

# Additív gyártástechnológiák a mikrofluidikában

Borók Alexandra<sup>1),2)</sup>, Kovács Rebeka<sup>1),2)</sup>, Kővágó Mária Lili<sup>1)</sup>, Bonyár Attila<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Elektronikai Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Egry József utca 18.

<sup>2)</sup> Lézeres Fúzió Nemzeti Kutatólaboratórium, Wigner Fizikai Kutatóközpont, 1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.  
E-mail: alexandra.borok@edu.bme.hu

**Tartalmi kivonat.** A mikrofluidikai rendszereket elterjedten alkalmazzák az orvosi, biológiai, és kémiai kutatások területén, hiszen segítségükkel hordozható, kis méretű és kis kialakítási költségű diagnosztikai eszközöket kaphatunk. A mikrofluidikai eszközök hagyományos gyártástechnológiai időigényesek és nem engednek a kutatóknak nagy szabadságot sem anyagválasztás, sem geometriai kialakítás szempontjából. Az additív gyártási technológiák a legkülönbözőbb felhasználási területekkel rendelkeznek, így nem meglepő, hogy alkalmazásuk a mikrofluidika területén is megjelent. A gyártókészülékek felbontóképességének rohamos fejlődése miatt az így kialakított mikrofluidikai eszközök is egyre jobb minőségűek és használatuk egyre nagyobb teret nyer.

**Kulcsszavak:** mikrofluidika; polimer-alapú mikrofluidika; PDMS; additív gyártás; 3D nyomtatás

## 1. BEVEZETÉS

A mikrofluidikai rendszerek kutatása és fejlesztése a POC (point-of-care) és a LOC (lab-on-a-chip) rendszerek elterjedésének köszönhetően napjainkban is jelentős. A modern orvosi diagnosztikai módszerek új utakat nyitnak a személyre szabott gyógyászatban, elérhetővé teszik a betegségek korai diagnosztizálását, a gyógyulás állandó monitorozását és a beteg állapotának folyamatos felmérését is, mindezt akár percek alatt kivitelezett mérésekkel. A technológiák folyamatos fejlődése miatt a mikrofluidikai rendszerek kialakításában is teret nyert a polimerek alkalmazása, köszönhetően a megfizethető árúknak, a kedvező mechanikai tulajdonságaiknak és az egyszerű megmunkálási lehetőségeiknek.

Az additív gyártástechnológiák alkalmazása minden egyes tudomány és iparágban megjelent, a gépészeti alkalmazásoktól kezdve az építőiparon át, egészen az élelmiszer ipari megvalósításokig. Nem annyira meglepő tehát, hogy a 3D nyomtatást – az egyik leginnovatívabb additív gyártást – a technológia felbontóképességének jelentős növekedése miatt mára már a mikrofluidikai kutatások különböző területein is egyre elterjedtebben alkalmazzák. A publikáció célja összefoglaló képet adni a mikrofluidika tudomány területéről, a mikrofluidikai chipek kialakításához alkalmazott anyagokról és technológiákról, valamint

bemutatni, hogy milyen szerep jut jelenleg az additív technológiáknak a mikrofluidikai kutatásokban.

## 2. MIKROFLUIDIKA

A mikrofluidika egy olyan tudományág, amely egyrészt foglalkozik különböző  $10^{-9}$  -  $10^{-18}$  liter térfogat mennyiségű gázok és folyadékok csatornarendszerekben történő áramlásával, másrészt pedig ezen csatornarendszereket tartalmazó eszközöknek (u.n. mikrofluidikai chip) a gyártásával. [1, 2]

Mikrofluidikai-csatornának hívhatjuk azt a csatornát, aminek legalább egy dimenzióban a geometriai kiterjedése kevesebb mint 1 mm. A kialakításnak köszönhetően tehát, a Reynolds szám értéke ezekben csatornában általában kevesebb mint 100, de sok esetben még az 1-et sem éri el, ebből következik, hogy ezen eszközökben a folyadék áramlása szigorúan lamináris. [1, 2]

A mikrofluidika kis mennyiségű folyadékok áramlását valósítja meg, ami sok szempontból előnyt jelent a hagyományos méretű rendszerekkel szemben. Egyfelől jelentősen lecsökken a vizsgált minta és az alkalmazott reagensek mennyisége, ezzel együtt csökken az energiafelhasználás és a keletkező hulladék mennyiség is egy-egy kísérlet során. Egy mikrofluidikai chipbe több funkció is integrálható, így többlépéses reakciók levezetésére is képessé válhat, valamint a méretének köszönhetően hordozható, és akár párhuzamosan többféle elemzés

elvégezhető rövid idő alatt egy ilyen eszközzel, hiszen a reakció idők a kisméretű csatornában jelentősen lecsökkennek. [3]

Mivel a kialakításukat a felhasználó igényeihez szabják, így számos kutatási területen alkalmazható eszközökké válnak. Alkalmazási területei közül legnagyobb jelentőséggel a biológiai és gyógyszerészeti kutatások bírnak [4, 5, 6] és ezek közül is kiemelkedő a bioérzékelők fejlesztésével és orvosi diagnosztikával foglalkozó tanulmányokban való megjelenése [6].

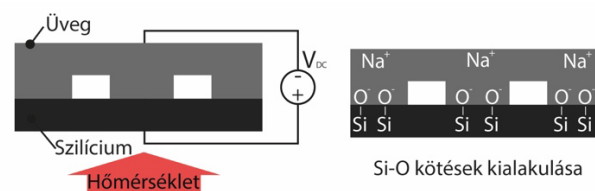
## 2.1. Anyagok a mikrofluidikában

A mikrofluidikai chip alapanyagai sokfélék lehetnek; beszélhetünk szilícium, üveg, kerámia, papír és polimer alapú mikrofluidikai eszközökről. Az alkalmazott polimereket két alkategóriára bonthatjuk; hőre keményedő (thermoset) polimerek, mely anyagok valamilyen fény vagy termikus hatásra nyerik el a végleges formájukat, illetve hőre lágyuló (thermoplastic) polimerek, melyek hő hatására könnyen formálhatóak lesznek. [7]

Az első generációs mikrofluidikai eszközök üvegből és szilíciumból készültek, mivel a 80-as évekbeli mikroelektronikai fejlesztésekben ezt a két anyagot alkalmazták a legelterjedtebben. A csatornák kialakítása rétegeltárolítással; száraz (RIE – reaktív ion marás; DRIE – mély reaktív ion marás) vagy nedves marással valósítható meg mind a szilícium, mind az üveg esetében [8,9].

Általánosan kijelenthető, hogy miután a csatorna mintázatot kialakítottuk egy anyagban, szükséges a folyadékutaknak a lezárása egy burkoló réteg hozzá rögzítésével (ez az u.n. bondolás) [10]. A burkoló réteg felülete lehet teljesen sima, vagy tartalmazhatja részben/egészben a csatornamintázatot is. [11] Az utóbbi esetekben az illesztés pontosságára nagy figyelmet szükséges fordítani. A kialakított kötésekkel szembeni számos elvárás közül (optikai tulajdonságok, anyag kompatibilitás, csatorna fal homogenitása) a megfelelő kötési szilárdság és az időállóság tekinthető a legfontosabbnak [10]. A kötési technológiákat közvetett és közvetlen technológiákba kategorizálhatjuk; míg az előbbi valamilyen ragasztóréteggel valósítja meg a kötés kialakítást, addig az utóbbi olyan rögzítéseket foglal magába, melyek esetében nem szükséges további anyag felvitele a felületre [10].

