



Abschlussbericht

(Kurzfassung)

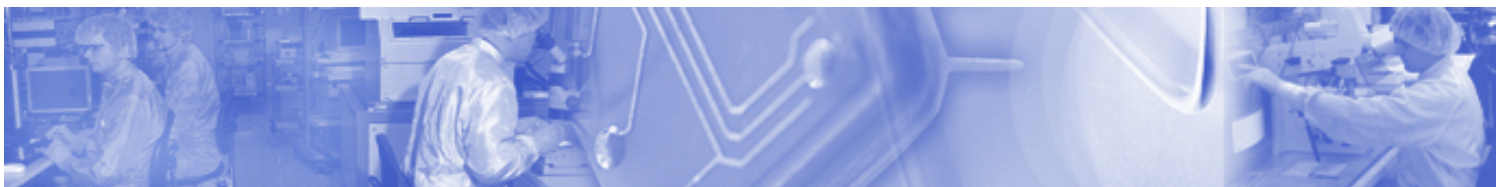
Parametrisierte und validierte fluidische Einheitsoperationen für die schnelle und kostengünstige Implementierung miniaturisierter biochemischer Assays auf Basis einer zentrifugal mikrofluidischen Plattform (ZentriPlatt)

AiF-Vorhaben-Nr: 15423 N

Projektlaufzeit: 01.12.2007 – 31.05.2010

Verfasser: Dr. Thorsten Preis

Der vollständige Bericht kann von Interessenten angefordert werden.



Forschungsziel

Lab-on-a-Chip Systeme für analytische oder diagnostische Anwendungen lassen sich aus der anwendungsspezifischen Verkettung einer begrenzten Zahl von mikrofluidischen Einheitsoperationen wie z.B. Abmessen, Mischen oder Reagieren aufbauen. Im Rahmen des beantragten Vorhabens sollten die wichtigsten fluidischen Einheitsoperationen am Beispiel einer zentrifugal mikrofluidischen Plattform erforscht werden, mit dem Ziel, eine ressourcensparende fluidische Umkonfektionierung des fluidischen Designs auf verschiedene Volumenbereiche, Ablaufprotokolle und Reagenzien zu erreichen und dadurch wesentliche Voraussetzungen für den kostengünstigen Entwurf anwendungsspezifischer Lab-on-a-Chip Systeme innerhalb von wenigen (3-5) Wochen zu ermöglichen. Im Einzelnen sollten die grundlegenden mikrofluidischen Einheitsoperationen

- Schalten
- Abmessen
- Mischen
- Reagieren
- Detektieren

im Rahmen einer Verwendung in biochemischen Nachweisen auf zentrifugal mikrofluidischer Plattform erforscht, parametrisiert, validiert sowie die erhaltenen Ergebnisse in einer Technologie-Datenbank dokumentiert werden.

Zusammenfassung

Aufbau einer Technologie-Bibliothek

Zu Beginn Vorhabens ZentriPlatt wurde eine Online-Bibliothek, das Design-Handbuch, auf Basis der frei erhältlichen MediaWiki-Softwareplattform implementiert. Durch Dokumentation von im weiteren Verlauf des Vorhabens gesammelten Daten, Ergebnissen und Erfahrungen in dieser Bibliothek, wurde eine umfangreiche technologische Datenbank von fluidischen Einheitsoperationen auf zentrifugal mikrofluidischer Plattform erstellt. Nach Auslaufen des Vorhabens wird das Design-Handbuch weiter gepflegt und fortentwickelt. Es kann bereits heute als Standard-Technologiedatenbank von in diesem Bereich durch Forschung und Entwicklung engagierte Institutionen, wie Institute, Hochschulen oder auch Unternehmen, genutzt werden.

