

Fluidische Anbindung von Silizium-basierten Mikrofluidischen MEMS-Chips an die Makroskopische Welt

Additiv gefertigte Reservoirs für mikrofluidische Chips

K. U. Kögler

ZUSAMMENFASSUNG Mikrofluidische MEMS-Chips führen, analysieren und verarbeiten Fluide und Gemische. Silizium als Chipsubstrat ermöglicht feinste Kanäle mit sub-mikrometergenauen Strukturen. Anwendungsübergreifend ist die Zufuhr von Proben in diese Kanäle herausfordernd. Oberflächenspannungsphänomene, kleinste Luftblasen und Partikelagglomerationen bilden unüberwindbare Hürden. Anhand eines neuentwickelten Dispensierchips wird ein flexibler Lösungsweg für die Probenbereitstellung und -zufuhr aufgezeigt.

STICHWÖRTER

Mikrotechnik, Additive Fertigung, Forschung

Additively manufactured on-chip reservoirs as an interface to microfluidic microchips

ABSTRACT Microfluidic MEMS-chips analyze, channel and process fluids and slurries. Monocrystalline silicon as the chip material enables ultra-fine channels with sub-micron structures. Across diverse applications, feeding samples into these chips is challenging. Surface tension phenomena, minute air bubbles and particle agglomerates often pose insurmountable hurdles to the flow. On hand of a recently developed dispensing chip, a flexible solution for sample preparation and feeding is demonstrated.

1 Einleitung

Monokristallines Silizium ist als Grundmaterial elektronischer Halbleiterchips weltbekannt. Weniger prominent sind mikrofluidische „MEMS“-Chips (MEMS = Mikro-Elektro-Mechanische Systeme), deren flüssigkeitsführende Kanäle mit Mikrometer-Präzision in das Substrat geätzt werden. Dabei sind sie omnipräsent: In haushaltsüblichen Tintenstrahldruckern vereinen sie seit der Millenniumwende die Hauptfunktionen des Druckkopfs (Mikrokanäle, Tintenausstoßaktorik und Ausstoßdüsen) in einer hochminiaturisierten Einheit [1, 2]. Gegenüber polymerbasierten Chips, ermöglicht monokristallines Silizium inhärent die monolithische Integration von elektronischen, mechanischen und fluidischen Komponenten [3, 4].

Das Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM entwickelt auf Basis der Tintenstrahldruck-Technologie einen mikrofluidischen Silizium Chip, der einzelne humane Gewebezellen druckt. Die treibende Vision ist die additive Fertigung von Organoiden und Geweben, aber auch die präzise und schnelle Platzierung einzelner Zellen, umhüllt von kleinsten Mikrotropfen von circa 10 Picoliter Volumen ist am Markt gefragt. Die Zellen werden schwimmend in einer Nahrungsflüssigkeit, dem sogenannten Kulturmedium in einem Reservoir bereitgestellt. Die fertige Zellsuspension, samt weiterer Zusätze, wird oft „Zelltinte“ genannt. Analog zu den verschiedenfarbigen Tinten eines Tintenstrahldruckers, können mehrere Reservoirs mit Zelltinten aus unterschiedlichen Zelltypen eingesetzt werden. Die Anbindung des makroskopischen Zelltinten-Reservoirs an

die Mikrokanäle des Chips ist problembehaftet; ein Lösungsweg wird hier vorgestellt.

2 Problemstellung

Die Zelltinte muss in die rechteckigen Kanäle des Dispensierchips eingeleitet werden, die eine Breite von einem Viertel Millimeter (250 µm) und eine Höhe von 40 µm aufweisen. Gängig verfügbare Zuleitungsschläuche, mit ausreichend glatten Innenwänden (zum Beispiel aus PFEP), haben einen runden Querschnitt mit einem Innendurchmesser von mindestens 250 µm. Somit findet an der Schnittstelle zwischen Schlauch und Chipkanal eine abrupte Veränderung der Querschnittsform statt die zu Stufen im Strömungskanal führt. Zusätzlich verringert sich die Querschnittsfläche, die im Kanal ein Fünftel des Schlauchquerschnitts beträgt. Luftblasen fangen sich an den Querschnittsänderungen („Pinning“ [5]) und können nur durch Aufbau eines beträchtlichen Druckunterschieds gelöst werden. Druckstöße sind jedoch unerwünscht, da sie die Fließgeschwindigkeit der Zellen stark schwanken lassen und unerwünschtes Austreten der Zelltinte an den Druckdüsen (Leckage) verursachen.

Die Ausgangskonfiguration aus Reservoirgefäß und Zufuhrschlauch (**Bild 1**) ist in der biologischen Mikrofluidik eine Standardkombination, da die normierten Gefäße und Schläuche steril geliefert und befüllt werden können. Als Wegwerfprodukt benötigen sie keine wiederkehrende Sterilisierung. Die Kontamination der Zelltinte durch Bakterien inklusive Mykoplasmen, Pilze, Pilzsporen, Viren (seltener) und Pyrogene, kann nur mit einer steri-