Az üveg és a szilícium esetében direkt, anódos és adhézios kötések tartunk számon. Direkt kötés esetében a tiszta polírozott felületeket oxigén plazmával aktiválják, és a kémiai kötések magas hőmérsékleteken kialakulnak. [8] Anódos kötéskor egy üvegdarabhoz szilícium darabot helyeznek, majd ezekre külső feszültséget kapcsolnak emelt hőmérséklet mellett. Egy katód az üveghez, egy anód pedig a szilíciumhoz kapcsolódik. Az üvegben található  $\text{NaO}_2$  a magas hőmérséklet hatására disszociál  $\text{Na}^+$  és  $\text{O}^-$  ionná. A pozitív töltési ionok a katód felé indulnak míg a negatív töltésű ionok az anód felé. Ott a generált, erős elektrosztatikus erő hatására az Si-O irreverzibilis, jól záró, a belső nyomásnak ellenálló kémiai kötések létesülnek (1. ábra) a két anyag között. [12]



1. ábra. Anódos kötés kialakítása

Ragasztáskor Parylene C, poliimid vagy valamilyen UV érzékeny epoxi gyantával (SU-8) vonják be a felületeket és így képeznek indirekt kötések [8]. A szilícium és az üveg jelentős anyagköltsége, rideg anyag tulajdonságai, valamint a szilícium optikai jellemzői szignifikánsan csökkentették a fent említett anyagokon alapuló mikrofluidikai chip gyártási és felhasználási lehetőségeit [3, 9].

A polimer alapú mikrofluidikai eszközök alkalmazása széles körben elterjedt, köszönhetően az előnyös fizikai tulajdonságaiknak, valamint a mikrostruktúrák könnyű kialakíthatóságának. Az alapanyag költség is jelentősen redukálódik a szerves anyagokhoz képest. Egy átlagos kutatólaboratóriumban is könnyen megvalósítható polimer alapú mikrofluidikai chip gyártása költséges berendezések és veszélyes marószerek, illetve gázok nélkül. [13]

A mikrofluidikában a polimerek közül a hőre lágyuló polimereket, illetve az elasztomereket használják legelterjedtebben. Hőre lágyulók közül a polikarbonát (PC), polisztirol (PS), polivinil-klorid (PVC), poliimid (PI), poli(metil-metakrilát) (PMMA), ciklikus olefin kopolimer (COC), ciklikus olefin polimer (COP) és ciklikus blokk kopolimer

(CBC) emelkedik ki köszönhetően a jó mechanikai stabilitásuknak, átlátszóságuknak, biokompatibilitásuknak és kis vízfelvevő képességüknek. Az elasztomerek közül a poliuretánok (PU) és a sziloxánok kerültek előtérbe, az utóbbiak közül a dimetil-polisziloxán (PDMS) kifejezetten nagy népszerűségnek örvend. A PDMS pontosan replikálható, biokompatibilis polimer, ami transzparens tulajdonságainak köszönhetően optikai alapú vizsgálatokra is könnyen alkalmazható. Mikrofluidikai chipok gyártáskor először az alkalmazást és annak követelményeit célszerű definiálni. Ezt követően válik megtervezhetővé az applikációt kiszolgáló csatornarendszer, majd a csatorna geometriájához megválasztható a kialakítási anyag és gyártási technológia. [3, 9, 13]

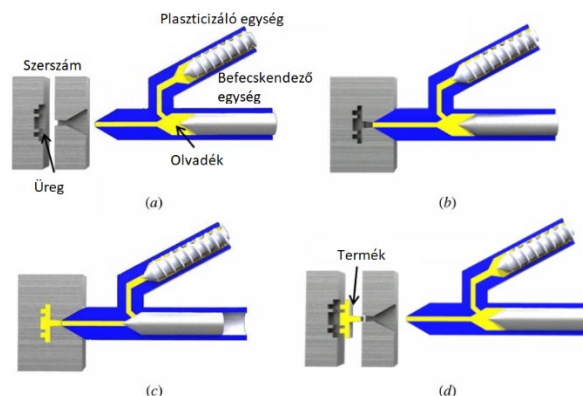
## 2.2. Polimer alapú mikrofluidikai eszközök – csatorna mintázat kialakítás

A hőre lágyuló polimerek esetében a mikrocsatornák kialakítására direkt és replikációs módszereket alkalmaznak. A direkt megmunkálási módszerek közé tartozik a lézeres fotoabláció, a CNC (computer numerical controlled) marás, és egyéb mikromegmunkálási technológiák. Habár ezek a módszerek véges csatorna felbontási nagysággal és elérhető felületi érdességgel rendelkeznek, mégis egyszerű eljárásnak tekinthetők, melyek nem igényelnek költséges, nehezen legyártható mikro-öntőformát, ellentétben a replikációs módszerekkel. [3, 13]

Replikációs módszerek alkalmazásakor minden esetben szükség van egy olyan sablonra, ami rendelkezik a kialakítani kívánt mikrocsatorna negatívjával. Ennek a mesterformának az alkalmazásával többszörösen is belemásolhatjuk a mintázatot a kiindulási anyagba. A tudományágban három széleskörben elterjedt replikációs módszert tartunk számon; öntés, meleg préselés és mikrofröccsöntés. Ezen felül is léteznek még alkalmazható replikációs technológiák, de azokat ebben a cikkben nem tárgyaljuk. [9]

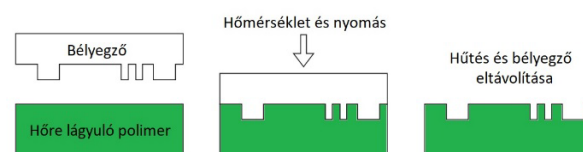
A mikro-fröccsöntést (micro-injection molding) főleg az elektronikában és orvostechikában alkalmazzák, amikor nagymennyiségű, precíz, jó felületi minőségű mikroalkatrészre van szükség rövid idő alatt. A teljesen automatizált folyamat során a megolvasztott polimert nagy nyomáson a szerszámba injektálja a gyártórendszer, majd a hűlési idő után a

szerszámkidobó szerkezet eltávolítja az elkészült terméket (2. ábra). A mikrofröccsöntés rendelkezik a hagyományos fröccsöntés minden előnyével, de ugyanúgy a hátrányaival is; költséges géppark, nagy hozzáértést igénylő gépkezelés, és mindemellett a mikroméretű fröccsszerszám gyártásának és költségeinek problémája is megjelenik. [9, 14]



