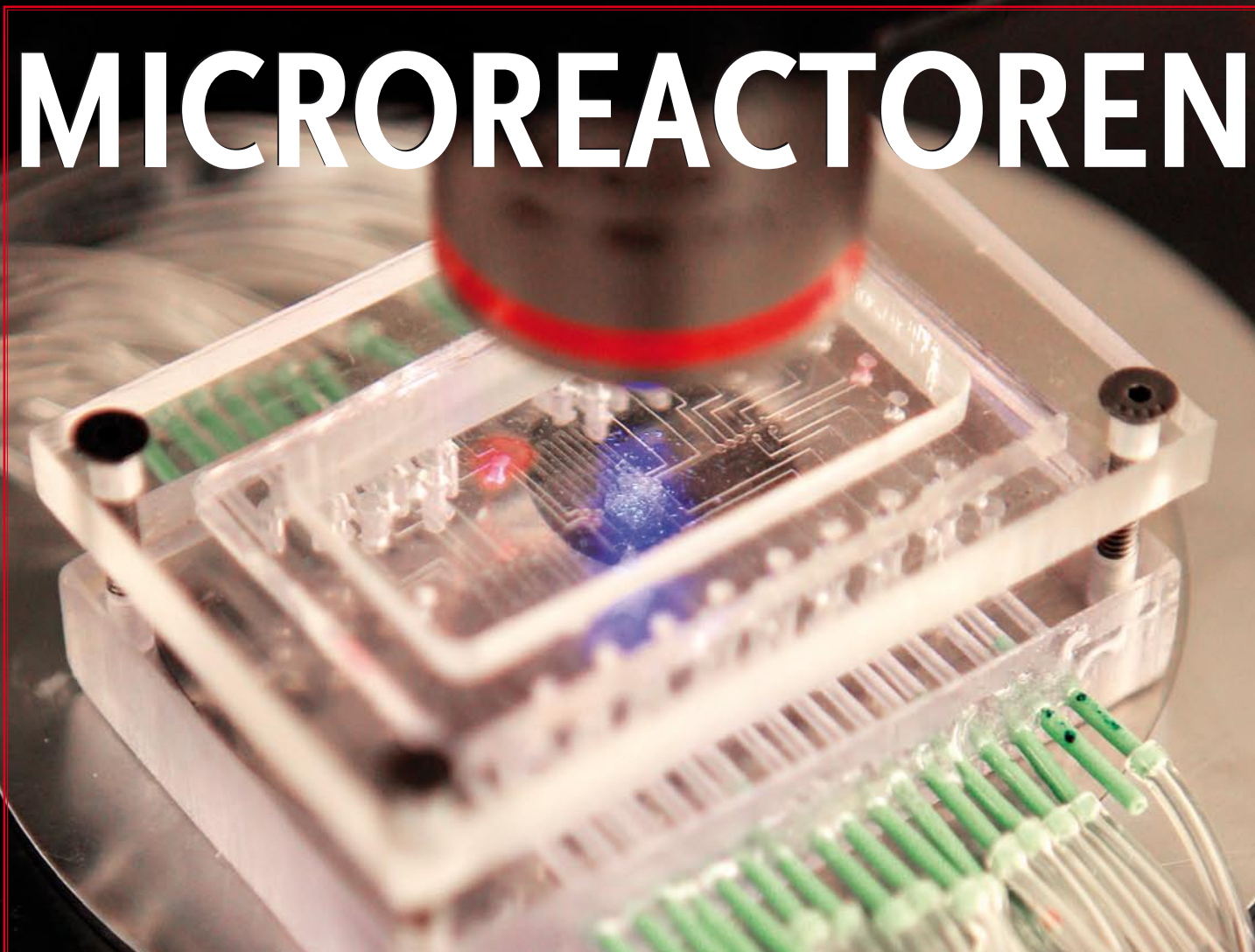


MICROREACTOREN



Krimpende chemie

In navolging van de elektronica gaat ook de chemie steeds sterker miniaturiseren. Reacties blijken snel en efficiënt te verlopen in reactoren met kanaaltjes minder dan een millimeter breed. Ook al zijn deze microreactoren niet groter dan een luciferdoosje of een chip, door er veel te stapelen kunnen kilo's – ja, zelfs tonnen – van een chemische verbinding of een medicijn worden geproduceerd. Een complete fabriek past zo gemakkelijk in een schoenendoos.

Microreactoren krijgen veel belangstelling, ook al staat de technologie op dit moment nog praktisch in haar kinderschoenen. Vooral researchlaboratoria 'spelen' met nieuwe reactoren om ze uit te testen en om er onderzoek mee te doen. De analysetak van de chemie is het verst

gevoerd in microtechnologie. Met een *lab-on-a-chip* kan iemand binnen een paar minuten weten hoe het met zijn gezondheid staat. En wie weet vervangen dergelijke wegwerpchips straks een compleet ziekenhuislaboratorium.

In deze Chemische Feitelijkheid

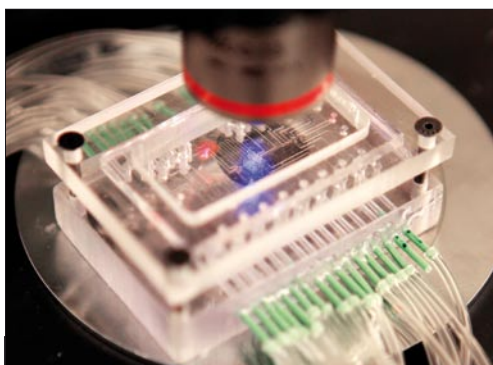
- De Context: Na 300 jaar verandert de manier waarop chemie wordt bedreven. De fabriek van de toekomst is klein, flexibel en mobiel.
- De Basis: In een microreactor reageren stoffen terwijl ze door nauwe kanalen stromen. Waardoor gaat dat zo snel en efficiënt?
- De Diepte: Met microreactoren kun je stoffen produceren, maar ook onderzoek doen. Wat is een lab-on-a-chip precies? |

Microreactoren, fabrieken ter grootte van luciferdoosjes, blijken **zuinig, schoon en snel** te kunnen produceren. Er komt relatief weinig product uit, maar dat is op te lossen door vele 'doosjes' op elkaar te stapelen. De fabriek krimpt.

