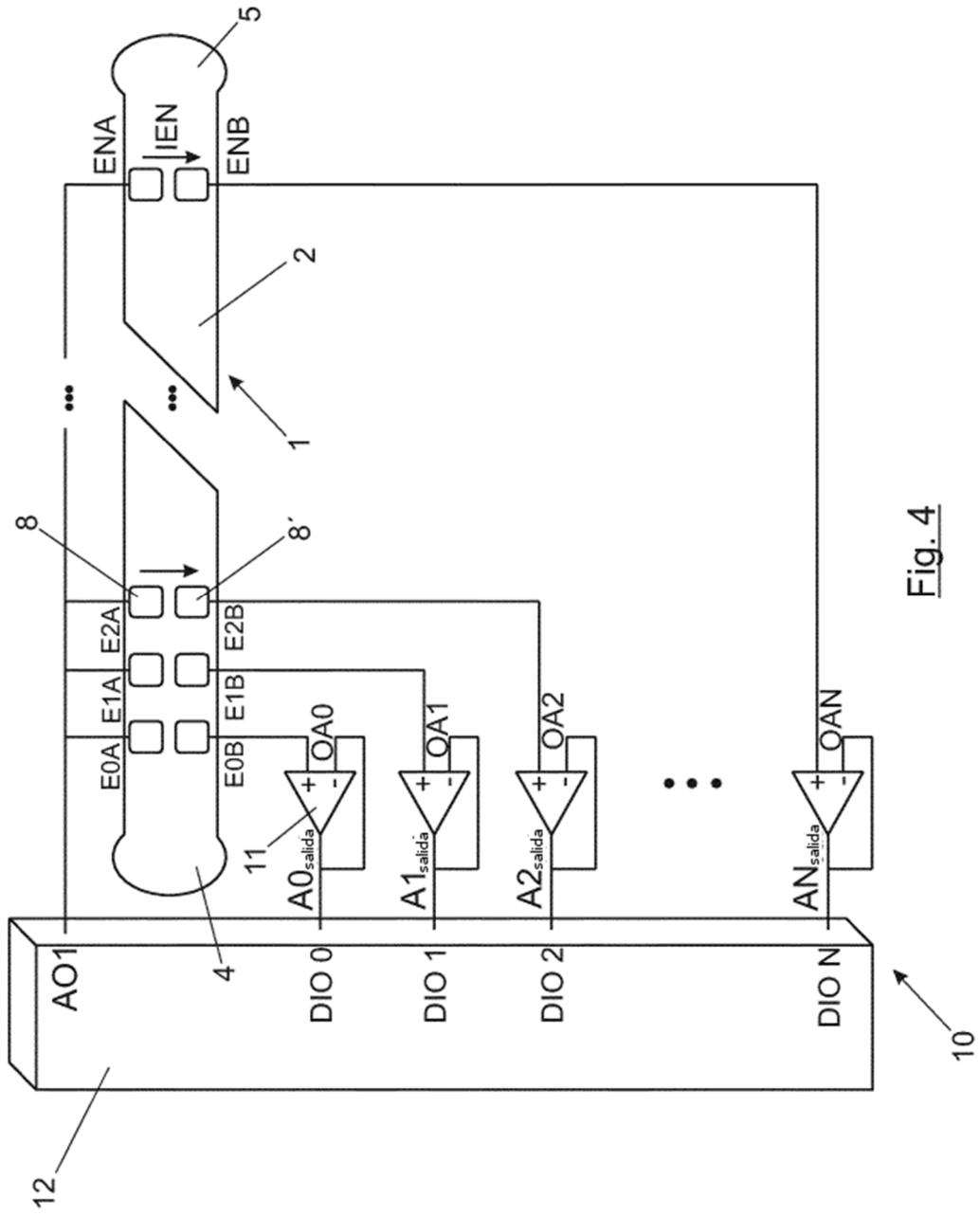


Fig. 4

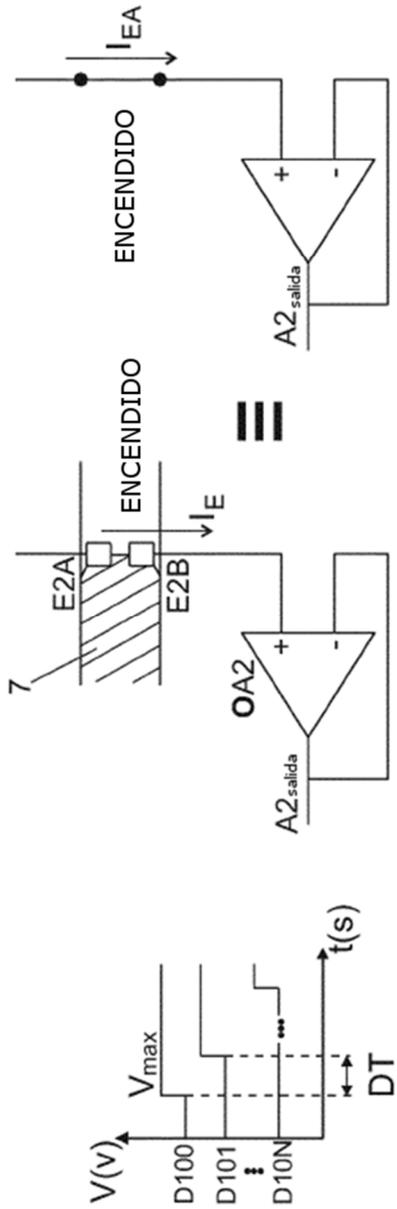


Fig. 5A

