



IOP
Precisietechnologie

Nano-dispensing

SENER

IOP

Electrospraying als techniek voor vloeistofdoserering

Onderwerp:

Snel en reproduceerbaar met behulp van electrospraying doseren van zowel niet-viskeuze als viskeuze vloeistoffen in hoeveelheden van ongeveer 1 nanoliter

Doelstelling:

Het equivalent ontwikkelen van een piëzo-elektrische inkjetdispenser op basis van electrospraytechnologie

Markten:

Biotechnologie, farmaceutische industrie
Print- en fabricagetechnologie
Lijmindustrie

Mogelijk gebruik:

Nauwkeurig aanbrengen van kleine hoeveelheden lijm
Doserering van eiwitten voor kristallisatietests bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen
Een alternatief voor inkjet- of bubblejet-printers

Onderzoekperiode: mei 2000 - mei 2004

Budget: 160.000 EUR, waarvan 160.000 EUR subsidie door IOP

Onderzoeksinstituut: Universiteit Leiden, Technische Universiteit Delft

Projectleider: Jan Pieter Abrahams

Onderzoekers aan de Technische Universiteit Delft en de Universiteit Leiden werken nauw samen aan de ontwikkeling van een vloeistofdoseersysteem op basis van electrospraytechnologie. Het systeem dient eenvoudig te kunnen worden geïntegreerd in andere apparatuur en moet kleine hoeveelheden viskeuze vloeistoffen kunnen doseren. Dergelijke vloeistoffen worden vaak gebruikt in de biotechnologie, maar ook op talloze andere gebieden, variërend van lijm voor microfabricage tot inkt op oliebasis in de grafische industrie. Naar elektronische verstuiwing, waarvan het principe berust op de kegel van Taylor, wordt al meer dan 15 jaar onderzoek gedaan in het Aërosollaboratorium van de TU Delft. In Leiden wordt de in Delft gebouwde opstelling geminiaturiseerd, zodat het proces te volgen is in een geautomatiseerde fluorescentiemicroscop. 'Als dit lukt, is dat een grote doorbraak. Een onderzoeker kan dan, op het moment dat druppels worden gevormd, zien wat er gebeurt.'

'We deden al langer onderzoek naar nano-dispensing op basis van piëzo-elektriciteit zoals dat wordt toegepast in inkjetprinters', zegt Jan Pieter Abrahams, hoogleraar aan de vakgroep Biophysical Structural Chemistry binnen het Leids Instituut voor Chemisch onderzoek. 'Toen we hoorden van de mogelijkheden die electrospraying biedt, hebben we contact opgenomen met Jan Marijnissen in Delft', vult Maxim Kuil aan, die wetenschappelijk medewerker is in de groep van Abrahams. Samen met de TU Delft schreven ze een voorstel voor het IOP-project, dat in 2000 van start ging.

Projectgroep nano-dispensing. Van links naar rechts: Jan Pieter Abrahams, Hans de Vrind, Maxim Kuil en Henk Verpoorten. Jan Marijnissen en Kees Geerse van de TU Delft ontbreken, evenals René Bodenstaff, Tomech Ciach en Jasper Plaisier van de Universiteit Leiden



Het doseren van niet-viskeuze vloeistoffen in druppelvorm is tamelijk eenvoudig, en kan op twee manieren. In het eerste geval wordt een piëzo-elektrisch kristal in de vloeistof onder druk gebracht. De daardoor veroorzaakte drukgolf zorgt ervoor dat de vloeistof via een vernauwing druppels 'spuwt'. Deze technologie wordt veel gebruikt bij inkjetprinters. Een andere manier om druppels te produceren is om een deel van de vloeistof te verwarmen. Hierbij veroorzaakt het ontstane gas eenzelfde type drukgolf. Bubblejet-printers berusten op dit principe. 'Geen van beide methoden is toe te passen bij viskeuze vloeistoffen aangezien deze geen druppels vormen aan het eind van de spuitmond, zelfs niet onder grote druk', legt Jan Pieter Abrahams uit. De vorming van druppels kan echter worden afgedwongen door met een elektrisch veld te 'trekken' aan het vloeistofoppervlak.

