

A photograph of a clear plastic microfluidic chip on a teal surface. A syringe with red liquid is positioned over one of the chip's channels. The chip has several small wells and channels. The background is slightly blurred, showing other similar chips.

Lab-on-a-Chip Applikationen: Mehr als nur Kratzer in Kunststoff – die Möglichkeiten der Mikrofluidik

(Richard Klemm)

Dr. Thomas E. Hansen-Hagge
microfluidic ChipShop

4. Workshop der Arbeitsgruppe "Medizinische Sensor- und Gerätetechnik"
Lübeck
16.06.2010

Gliederung



- Mikrofluidik – Definition und Stichwörter
- Kratzer im Kunststoff – Beispiele
- microfluidic ChipShop – die Firma und ihr Konzept
- microfluidic ChipShop – Portfolio und Infrastruktur

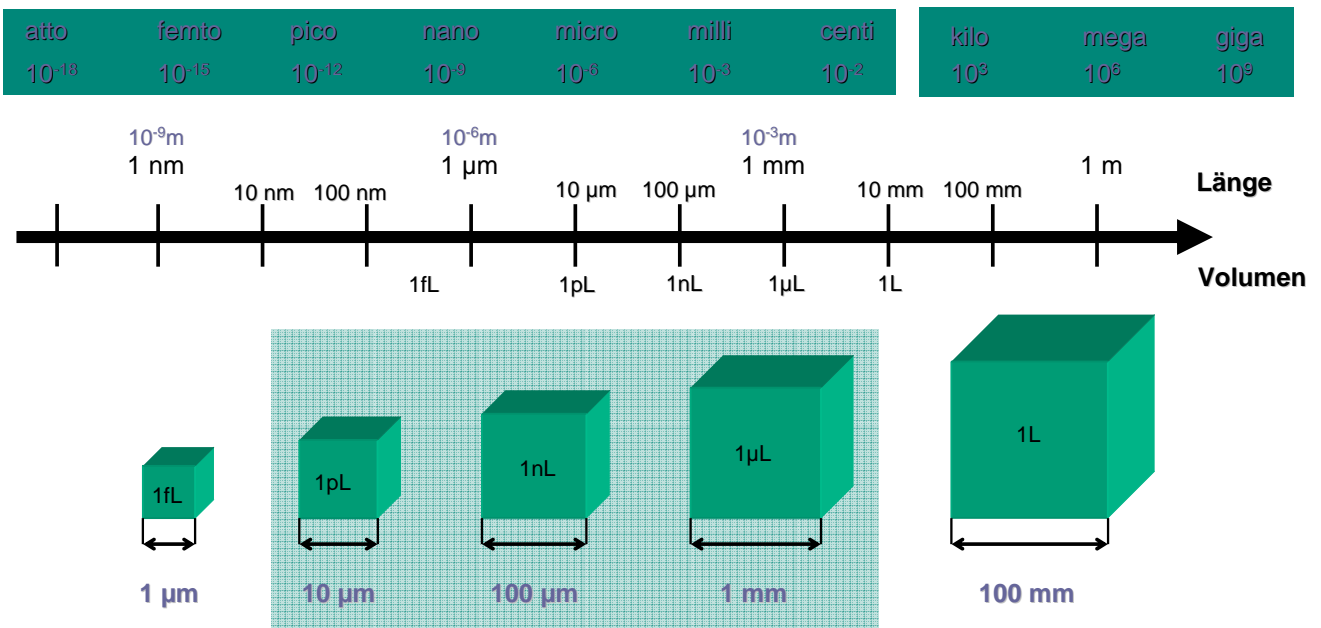
- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Mikrofluidik – fluidische Komponenten mit Strukturen im Bereich vom einigen Nanometern bis hin zu Millimeter.

Schlüsselwörter:

Mikromischer, Mikrowärmeaustauscher, Mikroreaktionsgefäße, Nanotiterplatten, Mikropumpen, Mikroventile, Mikroseparationseinheiten, micro GC, micro HPLC, Filter, Membranen, lab-on-a-chip, μ TAS, Mikroreaktionstechnologie...

