



Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets



(11)

EP 2 308 589 B9

(12)

KORRIGIERTE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(15) Korrekturinformation:
Korrigierte Fassung Nr. 1 (W1 B1)
Korrekturen, siehe
Beschreibung Abschnitt(e) 2, 24, 72, 75, 78

(51) Int Cl.:
B01F 13/00 (2006.01)
B01F 5/06 (2006.01)

B01F 5/04 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

(48) Corrigendum ausgegeben am:
14.08.2013 Patentblatt 2013/33

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
03.04.2013 Patentblatt 2013/14

(21) Anmeldenummer: **10180301.3**

(22) Anmeldetag: **27.09.2010**

(54) Mikrofluidische struktur

Microfluid structure

Structure micro-fluidique

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO SE SI SK SM TR**

(30) Priorität: **06.10.2009 DE 102009048378**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.04.2011 Patentblatt 2011/15

(73) Patentinhaber: **INSTITUT FÜR MIKROTECHNIK
MAINZ GmbH
55129 Mainz (DE)**

(72) Erfinder:
• **Claußen, Dr. Jan**
65185, Wiesbaden (DE)
• **Weniger, Malte**
65719, Hofheim-Wildsachsen (DE)

(74) Vertreter: **Mehler Achler**
Patentanwälte
Bahnhofstraße 67
65185 Wiesbaden (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A1-2004/012864 WO-A1-2008/036997
US-B1- 7 247 274

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 eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung gibt eine mikrofluidische Struktur für die Vereinigung von Flüssigkeitsvolumina sowie ein mikrofluidisches System mit einer solchen mikrofluidischen Struktur an.

5 [0002] Mikrofluidische Systeme waren in den letzten Jahren bereits Gegenstand der biotechnologischen Forschung und Entwicklung und werden zunehmend in Form so genannter Lab-on-a-Chip-Systeme u.a. auch zur medizinischen Diagnose in Point-of-Care-Produkten eingesetzt. Die Begriffe mikrofluidisches System und Lab-on-a-Chip werden hier synonym verwendet. Auf diesen mikrofluidischen Chipsystemen werden zuvor im Labor abgearbeitete Protokolle möglichst vollständig in eine mikrofluidische Struktur auf dem Lab-on-a-Chip umgesetzt, so dass die Protokolle weitgehend automatisiert und mit möglichst wenig manuellen Eingriffen ablaufen. Die Chipsysteme werden in der Regel mit Betreibergeräten genutzt, wobei die Betreibergeräte mit einer Aufnahme für den Chip sowie ggf. elektrischen, fluidischen und aktuatorischen Schnittstellen zum Chip ausgestattet sind.

10 [0003] Die mikrofluidischen Systeme enthalten unterschiedliche mikrofluidische Strukturen mit Größenabmessungen im Mikrometerbereich, wobei einzelne mikrofluidische Strukturen, insbesondere Fluidkammern oder Fluidreservoirs, auch größere Querschnitte bis in den Millimeterbereich aufweisen können. Oft werden die mikrofluidischen Systeme durch eine Grundplatte mit darin ausgebildeten Gräben und Vertiefungen und einer die Gräben und Vertiefungen verschließenden Deckelfolie gebildet. Die Grundplatten werden dabei aus Kunststoff per Spritzguss oder Prägeverfahren abgeformt und die Deckelfolien durch Klebe- oder Schweißverfahren fluiddicht mit den Grundplatten verbunden. Es sind auch modulare mikrofluidische Systeme aus mehreren planaren und / oder blockförmigen mikrofluidischen Modulen bekannt, wie sie zum Beispiel in der Veröffentlichung Drese, K.; von Germar, F.; Ritzl, M.: "Sample preparation in Lab-on-a-Chip systems - Combining modules to create a fully integrated system" In: Medical Device Technology 18(2007) 1, 42-47 beschrieben werden. Diese einzelnen Module werden über geeignete Verbindungen miteinander gekoppelt, um je nach Aufgabenstellung unterschiedliche Prozesswege realisieren zu können.

15 [0004] Eine häufig wiederkehrende Verfahrensoperation innerhalb von mikrofluidischen Systemen ist u.a. die Vereinigung verschiedener Flüssigkeitsvolumina. Hierzu existieren bereits verschiedene Lösungen.

Stand der Technik

20 [0005] In der Veröffentlichung von Götz Münchow, Dalibor Dadic, Frank Doffing, Steffen Hardt, Klaus-Stefan Drese "Automated chip-based device for simple and fast nucleic acid amplification", in Expert Rev. Mol. Diagn. 5(4), (2005) wird in Abbildung 7 und der zugehörigen Beschreibung (Seite 616, linke Spalte) eine mikrofluidische Struktur zur Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina angegeben. Die Y-förmige Struktur weist hierzu zwei in spitzem Winkel aufeinander zulaufende Zuleitungen auf, die in einem Kanal vereinigt werden. Im Bereich der Mündungen der Zuleitungen in den Kanal sind die Zuleitungen in ihrem Querschnitt verengt. Die zu vereinigenden Flüssigkeiten werden in die Zuleitungen eingeleitet und dringen aufgrund auftretender Kapillarkräfte bis in die Verengungen der Zuleitungen vor, stoppen allerdings am Ende der Verengungen vor dem Eintritt in den im Querschnitt aufgeweiteten Kanal. Erst bei der Aufgabe eines Druckimpulses auf zumindest eine Zuleitung kann die einem Übertritt der Flüssigkeit in den Kanal entgegenwirkende Kapillarkraft überwunden werden und löst die Vereinigung der Flüssigkeiten im Kanal aus.

25 [0006] In der europäischen Patentanmeldeschrift EP 1 932 593 A1 wird eine mikrofluidische Struktur zur Vereinigung von Flüssigkeiten angegeben, bei der eine Zuleitung für eine erste Flüssigkeit in einen Kanal mündet. Die erste Flüssigkeit wird in einem mit der Zuleitung verbundenen und zur Umgebung offenen Reservoir vorgegeben und strömt aufgrund von Kapillarkräften bis zur Mündung der Zuleitung in den Kanal. Die erste Flüssigkeit wird von einer zweiten Flüssigkeit, die im Kanal ebenfalls über Kapillarkräfte gefördert wird, aufgenommen. Wichtig für diese Art der Fluidführung ist die korrekte Abstimmung der in Kanal, Zugabeöffnung und Reservoir wirkenden Kapillarkräfte durch Strukturgrößen sowie Oberflächengüte. Weiterhin ist eine Belüftung des Reservoirs notwendig.

30 [0007] In der US 7 247 274 B1 wird eine mikrofluidische Struktur gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 offenbart.

Definitionen

35 [0008] Unter mikrofluidischen Strukturen und Systemen werden gemäß der angegebenen Erfindung solche Systeme und Strukturen verstanden, deren Fluidkanäle Querschnittsabmessungen mit Größen in zumindest einer Ausrichtung senkrecht zur Durchströmungsrichtung im Bereich 10 µm bis 2000 µm und besonders bevorzugt im Bereich von 25 µm - 1500 µm aufweisen. Die in diesen mikrofluidischen Systemen und Strukturen beförderten und gelagerten Flüssigkeitsvolumina liegen bei kleinen Volumina im Nano- bis mehrstelligen Mikroliterbereich, bei größeren Volumina bis in den Milliliterbereich.

40 [0009] Druckbetreibbar oder druckbetrieben im Sinne der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systeme oder Strukturen bedeutet, dass Flüssigkeitsvolumen in den erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systemen oder Strukturen über einen von außerhalb des mikrofluidischen Systems oder der mikrofluidischen Struktur einwirkenden Förderdruck, bei-

spielsweise erzeugt durch eine Spritzenpumpe, antreibbar sind oder angetrieben werden. Ein passiver Antrieb, beispielsweise ein alleine über Kapillarkräfte wirkender Antrieb, ist für die erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systeme oder Strukturen nicht möglich und vorgesehen, da zumindest abschnittsweise die Querschnittsabmessungen der mikrofluidischen Strukturen in den erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systemen so groß sind oder die Oberflächenbeschaffenheiten der mikrofluidischen Strukturen derart ausgebildet sind, dass sich dort kein ausreichender Kapillardruck zur zuverlässigen Förderung von Flüssigkeit durch die mikrofluidischen Systeme ausbildet.

[0010] In einzelnen Abschnitten der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systeme ist dagegen auch kapillarer Antrieb der Flüssigkeiten möglich.

[0011] Auch ein Antrieb von Flüssigkeitsvolumen in den erfindungsgemäßen mikrofluidischen Systemen oder Strukturen unter Nutzung magnetorheologischer Flüssigkeiten oder von Ferrofluiden kann in alternativen Ausführungsformen zum Einsatz kommen. In diesem Fall werden in Fließrichtung vor oder hinter den zu befördernden Flüssigkeitsvolumina in den Kanälen oder Strukturen des mikrofluidischen Systems Plugs (Ppropfen) einer magnetorheologischen Flüssigkeit oder eines Ferrofluids gebracht. Ein Antrieb der Plugs und der jeweils damit in Verbindung stehenden Flüssigkeitsvolumina erfolgt über parallel zu den Fluidstrukturen bewegte Magnete. In einer weiteren Variante dieser Antriebsart wird ein Plug einer magnetorheologischen Flüssigkeit oder ein Ferrofluid in einem querschnittgrößeren Kanalabschnitt bewegt und erzeugt über Bewegungen einen Förderdruck in einem mit diesem Kanal fluidisch verbundenen querschnittkleineren Kanal. Durch die unterschiedlichen Querschnittsgrößen der Kanäle kann bei kurzen Verstellwegen der Magnete eine große Förderleistung in den querschnittskleineren Kanälen erreicht werden. Im Falle ebenfalls möglicher, umgekehrter Größenverhältnisse der Querschnitte kann eine sehr positions- und oder druckgenaue Förderung in den querschnittskleineren Kanälen erreicht werden.

Aufgabe

[0012] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine einfache mikrofluidische Struktur zur blasenfreien Vereinigung von Flüssigkeitsvolumina und einen Lab-on-a-Chip mit einer derartigen mikrofluidischen Struktur anzugeben.

Beschreibung

[0013] Die Aufgabe wird durch eine mikrofluidische Struktur gemäß Anspruch 1 und einem Lab-on-a-Chip gemäß Anspruch 14 gelöst.

[0014] Die erfindungsgemäße, druckbetreibbare, mikrofluidische Struktur zur blasenfreien Vereinigung von einem ersten und einem zweiten Flüssigkeitsvolumen weist eine Fluidkammer mit einer Zugabeöffnung sowie je einen in die Fluidkammer mündenden Zu- und Ableitungskanal auf.

[0015] Die Fluidkammer hat einen in Durchströmungsrichtung vom Zuleitungs- zum Ableitungskanal gegenüber dem Zuleitungskanal aufgeweiteten Fluidkammerquerschnitt und ist durch den aufgeweiteten Querschnitt eingerichtet, ein im Wesentlichen druckgetriebenes, durch den Zuleitungskanal und durch die Fluidkammer geleitetes erstes Flüssigkeitsvolumen beim gesamten Durchfließen der Fluidkammer in seinem Querschnitt auf einen zumindest annähernd dem vollen Querschnitt der Fluidkammer entsprechenden Querschnitt, d.h. zumindest 75%, bevorzugt 95 % der Querschnittsfläche, aufzuweiten.

[0016] Die Ausformung der Aufweitung vom Zuleitungskanal auf den Fluidkammerquerschnitt in Form einer stetigen Aufweitung, vorzugsweise kurvenförmige Aufweitung, ohne Ecken und Kanten, unterstützt die Aufweitung des ersten Flüssigkeitsvolumens auf den zumindest annähernd vollen Querschnitt der Fluidkammer beim gesamten Durchfließen der Fluidkammer.

