

Estudio del comportamiento térmico de un micromanipulador de partículas biológicas

Flavio Humberto Fernández Morales^{1*}, Julio Enrique Duarte^{2*} y Josep Samitier Martí³

¹Profesor Titular, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Sede Duitama. Grupo de Energía y Aplicación de Nuevas Tecnologías (GEANT), Carrera 18 Calle 22, Duitama, Boyacá, Colombia. *flaviofj1@gmail.com

²Profesor Titular, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Sede Duitama. Grupo de Energía y Aplicación de Nuevas Tecnologías (GEANT), Carrera 18 Calle 22, Duitama, Boyacá, Colombia. *julioenrique1@gmail.com

³Profesor Catedrático, Universitat de Barcelona, c./Martí i Franquès 1, 08028, Barcelona, España.

Fecha de recepción del artículo: 08/05/2012 Fecha de aceptación del artículo: 10/12/2012

Resumen

El creciente interés por parte de investigadores en microbiología por disponer de métodos para la caracterización y manipulación de biopartículas, ha impulsado el diseño y fabricación de microherramientas en tecnología de semiconductores, basadas en la interacción de partículas polarizables con un campo eléctrico no uniforme, fenómeno conocido como dielectroforésis. Antes de utilizar la microestructura con biopartículas en sus medios de cultivo originales de alta conductividad, es necesario estudiar la respuesta del microsistema ante los cambios de temperatura inducidos por la corriente eléctrica que circula entre los electrodos. El objetivo de éste trabajo es el modelado de una microestructura con cuatro electrodos en espiral, diseñados para aplicaciones de dielectroforésis de onda viajera. Dadas las características del problema, se hace necesaria la realización de un análisis acoplado directo electro-térmico. Los electrodos de aluminio, con ancho y separación de 5 μm , fueron crecidos sobre un sustrato de SiO_2 y forman parte del proceso CMOS realizado en el Centro Nacional de Microelectrónica de Barcelona (España).

Palabras clave

Modelado electrotérmico, dielectroforésis, biochips.

Abstract

The growing interest of microbiology researchers in order to dispose of methods to characterize and manipulate bioparticles, has improved the design and fabrication of micro tools in semiconductor technologies, based on the interaction between neutral particles and non-uniform electric fields, phenomenon called dielectrophoresis. Before of using the microstructures with bioparticles in their original culture media of high conductivity, the microsystem response due to the electrical current flowing between the electrodes must be known. The aim of this work is the modeling of a four-meandering electrode microstructure devised to travelling-wave dielectrophoresis applications. Due to the problem characteristics, a direct coupled electro-thermic analysis must be performed. Aluminum microelectrodes of 5 μm in width and separation were grown on a SiO_2 substrate and correspond to the metal layer of the CMOS process carried out at the Microelectronics National Center in Barcelona, Spain.

Keywords

Electrothermal modeling, dielectrophoresis, biochips.

1. Introducción

El creciente interés por parte de investigadores en microbiología por disponer de métodos para la caracterización y manipulación de biopartículas, entendida como la retención, levitación, desplazamiento y separación de las mismas, ha impulsado el diseño y fabricación de microchips en tecnología de semiconductores basados en la utilización de campos eléctricos [1-5].

La manipulación de partículas individuales requiere de electrodos con igual o menor tamaño que el de los objetos que se desean manejar; típicamente de 1 a 100 μm [6]. Los microdispositivos se diseñan y fabrican en tecnología de semiconductores y están basados en la interacción entre partículas polarizables y campos eléctricos no uniformes, fenómeno conocido como dielectroforésis (DEP) [7].

El término dielectroforésis agrupa un conjunto de fenómenos que varían en el tipo de movimiento que se induce en la partícula bajo prueba, el cual dependerá de la geometría y número de los electrodos, así como de la relación en la fase de la señal eléctrica empleada para energizarlos [8].

De esta manera, es posible obtener el movimiento lateral de las partículas atrayéndolas o alejándolas de los puntos de mayor intensidad del campo eléctrico, fenómeno conocido como DEP común. También es posible inducir un torque sobre las partículas, utilizando para ello al menos cuatro electrodos ortogonales, a lo cual se le llama electrorotación (ROT). Otra alternativa es disponer de un arreglo lineal de electrodos alimentados por cuatro señales eléctricas desfasadas 90° entre sí, como el mostrado en la figura 1, los cuales permiten generar un campo eléctrico que viaja sobre los electrodos y que al interactuar con la partícula inducen en ella un movimiento lineal, fenómeno conocido como dielectroforésis de onda viajera (TWD), lo cual es útil en el desarrollo de biochips [9].

