(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 503 116 B1 2007-08-15**

(12) # Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 453/2006

(22) Anmeldetag: 2006-03-17

(43) Veröffentlicht am: 2007-08-15

(51) Int. Cl.[8]: ***C12Q 1/00*** (2006.01)
C12M 01/00 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
US 2005/02722144A
WO 2002/009606A1 WO 2002/16017A1
WO 2002/23163A1 WO 2004/081741A2
JP 2005-224688A WO 2004/113492A1
WO 2004/091771A1
US 2006/0019333A1

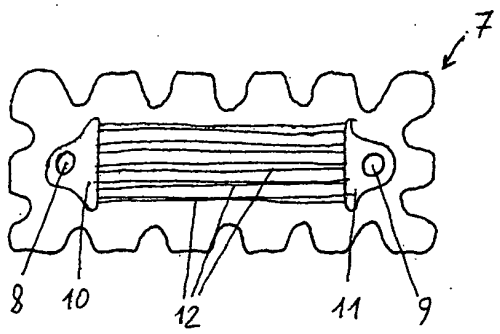
(73) Patentanmelder:
DBS DAILY BUSINESS SUPPORT SOFTWARE & SYSTEMS GMBH
A-8010 GRAZ (AT)
ANGEWANDTE BIOKATALYSE-KOMPETENZZENTRUM GMBH
A-8010 GRAZ (AT)

(72) Erfinder:
ZURK AUGUST PETER ING.
GRAZ (AT)
NIDETZKY BERND DR.
GRAZ (AT)

(54) **MIKROREAKTOR**

(57) Die Erfindung betrifft einen Mikroreaktor (3) mit mindestens einer aus einem elastischen Material hergestellten Basisplatte (7), die eine Oberfläche (19) aufweist, in der Nuten (12) eingearbeitet sind, die die Reaktionskanäle (12) des Mikroreaktors (3) bilden, sowie mit einer Abdeckung (13), die an der Oberfläche (19) der Basisplatte (7) anliegt und die Reaktionskanäle (12) abschließt, wobei die Basisplatte (7) einstückig angeformte Dichtelemente aufweist. Ein einfacher Aufbau und eine besonders gute Abdichtung kann dadurch erreicht werden, dass die Dichtelemente als erste Vorsprünge (18a, 18b) ausgebildet sind, die entlang der Ränder der Nuten (12) verlaufen.

Fig. 2



AT 503 116 B1 2007-08-15

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Mikroreaktor mit mindestens einer aus einem elastischen Material hergestellten Basisplatte, die eine Oberfläche aufweist, in der Nuten eingearbeitet sind, die die Reaktionskanäle des Mikroreaktors bilden, sowie mit einer Abdeckung, die an der Oberfläche der Basisplatte anliegt und die Reaktionskanäle abschließt, wobei die Basisplatte einstückig angeformte Dichtelemente aufweist.

Mikroreaktoren der obigen Art werden verstärkt in biochemischen Verfahren eingesetzt, wobei sie beispielsweise als enzymatische Mikroreaktoren Routinearbeit in der biochemischen Analyse erleichtern und auch Anwendungen in der Biokatalyse haben. Sie werden bei der Analyse als Komponenten integrierter Systeme eingesetzt, die als "Lab on a Chip" oder "Micro-Total-Analysis-Systems" (μTAS) bezeichnet werden.

Mikroreaktoren der obigen Art sind aus der US 2005/0272144 A, der WO 2005/009606 A oder der WO 02/16017 A bekannt. Solche Mikroreaktoren sind allgemein aus starren Platten aufgebaut, die aneinandergepresst sind, wobei in mindestens einer der Platten Nuten eingearbeitet sind, die die Reaktionskanäle des Mikroreaktors bilden. Kritisch ist dabei stets die Abdichtung der Mikroreaktoren, die beispielsweise über O-Ringe erfolgt. Aufgrund der Dichtproblematik sind solche Mikroreaktoren zumeist auf Systemdrücke unterhalb bestimmter Grenzwerte beschränkt, die beispielsweise bei 3 bar liegen.