Een fabriek in je broekzak

Twee stoffen oplossen in een kolf, roeren en even laten pruttelen. Zo ziet chemie er in haar meest klassieke vorm uit. Die twee stoffen reageren in het oplosmiddel met elkaar tot een of meer nieuwe producten. Zo gaat het al bijna 300 jaar op vele laboratoria. En natuurlijk in fabrieken, met het verschil dat de reactie daar niet in een glazen kolf plaatsvindt maar in een groot stalen reactorvat.

Uiteraard is dit een versimpeld beeld. Zo'n reactiemengsel moet immers meestal gekoeld of juist verwarmd worden, en soms is er een hulpstof nodig om de chemische reactie te versnellen. In een modern productieproces wordt alles bovendien door computers gestuurd en gecontroleerd via talloze sensoren, pompen, kleppen en mengers. Maar deson-



Multifunctionele microreactor van de Amerikaanse Purdue University, die volledig is gemaakt van de kunststof polydimethylsiloxaan in plaats van glas.

danks blijft een groot stalen reactievat nog altijd de onmiskenbare kern van de chemische fabriek.

Daarin komt echter verandering, want na de elektronica gaat ook de chemie op de micro-toer. Reactoren worden microreactoren – niet groter dan een luciferdoosje, in sommige gevallen zelfs niet groter dan een computerchip. In een nauwe kanaaltje (met een diameter van minder dan 0,1 mm) stromen de uitgangsstoffen samen om snel en efficiënt te reageren, waarna het product er aan de andere kant uitstroomt.

Uiteraard levert één microreactor minder product op dan een klassieke reactor of kolf. Maar zelfs een microreactor die in een hand past, kan nog altijd duizend kg product per jaar geven. En wie tientallen microreactoren parallel schakelt ('stapelt'), maakt tientallen kilo's per dag. Die productieschaal sluit goed aan bij de farmaceutische industrie en de fijnchemie, waar kleine hoeveelheden van relatief dure, specialistische producten worden gemaakt. De microreactoren zijn teza-

men een stuk kleiner dan het klassieke reactievat, waardoor de fabriek krimpt.

DUURZAAM

Microreactoren zijn bedacht om efficiënter, schoner en sneller stoffen te produceren. De opbrengst van een chemische reactie hangt in principe af van de natuurwetten, van de neiging van een bepaald molecuul om met een ander molecuul een nieuwe verbinding te vormen. De theoretische opbrengst wordt echter vaak niet bereikt doordat de omstandigheden in de reactor niet optimaal zijn. Zo gaan uitgangsstoffen, oplosmiddelen, hulpstoffen en energie verloren.

Vandaar dat bedrijven hun productieprocessen continu via procesintensificatie proberen te optimaliseren. Eenvoudigweg omdat het economisch en milieutechnisch voordelig is om zo min mogelijk bij- en restproducten te produceren. Met microreactoren hoopt de chemie een flinke stap verder te zetten binnen die procesintensificatie. In microreactoren kunnen stoffen onder optimale omstandigheden reageren, zodat de theoretische opbrengsten kunnen worden behaald. Dat is niet alleen een mooi streven vanuit milieuen duurzaamheidsperspectief, maar ook een pure noodzaak. De nieuwste fabrieken verrijzen niet langer in Europa of de VS, maar in Azië vanwege lagere (arbeids)kosten. Wil de westerse chemie overleven dan zal ze met echte innovaties moeten komen. Geen kleine, maar grote stappen naar duurzamere chemie.

Implementatie van een microreactor is geen aanpassing van het productieproces, maar een heel nieuw procedé. Een product maken op basis van een

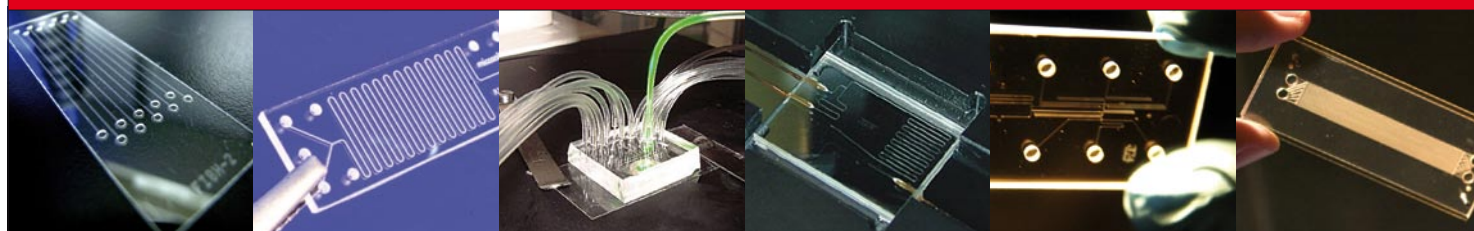
INVESTEREN IN TOEKOMST



De Europese Unie heeft onlangs miljoenen euro's toegewezen aan twee onderzoeksprojecten die de fabriek van de toekomst moeten realiseren:

- **F3 Factory**, een onderzoeksconsortium van 25 bedrijven en instituten onder coördinatie van het Duitse chemieconcern Bayer. Budget: 30 miljoen euro (waarvan 18 miljoen van de EU). F3 staat voor: *flexible, fast, future*.
- **CoPIRIDE**, een EU-onderzoeksproject waarin 16 bedrijven en instellingen samenwerken onder leiding van het Duitse onderzoeksinstituut IMM (Institut für Mikrotechnik Mainz). Budget: 11 miljoen euro.