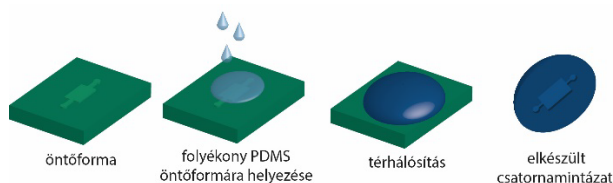
2. ábra. A mikrofröccsöntés menete [25]

Amennyiben valamilyen hőre lágyuló polimerből akarjuk kialakítani a mikrofluidikai chipet, akkor ez megvalósítható meleg préseléssel (hot embossing). Ilyenkor az alapanyag hőmérsékletét üvegesedési hőmérséklet fölé emelik, majd hozzá illesztik a kívánt csatornarendszer negatívját tartalmazó "bélyegzőt" (3. ábra). Ezt a bélyegzőt egyenletes nyomással hozzá nyomják a polimerhez, melyben így kialakul a csatornamintázat, és ezt követően már csak le kell hűteni és el kell távolítani a gyártóeszközből, hogy megkapjuk a mikrocsatornával ellátott polimert. [12]



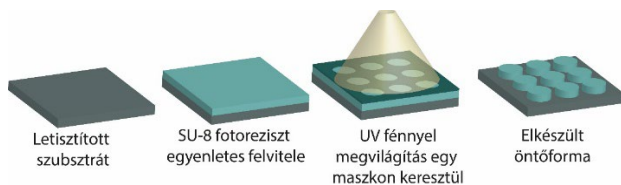
3. ábra. A meleg préselés folyamata [12]

Az öntéskor (casting) a folyadék állapotban lévő polimert (például a PDMS-t) egy olyan öntőformába öntjük, amely tartalmazza a kialakítandó mikrocsatorna negatívját. A térhálósítási folyamat a PDMS esetében szobahőmérsékleten egy napot, emelt hőmérsékleten pár órát vehet igénybe, amely után az öntőformából kiemelt polimerben már megjelenik a kívánt csatorna geometria (4. ábra). Amennyiben az öntőforma egy kemény anyag, például fém vagy polimer akkor öntésről beszélhetünk, ha viszont rugalmas anyag (például valamilyen szilikon), akkor lágy litográfiának (soft lithography) nevezhetjük. [9]



4. ábra. PDMS öntés folyamata

SU-8 alapú fotolitográfia (photolithography) a leggyakrabban alkalmazott eljárás a PDMS alapú mikrofluidikai rendszerek öntőformáinak kialakítására (5. ábra). A módszer lényege, hogy egyenesen egy fényérzékeny fotoreziszt (ez általában a negatív fotólakk, SU-8) vékonyréteget visznek fel egy megtisztított hordozó felületére. Centrifugálásos bevonatolással (spin coating) oldják meg, hogy az SU-8 egyenesen terüljön el a felületen. Ezután a lakkot megszáritják, majd pontos illesztéssel egy maszkot helyeznek a bevonatolt hordozó fölé. UV-fénnyel történő megvilágítás után a lakk mintázat előhívása történik, amikor a felesleges lakk réteget kioldják a hordozó felületéről. Befejező lépésként hőkezeléssel stabilizálják a kialakított mintázatot. A legfőbb előnye az ilyen módszerrel létrehozott öntőformáknak az újrahasznosíthatóságuk és hogy a mintázat pontosan leképződik a PDMS-ben. [9, 15]



5. ábra. Öntőforma kialakítása SU-8 alapú fotolitográfiával

Az öntőformák kialakíthatók additív gyártási technológiák alkalmazásával is. Ennek további részletezését a 3. fejezet tartalmazza.

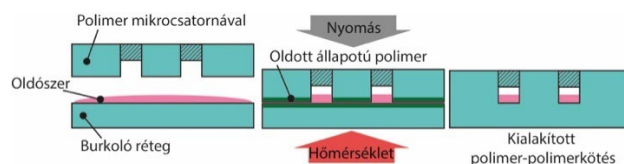
### 2.3. Polimer alapú mikrofluidikai eszközök – bondolás

Mint az már a szilícium és üveg esetében is említésre került, a polimerekben kialakított folyadék utakat le kell zárni, hogy teljesértékű csatornarendszer alakuljon ki. **Indirekt kötés kialakítás** (továbbiakban bondolás) során valamilyen plusz anyagot visznek fel a polimerek felületére. Ez lehet folyékony ragasztóréteg, amely megköt az oldószer elpárolgása után, vagy többkomponensű epoxi vagy akrilát ragasztó, mely a katalizátorral való összekeverés után köt meg, vagy valamilyen kémiai reagens, amely speciális

terminális funkció csoportokkal rendelkezik és egy molekula rétegben kerül felvitelre [16,17]. Az indirekt bondolási módszerek viszont számos hátránnyal is rendelkeznek, például a csatornák ragasztó általi eltömődése, a ragasztóréteg vastagság homogén eloszlásának nehézségei és a buborékok megjelenésének kiküszöbölése [16]. Ezen felül alkalmazható ragasztószalag is, ami ideális gyors tesztelesekhez, viszont a megfelelően vékony szalagokat nehéz beszerezni és alkalmazásuk is jelentős tapasztalatot igényel [13].

A **direkt bondolási módszerek** közül az egyik legelterjedtebb a termikus fúzió, amikor a készülő mikrofluidikai eszköz egyik vagy mindkét felének hőmérsékletét az üvegedési hőmérsékletre vagy fölé emelik, összeillesztik, majd nyomást alá helyezik őket. A polimerek így megolvadnak a kontakt területeken és a polimer láncok között erős kötések alakulnak ki. Problémát jelent, hogy a hőhatás a csatorna geometriákban is deformációt okoz, illetve az is, hogy a kötés minősége jelentősen függ az összekötött felületek minőségétől is (felületi érdesség, elhajlás, csavarodás). [16]

Oldószeres kötés kialakításkor a használt anyag egy oldószerét viszik fel a kötőfelületekre, ami lokálisan feloldja a polimert, így kereszt-kötések alakulhatnak ki a két anyag határ felületén, majd az oldószer vagy elpárolog vagy kifújással eltávolítják a csatornarendszerekből (6. ábra). A kialakult kötés erős, jó tömítési tulajdonságokkal rendelkezik és az anyagok transzparens tulajdonságait sem változtatja meg. [13, 18, 19]



6. ábra. Oldószeres kötés kialakítás

Felület módosító kezelésekkel is kötés alakítható ki két polimer között. Ilyenkor a cél a felületek megtisztítása és reaktív csoportok generálása a felületen, amelyek képesek kovalens kötések kialakítására. Szilícium alapú anyagok esetében (pl. PDMS) a felületi metil csoport (-CH<sub>3</sub>) szilanol csoportra (-Si-OH) cserélődik le oxigén vagy ózon plazmás felületkezelés vagy koronakisüléses felület aktiváció hatására. A szilanol csoport más szilanol csoporttal erős sziloxán kötést (Si-O-Si) tud kialakítani egy vízmolekula kiválása közben. [17]

Ultrahang hegesztés során ultrahang energiával lokálisan melegítik és lágyítják az érintkező felületeket. A módszer legnagyobb előnye, hogy pontosan tudják szabályozni mely helyeken alakuljon ki kötés. [16]

