



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
23.02.2005 Patentblatt 2005/08

(51) Int Cl.7: **B01L 3/00**

(21) Anmeldenummer: **04019480.5**

(22) Anmeldetag: **17.08.2004**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK

- **Borowsky, Richard, Dipl.-Kfm.**
52249 Eschweiler (DE)
- **Latza, Reinhard, Dr. med.**
66386 St. Ingbert (DE)

(30) Priorität: **19.08.2003 DE 10338540**

(72) Erfinder: **Backes, Herbert**
53424 Remagen (DE)

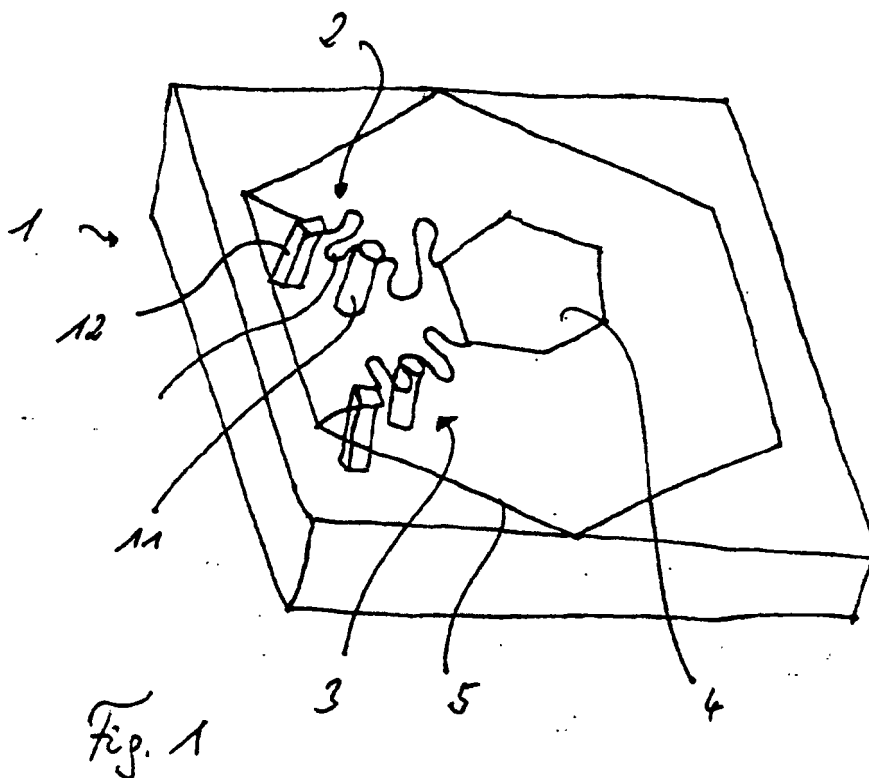
(71) Anmelder:
• **Herbener, Heinz-Gerd**
52249 Eschweiler (DE)

(74) Vertreter: **Patentanwaltskanzlei Liermann-Castell**
Gutenbergstrasse 12
52349 Düren (DE)

(54) **Probenträger mit Flüssigkeitskanal**

(57) Um einen Probeträger weiterzuentwickeln, schlägt die Erfindung einen Probeträger mit mindestens einem Flüssigkeitskanal vor, wobei mehrere Flüssigkeitskanäle in einen ringartigen beispielsweise sechs-

eckigen, Entlüftungskanal münden. Dies hat den Vorteil, dass bei einer Verstopfung im Entlüftungskanal die Entlüftung über eine andere Wegstrecke erfolgen kann.



Beschreibung

[0001] Im PCT-Antrag der WO 99/46045 ist ein Proben­träger beschrieben, der im Wesentlichen folgende Merkmale aufweist: Der Träger besitzt wenigstens eine Probenauftragstelle, hat mindestens einen Verteilerkanal, von dem mindestens ein Zuleitungskanal zu mindestens einer Testvertiefung hin­führt. Diese mindestens eine Testvertiefung ist mit einem Entlüftungskanal verbunden, damit die durch die Testflüssigkeit verdrängte Luft entweichen kann. Der Träger wird durch Mikrospritzverfahren hergestellt und durch Plasmabehandlung bzw. Pfpfung oberflächenaktiviert, damit sich die Testvertiefungen mittels Kapillarkräften füllen können.

[0002] Es hat sich herausgestellt, dass beim Befüllen der Reaktionskammern Flüssigkeit in die Entlüftungs­kanäle gelangen kann. Eine verschlechterte Entlüftung führt jedoch dazu, dass auch die Befüllung der Reaktionskammern behindert ist.

[0003] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, ein gattungsgemäßen Proben­träger weiter zu entwickeln.

[0004] Dies wird dadurch gelöst, dass mehrere Flüssigkeitskanäle in einen ringartigen, beispielsweise sechseckigen, Entlüftungskanal münden.

[0005] Dies hat den Vorteil, dass bei einer Verstopfung im Entlüftungskanal die Entlüftung über eine andere Wegstrecke erfolgen kann.

[0006] Vorteilhaft ist es, wenn der Proben­träger mehrere ringartige Entlüftungs­kanäle aufweist. Beispielsweise können mehrere Untersuchungssysteme auf einem Proben­träger angeordnet werden, wobei jeweils einem ringartigen Entlüftungskanal eine Probezuführeinrichtung zugeordnet ist.

[0007] Eine besonders günstige Anordnung wird erreicht, wenn der Proben­zufluss, dass heißt die Proben­zuführeinrichtung innerhalb des ringartigen Entlüftungs­kanals liegt.

[0008] Besondere Gegebenheiten können dazu führen, dass es vorteilhaft ist, wenn der Proben­zufluss den ringartigen Entlüftungskanal kreuzt. Dies ermöglicht es, dass das Proben­trägersystem einfacher mit anderen Mikrosystemen zu verbinden ist. Hierbei seien insbesondere Probenvorbereitungselemente, PCR-Einrichtungen und externe Pumpen erwähnt.

[0009] Kumulativ oder alternativ wird vorgeschlagen, dass mehrere Reaktionskammern jeweils gleich beabstandet zum Entlüftungskanal angeordnet sind.

[0010] Weiterhin ist das von Vorteil, wenn der Entlüftungskanal mehrere Entlüftungsöffnungen aufweist. Hierdurch kann erreicht werden, dass auch bei Verstopfungen noch eine gute Entlüftung des Systems stattfinden kann.

[0011] Die vorliegende Erfindung verzichtet auf den Verteilerkanal, da sich dieser als nachteilig erwiesen hat. Fernerhin wird dieser Chip nicht durch Mikrospritzverfahren hergestellt, sondern aus einem flüssigen Ma-

terial, das aus Methacrylat und einem Zusatzstoff besteht, der mittels Lasereinstrahlung zur Härtung gebracht wird. Mit dem Zusatzstoff wird erreicht, dass der Grenzwinkel eines Wassertropfens auf der Oberfläche zwischen 15 und 40 Grad liegt. Auf diese Art wird die Fluidik dauerhaft gewährleistet. Das beschriebene Verfahren hat weiterhin den Vorteil, dass Boden, Körper und Deckelung dieses Chips aus unterschiedlichen Materialien sein können. Dadurch ist es möglich, den optischen Anforderungen unterschiedlicher Messverfahren gerecht zu werden. Der Chip kann zwischen 1 und 10000 Testvertiefungen pro cm² besitzen.

[0012] Ein Problem bei dem aus der WO 99/46045 bekannten Proben­träger liegt darin, dass ein frisch hergestellter Chip noch keine Kapillarkräfte auf die Flüssigkeit ausübt. Daher muss der Chip unterschiedlichen Oberflächenbehandlungsverfahren unterzogen werden, um die geforderten Kapillarkräfte auf die Flüssigkeit auswirken zu können. Die bekannten Verfahren sind jedoch nicht zufriedenstellend. Der Erfindung liegt daher das Problem zugrunde, dass eine große Kavität nicht dazu geeignet ist, die geforderten Kapillarkräfte auf die Flüssigkeit auszuüben. Daher werden am Boden der Kavität anstelle einer ebenen Fläche Bodenkanäle vorgesehen. Diese Bodenkanäle erleichtern die Verteilung der Flüssigkeit am Kavitätsboden und verhindern einen Abriss der Kapillarströmung. Nach der vollständigen Bedeckung des Bodens mit Flüssigkeit entfällt das Problem eines Strömungsabrisses und die Kavität füllt sich schnell auf.

[0013] Diese Bodenkanäle ermöglichen das Anordnen von Siebstrukturen. So können innerhalb eines Flüssigkeitsleitkanals kammartige Barrieren oder siebartige Trennvorrichtungen vorgesehen werden, um größere Partikel aus der Flüssigkeit zurück zu halten. Beispielsweise kann auch der gesamte Flüssigkeitsleitkanal in mehrere kleinere Flüssigkeitsleitkanäle zerlegt werden, um die an der Flüssigkeit Kapillarkräfte ausübende Oberfläche zu erhöhen.

