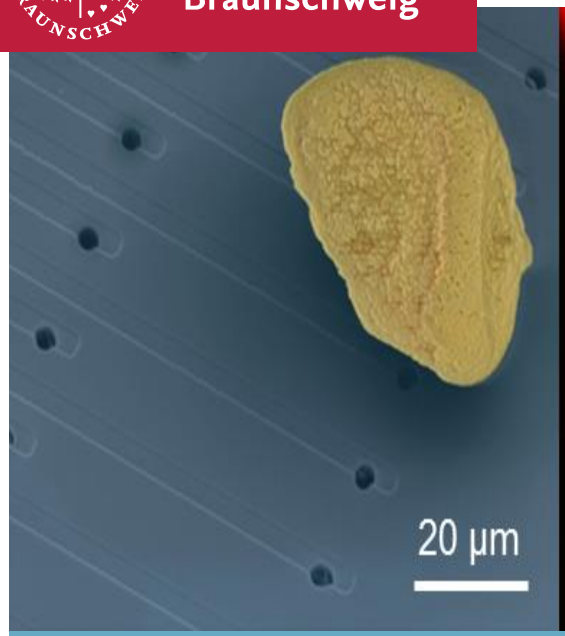
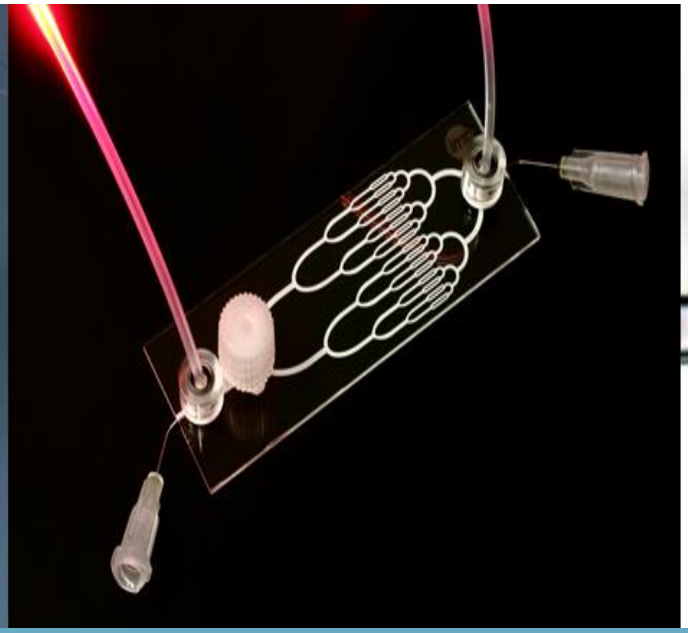
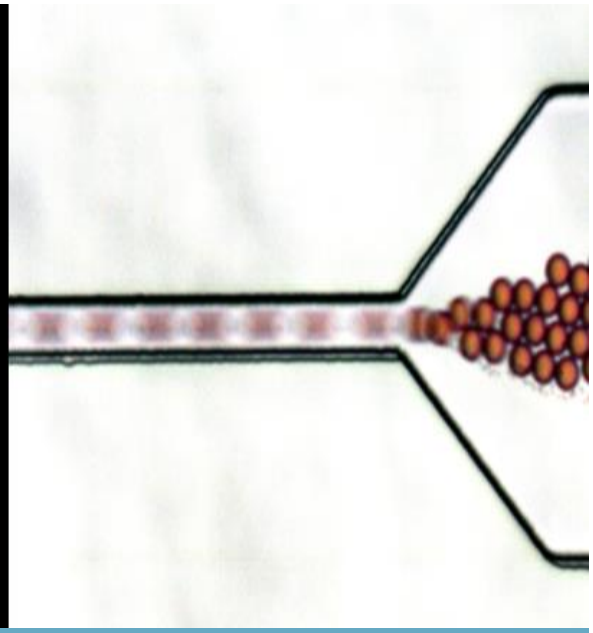
Technische Universität Braunschweig

