



Doctoral Thesis

## **Micromanipulation of small particles within micromachined fluidic systems using ultrasound**

**Author(s):**

Oberti, Stefano

**Publication Date:**

2009

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005916368> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 18452

# Micromanipulation of Small Particles within Micromachined Fluidic Systems Using Ultrasound

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by

STEFANO OBERTI

Dipl. Masch-Ing. ETH  
born March 5th, 1979  
citizen of Onsernone (TI)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. J. Dual  
Prof. Dr. H. Hertz  
Dr. A. Neild

2009

# Abstract

In microfabricated fluidic systems for biochemical analysis (so called lab on a chip or micro total analysis systems) the physical handling of microsized particles, such as coated beads and living cells, is often a necessary step beside the actual biochemical analysis. For instance, particles need to be separated or concentrated, whereas arrays of cells need to be formed before being screened against agents. In the field of microtechnology handling of microparts represents an important issue in the assembly of hybrid mesoscale devices, whose fabrication is hindered by incompatible processes. The use of acoustic forces, arising from the interaction between the particles and an acoustic wave in the fluid caused by the vibration of a solid body in contact with it, has revealed itself to be a valid solution. These forces result as a second order effect when the pressure is integrated over the particles' surface and time averaged. Standing wave pressure fields are generally exploited, as they provide a periodicity which can be used to manipulate large numbers of particles in a parallel fashion. In fact, the long range acting acoustic field covers the whole fluidic volume with wavelengths typically in the order of magnitude of a few hundred micrometers. Such fields can be set up by exciting to vibration the system by means of a piezoelectric transducer driven at upper kHz to lower MHz frequencies. Through the coupling at the cavity walls an acoustic wave is emitted in the fluid and through reflections a standing pressure field can be established, when the resonant condition for the system is matched. The devices reported in the literature are able of collecting particles into planes or lines and are designed such that a one dimensional pressure field is created. The fluids typically used in these micromachined devices are liquids.

Two particular applications have been identified and studied within this thesis. They require operation in batch mode, i.e. particles are trapped (positioned) at determined, fixed locations. On one hand an increasing interest has been witnessed for single cell (or single particle) manipulation, which require direct access to the single particles with special tools. As such manipulation processes are sometimes repeated for large numbers of particles there is an interest in their automation, this being currently hindered by the need for localization prior to the actual manipulation action. The idea of a combined use of acoustic manipulation and mechanical handling consists in bringing particles in sequence into a known location using acoustic radiation forces and from there remove them one by one using the tool. For this, access has to be created (in contrast, most of the reported systems can be considered as closed system, with the exception of the ports used to inject or remove the particle suspension). Furthermore, both the lateral and longitudinal position have to be controlled, whereas vertical control is indirectly guaranteed as the particles can sit on the bottom surface. Moreover, transport of particles to the location where they are picked up with the tool can be achieved using drag forces arising from laminar

flow. Such a combination offers the possibility of some degree of automation in the manipulation process of particles, as the tool can be controlled with a robotic system. Two examples are shown within this thesis. First, the manipulation of 74  $\mu\text{m}$  sized particles and cells previously pre-positioned along the centerline of a channel open at one end using acoustic radiation forces by means of a microgripper is discussed. Then the use of acoustic manipulation to aid the sample preparation of protein crystals for X-ray crystallographic analysis is illustrated. Using a similar approach crystals can be removed from a channel using a nylon loop - the standard tool used in this field - and further processed.

The second application for the use of acoustic radiation forces explored within this thesis is represented by those fields where prolonged observation of the sample or when drug screening has to be performed, so that particles or cells need to be trapped at specific locations. In order to increase the throughput, two dimensional arrays are wished. For instance, coated beads loaded in a chamber from one direction, once trapped in circular clumps by exciting a two dimensional standing wave pressure field, can be screened against newly synthesized chemicals, injected from the perpendicular direction. Furthermore, in the field of planar microfluidics, once a chemical reaction has taken place within a droplet dispensed on a surface by mixing the fluid with suspended coated beads, these could be extracted from the fluid by concentrating them in the middle of a droplet and then removed using a pipette or through an orifice. Both of these applications require two dimensional positioning of the sample itself (assuming the sample sits on the bottom of a channel in the third direction).

The excitation of two dimensional acoustic fields relies on constraints set by the geometry of the fluidic cavity (i.e. based on the fact that in a rectangular chamber resonance in different directions is obtained at different frequencies) or on the superposition of fields acting in different directions. In this thesis this has been achieved by having displacement fields in the solid structure containing the fluid cavity, which couple to the fluid in different directions.

