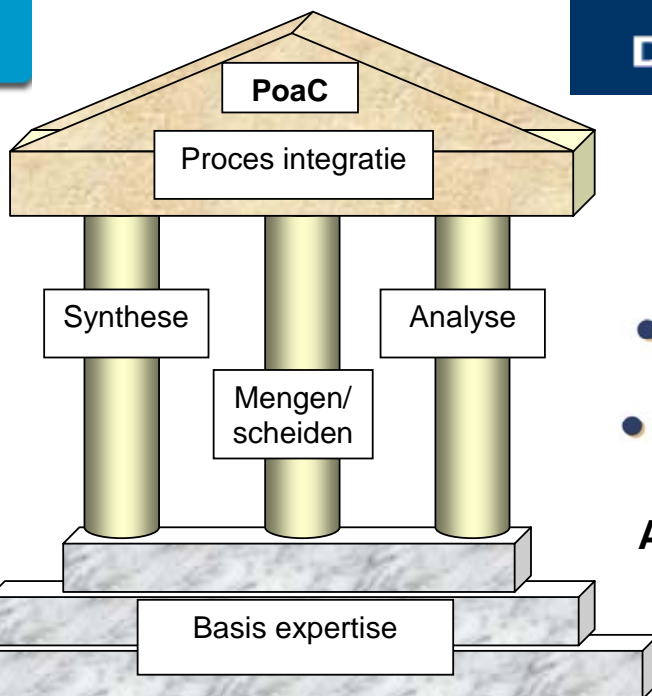
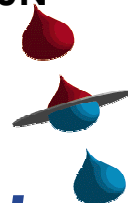


Modulair Platform voor Micro Reactor Technologie

Discussiestuk



AQUAMARIJN



Authors : Albert Prak / Henk Leeuwis
 Date : 1 oktober 2004
 Reference : LioniX 5059a04r10125 Poac Platform

INHOUDSOPGAVE

1	Inleiding	3
2	Systeembeschrijving	3
3	Technologie	4
3.1	Opzet platform	4
3.1.1	'Siemens' platform	4
3.1.2	Interfacing/packaging	5
3.1.3	Thermostrering.....	5
3.1.4	Materialen	6
3.1.5	Elektrofluidisch (sub)systeem	6
3.1.6	Systeembesturing	7
3.2	Componenten	7
3.2.1	Microreactor	7
3.2.2	Micromixer	7
3.2.3	Doseren van reagentia, pompen en kleppen.....	8
3.2.4	Flowsensoren	8
3.2.5	Druksensoren	8
3.2.6	Temperatuursensoren	8
3.2.7	Microzeef/filter	8
4	Voorstel 1e generatie PoaC-platform	9
5	Uitvoering	9
5.1	Competenties.....	9
5.2	Verdeling van de taken	10
	APPENDIX 1: Mogelijke input TNO	11
	APPENDIX 2: Mogelijke input Pamgene	12
	APPENDIX 3: Websites van de betrokken organisaties	14
	BIJLAGE: Werkplan PoaC Platform	15

1 Inleiding

Het doel is een modulair PoaC platform te realiseren dat door de deelnemende groepen gebruikt kan worden. Verder zullen microreactoren vervaardigd moeten worden op specificatie van de onderzoekers. LioniX is gevraagd het platform idee verder uit te werken in een inleidende definitiestudie (zie bijlage met werkplan).

Naast LioniX zullen verder betrokken zijn de overige 'enablers' in het PoaC-consortium, tw. Aquamarijn, Bronkhorst High-Tech en Micronit, terwijl TNO Industrie en Pamgene aanvullende input zullen geven.

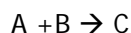
Het voorstel beschreven in dit document is bedoeld om sturing te geven aan de definitiestudie; een voorzet om de discussie met de POAC partners vorm en richting te geven.

Het (voorlopige) uitgangspunt is dat er twee platforms ontwikkeld zullen worden:

- een platform voor het experimenteren met chemische reacties (synthese)
- een platform voor 'fysische' food processing (mixin, emulsificeren)

Hoewel de toepassing in de twee gevallen geheel verschillend is zal het platform er globaal hetzelfde uit zien. In dit voorstel wordt het eerste platform in meer detail uitgewerkt.

In dit voorstel is een reactorsysteem voor de universele voorbeeldreactie



beschreven. Het systeem is bovendien modulair opgebouwd, zodat componenten aangepast kunnen worden aan gebruikerswensen, terwijl de configuratie en het platform blijven bestaan.

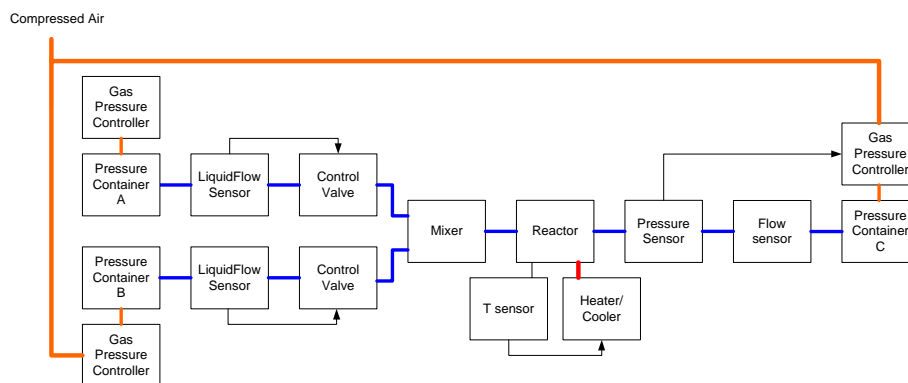
2 Systeembeschrijving

In eerste instantie wordt gekozen voor een eenvoudige reactie, en wel die van het type $A+B \rightarrow C$. Bij zo'n reactie zijn de volgende parameters van belang:

- De flowdebieten van de educten A en B
- De druk in de reactor
- De verblijftijd in de reactor
- De temperatuur van de reactor

Verder is het van belang dat de educten A en B in korte tijd goed gemengd worden, en het mengsel zo snel mogelijk op de gewenste reactie temperatuur gebracht wordt. Op deze manier wordt de efficiëntie van de reactie verhoogd, en het aantal bijproducten geminimaliseerd. Juist door het gebruik van microtechnologie worden deze wensen optimaal ingewilligd (korte thermische- en warmte diffusieconstanten).

Samenvattend kunnen we het blokschema van Figuur 1 opstellen.



Figuur 1. Blokschema van reactor systeem voor reacties van het type $A + B \rightarrow C$.

In dit voorbeeld zijn de grondstoffen A en B hierbij opgesloten in drukvaten (pressure containers), waarin de druk wordt geregeld door een gasdrukregelaar die gevoed wordt uit het perslucht/stikstof net. In een simpeler opzet kan gebruik gemaakt worden injectiespuiten voor dosering (zie verder). Vervolgens stromen zowel A als B door een flowregelaar, bestaande uit een flowsensor en een regelklep (control valve). De verhouding tussen A en B, alsmede de totale flow $A+B$ worden hiermee geregeld.

In de micromixer worden A en B vervolgens in zo kort mogelijke tijd samengevoegd.

Vervolgens stroomt het mengsel $A+B$ door naar de reactor, die gethermostreerd is op de gewenste reactietemperatuur. De functies van mixen en reageren zijn overigens vaak in een en hetzelfde microdevice ondergebracht.

Omdat zowel endotherme als exotherme reacties voor kunnen komen moet de temperatuurregelaar zowel kunnen koelen als verwarmen. In een simpeler opzet kan gebruik gemaakt worden van gethermostreerd bad met een daarvoor geschikte houder (zie verder).

Een druksensor controleert of de reactie plaatsvindt op de gewenste druk, waarnaar het product C opgevangen wordt in een drukvat C. Desgewenst kan de flow van C nog afzonderlijk gemeten worden.

3 Technologie

3.1 Opzet platform

Om de onderzoekers in het PoaC project zo snel mogelijk aan de gang te kunnen laten gaan, zal het demonstrator platform in eerste instantie zoveel mogelijk met bestaande technologie ontwikkeld worden. Het idee is dit basisplatform in de loop van het project verder te ontwikkelen op basis van de ontwikkelingen bij de 'enablers' en de resultaten uit het project.

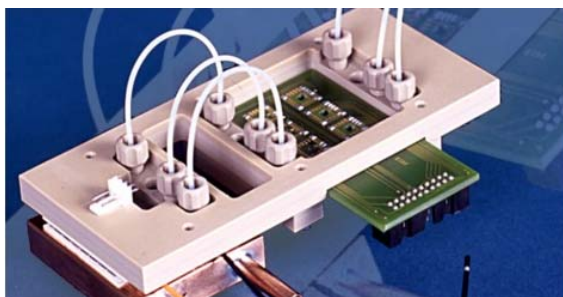
Het platform zal een 'hybride' opzet hebben om optimaal aan de vereiste wensen te kunnen voldoen, waaronder het gebruik van verschillende materialen en technologieën en de benodigde flexibiliteit. Hieronder een opsomming van de verschillende aspecten en mogelijkheden.

3.1.1 'Siemens' platform

Een voorbeeld van een microreactor platform is te zien in Figuur 2. Het is ontwikkeld in het kader van een project voor Siemens Automation & Drives, een leverancier in (o.a.) de chemische procesautomatisering (voor meer info:

http://www.lionixbv.nl/download/html/Siemens%20Webzine%20PoF%202_02-Lilliputian%20Factories.htm).

Hierin zijn in een custom-made PEEK frame op een hybride manier zowel een microreactor (aan de linkerkant), waarvan de temperatuur geregeld kan worden, als een subsysteem (druk- en temperatuursensoren, groene deel aan de rechterzijde) ondergebracht. Het systeem is zoveel mogelijk met bestaande technieken opgebouwd, zoals bijvoorbeeld voor de interfacing (Omnifit-koppelingen, standaard PTFE slangen), MATAS voor de sensorintegratie (zie verder) en een te (water)koelen, planair Peltier-element.

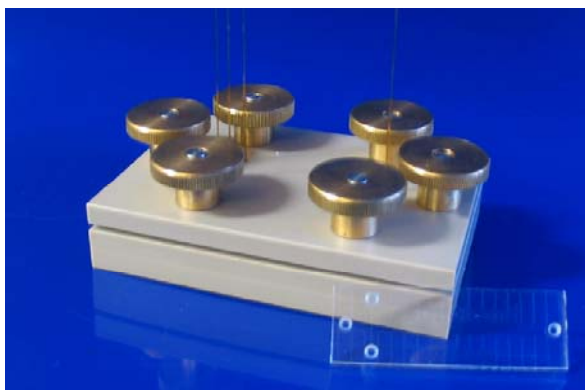


Figuur 2. Micro-reactiesysteem met toepassing van 3T/Lionix MATAS technologie voor de sensorfuncties.