Institut für Mikrotechnik







Mikrosysteme in Analytik und Produktion
Micro systems in analysis and production

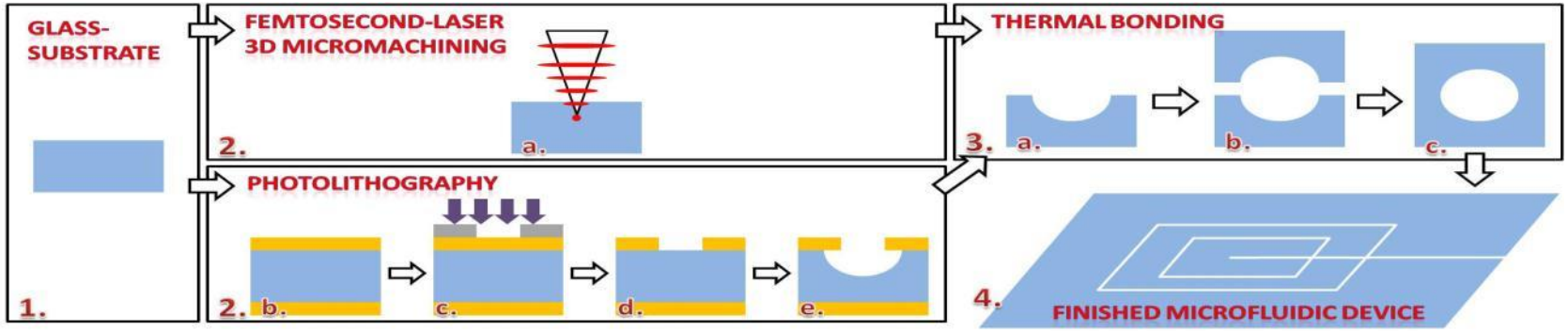
Andreas Dietzel

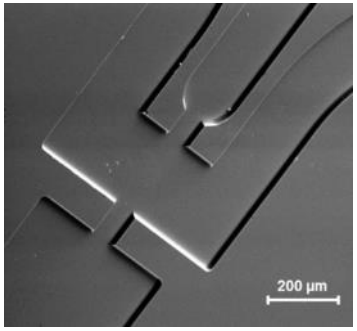
Gemeinsames Symposium des Zentrums für Pharmaverfahrenstechnik und der Fachgruppe „Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik“ der DPhG, 9.-10.03.2016 Braunschweig.

Lab-on-a-chip (LOC)

kaum Einfluß von Trägheit / Gravitation	$F_G = g\rho\, L^3 \downarrow$
intensiver Wärme- und Stofftransport	$t = {}^1/_{2D}\; L^2 \downarrow$
vermehrter Einfluß der Oberfläche	$F_{Oberflsp.} \sim \gamma\, L \uparrow$
laminare Strömung	$Re = {}^1/_{\eta}\; \rho\, v\, L$

Geringe Stoffmengen + schnelle, besser kontrollierbare Reaktionen





microSTRUCT C™ (3D-Micromac AG)

Clean room

Lab-on-a-chip (LOC)

Lab-on-a-chip
LOC

Fab-on-a-chip
FOC
synthesis
precipitation
crystallization
formulation
nanonisation

Point-of-care
POC
lateral flow test
blood, urine etc.
antibody labelling
(opt. magn. electr.)
sensors

Cells-on-a-chip
COC
micro-bio-reactors
bacteria screening
organ-on-chip OOC
single cell studies

Lab-on-a-chip (LOC)

Fällungs und Dispergiersysteme (FoC)

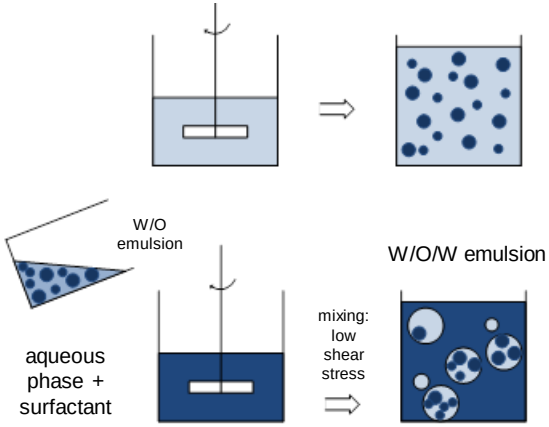
- droplet µ-fluidics
- plug-flow µ-fluidics

Organ-on-chip (OoC)

- DynaMITES (cornea-on-chip)
- pankreas-on-chip

Fällungs-/Dispergier-Systeme

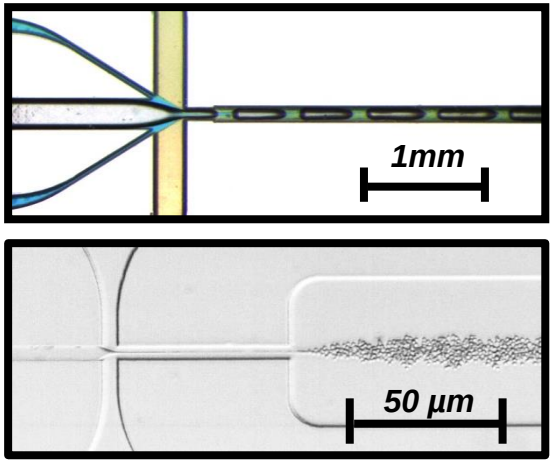
Produktion von Nano-Partikel-Wirkstoffträgersystemen (schwerlösliche API)



Kristallisation / Fällung

viscous & surface tension forces

Emulgierung



Makro-Batch-Prozess

inhomogener Energieeintrag

- breite Tropfen-/Partikelgrössenverteilung
- begrenzte Verkapselungs-Effizienz
- oft Post-Prozessierung notwendig