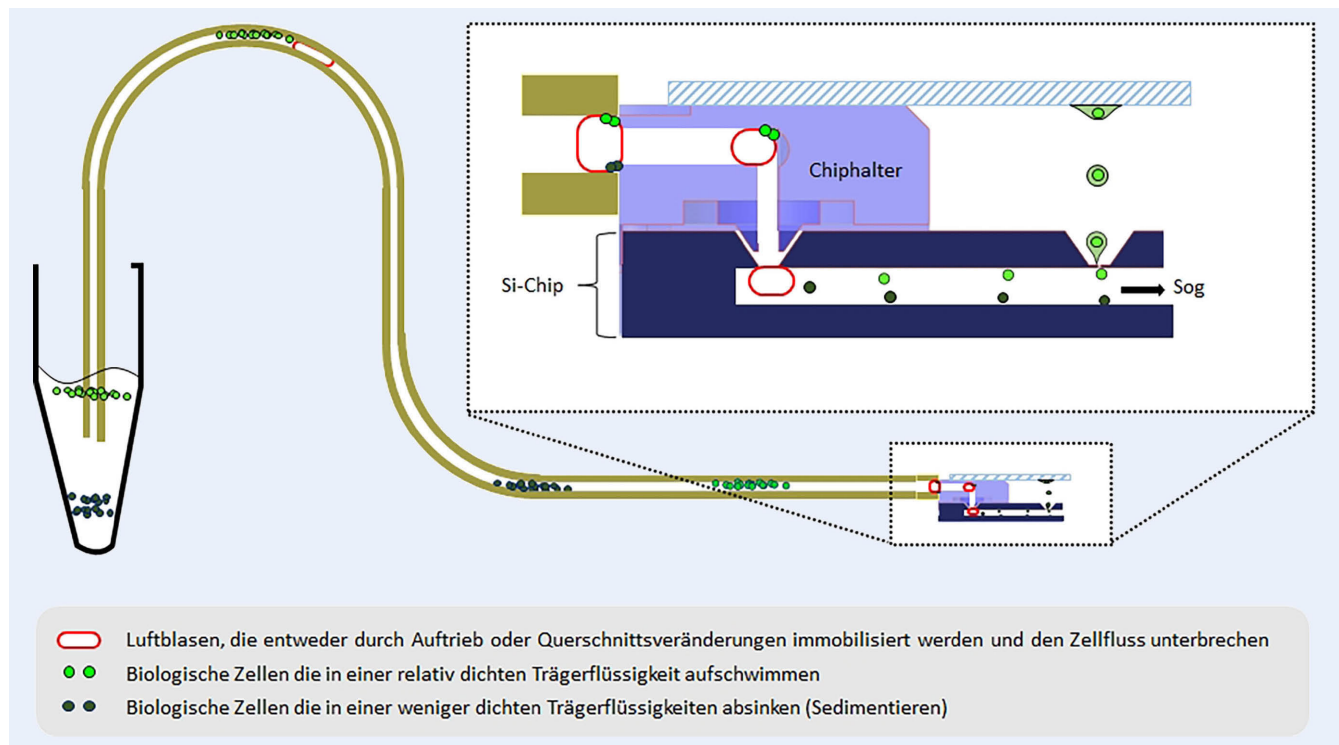


Bild 1. Schema der mikrofluidischen Flüssigkeitszufuhrkette samt der herkömmlichen Zellintenszufuhr in einen mikrofluidischen Kanal und anschließender Zelldispensierung aus dem Kanal. Grafik: Fraunhofer IMM

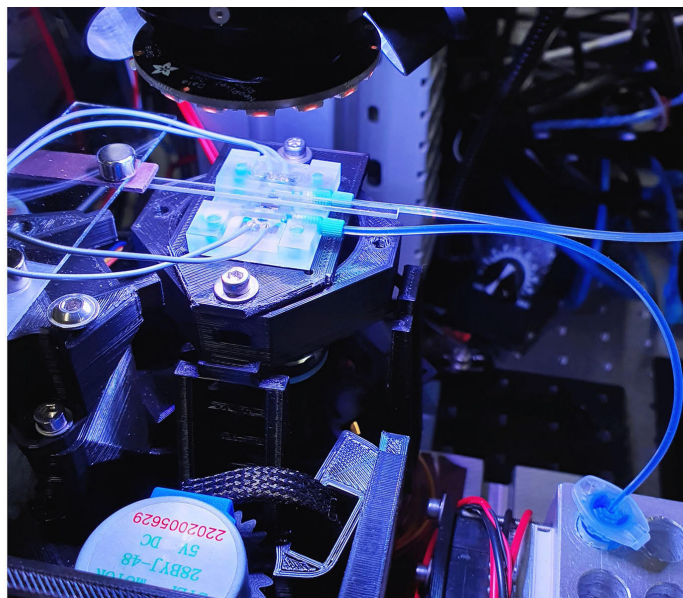
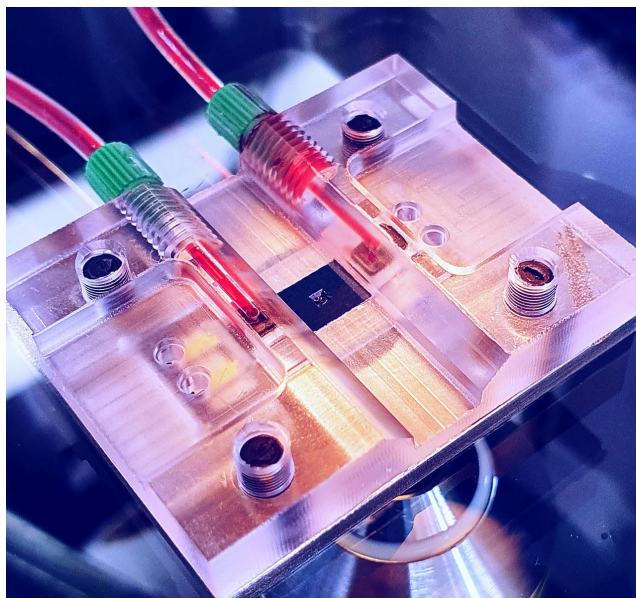