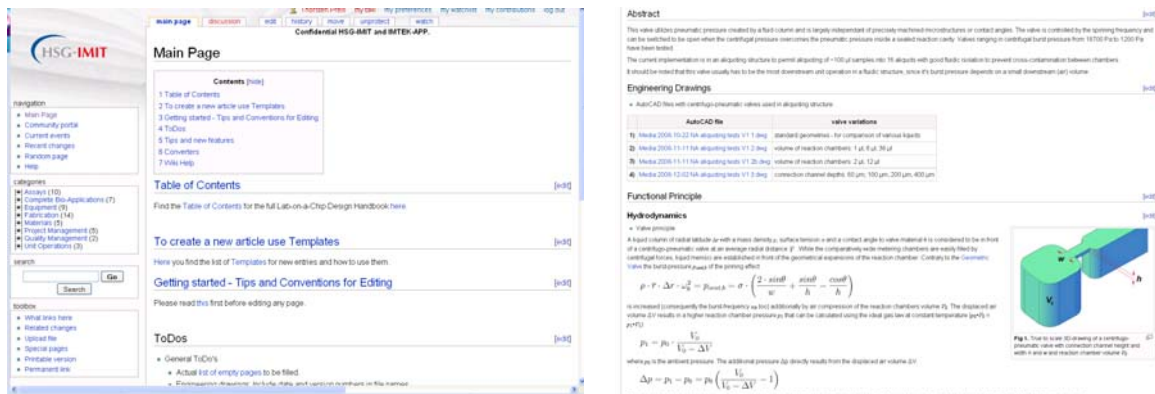


Abb. 1: Startseite (links) und exemplarischer Ausschnitt (rechts) aus dem Design-Handbuch: Der Ausschnitt zeigt die Einleitung des Artikels zum Zentrifugo-Pneumatischen Ventil.

Mikrofluidische Einheitsoperationen

Im Rahmen des Vorhabens wurden die für die biochemische Analyse grundlegenden mikrofluidischen Einheitsoperationen zum Schalten von Flüssigkeitsströmen durch Ventile, zum Abmessen bzw. Dosieren von Flüssigkeitsvolumina im Zuge einer Aliquotierung, zum Mischen von zwei verschiedenen Flüssigkeiten, zum Zuführen und Halten von Flüssigkeiten in Reaktionskammern sowie zum Detektieren eines Analyten durch optische Fluoreszenzanalyse untersucht. Die jeweiligen Operationen wurden parametrisiert, validiert und im Design-Handbuch dokumentiert. Im Zuge der Validierung konnten grundlegende Technologieschwächen in Bezug auf den Fertigungsprozess für mikrofluidische Test- und Funktionsmuster identifiziert werden. So muss dieser Prozess in Zukunft hinsichtlich seiner Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit weiter entwickelt werden. Dazu ist es insbesondere notwendig, eine Nachbehandlung der Muster in Form eines Reinigungsprozesses nach Mikrofräsen zu implementieren. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, einen Übergang in der Fertigungstechnologie vom Mikrofräsen zum folienbasierten Blasformen von Test- und Funktionsmustern einzuleiten, um den beim Mikrofräsen beispielsweise durch Riefen oder Grate hervorgerufenen signifikanten Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit auf die fluidische Funktion des Musters zu minimieren.

Mikrofluidische Implementierung eines Beispielassays

Zur Demonstration von Funktionalität und Integrität der im Vorhaben parametrisierten und validierten fluidischen Einheitsoperationen wurde am Ende des Vorhabens ein makroskopisch existierender biochemischer Assay, der Estradiolassay, auf zentrifugaler mikrofluidischer Plattform implementiert. Durch die im Rahmen dieser Analyse erhaltenen Ergebnisse konnte das einwandfreie fluidische Design sowie die mikrofluidisch funktionsfähige Implementierung des Assays unter realen Entwicklungsbedingungen gezeigt werden.

