

# Wissenschaft hinter dem Teststreifen: Wichtige Überlegungen zur Skalierung mikrofluidischer Geräte

Medizinische Materialien und Technologien



# Wissenschaft hinter dem Teststreifen: Wichtige Überlegungen zur Skalierung mikrofluidischer Geräte

**Autor:**

**Maggi Tebrake, PhD, Spezialist  
für Anwendungsentwicklung,  
3M Health Care, EMEA**

## Einführung

Mikrofluidische Geräte verändern Leben. Dank der modernen Technologie und der Miniaturisierung von Diagnosetests ist es möglich, von fast überall aus zu diagnostizieren – direkt am Ort der Behandlung. Diese Möglichkeit, sofort Antworten zu erhalten und Behandlungsoptionen zu erkunden, hat unglaubliche Auswirkungen für Patienten und Anbieter rund um den Globus.

## Entwicklung eines miniaturisierten Tests: Keine leichte Sache

Während miniaturisierte Tests ein zunehmend verbreitetes Diagnosewerkzeug sind, das überall auf der Welt eingesetzt wird, stehen die Ingenieure vor einer wachsenden Herausforderung bei der Konstruktion: Wie skalieren Sie die Produktion des miniaturisierten Tests und stellen gleichzeitig die Genauigkeit und Effektivität des Tests sicher? Ein miniaturisierter Test sollte die Fähigkeit zur Massenproduktion und zuverlässigen Funktion nachweisen, bevor er auf den Markt gebracht werden kann.

Es wurde noch nicht genug getan, um den Schritt zwischen dem Konzeptnachweis, der Verkleinerung eines Labortests auf ein Gerät in Kreditkartengröße und der Kommerzialisierung eines Produkts zu beschleunigen.<sup>1</sup> Um diese Lücke zu schließen, müssen Ingenieure die Skalierbarkeit während des Designprozesses berücksichtigen. In diesem Beitrag werden drei kritische Überlegungen zur Skalierbarkeit untersucht: verwendete Materialien, Entwicklungsparameter und Fertigungstechniken.

## Schlüsselüberlegung Nr. 1: Verwendete Materialien

Vom Prototyp zur Produktion – auf die Materialien kommt es an. Vorzugsweise sollte das Material für das Prototyping das Material für die Serienfertigung sein. Andernfalls ist eine kosten- und zeitintensive Umgestaltung notwendig.<sup>2</sup>

Die exakte Funktion des miniaturisierten Tests wird oft als der schwierigste Teil der Entwicklung angesehen. Deshalb wird die Miniaturisierung häufig mit kundenspezifischen Prototyp-Chips durchgeführt, die mit großer Sorgfalt von Hand gefertigt werden. Die Prototypen werden in der Regel mit Glas, PMMA, Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), COP oder COC erstellt. Von all diesen Materialien hat Glas die beste Chemikalienbeständigkeit und ist in der Regel in einem akademischen Labor leicht verfügbar.<sup>2</sup> Glas ist jedoch möglicherweise nicht das beste Material der Wahl, wenn das mikrofluidische Gerät in Massenproduktion hergestellt und am Point of Care eingesetzt werden soll.

Materialien wie polymere Folien und Platten können bevorzugt werden, da sie einen skalierbaren Herstellungsprozess ermöglichen. Teile oder ganze Geräte können maschinell bearbeitet und/oder aus Materialblöcken geschnitten, spritzgegossen, mikrospritzgegossen oder laminiert und aus Folien und Plattenmaterial mit hoher Genauigkeit gestanzt werden.<sup>3</sup> Die Verwendung von Polymermaterialien in der Prototypenphase kann wiederum den Übergang von der Forschung und dem Konzeptnachweis zum kommerziellen Produkt beschleunigen, da Spritzguss und Stanzen skalierbare Prozesse sind.

Es gibt weitere materielle Erwägungen wie Kompatibilität und Temperatur. Das Oberflächen-Volumen-Verhältnis des miniaturisierten Tests ist höher als bei herkömmlichen Laborgeräten, was zu stärkeren Wechselwirkungen des Probenmaterials und der Reagenzien mit dem Substrat führt. Daher kann die Kompatibilität des Polymermaterials die diagnostische Integrität des Geräts beeinträchtigen. Das Gerät kann auch extremen Lagertemperaturen ausgesetzt sein, so dass die Wärmeübergangseigenschaften von Polymermaterialien ebenfalls berücksichtigt werden sollten.<sup>3</sup>

Oft lassen sich die hohen Kosten für spezielle Fertigungstechnologien und Materialien nicht rechtfertigen. Angesichts der Vielseitigkeit und Kosteneffizienz von Polymermaterialien können Geräte mit wettbewerbsfähigen Betriebskosten pro Test hergestellt werden.<sup>3</sup>



