

# Druckluft-unterstütztes thermisches Deckeln folienbasierter Lab-on-a-Chip Kartuschen

## Gas pressure assisted thermal bonding of film-based Lab-on-a-Chip cartridges

Dominique Kosse<sup>1</sup>, Dirk Buselmeier<sup>1</sup>, Claas Müller<sup>2</sup>, Roland Zengerle<sup>1,3</sup> und Felix von Stetten<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>HSG-IMIT, Wilhelm-Schickard-Straße 10, 78052 Villingen-Schwenningen, Germany, Dominique.Kosse@hsg-imit.de

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Prozesstechnologie, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Universität Freiburg,

Georges-Koehler-Allee 103, 79110 Freiburg

<sup>3</sup>Lehrstuhl für Anwendungsentwicklung, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Universität Freiburg, Georges-Koehler-Allee 106, 79110 Freiburg

### Kurzfassung

Präsentiert wird ein druckluft-unterstütztes thermisches Bondverfahren zum Deckeln dünnwandiger folienbasierter Lab-on-a-Chip Kartuschen (Lab-on-a-Foil) [1-3]. Das Verfahren verzichtet auf eine aufwendige Siegelaufnahme zur Siegelkrafteinleitung und ermöglicht eine auch unter thermischer Belastung stabile Deckelung von Lab-on-a-Foil Kartuschen. Besonders variotherme mikrofluidische Anwendungen mit schnellen Temperaturwechseln (z.B. Polymerase-Kettenreaktion) [4] profitieren von den dünnen Wandstärken und der temperaturstabilen Deckelung. Die Herstellung der Lab-on-a-Foil Kartuschen erfolgt durch Mikrothermoformen von Foliensubstraten, die anschließend gedeckelt werden. Die vorgestellte Deckelungsmethode nutzt Druckluft zur Einleitung der benötigten Siegelkraft. Als Siegelfolie wird eine co-extrudierte COC-Folie eingesetzt. Diese besteht aus einer temperatur stabilen COC 6013-Trägerschicht und einer nieder-schmelzenden COC 8007 Siegelschicht. Experimentell konnte eine Druckstabilität der Siegelverbindung bis 500 kPa bei Raumtemperatur und bis zu 150 kPa unter Temperaturbelastung von 95°C gezeigt werden.

### Abstract

A gas pressure assisted thermal bond process is presented for sealing thin walled film-based Lab-on-a-Chip cartridges (Lab-on-a-Foil) [1-3]. The process eliminates the need for costly bond support moulds and provides a temperature stable sealing of Lab-on-a-Foil cartridges. Especially variothermal applications with fast thermocycles, such as polymerase chain reaction, benefit from the thin walls and the temperature stable sealing [4]. The cartridges are fabricated by micro thermoforming of a polymer film, and are sealed afterwards. The presented bonding method uses an applied gas pressure to induce the needed bond force to join the films. As sealing film a co-extruded COC film is used consisting of a temperature stabile COC 6013 layer and a lower melting grade COC 8007, which acts like a hot melt. Experimentally a pressure resistance up to 500 kPa at ambient temperature and 150 kPa at elevated temperature of 95°C has been shown for bonded sample structures.

## 1 Einleitung

Seit mehreren Jahren ist ein zunehmendes Interesse an folienbasierten Lab-on-a-Chip Systemen sogenannten Lab-on-a-Foil Systemen (LoaF) zu bemerken [1-3]. Die dünnen Wandstärken für effizientes Thermocycling, die mechanische Flexibilität sowie die potentiell kostengünstige Herstellung der Systeme in großen Stückzahlen sind Motivation der Entwicklungsarbeiten. Ein attraktiver Fertigungsansatz zur Herstellung der LoaF Systeme orientiert sich an der Blisterverpackungstechnologie, wie sie von Tablettenverpackungen bekannt ist. Foliensubstrate werden mittels Mikrothermoformen strukturiert und anschließend bestückt und gedeckelt. Die als Einwegartikel ausgelegten strukturierten Folien können dabei als eine Art funktionelle Verpackung betrachtet werden, welche die vorgelagerten Reagenzien erst bei der Prozessierung frei-

geben und diese mit der Probe nach einem vorgegebenen Protokoll kombinieren.

