

(19)



(11)

EP 1 740 296 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
08.10.2008 Patentblatt 2008/41

(51) Int Cl.:
B01F 15/02 ^(2006.01) **B01F 13/00** ^(2006.01)
B01L 3/00 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **05738068.5**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2005/051870

(22) Anmeldetag: **26.04.2005**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2005/105284 (10.11.2005 Gazette 2005/45)

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER LÖSUNG, ZUGEHÖRIGE ANORDNUNG SOWIE ANWENDUNGEN DES VERFAHRENS UND DER ANORDNUNG**

METHOD FOR THE PRODUCTION OF A SOLUTION, ASSOCIATED ARRANGEMENT AND USES OF THE METHOD AND THE ARRANGEMENT

PROCEDE POUR PRODUIRE UNE SOLUTION, DISPOSITIF CORRESPONDANT ET UTILISATIONS DU PROCEDE ET DU DISPOSITIF

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB

(30) Priorität: **30.04.2004 DE 102004021821**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.2007 Patentblatt 2007/02

(73) Patentinhaber: **SIEMENS
AKTIENGESELLSCHAFT
80333 München (DE)**

(72) Erfinder:
• **GUMBRECHT, Walter**
91074 Herzogenaurach (DE)
• **PAULICKA, Peter**
91056 Erlangen (DE)
• **STANZEL, Manfred**
91056 Erlangen (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
US-A- 1 572 323 **US-A- 1 603 877**
US-A1- 2002 187 560 **US-A1- 2004 171 170**

EP 1 740 296 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und zugehörige Anordnung zur Herstellung einer Lösung von mindestens einem Feststoff in einem Lösungsmittel. Daneben bezieht sich die Erfindung auf Anwendungen der Anordnung bzw. des Verfahrens, insbesondere in den chemischen Untersuchungen.

[0002] In der biomedizinischen Technik sollen Feststoffe in einem Lösungsmittel gelöst werden. Solche Feststoffe sind beispielsweise Reagenzien, die als trockenes Gemisch mit vernachlässigbarem Dampfdruck gelagert werden und bei Raumtemperatur eine lagerstabile Substanz bilden. Erst bei Bedarf werden sie zur bestimmungsgemäßen Verwendung bei der Analyse gelöst.

[0003] Eine derartige Einrichtung wird beispielsweise in der WO 02/0072262 A1 beschrieben. Insbesondere ist dort eine Analysereinrichtung als leicht handhabbare Chipkarte ausgebildet, in der Trockenreagenzien als Feststoffe gelagert sind und bei Bedarf in einem Lösungsmittel gelöst werden.

[0004] Wenn vor der eigentlichen bestimmungsgemäßen Verwendung der Trockenreagenzien Spülungsschritte und andere Maßnahmen vorgeschaltet sind, wird gefordert, die Auflösung des im Lösungsmittel löslichen Feststoffes zunächst zu verhindern und erst bei Bedarf die in ihrer Zusammensetzung genau definierte, quantitativ einzustellende Lösung herzustellen. Dies ist insbesondere bei der PCR-Reaktion (Polymerase Chain Reaction) der Fall, bei der zunächst das PCR-Reagenz in der Reaktionskammer geschützt werden muss und erst nach der Zuführung der DNA und deren Aufkonzentration sowie Reinigung freigegeben werden soll.

[0005] Bei der Analyseeinrichtung gemäß der WO 02/072262 A1 können zur Anwendung in der biochemischen Analytik die in der Chipkarte vorhandenen Trockenreagenzien für die Analyse bereits in vordosierter und vorportionierter Form gelagert sein. Dabei wird in Verbindung mit einem Lösungsmittel aus einem bereitgestellten Reservoir aus den vorportionierten Reagenzien eine Lösung mit einer genau definierten Menge an Reagenz erzeugt. Des Weiteren ist aus der EP 0 434 742 B1 eine wegwerfbare Detektoranordnung für eine Flüssigkeitsanalyse in Realzeit bekannt, bei der eine flüssige Probe automatisch mittels eines Einmalsensors analysiert wird und die zugehörigen Messwerte ausgegeben werden. Wesentlich ist dabei, dass das Analysereagenz als Flüssigkeit bereitgehalten wird.

