

Klein - Mikro - Nano - ? Quo vadis analytica chimica?

Heinz-Martin Kuß

Universität Duisburg-Essen
Chemie - Instrumentelle Analytik

13. Stuttgarter Chemietage
Institut Dr. Flad
26.-29. September 2007

1

Die Zukunft in der Analytik

Wünsche - Herausforderungen

- Verbleib von schwer abbaubaren chemischen Substanzen schon vor dem Produktionsbeginn vorhersagen
(Deutscher Delphi Bericht 1993: 87 % - 2008 [2003 - 2013])
- Suche nach bestimmten Antikörpern vor Ort möglich machen
- Direkte Analyse vieler Parameter in der Arztpraxis
- Wasseranalyse vor Ort
- Direkte Analyse bei Störfällen
- Kurze Analysenzeiten
- Geringe Umweltkontamination
- Störungsfreie Analytik
- uvam.

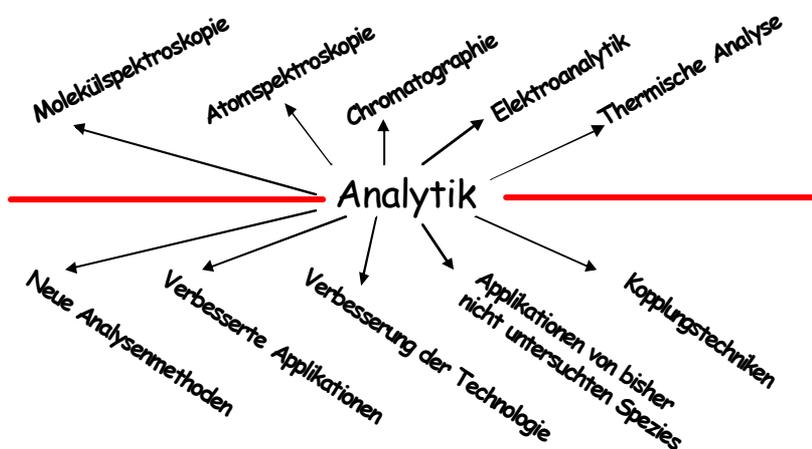
2

Gliederung

- Zukunftsfelder
- Forderungen
- Konsequenzen
- Miniaturisierung
- Beispiele
- ?

3

Zukunftsfelder in der Analytik



4

Zukunftsfelder in der Analytik

Zukunft

- kurzfristig
- langfristig

Analytik

- Entdeckung neuer Analysenprinzipien
- Entwicklung neuer Analysemethoden
- Verbesserung bestehender Methoden
- Grundlagenarbeiten
- anwendungsorientierte Arbeiten
- klassische Analysekonzepte
- neue Analysekonzepte
- Ausbildung

5

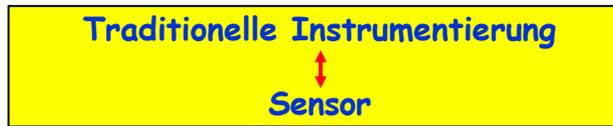
Forderungen an neue Analysensysteme

- kurze Analysenzeit
- vielseitig
- geringe Probenmengen
- geringe Reagenzienmengen
- klein
- flexibel
- geringe Mess- und Analysefehler
- nachweisstark
- empfindlich

6

Forderungen an neue Analysensysteme

In den frühen 90er Jahren: Chemie auf einem Chip



Integration eines chemischen Analysensystems
auf einer Sensor ähnlichen Plattform

7

Konsequenz

von

großen

zu

kleinen

Systemen

8

Konsequenz

von

großen

zu

kleinen

Systemen

9

Konsequenz

von

großen

zu

kleinen

Systemen

Keine sportliche Übung sondern eine Herausforderung,
der sich die moderne Analytik gegenüber sieht.

10

Konsequenz

von

großen

zu



Systemen

Keine sportliche Übung sondern eine Herausforderung,
der sich die moderne Analytik gegenüber sieht.