MICROWOORDENLIJST



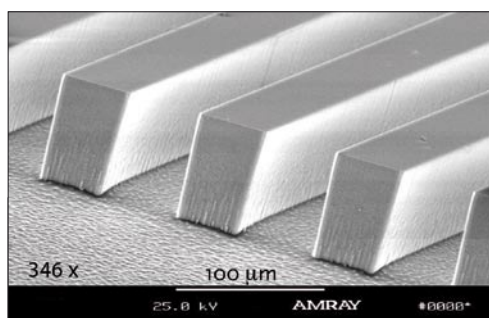
Microreactor	Microstructured reactors	Flowchemie	Procesintensificatie	Lab-on-a-chip	Flash chemistry
Geen strikt omlijnd begrip. Hier hanteren wij de vrij gangbare definitie: een reactor met kanaaltjes met een diameter kleiner dan 100 μm .	Microreactoren met een interne diameter kleiner dan 1 mm, meestal 10-100 μm .	Chemische reacties waarbij de uitgangstoffen continu in een (micro)reactor worden gepompt en het product er continu uitstroomt.	Verhoging van de efficiëntie van bestaande procestechnologie om grondstoffen en energie te besparen, en opbrengsten te vergroten.	Terminologie voor laboratoriumprocessen op schaal van een elektronische chip.	De chemie van extreem snelle reacties (milliseconden tot seconden). Een microreactor is bij uitstek geschikt voor deze reacties.

microreactor, betekent feitelijk dat de fabriek opnieuw moet worden ontworpen en gebouwd. Een dergelijke overschakeling vraagt een behoorlijke investering en extra ontwikkelkosten. De verwachting is dan ook dat microreactoren hun entree zullen maken met innovatieve fabrieken voor *nieuwe* producten. Van meet af aan kan dan voor een proces met de kleine reactoren worden gekozen.

KINDERSCHOENEN

Sinds de eeuwwisseling is het onderzoek naar microreactoren *hot*, vooral in Japan en Europa. De lijst van chemische reacties die erin mogelijk zijn wordt langer en langer. Het nieuwste academische onderzoek richt zich echter niet meer zozeer op het publiceren van nog meer reacties. Tegenwoordig gaat het veel meer om slimme vindingen die een microreactor ook geschikt maken voor reacties die in eerste instantie onmogelijk lijken in een microreactor, zoals enzymatische reacties of reacties waarbij vaste stoffen ontstaan.

Toch zijn er slechts een paar praktijkvoorbeelden van producten die momenteel al met behulp van microreactoren worden



Opname van kanaaltjes in een microreactor, gemaakt met een scanning elektronenmicroscop.

gemaakt. Wel zijn er bedrijven die microreactortechnologie aanbieden, en ook zijn de eerste ingenieursbureaus opgericht die advies geven in microreactortechnologie. In Nederland gaat het onder andere om FutureChemistry, Chemtrix, Micronit en Flowid. Deze bedrijven bieden starterspakketten aan, maar ook apparatuur op maat, software, advies en cursussen. Er is apparatuur te koop voor het laboratorium en apparatuur waarmee vele kilo's kunnen worden geproduceerd.

Voorlopig zijn de grootste klanten nog onderzoeksinstituten, onderwijsinstellingen en de researchlaboratoria van bedrijven. Zij onderzoeken of – en zo ja, hoe – microreactoren een bijdrage zouden kunnen leveren aan de industriële productie of het onderwijs. Voordat onze fabrieken werkelijk krimpen dankzij microreactortechnologie, zijn we waarschijnlijk nog een aantal decennia verder.

PLUG & PLAY

In 2005 analyseerden wetenschappers van het Zwitserse bedrijf Lonza hoeveel van de bestaande productieprocessen in de farmaceutische industrie en fijnchemie baat zouden kunnen hebben bij microreactoren. Zij kwamen uit op 44 procent. Maar bij een groot deel van deze 44 procent worden vaste stoffen geproduceerd en die kunnen een microreactor verstoppen. Daarom hielden ze het op zo'n 20 procent. De optimisten argumenteren echter dat het aandeel in nieuwe producten veel groter kan zijn. Als een chemisch ingenieur bij elk nieuw product gericht gaat onderzoeken of een microreactorproces mogelijk is, zou het aandeel hard kunnen stijgen.

De fabriek van de toekomst is klein, snel

en flexibel in te zetten, aldus chemisch ingenieurs. Deze fabriek bestaat uit een verzameling containers waarin zich verschillende (micro)reactoren en scheidingsapparatuur bevinden. Afhankelijk van het product dat moet worden gemaakt worden de eenheden in een bepaalde volgorde aan elkaar gekoppeld via *plug & play*. Is het gewenste product in de juiste hoeveelheid gemaakt, dan kunnen de verschillende reactoren weer worden ingezet voor het maken van een ander product. |

TWINTIG MAAL GEKROMPEN



In het Oostenrijkse Linz produceert een microreactor van chemieconcern DSM een grondstof voor een kunststof. De microreactor is ontwikkeld door het Duitse onderzoeksinstituut KIT, meet 68 x 33 x 24 cm en vervangt een twintigmaal groter reactorvat van 10 m³. In kanaaltjes met een diameter van 0,1 mm vinden achtereenvolgens twee reacties plaats. De microreactor heeft een intern volume van 3 l en levert 900 kg product per uur. Volgens DSM produceert de microreactor 15 procent meer product en 15 procent minder afval dan de oude reactor. Om welke reacties het precies gaat, is bedrijfsgeheim. |

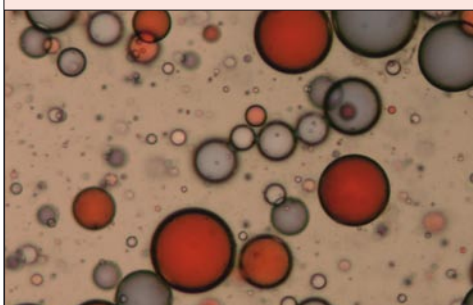
Controle is hét grote pluspunt van microreactoren. Dankzij de juiste temperatuur en snelle menging kunnen reacties in de microkanalen onder **optimale condities** plaatsvinden. Maar nadelen kent het minuscule pijpsysteem natuurlijk ook.