### 3. ADDITÍV GYÁRTÁS

Az additív gyártás olyan alapanyag felviteli és összekapcsolási gyártási folyamatot takar, amely során az előállítani kívánt objektum rétegről rétegre jön létre, digitális három-dimenziós modell adatok alapján [20]. Az additív gyártás egyik elterjedt módszerét a köznyelvben gyakran nevezik 3D nyomtatásnak is, főleg azért, mert a tintasugaras nyomtatási technológia széleskörben ismert volt az additív gyártás megjelenésekor, így a három-dimenziós fizikai nyomtatás gondolata könnyen értelmet nyert, és a tömegtájékoztató platformok is gyorsan hozzászoktak a kifejezés alkalmazásához. Figyelembe véve, hogy maga a 3D nyomtatás, mint kifejezés nem tud minden az additív gyártás fogalma alá tartozó technológiát lefedni, így javasolt az utóbbi, kiterjesztett fogalom alkalmazása amikor a különböző gyártási technológiákról beszélünk. Azt is szem előtt kell tartani, hogy a legtöbb gyártóeszközt hivatalosan a gyártók nyomtatónak neveznek. [21]

Pontosan nehéz meghatározni, hogy mikorra tehető az első nyomtatók megjelenése, de valószínűsíthető, hogy már 1950-es és 1960-as években folytak ilyen irányú fejlesztések. Az első szabadalmi bejelentések párhuzamosan jelentek meg 1984-ben mind Japánban, Franciaországban és USA-ban. Mindegyik szabadalom hasonló módon jegyezte le a 3D objektum rétegről rétegre való kialakítását; fényérzékeny gyanta rétegek UV fény általi térhálósításával és egymásra építésével. Végül az amerikai bútorgyáros, Charles Hull sztereolitográfia (SLA) szabadalmaztatása volt sikeres, aki ezután megalapította a 3D Systems elnevezésű céget. Ezt követően egymásra jelentek meg a különböző additív gyártási technológiák, amelyek más-más elven működnek. [21, 22]

1. táblázat. Additív technológiák kategorizálása [23;24]

Eljárás	Anyag Típus	Anyag Kiszerezés	
Kádas fotopolimerizáció	SLA	Polimer	Folyadék, Gyanta
	DLP		
	CDLP		
Anyag extrúzió	FDM	Polimer, Kompozit	Filament
	SLS		
Porágyas fúzió	SLM	Fém	Por
	MJF	Polimer	
	EBM	Fém	
	Polyjet/MultiJet	Polimer	
Anyagsugárzás	NPU	Fém	Folyadék, Gyanta
	DOD	Viasz	
	Binder sugárzás	Homok, Fém	
Kötőanyag sugárzás	Jetting	Fém	Por
	LOM	Papír,	
Lemezaminálás	UC	Kompozit Fém	Fólia
	Közvetlen fém lerakás	LENS EBAM	

Az additív gyártási technológiákat kategorizálhatjuk a réteg képzési módszer, az alapanyag fajták, és az alapanyag kiszerezése szerint is (1. táblázat).

A különböző technológiáknak mind megvannak az előnyei, illetve a hátrányai (ezekre külön-külön nem célja kitérni ennek a cikknek), amelyek alapján a felhasználó eldöntheti, hogy a kiválasztott módszer megfelelő minőséggel, elegendő mennyiségben képes kinyomtatni a tervezett objektumot az arra rendelkezésre álló idő és pénz keretből. Ebből következik, hogy amennyiben mikrofluidikai eszközök additív gyártására kerül sor, akkor figyelembe kell venni az eljárások korlátait, mind felbontóképességben mind felületi minőségben, és célszerű mérlegelni az esetleges utómunkálatok szükségességét is.

#### 3.1. Additív technológiák mikrofluidikai szerepe

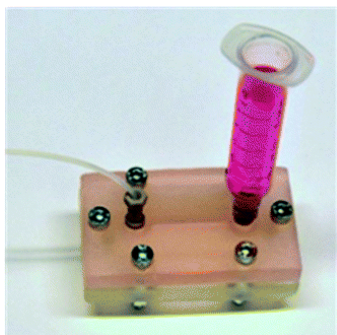
Az utóbbi években az additív gyártási technológiák nagy figyelmet nyertek a mikrofluidika területén, köszönhetően számos előnyös tulajdonságuknak. Az alkalmazásukkal lehetőség nyílik komplex csatorna-rendszerek megvalósítására, akár három-dimenzióban is, melyek a legkülönbözőbb anyagokból készülhetnek rövid gyártási időn belül kis anyagköltséggel [21, 25]. Emellett a létrehozott geometriák a CAD alapú

modellezés miatt egyszerűen reprodukálhatóak is [25].

Amikor a mikrofluidikai rendszerek additív gyártásáról beszélünk akkor külön kell választanunk a replikációs formák nyomtatását és az önálló eszközként funkcionáló mikrofluidikai chipék gyártását. Az előbbiekre a továbbiakban közvetett additív gyártású mikrofluidikai eszközökként, az utóbbiakra pedig közvetlen additív gyártású mikrofluidikai cellákként fogok hivatkozni.

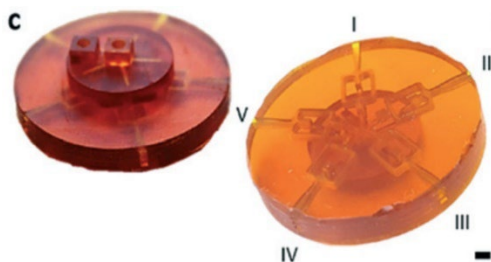
### 3.2. Közvetlen additív gyártású mikrofluidikai cellák

A különböző additív gyártási technológiák közül a leginkább alkalmazottak a mikrofluidikai chipék gyártásában a sztereolitográfia (SLA – Stereolithography), a digitális fény feldolgozás (DLP – Digital Light Processing), a szálhúzásos nyomtatás (FDM – Fused Deposition Modeling) és a polyjet vagy multi-jet modellezés (MJM – Multi-Jet Modelling). [25]



7. ábra. Mikrofluidikai cella sejtdhéziós vizsgálatokhoz [26]

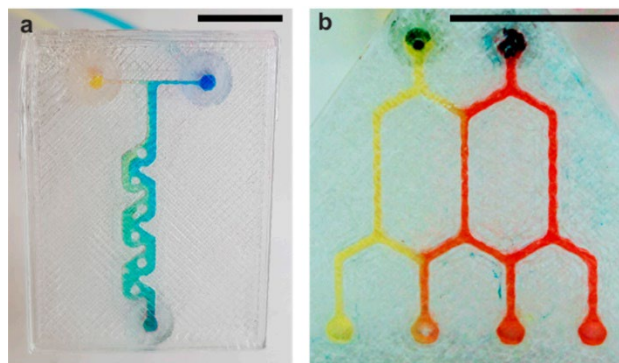
Piironen és társai SLA-technológiához többféle elérhető biokompatibilis gyantát teszteltek. A csatorna szélessége 300–500  $\mu\text{m}$ -es tartományban, míg a magassága 150–1050  $\mu\text{m}$  között mozgott. A létrehozott mikrofluidikai cellákban sejtdhéziót valósítottak meg (7. ábra). [26]



8. ábra. Csepp generáláshoz alkalmazott cella [27]

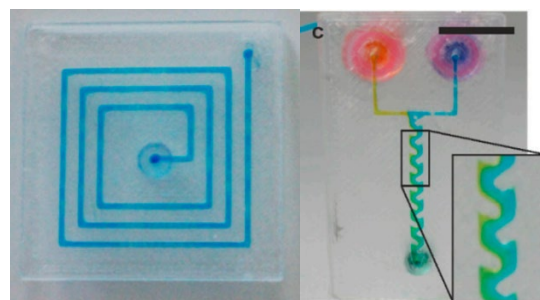
Kamperman és társai csepp generáláshoz gyártottak mikrofluidikai cellát SLA-nyomtatással.