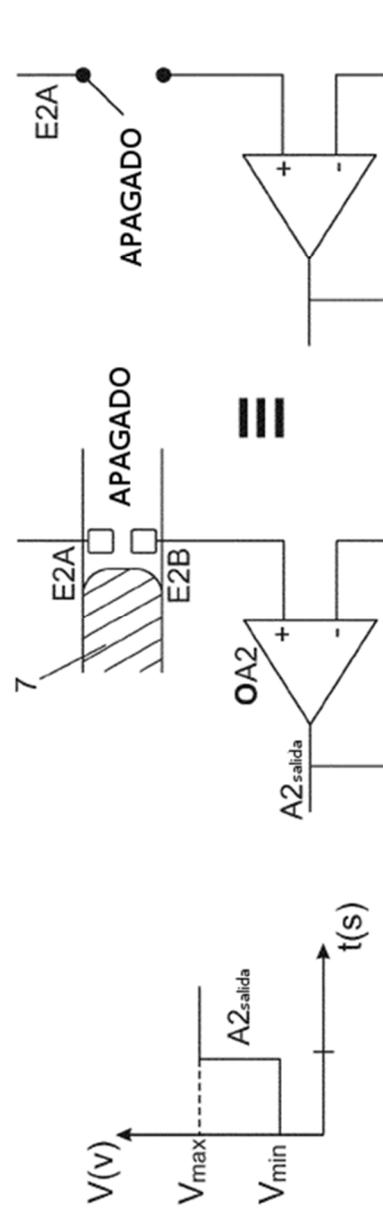


Fig. 5B

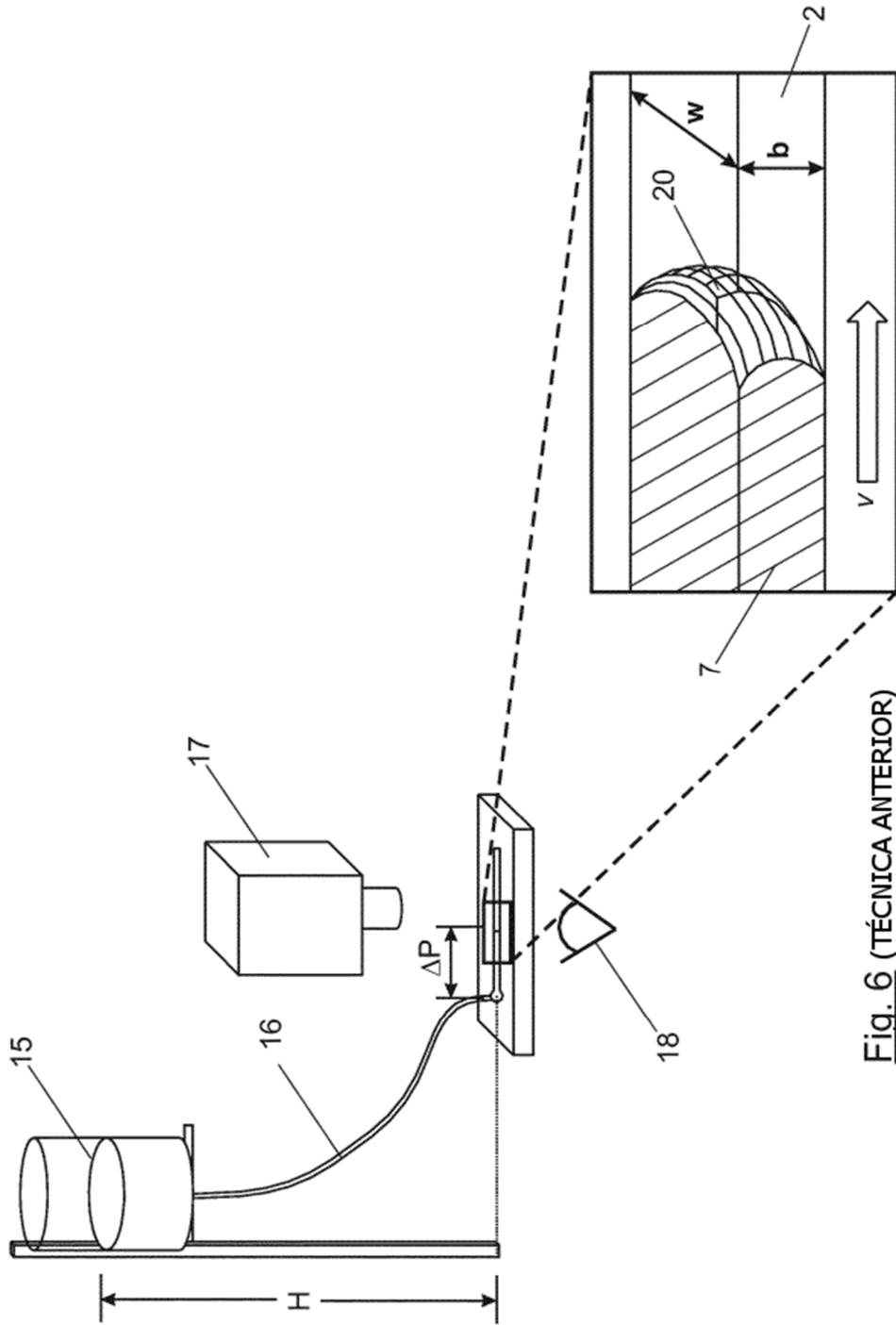


Fig. 6 (TÉCNICA ANTERIOR)