Ultieme controle

Microreactoren bestaan uit kanaaltjes in glas, staal, silicium, keramiek of kunststof met een doorsnede kleiner dan 1 mm (10-100 µm). De keuze voor het materiaal hangt af van de aard van de chemicaliën, de benodigde temperatuur en druk. In onderzoekslaboratoria wordt vaak voor microreactoren van glas gekozen vanwege de robuustheid en omdat het materiaal doorzichtig is. Zeer kleine microreactoren – voor lab-on-a-chip toepassingen – worden in silicium geëët via fotolithografietechnieken uit de elektronica-industrie.

EMULSIES

Water en oliën mengen niet of nauwelijks. Toch zijn er mengsels mogelijk. Melk, mayonaise, margarine en bodylotions zijn voorbeelden; de ene vloeistof is hier als druppeltjes in de andere vloeistof aanwezig. Dergelijke emulsies worden meestal gemaakt door de twee vloeistoffen en een stabiliserende stof (de emulgator, een bekend voorbeeld is zeep) krachtig te roeren. Maar in microreactoren kan het ook en het levert emulsies op met druppeltjes van uniformere grootte. De druppels ontstaan spontaan door afschuifkrachten wanneer twee niet-mengbare vloeistoffen samenstromen. Door de juiste diameter van de kanalen te kiezen, de juiste druk en het kleven van druppels aan de wand te voorkomen, ontstaan emulsies met precieze en uniforme druppelgrootte. Het Eindhovense bedrijf EmulTech BV, spin-off van de TU Eindhoven, maakt op deze manier emulsies voor de farmaceutische industrie.



De eenvoudigste versie van een microreactor bestaat uit twee kanaaltjes die samen uitmonden in een derde kanaal: de T- of Y-vorm. De uitgangsstoffen worden in de twee kanaaltjes gepompt en zullen reageren zodra de vloeistofstromen samenkomen. Aan het eind van het kanaaltje is de chemische reactie voltooid en stroomt het product eruit.

In een microreactor met nauwe kanaaltjes is het wandoppervlak groot ten opzichte van het volume. Een buis met een honderdmaal kleinere diameter (bijvoorbeeld 0,1 mm in plaats van 1 cm) heeft een honderdmaal grotere verhouding van oppervlakte/volume. Hierdoor kan in microreactoren de warmte veel sneller worden aan- of afgevoerd dan in klassieke reactoren of kolven. De temperatuur binnen de microreactor is dan ook zeer constant en precies in te stellen. Overigens geldt natuurlijk dat hoe kleiner de diameter is, des te groter het warmte-uitwisselend oppervlak wordt en daarmee ook de nauwkeurigheid in temperatuurcontrole.

MICROMIXER

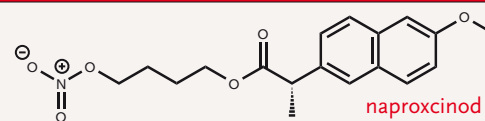
De afstand die moleculen moeten overbruggen om elkaar te ontmoeten in een microreactor is klein, wat de reactiesnelheid verhoogt. Maar in tegenstelling tot een klassieke kolf of reactor is er geen mixer aanwezig. Zonder andere maatregelen is de menging daardoor afhankelijk van moleculaire diffusie dwars op de stroomrichting.

Er zijn wat slimme trucjes om de menging te bevorderen. Een veelgebruikte truc is lamineren, waarbij de inkomende stromen in laagjes (om en om) het reactiekanaal instromen. Een andere is om de inkomende stromen niet continu maar pulsgevoels in het reactiekanaal te pompen. Het Duitse onderzoeksinstituut IMM (Institut für Mikrotechnik Mainz) ontwikkelde een

speciale micromixer. In deze menger worden de inkomende stromen verdeeld over een honderdtal kleinere kanaaltjes die door elkaar verweven zijn en uitmonden in het reactiekanaal, zodat de reactanten direct fijn verdeeld raken. Verder zijn er in de kanaaltjes 'obstakels' aangebracht die de menging bevorderen, maar vaak verhogen die ook de druk die nodig is om de stoffen door de microreactor te pompen.

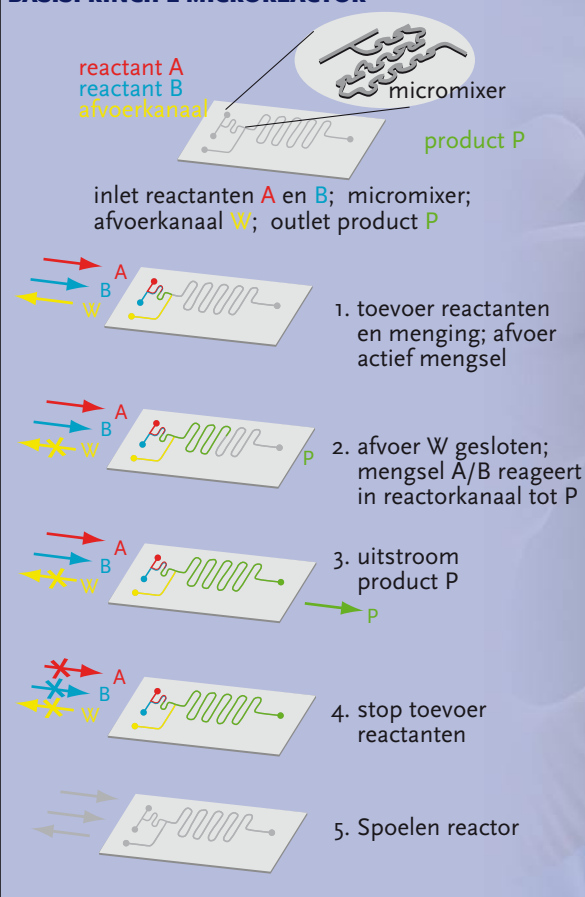
Doorgaans zijn stoffen in microreactoren in enkele microseconden gemengd, terwijl dit in klassieke reactoren seconden duurt. Door de betere menging en temperatuurcontrole kan de opbrengst van een chemische reactie drastisch stijgen. Twentse onderzoekers wisten in 2003 bijvoorbeeld de opbrengst van een verestering (de Fisher-verestering van 9-pyreenboterzuur met ethanol) van 15 naar 83 procent te brengen – meer dan het vijfvoudige.