Eine weitere Beschränkung bekannter Mikroreaktoren liegt darin, dass in vielen Anwendungsfällen ein sehr großes Verhältnis zwischen der Länge des Reaktionskanals und dem Durchmesser erforderlich ist, um eine ausreichende Durchmischung der Reaktionskomponenten, bzw. eine ausreichende Wechselwirkung zwischen dem Reaktionsmedium und der Wand des Reaktionskanals zu gewährleisten. Da die Querschnittsabmessungen des Reaktionskanals jedoch nicht beliebig klein gemacht werden können, muss der Reaktionskanal eine Mindestlänge aufweisen, die in manchen Fällen schwer realisierbar ist.

Aus der WO 02/23163 A ist ein Mikroreaktor zur Analyse und/oder zum Sortieren von biologischem Material bekannt. Teile dieses Reaktors bestehen dabei aus mehrschichtigen Strukturen aus elastischem Material, die miteinander verschweißt werden, um komplexe Strukturen zu ergeben. Der Herstellungsprozess ist sehr aufwändig, da die Materialien speziell dotiert werden müssen, um eine Verschweißung zu ermöglichen und da eine extrem genaue Ausrichtung der einzelnen Materialschichten vor dem Verschweißen erforderlich ist.

Die JP 2005-224688 A zeigt einen Mikroreaktor, der aus zwei Schichten besteht, wobei in die untere Schicht ein Strömungskanal eingearbeitet ist. Auf diese Schicht wird eine flache Deckschicht aufgesetzt, um den Strömungskanal zu schließen. Parallel zu den Rändern des Strömungskanals sind Vorsprünge vorgesehen, die nach oben ragen und eine Abdichtung gegenüber der Deckschicht bewirken sollen. Ein solcher Mikroreaktor besitzt einen einfachen Aufbau und ist dementsprechend leicht herstellbar. Die Anwendung eines solchen Mikroreaktors ist jedoch auf kleine bis mittlere Systemdrücke beschränkt, da ansonsten die Abdichtung versagt. Ähnliche Nachteile gelten auch für eine Lösung, wie sie in der WO 2004/081741 A beschrieben ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, diese Nachteile zu vermeiden und einen Mikroreaktor zu schaffen, der einen einfachen Aufbau aufweist, kostengünstig herstellbar ist und insbesondere eine zuverlässige Dichtung ermöglicht. Insbesondere sollen dabei auch erhöhte Systemdrücke problemlos erzielbar sein. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Möglichkeit zu schaffen, auch bei verringerter Länge des Reaktionskanals befriedigende Umsetzungsraten erzielen zu können.

Darüber hinaus soll es im Rahmen der vorliegenden Erfindung möglich sein, auch mit einfachen Mitteln komplexe Reaktionen mit mehreren Komponenten innerhalb eines einzigen Mikroreaktors ablaufen zu lassen.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die Dichtelemente als Vorsprünge ausgebildet sind, die entlang der Ränder der Nuten verlaufen.

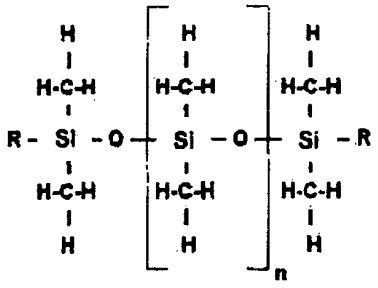
Dadurch dass die Vorsprünge, die die Dichtelemente bilden, direkt am Rand der Nuten vorgesehen sind, wird bewirkt, dass sich die diese Vorsprünge zumindest in zusammengebautem Zustand über die Seitenwände der Nuten nach innen erstrecken. Dadurch entsteht bei den seitlichen Wänden eine Hinterschneidung, wodurch bewirkt wird, dass durch den Systemdruck die Anpressung der Dichtelemente an die Abdeckung verstärkt wird, so dass auch hohe Drücke von 20 bar bis 100 bar oder mehr problemlos darstellbar sind.

