

Mikrosysteme für die Biotechnologie

Hybridisierung der dritten Art

Dr. Thomas Stange

Der Mikrotechnik kommt in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung auch in der Biotechnologie zu. Gesucht werden hierbei jedoch in erster Linie individuelle, kundenspezifische Lösungen. Bei der Verbindung von Mikro- und Biotechnik stehen völlig neue Funktionalitäten im Vordergrund, die in der Regel in kompletten Anforderungsprofilen Niederschlag finden, was immer mehr in der Kombination unterschiedlicher Materialien mündet.

Viele sehen zuerst gar nichts. Sie beugen sich über die Plexiglashaube und blicken angestrengt auf die kleinen Kunststoffteile. Kennte man die Situation nicht

schon, würde sich jetzt Nervosität breit machen. Doch es lohnt, einen Moment länger zu warten. Denn plötzlich entspannt sich die Miene des Betrachters, Oberkörper und Kopf werden leicht aufgerichtet, der Blick beginnt zu wandern – der Kontakt ist geglückt. Guten Tag. So also sieht ein Lab-on-a-chip aus!

Diese Szene wiederholt sich auf Messen immer wieder, zuletzt auf der Biotechnica im Oktober 2003. Im Vergleich zu derselben Veranstaltung zwei Jahre zuvor war das Interesse an der Mikrotechnik dieses Mal nicht nur größer, sondern vor allem auch zielstrebig. Kein Zweifel: zahlreiche Unternehmen der Biotech-Branche entdecken zunehmend die Wettbewerbsvorteile, die sie sich mit der Miniaturisierung und Integration verschaffen können, um etwa händische und zeitaufwändige Laborprozesse zu automatisieren und zu beschleunigen oder diese gar vor Ort verfügbar zu machen. Für die Anbieterseite kann das

natürlich nur heißen, sich noch mehr als bisher auf die Kundensicht einzulassen. Die immer wieder ausgefochtenen Glaubensfragen, wonach die einen Silizium favorisieren, die nächsten auf Glas schwören und wiederum andere Kunststoff für das beste Ausgangsmaterial halten, führen nicht zum Ziel. Kunden suchen einen Partner, der ihnen bei der Umsetzung ihrer Produktidee zur Seite steht. Da ist keinem gedient, wenn der Kunde am Ende eine Lösung bekommt, die zwar der verwendeten Technologie gerecht wird, nicht aber seinen Anforderungen.

Kombination unterschiedlicher Materialien

Anforderungen sind immer eine Mischung aus den erforderlichen Produkteigenschaften, der geplanten Stückzahl und dem Preis, den der Markt voraussichtlich akzeptieren wird. In vielen Fällen legen die Anforderungen Herstellungsmethode und Material nahe. Deshalb ist – in der Regel – ein Erlenmeyerkolben aus Glas, ein Eppendorf-Cap aus Kunststoff, und ein elektrischer Sensor aus Silizium.

Im Falle der Verbindung von Mikro- und Biotechnik stehen jedoch qualitativ neue Funktionalitäten im Vordergrund, die sich wiederum in komplexe Anforderungsprofile übersetzen. Dabei passiert es leicht, dass ein Kriterium mit einem anderen Kriterium nur schwer vereinbar ist. In einer solchen Situation bieten sich drei Alternativen: entweder streicht man die Kriterienliste zusammen oder man sucht einen Kompromiss zwischen den widerstreitenden Kriterien oder aber man beschreitet neue Wege – etwa, indem man hybride Mikrosysteme entwickelt.

Betrachten wir dazu ein einfaches Beispiel: Objektträger sind Verbrauchsartikel, die nur wenig kosten (dürfen), gleichzeitig aber gute optische Eigenschaften aufweisen müssen. Folglich bestehen sie aus



Bild 1: Groß wie ein Slide, per Mikrospritzguss aus Kunststoff hergestellt und mit 96 Reaktionstöpfchen sowie einem Glasboden versehen: das Titerplatten-Slide vereinigt die Vorteile von 1536er Mikrotiterplatte und Glasobjektträger.

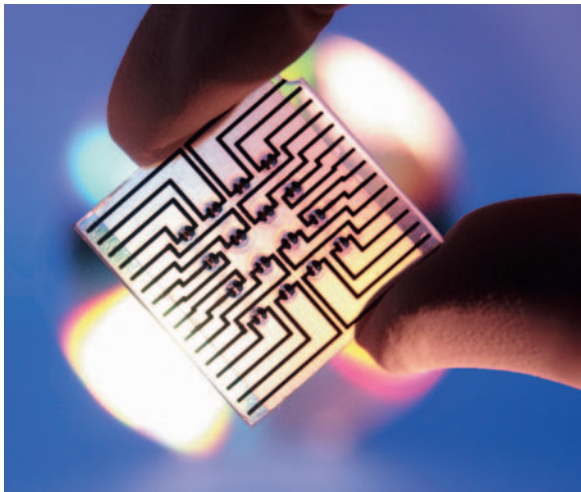


Bild 2: Dieser Kunststoffchip weist 16 Mikrokapillaren auf, an deren Rändern Platinelektroden aufgebracht wurden. Ziel des Kunden ist es, Eigenschaften von Zell-Clustern elektronisch zu messen.

dünnem, unstrukturierten Glas. Besteht nun der Wunsch, einen Objektträger wie eine Nanotiterplatte zu strukturieren, um anschließend zahlreiche Proben zu mikroskopieren, kann die Kombination der obigen Anforderungen – geringer Preis und gute optische Eigenschaften – in Glas allein nur schwerlich realisiert werden. Was man bräuchte, um solche neuartigen Titerplatten-Slides herzustellen, wäre ein Hybrid: eine Lösung aus zwei verschiedenen Materialien wie Kunststoff und Glas (Bild 1).