FARMA OP MICROSCHAAL



Het Franse farmaceutische bedrijf NicOx produceert haar nieuwe artrosemiddel Naproxinod in microreactoren. Naproxinod is een variant op de bekende ontstekingsremmer en pijnstiller naproxen, een remmer van het enzym cyclo-oxygenase. NicOx koppelde een extra groep aan het molecuul zodat na toediening langzaam stikstofmonoxide (NO) vrijkomt. Bij mensen met artrose in de knie of heup blijkt de ontstekingsremmer hierdoor nauwelijks de bloeddruk te verhogen, een veel voorkomende bijwerking waardoor eerder bijvoorbeeld de ontstekingsremmer Vioxx van de markt werd genomen. Na goed verlopen trials heeft NicOx eind 2009 toestemming aangevraagd voor marktintroductie in de VS en Europa. Wordt Naproxinod toegelaten, dan is het waarschijnlijk het eerste goedgekeurde medicijn dat is gemaakt met behulp van een microreactor. Het procedé is ontwikkeld door DSM in samenwerking met glasspecialist Corning. De keuze viel met name op microreactortechnologie vanwege de introductie van de reactieve nitrogroep.

BASISPRINCIPE MICROREACTOR



HOT SPOTS

De nauwe temperatuurcontrole en snelle menging maken microreactoren bij uitstek geschikt voor reacties waarbij zeer veel warmte vrijkomt. In een gewone fabriek kunnen zulke sterk exotherme reacties gevaarlijk zijn. Er kunnen namelijk *hot spots* ontstaan: plekken waar warmte zich opstapelt doordat de menging en warmteoverdracht niet optimaal is. Dergelijke spots kunnen de reactie uit de hand laten lopen en explosies opleveren. In microreactoren is dat niet alleen onwaarschijnlijk, door de zeer kleine hoeveelheden stof zijn de risico's ook beheersbaarder. Een stevige ombouw is vaak genoeg om de kracht van een eventuele kleine explosie op te vangen. In feite is een microreactor inherent veiliger.

Microreactoren verbreden het spectrum aan chemische reacties dat chemici kunnen gebruiken om producten te maken en bieden dus werkelijk nieuwe mogelijkheden. Een bijkomend voordeel van de kleine hoeveelheden waarmee een microreactor werkt is dat reacties snel te optimaliseren zijn. De benodigde hoeveelheden voor testreacties zijn miniem en de reacties zijn snel gereed. Zo optimaliseerde het Duitse bedrijf CPC (Cellular Process Chemistry Systems) een Grignard-reactie in 6 uur

tijd door de microreactor (automatisch) veertien factoren te laten variëren. De opbrengst werd verhoogd van 49 naar 78 procent met in plaats van een 65:35 een 95:5 verhouding tussen de gewenste en de ongewenste isomeer.

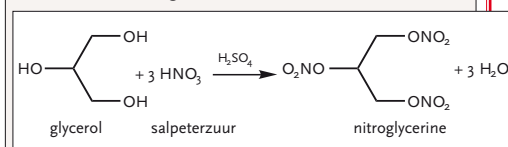
Een synthesroute bedacht in het laboratorium is zelden direct bruikbaar voor productie op grote schaal. Het kost tijd en energie om het proces geschikt te maken voor de fabriek. Dit opschalen gaat vaak in stappen en vergt veel rekenwerk, experimenten en het bouwen van een proefabriek. Bij microreactoren is opschalen niet nodig. Zijn er grotere hoeveelheden nodig, dan komen er meer microreactoren die boven of naast elkaar worden geplaatst. In het Engels wordt hiervoor de term *scale out* gebruikt – of *number up* als tegenhanger van het klassieke *scale up*. Het ontbreken van opschalingkosten verkort de stap van lab naar fabriek sterk. Daar staat tegenover dat het meer investeringen vergt in apparatuur: één stalen vat is immers goedkoper dan een tiental microreactoren.

PIJPENSYSTEEM

aan microreactoren kleven ook andere nadelen. Ze zijn niet geschikt voor langzame reacties of reacties waarbij vaste stoffen ontstaan. Snelle reactie is

VEILIGE MICROREACTOR

Duizend kilometer ten westen van de Chinese hoofdstad Beijing staat een van de eerste fabrieken met een microreactor. Sinds het najaar van 2006 produceert de fabriek van de Xi'an Huian Industrial Group 15 kg nitroglycerine per uur. Deze explosieve vloeistof is bekend van dynamiet, maar de nitroglycerine van Xi'an Huian heeft een zeer vreedzaam doel. Het gaat naar ziekenhuizen; nitroglycerine helpt namelijk om schade na een hartinfarct te beperken. De keuze voor een microreactor is gemaakt uit veiligheidsoogpunt; de kleine vloeistofstromen beperken het explosiegevaar. De nitroglycerine wordt gemaakt door nitreerzuur (een mengsel van rokend salpeterzuur en zwavelzuur) via een kanaaltje te laten samenstromen met glycerol (glycerine). De glycerol wordt veresterd door het salpeterzuur; het zwavelzuur vangt het vrijkomende water weg:



De stoffen mengen en reageren binnen milliseconden, de vrijkomende reactiewarmte wordt meteen afgevoerd. Het reactiekanaal heeft geen bochten, omdat die zouden kunnen leiden tot een schok en vervolgens tot explosies. De microreactor is ontworpen door het Duitse onderzoeksinstituut IMM (Institut für Mikrotechnik Mainz). Het instituut mocht van de Duitse autoriteiten geen testfaciliteit bouwen. Daarom is direct een proeffabriek ontworpen, verscheept naar China en daar getest.

nodig omdat de microkanalen niet oneindig lang kunnen zijn. Hoe langer het kanaaltje, hoe hoger namelijk de druk die een pomp moet leveren om de vloeistof er doorheen te pompen. Dat kost veel energie en bovendien verhoogt het de kans op lekkages. Gelukkig blijken reacties in microreactoren juist vaak sneller te verlopen door de goede temperatuurcontrole en de snelle menging. Zo blijkt de reactie tussen een aldehyde en silyl-enol-ether in een microreactor in 20 minuten te kunnen verlopen, tegenover 24 uur in een klassieke reactor.

