

Blasformen von Mikrofluidikstrukturen für Lab-on-Foil Anwendungen

Blow molding of microfluidic structures for Lab-on-Foil applications

Maximilian Focke¹, Bernd Faltin¹, Claas Müller², Roland Zengerle^{1,3} und Felix von Stetten^{1,3}

¹Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Lehrstuhl Anwendungsentwicklung, Georges-Köhler-Allee 103, 79110 Freiburg, Deutschland, focke@imtek.de

²Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Lehrstuhl Prozesstechnologie, Georges-Köhler-Allee 103, 79110 Freiburg, Deutschland

³Institut für Mikro- & Informationstechnik HSG-IMIT, Wilhelm-Schickard-Straße 10, 78052 Villingen-Schwenningen

Kurzfassung

Präsentiert wird ein neuartiger Prozeß zur schnellen Herstellung dünnwandiger Folienkartuschen aus thermoplastischen Kunststofffolien durch Blasformen (Abb. 1). Der Prozeßdurchlauf benötigt vom CAD-Entwurf bis zur fertigen Folienkartusche 6-8 Stunden. Die Folienkartuschen eignen sich durch ihre dünnen Wände insbesondere für mikrofluidische Anwendungen die eine schnelle Temperierung erfordern. In der In-Vitro-Diagnostik ist zum Beispiel der Einsatz für Nukleinsäure-Analysen mit Hilfe der Polymerase Kettenreaktion (PCR) extrem vorteilhaft.

Während in herkömmlichen Folienformprozessen Entformschrägen an den Formwerkzeugen von mindestens 3° erforderlich sind, sind bei der hier vorgestellte Technologie keine Entformschrägen erforderlich (Abb. 2). Das vereinfacht sowohl den Konstruktions- als auch den Herstellungsprozess signifikant. Die hergestellten Kartuschen zeichnen sich durch eine sehr geringe Maßabweichung von lediglich 0,4% aus. Die Konturtreue einer typischen Kavität mit einem Durchmesser von 3 mm beträgt 18 µm (Halbwertsbreite). Ihre Eignung für diagnostische „Lab-on-a-Foil“-Anwendungen wurde erfolgreich mit einer komplexen mikrofluidischen Aliquotierstruktur (Abb. 3&4, [1]) sowie der Durchführung einer Real-Time PCR (Abb. 5) gezeigt.

Abstract

We present a novel blow molding process for rapid prototyping of thin-walled polymer based foil cartridges for microfluidic lab-on-a-chip applications (fig. 1). The process flow requires 6-8 hours from the CAD design to the finished foil cartridge. Due to their thin walls the film cartridges are especially suitable for microfluidic applications that require rapid temperature changes. In In-Vitro Diagnostics this is extremely beneficial e.g. for nucleic acid analysis by polymerase chain reaction (PCR). Conventional foil molding tools demand draft angles of at least 3° for proper demolding. The process presented here does not require any draft angles (fig. 2) and thus significantly facilitates both, design and manufacturing. The manufactured cartridges show only very small dimensional deviation of only 0.4%. The contour fidelity of a typical cavity with a diameter of 3 mm is 18 µm (full width at half maximum). Suitability of the blow molded cartridges for diagnostic "Lab-on-a-Foil" applications was successfully demonstrated by implementing a complex microfluidic aliquoting structure (fig. 3 & 4, [1]) as well as a real-time PCR assay (fig. 5).

