

Les principes scientifiques des bandelettes : considérations importantes sur le dimensionnement des dispositifs microfluidiques

Matériel médical et Technologies



Les principes scientifiques des bandelettes : considérations importantes sur le dimensionnement des dispositifs microfluidiques

Auteur :

Maggi Tebrake, PhD, experte en développement d'applications, 3M Health Care, EMEA

Introduction

Les dispositifs microfluidiques transforment des vies. Grâce à la technologie moderne et à la miniaturisation des tests de diagnostic, il est possible d'établir un diagnostic en tout lieu ou presque – directement depuis le lieu de soin. Cette capacité à obtenir des réponses et à explorer les options de traitement, de façon immédiate, a des implications incroyables pour les patients et les prestataires de soins du monde entier.

Développement d'un test miniaturisé : cela n'a rien d'une mince affaire

Alors que les tests miniaturisés constituent un outil de diagnostic de plus en plus courant, et ce dans le monde entier, les ingénieurs sont confrontés à un défi grandissant en matière de conception : comment faire évoluer la production du test miniaturisé tout en garantissant sa précision et son efficacité ? Avant d'être mis sur le marché, un test miniaturisé doit démontrer sa capacité à être produit en série et à conserver un fonctionnement fiable.

Les efforts déployés pour réduire le temps écoulé entre la validation du concept, la réduction d'un test de laboratoire à un dispositif de la taille d'une carte de crédit et la commercialisation de ce dernier ont été insuffisants.¹ Pour remédier à cela, les ingénieurs doivent tenir compte de la notion de dimensionnement pendant le processus de conception. Cet article explore trois considérations essentielles en matière de dimensionnement : les matériaux utilisés, les paramètres de développement et les techniques de fabrication.

Considérations essentielles n°1 : matériaux utilisés

Du prototype à la production – les matériaux sont importants. De préférence, le matériau servant pour le prototypage doit être celui utilisé pour la fabrication en série. Dans le cas contraire, il est possible qu'une refonte coûteuse et longue soit nécessaire.²

Le fonctionnement précis du test miniaturisé est souvent considéré comme la partie la plus difficile du développement. C'est la raison pour laquelle la miniaturisation est souvent réalisée à l'aide de puces prototypes personnalisées, fabriquées à la main avec le plus grand soin. Les prototypes sont généralement créés en verre, PMMA, polycarbonate (PC), polystyrène (PS), COP ou COC. Parmi tous ces matériaux, le verre présente la meilleure résistance chimique et est généralement facilement disponible dans un laboratoire universitaire.² Cependant, le verre n'est peut-être pas la meilleure option si le dispositif microfluidique doit être produit en masse et utilisé sur le lieu de soin.

Les matériaux tels que les films et les feuilles polymères peuvent être préférables, car ils permettent un processus de fabrication évolutif. Des pièces ou des dispositifs entiers peuvent être usinés et/ou découpés à partir de blocs de matériau, moulés par injection, moulés par micro-injection ou stratifiés et découpés à l'emporte-pièce à partir de films et de feuilles avec une grande précision.³ L'utilisation de matériaux polymères pendant la phase de prototypage peut à son tour accélérer le passage de la recherche et de la validation du concept au produit commercial, car le moulage par injection et le découpage à l'emporte-pièce sont des processus évolutifs.

D'autres considérations plus matérielles entrent en ligne de compte, comme la compatibilité et la température. Le rapport surface/volume de l'essai miniaturisé est plus élevé que celui des équipements de laboratoire conventionnels, ce qui entraîne des interactions plus fortes entre le matériau de l'échantillon, les réactifs et le substrat. Par conséquent, la compatibilité du matériau polymère peut affecter l'intégrité diagnostique du dispositif. Le dispositif peut également être soumis à des températures de stockage extrêmes, de sorte qu'il faut également tenir compte des propriétés de transition thermique des matériaux polymères.³

Souvent, le coût élevé des matériaux et des technologies de fabrication spécialisés ne se justifie pas. Compte tenu de la polyvalence et de la rentabilité des matériaux polymères, il est possible de fabriquer des dispositifs affichant un coût de possession par test compétitif.³



Considérations essentielles n°2 : paramètres de développement

Dès le début, il est important de tenir compte de l'utilisateur final et de son environnement pour l'application prévue. Ces variables guideront la conception et le développement et, par la suite, le dimensionnement. Poser des questions et obtenir des réponses permet aux ingénieurs de créer un catalogue de paramètres, lequel est essentiel au fonctionnement fiable et précis du dispositif de diagnostic produit en série et doit être surveillé et contrôlé pendant le développement.

