

**Mikrofluidik-Chip-Entwicklung vom Plan (li.) über die Negativ-Gussform auf der Siliziumplatte (Mi.) bis zum Silikonchip (re.).**

Fotos (li.): Florian Fisch; Fotolie; Foto Zillmann

Mikrofluidik mit Magnetkügelchen

# Murmelbahn für Moleküle

■ Die Gruppe um Petra Dittrich, ETH Zürich, trennt mikrofluidische Komponenten mit Magnetkügelchen, denen sie eine große Zukunft voraussagt.

Mit Mikrofluidik scheint fast alles möglich. Petra Dittrich, Assistenzprofessorin im Laboratorium für Organische Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich, will jedoch alles: mit magnetischen Kügelchen pharmakokinetische Parameter im Lab-on-a-Chip bestimmen (*Anal Bioanal Chem* 2011, 399(1):347-52). Der kleine Unterschied zu Patienten: anstatt durch Blutbahnen fließen Proteine und Wirkstoff durch Mikrokanäle in einem Silikonblock. Ein Magnet am Ende der Bahnen trennt Proteine und Wirkstoff vor der nachfolgenden Analyse voneinander.

Wie solche Miniaturlabore auf Chip entstehen, kann man sich bei Dittrichs Doktoranden Simon Küster anschauen. Was er genau erforscht, möchte er allerdings nicht sagen – die Konkurrenz lauert überall. Sein Computerbildschirm zeigt die Entwürfe einer Reihe von Mikrofluidik-

Einheiten, fein säuberlich aneinandergereiht. Jeweils fünf passen auf eine monokristalline Siliziumplatte (Wafer), wie sie in der Computerchip-Herstellung verwendet werden. Für Küster sind sie Gussvorlagen für die Mikrofluidik-Chips. Durch eine Maske werden die Teile der Lackschicht auf den Chip-Rohlingen mit UV belichtet, die erhalten bleiben sollen. Die Reste entfernt ein Entwickler. Fertig ist die Gussform – das „Negativ“ seines Mikrofluidik-Chips.

Für das „Positiv“ mischt Küster das Silikon (PDMS, Polydimethylsiloxan) und einen Härter zusammen, entgast es – in die haarfeinen Kanäle darf keine Luftblase geraten – und gießt es auf die Silizium-Vorlage. Nach einigen Minuten im 100 °C-Ofen ist das Silikon ausgehärtet und bereit zum Stanzen der kleinen Löcher für den Einlass der Flüssigkeiten. Das System wird nun von unten mit einem Mikroskopie-Objektträger verschlossen, wofür Objektträger und Silikoneinheit in einem Ofen mit Sauerstoffplasma oxidiert und anschließend durch einfaches Zusammendrücken verklebt werden.

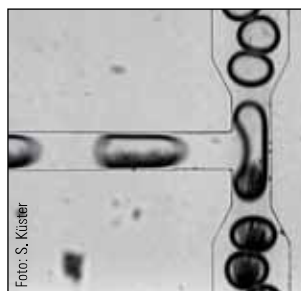
## Magnetische Kreuzung

Durch die Chips werden anschließend Tröpfchen gepumpt, in denen sich biologische Proben befinden – um die 10.000 Tröpfchen flitzen pro Minute durch die Kanäle. Die Tröpfchen schwimmen in einer Mineralölphase, die sie voneinander isoliert. „Das hat gegenüber der einphasigen kontinuierlichen Mikrofluidik viele Vorteile“, erklärt Küster. Das Verhältnis der Oberfläche zum Volumen sei bei dieser Größe optimal, es entspräche etwa dem von Zellen. Das umgebende Öl verhindere Interaktionen mit dem Material der Mikrofluidik-Einheit. Zudem könnten in den Tröpfchen Flüssigkeiten schnell durchmischelt werden. „Das Abtrennen von Komponenten gestaltet sich dagegen

normalerweise relativ schwierig“, schränkt Küster ein.

Hier setzt die Dittrich-Methode mit den Magnetkügelchen an. Damit diese vom Substrat getrennt werden können, wurde eine T-Kreuzung in den Chip eingebaut. Die Tröpfchen treffen dort auf eine Wand und werden durch das nachfließende Öl in zwei Teile gespalten. Beide Tochtertröpfchen verdrücken sich durch

verengte Kanäle in beide Richtungen. Da nur auf der einen Seite des Chips ein Magnet eingebaut ist, finden sich die Magnetkügelchen im Tochtertröpfchen dieser Seite. Abtrennung erfolgreich! „Die Herstellung der Chips ist nicht wirklich teuer“, sagt Küster. „Das teuerste sind die hoch-



Eine T-Kreuzung trennt die Magnetkügelchen vom Substrat.

empfindlichen Kameras auf den Mikroskopen zur Beobachtung der Tropfen.“ In etwa der Preis eines Mittelklassewagens.

Dittrich hat mit der Magnetkügelchen-Methode die Bindungskonstante des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin am humanen Serumalbumin gemessen. Doch es geht noch mehr. „Ein großer Vorteil ist, dass magnetische Kügelchen zur Trennung in der Biochemie oft eingesetzt werden. Entsprechend sind viele Assays und Kügelchen mit verschiedenen Eigenschaften und Oberflächenmodifikationen verfügbar“, erklärt Dittrich.

Küster will einzelne, lebende Zellen analysieren. Dazu werden die Magnetkügelchen etwa mit Antikörpern an die Zellmembran gebunden.

Wie steil die Karriere der Magnetkügelchen-Methode tatsächlich verläuft, wird sich noch zeigen müssen. Dittrich ist optimistisch: „Die Methode ist ein Werkzeug für die Tröpfchen-Mikrofluidik und lässt sich leicht in kontinuierlich-laufende Systeme integrieren.“

FLORIAN FISCH



Obwohl im Mikrochip-Gussraum alles sehr sauber und aufgeräumt ist, poliert **Simon Küster** die Wafer für die Fotos nochmal.