In both these application fields the position of the particles and the shape of the acoustic force potential field need to be known and controlled. Therefore a strong emphasis is given to the modeling of such acoustic fields. Finite-element models are particularly useful to study the overall modal response of a particular design to a certain excitation. Frequency response analysis of the system excited calculated by applying an harmonic electrical signal to the piezoelectric element included in the model together with the fluid-structure interaction is used to determine the pressure field and the resulting force field, which in turn give the location and shape of the trapping sites in function of the excitation frequency. Such models served in particular to investigate the boundary conditions set to the system (e.g. interface for the insertion of the tool). On the other hand, analytical models are particularly suited to study the shape of the force potential field in function of the frequency for complex cases. In this thesis they have been used to explore the different possibilities to obtain two dimensional arrangement of particles.

In this work three system designs - for linear arrangement, for two dimensional arrays and for concentration in open volumes - are presented. The acoustic fields excited within them are modelled and compared to experimental results.

# Zusammenfassung

Die Manipulation kleiner Partikel (Durchmesser zwischen 1 und 100  $\mu\text{m}$ ) in mikrofertigten fluidischen Systemen (sogenannte “lab on a chip” oder “micro total analysis systems”) benötigt neben der eigentlichen biochemischen Analyse oft einen zusätzlichen Prozessschritt. Partikel müssen zum Beispiel getrennt, aufkonzentriert oder in regelmässigen Mustern angesammelt werden, bevor sie gegen chemische Reagenzien getestet werden. Auf der anderen Seite spielt in der Mikrotechnik die Manipulation von Mikroteilen beim Aufbau von hybriden Systemen, deren Fabrikation durch inkompatible Prozesse verhindert ist, eine wesentliche Rolle.

Der Einsatz akustischer Kräfte hat sich als realisierbare Lösung gezeigt. Diese Kräfte entstehen aus der Interaktion zwischen den Partikeln und einer akustischen Welle, die durch die Vibration eines mit dem Fluid in Kontakt stehenden Festkörpers ins Fluid emittiert wird. Zur Berechnung wird der Druck unter Berücksichtigung von Termen zweiter Ordnung über die Partikeloberfläche integriert und zeitliche gemittelt. In der Regel werden stehende Wellen bevorzugt, da sie dank ihrer Periodizität, die Möglichkeit anbieten, eine grosse Anzahl von Partikeln gleichzeitig zu bewegen. Das akustische Feld bildet sich im gesamten Fluid-Volumen mit Wellenlängen in der Grössenordnung von einigen hunderte Mikrometer aus. Diese akustischen Felder können durch eine Vibration des Systems bei hohen kHz bis tiefen MHz Frequenzen mittels piezoelektrischen Aktuatoren angeregt werden. Durch die Fluid-Struktur-Interaktion wird an den Raumwänden eine akustische Welle ins Fluid emittiert und durch Reflexionen wird eine stehende Welle bei Resonanz erzeugt. Die in der Literatur beschriebenen Systeme wurden so entworfen, dass sich ein eindimensionales akustisches Feld ausbildet, um Partikel in parallelen Ebenen oder Linien zu sammeln. Üblicherweise werden in den Experimenten wässrige Partikelsuspensionen verwendet.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei Anwendungen genauer untersucht. In beiden werden Partikel an bestimmten, berechenbaren Orten positioniert. Auf der anderen Seite konnte ein zunehmendes Interesse für die Manipulation einzelner Zellen (oder Partikel) in der Life-Science Literatur festgestellt werden. Dazu wird ein Zugang zu den einzelnen Partikeln mit speziellen Werkzeugen (z.B. Mikro-Pinzette) benötigt. Da diese Manipulationsprozesse in gewissen Fällen mehrmals wiederholt werden, wünscht man sich eine Automatisierung des Prozesses. Diese ist in den meisten Fällen durch die Notwendigkeit der Partikel-Lokalisierung vor der eigentlichen Manipulation erschwert.

Die Idee einer kombinierten akustischen und mechanischen Manipulation besteht darin, dass Partikel zuerst sequenziell an einen bestimmten Ort gebracht werden, wo das Werkzeug sie greifen und aus dem System entfernen kann. Dazu müssen Zugriffsmöglichkeiten zu den Partikeln garantiert werden. Im Gegensatz dazu können

die meisten in der Literatur beschriebenen Systeme als geschlossene Systeme betrachtet werden (mit der Ausnahme der Ein- und Ausgänge für das Fluid). Zusätzlich müssen die laterale und longitudinale Position der Partikel kontrolliert werden, während die vertikale Position indirekt über den Kontakt mit dem Boden des Fluid-Raums garantiert wird. Bei gewissen Systemen werden ausserdem, die durch einen laminaren Fluss entstehenden Kräfte zum Transport der Partikel zu der Flüssigkeit-Luft-Schnittstelle verwendet. Diese Kombination verschiedener Manipulationsmethoden bietet die Möglichkeit eine gewisse Automatisierung des Manipulationsprozesses zu erreichen, denn die Bewegung vom Werkzeug kann durch ein Robotersystem gesteuert werden.