Es ist dabei sowohl möglich, dass die ersten Vorsprünge vor dem Aufsetzen der Abdeckung ausschließlich nach oben ragen und erst durch den Druck der Abdeckung nach innen zur Mitte der Nut hin gedrückt werden, als auch dass die ersten Vorsprünge bereits im Ausgangszustand nach innen vorspringen. Die erste Variante besitzt leichte Vorteile im Hinblick auf eine vereinfachte Herstellung, die zweite Variante jedoch besitzt den Vorteil einer noch stärker verbesserten Dichtwirkung. Da die Basisplatte aus einem elastischen Material hergestellt ist, ist das Vorsehen von Hinterschneidungen beim Herstellungsprozess keine unüberwindliche Schwierigkeit.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn weitere Dichtelemente als zweite Vorsprünge ausgebildet sind, die aus der Oberfläche der Basisplatte vorragen. Dadurch kann die Sicherheit und Druckfestigkeit weiter erhöht werden.

In besonders bevorzugter Weise verlaufen die Vorsprünge erster Art und die Vorsprünge zweiter Art parallel zueinander entlang der Ränder der Nuten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung ist vorgesehen, dass die Basisplatte aus Poly-Di-Methyl-Siloxane (PDMS) hergestellt ist. Dieses Material hat sich als besonders günstig für die Herstellung des Mikroreaktors herausgestellt. Die chemische Verbindung hat die folgende Strukturformel:



Dabei bedeutet R wahlweise OH, $CH{=}CH_2$ oder CH_3, und n liegt vorzugsweise zwischen 200 und 6000.

Der besondere Vorteil der Verwendung von PDMS liegt darin, dass durch spezielle Additive verstärkt OH-Gruppen zur Verfügung gestellt werden können, die an der Oberfläche die kovalente Bindung mit Enzymen begünstigen. Das Material hat sich in Hinsicht auf seine Formstabilität bei hohen Drücken und hohen Temperaturen als besonders günstig erwiesen. Darüber hinaus ist es FDA-zertifiziert und hat eine hohe Biokompatibilität. Die Herstellung der Basisplatte aus PDMS erfolgt, indem flüssiger Silikonkautschuk (LSR) bzw. Fluorsilikon (FSR) in eine Form eingebracht wird. Die Platte wird bei 240°C bei Drücken von etwa 450° gehärtet und anschließend im gesättigten Wasserdampf eine Stunde bei 140°C getempert.

Besonders günstig ist es, wenn die Oberfläche der Basisplatte bioreaktiv behandelt ist.

Als bioreaktive Beschichtung in diesem Sinn werden beispielsweise Katalysatoren oder Enzyme verstanden, die erwünschte Reaktionen bewirken oder begünstigen.

Dadurch ist es beispielsweise möglich, Proteine in Peptide umzuwandeln, die Messungen wesentlich leichter zugänglich sind. Es ist auch möglich, Glucose durch Glucose-Oxidase zu oxidieren, um anschließend Chemo-Lumineszenz-Messungen durchführen zu können. Die Immobilisierung von Enzymen, die mit dem erfindungsgemäßen Mikroreaktor möglich ist, ermöglicht es, die Stabilität im Hinblick auf pH-Wert und Temperatur zu vergrößern, die Enzyme wiederzuverwenden und Probleme in Zusammenhang mit Durchmischung und Verdünnung zu verringern.