11

Miniaturisierung

Viele Vorteile:

- Integration verschiedener Funktionen in einer Mikroeinheit.
- Studium physiologischer Prozesse auf Zellebene möglich.
- Parallelschaltung mehrerer analytischer Systeme in einer Einheit.
- Automatisierung durch interne und externe Kontrollsysteme
- Effizientere Trennungen in kürzer Zeit.
- Genaue und schnelle Temperaturkontrolle.
- Geringe Proben- und Reagenzienmengen.
- Kleine Abmessungen

12

Miniaturisierung

Arbeitsweisen bei Trennverfahren:

- **Trennsystem mit physikalischer Trennung der Komponenten**
- **Keine Trennung aber selektive chemische Reaktion bzw. Detektion**

Trennsysteme:

- Fluss erreicht durch Druckgradienten HPLC
- Fluss erreicht durch Gradient des elektrischen Potentials CE

13

Miniaturisierung

Verkleinerung in der klassischen Arbeitsweise:

↓
Volumina im Bereich von 10 – 100 µL

- ↓
- geringer Probenbedarf
 - geringer Reagenzienbedarf
 - schnell

Verkleinerung bedeutet immer
eingeschränkte manuelle Arbeitsweise

Chance für

Automatisierung

14

Vorteile der Automatisierung

- Vermeiden von persönlichen Fehlern
- kurze Analysenzeiten
- „Über-Nacht-Analytik“

Voraussetzungen:

- Alle Komponenten wie Pumpen, Schläuche, mechanische Teile usw. müssen eine hohe Standzeit haben.
- Analysenverfahren muss optimal ausgearbeitet sein.
- Robuste Automatisierungstechnik

15

Miniaturisierung

TAS

TOTAL CHEMICAL ANALYSIS SYSTEM (TAS)

Sampling, sample transport, any necessary chemical reactions, separations as well as detection are automatically carried out.

μ -TAS

MINIATURIZED TOTAL CHEMICAL ANALYSIS SYSTEM (μ TAS)

TAS performing all sample handling steps extremely close to the place of measurement is called a miniaturized total chemical analysis system

*A. Manz et al. Sensors and Actuators B, 1(1990)244

16

Einsatz von TAS

- Klassische Analysenverfahren
- miniaturisiert
- automatisiert

Vorteile:

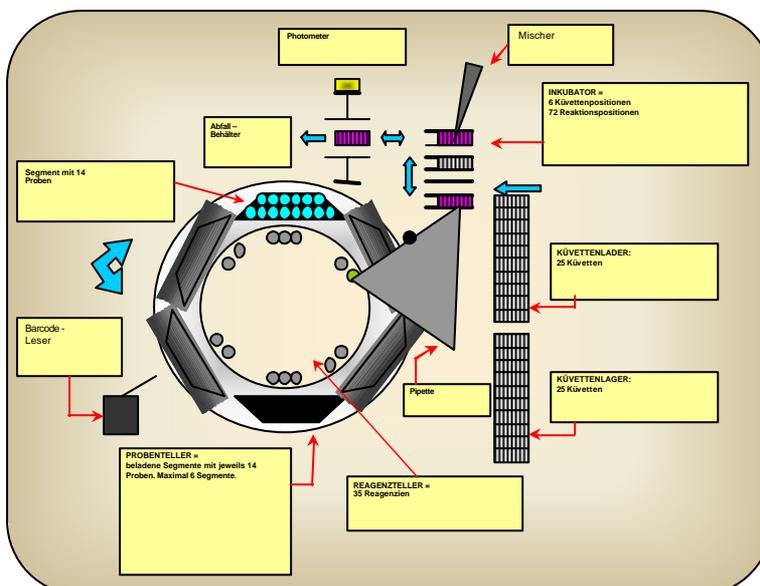
- sehr kurze Analysenzeiten
- gute Präzision
- vielseitig
- geringer Probenbedarf
- geringer Reagenzieneinsatz

TAS kann auch

- „Werkzeug“ sein zur Einführung von neuen Verfahren für weitere Parameter.

17

Roboterphotometer - TAS



18

Automatisierung in Analytischen Laboratorien - TAS



Messparameter und Spezies für den Diskreten Analysator TAS

H ⁺																		He
Li ⁺	Be ²⁺																	Ne
Na ⁺	Mg ²⁺																	Ar
K ⁺	Ca ²⁺	Sc ³⁺	Ti ⁴⁺	V ⁵⁺	Cr ³⁺ CrO ₄ ²⁻	Mn ²⁺	Fe ²⁺ Fe _{gesamt}	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ga ³⁺	Ge ⁴⁺	As	Se	Br ⁻	Kr	
Rb ⁺	Sr ²⁺	Y ³⁺	Zr ⁴⁺	Nb	MoO ₄ ²⁻	Tc	Ru	Rh	Pd ²⁺	Ag ⁺	Cd ²⁺	In ³⁺	Sn ²⁺	SbO ₄ ³⁻	Te	I ⁻	Xe	
Cs ⁺	Ba ²⁺	La ³⁺	Hf ⁴⁺	Ta	WO ₄ ²⁻	Re	Os	Ir	Pt ²⁺	Au ⁺	Hg ²⁺	Tl ⁺	Pb ²⁺	Bi	Po	At	Rn	
Fr ⁺	Ra ²⁺	Ac ³⁺																

