

Ontwerp van

TNO heeft samen met de TU Eindhoven het Kunststof MEMS-project opgezet voor het realiseren van bewegende microstructuren in kunststof. Doel van het project is om een kunststof-microklep zonder micro-assemblage te integreren in een kanalenstructuur. Replicatietechniek kent kostenvoordelen: geen assemblagekosten en kunststof is een aanzienlijk goedkoper materiaal dan het voor MEMS gangbare silicium.

• **Jan-Eite Bullema** •

Gebruik van kunststoffen voor MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) is zeer interessant voor toepassingen als lab-on-a-chip en lab-on-a-disk (zie Figuur 1), waar een compleet chemisch of biologisch laboratorium op een kunststofdrager gezet wordt. Complexe medische diagnoses kunnen daarmee bij de patiënt thuis voor een paar eurocent per analyse worden gedaan. Het kostenvoordeel zit hem in het elimineren van de assemblage ('goed' voor meer dan de helft van de kosten van een conventioneel MEMS-systeem [1],



Figuur 1. Voorbeeld van een lab-on-a-disk. (Bron: NASA)

[2]) en in het materiaal; kunststof is een factor 100-1.000 goedkoper dan silicium.

Microfluidica

Alhoewel de meeste nieuwe toepassingen van microfluidische systemen zich richten op chemie, biologie en farmacie, zijn er ook applicaties in de fysica en regeltechniek, warmtehuishouding, energie-opwekking en display-technologie in ontwikkeling. Zo heeft TNO in het kader van MicroNed een micro-voortstuwingsraket ontwikkeld om microsattelieten te positioneren. Er is een lange historie van inzet van fluïdische systemen, maar fluïdische toepassingen zijn tegenwoordig weinig in zwang door de optredende, onbegrepen schaal-eigenschappen.

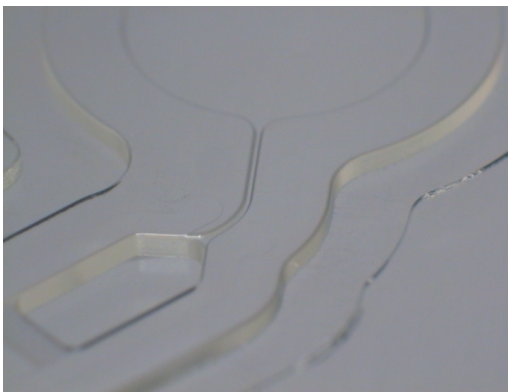
De elektronica kent al decaden een voortschrijdende miniaturisatie, maar nog steeds zijn niet de lengteschalen bereikt waar een kwalitatieve verandering in de fysische effecten optreedt (van het klassieke domein naar het quantumregime). Eén-elektrontransistors en mesoscopische schakelaars zijn onderwerp van onderzoek, maar worden nog niet industrieel ingezet [3].

Fluïdische systemen hebben echter al heel snel het gebied bereikt waar hun gedrag sterk gaat afwijken van het macroscopische, klassieke gedrag. Bekend is het fenomeen dat massatransport in microfluidische kanalen wordt gedomineerd door visceuze dissipatie en dat inertie-effecten nageenough verwaarloosbaar zijn. Omdat juist de inertiekrachten verantwoordelijk zijn voor het niet-lineaire gedrag en de

een microkanaal

daarmee samenhangende instabiliteiten en turbulenties, kan het misverstand ontstaan dat microfluidica voorspelbaar en oninteressant is. Dat komt tot uiting in het Reynolds-getal; zo is voor kanalen met een grootte in de orde van 100 micron het Reynolds-getal in de orde van 1. De literatuur schetst daarbij het beeld van de gletsjer die het dal in stroomt. Microfluidica zou daarmee saai zijn. Het tegenovergestelde is waar.

In microfluidica spelen veel fysische en chemische effecten (vloeistofmechanica, elektrostatica, thermodynamica, statistische mechanica, elasticiteit en polymeerchemie) een rol. De kleine schaal veroorzaakt interacties en niet-lineariteiten die leiden tot ontzettend interessante fenomenen – die op macroschaal niet voorkomen. TNO doet al een aantal jaren onderzoek op dit gebied; Figuur 2 toont een voorbeeld, een microkanaal met capillaire pompwerking.



