

(19)



(11)

EP 2 308 597 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
13.04.2011 Patentblatt 2011/15

(51) Int Cl.:
B01L 3/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **10186100.3**

(22) Anmeldetag: **01.10.2010**

(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 RS SE SI SK SM TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME

(72) Erfinder:
• **Gransee, Rainer**
55128, Mainz (DE)
• **Röser, Tina**
56754, Brohl (DE)

(30) Priorität: **06.10.2009 DE 102009045404**

(74) Vertreter: **Fuchs**
Patentanwälte
Söhnleinstraße 8
65201 Wiesbaden (DE)

(71) Anmelder: **Institut Für Mikrotechnik Mainz GmbH**
55129 Mainz (DE)

(54) **Mikrofluidische Struktur und Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit**

(57) Die Erfindung betrifft einen Abmesskanal (10) zur Verwendung in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, mit einem ersten Ende, an dem ein erster flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt (26) angeordnet ist, der einen Gasanschluss (27) bereitstellt, und einem zweiten Ende, an dem der Abmesskanal mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbar ist und an dem ein Abtrennmittel angeordnet ist, wobei in dem Abmesskanal (10) zwischen dem Wandabschnitt (26) und dem Abtrennmittel ein definiertes Volumen eingeschlossen ist. Das Ab-

trennmittel ist bevorzugt als ein zweiter flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt (28) ausgebildet ist, der einen Gasanschluss (29) bereitstellt. Die Erfindung betrifft ferner eine mikrofluidische Struktur mit mehreren Fluidleitungen und einem Ventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen, von denen wenigstens eine in Form eines solchen Abmesskanals (10) ausgebildet ist. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem mikrofluidischen System mittels eines solchen Abmesskanals (10).

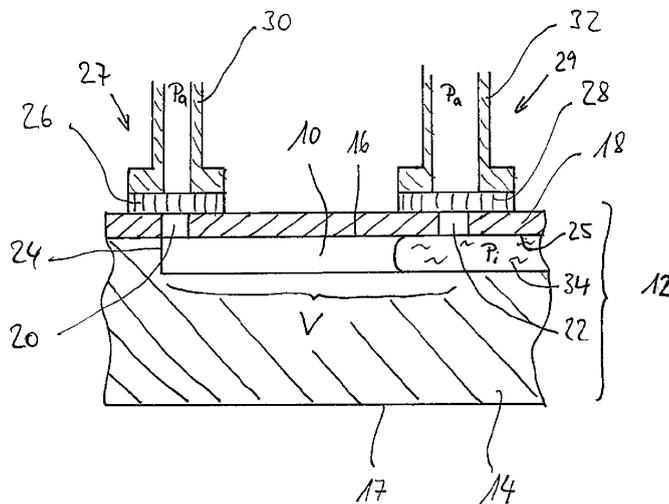


Fig. 1

EP 2 308 597 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen Abmesskanal zur Verwendung in einem mikrofluidischen System, eine mikrofluidische Struktur in einem Substrat, insbesondere in einem Lab-on-Chip-System, mit mehreren Fluidleitungen einschließlich eines Abmesskanals und einem mit den Fluidleitungen verbundenen Ventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-on-Chip-System.

[0002] Das Abmessen und Positionieren bzw. Verteilen von Flüssigkeiten in einem Mikrofluidikchip erfolgt bekanntermaßen mit Hilfe von sogenannten Abmessschleifen in Kombination mit einem oder mehreren Drehventilen und fluidischen Lichtschranken. Da praktisch nicht mehr als zwei solcher Abmessschleifen über ein Ventil verbunden werden können, bedarf es zur Abmessung und Positionierung von mehr als zwei Flüssigkeiten mehrerer getrennter Ventilanordnungen. Der Platzbedarf steigt in Folge dessen ebenso wie die Anzahl von Ventilkomponenten und der optischen Komponenten zur Realisierung der Lichtschranken. Insgesamt erhöht dies die Kosten des Systems. Ferner werden durch die Kombination von Abmessschleifen und Drehventilen erhöhte Totvolumina und Flüssigkeitsverluste in Kauf genommen.

[0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die vorstehenden Nachteile zu reduzieren und ein kostengünstiges und effizientes Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem mikrofluidischen System bzw. eine kostengünstige mikrofluidische Struktur zu diesem Zweck bereitzustellen.

[0004] Die Aufgabe wird gelöst durch einen Abmesskanal mit den Merkmalen des Patentanspruches 1, eine mikrofluidische Struktur mit den Merkmalen des Patentanspruches 5 und ein Verfahren mit den Merkmalen der Patentansprüche 8 oder 9. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0005] Der erfindungsgemäße Abmesskanal zur Verwendung in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, weist ein erstes Ende, an dem ein erster flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt angeordnet ist, der einen Gasanschluss bereitstellt, und ein zweites Ende, an dem der Abmesskanal mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbar ist und an dem ein Abtrennmittel angeordnet ist, wobei in dem Abmesskanal zwischen dem Wandabschnitt und dem Abtrennmittel ein definiertes Volumen eingeschlossen ist, auf.

[0006] Der Abmesskanal, der beispielsweise als Nut in einem mikrofluidischen Chip ausgebildet und mit einer Deckelfolie abgeschlossen sein kann, wird durch eine oder mehrere den Kanalquerschnitt definierende Wände begrenzt. Unter "Wandabschnitt" im Sinne dieser Schrift

wird ein begrenzter, zusammenhängender Abschnitt einer oder mehrerer dieser Wände verstanden. Der Kanal wird ferner durch seine beiden Enden begrenzt, die jedoch keine stirnseitigen Wände voraussetzen, sondern

zunächst lediglich Positionen angeben und die Länge bzw. das Volumen des Abmesskanals definieren. Das erste Ende ist also die Position des ersten Wandabschnittes entlang des Abmesskanals, das zweite Ende die des Abtrennmittels.

[0007] Das Abmessen erfolgt in dem Abmesskanal (auch ohne aktive optische Überwachung) alleine durch Befüllen des Abmesskanals bis zu dem ersten Wandabschnitt mit einer Flüssigkeit und Abtrennen des in dem Abmesskanal zwischen dem Wandabschnitt und dem Abtrennmittel eingeschlossenen Flüssigkeitsvolumens von einem auf der Seite seines zweiten Endes vor dem Abtrennmittel anstehenden überschüssigen Flüssigkeitsrest.

[0008] Der Abmesskanal ist bevorzugt an einem ersten Ende geschlossen oder verschließbar. In diesem Fall wird nachfolgend auch von einem Totkanal gesprochen. Diese Gestalt hat insbesondere in Verbindung damit, dass der erste flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige Wandabschnitt an dem geschlossenen oder verschließbaren Ende des Abmesskanals angeordnet ist, den Vorteil, dass ein geringer Totraum und eine sehr präzise Positionierung des abgemessenen Flüssigkeitsplugs gewährleistet wird.

[0009] Das Abtrennmittel ist vorteilhafter Weise als ein zweiter flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt ausgebildet, der einen Gasanschluss bereitstellt. Das Abtrennen bzw. Abmessen erfolgt in dem Abmesskanal (ohne aktive optische Überwachung) alleine durch Anlegen einer Druckdifferenz zwischen einer in den Abmesskanal mündenden Einfüllöffnung und dem Gasanschluss über dem ersten flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnitt. Da eine Drucksteuerung zur Bewegung und Positionierung der sogenannten Flüssigkeitsplugs ohnehin bei den meisten mikrofluidischen Systemen notwendig ist, benötigt die Erfindung im Vergleich mit Abmessenrichtungen nach dem Stand der Technik also einen geringeren apparativen Aufwand zum Abmessen.