[0006] Für medizinische Anwendungen sind weiterhin aus der US 1 572 323 A und der US 1 603 877 Probenbehälter bekannt, die einerseits im abgeschlossenen System eine Flüssigkeit und davon zunächst getrennt Reagenzien enthalten. Durch geeignete Maßnahmen können die festen Reagenzien in der Flüssigkeit aufgelöst werden. Des Weiteren ist aus der US 2002/0187560 A1 eine mikrofluidische Einrichtung bekannt, die geeignet ist, um diskrete Flüssigkeitsvolumen miteinander in Kanälen zu kombinieren und einer Probenkammer zuzu-

führen. Dabei kann die Betätigung dieser mikrofluidischen Einrichtungen pneumatisch oder magnetisch erfolgen. Des Weiteren ist aus der nicht vorveröffentlichten US 2004/0171170 A1 eine Einrichtung mit einer Vielzahl von Kavitäten bekannt, bei denen jeweils zwei Arten von Kavitäten parallel mit Flüssigkeitsvolumen bestückbar sind. Dies bedeutet, dass einzelne Mikrokavitäten jeweils separat über Fluidkanäle mit einem Flüssigkeitsreservoir verbunden sind.

[0007] Von letzterem Stand der Technik ausgehend ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren vorzuschlagen, mit der speziell Feststoffe gezielt in Lösung gebracht werden können, und zugehörige Anwendungen anzugeben. Weiterhin soll eine zugehörige Anordnung geschaffen werden.

[0008] Die Aufgabe ist erfindungsgemäß durch die Maßnahmen des Patentanspruches 1 gelöst. Eine zugehörige Anordnung zur Durchführung des Verfahrens ist Gegenstand des Patentanspruches 14.

[0009] Weiterbildungen der Anordnung, insbesondere in der Anwendung zur Durchführung einer PCR, sind Gegenstand der abhängigen Sachansprüche.

[0010] Mit der Erfindung kann die Herstellung einer Lösung von mindestens einem Feststoff in einem Lösungsmittel gezielt erfolgen. Vorteilhaft ist dabei, dass dieser Vorgang in einer abgeschlossenen Einheit erfolgen kann und dass in dieser Einheit der Feststoff bevorratet ist.

[0011] Bei der Erfindung ist der erste Feststoff beispielsweise ein PCR-Reagenz. Ein zweiter Feststoff kann dagegen isolierte DNA sein. Derartige DNA wird bekanntermaßen an so genannte Magnet-Beads angelagert die im Lösungsmittel suspendiert sind. Sie werden in einem Kanal bzw. einer Kavität angereichert, in der eine PCR stattfinden soll.

[0012] Die Erfindung ist also insbesondere zur Durchführung der PCR vorgesehen. Aber auch andere Analyseanwendungen, bei denen Feststoffe bereitgestellt und bei Bedarf gelöst werden, sind möglich.

[0013] Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Figurenbeschreibung anhand der Ausführungsbeispiele in Verbindung mit den Patentansprüchen. Es zeigen

Figur 1	im Schnitt einen Behälter mit einer Kavität, in der ein erster Feststoff gelagert ist, die
Figuren 2 und 3	zwei Funktionsschritte der Einrichtung gemäß Figur 1 beim Arbeiten mit einem Feststoff und zugehörigem Lösungsmittel und die
Figuren 4 und 5	zwei Funktionsschritte beim Arbeiten mit einer Einrichtung gemäß Figur 1 mit zwei Feststoffen und zugehörigem Lösungsmittel.

[0014] In den Figuren ist eine Untersuchungseinheit mit 1 bezeichnet. Diese Einheit ist ein so genannter Cartidge-Körper, der Teil einer tragbaren Einrichtung sein

kann.

[0015] Im Cartridge-Körper 1 ist eine Kavität 2 vorhanden, in der bestimmte Reaktionen stattfinden können. Es sind Fluidik-Kanäle vorhanden, von dem ein erster Kanal 3 zur Kavität 2 hinführt und ein zweiter Kanal 3' von der Kavität 2 wegführt. Es können Ventile oder dergleichen vorhanden sein, mit denen die Fluidikkanäle 3 bzw. 3' an geeigneter Stelle abschließbar sind.