[0017] Die Fluidkammer weist eine Halteposition für ein zweites Flüssigkeitsvolumen auf. Die Halteposition ist derart ausgebildet, dass ein durch die Zugabeöffnung in die Fluidkammer aufgegebenes, zweites Flüssigkeitsvolumen, im Bereich der Halteposition gehalten werden kann, so dass nur ein Teil des Fluidkammerquerschnitts ausgefüllt wird und wobei das zweite Flüssigkeitsvolumen beim druckgetriebenen Durchleiten des ersten Flüssigkeitsvolumens von diesem aufgenommen und als vereinigtes Flüssigkeitsvolumen durch die Fluidkammer in den Ableitungskanal weitergeleitet wird.

[0018] Im Falle kleiner zweiter Flüssigkeitsvolumina reichen zur Ausbildung einer beschränkten Halteposition als Haltestrukturen bereits die sich zwischen dem kleinen, zweiten Flüssigkeitsvolumen und der Fluidkammer ausbildenden Kontaktflächen, vorzugsweise Kontaktflächen zu Boden-, Decken- und einer Wandfläche der Fluidkammer im Bereich der Zugabeöffnung. Vorzugsweise wird die Halteposition für das zweite Flüssigkeitsvolumen in einem Bereich der Fluidkammer mit mindestens einer minderstens teilweise gekrümmten und / oder mindestens teilweise muldenförmig ausgebildeten Wand-, Boden- und /oder Deckenfläche als Haltestruktur gebildet. Durch die Krümmung und / oder Mulde wird die Kontaktfläche zwischen dem zweitem Flüssigkeitsvolumen und Fluidkammer erhöht und es werden höhere Haltekräfte erzeugt. Es handelt sich dabei vorzugsweise um eine lokal im Bereich der Halteposition ausgebildete Krümmung oder Mulde einer Fläche handeln.

[0019] Eine erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur erlaubt aufgrund der einfachen, wenig anspruchsvollen Ge-

staltung eine kaum Fehler anfällige und sichere Betriebsweise und eine wirtschaftliche Fertigung. Der Einschluss von Luftblasen im vereinigten Flüssigkeitsvolumen wird bei einfacher Verfahrensweise der Vereinigung der Flüssigkeitsvolumen in der mikrofluidischen Struktur sicher vermieden.

5 Weitere Ausführungsformen:

[0020] Die Oberflächen der Kanäle und der Fluidkammer der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur und oder des Lab-on-a-Chip können durch die Materialauswahl und / oder das Herstellungsverfahren benetzbar ausgebildet werden. Weiterhin sind aber auch Beschichtungen oder andere die Oberfläche benetzbar machende Prozesse möglich.

10 Benetzbar bedeutet bei einer mikrofluidischen Struktur für wässrige Lösungen eine hydrophil ausgeprägte Oberfläche mit einem Kontaktwinkel von größer 0° bis kleiner 90°, bzw. vorzugsweise mit einem Kontaktwinkel von 5° bis 70°, zu wählen. Im Falle sehr niedriger Kontaktwinkel besteht die Gefahr des Kriechens der Flüssigkeit entlang der Flächen und Kanten. Im Falle von mikrofluidischen Strukturen für organische, unpolare Lösungen werden lipophil ausgeprägte Oberflächen bevorzugt.

15 **[0021]** Durch die in der genannten Art benetzbar ausgebildeten Oberflächen der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur wird die erste Flüssigkeit beim Durchfließen der Fluidkammer in Kontakt zu den Wand-, Boden- und Deckenflächen auf den vollen Querschnitt der Fluidkammer aufgespannt, es entsteht kein eventuell gasdurchlässiger Zwischenraum zwischen erster Flüssigkeit und Wand-, Boden- und Deckenflächen beim Durchfließen der Fluidkammer.

20 **[0022]** Das Hydrophilisieren bzw. Lipophilisieren kann in bekannter Weise durch ein Tauchverfahren, wie in der DE 100 13 311 C2 beschrieben, oder durch eine Beschichtung erfolgen. Polycarbonat kann beispielsweise als schwach hydrophobes Material durch eine Sauerstoff-Plasmabehandlung an der Oberfläche hydrophilisiert werden.

25 **[0023]** Das Polymermaterial, in dem die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur oder der Lab-on-a-Chip bevorzugt hergestellt ist, ist vorzugsweise ein spritzgießbares oder (heiß-) prägbares Polymer, besonders bevorzugt ein Thermoplast oder auch elastischer Thermoplast. Es können auch eines oder mehrere der folgenden Materialien zum Einsatz kommen Acrylat, Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat, Polycarbonat, Polystyrol, Polyimid, Cycloolefincopolymer (COC), Cycloolefinpolymer (COP), Polyurethan, Epoxidharz, halogeniertes Acrylat, deuteriertes Polysiloxan, PDMS, fluoriertes Polyimid, Polyetherimid, Perfluorcyclobutan, Perfluorvinylethercopolymer (Teflon AF), Perfluorvinylethercyclopolymer (CYTOP), Polytetrafluorethylen (PTFE), fluoriertes Polyarylethersulfid (FRAESI), anorganisches Polymerglas, Polymethylmethacrylat-Copolymer (P2ANS).

30 **[0024]** In weiteren Ausführungsformen kann die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur und der Lab-on-a-Chip je nach Anwendung auch aus Glas, Silizium, Metall und / oder Keramik gefertigt sein, auch eine Kombination aus unterschiedlichen der genannten Materialen kann zur Herstellung verwendet werden, beispielsweise eine Glas- oder Silizium-Grundplatte mit eingearbeiteten Kanälen und Kammern kann durch Polymerfolien gedeckelt werden.

35 **[0025]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist die Fluidkammer einen um nicht mehr als das 5-fache, besonders bevorzugt einen um nicht mehr als das 2,5-fache aufgeweiteten Querschnitt gegenüber dem Zuleitungskanal auf. Diese begrenzte Aufweitung der Fluidkammer gegenüber dem Zuleitungskanal stellt sicher, dass das erste Flüssigkeitsvolumen beim druckgetriebenen Durchfließen der Fluidkammer auf den zumindest annähernd vollen Querschnitt der Fluidkammer aufgeweitet wird.

40 **[0026]** Die Fluidkammer hat eine vorzugsweise längliche Form, d.h. ihre Länge in Fließrichtung ist größer als ihre größte Querschnittsabmessung der Fluidkammer, besonders bevorzugt um ein mehrfaches länger als die größte Querschnittsabmessung der Fluidkammer. Der Zu- und / oder Ableitungskanal mündet jeweils an einer kurzen Seite oder Spitze in die längliche Fluidkammer.

45 **[0027]** Die Fluidkammer kann auch in Strömungsrichtung asymmetrisch mit nur einseitiger Aufweitung ausgeformt werden, d.h. in der Draufsicht beispielsweise dreieck-, trapez- oder oder kreissegment-förmig, wobei die Zu- und Ableitungskanäle jeweils im Bereich der Enden der längsten Seite bzw. der Enden der Kreissehne liegen.

50 **[0028]** In weiteren, vorteilhaften Ausführungsformen der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur können weitere Strukturen in der Fluidkammer zur Unterstützung der Zusammenführung der Flüssigkeitsvolumen vorgesehen sein. Es kann beispielsweise im Mündungsbereich des Zuleitungskanals in die Fluidkammer eine einseitig in die Fluidkammer hinein gewölbte Einbuchtung angebracht sein. Ein über den Zuleitungskanal in die Fluidkammer fließendes Flüssigkeitsvolumen wird derart zunächst nur entlang einer Wandfläche der Fluidkammer geführt und erst in Strömungsrichtung nach der Struktur zur Unterstützung der Zusammenführung auf den zumindest annähernd vollen Fluidkammerquerschnitt aufgeweitet. Diese Ausformung der Fluidkammer unterstützt das Aufweiten des ersten Flüssigkeitsvolumens auf den zumindest annähernd vollen Querschnitt der Fluidkammer, ohne dass beispielsweise ein Durchbruch eines Fördergases erfolgt.

55 **[0029]** Im Falle asymmetrisch ausgeformter Fluidkammern wird das erste Flüssigkeitsvolumen auf diese Weise von der dem Zuleitungskanal in Fließrichtung naheliegenden Wandfläche entlang der längsten Seite bzw. entlang der Kreissehne in eine zentraler in der Fluidkammer liegende Strömungslinie in der Fluidkammer geführt, so dass eine weniger ausgeprägte, beidseitige Aufweitung des Flüssigkeitsvolumen im Anschluss an die Strukturen zur Unterstützung der

Zusammenführung entlang der zentralen Strömungsrichtung erfolgen kann.

[0030] Die Zugabeöffnung und/oder Halteposition für das zweite Flüssigkeitsvolumen sind vorzugsweise dezentral, d.h. abseits einer zentralen Strömungslinie vom Zuleitungskanal durch die Fluidkammer zum Ableitungskanal, in der Fluidkammer angeordnet. Im Falle der asymmetrischen Ausformung der Fluidkammer kann die Zugabeöffnung und / oder Halteposition in Fließrichtung im Bereich der einseitigen Ausbuchtung der Fluidkammer, ebenfalls abseits der zentralen Strömungslinie vom Zuleitungs- zum Ableitungskanal durch die Fluidkammer, angeordnet sein.

[0031] Durch diese Ausformung wird verhindert, dass ein durch die mikrofluidische Struktur strömendes Gas ein bereits in die mikrofluidische Struktur gegebenes, zweites Flüssigkeitsvolumen mitreißt bevor das erste Flüssigkeitsvolumen in die Fluidkammer gelangt.

[0032] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Zugabeöffnung verschließbar. Die beim druckbetriebenen Antrieb der Flüssigkeiten herrschende Druckdifferenz kann bei einer verschlossenen Zugabeöffnung auf einem niedrigeren Niveau gehalten werden und es ist ein Betrieb bei einem gegenüber der Umgebung abgesenkten Druck möglich. Die Zugabeöffnung ist vorzugsweise selbsttätig verschließend ausgebildet, beispielsweise durch Anbringen eines Septums oder einer elastischen Deckelfolie. Es können daher Probenflüssigkeiten als zweite Flüssigkeitsvolumen aufgegeben werden, ohne dass die Gefahr des Austritts der Probenflüssigkeiten aus der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur droht. Auch eine Kontamination der Innenräume der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur kann so verhindert werden.

[0033] In einer weiteren Ausführungsform kann die Zugabeöffnung auch durch ein relativ zur Zugabeöffnung verschiebbares Dichtelement verschließbar ausgebildet sein. Das Dichtelement ist in dieser Ausführung ein Bestandteil der mikrofluidischen Struktur. Im Falle der Nutzung eines verschiebbaren Dichtelements weist das Dichtelement vorzugsweise Eingriffselemente auf, in die beim Betrieb in einem Betreibergerät entsprechende Aktuatoren des Betreibergerätes eingreifen können.

[0034] Auch eine Ausformung der Zugabeöffnung, die über ein Betreibergerät zu öffnen und schließen ist, ist in einer weiteren bevorzugten Ausformung der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur vorgesehen. Die Zugabeöffnung weist hierzu beispielsweise eine Dichtfläche auf, die beim Betrieb der mikrofluidischen Struktur in einem Betreibergerät mit einer verschließbaren Fluidleitung des Betreibergerätes fluidisch dicht in Verbindung steht oder durch ein aktives Dichtelement des Betreibergerätes geöffnet und verschlossen werden kann.

[0035] Die Öffnungsweite der Zugabeöffnung ist vorzugsweise klein, d.h. kleiner als 1/20 und besonders bevorzugt kleiner als 1/100, gegenüber der größten Querschnittsfläche der Fluidkammer in Strömungsrichtung vom Zuleitungskanal zum Ableitungskanal. Mit einer kleinen Öffnungsweite der Zugabeöffnung wird die Gefahr der Kontamination verringert. Sofern vorgesehen ist, die Zugabeöffnung im Betrieb der mikrofluidischen Struktur nicht zu verschließen, besteht bei einer kleinen Öffnungsweite der Zugabeöffnung zudem nicht die Gefahr des Austritts der in der mikrofluidischen Struktur geförderten Flüssigkeiten.