Vorhandene Vorschrift
In Arbeit befindliche Vorschrift
Noch offener Parameter
Keine Vorschrift möglich

Mikrofluidische Systeme

μ -TAS

A. Manz, N. Graber, H. M. Widmer. *Sens. Actuators B1*, 244-248 (1990)

Arbeiten im Nanoliter- bis Picoliterbereich

- **Herkömmliche technische Systeme sind nicht mehr anwendbar.**
- **Neue Analysetechniken erforderlich.**

Ausgangspunkt für μ -TAS war auch die Entwicklung von Tintenstrahldruckern.

21

Angestrebte Lösungen

Komplette Analysensysteme auf einer Fläche sehr kleinen Fläche.

Wie erreicht man:

Mischen – Transportieren – Pumpen – Detektieren ?

Miniaturisierung von Bauteilen ist Aufgabe der Mikrosystemtechnik, die auch Anwendungen in der Chemie und Analytik hat.

22

Miniaturisierung von chemischen Prozessen

... ist viel schwieriger als in der Mikroelektronik,
weil ...

- Flüssigkeiten müssen **bewegt, gemischt, getrennt** werden.
- **Winzige Detektoren**, wobei in der Regel das der Detektion zugrundeliegende Prinzip gleich der klassischen Arbeitsweise ist.
- Das „Handling“ soll der normalen Arbeitsweise gleichen.

**Die mikrofluidischen Kanäle sind die zentralen Bauelemente
eines geschrumpften Labors**

23

„Westentaschenlaboratorien“

Analytische Laboratorien schrumpfen zu Lab-on-a-chip, (LOC)

Vorteil:

Kleine Bauweise: Vor-Ort-Analytik möglich

Zukunftsmusik:

Komplexe Analytik möglich,
d.h. Analyse von mehreren Parametern schnell und vor Ort.

24

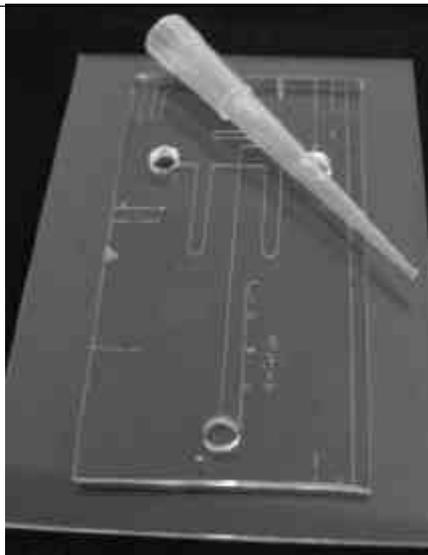
Problemfelder bei μ -TAS

Kapillaren: Glas, Quartz oder Kunststoff
Hydrophile oder Hydrophobie der Oberflächen