## Schlüsselüberlegung Nr. 2: Entwicklungsparameter

Von Anfang an ist es wichtig, den Endbenutzer und die Endbenutzerumgebung für die geplante Anwendung zu berücksichtigen. Diese Variablen werden das Design und die Entwicklung und in der Folge die Skalierung beeinflussen. Das Stellen von Fragen und das Erhalten von Antworten ermöglicht es den Ingenieuren, einen Katalog von Parametern zu erstellen, die für die zuverlässige und genaue Funktion des serienmäßigen Diagnosegeräts entscheidend sind und während der Entwicklung überwacht und gesteuert werden müssen.

Beachten Sie die folgenden Fragen.

### Benutzer-/umgebungsbezogene Fragen können sein:<sup>4</sup>

- Soll das Gerät von medizinischem Fachpersonal oder von Patienten verwendet werden?
- Ist das Gerät sicher für die Verwendung durch Nichtfachleute in einer häuslichen Umgebung?
- Welche Größe sollte es haben, damit es für den Anwender einfach zu verwenden ist?
- Welche Größe muss er haben, um die erforderlichen Funktionen wie Reagenziengefäße, Chemiedepots, Mischfunktionen, Reaktionszonen, Detektionszonen usw. effizient unterzubringen?

### Wie sich diese auf das

**Produktionsvolumen beziehen:** Die Antworten auf diese Fragen spielen eine entscheidende Rolle bei der Skalierung von Geräten. Wenn das Gerät beispielsweise unter widrigen Temperaturen oder Umgebungsbedingungen verwendet oder gelagert wird, müssen die Materialien eine

hohe Widerstandsfähigkeit und Vielseitigkeit aufweisen – und in der Lage sein, unabhängig von extremen Bedingungen genaue Ergebnisse zu liefern. Das endgültige Gerät muss möglicherweise eine längere Haltbarkeit oder eine bessere Reproduzierbarkeit aufweisen. Es wird wichtig sein, ein Material zu wählen, das diese Variablen und Faktoren nach der Geräteproduktion berücksichtigt.

### Anwendungsbezogene Fragen können sein:<sup>4</sup>

- Kann die Analyse in ihrer Komplexität reduziert werden; kann das Analyseprotokoll vereinfacht werden? Kann z. B. das Mischen der Reagenz vor der Lagerung der Reagenz auf einem Gerät erfolgen, um die Schritte für die Reagenzzugabe zu minimieren?
- Wie sollten Reagenzien und Chemikalien auf dem Gerät gelagert werden, um eine gute Stabilität und einen zuverlässigen und skalierbaren Abgabeprozess zu ermöglichen?
- Welche Flüssigkeiten müssen bewegt werden und wie können diese bewegt werden?
- Wie kann das Gerät versiegelt werden, ohne dass es beschädigt wird oder mit den abgelagerten Chemikalien auf dem Gerät reagiert?
- Welche Materialien sind mit einer hinterlegten Chemie und Reagenz kompatibel?
- Welche Art der Erkennung wird verwendet? Wird ein Material benötigt, das die optische (UV/VIS, Fluoreszenz, Bildgebung) Detektion nicht stört?
- Welche Empfindlichkeit ist erforderlich, damit die Anwendung zuverlässig funktioniert?

## Wie sich diese auf das

**Produktionsvolumen beziehen:** Die Auswahl eines geeigneten Materials für einen miniaturisierten Test ist stark von der beabsichtigten Anwendung abhängig. Robustheit der Chemikalien und des Detektionsprozesses sowie die konstruktive Komplexität des Geräts aufgrund der Anforderungen an die Probenvorbereitung. Nahezu jede bioanalytische Anwendung stellt spezifische technische Anforderungen an das gewählte Material; daher können die erforderliche Testgenauigkeit und die Herstellungstechnologie die Skalierbarkeit des Prozesses beeinflussen.



## Schlüsselüberlegung Nr. 3: Fertigungstechniken

Die Fertigungstechnologie spielt eine zentrale Rolle bei der kostengünstigen Produktion von mikrofluidischen Geräten. Gemäß den vom Microfluidic Consortium (2014) veröffentlichten Richtlinien ist es wichtig, bei der Entscheidung, welches Material und/oder welche Fertigungstechnologie für ein mikrofluidisches Gerät verwendet werden soll, Anwendungsanforderungen wie die Härte der Umgebung, die erforderliche Testgenauigkeit, den Gerätedurchsatz und die Anzahl der produzierten Geräte zu berücksichtigen.<sup>2</sup>