Figuur 2. Door TNO gerealiseerd microkanaal (100 micron breed).

In het kader van het Europese Smarthealth-project heeft de auteur een zogeheten lyseerchip ontwikkeld. Dat is een microfluidische structuur die het mogelijk maakt om DNA-materiaal uit een cel te extraheren. Er zijn allerlei methoden, meer en minder subtiel, om DNA uit cellen te verwijderen. Dit gaat van het mechanisch kapotscheuren van celmembranen onder hoge druk in een miniatuur zogeheten franse pers, of het op chemische wijze verwijderen van DNA, tot het reversibel openen van het celmembraan met een elektrostatisch veld, waarbij DNA kan worden verwijderd maar ook weer teruggeplaatst [4].

Ontwerp van een lyseerchip

In de ontwerpfase wil men graag een beeld krijgen van een aantal performance-karakteristieken van de fluidische chip,

zoals de verblijftijd en de efficiency van het lyseren. Voor het ontwerp van een dergelijke lyseerchip kunnen onderstaande vier theoretische overwegingen de revue passeren.

Stroming door een microkanaal

De stroming door een leiding wordt gegeven door de Hagen-Poiseuille-relatie, waarin de straal van het kanaal (r) tot de vierde macht terugkomt.

$$Q = \pi * r^4 * \Delta P / (8 * \eta * L)$$

met:

$$Q = \text{debiet [m}^3/\text{s]}$$

$$r = \text{straal van een kanaal [m]}$$

$$\Delta P = \text{drukval [N/m}^2\text{]}$$

$$\eta = \text{viscositeit [Ns/m}^2\text{]}$$

$$L = \text{lengte van een kanaal [m]}$$

Zogeheten pressure driven flow heeft daarom in capillaire kanalen een zeer hoge druk nodig. Daarom is het vaak handiger om andere effecten dan druk te gebruiken om flow in een microkanaal te genereren: (a) oppervlaktenspanningsflow (of capillaire flow), (b) elektro-osmotische flow, of (c) oppervlaktetractie-effecten (zoals Surface Acoustic Waves). Voor elektro-osmotische flow geldt dat de flowsnelheid (in de orde van mm/s) bepaald wordt door:

$$Q = \varepsilon * \Delta V * \zeta * A / (\eta * L)$$

met:

$$\varepsilon = \text{diëlektrische constante [F/m]}$$

$$\Delta V = \text{aangelegde spanning [V]}$$

$$\zeta = \text{zetah-potentiaal [V]}$$

$$A = \text{dwarsdoorsnede van een kanaal [m}^2\text{]}$$

De zetah-potentiaal wordt hieronder toegelicht. Laminaire Hagen-Poiseuille-flow en elektro-osmotische flow zijn belangrijk voor een groot aantal microfluidica-toepassingen; zo wordt capillaire elektroforese ingezet bij DNA- en eiwitanalyse.

Geometrie van het microkanaal

Verschillende microfabricagetechnieken voor het realiseren van microkanalen geven verschillende geometrieën. Bijvoorbeeld hot-embossing van polymeren geeft rechthoekige kanalen, isotroop etsen van silicium halfronde kanalen, anisotroop etsen (KOH) van silicium driehoekige kanaal-

doorsneden, laser ableren van polymeren Gaussische doorsneden, en vormgeving in elastomeren (bijvoorbeeld het in de microfluidica veelgebruikte PDMS) geeft elliptische doorsneden. Er is dus een verband tussen de gebruikte bewerkingstechniek en het vloeidische gedrag van een microkanaal. Daarnaast kan de oppervlakteruwheid, tengevolge van een specifieke bewerkingstechnologie, invloed hebben op de eigenschappen van het microkanaal.