[0036] Die Zugabeöffnung kann in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch als ein in die Fluidkammer mündender Kanal ausgebildet sein. Um eine ungehinderte Durchströmung der Fluidkammer im Betrieb der mikrofluidischen Struktur vom Zuleitungskanal zum Ausleitungskanal zu gewährleisten, ist der Querschnitt der Zugabeöffnungen in einer bevorzugten Ausführungsform sehr klein im Verhältnis zur Querschnittsfläche der Fluidkammer quer zur Strömungsrichtung, vorzugsweise kleiner als 1/20. Die Zugabeöffnung kann auch bei dieser Ausführungsform verschließbar ausgebildet sein.

[0037] Die Fluidkammer kann auch mehrere Zugabeöffnungen zur Zugabe mehrerer zweiter Flüssigkeitsvolumina aufweisen. Es können auf diese Weise mehr als nur zwei Flüssigkeitsvolumina miteinander vereinigt werden oder auch die Zugabemenge auf mehrere Zugabeöffnungen und Haltepositionen verteilt werden.

[0038] Vorzugsweise ist pro Zugabeöffnung eine Halteposition in der Fluidkammer angeordnet. Die zugegebenen zweiten Flüssigkeitsvolumina werden auf diese Weise erst dann in Verbindung miteinander gebracht, wenn ein erstes Flüssigkeitsvolumen durch die Fluidkammer geleitet wird und die zweiten Flüssigkeitsvolumina nacheinander aufnimmt.

[0039] In weiteren Ausführungsformen werden Haltestrukturen im Bereich der Haltepositionen zusätzlich zu den o.g. Strukturen oder auch als alleinige Haltestruktur ausgebildet. Diese Haltestrukturen gewährleisten alleine oder in unterschiedlich ausgebildeten Kombinationen von alternativen Haltestrukturen die sichere Positionierung und Fixierung von kleinen bis zu größeren zweiten Flüssigkeitsvolumen in der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur.

[0040] Die Halteposition kann als Haltestrukturen dazu beispielsweise besondere Oberflächenstrukturen, wie Vertiefungen, Oberflächengüten oder eine oder mehrere Stelen aufweisen. Es können beispielsweise Veränderungen der Oberflächenenergien (Kontaktwinkel) zur Lokalisierung der gelagerten Tropfen genutzt werden. Vorzugsweise ist der Kontaktwinkel des zweiten Flüssigkeitsvolumens zur Oberfläche der Haltestruktur größer als 0° und kleiner als 90°, besonders bevorzugt größer als 5° und kleiner als 70°.

[0041] Strukturen zur sicheren Positionierung des zweiten Flüssigkeitsvolumens auf der Halteposition umfassen in einer weiteren Ausführungsform insbesondere zweiseitige Strukturen, wie zum Beispiel Stelen beidseitig der Zugabeöffnung in der Fluidkammer, da auf diese Weise die Halteposition für das zweite Flüssigkeitsvolumen zwischen diesen Stelen ausgebildet ist und sich zusätzliche Halteflächen für das zweite Flüssigkeitsvolumen zur Fluidkammer bilden

können.

[0042] Weiterhin können unterschiedliche Höhen der Fluidkammer zur sicheren Positionierung des zweiten Flüssigkeitsvolumens genutzt werden. Im Bereich der Halteposition ist die Fluidkammer hierzu bspw. niedriger ausgebildet als im übrigen Bereich der Fluidkammer, so dass das zweite Flüssigkeitsvolumen einen Kontakt zu Boden-, Decken- und Seitenwand der Fluidkammer im Bereich der Halteposition aufweist.

[0043] In weiteren Ausführungsformen werden Oberflächenrauhigkeiten der Fluidkammerwände als Haltestrukturen im Bereich der Halteposition zur Unterstützung von Hystereseffekten angewendet, um eine sichere Positionierung des zweiten Flüssigkeitsvolumens zu unterstützen.

[0044] Die Halteposition nimmt nur einen Teil des Fluidkammerquerschnitts ein, so dass nicht der gesamte Fluidkammerquerschnitt blockiert wird. Die Einschränkung der Halteposition auf Teilbereiche der Fluidkammer kann durch die entsprechende örtliche begrenzte Ausbildung von Haltestrukturen im Bereich der Halteposition unterstützt werden.

[0045] Bei mikrofluidischen Systemen bestehend aus einer Grundplatte mit Deckelfolie, den so genannten Lab-on-a-Chip, sind die Zugabeöffnungen vorzugsweise als Loch oberhalb der Fluidkammer in einer Deckelfolie ausgebildet. In einer weiteren Ausführungsform können die Zugabeöffnungen allerdings auch als Öffnungen in den Boden- und / oder Seitenflächen der Fluidkammer in der Grundplatte ausgebildet sein.

[0046] In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäß mikrofluidischen Struktur sind mehrere Fluidkammern mit Zugabeöffnungen hintereinander angeordnet. Diese Ausführungsform erlaubt die sequentielle Vereinigung von Flüssigkeiten. Es können so aufeinander folgende Reaktionen durchgeführt werden.

[0047] Die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur kann in weiteren Ausführungsformen auch weitere Elemente aufweisen, die ein Aufweiten und Durchfließen der Fluidkammer beispielsweise auf den nahezu vollen Querschnitt der Fluidkammer gegebenenfalls unter vollständiger Benetzung der Wand-, Boden- und Deckenfläche der Fluidkammer in erfindungsgemäßer Art und Weise unterstützen, beispielsweise ein- oder auch mehrseitige, stetige ausgeformte Querschnittsverengungen beim Übergang vom Zuleitungskanal zur Fluidkammer.

[0048] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann nach der Vereinigung der Flüssigkeitsvolumen und der Weiterleitung über den Ableitungskanal auch die Fließrichtung der vereinigten Flüssigkeitsvolumen umgekehrt werden.

[0049] Die Erfindung umfasst ebenfalls einen Lab-on-a-Chip mit mindestens einer mikrofluidischen Struktur gemäß einer der zuvor angegebenen Ausführungsformen, wobei der Lab-on-Chip zusätzlich mehrere weitere Kanäle, Kammern und 1 oder Reservoirs aufweist. Der erfindungsgemäße Lab-on-a-Chip ist daher zur Durchführung mehrerer aufeinanderfolgender Prozessschritte inklusive der blasenfreien Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina in der erfindungsgemäß mikrofluidischen Struktur geeignet.

[0050] Ein solcher Lab-on-a-Chip kann in einigen Kammern und / oder Reservoirs bereits im Zuge der Herstellung mit bestimmten Chemikalien vorbefüllt sein. Im Betrieb wird dann beispielsweise über die Zugabeöffnung die zu verarbeitende Probe in den Lab-on-a-Chip aufgegeben und über eine geeignete Aktuatorik im Betreibergerät eine Prozesskette unter Nutzung der bereits auf dem Chip eingelagerten Chemikalien abgearbeitet.

[0051] Der Lab-on-a-Chip kann die erfindungsgemäße mikrofluidische Strukturen ein- oder mehrfach in Fließrichtung der Fluide aufeinanderfolgender oder auch paralleler Anordnung aufweisen, so dass auch sequentielle oder parallele Vereinigungen von Flüssigkeitsvolumina erfolgen können. Im Falle der sequentiellen Anordnung können Reaktionsfolgen im Lab-on-a-Chip abgearbeitet werden. Bei einer parallelen Anordnung können auf einem Chip parallel ablaufende Prozessketten abgearbeitet werden.

[0052] Die Erfindung ist nicht beschränkt auf die zuvor beschriebenen Ausführungsformen und die folgenden Ausführungsbeispiele, sondern umfasst ebenfalls neue Merkmalskombinationen, gebildet aus dem in Anspruch 1 oder Anspruch 14 angegebenen Grundgedanken der Erfindung und einzelnen Merkmalen und Merkmalskombinationen der bevorzugten Ausführungsformen sowie der Ausführungsbeispiele.

[0053] In den folgenden Ausführungsbeispielen werden meist alleine die erfindungsgemäß mikrofluidischen Strukturen, ausgebildet als Gräben und Vertiefungen in einer Grundplatte und gedeckt mit einer Folie, dargestellt. Die erfindungsgemäß mikrofluidische Struktur stellt allerdings in mikrofluidischen Systemen nur einen Teil der Strukturen im Gesamtsystem dar, d.h. neben der erfindungsgemäß mikrofluidischen Struktur sind in diesen Systemen auch weitere Elemente, wie Kanäle, Kammern, Reservoirs, Aktuatoren usw., enthalten und miteinander konstruktiv oder funktional verbunden.

[0054] Im Folgenden werden einzelne Ausführungsbeispiele dargestellt:

Figur 1: Schematische Darstellung einer erfindungsgemäß mikrofluidischen Struktur in der Draufsicht mit drei alternativen Ausführungsformen der mikrofluidischen Struktur;

Figur 2a bis 2c: Schematische Darstellung des Vorgangs der Vereinigung der Flüssigkeitsvolumina in einer erfindungsgemäß mikrofluidischen Struktur;

Figur 3: Schematische Darstellung der sequentiellen Abfolge zweier erfindungsgemäß mikrofluidischer

Strukturen in der Draufsicht;

- Figur 4: Schematische Darstellung der parallelen Anordnung zweier erfindungsgemäßer mikrofluidischer Strukturen in der Draufsicht;
- Figur 5a bis 5d: Darstellung des Querschnitts dreier erfindungsgemäßer mikrofluidischer Strukturen;
- Figur 6: Schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur in der Draufsicht mit Haltestrukturen im Bereich der Haltepositionen in der Draufsicht;
- Figur 7: Schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur im Bereich eines Sackgassenkanals in der Draufsicht;
- Figur 8: Schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur mit einer die Vereinigung der Flüssigkeitsvolumina fördernden Struktur in der Draufsicht.
- Figur 9: Lab-on-a-Chip / mikrofluidisches System für die Durchführung einer PCR-Reaktion in der Draufsicht

[0055] In den Figuren sind Flüssigkeitsgrenzflächen der Flüssigkeitsvolumina 41, 42, 43, 141 in Form unterbrochener Linien dargestellt. In den Ausführungsbeispielen mit einer Figur in Draufsicht ist die Deckelfolie jeweils nicht eingezeichnet. In diesen Figuren ist nur die Grundplatte mit den Konturen der Kanäle und Kammern dargestellt. Die Fließrichtung der Fluide ist durch schwarze Pfeile gekennzeichnet.

[0056] In Figur 1 sind drei unterschiedliche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 1 in der Draufsicht schematisch dargestellt. Die Strukturen wie Fluidkammer 2, Zu- 3 und Ableitungen 4 sowie Zugabeöffnungen 5 werden in diesem Fall als nutenförmige Vertiefungen und / oder Ausnehmungen in einer Grundplatte 10 gebildet und von einer Deckelfolie 11 (in den Figuren außer bei Figur 5a bis 5d nicht sichtbar) verschlossen. Die Querschnitte weisen quer zur durch die angegebene Fließrichtung im hier gezeigten Ausführungsbeispiel eine rechteckige Form auf, es sind daneben aber auch andere Querschnittsformen, wie z. B. Halbkreise, möglich.

[0057] In der ersten alternativen Ausführungsform der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 1, in Figur 1 links, wird eine asymmetrisch ausgebildete Fluidkammer 2, in diesem Ausführungsbeispiel in etwa kreissegment-förmig, dargestellt. Die in der Grundplatte angebrachte Zugabeöffnung 5 sowie die Halteposition 6 für das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 befindet sich im Bereich der Aufweitung der Fluidkammer 2 in der Nähe zur bzw. bereits in Verbindung mit der seitlichen Wandfläche 21 der Fluidkammer, abseits vom kürzesten Fließweg durch Zuleitungskanal 3, Fluidkammer 2 und Ableitungskanal 4, um ein Mitreißen des in der Fluidkammer 2 befindlichen zweiten Flüssigkeitsvolumens 42 durch eine Gasströmung zu verhindern.

[0058] Durch die Nähe der Zugabeöffnung 5 und / oder der Halteposition 6 zur seitlichen Wandfläche 21 der Fluidkammer 2 kann das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 eine größere Kontaktfläche zur gekrümmten ausgebildeten Wandfläche 21 der Fluidkammer 2 als Haltestruktur 7 ausbilden und derart zuverlässiger auf der Halteposition 6 gehalten werden.

