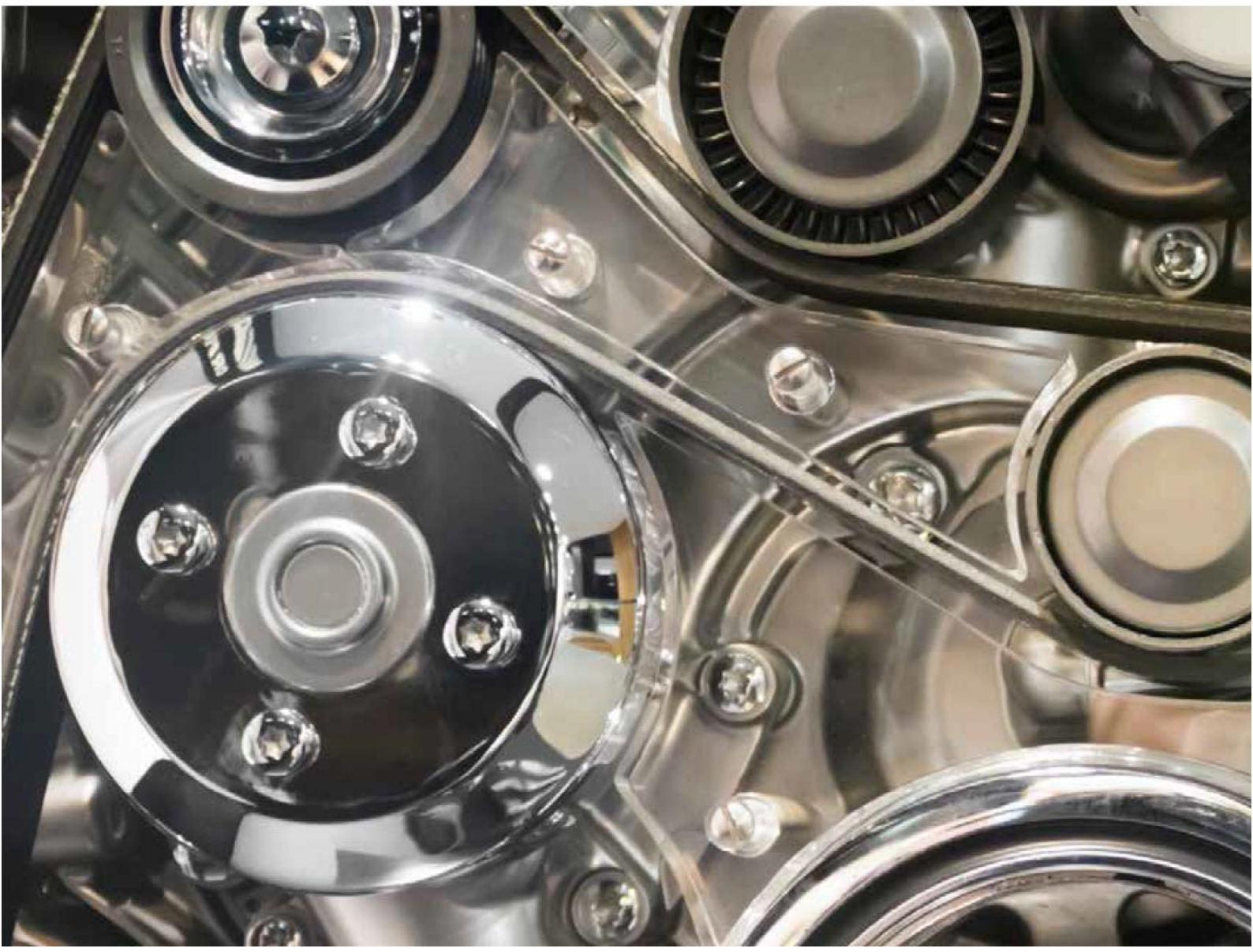


**3M** Science.  
Applied to Life.™

# 试纸背后的科学： 量产微流控设备的关键考虑因素

3M 医疗材料与技术



# 试纸背后的科学： 量产微流控设备的关键考虑 因素

作者：**Maggi Tebrake** 博士，  
应用开发专家，欧洲、中东及  
非洲，**3M** 医疗产品事业部

## 介绍

微流控设备改变了生活。由于现代技术和诊断测试的微型化，几乎可以在任何地方进行诊断—即时检测。这种立即获得结果和探索治疗方案的能力对全球的患者和提供者具有不可思议的影响。

## 开发微型化测试： 不小的壮举

虽然微型化检测是世界各地越来越普遍使用的诊断工具，但工程师们面临着日益严峻的设计挑战：如何在确保测试准确性和有效性的同时扩大微型化检测的生产规模？微型化检测应证明其能够大规模生产并在投放市场之前保持可靠的功能。

没有做足够的工作来加速概念验证、将实验室测试缩小到信用卡大小的设备和产品商业化之间的步骤。<sup>1</sup>为了缩小差距，工程师必须在设计过程中考虑可扩展性。本文将探讨可扩展性的三个关键考虑因素：选用材料、开发参数和制造技术。