[0010] Das Abtrennmittel ist vorteilhafter Weise alternativ als ein Ventil ausgebildet. Das Ventil ist wiederum bevorzugt gleichzeitig Abtrennmittel zum Abmessen des Flüssigkeitsvolumens und Steuerventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen des Abmesskanals mit einer gewünschten Fluidleitung (Zu- oder Ableitung). Auch in dieser Ausgestaltung kommt der Abmesskanal ohne zusätzliche Fluidsteuerungs- oder Fluidkontrollbauteile aus. Ventilsteuerungen unterschiedlicher Art sind in der Mikrofluidik grundsätzlich bekannt. Es wird beispielhaft auf die Schriften US 2005/0056321 A1 oder DE 102 28 767 A1 verwiesen.

[0011] Einer oder beide flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige Wandabschnitte sind vorzugsweise in Form einer Membran ausgebildet und/oder weisen

eine die Kanalwand durchsetzende Kapillarstruktur auf, die dem Durchtritt einer Flüssigkeit einen erhöhten Widerstand entgegensetzt. Entscheidend ist in beiden Fällen, dass die Flüssigkeit durch den Wandabschnitt - sofern überhaupt - nur unter Aufbringen eines erhöhten Grenzdifferenzdruckes ΔP_G zwischen dem Innendruck P_i in dem Abmesskanal und dem Außendruck P_a im Gasanschluss, ausgehend von einem zum Befüllen, Entleeren, oder allgemein zum Fördern der Flüssigkeit verwendeten Normaldifferenzdruck ΔP_N zu überwinden im Stande ist.

[0012] Im Falle einer Membran als flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt besteht diese bevorzugt aus einem nicht-benetzbaren Material, vorzugsweise einer Polymermembran und besonders bevorzugt Polytetrafluorethylen. Derartige flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige Membranen in einem mikrofluidischen System sind beispielsweise aus der Schrift US 2005/0266582 A1 bekannt.

[0013] Der Gasanschluss wird gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung durch eine Abluftöffnung jenseits des flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnittes zur Umgebung gebildet. Diese Konstruktion ist einfach, da kein Pumpenanschluss auf der Seite des Gasanschlusses benötigt wird. Der Flüssigkeitstransport im Abmesskanal wird einlass- bzw. auslassseitig gesteuert, wobei das Befüllen bei dieser Ausgestaltung am Einlass einen Überdruck und das Entleeren am Auslass einen Unterdruck erfordert.

[0014] Die erfindungsgemäße mikrofluidische Struktur in einem Substrat, insbesondere in einem Lab-on-Chip-System, weist mehrere Fluidleitungen zum Aufnehmen und/oder Leiten eines Fluidstromes und ein mit den Fluidleitungen verbundenes Ventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen auf. Eine der Fluidleitungen ist in Form eines wie vorstehend beschriebenen Abmesskanals ausgebildet, der auf der Seite seines zweiten Endes über das Ventil mit mindestens einer anderen Fluidleitung verbunden und auf der Seite seines ersten Endes geschlossen oder verschließbar ist. "Auf der Seite des ersten bzw. zweiten Endes" schließt ein, dass der Verschluss bzw. das Ventil das jeweilige Ende des Abmesskanals bilden, also funktional dazugehören und dass sie beabstandet von den Enden außerhalb des Fluidkanals liegen. Insbesondere ein das erste Ende bildender Verschluss, der mit dem ersten Wandabschnitt zusammenfällt, erlaubt ein Befüllen und Entleeren mit minimalem Flüssigkeitsverlust durch Toträume.

[0015] In Verbindung mit einer Ventilanordnung lassen sich das Befüllen, Abmessen und Entleeren auf einfache Weise realisieren. Insbesondere bildet das Ventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen das Abtrennmittel. Auch können an ein Ventil mehrere und insbesondere mehr als zwei der erfindungsgemäßen Abmesskanäle anschließen.

[0016] Der Gasanschluss und/oder die wenigstens eine andere Fluidleitung ist vorzugsweise an eine Pumpvorrichtung anschließbar, die eingerichtet ist, eine Druck-

differenz zwischen dem Gasanschluss und der wenigstens einen anderen Fluidleitung zum Zu- und/oder Abführen eines Fluids in den Abmesskanal zu erzeugen. Der Chip mit der erfindungsgemäßen mikrofluidischen Struktur kann zum Zweck des Anschließens in ein sogenanntes Betreibergerät eingelegt werden, welches über Schnittstellen eine fluidische Verbindung zum mikrofluidischen Chip zur Verfügung stellt.

[0017] Vorteilhaft ist es ferner, wenn eine mit einer Fluidleitung in der mikrofluidischen Struktur kommunizierende Druckmesseinrichtung vorgesehen ist, deren Signal vorteilhaft zur Steuerung der Pumpvorrichtung gemäß einem der nachfolgend beschriebenen Verfahren eingesetzt werden kann.

[0018] Vorteilhafter Weise können zwei oder mehr der vorstehend beschriebenen Abmesskanäle hintereinander angeordnet werden, wobei das zweite Ende eines ersten Abmesskanals das erste Ende eines zweiten Abmesskanals bildet.

[0019] Das erfindungsgemäße Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem solchen mikrofluidischen System sieht gemäß einem Aspekt der Erfindung die folgenden Schritte vor:

- a) Verbinden des Abmesskanals über das Ventil mit einer Zuleitung,
- b) Befüllen des Abmesskanals bis zu dem ersten Wandabschnitt mit einer Flüssigkeit aus der Zuleitung, indem eine Druckdifferenz zwischen der Zuleitung und dem Gasanschluss angelegt wird,
- c) Abtrennen des in dem Abmesskanal zwischen dem Wandabschnitt und dem Abtrennmittel eingeschlossenen Flüssigkeitsvolumens von einem auf der Seite seines zweiten Endes vor dem Abtrennmittel anstehenden überschüssigen Flüssigkeitsrest.

[0020] Die Unterscheidung der Begriffe Zuleitung und Ableitung ist funktional zu verstehen, gleichwohl kann damit dieselbe körperliche Fluidleitung bezeichnet sein.

[0021] Nach dem Befüllen in Schritt b) ist je nach verfügbarer Flüssigkeitsmenge der gesamte Abmesskanal oder auch nur ein Teil davon befüllt. Ist der Abmesskanal jedenfalls aber über das Abtrennmittel hinaus befüllt, wird durch das Abtrennen c) sichergestellt, dass nur noch genau das zwischen dem ersten Wandabschnitt und dem Abtrennmittel verbleibende, definierte Flüssigkeitsvolumen zur weiteren Verwendung zurück bleibt.

[0022] Ist das Abtrennmittel als ein zweiter flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt ausgebildet, der einen Gasanschluss bereitstellt, umfasst Schritt c) vorzugsweise:

- c') Verbinden des Abmesskanals über das Ventil mit einer ersten Ableitung,
- c") Abtransportieren der zwischen dem Ventil und dem zweiten Wandabschnitt befindlichen über-

schüssigen Flüssigkeit durch die erste Ableitung, indem eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss des zweiten Wandabschnittes und der ersten Ableitung angelegt wird.

[0023] Ist wie vorstehend vorausgesetzt nach dem Befüllen in Schritt b) der Abmesskanal über den dem Ventil näherliegenden zweiten Wandabschnitt hinaus befüllt, wird durch das Abtransportieren in Schritt c") sichergestellt, dass nur noch das genau das zwischen den Wandabschnitten in dem Abmesskanal verbleibende, definierte Flüssigkeitsvolumen zur weiteren Verwendung zurück bleibt.

[0024] Ist das Abtrennmittel als Ventil zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen ausgebildet, umfasst Schritt c) vorzugsweise:

c") Trennen des Abmesskanals von der Zuleitung durch Schließen des Ventils.