[0014] Üblicherweise werden die Flüssigkeitskanäle mit einer Abdeckung versehen. Zwischen der Abdeckung und den Wänden des Flüssigkeitsleitkanals entsteht hierbei ein Winkel von maximal 90 Grad. Dieser Winkel kann zu einer Ansammlung von Flüssigkeit am Übergang zwischen den Wänden und der Abdeckung führen und somit das Ausfüllen der Flüssigkeitsleitkanäle mit Flüssigkeit behindern. Erfindungsgemäß wird daher vorgeschlagen, dass zwischen den Wänden und der Abdeckung eine Abschrägung vorgesehen ist, so dass der Winkel zwischen der Abdeckung und der Abschrägung sowie der Winkel zwischen der Abschrägung und der Flüssigkeitsleitkanalwand mehr als 90 Grad aufweist.

[0015] Auch beim Einleiten der Flüssigkeit in eine Vertiefung entsteht an der Mündung gerne ein Flüssigkeitsabriss. Dieser wird dadurch verhindert, dass die Tiefe des Leitkanals zur Vertiefung hin zunimmt.

[0016] Bei bekannten Proben­trägern entstehen auch

Probleme mit Luftblasen in Entlüftungsleitungen. Dem wird dadurch entgegengewirkt, dass der Übergang zwischen einer eine Flüssigkeit enthaltenen Vertiefung und dem Entlüftungskanal abgerundet ist. Dies führt zu einem kontinuierlichen Übergang zwischen Vertiefung und Entlüftungskanal, der den Abfluss von Luft erleichtert.

[0017] Die Entfernung von Luft aus dem Probenträger wird weiterhin dadurch verbessert, dass die Entlüftungskanäle hydrophobisiert sind. Dies wird durch hydrophobe Polymere oder spezielle Strukturen wie zum Beispiel Lotuseffekt oder durch Beschichtung mit Nanogelen erzielt.

[0018] Im Stand der Technik wird eine Probenauftragstelle vorgesehen, von der ein Verteilerkanal wegführt. Zwischen dem Verteilerkanal und verschiedenen Testvertiefungen sind Zuleitungskanäle vorgesehen, die in ihrem Durchmesser kleiner sind als der Verteilerkanal. Dieser Aufbau führt zu Strömungsbehinderungen am Übergang zwischen Verteilerkanal und Zuführkanal und erschwert eine genau an den Strömungsfluss angepasste Dimensionierung der Leitungen. Erfindungsgemäß wird daher vorgesehen, dass je ein Flüssigkeitskanal direkt von der Probenaufnahmekammer zu den Reaktionskammern führt. Dieser Kanal kann in seiner Dimensionierung optimal an das zuführende Flüssigkeitsvolumen und die erforderlichen Kapillarkräfte angepasst werden.

[0019] Um am Zufluss zu einer Reaktionskammer einen optimalen Flüssigkeitsfluss zu erreichen wird vorgeschlagen, dass der Probenzufluss zu einer Reaktionskammer spitzwinklig ausgebildet ist und der spitzwinklige Zufluss sich vorzugsweise bis zum Bodenbereich der Reaktionskammer erstreckt. Der Probenzufluss geht somit zunächst in einen sich spitzwinklig öffnenden Bereich über. Dieser Bereich erstreckt sich vertikal in Richtung zum Boden der Reaktionskammer und ermöglicht der Flüssigkeit durch Kapillarkräfte gezogen entlang der diesen Bereich begrenzenden Wände nach unten zu fließen.

[0020] Das gleiche Prinzip der Kapillarkräfte wird auch zur besseren Benetzung der Wände genutzt. Hierzu wird vorgeschlagen, dass die Reaktionskammern strukturierte Wände aufweisen, vorzugsweise mit einer Zick-Zack-Struktur, deren Kanten sich senkrecht erstrecken. Die Strukturierung der Wände der Reaktionskammern erhöht die Kapillarkräfte, die von den Wänden auf die in der Reaktionskammer befindliche Flüssigkeit wirken. Insbesondere eine Zickzackstruktur mit senkrechten Kanten führt zu einer guten Benetzung der Wände der Reaktionskammer.

[0021] Besonders gute Ergebnisse wurden dadurch erzielt, dass genau diagonal zum Zufluss eine Be- und/oder Entlüftung vorgesehen ist. Dies reduziert Totraumbereiche, die schlechter zu entlüften sind.

[0022] Die speziellen Ausbildungsarten der Kammer sind auch unabhängig von den übrigen Ansprüchen und insbesondere unabhängig von der ringförmigen Ausbil-

dung der Kanäle erfindungswesentlich.

