

文章编号 1004-924X(2007)07-1090-06

变温蠕变实验的 COP 微流控芯片热压制备

罗 怡¹, 王晓东¹, 杨 帆², 刘 冲²

- (1. 大连理工大学 精密与特种加工教育部重点实验室, 辽宁 大连 116023;
2. 大连理工大学 辽宁省微纳米技术及系统重点实验室, 辽宁 大连 116023)

摘要:采用热压方法制备了 COP 微流控芯片。由于温度对微结构热压成形的质量影响最大,基于材料的粘弹性特性,通过变温准蠕变实验获得热压参考温度 T_r ,即从材料玻璃点温度以下开始,以 $1.5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率,在热压工作压力下热压聚合物基片,通过温度-位移实时采集系统获得材料的温度-形变曲线,曲线的拐点对应的温度即是热压参考温度。实验证明了在该温度下热压成形具有高复制精度和低整体变形,微结构宽度和深度方向的复制精度分别达到 97.6% 和 94.3%。电泳实验和 DNA 分析实验得出 COP 芯片具有良好的生物兼容性,适用于生化分析。

关键词: COP 微流控芯片; 变温准蠕变实验; 电泳效率

中图分类号: TH706; TN405 **文献标识码:** A

Variable temperature quasi-creep experiment for fabrication of microfluidic chip using Cyclo-olefin Polymer (COP)

LUO Yi¹, WANG Xiao-dong¹, YANG Fan², LIU Chong²

(1. Key Laboratory of Precision & Non-traditional Machining, Ministry of Education, Dalian University of Technology, Dalian 116023, China; 2. Key Laboratory of Micro/Nano Technology and System of Liaoning Province, Dalian University of Technology, Dalian 116023, China)

Abstract: A hot embossing method is used to fabricate Cyclo-olefin Polymer (COP) microfluidic chip in this paper. Since temperature is the most important parameter in hot embossing process, the variable temperature quasi-creep experiment is set up to study the viscoelastic character of COP for determination of the working temperature. From a point of temperature below COP's (T_g) temperature, applying the embossing working pressure, the temperature-deformation curve at slow temperature rising speed ($1.5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$) is obtained. According to this curve, the hot embossing of microstructure under embossing reference temperature (T_r) has a high accuracy and low substrate deformation. Experiments show that average duplication precision is 97.6% in width and 94.3% in depth. Electrophoresis and DNA separation experiments have been done on fabricated COP chip, which shows that COP chip has excellent biologic compatibility and is suitable for biochemical analysis.

Key words: COP microfluidic chip, variable temperature quasi-creep experiment, electrophoretic efficiency

收稿日期: 2007-02-15; 修订日期: 2007-04-06.

基金项目: 国家 863MEMS 重大专项课题资助项目 (No. 2004AA404260); 国家自然科学基金资助项目 (No. 50575036); 辽宁省博士启动基金资助项目 (No. 20041073)

1 引 言

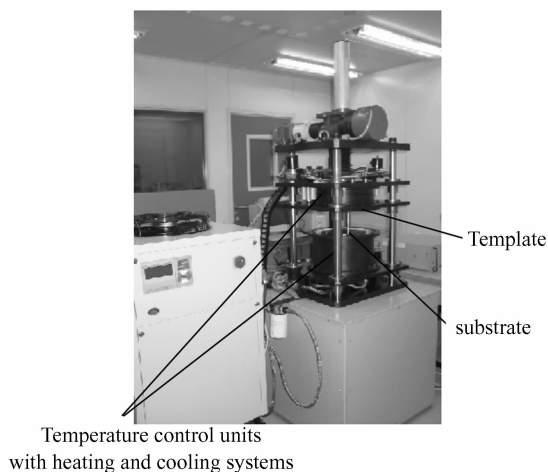
微流控芯片是微系统技术在化学领域应用的产物,作为一个跨学科的新领域,它以分析化学为基础,以微机电加工技术为依托,以微结构网络为结构特征,以生命科学为目前主要研究对象,是当前微全分析系统领域发展的重点。微流控芯片最初主要采用硅、玻璃和石英等材料,以标准的光刻、腐蚀工艺来制作^[1-3]。近年来聚合物微流控芯片的加工和应用获得了广泛重视。热压成形法能在较短的时间复制模具的图案,其优点在于所制备的结构具有较低应力,可以获得高深宽比结构^[4-8]。目前大多数研究小组的工作都是基于反复实验获得工艺参数^[9],存在制定工艺参数的工作量大,材料消耗多等问题,由于在确定工艺参数的过程没有对材料的物理力学性能进行充分研究,不能达到优化工艺过程的目标。热压成形法中工艺参数的选择在很大程度上取决于聚合物材料的粘弹特性,不同的聚合物材料具有不同的玻璃点温度,即使是同一种聚合物材料,来自于不同的生产厂家,该特性也略有不同,通常在 5~8 °C 范围内波动。此外在标准的热机械法测定玻璃点温度中,施加的压力为 0.2~0.6 MPa,远低于热压工作压力。因此材料玻璃点温度只是一个热压工作温度的参考,需要通过材料的粘弹性行为确定热压温度。