A létrehozott legkisebb csatorna méret 50  $\mu\text{m}$  volt, míg a cseppek méretei 150 és 1000  $\mu\text{m}$  között váltakoztak (8. ábra). [27]



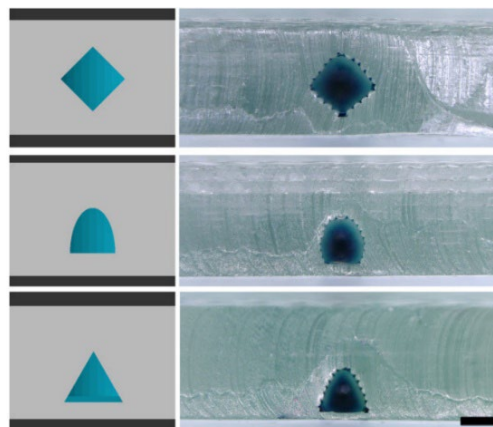
9. ábra. FDM-el gyártott mikrofluidikai keverők [28]

Mader és társai FDM-technológiával PS-ből (polisztirol) gyártottak 200  $\mu\text{m}$  minimális csatorna geometriájú mikrofluidikai keverőket, majd az így készített csatornákat sejtenyészethez is sikeresen alkalmazták (9. ábra). [28]



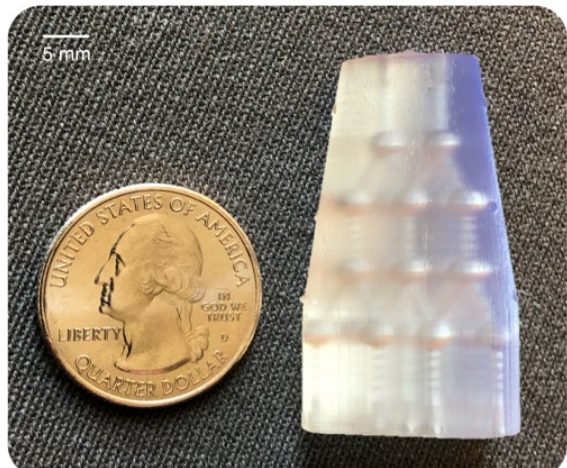
10. ábra. FDM-mel gyártott mikrofluidikai cellák [29]

Kotz és társai szintén FDM típusú nyomtatóval valósított meg mikrofluidikai alkalmazásokat, de ők PMMA-t használtak kiindulási alapanyagként. Ez a csoport már csak 300  $\mu\text{m}$ -es legkisebb csatorna átmérőt értek el a csatornáik esetében. Biofunkcionalizálásra is sikeresen tesztelték a létrehozott celláikat (10. ábra). [29]



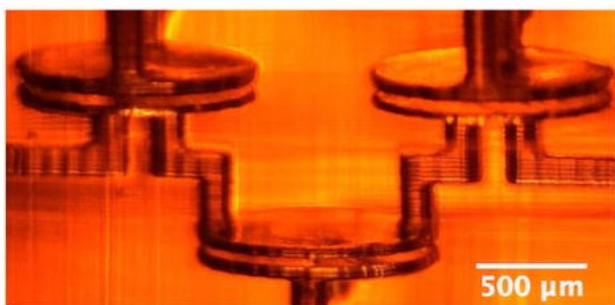
11. ábra. FDM-gyártású különböző csatorna keresztmetszetek [30]

Nelson és társai különböző csatorna keresztmetszeteket alakítottak ki és tesztelték az FDM típusú nyomtatójuk felbontóképességét. TPU-t (termoplasztikus poliuretán) használtak a kísérleteikhez és 50  $\mu\text{m}$ -es legkisebb csatorna geometriát prezentáltak (11. ábra) [30].



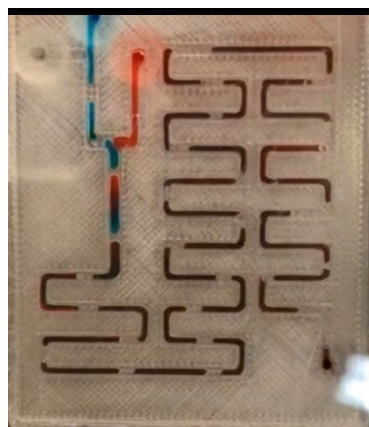
12. ábra. MJM háromdimenziós mikrofluidikai cella [31]

Sweet és társai különféle gyógyszerkoncentrációkat állított elő a 12. ábrán látható cellával. A csatornarendszer 3 bemenettel és 13 kimenettel rendelkezik. [31]



13. ábra. Mikrofluidikai szeleprendszer [31]

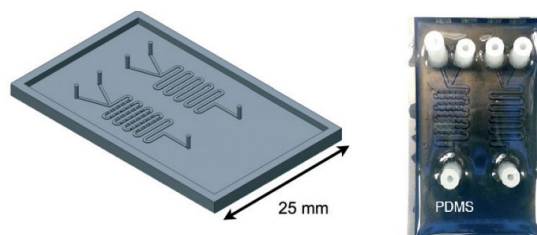
Gong és társai saját készítésű polimergyantákat vizsgáltak DLP típusú nyomtatóval [31]. Sikert ért el egy mikrofluidikai szeleprendszert kialakítani, amelynek a tartósságát és teljesítményét jellemezték (13. ábra) [31]. Nekik ezen felül a gyanta tesztelésük eredményeként sikerült kiemelkedően kicsi;  $18 \times 20 \mu\text{m}$ -es csatornageometriával rendelkező cellát is nyomtatniuk [32].