Considérez les questions suivantes.

Les questions liées à l'utilisateur/ environnement peuvent être les suivantes :⁴

- Le dispositif doit-il être utilisé par des professionnels de santé ou des patients ?
- Le dispositif peut-il être utilisé en toute sécurité par des non-professionnels dans un environnement domestique ?
- Quelle doit être sa taille pour que l'utilisateur puisse le manipuler facilement ?
- Quelle taille doit-il avoir pour s'adapter efficacement aux caractéristiques requises telles que les récipients de réactifs, les dépôts de produits chimiques, les caractéristiques de mélange, les zones de réaction, les zones de détection, etc. ?

Comment ces dernières se rapportent au dimensionnement : Les réponses à ces questions jouent un rôle essentiel dans le dimensionnement des dispositifs. Par exemple, si le dispositif doit être utilisé ou stocké à des températures ou dans des

environnements hostiles, les matériaux doivent faire preuve de résilience et de polyvalence, et être capables de fournir des résultats précis indépendamment des conditions extrêmes. Le dispositif final peut devoir présenter une durée de conservation plus longue ou une meilleure reproductibilité. Il sera important de choisir un matériau qui tienne compte de ces variables et facteurs après la production du dispositif.

Les questions liées à l'application peuvent inclure :⁴

- La complexité de l'analyse peut-elle être réduite ; le protocole d'analyse peut-il être simplifié ? Par exemple, le mélange du réactif peut-il être effectué avant le stockage du réactif sur un dispositif afin de réduire les étapes d'ajout du réactif ?
- Comment les réactifs et les produits chimiques doivent-ils être déposés sur le dispositif pour offrir une bonne stabilité et un processus de dépôt fiable et évolutif ?
- Quels fluides doivent être déplacés et comment procéder ?
- Comment le dispositif peut-il être scellé sans endommager les produits chimiques déposés sur le dispositif ou réagir avec ces derniers ?
- Quels sont les matériaux compatibles avec le dépôt de produits chimiques et de réactifs ?
- Quel est le mode de détection utilisé ? Faut-il un matériau qui n'interfère pas avec la détection optique (UV/VIS, fluorescence, imagerie) ?
- Quelle est la sensibilité requise pour que l'application fonctionne de manière fiable ?

Comment ces dernières se rapportent au dimensionnement : le choix d'un matériau approprié pour un test miniaturisé dépend fortement de l'application prévue. La dureté des produits chimiques et du processus de détection, ainsi que la complexité de conception du dispositif en raison des exigences de préparation des échantillons. Presque toutes les applications bioanalytiques présentent des exigences techniques spécifiques pour le matériau choisi. Par conséquent, la précision des tests et la technologie de fabrication requises peuvent avoir un impact sur l'évolutivité du processus.



Considérations essentielles n°3 : techniques de fabrication

La technologie de fabrication joue un rôle essentiel dans la production rentable de dispositifs microfluidiques. Selon les lignes directrices publiées par le Microfluidic Consortium (2014), il est important de tenir compte des exigences de l'application, telles que la dureté de l'environnement, la précision de test requise, le débit du dispositif et le nombre de dispositifs produits, lors du choix du matériau et/ou de la technologie de fabrication à utiliser pour un dispositif microfluidique.²

Matériaux et environnement

De nombreux facteurs sont à prendre en considération en termes de matériaux et d'environnement de fabrication. Les techniques de fabrication varient : certaines utilisent des produits chimiques (par exemple, l'acide fluorhydrique) ou des transitions thermiques pour fabriquer les dispositifs. Ces variables environnementales auront un impact sur les matériaux. Les propriétés des matériaux à prendre en compte, en relation avec l'environnement, sont les suivantes :

- Propriétés optiques
- Inertie chimique
- Propriétés de surface
- Stabilité thermique
- Compatibilité
- Hydrocompatibilité

Processus de fabrication et débit des dispositifs

La fabrication de dispositifs microfluidiques implique diverses techniques. Certaines techniques sont relativement nouvelles ou constituent une adaptation d'autres processus. D'autres sont déjà établies. Le faible coût des matériaux et la grande résolution structurale des polymères permettent d'envisager une approche très rentable pour la conception et la fabrication de dispositifs complexes. Une attention particulière doit être accordée à la manière dont le processus de fabrication est dimensionné en volume. Cependant, le faible coût, la grande flexibilité de conception et la capacité à atteindre de manière rentable des volumes de production élevés signifient que davantage de dispositifs microfluidiques peuvent être mis sur le marché à l'aide des matériaux polymères.³

Comme le montrent les différentes techniques ci-dessous, les volumes, les coûts de mise en place, les tailles de lots et plus encore doivent être pris en compte.