Während die Strukturierung von Lab-on-a-Foil Systemen durch Mikrothermoformen von Focke *et al.* bereits vorgestellt wurde [4], konnte für das Deckeln derartiger folienbasierter Mikrostrukturen nur das manuelle Aufbringen einer Klebefolie berichtet werden. Ansätze für ein automatisiertes Aufbringen einer Siegelfolie auf eine mikrothermogeformte Folie konnten hingegen noch nicht gezeigt werden. Besonders die Krafteinleitung während des Siegelns der strukturierten Folien ist kritisch: Zum einen müssen die Folien flächig miteinander verpresst werden, während zum anderen die dünnwandige dreidimensionale Struktur der Folien erhalten bleiben muss. Für makroskopische Blisterverpackungen werden gewöhnlich spezielle Siegelaufnahmen eingesetzt in welche die thermogeformten Folien eingelegt werden können. Anders als bei Makrostrukturen bei denen ungesiegelte Bereiche im

Abstand von einem Millimeter um die Strukturen tolerierten werden, müssen Mikrostrukturen bis zum Rand einer jeden Struktur gesiegelt werden. Damit steigen der Aufwand und die Fertigungskosten derartiger Siegelaufnahmen für Mikrostrukturen. Auch eine Wiederverwendung des Thermoformwerkzeugs als Siegelaufnahme kommt i. d. R. nicht in Frage, da oft Positivwerkzeuge mit erhabenen Strukturen eingesetzt werden. Nur diese erlauben es die Innengeometrie der Mikrostrukturen exakt abzubilden. Die Außenseite bleibt hingegen undefiniert und ist abhängig von der Verstreckung und Ausdünnung der Folie während des Formens.

Das hier vorgestellte Verfahren zum Deckeln der mikrostrukturierten Folien nutzt deshalb als Widerlager zur Krafteinleitung keine Siegelaufnahme sondern arbeitet mit Druckluft. Der entscheidende Vorteil dieses Ansatzes ist, dass sich so unterschiedliche Geometrien, z.B. verschiedene Designiterationen oder Werkstücke kostengünstig deckeln lassen, indem der erhebliche Aufwand vermieden wird für jede Geometrie eine individuelle Form herstellen zu müssen.

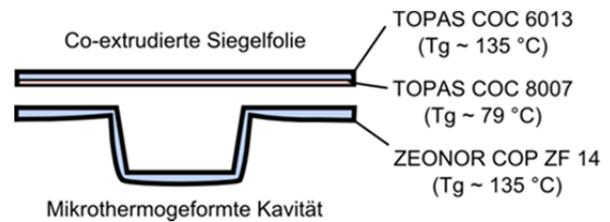
## 2 Material und Methoden

### 2.1 Verwendete Materialien

Als Siegelpartner werden für diese Untersuchung mikrothermogeformte Cyclo-Olefin-Polymer (COP) Folien vom Typ COP ZF 14 (ZEONOR) mit einer co-extrudierten Cyclo-Olefin-Copolymer (COC) Verbundfolie thermisch gedeckelt. Die COC-Siegelfolie ist 160  $\mu\text{m}$  dick und besteht aus einer COC 6013 (TOPAS) Trägerschicht und einer dünnen Siegelschicht aus COC 8007 (TOPAS). Durch die spezielle Auswahl der COC-Grades mit unterschiedlichen Glasübergangstemperaturen von  $\sim 79^\circ\text{C}$  für COC 8007 und  $\sim 135^\circ\text{C}$  für COC 6013 können geringere Siegeltemperaturen verwendet werden, die eine Verformung der Strukturen vermeiden.

Die mikrostrukturierten Foliensubstrate wurden durch Mikrothermoformen mittels Softlithographie gefertigt ( $\mu\text{TSL}$ ). Dabei wird die Folie erhitzt und über ein Positiv-

