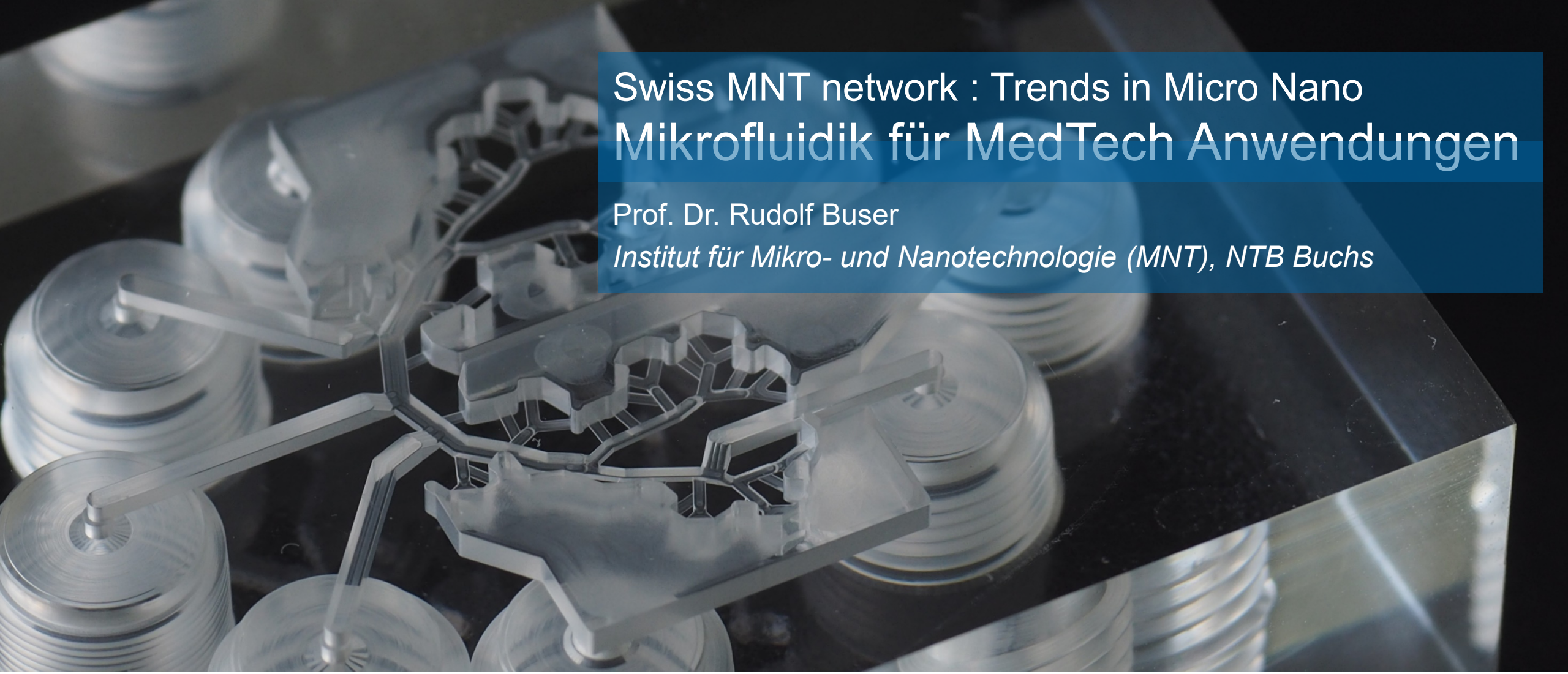


Swiss MNT network : Trends in Micro Nano
Mikrofluidik für MedTech Anwendungen

Prof. Dr. Rudolf Buser

Institut für Mikro- und Nanotechnologie (MNT), NTB Buchs

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs

FHO Fachhochschule Ostschweiz

MNT INSTITUT FÜR MIKRO-
UND NANOTECHNOLOGIE

Inhalt

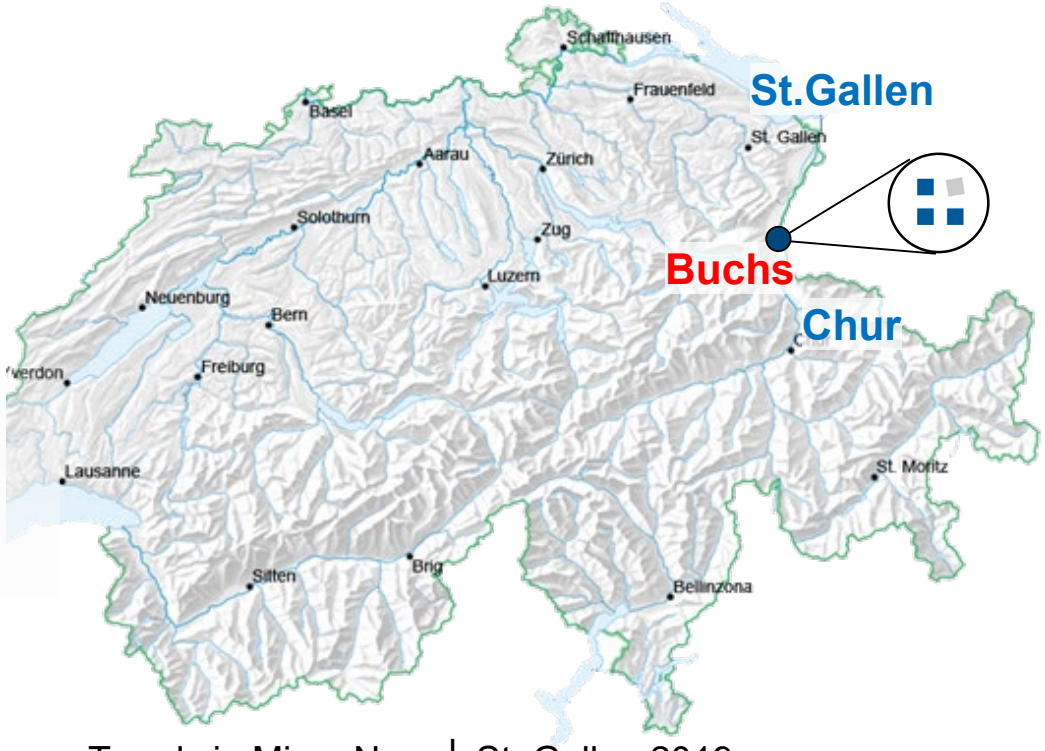
Institutsvorstellung

Mikrofluidik

Projektbeispiele

Heart in a box

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs



Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs NTB

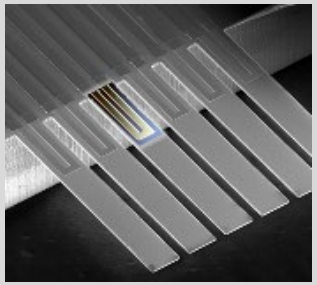
- Teilschule der FHO (HSR, HTW, FHS, NTB)
- Systemtechnik mit 6 Profilen
- 3 Studienorte: Buchs, St. Gallen, Chur
- 3 Träger: SG, GR und FL
- 7 Institute
- 400 Studierende, 40 Professoren, 200 Mitarbeitende

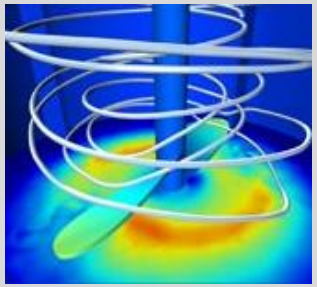
rudolf.buser@ntb.ch

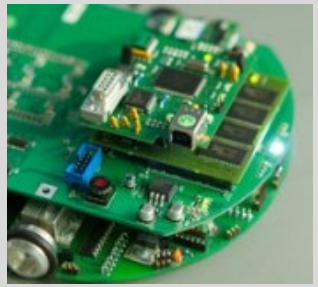
NTB: Kennzahlen der Institute per Ende 2017

SYSTEMTECHNIK*NTB*

MNT	EMS	PWO	ESA	ICE	IES	INF
Mikro- und Nanotechnologie	Mechatronische Systeme	Produktionsmess-technik, Werkstoffe und Optik	Elektronik, Sensorik, Aktorik	Computational Engineering	Energie Systeme	Ingenieur-Informatik







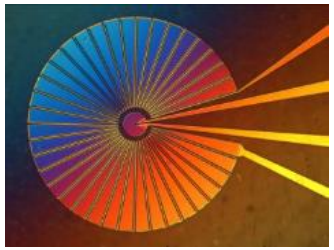
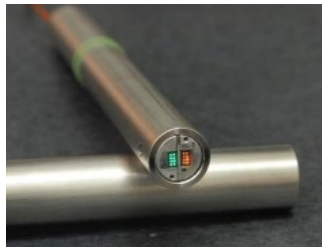
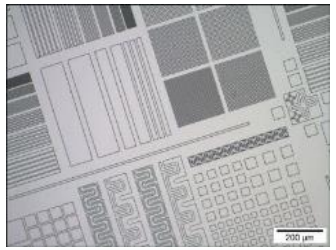
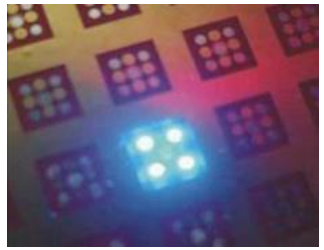
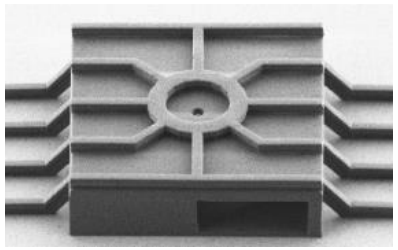
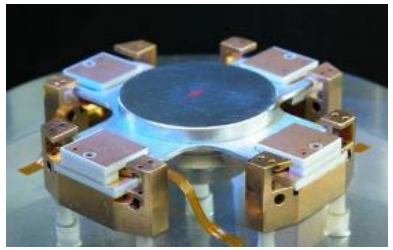
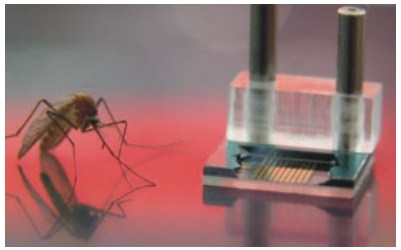
MNT	EMS	PWO	ESA	ICE	IES	INF
5 Prof.	9 Prof.	5 Prof.	5 Prof.	6 Prof.	3 Prof.	4 Prof.
32 MA	21 MA	13 MA	10 MA	10 MA	27 MA	12 MA
3‘502 kCHF	1'820 kCHF	2’058 kCHF	1’170 kCHF	1’552 kCHF	3’038 kCHF	1’093 kCHF

- Gründung des ersten Instituts für die Zusammenarbeit mit der Industrie: 1993
- In allen Instituten insgesamt: 37 Professoren, 119 WiMA, 15 Lernende (total Angestellte @NTB: 215)
- NTB Umsatz 2017: 37.8 Mio CHF, davon im TT: 19.5 Mio CHF (51.6%)

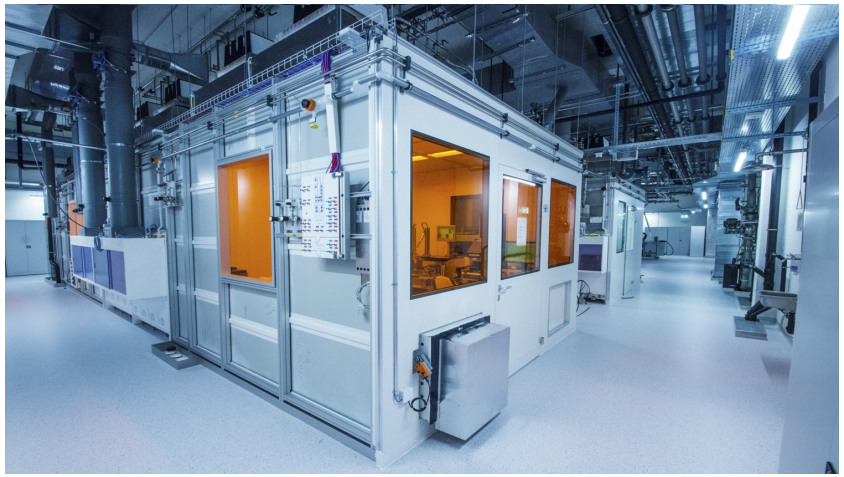
rudolf.buser@ntb.ch

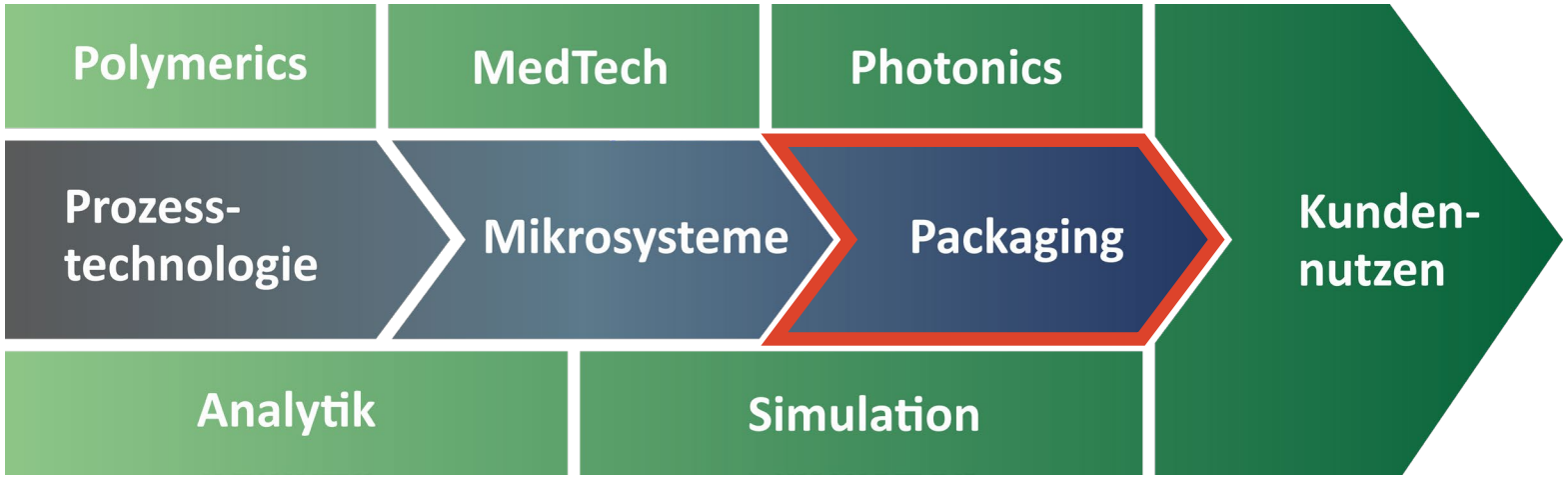
Kernkompetenzen, Infrastruktur & Prozesse

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

- Sensoren und Aktoren
- Photonik und Optik
- Aufbau- und Verbindungstechnik
- Mikro- und Nanostrukturen
- Bauteile MedTech und Mikrofluidik
- Charakterisierung und Schadensanalytik
- Kunststoffe und Klebstoffe
- Additive Fertigungsverfahren





rudolf.buser@ntb.ch

Das Team des Institutes MNT

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

Team MNT

- 5 Dozenten
- 25 Ingenieure und Wissenschaftler
- 3 TechnikerInnen

6 Lernende, 1 Praktikantin

Aktuell Erfahrung >358 Jahre @ MNT

rudolf.buser@ntb.ch

Mikrosysteme: Prozessinfrastruktur

Reinigung Oxidation → Litho → Beschichtung → Strukturieren Ätzen → Bonding → Packaging → QM, Test

620 m² Reinraum-Fläche mit ISO 5-7 (Klasse 100/1000/10000)

- **RR4: Experimental-RR**
- **RR6: Trockenätzen (ISO 6/7)**
- **RR7-Litho (ISO 5), RR7-Reiniung (ISO 6), RR7-Beschichten 1 (ISO 7), RR7-Beschichten 2 (ISO 7), RR7-Analytik (ISO 6)**