[0016] In der Kavität 2 ist ein erster Feststoff 5 gelagert. Der Feststoff 5 ist ein Reagenz bzw. ein Gemisch von Reagenzien, wobei das Gemisch bei Raumtemperatur eine lagerstabile Substanz bildet. Der Feststoff 5 bildet eine Schicht auf dem Boden der Kavität 2. Die Oberfläche des Feststoffes 5 ist durch ein Medium 6, das einen dünnen Film auf der Feststoffschicht 5 bildet, geschützt. Das Medium 6 ist im Lösungsmittel, in welchem der Feststoff 5 gelöst werden soll, nicht löslich.

[0017] Als Medium 6 kann vorteilhafterweise Paraffin verwendet werden, welches selbst nicht in einem wässrigen Lösungsmittel löslich ist. Auch andere im Lösungsmittel unlösliche Medien sind möglich. Anstelle eines dünnen Filmes, der den ersten Feststoff vorwiegend 2-dimensional überzieht, kann auch eine 3-dimensionale Umhüllung von z.B. sphärischen Feststoffpartikeln, die in der Kavität immobilisiert sind, verwendet werden.

[0018] In Figur 2 ist gezeigt, dass ein Lösungsmittel 7 durch den Fluidik-Kanal 3 strömt und die Kavität ausfüllt, bzw. diese durchströmt. Der durch das Medium 6 geschützte Feststoff 5 bleibt vom Lösungsmittel unberührt.

[0019] Da das schützende Medium 6 insbesondere Paraffin ist, kann es durch Erwärmung gelöst werden. Dies ist in Figur 3 dargestellt. Nach dem Aufschmelzen des Paraffins hat das Medium 6 nunmehr keine Schutzfunktion mehr. Es bildet beispielsweise einzelne Kügelchen, die als 61 bzw. 61' angedeutet sind. Der Feststoff ist dagegen in Lösung oder in Suspension 8 übergegangen, so dass sich in der Kavität 2 für weitere Verwendungszwecke das gelöste Reagenz befindet.

[0020] In der Figur 4, die ansonsten der Figur 2 entspricht, ist in die Kavität 2 ein solches Lösungsmittel 17 eingebracht, das einen zweiten Feststoff 19 enthält. Der erste Feststoff 5 ist in der Figur 4 entsprechend Figur 1/2 ist durch das Medium 6 geschützt. Der zweite Feststoff 19 ist im Lösungsmittel entweder gelöst oder er liegt als Suspension vor. Anstelle eines zweiten Feststoffes kann auch ein flüssiger Stoff gelöst oder als Emulsion im Lösungsmittel vorliegen.

[0021] Nach Erwärmung und Aufschmelzen des Paraffins hat nunmehr das Medium 6 keine Schutzfunktion mehr. In Figur 5 werden wiederum entsprechend Figur 3 Kügelchen 61 bzw. 61' des Mediums gebildet. Vom Lösungsmittel 17 wird nunmehr mit dem ersten Feststoff 5 und dem zweiten Feststoff 19 eine Lösung oder Suspension 18 gebildet, die für weitere Verwendungen zur Verfügung steht. Ist der sog. zweite Feststoff eine Flüssigkeit, so wird entsprechend eine Emulsion entstehen.

[0022] Erster und zweite Feststoff (bzw. Flüssigkeit) können so gewählt werden, dass diese nach Entfernung

des Schutz-Mediums miteinander reagieren können und gegebenenfalls ihre Eigenschaften, wie z.B. Löslichkeiten ändern können.

[0023] Wenn der erste Feststoff ein PCR-Reagenz ist und der zweite Feststoff DNA, können in der Kavität PCR-Reaktionen stattfinden. Hierzu sind geeignete Mittel zur Thermozyklisierung notwendig. Paraffin ist hier als Schutz-Medium besonders gut geeignet, da bei der PCR ein erster Aufheizvorgang ohnehin erforderlich ist und dabei die Paraffin-Schutzschicht aufschmilzt. Weiterhin vorteilhaft ist somit die Realisierung einer sog. "hot-start"-PCR, die verhindert, dass das PCR-Enzym Polymerase bereits unterhalb einer bestimmten Temperatur (Paraffin-Schmelztemperatur) unspezifisch und damit nachteilhaft wirksam wird.