La microestructura bajo estudio está formada por 4 electrodos de aluminio, arrollados en espiral, con

ancho y separación de 5 μm , como se muestra en la Figura 1. Los electrodos fueron crecidos en la capa de metal del proceso CMOS llevado a cabo en el Centro Nacional de Microelectrónica (CNM) de Barcelona, España. Las estructuras en espiral son típicas en aplicaciones TWD, ya que con ellas se pueden generar ondas viajeras sobre una gran superficie empleando una sola capa de metal, sin necesidad de procesamiento adicional.

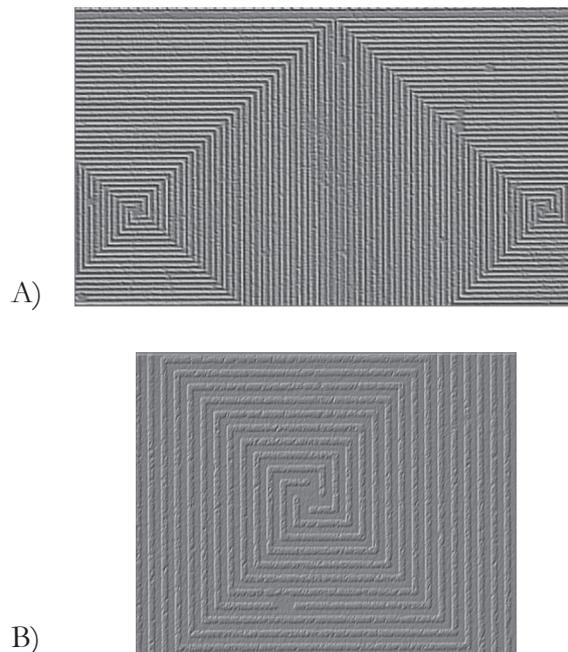


Figura 1. A) Vista parcial de dos microestructuras, con 4 electrodos en espiral, colocadas una al lado de la otra, diseñadas para aplicaciones de TWD. B) Parte central de los microelectrodos con ancho y espaciado de 5 μm .

El diseño de este tipo de dispositivos exige una gran cantidad de cálculo numérico para identificar la distribución del campo eléctrico sobre los electrodos, la fuerza inducida sobre las partículas que se desean manipular, así como para conocer el comportamiento térmico tanto de las microestructuras como de las partículas mismas [10-12]. Esto último es muy importante, pues cuando se trabaja con células suspendidas en medios de alta conductividad, es posible que aparezcan corrientes eléctricas elevadas, las cuales pueden incrementar la temperatura del dispositivo y causar su destrucción.

A continuación, se presenta el estudio de la respuesta térmica de la microestructura de la figura 1, teniendo en cuenta el incremento de la temperatura inducida por la corriente eléctrica que circula entre los electrodos, utilizando un modelo resuelto con el Método de los Elementos Finitos (MEF).

2. Materiales y métodos

2.1. Planteamiento del problema

Para simular el dispositivo se estableció un modelo tridimensional (3-D). Dadas las características del problema es necesario realizar un análisis acoplado directo electro-térmico. En éste tipo de análisis la carga aplicada es el voltaje (V) de los electrodos y a partir de él se calcula la distribución del campo eléctrico (E), que viene dada por [13]:

$$E = -\nabla V \quad (1)$$

Siendo ∇ el operador vectorial gradiente.

Luego se calcula el flujo de corriente (J) que viene dado por la ley de Ohm [14]:

$$J = \sigma E \quad (2)$$

Siendo σ la conductividad del material.

Finalmente, se calcula el calor generado por efecto Joule (q), según la ecuación 3 [15], y la distribución de temperaturas debida a él.

$$q = \frac{J^2}{\sigma} \quad (3)$$

2.2. Descripción del modelo

La microestructura real está compuesta por cuatro electrodos en espiral (ver figura 1), pero de ella solo es necesario simular la parte central, ya que las distribuciones de potencial, campo eléctrico y temperatura se repiten periódicamente sobre todo el dispositivo, situación típica en aplicaciones de dielectroforésis.

El modelo 3-D incluye los electrodos de aluminio, el substrato de SiO_2 y el medio de cultivo de las biopartículas. (Ver figura 2).