Les procédés de fabrication suivants sont disponibles :

Traitement des stratifiés de rouleau à rouleau (évolutif depuis des volumes très faibles à très élevés)

Les méthodes de fabrication des stratifiés sont compatibles avec une grande variété de matériaux. Pour les dispositifs microfluidiques stratifiés, chaque couche est découpée individuellement. Un dispositif est conçu à l'aide d'un logiciel de CAO, la forme du dispositif est découpée, la partie interne est nettoyée, et les couches du dispositif sont collées ensemble pour former un canal fermé. La précision du processus dépend de la méthode de découpe choisie, des matériaux et de l'épaisseur de la couche.^{9,5}

Gaufrage à chaud (grand volume)

Le gaufrage à chaud est un procédé de réplication prisé, car il est relativement facile à outiller et comparativement simple à exécuter. Il permet d'obtenir une excellente réplication de la microstructure avec un indice de forme élevé.

Moulage (grands volumes)

Le moulage par injection est un procédé très développé pour la macroréplication et il est maintenant de plus en plus disponible pour la réplication thermoplastique à l'échelle microscopique ; il a l'avantage de présenter des temps de cycle extrêmement rapides, de l'ordre de quelques secondes par cycle, mais il nécessite des outils de moulage plus coûteux et plus complexes.



Laser (volumes faibles à moyens)

Les systèmes de micro-usinage laser sont des outils sans contact qui peuvent être rapidement reprogrammés pour produire des motifs variés, ce qui les rend particulièrement adaptés à la phase de conception et de développement du biocapteur microfluidique.

Traitement planaire (grands volumes)

Le traitement planaire du silicium ou du verre comprend la gravure chimique humide, la gravure sèche et la projection de poudre. La mise en place, les coûts, les processus et les volumes sont tous influencés par l'approche spécifique.

Xérogaphie (petits à grands volumes)

Chargement par effet corona d'un photoconducteur, exposition et développement d'une image latente à transférer et à fixer sur un substrat cible. De nombreuses « encres » xérogaphiques sont fabriquées à partir de copolymères de styrène et d'acrylate.⁷

Projection de poudre (petits à grands volumes)

Un jet de particules est dirigé vers une cible pour un enlèvement mécanique de matière. La projection de poudre crée des canaux fluidiques et des interconnexions.

Coulée (faibles volumes)

Création d'un moule destiné à être utilisé comme modèle pour un dispositif microfluidique. Le moule est le « négatif » de l'appareil. Le dispositif réel est créé en versant (coulant) du PDMS dans le moule et en photopolymérisant le matériau. Le PDMS est un élastomère connu pour son faible retrait pendant la photopolymérisation et ses excellentes propriétés élastiques.⁶

Gravure (faibles volumes)

La gravure sèche crée des structures profondes, de haute densité et dotées d'un indice de forme élevé dans les substrats de verre et de silicium. La gravure chimique humide utilise des produits chimiques (par exemple, l'acide hydrofluorique) pour créer des structures de canaux dans le verre et le silicium.

Trois étapes de dimensionnement

La fabrication en série d'un dispositif microfluidique est un processus itératif. L'appareil doit être conçu et développé – et prouver ses performances à chaque étape du processus. Un choix judicieux des matériaux et des techniques de fabrication, ainsi que l'identification des paramètres de développement, contribue à garantir le succès. Il est important de tenir compte de ces facteurs dès le départ. Un changement de matériaux entre l'étape 1 et 3 risque d'engendrer des coûts considérables, ainsi que des retards importants, dans tout projet de développement. Il est important que le dispositif continue à fonctionner de manière précise et constante, car la marge de variabilité des performances diminue à mesure que le développement progresse.³

Phase 1

Chaque composant individuel est assemblé dans le cadre d'un test de fonctionnement. La sensibilité, la sélectivité, la spécificité et la variation des performances sont évaluées - et probablement comparées aux performances en laboratoire. Des améliorations doivent souvent être apportées à la conception, en fonction des sources identifiées de variation de la fabrication.