3.1.2 Interfacing/packaging

Met name de fluidische interfacing/connecties van de componenten/subsystemen is een kritiek aspect. Ook hierbij zullen zoveel mogelijk standaardoplossingen gebruikt worden. Op dit gebied kan ook teruggerepen worden op de bij TNO ontwikkelde kennis, met name voor de nieuw te ontwikkelen devices en subsystemen.

Een ander belangrijk punt is de vloeistofinhoud van het reactor systeem. Deze inhoud dient zo klein mogelijk gehouden te worden, omdat er dan minder (vaak kostbare) vloeistof nodig is om de reactie op gang te brengen. Hiervoor heeft Micronit een chiphouder ontwikkeld met een nul-dood-volume-connectie van chip naar capillair (zie Figuur 3). In het 'Siemens' platform is gebruik gemaakt van Omnifit koppelingen, die rechtstreeks op (microreactor)chip en het sensorsubstelsysteem gedrukt worden.



Figuur 3. Chiphouder van Micronit

3.1.3 Thermostreering

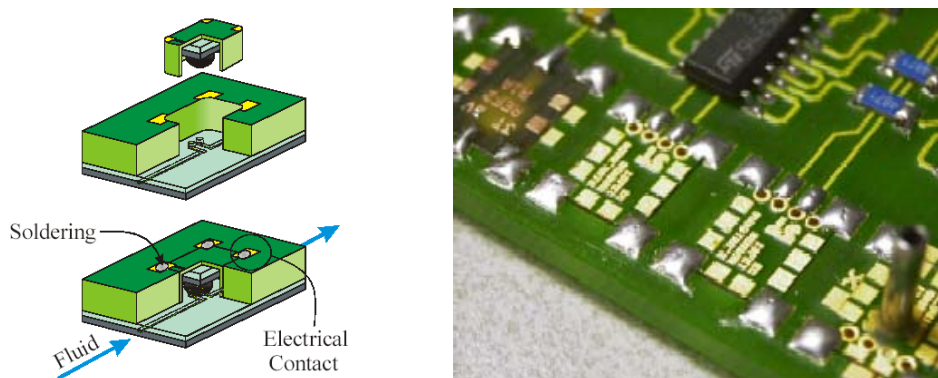
Het regelen van de temperatuur is bij veel toepassingen een vereiste. Hierin kan voorzien worden door een speciale houder met de microreactor in een gethermostreerd bad te hangen waarvan de warmtecapaciteit groot genoeg is om de vrijgekomen warmte bij een exotherme reactie, of geabsorbeerd bij een endotherme reactie teniet te doen. Micronit heeft een dergelijke oplossing ontwikkeld. Ook is het mogelijk een Peltierelement toe te passen, waarmee een meer modulaire aanpak mogelijk is en die ook is toegepast in het 'Siemens' platform.

3.1.4 Materialen

Het gebruik van de juiste materialen is voor de chemicus zeer belangrijk. In het algemeen kan gesteld worden dat elk verschillend materiaal waar de vloeistof mee in aanraking komt het mogelijke aantal goed uit te voeren reacties zal doen dalen. Het is dus gewenst om zo weinig mogelijk materialen in contact met de vloeistof te brengen, en bij voorkeur alleen materialen die zeer chemisch inert zijn (bijvoorbeeld glas, PEEK, RVS). Een goede manier om dit te doen is het gebruiken van glascapillairen die gekoppeld worden aan glazen microreactoren en mixers. Afhankelijk van de toepassing kan ook kunststof of (gepassiveerd) silicium gebruikt worden.

3.1.5 Elektrofluidisch (sub)systeem

Een van de weinige in de praktijk bruikbare integratieplatforms voor electrofluidische systemen is MATAS. MATAS is ontwikkeld door Lionix en wordt toegepast in het kader van ruimtevaartprojecten (ESA, NIVR). Verder is het toegepast in het bovengenoemde Siemens-platform en wordt het momenteel verder ontwikkeld in een toepassing voor Bronkhorst High-Tech (flowcontrol). MATAS (wat staat voor modulaire assemblagetehnologie voor micro-total analysis systems) maakt zoveel mogelijk gebruik van standaard modules (druksensoren, flowsensoren etc.) en technieken (printed circuit board design (CAD) en fabricage, precisietechnieken). Een module bestaat meestal uit een chipsensor, die vervolgens verpakt wordt in een behuizing met standaard interfaces.



Figuur 4. MATAS systeem met diverse modules

Met behulp van de standaardmodules kunnen applicatiespecifieke (sub)systeemconfiguraties ontworpen worden, analoog aan het ontwerp van een printed circuit board in de elektronica. In praktische zin bestaat het elektrische deel van het moederbord uit een PCB met uitsparingen waarin de modules precies passen (zie Figuur 4). Onder het elektrische moederbord bevindt zich een fluidisch moederbord bestaande uit bijvoorbeeld een silicium-pyrex sandwich met het kanalsysteem, maar andere materialen zijn ook mogelijk (glas, plastic, keramiek etc.).

De module zelf bestaat uit een PCB-tje, waarop de chip gelijmd en gewirebond wordt.

De module-PCB wordt in de moederbord-PCB gesoldeerd, waardoor het op zijn plaats blijft, en een elektrische verbinding tot stand gebracht wordt. Een van de krachtige punten van MATAS is dat de modules los te nemen zijn, en uitwisselbaar zijn met andere modules met dezelfde interface-definities. Op deze manier kunnen tevens defecte onderdelen uitgewisseld worden.

Een andere eigenschap is dat het vrijwel altijd mogelijk is om vrij op de markt verkrijgbare chips onder te brengen in een MATAS behuizing. Op deze manier kunnen POAC componenten van diverse enablers in het 'open' platform ondergebracht worden.