Zetah-potentiaal

De geometrie van een microkanaal is van belang vanwege de aan de Debye-lengte gekoppelde zetah-potentiaal. De Debye-lengte is de afstand waarbij geladen moleculen of ionen zich min of meer stationair hechten aan de wand van een microkanaal (dat heeft te maken met het evenwicht tussen de thermische energie en de Coulomb-energie van geladen deeltjes). De zetah-potentiaal is de ladingstoestand van de min-of-meer stationaire fase. De laag van geladen deeltjes leidt tot een schijnbare vernauwing of weerstandsverhoging van het microkanaal. In de colloidchemie is verandering van de zetah-potentiaal van deeltjes in oplossing de reden voor viscositeitsveranderingen van colloïdale suspensies. De weerstandsverhoging in een microkanaal door de zetah-potentiaal is theoretisch evenredig met de concentratie van geladen deeltjes tot de macht van de lading. Naast deze factoren hebben de pH en de temperatuur een invloed op de zetah-potentiaal.

Voor een toepassing waarbij cellen door een microkanaal 'stromen', kunnen cellen worden opgevat als diëlectrische, geladen deeltjes. N.B.: een gemiddelde menselijke cel is ongeveer 10 micron in diameter. Het DNA dat vrijkomt bij lyseren, is in neutrale oplossingen door de fosfaatgroepen negatief geladen. Het DNA-molecuul heeft een grootte van enkele nanometers. Er is dus ook sprake van wisselwerking tussen de geladen wand van het microkanaal en de geladen deeltjes die in oplossing door het kanaal stromen.

Interactie-effecten

In de microwereld treden interactie-effecten op tussen verschillende fysische fenomenen. Theoretisch kan men greep krijgen op deze interactie-effecten via de Onsager-relaties. Deze zijn voor het begrijpen van de microwereld van essentieel belang, omdat ze multi-fysica-effecten en ook schalings-effecten op een theoretisch correcte wijze in zich verenigen.

$$\Sigma J = \Sigma L \times X$$

met (voor deze vereenvoudigde notatie):

J = stroming ten gevolge van een aangelegd veld

L = Onsager-coëfficiënt

X = drijvende kracht

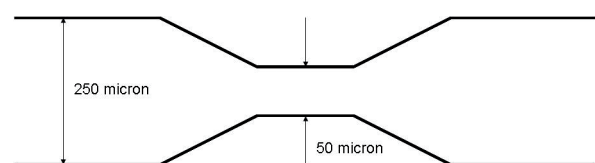
Onsager gaat er van uit dat bijvoorbeeld een deeltjesstroom de som is van zowel concentratieverschil en drukverschil als ook aangelegd elektrisch veld. En dat een deeltjesstroom ook ladingstransport kan betekenen en dus ook effect heeft op de totale elektrische stroom. De elektrische stroom wordt daarmee meer dan een effect dat alleen door aangelegde spanning en elektrische weerstand wordt beschreven.

Mortensen [6] geeft bijvoorbeeld op basis van de Onsager-relaties een theoretische uitwerking van het gelijktijdig optreden van elektro-osmose en pressure driven flow in een microkanaal, en laat zien hoe de schaal en de geometrie van microkanalen vanuit first principles kan worden opgelost. Met name wordt uitgewerkt hoe de Onsager-coëfficiënten afhankelijk zijn van de dimensies van de microkanalen. Helaas zijn er in de praktijk veel versturende factoren, onder meer samenhangend met de beheersing van de microfabricage-technieken, die het nog steeds moeilijk maken om op basis van de inzichten de werking van een systeem te voorspellen.

De lyseerchip

Bovenstaande theoretische overwegingen bij het ontwerpen van een microfluidisch systeem laten zien dat het ontwerp erg gevoelig is voor kleine afwijkingen (bijvoorbeeld in de breedte van een microkanaal) en dat het gedrag van microfluidische systemen zeer sterk door interacties bepaald is. Voor het ontwerp van een chip is men aangewezen op trial & error en het inzetten van eerdere – in de praktijk bewezen – ontwerpprincipes. Waarbij een schijnbaar kleine aanpassing al grote gevolgen kan hebben.