Wanneer in een microreactor vaste stoffen ontstaan, slijbt het systeem dicht. De kanaaltjes zijn immers erg klein. Dit is een belangrijke beperking, want voor een producent is het juist prettig om het product als vaste stof in handen krijgen. Het betekent ook dat de stromen die de reactor in gaan schoon moeten zijn. Net als bij elk chemisch pijpsysteem staan verstoppingen en lekkages ook bij microreactoren bovenaan het lijstje voor troubleshooting.

Wetenschappers rekken de grenzen van **microreactoren** op. Reacties met gassen, katalysatoren en enzymen blijken ook mogelijk. Je kunt zelfs een onderdeel van de levende cel nabouwen op een chip.

Experimenten op de vierkante nanometer

Ook gassen kunnen reageren in microreactoren. Zo'n gas kan als belletjes door de microkanalen stromen en via diffusie reageren met stoffen in de vloeistofstroom. Maar een gas kan ook midden door een kanaaltje stromen terwijl de vloeistof tegen de wand 'plakt'. Een voorbeeld is de oxidatie-eenheid in een draagbare brandstofcel: een compacte en lichte batterij op methanol. Handig bijvoorbeeld om een laptop op te laten werken in afgelegen oorden.

Brandstofcellen leveren energie door waterstofgas (H_2) te verbranden, een schoon proces waarbij alleen waterdamp vrijkomt. Maar waterstofgas laat zich helaas lastig opslaan. Een oplossing is om H_2 in situ te produceren uit een vloeibare brandstof zoals methanol. Bij de omzetting van methanol in H_2 worden naast koolstofdioxide echter ook kleine hoeveelheden koolstofmono-oxide (CO) gevormd. Dat is een probleem, want CO inactieveert de platinakatalysator in de brandstofcel.

Onderzoekers van de TU Eindhoven bedachten een oplossing om dit CO te verwijderen door het in een microreactor met zuurstof te oxideren tot koolstofdioxide. Met behulp van een speciale katalysator, Pt-Ru/ Al_2O_3 wordt CO omgezet in CO_2 zonder het waterstofgas te verbranden. Men ontwierp een stalen microreactor van 150 gr met kanalen van 300 μm , waar de katalysator op de binnenzijde van de kanalen is aangebracht. De microreactor fungeert tevens als warmtewisselaar. De concentratie CO daalt in de microreactor van 5.000 naar 10 ppm.

KATALYSATOREN

De wand van een microreactor is relatief groot en kan dus worden gebruikt om een katalysator op aan te brengen. Maar het oppervlak is niet altijd groot genoeg. Procestechnologen van de TU Eindhoven werken aan een oplossing voor dit probleem: zij bekleden de binnenzijde van de microkanalen met een

dunne poreuze laag waarin de katalysator zit. De reactanten stromen door de vele poriën en kunnen daar reageren.

Het aanbrengen van zo'n complexe coating in een kanaaltje van amper 1 mm breed is geen eenvoudige klus. Het lukt door een gel te bereiden met een organische en een anorganische component en zeer fijne katalysatordeeltjes (nanodeeltjes). Deze gel wordt in het microkanaal gebracht, waarna langzaam de temperatuur stijgt tot 250 °C. De anorganische component hardt uit bij de hoge temperatuur. De organische stof verdampt en laat holtes en kanaaltjes in het titaniumoxide achter. Tijdens dit proces worden tegelijkertijd de katalytische nanodeeltjes stevig verankerd. Zo ontstaat een dunne, poreuze coating met katalytische nanodeeltjes. De Eindhovense procestechnologen demonstreerden de werking aan de hand van de palladiumgekatalseerde hydrogenering van fenylacetyleen, een type reactie dat vaak wordt gebruikt bij

BIOLOGISCHE MICROCHIP



Een mooi voorbeeld van hoe microreactoren kunnen bijdragen aan wetenschappelijke kennis is het onderzoekswerk van chemici van het Rensselaer Polytechnic Institute in New York. Zij ontwierpen een digitale microchip die het Golgi-apparaat nabootst, het organel in levende cellen dat net geproduceerde eiwitten aankleedt met suikers en andere groepen. De eiwitten worden hiertoe in het organel langs diverse enzymen getransporteerd. Het imitatie-Golgi-apparaat bestaat uit een chip met negen

piepkleine reservoirs die gekoppeld zijn via nanokanaaltjes. Over al deze kanaaltjes kan in de lengterichting een spanning worden gezet, zodat selectief druppels vanuit de reservoirs kunnen worden getransporteerd.

Hoe het microbioproces verloopt is gevisualiseerd in een tijdreeks (zie illustratie). De chemici beladen een magnetisch nanodeeltje met het eiwit heparansulfaat. Op de biochip wordt vervolgens vanuit een reservoir een druppel met deze nanodeeltjes samengebracht met een druppel uit een ander

reservoir met het enzym sulfotransferase. Op de chip vindt een reactie plaats waarbij 5 procent van de bereikbare 3'-OH-groepen veranderen in sulfaatgroepen. Dit is slechts een eerste stap. In de toekomst zal het reactieproduct op de chip worden gewassen door water door een kanaaltje te laten stromen, terwijl de nanodeeltjes met een magneet worden vastgehouden. Daarna kan een ander enzym naar de nanodeeltjes worden getransporteerd om een volgende reactie te laten plaatsvinden – net als in het Golgi-apparaat.