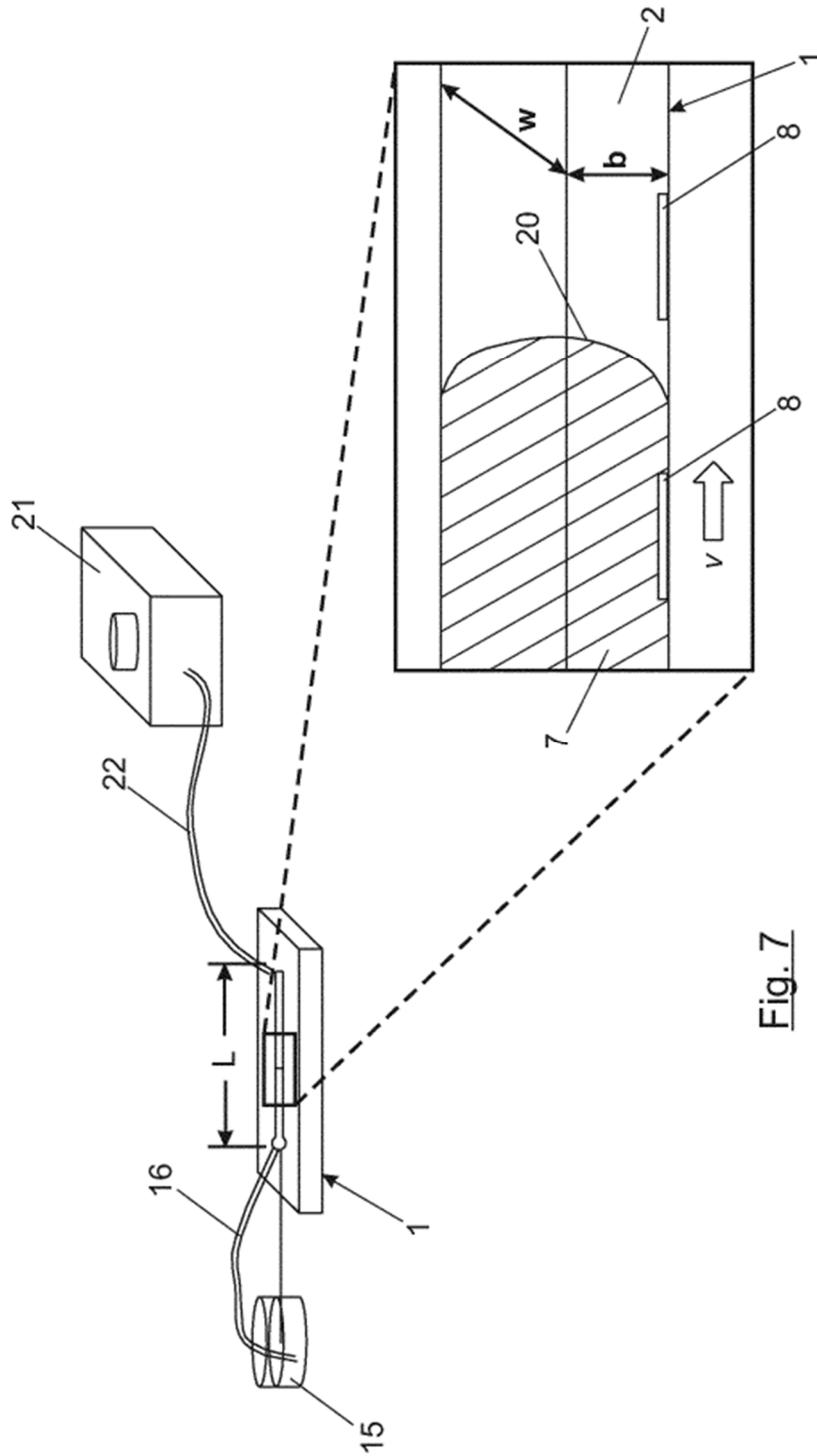
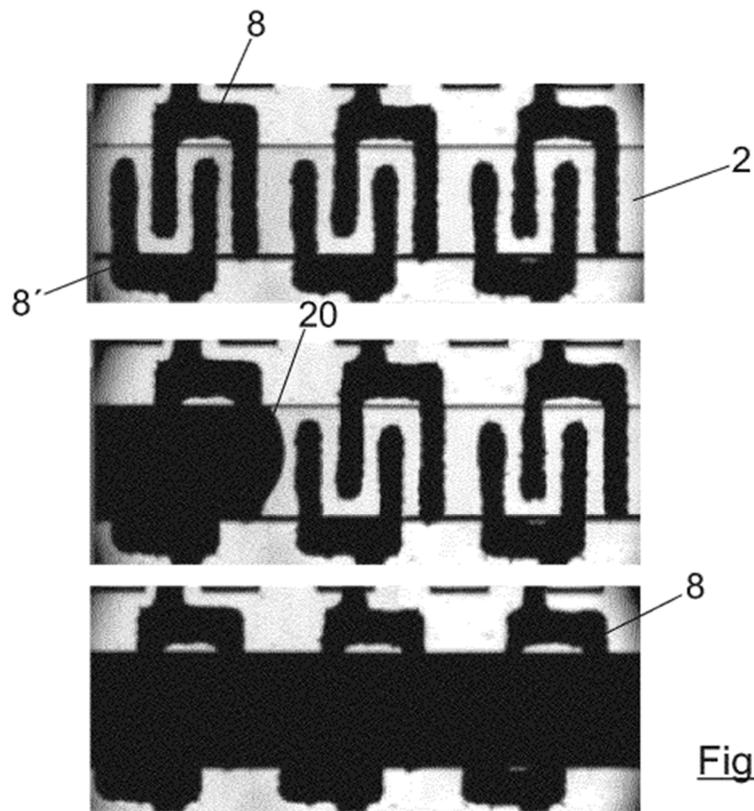
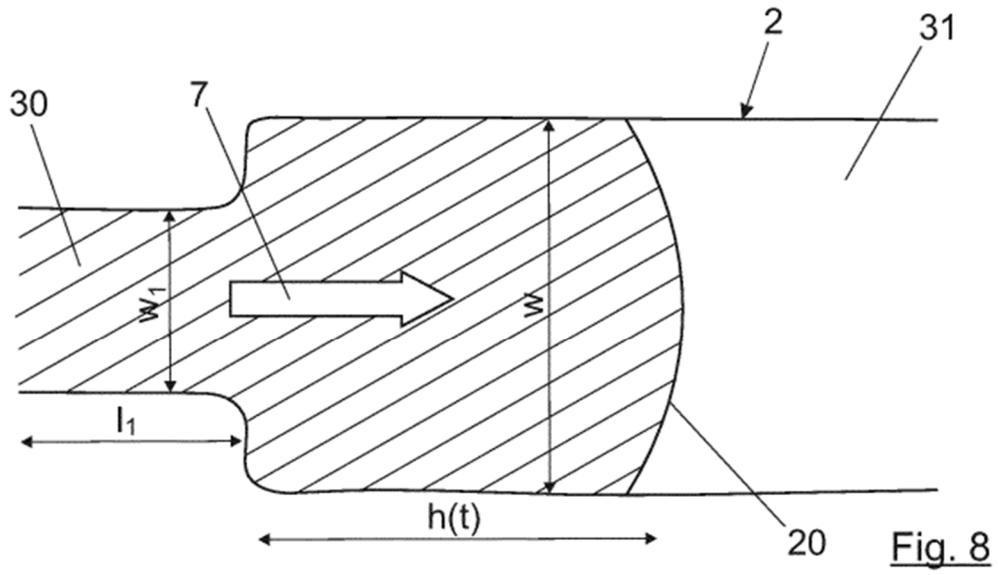