Infrastruktur und Prozessanlagen für 4"-8" Wafer (100-200mm Substrate)

rudolf.buser@ntb.ch

Packaging :Unsere Möglichkeiten

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

1st Level Packaging

Substrate
Silizium, Keramik, Glas, Kunststoff

Strukturierung und Beschichtung

Wafer-Bonden
anodisch / fusion
thermo-kompressiv
Fügen (Glasfritt)

Sägen

Analytik

REM & EDX	Röntgen	Profilometrie	Scher- und Zugkräfte
Elektrisches Testing	XRD / HRXRD	AFM	Oberflächen / Chemie

2nd , 3rd ,… Level Packaging

Reinigung
Barrel asher,
Plasma, Lösemittel

Materialauftrag
Siebdruck, InkJet,
Dispensen,
Mikrokontaktdruck

Bonden
Löten, Kleben,
Die (Flip-Chip),
Wire

Testen
elektrisch
mechanisch
…

Institut MNT: Kunden, Partner, Fördere und Projekte

Kunden: Unser Antrieb

- Zufriedene Kunden, die wieder kommen
- Langjährige Zusammenarbeiten mit Industrie in CH, FL, D, AT, …
- Arbeiten unter Geheimhaltung (NDA)
- Industrie-freundliche Regelung des Geistigen Eigentums (IPR)

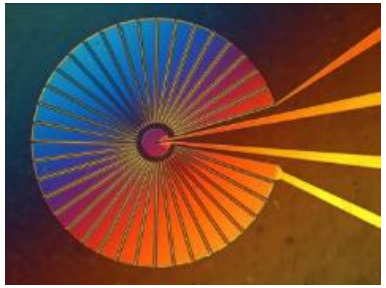
rudolf.buser@ntb.ch

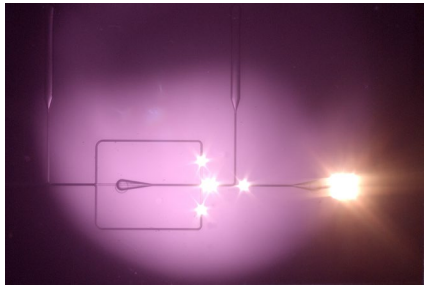
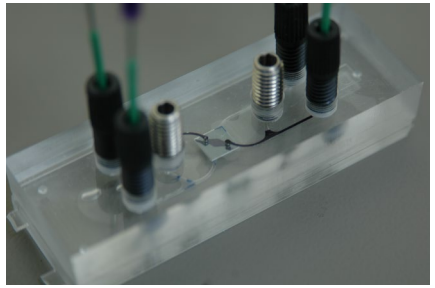
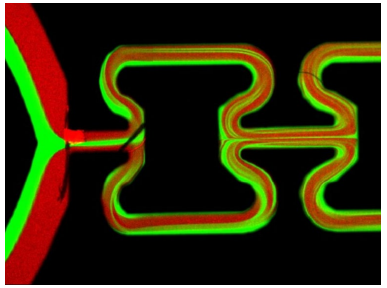
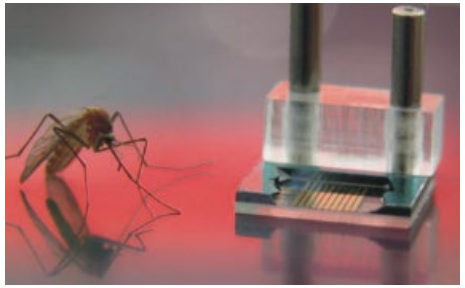
Mikrofluidik

rudolf.buser@ntb.ch

Unsere Expertise im Bereich Mikrofluidik

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz



Fabrikation von Komponenten

- Simulation und Design fluidischer Netzwerke und Komponenten z.B. Mixer, Ventile, Pumpen, ...
- Prototyping und Kleinserienproduktion von fluidischen Chips in Silizium, Polymeren (PMMA, PET, PDMS), Titan und Glas
- Testen und Charakterisierung fluidischer Chips

Sensorik

- Design und Realisation verschiedener Sensorkonzepte z.B. Anemometer, Temperatur, Kalorimetrie, Impedanz, ...

Lab-on-a-Chip

- Integration von Sensoren und fluidischen Elementen in komplexe Netzwerke

rudolf.buser@ntb.ch

Vorteile in der medizinischen Technik

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

Miniaturisierung existierender Systeme und Geräte

- Funktionalität eines makroskopischen Labors auf einem Chip
- Günstige und portable Geräte für unterschiedlichste Anwendungen
- Kleines Probenvolumen, einfachere Automatisierung

Alternative Lösungen dank Mikrofluidik

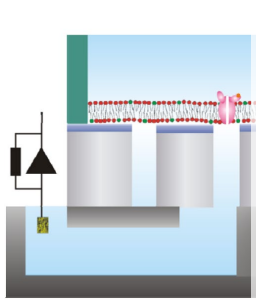
- Neue Eigenschaften dank grossem Oberflächen- zu Volumenverhältnis
- Laminarer Fluss, Kapillarkräfte

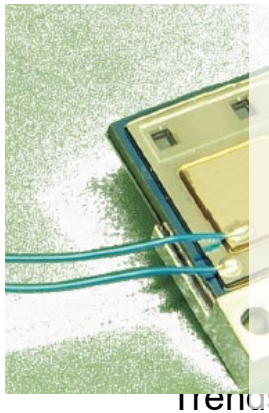
rudolf.buser@ntb.ch

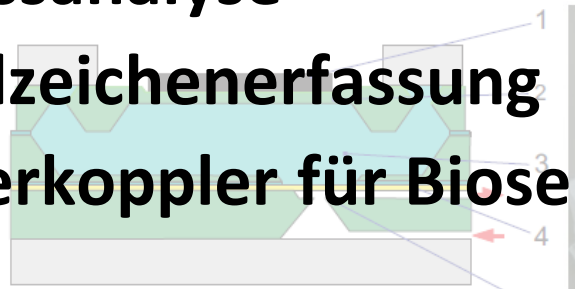
Medtech, Life Science, Fluidik: Projekte / Bauteile

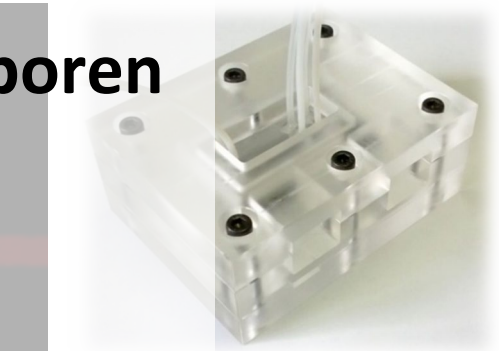
NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

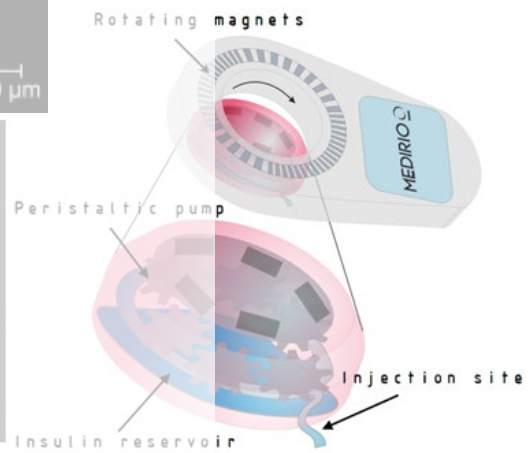
- Mikrofluidische Detektion von Bakterien in Trinkwasser
- Insulinabgabe Pumpe
- Ionensensor, Flussratensensor, Zellzähler, Bakterienfärbung
- Nanokalorimeter für Drug-Targeting
- Medikamentenaufnahme über Laser-geschossene Hautporen
- Transmembranprotein Sensor
- 3D-gedruckte keramische Zahnkronen
- Fluoreszenz-basierte ELISA Plattform
- Wearables für Schweissanalyse
- Mobile drahtlose Vitalzeichenerfassung
- IO-Wellenleiter / Gitterkoppler für Biosensoren
- …











rudolf.buser@ntb.ch

Infrastruktur & Prozesse

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

Fabrikation

Substrate
Silizium, Glas, Kunststoff (PMMA, PET, PDMS, ...), Titan

Strukturierung
Nass- und Trockenätzen, Mikrofräsen

Reinigung
Barrelasher, Plasma, Lösemittel

Funktionalisierung
Siebdruck, InkJet, Dispensen, Mikrokontaktdruck

Bonden
anodisch / fusion, Polymerbonden, Löten, Kleben

Vereinzeln
Sägen, Fräsen, Laserschneiden

Analytik und Testen

- Optische-, Fluoreszenz- und Elektronenmikroskopie
- Topographie (AFM, WLI, Profilometrie, ...)
- Spektroskopie (UV-VIS, FTIR, Raman, Brechungsindex, ...)
- Oberflächenchemie (Kontaktwinkel, Ellipsometrie, ...)
- Flussmessungen (Druckgeber, Pumpen, Ventile, ...)
- Dichtheitsprüfung

rudolf.buser@ntb.ch

Beispielprojekte

Medirio – Insulin Patch to go

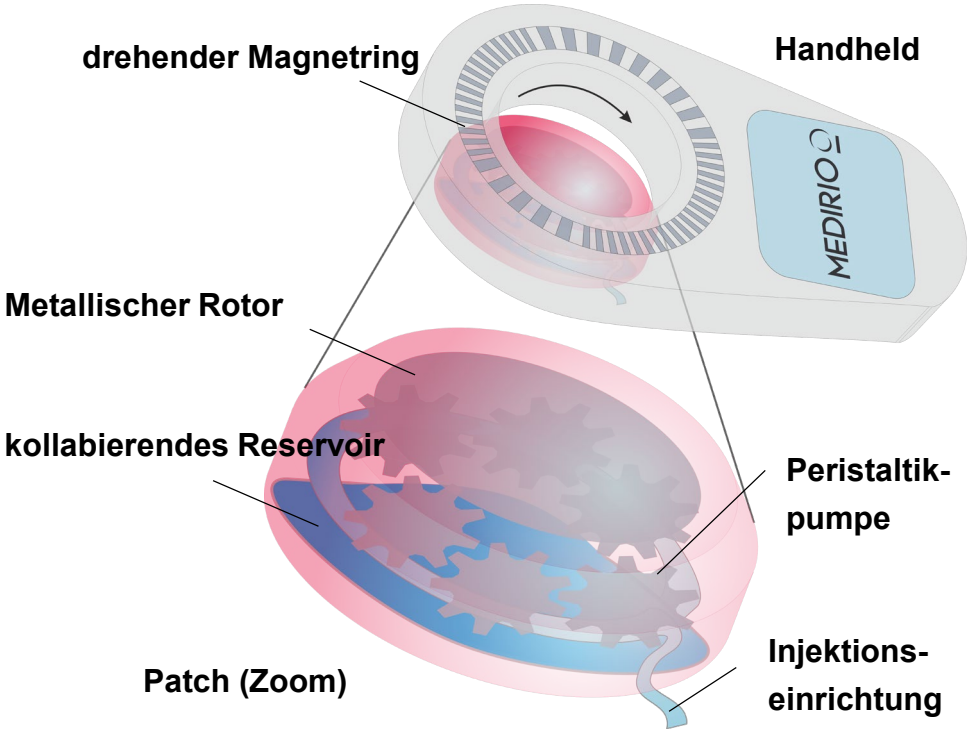
MEDIRIO

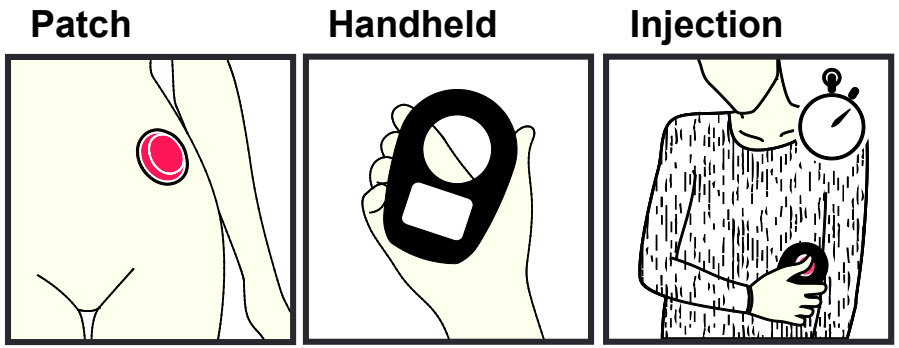
Hes·so VALAIS WALLIS
Haute Ecole d'Ingénierie
Hochschule für Ingenieurwissenschaften

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

382 Mio. Menschen leiden an **Diabetes** Typ I und II.
95% der Betroffenen **spritzen sich 3 bis 5 mal pro Tag Insulin**.

Pflaster (keine Batterie, < 2 €), welches bis zu 4 Tage am Körper des Patienten verbleiben kann. Die Insulinabgabe erfolgt drahtlos über ein Handheld.





Integrierte Sensoren

- **Näherungssensor:** Patch muss sich für die Injektion in unmittelbarer Nähe des Handheld befinden
- **Verstopfungssensor:** Mechanische Lösungen um Blockaden im fluidischen Pfad zu detektieren
- **Rotationsencoder:** Überwachung der Peristaltikpumpe
- **Reservoirsensor:** Passiver Sensor mit telemetrischem Readout zur Füllstandsüberprüfung

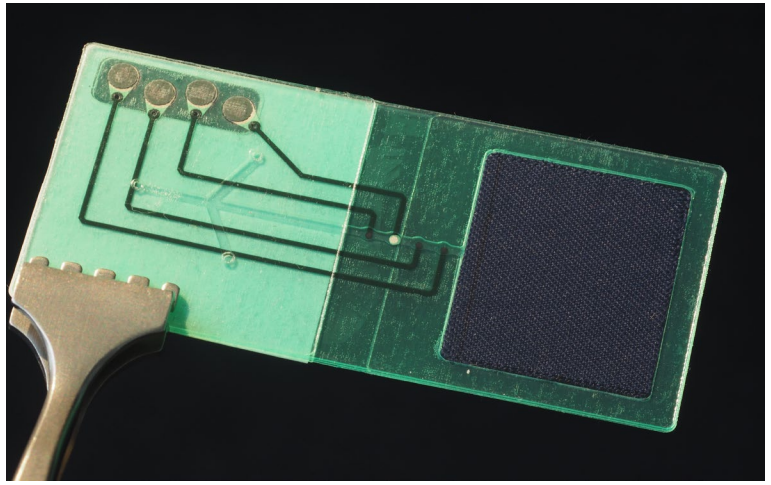
Kenzen - NextGenSweatPatch

«Fitness Tracking» spielt bei der Trainingsoptimierung von Sportlern bereits eine wichtige Rolle. Diese Technologie kann auch genutzt werden um die **Arbeitssicherheit unter extremen Bedingungen** zu verbessern.

Durch die **kontinuierliche Analyse wichtiger Biomarker im Schweiss** lassen sich gesundheitsbedrohende Zustände frühzeitig erkennen und Unfälle vermeiden.