Mikro-Konti-Prozess

Tropfen/ Plugs entstehen sequenziell

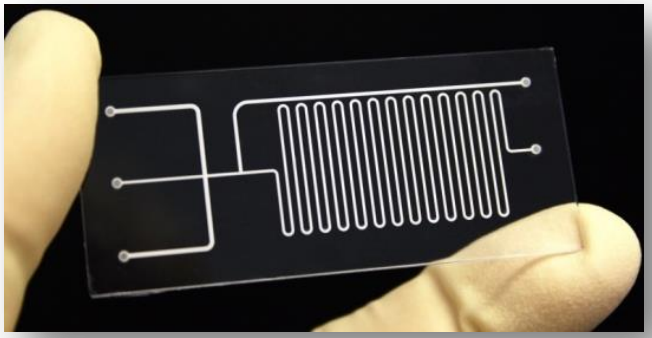
- geringe Produktionsrate
- monodisperse Tropfen/ Plugs
- kontrollierbare Morphologie
- hohe Verkapselungs-Effizienz

pvz Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik

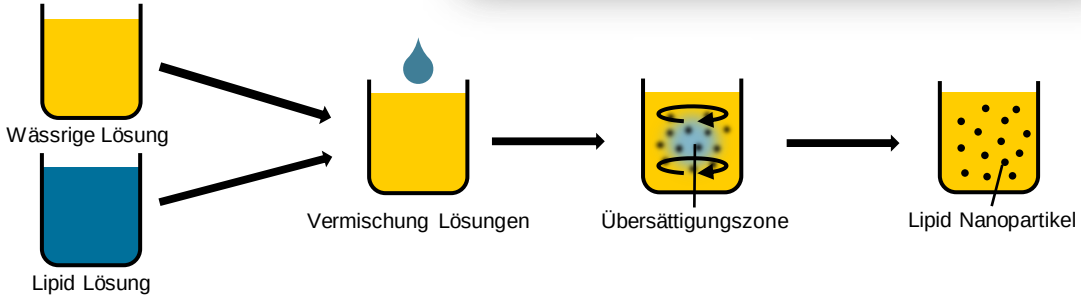
SynFoBia µ-Props

Segmentierter Fluss im Mikrosystem

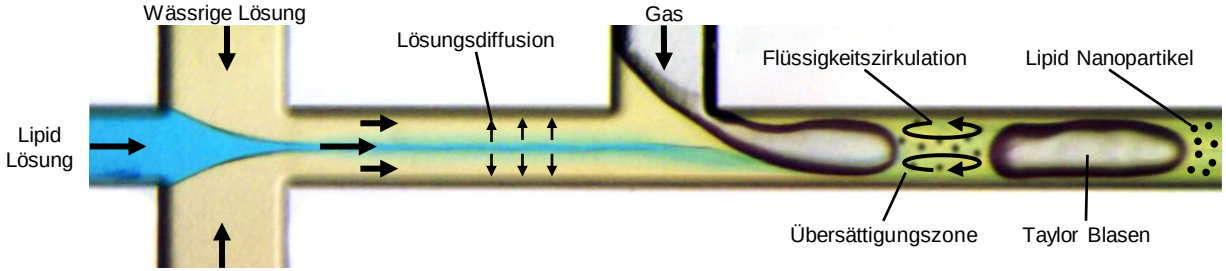
- Herstellung nanopartikulärer Wirkstoffe oder kolloidalen Trägersystemen
- Vermischung einer Lipid-Lösung mit einer wässrigen Tensid-Lösung