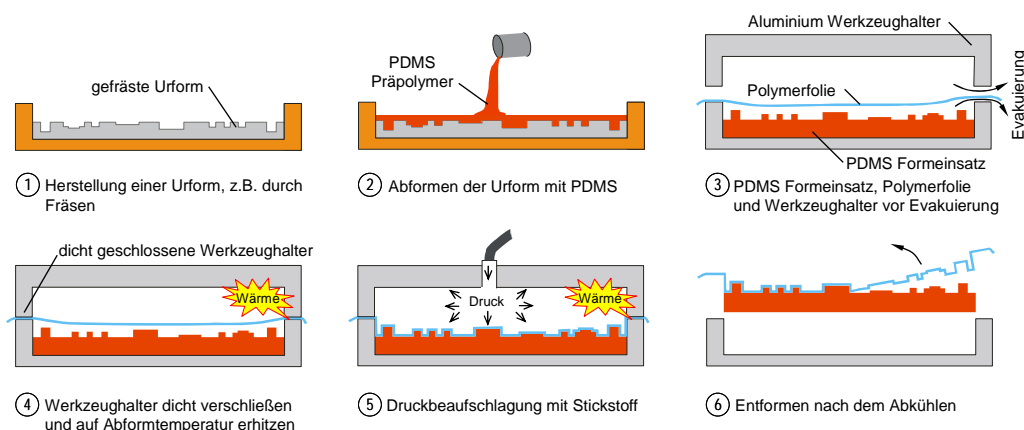


Abbildung 1. Schema des Prozeßablaufs im Querschnitt

1 Technologie

Zunächst wird eine Urform durch einen konventionellen Fräsprozess in Kunststoff hergestellt (Abb. 1.1). Die Urform wird mit einer Silikonvergüßmasse (Wacker PDMS Elastosil RT607) abgegossen und blasenfrei ausgehärtet (Abb. 1.2). Die Silikonform wird im Folgenden als Abformwerkzeug für die Folienhalbzeuge verwendet. Das Silikon-Abformwerkzeug wird in einen geeigneten Aluminium-Werkzeughalter einer leicht modifizierten Heißpräße platziert und mit einem thermoplastischen Folienhalbzeug abgedeckt (Abb. 1.3).

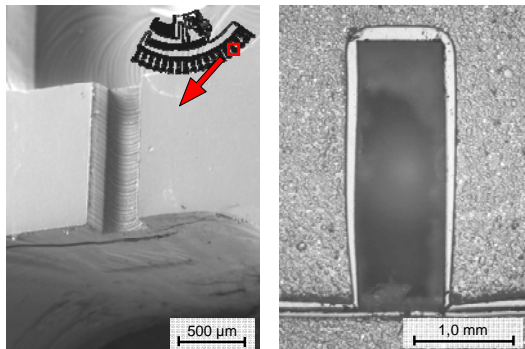


Abbildung 2. Scharfe Kanten (REM, links) und Aspektverhältnisse >3 (Schliffbild, rechts) wurden in Folienkartuschen ohne Entformschrägen realisiert.

Typische Foliendicken liegen bei 50-300 µm. Die Prozeßkammer wird auf 1 mbar evakuiert und dann mit einer Schließkraft von 15 kN in der Heißpräße geschlossen (Abb. 1.5). Nach dem Aufheizen auf die Formtemperatur erfolgt das Blasformen durch eine 2,5-bar-Druckbeaufschlagung mit Stickstoff im Bereich über der Folie (Abb. 1.5). Schließlich wird das Werkzeug gekühlt und die Prozesskammer belüftet (Abb. 1, [2&3]).

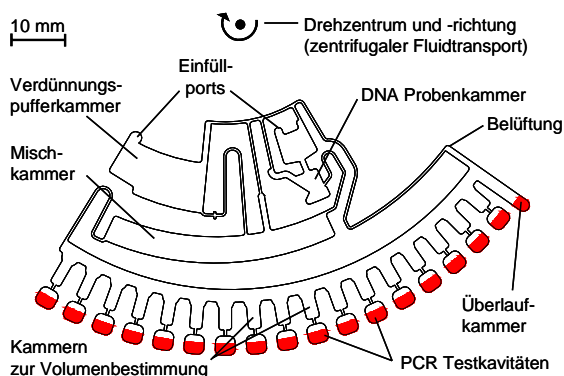


Abbildung 3. Skizze einer Mikrofluidikstruktur, die blasgeformt und getestet wurde. Alle Kammern zur Volumenbestimmung enthalten Aliquote mit 10,5 µl bevor die Testkavitäten für Real-Time PCR gefüllt werden.

Das Entformen der Kunststofffolie ist durch das elastische Silikonwerkzeug sehr einfach (Abb. 1.6). Grundsätzlich sind alle thermoplastischen Kunststoffe für diesen Prozess geeignet. Besonderes Augenmerk finden jedoch Cycloole-

fin-Polymere (COP), Polycarbonat, Polypropylen oder aus diesen koextrudierte Verbundfolien. Das Verfahren zeichnet sich auch dadurch aus, daß der Silikonmaster für zahlreiche Replikationen geeignet ist und daß im Vergleich zu Heißpräßen oder Spritzgießen nur ein Formwerkzeug benötigt wird.

2 Experimentelles

Es wurden kreisrunde Folienkartuschen mit Durchmesser von 130 mm mit Mikrofluidikstrukturen für ein zentrifugal aktuiertes Mikrofluidiksystem hergestellt [4].

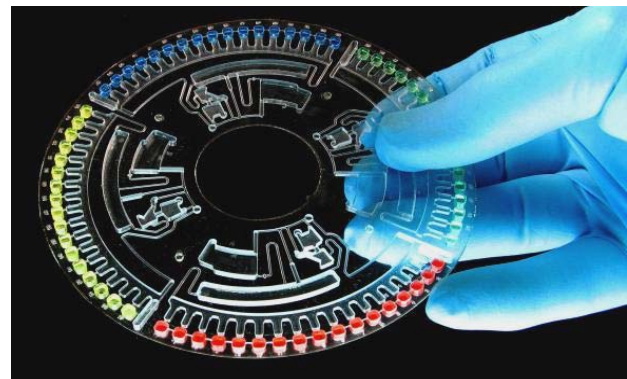


Abbildung 4. Eine blasgeformte Fluidikkartusche mit vier Sektoren zur Durchführung einer Real-Time PCR.