Fig. 7



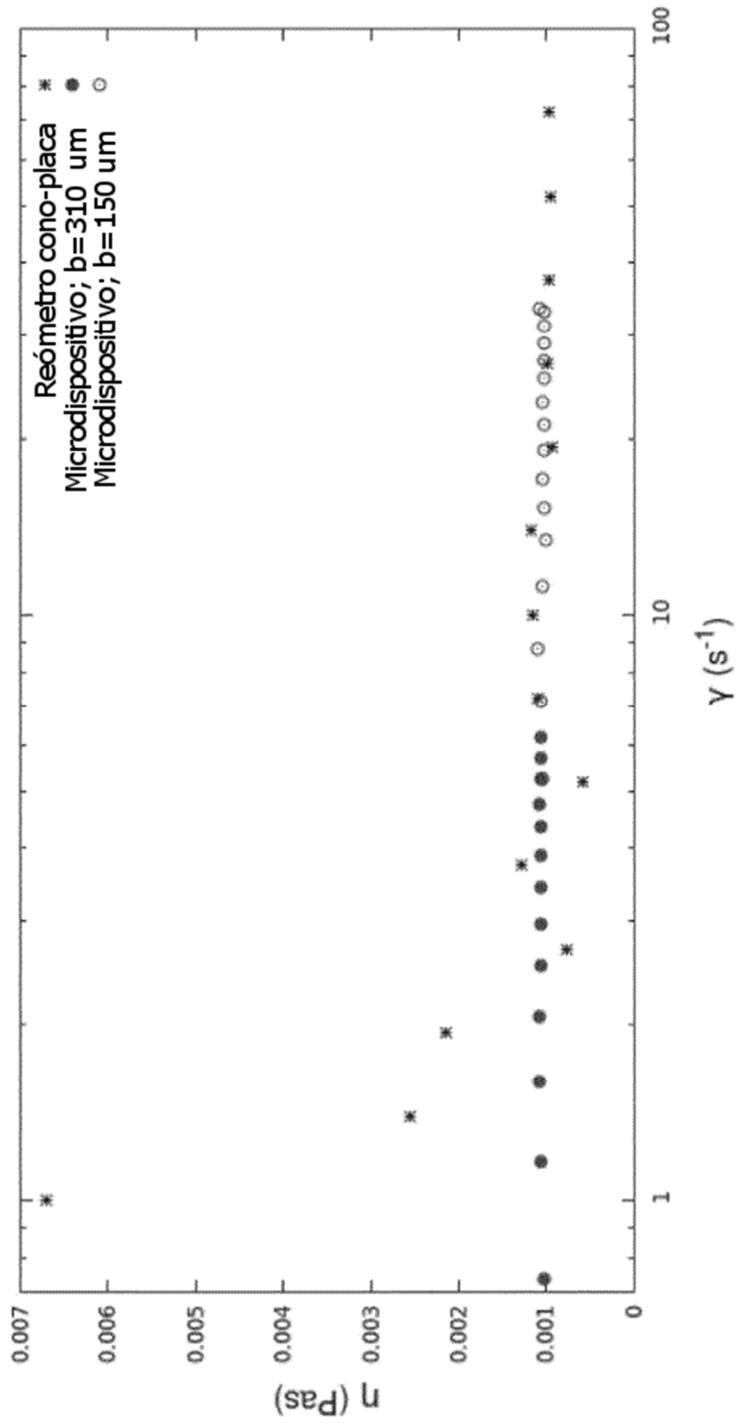


Fig. 10

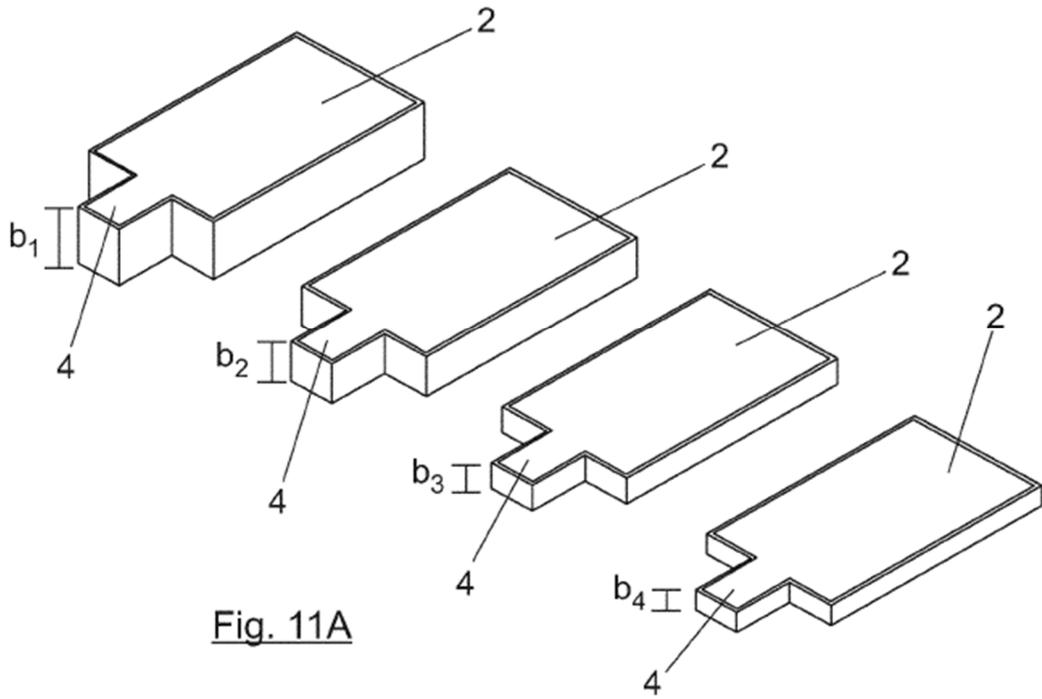