[0025] Gemäß einem zweiten Aspekt der Erfindung sieht das Verfahren in einem mikrofluidischen System mit einem auf der Seite seines ersten Endes geschlossenen oder verschließbaren und auf der Seite seines zweiten Endes über ein Ventil mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbaren Abmesskanal, der an seinem ersten Ende einen ersten und an seinem zweiten Ende einen zweiten flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnitt aufweist, welche Wandabschnitte jeweils einen Gasanschluss bereitstellen und zwischen denen in dem Abmesskanal ein definiertes Volumen eingeschlossen ist, folgenden Schritt vor:

d) Befüllen des Abmesskanals über eine zwischen den Wandabschnitten in den Abmesskanal mündenden Einfüllöffnung mit einer Flüssigkeit, indem eine Druckdifferenz zwischen der Einfüllöffnung einerseits und den beiden Gasanschlüssen andererseits angelegt wird, und anschließendes Verschließen der Einfüllöffnung.

[0026] Diese Variante stellt den einfacheren Fall einer transversalen, also in Kanalrichtung verlaufende Befüllung dar. Der Fall ist insofern einfacher, als das Abmessen bereits in einem Schritt erfolgt ist. Voraussetzung ist, dass die Flüssigkeit durch einen niedrigeren Druck an den Gasanschlüssen über die Einlassöffnung eingesaugt wird, als der in dem übrigen System vorherrschende Druck. Das Ventil dient einem anschließenden Verbinden des Abmesskanals mit einem Auslasskanal zum Entleeren.

[0027] Bevorzugt werden in einem mikrofluidischen System mit wenigstens zwei hintereinander angeordnete Abmesskanälen, wobei des zweite Ende eines ersten Abmesskanals das erste Ende eines zweiten Abmesskanals bildet, nach Schritt c) gemäß dem ersten Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens bzw. nach Schritt d) gemäß dem zweiten Aspekt des erfindungsgemäßen Ver-

fahrens die Schritte a) bis c) oder der Schritt d) wiederholt. Das erste Befüllen des Abmesskanals gemäß Schritt b) erfolgt bis zu dem dem Ventil zunächst näher liegenden zweiten Wandabschnitt der den Ausgangspunkt und ersten Wandabschnitt beim zweiten Befüllen bildet. Entsprechend erfolgt das erste Abtransportieren der überschüssigen Flüssigkeit gemäß Schritt d) von dem zunächst zweiten Wandabschnitt an und das zweite Abtransportieren ab einem dem Ventil nochmals näher liegenden Abtrennmittel. Die Angabe "zunächst zweiten" oder "zunächst näherliegend" bezieht sich auf den im ersten Befüllen/Abtransportieren dem Ventil näherliegenden Wandabschnitt/Abtrennmittel und die Angabe "nochmals näherliegend" bezieht sich auf den im zweiten Befüllen/Abtransportieren dem Ventil näherliegenden Wandabschnitt/Abtrennmittel. Durch das zweimalige Befüllen eines solchen Abmesskanals mit wenigstens drei flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnitten werden zwei Flüssigkeiten unmittelbar hintereinander in einem einzigen Abmesskanal abgemessen und können durch Druckbeaufschlagung des gewünschten Gasanschlusses wahlweise sequentiell oder zusammen aus dem Abmesskanal abgeführt werden. In letzterem Fall können Sie anschließend beispielsweise einer Mischstrecke zugeführt werden, um eine Mischung in einem präzisen Verhältnis der Ausgangssubstanzen zu erzeugen.

[0028] Vorteilhaft ist es wenn nach Schritt c) bzw. nach Schritt d) jeweils die folgenden Schritte ausgeführt werden:

e) Verbinden des Abmesskanals über das Ventil mit einer zweiten Ableitung,

f) Abtransportieren der zwischen dem dem Ventil näher liegenden Wandabschnitt und dem dem Ventil ferner liegenden Wandabschnitt eingeschlossenen Flüssigkeit durch die zweite Ableitung, indem eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss des dem Ventil ferner liegenden Wandabschnittes und der zweiten Ableitung angelegt wird.

[0029] Auch hier gilt, dass die Unterscheidung der Begriffe Zuleitung, erste Ableitung und zweite Ableitung funktional zu verstehen ist und gleichsam damit dieselbe körperliche Fluidleitung bezeichnet sein kann.

[0030] Bevorzugt erfolgt das Befüllen durch kontinuierliches Pumpen der Flüssigkeit in den Abmesskanal mittels einer Pumpeinrichtung. Das kontinuierliche Pumpen stellt neben dem Pumpen mit gleichbleibendem Druck eines von zwei alternativen Förderprinzipien dar.

[0031] Beim kontinuierlichen Pumpen wird vorzugsweise mittels einer mit der Zuleitung oder dem Abmesskanal kommunizierenden Druckmesseinrichtung der Druck in dem System überwacht.

[0032] Dies wird dann vorteilhafter Weise dazu genutzt, die Pumpeinrichtung abzustellen, wenn ein signifikanter Druckanstieg in der Zuleitung oder dem Abmesskanal festgestellt wird. Ein solcher Druckanstieg wird

immer dann festzustellen sein, wenn die Flüssigkeit beim Einfüllen einen Wandabschnitt erreicht, an dessen Gasanschluss ein geringerer Außendruck P_a anliegt als der Innendruck P_i im übrigen System im Normalfall (Systemnormaldruck).

[0033] Insbesondere vorteilhaft ist es dann, wenn der Druck, bei dem die Pumpeinrichtung abgestellt wird, höher als der Systemnormaldruck P_i und geringer als der Grenzdifferenzdruck ΔP_G zwischen einem erhöhten Innendruck P'_i in dem Abmesskanal und dem Außendruck P_a im Gasanschluss ist, bei dem die Flüssigkeit durch den flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige Wandabschnitt durchbricht.

[0034] Weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen mit Hilfe der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

- Figur 1 eine Schnittdarstellung des prinzipiellen Aufbaus des erfindungsgemäßen Abmesskanals;
- Figur 2 eine mikrofluidische Struktur in einem Lab-on-Chip-System mit mehreren erfindungsgemäßen Abmesskanälen;
- Figur 3 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem ersten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 4 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem zweiten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 5 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem dritten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 6 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem vierten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 7 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem fünften Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 8 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem sechsten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen;
- Figur 9 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem siebten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen und
- Figur 10 die mikrofluidische Struktur gemäß Figur 2 nach einem achten Schritt einer Sequenz von fluidischen Steuerungen.

[0035] In Figur 1 ist der erfindungsgemäße Abmesskanal 10 in einem Schnitt durch einen mikrofluidischen Chip 12 gezeigt. Der mikrofluidischen Chip 12 weist typischerweise ein Substrat 14 auf, in das der Abmesskanal 10 und etwaige weitere Fluidleitungen und/oder andere funktionale Strukturen von seiner Oberseite 16 und/oder von seiner Unterseite 17 (dieser Fall ist vorliegend nicht dargestellt) eingearbeitet sind. In der Regel werden Substrate mit die Fluidleitungen im Spritzgussverfahren hergestellt. Alternativ können diese auch in die Oberfläche des Substrats 14 eingefräst oder im Spritzprägeverfahren eingeprägt werden. Der Abmesskanal 10 sowie die sonstigen, hier nicht gezeigten Fluidleitungen werden gegenüber der Umgebung mittels einer Deckelfolie 18 auf der Oberseite 16 (bzw. Unterseite) verschlossen.