Mikrostrukturen: Volumen in der Mikrofluidik



Die typischen Volumina in mikrofluidischen Bausteinen liegen im Größenbereich von zweistelligen pL-Zahlen bis zu einigen 100 μ L

Konzentration	1 pM	1 nM	1 μM	1 mM	
Moleküle per mL	6×10^8	6×10^{11}	6×10^{14}	6×10^{17}	
Moleküle per nL	6×10^2	6×10^5	6×10^8	6×10^{11}	 1 nL 100 μm
Moleküle per pL	6×10^{-1}	6×10^2	6×10^5	6×10^8	 1 pL 10 μm

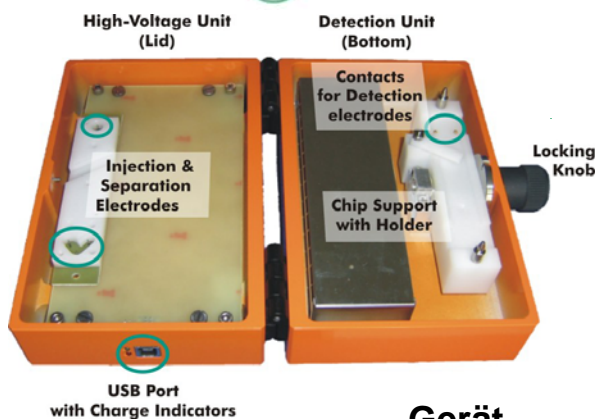
Zwei wichtige Fragen beim Miniaturisieren:

- Ist das Probenvolumen groß genug, um die erforderliche Anzahl von Zielmolekülen zu erhalten? Eine statistisch begründete Wahrscheinlichkeit für die Verfügbarkeit der Zielmoleküle kann nicht akzeptiert werden.
- Wie viele Zielmoleküle sind für den Nachweis erforderlich?

Beispiele: Kapillarelektrophorese (CE)