Fig. 11A

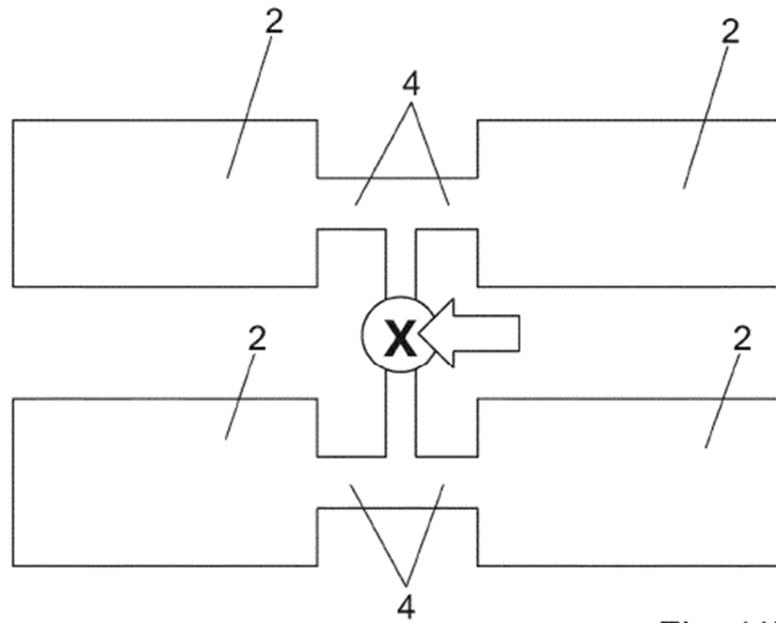


Fig. 11B