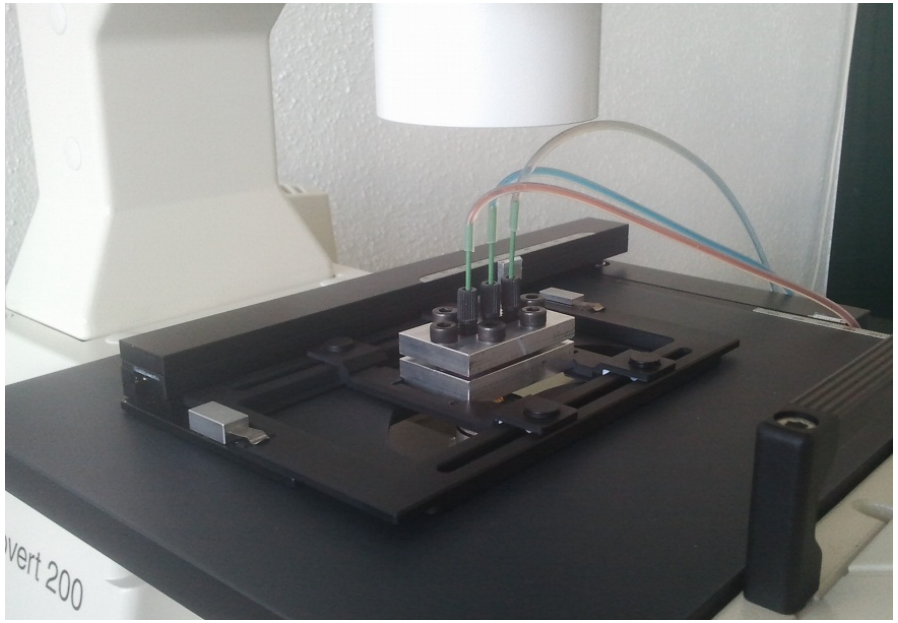
Fluidik- und Sensorkonzept

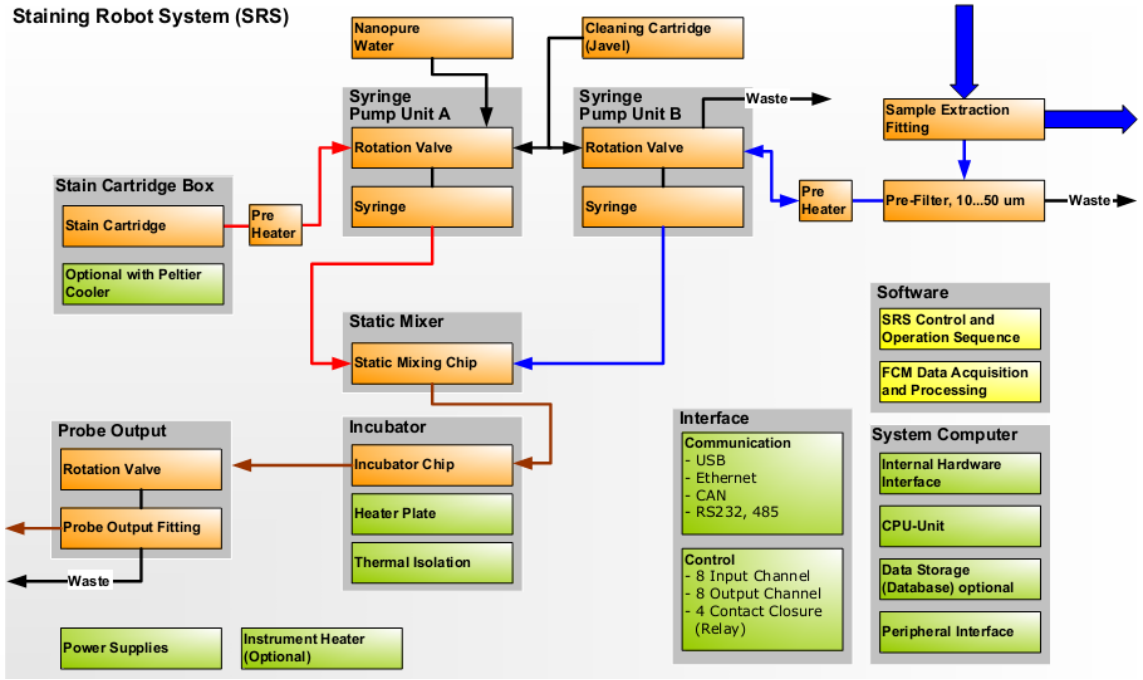
- Kanäle in flexiblem PET, um den Schweiss zu sammeln und zu transportieren mit integrierter Abdampffläche aus Textil
- Sensoren für K^+, Na^+ und Ca^{2+}, sowie Gegenelektrode aus Ag/AgCl
- Sensor für Schweissratenmessung mittels Brennstoffzelle (Umwandeln des Wassers im Schweiss in H_2)

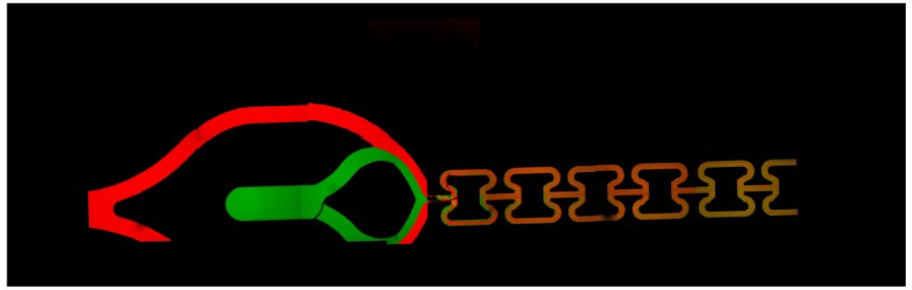


Bakterienanalyse System

Automatisches System zum Anfärben von Bakterien in Trinkwasser (Probenahme, Mischen, Inkubieren, Zuführung); Integration in eine Industriemaschiene



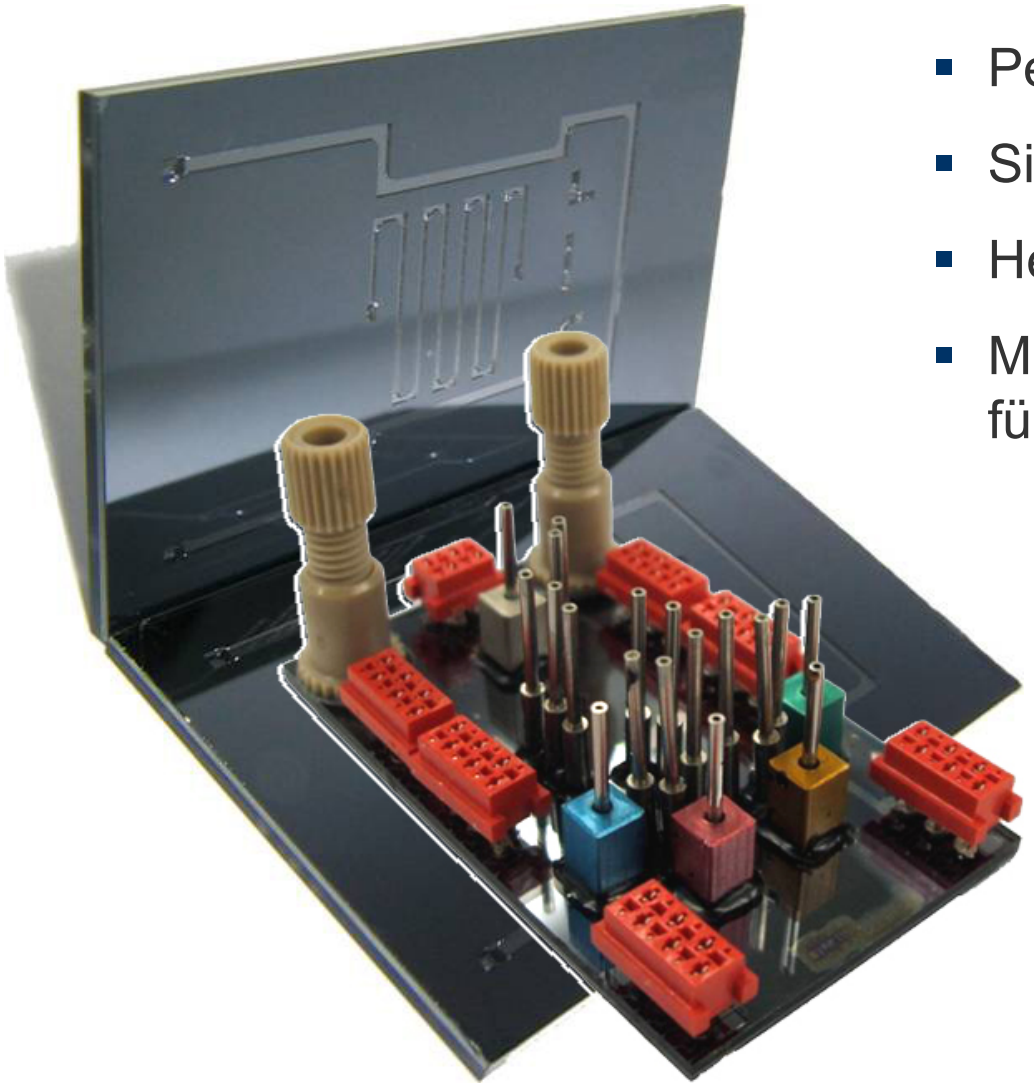




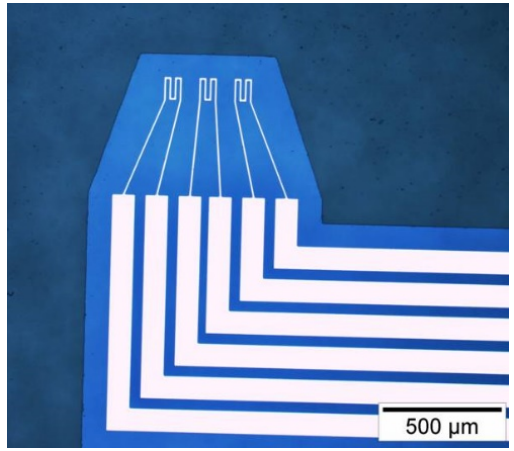
1:1

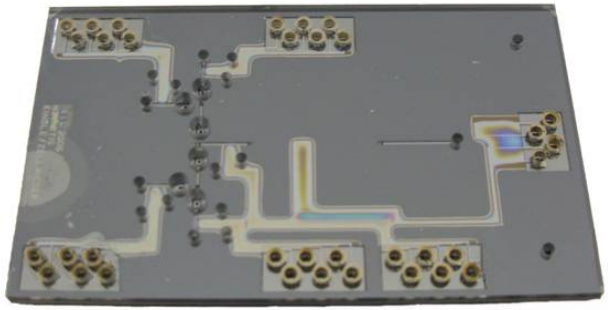
rudolf.buser@ntb.ch

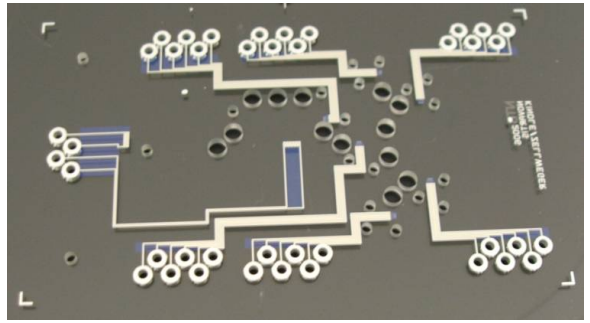
Lab-on-Chip: Titrationsanalysis auf einem Mikroskopie-Glas



- Peristaltikpumpe mit Silikon-Membran-Ventil
- Si_3N_4 passiviertes Anemometer
- Heizer /Kühlkammer mit integrierten Temperatursensoren
- Mischkanal mit Inspektionsfenster für Fluoreszenzmikroskop



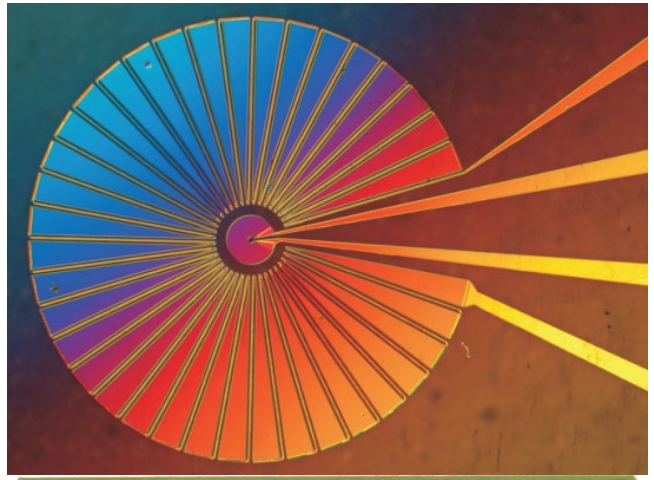


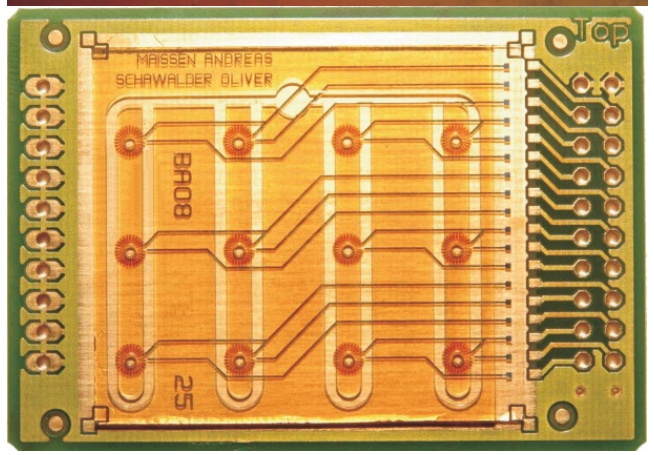


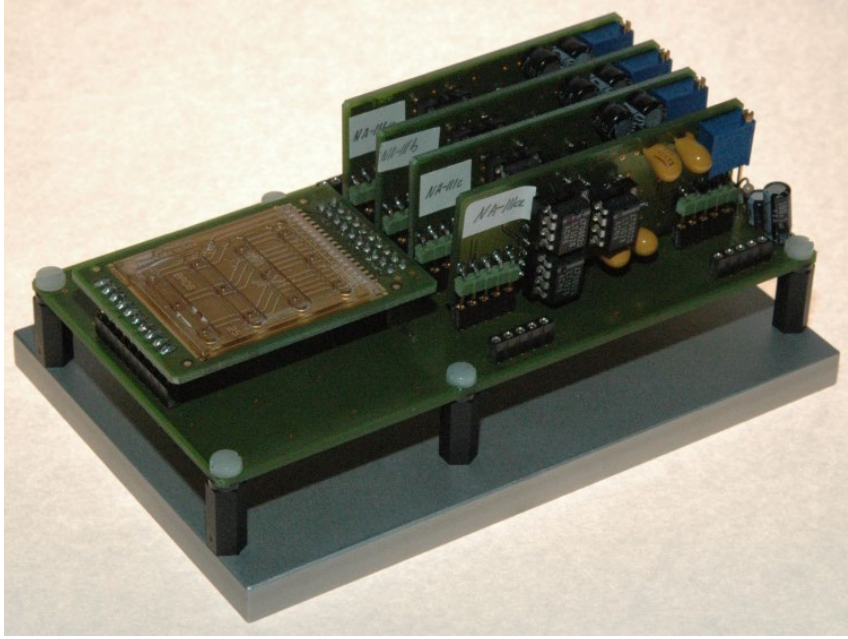
rudolf.buser@ntb.ch

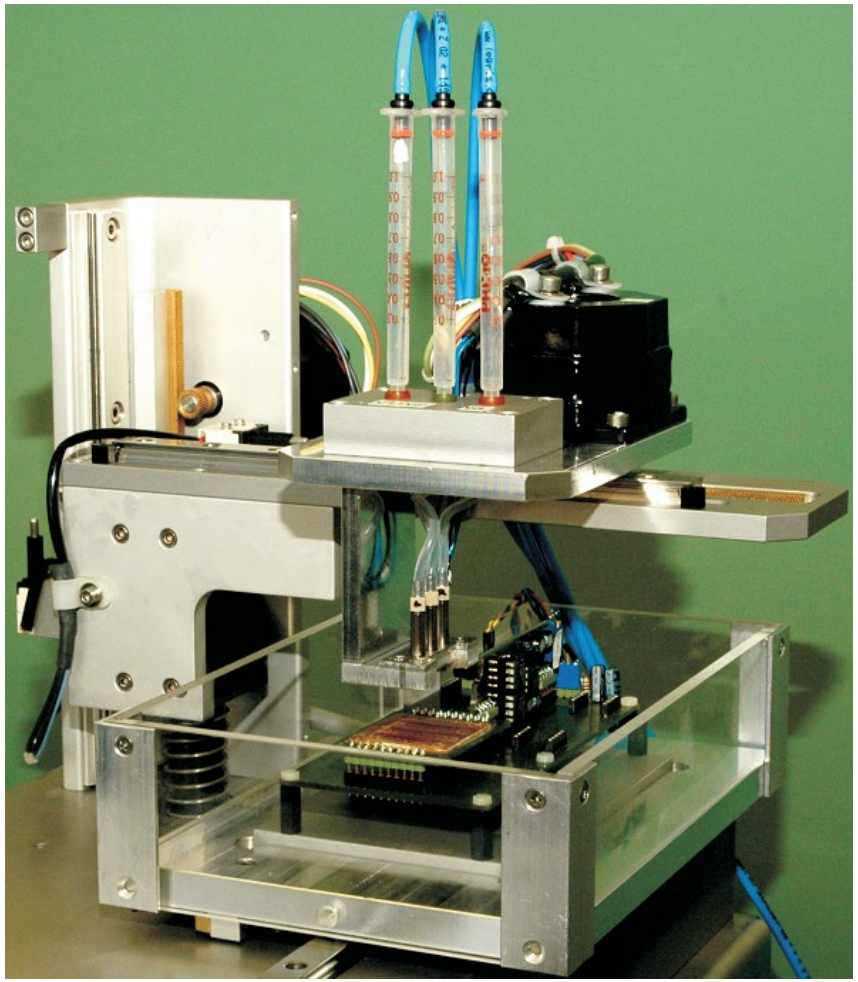
Chip-basiertes Nanokalorimeter System

Detektorarray zur automatisierten Enthalpiemessung chemischer Reaktionen für die Medikamentenforschung (Auflösung 5 µK)