本文采用热压成形的的方法制备 COP(Cycloolefin Polymer)微流控芯片。COP 是一种热塑性塑料,具有良好的生物兼容性,与 PMMA 相比,它具有较低的密度(1.02 g/mL),较小的吸水率(0.01%),透明度相当。一个突出的优点是 COP 的玻璃点转化温度(T_g)为 138 °C,较之 PMMA 的 105 °C 有较大提高,因此 PCR(Polymerase Chain Reaction)聚合酶链反应可在 COP 微流控芯片上实现。从其物理性质来看,COP 较适用于微流控芯片制备。为了研究 COP 热压时的粘弹性,本项目在大连理工大学自行研制的 RYJ-II 热压机上集成温度、位移实时测试系统,通过变温准蠕变实验获得了工作压力下的 COP 材料的温度-变形曲线,基于该曲线获得材料的热压参考温度 T_r 。生物兼容性是 COP 微流控芯片的重要生化指标,通过电泳实验和 DNA 分离实验研究了该特性。

2 实 验

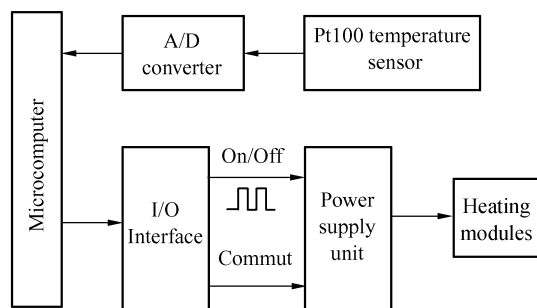
2.1 实验装置和材料

本文采用热压成形的的方法制备 COP 微流控芯片。热压模具是利用 UV-LIGA 工艺制作的金属 Ni 模具,微结构尺寸如表 1 所示。在大连理工大学微系统研究中心自行研制的 RYJ-II 热压机图 1(a)上实现微通道的热压成形。RYJ-II 型热压机的温度控制范围是室温~300 °C,控制精度是 ± 1 °C;压力控制范围是 0~50 kN,控制精度为 40 N。为了实时研究聚合物材料的粘弹性,热压机上集成了温度、位移自动采样系统,温度采样系统如图 1(b)所示,位移数据由光栅尺获得。



(a) RYJ-II 型热压机

(a) RYJ-II hot-embossing machine



(b) 温度测试系统

(b) Temperature testing system

图 1 集成测试系统的 RYJ-II 型热压机

Fig. 1 RYJ-II hot-embossing machine in integrated testing system

2.2 微流控芯片制备

热压成形法制备微流控芯片的方法如下:将模具安装在热压机的上热压头, COP 基板放置在下热压头上,将 COP 和模具同时加热到高于材料玻璃点温度以上的某一温度后,下降上热压头使两者接触并施加一定的压力,保持一段时间,就可以在 COP 上获得与模具图形凹凸相反的微结构。在保压的前提下,将热压温度降到玻璃点温度以下,稳定地抬起上热压头,就可以在基板上获得微结构。热键合的方法类似与热压成形,只是将模具换成另一片 COP,同时过程参数略有不同。

热压温度和压力对微结构的复制精度和基片的整体变形均有影响。相比较而言,热压温度的影响更大。因为通常热压是在材料的玻璃点温度以上进行,聚合物的流动性随温度和压力的增加都会加大,使得基片整体变形很大,但是温度较之压力对流动性的影响更大。因此在热压成形和热键合的过程参数中,温度对复制精度的影响最大。

2.3 温度对 COP 粘弹性参数的影响

热压成形时,工作温度处于材料的玻璃点温度以上,此时材料状态处于粘弹性区域。为了获得优化的工艺参数,必须基于材料的粘弹性参数性质。

由于聚合物具有粘弹性,在热压过程中表现为时间温度依赖性,在玻璃转变温度附近的时间温度等效性可由 WLF 方程描述^[10]:

$$\lg \frac{\tau}{\tau_0} = \lg \frac{\eta}{\eta_0} = -\frac{C_1(T-T_0)}{C_2+(T-T_0)}, \quad (1)$$

其中 τ 为聚合物的时间常量, η 是粘度, T 为绝对温度,当 $T_0 = T_g$ 时有普适常数 $C_1 = 17.44$, $C_2 = 51.6$ 。

由式(1)可知:由于温度和时间这两个参数对聚合物力学性质的影响存在指数关系,因此在热压成形过程中升高温度比增加时间更有利于聚合物的填充和提高生产的效率。但是热压是一个开模加工过程,为防止聚合物基片的变形过大,热压温度不能过高。基片整体变形和微通道的复制精度是不能同时满足的,因此要选择一个合适的热压温度进行热压。

为了优化热压成形温度,在 RYJ-II 热压机上采用变温准蠕变实验研究 COP 在热作用下的粘弹性参数变化。在固定压力下,温升对材料的机械特性的影响是两方面的:弹性模量降低和热膨

胀系数增加。近材料的玻璃点温度段,两者同时发生较大变化,表现为材料的厚度发生突变。基于此理论,设计了实验以获得温度对热压的影响。温升过程足够缓慢以释放热压时产生的热压应力,该实验类似于蠕变实验,由于后者是恒温下进行,所以称设计的实验为变温准蠕变实验。

鉴于 COP 的 T_g 温度为 138°C ,所以在 90°C , 施加 3 MPa(实际的热压压力)于 $50\text{ mm} \times 50\text{ mm}$ 的 COP 基板上,然后以 $1.5^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速度升温至 150°C 。在起始阶段,由于温度低于材料的 T_g 温度,因此 COP 处于刚性阶段,随着温度的上升,其热膨胀导致上热压头线性上抬。达到一定温度后, COP 转变为高弹态,其弹性模量发生突变下降,而热膨胀系数也发生较大变化,综合作用的结果导致热压头在固定压力下停止上升并缓慢下降。该突变点就是热压 COP 的参考温度点 T_r 。在该温度下热压,微结构的形状复制精度应与模具符合很好,同时芯片的整体变形较小。从图 2 知, ZEONEX 480R COP 的热压参考温度 T_r 为 143°C 。

ZEONEX 480R COP 微流控芯片的热压参数为 143°C 和 3 MPa。热键合过程类似于热压成形,本研究中在 135°C 和 3 MPa 下实现热键合。

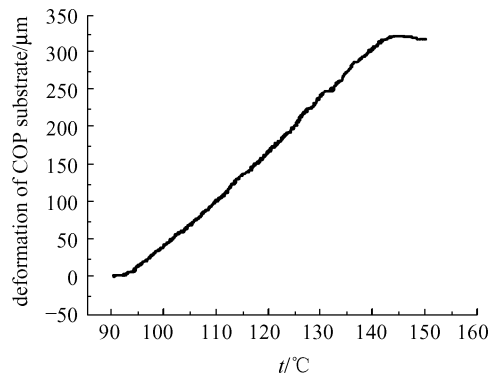


图 2 COP 基片的温度-变形曲线

Fig. 2 Temperature- deformation curve of COP substrate

2.4 COP 芯片的生化分析能力研究

为了研究 COP 芯片在生化检测中的检测能力,本文片从电泳效率和 DNA 分析实验两方面进行实验研究。

采用 matrix 为 1.9% HPMC, 缓冲液为 0.5xTBE, 样品为 20nM cy5/20nM cy3 进行电

泳试验,得到如表 1 所示实验结果。

表 1 COP 微流控芯片理论塔板数

Tab.1 Number of theoretical plates of COP chip

Channels	COP	
	Mean plates	RSD
cy5	35 432.74	2.43%
cy3	38 023.7	1.36%

为了进一步评估 COP 芯片的生化分析能力,采用 matrix 为 1.9%HPMC, 缓冲液为 0.5xTBE, 样品为 Φ X174 RF DNA Hinc II, 嵌插 TOPRO-3 作为荧光标记进行电泳试验,得到如图 3 所示实验结果。

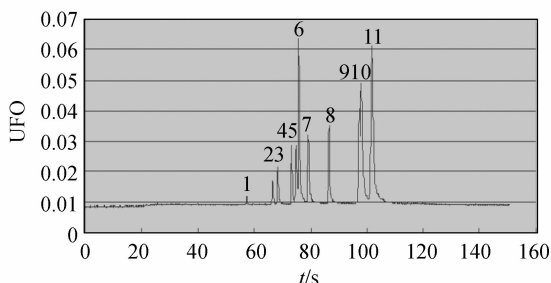


图 3 COP 微流控芯片的 DNA 分离实验

Fig.3 DNA separation experiment of COP chip

3 讨 论

在变温蠕变实验中发现,同一 COP 基片不同温度循环次数时, T_r 温度略有不同。如图 4 所示,在第一次变温蠕变实验时测得的 T_r 为 143℃,但是同样实验条件在该片做第二次变温蠕变实验时,测得的 T_r 降低为 139℃。这是因为通过第一次热循环,COP 基片的分子结构发生了变化,一些链段破裂。同时缓慢的冷却和加热过程类似于退火。在上述两种现象作用下, T_r 值会有所下降。

图 5 示出了 T_r 温度下制备的微流控芯片。它具有矩形横截面,芯片微结构的深度、宽度与模具的对比值如表 2 所示。模具的高度由台阶仪(ET4000M)测得,模具的宽度由立体显微镜测得。COP 芯片切开后显微镜测量微结构的宽度和深度,测点排布如图 6 所示。

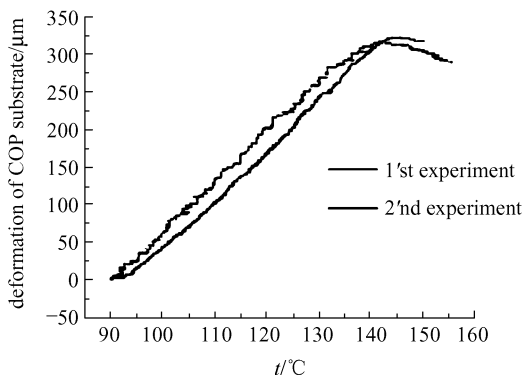


图 4 不同温度循环下的温度-变形

Fig.4 Temperature-deformation curves of COP in different heating cycles

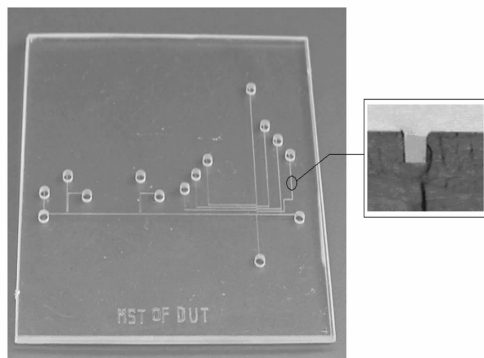


图 5 T_r 温度下制备的 COP 微流控芯片

Fig.5 COP chip made under the temperature of 143℃

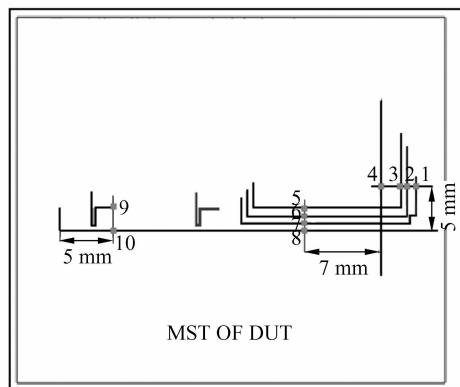


图 6 COP 芯片结构和测点位置

Fig.6 Structure and testing point of COP chip

表 2 模具和芯片上的微结构尺寸

Tab. 2 Widths and depths of micro channels on moulds and chips

序号	模具微结构	芯片微结构	宽度复制	模具微结构	芯片微结构	深度复制
	宽度 (μm)	宽度 (μm)	精度 (%)	高度 (μm)	深度 (μm)	精度 (%)
1	57.9	57.0	98.5	71.2	68.1	95.6
2	59.2	59.0	99.7	72.9	70.8	97.1
3	59.2	58.0	98.0	73.5	71.8	97.7
4	59.1	58.9	99.7	73.2	71.8	98.1
5	64.3	63.5	98.8	78.4	69.9	89.2
6	65.6	61.6	93.9	79.4	72.7	91.6
7	66.9	62.6	93.6	80.5	73.6	91.4
8	65.6	63.5	96.8	78.3	72.7	92.8
9	63.0	60.9	96.7	67.0	63.7	95.1
10	60.4	60.7	100.0	61.3	58.0	94.6

由变温蠕变实验获得的热压温度下热压成形可以取得很好的复制精度,如表 2 所示。宽度方向的平均复制精度为 97.6%,深度方向的平均复制精度为 94.3%。对比图 6 和表 1,可以发现,被复制的微结构在模具上的位置不同,深度和宽度的复制精度也不同,边缘位置优于中心位置,即点 1、2、3、4 的复制精度最佳,9、10 的复制精度其次,5、6、7、8 的复制精度相对最差。这是由于热压时,聚合物存在质量流动,由于微结构在模具上的位置不同,聚合物的流动动力略有不同造成。通常以中心区域的芯片与模具复制精度达到 90%以上认为合格,并据此选择工艺参数。

根据表 1,在分离 cy3 和 cy5 方面,COP 芯片具有较高的电泳分离效率(塔板数高)和较好的重现性(标准偏差小)。在生化样品分离能力方面,通过分析样品 $\Phi\text{X174 RF DNA Hinc II}$,嵌插 TOPRO-3 作为荧光标记进行电泳试验,可以看出:COP 芯片的分离峰很高且基线稳定,说明该种芯片具有较好的生物兼容性。

4 结 论

本文采用 ZEONEX 480R COP 制作微流控芯片。通过在 RYJ-II 热压机上集成实时温度-

位移测控系统,采用变温准蠕变实验获得了聚合物材料的温度-变形曲线,基于此曲线获得了 COP 的热压参考温度(T_r)为 143 °C。在此温度下热压成形,所得微结构的形状复制精度与模具符合很好,平均宽度和深度复制精度分别为 97.6%和 94.3%。同时芯片的整体变形较小。该方法原理简单,大大减小了确定热压温度所需要的实验量。同时附加装置易与热压设备集成,该方法对热塑性材料的热压加工有指导意义。

在变温准蠕变实验中,发现了随着实验次数的增加,测得的 T_r 温度略有下降。这与材料在热循环过程中的分子结构变化和材料退火有关。热压成形通常是聚合物材料的第一次热循环,因此本文实验选择材料第一次变温蠕变实验的结果。如果芯片加工前材料高温预烘除湿,则要考虑采用第二次蠕变实验结果。

电泳分离实验和 $\Phi\text{X174 RF DNA Hinc II}$ 分离实验说明 COP 芯片有较高的分离效率和良好的生物兼容性。

综上所述,COP 微流控芯片在生化分析领域具有很大的应用潜力。为了进一步提高其分离度,对其进行表面改性势在必行并有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] WANG H Y, FOOTE R S, JACOBSON S C, *et al.*. Low temperature bonding for microfabrication of chemical analysis devices [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1997, 45 (3): 199-207.
- [2] BURNS M A, JOHNSON B N, BRAHMASANDRA S N, *et al.*. An integrated nanoliter DNA analysis device

- [J]. *Science*, 1998, 5388 (282): 484-487.
- [3] 金庆辉,庄贵生,刘菁,等. 微流控分析芯片在线尿蛋白及 LDH 同工酶检测[J]. *光学精密工程*, 2005, 13(2): 151-157.
- JIN Q H, ZHUANG G SH, LIU J, *et al.*. On-line detection of urinary protein and lactate dehydrogenase isoenzyme by capillary electrophoresis microchip[J]. *Opt. Precision Eng*, 2005, 13(2): 151-157. (in Chinese)
- [4] GEORGE W, WOODDRUFF III. Microfluidic channels in Polymethylmethacrylate by optimizing aluminum adhesion [C]. *22nd Annual Microelectronic Engineering Conference*, 2004: 110-113.
- [5] SHEN X J, PAN L W, LIN L. Microplastic embossing process; experimental and theoretical characterizations [J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2002 (97/98): 428-433.
- [6] GERLACH A, KNEBEL G, GUBER A E, *et al.*. Microfabrication of single-use plastic microfluidic devices for high-throughput screening and DNA analysis [J]. *Microsystem Technologies*, 2002, 7 (5/6): 265-268.
- [7] CHEN Z F, GAOY H, LIN J M, *et al.*. Vacuum-assisted thermal bonding of plastic capillary electrophoresis microchip imprinted with stainless steel template [J]. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1038: 239-245.
- [8] 马军山,侯琳琳,付东翔,等. 双荧光标记生物芯片激光共聚焦检测系统[J]. *光学精密工程*, 2005, 13(6): 727-734.
- MA J SH, HOU L L, FU D X, *et al.*. Two-laser scanning confocal system for microarray analysis [J]. *Opt. Precision Eng*, 2005, 13(6): 727-734. (in Chinese)
- [9] LEI K F, LI W J, YAM Y. Effects of contact-stress on hot-embossed PMMA microchannel wall profile [J]. *Microsystem Technologies*, 2005, 11: 353-357.
- [10] SCHEER H C, SCHULA H. A contribution to the flow behaviour of thin polymer films during hot embossing lithography [J]. *Microelectronic Engineering*, 2001, 56: 311-332.

作者简介:罗 怡(1973—),女,副研究员,博士,主要研究方向为 MEMS 加工技术和微机电工程。E-mail: luoy@dlut.edu.cn

(本栏目编辑 李树军)