Bild 2. Links: Der mikrofluidische Siliziumchip in einem Chiphalter aus Acrylglas mit mikrofluidischen Zufluss- und Abflussschläuchen und Verbindern, Rechts: typische Schlauchführung aus einem Reaktionsgefäß. Foto: Fraunhofer IMM

len Zufuhrkette vermieden werden und ist für die Viabilität des gedruckten Endprodukts von hoher Bedeutung (vgl. [6, 7])

Trotz Verfeinerung der Schnittstellen, um Toträume zu minimieren, verblieben mehrere Problemstellen, die in Bild 1 und Bild 2 dargestellt, und in der Auflistung unten erläutert werden. Die Zelltinte kann als stellvertretend für eine Vielzahl von Partikel-Suspensionen gelten. Somit sind die aufgezeigten Fehlerquellen in der Anbindung von mikrofluidischen Chips charakteristisch und weitverbreitet.

Auflistung typischer Probleme bei der Zufuhr einer Partikel-suspension, beginnend am Reservoir:

- Sedimentierung oder Aufschwimmen der Zellen im Reservoir [8–10]. Dies führt zur Entmischung und zur Abnahme der Zellkonzentration im Schlauch. In unserem Fall führt ein Dichteunterschied von 5 % innerhalb von zehn Minuten bereits zu einer Zellkonzentrationsverringern von circa 15 % in der mittleren Ebene eines 2 ml Standardreaktionsgefäßes. Nach spätestens einer Stunde versiegt der Zellfluss im

Chip vollends (nach 8 Minuten Fluss bei 40 μl pro Stunde beträgt die Zell-Konzentration im Chipkanal 32 % der mittleren Konzentration im Reservoir. Nach 45 Minuten sinkt die Zell-Konzentration im Kanal auf 6 %). In dieser Anwendung, die eine konstante Zellkonzentration im Fluss, und auftreibende Zellen benötigen, schafft die Positionierung der Schlauchmündung in Bodennähe des Reservoirs keine Abhilfe, da es dort keine Schwerkraftbedingte Anreicherung von Zellen gibt.

- Beim ersten Öffnen des Reservoirdeckels beginnt die (möglicherweise zuvor entgaste) Flüssigkeit Gase aus der Außenatmosphäre in gelöster Form aufzunehmen.
- Der Schlaucheintauchmoment: Luft in den Mikrofissuren der äußeren Schlauchwand wird während des Eintauchvorgangs von der Flüssigkeit umschlossen [11]. Die entstandenen Mikrobläschen lösen sich entweder in die Flüssigkeit, oder dienen als Nukleationspunkte für bereits gelöste Gase, wodurch die initialen Mikroblasen zu sichtbaren Blasen anwachsen.
- Die Schlauchmündung dient oft schon als erstes Blasenarretierungshindernis für die so entstanden Gasblasen. Den Übergang von der Flüssigkeit im Reservoir in den Schlauch kann man auch als erste „Querschnittsänderung“ betrachten. Blasen mit Durchmesser größer als der Schlauchinnendurchmesser werden (saugkraftabhängig) in der Mündung gepinnt, der Flüssigkeitszufluss stark reduziert und der Partikelfluss unterbunden.
- Absinken (Sedimentierung) oder Auftrieb der Zellen führt in Senken und Hochpunkten der Schlauchführung zur Zellschädigung mit typischen Flussstörungen und Zellkonzentrationsverlusten. Auch auf waagerechten Schlauchstrecken ist dieses Phänomen, bei einer relativen Dichte der Zellen gegenüber der Flüssigkeit von $\pm 5\%$, innerhalb weniger Zentimeter zu beobachten.
- Luftblasen innerhalb des Schlauchs wandern bei typischen Strömungsgeschwindigkeiten zum Teil entgegen der Flussrichtung an die höchste Stelle des Schlauchs.
- Querschnittsänderungen in den diversen Schlauch und Kanalsystemen und an deren Schnittstellen (inklusive der inhärenten Querschnittsänderung in 90° Kanalbeugen) verursachen die Arretierung von Luftblasen, dienen als Keimbildungspunkt für Gasblasen und als Hindernis und somit Agglomerationspunkt für Partikel/Zellen aus der Zellsuspension [11].
- In einem geraden Chipkanal, bei einer spezifischen Masse der Zellen gegenüber der Flüssigkeit von $\pm 5\%$, sinken die Zellen bei den hier typischen mittleren Flussgeschwindigkeiten von 0,5 bis 1,0 mm/s ab beziehungsweise schwimmen auf, sodass sie innerhalb von 10 mm den Boden beziehungsweise die Decke des Kanals berühren.
- Bei Antriebspumpen mit konstantem Volumenstrom (zum Beispiel Spritzenpumpen [12]), verursachen Blockaden in Schläuchen und Kanälen eine Druckspitze, die direkt zur Leckage führen kann, sich oft zeitlich unvorhersehbar löst und den Fluss abrupt beschleunigt. Überhöhte Scherkräfte führen in Folge zur Zerstörung von Zellen.