Kegel van Taylor

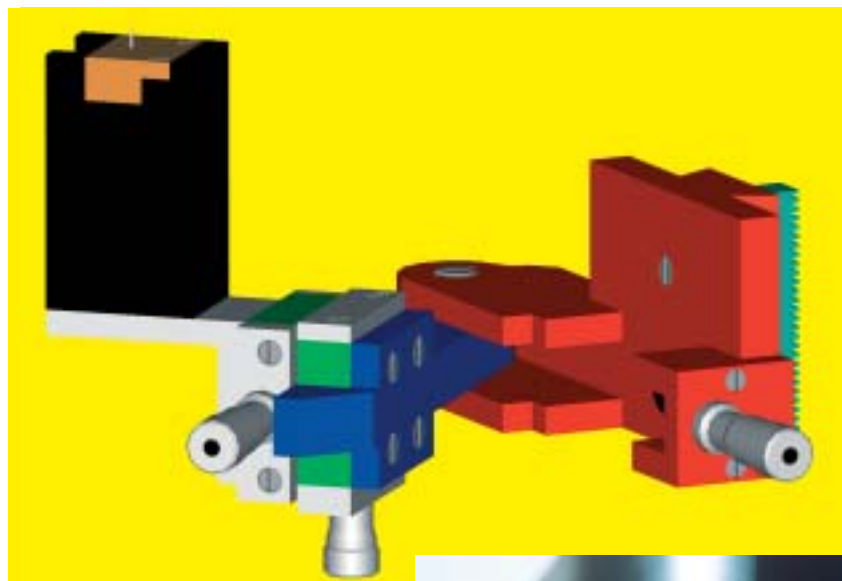
Wanneer een vloeistof door een injectienaald wordt gedrukt, de ontstane druppel onder hoge spanning wordt gebracht én de elektrostatische druk aan het oppervlak van de druppel hoog genoeg is, neemt deze de vorm aan van een kegel. Die valt op hetzelfde moment uiteen in een straal van kleine druppeltjes. Dit fenomeen, dat bekend staat als de kegel van Taylor, vormt de basis van electro spraying. Jan Marijnissen, universitair hoofddocent aan het Aërosollaboratorium: 'We hebben uitvoerig onderzoek gedaan naar de kegel van Taylor en een wiskundig model ontwikkeld dat beschrijft hoe de volumestroom van een vloeistof kan worden beïnvloed om kleine hoeveelheden ervan, tot aan submicron-niveau, op een specifiek doeloppervlak te richten.'

De toepassingen van electro spraying zijn legio: van dunne-filmfabricage en de productie van zeer fijne poeders tot het toedienen van geneesmiddelen door inhalatie. Veel van deze toepassingen doseren echter 'grote' hoeveelheden. 'In dit project willen we ook precies weten hoeveel we doseren, dus hebben we een feedbackloop nodig', aldus Jan Pieter Abrahams.

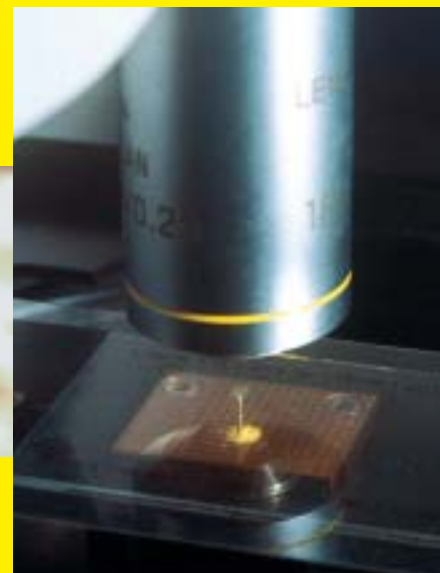
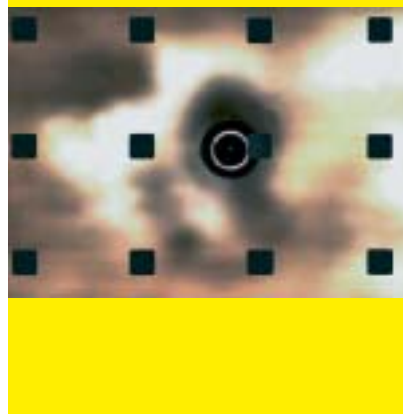
De kegel, jet en spray van een kegel van Taylor in een opstelling van het Aërosollaboratorium van de Technische Universiteit Delft. De uitwendige diameter van de buis is 2 millimeter (foto Philip Broos, Delft Integraal)