Batch Prozess

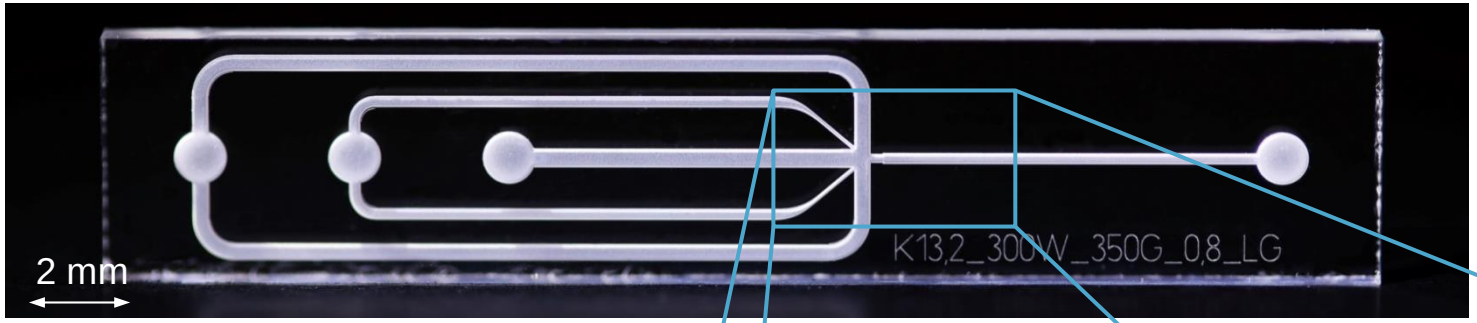


Mikrofluidisches System



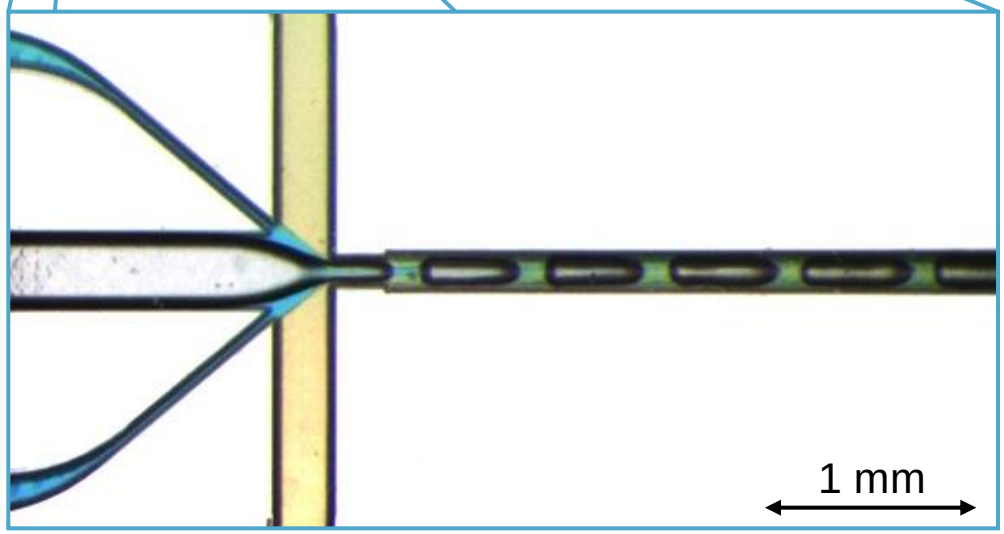
Segmentierter Fluss im Mikrosystem

Mikrofluidische Fällungssysteme 2. Gen

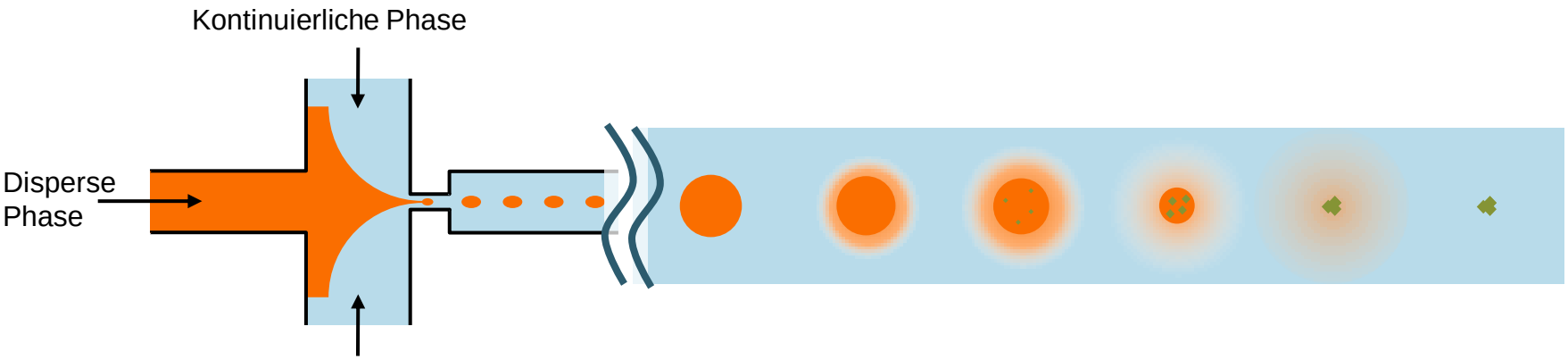


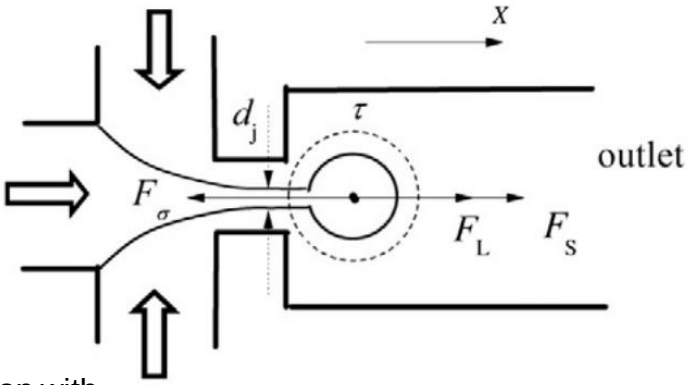
- Strukturierung von Glas mit Femtosekunden-Laser
- Segmentierung durch Gasinjektion in Nanoliter-Plugs
- Zirkulation innerhalb der Plugs
- Extrem schnelle Durchmischung

Ziel: $t_{precip} \gg t_{mix}$



Mikrofluidisches Flow-Focusing / Droplet Generation





- Femtoliter droplet formation by microfluidic flow-focusing

  → Target 1 µm $t_{Diff} = \frac{L^2}{D}$

- API solved in disperse phase → 1 – 10 %
- Removal of disperse phase Ethylacetat (Essigsäureester)