3 Lösungsansatz: On-Chip Reservoirs

Die Identifizierung der obigen Ursachen für die unzureichende Stabilität der Flussgeschwindigkeit und der Zellkonzentration ermöglicht eine Neubewertung und eine Neuauslegung der Zufuhrkette. Da die einzelnen Komponenten der Kette jeweils Anschlussadapter benötigen, ist eine Minimierung der Kompo-

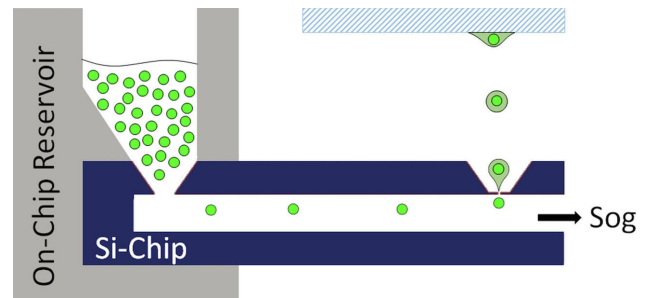


Bild 3. Schematische Darstellung (nicht maßstabgetreu) eines On-Chip Reservoirs, aufgeschoben auf einen mikrofluidischen Siliziumchip der einzelne biologische Zellen mit mittlerem Durchmesser „D“ disperziert.
Grafik: Fraunhofer IMM

nenten, und somit der Übergänge, naheliegend. Ein vollkommener Verzicht auf den Zufuhrschlauch würde bewirken, dass:

- das Einbringen von Mikroblasen beim ersten Eintauchen und die Sedimentierungsprobleme im Schlauch unterbleiben,
- Luftblasen nun nicht entgegen der Flussrichtung an den höchsten Punkt des Schlauchs wandern,
- Schlauchreibungsverluste eliminiert werden,
- Strömungsschwankungen durch flexible Schläuche und deren Ausdehnungsfähigkeit ausbleiben,
- unerwünschte Temperaturangleichungen zwischen Biotinte und Raumluft sowie Lichteinwirkung durch die Schlauchwand vermieden werden,
- ein fertigungsintensiver Chiphalter ansaugseitig entfällt, inklusive $300\mu\text{m}$ Mikrokanälen mit 90° Winkel und komplexer Schnittstelle zum Chip (s. Bild 1).

Eliminiert man den Zufuhrschlauch, so wird es nötig, ein Reservoir mit direktem Anschluss an den Chip zu konzipieren: ein sogenanntes On-Chip Reservoir (Bild 3), bei dem einige Designziele eingehalten werden müssen (Tabelle). Zur Verständlichkeit der Tabelle dient der resultierende CAD-Entwurf (Bild 4).

Die Herausforderungen an die Genauigkeit des 3D-Drucks sind in Designzielen 6, 9, 10 und 11 definiert. Bei einem Bauraum von $51,8\text{ mm} \times 29,2\text{ mm} \times 75\text{ mm}$ (Drucker: „Asiga MAX X27 UV“) können drei Reservoirs, die jeweils in einen Kubus von $2\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ passen, beliebig im Bauraum orientiert werden. Die vom Hersteller angegebene Auflösung beträgt $27\mu\text{m} \times 27\mu\text{m}$ in der horizontalen Ebene. Die Mindestschichtdicke von $50\mu\text{m}$ wird für das gewählte Resin (Photopolymer-Resin, ABS-LIKE der Firma Elegoo) empfohlen. Diese Auflösung, die bei dieser Bauteilgröße Stand der Technik ist, reicht nicht um die maximale „Stufigkeit“ der schrägen Reservoir-Innenwände unter $6\mu\text{m}$ zu halten. Um die flächenmäßig größte Reservoir-Trichterwand „A“ (s. Bild 4) so glatt wie möglich zu halten, wurde die Orientierung des Bauteils so gekippt, dass diese Trichterwand in der horizontalen Ebene liegt und somit als einzelne Schicht stufenlos gedruckt wird, siehe Bild 5 (A). Zeitgleich fällt die Stufigkeit der weiteren drei Trichterinnenwände so aus, dass das Abrollen der Zellen Richtung Einlasstrichter des Chips nicht behindert wird, siehe Bild 5 (B) (das heißt es gibt keine Stufen oder Hindernisse quer zur Strömung, die eine Zelle aufhalten könnten). Die Trichterinnenwand, die der „glatten“, größten Wand gegenüberliegt, zeigt die maximale Stufigkeit der drei restlichen Wände und ist somit repräsentativ für den „worst case“.

Tabelle. On-Chip Reservoir Designziele.