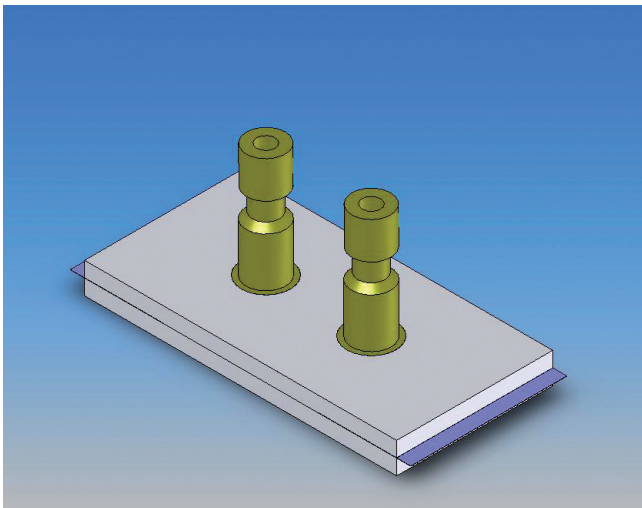
Voor het ontwerp van de lyseerchip is uitgegaan van een werkend systeem uit de literatuur [7], waarbij de cellen elektro-



Figuur 3. Schematisch ontwerp van de op electroporese gebaseerde lyseerchip.

osmotisch door een vernauwing van 50 micron in een microkanaal van 250 micron worden gedreven. Volgens Wang is het mechanisme van DNA-extractie gebaseerd op de intensivering van elektrische veldlijnen in het microkanaal, waardoor de celmembranen opengaan en het DNA-materiaal uit de cel vrijkomt. Figuur 3 toont de schematische weergave van een chip op basis van dit elektroporese-principe.

Experimenteel zijn er vanuit TNO twee varianten gerealiseerd van dit lyseerprincipe; zie Figuur 4. Een variant op basis van laserablatie van een kunststofchip (gerealiseerd door IMM Mainz) en een variant op basis van anisotroop etsen van silicium met KOH (gerealiseerd in de cleanroom van de Hogeschool Zeeland).



Figuur 4. Ontwerp van de TNO lyseerchip.

Drese en Bolt [4] vergelijken de efficiency van dit ontwerp met een aantal andere ontwerpen van lyseersystemen. In de praktische test van de functionaliteit blijkt dat er sprake is van DNA-extractie uit de geteste cellen. Vanuit het oogpunt van vervaardiging en ontwerp van de microkanalen is de voorspelling van het goed functioneren een heikele zaak gebleken.

Conclusie

Het ontwerpen van een microfluidisch systeem op basis van theoretische overwegingen is een complexe materie door de veelheid van effecten. De invloed van micro-bewerkingstechnieken op de functionaliteit van microchips is beneden een bepaalde maatvoering groot. Momenteel is men voor ont-

werp aangewezen op een combinatie van theoretisch inzicht en trial & error. Het IOP Precisietechnologie-project Kunststof MEMS moet meer inzicht genereren in de koppeling tussen theorie en praktijk. Ook de beperkingen en mogelijkheden van de gebruikte micro-bewerkingstechnieken zullen nader worden onderzocht.

Auteursnoot

Jan-Eite Bullema is als technologiemanager microsysteemtechnologie verbonden aan TNO Industrie en Techniek.

Literatuur

- [1] Bullema J.E., Bos, E. Elders, J., Micro Assembly of Micro Systems, Proceedings COMS 2006, 2006.
- [2] Bullema J.E., Burger G.J., Micro Assemblage van een micro Gas Chromatograaf. Mikroniek 3, 2005.
- [3] Squires T.M., Quake S.R., Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale, Reviews of modern Physics, Volume 77, July 2005, 927-1026.
- [4] Drese K.S., et al., Comparison of the Efficiency of Different Methods for the Lysis of Cells in Lab-on-Chip Systems, Proceeding Nanotech 2007.
- [5] Han K.-H., McConnell R.D., Easley C.J., Bienvenue J.M., Ferrance J.P., Landers J.P., and Frazier A.B., An active microfluidic system packaging technology, Sensors and Actuators B: Chemical, 122 (2007) 337-346.
- [6] Mortensen N.A., Oleson L.H., Bruus H., Transport coefficients for electrolytes in arbitrarily shaped nano- and microfluidic channels, New Journal of Physics 8 (2006) 37, 2-15.
- [7] Wang H.-Y., et al., A microfluidic flow-through device for high throughput electrical lysis of bacterial cells based on continuous dc voltage, Biosensors and Bioelectronics 22 (2006) 582-588.

Informatie

www.tno.nl
www.senternovem/iopprecisietechnologie
www.smarthealthip.com