## 第 1 关键考虑因素： 选用材料

从原型到生产—材料很重要。应该尽可能确保，用于原型制作的材料与用于批量制造的材料保持相同。

否则，可能需要进行昂贵且耗时的重新设计。

2

微型化测试的准确运行通常被认为是开发过程中最困难的部分。这就是为什么经常使用订制原型芯片进行微型化的原因，这些芯片是精心手工制作的。原型芯片通常使用玻璃、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚碳酸酯（PC）、聚苯乙烯（PS）、环烯烃聚合物（COP）或环烯烃共聚物（COC）创建。在所有这些材料中，玻璃具有最好的耐化学性，通常在学术实验室中很容易获得。<sup>2</sup> 但是，如果要大规模生产微流控设备并在即使检测中使用，玻璃可能不是最佳选择。

诸如聚合物膜和片材的材料可能是较佳的选择，因为它们能够实现可量产的制造过程。整个设备或部分零件可以从材料原材上加工及 / 或切割、注塑、微注塑或层压，并以高精度模切薄膜和片材。<sup>3</sup> 在原型阶段使用聚合物材料，利于加速从研究和概念验证到商业产品的过渡，因为注塑和模切是可扩展的过程。

还有更多的材料考虑因素—例如相容性和温度。微型化检测的表面积与体积比高于传统实验室设备，这导致样品材料和试剂与基材的相互作用更强。因此，聚合物材料的兼容性可能会影响设备的诊断完整性。

该设备也可能会受到极端存储温度的影响，因此还应考虑聚合物材料的热转变特性。<sup>3</sup>

通常专业制造技术和材料的高成本是不大合理的。考虑到聚合物材料的多功能性和成本效益，每次测试可以以具有竞争力的成本制造设备。<sup>3</sup>



## 第 2 关键考虑因素： 开发参数

从一开始，就必须考虑预期使用的最终用户和最终用户环境。这些变量将为设计和开发以及随后的规模提供信息。提出问题并获得答案使工程师能够创建一个参数目录—这对大规模生产的诊断设备的可靠和准确运行至关重要—在开发过程中进行监测和控制。

考虑以下问题。

#### 与用户 / 环境相关的问题可能包括：<sup>4</sup>

- 该设备是由医疗护理专业人员还是患者使用？
- 非专业人士在家庭环境中使用该设备是否安全？
- 应该多大的尺寸才能方便用户操作？
- 需要多大的尺寸才能有效地符合所需的特征，例如试剂容器、化学沉积物、混合区、反应区、检测区等？

**这些与大规模制造的关系：**这些问题的答案在扩展设备方面发挥着关键作用。例如，如果设备将在恶劣的温度或环境中使用或储存，材料必须表现出弹性和多功能性，并且能够在不受极端条件影响的情况下提供准确的结果。最终设备可能需要具有更长的保质期或更好的重现性。选择一种材料来考虑设备生产后的这些变量和因素是很重要的。

#### 与应用相关的问题可能包括：<sup>4</sup>

- 能否降低分析的复杂性；分析方案被简化？例如，是否可以在将试剂储存在设备上之前完成试剂的混合，以减少试剂添加的步骤？
- 应该如何将试剂和化学物质沉积在设备上，以实现良好的稳定性和可靠且可扩展的沉积过程？
- 哪些流体需要被移动以及如何移动这

些流体？

- 如何密封设备而不损坏设备上的沉积化学物质或与其发生反应？
- 哪些材料与沉积的化学物质和试剂相容？
- 使用什么检测模式？是否需要不干扰光学（UV / VIS、荧光、成像）检测的材料？
- 应用程序要可靠运行需要什么样的灵敏度？

**材料要素如何影响量产：**为微型化测试选择合适的材料在很大程度上取决于预期的应用。为符合样品制备要求，化学物质和检测过程的严谨性以及设备设计的复杂性同样重要。几乎每个生物分析应用都会对所选材料提出特定的技术要求；因此，所需的测试精度和制造技术可能会影响可量产性。



## 第 3 关键考虑因素： 制造技术

制造技术在微流控设备的成本效益生产中发挥关键作用。根据 **The Microfluidic Consortium (2014)** 发布的指南，在决定将哪种材料及 / 或制造技术用于微流控时，重要的是要考虑应用要求，例如环境的严酷性、所需的测试精度、设备产量和生产的设备数量。<sup>2</sup>

### 材料与环境

在材料和制造环境方面有许多因素需要考虑。制造技术各不相同—有些利用化学品（即，氢氟酸）或热转变来制造设备。这些环境变量会影响材料。与环境相关的材料属性包括：

- 光学特性
- 化学惰性
- 表面特性
- 热稳定性
- 相容性
- 亲水性

### 制造过程和设备产量

有多种制造技术可用于生产微流控设备。一些技术相对较新或改编自其他过程，其他技术已经建立。聚合物的低材料成本和高结构分辨率为设计和制造复杂设备提供了一种

极具成本效益的方法。放大量产是必须仔细注意制造过程的批量结果—但低成本、极大的设计灵活性以及经济高效地实现高产量的能力意味着可以将更多的微流控设备与聚合物材料一起推向市场。<sup>3</sup> 正如下面的各种技术证明，必须考虑产量、设置成本、批量大小等。

