

Claudia Olaizola Rodrigo

Design, fabrication and optimization of microfluidic devices for biomimetic in vitro models

Director/es

Oliván García, Sara
Monge Prieto, Rosa María

EXTRACTO

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

El presente documento es un extracto de la tesis original depositada en el Archivo Universitario.

En cumplimiento del artículo 14.6 del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, los autores que puedan verse afectados por alguna de las excepciones contempladas en la normativa citada deberán solicitar explícitamente la no publicación del contenido íntegro de su tesis doctoral en el repositorio de la Universidad de Zaragoza. Las situaciones excepcionales contempladas son:

- Que la tesis se haya desarrollado en los términos de un convenio de confidencialidad con una o más empresas o instituciones.
- Que la tesis recoja resultados susceptibles de ser patentados.
- Alguna otra circunstancia legal que impida su difusión completa en abierto.



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral [Extracto]

DESIGN, FABRICATION AND OPTIMIZATION OF
MICROFLUIDIC DEVICES FOR BIOMIMETIC IN
VITRO MODELS

Autor

Claudia Olaizola Rodrigo

Director/es

Oliván García, Sara
Monge Prieto, Rosa María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ingeniería Biomédica

2025

Tesis Doctoral

DESIGN, FABRICATION AND OPTIMIZATION OF MICROFLUIDIC DEVICES FOR BIOMIMETIC *IN VITRO* MODELS

Author

Claudia Olaizola Rodrigo

Supervisors

Dra. Rosa María Monge Prieto

Dra. Sara Oliván García

Biomedical Engineering / University of Zaragoza
2025

Design, fabrication and optimization of microfluidic devices for biomimetic *in vitro* models

PhD Dissertation presented by
Claudia Olaizola Rodrigo

Company supervisor
Dra. Rosa María Monge Prieto

Faculty supervisor
Dra. Sara Oliván García

PhD Programme
Biomedical Engineering

Beonchip
Tissue Microenvironment Lab
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón
University of Zaragoza
2025

Abstract

Microfluidic technologies have significantly advanced the fields of biotechnology and biomedical research by enabling the precise manipulation of microliter fluid volumes. These systems have played a crucial role in the development of organ-on-chip (OOC) devices, which are designed to mimic the pathophysiological microenvironments of human tissues. These platforms are increasingly being used in drug discovery and disease modeling, offering a more accurate representation of *in vivo* conditions compared to traditional 2D cell cultures. Microfluidic and OOC devices are typically fabricated using a variety of methods, including photolithography, soft lithography, hot embossing, microinjection molding, and 3D printing. These fabrication techniques allow the creation of complex, multi-compartment structures that mimic the intricacies of biological tissues, each offering unique advantages and limitations in terms of resolution, scalability, and material suitability for replicating the complexity of human tissue-tissue interfaces and intercellular communication.

Considering the limitations of traditional fabrication techniques for microfluidic devices, and with the aim of improving current manufacturing approaches and device performance in the OOC field, this work presents the design, fabrication, and optimization of several microfluidic systems for the generation of biomimetic *in vitro* models. As a first step, a novel surface treatment technique was developed to address the limitations of traditional fabrication methods for creating barrier-free microfluidic devices. This innovative approach overcomes the challenges posed by the inert barriers typically used in multi-compartment devices, allowing for more homogeneous diffusion and a more biomimetic environment. Thanks to the versatility of this method, multiple devices have been designed and fabricated for diverse biomedical applications. Additionally, new membranes were developed to minimize the use of inert materials. These membranes were integrated into OOC devices, enabling nearly complete compartmental contact, an improvement over traditional Transwell systems, as they allow for flow application and significantly increase the area of cellular interaction. Furthermore, a fully deformable device was created, allowing simultaneous fluid flow and mechanical stimulation, which enhances the study of dynamic biological processes. Finally, two microfluidic platforms were developed, incorporating liquid crystal elastomers that function as actuated valves. These valves undergo controlled shape transformations in response to temperature or light stimuli, enabling the execution of diagnostic tests and precise drug delivery.

Resumen

La tecnología microfluídica ha supuesto un gran avance para los campos de la biotecnología e investigación biomédica, ya que permite manipular volúmenes de fluidos del orden de los microlitros con gran precisión. Estos sistemas han desempeñado un papel crucial en el desarrollo de los dispositivos ‘organ-on-chip’ (OOC), diseñados para reproducir microentornos fisiopatológicos de los tejidos humanos. Estas plataformas se utilizan cada vez más en el estudio de fármacos y modelado de enfermedades, ya que ofrecen una reproducción más precisa de las condiciones *in vivo* que los cultivos celulares bidimensionales tradicionales. Los dispositivos microfluídicos y los OOC se pueden fabricar mediante diversas técnicas como la fotolitografía, la litografía blanda, la estampación en caliente, el moldeo por microinyección y la impresión 3D. Estas técnicas de fabricación permiten crear estructuras complejas y multicompartimentadas que imitan la complejidad de los tejidos biológicos, pero cada una de ellas tiene ventajas y limitaciones únicas en cuanto a resolución, escalabilidad y adecuación de los materiales para reproducir la estructura de tejidos y órganos humanos.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las técnicas tradicionales de fabricación de dispositivos microfluídicos y con el objetivo de mejorar las tecnologías actuales en el área de los sistemas OOC, en esta tesis se ha llevado a cabo el diseño, la fabricación y la optimización de dispositivos orientados a la generación de modelos biomiméticos *in vitro*. Para ello, se ha desarrollado una técnica novedosa basada en un tratamiento de superficial que permite abordar las principales restricciones de los métodos convencionales de fabricación, en particular aquellos relacionados con la creación de dispositivos sin barreras entre compartimentos. Este enfoque innovador elimina las dificultades que plantean las barreras compuestas por material inerte habitualmente presentes en dispositivos con múltiples compartimentos, lo que permite una difusión más homogénea y un entorno más biomimético. Gracias a la versatilidad de este método, se han diseñado y fabricado dispositivos adaptados a distintas aplicaciones biomédicas. Además, se han desarrollado nuevas membranas con el objetivo de minimizar el uso de materiales inertes. Estas se han integrado en dispositivos OOC, permitiendo un contacto entre compartimentos prácticamente completo, lo que representa un avance respecto a los sistemas ‘Transwell’ tradicionales al posibilitar la aplicación de flujo y ampliar significativamente el área de interacción celular. También se ha creado un dispositivo totalmente deformable que permite el flujo simultáneo a través de sus canales y la aplicación de estimulación mecánica en los mismos, lo que mejora el estudio de los procesos biológicos dinámicos. Por último, se han desarrollado dos plataformas microfluídicas, las cuales incorporan elastómeros de cristal líquido que funcionan como válvulas activables. El control de dichas válvulas, basado en

cambios de forma inducidos por estímulos térmicos y/o lumínicos, permite una administración precisa de fármacos y la realización de pruebas diagnósticas *in vitro*.