[0036] Im vorliegenden Fall ist die Deckelfolie 18 mit zwei Öffnungen 20 und 22 versehen, von denen eine Öffnung 20 bündig an einer Endfläche 24 des Abmesskanals 10 in denselben mündet. Aufgrund der den Abmesskanal 10 einseitig begrenzenden Endfläche 24 ist der Abmesskanal 10 für die Flüssigkeit ein Totkanal, nicht jedoch für ein Gas, das, wie nachfolgend beschreiben, durch die Öffnungen 20 und 22 aus dem Kanal 10 ausströmen kann. Für die Flüssigkeit hat der Abmesskanal also nur eine Zugangsöffnung 25, über die er mit angeschlossenen Fluidleitungen fluidisch verbindbar oder verbunden ist. Dennoch kann er aufgrund der mit der Öffnung 20 bündigen Endfläche 24 ohne Toträume vollständig befüllt werden.

[0037] Oberhalb der Öffnung 20 befindet sich ein flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger erster Wandabschnitt und oberhalb der Öffnung 22 ein flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger zweiter Wandabschnitt. Der erste Wandabschnitt und der zweite Wandabschnitt sind jeweils in Form einer Membran 26 bzw. 28 ausgebildet ist. Diese Membranen stellen aufgrund ihrer Gasdurchlässigkeit einen Gasanschluss 27 bzw. 29 für den Abmesskanal 10 bereit. Zur Ab- bzw. Zuleitung von Gas ist auf der Außenseite der Membranen 26 und 28 jeweils eine Gasleitung 30 bzw. 32 angeflanscht bzw. vom Betreibergerät aufgesetzt. Die Anordnung der Membranen wie auch die der Gasleitungen ist hier nur schematisch vereinfacht dargestellt. Tatsächlich werden die Membranen bevorzugt in einen in das Substrat eingeformten Membransitz eingelassen und beispielsweise mittels eines Andrückrings gehalten. Der Andrückring ist vorzugsweise mit dem Substrat unverlierbar (ultraschall-)verschweißt und bildet mit dem Substrat eine bündige Oberfläche, die ein Dichtfläche für den Anschluss einer Gasleitung bereitstellt.

[0038] Zwischen den Wandabschnitten 26 und 28 schließt der Abmesskanal 10 ein definiertes Volumen V ein.

[0039] Im Folgenden wird die Funktion des Abmesskanals anhand des Ausführungsbeispiels in Figur 1 erläutert. Zum Befüllen des Abmesskanals 10 mit einer Flüssigkeit durch dessen Zugangsöffnung 25 wird zunächst eine Druckdifferenz ΔP_N zwischen dem Zuleitungsdruck

Druck P_i im Innern des Abmesskanals 10 und dem Außendruck P_a in der Öffnung 20 des am bezüglich der Zugangsöffnung 25 fernstliegenden ersten Gasanschlusses 27 beaufschlagt. Der relative Überdruck ΔP_N zwischen der Einlassseite und der Gasauslassseite bewegt einen in der Fluidleitung befindlichen Flüssigkeitsplug 34 bis in die Öffnung 20 vor der Membran 26. Sobald der Flüssigkeitsplug 34 die der Öffnung 25 fern liegende Membran 26 erreicht, steigt der Druck im Inneren des Abmesskanals 10, konstante Volumenförderung vorausgesetzt. Dieser Druckanstieg kann durch eine geeignete Druckmesseinrichtung (nicht dargestellt), die mit einer mit dem Abmesskanal 10 kommunizierenden Fluidleitung verbunden ist, detektiert werden. Das entsprechende Signal wird dann einer Pumpensteuerung zugeführt, die die Pumpe abschaltet, um den erhöhten Innendruck P_i nicht soweit ansteigen zu lassen, dass die Druckdifferenz zwischen P_i und P_a den Grenzdifferenzdruck ΔP_G überschreitet, bei dem die Flüssigkeit durch die Membran austreten würde.

[0040] Davon ausgehend, dass der zugeführte Flüssigkeitsplug 34 ein größeres Volumen einnimmt, als das durch den Abmesskanal 10 bestimmte Volumen V , steht die Flüssigkeitssäule über die zweite Öffnung 22 hinaus vor dem Abmesskanal 10 an. Das Abmessen erfolgt nun in einem zweiten Schritt, indem der der Zugangsöffnung 25 näher liegende zweite Gasanschluss 29 mit einem höheren Außendruck P_a als der Innendruck P_i beaufschlagt wird. Die so entstehende Druckdifferenz bewirkt, dass die vor der Öffnung 22 in Richtung der Zugangsöffnung 25 anstehende Flüssigkeit in umgekehrter Richtung aus dem Kanal herausgedrückt oder gesogen wird, so dass nur noch das durch die Länge des Abmesskanals 10 bestimmte Volumen V an Flüssigkeit zwischen den beiden Öffnungen 20 und 22 verbleibt. Der zweite Wandabschnitt bildet also das Abtrennmittel. Dieses genau abgemessene Flüssigkeitsvolumen kann anschließend durch Beaufschlagung des der Öffnung 25 ferner liegenden Gasanschlusses 27 mit einem höheren Außendruck P_a als der Innendruck P_i aus dem Abmesskanal 10 zur weiteren Verwendung abgeleitet werden.

[0041] In Figur 2 ist eine beispielhafte mikrofluidische Struktur mit mehreren Fluidleitungen auf einen Mikrofluidikchip 100 schematisch vereinfacht in der Draufsicht dargestellt. Die mehreren Fluidleitungen sind: eine Zuleitung 102, ein erster, Abmesskanal 104, ein Zusammenführungskanal oder zweiter, separater Abmesskanal 106, eine mäanderförmige Mischstrecke 108, einen dritter Abmesskanal 110, der eigentlich aus zwei unmittelbar aneinander angrenzenden Abmesskanälen besteht, sowie eine Ableitung 112. Ferner ist auf den mikrofluidischen Chip 100 ein Drehventil 114 vorgesehen, das die Fluidleitungen wahlweise miteinander verbindet bzw. voneinander trennt. Beispielsweise mündet die Zuleitung 102 im Zentrum des Drehventils 114 und kann über einen ersten Ventilkanal 116 wahlweise mit jeder der Fluidleitungen 104, 106, 108, 112 unmittelbar verbunden werden.

[0042] Der erste Abmesskanal 104 weist an seinem dem Drehventil 114 fernen Ende einen flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen ersten Wandabschnitt 118 auf. Der erste Wandabschnitt 118 wird durch eine Membran gebildet, die in einem Membransitz 120 Platz findet.

[0043] Der Zusammenführungskanal 106 weist zwei hintereinander beabstandet angeordnete flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige erste und zweite Wandabschnitte 122 und 124 auf, von denen der erste Wandabschnitt 124 an dem Drehventil 114 gegenüberliegenden Ende und somit fernerliegend und der zweite Wandabschnitt 122 in etwa mittig in dem Zusammenführungskanal 106 und somit näherliegend zu dem Drehventil 114 angeordnet sind. Zwischen den beiden Wandabschnitten 122 und 124 mündet eine transversale Einfüllöffnung 126 in den Zusammenführungs- bzw. zweiten Abmesskanal 106.

[0044] Der Mischkanal 108 ist mäanderförmig gefaltet, so dass zwei unmittelbar aufeinander folgend eingeleitete Fluide aufgrund der langen Strecke und der mehrfachen Richtungsumkehr am Ausgang 128 des Mäanders vermischt gelangen.

[0045] Unmittelbar an den Ausgang 128 schließt sich der dritte Abmesskanal 110 an, welcher insgesamt drei flüssigkeitsundurchlässige und gasdurchlässige Wandabschnitte 130, 132 und 134 aufweist. Der Wandabschnitt 130 ist der dem Ventil 114 nächstliegende, der Wandabschnitt 134 der dem Ventil 114 fernstliegende Wandabschnitt.

[0046] Im Folgenden wird ein beispielhafter Ablauf von Fluidsteuerung durch die mikrofluidische Struktur aus Figur 2 anhand der Figuren 3 bis 10 erläutert.