14. ábra. Aktív keverőrendszer nanorészecske szintézishez [33]

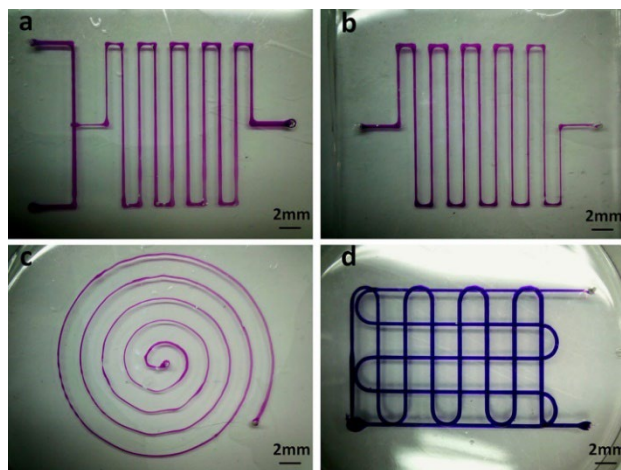
Bressan és társai FDM-technológiával nyomtattak egy mikrofluidikai rendszert, ami képes volt arany és ezüst nanorészecskék szintézisére (14. ábra). Az elért legkisebb csatorna átmérő körülbelül 400  $\mu\text{m}$  volt, a szintetizált ezüst részecskék mérete 5–8 nm, míg az arany részecskéké 20–34 nm lett. [33]

### 3.3. Közvetett additív gyártású mikrofluidikai eszközök



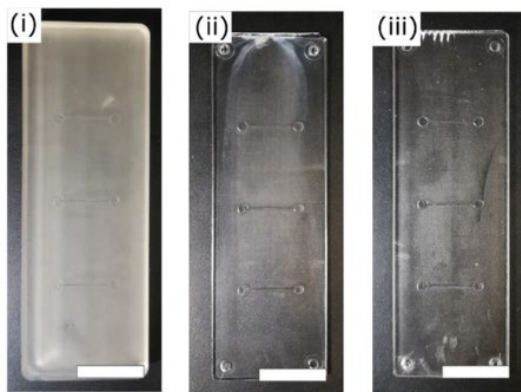
15. ábra. PDMS-öntőforma [34]

Comina és társai egy DLP típusú nyomtatóval nyomtattak sikeresen öntőformát, amelyekkel különböző keverőrendszereket teszteltek (15. ábra). A csatornageometriák Z irányú felbontását tesztelték, így a keresztmetszetek  $500 \times 500$ ,  $300$ ,  $200$ , és  $100 \mu\text{m}^2$  méretűek voltak. [34]



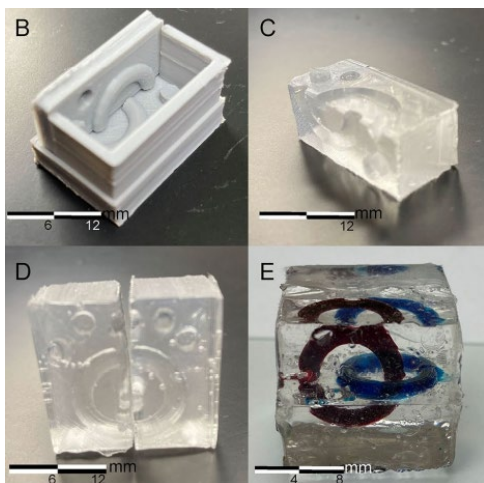
16. ábra. Lebomló struktúrák nyomtatása [35]

He és társai a PDMS-öntőforma kialakításához egy FDM típusú nyomtatót alakítottak át úgy, hogy az extrúder fej képes legyen cukor olvadék adagolására. Az így kapott 200  $\mu\text{m}$  átmérőjű mintázatot (16. ábra) később PDMS-sel kiöntötték és a csatornageometriából a cukrot forró víz segítségével oldották ki. [35]



17. ábra. Mikrofröccsöntött mikrofluidikai cellák [36]

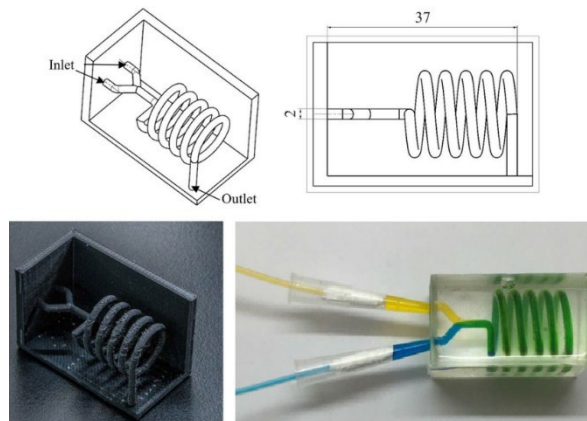
Convery és társai SLA-technológiával nem PDMS öntéshez nyomtattak öntőformát, hanem mikrofröccsöntéshez szerszámot. Az általuk így PS-ből létrehozott eszköz legkisebb csatornamérete 350  $\times$  200  $\mu\text{m}$  volt, amely cellát később ultrahang hegesztéssel bondoltak (17. ábra). Képesek voltak a három technológia ötvözésével 50 darab eszközt készíteni és tesztelni 6 óra alatt. [36]



18. ábra. Térbeli struktúra kialakítása PDMS-ben [37]

Vannak már próbálkozások háromdimenziós PDMS öntőformák létrehozására is. Ebben az esetben a legnagyobb kihívást maga az öntőforma csatornából való eltávolítása jelenti. Míg Richmond és társa erre egy egybeépíthető, építőköcka szerű PDMS kialakítással próbálkozott (itt még csak nem is mikrofluidikai struktúrát próbáltak kialakítani, hanem két egybefonódó gyűrűt 2 mm-es átmérővel –

lásd 18. ábra) [37], addig Chen és társai FDM-nyomtatóval készítettek egy ABS-öntőformát (19. ábra) [38]. Ezt később kioldották acetonnal a PDMS belsejéből – habár ezzel rontották az anyag átlátszóságát, és így egy háromdimenziós keverőt kaptak 2 mm-es átmérővel [38].



19. ábra. Térbeli PDMS-alapú mikrofluidikai keverő [38]

### 3.4. Additív technológiák összehasonlítása

A technológiák összehasonlítására nem egyszer történt már próbálkozás, amikor is a különböző technológiai típusokat az általuk legyártott és legyártható legkisebb geometriai méret szerint hasonlították össze [39, 40]. Ez egyfelől mutathat egy általános képet, arról, hogy a jelenleg legnépszerűbb nyomtatók milyen felbontó képességgel rendelkeznek, és hogy ezekkel milyen pontosságú mikrofluidikai eszközt hozhatunk létre. Másfelől viszont megtévesztő is lehet hiszen a nyomtatók más-más anyaggal különböző pontossággal dolgozhatnak, illetve szem előtt kell tartani a technológiák különböző sajátosságait, amikre egy-egy ilyen adathalmaz nem tér ki, mint a felületi érdesség, a támaszanyag eltávolítása, a kialakított eszköz megtisztításának lehetőségei, az eszköz tartóssága és újrahasznosíthatósága. Rengeteg felhasználás függő követelmény felmerül egy mikrofluidikai cella gyártásakor, így ténylegesen technológiákat csak akkor hasonlíthatnánk össze jól, ha rendelkeznének egy sablon mintával, amelyet különböző technológiákkal és anyagokkal hoznánk létre. Jelenleg erre viszont az irodalomban nem találunk példát.

