

# Der Mikrofluidik-Baukasten – Konzepte für die Standardisierung und fluidische Schnittstellen

Claudia Gärtner<sup>1</sup>, Oliver Rötting<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Applikationszentrum Mikrotechnik Jena im Fraunhofer IOF

<sup>2</sup>microfluidic ChipShop GmbH, Jena



Claudia Gärtner

## Standard in den Life Sciences

Für einen breiten Einsatz mikrofluidischer Komponenten in den Life Sciences, insbesondere in dem KMU-dominierten Bereich der Biotechnologie-Unternehmen, ist es zwingend notwendig, einen Satz unterschiedlicher Komponenten verfügbar zu haben, z. B.: mikromischer Trenneinheiten, optische Inspektionskomponenten, Nanotiterplatten etc. Diese Komponenten müssen miteinander kombinierbar sein, über eine standardisierte fluidische Schnittstelle verfügen und einfach zu handhaben sein. Ein weiterer kritischer Punkt sind die Kosten, die durch die Verfügbarkeit standardisierter Komponenten und einer effizienten Fertigungstechnologie signifikant gesenkt werden können. Hierfür haben wir einen Mikrofluidik-Baukasten realisiert, der verschiedene mikrofluidische Komponenten enthält. Deren Handhabung wird mittels eines Adapterrahmens ermöglicht, der zu Standard-Laborequipment kompatibel ist und aus Kunststoff besteht, um diesen auch zu vertretbaren Kosten fertigen zu können.

Obwohl mikrofluidische Systeme im akademischen Bereich seit über zehn Jahren entwickelt und genutzt werden und eine wachsende Zahl von Komponenten und Systemen erhältlich ist, zeigt ein Blick in das biochemische Labor sowohl in der Industrie als auch in Universitäten: Das konventionelle Analyse- und Syntheseequipment, von einfachen Pipetten bis zum komplexen Robotik-Equipment, dominiert den Laboralltag fast vollständig. Der Grund für dieses verhaltene Nutzen miniaturisierter Systeme im Laboralltag ist vielfältig. Neben der allgemeinen Unterschätzung der notwendigen Zeit für innovative – vom Althergebrachten weit abweichende – Technologien sich in etablierten Märkten zu positionieren,

ist der Wettbewerb mit standardisierten, gegeneinander austauschbaren makroskopischen Systemen mit einer Vielzahl etablierter Verfahren die größte Herausforderung für die breite Akzeptanz mikrofluidischer Systeme. Zudem handelt es sich bei diesen neuen Lösungen i. d. R. um Insellösungen, die auf den spezifischen Anwendungsfall zugeschnitten sind und von kleinen Unternehmen angeboten werden. Da dieses Problem in den letzten Jahren zunehmend erkannt wurde, haben einige Initiativen nicht nur die Erhöhung der verfügbaren Anzahl mikrofluidischer Komponenten zum Ziel, sondern insbesondere auch die Adaptation an existierende (Semi-) Standards und Schnittstellen.

## Anpassung an Standards

Hierfür sind insbesondere drei Konzepte die Basis:

- die Außenabmessungen der mikrofluidischen Komponenten
- die Handhabung der Komponenten
- die fluidischen Schnittstellen der Komponenten.

Um die mikrofluidischen Komponenten mit Standard-Laborequipment handhaben und sie einfach miteinander und der Makrowelt verbinden zu können, wurden die Außenabmessungen auf 75,5 mm x 25,5 mm festgelegt. Diese Größe entspricht dem Objektträgerformat und ist sowohl mit der in Europa gebräuchlicheren Norm (DIN ISO 8037-1) als auch der in den USA verbreiteteren (ASTM E 211) kompatibel. Der Abstand der fluidischen Schnittstellen ist über das Rastermaß einer 384er Titerplatte definiert, d. h. den Well-Abstand von 4,5 mm. Damit ließen sich 16 Reihen mit fünf Schnittpunkten pro Reihe auf einem Objektträgerformat anordnen.

# The microfluidic toolbox – Standardization Concepts and Fluidic Interfaces

Claudia Gärtner<sup>1</sup>, Oliver Rötting<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Applikationszentrum Mikrotechnik Jena in the Fraunhofer IOF

<sup>2</sup>microfluidic ChipShop GmbH, Jena

## Standard in the Life Sciences

For a wide application of microfluidic components in Life Sciences, in particular in the SME dominated biotechnology field, it is absolutely necessary to have an available set of different components such as mixers, separation devices, optical inspection devices, nanotiterplates etc. which can be combined with each other, have a standardized fluidic interface and can be handled easily. Another issue are the costs, which can be significantly cut due to available standardized components and an efficient production technology. Therefore we have created a microfluidic tool box that comprises different microfluidic components, which can be handled in an adapter frame that in turn fits in the standard Life Sciences laboratory equipment, and which is made from polymers so it can be offered at an affordable price.