  → diffusion, evaporation

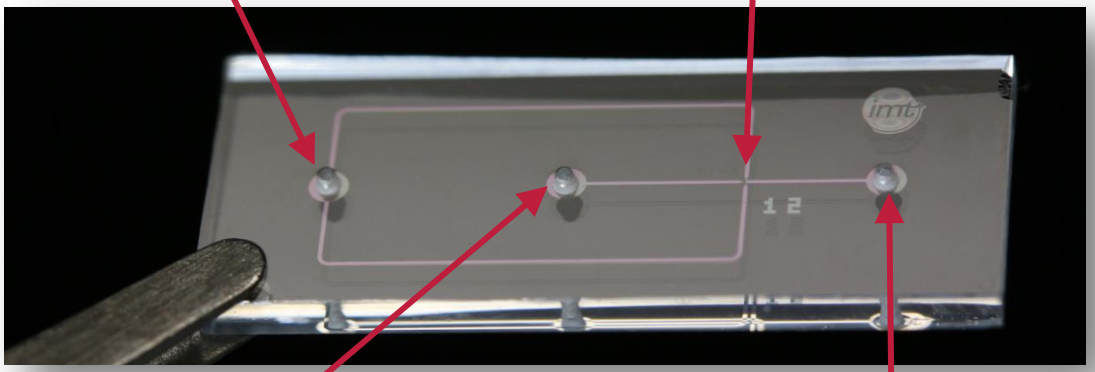
in cooperation with AG Bunjes

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie

Mikrofluidisches Flow-Focusing / Droplet Generation

Einlass kontinuierliche Phase

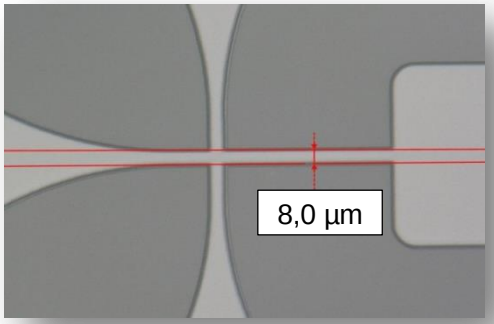
Emulgierzone



Einlass disperse Phase

Auslass Emulsion

Blende: 5 x 8 µm



Schläuche

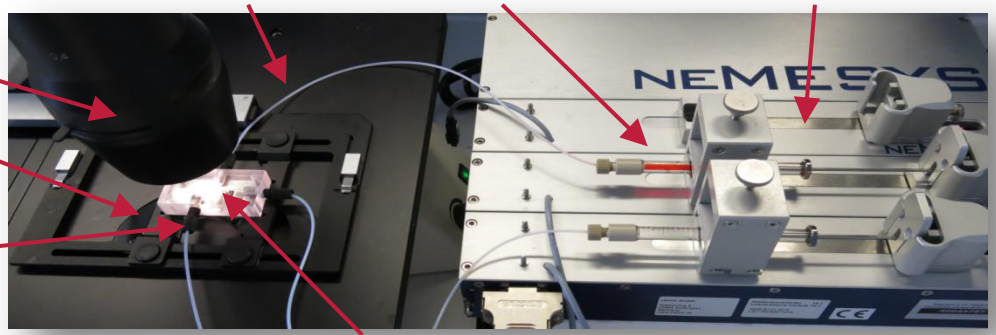
µl-Glas-Spritzen

Spritzenpumpen

Lichtquelle

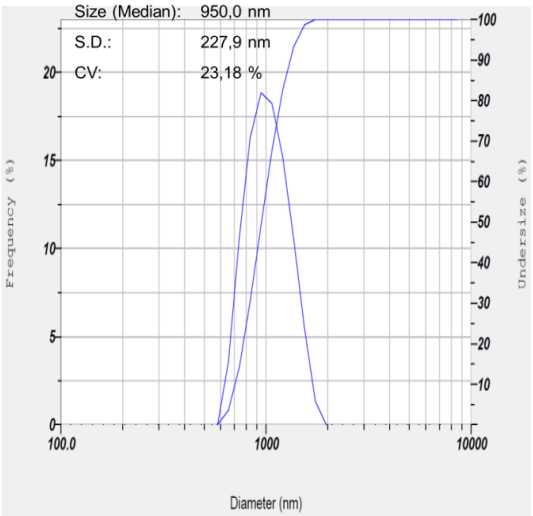
Invers-Mikroskop

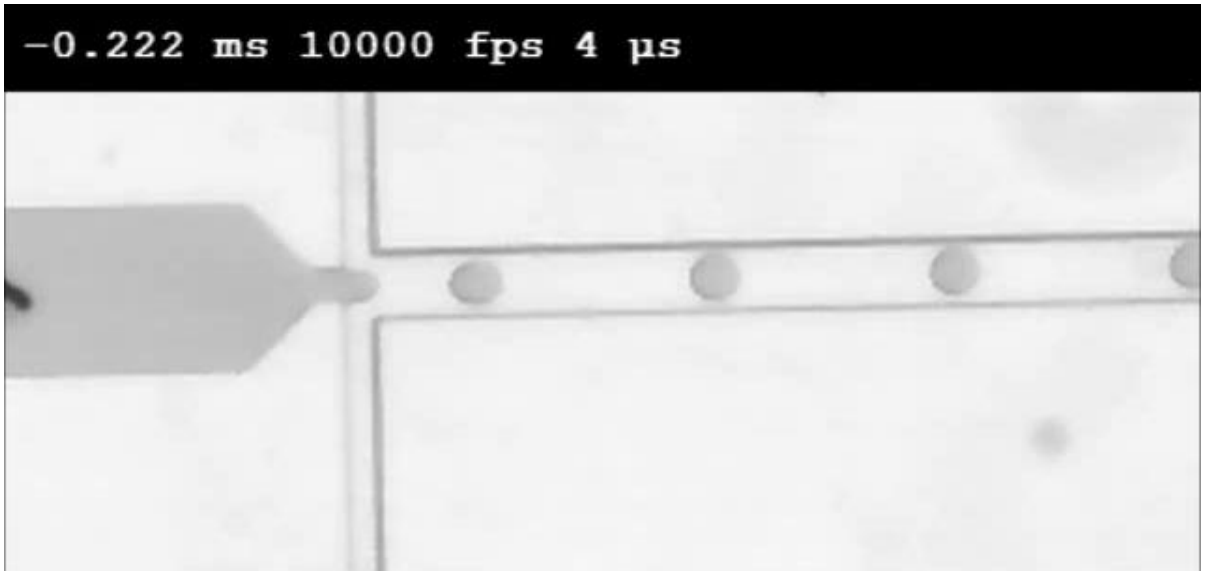
Fluidik-Fittinge



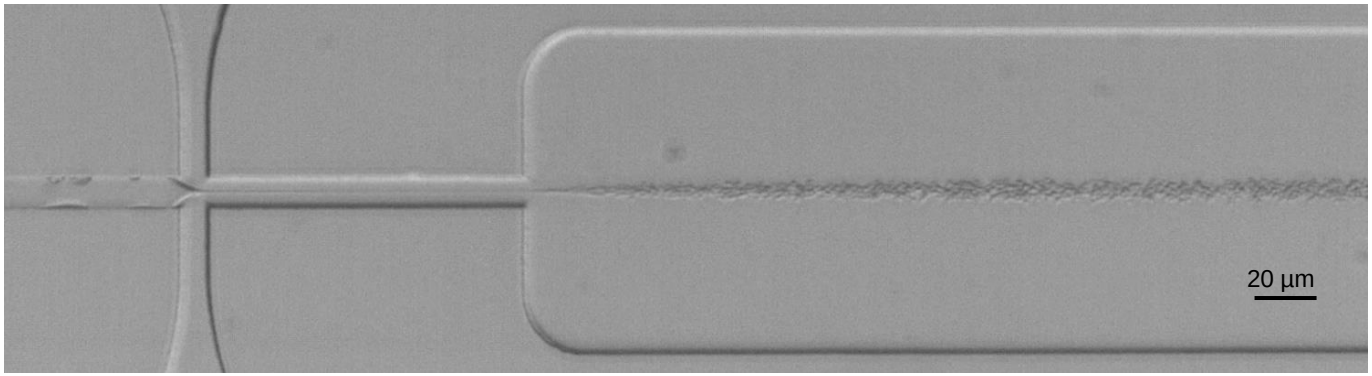
Mikrosystem