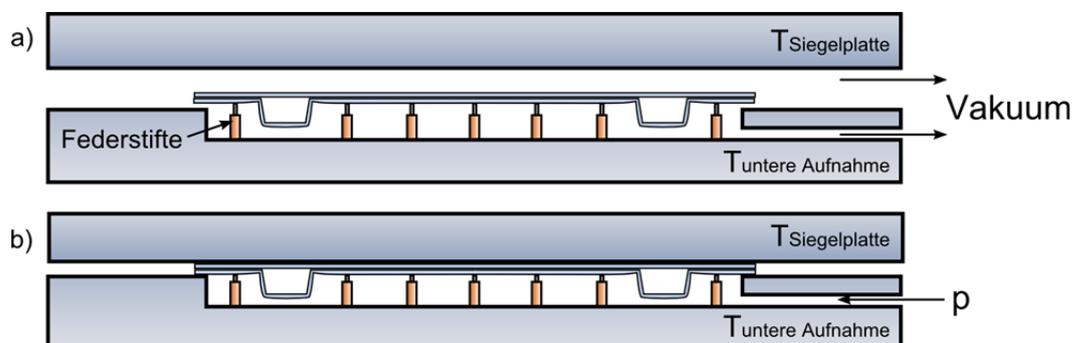
ves - sprich erhabenes - PDMS-Werkzeug geformt [4]. Die Foliensubstrate weisen dadurch eine definierte Innengeometrie und eine ebene Siegelfläche auf, die Folierrückseite ist hingegen geometrisch undefiniert und stark abhängig von der Verstreckung. Die Foliensubstrate sind im Anwendungsbeispiel 130 mm im Durchmesser. **Bild 1** zeigt einen Ausschnitt des zu siegelnden Stapels aus strukturierter Folie und co-extrudierter Siegelfolie.



**Bild 1:** Schematische Darstellung einer mikrothermogeformten Kavität und verwendeter co-extrudierter COC-Siegelfolie; die Abbildung verdeutlicht die Verstreckung und Ausdünnung der Foliensubstrate nach dem Positivmikrothermoformen, die eine gleichmäßige Krafteinleitung durch eine Siegelaufnahme bis zum Strukturrand erschwert.

### 2.2 Druckluft unterstütztes Bondkonzept

Zum Deckeln wird der Folienstapel, bestehend aus strukturierter Folie und Siegelfolie, in eine um ein Siegelwerkzeug erweiterte Heißpräge vom Typ HEX01 (Jenoptik, Germany) eingelegt. Der Aufbau besteht aus einer stationär heizbaren Siegelplatte und einer gekühlten unteren Aufnahme (siehe **Bild 2 a**). Um Lufterinschlüsse zwischen den Bondflächen zu vermeiden wird die Prozesskammer evakuiert und die Siegelplatte herabgesenkt. Hierbei drücken flexibel positionierbare Federstifte die Folien plan gegen die Siegelplatte und die Folien werden seitlich eingeklemmt (vgl. Bild 2 b). Durch dieses Einklemmen entsteht unterhalb der Folien ein abgeschlossener Hohlraum in welchen Druckluft eingeleitet werden kann.



**Bild 2:** Aufbau Siegelwerkzeug; a) Zu siegelnde Folien werden in untere gekühlte Aufnahme eingelegt und die Prozesskammer wird zur Vermeidung von Lufterinschlüssen evakuiert; b) Die Folien werden zunächst durch flexibel positionierbare Federstifte plan gegen die heiße Siegelplatte gedrückt und seitlich eingespannt, nach Beaufschlagung mit Druckluft werden die Folien thermisch gedeckelt.

Der Überdruck dient als geometrieunabhängige Siegelaufnahme und verpresst die Folien miteinander. Bedingt durch die geringe thermische Masse der Folien und die vernachlässigbare Wärmeableitung über die Federstifte erreicht der Folienstapel bereits nach wenigen Sekunden die benötigte Siegeltemperatur. Nach 10 Sekunden hebt sich die Siegelplatte wieder und die gebondeten Folien können entnommen werden. Die kurzen Zykluszeiten pro Bond machen dieses Verfahren besonders attraktiv für eine Serienfertigung. Aufgrund der Geometrieunabhängigkeit profitiert insbesondere aber auch das Prototyping von dieser Siegelmethode.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

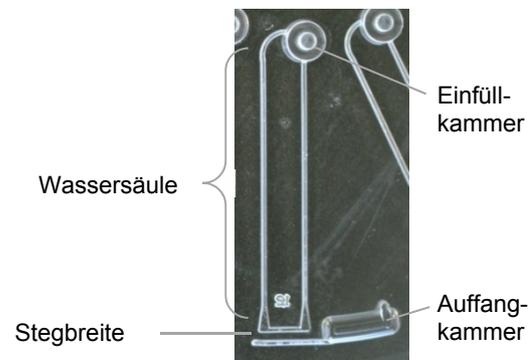
Die mit dem Verfahren gedeckelten Strukturen zeigen für Mikrostrukturen kleiner 1 mm eine sehr gute Formtreue der Kanalgeometrien (**Bild 3**). Erst bei Kavitäten mit einer Größe von mehreren Millimetern ist eine Deformation bedingt durch die eingeleitete Druckluft und das eingeschlossene Vakuum zu beobachten. Durch Entlüften der Strukturen ist es möglich eine annähernde Rückstellung der Kammerdeformation zu erzielen.