以下为可提供的制造过程：

*卷对卷层板贴合加工（可扩展到非常大的批量）*

层板贴合制造方法适用于多种材料。应用于微流控设备，每一层都是单独切割的。使用 **CAD** 软件设计设备，切割设备几何结构，清洁内部（清除），并将设备的各层贴合在一起以形成封闭通道。该过程的准确性取决于所选的切割方法、材料和层厚度。<sup>9, 5</sup>

*热压模印（大体积）*

热压模印是一种流行的复制过程，因为它相对容易配置且是一个相对容易执行的过程。它可以实现并复制出色的高光谱微观结构。

### 模制 (大批量)

注射模制是一种高度发达的复制过程，现在越来越多地用于微型热塑性塑料复制；它的优点是循环时间极快，每个循环只需几秒钟，但需要更昂贵、更复杂的模组工具。

### 雷射 (中小批量)

雷射微加工系统是非接触式工具，可以快速重新编程以产生不同的图案，使其特别适用于微流控生物传感器的设计和开发阶段。

### 平面加工 (大批量)

硅或玻璃的平面处理包括湿式化学蚀刻、干式蚀刻和喷粉。设置、成本、流程和批量都受特定方法的影响。

### 静电复印 (中小批量)

光电导体的电晕充电、待转移和定影在目标基材上的潜像进行曝光和显影。许多静电复印「墨水」由苯乙烯和丙烯酸酯的共聚物制成。<sup>7</sup>

### 喷粉 (小至大批量)

粒子射流被导向用于机械材料去除的目标。喷粉多用于流体通道的建立和连结。

### 铸造 (小批量)

创建用于微流控设备模板的模具。模具是设备的“反面”。实际的设备是透过将 PDMS 浇注（铸造）到模具中并固化材料来创建的。PDMS 是一种弹性体高分子，在固化过程中表现出低收缩率和出色的弹性特性。<sup>6</sup>



### 蚀刻 (小批量)

干式蚀刻可利用在玻璃和硅基材中产生深、高密度和高纵横比的结构。湿式化学蚀刻使用化学品（即，氢氟酸）在玻璃和硅中创造出微流道结构。

## 量产的三个阶段

大规模制造微流控设备是一个迭代过程。该设备必须经过设计和开发，并在每一步都证明其性能。在材料和制造技术方面做出明智的选择，以及确定开发参数，有助于确保成功。在开始时考虑这些因素很重要。在任何开发项目中，从第 1 阶段到第 3 阶段的材料变化可能会产生相当高的成本以及严重的时间延迟。每一项装置需持续准确且一致地运行是非常重要的——因为随着开发的进展延长，利润会随之减少。<sup>3</sup>

## 第 1 阶段

每个单独的组件都连接在一起以显示有效的检测功能。评估灵敏度、选择性、特异性和性能变化—并可能与实验室性能进行比较。根据已识别的制造变异来源，通常需要进行设计的改良。

## 第 2 阶段

制造过程必须结合批量与批量制造间某些元素，进一步确定和控制关键参数，利于降低性能的可变性。理想情况下，此阶段不需要更改设计，并且可以使用高速复制过程。

## 第 3 阶段

第 3 阶段必须能够在几个月内生产多达 10,000 台设备。如果开发商的目标是低成本的一次性聚合物芯片，那么应该有一个明确的制造途径来实现每年 10<sup>5</sup>~10<sup>7</sup> 个设备的产量；显然，只有以高速复制、最少的组装和相当大的过程自动化才能实现。因此建议使用高度整合的聚合物装置来进行生产。

## 结论

微型化测试是能够改变、协助并拯救全球生命的关键工具。这些检测设备支持即时检测，帮助患者和照护者更快地找到答案并寻求治疗。可量产性能够将可靠的微型化检测更快地推向市场方面发挥关键作用。选择正确的材料和制造技术并在初始阶段提出正确的问题有助于加快流程并确保设备从实验室进入你我的生活。

## 参考文献:

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>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>.

<sup>3</sup>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.

<sup>4</sup>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.

<sup>5</sup>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/>).

<sup>6</sup>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.

<sup>7</sup>Fundamentals of Xerography, Emmett J. Ientilucci, Rochester Institute of Technology, <https://www.researchgate.net/publication/265755913>

<sup>8</sup>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, Vol. 75, No. 15, August 2003, page 3853.

<sup>9</sup>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)

请上 [3M.com.cn/MedTech](http://3M.com.cn/MedTech) 了解更多信息



3M 中国有限公司

3M 医用材料与技术

上海市兴义路 8 号万都中心大厦 34 楼

电话 021-62753535

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

医用材料选型工具: [www.findmyadhesive.com](http://www.findmyadhesive.com)

3M 是 3M 的注册商标。

请回收利用。于美国印刷

© 3M 2019。版权所有。

70-2011-7877-2