Auf den Außendurchmessern befindet sich dabei eine Aliquotierstruktur [1] mit Testkavitäten für die Durchführung einer Real-Time PCR. Als Halbzeug wurde eine 188 µm dicke COP-Folie (Zeon ZF14) wegen seiner hohen Festigkeit und guter optischer Eigenschaften gewählt. Konturtreue und Abformgenauigkeiten wurden mit einem optisch taktilen Meßsystem (Werth Videocheck IP400) erfasst.

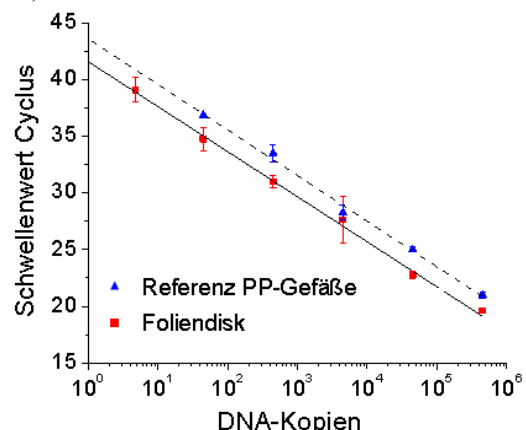


Abbildung 5. Real-Time PCR Standardkurven des Exfoliatin-A-Gens. Der Vergleich mit einer konventionellen Real-Time PCR in Standardreaktionsgefäßen bestätigt die Eignung für diagnostische Anwendungen, die eine schnelle Temperierung erforderlich machen.

Durch die thermische Ausdehnung des Silikonwerkzeugs während der Abformung sind die abgeformten Folienstrukturen ca. 1,4% größer als die zugehörigen Silikonwerkzeuge bei Raumtemperatur. Aspektverhältnisse >3 (Abb. 2) und spitze Winkel bis 60° konnten erfolgreich abgeformt werden. Letztere erlauben die Integration von geometrisch kontrollierbaren Kapillareffekten.

Die mikrofluidische Eignung wurde durch die Implementierung einer Aliquotierstruktur mit 17 Kavitäten gezeigt. Die Aliquotierung von $10,5 \mu\text{l}$ Aliquoten erfolgte mit einer geringen Streuung von nur 5 %. Die Eignung für die Nukleinsäurediagnostik wurde durch die erfolgreiche Implementierung einer Real-Time PCR gezeigt. Dabei wurde eine Verdünnungsreihe des Exfoliatin-A-Gens eines antibiotikaresistenten *Staphylococcus aureus* Stammes in den Außenkavitäten amplifiziert und die Probenkonzentrationen mittels Fluoreszenzsignalen ausgewertet (Abb. 5).

3 Schlußfolgerung

Es wurde ein Herstellungsverfahren zur Replikation von Folienkartuschen für die Mikrofluidik entwickelt, das präzise und reproduzierbar ist und Design-Zyklen drastisch verkürzt. Insbesondere eignen sich solche Folienkartuschen als günstige Verbrauchsmaterialien sowie durch ihre vorteilhaften Eigenschaften für die PCR basierte Nukleinsäurediagnostik. Durch den vorgestellten Prozess kann die Entwicklung derartiger Produkte deutlich vereinfacht werden.

4 Literatur

- [1] D. Mark, S. Haerberle, T. Metz, S. Lutz, J. Ducrée, R. Zengerle, F. von Stetten; Aliquoting structure for centrifugal microfluidics based on a new pneumatic valve; Proceedings of MEMS, 2008, pp. 611-614
- [2] R. Truckenmüller, S. Giselbrecht, C. van Blitterswijk, N. Dambrowsky, E. Gottwald, T. Mappes, A. Rolletschek, V. Saile, C. Trautmann, K.-F. Weibezahn, A. Welle; Flexible fluidic microchips based on thermoformed and locally modified thin polymer films; Lab-on-a-Chip, 2008, Vol. 8, No. 9, pp. 1570-1579
- [3] A. Disch, C. Müller, H. Reinecke; Low cost production of disposable microfluidics by blister packaging technology; Proceedings of EMBC, 2007, pp. 6323-6326
- [4] S. Häberle, R. Zengerle; Microfluidic Platforms for Lab-on-a-Chip Applications; Lab-on-a-Chip, 2007, 7:9, pp. 1094-1110