Phase 2

Le processus de fabrication doit intégrer un élément de la fabrication par lots ou en volume, avec identification et contrôle des paramètres critiques ; la variabilité des performances doit désormais diminuer. Dans l'idéal, il est moins nécessaire de modifier la conception à ce stade et des processus de réplication à grande vitesse peuvent être utilisés.

Phase 3

La phase 3 doit permettre de produire des séries pouvant atteindre 10 000 dispositifs en quelques mois. Si le développeur envisage d'utiliser une puce en polymère jetable à faible coût, une procédure de fabrication claire doit être identifiée pour atteindre des volumes de production de 10^5 – 10^7 dispositifs par an, ce qui n'est clairement réalisable qu'avec une réplication à grande vitesse, un assemblage réduit et une automatisation considérable du processus. La meilleure façon d'y parvenir est d'utiliser un dispositif polymère hautement intégré.

Conclusion

Les tests miniaturisés sont des outils essentiels qui permettent de changer et de sauver des vies dans le monde entier. Ces dispositifs permettent de réaliser des tests sur le lieu des soins, ce qui aide les patients et les professionnels de santé à trouver des réponses et à mettre en place des traitements plus rapidement. L'évolutivité joue un rôle essentiel

en accélérant la commercialisation de tests miniaturisés fiables. Le choix de matériaux et de techniques de fabrication adaptés et l'identification des bonnes questions dès les premières étapes peut contribuer à accélérer le processus et à garantir un transfert réussi du dispositif du laboratoire vers la vie réelle.

References:

- 1 Microfluidics: The great divide; Nature Methods; Vol 6 No 9, pages 683 – 686, September 2009; Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications, Electrophoresis 2014, 35, 2309-2324.
- 2 Design for Microfluidic Device Manufacture Guidelines, April 2014, Version 5, commissioned by Microfluidic Consortium; <http://www.microfluidicsinfo.com/wp-content/uploads/2017/08/DesignforManufacture-1.pdf>.
- 3 Practical Aspects of microfluidic devices: Moving fluids and building devices, B.H. Weigl, R.L. Bardell, C. Cabrera, Handbook of biosensors and biochips, 2007 Wiley&Sons, ISBN 978-0-470-01905-4.
- 4 A-Line, How to Design a Microfluidic, Part 1 to 4, Leanna M. Levine, Microfluidic Devices: Fabrication and surface modification, Zenfeng Wang, Tao Zhang, Microfluidic fundamentals, Devices and applications, first edition, 2018, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.
- 5 Enabling Microfluidics: from Clean Rooms to Makerspaces; David I. Walsh III, David S. Kong, Shashi K. Murthy, and Peter A. Carr, Trends in Biotechnology, May 2017, Vol. 35, No. 5 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.01.001>. ©2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CCBY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
- 6 Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane. James Friend and Leslie Yeo; Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Micro Nanophysics Research, Laboratory, Monash University, Melbourne VIC 3800 Australia. Received 6 October 2009; accepted 16 October 2009; published online 15 March 2010.
- 7 Fundamentals of Xerography, Emmett J. Lentilucci, Rochester Institute of Technology, <https://www.researchgate.net/publication/265755913>
- 8 A Dry Process for Production of Microfluidic Devices Based on the Lamination of Laser-Printed Polyester Films; Claudimir Luciodo Lago, Heron Dominguez Torresda Silva, Carlos Antonio Neves, and Jose' Geraldo Alves Brito-Neto. Analytical Chemistry, Vol. 75, No. 15, August 2003, page 3853.
- 9 Inventions 2018: A review of current methods in microfluidic device fabrication and future commercialisation prospects; Bruce K. Gale, Alexander R. Jafek, Christopher J. Lambert, Brady L. Goenner, Hossein Moghimifam, Ugochukwu C. Nzel Dand Suraj Kumar Kamarapu. Department of Mechanical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112, USA. Inventions 2018, 3, 60; doi: 10.3390/inventions 3030060. www.mdpi.com/journal/inventions

**Pour en savoir davantage, rendez-vous
sur le site [3M.com/MedTech](http://www.3M.com/MedTech)**



Matériel médical et Technologies

3M France, Parvis de l'Innovation
95006 Cergy Pontoise Cedex

Téléphone : 09 69 32 14 78

Site Web : www.3MFrance.fr/medical

3M est une marque commerciale de 3M.

Veillez recycler. Imprimé en France.

© 3M 2021. Tous droits réservés.

OMG214287