Detektoren: Elektrochemische Detektoren
Fluoreszenzdetektoren
Massenspektrometer

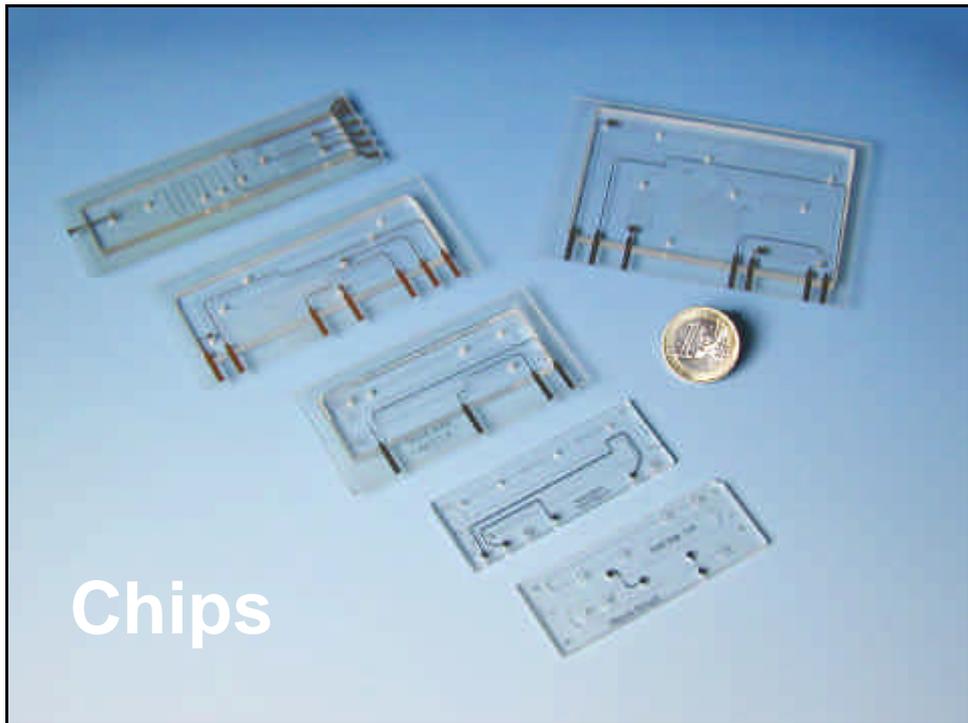
25

Beispiele

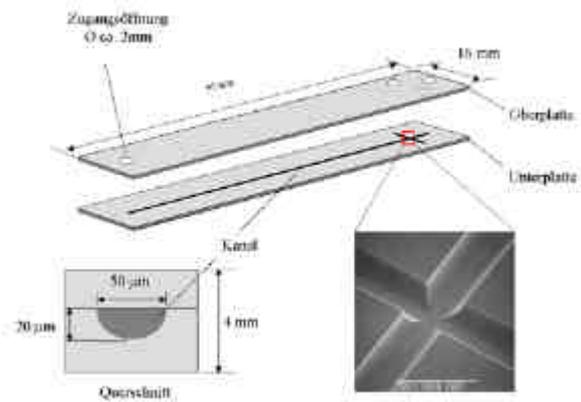


R.M. Guijt, E.F. Hilder, M.C. Breadmore, *CiA* June 2005, p. 22
(Australian Centre for Research on Separation Science (ACROSS), University of Tasmania)

26

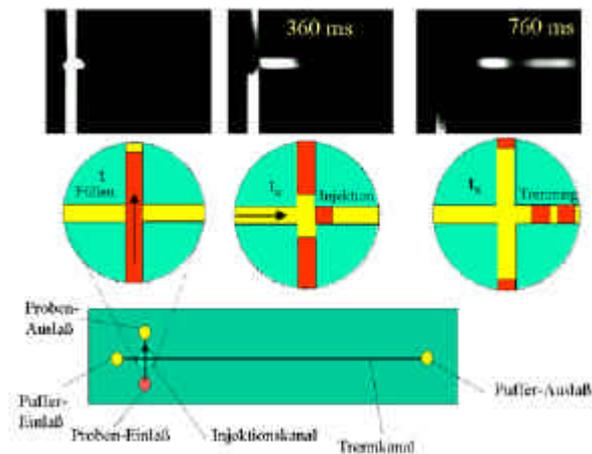


Aufbau eines einfachen Elektrophorese-Chips



D. Belder, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim, 2005

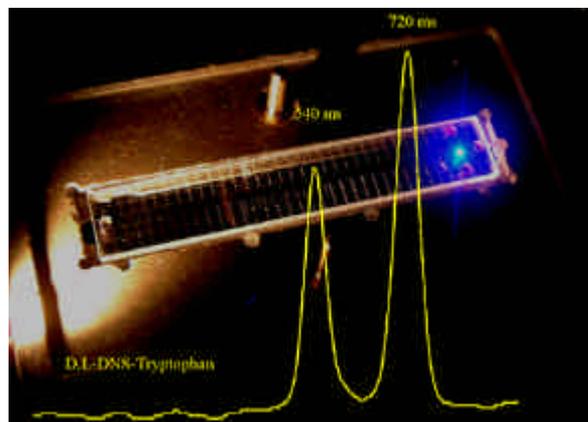
Einzelbilder des Prozesses mit der Videomikroskopie