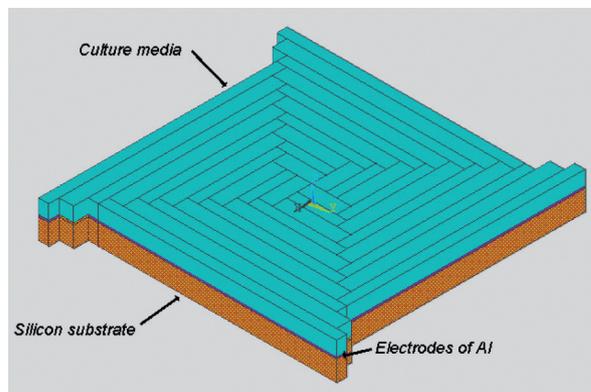


Figura 2. Modelo simulado.

3. Resultados

La distribución de temperaturas en el dispositivo (ver figura 3), muestra un gradiente térmico de $0.017 \text{ }^\circ\text{K}$, lo cual quiere decir que la estructura se coloca a una temperatura prácticamente uniforme, debido a la gran superficie cubierta por los electrodos.

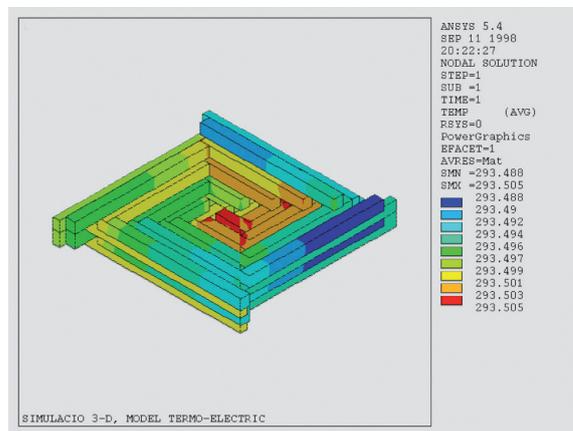
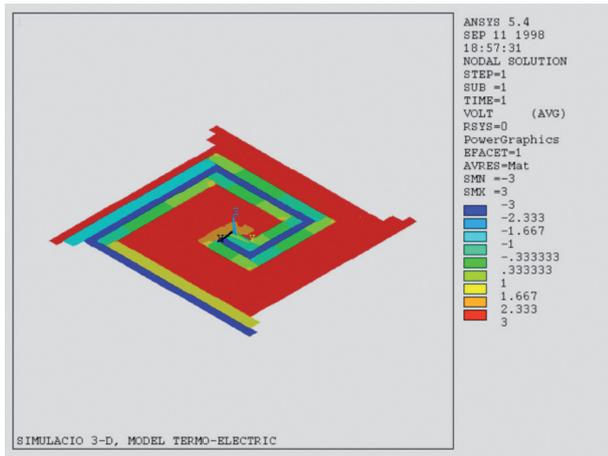


Figura 3. Distribución de temperaturas para $\sigma = 1.26 \text{ mS/m}$ y $\pm 3 \text{ V}$.

En la figura 4 se observa que los puntos más críticos dentro de la estructura son los vértices de los electrodos, ya que allí se concentran los máximos gradientes. Para evitar la formación de burbujas en

la interfaz líquido-electrodos, debido a las inhomogeneidades del medio producidas por el gradiente térmico, como se ha observado en algunas pruebas preliminares (ver figura 5), deben limitarse los valores del voltaje de alimentación y de la σ del medio.

b) Voltaje



b) Temperatura

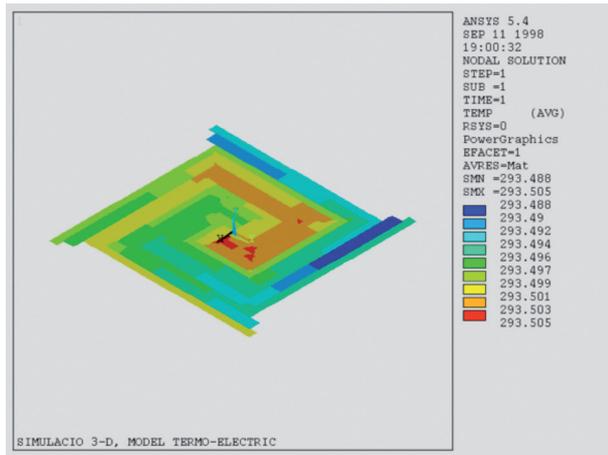


Figura 4. Distribuciones de voltaje y temperatura a 2 μm sobre el plano de los electrodos.

La figura 6 muestra que un incremento de 10 V en el voltaje aplicado, da como resultado un aumento de 5 °K con respecto a la temperatura ambiente y un cambio de un orden de magnitud en la disipación de calor por efecto Joule. Este aumento es exponencial y puede alcanzar valores peligrosos para las células.