## Materialien und Umwelt

Es gibt viele Faktoren, die in Bezug auf Materialien und Fertigungsumgebung zu berücksichtigen sind. Die Herstellungstechniken variieren – einige verwenden Chemikalien (z. B. Flusssäure) oder thermische Übergänge zur Herstellung der Geräte. Diese Umgebungsvariablen wirken sich auf die Materialien aus. Zu den zu berücksichtigenden Materialeigenschaften in Bezug auf die Umgebung gehören:

- Optische Eigenschaften
- Chemische Reaktionsfähigkeit
- Oberflächeneigenschaften
- Thermische Stabilität
- Kompatibilität
- Hydrophilie

## Fertigungsprozesse und Gerätedurchsatz

Es gibt eine Vielzahl von Fertigungstechniken zur Herstellung von mikrofluidischen Geräten. Einige Techniken sind relativ neu oder eine Anpassung anderer Verfahren, andere sind bereits etabliert. Die niedrigen Materialkosten und die hohe strukturelle Auflösung von Polymeren ermöglichen einen sehr kosteneffizienten Ansatz für die Entwicklung und Herstellung komplexer Geräte. Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, wie der Herstellungsprozess im Volumen skaliert wird – aber niedrige Kosten, große Designflexibilität und die Fähigkeit, kostengünstig hohe Produktionsvolumina zu erreichen, bedeutet, dass mehr mikrofluidische Geräte mit Polymermaterialien auf den Markt gebracht werden können.<sup>3</sup> Wie die verschiedenen Techniken unten zeigen, müssen Volumen, Einrichtungskosten, Chargengrößen und mehr berücksichtigt werden.

Die folgenden Fertigungsverfahren sind verfügbar:

### **Rolle-zu-Rolle-Laminatverarbeitung (skalierbar von sehr kleinen bis sehr großen Stückzahlen)**

Laminat-Herstellungsverfahren sind mit einer Vielzahl von Materialien kompatibel. Bei mikrofluidischen Geräten aus Laminat wird jede Schicht einzeln geschnitten. Ein Gerät wird mit einer CAD-Software entworfen, die Gerätegeometrie wird geschnitten, der innere Teil wird entfernt (Entgittern) und die Schichten des Geräts werden zu einem geschlossenen Kanal verklebt. Die Genauigkeit des Prozesses ist abhängig von der gewählten Schneidmethode, den Materialien und der Schichtdicke.<sup>9,5</sup>

### **Heißprägen (großes Volumen)**

Das Heißprägen ist ein beliebtes Replikationsverfahren, da es relativ leicht zu rüsten und vergleichsweise einfach auszuführen ist. Es kann eine exzellente Replikation der Mikrostruktur mit hohem Aspektverhältnis (eng und tief) erreichen.

### **Gießen (große Volumen)**

Das Spritzgießen ist ein hochentwickeltes Verfahren für die Makroreplikation und steht nun zunehmend auch für die Miniaturisierung von Thermoplasten zur Verfügung; es hat den Vorteil extrem schneller Zykluszeiten, in der Größenordnung von wenigen Sekunden pro Zyklus – erfordert aber teurere, komplexere Formwerkzeuge.



### **Laser (kleine bis mittlere Volumen)**

Lasermikrobearbeitungssysteme sind berührungslos arbeitende Werkzeuge, die schnell umprogrammiert werden können, um unterschiedliche Muster zu erzeugen, wodurch sie sich besonders für die Design- und Entwicklungsphase des mikrofluidischen Biosensors eignen.

### **Planare Verarbeitung (große Volumen)**

Die flächige Bearbeitung von Silizium oder Glas umfasst nasschemisches Ätzen, Trockenätzen und Pulverstrahlen. Einrichtung, Kosten, Prozesse und Volumen werden durch den spezifischen Ansatz beeinflusst.

### **Xerographie (kleine bis große Volumen)**

Koronaaufladung eines Fotoleiters, Belichtung und Entwicklung eines latenten Bildes, das auf ein Zielsubstrat übertragen und fixiert werden soll. Viele xerografische „Tinten“ werden aus Copolymeren von Styrol und Acrylat hergestellt.<sup>7</sup>

### **Pulverstrahlen (kleine bis große Mengen)**

Ein Partikelstrahl wird zum mechanischen Materialabtrag auf ein Ziel gerichtet. Das Pulverstrahlen erzeugt fluidische Kanäle und Verbindungen.