[0024] Die DNA als zweiter Feststoff wird beim Stand der Technik üblicherweise an so genannte Magnet-Beads gebunden und liegt somit als Suspension vor. Die Magnet-Bead-gebundene DNA kann über magnetische Mittel gesammelt und gezielt in die Kavität 2 gebracht werden.

[0025] Vorstehend beschriebenes Verfahren und die zugehörige Einrichtung eignen sich in besonderer Weise zur Durchführung einer PCR. Aber auch für andere Anwendungen in der biomedizinischen Technik, insbesondere dann, wenn zu bestimmten Zeitpunkten, insbesondere unmittelbar kurz vor einer durchzuführenden Analyse, quantitative Lösungen von einzelnen Trockenreagenzien gebildet werden sollen, ist die Erfindung anwendbar. Als Beispiele für die Herstellung definierter Reagenzlösungen sind eine Enzym-Label-Lösung, eine Enzym-Substrat-Lösung oder allgemeine Kalibrierlösungen zu nennen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Lösung (8, 18) von mindestens einem Feststoff (5, 19) in einem Lösungsmittel (7, 17), wobei das Lösungsmittel (7, 17) aus einem Reservoir über Mikrokanäle (3, 3') einer Kavität (2) zugeführt wird, mit folgenden Maßnahmen:

- Der im Lösungsmittel (7, 17) lösliche Feststoff (5, 19) wird in der Kavität (2) gelagert und mit einem im Lösungsmittel (7) unlöslichen Medium (6) abgedeckt bzw. umhüllt, so dass eine Auflösung des im Lösungsmittel (7, 17) löslichen Feststoffes (5, 19) verhindert wird,
- die Kavität (2) wird mit einem Spülmittel durchströmt,
- das Lösungsmittel (7, 17) wird der Kavität (2) zugeführt,
- das im Lösungsmittel (7, 17) unlösliche Medium wird derart behandelt, dass ein Kontakt zwischen Lösungsmittel (7) und löslichem Feststoff (5, 19) und somit ein Auflösen des Feststoffes (5,

- 19) im Lösungsmittel (7) ermöglicht und die Lösung gebildet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zwei Feststoffe (5, 19) vorhanden sind und der erste Feststoff (5) in der Kavität (2) bevorratet und der zweite Feststoff (19) im Lösungsmittel (17) enthalten ist, mit folgenden weiteren Maßnahmen:
 - der im Lösungsmittel (17) lösliche erste Feststoff (5) wird in der Kavität (2) mit einem im Lösungsmittel (17) unlöslichen Medium (6) abgedeckt bzw. umhüllt, so dass eine Auflösung des im Lösungsmittel (17) löslichen Feststoffes verhindert wird,
 - das den zweiten Feststoff (19) enthaltende Lösungsmittel (17) wird der Kavität (2) zugeführt.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine vollständige Integration aller Verfahrensschritte in einer einmal verwendbaren Einheit, in welcher der wenigstens eine Feststoff (5, 19) in der Kavität (2) bevorratet wird, erfolgt.
 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kavität (2) mit Ventilen verschlossen wird.
 5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Lösungsmittel (7) Wasser verwendet wird.
 6. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zweite Feststoff (19) im Lösungsmittel (17) suspendiert ist.
 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der erste Feststoff (5) ein PCR-Reagenz ist.
 8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das PCR-Reagenz (5) aus Polymerase, Nukleotiden, Primern, Puffer sowie Hilfsstoffen besteht.
 9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das PCR-Reagenz (5) einen Film an der Wandung der Kavität (2) bildet.
 10. Verfahren nach Anspruch 2 und Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zweite Feststoff (19) gelöste oder suspendierte zu amplifizierende DNA ist.
 11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** zu amplifizierende DNA (19) an Magnet-Beads gebunden sind.
 12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** Mittel zum Einsammeln von Magnet-Beads in der PCR-Kavität (2) vorhanden sind.
 13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Medium (6), das im Lösungsmittel nicht löslich ist, Paraffin ist.
 14. Anordnung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 4, mit einer Einheit, welche als Einmalprodukt ausgeführt ist, wobei wenigstens ein Mikrokanal (3, 3') bzw. eine Mikrokavität (2) zur Aufnahme wenigstens eines in einem Lösungsmittel löslichen Feststoffes (5, 19) vorhanden ist, wobei sich zumindest der erste Feststoff (5, 19) an einer Wandung der Mikrokavität (2) befindet und von einer dünnen Schicht eines im Lösungsmittel nichtlöslichen Mediums abgedeckt ist.
 15. Anordnung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kavität eine für eine Thermozyklisierung geeignete PCR-Kavität (2) ist.
 16. Anordnung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** Mittel zur Thermozyklisierung vorhanden sind.
 17. Anordnung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** die PCR-Kavität (2) mit Zufluss (3) und Abfluss (3') ausgestattet ist.
 18. Anordnung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** Zufluss (3) und Abfluss (3') mit Ventilen ausgestattet sind.
 19. Verwendung der Anordnung nach Anspruch 14 bei einer PCR (Polymerase Chain Reaction) für biochemische Untersuchungen.
 20. Verwendung der Anordnung nach Anspruch 14 bei einer quantitativen Auflösung von Trockenreagenzien im Lösungsmittel zur Herstellung eines Reagenz für eine Analyseeinrichtung.