Droplet Generation





1 µm

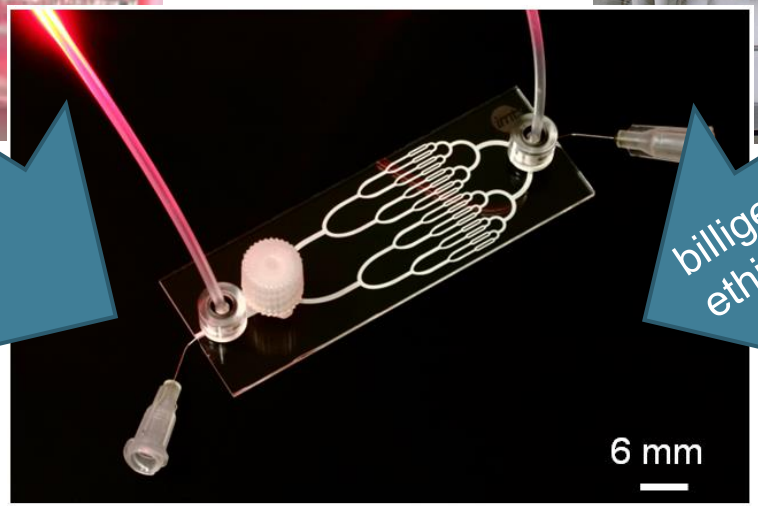


Organ-on-chip

http://www.corning.com/asse
2570-46f9-a68

versuche-kaninchen-gross.jpg
(11.03.2015)

relevanter



billiger, weniger ethische Bedenken

DynaMiTES – Dynamic Micro Tissue Engineering System

- Organotypisches Zellkulturmodell mit epithelialer Barriere mit dynamischer Donor- und Akzeptorführung
- Modell für Applikation von Arzneimitteln (Cornea & Blut-Hirn-Schranke)

https://www.ihre-kontaktlinsen.de/globalfiles/cocky/spravne-kapani.gif (24.02.2016)

Cornea-Kultivierungsaufbau
Dreidimensionale Zellstruktur
Epithel-, Stroma- und Endothelzellen