Kunststoffchips mit Metall-Elektrode

Ähnlich sieht es aus, wenn Kunden an der Messung elektrischer Größen interessiert sind, um beispielsweise Zelleigenschaften zu bestimmen oder die Hybridisierung von Biomolekülen labelfrei nachzuweisen. Hier kann es sinnvoll sein, Elektroden aus Gold, Nickel oder Platin auf mikrofluidischen Kunststoffchips aufzubringen (Bild 2).

Als Alternative dazu wird oftmals Silizium angesehen. In der Tat kann man es gut mikrostrukturieren und zugleich elektrische Funktionen auf dem Chip integrieren. Der entscheidende Nachteil sind die Herstellungskosten, die direkt mit der benötigten Fläche zusammenhängen. Mikrofluidische Chips haben eher die Ausdehnung von Objektträgern als von winzigen Mikrochips, so dass auch hier ein hybrider Ansatz Vorteile bietet. Indem man das Silizium auf die elektrische Funktionalität beschränkt und die fluidischen Strukturen

in Kunststoff realisiert, ergeben sich sowohl Kostenvorteile als auch Freiheitsgrade für die Integration weiterer Funktionalitäten, die in einem einzigen Material nicht abgebildet werden können.

Eine Investition, die sich lohnen soll

Die Entwicklung eines Lab-on-a-chip ist eine Investition, bei der den Chancen ein technisches und damit finanzielles Risiko gegenüber steht. Dieses Risiko kann man durch die sorgfältige Auswahl des Technologiepartners minimieren: Hat dieser Partner Kompetenz in der Umsetzung biotechnischer Prozesse in mikrostrukturierte Systeme? Und kann er eine skalierbare Technologie vorweisen, die schon der Entwicklung zugrunde gelegt wird und bei größeren Stückzahlen entscheidende Kostenvorteile bietet?

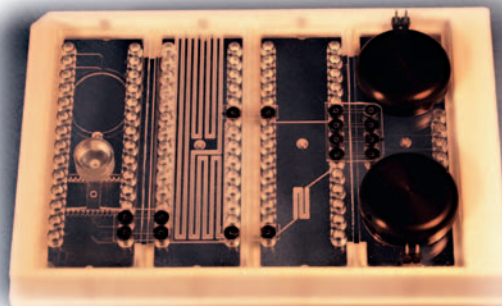


Bild 3: Der Mikrofluidikbaukasten erlaubt die flexible Kombination von bis zu vier Modulen auf der Fläche einer Titerplatte. Damit können verschiedene Probenprozessierungsschritte in einem mikrofluidischen System realisiert werden: die Vorstufe zu einem integrierten Lab-on-a-Chip. Bilder: thinXXS

Es gibt aber noch eine zweite Möglichkeit, das Risiko zu minimieren, wenn man nämlich in einem Zwischenschritt zunächst das Funktionsprinzip verifiziert („Proof of principle“), bevor man die Integration in Angriff nimmt. Zu diesem Zweck entwickelt die thinXXS GmbH gemeinsam mit drei weiteren Firmen sowie einem Institut einen Mikrofluidik-Baukasten (Akronym: μ -FLUBAK). Dazu werden Module realisiert, die auf der Fläche eines Objektträgers bestimmte Funktionen der zu integrierenden Prozesse abbilden. Über Fluidverbinder können bis zu vier solcher Module innerhalb eines Titerplattenrahmens miteinander kombiniert werden. Weitere Komponenten und Peripheriegeräte können ebenfalls angeschlossen werden.

Auf der Biotechnica konnten die Besucher einen möglichen Aufbau des Systems betrachten (Bild 3): im ersten Modul (von links) kann eine Probe aufgereinigt werden, die im dritten Modul konzentriert

wird. Der Waste sammelt sich im zweiten Modul, während die zwei Mikropumpen im vierten Modul abwechselnd Probenflüssigkeit und Spülflüssigkeit durch die Kanäle saugen.

Die abgebildeten Module sind aus dem Kunststoff Topas® (i.e. ein Cyclo-olefin Copolymer, kurz: COC) hergestellt, ein chemisch beständiges Polymer mit sehr guten optischen Eigenschaften. Somit könnte die angereicherte Probe anschließend aus dem Rahmen entnommen und beispielsweise in einer neuen Konfiguration per PCR amplifiziert und per Gelelektrophorese analysiert werden, während das zweite Modul mit dem Abfallreservoir einfach entsorgt würde. Natürlich sollen auch andere Prozessschritte realisiert werden. Insbesondere im Bereich der DNA-, Protein- und Zellanalytik wird der Baukasten helfen, viele zeit- und arbeitsintensive Laborprozesse zu automatisieren, zu parallelisieren und auf wenige Kubikzentimeter zu verkleinern. Gespräche mit interes-

sierten Anwendern laufen bereits.

Es ist klar, dass biotechnische Labs-on-a-chip – seien sie nun hybrid oder nicht – nur dann Erfolg haben werden, wenn sie neue Marktchancen eröffnen beziehungsweise bestehende Verfahren wesentlich vereinfachen und verbessern. Damit sie das können, müssen sie zu vertretbaren Kosten herstellbar sein. Deutschland hat hier zwei wichtige Wettbewerbsvorteile: eine Reihe innovativer Biotechnik-Unternehmen mit hoher technologischer Flexibilität und eine vielseitige, gut entwickelte Mikrotechnik-Branche. Die Beobachter, wie Thomson Derwent oder Frost & Sullivan, sind sich einig, dass der „Hybridisierung“ dieser beiden Technologiestränge hohe Wachstumsraten beschieden sein werden. ■

Kontakt:

Dr. Thomas Stange, ThinXXS, Mainz
www.thinxxs.de