Ontwerp van de in een fluorescenciemicroscop aan te brengen nano-dispenser, ter vervanging van de condensor. Linksboven de spuitmond



Blik door microscoopobjectief op de naald die gebruikt wordt bij elektro spray-depositie op micro-arrays. Doeloppervlak 0,2 x 0,2 mm



Overzicht van objectief, elektro spraynaald en houder, en micro-array gemonteerd in een fluorescenciemicroscop

Het eerste deel van het project werd uitgevoerd in Delft. 'Daar hebben we een opstelling gebouwd voor nano-dispensing op basis van electro spraying met ultrasnelle beeldweergave', zegt Maxim Kuil. Geprobeerd werd om de optimale parameters te achterhalen voor de te doseren vloeistoffen bij gebruikmaking van verschillende elektrodes, met een doeloppervlak van $100 \mu\text{m}^2$ en een vloeistofstroom van 0,2 tot 100 nanoliter per seconde.

Eiwitkristallisatie

'Een belangrijk onderdeel van het project was om verschillende protocollen voor het aan- en uitschakelen van een electro spray te testen en de maximale schakelfrequenties vast te stellen', vertelt Maxim Kuil. 'Als je weet hoe dat moet, kun je de exacte hoeveelheid te doseren vloeistof bepalen.' Verscheidene opties zijn getest, zoals de spuitmond dichterbij de tegenelektrode brengen om meer kracht uit te oefenen op de vloeibare kegel. Een ander proef was om de stroomsnelheid van de vloeistof op dynamische wijze te veranderen, en zo de electro spray te starten en te stoppen. Door een fluorescerende stof aan de vloeistof toe te voegen, en de

gedoseerde hoeveelheid te meten met een op de fluorescentiemicroscopie aangebrachte fotomultiplier, kan een feedbacksignaal worden gegenereerd zodra de gewenste hoeveelheid is bereikt.

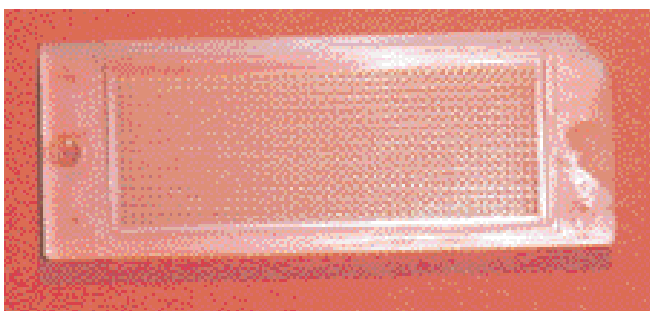
In het tweede deel van het project, dat plaatsvindt in Leiden, wordt het onderzoek op microniveau herhaald met een nano-dispenser die is ingebouwd in zo'n fluorescentiemicroscopie. 'Dat is lastig', zegt Jan Pieter Abrahams, 'omdat we werken met 5000 Volt in combinatie met vloeistoffen. We moeten de elektronica van de microscopie dus zorgvuldig afschermen.'

Dit type nano-dispensing kan onder meer worden toegepast bij eiwitkristallisatie-onderzoek, waarbij microscopisch kleine putjes van circa 50 nanoliter in een polymeerplaat worden gevuld, elk met een andere vloeistof. Maxim Kuil: 'Als het inbouwen in de microscopie lukt, zou dat echt een grote doorbraak zijn. Dan kan de onderzoeker precies zien wat er gebeurt op het moment dat de druppels worden gevormd.'

Deelname van bedrijfsleven

Om de kennisoverdracht tussen onderzoeksinstituten en bedrijven te bevorderen, bieden innovatiegerichte onderzoeksprogramma's (IOP's) diverse mogelijkheden. Zo kunnen geïnteresseerde bedrijven zitting nemen in een begeleidingscommissie. Dit is de meest directe vorm van kennisoverdracht en garandeert nauw contact met een of meer projecten.