D. Belder, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim, 2005

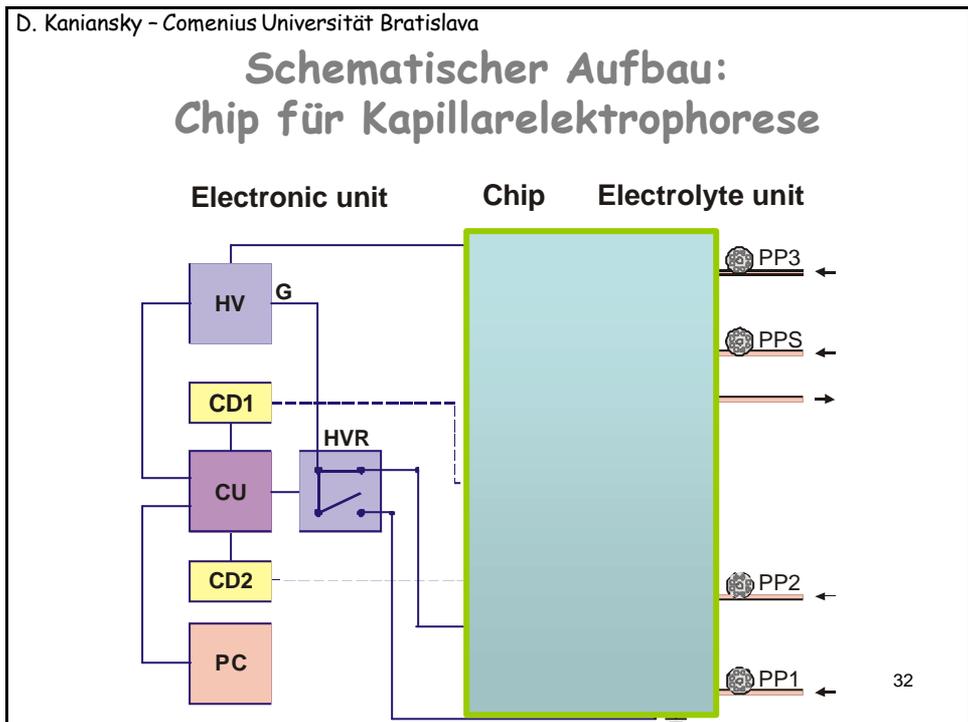
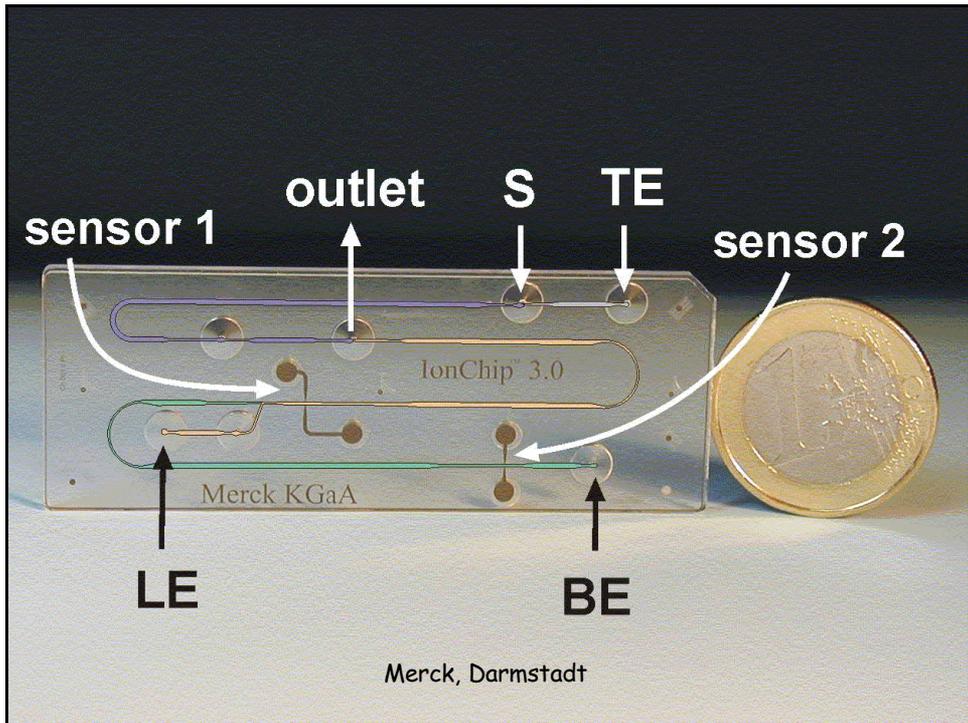
29