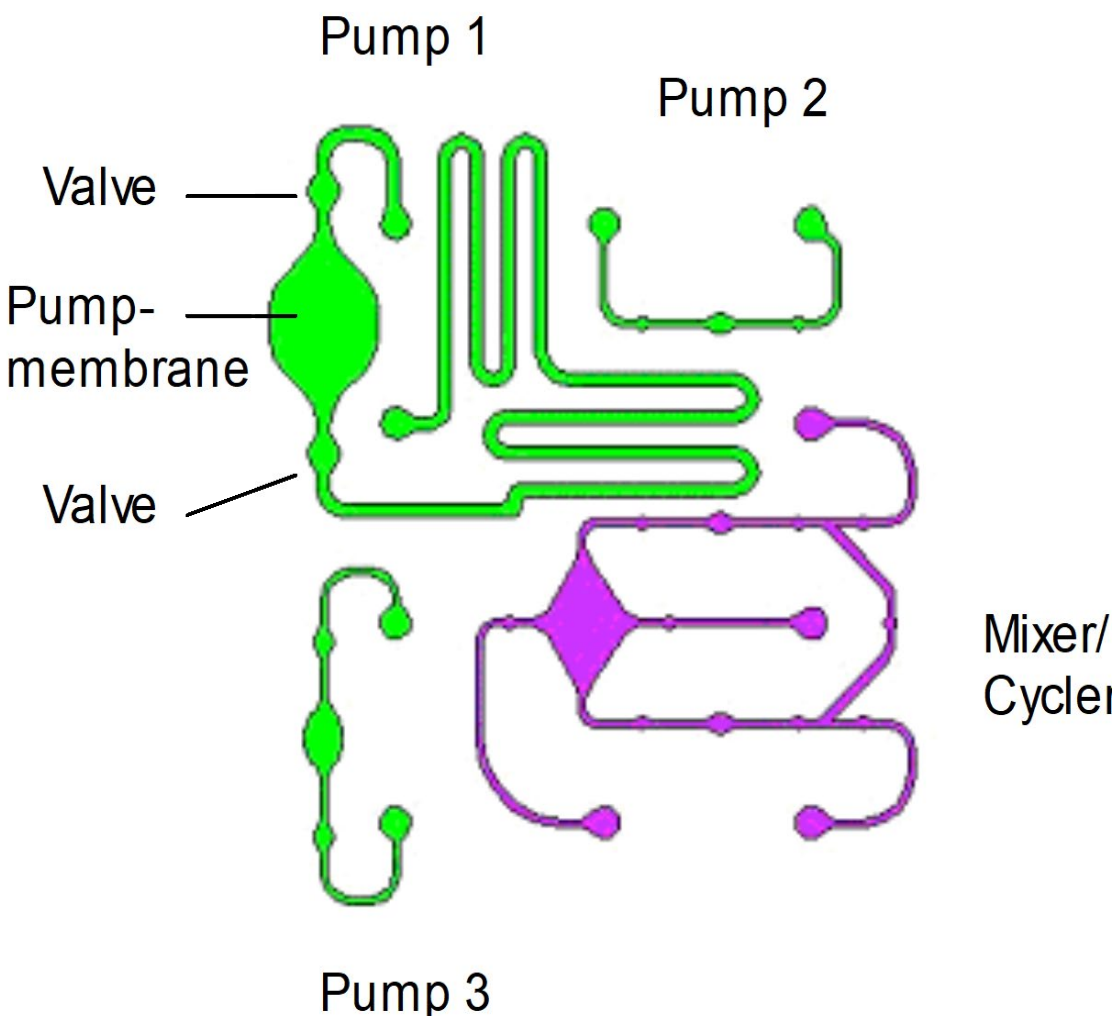


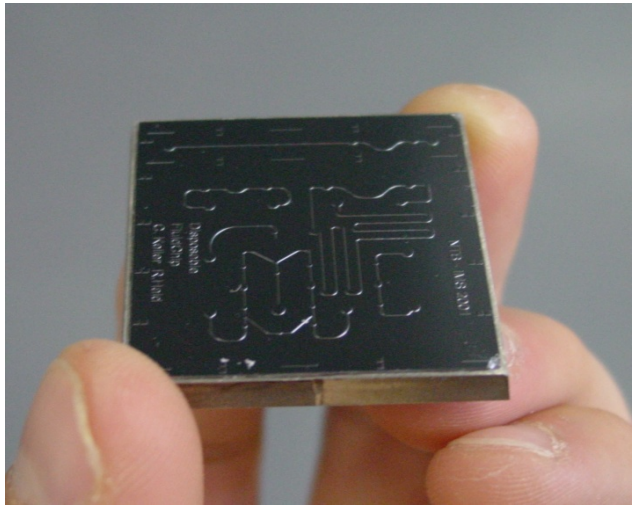


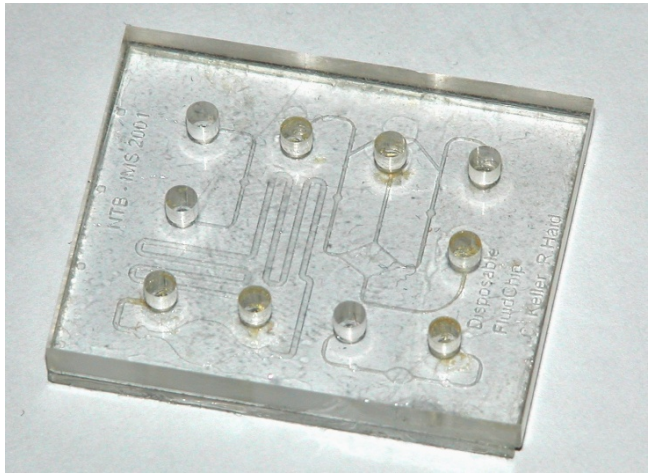


rudolf.buser@ntb.ch

Beispiel: Lab on Chip



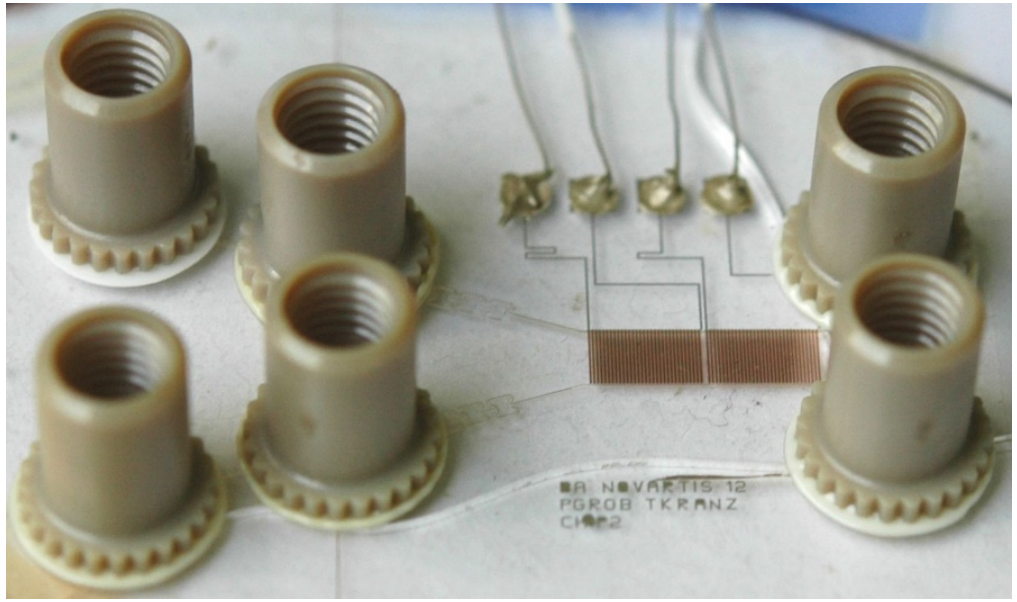


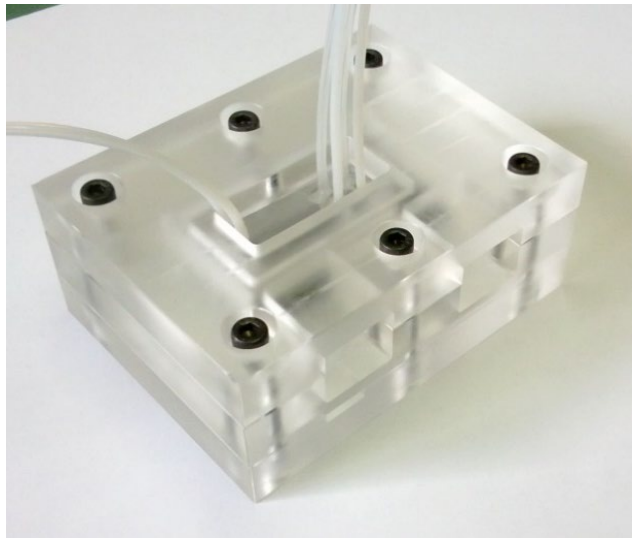


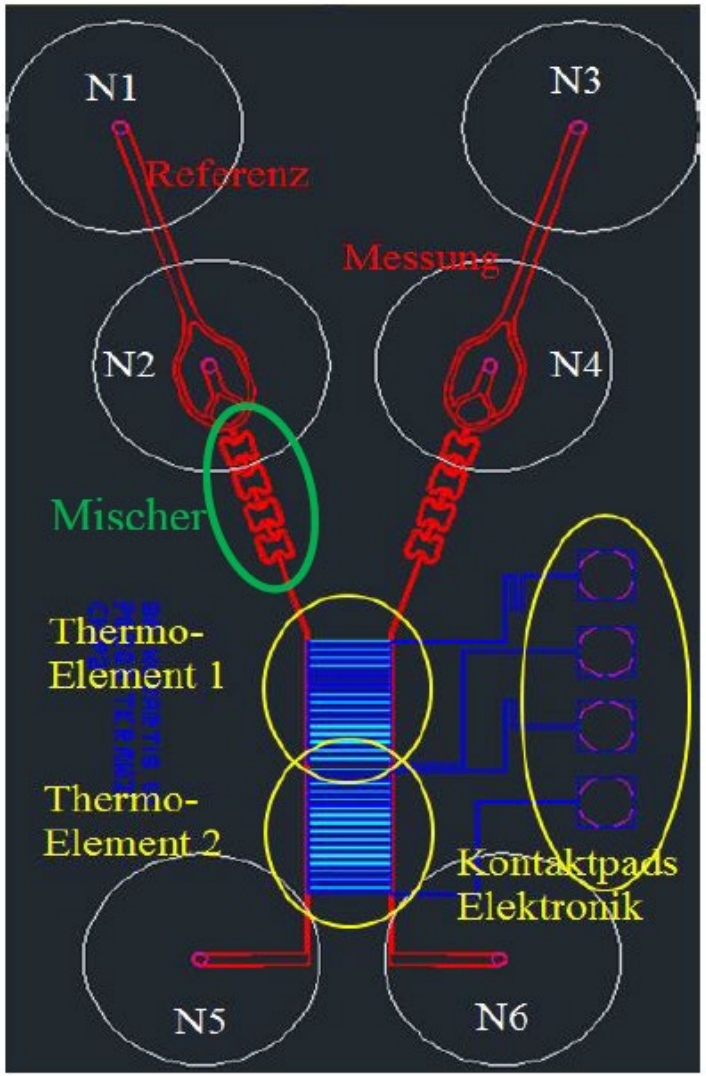
rudolf.buser@ntb.ch

Differentielle Enthalpiemessung chemischer Reaktionen

Auflösung von 5 µK, bestehend aus Mischer und Thermoelementen
→ Reduktion der Testvolumen
→ kürzeren Messzeiten
→ Möglichkeit einer Automatisierung.







rudolf.buser@ntb.ch

Mikrofluidisches Bauteil um Verstopfungen in den Mikrogefässen von Herzinfarktpatienten zu simulieren

Dr. Peter Heeb, Dr. Cornelia Nef, **Dr. André Bernard**

Institute for Micro- and Nanotechnology (MNT), NTB Buchs

Sabrina Frey, Dr. Francesco Clavica, Dr. Dominik Obrist

Cardiovascular Engineering, ARTORG Center, Uni Bern

Jon H. Hoem, *CorFlow Therapeutics AG*

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

MNT INSTITUT FÜR MIKRO- UND NANOTECHNOLOGIE

Partners and goals

- Study the behavior of fluid transport in the heart coronary vessels
  - build a microfluidic model
  - verification with animal studies
- Correlate flow parameters with physiological conditions
- Design and optimize protocols and instrumentation for diagnosis and treatment of MVO

CorFlow Therapeutics AG (Baar)

Uni Bern, ARTORG Center for Biomed. Eng.

ETH Zürich, Inst. for Biomed. Tech.

Uni. Hospital of Zürich

NTB Buchs, Institute Micro- and Nanotechnology

KTI /Innosuisse

25390.1 PFLS-LS

NTB Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs FHO Fachhochschule Ostschweiz

CorFlow Therapeutics

UNIVERSITÄT BERN

ARTORG CENTER BIOMEDICAL ENGINEERING RESEARCH

ETH zürich Universität Zürich Institute for Biomedical Engineering

UniversitätsSpital Zürich

Projektbeispiele

CorFlow Therapeutics – Behandlung von MVO

Erkrankungen der Koronargefässe sind weltweit die häufigste Todesursache. Über sieben Millionen Menschen sterben jedes Jahr daran, was 13,2% aller Todesfälle ausmacht.

Grosser Bedarf besteht vor allem bei der Diagnose und Behandlung **mikrovaskulärer Obstruktionen (MVO)**. Derzeit gibt es kein Verfahren um MVO noch im Katheterlabor zu diagnostizieren und zu behandeln.