[0023] Die Figur 1 zeigt einen Probenträger 1 mit zwei eingezeichneten Reaktionswegen 2, 3 zwischen dem Probenzulauf 4 und dem Entlüftungskanal 5 durch Reaktionskammern 11 und 12. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit wurden die übrigen vier Reaktionswege nicht eingezeichnet.

[0024] Einen vergrößerten Ausschnitt aus Figur 1 zeigt die Figur 2. Besondere Schwierigkeiten entstehen beim Ein- und Auslauf der Entlüftungsleitungen 5. Hier muss dafür gesorgt werden, dass Flüssigkeiten nicht durch Kapillarkräfte weitergeleitet werden. Ein hierfür vorgesehenes Entlüftungsstrukturelement 6 ist in Figur 3 gezeigt. Die gepunkteten Linien zeigen, wie die Außenkanten des Entlüftungsstrukturelementes 6 aus einfachen geometrischen Körpern zusammengesetzt sind.

[0025] Figur 4 zeigt die Außenkontur eines Proben- oder Reaktionsgefäßes mit der angesprochenen Zickzackstruktur 8 zur Erhöhung der Kapillarkräfte. Die schematische Darstellung in Figur 4 zeigt einen waagerechten Schnitt durch ein Reaktionsgefäß mit einem Zufluss 9 und einem Abfluss 10, bei dem die senkrechten Kanten deutlich zu erkennen sind.

Patentansprüche

1. Probenträger mit mindestens einem Flüssigkeitskanal, **dadurch gekennzeichnet, dass** mehrere Flüssigkeitskanäle in einen ringartigen, beispielsweise sechseckigen, Entlüftungskanal münden.
2. Probenträger nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** er mehrere ringartige Entlüftungskanäle aufweist.
3. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Probenzufluss innerhalb des ringartigen Entlüftungskanals liegt.
4. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Probenzufluss den ringartigen Entlüftungskanal kreuzt.
5. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Flüssigkeitskanal mit Mikrosystemelementen wie PCR, Sensoren, Pumpen in Verbindung steht.
6. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** mehrere Reaktionskammern jeweils gleich beabstandet zum Entlüftungskanal angeordnet sind.
7. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Entlüftungskanal mehrere Entlüftungsöffnungen auf-

weist.

8. Probenträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** der Flüssigkeitskanal eine Bodenfläche aufweist, die weitere Leitkanäle aufweist, wobei die weiteren Leitkanäle so dimensioniert sind, dass der Flüssigkeitstransport in ihnen infolge von Kapillarkräften erfolgt.

9. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** die weiteren Leitkanäle zumindest eine Trenneinrichtung aufweisen, die vorzugsweise eine Kamm- oder Siebstruktur enthält.

10. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** mindestens ein Leitkanal eine Leitkanalabdeckung aufweist und zwischen Leitkanalwänden und der Leitkanalabdeckung eine Abschrägung vorgesehen ist, wobei die Winkel zwischen Leitkanalabdeckung und Abschrägung und zwischen Abdeckung und Leitkanalwänden größer als 90° sind.

11. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** ein Leitkanal in eine Vertiefung mündet und die Tiefe des Leitkanals zur Vertiefung hin zunimmt.

12. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** er mindestens eine Vertiefung und einen dort mündenden Entlüftungskanal aufweist, wobei der Übergang zwischen Vertiefung und Entlüftungskanal abgerundet ist.

13. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** er einen Entlüftungskanal aufweist, der hydrophobisiert ist.

14. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** er Probenaufnahmekammern und Reaktionskammern aufweist und je ein Flüssigkeitsleitkanal direkt von der Probenaufnahmekammer zur Reaktionskammer führt.

15. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** er aus Methacrylat und einem Zusatzstoff hergestellt ist, der bei Licht-, vorzugsweise Laserstrahlung aushärtet.

16. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** der Grenzwinkel eines Wassertropfens auf einer seiner Oberflächen zwischen 15 und 40° liegt.

17. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** Boden, Körper und/oder Deckelung aus unterschiedlichen Materialien hergestellt sind.

18. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** der Probenzufluss zu einer Reaktionskammer spritz-

winklig ausgebildet ist und der spitzwinklige Zufluss sich vorzugsweise bis zum Bodenbereich der Reaktionskammer erstreckt.

19. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** die Reaktionskammer strukturierte Wände aufweist, vorzugsweise mit einer Zickzackstruktur, deren Kanten sich senkrecht erstrecken.

20. Probenträger, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** genau diagonal zum Zufluss eine Be- und/oder Entlüftung vorgesehen ist.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