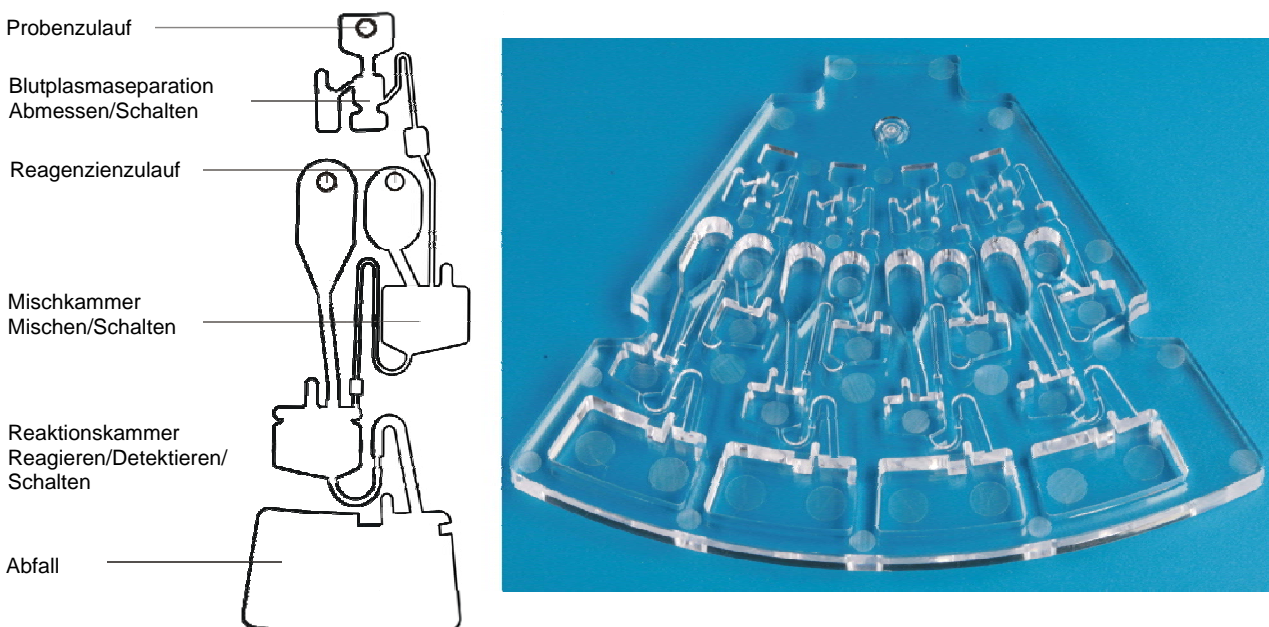


Abb. 2: Schematische Darstellung der Fluidikstruktur des Estradiolassays (links) und im Spritzgussverfahren hergestelltes Strukturmuster (rechts).

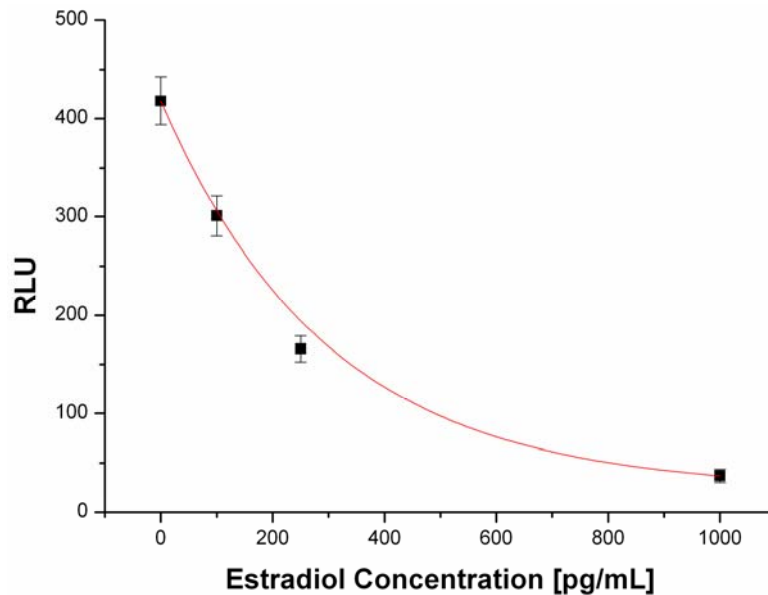


Abb. 3: Detektionssignal für die 4 Estradiol-Konzentrationen 0, 100, 250, 300 pg/ml in relativen Einheiten