[0047] In einem ersten Schritt gemäß Figur 3 wird der zweite Abmesskanal 106 zwischen dem fernliegenden ersten Wandabschnitt 124 und dem näherliegenden zweiten Wandabschnitt 122 durch die Einfüllöffnung 126 (beispielsweise mittels einer Spritze oder durch Aufgabe eines Tropfens auf die Einfüllöffnung) mit einer Flüssigkeit A (als schwarzer Balken dargestellt) befüllt, indem eine Druckdifferenz zwischen der durch die Einfüllöffnung 126 einströmenden Flüssigkeit einerseits und den beiden Gasanschlüssen über den Wandabschnitten 124 und 122 andererseits angelegt wird. Die Druckdifferenz sorgt dafür, dass das Befüllen des Zusammenführungskanals 106 stoppt, sobald die Flüssigkeit beide Wandabschnitte 122 und 124 bedeckt. Anschließend kann die Einfüllöffnung 126 beispielsweise mittels einer Klebefolie oder eines Stopfens verschlossen werden.

[0048] In einem zweiten Schritt gemäß Figur 4 wird durch Einstellung des Drehventils 114 die Zuleitung 102 mit dem ersten Abmesskanal 104 verbunden und der Abmesskanal 104 anschließend durch Anlegen einer Druckdifferenz zwischen der Zuleitung 102 und dem ersten Wandabschnitt 118 des ersten Abmesskanals mit einer Flüssigkeit B (als schwarzer Balken dargestellt) befüllt. Beispielsweise kann der Gasanschluss über den ersten Wandabschnitt 118 auf Umgebungsdruck ge-

schaltet und die Zuleitung 102 mit Überdruck betrieben werden. Wird der Wandabschnitt 118 von der Flüssigkeit B erreicht, so kann mit einer nicht dargestellten Druckmessereinrichtung, die beispielsweise in fluidischer Verbindung mit der Zuleitung 102 steht, ein Druckanstieg registriert werden. Ein entsprechendes Signal kann dann der Druckquelle bzw. Pumpeinrichtung oder einem Ventil zugeführt werden und diese automatisch zum Abschalten bzw. Ableiten des Fluidstromes veranlassen.

[0049] In einem dritten Schritt der Sequenz gemäß Figur 5 wird das Drehventil 114 so eingestellt, dass der erste Abmesskanal 104 mit dem Eingang des zweiten Abmesskanals 106 verbunden wird. Dabei wird zugleich die Zuleitung 102 von dem ersten Abmesskanal 104 getrennt. Das Ventil 114 wirkt also gleichzeitig als Abtrennmittel im Sinne der Erfindung. Eine Druckdifferenz zwischen dem Wandabschnitt 118 des erste Abmesskanals 104 und dem dem Ventil 114 näherliegenden Wandabschnitt 122 des zweiten Abmesskanals 106 verschiebt die zuvor in den Abmesskanal 104 befindliche, abgemessene Flüssigkeit B bis zu dem Wandabschnitt 122 in den zweiten Abmesskanal 106 hinein.

[0050] In einem vierten Schritt gemäß Figur 6 wird das Drehventil 114 um einen Schritt weitergedreht, so dass es den zweiten Abmesskanal 106 mit dem mäanderförmigen Mischkanal 108 verbindet. Eine Druckdifferenz zwischen dem dem Drehventil 114 ferner liegenden Wandabschnitt 124 des zweiten Abmesskanals 106 und zumindest dem dem Ventil 114 fernstliegenden Wandabschnitt 134 des dritten Abmesskanals 110 werden beide Flüssigkeiten A und B zunächst hintereinander durch den mäanderförmigen Mischkanal 108 gefördert, darin vermischt und anschließend in dem dritten Abmesskanal 110 bis zu dessen dem Mischkanal fernliegenden Wandabschnitt 134 vorgeschoben, vergl. Figur 7.

[0051] Die gemischte Flüssigkeit AB wird sodann abgemessen, indem der überschüssige, vor dem dem Ventil 114 nächstliegenden zweiten Wandabschnitt 130 befindliche Flüssigkeitsüberschuss durch Anlegen einer Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss über dem zweiten Wandabschnitt 130 und dem Gasanschluss über dem dem Ventil fernliegenden Wandabschnitt 124 des zweiten Abmesskanals 106 in den zweiten Abmesskanal 106 abgeleitet. Der zweite Abmesskanal 106 dient im gebrauchten Zustand als Abfallkanal oder Waste.

[0052] In einem nächsten Schritt gemäß Figur 9 wird die zwischen dem dem Ventil 114 nächstliegenden (zweiten) Wandabschnitt 130 und dem nächst ferner liegenden, mittleren (ersten) Wandabschnitt 132 befindliche und genau abgemessene Flüssigkeit AB zur weiteren Verwendung innerhalb oder außerhalb des Mikrofluidikchip in Richtung der Ableitung 112 transportiert, indem eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss des Wandabschnittes 132 und dem Innendruck der Ableitung 112 angelegt wird.

[0053] Zuletzt wird auf demselben Weg der zuvor zwischen dem mittleren (und jetzt zweiten) Wandabschnitt 132 und dem dem Ventil 114 fernstliegenden (jetzt er-

sten) Wandabschnitt 134 befindliche und genau abgemessene Flüssigkeitsplug auf demselben Weg in die Ableitung 112 transportiert, indem nunmehr eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss über den fernstliegenden Wandabschnitt 134 und den Innendruck in der Ableitung 112 angelegt wird.

[0054] Die anhand der Figuren 2 bis 10 beschriebene Sequenz sowie die Ausgestaltung der mikrofluidischen Struktur stellt lediglich eine von zahllosen Anwendungsmöglichkeiten des erfindungsgemäßen Abmessprinzips dar. Beispielsweise obliegt es dem Fachmann die für den Flüssigkeitstransport jeweils notwendige Druckdifferenz wahlweise durch Saugen oder Drücken zu erzeugen. Es wird aus der Gesamtschau der vorliegenden Schrift offensichtlich, dass nicht allein auf die detailliert beschriebene Ausgestaltung abzustellen ist, sondern vielmehr das zugrundeliegende und in den Patentansprüchen näher bezeichneten Verfahren, der Abmesskanal und die mikrofluidische Struktur für den Schutzzumfang maßgeblich sind.

Bezugszeichenliste

[0055]

10	Abmesskanal
12	mikrofluidischer Chip
14	Substrat
16	Oberseite
17	Unterseite
18	Deckelfolie
20	Öffnungen
22	Öffnungen
24	Endfläche
25	Zugangsöffnung
26	Membran
27	Gasanschluss
28	Membran
29	Gasanschluss
30	Gasleitung
32	Gasleitung
34	Flüssigkeitsplug

100	Mikrofluidikchip
102	Zuleitung
104	erster Abmesskanal
106	zweiter Abmesskanal, Zusammenführungskanal
108	Mischstrecke, Mischkanal
110	dritter Abmesskanal
112	Ableitung
114	Drehventil
116	Ventilkanal
118	Wandabschnitt
120	Membransitz
122	Wandabschnitt
124	Wandabschnitt
126	Einfüllöffnung
128	Ausgang des Mäanders
130	Wandabschnitt
132	Wandabschnitt
134	Wandabschnitt

P_i	Innendruck, Systemnormaldruck
P'_i	erhöhter Innendruck
P_a	Außendruck
ΔP_N	Normaldifferenzdruck
ΔP_G	Grenzdifferenzdruck

Patentansprüche

1. Abmesskanal (10, 104, 106, 110) zur Verwendung in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, mit einem ersten Ende, an dem ein erster flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) angeordnet ist, der einen Gasanschluss (27) bereitstellt, und einem zweiten Ende, an dem der Abmesskanal mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbar ist und an dem ein Abtrennmittel angeordnet ist, wobei in dem Abmesskanal (10, 104, 106, 110) zwischen dem Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) und dem Abtrennmittel ein definiertes Volumen eingeschlossen ist.
2. Abmesskanal (10, 104, 106, 110) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Abmesskanal (10, 104, 106, 110) an seinem ersten Ende geschlossen oder verschließbar ist.
3. Abmesskanal (10, 108, 110) nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Abtrennmittel als ein zweiter flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt (28, 122, 130, 132) ausgebildet ist, der einen Gasanschluss (29) bereitstellt.
4. Abmesskanal (10, 104, 106, 110) nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der flüssigkeitsun-

durchlässige und gasdurchlässige Wandabschnitt (26, 28, 118, 122, 124, 130, 132, 134) in Form einer Membran ausgebildet ist.