Messsignal zeigt die derzeit schnellste Trennung von Enantiomeren

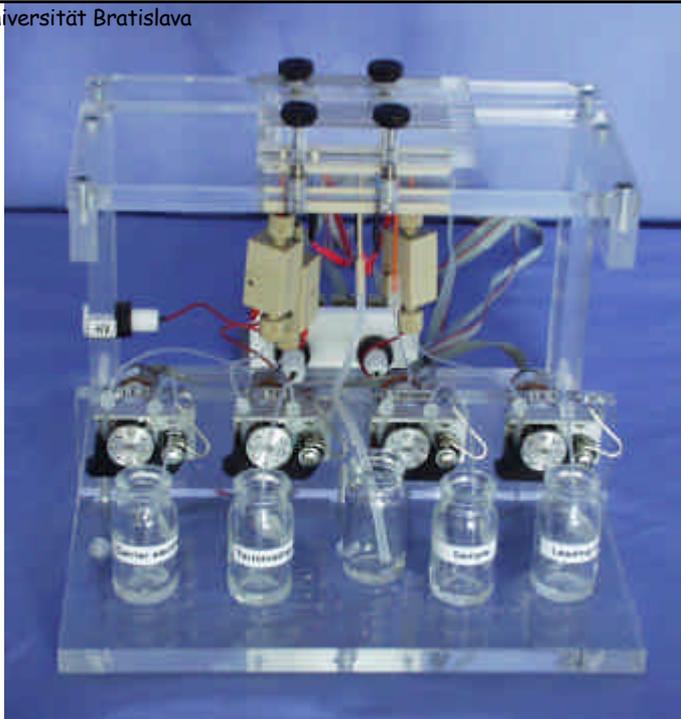


D. Belder, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim, 2005

30

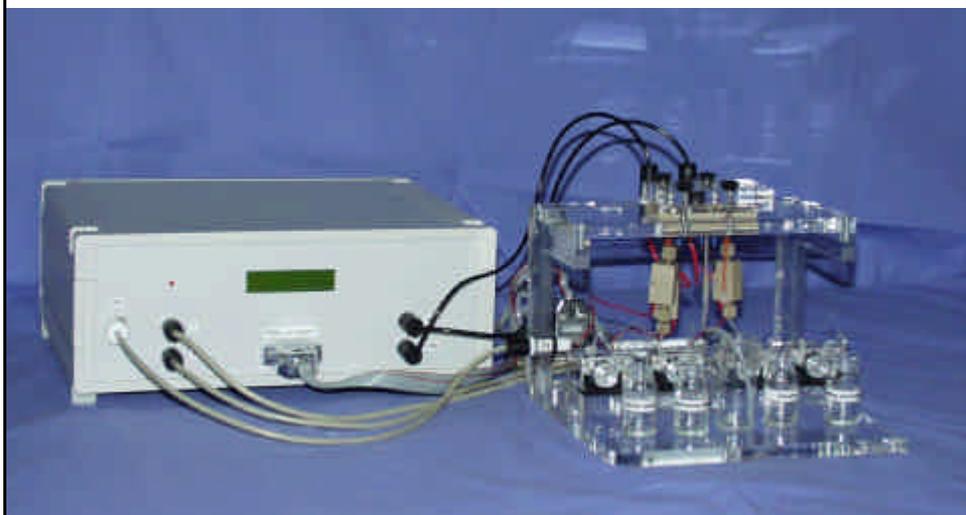


**Chip
einschließlich
Pumpen**

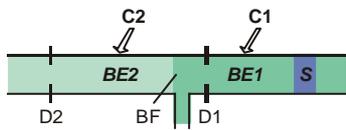


Electronische Einheit

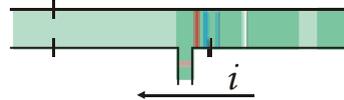
Chip + Pumpen



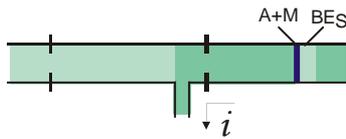
ZE with ZE sample clean-up



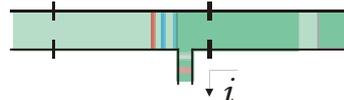
Initial arrangement of the solutions



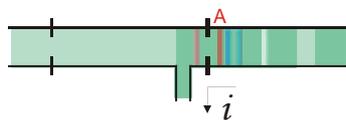
Transfer of the analyte to the 2nd channel