Die für die Experimente eingesetzten Strukturen besaßen Wandstärken zwischen ca. 100 – 188  $\mu\text{m}$ . Wesentlich dünnere Wandstärken könnten bei dem angelegten Druckunterschied von 100 bis 150 kPa Risse bilden oder sich plastisch verformen. Dies ist bei der Systemauslegung zu beachten. Auch eine Grundsteifigkeit des Folienmaterials wird vorausgesetzt, welche im Fall der 188  $\mu\text{m}$  COP-Folien gegeben ist.

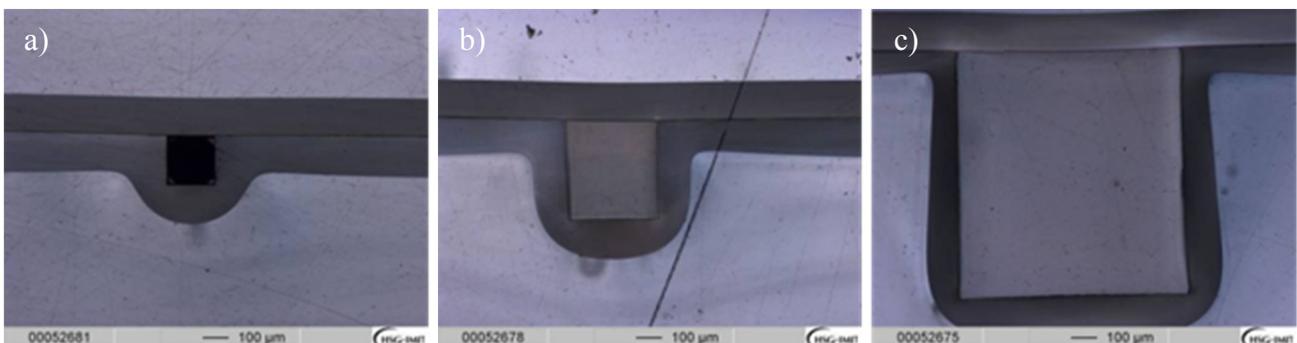
Die Charakterisierung des Siegelmethode bezüglich der Druckstabilität wurde im Folgenden anhand von zwei verschiedene thermisch gedeckelten fluidischen Teststrukturen (**Bild 4, 5**) untersucht und mit der Haftkraft einer handelsüblichen PCR-Mikrotitterplatten adhäsiv Klebefolie verglichen.

Die erste Charakterisierungsstruktur (Bild 4) demonstriert die Druckbelastung in einem Mikrokanal. Dazu wird ein mit Wasser gefüllter radialer Kanal mit 100 Hz rotiert. Der dabei entstehende hydrostatische Druck (ca. 500 kPa)

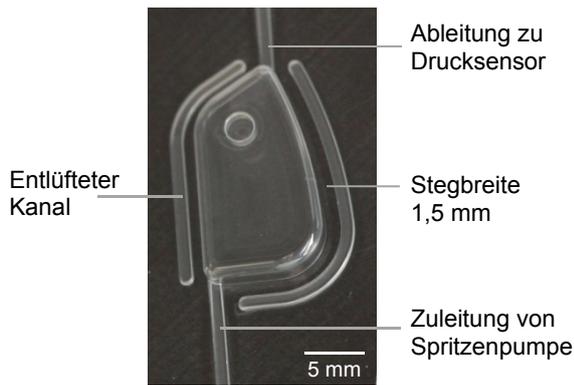
wirkt auf einen gesiegelten Steg. Die Stegbreite wurde zwischen 200  $\mu\text{m}$  und 1,5 mm in 100  $\mu\text{m}$  Schritten variiert. Bei Raumtemperatur erweist sich der thermische Bond ab einer Bondstegbreite von 500  $\mu\text{m}$  über eine Belastungsdauer von einer Stunde als stabil und fluidisch dicht ( $n = 10$ ). Im Gegensatz hierzu zeigte die als Referenz dienende Klebefolie bei dieser Belastung ein stegbreiten-abhängiges Delaminationsverhalten. Die Untersuchung der thermischen Belastbarkeit der Bonds erfolgt anhand einer größeren Kavität im Wasserbad bei 95  $^{\circ}\text{C}$ . Dabei wird der Druck in einer Kavität mit einer Spritzenpumpe kontinuierlich erhöht, bis der Bond delaminiert und ein 1,5 mm entfernter entlüfteter Kanal für einen Druckabfall sorgt (Abb. 5). Für den thermischen Bond erreichen die gemessenen Berstdrücke bis zu 150 kPa, während die Klebefolie bereits bei 30 – 50 kPa delaminieren. Besonders für variotherme Anwendungen wie die PCR ist eine hinreichende Druckstabilität bei 95  $^{\circ}\text{C}$  entscheidend, weshalb für diesen Einsatz die vorgestellte thermische Siegelung einer adhäsiven Klebefolie vorzuziehen ist.