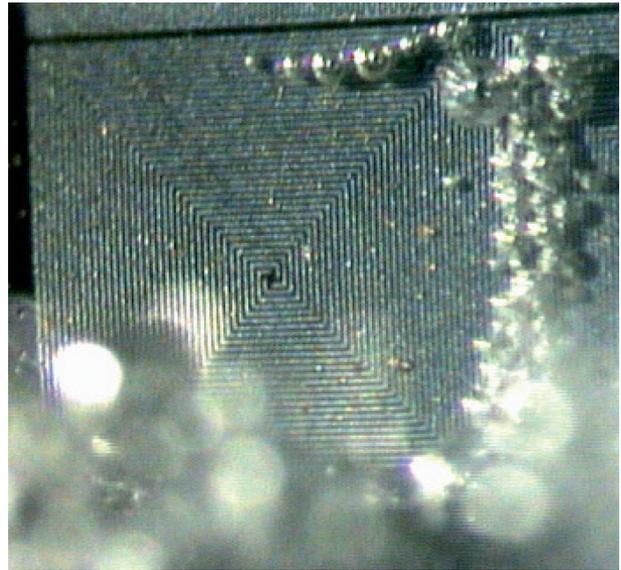
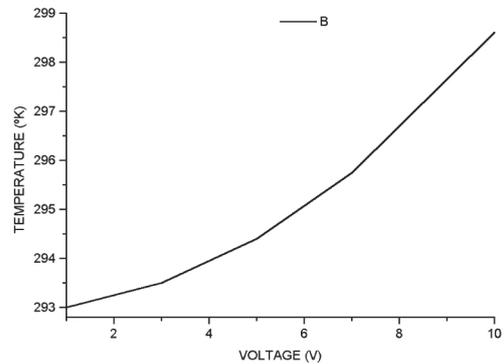


Figura 5. Aparición de burbujas en la estructura con una solución de $\sigma = 1.26 \text{ mS/m}$ y $\pm 8 \text{ V}$.

a)



b)

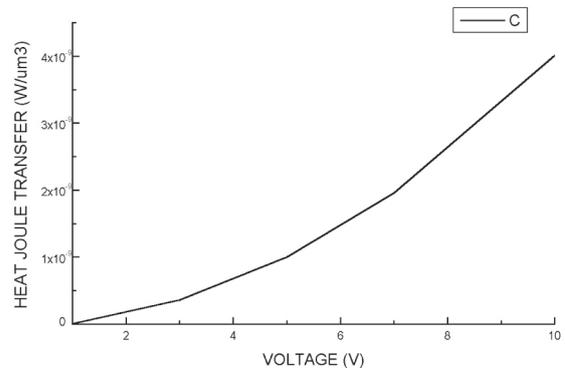


Figura 6. Gráficas de: a) Temperatura y b) Calentamiento por efecto Joule vs. Voltaje.

Por esta razón, en lo posible el aumento de temperatura debe limitarse a un par de grados para evitar cambios en el metabolismo y características de las biopartículas que se analizan [16].

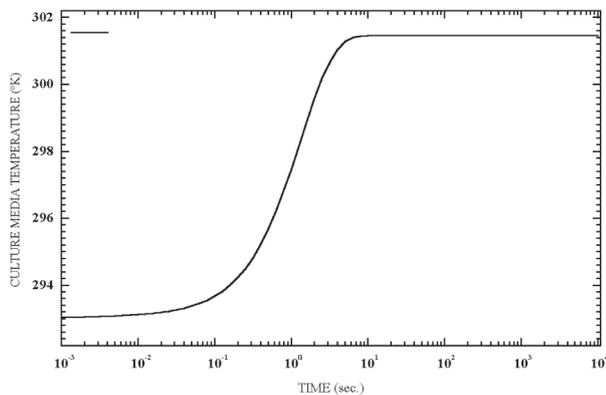


Figura 7. Transitorio térmico en el punto más caliente del medio.

Finalmente, la figura 7 muestra la evolución del transitorio térmico en el medio y de ella se puede establecer que 100 Hz es la frecuencia mínima utilizable para evitar los problemas debidos al calentamiento del medio.

4. Conclusiones

Se ha comprobado la utilidad del Método de los Elementos Finitos (MEF) para el análisis acoplado electro-térmico de microestructuras 3-D con aplicaciones en dielectroforésis.

Se eligió la tecnología CMOS para fabricar la microestructura, teniendo en cuenta que se trata de la tecnología estándar para la fabricación de circuitos integrados; lo cual facilitará a futuro la construcción de circuitos electrónicos de alimentación-control, con lo que será posible desarrollar biochips con bajos costos de producción.