J. Steffel, T. Lüscher et al., *Herz-Kreislauf*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2014), ISBN: 978-3-642-55112-3, pp 75

Projektziele

- Korrelation der Strömungsparameter mit physiologischen Ursachen
- Entwicklung von Methoden und Instrumenten zur Diagnose und Behandlung von MVO
- Entwicklung eines mikrofluidischen Modells «Heart-in-a-box»

KTI / Innosuisse
25390.1 PFLS-LS

Project Results

The CorFlow Minimal Viable Clinical CoFI™ Console

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

Enables MVO Diagnosis by:

- Real-time coronary artery pressure and flow
- Pressure/resistance time parameters
- Coronary Wedge Pressure
- Intracoronary ECG
- FFR (fractional flow reserve) by OpSens included

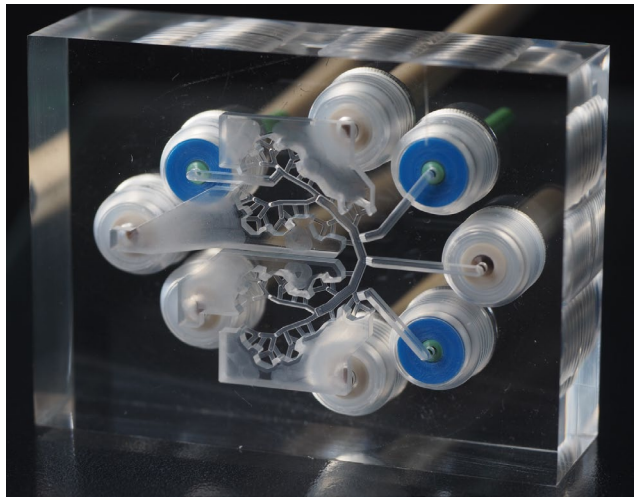
Enables MVO Therapy by:

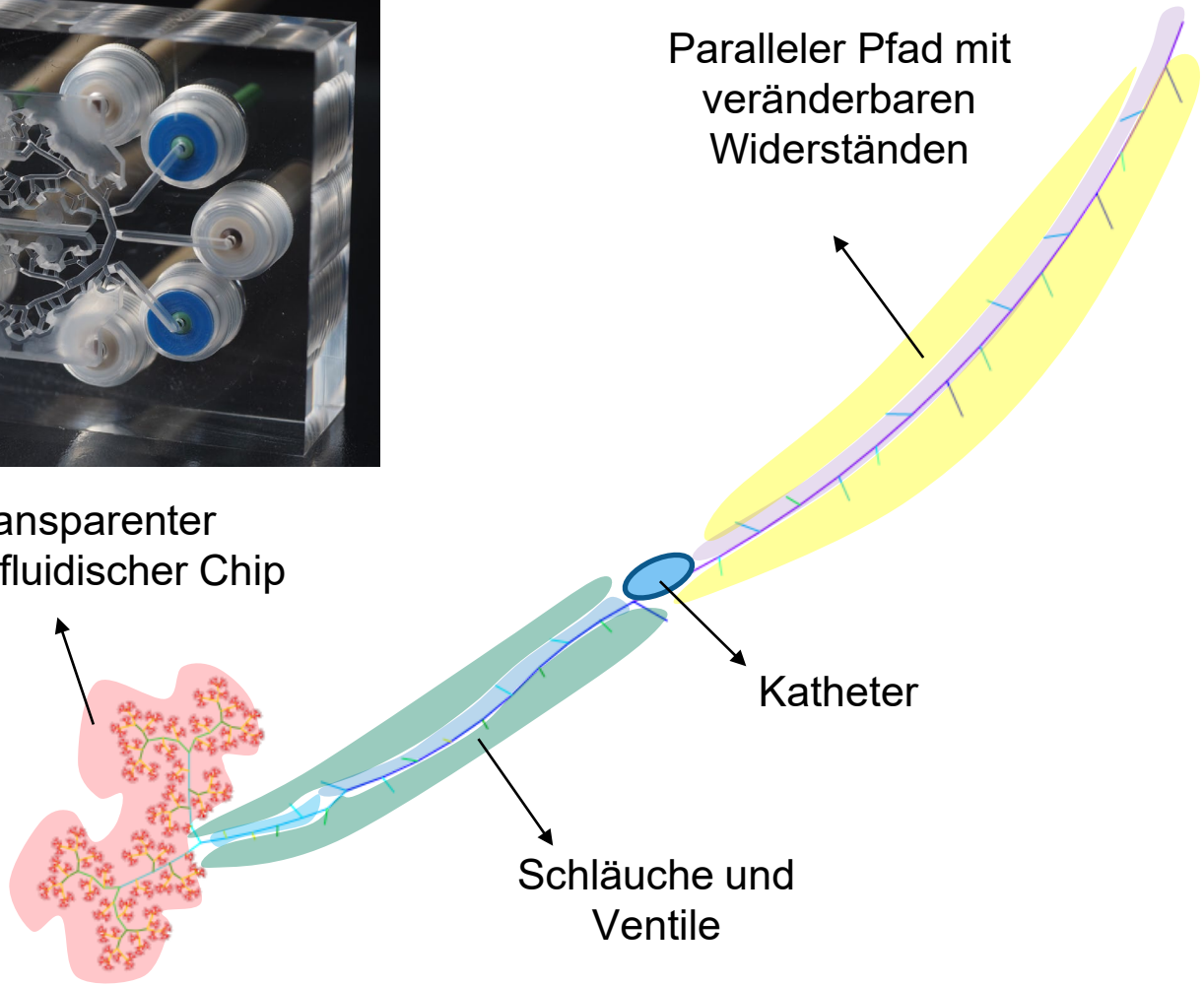
- Infusion of approved agent(s)
- Targeted and low flow infusion
- Continuous monitoring of diagnostic parameters

CoFI™
Controlled Flow Infusion

«Heart-in-a-box»

Fraktionelles Modell der Herzkranzgefässe



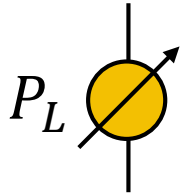


- Hydraulischer Durchmesser von 70 µm bis 700 µm
- Transparente Materialien
- Zugang für Ballon-Katheter mit Druck-sensoren und Medikamenteneinspeisung
- Simulation der Gefässelastizität
- Kollateralen (natürliche Bypässe) zwischen den Gefässen
- Möglichkeit MVO zu simulieren

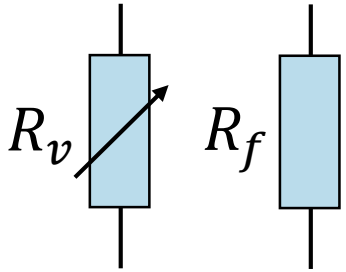
Dr. C. v. Horst
www.plastination.com

Set of Elements needed for a circular fluidic model

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

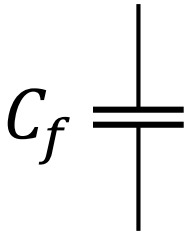


Voltage / current sources
→ Pressure generator / Flow pumps

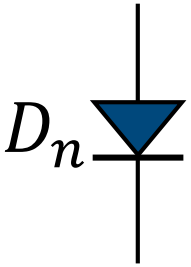


Fixed or variable resistors
→ Channels of various fixed or variable flow resistance

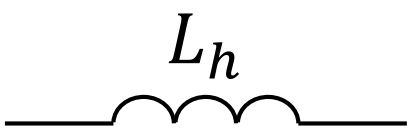
Sensors for flow rate and for pressure; optics to observe blood cell passage



Capacitors
→ Fluid mass storage

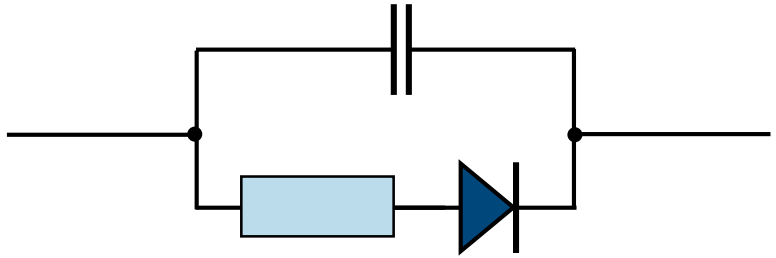


Diodes / Rectifier
→ Fluidic (check) valves



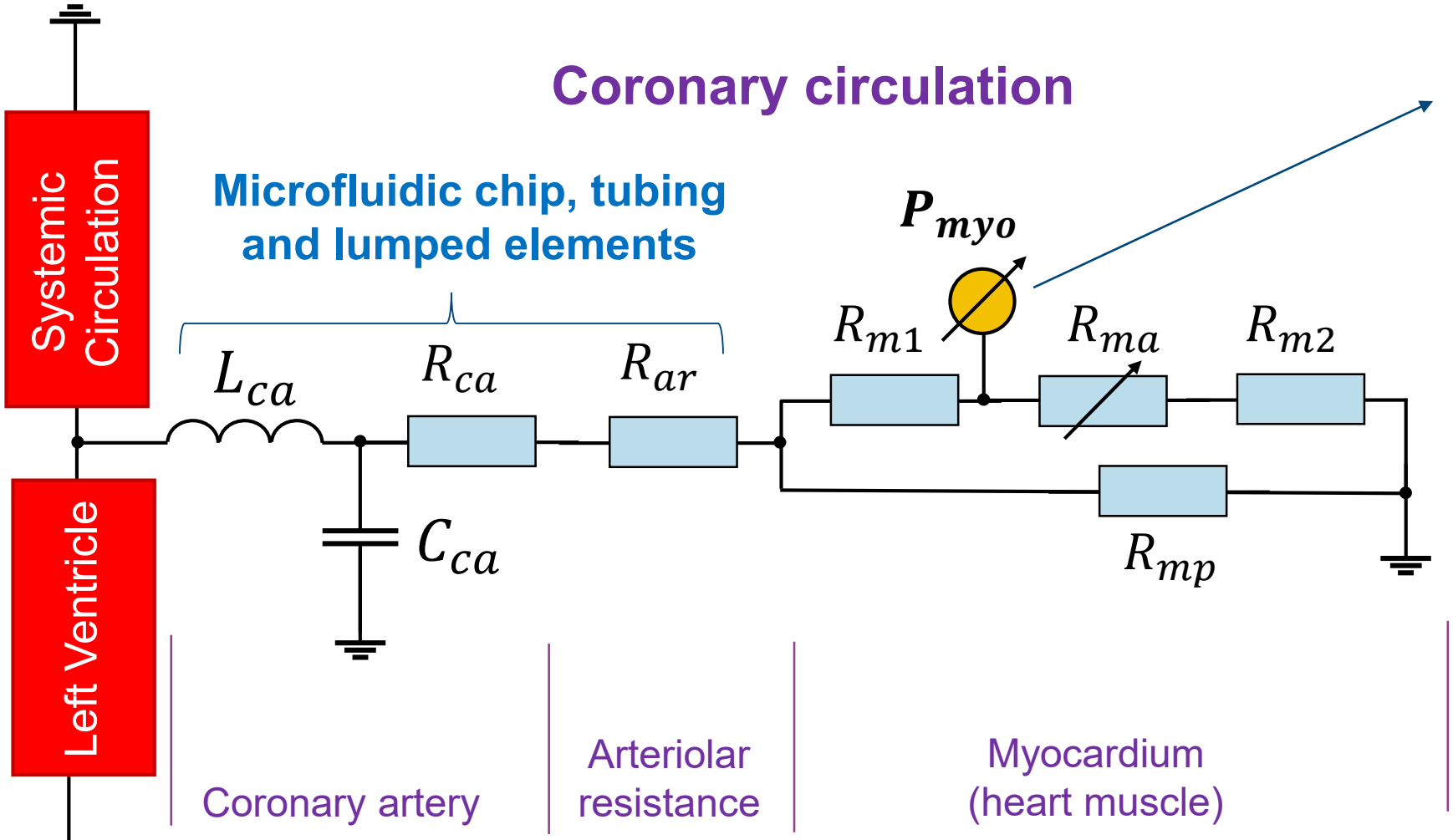
Inductivities
→ Model the vessel elastic walls

Example: equivalent circuit diagram of a valve



Physiologically representative in vitro model of the coronary circulation

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz



Intra-myocardial pump: Modelled with parallel *collapsible tubes* with $P_{out}(t) \propto P_{LV}(t)$

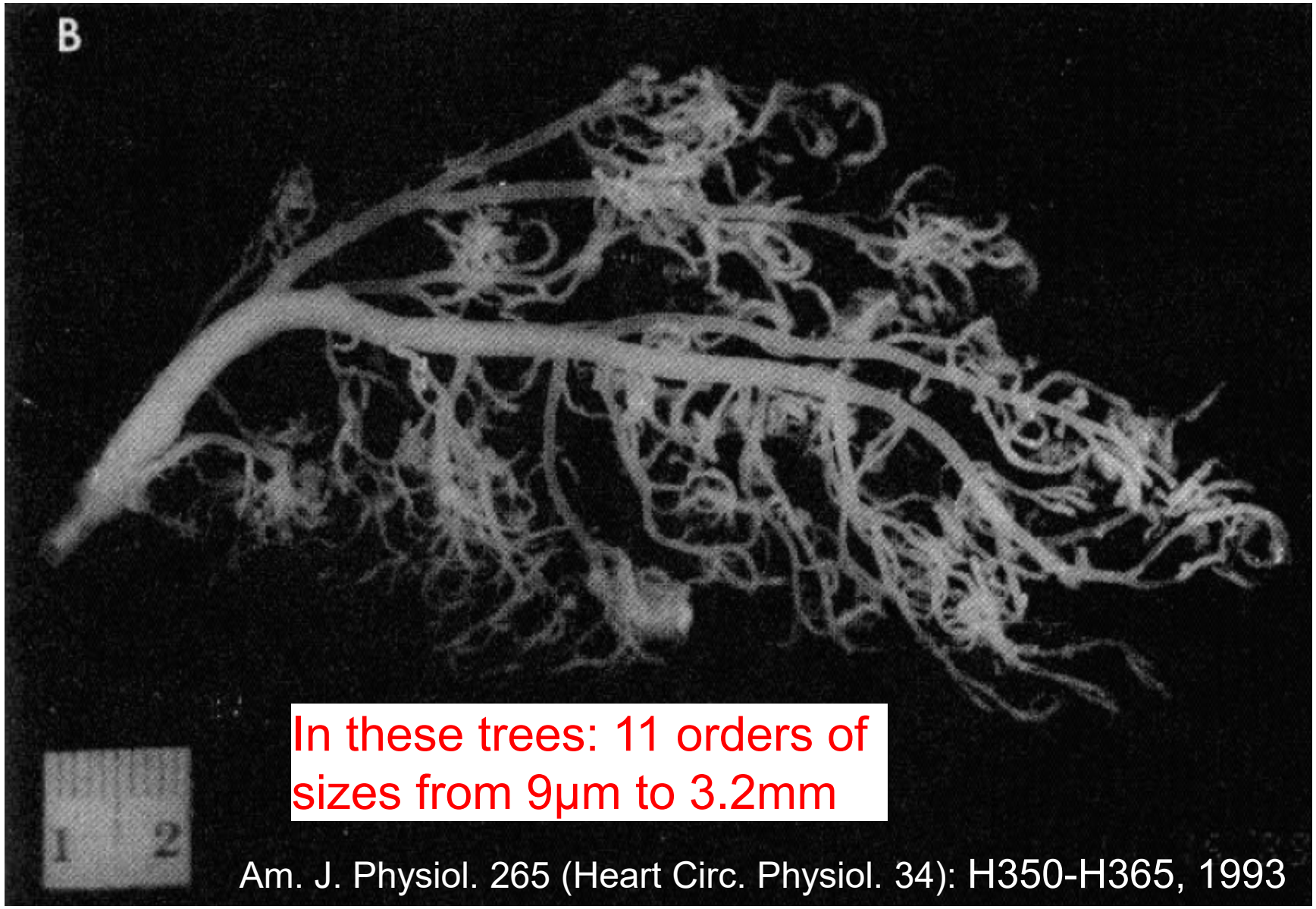
LV: left ventricle
CA: coronary artery
AR: arteriolar resistance

Discriminating coronary flow:
$R_{ar}, hyperaemia < R_{ar}, baseline$

Geven, et al., Physiol Meas. 25(4), 891-904 (2004)

Pig coronary artery

Cast of pig left anterior descending artery (LAD)



