

Modulare Mikrofluidik: Der kürzere Weg zum integrierten System



Holger Brüning

Integrierte mikrofluidische Systeme (so genannte Lab-on-chips) waren vor kurzem noch Werkzeuge für wenige Spezialisten auf diesem Gebiet. Doch das Bild wandelt sich derzeit mit zunehmender Geschwindigkeit. Jetzt kommen eine Reihe neuer mikrofluidischer Produkte an den Markt, z.B. für die Proteinkristallisation [1], das automatisierte und parallelisierte Patch Clamping [2], die HPLC auf der Basis von Mikrokanalchips [1] und ADME-Tox-Verfahren [3].

Die Gründe für die lange Dauer der Überführung der Forschungsergebnisse in marktfähige Produkte auf diesem Gebiet wurden bereits in einer früheren Ausgabe (GIT 11/2002) dieser Zeitschrift diskutiert. Die Entwicklung integrierter mikrofluidischer Systeme ist sehr zeit- bzw. kostenintensiv und risikobehaftet, wenn man für Prinzipstests nicht auf vorgefertigte, miteinander verschaltbare Module für bestimmte mikroverfahrenstechnische Funktionen zurückgreifen kann.

Ein solches modulares Konzept auf der Basis labortypischer Standards wurde in den letzten zwei Jahren im Projekt μ -FLUBAK erarbeitet. Auf einer Montageplattform mit den Abmessungen einer Titerplatte nach dem SBS-Footprint-Standard können nun verschiedene Chipmodule, deren Grundfläche der eines Objektträgers entspricht, miteinander kombiniert werden (Abb. 1). Dieses Entwicklungsprojekt der Verbundprojektpartner Clemens GmbH, Friz Biochem GmbH, ibidi GmbH, thinXXS GmbH und Fraunhofer Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik wurde durch das BMBF gefördert.

Im Bereich der Mikrofluidik gab es bisher keine befriedigende Lösung für das einfache Herstellen und Lösen von Fluidverbindungen. Die Verbindung der objektträgerförmigen Chips untereinander wird über Fluidverbinder mit geringem Totvolumen hergestellt, während die Verbindung zur Außenwelt über auf demselben Standard aufsetzende Schlauchverbinder geschieht. Bei der Entwicklung wurde insbesondere auf einfache Handhabung Wert gelegt (Abb. 2). Die Chips werden aus COC

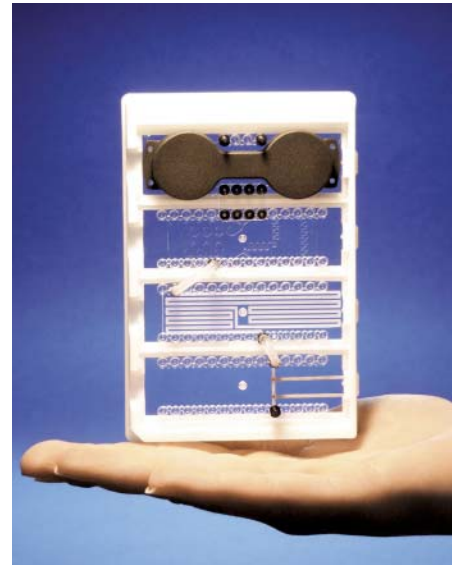


Abb. 1: Der Mikrofluidische Baukasten: in diesem Beispiel wurde er mit einem Pumpenchip, einem Mischerchip, einem Verweilerchip und einem Detektionschip mit Silber/Silberchloridelektrode bestückt.



Abb. 2: Chip-zu-Chip-Fluidverbinder und Schlauchanschlüsse sorgen für fluidische Ankopplung der Chips untereinander und an die Laborumgebung.