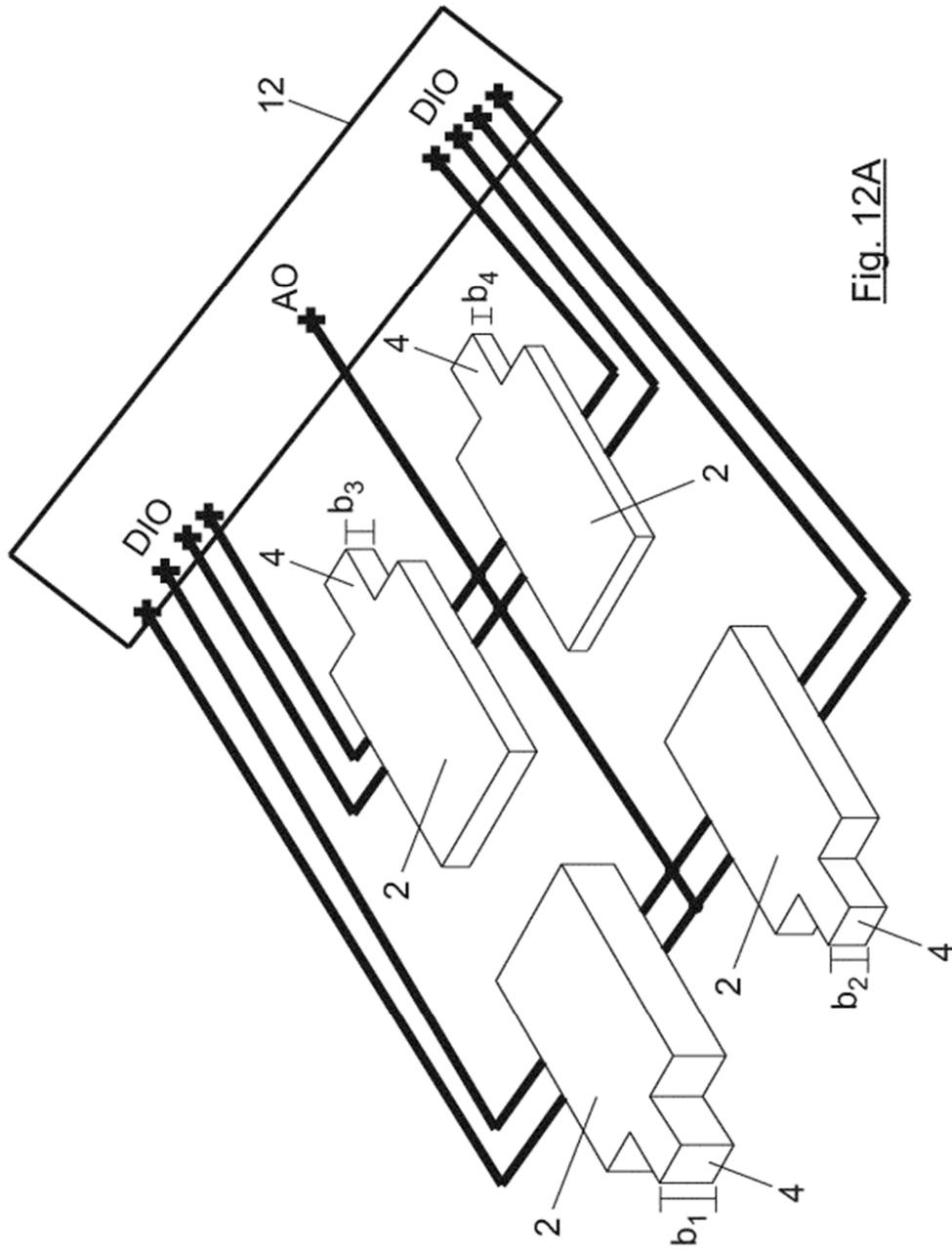


Fig. 12A

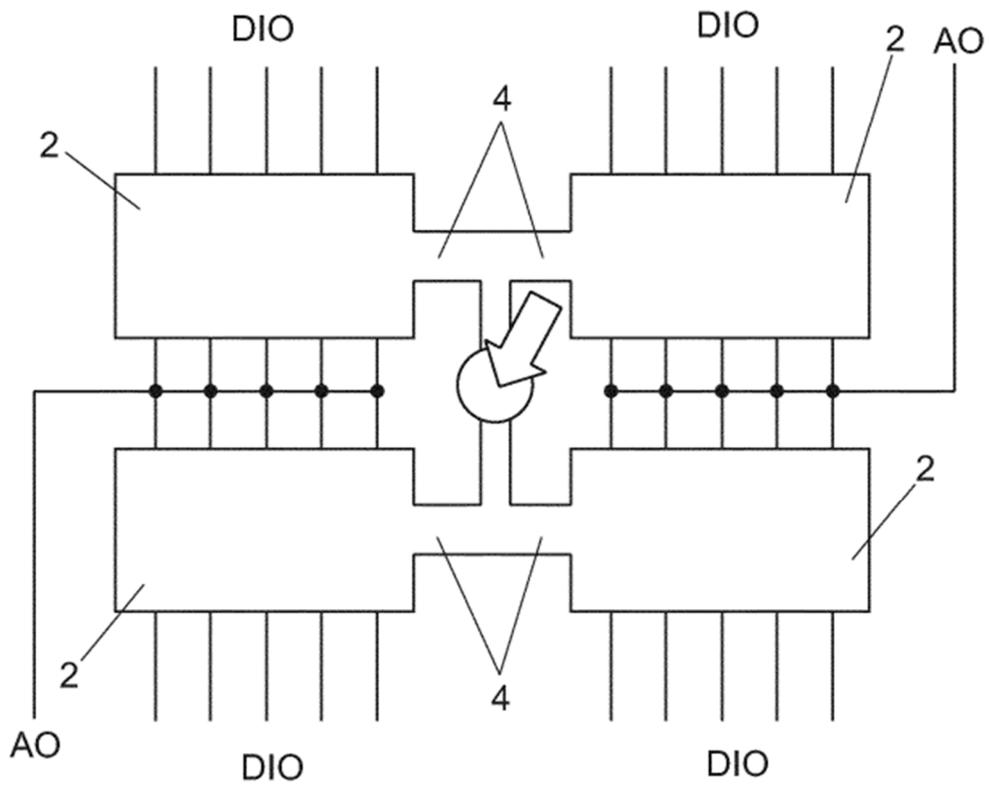