Eine weitere besonders begünstige Ausführungsvariante der Erfindung sieht vor, dass die Abdeckung als Membran ausgebildet ist. Besonders günstig ist dabei eine Ausführungsvariante, die dadurch gekennzeichnet ist, dass gegenüberliegend einer ersten Basisplatte eine zweite Basisplatte vorgesehen ist, die gemeinsam mit der ersten Basisplatte die Membran einspannt, wobei die Nuten der ersten Basisplatte und die Nuten der zweiten Basisplatte einander in zusammengebauten Zustand zumindest teilweise gegenüberliegen. Auf diese Weise ist es möglich, eine Interaktion des Mediums in den Reaktionskanälen der ersten Basisplatte mit dem Medium in den Reaktionskanälen der zweiten Basisplatte herzustellen. Eine Reaktion von Reaktanden kann durch Druckunterschiede, bzw. osmotisch bewirkt werden, es ist aber auch möglich, durch Anlegen elektrischer Spannungen Diffusionsprozesse zu induzieren. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine solche Diffusion durch Substanzen, die in der Membran eingelagert sind, zu steuern. Auf diese Weise können auch komplexe Reaktionen in einem einzigen Reaktor durchgeführt werden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit kann in besonders bevorzugter Weise dadurch gesteigert werden, dass in den Nuten Strömungshindernisse zur verbesserten Durchmischung des Reaktionsmediums vorgesehen sind. Die Strömungshindernis werden dabei vorzugsweise als seitliche Hindernisse ausgebildet, die aus den Wänden der Nuten vorragen. Auf diese Weise wird die laminare Strömung innerhalb der Reaktionskanäle gestört und es werden Wirbel induziert, die einerseits eine Durchmischung des Reaktionsmediums in sich bewirken und andererseits die Wechselwirkung mit den Wänden der Nut begünstigen.

Um die Temperatur des Mikroreaktors mit einfachen Mitteln auf einen vorbestimmten Wert stabilisieren zu können, ist es von besonderem Vorteil, wenn der Mikroreaktor eine Mehrzahl von Basisplatten aufweist, die in einem Stapel mit dazwischenliegenden Wärmetauschern angeordnet sind.

In der Folge wird die vorliegende Erfindung anhand der in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Es zeigen Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Analysesystems mit einem erfindungsgemäßen Bioreaktor, Fig. 2 eine Draufsicht auf eine Basisplatte eines Bioreaktors, Fig. 3 einen Schnitt durch einen Reaktionskanal in vergrößertem Maßstab, Fig. 4 ein Detail eines Reaktionskanals in einer axonometrischen Darstellung, Fig. 5 ein weiteres Detail einer alternativen Ausführungsvariante, Fig. 6 eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsvariante in axonometrischer Ansicht und Fig. 7 ein Detail von Fig. 6.

Das Analysesystem von Fig. 1 besteht aus einem Behälter 1 für Reaktionssubstrat, der über eine Pumpe 2 mit einem thermostatisierten Mikroreaktor 3 in Verbindung steht. In einem weiteren Behälter 4 wird das aus dem Mikroreaktor 3 erhaltene Produkt aufgefangen. Die Thermostatisierung erfolgt über einen Wärmetauscher 5 und eine weitere Pumpe 6 zur Förderung des Wärmeträgermediums.

Die Basisplatte, die in Fig. 2 dargestellt ist, ist allgemein mit 7 bezeichnet. Es ist eine Einström-

öffnung 8 und eine Ausströmöffnung 9 vorgesehen, um die Verteilungsräume 10, 11 angeordnet sind. Zwischen den Verteilungsräumen 10, 11 ist ein Vielzahl von Reaktionskanälen 12 ausgebildet. Im Beispiel, das in Fig. 2 dargestellt ist, sind die Reaktionskanäle 12 parallel zueinander angeordnet. Es ist gemäß einer alternativen Ausführungsform, die nicht dargestellt ist, selbstverständlich auch möglich, wenige meandrierte Reaktionskanäle vorzusehen.