Op de moederbord-PCB kan tevens micro-elektronica benodigd voor de aansturing van actuatoren en versterking van sensorsignalen geïntegreerd worden. Overigens ligt het niet voor de hand dit in PoaC-verband in de praktijk te brengen omdat:

voor veel componenten standaard computer interfaces beschikbaar zijn;

hiermee de nodige flexibiliteit verloren gaat.

In een later stadium zou mogelijk een standaard sensormodule (p, T en flowregeling) ontwikkeld kunnen worden met hierop geïntegreerd de interface-elektronica (interesse Bronkhorst).

3.1.6 Systeembesturing

De interface-elektronica voor de verschillende sensoren / actuatoren wordt meestal standaard bijgeleverd door de sensorleveranciers.

Voor een systeem besturing (met daarin een implementatie van feed-back loops, instelpunten etc) en user interface is LabVIEW een aangewezen programma.

3.2 Componenten

Van de benodigde componenten en functies zijn er een aantal in genaturiseerde (MST) uitvoeringsvorm verkrijgbaar of in een zover gevorderd ontwikkelingsstadium dat ze in een prototype toegepast kunnen worden, maar een aantal ook niet.

3.2.1 Microreactor

Op gebied van microreactoren zijn diverse chips en geminiaturiseerde uitvoeringsvormen bekend. Met name in de Duitse scene is microreactortechnologie een 'hot item', en vrijwel alle vooraanstaande Duitse chemische bedrijven werken in samenwerkingsverbanden met instituten als IMM, FzK etc. aan dit onderwerp. In deze samenwerkingsprojecten zijn meestal voor specifieke reacties zeer specifieke reactoren ontwikkeld die niet universeel inzetbaar zijn.

In Nederland is Micronit leverancier van standaard reactoren op basis van glas (zie Figuur 5). Verder kunnen Aquamarijn en Lionix bijdragen in de ontwikkeling van monolitische reactoren op basis van silicium/glas, kunststof en RVS.

Een 'universele' reactor voor een reactie van het type $A + B \rightarrow C$ bestaat in feite uit niet meer dan een gethermostreerd microkanaal waar de vloeistof een bepaalde tijd over doet om doorheen te stromen. De verblijftijd wordt bepaald door de kanaalafmetingen en de stromingssnelheid.



Figuur 5. Microreactorchips van Micronit

3.2.2 Micromixer

De mixer leent zich bij uitstek voor vervaardiging in microtechnologie. Een gangbaar principe voor een micromixers is dat de flow wordt gesplitst in een groot aantal vertakkingen. Vervolgens worden de media gemengd in zeer kleine kanalen van enkele microns tot enkele tientallen microns. Hierdoor treedt volledige menging door diffusie op binnen milliseconden tot honderden milliseconden.

De mixerfunctie wordt overigens meestal ondergebracht in de reactorchip.

Een mixer gebaseerd op dit principe was verkrijgbaar bij Mimoco / Accoris, maar deze firma bestaat niet meer. Een dergelijke mixer sluit ook goed aan bij de zeeftechnologie van Aquamarijn (zie 3.2.7.).

3.2.3 Dosereren van reagentia, pompen en kleppen

De meest eenvoudige vorm is die op basis van injectiespuiten, bv. elektronisch bestuurbare medische pompen.

In het kader van PoaC is het echter het doel een oplossing te ontwikkelen die in een (productie) praktijk toegepast zou kunnen gaan worden.

Er bestaan minidoseerpompen en reeds sinds de begintijd van de MST in de jaren 80 wordt naarstig gewerkt aan micropompen en –kleppen. De problematiek van lekkende klepzittingen en betrouwbare actuatie is zodanig complex dat nog nauwelijks standaardproducten beschikbaar zijn. Een van de weinige producten op dit gebied is de gasklep van Redwood. Deze zou voor de persluchtregeling gebruikt kunnen worden.

Daarnaast zijn er een aantal pompen en kleppen in de gevorderde prototyp fase, bijvoorbeeld de klep van het Duitse instituut HSG-IMIT. Ervaring met prototype kleppen (en pompen) heeft geleerd dat ze meestal slecht verkrijgbaar, onbetrouwbaar en alleen geschikt voor gas zijn.

Daarom lijken de volgende alternatieven het meest voor de hand te liggen:

- Test met prototype klep van HSG-IMIT of andere toeleverancier. Indien deze niet voldoet als regelklep voor vloeistoffen:
- Geminituriseerde (non-micro) klep, bijvoorbeeld van Bronkhorst.

Met betrekking tot de micropompen is de verwachting dat in een later stadium deze mogelijk toegepast gaan worden. In eerste instantie wordt dus voorgesteld met perslucht te werken en met injectiespuiten als daartoe speciale redenen zijn, zoals initierende experimenten met het (basis)platform.

3.2.4 Flowsensoren

Momenteel werkt Bronkhorst aan een flowsensor-chip die in een MATAS module ondergebracht kan worden. Naast Bronkhorst zijn ook microflowsensoren van andere toeleveranciers verkrijgbaar, echter het is onbekend of die als losse chips leverbaar zijn, en of/hoe die in een MATAS-module ondergebracht kunnen worden. Voor de demonstrator wordt voorgesteld de Bronkhorst sensoren te nemen.

Eenvoudige flowsensoren kunnen ook gerealiseerd worden door een differentiële druk te meten met twee druksensoren over een vaste stromingsweerstand.

3.2.5 Druksensoren

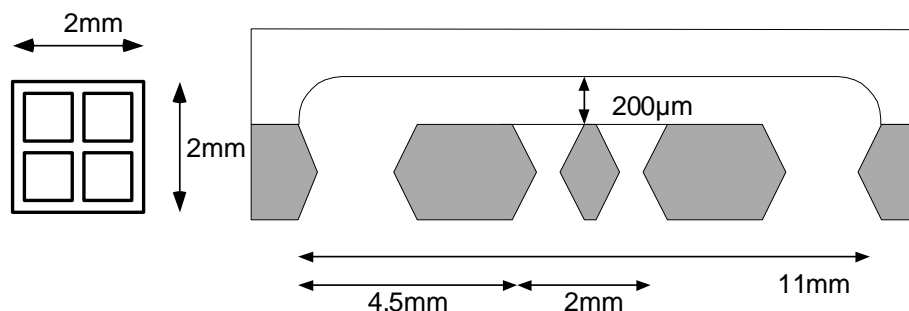
Losse-chip druksensoren zijn verkrijgbaar bij bijvoorbeeld de firma SensorTec (of Honeywell, maar ook andere). Deze zijn verkrijgbaar voor diverse drukbereiken en temperaturen tot 85 °C. Deze chips zijn ook toegepast in bovengenoemd 'Siemens' platform.

3.2.6 Temperatuursensoren

Ook voor temperatuurmeting zijn chips verkrijgbaar, bijvoorbeeld bij de firma Smartec. Ook deze chips zijn in het verleden reeds in een MATAS module ondergebracht.

3.2.7 Microzeef/filter

The microsieve module of Aquamarijn consists of a silicon wafer with a microsieve and on top a glass wafer with a channel structure (zie Figuur 6). The channel height is 200µm and the distance from the module inlet to the module outlet is 11mm. The modules (as well as the fluid resistor modules) have not been separated by dice sawing but with a modified glass/silicon cutting technique without the disadvantage of particle contamination



Figuur 6. Drawing of microsieve module of Aquamarijn. The module consists of a microsieve with a glass cover plate, a cross flow channel with a height of 200 micron and fluid ports.

4 Voorstel 1e generatie PoaC-platform

Het voorstel is uit te gaan van de ervaringen die opgedaan zijn met het modulair opgezette 'Siemens' platform.

Omdat het een 'open' en flexibel platform is zijn er voldoende mogelijkheden om:

- input van de andere enablers te kunnen inpassen;
- in principe aan de eisen van gebruikers te voldoen (wordt nog gecheckt in overleg met de gebruikers);
- en last-but-not-least: te kunnen uitgroeien naar een compleet geminiaturiseerd en modulair systeem, dat ook buiten de laboratoriumpraktijk toepasbaar kan zijn.

Dit betekent de volgende invulling:

- (planaire) microreactoren te koppelen via Ominifit met PTFE slangen of mbv. Micronit-houder
- dosering via perslucht (Bronkhorst flowregelaars) of bestuurd injectiespuiten
- p,T meting met MATAS subsysteem
- flowmeting met Bronkhorst-sensoren (al dan niet geïntegreerd).
- thermostering met Peltierregeling of bad.
- andere (standaard) componenten: eventueel geïntegreerd in MATAS of discreet, afhankelijk van de benodigde flexibiliteit

N.B. Dit voorstel moet gezien worden als een concept aan de hand waarvan met de gebruikers concreet gediscussieerd kan worden over de uiteindelijke invulling!

5 Uitvoering

Het platform en de te gebruiken reactoren zullen worden ontwikkeld en gerealiseerd in een samenwerkingsverband van de in het PoaC deelnemende 'enablers' Aquamarijn, Bronkhorst High-Tech, Micronit en LionIX, waarbij LionIX als coordinator optreedt. De bedrijven beschikken over de (complementaire) kennis, die nodig is om het platform gestalte te geven. Daarnaast gaat TNO deelnemen (plastic devices en consultancy op allerlei gebieden) en Pamgene (alternatief platform voor reacties).

5.1 Competenties

In het volgende schema wordt een overzicht gegeven van de competenties en de mogelijkheden buiten het consortium voor de niet-gedekte competenties/functions (zie ook Appendix 3: Websites van betrokken organisaties).

	Aquamarijn	Bronkhorst	LioniX	Micronit	TNO	ext product*	ext proto**
druk						X	
temperatuur						X	
flow		X	X		X		
klep							X
pomp							X
mixer	X		X	X	X		
reactor	X		X	X	X		
filter	X						
silicium	X		X	X			
glas			X	X			
kunststof	X				X		
RVS	X						
keramiek	X			X			
systemen	X	X	X	X			
klantspecs***	X		X	X	X		
off-the-shelf****		X		X			

Tabel 1: Overzicht competenties en mogelijkheden mbt. microtechnologie gebaseerde competenties/functionaliteiten/materialen.

* ext product: als commercieel product niet binnen consortium maar leverbaar door derden

** ext proto: als prototype niet binnen consortium maar leverbaar door derden

*** klantspecs: ontwikkelen en produceren op klantenspecificatie en in opdracht

**** off-the-shelf: verkopen standaard product 'off-the-shelf'

NB. Pamgene heeft een geheel afwijkend 'platform'.

5.2 Verdeling van de taken

Zoals hierboven te zien is bestaat er overlap in de benodigde competenties, hoewel op basis van aantoonbare ervaring wel degelijk hoofdaandachtspunten zijn te destilleren:

- Aquamarijn: mixers, filters, food processing reactoren op basis van mixers ('3D')
- Bronkhorst: flowsensoren en -regelingen
- LioniX: systeem, sensoren(integratie), food processing reactoren (planair)
- Micronit: chemische (glas)reactoren (incl. mixers)
- TNO: kunststof onderdelen (w.o. reactoren) en consultancy
- Pamgene: eigen platform

De uitgangspunten voor de verdeling van de taken zijn als volgt:

- vraaggestuurd (vanuit de gebruikers)
- op basis van de core-competenties van de enablers
- definieerbare pakketten (in feite deelprojecten, ook al omdat in de loop van het project pas zal blijken wat er allemaal nodig is en ook omdat pas bij volledige invulling van PoaC die circa 1MEURO aan de orde is)

Om eea. objectief te laten plaatsvinden is er een kleine onafhankelijke commissie die:

- de betreffende activiteit/deelproject 'toewijst' aan de meest geschikte enabler
- de kostenbegroting op waarde evalueert
- een redelijke verdeling van de activiteiten over de enablers in het oog houdt
- voorstellen kan doen aan de PC om (totale) budget te vergroten of te verkleinen al naar gelang de vraag en de beschikbare funding.

In het Consortium Agreement wordt deze procedure verder uitgewerkt.

APPENDIX 1: Mogelijke input TNO

Ontwerp van microfluide modules

- Ervaring met ontwerp van microfluide modules met specifieke kennis over twee-fase stroming en capillaire krachten.
- Ervaring met ontwerp van microsensoren voor thermische metingen (zie ook microsensoren voor thermische massaflowmeting BHT).

Productie van microfluide modules

- Naast ontwerp ook productie van microfluide componenten op basis van replica technieken (polymeer injectie molding, polymeer extrusie, metal forming en depositie technieken). Replica technieken maken het mogelijk componenten in grote aantallen te produceren tegen lage kosten. Daarnaast bieden replica technieken mogelijkheden voor integratie (polymeer-polymeer of metaal-polymeer), packaging, bonding en assemblage.

Productie technologie / kennis voor hybride MEMS

- Kennis interconnectie technieken (lijmen, solderen, ...) zowel productie als productontwerp (materiaalkennis, sterkte, FEM berekening, CTE, ...).
- Kennis micro assemblage (positioneren, grijpen, plaatsen, ..).
- Bestaand platform (MA3) waarop snel een MST sensor kan worden geassembleerd (lijmen, solderen, pick place, wirebonding,..).
- Cleanroom lab met manuele flip chip bonder, inspectie apparatuur, ..

Elektronica / Software

- Ontwerp microsystemen/sensoren voor low power en RF communicatie.
- Platform voor microsensoren uitgewerkt:
 - o Communicatie protocol (7 sensoren RF met base station info versturen).
 - o Intern communicatie protocol voor low power, sensor uitlezing, dataopslag.
 - o Connectieprotocol voor Match X modulair package systeem.
- Uitgewerkt in demo set: sensoren basestation.
- Kennis package ontwerp en interconnectie (zie 1).
- Specifieke kennis: LTCC als substraat (miniatur, RF, ..), fluidica (kanalen, kleppen) in opbouw.
- Eigen (patent) voor CSP package.
- Platform voor modulaire package Match X (ism Fraunhofer): modulaire bouw van functionele modules (CPU, sensor, actuator, power, communicatie).
- Tools: FEM/thermische belasting berekening, levensduurberekening,...

Holle vezel membranen

Kennis van holle vezel membranen: contacten met verschillende membraanleveranciers en mogelijkheid om via deze contacten over vrijwel alle mogelijke holle vezel membranen te beschikken. Membranen in verschillende soorten polymeren, keramiek, metaal, glas, gecoat etc.. Buisdiameters van de holle vezel kunnen afhankelijk van het type uiteenlopen van meer dan 10 mm tot onder 0,1 mm.

Kennis over toepassing van holle vezel membranen voor microfiltratie, nanofiltratie, omgekeerde osmose, pervaporatie, damppermeatie, gasscheiding en dialyse.

APPENDIX 2: Mogelijke input Pamgene

Background

PamGene is a biotechnology company founded in 1999 as a spin-off from Organon Teknika to further develop patented flow-through microarray products. The limitations of diffusion, which in traditional microarray slows down the generation of results to hours or even overnight, is not a factor any more in PamGene's systems. Due to the porous nature of the flow-through substrate, capture of the target molecules is fast and within 5-60 minutes. The implemented fast CCD-based imaging system allows the real-time monitoring of DNA-hybridization and protein-protein binding. The current applications are focused on proteomics, gene-expression and genotyping.

Scientific Description

Porous Substrate

The PamChip® microarrays are composed of a flow-through substrate (Anopore, aluminum oxide, figure 1) embedded in plastic disposable housings. The porous material is 60mm thick and has long capillary channels of approximately 200nm in diameter. This results in a 500-fold increase in reactive surface as compared to a non-porous substrate, allowing more material to bind to the walls of the capillaries in a given time.

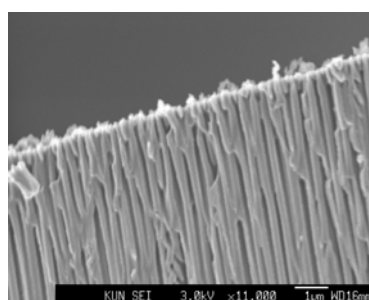
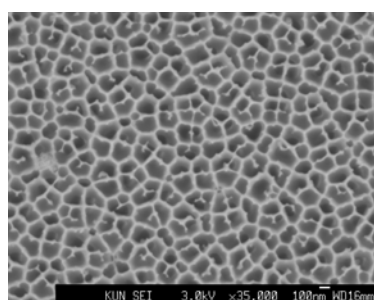


Figure 1: Top (left) and side (right) view of the porous substrate (Anopore). Pore diameter: 200nm, pore length: 60µm, surface area: 500cm²/cm².

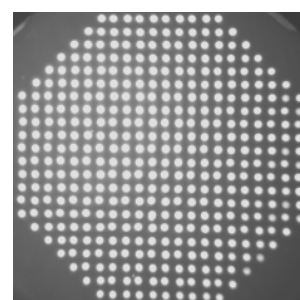


Figure 2: A well containing 400 different test sites.

Coupling of Molecules to the Substrate

The porous substrate can be chemically modified with a variety of chemical reactive groups. In this way covalent immobilization of the probe molecules (e.g. organic molecules, oligonucleotides, peptides and proteins) can be achieved.

The probe molecules are deposited on the substrate using non-contact printing. Due to the nature of the capillary surface, spot morphology is considerably better compared to glass and membrane arrays. Up to 400 different spots (test areas of 120mm in diameter containing specific probe molecules) can be placed on each well of a special 96-well microtiterplate (figure 2).

Kinetic Profiling

The sample containing the molecules of interest (i.e. the targets) is pulsed back and forth through the porous material, which is attached to the base of a microtiterplate well, to maximize the reaction kinetics and reduce the analysis time to minutes (figure 3). Every time the sample is in the position underneath the well, the well can be imaged by the CCD camera. In this way a kinetic profile can be obtained of the event being monitored (e.g. kinase activity, DNA hybridization). The detection limit of the systems is currently in the attomole-range (10⁻¹⁸ mole).

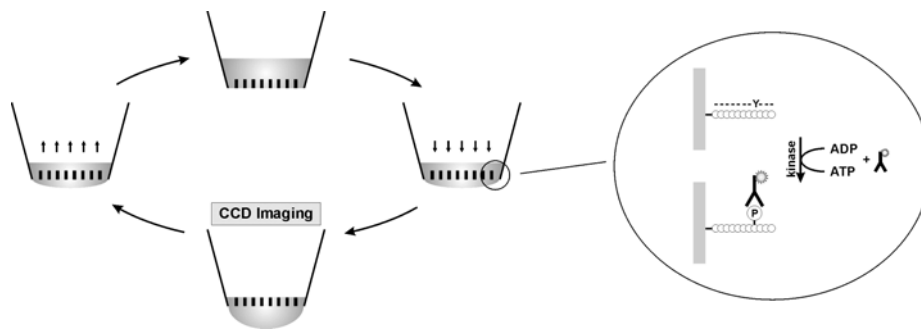


Figure 3: Schematic representation of the flow of the sample material through the porous material. The insert shows a kinetic kinase substrate assay. In this assay ATP, the kinase of interest and the detecting antibodies are incubated on the array of immobilized peptides being putative kinase substrates.

Literature

- R. van Beuningen, H. van Damme, P. Boender, N. Bastiaensen, A. Chan, T. Kievits, *Clinical Chemistry* **2001**, *47*, 1931-1933.
- R.M. Anthony, A.R.J. Schuitema, L. Oskam, A. Chan, P.R. Klatser, *Journal of Microbiological Methods* **2001**, *47*, 88.
- Main Patent: WO99/02266 A device for performing an assay, a method for manufacturing said device, and use of a membrane in the manufacture of said device.

APPENDIX 3: Websites van de betrokken organisaties

Aquamarijn BV:	www.microfiltration.nl
Bronkhorst High-Tech BV:	www.bronkhorst.com
LioniX BV:	www.lionixbv.nl
Micronit Microfluidics BV:	www.micronit.nl
Pamgene BV:	www.pamgene.com
TNO:	www.ind.tno.nl ; www.tpd.tno.nl ; www.mep.tno.nl

BIJLAGE: Werkplan PoaC Platform

WERKPLAN

PoaC Platform

Author : Henk Leeuwis
Date : 6 maart 2003
Reference : bijlage 6206a03q

Inleiding

In het clusterproject 'Process-on-a-chip' zal R&D verricht worden op het gebied van microsynthese en food processing. De basis hiervoor vormen de met micro- en nanotechnologie (MNT) te ontwikkelen 'microreactoren'. Om tot een zo efficiënt mogelijke uitvoering te komen van het clusterproject is het gewenst dat er een 'platform' gerealiseerd wordt waarmee de onderzoekers experimenten aan deze microreactoren kunnen uitvoeren. Omdat een hoge mate van flexibiliteit nodig is vanuit functioneel en kostprijs oogpunt zal een dergelijk platform modulair opgebouwd moeten worden. Op deze manier wordt het platform de verbindende factor tussen de onderzoekers en de projecten met een grotere kans op goedverlopende samenwerkingen en een betere resultaten, terwijl tegelijkertijd de enablers in staat zijn hun technologische competenties uit te bouwen.

De in het project deelnemende 'enablers' (zie onder) hebben gezamenlijk de complemetaire expertises en mogelijkheden om een dergelijk platform te realiseren en de onderzoekers te voorzien van op maat gesneden microreactoren (bij microsynthese) en microfoodprocessoren (in het vervolg samen aangeduid met process-units).

LioniX heeft het initiatief genomen om de ontwikkeling van het platform te coördineren en vorm te geven. De basis hiervoor is aanwezig aan de hand van een commercieel project op dit gebied, dat vrij recent is uitgevoerd (door 3T-MST, inmiddels in LioniX).