	Designziel	Begründungen
1	Biokompatibilität	Ein zelltoxisches Reservoirmaterial beeinträchtigt die Viabilität der dispensierten Zellen oder führt zur Perforation oder Lyse der Zellen.
2	Additive Fertigung	schnelle Anpassbarkeit an neue Chipgeometrien, Optimierungsflexibilität. Einsatz als Kostengünstiges Einmalteil, analog zum Reaktionsgefäß des herkömmlichen Aufbaus.
3	Leicht austauschbar	Durch den Einsatz eines neuen Reservoirs bei jedem Chipwechsel, jedem Zelltintenwechsel und nach einer definierten Nutzungszeitspanne wird die Kumulation von versehentlich eingebrachten Fremdpartikeln, alten Zellen, Zellresten und Salzen aus der Biotinte der vorhergehenden Charge vermieden [13].
4	Partikelarm, inhärent steril oder sterilisierbar	Vermeidung der Kontamination der Zelltinte durch die oben genannten, biologischen, aber auch abiotischen zellschädigenden Fremdkörper (Mikropartikel durch Abrieb von Polyethylen, ePTFE, Dacron und PDMS können auf z.B. auf Zellebene Fieberprozesse induzieren[14]). Untersucht wurde, ob auch Mikroartikel des Druckresins zellschädigend wirken.
5	Transparent oder Transluzent	zur visuellen Überprüfung des Füllstands
6	Weithalsig	zur unproblematischen Einführung der Biotinte mit einer Pipette
7	Deckelbar	zur Wahrung der Sterilität und Unterbindung von starker Verdunstung
8	Selbstdichtend	Um Verunreinigung der Zelltinte zu vermeiden, soll es möglich sein auf Dichtmittel zu verzichten. Idealerweise sollen keine Klammern oder sonstige Klemmen zur Abdichtung nötig sein.
9	Glatte Innenwände	Das Reservoir sollte keine Stufen oder Vorsprünge aufweisen, an denen sich Zellen fangen und vom Fluss in den Dispensierchip gehindert werden. Ein Abrollen von Stufe zu Stufe unter Antrieb durch Gravitations- und Strömungskräfte wird begünstigt, wenn die Stufenbreite in der X-Y Ebenen, also senkrecht zum Schwerkraftvektor, unter einem halben Zell-Radius gehalten werden kann. Typische Durchmesser menschlicher Gewebezellen schwanken zwischen 12 µm und 22 µm. Somit beträgt die maximal zulässige Stufenbreite <6 µm.
10	Keine Überdeckung der Dispensierungsdüse des Chips	Die Düse muss trotz Reservoir einsehbar bleiben. Genügend Freiraum zum Platzieren eines Auffangsubstrats für die ausgestoßenen Mikrotropfen muss gewährleistet bleiben. Diese geometrischen Einschränkungen bestimmen die verfügbare Dichtungsfläche.
11	Elektrische Kontaktstifte herausnehmbar und wiederverwendbar	Die Federkontaktstift-Tunnel müssen eine leichte Einführung der Stifte gewährleisten, jedoch eine Klemmkraft bewirken die höher als die Federrückstellkraft ist, damit der elektrische Kontakt robust und unterbrechungsfrei funktioniert.

Geopfert wurde durch die obige Orientierung eine glattwandige Chip-Einschubtasche, die nun -mikroskopisch betrachtet – stufig ausfällt. Da die kapillarische Dichtwirkung jedoch maßgeblich vom Mindestabstand h_n der Taschenwände zum eingeschobenen Chip abhängt, hat sich die Wandstufigkeit nicht als problematisch erwiesen (vgl. Literaturquelle [15], Gleichung 13. Diese Gleichung gibt den maximalen Rückhaltdruck ΔP der kapillarschen Abdichtung. Alle variablen sind Konstanten, außer der Mindestspalthöhe h_n wodurch sich $\Delta P \propto 1/h_n$ ergibt). Die dreidimensionale, verzweigte Innenstruktur des Gesamtbauteils konnte sehr zufriedenstellend realisiert werden (Bild 6). Die Druckdauer für drei parallelgefertigte Reservoirs, die in 400 Schichten aufgebaut werden, beträgt fünf Stunden.

Der runde Querschnitt des Reservoirs ermöglicht den Einschub des gesamten Reservoirs in ein steriles, Standard-15ml-Falcon-Röhrchen zum Schutz der Zelltinte vor Kontamination. Das Fassungsvermögen des Reservoirs beträgt 100 µl. Reservoirvolumina für den mikrotropfenbasierten Biodruck sind nicht standardisiert, beispielsweise aber 100 µl [16, 17] mit bis zu 80 µl Füllvolumen [16]. Die Zellkonzentration in der Trägerflüssigkeit ist in diesem Fall typischerweise 1 bis 5 Millionen Zellen pro ml (vgl. ähnliche Werte in [8, 16, 18–20]). Primär befinden sich in 100 µl Volumen also mindestens 100 000 Zellen, ausreichend für 60 Minuten Zelldruck, bei circa 30 Zellen pro Sekunde. Nach 60 Minuten ist ein Nachfüllen des Reservoirs aus der Zellkultur

empfehlenswert, da sich die suspendierten Einzelzellen im Reservoir nach diesem Zeitraum erfahrungsgemäß vermehrt zu multi-zellulären Aggregaten verbinden.

Eine inhärente Sterilität wird durch die UV-Bestrahlung während des Aushärtungsprozesses und durch den anschließenden Waschprozess in Isopropanol erreicht. Standardautoklavierung erhöht die Zugfestigkeit des ausgehärteten Resins [21], die weiteren Auswirkungen dieser Form der Sterilisierung sollen noch untersucht werden.