Das für einen kompetitiven Assay zu erwartende Ergebnis einer umgekehrt proportionalen Abhängigkeit des relativen Detektionssignals von der Estradiolkonzentration in der Probe bestätigt den mikrofluidisch einwandfreien Ablauf der Untersuchung.

Ausblick

Die im Rahmen des Vorhabens ZentriPlatt durchgeführten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten haben zu einem wesentlichen innovativen Beitrag bezüglich der Integrierbarkeit und Automatisierbarkeit von biochemischen Analysen geleistet. So ist es gelungen, eine Technologie-Datenbank grundlegender fluidischer Einheitsoperationen für die zentrifugal mikrofluidische Plattform aufzubauen, die auch nach Ende der Projektlaufzeit kontinuierlich weiter vervollständigt werden wird und die im Rahmen eines derzeit am HSG-IMIT im Aufbau befindlichen Lab-on-a-Chip Design- und Foundry-Service genutzt wird, um Unternehmen ein maßgeschneidertes Dienstleistungsangebot zur schnellen Entwicklung, Integration und Realisierung biochemischer Assays als mikrofluidische Lab-on-a-Chip Funktionsmuster anzubieten. Ziel des Services ist es, das Entwicklungsrisiko eines Lab-on-a-Chip Analysesystems für die Firmen überschaubar zu halten und, insbesondere für kleine und mittelständische Unternehmen von Vorteil, Ihnen die Investition in Fachpersonal sowie in eine kostenintensive technische Infrastruktur zu ersparen. In diesem Zusammenhang schafft das im Rahmen des Vorhabens ZentriPlatt erstellte Design-Handbuch die technologische Voraussetzung, um biochemische Assays durch einfache Aneinanderreihung von parametrisierten und validierten mikrofluidischen Einheitsoperationen schnell, kosteneffizient und mit geringem Entwicklungsrisiko zu realisieren.

Des Weiteren hat das Vorhaben aber auch grundlegende Technologieschwächen in Bezug auf den hinsichtlich Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit weiter zu entwickelnden Fertigungsprozess für mikrofluidische Test- und Funktionsmuster aufgedeckt. Diese Schwächen haben bereits während der Vorhabensphase dazu geführt, standardisierte Nach- und Reinigungsbehandlungen im Mikrofräsprozess bzw. die grundlegende Neuorientierung der Musterfertigung hin zu einem folienbasierten Prozess zu evaluieren und zu implementieren. Auf dem Gebiet der Bereitstellung eines zuverlässigen produktionsnahen Musterfertigungsprozesses wird auch der Schwerpunkt anschließender Entwicklungstätigkeiten liegen. So sollen für die Mikrofluidik qualitätsrelevante Parameter identifiziert, Prozess- und Prüfspezifikationen erstellt sowie die Prozessfähigkeit der Musterfertigung unter Anwendung von Kriterien einer statistischen Prozesskontrolle erreicht und sichergestellt werden.

Förderhinweis

Das IGF-Vorhaben 15423 N der Forschungsvereinigung Hahn- Schickard- Gesellschaft für angewandte Forschung e. V. – HSG, Wilhelm- Schickard- Straße 10, 78052 Villingen-Schwenningen wurde über die AIF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung –und entwicklung vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.

Durchführende Forschungsstellen

Forschungsstelle:

Institut für Mikro- und Informationstechnik (HSG-IMIT)
Wilhelm-Schickard-Straße 10
78052 Villingen-Schwenningen

Leiter der Forschungsstelle:

Prof. Dr. Reinecke

Projektleiter:

Dr. Thorsten Preis