Fig. 3 zeigt die Ausbildung eines Reaktionskanals 12 im Detail. Der Reaktionskanal 12 wird einerseits durch die Seitenwände 14a, 14b der Nut 12 in der Basisplatte 7 begrenzt und andererseits durch die Abdeckung 13 nach oben verschlossen. Im Bereich des Bodens 15 des Reaktionskanals 12 sind Vorsprünge 16a, 16b vorgesehen, die seitlich von den Seitenwänden 14a, 14b nach innen vorragen und jeweils etwa 20% Querschnittsverringerung bewirken. Im oberen Bereich der Seitenwände 14a, 14b sind in der Basisplatte 7 zweite Vorsprünge 17a, 17b vorgesehen, die in der Darstellung der Fig. 3 zur besseren Erklärung im ursprünglichen Zustand dargestellt sind. Durch die Pressung zwischen der Basisplatte 7 und der Abdeckung 13 werden diese zweiten Vorsprünge 17a, 17b elastisch verformt und gewährleisten die Abdichtung zwischen der Basisplatte 7 und der Abdeckung 13. Erste Vorsprünge 18a, 18b sind parallel zu den zweiten Vorsprüngen 17a, 17b vorgesehen und ragen von den Seitenflächen 14a, 14b nach innen vor. Diese ersten Vorsprünge 18a, 18b werden durch den Systeminnendruck gegen die Abdeckung 13 gepresst und gewährleisten daher eine verbesserte Abdichtung bei höheren Drücken.

Auf diese Weise wird eine optimale Abdichtung zwischen der Oberfläche 19 der Basisplatte 7 und der Abdeckung 13 erzielt.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsvariante mit zwei Basisplatten 7a, 7b, die Reaktionskanäle 12a, 12b aufweisen. Diese sind durch eine permeable Membran 13 getrennt, verlaufen aber parallel übereinander, so dass ein Stoffaustausch möglich ist.

Die Ausführungsvariante von Fig. 6 weist nur einen einzigen Reaktionskanal 12, entspricht aber ansonsten der von Fig. 2.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es Mikroreaktoren darzustellen, die wesentliche Verbesserte im Hinblick auf Umsetzungsraten und Wirkungsgrade aufweisen.

Patentansprüche:

1. Mikroreaktor (3) mit mindestens einer aus einem elastischen Material hergestellten Basisplatte (7), die eine Oberfläche (19) aufweist, in der Nuten (12) eingearbeitet sind, die die Reaktionskanäle (12) des Mikroreaktors (3) bilden, sowie mit einer Abdeckung (13), die an der Oberfläche (19) der Basisplatte (7) anliegt und die Reaktionskanäle (12) abschließt, wobei die Basisplatte (7) einstückig angeformte Dichtelemente aufweist, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Dichtelemente als erste Vorsprünge (18a, 18b) ausgebildet sind, die entlang der Ränder der Nuten (12) verlaufen.

2. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass weitere Dichtelemente als zweite Vorsprünge (17a, 17b) ausgebildet sind, die aus der Oberfläche (19) der Basisplatte (7) vorragen.

3. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Dichtelemente als erste Vorsprünge (18a, 18b) ausgebildet sind, die über die seitlichen Wände (14a, 14b) der Nuten (12) nach innen ragen.

4. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 2 oder 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass die ersten Vorsprünge (17a, 17b), die über die Oberfläche (19) der Basisplatte (7) vorragen und dass die

zweiten Vorsprünge (18a, 18b), die über die seitlichen Wände (14a, 14b) der Nuten (12a, 12b) nach innen ragen, parallel zueinander verlaufend angeordnet sind.

5. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Basisplatte (7) aus Poly-Di-Methyl-Siloxan (PDMS) hergestellt ist.

6. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Oberfläche (14a, 14b) der Nuten (12) bioreaktiv behandelt ist.

7. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, *dadurch gekennzeichnet*, dass als Abdeckung eine Membran (13) vorgesehen ist, die an der Oberfläche (19) der Basisplatte (7) anliegt.

8. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 7, *dadurch gekennzeichnet*, dass gegenüberliegend einer ersten Basisplatte (7a) eine zweite Basisplatte (7b) vorgesehen ist, die gemeinsam mit der ersten Basisplatte (7a) die Membran (13) einspannt, wobei die Nuten (12) der ersten Basisplatte (7a) und die Nuten (12) der zweiten Basisplatte (7b) einander in zusammengebauten Zustand zumindest teilweise gegenüberliegen.

9. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 8, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Membran (13) partiell durchlässig ausgeführt ist.

10. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, *dadurch gekennzeichnet*, dass in den Nuten (12) Strömungshindernisse zur verbesserten Durchmischung des Reaktionsmediums vorgesehen sind.

11. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 10, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Strömungshindernisse als seitliche Vorsprünge (16a, 16b) ausgebildet sind.

12. Mikroreaktor (3) nach Anspruch 11, *dadurch gekennzeichnet*, dass die seitlichen Vorsprünge (16a, 16b) abwechselnd an einander gegenüberliegenden Seitenwänden (14a, 14b) der Nuten (12) vorgesehen sind.

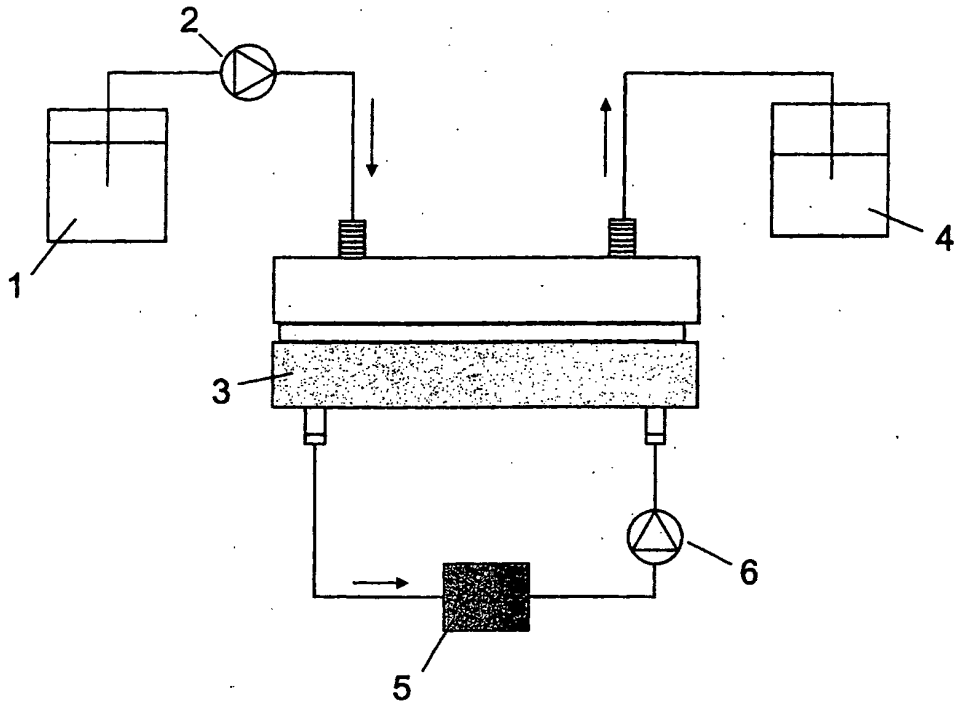
13. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 10 bis 12, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Strömungshindernisse eine Querschnittsverengung der Nuten (12) in einem Ausmaß bilden, das zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_3$ der Querschnittsfläche liegt.

14. Mikroreaktor (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 13, *dadurch gekennzeichnet*, dass der Mikroreaktor (3) eine Mehrzahl von Basisplatten (7) aufweist, die in einem Stapel mit dazwischenliegenden Wärmetauschern angeordnet sind.

Hiezu 4 Blatt Zeichnungen

Int. Cl.[8]: ***C12Q 1/00*** (2006.01)
C12M 01/00 (2006.01)

Fig. 1



Int. Cl.[8]: ***C12Q 1/00*** (2006.01)
C12M 01/00 (2006.01)