Despite the fact that microfluidic devices have been around in the academic world for more than a decade now and an increasing number of devices and systems have been commercially available for several years, a visit to any industrial or academic biochemical laboratory will show a lasting dominance of conventional analytical/synthesis equipment, from simple pipettes to complex robotic equipment.

The reasons for this slow diffusion of miniaturization technologies into the daily laboratory routine are manifold: one being the general underestimation of the time it takes for novel disruptive technologies to penetrate established markets. However the biggest hurdle on the road to market success for microfluidic systems is the competition between standardised interchangeable macroscopic equipment, together with a large number of proven recipes for the users and mostly insular solutions

provided on a case-to-case basis by generally small or medium sized providers. In recognition of this problem, several initiatives and activities over the past few years have focussed on leveraging the increasing number of available microfluidic systems by applying existing (semi)standards and interfaces.

## Adaption of Standards

Three main aspects have had to be kept in mind:

- the overall size of the microfluidic components
- the handling of the components
- the fluidic interfaces of the components.

To be able to handle the microfluidic components with one standardized handling device and to be able to easily connect the microfluidic components with each other and the outer world, the outer geometry was defined as 75.5 mm x 25.5 mm, the size of a conventional microscopy slide that also fits with the standards that are more common in Europe (DIN ISO 8037-1), as well as the one used in the US (ASTM E 211). The spacings of the fluidic interfaces were defined as those of a 384 well plate, namely a well spacing of 4.5 mm. This would allow 16 rows with 5 spots per rows.



Oliver Rötting

Für die fluidischen Schnittstellen sind die erste und fünfte Spalte vorgesehen und nur 14 Reihen werden hierfür genutzt. Die erste und letzte Reihe sind für eine Integration z. B. von elektrischen Funktionen vorgesehen. Dieses Konzept wird in Abb. 1 verdeutlicht. Für den Fall, dass größere Strukturen benötigt werden, können die Abmaße des Objektträgers verdoppelt werden, und die Chips sind weiterhin für das Handlingkonzept einsatzfähig.

Für die Handhabung der Komponenten können Adapterrahmen genutzt werden, die dem SBS-Titerplatten-Standard entsprechen. Durch die Nutzung des Objektträgerformats für die mikrofluidischen Komponenten kann ein Adapterrahmen von Tecan für das einfache Handling genutzt werden, s. Abb. 2. Dieser Adapterrahmen sieht allerdings keine Verbindung der Chips untereinander und mit der Außenwelt vor, so dass externe Fluidanschlüsse genutzt werden müssen.

### Chip-to-Chip & Chip-to-World

Um eine Chip-to-Chip und Chip-to-World-Verbindung zu realisieren, wurde ein anderer Ansatz gewählt, s. Abb. 3, der über den Rahmen eine Verbindung der Chips miteinander und zur Makrowelt ermöglicht. Die Befüllung der mikrofluidischen Komponenten kann über diesen Rahmen z. B. mittels Mehrkanalpipette oder Pipettierroboter erfolgen, so dass die gängigen Automatisierungsprozesse möglich sind. Durch eine Fixierung der mikrofluidischen Chips im Adapterrahmen kann das System frei bewegt werden und auch ein Drehen des Rahmens für eine Nutzung im inversen Mikroskop ist möglich.

Um mikrofluidische Produkte in die tägliche Laborroutine zu überführen, ist als dritter Punkt die fluidische Anslusstechnik zu lösen. Zwei Kategorien mikrofluidischer Anschlüsse sind für die Mikrofluidik relevant: Die erste – und einfacher zu lösende – Anforderung ist, wenn größere Volumen eingesetzt werden und Totvolumina kein Problem darstellen. Die zweite Kategorie sind fluidische Schnittstellen mit geringem oder keinem Totvolumen. Im ersten Fall sind für Anwendungen in den Life Sciences Luer- und Luer Lok-Anschlüsse der weit verbreitete Standard. Für große Stückzahlen müssen diese Anschlüsse direkt in den Chip integriert sein, s. Abb. 4. Da die direkte Integration der Anschlüsse nur für die Serienfertigung sinnvoll ist, wurden Luer- und Luer Lok-kompatible Anschlüsse mit einem Kleberand realisiert, die schnell, einfach und sicher zu montieren sind, s. Abb. 5. Diese Anschlüsse wurden passend z. B. zu den gängigen Spritzen hergestellt und kommen bei Anwendungen zum Einsatz, bei denen Totvolumina nicht störend und auch nicht vermeidbar sind. Für ein minimiertes Totvolumen wird ein entsprechendes Gegenstück passend zu diesem Anschluss realisiert, das das Totvolumen minimiert.

Die umgesetzten Lösungen für die geschilderten Probleme stellen einen Schritt zur Kommerzialisierung mikrofluidischer Produkte dar. Die nächste Aufgabe ist die Übertragung von mehr und mehr Anwendungen auf Lab-on-a-Chip-Komponenten.