Hieronder wordt een plan van aanpak gepresenteerd. In overleg met in eerste instantie de PoaC-projectleider, Industriële adviesraad en de andere enablers zal de uitvoering verder ingevuld moeten worden.

Kader

Hieronder een overzicht van de belangrijkste organisatorische achtergronden.

betrokken organisaties

Met name de lijst van de betrokken industriële deelnemers is nog van voorlopige aard. Er zal actief gezocht worden om het aantal deelnemers uit te breiden.

Universiteiten: KUN, WUR, UT (TUD, TU/e)

Industrie: Unilever, Organon, Diosynth, AKZO-Nobel, Friesland
Coberco Dairy Food, DSM, ... ?

Enablers: Aquamarijn, Avantium, Bronkhorst High-Tech, LioniX en
Micronit

financiële achtergrond

Het betreft een in eerste instantie 5-jarig stimuleringsprogramma van EZ (Kennisimpuls), waarvoor 4 MEURO is toegewezen. De totale omvang bedraagt 8 MEURO met een inbreng van 50% universiteiten en bedrijven. Dit is als volgt globaal begroot:

- matching universiteiten in natura 20% (van totaal): 1.600k
- bijdrage bedrijven 30%: 2.400k
 - o lidmaatschap industrie 35k p/j (12)
 - o lidmaatschap enablers 17.5k p/j (5)
 - bijdrage 'in kind' mogelijk (werk, apparatuur)

budget 'hardware'

In totaal is in de orde van 1 MEURO begroot voor alle hardware. Dit betreft enerzijds het platform, anderzijds de process-units die in dit kader als 'consumables' beschouwd kunnen worden.

Globaal activiteitenplan

Gezien de verschillende achtergronden van experimenten met betrekking tot microsynthese en foodprocessing wordt ervan uitgegaan dat er twee basisplatforms opgezet zullen worden, die zo veel mogelijk gelijk van opzet zijn. De eerste basisversies zullen 'quick-and-dirty' zijn met als doel zo snel mogelijk een werkend systeem te hebben. Als gevolg hiervan zal in het begin van het project verhoudingsgewijs meer budget benodigd zijn. In de loop van het project kunnen dan updates gemaakt worden en kan functionaliteit toegevoegd worden, bv. aan de hand van de resultaten van de experimenten ermee en de ontwikkelingen bij de technologische projecten en de enablers. Daarnaast zullen er gedurende het project in overleg en op aanvraag van de onderzoekers microprocess-units gefabriceerd worden.

1) Definitiestudie

De eerste stap zal een definitiestudie zijn. Hierin moeten zowel de technische, organisatorische als financiële aspecten verder uitgewerkt worden.

Dit betekent dat globaal de volgende zaken aan de orde komen:

technisch - platform

- wat zijn de eisen
- opzet basissyste(e)m(en)
- geplande updates
- verwachte resultaten van technologie-onderzoek

technisch - process-units

- wat zijn de eisen
- welke technologieën
- verwachte aantallen

organisatorisch

- welke enabler doet wat (globaal)
- aantal systemen en waar gelocaliseerd
- hoe doen de onderzoekers bestellingen
- hoe fysisch te organiseren (bureau?)
- opstellen ontwikkelingsplan voor platform

financieel

- budgetten
 - o mbt. enablers
 - o mbt. onderzoekers/projecten
 - o mbt. platform \leftrightarrow process-units
- hoe wordt de enabler deelname/bijdrage financieel geregeld

2) Realisatie basissystemen

Er wordt van uitgegaan dat er twee basissystemen nodig zijn, nl. voor de synthese en voor de foodprocessing. Er zullen zoveel mogelijk 'off-the-shelf' componenten en technologie gebruikt worden om op relatief korte termijn de systemen te kunnen realiseren.

Globale aspecten en activiteiten:

- macrocomponenten (pomp, flowsensor, macro-macro en micro-macro interfacing)
- microcomponenten (reactor, p-sensor, T-sensor, micro-micro interfacing/MATAS)
- interfacing prototypen en non-standard componenten
- LabView-besturing / PC
- test systeem op beta-site

- evaluatie en redesign
- productie' systemen

3) realisatie updates

Concreet kan gedacht worden aan het opnemen in het systeem van componenten die voortkomen uit ontwikkelingen bij de enablers, maar ook van elders. Een goed voorbeeld zou kunnen zijn de miniaturisatie van de flow sensoren, pompen etc.

4) ontwikkeling en 'productie' process-units en 'nieuwe' componenten

Ieder project zal microreactoren 'consumeren' en aan de hand van de resultaten zullen nieuwe designs ontstaan. Bovendien zal het technologie-onderzoek resulteren in nieuwe componenten.

- productie microreactoren
- productie microfoodprocessors
- ontwikkeling process-units met speciale features
- andere microcomponenten

Definitiestudie

Hieronder volgt een opsomming van de geplande activiteiten en een inschatting van de benodigde tijd.

	mandagen
A: Voorbereiding	5
- Beknopte literatuur/web studie	
- Globale opzet platform	
- (Voor)overleg met enablers	
B: Interviews	5
- Projectleiders (ca. 3)	
- Industriële deelnemers (ca. 3)	
- Uitwerking gegevens	
C: Uitwerking technische aspecten	20
- Platforms	
- Process-units	
D: Uitwerking financiële aspecten	3
- Budget(planning) voor platform/enablers	
- Budgetplanning voor process-units	
E: Uitwerking organisatorische aspecten	4
- Ontwikkelingsplan platforms	
- Organisatie	
F: Overleg /rapportage	5
Totaal	42