**Bild 4:** Charakterisierungsstruktur zum Bestimmen der Druckstabilität der Siegelung in kleinen Kanälen bei Raumtemperatur. Die rotierende Wassersäule erzeugt Druck auf einen gesiegelten Steg; die Stegbreite werden zwischen 200  $\mu\text{m}$  und 1,5 mm variiert und zeigen eine zuverlässige fluidische Unterbrechung ab 500  $\mu\text{m}$  Stegbreite, die bis 500 kPa bei Raumtemperatur belastet werden kann.



**Bild 3:** Schlichtbilder gesiegelter Foliensubstrate; Kanäle 200  $\mu\text{m}$  (a) und 400  $\mu\text{m}$  (b) sowie 1 mm Kammer (c); Alle Strukturen weisen eine definierte quadratische Innengeometrie auf und eine undefinierte aber für die Funktion auch un-wichtige Außenseite der strukturierten Folie; während der 200  $\mu\text{m}$  Kanal keine Deformation aufweist ist ein minimales Durchhängen der Siegelfolie bei der 1 mm Kammer zu erkennen.



**Bild 5:** Charakterisierungsstruktur zum Bestimmen der Druckstabilität der Siegelung in Kavitäten bei erhöhter Temperatur von 95°C; Fluidische Kammer mit 1,5 mm entfernten belüfteten Kanal; Eine Spritzenpumpe sorgt für Druckaufbau, der abfällt sobald eine fluidische Verbindung zum entlüfteten Kanal besteht.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Das vorgestellte druckluft-unterstützte thermische Deckungsverfahren, ist unabhängig von der Mikrostrukturierung für ein flächiges Deckeln bis zum Rand der Mikrofluidikstrukturen geeignet. Das Verfahren eignet sich besonders gut für Mikrostrukturen für die keine Siegelaufnahme gefertigt werden kann, wie sie etwa zum Deckeln von makroskopischen Tablettenverpackungen verwendet werden. Die vorgestellte Technologie erweitert somit die Prozesskette zum kostengünstigen Herstellen von mikrofluidischen Einwegkartuschen aus Folien, die nach dem Mikrothermoformen fluidisch dicht gedeckelt werden müssen.

## 5 Literatur

- [1] Focke, M.; Kosse, D.; Müller, C.; Reinecke, H.; Zengerle, R.; von Stetten, F.: Lab Chip, vol. 10, no. 11, pp. 1365-1386, 2010.
- [2] Truckenmüller, R.; Giselbrecht, S.; Rivron, N.; Gottwald, E.; Saile, V.; van den Berg, A.; Wessling, M.; van Blitterswijk, C.: Adv. Mater., vol. 23, no. 11, pp. 1311-1329, Mar.2011. [3] Mikrofluidics thinner Review
- [3] Velten, T.; Schuck, H.; Richter, M.; Klink, G.; Bock, K.; Malek, C. K.; Roth, S.; Scho, H.; Bolt, P. J.: Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part B-Journal of Engineering Manufacture, vol. 222, no. 1, pp. 107-116, Jan.2008.
- [4] Focke, M.; Stumpf, F.; Faltin, B.; Reith, P.; Bamarni, D.; Wadle, S.; Müller, C.; Reinecke, H.; Schrenzel, J.; Francois, P.; Mark, D.; Roth, G.; Zengerle, R.; von Stetten, F.: Lab Chip, vol. 10, no. 19, pp. 2519-2526, Oct.2010.

## 6 Danksagung

Das IGF-Vorhaben 15838N der Forschungsvereinigung Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e. V. - HSG, Wilhelm-Schickard-Straße 10, 78052 Villingen-Schwenningen wurde über die AIF im Rahmen des Programms zu Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert. Die Autoren danken zudem TOPAS Advanced Polymers GmbH für die Bereitstellung des COC-Materials sowie der SML Maschinengesellschaft mbH für die Herstellung der COC-Verbundfolie.