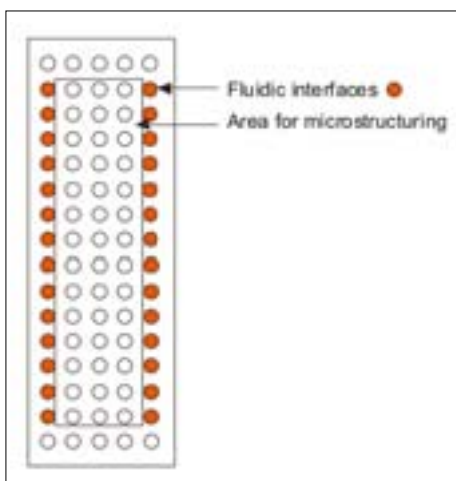


Abb. 1:  
Konzept für die Anordnung der Mikrofluidik-Strukturen: Bereich für die Mikrostrukturierung und die fluidischen Schnittstellen für die Chip-to-Chip- und Chip-Makrowelt-Kopplung.

Fig. 1:  
Concept for the arrangement of microfluidic structures: Area for micro-structuring and fluidic interfaces for chip-to-chip or chip-to-macro-world connection.

For the fluidic interface the first and fifth (last) column were defined, whereas only 14 rows are used. The first and last rows are defined for a possible integration of for example electric elements. This concept is shown in fig. 1. In case larger structures are needed, the outer dimensions of the slide can be doubled and so will still fit the handling equipment.

For the handling of the components, adapter frames can be used which are adapted to the SBS standard for titer-plates. Due to the application of the slide format the adapter frame from Tecan can be used for the handling of the microfluidic chips, see fig. 2. This titerplate frame does not allow the fluidic interconnection of the chips with each other or the outer world. With this frame external fluidic fittings have to be used.

### Chip-to-chip & Chip-to-world

Another approach was chosen which also uses the SBS titerplate standard, but includes fluidic interfaces for chip-to-chip and chip-to-world-coupling, see fig. 3. To fill this chip, multipipettes or pipetting robots can, for example, be used so that automation is possible. Due to the fixation of the chips inside the frame, the system can be used in any orientation such as that required for inverse microscopes.

The fluidic interface was the third issue to be solved in bringing microfluidic components into daily laboratory life. In microfluidics two categories for the fluidic fittings have to be kept in mind: the first – and easier to solve – application is when bigger volumes are applied and dead volumes are not the issue, the second concerns fluidic interfaces with minimized or no dead volume. In the first case, for life science applications Luer and Luer-Lok fittings

are the widely accepted standard. For mass products the fittings have to be directly integrated, see fig. 4. Since the direct integration of fittings only makes sense for volume production, Luer- and Luer-Lok compatible fittings with a gluing edge have been produced which can be assembled fast, simply and safely, see fig. 5.

These fittings are compatible with standard syringes where dead volumes are not the issue – and cannot be avoided – and for minimized dead volume where the counterpart fits into these fittings and minimizes the dead volume.

The solutions realized for the issue mentioned above will be a step towards the commercialization of microfluidic components. The next task will be to integrate more and more applications on lab-on-a-chip devices.

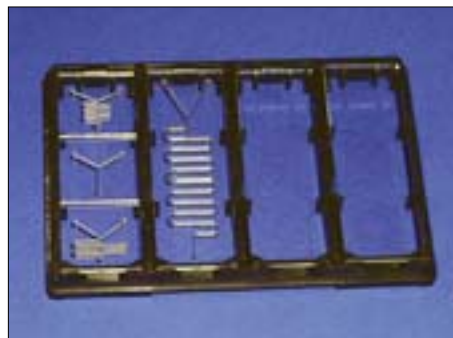


Abb. 2: Mikrofluidische Module in Trägerrahmen, Rahmen: Tecan.

Fig. 2: Microfluidic modules in carrier frame, Frame: Tecan.

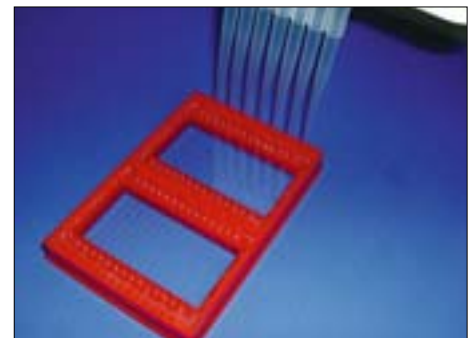


Abb. 3: Trägerrahmen mit integrierten fluidischen Schnittstellen, Quelle: microfluidic ChipShop.

Fig. 3: Carrier frame with integrated fluidic interconnects, Source: microfluidic ChipShop.



Abb. 4: Mischer mit integrierten Luer Loks, Quelle: microfluidic ChipShop.

Fig. 4: Mixer chip with integrated Luer Loks, Source: microfluidic ChipShop.



Abb. 5: Luer- und Luer Lok-kompatible Anschlüsse für eine einfache Montage auf Lab-on-a-Chip-Systemen.

Fig. 5: Luer and Luer Lok compatible fittings for easy assembly on lab-on-a-chip-systems.