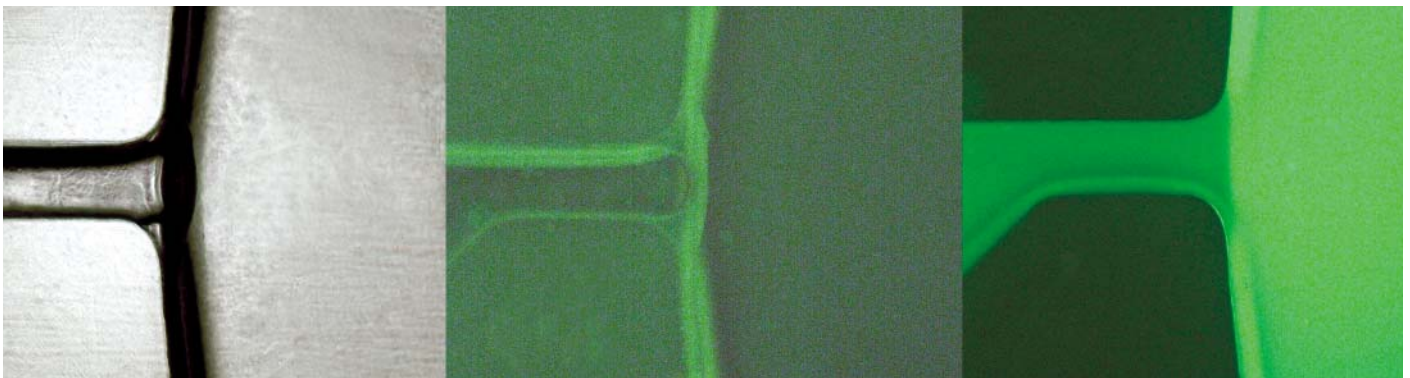


Abb. 3: Lichtmikroskopbild einer mit Ankopplungsstellen für Proteine versehenen Kunststoffkavität mit Mikrokanalanschluss (linkes Bild); Fluoreszenzaufnahme der Struktur vor (mittleres Bild) und nach (rechtes Bild) Ankopplung der fluoreszenzmarkierten Proteine.

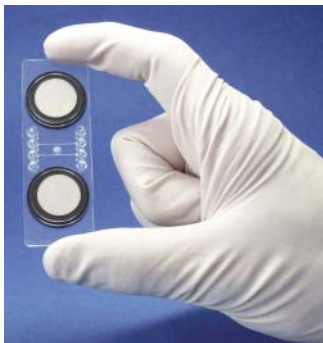


Abb. 4: Pumpenchip mit zwei integrierten Mikropumpen, dargestellt ohne Abdeckung und Kabel.

hergestellt, einem säure- und laugebeständigen Kunststoff mit sehr guter optischer Transparenz und geringer Eigenfluoreszenz. Mittlerweile wurden eine Reihe von Komponenten, wie z.B. Pumpenchips, Mischerchips, Verweilerchips, Chromatographiechips und Elektrodenchips, hergestellt und getestet.

Betrachtet man diese Komponenten, so wird deutlich, dass sie nicht nur simple Kunststoffchips mit verzweigten Mikrokanälen sind, sondern vielfach aus Materialkombinationen aufgebaut sind und sowohl passive als auch aktive Komponenten beinhalten. Einige Materialien werden dabei in extrem dünnen Schichten in den Mikrokanälen aufgebracht, um die Oberflächeneigenschaften des Kunststoffs zu modifizieren. Auf der einen Seite möchte man unspezifische Wechselwirkungen zwischen den zu prozessierenden Molekülen und den Oberflächen vermeiden, z.B. das unkontrollierte Anhaften von Proteinen an den Kanalwänden, und auf der anderen Seite bieten sich Möglichkeiten bestimmte Moleküle gezielt zu fangen, indem entsprechende „Fänger-moleküle“ an dafür vorgesehenen Stellen in den Kanälen angebunden werden. Die so adsorbierten oder kovalent gebundenen Moleküle lassen sich, wenn sie fluoreszenzmarkiert sind, spektroskopisch nachweisen (Abb. 3) oder durch bestimmte Lösungsmittel für die Weiterprozessierung wieder ablösen, nachdem Sie von Verunreini-