Las microestructuras en espiral, como la analizada en este trabajo, son ampliamente utilizadas en aplicaciones TWD (Dielectroforésis de Onda Viajera), ya que con ellas se pueden generar ondas viajeras de campo eléctrico sobre una gran superficie, empleando una sola capa de metal sin necesidad de procesamiento adicional.

La simulación permitió establecer que los puntos críticos en la microestructura estudiada son los vértices de los electrodos, puesto que allí se concentran los máximos gradientes de potencial, temperatura y calentamiento por efecto Joule.

El análisis dinámico de la microestructura permitió establecer que la frecuencia mínima en la señal de alimentación debe ser 100 Hz, con el fin de evitar los problemas derivados del incremento descontrolado en la temperatura del líquido que contiene las biopartículas bajo estudio.

Debido a que estos cambios bruscos en la geometría de los electrodos no pueden eliminarse porque de ellos depende en gran medida el fenómeno DEP, habrá que limitar los valores de voltaje y frecuencia de operación y de conductividad del medio.

Otra razón para limitar el incremento de temperatura, además de mejorar el rendimiento del microsistema, es la de prevenir alteraciones físicas y funcionales en las células que se deseen estudiar.

Referencias

1. Jang LS, Huang PH, Lan KC. 2009. *Single-cell trapping utilizing negative dielectrophoretic quadrupole and microwell electrodes*. Biosens Bioelectron 24 (12), 3637 – 3644.
2. Millet LJ, Park K, Watkins NN, Hsia KJ, Bashir R.. 2011. *Separating beads and cells in multi-channel microfluidic devices using dielectrophoresis and laminar flow*. J Vis Exp 48.
3. Hsiung LC, Yang CH, Chiu CL, Chen CL, Wang Y, Lee H, Cheng JY, Ho MC, Wo AM.. 2008. *A planar interdigitated ring electrode array via dielectrophoresis for uniform patterning of cells*. Biosens Bioelectron 24 (4), 875 - 881.
4. Jen CP, Chen TW.. 2009. *Selective trapping of live and dead mammalian cells using insulator-based dielectrophoresis within open-top microstructures*. Biomed Microdevices 11 (3), 597 – 607.
5. Kuczenski RS, Chang HC, Revzin A.. 2011. *Dielectrophoretic microfluidic device for the continuous*

- sorting of Escherichia coli from blood cells*. *Biomicrofluidics* 5 (3), 32005 – 3200515.
6. Fuhr G. y Wagner B.. 1994. *Electric field mediated cell manipulation in highly conductive culture media*. Micro-system technologies '94 / 4th International Conference on Micro, Electro, Opto, Mechanical Systems and Components. Berlín, Germany. 407 - 416.
 7. Samitier J.. 1995, *Biomedical applications of microsystems*. Proceedings Industrial applications of sensors and microsystems, Barcelona, Spain.
 8. F. H. Fernández Morales, J. E. Duarte y J. Samitier Martí (2005). "Potencial de los campos eléctricos para la manipulación de microorganismos". *UIS Ingenierías*. Volumen 4 Número 1 Junio de 2005, Pág. 53 – 63.
 9. Fuhr G. and Shirley S. G.. 1998. *Biological application of microstructures*. *Topics in current chemistry* 194, 83 – 116.
 10. Li H, Ye T, Lam KY.. 2011. *Numerical modeling of motion trajectory and deformation behavior of a cell in a nonuniform electric field*. *Biomicrofluidics* 5 (2), 21101.
 11. Bergues Pupo AE, Reyes JB, Bergues Cabrales LE, Bergues Cabrales JM.. 2011. *Analytical and numerical solutions of the potential and electric field generated by different electrode arrays in a tumor tissue under electrotherapy*. *Biomed Eng Online* 10, 85.
 12. Daniels CS, Rubinsky B.. 2011. *Temperature modulation of electric fields in biological matter*. *PLoS One* 6 (6), e20877.
 13. Stratton J. A.. 1941. *Electromagnetic Theory*. McGraw Hill, New York.
 14. Fuhr G., Glasser H., Müller T. y Schnelle T.. 1994. *Cell manipulation and cultivation under a.c. electric field influence in highly conductive culture media*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1201, 353 - 360.
 15. ANSYS *User's Manual for rev. 5.0*. Volume I, Procedures, 1992. Ed. Swanson Analysis Systems Inc.
 16. Schnelle T., Müller T., Voigt A., Reimer K., Wagner B. y Fuhr G.. 1996. *Adhesion-Inhibited Surfaces*. Coated and Uncoated Interdigitated Electrode Arrays in the Micrometer and Submicrometer Range. *Langmuir* 12, 801 - 809.