5. Mikrofluidische Struktur in einem Substrat, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, mit mehreren Fluidleitungen zum Aufnehmen und/oder Leiten eines Fluidstromes und einem mit den Fluidleitungen verbundenen Ventil (114) zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen, **dadurch gekennzeichnet, dass** wenigstens eine Fluidleitung in Form eines Abmesskanals (10, 104, 106, 110) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 ausgebildet ist, der auf der Seite seines zweiten Endes über das Ventil (114) mit wenigstens einer anderen Fluidleitung verbunden und auf der Seite seines ersten Endes geschlossen oder verschließbar ist.

6. Mikrofluidische Struktur nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Ventil (114) zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen das Abtrennmittel bildet.

7. Mikrofluidische Struktur nach einem der Ansprüche 5 oder 6, **gekennzeichnet durch** eine mit einer Fluidleitung in der mikrofluidischen Struktur kommunizierende Druckmesseinrichtung.

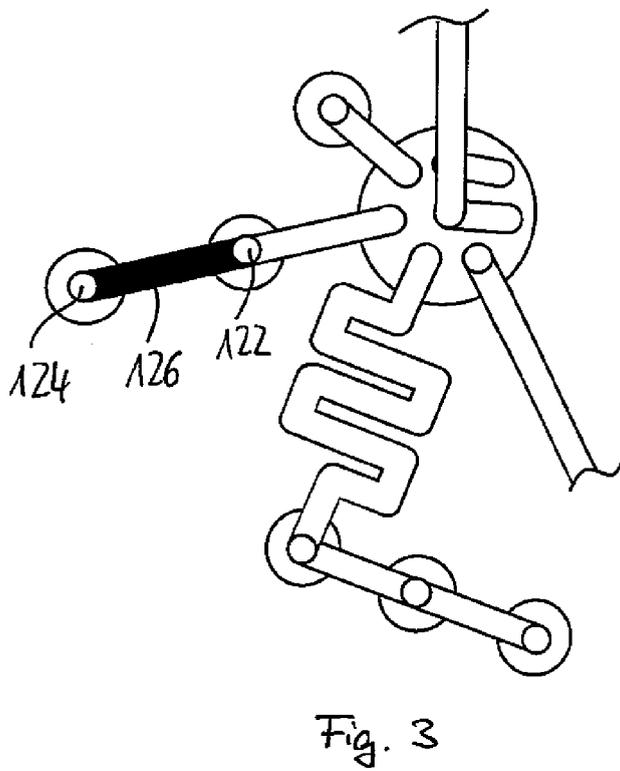
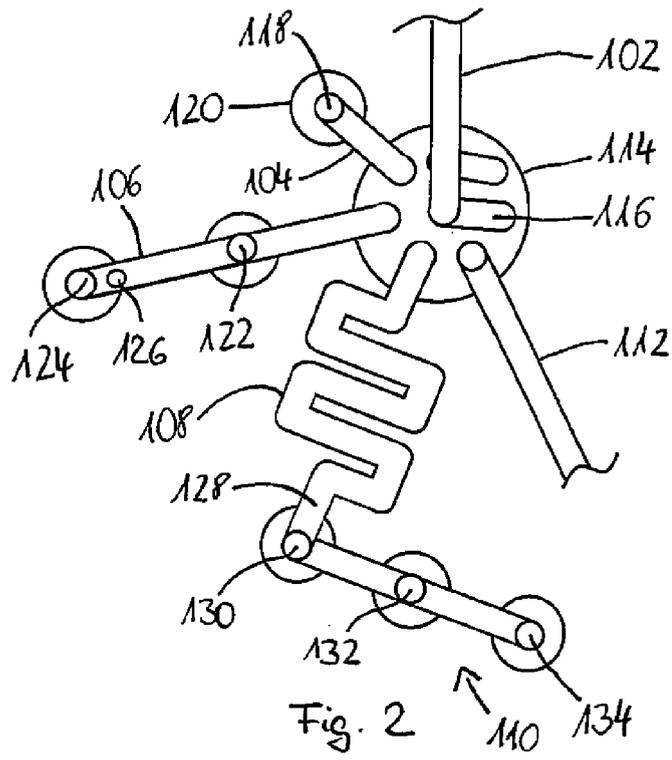
8. Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, mit einem auf der Seite seines ersten Endes geschlossenen oder verschließbaren und auf der Seite seines zweiten Endes über ein Ventil (114) mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbaren Abmesskanal (10, 104, 106, 110), der an seinem ersten Ende einen ersten flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134), der einen Gasanschluss (27) bereitstellt, und an seinem zweiten Ende ein Abtrennmittel aufweist, wobei zwischen dem Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) und dem Abtrennmittel ein definiertes Volumen eingeschlossen ist, mit den Schritten:

- a) Verbinden des Abmesskanals (10, 104, 106, 110) über das Ventil (114) mit einer Zuleitung,
- b) Befüllen des Abmesskanals (10, 104, 106, 110) bis zu dem ersten Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) mit einer Flüssigkeit aus der Zuleitung, indem eine Druckdifferenz zwischen der Zuleitung und dem Gasanschluss (27) angelegt wird
- c) Abtrennen des in dem Abmesskanal zwischen dem Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) und dem Abtrennmittel eingeschlossenen Flüssigkeitsvolumens von einem auf der Seite seines zweiten Endes vor dem Abtrennmittel an-

stehenden überschüssigen Flüssigkeitrest.

9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass das Abtrennmittel als ein zweiter flüssigkeitsundurchlässiger und gasdurchlässiger Wandabschnitt (28, 122, 130, 132) ausgebildet ist, der einen Gasanschluss (29) bereitstellt, wobei Schritt c) umfasst:
- c') Verbinden des Abmesskanals (10, 106, 110) über das Ventil (114) mit einer ersten Ableitung, c'') Abtransportieren der zwischen dem Ventil (114) und dem zweiten Wandabschnitt (28, 122, 130, 132) befindlichen überschüssigen Flüssigkeit durch die erste Ableitung, indem eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss (29) des zweiten Wandabschnittes (28, 122, 130, 132) und der ersten Ableitung angelegt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass Ventil (114) zum wahlweisen Verbinden und/oder Trennen der Fluidleitungen das Abtrennmittel bildet, wobei Schritt c) umfasst:
- c''') Trennen des Abmesskanals (104) von der Zuleitung durch Schließen des Ventils (114).
11. Verfahren zum Abmessen und/oder Positionieren eines Volumens einer Flüssigkeit in einem mikrofluidischen System, insbesondere in einem Lab-On-Chip-System, mit einem auf der Seite seines ersten Endes geschlossenen oder verschließbaren und auf der Seite seines zweiten Endes über ein Ventil (114) mit wenigstens einer Fluidleitung verbindbaren Abmesskanal (106), der an seinem ersten Ende einen ersten und an seinem zweiten Ende einen zweiten flüssigkeitsundurchlässigen und gasdurchlässigen Wandabschnitt (122, 124) aufweist, welche Wandabschnitte jeweils einen Gasanschluss bereitstellen und zwischen denen in dem Abmesskanal (106) ein definiertes Volumen eingeschlossen ist, mit dem Schritt:
- d) Befüllen des Abmesskanals (106) über eine zwischen den Wandabschnitten (122, 124) in den Abmesskanal (106) mündenden Einfüllöffnung (126) mit einer Flüssigkeit, indem eine Druckdifferenz zwischen der Einfüllöffnung (126) einerseits und den beiden Gasanschlüssen andererseits angelegt wird, und anschließendes Verschließen der Einfüllöffnung (126).
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, dass nach Schritt c) bzw. nach Schritt d) die folgenden Schritte ausgeführt werden:
- e) Verbinden des Abmesskanals (10, 106, 110) über das Ventil (114) mit einer zweiten Ableitung,
 f) Abtransportieren der zwischen dem Abtrennmittel und dem ersten Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) eingeschlossenen Flüssigkeit durch die zweite Ableitung, indem eine Druckdifferenz zwischen dem Gasanschluss (27) des ersten Wandabschnitt (26, 118, 124, 132, 134) und der zweiten Ableitung angelegt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass das Befüllen durch kontinuierliches Pumpen der Flüssigkeit in den Abmesskanal (10, 104, 106, 110) mittels einer Pumpeinrichtung erfolgt.
14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass mittels einer mit der Zuleitung oder dem Abmesskanal (10, 104, 106, 110) kommunizierenden Druckmesseinrichtung der Druck in dem System überwacht wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet, dass die Pumpeinrichtung abgestellt wird, wenn ein signifikanter Druckanstieg in der Zuleitung oder dem Abmesskanal (10, 104, 106, 110) festgestellt wird.