VASTE STOF-MICROREACTOR

Een belangrijk nadeel van microreactoren is dat de boel verstopt raakt wanneer er vaste stoffen ontstaan. Toch slaagden Japane onderzoekers erin een microreactor te bouwen die juist als doel heeft kristallen te produceren. Ze ontwierpen een speciale vaste stof-microreactor om zeer fijne zilverchloride-deeltjes te maken. De Japanners toonden hiermee aan dat reacties waarbij vaste stoffen ontstaan in ieder geval niet geheel onmogelijk zijn.



In een speciale microreactor stromen vijf verschillende vloeistoflaagjes over elkaar. Ze worden aan het begin van het reactiekanaal als het ware op elkaar gelegd doordat de vloeistoffen door cilinders stromen die in elkaar liggen. Twee van de vijf laagjes voorkomen dat de gevormde kristallen de wand raken. En een laagje tussen twee lagen met reactanten zorgt ervoor dat de reactie niet meteen start wanneer de vloeistoffen elkaar raken. Zonder deze middenlaag vormen zich kristallen op de instroomopening. De afstelling van druk, temperatuur, type en dichtheid van de vloeistoffen luistert zeer nauw.

de productie van geur- en smaakstoffen. De coating bleek gedurende minstens duizend uur stabiel en de onderzoekers haalden omzettingen van 95 procent met een selectiviteit van 85 procent.

ENZYMEN

De fijnchemie en farmaceutische industrie sluiten qua productievolume het meest aan bij microreactoren. Juist in deze sectoren stijgt al jarenlang het gebruik van enzymen als katalysatoren.

Enzymen werken snel en selectief bij een lage temperatuur en in milieuvriendelijke oplosmiddelen. Logisch dus dat wordt gestudeerd op enzymatische reacties in microreactoren.

Er zijn inmiddels verschillende reacties uitgevoerd: met enzymen in oplossing, enzymen gekoppeld aan de reactorwand en enzymen geïmmobiliseerd op micro- en nanodeeltjes. In alle gevallen blijkt de kinetiek vergelijkbaar met die van enzymreacties in een gewone laboratoriumkolf. Dit betekent dat microreactoren in ieder geval handige hulpmiddelen kunnen zijn om snel en geautomatiseerd de optimale omstandigheden voor een bepaalde enzymreactie te vinden.

Ook zijn er zogeheten tandem-enzymreacties uitgevoerd: reacties waarbij een stof tweemaal achter elkaar reageert doordat twee microreactoren met geïmmobiliseerde enzymen achter elkaar zijn geplaatst. Een Koreaans-Amerikaanse onderzoeksgroep heeft zelfs een tri-enzymatische reactie op een biochip gerapporteerd. Hierin wordt poly(*p*-cresol) geproduceerd met behulp van waterstofperoxide afkomstig van sucrose.

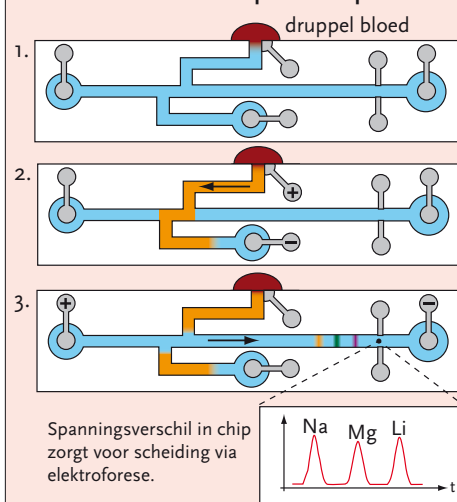
LAB-ON-A-CHIP

Er zijn nog geen praktijkvoorbeelden bekend van commerciële producten die zijn gemaakt met behulp van een enzymatische reactie in een microreactor; daarvoor is het onderzoeksveld nog te jong. Onderzoekers voorspellen de microreactie technologie echter een grote toekomst. Die blijft overigens niet beperkt tot het produceren van chemische verbindingen. Want zoals een microreactor een fabriek op broekzakformaat is, zo is een

LITHIUM METEN

Bijna driekwart van de mensen met een bipolaire stoornis (manisch-depressiviteit) hebben baat bij het medicijn lithium (lithiumcarbonaat of lithiumcitraat). Lithium onderdrukt de manische en depressieve episodes. Het metaalzout is echter niet makkelijk te doseren: bij een te lage dosering werkt het niet en bij een te hoge dosering is het giftig. Fysici van de Universiteit Twente hebben daarom een supersnelle wegwerptest bedacht, waardoor de patiënt niet meer voor een meting naar het ziekenhuis hoeft. Het idee is uitontwikkeld in het spin-off bedrijf Medimate en blijkt inmiddels zo betrouwbaar (0,1 mmol/l precisie) dat de chip op proef in de markt wordt gezet. Het bedrijf werkt ook aan chips voor het bepalen van het gehalte aan natrium, kalium, fosfaat, calcium en creatine, wat onder meer van belang kan zijn voor het monitoren van nier- en hartfalen en de bloeddruk.

Elektroforese op microchip



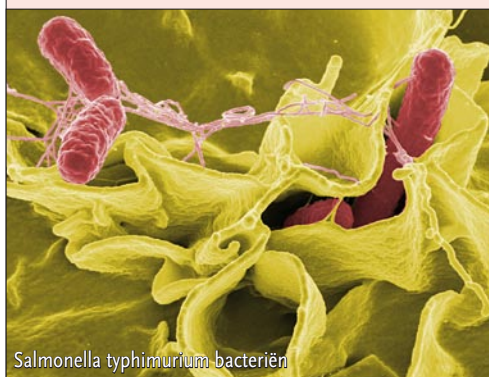
Spanningsverschil in chip zorgt voor scheiding via elektroforese.