[0059] Im zweiten, mittleren Ausführungsbeispiel in Figur 1 wird eine symmetrisch ausgeformte Fluidkammer 2 gezeigt, die Zugabeöffnung 5 liegt auch hier unterhalb der Fluidkammer 2 in der Grundplatte 10, nicht im Bereich der seitlichen Wandfläche 21 der Fluidkammer 2, sondern zwischen einer zentralen Strömungslinie und der seitlichen Wandfläche 21 der Fluidkammer 2. Die Halteposition 6 weist in diesem Fall eine Haltestruktur 7 in Form einer Vertiefung 72 in der Grundplatte 10 auf.

[0060] Im dritten Ausführungsbeispiel, rechts in Figur 1 dargestellt, mündet ein weiterer Kanal 31 über eine verengt ausgebildete Zugabeöffnung 5 in die Fluidkammer 2. Über diesen Kanal 31 wird ein zweites Flüssigkeitsvolumen 42 in die Fluidkammer 2 aufgegeben. Der Kanal 31 kann in diesem Fall über ein Betreibergerät mit dem zweiten Flüssigkeitsvolumen 42 gespeist werden. Auch hier ist im Bereich der Halteposition 6 eine Haltestruktur 7 in Form einer Vertiefung in der Grundplatte vorgesehen.

[0061] Im Betrieb wird bei der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 1, wie in den Figuren 2a bis 2c dargestellt, zunächst durch die Zugabeöffnung 5 ein zweites Fluidvolumen 42 auf der Halteposition 6 vorgeben. Anschließend wird über den Zuleitungskanal 3 ein erstes Flüssigkeitsvolumen 41 in die Fluidkammer 2 aufgegeben und über eine Druckdifferenz in Richtung des Ableitungskanals 4 angetrieben. Beim druckgetriebenen Durchleiten des ersten Flüssigkeitsvolumens 41 durch die Fluidkammer 2 wird das erste Flüssigkeitsvolumen 41 auf den in diesem Fall aufgrund der benetzbar ausgebildeten Flächen vollen Fluidkammerquerschnitt aufgeweitet und koalesziert ohne Gaseinschluss mit dem bereits in der Fluidkammer 2 vorgegebenen zweiten Flüssigkeitsvolumen 42. Das vereinigte Fluidvolumen 41 + 42 gelangt schließlich in den Ableitungskanal 4.

[0062] In Figur 3 wird eine sequentielle Abfolge aus zwei erfindungsgemäßen mikrofluidischen Strukturen 1, 1' dargestellt. In der Fluidkammer 2 der ersten erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 1 wurde bereits ein erstes Flüs-

sigkeitsvolumen 41 mit einem zweiten Flüssigkeitsvolumen 42 vereinigt. Beim weiteren Fördern der vereinigten Flüssigkeitsvolumen 41 + 42 durch die zweite erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 1' wird ein dort auf eine Halteposition 6' aufgegebenes drittes Flüssigkeitsvolumen 43 ebenfalls in das Flüssigkeitsvolumen aufgenommen.

[0063] In Figur 4 wird eine parallele Anordnung zweier erfindungsgemäßer mikrofluidischer Strukturen 1 a, 1 b dargestellt, wobei die beiden Zuleitungskanäle 3a, 3b über einen sich teilenden Kanal 31 gespeist werden. In diesem Fall kann ein erstes Flüssigkeitsvolumen 41 jeweils mit unterschiedlichen zweiten Flüssigkeitsvolumen vereinigt werden. In einem mikrofluidischen System mit einer solchen Struktur können die beiden vereinigten Flüssigkeitsvolumen getrennt voneinander weiterverarbeitet werden.

[0064] In den Figuren 5a bis 5d wird die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 1 jeweils im Schnitt, geschnitten jeweils in Höhe der Fluidkammer 2 mit Zugabeöffnung 5, gezeigt. Die mikrofluidische Struktur 1 wird durch eine Grundplatte 10 mit darin eingebrachten Vertiefungen und einer Deckelfolie 11 gebildet.

[0065] In der Figur 5a ist in der Grundplatte 10 unterhalb der Fluidkammer 2 die Zugabeöffnung 5 ausgebildet. Im Bereich der Zugabeöffnung 5 weist die Grundplatte 10 von der Unterseite her kommend eine Ausnehmung 51 auf. Im Bereich der Ausnehmung 51 ist ein Septum 52 angebracht, so dass nach Aufgabe des zweiten Flüssigkeitsvolumens 15 mit einer Spritze durch das Septum 52 eine selbsttätig schließende Abdichtung der Zugabeöffnung 5 erreicht wird, die auch gegen größere Drücke in der Fluidkammer 2 beständig ist.

[0066] In Figur 5b ist eine in der Grundplatte 10 ausgebildete Zugabeöffnung 5 über ein verschiebbares Dichtelement 53 zu öffnen und wieder zu schließen. Das Dichtelement 53 wird über einen Aktuator im Betreibergerät angetrieben.

[0067] In Figur 5c wird die Zugabeöffnung 5 über eine Öffnung 54 in der Deckelfolie 11 gebildet. Die Öffnung 54 kann 20 in diesem Fall auch erst über eine Spritzen spitze bei der Aufgabe des zweiten Flüssigkeitsvolumens 42 in die Fluidkammer 2 erzeugt werden. Bei der Nutzung von elastischen Folien als Deckelfolie 11 erfolgt nach Einstich wieder eine selbsttätige Schließung der Öffnung 54. In der Grundplatte 10 sind Haftstrukturen 7 in Form mehrerer kurzer Stelen 71 im Bereich der Halteposition 6 für das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 angeordnet.

[0068] Auch in Figur 5d wird die Zugabeöffnung 5 über eine Öffnung 54 in der Deckelfolie 11 gebildet. In der Grundplatte 25 10 ist eine Haftstruktur 7 in Form einer Vertiefung 72 im Bereich der Halteposition 6 für das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 angebracht.

[0069] In Figur 6 werden im Bereich der Zugabeöffnung 5 für das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 in der Fluidkammer 2 zwei sich von der Grundplatte 10 bis zur Deckefolie 11 erstreckende Stelen 73 als Haltestrukturen 7 im Bereich der Halteposition 6 ausgebildet. Ein über die Zugabeöffnung 5 aufgegebenes zweites Fluidvolumen 42 wird in diesem Fall 30 zwischen den seitlichen Wand- 21, Boden- 22 und Deckelflächen 23 der Fluidkammer 2 und den Oberflächen der Stelen 73 gehalten. Alternativ hierzu können auch andere die Kontaktfläche zwischen zweitem Flüssigkeitsvolumen 42 und der Fluidkammer 2 erhöhende Oberflächenstrukturen als Haltestrukturen 7 im Bereich der Halteposition 6 für das zweite Flüssigkeitsvolumen 42 angebracht werden.

[0070] In Figur 7 wird eine erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 1 im Bereich eines Sackgassenkanals 32 eines 35 Lab-on-a-Chip dargestellt. Im Betrieb wird ein erstes Flüssigkeitsvolumen 41 über eine Druckdifferenz in einem Hauptkanal 33 angetrieben. Sobald das erste Flüssigkeitsvolumen 41 im Bereich der Kreuzung 34 von Haupt- 33 und Sackgassenkanal 32 gelangt ist, wird im Hauptkanal 33 in Fließrichtung vor dem ersten Flüssigkeitsvolumen 41 ein Druck aufgebaut, ohne den in Fließrichtung hinter dem ersten Flüssigkeitsvolumen 41 anliegenden Druck zu erniedrigen. Da 40 in einem großvolumigen Reservoir 35 am toten Ende des Sackgassenkanals 32 ein kompressibles Fluid, beispielweise ein Gas oder Luft eingeschlossen ist, dringt das erste Flüssigkeitsvolumen 41 in den Sackgassenkanal 32 ein und wird durch weitere, aufeinander abgestimmte Erhöhung der beiden Drücke im Hauptkanal 33 weiter in den Sackgassenkanal 32 über die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 1 hinaus angetrieben, wobei ein in einer Fluidkammer 2 im Sackgassenkanal 32 vorgehaltenes zweites Flüssigkeitsvolumen 42 mit dem ersten Flüssigkeitsvolumen 41 vereinigt wird. Durch anschließende Verringerung der Drücke im Hauptkanal 33 wird das vereinigte Flüssigkeitsvolumen 41 + 42 45 wieder aus dem Sackgassenkanal 32 heraus in den Hauptkanal 33 getrieben und dort weitergefördert.

[0071] In Figur 8 wird ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 1 mit einer die Vereinigung der Flüssigkeitsvolumina unterstützenden Struktur gezeigt. Die Fluidkammer 2 weist in diesem Fall im Bereich der Mündung des Zuleitungskanals 3 in die Fluidkammer 2 eine in die asymmetrisch ausgeformte Fluidkammer 2 hineinragende Einbuchtung 24 der seitlichen Wandfläche 21 der Fluidkammer 2 auf. Durch diese Struktur 24 wird das 50 in die Fluidkammer 2 eindringende erste Flüssigkeitsvolumen 41 in Richtung der gegenüber der Einbuchtung 24 liegenden seitlichen Wandfläche 21 gedrängt, so dass ein Aufweiten des ersten Flüssigkeitsvolumens 41 über den vollen Fluidkammerquerschnitt durch Benetzung aller Seitenflächen 21 der Fluidkammer gefördert wird.

[0072] In Figur 9 wird ein Lab-on-a-Chip 100 zur Durchführung einer PCR-Reaktion in der Draufsicht dargestellt, der unter anderem die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 101, 102, 161, 171 mehrfach und in unterschiedlichen 55 Ausformungen enthält.

[0073] Beim Betreiben des Lab-on-a-Chip 100 wird eine lysierte Probe über eine Öffnung 110 im Lab-on-a-Chip 100 per Spritzenpumpe (nicht eingezeichnet) in den Chip 100 aufgegeben und in einer ersten erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 101 mit einer in der Fluidkammer 105 gelagerten Flüssigkeitsmischung 141 mit darin enthaltenen

Reagenzien für eine Reverse Transkription / präPCR vereinigt. In einem in Fließrichtung nachfolgend angeordneten mäanderförmigen mikrofluidischen Kanal 151 erfolgt eine vollständige Mischung der Probe mit der Flüssigkeitsmischung 141. Die gebildete Mischung wird anschließend über eine durch ein Drehventil 152 (gestrichelte kreisförmige Linie) freigegebene fluidische Verbindung in die PCR Kammer 153 befördert.