gungen des Probenmaterials befreit wurden. Diese Ausnutzung der Oberflächeneigenschaften bzw. der gezielten Oberflächenmodifikation ist heute schon beim Arraying auf Glasobjektträgern, z. B. bei Hybridisierungsexperimenten, weit verbreitet. Deshalb wird derzeit vielfach gewünscht, Kunststoffoberflächen so zu modifizieren, dass sie die gleiche chemische Ausgangsbasis für weitere Funktionalisierungen aufweisen, wie sie bei Glas vorliegt, denn dann können die etablierten Protokolle direkt von Glasobjektträgern auf kunststoffbasierte Chips übertragen werden. Dass die Oberflächeneigenschaften der Kunststoffe entsprechend verändert werden können, wurde über Experimente mit fluoreszenzmarkierten Proteinen nachgewiesen. Einzelne Schritte der Oberflächenfunktionalisierung konnten mittels ATR-FTIR-Spektroskopie verfolgt werden.

Zwei Baukastenchips, der Pumpen- und der Mischerchip, können bereits jetzt, nach sehr kurzer Entwicklungszeit, angeboten werden, da bei der Entwicklung auf bereits bekannte mikrostrukturierte Funktionseinheiten zurückgegriffen wurde. Ausgangsbasis für den Pumpenchip war die bereits etablierte Mikropumpe MDP1304 der thinXXS GmbH. Die Pumpe wurde äußerlich so modifiziert, dass zwei von ihnen auf einen objektträgerförmigen Chip mit den standardisierten Fluidanschlüssen mittels Laserschweißen montiert werden können (Abb. 4). Die mikrofluidischen Kernkomponenten der Pumpe blieben davon unberührt. Jede der beiden Pumpen auf dem Chip fördert, ebenso wie das Einzelmodell, zwischen 0,1 ml/min und 6 ml/min (bei Wasser). Bei der Entwicklung des Baukastenmischers konnte auch auf entsprechende Arbeiten zurückgegriffen werden, da in den vergangenen Jahren bereits viele Mikromischerstrukturen entwickelt wurden. Im Hinblick auf die Eignung im Rahmen des Baukastenkon-

zepts wurde eine Mikromischerstruktur vom Institut für Mikrotechnik Mainz (IMM) ausgewählt. Der Mischeffekt wird bei diesem Mischertyp durch Wirbel verursacht, die in dem schlängelförmig gestalteten Kanal entstehen, weshalb der Mischer „Snake Mixer“ getauft wurde. Die Geometrie wurde gemeinsam mit dem IMM an das Baukastenformat und die Leistungsdaten des Pumpenchips angepasst. Auf dem objektträgergroßen Chip wurden gleich mehrere dieser Mischerstrukturen untergebracht, die für verschiedene Viskositäten und Durchsätze ausgelegt sind. Weitere Chips sind derzeit in der Entwicklung und werden in Kürze verfügbar sein.

Erste Testapplikationen, wie die RNA-Aufreinigung an Beads und Proteinaufreinigung mittels Affinitätschromatographie, wurden unter Verwendung des Baukastens realisiert. Diese Experimente haben gezeigt, dass sich die mikrofluidischen Systeme mit

den Chips sehr einfach aufbauen und rekonfigurieren lassen. Aus dem modular aufgebauten System lässt sich das integrierte mikrofluidische Produkt dann in kürzerer Zeit und mit geringerem finanziellen Risiko herstellen.

Literatur

- [1] Minkel, J. R.: Microfluidics Goes Mainstream, DrugDiscovery& Development, Juni 2004.
- [2] Comley, J.: Patchers versus Screeners, Drug Discovery World, Fall 2003, S. 47-57.
- [3] Bansal, P.: LabCD (TM) Assay Platform Targets ADME-Tox Bottlenecks, Pharmaceutical Laboratory, August 2001, S.12-13.

Dr. Holger Brüning

thinXXS GmbH
Wernher-von-Braun-Straße 9
55129 Mainz
info@thinxxs.com
www.thinxxs.com