De patiënt brengt een druppel bloed op de chip aan het begin van het monsterkanaal en zet de chip in het bijbehorende apparaatje. Daar zorgt een spanning voor transport van de positief geladen componenten uit het bloed, waaronder de lithiumionen (Li^+), richting scheidingskanaal. Vervolgens wordt er een spanning aangelegd over dit kanaaltje. Hierdoor migreren de ionen naar het uiteinde van het scheidingskanaal. Door verschillen in migratiesnelheden worden de verschillende ionen volledig van elkaar gescheiden; een geleidingsmeter aan het einde van het scheidingskanaal meet de geleidbaarheid en rekent deze om naar het lithiumgehalte in het bloed. De therapeutische of preventieve bloedspiegel kan variëren tussen 0,4 en 1,0 mmol/l (12 uur na inname van de medicatie).

lab-on-a-chip een ziekenhuislaboratorium dat past in de palm van je hand. Met deze technologie kunnen minieme hoeveelheden bloed of speeksel razendsnel worden geanalyseerd. Binnen een paar minuten is de uitslag bekend. De eerste van dergelijke microlaboratoria zijn inmiddels ontwikkeld – maar die vormen volgens insiders slechts het begin.

SNEL BESMETTINGEN BEPALEN

Het Twentse spin-off bedrijf Ostendum werkt aan de detectie van allerhande micro-organismen met behulp van een lab-on-a-chip-technologie. Op een chip wordt een monster door een viertal nanokanaaltjes gespoeld. In drie van de vier kanaaltjes zijn antilichamen aangebracht die bepaalde bacteriën, schimmels, parasieten of virussen specifiek herkennen en vasthouden. Nadat de kanaaltjes gespoeld zijn, wordt er laserlicht doorheen gestuurd. Aan het eind van de kanaaltjes interfereren de stralen tot een patroon dat verandert indien er micro-organismen zijn achtergebleven. Het principe is in 2007 bewezen en Ostendum poogt nu de vinding verder te ontwikkelen om bijvoorbeeld microbiële besmettingen van voedingsmiddelen op te sporen.



Salmonella typhimurium bacteriën

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

- Schrauwers A, Microreactoren beloven revolutie in de chemie, *MicroMagazine* 2009, 2, 16-23.
- Brian P Mason *et al.*, Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology, *Chemical Reviews*, 2007, 107, 2300-2318.
- Watts P en Wiles C, Recent advances in synthetic microreaction technology, *Chemical Communications*, 2007, 443-467.
- Hartman R en Jensen K, Microchemical systems for continuous-flow synthesis, *Lab Chip*, 2009, 9, 2495-2507.
- Roberge D *et al.*, Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries?, *Chem Eng Technol*, 2005, 28, 318-323.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.flowid.com, www.chemtrix.com, www.micronit.com, www.futurechemistry.com, www.ostendum.com, www.medimate.com, www.access2flow.com: Nederlandse bedrijven in microreactortechnologie en lab-on-a-chip-technologie.
- http://ismagilovlab.uchicago.edu/Mixing_straight_channels.html: filmopnamen van druppelvorming in mikrokanalen.

VOOR OP SCHOOL

1. Maak een lijst met overeenkomsten en verschillen tussen thuis koken op kleine schaal en in een ziekenhuis op grote schaal. Maak een vergelijkbare lijst voor micro en macro in de chemische industrie. Welke zaken hebben een groot effect op opschalen?
2. Synthese van organische verbindingen heet ook wel bakken-en-braden. Geef tenminste vijf vaardigheden die een klassiek synthetisch organisch chemicus beheerst. Welke kennis en vaardigheden heeft een micro-syntheticus nodig?
3. Wat maakt microreactoren vooral geschikt voor de farmaceutische industrie?



CHEMIE IN DE PALM VAN JE HAND

Onderzoekers van de Amerikaanse University of California ontwikkelden een experimentele microreactor gebaseerd op microfluid-technologie, waarmee ze claimen tot duizend chemische reacties in één keer te kunnen uitvoeren.

4. Noem twee factoren die een goede opbrengst van (evenwichts)reacties beïnvloeden. Hoe zijn deze factoren te sturen in een microreactor?
5. Noem twee voordelen en twee nadelen van het gebruik van microreactoren. Welke geven de doorslag?
6. Een sterk exotherme reactie – waar veel warmte bij vrijkomt – kun je veilig uitvoeren in een kolf van een halve liter. Waardoor is uitvoering in een vat van 100 liter onverantwoord? Welke maatregelen moet je bij deze opschaling nemen?
7. Moleculaire diffusie geeft aan hoe snel moleculen zich gemiddeld verplaatsen door een stilstaand gas of oplossing. Zoek de gemiddelde snelheid van een zuurstofmolecuul in lucht. Waardoor is de diffusiesnelheid altijd relatief laag? Waardoor is deze snelheid in vloeistoffen lager dan in gassen?
8. Nitroglycerine wordt gebruikt in explosieven en als medicijn bij hartkwalen. Wat is de werking bij iemand met pijn op de borst? Hoe ontleedt glycerine bij een explosie?
9. Microreactoren bootsen voor een deel processen na in een cel. Geef twee overeenkomsten en twee verschillen.
10. Bij syntheses van chirale moleculen ontstaat veelal van beide enantiomeren evenveel links- als rechtsdraaiend product. Hoe kun je met een microreactor voor enantioselectieve synthese zorgen?

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Arno van 't Hoog (C2W)
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)
Gerard Stout (NHL Hogeschool)

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Communicaties
tel. 070-306 07 26
betacom@planet.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Roeland Dobbelaer, Bèta Publishers
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam
tel. 070-444 06 00, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
klantenservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk moment ingaan en worden jaarlijks stilzwijgend verlengd tenzij vóór 1 december van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelikheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 78,-. Leden van KNCV, KVVC en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs-)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 234,-.

Kijk voor meer informatie op www.chemischefeitelikheden.nl.

MICROREACTOREN

editie 61
nummer 262
maart 2010

Met dank aan:

- Prof. dr. Floris Rutjes
Radboud Universiteit
f.rutjes@science.ru.nl