Fig. 2

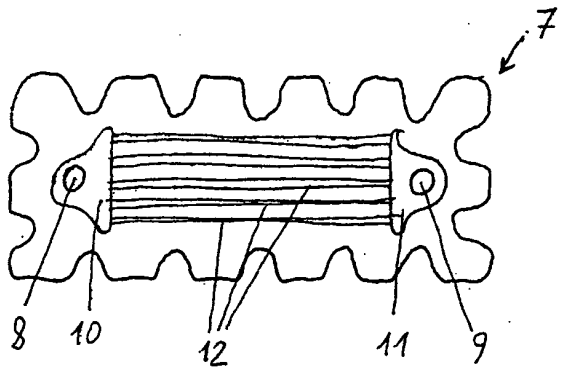
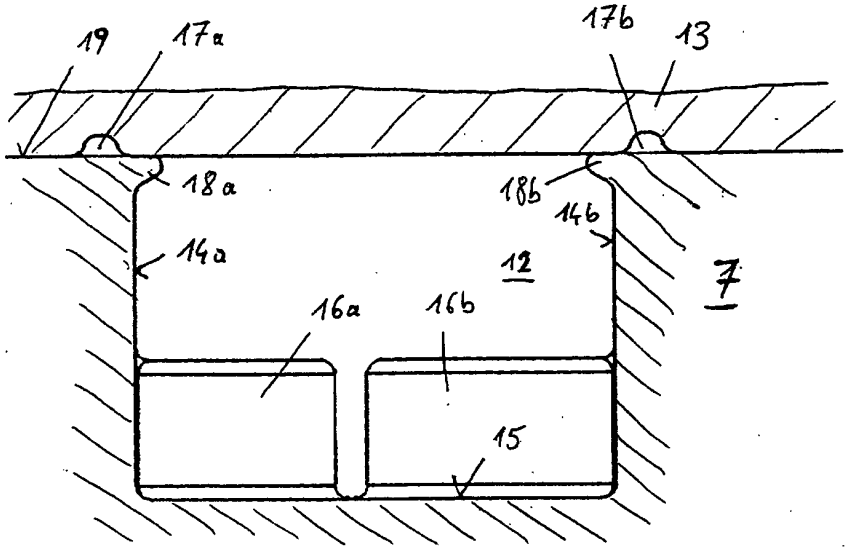


Fig. 3



Int. Cl.[8]: ***C12Q 1/00*** (2006.01)
C12M 01/00 (2006.01)

Fig. 4

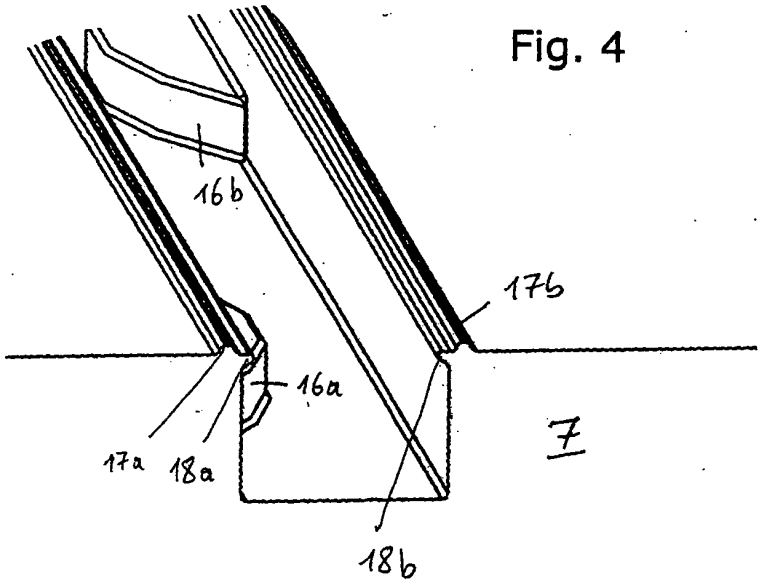
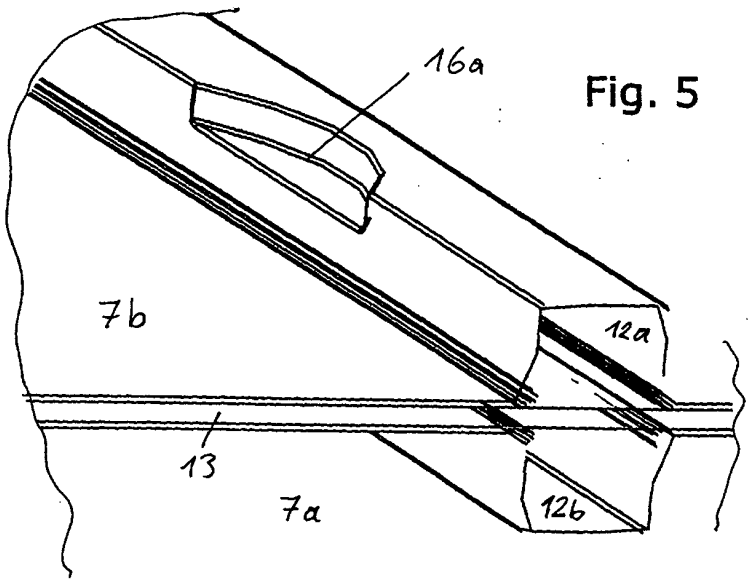