Fig. 12B

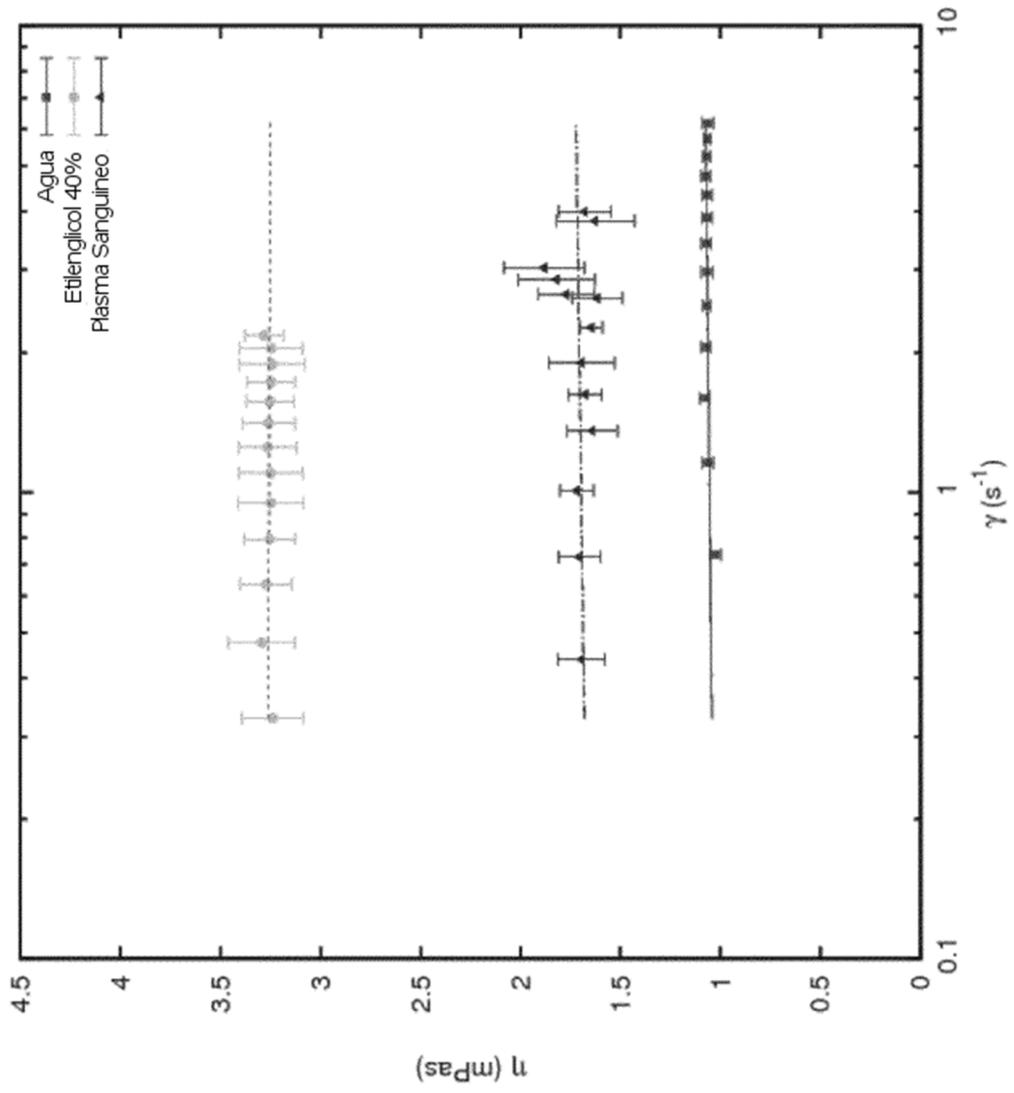


Fig. 13