[0074] Die korrekte Positionierung der Mischung genau in der PCR-Kammer wird über Lichtschranken 154, 157 überwacht, die je nach Befüllungsgrad der Kanäle am Ende der PCR-Kammer 153 ein Lichtsignal direkt auf einen Detektor (nicht eingezeichnet) gelangen lassen bzw. das Lichtsignal total reflektieren. Die Weiterförderung der Probe per Spritzenpumpe stoppt, sobald eine Signaländerung an der Lichtschranke 154 detektiert und damit die vollständige Befüllung der PCR-Kammer 153 bestätigt ist. Anschließend wird die PCR Kammer 153 über das Drehventil 152 fluidisch von den übrigen Kanälen im Chip 100 getrennt und es erfolgt unter zyklisch ablaufenden Temperaturverläufen die prä-Amplifizierungsreaktion. Die Beheizung erfolgt über im Betreibergerät angebrachte Heizbacken, die im Betrieb an der PCR-Kammer 153 anliegen, Darauffolgend wird durch das Drehventil 152 eine fluidische Verbindung zwischen der PCR-Kammer 153 und einem weiteren Kanal 155 auf dem Chip mit einem weiteren mäanderförmigen, mikrofluidischen Kanal 156 zur Mischung sowie einer weiteren erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 102 zur Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina freigegeben. Diese erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur 102 zur Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina weist am Ableitungskanal 104 eine mit einer hydrophoben bzw. nicht benetzbaren, semipermeablen Membran verschlossene Ausgangsöffnung 111 zur Umgebung auf. An dieser Öffnung 111 kann über ein Betreibergerät (nicht Bestandteil der Figur) ein Unterdruck angelegt werden, der für eine druckbetriebene Beförderung der amplifizierten Probenlösung in diese Struktur 102 sorgt. Sobald eine Flüssigkeit an der gaspermeablen und flüssigkeitsundurchlässigen Membran in der Öffnung 111 anliegt, wird durch einen gemessenen Druckanstieg die Beförderung gestoppt. Eine in dieser erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur 102 zuvor über eine Zugabeöffnung eingelagerte Oligonukleotidmischung 142 wird mit der amplifizierten Probenlösung vereinigt. In einem weiteren Prozessschritt wird an einer zweiten, am Zuleitungskanal 103 befindlichen Öffnung 112 zur Umgebung, die ebenfalls mit einer hydrophoben bzw. nicht benetzbaren, semipermeablen Membran verschlossen ist, über ein Betreibergerät ein Überdruck aufgegeben. Die gesamte in der mikrofluidischen Struktur 102 anstehende Lösung wird auf diese Weise von einem Überstand außerhalb der in der mikrofluidischen Struktur 102 getrennt. Der Überstand wird durch den Überdruck und eine entsprechende Schaltung des Drehventils 152 über einen Kanal 158 in einen Abfall-Kanal auf dem Lab-on-a-Chip geleitet (hier nicht eingezeichnet). Die in der mikrofluidischen Struktur 102 noch vorhandene, nun abgemessene Probenflüssigkeit wird durch einen an der Öffnung 111 am Ableitungskanal 104 angelegten Überdruck und eine entsprechende Schaltung des Drehventils 152 erneut in die PCR-Kammer 153 befördert. Auch in diesem Fall wird die korrekte Befüllung der PCR-Kammer 153 über eine Lichtschranke 157 erkannt und geregelt. Nach erneuten zyklischen Temperaturdurchläufen in der PCR-Kammer 153 wird die amplifizierte Probenlösung über zwei weitere erfindungsgemäße mikrofluidische Strukturen 161, 171 zur Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina mit den erforderlichen Verdünnungspufferlösungen 162, 172 vereinigt und über eine Ausgangsöffnung 180 aus dem Lab-on-a-Chip 100 in eine Detektionsvorrichtung (nicht dargestellt) weitergeführt.

[0075] Wegen der in der ersten Struktur 161 zu vereinigenden größeren Flüssigkeitsvolumina, weist die in Fließrichtung erste mikrofluidische Struktur 161 Haltestrukturen 163 im Bereich der Halteposition 164 für den in der Fluidkammer 167 eingelagerten ersten Verdünnungspuffer auf. Die Haltestrukturen 163 werden in diesem Fall durch kleine Einbuchtungen 165, 166 in die Fluidkammer 167 zu Beginn der Halteposition 164 gebildet. Weiterhin weist diese erste mikrofluidische Struktur 161 eine einseitige Querschnittsverengung 168 beim Übergang vom Zuleitungskanal 169 zur Fluidkammer 168 auf, die ein Aufspannen der Probenlösung beim Befördern in die Fluidkammer 168 unterstützt.

[0076] Die Fluidkammern 107, 105, 167, 177 in diesem Lab-on-a-Chip 100 sind in Strömungsrichtung asymmetrisch ausgeformt, wobei die Zugabeöffnungen 106, 108, 166, 176 und Haltepositionen 164 im Bereich der einseitigen Ausbuchtung der Fluidkammern 107, 105, 167, 177, abseits der zentralen Strömungslinie vom Zuleitungs- 169, 103 zum Ableitungskanal 104 durch die Fluidkammer 107, 105, 167, 177, angeordnet sind.

[0077] Die im Lab-on-a-Chip 100 enthaltenen Kanäle können beispielsweise über ein Drehventil, wie der in der deutschen Anmeldung DE 102008002674.3 beschrieben, in unterschiedlicher Weise miteinander verbunden werden, so dass unterschiedliche Fließwege geschaltet werden können. Dabei werden die Öffnungen der zu verbindenden Kanäle zu einer Chipoberfläche von einem aufliegenden Ventilkörper (nicht eingezeichnet, Auflagefläche ist durch unterbrochene kreisförmige Linie angedeutet) abgedichtet. Der Ventilkörper weist Ausnehmungen auf die geeignet sind, verschiedene der Öffnungen der Kanäle des Lab-on-a-Chip fluidisch miteinander zu verbinden.

Bezugszeichenliste

[0078]

1, 1' 1a, 1b, 101, 102, 161, 171	mikrofluidische Struktur
2, 2', 2a, 2b, 105, 167, 177, 107	Fluidkammer

3, 3', 3a, 3b, 103, 169	Zuleitungskanal
4, 4', 4a, 4b, 104	Ableitungskanal
5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 176, 166	Zugabeöffnung
6, 164	Halteposition
5 7, 163	Haltestrukturen
10 10	Grundplatte
11	Deckelfolie
21	seitliche Wandfläche
22	Bodenfläche
10 23	Deckelfläche
24, 165, 168	Einbuchtung
25	größte Querschnittsfläche der Fluidkammer
31, 155, 158	Kanal
32	Sackgassenkanal
15 33	Hauptkanal
34	Kreuzung
35	Reservoir
41	erstes Flüssigkeitsvolumen
42, 42a, 42b	zweites Flüssigkeitsvolumen
20 43	drittes Flüssigkeitsvolumen
51	Ausnehmung
52	Septum
53	verschiebbares Dichtelement
54	Öffnung
25 71	kurze Stelen
72	Vertiefung
73	Stelen
100	Lab-on-a-Chip oder mikrofluidisches System
110, 111, 112	Öffnung
30 121	Überstand
141	Flüssigkeitsmischung Reverse Transkription / prä-PCR
151, 156	mäanderförmiger, mikrofluidischer Kanal
152	Drehventil
153	PCR-Kammer
35 154, 157	Lichtschranke
162, 172	Verdünnungspufferlösungen
168	Querschnittsverengung
180	Ausgangsöffnung
B	größte Breite des Querschnitts der Fluidkammer in Fließrichtung
40	

Patentansprüche

1. Druckbetreibbare, mikrofluidische Struktur (1,1', 1a, 1 b, 101, 102, 161, 171) zur blasenfreien Vereinigung zweier Flüssigkeitsvolumina mit einer Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177), die eine Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) sowie je einen in die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) mündenden Zu- (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) und Ableitungskanal (4, 4', 4a, 4b, 104) aufweist, wobei die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) eine Halteposition (6, 164) aufweist und derart ausgebildet ist, dass ein durch die Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) in die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) aufzugebendes, zweites Flüssigkeitsvolumen (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172), im Bereich der Halteposition (6, 164) gehalten werden kann und wobei das zweite Flüssigkeitsvolumen (42) beim druckgetriebenen Durchleiten des ersten Flüssigkeitsvolumens (41) von diesem aufgenommen und als vereinigtes Flüssigkeitsvolumen (41 + 42) durch die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) in den Ableitungskanal (4, 4', 4a, 4b, 104) weitergeleitet werden kann, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) einen in Durchströmungsrichtung vom Zuleitungs- (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) zum Ableitungskanal (4, 4', 4a, 4b, 104) gegenüber dem Zuleitungskanal (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) der Gestalt aufgeweiteten Fluidkammerquerschnitt aufweist, dass die Aufweitung vom

Zuleitungskanal auf den größten Fluidkammerquerschnitt stetig ausgeformt ist, und dass die Fluidkammer eingerichtet ist durch den aufgeweiteten Querschnitt, ein im Wesentlichen druckgetriebenes, durch den Zuleitungskanal (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) und durch die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) geleitetes erstes Flüssigkeitsvolumen (41) auf einen zumindest annähernd dem vollen Querschnitt der Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) entsprechenden Querschnitt aufzuweiten.

2. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) einen um nicht mehr als 5-fache, besonders bevorzugt einen um nicht mehr als das 2,5-fache aufgeweiteten, größten Querschnitt gegenüber dem Zuleitungskanal (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) aufweist.
3. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest die Oberflächen der Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) und des Zuleitungskanals (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) benetzbar ausgebildet sind.
4. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) und/oder Halteposition (6, 164) abseits einer zentralen Strömungslinie vom Zuleitungskanal (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) durch die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) zum Ableitungskanal (4, 4', 4a, 4b, 104) angeordnet sind.
5. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) verschließbar ist.
6. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) selbsttätig verschließend ausgebildet ist, bspw. durch Anbringen eines Septums (52) oder eine elastische Deckelfolie (11).
7. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Öffnungsweite der Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) klein, d.h. kleiner als 1/20 und besonders bevorzugt kleiner als 1/100, gegenüber der größten Querschnittsfläche der Fluidkammer ist.
8. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) mehrere Zugabeöffnungen (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) aufweist.
9. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** mehrere Fluidkammern (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) hintereinander angeordnet sind.
10. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Halteposition (6, 164) nur einen Teil des Fluidkammerquerschnitts einnimmt.
11. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Halteposition (6, 164) derart mit Haltestrukturen (7, 163) versehen ist, dass durch Bildung einer größeren Oberfläche im Bereich der Halteposition (6, 164), und / oder Erzeugung einer höheren Haftung im Bereich der Halteposition (6, 164) durch Oberflächenmodifikation das zweite Flüssigkeitsvolumen (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172) sicher gehalten wird.
12. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fluidkammer (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) in Strömungsrichtung nur einseitig aufgeweitet und / oder asymmetrisch geformt ist zur Ausbildung der Halteposition (6, 164) in der Aufweitung.
13. Mikrofluidische Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zugabeöffnung (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) durch ein Betreibergerät geöffnet und geschlossen werden kann.
14. Lab-on-a-Chip (100) mit mindestens einer mikrofluidischen Struktur (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Lab-on-Chip (100) zusätzlich weitere Kanäle, Kammern und / oder Reservoirs aufweist.

15. Lab-on-a-Chip (100) nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest eine Kammer und / oder Reservoir bereits im Zuge der Herstellung mit Chemikalien vorbeifüllt wurde.
- 5 16. Lab-on-a-Chip (100) nach Anspruch 14 oder 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Lab-on-a-Chip (100) die mikrofluidische Strukturen (1, 1', 1a, 1 b, 101, 102, 161, 171) mindestens zweifach in Fließrichtung der Fluide aufeinanderfolgender oder auch paralleler Anordnung aufweist.