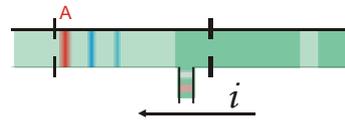
Electric field stacking of the sample



Removal of the matrix constituents migrating behind the analyte



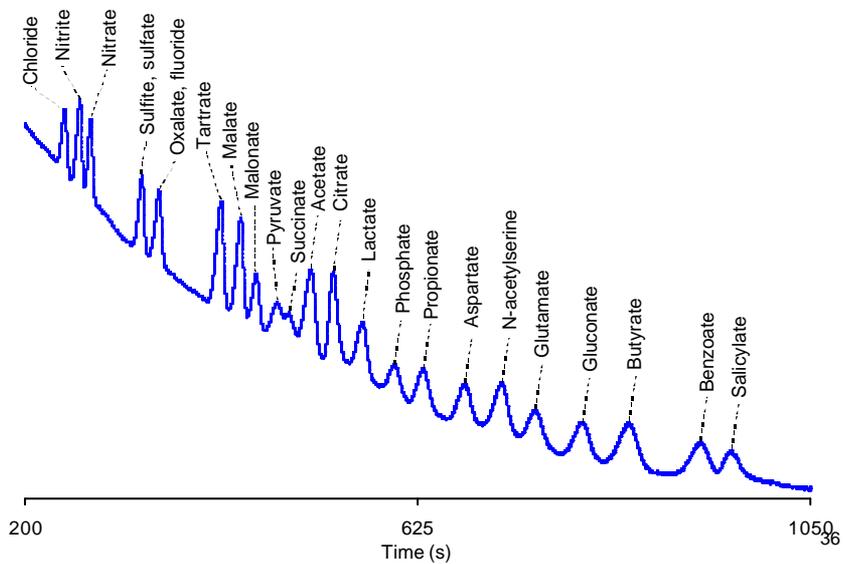
Removal of the matrix constituents migrating in front of the analyte



ZE separation and detection of the transferred constituents

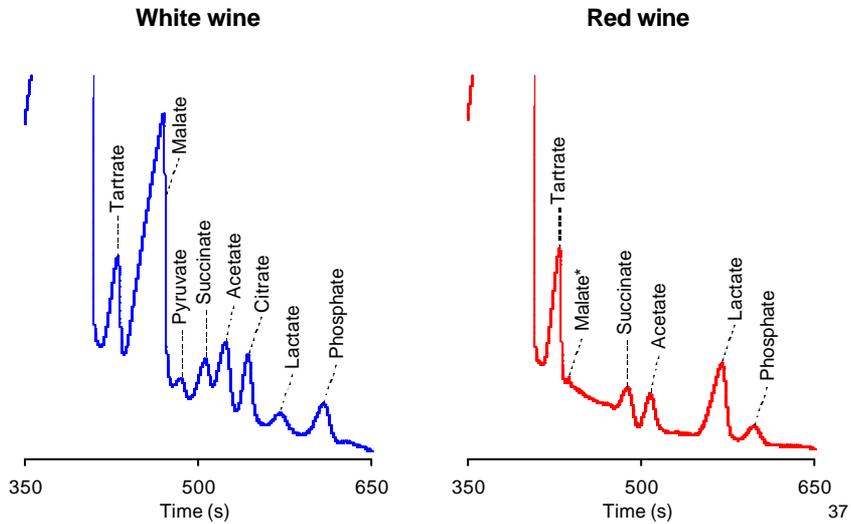
35

ZE of organic and inorganic anions

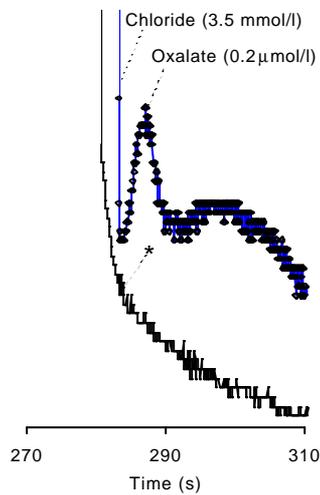


36

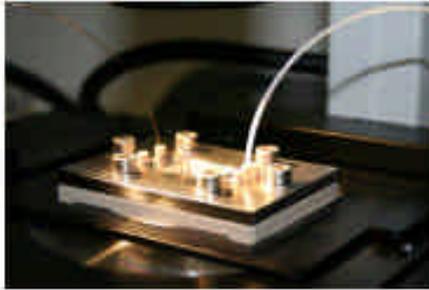
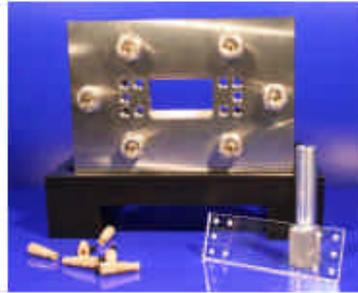
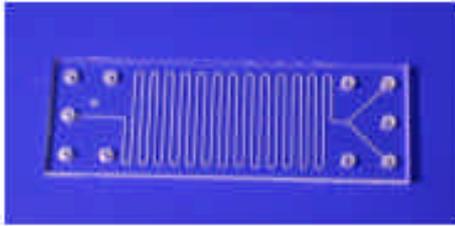
ZE of organic acids in wine