## **Gießen (kleine Volumen)**

Erstellung einer Form, die als Vorlage für ein mikrofluidisches Gerät verwendet wird. Die Form ist das „Negativ“ des Geräts. Das eigentliche Gerät entsteht, indem PDMS in die Form gegossen und das Material ausgehärtet wird. PDMS ist ein Elastomer, das für seine geringe Schrumpfung beim Aushärten und seine hervorragenden elastischen Eigenschaften bekannt ist.<sup>6</sup>

## **Ätzen (kleine Mengen)**

Das Trockenätzen erzeugt tiefe Strukturen mit hoher Dichte und hohem Aspektverhältnis in Glas- und Siliziumsubstraten. Beim nasschemischen Ätzen werden Chemikalien (z. B. Flusssäure) verwendet, um Kanalstrukturen in Glas und Silizium zu erzeugen.

## **Drei Stufen der Skalierung**

Die Serienfertigung eines mikrofluidischen Geräts ist ein iterativer Prozess. Das Gerät muss entworfen und entwickelt werden – und seine Leistung bei jedem Schritt beweisen. Eine kluge Auswahl von Materialien und Fertigungstechniken sowie die Festlegung von Parametern für die Entwicklung tragen zum Erfolg bei. Es ist wichtig, diese Faktoren am Anfang zu berücksichtigen. Ein Materialwechsel von Stufe 1 zu Stufe 3 verursacht in jedem Entwicklungsprojekt wahrscheinlich erhebliche Kosten und auch erhebliche Zeitverzögerungen. Es ist wichtig, dass das Gerät weiterhin präzise und konsistent arbeitet, da der Spielraum für Leistungsvariabilität mit fortschreitender Entwicklung abnimmt.<sup>3</sup>

## **1. Stufe**

Jede einzelne Komponente wird zu einem Arbeitsversuch zusammengefügt. Sensitivität, Selektivität, Spezifität und Leistungsvariation werden bewertet – und wahrscheinlich mit der Laborleistung verglichen. Oft sind Konstruktionsverbesserungen notwendig, die auf identifizierten Quellen von Fertigungsschwankungen basieren.

## **2. Stufe**

Der Fertigungsprozess muss ein gewisses Element der Chargen- oder Serienfertigung beinhalten, wobei kritische Parameter identifiziert und kontrolliert werden müssen. Im Idealfall sind bei dieser Stufe weniger Konstruktionsänderungen erforderlich und es können schnellere Replikationsverfahren verwendet werden.

## **3. Stufe**

Stufe 3 muss in der Lage sein, Serien von bis zu 10.000 Geräten in wenigen Monaten zu produzieren. Wenn der Entwickler einen kostengünstigen Einweg-Polymerchip anstrebt, sollte es einen klaren Herstellungspfad geben, um Produktionsvolumina von 10<sup>5</sup>-10<sup>7</sup> Geräten pro Jahr zu erreichen; dies ist eindeutig nur mit Hochgeschwindigkeitsreplikation, minimaler Montage und erheblicher Prozessautomatisierung zu erreichen. Dies wird am besten mit einem hochintegrierten Polymergerät erreicht.

# Fazit

Miniaturisierte Tests sind wichtige Werkzeuge, die Leben rund um den Globus verändern und retten können. Diese Geräte ermöglichen Point-of-Care-Tests, die Patienten und Anbietern helfen, Antworten zu finden und Behandlungen schneller durchzuführen. Die Skalierbarkeit spielt eine entscheidende Rolle,

um zuverlässige miniaturisierte Tests schneller auf den Markt zu bringen. Die Wahl der richtigen Materialien und Fertigungstechniken und das Stellen der richtigen Fragen in der Anfangsphase können dazu beitragen, den Prozess zu beschleunigen und sicherzustellen, dass das Gerät vom Labor ins Leben übergeht.

## Quellenangaben:

- 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, im Auftrag des 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, erste Auflage, 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, Mai 2017, Bd. 35, Nr. 5 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.01.001>.
- 6 Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane. James Friend und Leslie Yeo; Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Micro Nanophysics Research, Laboratory, Monash University, Melbourne VIC 3800 Australien. Eingegangen am 6. Oktober 2009; angenommen am 16. Oktober 2009; online veröffentlicht am 15. März 2010.
- 7 Fundamentals of Xerography, Emmett J. Ientilucci, 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 José Geraldo Alves Brito-Neto. Analytical Chemistry, Bd. 75, Nr. 15, August 2003, Seite 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](http://www.mdpi.com/journal/inventions)

**Besuchen Sie [3M.com/MedTech](http://3M.com/MedTech),  
um mehr zu erfahren.**



### Medizinische Materialien und Technologien

Carl-Schurz-Str. 1  
82229 Seefeld  
Deutschland

Telefon: 800-584-2787

Web: [www.3M.com/MedTech](http://www.3M.com/MedTech)

3M ist eine Handelsmarke von 3M.

Bitte recyceln. Gedruckt in den Vereinigten Staaten.

© 3M 2021. Alle Rechte vorbehalten.. OMG214287