Claims

1. Method for the production of a solution (8,18) from at least one solid matter (5,19) in a solvent (7,17), in which the solvent (7,17) is supplied from a reservoir via microchannels (3,3') to a cavity (2), with the following measures:
 - the solid matter (5,19) which is soluble in the solvent (7,17) is stored in the cavity (2) and covered or enclosed with a medium (6) which is insoluble in the solvent (7), so that dissolving of the solid matter (5,19) which is soluble in the

- solvent (7,17) is prevented,
 - the cavity (2) is flowed through by a rinsing agent,
 - the solvent (7,17) is supplied to the cavity (2),
 - the medium which is insoluble in the solvent (7,17) is treated in such a way that contact between the solvent (7) and the soluble solid matter (5,19), and consequently dissolving of the solid matter (5,19) in the solvent (7), is made possible and the solution is formed.
2. Method according to Claim 1, two solid matters (5,19) being present and the first solid matter (5) being kept in the cavity (2) and the second solid matter (19) being contained in the solvent (17), with the following further measures:
- the first solid matter (5), which is soluble in the solvent (17), is covered or enclosed in the cavity (2) with a medium (6) which is insoluble in the solvent (17), so that dissolving of the solid matter which is soluble in the solvent (17) is prevented,
 - the solvent (17) contained in the second solid matter (19) is supplied to the cavity (2).
3. Method according to Claim 1 or Claim 2, **characterized in that** all the method steps are fully integrated in a single-use unit, in which the at least one solid matter (5,19) is kept in the cavity (2).
4. Method according to Claim 1 or Claim 2, **characterized in that** the cavity (2) is closed by valves.
5. Method according to Claims 1 to 3, **characterized in that** water is used as the solvent (7).
6. Method according to Claim 1 or Claim 2, **characterized in that** the second solid matter (19) is suspended in the solvent (17).
7. Method according to one of the preceding claims, **characterized in that** the first solid matter (5) is a PCR reagent.
8. Method according to Claim 7, **characterized in that** the PCR reagent (5) comprises polymerases, nucleotides, primers, buffers and adjuvants.
9. Method according to Claim 8, **characterized in that** the PCR reagent (5) forms a film on the wall of the cavity (2).
10. Method according to Claim 2 and Claim 6, **characterized in that** the second solid matter (19) is dissolved or suspended DNA to be amplified.
11. Method according to Claim 10, **characterized in that** DNA (19) to be amplified are bonded to magnetic beads.
12. Method according to Claim 11, **characterized in that** in the PCR cavity (2) there are means for collecting magnetic beads.
13. Method according to one of the preceding claims, **characterized in that** the medium (6), which is not soluble in the solvent, is paraffin.
14. Arrangement for carrying out the method according to Claim 1 or one of Claims 2 to 4, with a unit which is designed as a disposable product, there being at least one microchannel (3, 3') or microcavity (2) for receiving at least one solid matter (5, 19) which is soluble in a solvent, at least the first solid matter (5, 19) being located on the wall of the microcavity (2) and covered by a thin layer of a medium which is not soluble in the solvent.
15. Arrangement according to Claim 14, **characterized in that** the cavity is a PCR cavity (2) suitable for thermocycling.
16. Arrangement according to Claim 15, **characterized in that** there are means for thermocycling.
17. Arrangement according to Claim 15, **characterized in that** the PCR cavity (2) is equipped with an inflow (3) and an outflow (3').
18. Arrangement according to Claim 15, **characterized in that** the inflow (3) and the outflow (3') are equipped with valves.
19. Use of the arrangement according to Claim 14 in PCR (Polymerase Chain Reaction) for biochemical analyses.
20. Use of the arrangement according to Claim 14 for the quantitative dissolving of dry reagents in the solvent to produce a reagent for an analysis device.
- ## Revendications
1. Procédé de préparation d'une solution (8, 18) d'au moins une substance (5, 19) solide dans un solvant (7, 17), le solvant (7, 17) étant envoyé d'un réservoir à une cavité (2) par des micro-canaux (3, 3') ayant les mesures suivantes :
- on emmagasine dans la cavité (2) la substance (5, 19) solide soluble dans le solvant (7, 17) et on la recouvre ou on l'enrobe d'un milieu (6) insoluble dans le solvant (7), de manière à empêcher une dissolution de la substance (5, 19) solide soluble dans le solvant (7, 17),