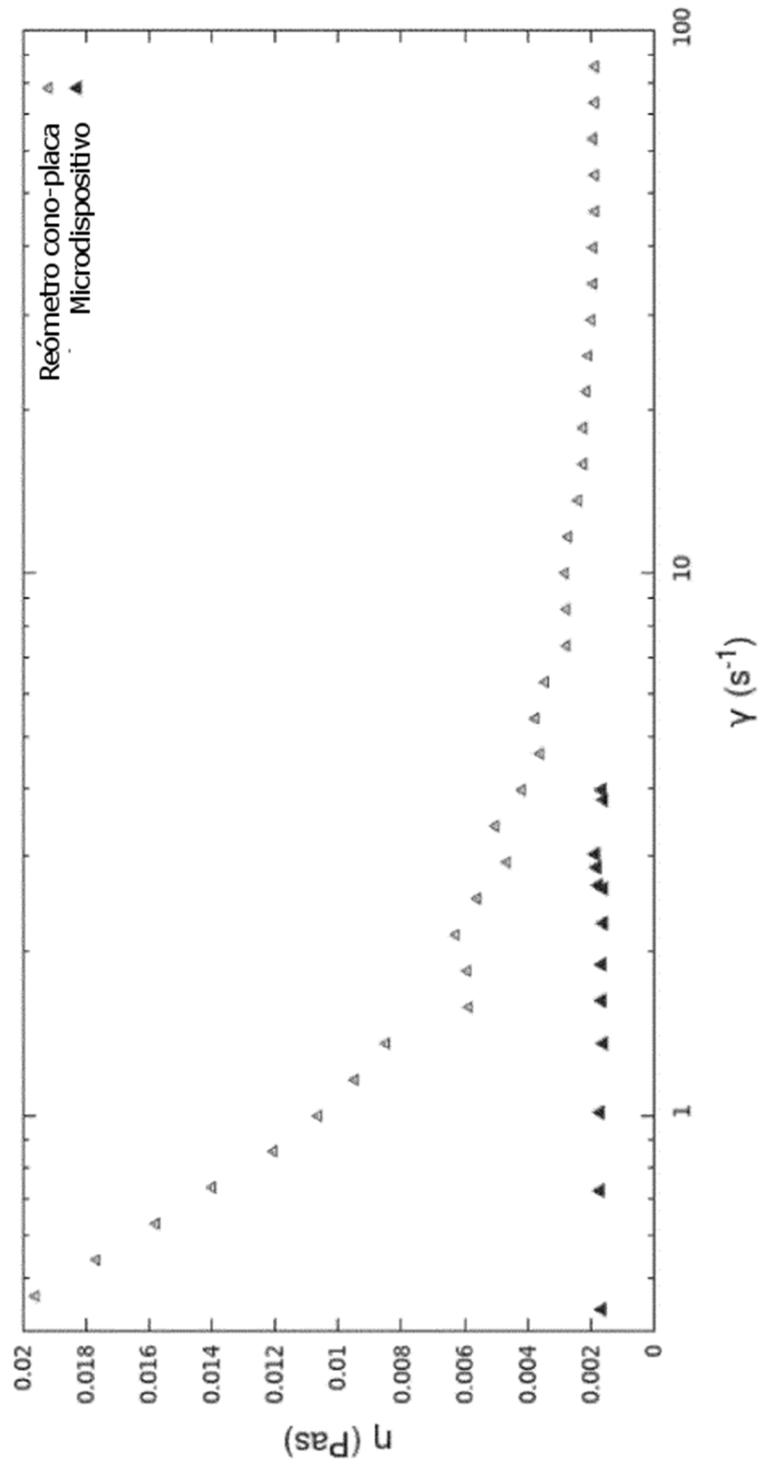


Fig. 14

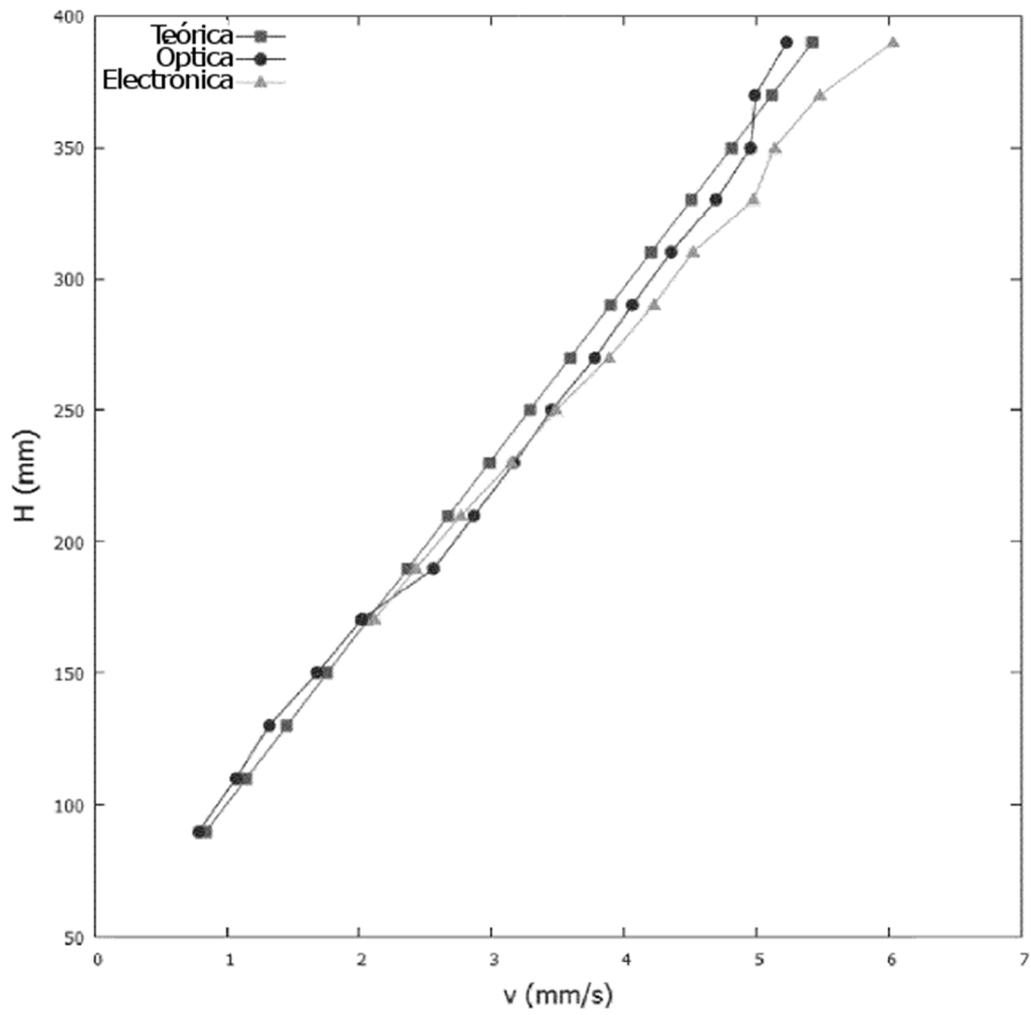


Fig. 15