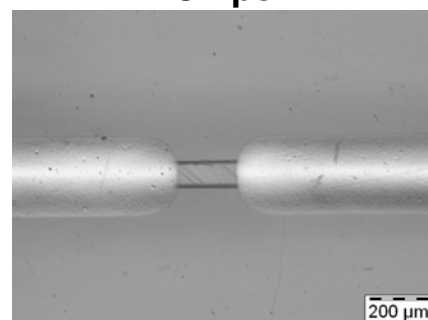
ChipGenie



Gerät



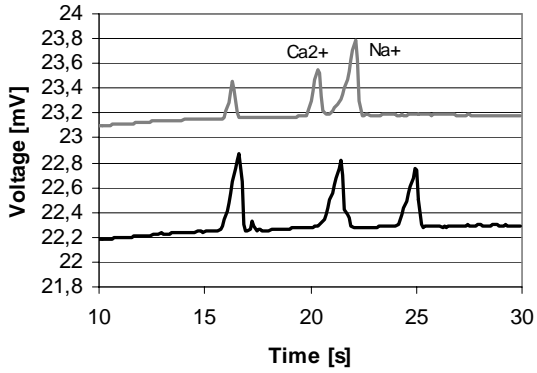
Chips



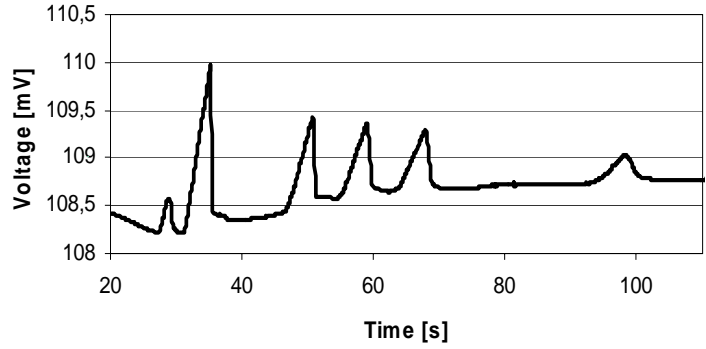
Elektroden

In Zusammenarbeit mit dem FZK

Anwendung: Analyse von Lebensmitteln

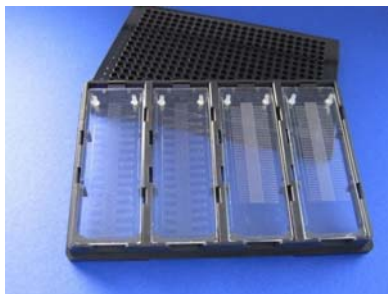


Ionen in Milch



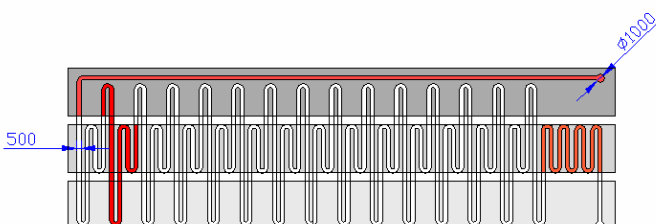
Säure im Wein

Beispiele: „Continous-Flow-PCR“

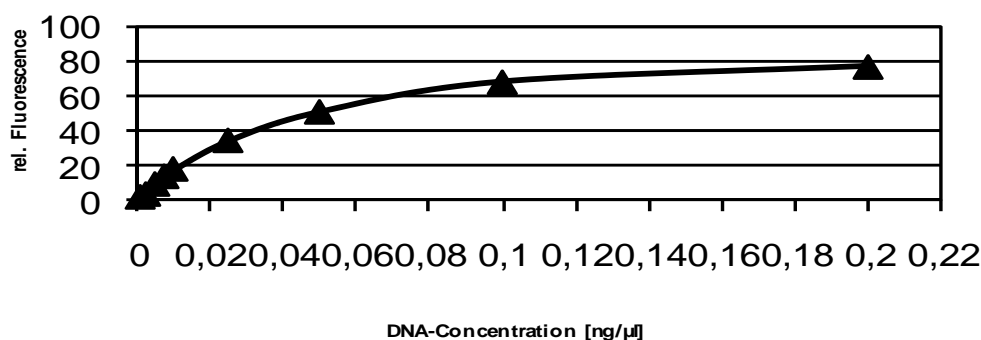
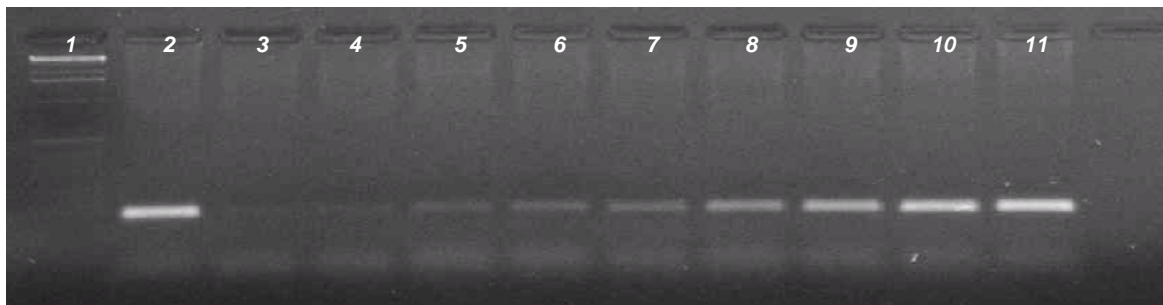


PCR-Chips

ChipGenie +
PCR System



PCR Ausbeute vs. DNA Konzentration



ChipFlussPCR (microfluidic ChipShop und Partner)



Partner:

- microfluidic ChipShop GmbH, Jena
- Clemens GmbH, Waldbüttelbrunn
- TIBMOLBIOL Syntheselabor GmbH, Berlin
- Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Landesinstitut für Gesundheit & Ernährung, Oberschleißheim
- Sensovation AG, Stockach

microfluidic ChipShops Mission ist es, durch Miniaturisierung des biologischen und chemischen Labors kostengünstige lab-on-a-chip Systeme in den täglichen Laboralltag zu bringen

- Gegründet im Jahr 2002, Familienbesitz, >35 Mitarbeiter
- Ein „spin-off“ vom IOF – Fraunhofer Institut für angewandte Optik und Feinmechanik – und dem amt – Applikationszentrum Mikrotechnik Jena
- Komplette Fertigungsinfrastruktur für die Realisierung von Polymer-basierten Mikrosystemen
- Fertigungsinfrastruktur für In-Vitro-Diagnostik-Chips, sterile Fabrikation (GMP Reinraum)
- Nicht beschränkt auf Polymere – Fertigung von Silizium, photostrukturierbares Glas, Metall, keramische und hybride Komponenten
- Zertifiziert nach ISO 9001 und ISO 13485