In these trees: 11 orders of sizes from 9µm to 3.2mm

Am. J. Physiol. 265 (Heart Circ. Physiol. 34): H350-H365, 1993

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

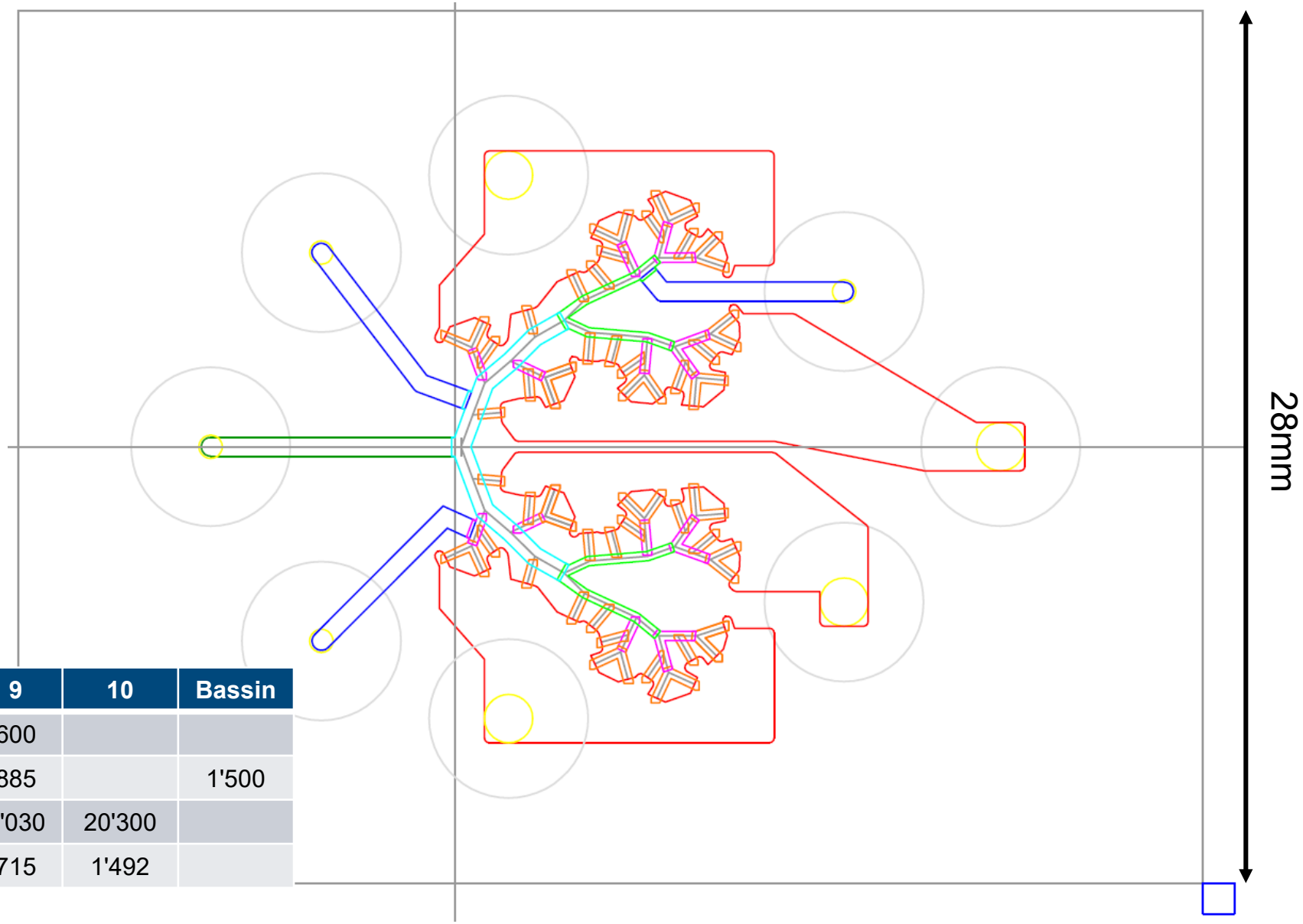
Fluid Chip Layout (Size 28x38mm)

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

"Dynamic" Range of flow resistance:

$$R' = \frac{dR}{dL} = \frac{128\eta L}{\pi d_h^4}$$

$$\frac{R'_{max}}{R'_{min}} = \left(\frac{d_{max}}{d_{min}}\right)^4 = 10^4$$

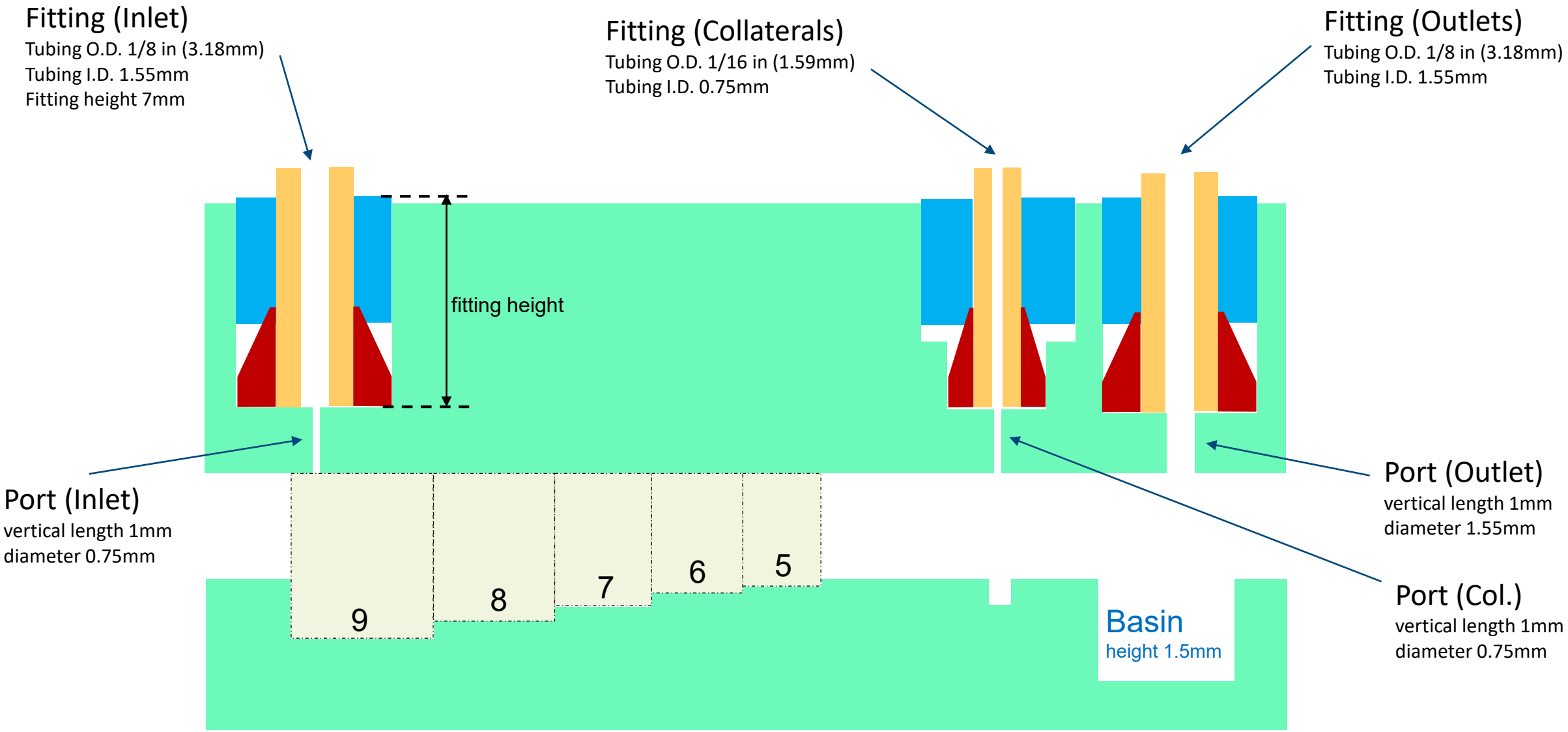


Channel hierarchy and dimensions

Order	5	6	7	8	9	10	Bassin
Width /µm	300	300	300	600	600		
Height /µm	41	100	306	382	885		1'500
Length /µm	454	609	920	1'090	9'030	20'300	
Hydr. Diam. /µm	71.6	150	303	467	715	1'492	

Fluid Chip Cross-Section

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

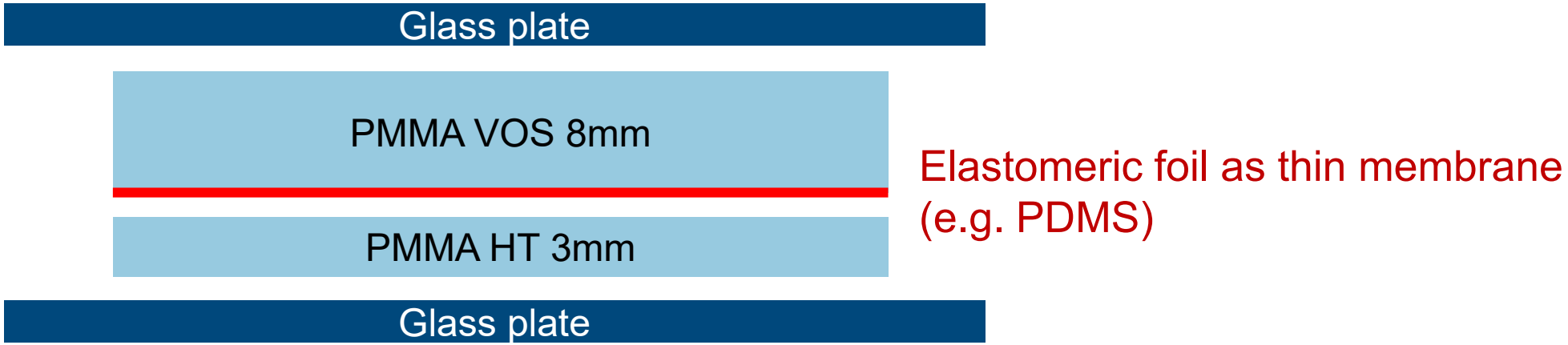


Thermocompressive Bonding of PMMA

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

Design & CAM → Micromilling PMMA → Cleaning Activation → Thermocompres-sive Bonding → Dicing Assembly → Test

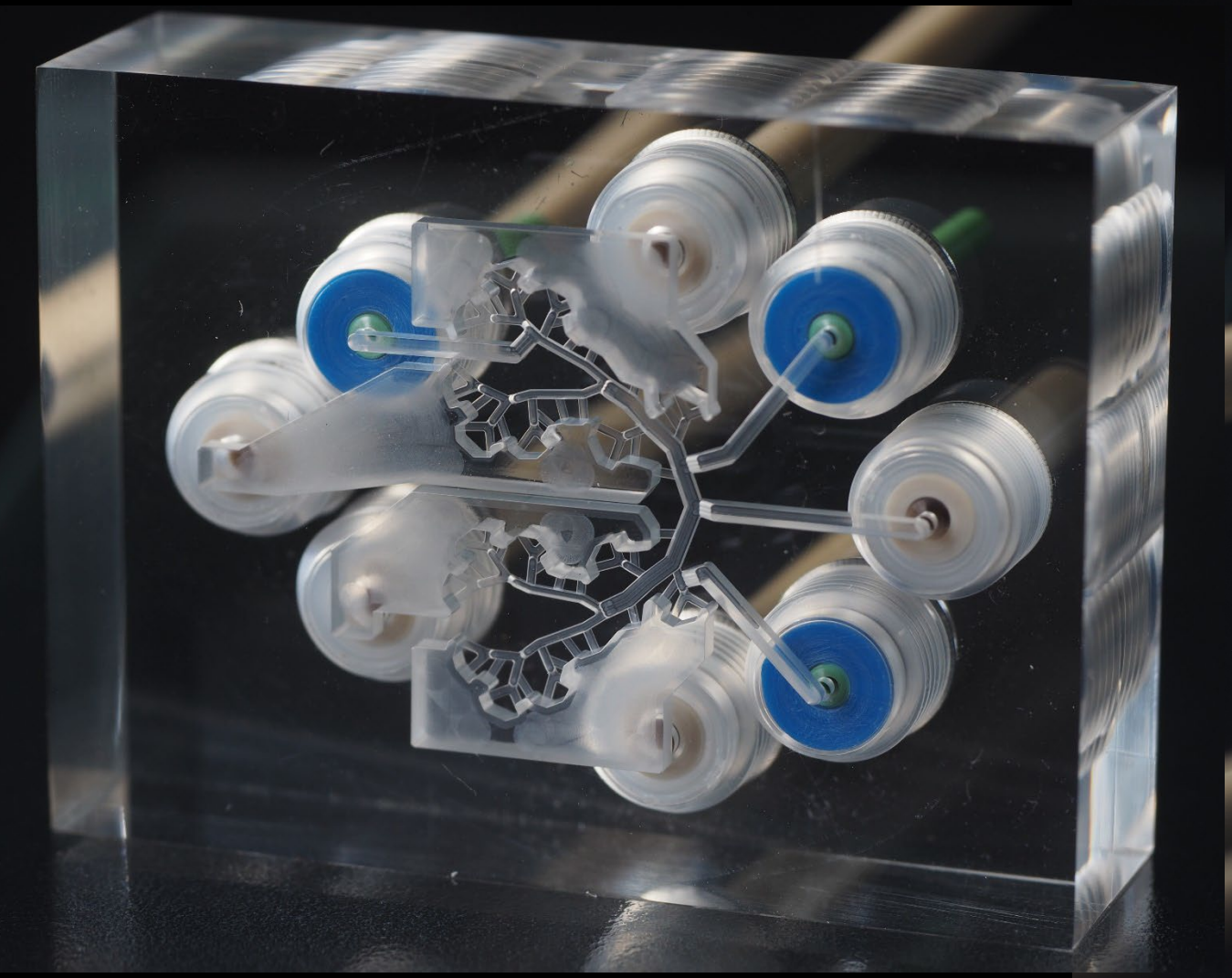
Bond Pressure ~ 1MPa
Upper Level Heating ~ 90°C