4 Fazit

Gasblasen und Zellhäufung in der Zufuhrkette konnten durch den Einsatz von On-Chip Reservoirs beseitigt werden. Das Auftreten dieser Phänomene konnte durch die mikroskopische Beobachtung des Reservoirs im Einsatz ausgeschlossen werden. Die Zellkonzentration beziehungsweise Zellkonzentrations-Veränderungen im Kanal wurden über eine Zählung der Zellen in einem Kanalabschnitt definierter Länge und Position, zu drei verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Da die genaue Konzentration der Zellen im On-Chip-Reservoir nicht festgelegt werden konnte (Schwankungen werden zum Beispiel durch lokale zellarme oder zellreiche Gebiete in den Ursprungsproben, aus denen mit feinen Spitzen das Füllvolumen für das Reservoir entnommen wurde, hervorgerufen) wurde die Anfangskonzentration im Kanalab-

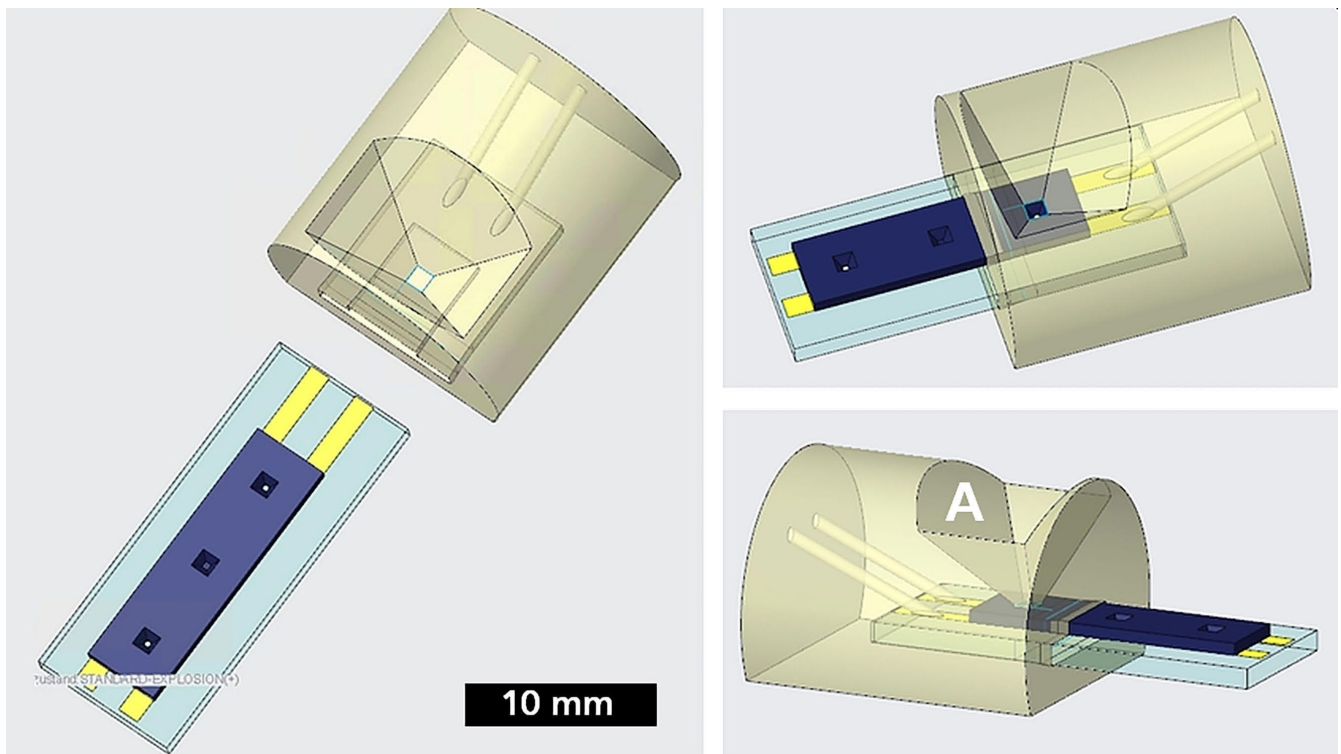


Bild 4. CAD-Entwurf eines On-Chip Reservoirs für Zelltinten, samt Chip-Einschiebtasche, Flüssigkeitstrichter und zwei schmalen Röhrentunneln für die den Einschub von federkontaktstiften zur elektrische Anbindung des Chips. Die Einschiebtasche ist über den ersten Millimeter leicht konisch, um einen leichteren Einschub zu ermöglichen. Grafik: Fraunhofer IMM

schnitt – bevor Sedimentierungs-, Auftriebs- oder Zell-Zell-Verbindungsprozesse im Reservoir signifikant werden konnten – als Referenzwert definiert. Im Durchschnitt konnte nach einer Stunde, trotz des fortgeschrittenen Zell-Aufschwimmens im Reservoir, die Zellkonzentration von 0 % im Kanal (schlauchbasierten System) auf 32 % (On-Chip-Reservoirsystem) verbessert werden. Die Abnahme der Konzentration über 1 Stunde hinweg wurde also deutlich reduziert, aber nicht eliminiert. Zellen sind nun über den gesamten Zeitraum im Kanal verfügbar. Abrupte Zellzufuhr-Unterbrechungen oder Zellkonzentrations-Schwankungen wurden nicht mehr beobachtet.

Zytotoxizitätstests zeigten kein statistisch signifikantes Zellschaden durch das Reservoirmaterial, subjektiv wurde aber eine Verringerung der viablen Zellen um 1–2 % beobachtet.