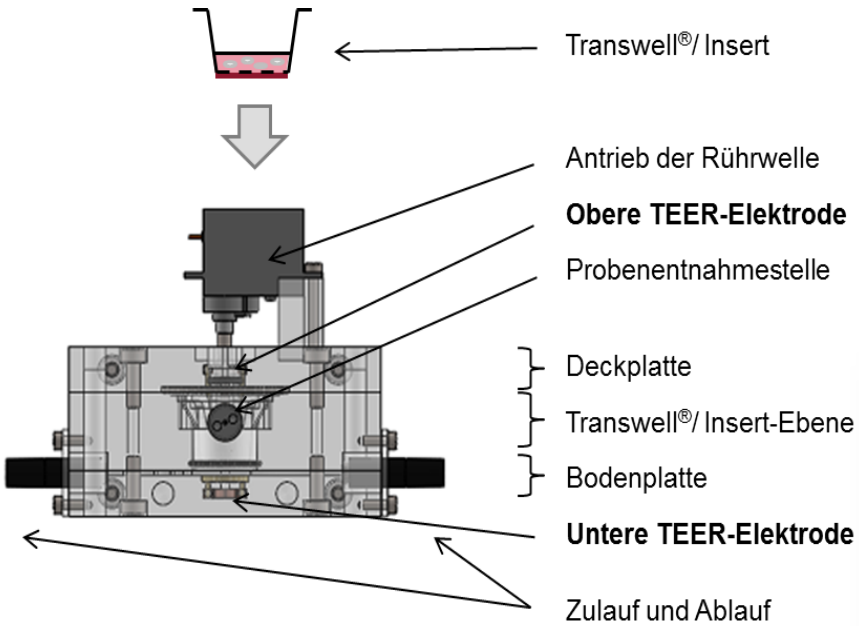
- Kultivierung barrierebildender Zellen
- Wirkstoffkonzentrationsmessung bei Donor und Akzeptor
- Rührmechanismus auf Akzeptorseite
- Regulierbare Verdünnung auf Donorseite
- Modularer Aufbau
- In vivo ähnliche Scherbeanspruchung
- Visuelle Kontrolle mittels Mikroskops
- Online TEER-Messung *(transepithelial electrical resistance)*

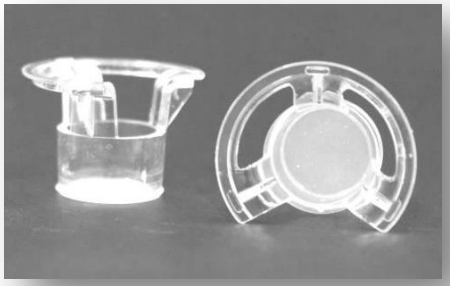
pvz Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik

SynFoBia
µ-Props

Kooperation mit AG Reichl
Institut für Pharmazeutische Technologie
pharmazie in braunschweig

Organ-on-chip DynaMiTES



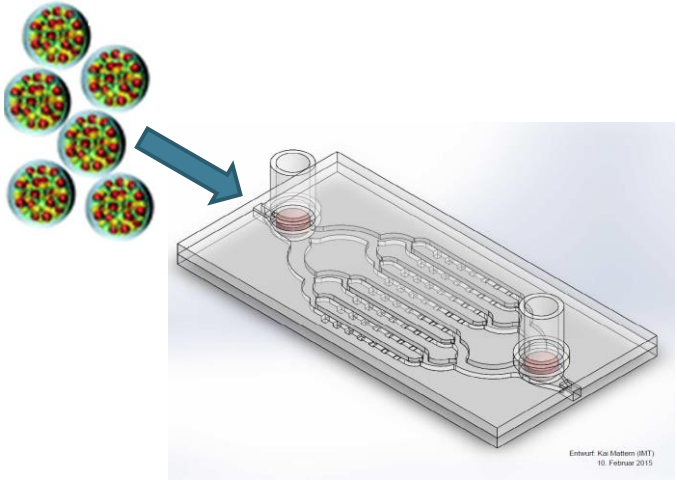


Corning Transwells®

Deckplatte Transwell®-Ebene Bodenplatte

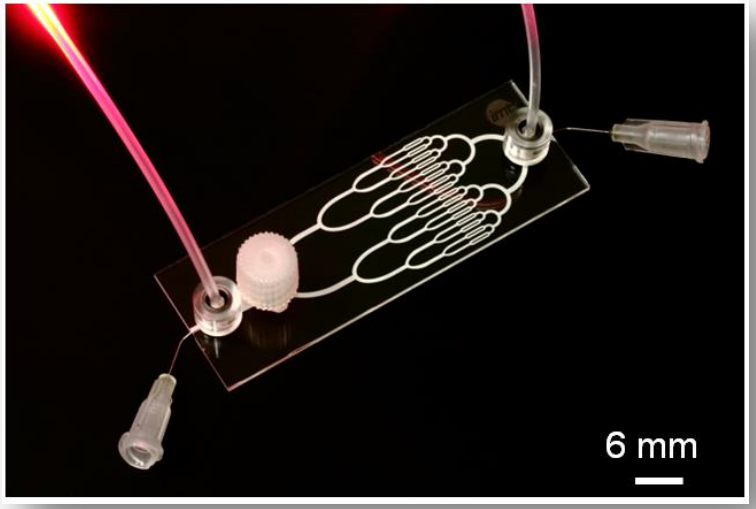
Organ-on-chip Pankreas-on-Chip

System zur Kultivierung von Langerhans-Inseln in durchströmtem µ-Environment



in cooperation with
AG Rustenbeck
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie

Pankreas-on-Chip

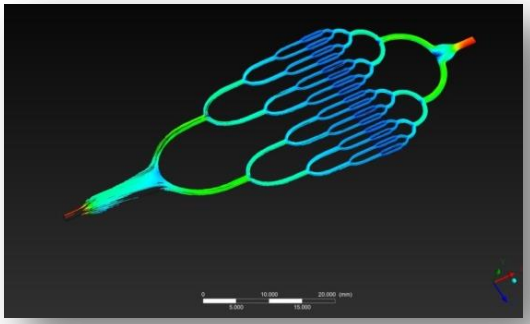


pvz Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik

SynFoBia
µ-Props

integrierte Messung: O_2-Verbrauch & Insulinsekretion

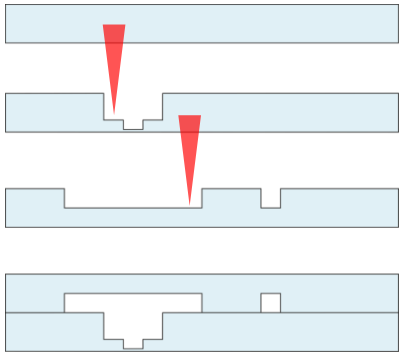
Fließgeschwindigkeit in verschiedenen Arealen (FEM)

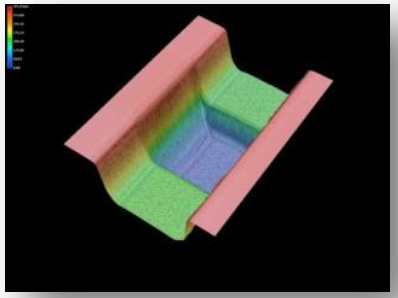


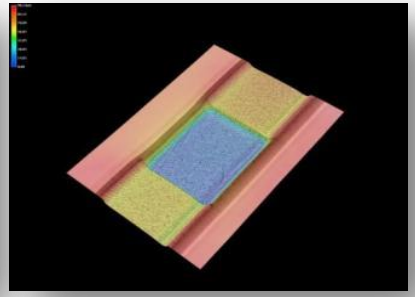
Organ-on-chip Pankreas-on-Chip

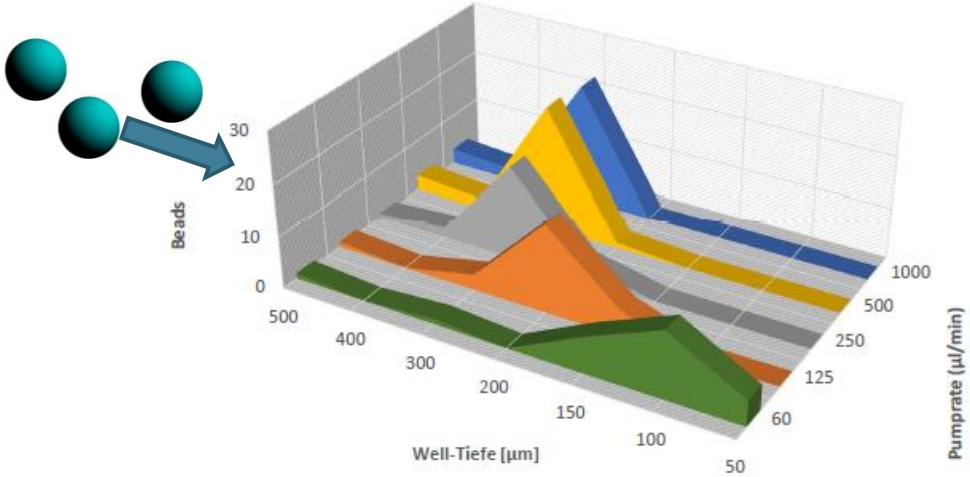
3D- fs-Laser-Ablation

gestufte
Zellrückhaltestrukturen









Zusammenfassung

Skalierungseffekte

- intensiverer Wärme- und Stofftransport
- geringer Stoffmengenbedarf
- kontrollierter Energieeintrag

und

Mikro- Fertigungsverfahren mit

- Lithographie
- Ultrakurzpuls-Laser

ermöglichen neue Systeme

- Fällung on Chip → schnelle, besser kontrollierbare Reaktionen
- Organ-on-chip → Zellen in kontrolliertem Mikro-Environment

IMT: T.Lorenz
P.Erfle
K.Mattern

AG Bunjes (IPhT)
J.Riewe
AG Reichl (IPhT)
N.Beissner
AG Rustenbeck (IPhTkP)
T.Schulze
AG Kwade (IPAT)
AG Burg (MPI Gö)