100



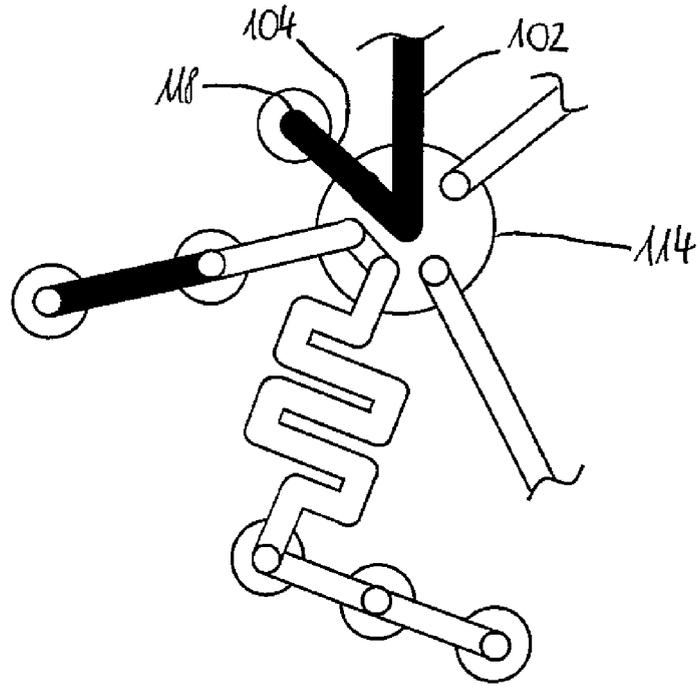


Fig. 4

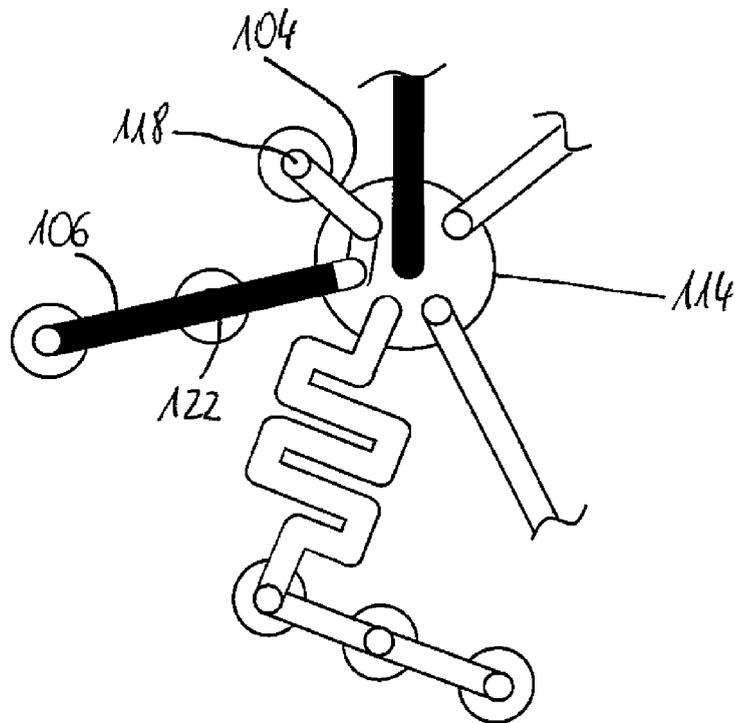
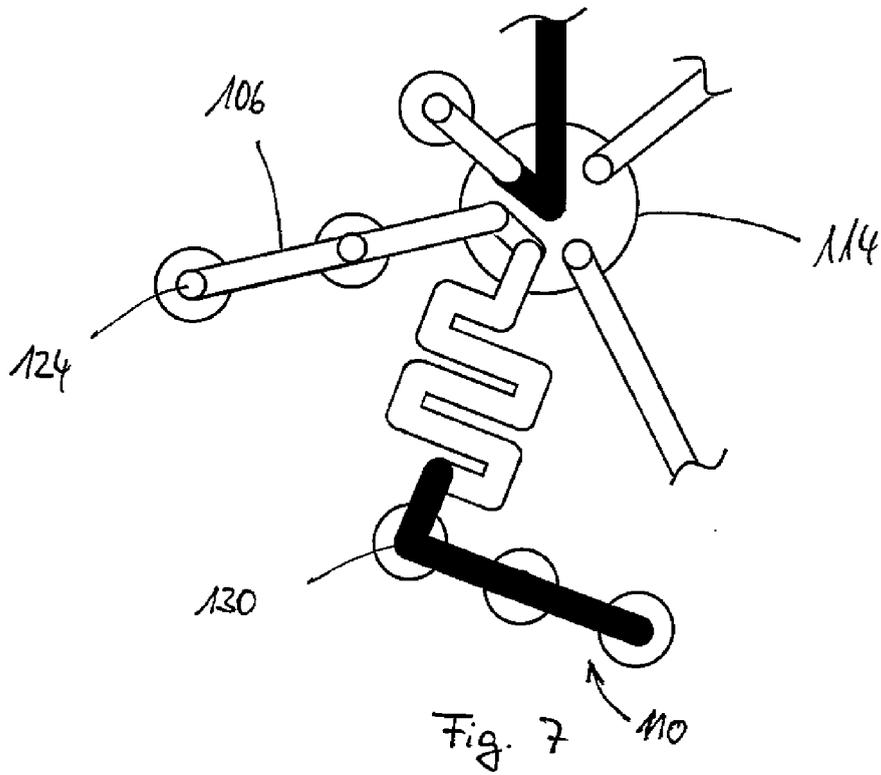
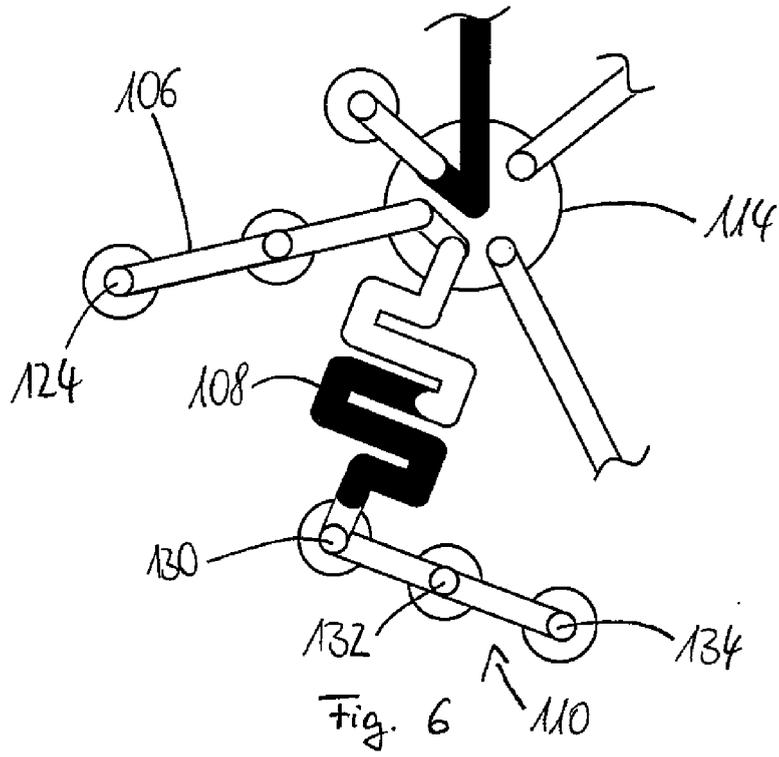
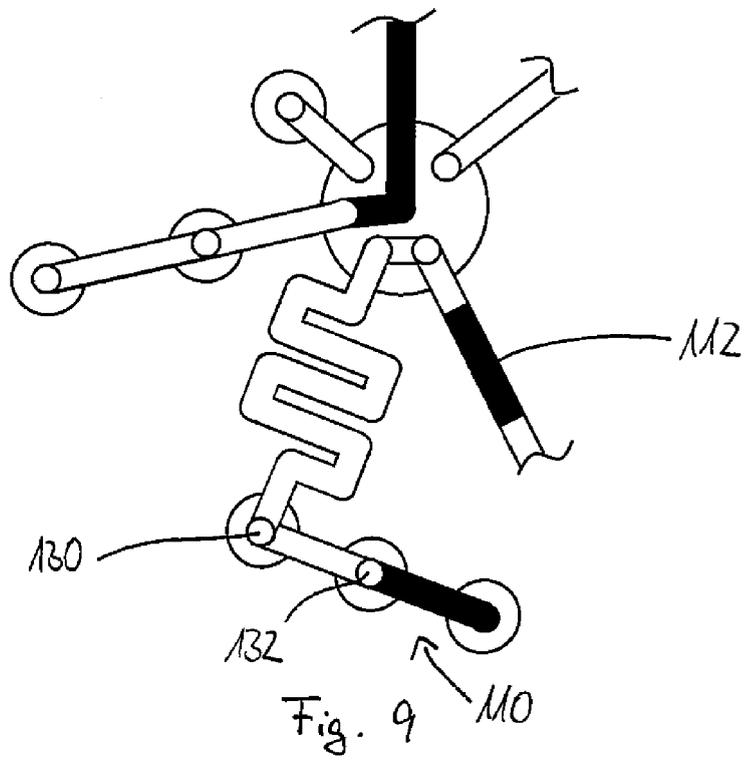
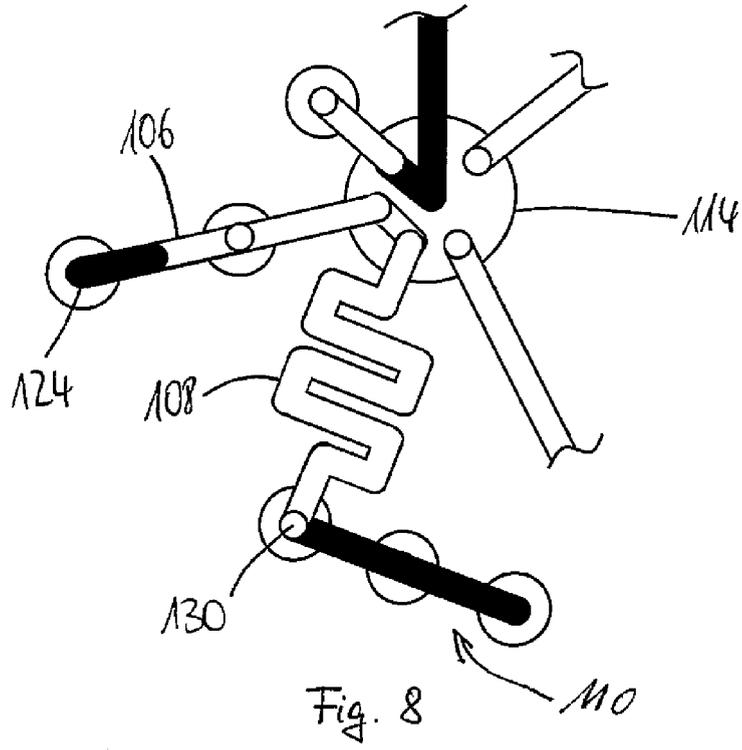


Fig. 5





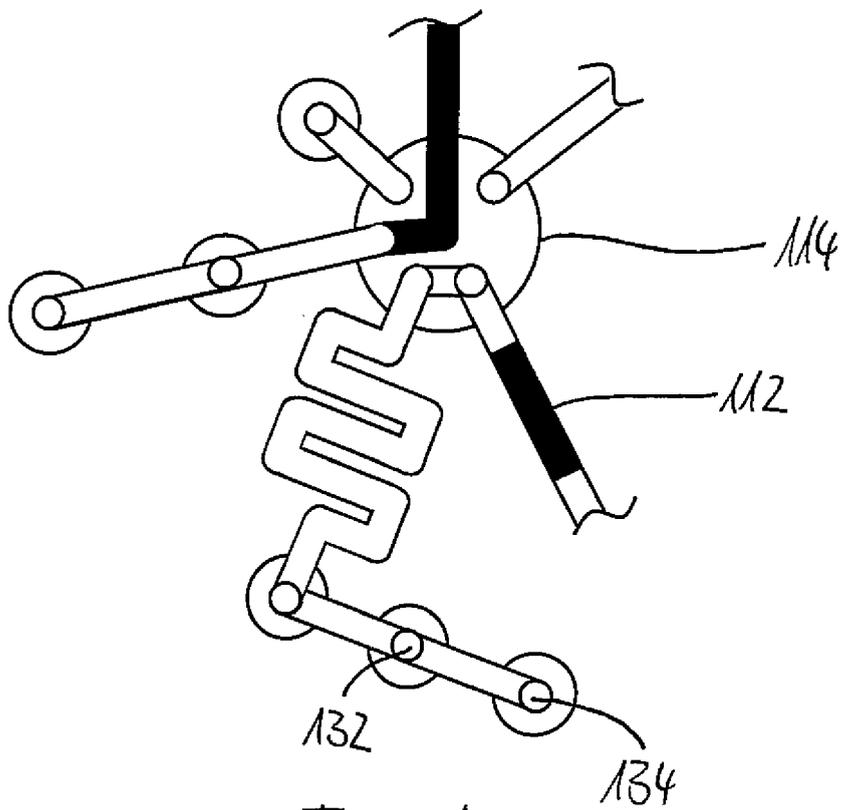


Fig. 10

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

- US 20050056321 A [0010]
- US A1 A [0010]
- DE 10228767 A1 [0010]
- US 20050266582 A1 [0012]