Zwei Beispiele werden in dieser Dissertation vorgestellt. Zuerst wird die Manipulation  $74\ \mu\text{m}$  grosser Polymer-Partikel und Zellen mit einer Mikro-Pinzette diskutiert. Diese Partikel wurden im Voraus entlang der Achse eines Mikrokanals mittels akustischer Kräfte positioniert. Dann wird der Einsatz von akustischer Manipulation in der Vorbereitung von Kristall-Proben für die Röntgen-Analyse erläutert. Analog zu dem Manipulationsprozess von Polymer-Partikeln, wurden Kristalle aus einem Kanal mit Hilfe einer Nylon-Schleife (das übliche Werkzeug in diesem Gebiet) entfernt.

Die zweite Anwendung akustischer Kräfte liegt im Bereich der Dauerbeobachtung von Proben oder Behandlung eines festgehaltenen Partikels in einem fliessenden Fluid ("drug screening"). In beiden Fällen werden die Partikel über einen längeren Zeitraum an derselben Position festgehalten. In diesem Rahmen sind zweidimensionale Muster bevorzugt, da diese den Durchsatz erhöhen (parallele Handhabung). Zum Beispiel können beschichtete Partikel unterschiedlicher Art durch verschiedene Eingänge in eine Kammer eingespritzt werden und in unterschiedlichen Linien angeordnet werden (eindimensionales akustisches Feld). Dann werden sie in runden Gruppen konzentriert (durch Anregung eines zweidimensionalen Feldes) und schlussendlich wird die Wirkung neuer Medikamente auf ihnen getestet, welche in die Kammer aus der senkrechten Richtung eingespritzt werden. Im Rahmen der sogenannten "planar microfluidics", können Partikel, die in einem auf dem Substrat verteilten Tropfen enthalten sind, in der Mitte des Tropfens aufkonzentriert werden, nachdem eine chemische Reaktion auf der Partikeloberfläche stattgefunden hat. Von dort können sie dann entfernt werden (z.B. mit einer Pipette oder durch eine Öffnung im Substrat). Für beide Anwendungen ist eine Positionierung in zwei Dimensionen nötig (in der dritten Dimension liegen die Partikel auf dem Substrat).

Die Anregung zweidimensionaler Felder basiert entweder auf den dem Fluid gesetzten Randbedingungen (z.B. die Tatsache, dass in einer rechteckigen Kammer eindimensionale Felder in unterschiedliche Richtungen bei unterschiedlichen Frequenzen angeregt werden und so zu runden Gruppen führen) oder auf der Superposition von Feldern, die in unterschiedlichen Richtungen angeregt werden. Das kann erreicht werden indem man Verschiebungsfelder in der festen Struktur anregt, die mit dem Fluid in unterschiedlichen Richtungen gekoppelt werden.

In allen Anwendungen müssen die Position und die Form des akustischen Kraftpotentials (d.h. des Partikelmusters) bekannt und kontrollierbar sein. Aus diesem Grund wurde auf die Modellierung solcher akustischen Felder viel Wert gelegt. Finite-Elemente Modelle sind insbesondere nützlich, um die allgemeine modale Antwort

---

einer bestimmten Geometrie zu untersuchen. Die frequenzabhängige Antwort von harmonisch angeregten Systemen wurde verwendet, um das Druckfeld und das resultierende Kraftfeld zu bestimmen. Die Fluid-Struktur-Interaktion wurde berücksichtigt. Dieses numerische Modell wurde insbesondere verwendet, um den Effekt der Randbedingungen (z.B. Schnittstelle für das externe Werkzeug) auf das System zu analysieren. Auf der anderen Seite sind analytische Modelle besonders geeignet, um die Form des Potentialfeldes in Funktion der Frequenz zu untersuchen. In dieser Dissertation wurden sie benutzt, um verschiedene Möglichkeiten für zweidimensionale Anordnungen von Partikeln auszuwerten. Drei Systeme werden hier präsentiert: eines für die Anordnung in Linien, eines für die Bildung zweidimensionaler Muster und eines für die Konzentration von Partikeln in Tropfen. Die nachgewiesenen akustischen Felder wurden mit den modellierten verglichen.