- on fait passer dans la cavité (2) un agent de lavage,
 - on envoie le solvant (7, 17) dans la cavité (2),
 - on traite le milieu insoluble dans le solvant (7, 17) de façon à permettre un contact entre le solvant (7) et la substance (5, 19) solide insoluble et ainsi une dissolution de la substance (5, 19) solide dans le solvant (7) et à former la solution.
2. Procédé suivant la revendication 1, dans lequel il y a deux substances (5, 19) solides et la première substance (5) solide est mise en réserve à l'avance dans la cavité (2) et la deuxième substance (19) est contenue dans le solvant (17), ayant les autres mesures suivantes :
- on recouvre ou on enrobe la première substance (5) solide soluble dans le solvant (17) dans la cavité (2) d'un milieu (6) insoluble dans le solvant (17) de manière à empêcher une dissolution de la substance solide soluble dans le solvant (17),
 - on envoie dans la cavité (2) le solvant (17) contenant la deuxième substance (19) solide.
3. Procédé suivant la revendication 1 ou suivant la revendication 2, **caractérisé en ce que** l'on effectue une intégration complète de tous les stades du procédé dans une unité qui peut être utilisée une seule fois et dans laquelle au moins une substance (5, 19) solide est mise en réserve à l'avance dans la cavité (2).
4. Procédé suivant la revendication 1 ou la revendication 2, **caractérisé en ce que** l'on ferme la cavité (2) par des vannes.
5. Procédé suivant les revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** l'on utilise de l'eau comme solvant (7).
6. Procédé suivant la revendication 2, **caractérisé en ce que** l'on met la deuxième substance (19) solide en suspension dans le solvant (17).
7. Procédé suivant l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la première substance (5) solide est un réactif PCR.
8. Procédé suivant la revendication 7, **caractérisé en ce que** le réactif (5) PCR est constitué de polymérase, de nucléotides, d'amorces, de tampons ainsi que d'adjuvants.
9. Procédé suivant la revendication 8, **caractérisé en ce que** le réactif (5) PCR forme un film sur la paroi de la cavité (2).
10. Procédé suivant la revendication 2 et la revendication 6, **caractérisé en ce que** la deuxième substance (19) solide est de l'ADN à amplifier dissous ou en suspension.
11. Procédé suivant la revendication 10, **caractérisé en ce que** des ADN (19) à amplifier sont fixés à des perles magnétiques.
12. Procédé suivant la revendication 11, **caractérisé en ce qu'il** est prévu des moyens de rassemblement de perles magnétiques dans la cavité (2) PCR.
13. Procédé suivant l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le milieu (6) qui n'est pas soluble dans le solvant est de la paraffine.
14. Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé suivant la revendication 1 ou l'une des revendications 2 à 4, comprenant une unité qui est réalisée en produit à jeter, au moins un micro-canal (3, 3') ou une micro-cavité (2) étant prévu pour la réception d'au moins une substance (5, 19) solide soluble dans un solvant, au moins la première substance (5, 19) solide se trouvant sur une paroi de la microcavité (2) et étant recouverte d'une mince couche d'un milieu insoluble dans le solvant.
15. Dispositif suivant la revendication 14, **caractérisé en ce que** la cavité est une cavité (2) PCR appropriée à une thermocyclisation.
16. Dispositif suivant la revendication 14, **caractérisé en ce qu'il** y a des moyens de thermocyclisation.
17. Dispositif suivant la revendication 15, **caractérisé en ce que** la cavité (2) PCR est équipée d'une entrée (3) et d'une sortie (3').
18. Dispositif suivant la revendication 15, **caractérisé en ce que** l'entrée (3) et la sortie (3') sont équipées de vannes.
19. Utilisation du dispositif suivant la revendication 14, dans une PCR (Polymerase Chain Reaction) pour des études biochimiques.
20. Utilisation du dispositif suivant la revendication 14, dans une dissolution quantitative de réactif à sec dans le solvant pour préparer un réactif pour un dispositif d'analyse.