Fig. 5



Int. Cl.[8]: ***C12Q 1/00*** (2006.01)
C12M 01/00 (2006.01)

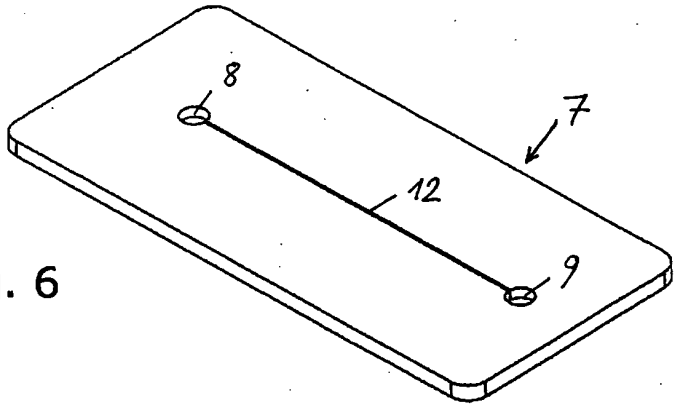


Fig. 6

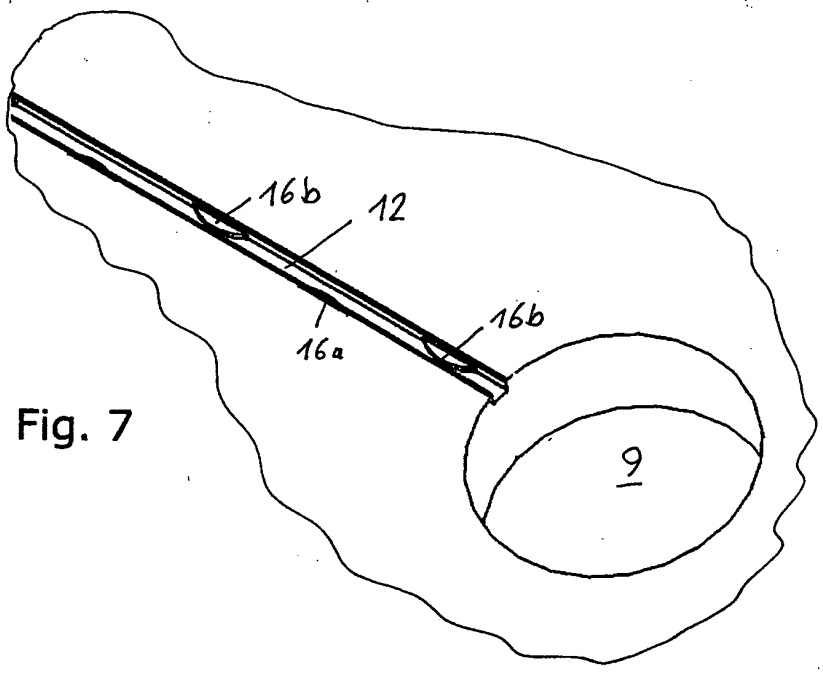


Fig. 7