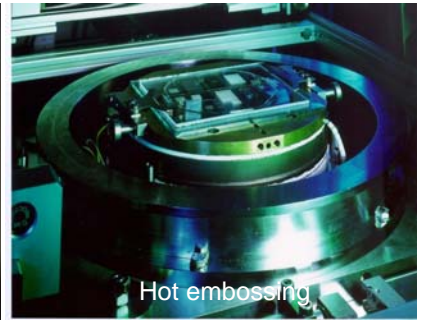




Clean room



Injection molding



Hot embossing



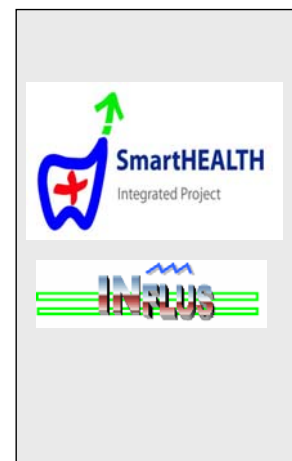
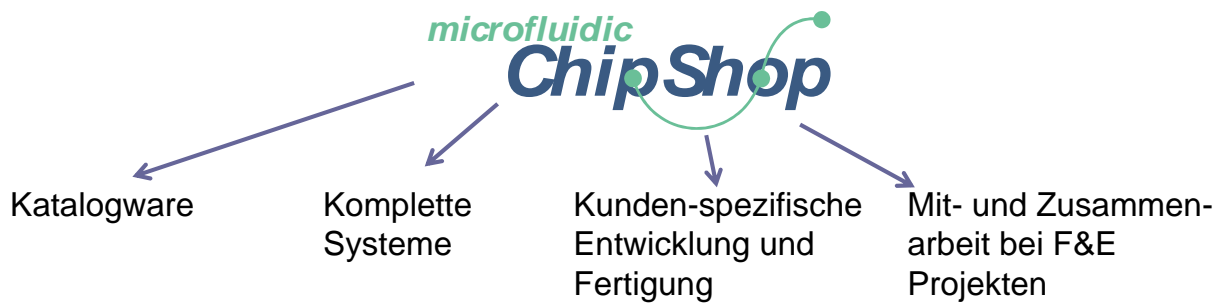
Precision Mechanical Machining



Coating Technology



Micro electroplating

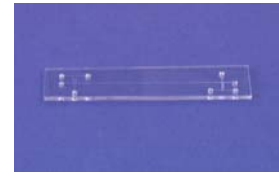


...anstelle von



„wir starten ein Ingenieurprojekt, das 6 Monate braucht und 60.000 € kostet, und – nun –, beim Ergebnis sehen wir mal....“

„Proof-of-concept“-Experimente mit Chips, die innerhalb einer Woche auf Ihrem Tisch liegen und maximal einige Tausend € kosten.



Existierende Standards

Transfer in die Microfluidik

• Titerplatte (SBS Standard)

- Außendimensionen sind fixiert.
- Well-Abstände sind definiert.
 - 96 wells – 9 mm Abstand
 - 384 wells – 4.5 mm Abstand
 - 1536 wells – 2.25 mm Abstand



- „Handling frame“
- 384 well-Raster für fluidische Verbindung.

• Objektträgerformat (DIN ISO 8037 – 1)

- < 76 mm x 26 mm



- Definiert EXAKTE Chip Größe: 75.5 mm x 25.5 mm oder doppelt

• Fluidische Verbindung – „chip-to-world“

- Luer
- Luer Lok
- HPLC-Fittings
- Upchurch Nanoports



- Integration im Chip.
- Für „stand-alone“-Verbrauchsmaterial.



- Für Prototypisierung.