Mikrofluidische Zelltintenreservoirs aus dem 3D-Drucker haben sich in der Praxis als flexible Lösung für die Probleme der herkömmlichen Zellzufuhrkette bewährt.

5 Ausblick

Trotzdem acht von neun aufgezählten Problemen bei der Zellzufuhr behoben werden konnten, wurde eine deutlichere Verbesserung der Zellverfügbarkeit dadurch verhindert, dass die absichtlich aufschwimmenden Zellen bereits im On-Chip Reservoir auftreiben. Eine durchmischende Strömung im Reservoir zu etablieren, die Sedimentierung verhindert, ist das Ziel laufender Entwicklungsarbeit. Der Einsatz eines am Reservoir befestigten

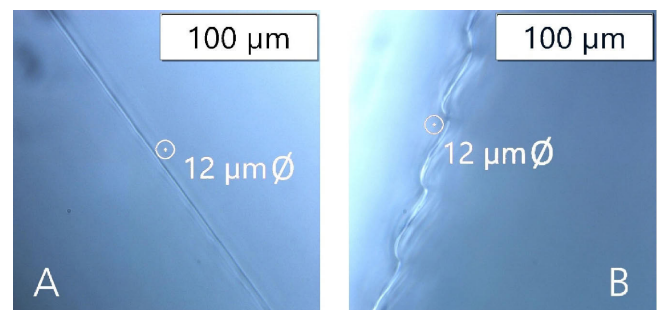


Bild 5. A: Glatte Oberfläche der größten Fläche des Reservoir-Trichters. Als weißer Kreis wird eine Zelle am untersten Ende des Zellgrößenspektrums schematisch eingeblendet. B: Die – durch die additive Fertigungsweise bedingte – stufige Oberfläche der gegenüberliegenden Fläche des Reservoir-Trichters. Die Form der Stufen behindert den Fluss der Zellen Richtung Chipkanal-Einlass (bildabwärts) nicht. Foto: Fraunhofer IMM

miniaturisierten Rührgeräts, mit einem abnehmbaren Rührkopf aus sterilisierbarem Edelstahl, der permanent in die Zellflüssigkeit getaucht ist und nach Bedarf eingeschaltet werden kann, zeigt vielversprechende erste Ergebnisse. Von einem Mikro-Getriebemotor angetrieben (Durchmesser 4 mm) durchmischt der Rührkopf die Zelltinte schonend mit einstellbaren 1–3 Umdrehungen pro Sekunde. Dieser Lösungsweg wird parallel zu einer ultraschallbasierten Mischmethode untersucht, sodass weitere, quantifizierbare Verbesserungen der Zellverfügbarkeit in Kürze erwartet werden.

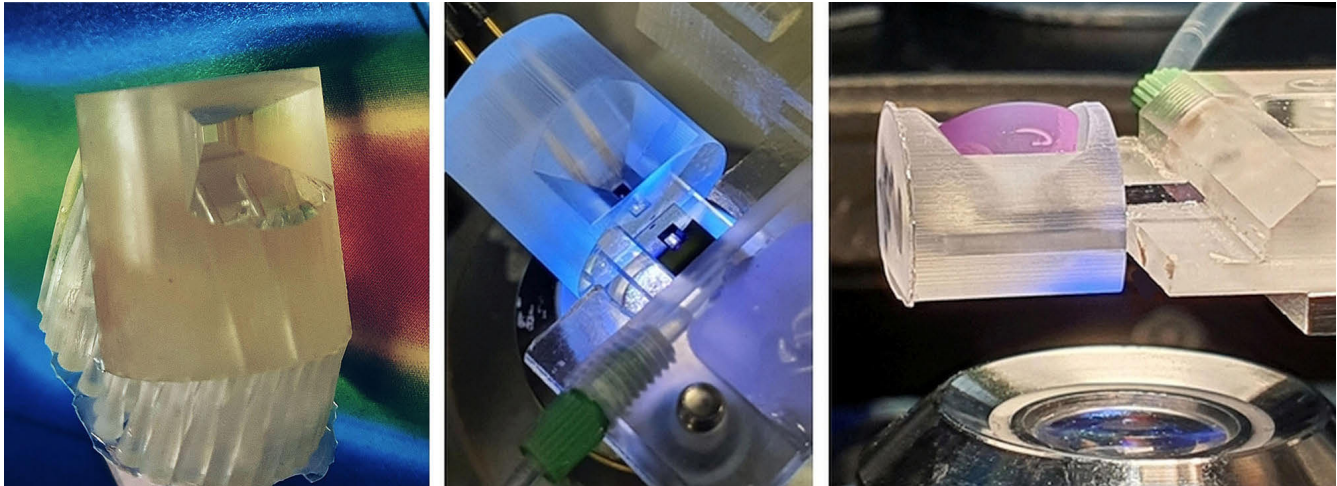


Bild 6. Gedrucktes Reservoir mit einer glatten (und dadurch transparenten) Trichter-Innenfläche. Die Stützstrukturen halten das Bauteil in der optimierten Drucklage. Mitte: Blick in das leere Reservoir. Das Reservoir ist bereits auf den Chip aufgeschoben, der Einlasstrichter des Siliziumchips ist am Boden des Reservoir-Trichters zu erkennen. Die Federkontaktstifte sind eingeschoben. Rechts: Zelltinte im Reservoir-Trichter. Grafik: Fraunhofer IMM