## 4. ÖSSZEFOGLALÁS

Az additív gyártás egyre nagyobb teret hódít minden tudományos területen, így elkerülhetetlen, hogy a felbontóképességének javulásával



alkalmazása a mikrofluidika tudományágában is fokozottan elterjedjen. A hagyományos mikrofluidikai chip kialakítási módszerekkel szemben rengeteg előnye van; gyors, olcsó, könnyen reprodukálható eljárás, amellyel komplex csatorna geometriákat tervezhetünk, aminek határt egyedül maga az alkalmazott technológia és nyomtató szabhat.

Nem csak közvetlenül tervezhetünk mikrofluidikai eszközt a rendelkezésre álló számtalan polimerből (köztük a már számos elérhető biokompatibilis polimer gyantából), hanem akár öntőformát is létrehozhatunk már a tudományágban jól ismert és elterjedten alkalmazott PDMS polimernek. 3D nyomtatással nem kötelező két-dimenzióban gondolkodnunk, hanem megkapjuk a lehetőséget a csatorna geometria akár három-dimenziós kiterjesztésére.

Jelenleg az egyetlen aspektus, ahol az additív technológiák által gyártott mikrofluidikai eszközök még mindig nem tudják felülmúlni a fotolitográfiával és a szubtraktív módszerekkel gyártott társaikat, az a kialakítható csatornageometriák mérete. Ugyan már számos additív gyártási folyamat megközelíthetőleg dolgozik olyan geometriai pontossággal, mint ezek a hagyományos gyártási módszerek, de jelentős árak miatt ezen rendszerek alkalmazása még nem terjedt el a kutatás-fejlesztésben.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikkben megvalósult kutatás-fejlesztést a Nemzeti Kutatás-Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta az alábbi pályázaton keresztül: TKP2021-EGA-02. Borók Alexandra hálás a Kooperatív Doktori Program (KDP, Innovációs és Technológia Minisztérium, ITM) támogatásáért.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Fürjes Péter, „Mikrofluidikai rendszerek és orvosi diagnosztikai alkalmazásaik”, [http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/BME\\_ETT\\_BIOMEMS\\_mikrofluidika\\_2017.pdf](http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/BME_ETT_BIOMEMS_mikrofluidika_2017.pdf)
- [2] Eric Schilling, „Basic Microfluidic Concepts”, <https://faculty.washington.edu/yagerp/microfluidicstutorial/basicconcepts/basicconcepts.htm>
- [3] Baharudin Luqmanulhakim, „Microfluidics: Fabrications and Applications”, *Instrumentation Science and Technology*, 36. évfolyam, 2. szám, 222–230 o., 2008. DOI: 10.1080/10739140701850993
- [4] Haeberle Stefan, Hradetzky David, Schumacher Axel, Vosseler Michael, Messner Stephan; Zengerle Roland, „Microfluidics for Drug Delivery”, *IFMBE Proceedings*, 25. évfolyam, 8. szám, 359-362 o., 2009. DOI: 10.1007/978-3-642-03887-7\_103
- [5] Carvalho Marina, Truckenmuller Roman, Reis Rui Luis, Oliveira Joaquim Miguel, „Biomaterials and Microfluidics for Drug Discovery and Development”, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1230. évfolyam, 121-135 o., 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-36588-2\_8
- [6] Rivet Catherine, Lee Hyewon, Hirsch Alison, Hamilton Sharon, Lu Hang, „Microfluidics for medical diagnostics and biosensors”, *Chemical Engineering Science*, 66. évfolyam, 7. szám, 1490-1507 o., 2011. DOI: 10.1016/j.ces.2010.08.015
- [7] Roy Emmanuel, Pallandre Antoine, Zribi Bacem, Horny Marie-Charlotte, Delapierre Francois Damien, Cattoni Andrea, Gamby Jean, Haghiri-Gosnet Anne-Marie, „Overview of Materials for Microfluidic Applications”, *Advances in Microfluidics - New Applications in Biology, Energy, and Materials Sciences*, 335-355 o., 2016. DOI: 10.5772/65773
- [8] Illiescu Ciprian, Taylor Hayden, Avram Marioara, Miao Jianmin, Franssila Sami, „A practical guide for the fabrication of microfluidic devices using glass and silicon”, *Biomicrofluidics*, 6. évfolyam, 1. szám, 2012. DOI: 10.1063/1.3689939
- [9] Scott Simon, Ali Zulfiqar, „Fabrication Methods for Microfluidic Devices: An Overview”, *Micromachines*, 12. évfolyam, 3. szám, 319. o., 2021. DOI: 10.3390/mi12030319
- [10] Barredo Borja, „Microfluidic Chip: What is Bonding process in microfluidics?”, *microLIQUID Technology Blog*, <https://microliquid.com/microfluidic-chips-what-is-bonding/>
- [11] Glick Casey, Srimongkol Mitchell, Zhuang William, Lin Joseph, Schwartz Aaron, Warren Roseanne, Tekell Dennis, Satimalee Panitan, Kim Judy, Su Caroline, Kim Kyungna, Lin Liwei, „Fabrication of double sided microfluidic structures via 3D printed transfer molding”, *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Workshop*, 2016, DOI:10.31438/TRF.HH2016.43
- [12] Jiang Li, Korivi Naga, „Microfluidics: technologies and applications”, *Nanolithography: The art of Fabricating Nanoelectronic and Nanophotonic Devices and Systems*, 42. szám, 424-443 o., 2014. DOI: 10.1533/9780857098757.424
- [13] Tsao Chia-Wen, „Polymer Microfluidics: Simple, Low-Cost Fabrication Process Bridging Academic Lab Research to Commercialized Production”, *MDPI Micromachines*, 7. évfolyam, 12. szám, 2016. DOI: 10.3390/mi7120225
- [14] Bánhegyi György, „A mikrofröccsöntés jelene és lehetőségei” *Műanyagok Feldolgozása*, 2007.
- [15] Martinez-Duarte Rodrigo, Madou Marc, „SU-8 Photolithography and Its Impact on Microfluidics”,