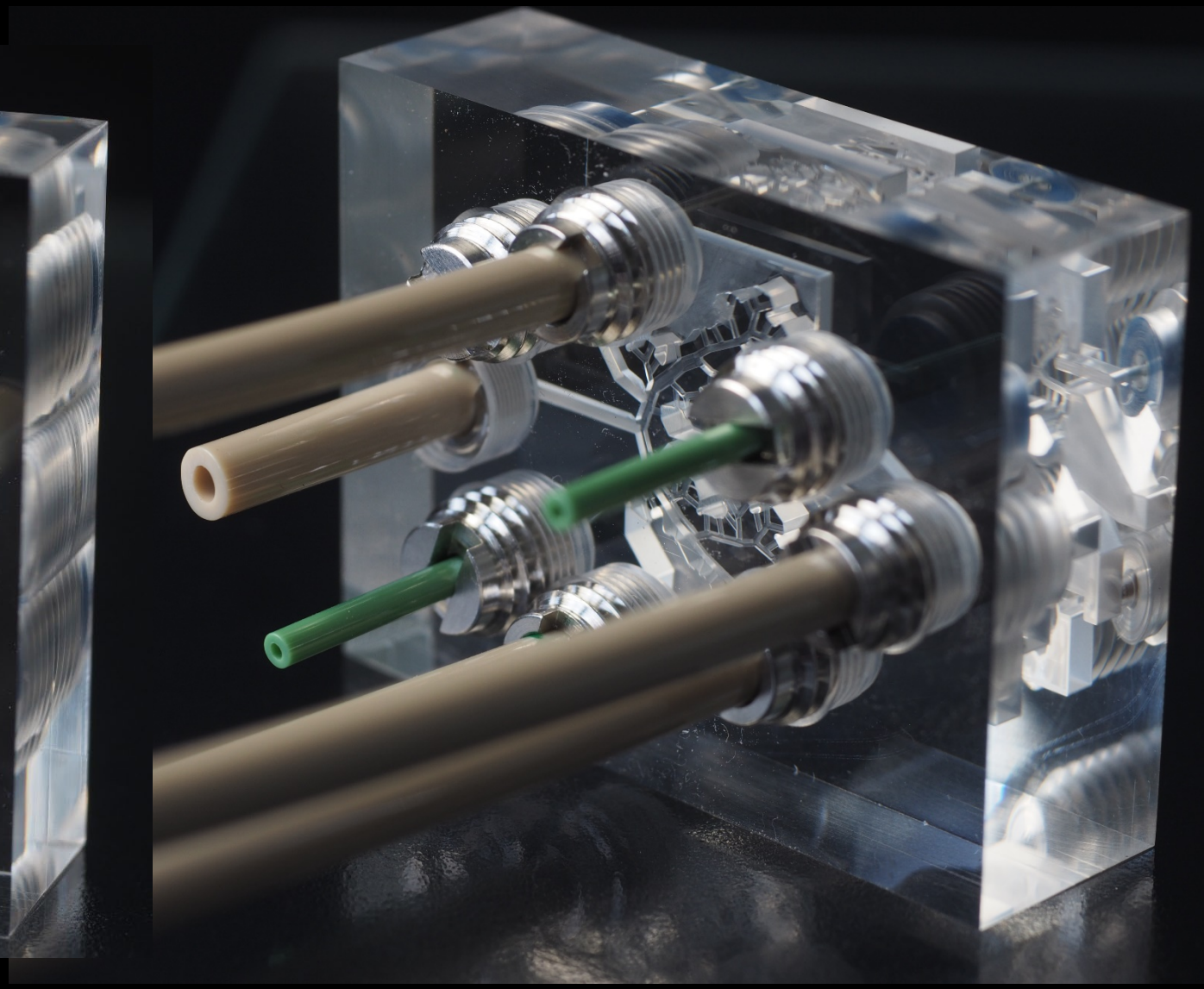


Lower Level Heating ~ 100°C

Fabrication

Fluid Chip after assembly of Tubing with Fittings



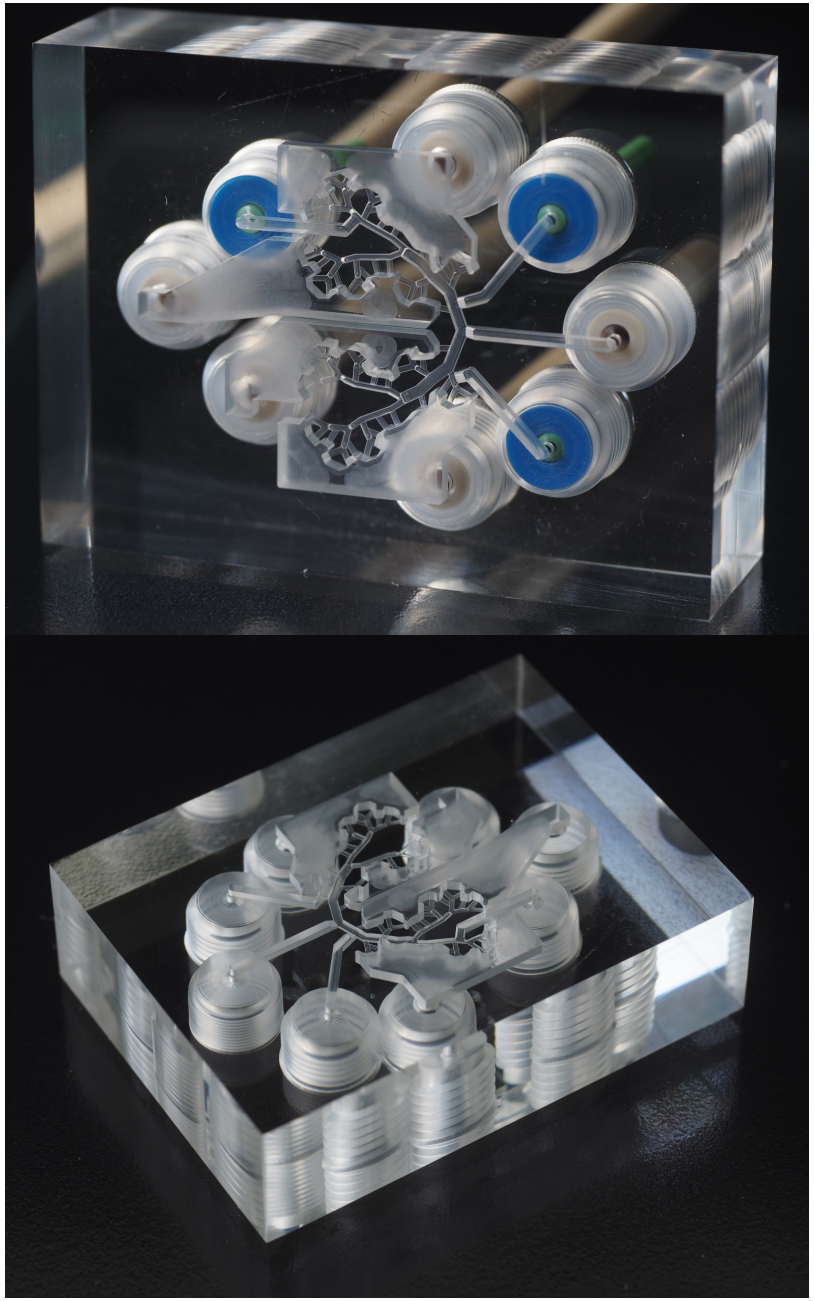


Microfluidic chip

- transparent PMMA chip (optical access)
- dimensions: 28 mm x 38 mm x 11 mm
- micromilled channels with hydraulic diameter between 700 µm to 70 µm (orders 5 to 9)
- dynamic range of flow resistance:

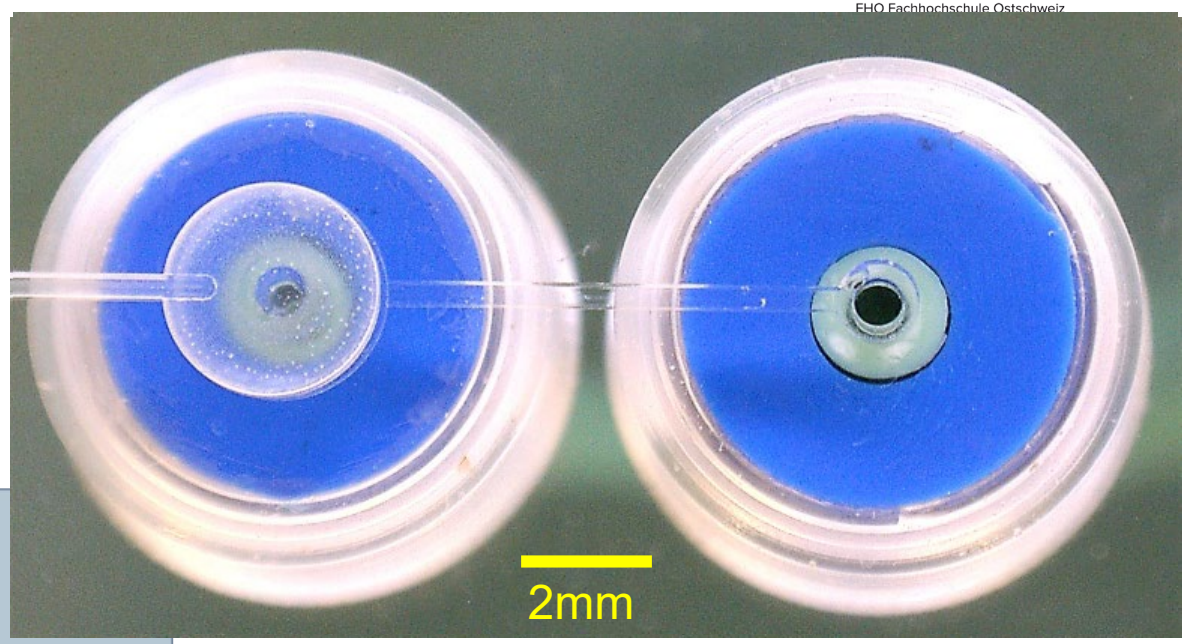
$$R' = \frac{dR}{dL} = \frac{128\eta L}{\pi d_h^4}$$

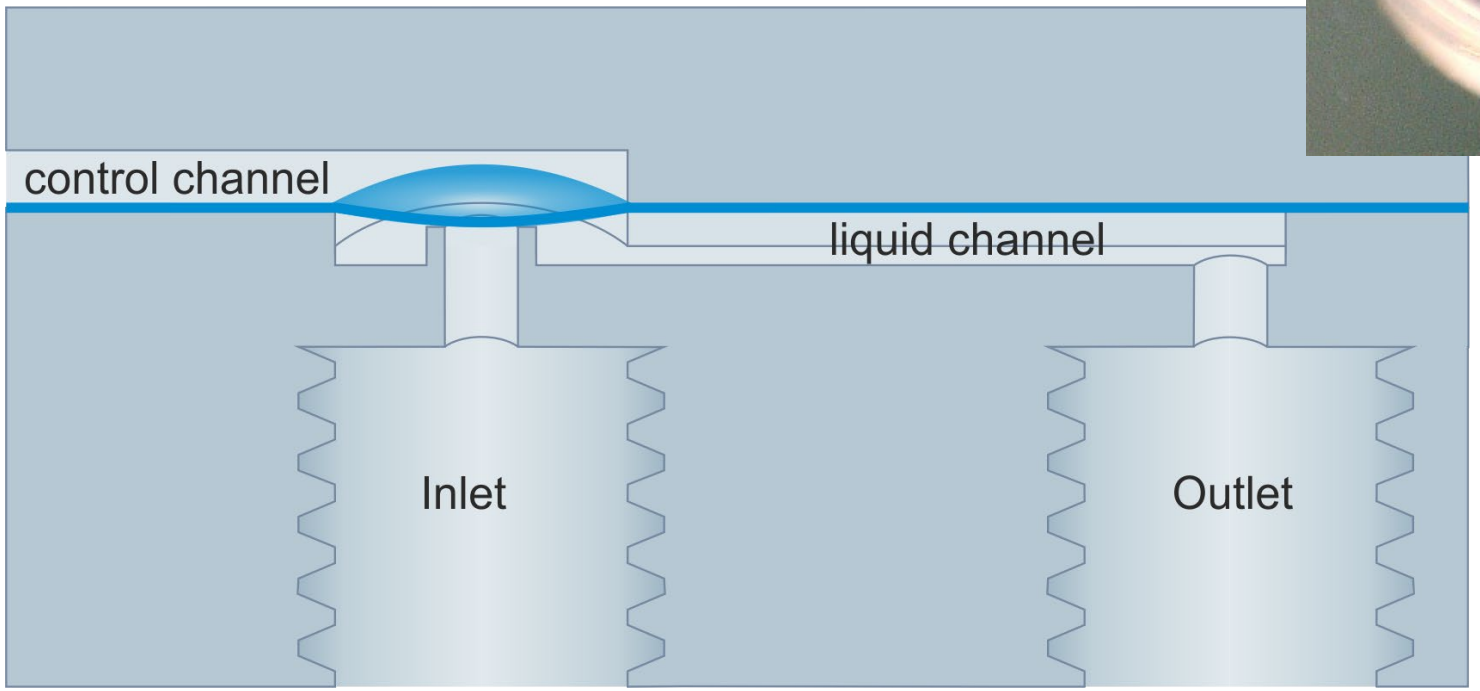
$$\frac{R'_{max}}{R'_{min}} = \left(\frac{d_{max}}{d_{min}}\right)^4 = 10^4$$

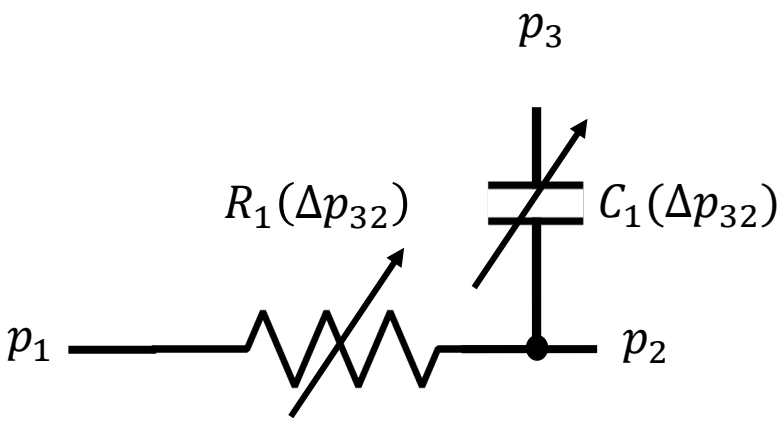


Model of contractible elastic vessels

- Mimic contractible vessels by a pneumatic actuated membrane controlling flow resistance
- Lumped compliance to model the elasticity of micro vessels
- Compliance adapted to the elastic modulus of a healthy human coronary artery wall

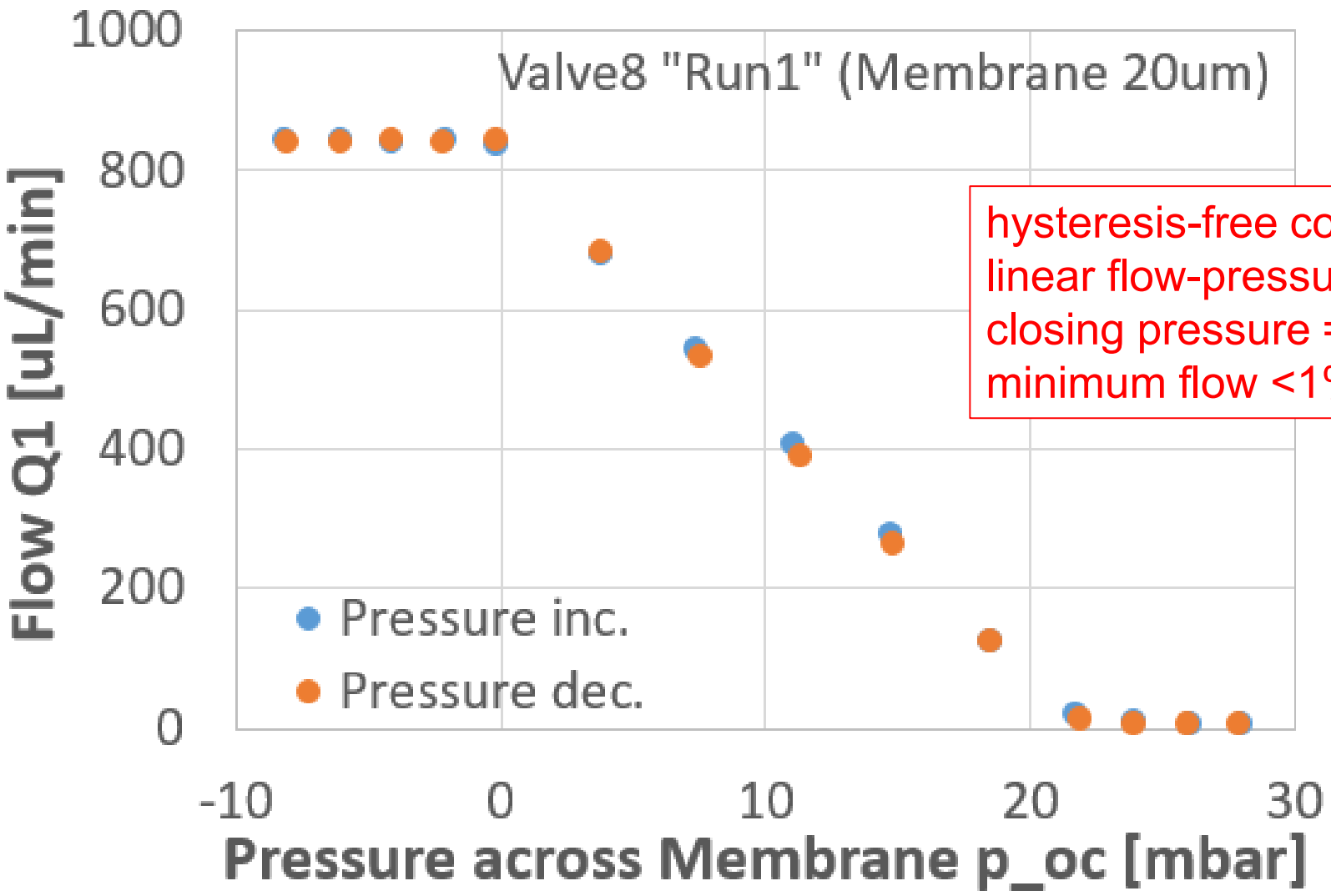






Measured Control Pressure dependence of Flow (H_2O) through Valve

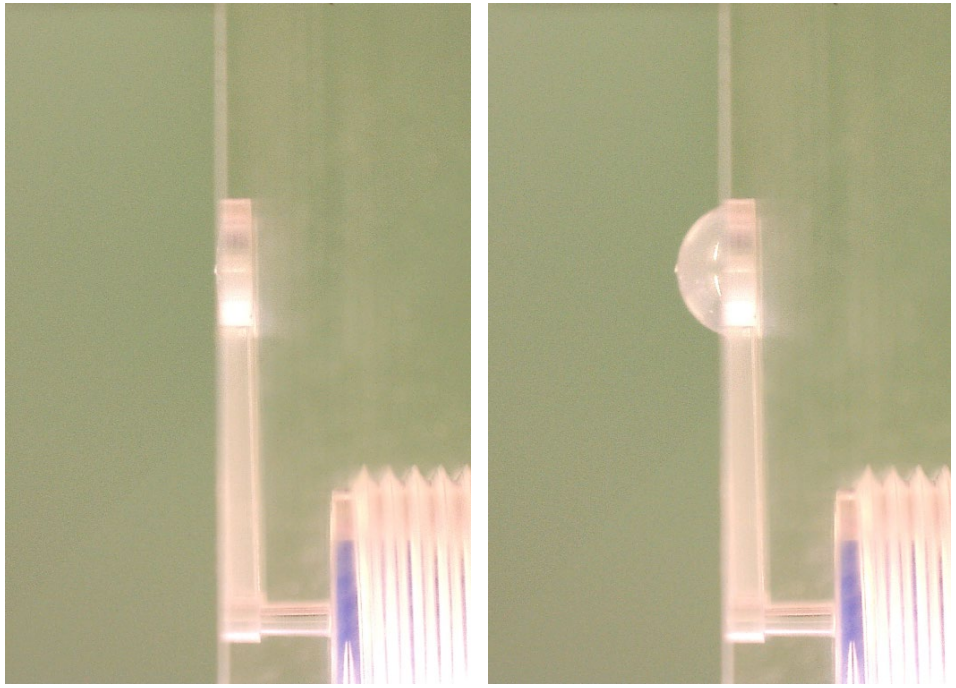
NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