FIG 1

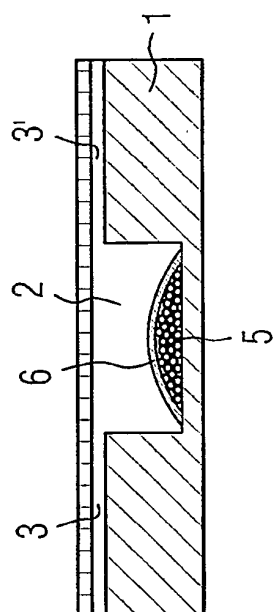


FIG 2

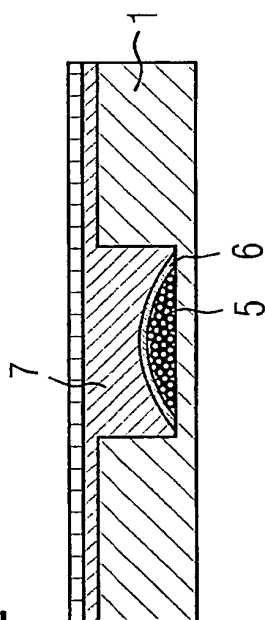


FIG 4

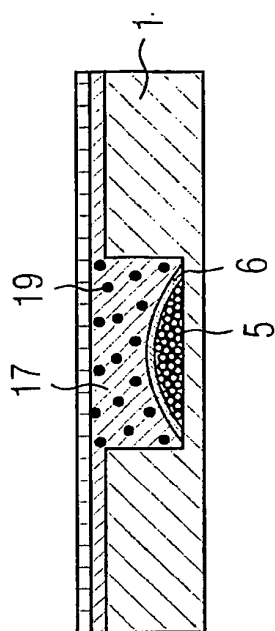


FIG 3

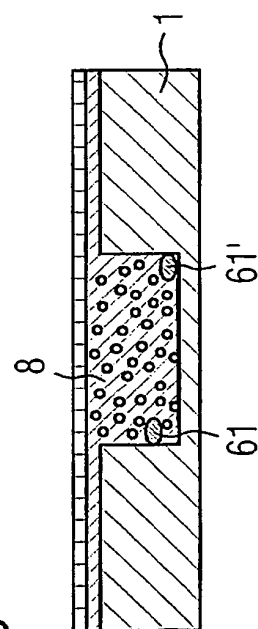
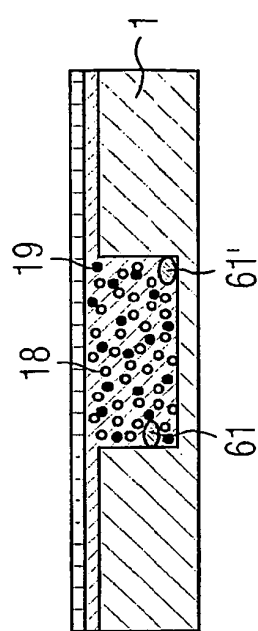


FIG 5



IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 020072262 A1 [0003]
- WO 02072262 A1 [0005]
- EP 0434742 B1 [0005]
- US 1572323 A [0006]
- US 1603877 A [0006]
- US 20020187560 A1 [0006]
- US 20040171170 A1 [0006]