Het bedrijf Key Drug Prototyping ontwikkelt nieuwe geneesmiddelen op basis van de atomaire kenmerken van eiwitten waar medicijnen zich op richten. CEO Flip Hoedemaeker licht het belang van dit IOP-project toe voor zijn bedrijf: 'Bij ons onderzoek willen we per eiwit de optimale omstandigheden achterhalen waarin het eiwit kristalliseert. Daarvoor moeten heel wat tests worden uitgevoerd met schaarse en daarom dure materialen. Het kunnen doen van kristallisatie-experimenten met zeer kleine



Microscopisch kleine putjes in een polymeerplaat die wordt gebruikt voor eiwitkristallisatie (720 per plaat van 76 bij 29 mm)

hoeveelheden eiwitten maakt het mogelijk meer tests uit te voeren.' Hij is enthousiast over de samenwerking met andere bedrijven en de universiteiten in de begeleidingscommissie: 'Tijdens de bijeenkomsten bespreken we de vorderingen van het onderzoek. Samen kunnen we de richting die het project op gaat beïnvloeden; ook tussen de bijeenkomsten door houden we contact.' Aangezien de afzonderlijke leden afkomstig zijn uit verschillende bedrijfstakken, zijn ze geen concurrenten. 'Hierdoor kunnen we in een open en prettige sfeer over het onderwerp praten. Ook vind ik

het leuk dat iedereen vanuit zijn achtergrond een eigen inbreng heeft.' Zijn doel is om te helpen nano-dispensing naar een hoger niveau te tillen, zodat KeyDP eiwitkristallisatietests kan opzetten met een eerste prototype. 'Ik hoop zeker betrokken te worden bij de verdere ontwikkeling van de dispenser.'

Specialistisch

Intercol, een ander lid van de begeleidingscommissie, produceert lijmen voor klantspecifieke toepassingen. De belangstelling bij dit IOP-project gaat uit naar spuitlijmen. Leon Bezemer, manager Research & Development, legt uit: 'We willen meer inzicht krijgen in het gedrag van lijm wanneer het wordt geëxtrudeerd in druppels. Voor ons is het belangrijk te weten waar de grootste druppel het oppervlak zal raken en wat er gebeurt met de kleinere druppels daaromheen.' Hij geeft het voorbeeld van de kartonnen draagverpakking van sixpacks bier. Deze worden in hun definitieve vorm gelijmd met een snelheid die het oog niet kan volgen. 'Het gaat hier niet om de precieze hoeveelheid lijm, maar het raken van de juiste plek op het juiste moment, bij extreme snelheden.' Leon Bezemer is tevreden over de samenwerking met het projectteam: 'Bepaalde fenomenen kan ik verklaren uit de praktijk, en ik weet welke problemen je kunt tegenkomen bij het vernevelen van vloeistoffen.' Omdat Intercol werkt met uiterst specialistische technieken, is het van belang op de hoogte te blijven van de nieuwste ontwikkelingen. 'Toen ik van dit project hoorde, kreeg ik direct het gevoel de boot niet te mogen missen. En het is buitengewoon bevredigend dat onze inbreng serieus wordt genomen.'

Begeleidingscommissie

Intercol
Key Drug Prototyping
MESA Research Institute
Multin Design & Development
Océ Technologies
Pentri
Stork Veco
TNO Industrie

Voor meer informatie over Nano-dispensing

Vakgroep Biophysical Structural Chemistry, Leids Instituut voor Chemisch onderzoek, Universiteit Leiden
Prof. dr. Jan Pieter Abrahams
Telefoon (071) 527 44 14
E-mail abrahams@chem.leidenuniv.nl

Projectgroep Nano-dispensing

Jan Pieter Abrahams
René Bodenstaff
Tomech Ciach
Maxim Kuil
Kees Geerse (TU Delft)
Jan Marijnissen (TU Delft)
Jasper Plaisier
Henk Verpoorten
Hans de Vrind

IOP Precisietechnologie

Precisietechnologie is nodig om producten te realiseren met hoge vorm- of maatnauwkeurigheid, maar ook om producten of onderdelen snel en zeer precies te positioneren. Deze technologie is van toenemend belang voor uiteenlopende producten en sectoren als laptopcomputers (met name bij dataopslag), cd-spelers en dvd-recorders, optische en medische instrumenten, gsm-telefoons en de ruimtevaart. Door vérgaande miniaturisatie is het niet mogelijk deze functies met zuiver mechanische middelen te realiseren; een multidisciplinaire systeembenadering is noodzakelijk.

Het IOP Precisietechnologie bestaat sinds 1999. Sindsdien hebben 16 projecten subsidie gekregen voor onderzoek op drie gebieden.