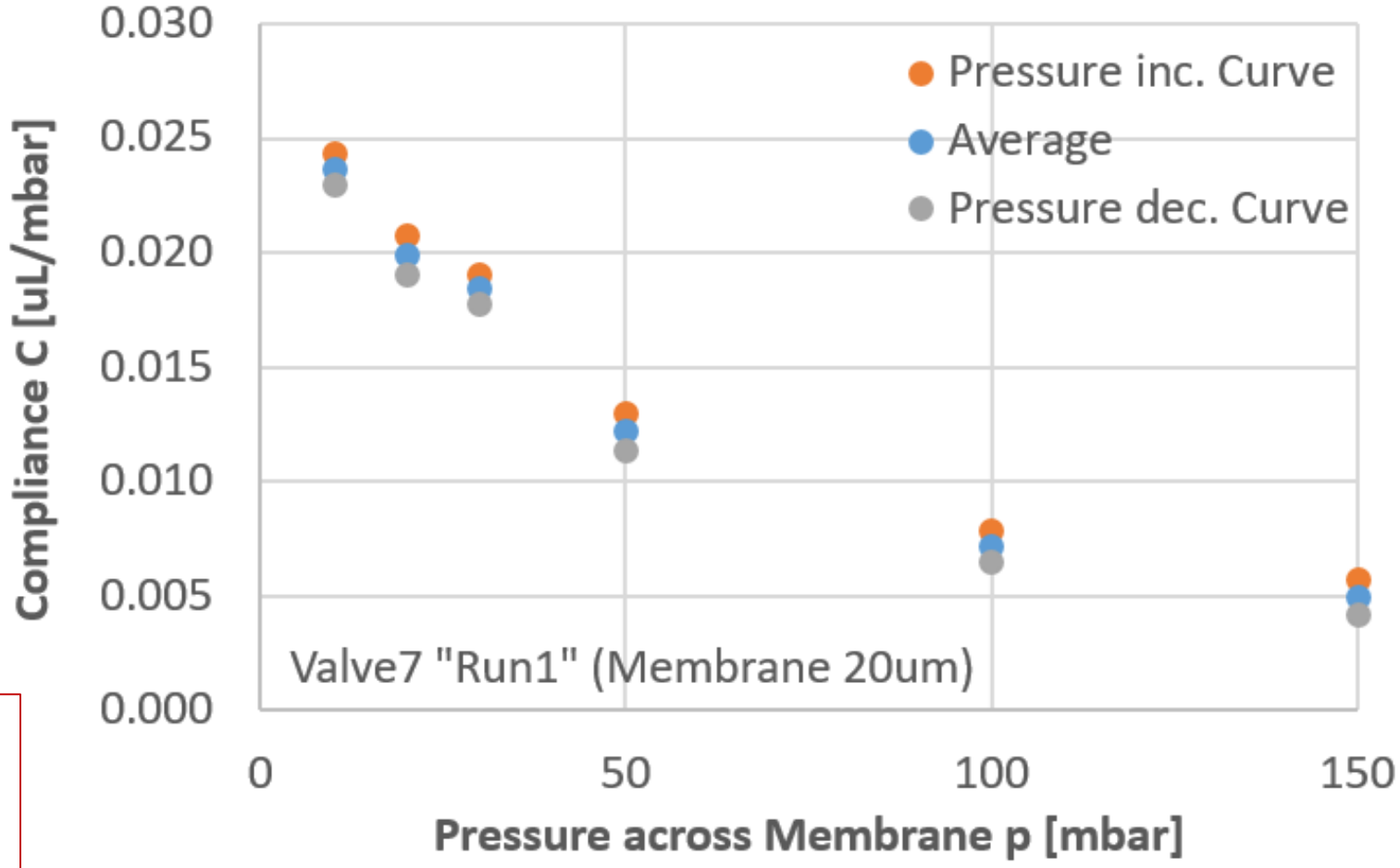


hysteresis-free control of flow
linear flow-pressure dependence
closing pressure = 22±1mbar
minimum flow <1% in the closed state

Contractible Elastic Vessels

NTB
Interstaatliche Hochschule
für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz





Hydraulic control of the compliance down to 20% of the initial compliance (deflection of the membrane in opening direction)

Tight bond up to >700mbar

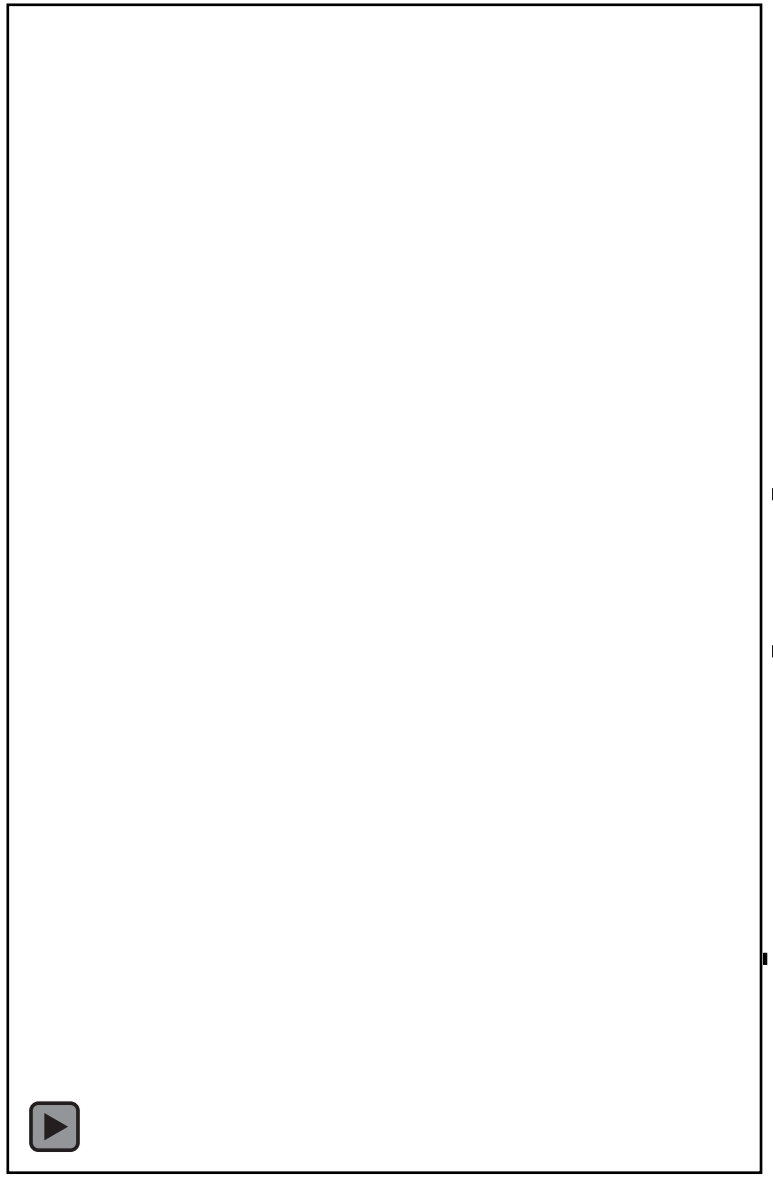
Experiment

MVO in microscopic coronary model

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

No MVO

MVO



Out → Valve →

Out → Valve →

Out → Valve ✗

Out ✗ Valve →

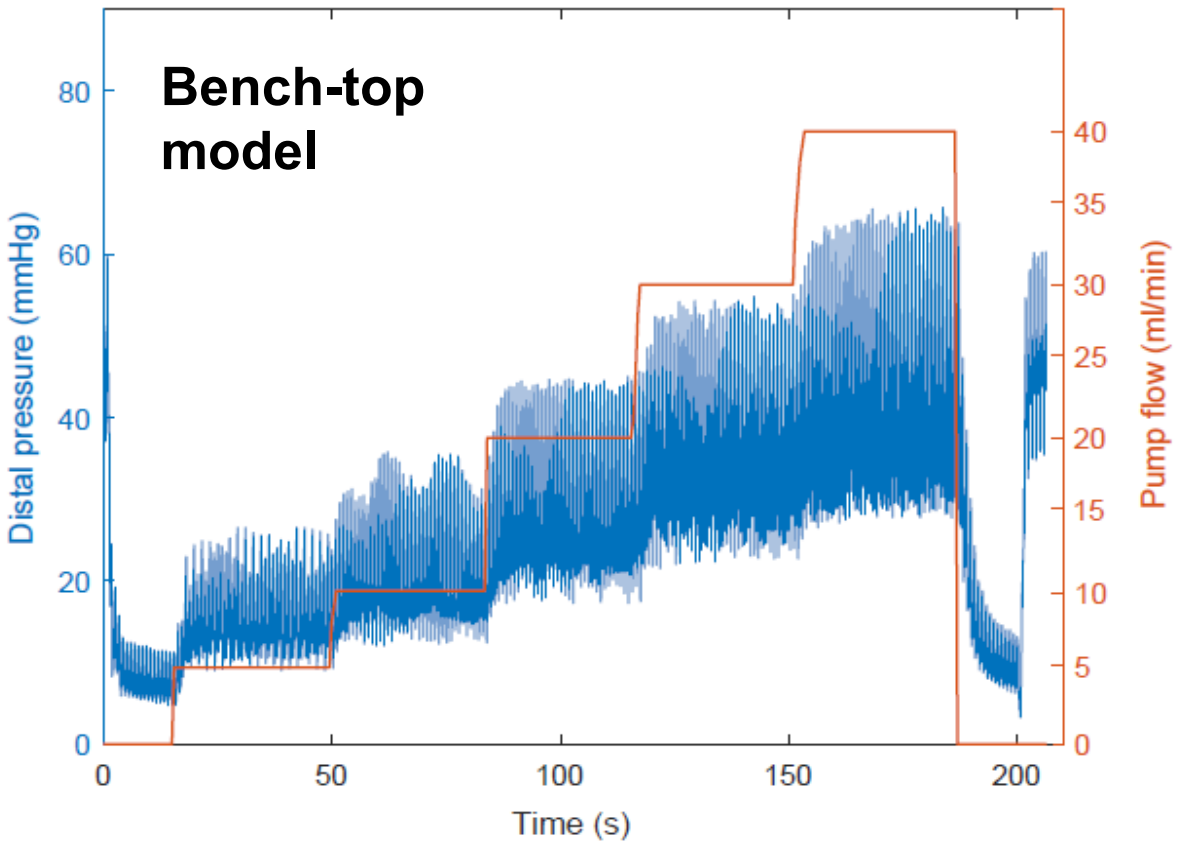
Out → Valve ✗

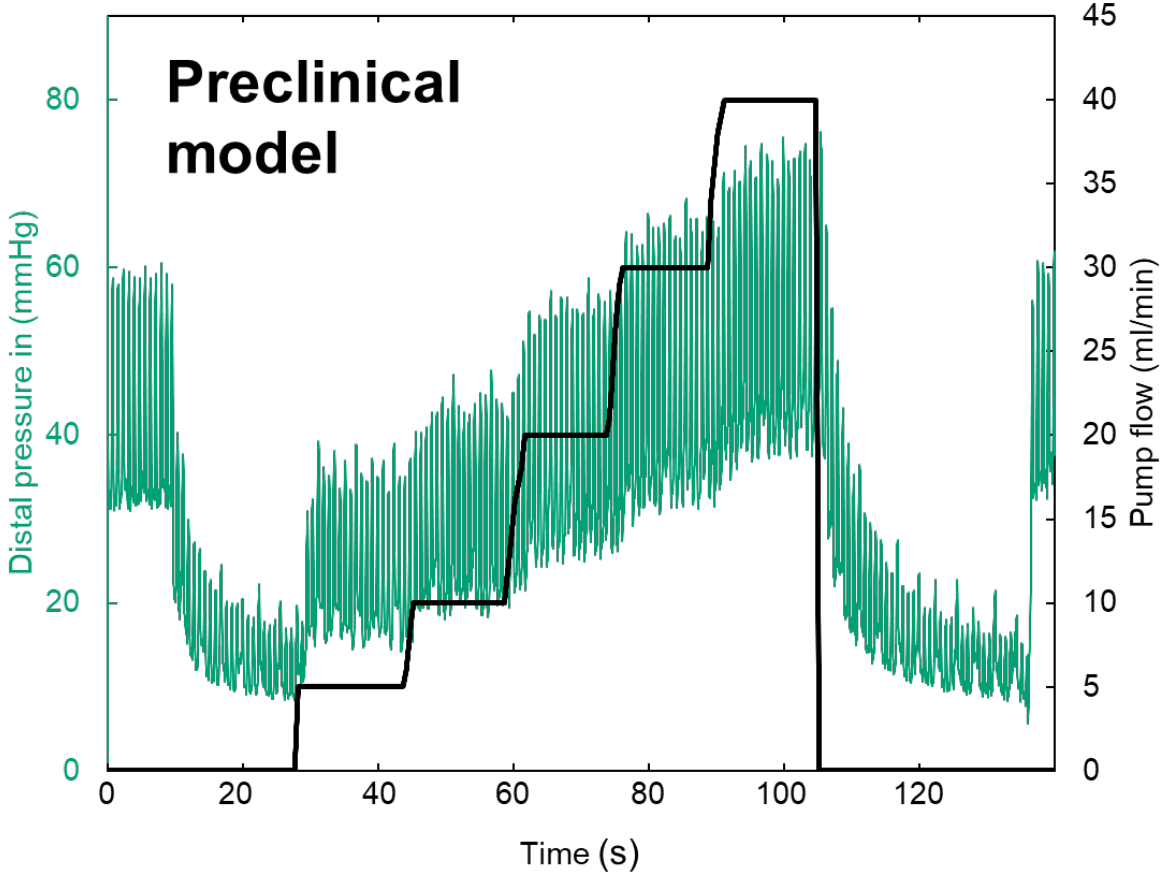
Observation of microcirculation with and without MVO

✗: closed/blocked

Experiments running in the ARTORG-FlowLab using the coronary flow model

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz





Pressure behavior in preclinical model (pig) can be reproduced in bench-top model

SUMMARY

- Bench-top model of the coronary circulation (incl. myocardial microcirculation)
- Access point for the catheter in the aortic root
- Transparency allows optical access to monitor the progression of the infused agents
- Pressure and flow sensors to provide a quantitative understanding of the therapeutic intervention
- Systematic study of MVO (lumped and microcirculation)

Today, experimental evidence is gained by using animal models (pigs) with MVO (causing AMI), following a surgery and MRI

→ the bench-top model should make animal studies redundant

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

CorFlow Therapeutics

UNIVERSITÄT BERN
ARTORG CENTER
BIOMEDICAL ENGINEERING RESEARCH

ETH zürich
Universität Zürich
Institute for Biomedical Engineering

UniversitätsSpital Zürich

NTB
Interstaatliche Hochschule für Technik Buchs
FHO Fachhochschule Ostschweiz

ACKNOWLEDGEMENT

CorFlow Therapeutics

UNIVERSITÄT BERN
ARTORG CENTER
BIOMEDICAL ENGINEERING RESEARCH

UniversitätsSpital Zürich

ETH zürich
Universität Zürich UZH
Institute for Biomedical Engineering

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

KTI

KTI / Innosuisse 25390.1 PFLS-LS

Mar 2017 – Aug 2018

823’925 / 2’733’585

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Innosuisse - Schweizerische Agentur für Innovationsförderung

Innosuisse 31010.1 IP-LS

Jan 2019 – Dez 2022

1’921’129 / 6’130’237