Literatur

- [1] Canon celebrates 30th anniversary of launch of first Bubble Jet inkjet printer | Canon Global. Internet: <https://global.canon/en/news/2015/aug26e2.html>. Zugriff am 08.08.2023
- [2] MEMS contributes to the inkjet printing industry (r)evolution. Internet: <https://www.electronicsspecifier.com/news/analysis/mems-contributes-to-the-inkjet-printing-industry-r-evolution>. Zugriff am 08.08.2023
- [3] Sharma, S.; Buchholz, K.; Lubner, S. M. et al.: Silicon-on-Insulator Microfluidic Device With Monolithic Sensor Integration for Ca^{2+} Applications. *Journal of Microelectromechanical Systems* 15 (2006) 2, S. 308–313
- [4] Monserrat Lopez, D.; Rottmann, P.; Puebla-Hellmann, G. et al.: Direct electrification of silicon microfluidics for electric field applications. *Microsystems & Nanoengineering* 9 1, pp. 1–13
- [5] Mohammadi, M.; Sharp, K. V.: The Role of Contact Line (Pinning) Forces on Bubble Blockage in Microchannels. *Journal of Fluids Engineering* 137 (2015) 3, pp. 312081–312087
- [6] Valot, L.; Martinez, J.; Mehdi, A. et al.: Chemical insights into bioinks for 3D printing. *Chemical Society reviews* 48 (2019) 15, pp. 4049–4086
- [7] O'Connell, C. D.; Onofrillo, C.; Duchi, S. et al.: Evaluation of sterilisation methods for bio-ink components: gelatin, gelatin methacryloyl, hyaluronic acid and hyaluronic acid methacryloyl. *Biofabrication* 11 (2019) 3, p. 35003
- [8] Chahal, D.; Ahmadi, A.; Cheung, K. C.: Improving piezoelectric cell printing accuracy and reliability through neutral buoyancy of suspensions. *Biotechnology and bioengineering* 109 (2012) 11, pp. 2932–2940
- [9] Dubbin, K.; Tabet, A.; Heilshorn, S. C.: Quantitative criteria to benchmark new and existing bio-inks for cell compatibility. *Biofabrication* 9 (2017) 4, p. 44102
- [10] Liu, H.; Li, M.; Wang, Y. et al.: Improving Single-Cell Encapsulation Efficiency and Reliability through Neutral Buoyancy of Suspension. *Micromachines* 11 (2020) 1
- [11] Pereira, I.; Fomitcheva Khartchenko, A.; Petrini, L. et al.: Nip the bubble in the bud: a guide to avoid gas nucleation in microfluidics. *Lab on a chip* 19 (2019) 14, pp. 2296–2314
- [12] Saporito, A.; Quadri, C.; Kloth, N. et al.: The effect of rate of injection on injection pressure profiles measured using in-line and needle-tip sensors: an in-vitro study. *Anaesthesia* 74 (2019) 1, pp. 64–68
- [13] Donderwinkel, I.; van Hest, J. C. M.; Cameron, N. R.: Bio-inks for 3D bioprinting: recent advances and future prospects. *Polymer Chemistry* 8 (2017) 31, S. 4451–4471
- [14] Miller, K. M.; Anderson, J. M.: Human monocyte/macrophage activation and interleukin 1 generation by biomedical polymers. *Journal of biomedical materials research* 22 (1988) 8, pp. 713–731
- [15] Man, P. F.; Mastrangelo, C. H.; Burns, M. A. et al.: Microfabricated capillary-driven stop valve and sample injector. *IEEE Eleventh Annual International Workshop on Micro Electro Mechanical Systems An Investigation of Micro Structures, Sensors, Actuators, Machines and Systems*, Heidelberg, Germany, 1998, pp. 45–50
- [16] Devices, M.; LLC: CloneSelect Single-Cell Printer Series | Molecular Devices
- [17] Moon, S.; Kim, Y.-G.; Dong, L. et al.: Drop-on-demand single cell isolation and total RNA analysis. *PloS one* 6 (2011) 3, e17455
- [18] Kim, Y. K.; Park, J. an; Yoon, W. H. et al.: Drop-on-demand inkjet-based cell printing with 30- μm nozzle diameter for cell-level accuracy. *Biomicrofluidics* 10 (2016) 6, p. 64110
- [19] Xu, C.; Zhang, M.; Huang, Y. et al.: Study of droplet formation process during drop-on-demand inkjetting of living cell-laden bioink. *Langmuir* 30 (2014) 30, pp. 9130–9138
- [20] Ng, W. L.; Huang, X.; Shkolnikov, V. et al.: Controlling Droplet Impact Velocity and Droplet Volume: Key Factors to Achieving High Cell Viability in Sub-Nanoliter Droplet-based Bioprinting. *International journal of bioprinting* 8 (2022) 1, p. 424
- [21] Safka, J.; Ackermann, M.; Martis, D.: Chemical Resistance of Materials used in Additive Manufacturing. *MM Science Journal* 2016 (2016) 06, S. 1573–1578



Klaus U. Kögler

Foto: Fraunhofer IMM

Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM
Carl-Zeiss-Str. 18–20, 55129 Mainz
Tel. +49 6131 990-256
klaus.koegler@imm.fraunhofer.de
www.imm.fraunhofer.de

LIZENZ



Dieser Fachaufsatz steht unter der Lizenz Creative Commons Namensnennung 4.0 International (CC BY 4.0)