- Bij systeemgericht ontwerpen gaat het om functies die met relatief grote snelheid en/of met zeer grote precisie verplaatsingen kunnen realiseren. Onderwerpen als piezo-actuatoren, precisieverplaatsing in vacuüm en mechanica met snelle algoritme vallen hieronder.
- Binnen het thema 'grenzen aan de maakbaarheid' gaat het om het verhogen van de nauwkeurigheid van bestaande maaktechnologieën door verbeterde procesbeheersing en/of het ontwikkelen van nieuwe productietechnieken. Niet alleen klassieke technieken als fijndraaien of spuitgieten zijn onderwerp van onderzoek, ook nieuwe technologieën zoals lithografisch etsen, bewerking met laser- of röntgenbundels en *chemical vapour deposition*.
- Precisie in de microstroomtechnologie is het derde gebied van dit IOP-programma. Het betreft systemen die bestaan uit sensor(en) en actuator(en), gekoppeld door een regelsysteem en gemaakt met technologieën afkomstig van de chipindustrie. Hieronder vallen fabricagetechnologieën als nat chemisch etsen en de verpakking van MST-devices, zoals de koppeling van optische chips aan glasfiber.

Voor vragen over IOP Precisietechnologie

Dr. Casper Langerak, secretaris programmacommissie

Telefoon (070) 373 53 12

Fax (070) 373 56 30

E-mail c.j.g.m.langerak@senter.nl

Website www.senter.nl/iop-pt

IOP

Een innovatiegericht onderzoeksprogramma (IOP) geeft subsidie aan innovatieve technologische onderzoeksprojecten bij universiteiten en andere non-profit onderzoeksinstituten. De overheid wil op deze manier de onderzoeksweld toegankelijker maken voor het bedrijfsleven en contacten tussen beide verbeteren en intensiveren. Voorwaarde is dat de projecten aansluiten bij de (lange termijn) onderzoeksbehoeften van het bedrijfsleven. Het programma stimuleert de interactie met bedrijven door hen te betrekken bij de projecten, door kennisoverdracht en door netwerkactiviteiten. Er wordt alles aan gedaan om te zorgen dat ieder programma leidt tot blijvende samenwerking tussen de Nederlandse onderzoeksinstituten en het bedrijfsleven.

Rol van het bedrijfsleven

Om de band tussen onderzoekers en bedrijfsleven te verstevigen, biedt een IOP aan bedrijven de mogelijkheid aan het onderzoek deel te nemen. Dat kan bijvoorbeeld op de volgende manieren:

- Zitting nemen in een begeleidingscommissie. Dit is de meest directe manier van kennisoverdracht omdat het lidmaatschap van een begeleidingscommissie nauw contact met een of meerdere projecten garandeert. Het bedrijf blijft op de hoogte van de laatste ontwikkelingen van het onderzoek en kan door de inbreng van praktijkervaring soms mede de richting van het onderzoek bepalen.
- Overnemen of gebruiken van patenten en/of licenties die het rechtstreekse gevolg zijn van het onderzoek aan universiteiten of non-profit onderzoeksinstituten.
- Het creëren van werkervaringsplaatsen voor onderzoekers, zodat de nieuw opgedane kennis snel aan een bedrijf wordt overgedragen en getoetst kan worden in de praktijk.

Colofon

Dit is een uitgave van Senter
Mei 2004

Senter Den Haag
Juliana van Stolberglaan 3
Postbus 93144
2509 AC Den Haag

Telefoon (070) 373 50 00
Fax (070) 373 51 00

Algemene informatie en advies:
Telefoon (070) 373 52 77
E-mail info@senter.nl
Internet www.senter.nl

Senter is een agentschap van het Ministerie van Economische Zaken



De vakgroep Biophysical Chemistry van de Universiteit Leiden bestudeert de relaties tussen de structuren van biologisch relevante macromoleculaire complexen en hun biologische functies. De belangrijkste onderzoeksinstrumenten zijn röntgen-kristallografie en cryo-elektronenmicroscopie.



Het onderzoek naar nano-dispensing wordt tevens uitgevoerd in het Delftse Aërosollaboratorium binnen de Sectie Deeltjestechnologie van de afdeling Scheikundige Technologie.



Ministerie van Economische Zaken

Aan deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend.