(11) **EP 2 862 630 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

22.04.2015 Patentblatt 2015/17

(51) Int Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B81C 1/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: 14186087.4

(22) Anmeldetag: 24.09.2014

(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

(30) Priorität: 10.10.2013 DE 102013220445

(71) Anmelder: ROBERT BOSCH GMBH 70442 Stuttgart (DE)

(72) Erfinder:

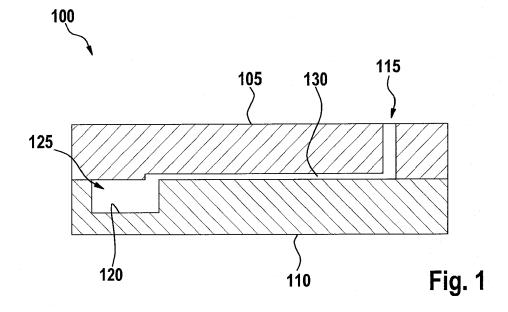
 Brettschneider, Thomas 71229 Leonberg (DE)

Laermer, Franz
 71263 Weil Der Stadt (DE)

 Rupp, Jochen 70178 Stuttgart (DE)

- (54) Auslaufschutzeinheit für eine mikrofluidische Vorrichtung, mikrofluidische Vorrichtung, Verfahren zum Betreiben einer solchen Auslaufschutzeinheit und Verfahren zum Herstellen einer solchen Auslaufschutzeinheit
- (57) Die Erfindung betrifft eine Auslaufschutzeinheit (100) für eine mikrofluidische Vorrichtung. Hierbei umfasst die Auslaufschutzeinheit (100) ein Deckelelement (105) und ein Bodenelement (110), in dem zumindest eine Bodenausnehmung (120) als Fluidbehälter (125) ausgebildet ist, wobei die Bodenausnehmung (120) dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet ist. Ferner umfasst die Auslaufschutzeinheit (100) zumindest einen Druckkanal (115) zum Anlegen eines Drucks,

wobei der Druckkanal (115) in dem Bodenelement (110) und/oder dem Deckelelement (105) ausgebildet ist. Zwischen zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) ist zudem zumindest ein Widerstandskanal (130) ausgebildet, um den Druckkanal (115) und den Fluidbehälter (125) fluidisch zu koppeln. Hierbei repräsentiert der Widerstandskanal (130) einen fluidischen Widerstand für ein sich in dem Widerstandskanal (130) befindliches Fluid.



Stand der Technik

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Auslaufschutzeinheit für eine mikrofluidische Vorrichtung, eine mikrofluidische Vorrichtung, ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Auslaufschutzeinheit sowie ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Auslaufschutzeinheit.

1

[0002] Mikrofluidische Lab-on-a-chip-Systeme (LOC) werden üblicherweise als Wegwerfbauteile konzipiert und bestehen häufig aus polymeren Schichtsystemen, in denen mikrofluidische Einheitsfunktionen wie Ventile oder Pumpen integriert sind. Solche Funktionen können beispielsweise mithilfe zweier Polymersubstrate, die durch eine flexible Polymermembran getrennt sind, abgebildet werden. In diesem Fall kann die Polymermembran durch pneumatische Drücke ausgelenkt werden, um Flüssigkeit innerhalb des Lab-on-a-chip-Systems zu verschieben oder einen Kanal zu verschließen. Hierfür werden sowohl positive als auch negative Relativdrücke in einer externen Ansteuerungseinheit erzeugt und an das mikrofluidische System weitergegeben.

Offenbarung der Erfindung

[0003] Vor diesem Hintergrund werden mit der vorliegenden Erfindung eine Auslaufschutzeinheit für eine mikrofluidische Vorrichtung, eine mikrofluidische Vorrichtung, ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Auslaufschutzeinheit sowie ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Auslaufschutzeinheit gemäß den Hauptansprüchen vorgestellt. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den jeweiligen Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

[0004] Es wird eine Auslaufschutzeinheit für eine mikrofluidische Vorrichtung vorgestellt, wobei die Auslaufschutzeinheit folgende Merkmale aufweist:

ein Deckelelement;

ein Bodenelement, in dem zumindest eine Bodenausnehmung als Fluidbehälter ausgebildet ist, wobei die Bodenausnehmung dem Deckelelement gegenüberliegend angeordnet ist;

zumindest einen Druckkanal zum Anlegen eines Drucks, wobei der Druckkanal in dem Bodenelement und/oder dem Deckelelement ausgebildet ist; und

zumindest einen Widerstandskanal, der zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement ausgebildet ist, um den Druckkanal und den Fluidbehälter fluidisch zu koppeln, wobei der Widerstandskanal einen fluidischen Widerstand für ein sich in dem Widerstandskanal befindliches Fluid darstellt.

[0005] Unter einer mikrofluidischen Vorrichtung kann beispielsweise eine Vorrichtung zum Aufbereiten, Vervielfältigen und/oder Analysieren eines biochemischen Materials wie beispielsweise Nukleinsäuren, Proteinen und Zellen verstanden werden. Unter einem Deckelelement und einem Bodenelement kann je eine Schicht verstanden werden, die beispielsweise aus einem Kunststoff, insbesondere aus einem Polymer, gefertigt ist. Unter einer Bodenausnehmung kann beispielsweise eine Vertiefung in dem Bodenelement verstanden werden. Die Bodenausnehmung kann als Fluidbehälter ausgebildet sein und mit einem Fluid befüllt sein. Unter einem Fluid kann beispielsweise eine das biochemische Material enthaltende Flüssigkeit verstanden werden. Unter einem fluidischen Widerstand, auch Strömungswiderstand genannt, kann eine Dämpfungscharakteristik des Widerstandskanals verstanden werden, durch die eine Flussrate eines in dem Widerstandskanal befindlichen Fluids verringert wird. Durch den fluidischen Widerstand kann ein sich in der mikrofluidischen Vorrichtung befindliches Fluid, beispielsweise eine oder mehrere Flüssigkeiten, zurückgehalten werden. Beispielsweise kann der Widerstandskanal einen fluidischen Widerstand repräsentieren, durch den die Flussrate des Fluids, im Vergleich zu einer Ausführungsform ohne Widerstandskanal, um einen Faktor von 50 bis 150 oder 75 bis 125 verringert wird. Somit kann der Widerstandskanal einen fluidischen Widerstand repräsentieren, der derart ist, dass eine Flussrate eines in dem Widerstandskanal befindlichen Fluids um einen vorbestimmten Faktor verringert wird.

[0006] Der beschriebene Ansatz kann auf einer Verwendung eines Strömungswiderstands zum Zurückhalten von Flüssigkeiten in der Vorrichtung, beispielsweise in Form eines Chips, basieren.

[0007] Der vorliegende Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass ein Lab-on-a-chip-System an eine druckerzeugende Ansteuerungseinheit angeschlossen sein kann. Speziell in Verbindung mit negativen Relativdrücken kann hierbei die Gefahr bestehen, dass Flüssigkeit aus dem Lab-on-a-chip-System in die Ansteuerungseinheit gezogen und diese dadurch kontaminiert wird. Vorteilhafterweise kann ein Kanal zwischen einem Flüssigkeitsbehälter des Lab-on-a-chip-Systems und einem Druckanschluss des Lab-on-a-chip-Systems mit einem so hohen fluidischen Widerstand ausgeführt sein, dass ein Rücklauf der Flüssigkeit in Richtung des Druckanschlusses verhindert wird.

[0008] Mittels des vorliegenden Ansatzes können hohe Kosten, die durch eine eventuelle Dekontamination der Ansteuerungseinheit durch Austausch von Bauteilen und Ausfallszeiten entstehen können, vermieden werden. Ferner bietet der vorliegende Ansatz den Vorteil einer hohen Zuverlässigkeit, da sich im Störungsfall kein Analyt in der Ansteuerungseinheit verteilen kann und somit ein Risiko fehlerhafter Resultate, insbesondere falsch positiver Ergebnisse, auf einem nachfolgenden Lab-ona-chip-System reduziert werden kann. Schließlich kann durch den vorliegenden Ansatz auch ein Risiko gesund-

nehmung mit dem Fluid kontrolliert verzögert werden.

heitlicher Gefährdungen durch austretende Flüssigkeiten gesenkt werden.

[0009] Gemäß einer Ausführungsform des vorliegenden Ansatzes kann der Druckkanal als Durchgangsöffnung in dem Bodenelement und/oder dem Deckelelement ausgebildet sein. Hierbei kann die Bodenausnehmung ferner seitlich versetzt zur Durchgangsöffnung angeordnet sein. Dadurch kann eine kostengünstige und effiziente Schnittstelle zum Einleiten des Drucks bereitgestellt werden.

[0010] Gemäß einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Ansatzes kann der fluidische Widerstand durch eine Querschnittsform und/oder einen Durchmesser und/oder eine Länge des Widerstandskanals vorgegeben sein. Dadurch kann der fluidische Widerstand sehr genau an unterschiedliche Bedingungen wie Art des Fluids oder Höhe des anliegenden Drucks angepasst werden.

[0011] Des Weiteren kann eine Folie zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet sein. Hierbei kann die Folie den Widerstandskanal aufweisen. Unter einer Folie kann ein flächiges flexibles Element wie beispielsweise eine Kunststofflage verstanden werden. Die Folie kann dabei beispielsweise fluidundurchlässig sein. Durch diese Ausführungsform kann der Widerstandskanal besonders kostengünstig realisiert werden. Ferner können dadurch unterschiedlichste Geometrien des Widerstandskanals mit geringem Fertigungs- und Kostenaufwand realisiert werden.

[0012] Die Folie kann ferner im Bereich des Fluidbehälters angeordnet sein. Hierbei kann die Folie den Fluidbehälter fluiddicht verschließen. Dadurch kann ein Austreten eines in dem Fluidbehälter befindlichen Fluids verhindert werden. Ferner kann die Folie beispielsweise durch den an der Durchgangsöffnung anliegenden Druck ausgelenkt werden, um einen Fluidstrom zu steuern.

[0013] Gemäß einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Ansatzes kann zumindest eine Deckelausnehmung als Komponente des Widerstandskanals in dem Deckelelement ausgebildet sein, um ein Volumen des Widerstandskanals zu erhöhen. Unter einer Deckelausnehmung kann eine Vertiefung in dem Deckelelement verstanden werden. Die Deckelausnehmung kann insbesondere bei Anlegen eines Unterdrucks am Druckkanal als Fluidpuffer dienen, um ein durch den Widerstandskanal angesaugtes Fluid aufzufangen und so ein Auslaufen des Fluids durch den Druckkanal zu verhindern.

[0014] Darüber hinaus kann die Folie im Bereich der Deckelausnehmung und/oder die Deckelausnehmung zumindest ein Widerstandselement und/oder eine hydrophobe Schicht aufweisen, um den fluidischen Widerstand zu erhöhen. Unter einem Widerstandselement kann beispielsweise eine quer zum Widerstandskanal angeordnete Rille oder Kante verstanden werden. Unter einer hydrophoben Schicht kann beispielsweise eine Wachs- oder Paraffinschicht verstanden werden. Durch diese Ausführungsform kann ein Befüllen der Deckelaus-

[0015] Ferner kann die Deckelausnehmung ein Indikatormaterial zum Identifizieren einer Flüssigkeit aufweisen. Unter einem Indikatormaterial kann ein Material ver-

standen werden, das bei Kontakt mit einer Flüssigkeit eine Zustandsänderung erfährt. Beispielsweise kann sich das Indikatormaterial hierbei verfärben. Dies ermöglicht eine frühzeitige und zuverlässige Erkennung von Undichtigkeiten in einem mikrofluidischen System.

[0016] In dem Deckelelement kann zumindest ein Druckumleitkanal mit einer ersten Kanalöffnung und einer zweiten Kanalöffnung ausgebildet sein. Hierbei kann die erste Kanalöffnung dem Fluidbehälter gegenüberliegend angeordnet sein und die zweite Kanalöffnung mit dem Widerstandskanal fluidisch gekoppelt und/oder koppelbar sein. Dadurch kann kontrolliert Druck auf die Folie ausgeübt werden, um die Folie auszulenken. Dadurch kann beispielsweise ein Ventil- und/oder Pumpmechanismus realisiert werden.

[0017] Zudem kann zumindest ein Teilabschnitt des Widerstandskanals ein flüssigkeitsabsorbierendes Material aufweisen, das ausgebildet ist, um bei Absorption einer Flüssigkeit den Widerstandskanal flüssigkeitsdicht zu verschließen. Bei dem flüssigkeitsabsorbierenden Material kann es sich beispielsweise um ein fasriges Material handeln, das sich bei Absorption der Flüssigkeit derart vergrößert, dass der Widerstandskanal flüssigkeitsdicht verschlossen wird. Dadurch kann die Zuverlässigkeit der Auslaufschutzeinheit weiter erhöht werden.

[0018] Das flüssigkeitsabsorbierende Material kann zwischen der Deckelausnehmung und dem Druckkanal angeordnet sein. Dadurch kann ein Auslaufen des Fluids durch den Druckkanal verhindert werden, falls die Deckelausnehmung überläuft.

[0019] Gemäß einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Ansatzes kann eine Verschlussmembran zwischen dem Widerstandskanal und dem Druckkanal ausgebildet sein, um den Druckkanal flüssigkeitsdicht zu verschließen. Unter einer Verschlussmembran kann ein flächiges flexibles Element wie beispielsweise eine Kunststofflage verstanden werden. Die Verschlussmembran kann beispielsweise gasdurchlässig, aber flüssigkeitsundurchlässig sein. Dadurch kann die Zuverlässigkeit der Auslaufschutzeinheit unabhängig von dem fluidischen Widerstand des Widerstandskanals oder einem Volumen der Deckelausnehmung sichergestellt werden.
[0020] Der vorliegende Ansatz schafft ferner eine mikrofluidische Vorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einer Auslaufschutzeinheit gemäß einer der vorangehend beschriebenen Ausführungsformen; und

einem Mittel zum Anlegen des Drucks am Druckkanal der Auslaufschutzeinheit.

[0021] Unter einem Mittel zum Anlegen des Drucks kann beispielsweise eine Pumpe verstanden werden, die

40

50

15

ausgebildet ist, um einen Überdruck und/oder Unterdruck im Druckkanal zu erzeugen.

[0022] Des Weiteren schafft der vorliegende Ansatz ein Verfahren zum Betreiben einer Auslaufschutzeinheit gemäß einer der vorangehend beschriebenen Ausführungsformen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

Anlegen des Drucks am Druckkanal, um einen Fluidstrom eines in dem Fluidbehälter befindlichen Fluids zu steuern.

[0023] Beispielsweise kann der Fluidstrom sehr effizient gesteuert werden, wenn im Schritt des Anlegens ein in bestimmten Zeitintervallen alternierender Druck am Druckkanal anliegt.

[0024] Schließlich schafft der vorliegende Ansatz ein Verfahren zum Herstellen einer Auslaufschutzeinheit gemäß einer der vorangehend beschriebenen Ausführungsformen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

[0025] Bereitstellen eines Deckelelements und eines Bodenelements, in dem zumindest eine Bodenausnehmung als Fluidbehälter ausgebildet ist, wobei in dem Bodenelement und/oder dem Deckelelement zumindest ein Druckkanal zum Anlegen eines Drucks ausgebildet ist; [0026] Zusammenfügen des Deckelelements und des Bodenelements, wobei das Zusammenfügen derart er-

gegenüberliegt; und

[0027] Bilden zumindest eines Widerstandskanals
zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement,
um den Druckkanal und den Fluidbehälter fluidisch zu
koppeln, wobei der Widerstandskanal einen fluidischen
Widerstand für ein sich in dem Widerstandskanal befind-

folgt, dass die Bodenausnehmung dem Deckelelement

[0028] Die Erfindung wird nachstehend anhand der beigefügten Zeichnungen beispielhaft näher erläutert. Es zeigen:

liches Fluid repräsentiert.

- Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;
- Fig. 2 eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;
- Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;
- Fig. 4 eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;
- Fig. 5 eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbei-

spiel der vorliegenden Erfindung;

- Fig. 6 eine schematische Darstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;
- Fig. 7 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung; und
- Fig. 8 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Herstellen einer Auslaufschutzeinheit gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0029] In der nachfolgenden Beschreibung günstiger Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden für die in den verschiedenen Figuren dargestellten und ähnlich wirkenden Elemente gleiche oder ähnliche Bezugszeichen verwendet, wobei auf eine wiederholte Beschreibung dieser Elemente verzichtet wird.

[0030] Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die Auslaufschutzeinheit 100 weist ein Deckelelement 105 und ein Bodenelement 110 auf. In dem Deckelelement 105 ist ein Druckkanal 115 zum Anlegen eines Drucks ausgebildet. In dem Bodenelement 110 ist eine Bodenausnehmung 120 als ein Fluidbehälter 125 ausgebildet. Die Bodenausnehmung 120 ist dem Deckelelement 105 gegenüberliegend angeordnet. Zwischen dem Deckelelement 105 und dem Bodenelement 110 ist ein Widerstandskanal 130 ausgebildet, um den Druckkanal 115 und den Fluidbehälter 125 fluidisch zu koppeln. Hierbei repräsentiert der Widerstandskanal 130 einen fluidischen Widerstand, der derart ist, dass eine Flussrate eines in dem Widerstandskanal 130 befindlichen Fluids um einen vorbestimmten Faktor verringert wird und ein Auslaufen des Fluids über den Druckkanal 115 verhindert wird. Der Kanal 130 kann entweder in der Schicht 105 oder in der Schicht 110 ausgenommen sein.

[0031] Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist der Druckkanal 115 als Durchgangsöffnung in dem Deckelelement 105 ausgebildet. Hierbei ist die Bodenausnehmung 120 ferner seitlich versetzt zur Durchgangsöffnung angeordnet.

[0032] Gemäß einem Ausführungsbeispiel ist der Fluidbehälter 125 in die Zeichenebene hinein, also beispielsweise quer zu einer Längserstreckungsrichtung des Kanals 130, mit einem fluidischen Netzwerk verbunden. Durch das fluidische Netzwerk kann der Behälter 125 im regulären Betrieb der erfindungsgemäßen Vorrichtung befüllt und entleert werden.

[0033] Fig. 2 zeigt eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Unterschied zu Fig. 1 weist die in Fig. 2 gezeigte Auslaufschut-

35

40

zeinheit 100 zusätzlich eine Folie 200 auf, die zwischen dem Deckelelement 105 und dem Bodenelement 110 angeordnet ist. Hierbei ist der Widerstandskanal 130 in der Folie 200 ausgebildet. Ferner ist der Fluidbehälter 125 durch die Folie 200 fluiddicht verschlossen. Des Weiteren weist das Deckelelement 105 eine Deckelausnehmung 205 als Komponente des Widerstandskanals 130 auf. Die Deckelausnehmung 205 ist über einen in dem Deckelelement 105 ausgebildeten Deckelausnehmungskanal 210 als weitere Komponente des Widerstandskanals 130 mit dem Druckkanal 115 fluidisch gekoppelt.

[0034] Die Deckelausnehmung 205 ist ausgebildet, um insbesondere bei Anlegen eines Unterdrucks am Druckkanal 115 ein über den Widerstandskanal 130 angesaugtes Fluid aufzufangen und so ein Austreten des Fluids durch den Druckkanal 115 zu verhindern.

[0035] Ferner umfasst das Deckelelement 105 einen Druckumleitkanal 215 mit einer ersten Kanalöffnung 220 und einer zweiten Kanalöffnung 225. Hierbei ist die erste Kanalöffnung 220 dem Fluidbehälter 125 gegenüberliegend angeordnet und die zweite Kanalöffnung 225 mit dem Widerstandskanal 130 fluidisch gekoppelt.

[0036] In Fig. 2 umfasst der Druckumleitkanal 215 beispielhaft zwei senkrecht zum Bodenelement 110 angeordnete Abschnitte sowie einen längs zum Bodenelement 110 angeordneten Verbindungsabschnitt zum Verbinden der senkrechten Abschnitte. Hierbei weist ein erster senkrechter Abschnitt die erste Kanalöffnung 220 und ein zweiter senkrechter Abschnitt die zweite Kanalöffnung 225 auf. Der Verbindungsabschnitt ist beispielsweise im Bereich einer vom Bodenelement 110 abgewandten Oberfläche des Deckelelements 105 ausgebildet und durch eine auf das Deckelelement 105 aufgebrachte Membran fluiddicht verschlossen.

[0037] Der Druckumleitkanal 215 ist ausgebildet, um den am Druckkanal 115 anliegenden Druck auf die Folie 200 im Bereich des Fluidbehälters 125 zu leiten, sodass die Folie 200 ausgelenkt wird. Handelt es sich wie in Fig. 2 um einen Überdruck, so wird die Folie 200 in Richtung des Fluidbehälters 125 ausgewölbt.

[0038] Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung umfasst die Auslaufschutzeinheit 100 ein erstes Polymersubstrat als Deckelelement 105, ein zweites Polymersubstrat als Bodenelement 110 und eine dazwischenliegende flexible Polymermembran als Folie 200. Innerhalb der Polymersubstrate 105, 110 sind Kanäle und Kavitäten ausgeformt, wie ein fluidischer Zugang 115, auch Druckkanal 115 genannt, und eine Kavität 205, auch Deckelausnehmung 205 genannt. Diese ist mit einem mikrofluidischen Kanal 130 verbunden, der innerhalb der Polymermembran 200 als Widerstandskanal ausgeführt ist und über eine Kanalstrecke 215, auch Druckumleitkanal 215 genannt, oberhalb der Polymermembran 200 endet. An dieser Stelle befindet sich unterhalb der Polymermembran 200 eine weitere Kavität als Fluidbehälter 125. Der Fluidbehälter 125 ist beispielsweise Teil einer Membranpumpe. An dieser Stelle kann sich jedoch auch ein Membranventil befinden oder eine andere mikrofluidische Funktion, die eine Auslenkung der Polymermembran 200 ausnutzt. Die Kanalstrecke 215 ist beispielsweise durch eine weitere Polymerschicht 220, etwa einer Klebefolie, gedeckelt.

[0039] Der Widerstandskanal 130 ist beispielsweise in Form eines rechteckigen Kanals mit den Abmessungen 50 μm mal 18 μm mal 26 mm ausgeführt. Hierbei ergibt sich beispielsweise für Luft eine Flussrate von ca. 2,1 μl pro Sekunde bei einem Differenzdruck von 20 kPa. Unter gleichen Umgebungsbedingungen beträgt die Flussrate für Wasser ca. 0,028 μl pro Sekunde. Für eine Umschaltdauer von beispielsweise 100 Sekunden zwischen Überund Unterdruckphase genügt deshalb ein Volumen der Kavität 205 von 2,8 μl, um zu verhindern, dass die Flüssigkeit das System verlässt.

[0040] Für höhere Umschaltfrequenzen kann das Volumen der Kavität 205 auch nur durch den Kanal zur pneumatischen Schnittstelle 115 ausgebildet sein. Die pneumatische Schnittstelle 115 kann auch als Druckkanal 115 bezeichnet werden.

[0041] Fig. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Gegensatz zu Fig. 2 weist die in Fig. 3 gezeigte Auslaufschutzeinheit 100 eine weitere Bodenausnehmung 300 auf. Die weitere Bodenausnehmung 300 ist dem Deckelausnehmungskanal 210 gegenüberliegend angeordnet, sodass die weitere Bodenausnehmung 300 eine Erweiterung des Deckelausnehmungskanals 210 bildet. In die weitere Bodenausnehmung 300 ist ein flüssigkeitsabsorbierendes Material 305 eingebracht, das ausgebildet ist, um bei Absorption einer aus der Deckelausnehmung 205 austretenden Flüssigkeit den Deckelausnehmungskanal 210 flüssigkeitsdicht zu verschließen.

[0042] Ein weiteres Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung sieht vor, dass vor der pneumatischen Schnittstelle 115 ein Material 305 eingearbeitet ist, das einen Fluss von Gasen nicht behindert. Kommt das Material 305 in Kontakt mit Flüssigkeiten, so führt ein starkes Quellen zum Verschließen des Deckelausnehmungskanals 210.

[0043] Diese Ausführungsform hat insbesondere den Vorteil, dass ein zusätzlicher Sicherheitsmechanismus ein Entweichen von Flüssigkeiten verhindert. Damit wird die Zuverlässigkeit des Auslaufschutzes erhöht.

[0044] Fig. 4 zeigt eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Unterschied zu den vorangehend beschriebenen Figuren 1 bis 3 ist der Druckkanal 115 bei der in Fig. 4 gezeigten Auslaufschutzeinheit 100 nicht im Deckelelement 105, sondern im Bodenelement 110 ausgebildet. Ferner umfasst die Auslaufschutzeinheit 100 hierbei eine Verschlussmembran 400, die in einem Bereich des Bodenelements 110 zwischen dem Druckkanal 115 und dem Deckelausnehmungskanal 210 angeordnet ist. Die Verschlussmembran 400 ist ausgebildet, um den Druckkanal 115

30

40

45

50

und den Deckelausnehmungskanal 210 fluidisch zu trennen

[0045] Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung enthält die Auslaufschutzeinheit 100 vor der pneumatischen Schnittstelle 115 als Verschlussmembran 400 eine Membran, die für Gase durchlässig ist, für Flüssigkeiten jedoch sperrt. Hierdurch wird die Zuverlässigkeit des Auslaufschutzes erhöht.

[0046] Fig. 5 zeigt eine schematische Darstellung einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Gegensatz zu der in Fig. 2 gezeigten Auslaufschutzeinheit 100 ist die Deckelausnehmung 205 in Fig. 5 mit Widerstandselementen 500 ausgestattet, um den fluidischen Widerstand des Widerstandskanals 130 im Bereich der Deckelausnehmung 205 zu erhöhen. Die Widerstandselemente 500 sind in Fig. 5 zum einen als Erhebungen an einem dem Bodenelement 110 gegenüberliegenden Wandbereich der Deckelausnehmung 205, zum anderen als Aussparungen in einem der Deckelausnehmung 205 gegenüberliegenden Teilabschnitt der Folie 200 ausgebildet. Hierbei sind die Aussparungen je seitlich versetzt zu den Erhebungen angeordnet.

[0047] Dadurch ergibt sich eine Struktur, die als Kapillarstopp fungiert und einem zu schnellen Befüllen der Deckelausnehmung 205 mit dem Fluid entgegenwirkt.

[0048] Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung sind innerhalb der Kavität 205 Strukturen innerhalb der Polymermembran 200 und/oder Strukturen auf der Oberseite der Kavität 205 ausgebildet. Die Strukturen zeichnen sich durch Kanten aus, an denen ein fortschreitender Flüssigkeitsmeniskus durch Kapillarkräfte einen Widerstand erfährt. Dies wird auch als Kapillarstopp bezeichnet. Alternativ wird innerhalb der Kavität 205 auch eine hydrophobe Oberflächenbeschichtung eingebracht, wie beispielsweise mit Plasma behandelte Oberflächen, fluorierte Oberflächen, Polytetrafluorethylen (PTFE), Wachs oder Paraffinbeschichtungen. Beide Ansätze führen dazu, dass ein Befüllen der Kavität 205 erschwert wird. Hierdurch wird der Auslaufschutz zusätzlich erhöht.

[0049] Gemäß weiteren Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung sind auch Kombinationen aus quellendem Material 305, flüssigkeitsundurchlässiger Membran 400 oder Kapillarstopp möglich.

[0050] In einer Auslaufschutzeinheit 100 ist gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel innerhalb der Kavität 205 ein Nässeindikator hinterlegt, beispielsweise Indikatorpulver, das bei Kontakt mit Flüssigkeit seine Farbe ändert. Hierdurch kann ein Fehlerfall, beispielsweise durch einen Anwender oder durch eine optische Auswertung, innerhalb einer externen Steuereinheit detektiert und das Ergebnis des letzten Tests als ungültig markiert werden. In diesem Fall ist es besonders vorteilhaft, wenn einzelne oder alle Polymerschichten 105, 110 transparent ausgeführt sind.

[0051] Fig. 6 zeigt eine schematische Darstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung 600 gemäß einem Aus-

führungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die mikrofluidische Vorrichtung 600 weist eine Auslaufschutzeinheit 100 sowie ein Mittel 605 zum Anlegen des Drucks am Druckkanal der Auslaufschutzeinheit 100 auf. Das Mittel 605 ist hierzu mit dem Druckkanal fluidisch verbunden. Die mikrofluidische Vorrichtung 600 ist beispielsweise als druckgetriebenes mikrofluidisches Polymerschichtsystem realisiert, an das eine externe Steuerungseinheit als Mittel 605 angeschlossen ist.

[0052] Ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung beinhaltet eine kanalförmige Struktur mit hohem fluidischen Widerstand, die auf einem Lab-on-a-chip-System als mikrofluidischer Vorrichtung 600 realisiert wird und sich zwischen pneumatischen Schnittstellen zu einer externen Steuereinheit, auch Mittel 605 genannt, und einer zu steuernden mikrofluidischen Funktion befindet. Eine Geometrie der kanalförmigen Struktur kann zum Einstellen einer Druckanstiegsflanke verwendet werden und stellt dadurch eine Funktionserweiterung des Lab-on-a-chip-Systems dar. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass der fluidische Widerstand der gleichen Struktur für eine Flüssigkeit viskositätsbedingt um Größenordnungen höher ist, beispielsweise etwa um den Faktor 100. Im Fehlerfall führt dies dazu, dass bei typischen Differenzdrücken von wenigen 100 mBar bis mehreren Bar nur eine sehr geringe Menge Flüssigkeit durch die kanalförmige Struktur in Richtung der pneumatischen Schnittstelle entweichen kann. Wird zusätzlich eine Kavität, etwa in Form der Deckelausnehmung, zwischen der kanalförmigen Struktur und der pneumatischen Schnittstelle angelegt, lässt sich ein Volumen der Kavität zusammen mit dem fluidischen Widerstand der kanalförmigen Struktur derart auslegen, dass es während einer von Minuten bis wenigen Stunden dauernden Prozesszeit des Lab-on-a-chip-Systems auch im ungünstigsten Fall unmöglich ist, dass die Flüssigkeit die pneumatische Schnittstelle erreicht und die externe Ansteuereinheit kontaminiert.

[0053] Vorteilhafterweise können dadurch Kosten für aufwendige Reparaturen und Ausfallzeiten der externen Steuereinheit vermieden werden.

[0054] Da sichergestellt ist, dass keine Flüssigkeiten aus dem Lab-on-a-chip-System entweichen, ist außerdem ein Gesundheitsrisiko für bedienendes Personal durch Kontamination der Ansteuereinheit ausgeschlossen.

[0055] Ferner wird eine Erkennung eines Fehlerfalls ermöglicht, etwa durch Betrachten der Kavität, durch Auslesen elektrischer Signale wie einer elektrischen Widerstandsänderung oder einer elektrischen Kapazitätsänderung sowie durch Hinterlegen eines trockenen Indikatorpulvers in der zwischengeschalteten Kavität, das sich bei Kontakt mit Flüssigkeit verfärbt.

[0056] Die für die vorliegende Erfindung notwendigen Strukturen können mit den gleichen Herstellungstechniken wie die restlichen Komponenten des Lab-on-a-chip-Systems erzeugt werden. Die Kosten eines Lab-on-a-chip-Systems mit entsprechenden Strukturen werden

deshalb nur geringfügig erhöht.

[0057] Fig. 7 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens 700 zum Betreiben einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Hierbei wird in einem Schritt 705 ein Druck am Druckkanal angelegt, um einen Fluidstrom eines in dem Fluidbehälter befindlichen Fluids zu steuern.

[0058] Gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird im Betrieb der pneumatische Druck am Zugang 115 typischerweise periodisch zwischen Über- und Unterdruck umgeschaltet, um die Polymermembran 200 oberhalb der Kavität 120 auszulenken bzw. anzudrücken. Hierbei ist es häufig erwünscht, diesen Vorgang nicht schlagartig, sondern verzögert ablaufen zu lassen. Hierzu kann der fluidische Widerstand des Kanals 130 derart ausgelegt werden, dass dieser als Drossel für Gase wirkt. Im Fall eines Reißens der Polymermembran 200 innerhalb der Kavität 120, auch Bodenausnehmung 120 genannt, kann während der Ansaugphase Flüssigkeit aus der Kavität 120 in die Kanalstrecke 215 und den Kanal 130 angesaugt werden. Bei gleichem Querschnitt und Länge des Kanals 130 erhöht sich der fluidische Widerstand beispielhaft im Fall von Wasser um einen Faktor von ca. 100, worauf entsprechend die Flussrate in Richtung der pneumatischen Schnittstelle 115 um etwa den gleichen Faktor verringert wird. Das Volumen der Kavität 205 kann nun so ausgelegt werden, dass die Flüssigkeitsfront innerhalb der Ansaugphase nicht bis zur pneumatischen Schnittstelle 115 vordringt und damit auch nicht in die externe Steuereinheit gelangen kann.

[0059] Fig. 8 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens 800 zum Herstellen einer Auslaufschutzeinheit 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Zunächst erfolgt ein Schritt 805 des Bereitstellens eines Deckelelements und eines Bodenelements, in dem zumindest eine Bodenausnehmung als Fluidbehälter ausgebildet ist. Hierbei ist in dem Bodenelement und/oder dem Deckelelement zumindest ein Druckkanal zum Anlegen eines Drucks ausgebildet. In einem weiteren Schritt 810 werden das Deckelelement und das Bodenelement zusammengefügt. Das Zusammenfügen erfolgt hierbei derart, dass die Bodenausnehmung dem Deckelelement gegenüberliegt. Schließlich wird in einem Schritt 815 zumindest ein Widerstandskanal zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement gebildet, um den Druckkanal und den Fluidbehälter fluidisch zu koppeln. Hierbei repräsentiert der Widerstandskanal einen fluidischen Widerstand, der derart ist, dass eine Flussrate eines in dem Widerstandskanal befindlichen Fluids um einen vorbestimmten Faktor verringert wird.

[0060] Als Materialbeispiele können für das Polymersubstrat Thermoplaste wie etwa Polycarbonat (PC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE), Polymethylmethacrylat (PMMA), Cyclo-Polefin-Polymer (COP) oder Cyclo-Polefin-Copolymer (COC) eingesetzt werden.

[0061] Als Materialbeispiele für die Polymermembran können Elastomer, thermoplastisches Elastomer, Ther-

moplaste oder Heißklebefolien eingesetzt werden.

[0062] Für das Material 305 können beispielsweise Materialien eingesetzt werden, die bei Kontakt mit Flüssigkeiten ihr Volumen vergrößern, wie etwa Superabsorber.

[0063] Als Verschlussmembran 400 können Membranen eingesetzt werden, die für Gase durchlässig, aber für Flüssigkeiten undurchlässig sind, wie etwa PTFE-Membranen, auch unter dem Namen Gore-Tex bekannt. [0064] Als beispielhafte Abmessungen der Ausführungsbeispiele können die Dicke der Polymersubstrate 0,1 bis 10 mm, der Kanaldurchmesser in den Polymersubstraten 200 μm bis 3 mm, die Dicke der Polymermembran 5 bis 500 um, das Volumen der Kavitäten 125, 205 1 μl bis 10 ml und die lateralen Abmessungen des gesamten Ausführungsbeispiels 10 mal 10 mm² bis 200 mal 200 mm² betragen.

[0065] Die beschriebenen und in den Figuren gezeigten Ausführungsbeispiele sind nur beispielhaft gewählt. Unterschiedliche Ausführungsbeispiele können vollständig oder in Bezug auf einzelne Merkmale miteinander kombiniert werden. Auch kann ein Ausführungsbeispiel durch Merkmale eines weiteren Ausführungsbeispiels ergänzt werden.

[0066] Ferner können erfindungsgemäße Verfahrensschritte wiederholt sowie in einer anderen als in der beschriebenen Reihenfolge ausgeführt werden.

[0067] Umfasst ein Ausführungsbeispiel eine "und/oder"-Verknüpfung zwischen einem ersten Merkmal und einem zweiten Merkmal, so ist dies so zu lesen, dass das Ausführungsbeispiel gemäß einer Ausführungsform sowohl das erste Merkmal als auch das zweite Merkmal und gemäß einer weiteren Ausführungsform entweder nur das erste Merkmal oder nur das zweite Merkmal aufweist.

Patentansprüche

 Auslaufschutzeinheit (100) für eine mikrofluidische Vorrichtung (600), wobei die Auslaufschutzeinheit (100) folgende Merkmale aufweist:

ein Deckelelement (105);

ein Bodenelement (110), in dem zumindest eine Bodenausnehmung (120) als Fluidbehälter (125) ausgebildet ist, wobei die Bodenausnehmung (120) dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet ist;

zumindest einen Druckkanal (115) zum Anlegen eines Drucks, wobei der Druckkanal (115) in dem Bodenelement (110) und/oder dem Deckelelement (105) ausgebildet ist; und

zumindest einen Widerstandskanal (130), der zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) ausgebildet ist, um den Druckkanal (115) und den Fluidbehälter (125) fluidisch zu koppeln, wobei der Widerstandska-

40

20

30

40

45

50

nal (130) einen fluidischen Widerstand für ein sich in dem Widerstandskanal (130) befindliches Fluid darstellt.

2. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druckkanal (115) als Durchgangsöffnung in dem Bodenelement (110) und/oder dem Deckelelement (105) ausgebildet ist, wobei die Bodenausnehmung (120) ferner seitlich versetzt zur Durchgangsöffnung angeordnet ist.

13

- 3. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der fluidische Widerstand durch eine Querschnittsform und/oder einen Durchmesser und/oder eine Länge des Widerstandskanals (130) vorgegeben ist.
- 4. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Folie (200) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) angeordnet ist, wobei die Folie (200) den Widerstandskanal (130) aufweist.
- 5. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (200) ferner im Bereich des Fluidbehälters (125) angeordnet ist, wobei die Folie (200) den Fluidbehälter (125) fluiddicht verschließt.
- 6. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine Deckelausnehmung (205) als Komponente des Widerstandskanals (130) in dem Deckelelement (105) ausgebildet ist, um ein Volumen des Widerstandskanals (130) zu erhöhen.
- 7. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (200) im Bereich der Deckelausnehmung (205) und/oder die Deckelausnehmung (205) zumindest ein Widerstandselement (500) und/oder eine hydrophobe Schicht aufweist, um den fluidischen Widerstand zu erhöhen.
- 8. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckelausnehmung (205) ein Indikatormaterial zum Identifizieren einer Flüssigkeit aufweist.
- 9. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Druckumleitkanal (215) mit einer ersten Kanalöffnung (220) und einer zweiten Kanalöffnung (225) in dem Deckelelement (105) ausgebildet ist, wobei die erste Kanalöffnung (220) dem Fluidbehälter (125) gegenüberliegend ange-

ordnet ist und die zweite Kanalöffnung (225) mit dem Widerstandskanal (130)fluidisch gekoppelt und/oder koppelbar ist.

- 10. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teilabschnitt des Widerstandskanals (130) ein flüssigkeitsabsorbierendes Material (305) aufweist, das ausgebildet ist, um bei 10 Absorption einer Flüssigkeit den Widerstandskanal (130) flüssigkeitsdicht zu verschließen.
 - 11. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der Ansprüche 6, 7, 8 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das flüssigkeitsabsorbierende Material (305) zwischen der Deckelausnehmung (205) und dem Druckkanal (115) angeordnet ist.
 - 12. Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verschlussmembran (400) zwischen dem Widerstandskanal (130) und dem Druckkanal (115) ausgebildet ist, um den Druckkanal (115) flüssigkeitsdicht zu verschließen.
 - 13. Mikrofluidische Vorrichtung (600) mit folgenden Merkmalen:

einer Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche; und einem Mittel (605) zum Anlegen des Drucks am Druckkanal (115) der Auslaufschutzeinheit (100).

14. Verfahren (700) zum Betreiben einer Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Verfahren (700) folgende Schritte um-

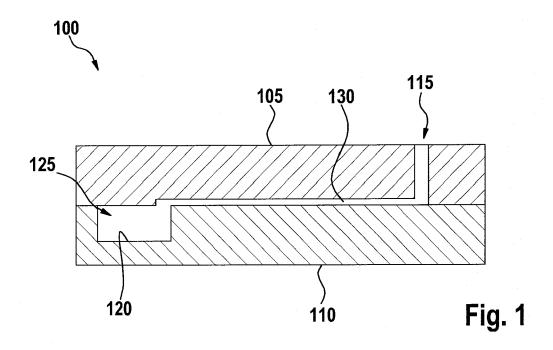
> Anlegen (705) des Drucks am Druckkanal (115), um einen Fluidstrom eines in dem Fluidbehälter (125) befindlichen Fluids zu steuern.

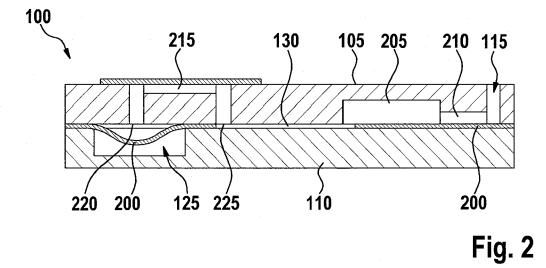
15. Verfahren (800) zum Herstellen einer Auslaufschutzeinheit (100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Verfahren (800) folgende Schritte um-

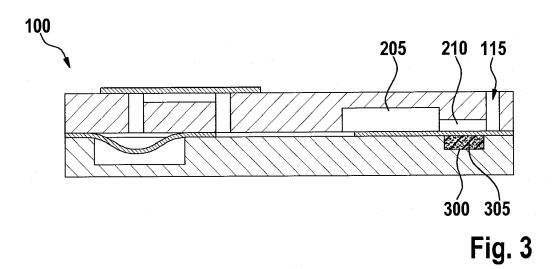
> Bereitstellen (805) eines Deckelelements (105) und eines Bodenelements (110), in dem zumindest eine Bodenausnehmung (120) als Fluidbehälter (125) ausgebildet ist, wobei in dem Bodenelement (110) und/oder dem Deckelelement (105) zumindest ein Druckkanal (115) zum Anlegen eines Drucks ausgebildet ist; Zusammenfügen (810) des Deckelelements

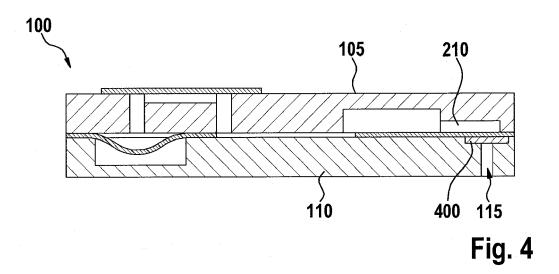
> (105) und des Bodenelements (110), wobei das Zusammenfügen (810) derart erfolgt, dass die

Bodenausnehmung (120) dem Deckelelement (105) gegenüberliegt; und Bilden (815) zumindest eines Widerstandskanals (130) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110), um den Druckkanal (115) und den Fluidbehälter (125) fluidisch zu koppeln, wobei der Widerstandskanal (130) einen fluidischen Widerstand für ein sich in dem Widerstandskanal (130) befindliches Fluid darstellt.









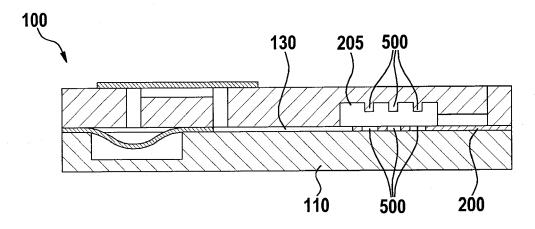
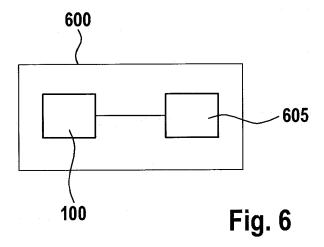


Fig. 5



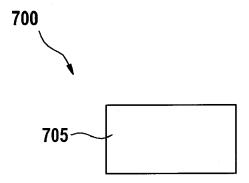


Fig. 7

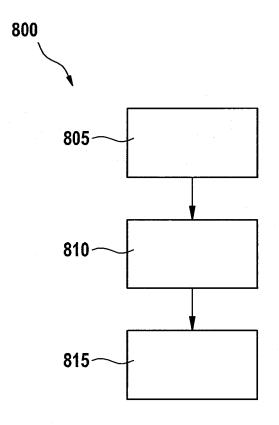


Fig. 8



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung EP 14 18 6087

-					
ategorie	Kennzeichnung des Dokun der maßgebliche	nents mit Angabe, en Teile	soweit erforderlich,	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2007/000613 A1 (4. Januar 2007 (200 * Absätze [0024] -	7-01-04)	/ [US] ET AL)	1-3,15	INV. B01L3/00 B81C1/00
X	DE 10 2010 028524 A [DE]) 10. November * Absatz [0042]; Ab	2011 (2011-	-11-10)	1	
(US 2008/008628 A1 (AL) 10. Januar 2008 * Absätze [0057] -	(2008-01-	LO)	1,15	
4	WO 99/03584 A1 (YSI 28. Januar 1999 (19 * Seiten 4-7 *			1,4,5	
					RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
					B01L B81C
Der vo	rliegende Recherchenbericht wu	rde für alle Patenta	nsprüche erstellt		
Recherchenort			Bdatum der Recherche	Prüfer	
München		12.	März 2015	Tragoustis, Mario	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund			T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument		
	tschriftliche Offenbarung chenliteratur		& : Mitglied der gleic Dokument	nen Patentfamili	e, übereinstimmendes

1 0000000

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.

EP 14 18 6087

5

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten

Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12-03-2015

7	

10				
	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
	US 2007000613 A1	04-01-2007	KEINE	
15	DE 102010028524 A1	10-11-2011	DE 102010028524 A1 EP 2567092 A1 WO 2011138070 A1	10-11-2011 13-03-2013 10-11-2011
20	US 2008008628 A1	10-01-2008	KR 100790881 B1 US 2008008628 A1	02-01-2008 10-01-2008
	WO 9903584 A1	28-01-1999	AT 296681 T AU 8499198 A DE 69830406 D1 DE 69830406 T2	15-06-2005 10-02-1999 07-07-2005 26-01-2006
25			EP 0998352 A1 EP 1520621 A2 ES 2245035 T3 JP 4312950 B2	10-05-2000 06-04-2005 16-12-2005 12-08-2009
30			JP 2001510275 A PT 998352 E US 5932799 A WO 9903584 A1	31-07-2001 31-10-2005 03-08-1999 28-01-1999
35				

45

40

50

55

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82