Claims

- 10 1. Pressure-operable microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) for the bubble-free unification of two liquid volumes, with a fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) which has an administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) and in each case, issuing into the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177), a supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) and a discharge duct (4, 4', 4a, 4b, 104), the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) having a holding position (6, 164) and being designed in such a way that a second liquid volume (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172) to be fed through the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 165, 176) into the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) can be held in the region of the holding position (6, 164), and, during the pressure-driven passage of the first liquid volume (41), the second liquid volume (42) being capable of being taken up by the latter and of being transferred as a unified liquid volume (41 + 42) through the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) into the discharge duct (4, 4', 4a, 4b, 104), **characterized in that** the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) has a fluid-chamber cross section widened in the throughflow direction from the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) to the discharge duct (4, 4', 4a, 4b, 104) in relation to the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169), in such a way that the widening is shaped continuously from the supply duct to the largest fluid-chamber cross section, and **in that** the fluid chamber is set up, by the widened cross section, to widen an essentially pressure-driven first liquid volume (41), conducted through the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) and through the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177), to a cross section corresponding at least approximately to the full cross section of the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177).
- 15 2. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to Claim 1, **characterized in that** the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) has a maximum cross section widened by no more than 5 times, especially preferably by no more than 2.5 times with respect to the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169).
- 20 3. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** at least the surfaces of the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) and of the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) are designed to be wettable.
- 25 4. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) and/or the holding position (6, 164) are/is arranged on the far side of a central flow line from the supply duct (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) through the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) to the discharge duct (4, 4', 4a, 4b, 104).
- 30 5. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) is closable.
- 35 6. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to Claim 5, **characterized in that** the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) is designed to be automatically closing, for example by the attachment of a septum (52) or an elastic cover film (11).
- 40 7. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the orifice width of the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) is small, that is to say smaller than 1/20 and especially preferably smaller than 1/100, with respect to the maximum cross-sectional area of the fluid chamber.
- 45 8. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) has a plurality of administering orifices (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176).
- 50 9. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in**

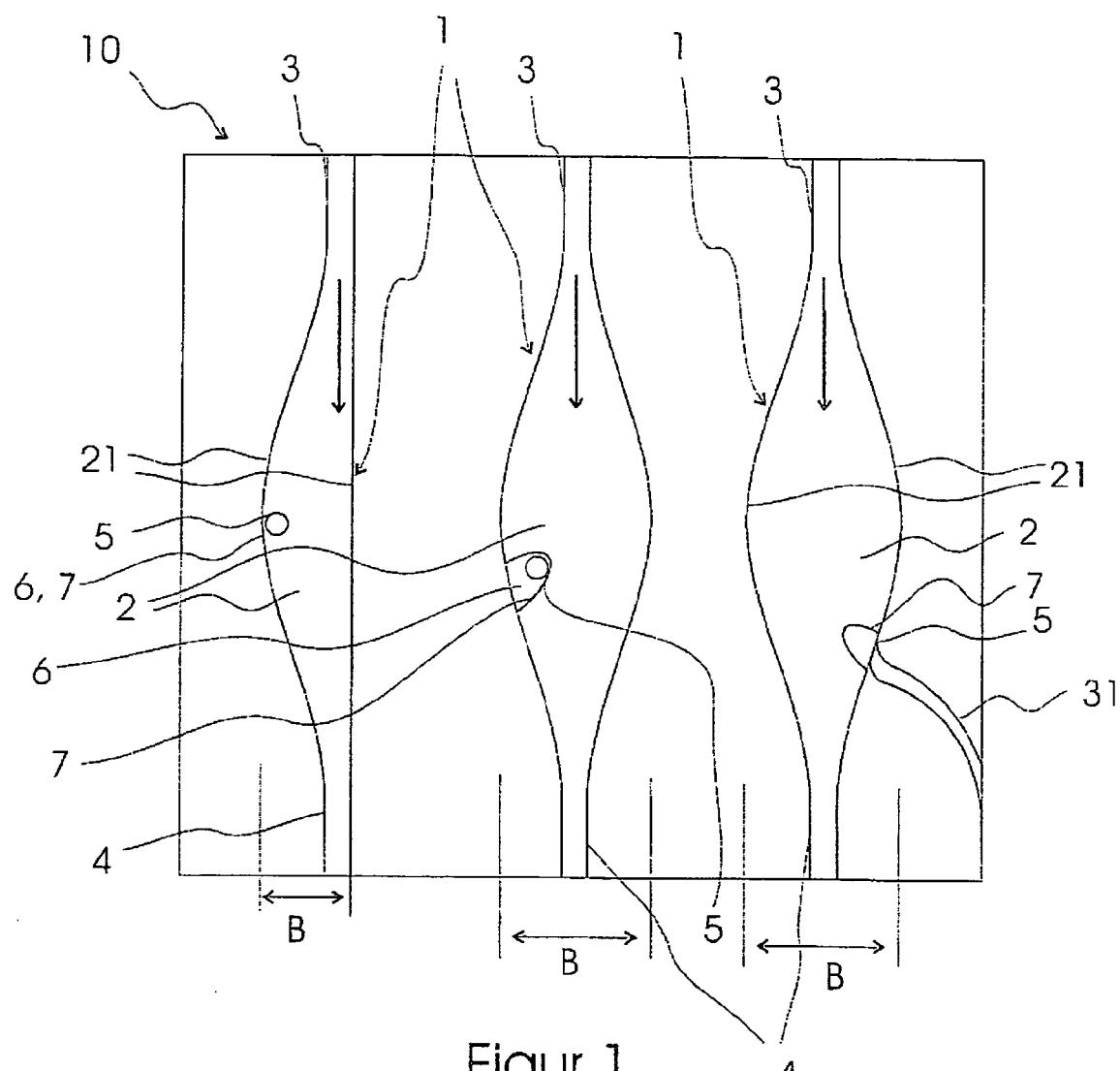
that a plurality of fluid chambers (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) are arranged one behind the other.

10. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the holding position (6, 164) occupies only part of the fluid-chamber cross section.
- 5
11. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the holding position (6, 164) is provided with holding structures (7, 163), in such a way that the second liquid volume (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172) is held reliably as a result of the formation of a relatively large surface in the region of the holding position (6, 164) and/or the generation of relatively high adhesion in the region of the holding position (6, 164) by surface modification.
- 10
12. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the fluid chamber (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) is widened on only one side in the flow direction and/or is shaped asymmetrically so as to form the holding position (6, 164) in the widening.
- 15
13. Microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the administering orifice (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) can be opened and closed by means of an operator device.
- 20
14. Lab-on-a-Chip (100) with at least one microfluidic structure (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) according to one of the preceding claims, the Lab-on-a-Chip (100) additionally having a plurality of further ducts, chambers and/or reservoirs.
- 25
15. Lab-on-a-Chip (100) according to Claim 14, **characterized in that** at least one chamber and/or reservoir has already been pre-filled with chemicals during production.
- 25
16. Lab-on-a-Chip (100) according to Claim 14 or 15, **characterized in that** the Lab-on-a-Chip (100) has the microfluidic structures (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) at least twice in an arrangement successive in the direction of flow of the fluids or else parallel.
- 30

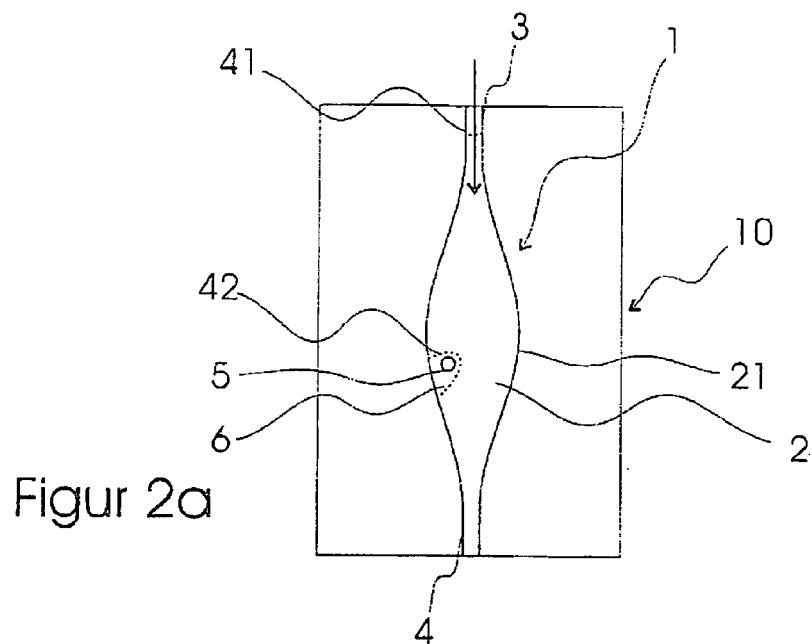
Revendications

1. Structure micro-fluidique utilisable sous pression (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) pour la réunion sans bulles de deux volumes de liquide,
avec une chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177), qui présente un orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) ainsi qu'un canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) et un canal d'évacuation (4, 4', 4a, 4b, 104) débouchant chacun dans la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177),
dans laquelle la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) présente une position de retenue (6, 164) et est configurée de telle manière qu'un deuxième volume de fluide (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172) à apporter dans la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) par l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) puisse être retenu dans la région de la position de retenue (6, 164) et dans laquelle le deuxième volume de fluide (42) peut, lors de la circulation du premier volume de fluide (41) sous l'action de la pression, être capté par celui-ci et être conduit, sous la forme d'un volume de fluide réuni (41 + 42), à travers la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) dans le canal d'évacuation (4, 4', 4a, 4b, 104),
caractérisée en ce que la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) présente une section transversale de chambre de fluide élargie, dans le sens d'écoulement du canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) vers le canal d'évacuation (4, 4', 4a, 4b, 104), par rapport au canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169), de telle manière que l'élargissement à partir du canal d'arrivée jusqu'à la plus grande section transversale de chambre de fluide soit réalisé de façon continue et que la chambre de fluide soit conçue de façon à élargir, au moyen de la section transversale élargie, un premier volume de fluide (41) conduit à travers le canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) et à travers la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) essentiellement sous l'action de la pression, jusqu'à une section transversale correspondant au moins approximativement à la section transversale totale de la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177).
- 55
2. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) présente une plus grande section transversale qui n'est pas élargie à plus de 5 fois, de préférence à plus de 2,5 fois par rapport au canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169).

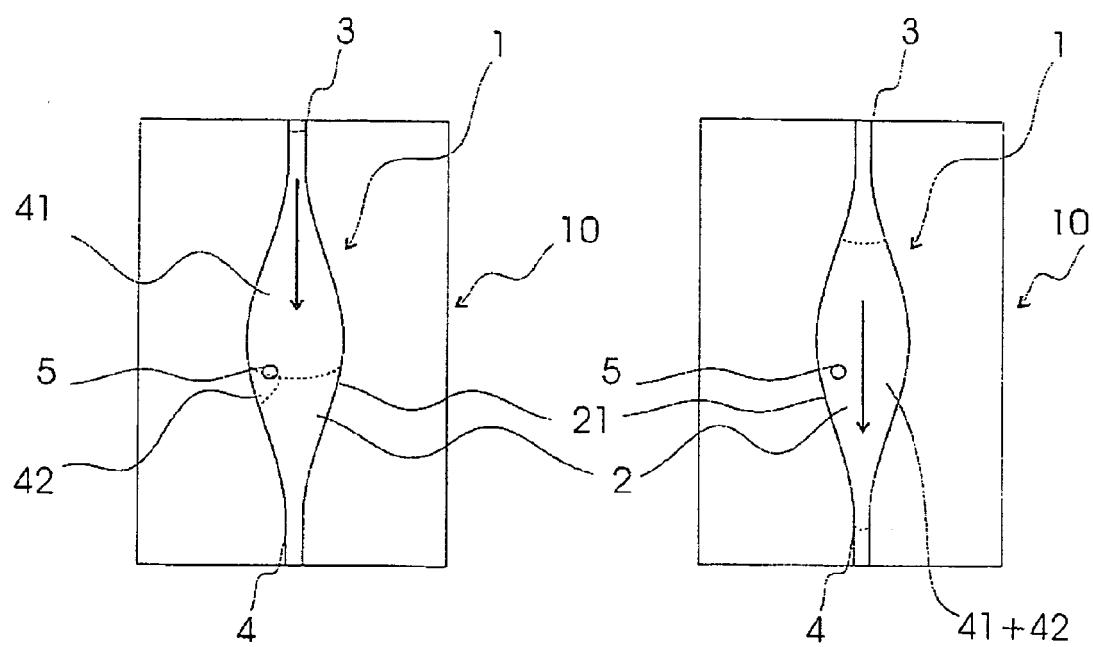
3. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce qu'**au moins les surfaces de la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) et du canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) sont mouillables.
- 5 4. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) et/ou la position de retenue (6, 164) sont disposés à l'écart d'une ligne d'écoulement du canal d'arrivée (3, 3', 3a, 3b, 103, 169) à travers la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) jusqu'au canal d'évacuation (4, 4', 4a, 4b, 104).
- 10 5. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) peut être fermé.
- 15 6. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon la revendication 5, **caractérisée en ce que** l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) est réalisé à fermeture automatique, par exemple en appliquant un septum (52) ou une feuille de couvercle élastique (11).
- 20 7. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la largeur d'ouverture de l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) est petite, c'est-à-dire plus petite que 1/20 et de préférence plus petite que 1/100, par rapport à la plus grande surface de section transversale de la chambre de fluide.
- 25 8. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) présente plusieurs orifices d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176).
9. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** plusieurs chambres de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) sont disposées l'une derrière l'autre.
- 30 10. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la position de retenue (6, 164) n'occupe qu'une partie de la section transversale de la chambre de fluide.
11. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la position de retenue (6, 164) est munie de structures de retenue (7, 163), de telle manière que le deuxième volume de fluide (42, 42a, 42b, 43, 141, 142, 162, 172) soit retenu de façon sûre par formation d'une plus grande surface dans la région de la position de retenue (6, 164) et/ou la production d'une adhérence accrue dans la région de la position de retenue (6, 164) par modification de la surface.
- 35 12. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la chambre de fluide (2, 2', 2a, 2b, 105, 107, 167, 177) n'est élargie que d'un côté et/ou est de forme asymétrique dans le sens d'écoulement pour la formation de la position de retenue (6, 164) dans l'élargissement.
- 40 13. Structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** l'orifice d'addition (5, 5', 5a, 5b, 106, 108, 166, 176) peut être ouvert ou fermé par un appareil d'opérateur.
- 45 14. Lab-on-a-Chip (100) avec au moins une structure micro-fluidique (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le Lab-on-a-Chip (100) présente en plus plusieurs autres canaux, chambres et/ou réservoirs.
- 50 15. Lab-on-a-Chip (100) selon la revendication 14, **caractérisé en ce qu'**au moins une chambre et/ou un réservoir est déjà pré-rempli(e) de produits chimiques au cours de la fabrication.
- 55 16. Lab-on-a-Chip (100) selon la revendication 14 ou 15, **caractérisé en ce que** le Lab-on-a-Chip (100) présente les structures micro-fluidiques (1, 1', 1a, 1b, 101, 102, 161, 171) au moins deux fois dans la direction d'écoulement des fluides en agencement successif ou aussi parallèle.



Figur 1

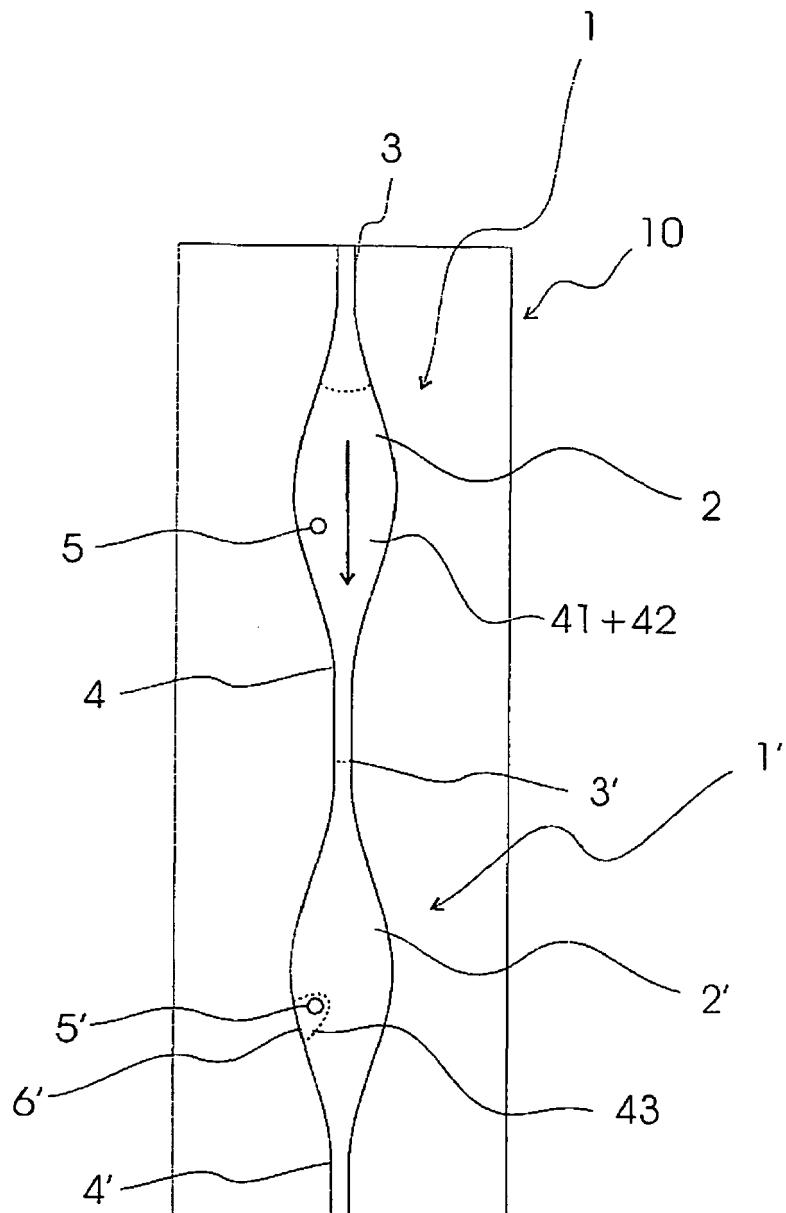


Figur 2a

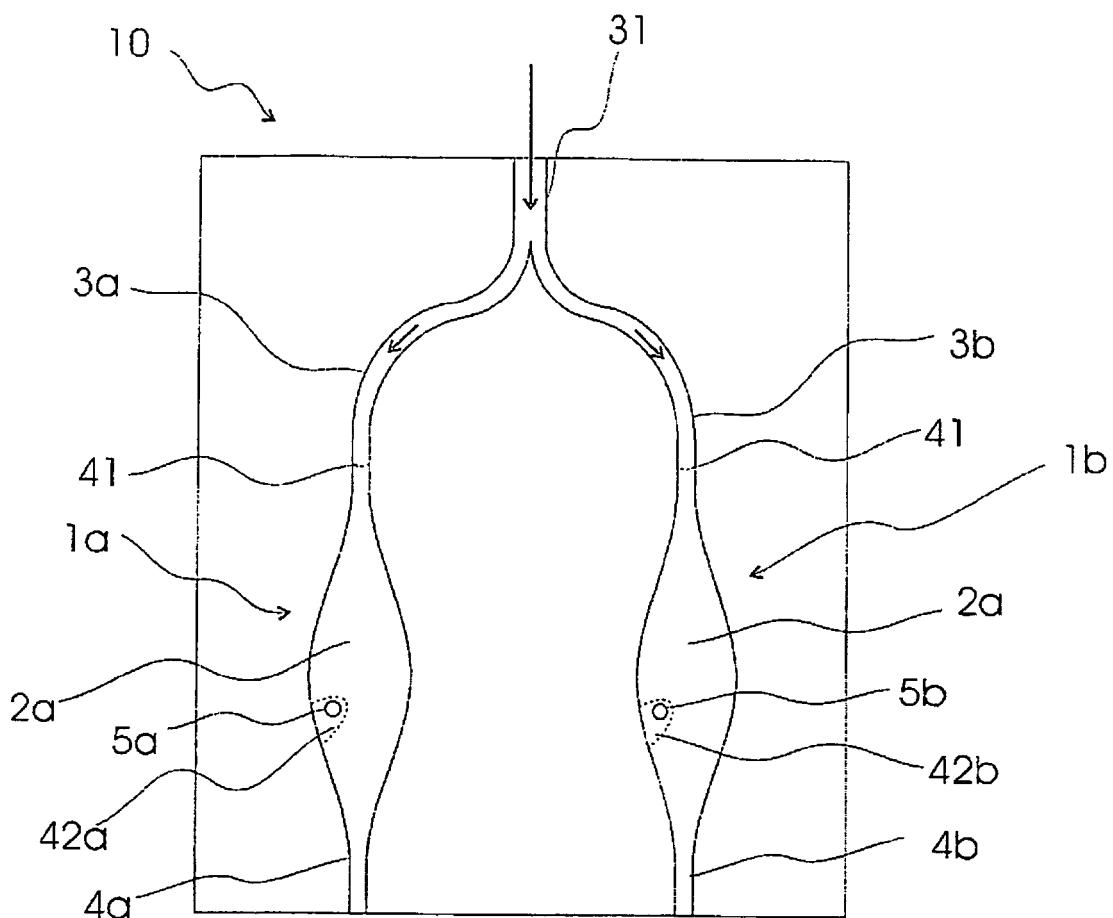


Figur 2b

Figur 2c

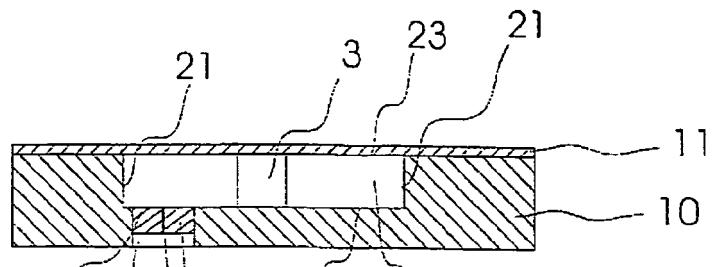


Figur 3

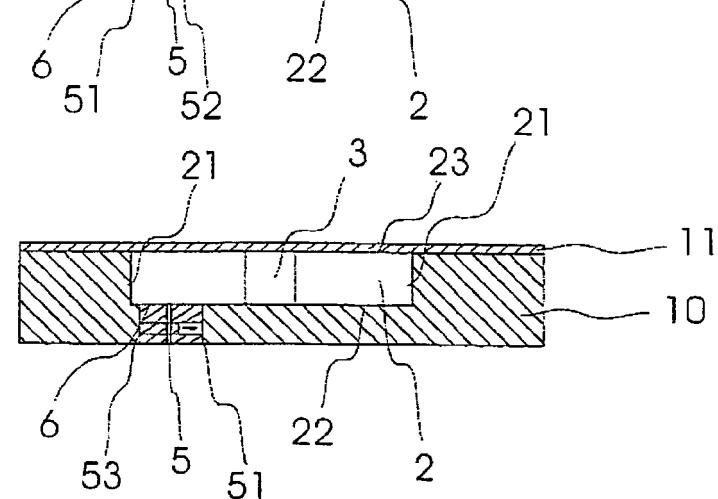


Figur 4

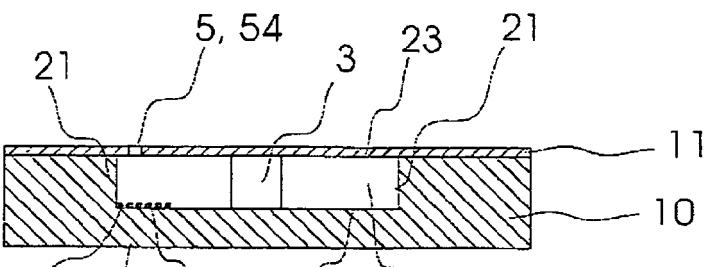
Figur 5a



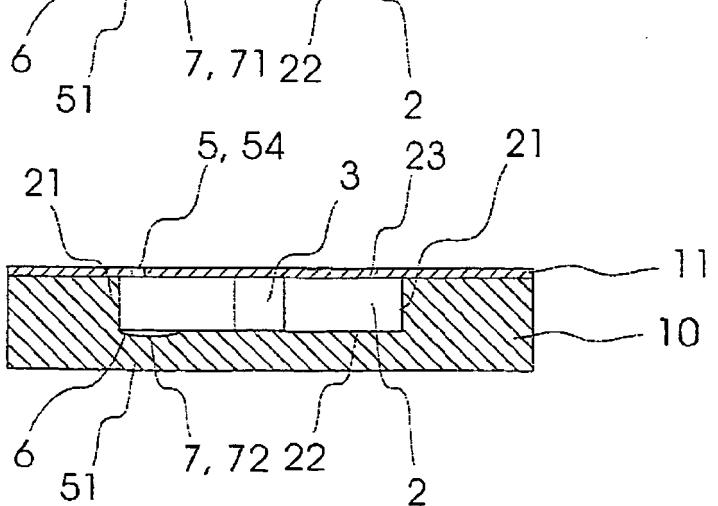
Figur 5b



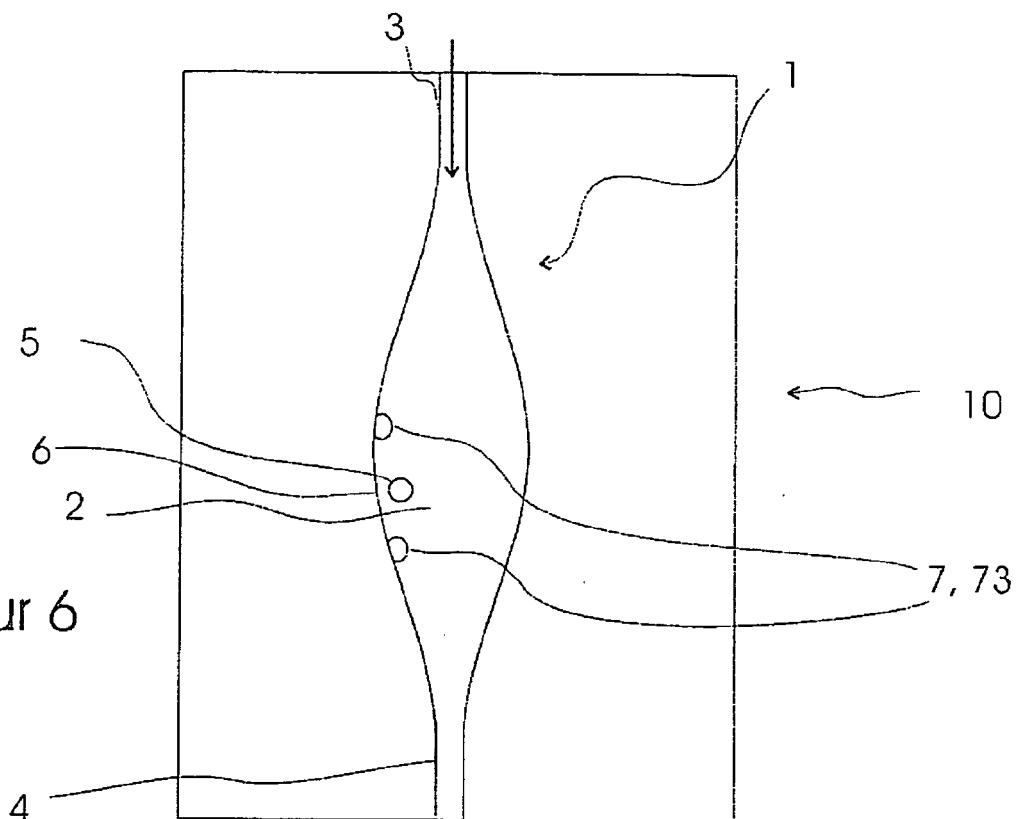
Figur 5c



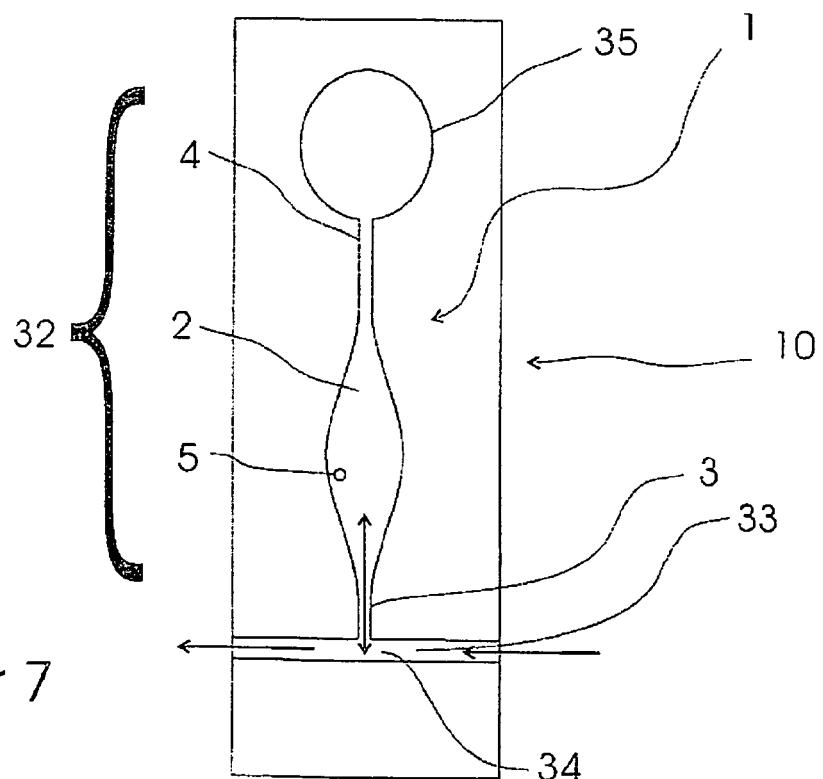
Figur 5d

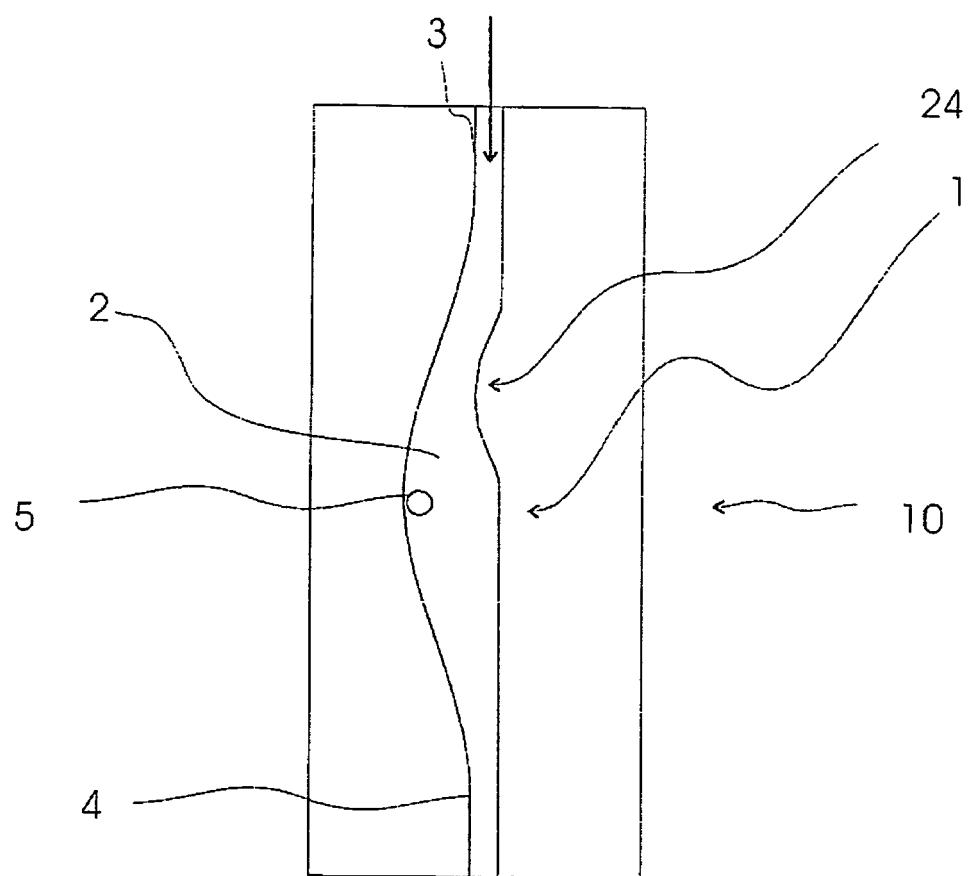


Figur 6

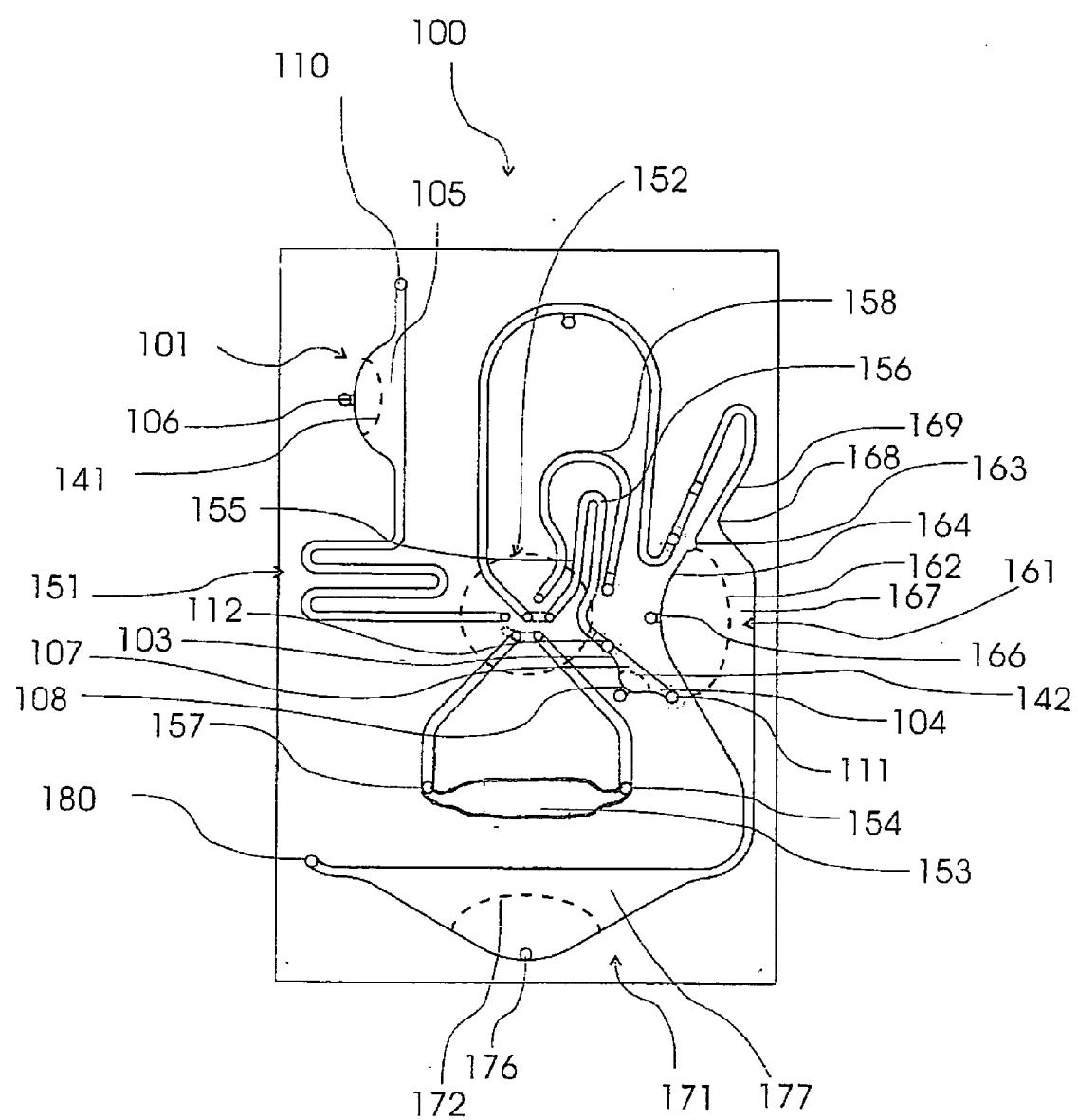


Figur 7





Figur 8



Figur 9

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

- EP 1932593 A1 [0006]
- US 7247274 B1 [0007]
- DE 10013311 C2 [0022]
- DE 102008002674 [0077]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- DRESE, K. ; VON GERMAR, F. ; RITZI, M. Sample preparation in Lab-on-a-Chip systems - Combining modules to create a fully integrated system. *Medical Device Technology*, 2007, vol. 18 (1), 42-47 [0003]
- GÖTZ MÜNCHOW ; DALIBOR DADIC ; FRANK DOFFING ; STEFFEN HARDT ; KLAUS-STEFAN DRESE. Automated chip-based device for simple and fast nucleic acid amplification. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2005, vol. 5 (4) [0005]