- Microfluidics and Nanofluidics Handbook: Fabrication, Implementation and Applications*, 231-268. o., 2010. DOI: 10.1201/b11188-11
- [16] Tsao Chia-Wen, DeVoe Donald, „Bonding of thermoplastic polymer microfluidics”, *Microfluidics and Nanofluidics*, 6. évfolyam, 1. szám, 1-16 o., 2009. DOI:10.1007/S10404-008-0361-X
- [17] Borók Alexandra, Laboda Kristóf, Bonyár Attila, „PDMS Bonding Technologies for Microfluidic Applications: A Review”, *MDPI Biosensors*, 11. évfolyam, 8. szám, 292. o., 2021. DOI: 10.3390/bios11080292
- [18] Faghih Mohammad, Sharp Keith, „Solvent-based bonding of PMMA-PMMA for microfluidic applications”, *Microsystem Technologies*, 25. évfolyam, 9. szám, 3547-3558 o., 2019. DOI: 10.1007/s00542-018-4266-7
- [19] Wan Alwin, Sadri Amir, Young Edmond, „Liquid Phase Solvent Bonding of Plastic Microfluidic Devices Assisted by Retention Grooves”, *Lab on a Chip*, 15. évfolyam, 18. szám, 3785-3792 o., 2015. DOI: 10.1039/C5LC00729A
- [20] Yakout Mostafa, Elbestawi Mohamed, Veldhuis Stephen, „A Review of Metal Additive Manufacturing Technologies”, *Solid State Phenomena*, 278. évfolyam, 1-14 o., 2018. DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.278.1
- [21] Gibson Ian, Rosen David, Stucker Brent, „Additive Manufacturing Technologies, 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing”, 1. fejezet, *Springer Nature kiadó*, 2010 ISBN: 978-1-4939-2112-6
- [22] Savini Antonio, Savini Giovanni, „A Short History of 3D Printing, a Technological Revolution Just Started”, *Proceedings of the 2015 ICOHTEC/IEEE International History of High-Technologies and their Socio-Cultural Contexts Conference*, 2015. DOI: 10.1109/HISTELCON.2015.7307314
- [23] Wang Yue, Xu Zhiyao, Wu Dingdi, Bai Jiaming, „Current Status and prospects of polymer Powder 3D Printing Technologies”, *MDPI Materials*, 13. évfolyam, 10. szám, 2406 o., 2020. DOI: 10.3390/ma13102406.
- [24] Kocsis Bence, „Az additív és szubsztraktív technológia katonai vonatkozású alkalmazási lehetőségeinek összehasonlító vizsgálata”, *Műszaki Katonai Közlöny*, 29. évfolyam, 2. szám, 95-104 o., 2019. DOI: 10.32562/mkk.2019.2.8.
- [25] Juang Yi-Je, Chiu Yu-Jui, „Fabrication of Polymer Microfluidics: An Overview”, *MDPI Polymers*, 14. évfolyam, 10. szám, 2028. o., 2022. DOI: 10.3390/polym14102028.
- [26] Piironen Kati, Haapala Markus, Talman Virpi, Järvinen Paivi, Sikanen Tiina, „Cell adhesion and proliferation on common 3D printing materials used in stereolithography of microfluidic devices”, *Lab on a Chip*, 20. évfolyam, 13. szám, 2372–2382 o., 2020. DOI: 10.1039/D0LC00114G
- [27] Kamperman Tom, Teixeira Liliana Moreira, Salehi, Seyedeh Sarah, Kerckhofs Greet, Guyot Yann, Geven Mike, Geris Liesbet, Grijpma Dirk, Blanquer Sebastien, Leijten Jeroen, „Engineering 3D Parallelized Microfluidic Droplet Generators with Equal Flow Profiles by Computational Fluid Dynamics and Stereolithographic Printing”, *Lab on a Chip* 20. évfolyam, 3. szám 490–495 o., 2020. DOI: 10.1039/C9LC00980A
- [28] Mader Markus, Rein Christof, Konrat Eveline, Meermeyer Sophia Lena, Lee-Thedieck Cornelia, Kotz-Helmer Frederik, Rapp Bastian, „Fused Deposition Modeling of Microfluidic Chips in Transparent Polystyrene”, *Micromachines* 12. évfolyam, 11. szám, 1348. o., 2021. DOI: 10.3390/mi12111348.
- [29] Kotz Frederik, Mader Markus, Dellen Nils, Risch Patrick, Kick Andrea, Helmer Dorothea, Rapp Bastian, „Fused deposition modeling of microfluidic chips in Polymethylmethacrylate”, *Micromachines*, 11. évfolyam, 9. szám, 873. o., 2020. DOI: 10.3390/mi11090873.
- [30] Nelson Matt, Ramkumar Nirupama, Gale Bruce, „Flexible, transparent, sub-100 µm microfluidic channels with fused deposition modeling 3D-printed thermoplastic polyurethane”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 29. évfolyam, 9. szám, 2019. DOI: 10.1088/1361-6439/ab2f26
- [31] Sweet Eric, Yang Brenda, Chen Joshua, Vickerman Reed, Lin Yujui, Long Alison, Jacobs Eric, Wu Tinglin, Mercier Camille, Jew Ryan, „3D microfluidic gradient generator for combination antimicrobial susceptibility testing”, *Microsystems & Nanoengineering*, 6. évfolyam, 1. szám, 2020. DOI: 10.1038/s41378-020-00200-7.
- [32] Gong Hua, Bickham Bryce, Woolley Adam, Nordin Gregory, „Custom 3D printer and resin for 18 µm × 20 µm microfluidic flow channels”, *Lab on a Chip*, 17. évfolyam, 17. szám, 2899-2909 o., 2017. DOI: 10.1039/C7LC00644F
- [33] Bressan Lucas, Robles-Najar Jessica, Adamo Cristina, Quero Reverson, Costa Brenda, de Jesus Dosil, da Silva Jose, „3D-printed microfluidic device for the synthesis of silver and gold nanoparticles”, *Microchemical Journal*, 146 évfolyam, 1083-1089 o., 2019. DOI: 10.1016/j.microc.2019.02.043
- [34] Comina German, Suska Anke, Filippini Daniel, „PDMS lab-on-a-chip fabrication using 3D printed templates”, *Lab on a Chip*, 14. évfolyam, 2. szám 424-430 o., 2014. DOI: 10.1039/C3LC50956G
- [35] He Yong, Qiu Jingjiang, Fu Jianzhong, Zhang Jiong, Ren Yina, Liu An, „Printing 3D microfluidic chips with a 3D sugar printer”, *Microfluidics and Nanofluidics*, 19. évfolyam, 2. szám, 447-456 o., 2015. DOI: 10.1007/s10404-015-1571-7
- [36] Convery Neil, Samardzhieva Iliyana, Stormonth-Darling John Moir, Harrison Sean, Sullivan Gareth, Gadegaard Nikolaj, „3D Printed Tooling for Injection Molded Microfluidics”, *Macro Molecular Materials and Engineering*, 306. évfolyam, 11. szám, 2021. DOI: 10.1002/mame.202100464

- [37] Richmond Tyler, Tompkins Nathan, „3D microfluidics in PDMS: manufacturing with 3D molding”, *Microfluidics and Nanofluidics*, 25. évfolyam, 76. szám, 2021. DOI: 10.1007/s10404-021-02478-z
- [38] Chen Pi-Chuan, Chou Ching Chan, Chiang Chung Hsuan, „Systematically Studying Dissolution Process of 3D Printed Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) Mold for Creation of Complex and Fully Transparent Polydimethylsiloxane (PDMS) Fluidic Devices”, *BioChip Journal*, 15. évfolyam, 2. szám, 2021. DOI: 10.1007/s13206-021-00009-0
- [39] Rogolino Andrea, Savio Gianpaolo, „Trends in additively manufactured microfluidics, microreactors and catalytic materials”, *Materials Advances*, 2. évfolyam, 3. szám, 845-855 o., 2021. DOI: 10.1039/D0MA00704H
- [40] Waheed Sidra, Cabot Joan, Macdonald Niall, Lewis Trevor, Guijt Rosanne, Paull Brett, Breadmore, Michael, „3D printed microfluidic devices: Enablers and Barriers”, *Lab on a Chip*, 16. évfolyam, 11. szám, 1993-2013 o., 2016. DOI: 10.1039/C6LC00284F