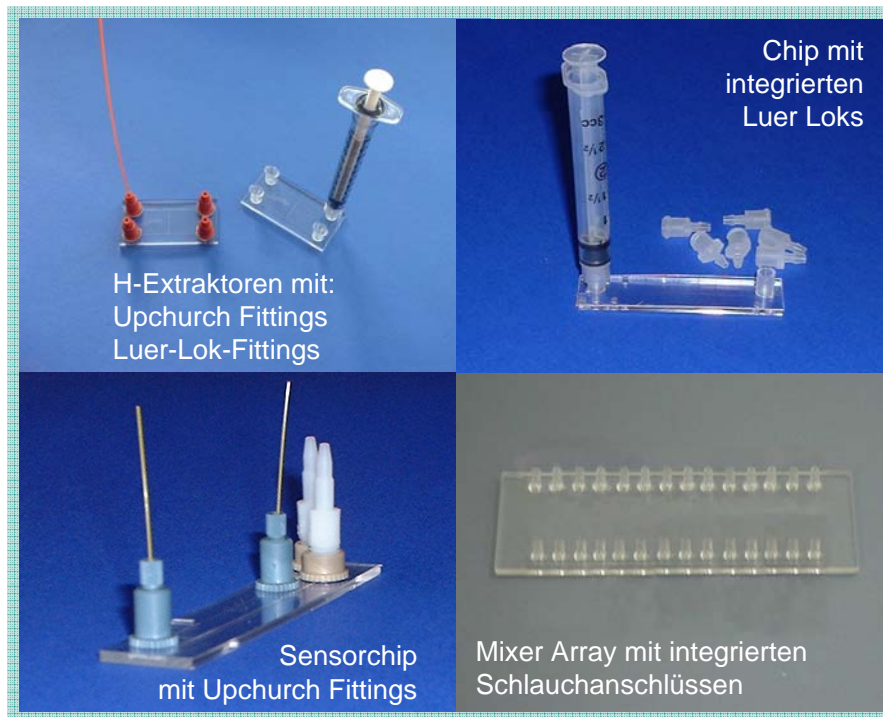
• Standardausrüstung

- Luer & Luer Lok Spritzen etc.
- Pipettierspitzen



- Für Chips & Handhabungsrahmen.

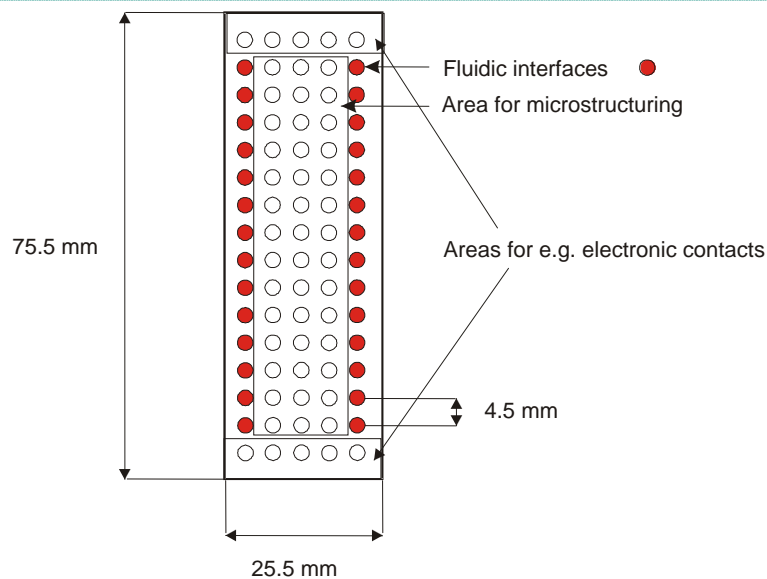
Mikrofluidische „Bauteile“ mit verschiedenen fluidischen Anschlüssen



17

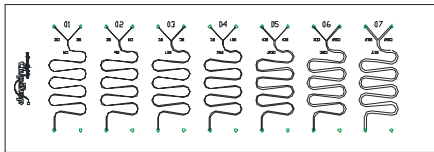
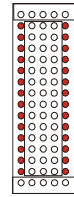
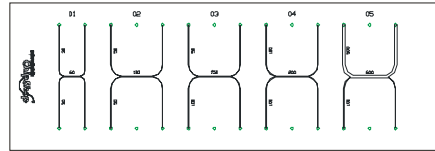
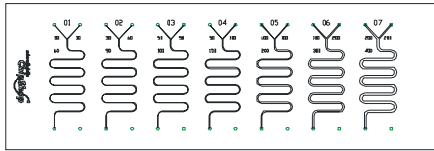
Das bedeutet für die Chips...

Objektträger als Format

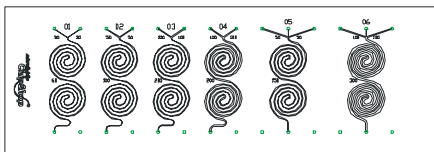


18

Objektträgerformat

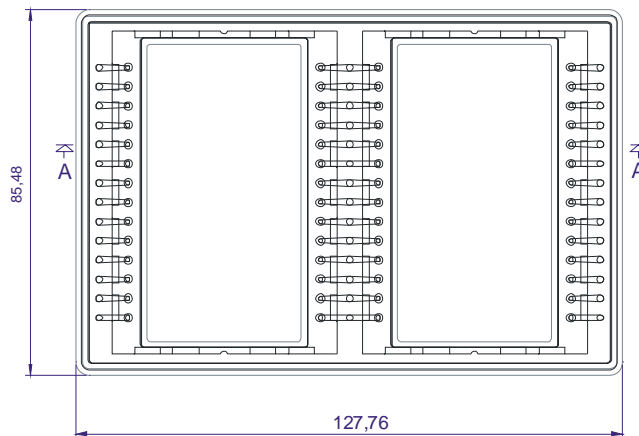


- Gleiche Außendimensionen
- Definierte Positionen für die fluidischen Anschlüsse.

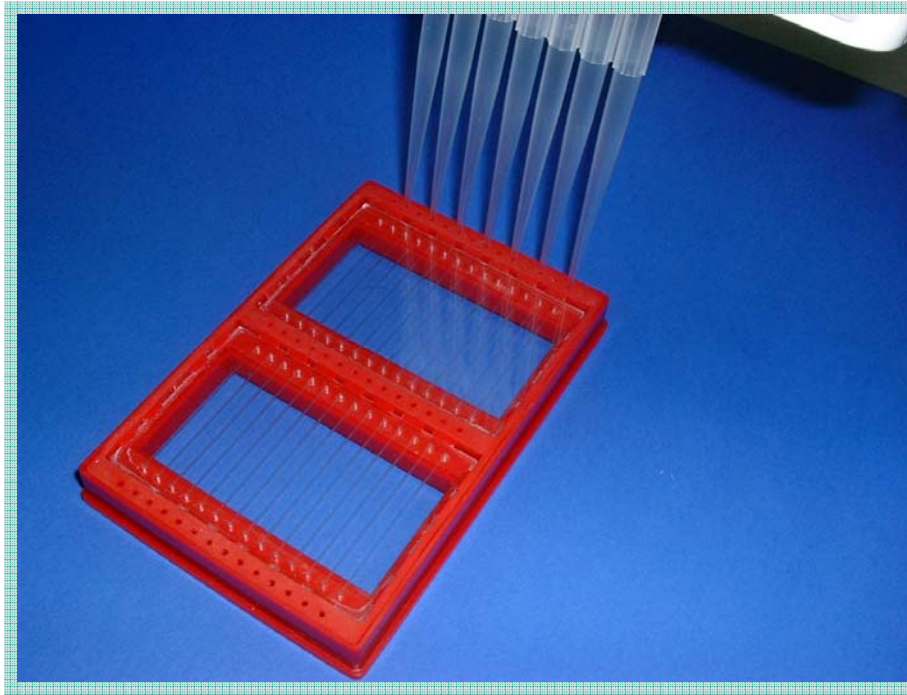


Sowie ihre Handhabung

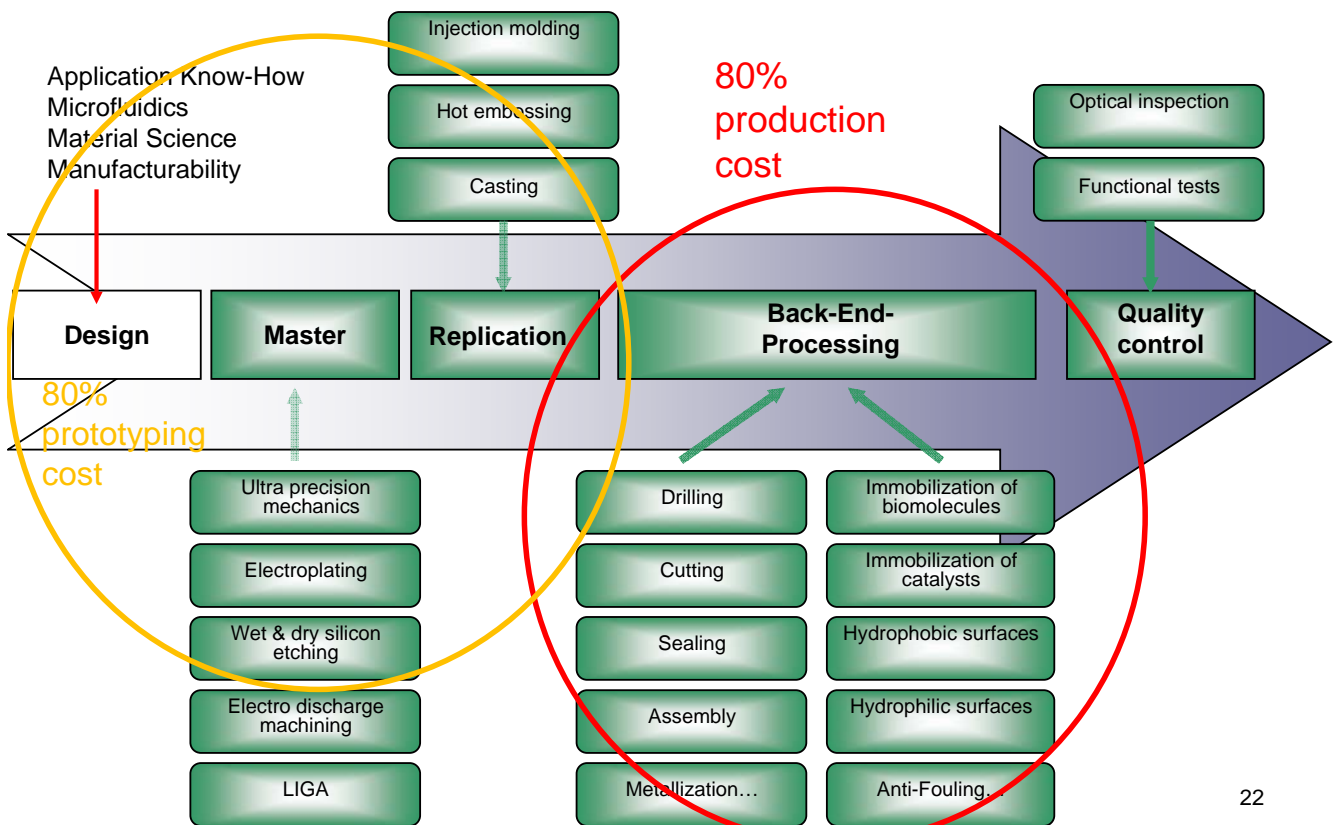
A-A



**DIMENSIONEN: TITERPLATTE (SBS) UND OBJEKTTRÄGER ODER
DOPPELTER OBJEKTTRÄGER**
Basis: 384 Titerplatte



Die Technologiekette



Design-Iterationen:

Gebrauch von standardisierten Spritzgusswerkzeugen für rasche Designveränderungen zum vertretbaren Preis

Austauschbare Formeinsätze

Fixierte Positionen von Anschlüssen

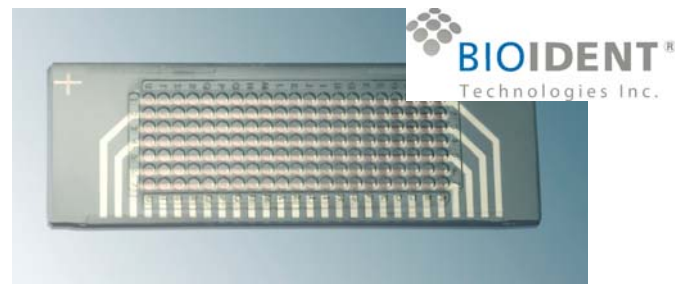


COPYRIGHT microfluidic ChipShop 2010

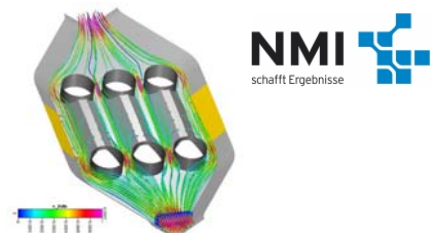
23

Realisierte Beispiele

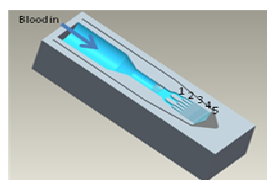
„Nanowell plate“ mit organischen Halbleiterphotosensoren



Dielektrophoretischer „cell assembly chip“

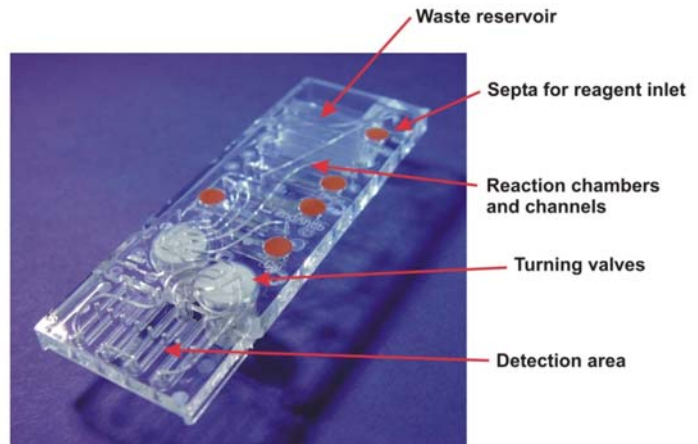
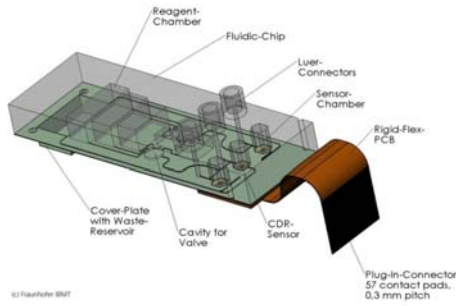


Kartusche für Agglutinationstests



COPYRIGHT microfluidic ChipShop 2010

24

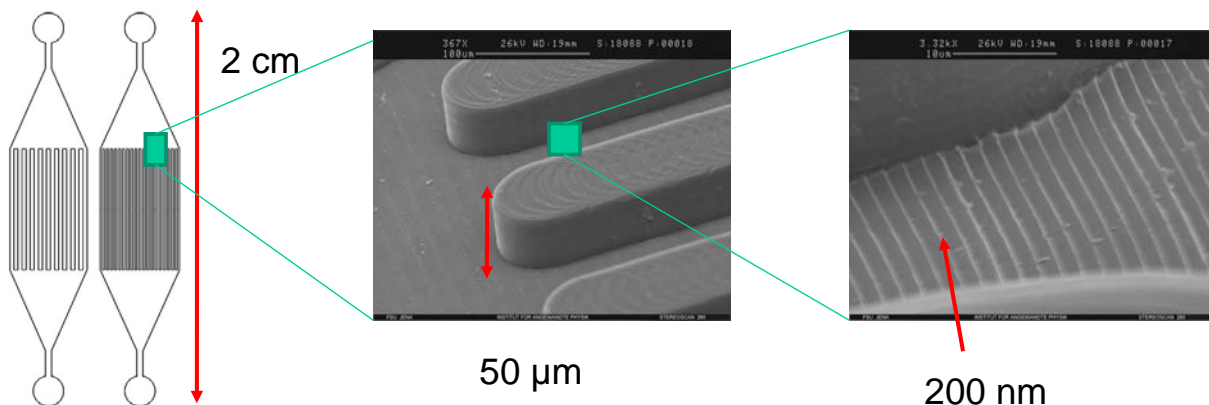


Multi-Sensor-Plattform für Krebsdiagnostik

Plus viele andere auf nationalem Niveau



Wir können mikrofluidische Strukturen mit einem hohen Dynamikbereich (5 Größenordnungen) durch Spritzguss oder Heißprägen generieren



Unser Konzept, mikrofluidische Systeme am Markt zu platzieren ...

- Komponenten sind einfach verfügbar (Katalog)
- Verwendung existierender Standards (Objektträger, Titerplatte)
- „Easy-to-handle“-Komponenten: Integration von „chip-to-world“-Anschlüssen (Oliven, Luer, Luer Locks, verkleinerte Versionen...)
- Anbieten von fluidischen Plattformen in Standardformaten für einen einfachen und erschwinglichen Zugang zu maßgefertigten mikrofluidischen Systemen
- Lieferung kompletter Systeme, so erforderlich
- Wir setzen Standards in Service, Schnelligkeit und Preis

27

- Fertigung von mikrofluidischen Baugruppen ist keine Schlüsselfrage mehr.
- Weite Anwendungsverbretung in verschiedenen Gebieten.
- Wachsende Komplexität – verschiedene Reaktionen auf einem Chip (lab-on-a-chip).
- Höhere Stückzahlen – Verbrauchsmaterial insbesondere für diagnostische Applikationen.
- Initiativen für Standardisierung werden mehr und mehr aktiv.
- Kommerzialisierung von mikrofluidischen Komponenten ist im Kommen, steckt aber immer noch in den Kinderschuhen
- Wachsende Zahl an Firmen, Applikationen und Produkten.
- Engere Zusammenarbeit zwischen Anwendern und Anbietern.

28

„Wir müssen noch einen weiten Weg gehen, bevor die Polymer-Mikrofabrikation den Vergleich mit „Mutter Natur“ wagen kann!“

Aus mikroskopische Beobachtung von Ernst Haeckel 1899

Cortinetta tripodiscus