ZE of oxalate in a large excess of chloride



Chips zur eigenen Verfahrensentwicklung



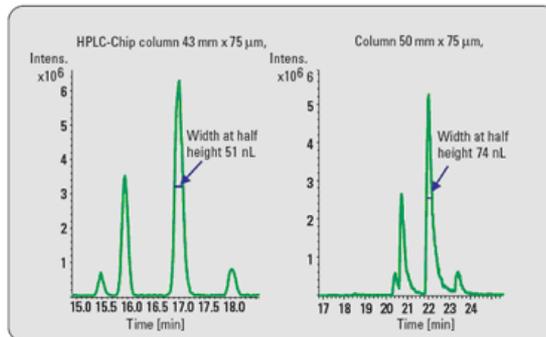
39

Agilent HPLC-chip-circle-120



HPLC-Chip

HPLC



40

Anwendungen

Life Science:

Elektrophoretische DNA Analyse
(first commercially available instrument:
Agilent Bionalyzer 2000 [eingeführt 1999])

Radiale Kapillarelektrophorese mit bis zu 384 Kanälen parallel

Komplette Genomanalyse von der Isolierung der DNA,
PCR Anreicherung und Reinigung, Sequenzierung

Multidimensionale Trennung von Proteinen
mit Peakkapazitäten von bis zu 1700

Tragbare Systeme für medizinische Diagnostik in entfernten Gegenden

41



42

Akzeptanz von μ -TAS

- Kommerzialisierung von μ TAS schleppend.
- Akzeptanz noch nicht überall erreicht.

43

Akzeptanz von μ TAS

Automatisierung von ganzen Analysensystemen ist noch fremd.

Robotisierung ist noch weniger akzeptiert.

Lösung des Problems:

- Arbeitsweise von Automaten und Robotern muss den Anwendern nahe gebracht werden,
- Vorteile gegenüber klassischen Systemen herausstellen,
- Vertrauen in die Technik schaffen,
- Vertrauen in die Software schaffen, die optimierte Analysenverfahren steuert und regelt.

44

Akzeptanz von μ TAS

Automatisierte Analysenverfahren sind nur so gut wie die Software zur Steuerung des Analysensystems.

In die Software müssen alle möglichen Szenarien integriert sein, die im Laufe einer Analyse vorkommen können.



Nur dann sind Automaten eine Alternative in Laboratorien.

45

Ausbildung/Studium

Einbeziehen von Themen wie ... in die Ausbildung und das Studium

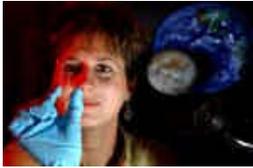
- **Automatisierung**
- **Roboter**
- **Mikrosystemtechnik**
- **Software gesteuerte Komplettsysteme zur Analyse**

in Verbindung mit

- **Eigenschaften von Materialien, die bisher keine Rolle in der Analytik gespielt haben, jetzt aber entscheidend sind.**

46

Zukunft



A huge laboratory filled with people and equipment shrinking to fit on a small chip — the size of a dime.

Scientists on earth use labs on chips for medical tests and other research.

Marshall Center scientists are customizing these chips for use in space.

One day they may be used in devices to detect contaminants, and robots may use them to identify life on Mars.

47

Entwicklung von zukünftigen Analysensystemen

Die Zukunft hat begonnen!

Normale Systeme

TAS

μ -TAS

Automatisierung
Robotisierung

Automatisierung
mit neuen Technologien



Wir sind hier!



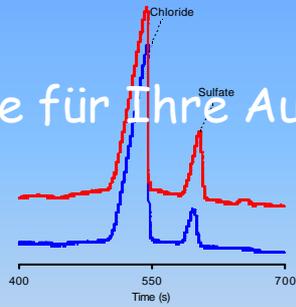
Erste Systeme
auf dem Markt.



Kommerzialisierung
steht noch aus.

48

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !



Mini - Mikro - Nano

Länge	1000 μm	100 μm	10 μm
Volumen	10^{-6} L	10^{-9} L	10^{-12} L
Anzahl Moleküle bei 1 μM	$6 \cdot 10^{11}$	$6 \cdot 10^8$	$6 \cdot 10^5$
Diffusionszeit	1000 s	10 s	100 ms
Einheiten pro Fläche	25 cm^2	2500 cm^2	$2,5 \cdot 10^5$ cm^2
Informationsdichte	$2,5 \cdot 10^{-2}$ s- cm^2	$2,5 \cdot 10^2$ s- cm^2	$2,5 \cdot 10^6$ s- cm^2

F. Manz, J.C.T. Eijkel, Miniaturization and chip technology. What can we expect? Pure Appl. Chem. 73, 10, 1551-1561, 2001