



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
12.08.2015 Patentblatt 2015/33

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

(21) Anmeldenummer: **15152710.8**

(22) Anmeldetag: **27.01.2015**

(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: **10.02.2014 DE 102014202342**
22.09.2014 DE 202014104510 U

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

(72) Erfinder:
• **Beyl, Yvonne**
70839 Gerlingen (DE)
• **Brettschneider, Thomas**
71229 Leonberg (DE)
• **Czuratis, Daniel**
70563 Stuttgart (DE)
• **Zinober, Sven**
71292 Frielzheim (DE)
• **Grimm, Alexander**
70376 Stuttgart (DE)

(54) **Vorrichtung zum Vorlagern eines Fluids in einem mikrofluidischen System, Verfahren zum Betreiben und Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung**

(57) Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung (100) zum Vorlagern eines Fluids (120) in einem mikrofluidischen System. Die Vorrichtung (100) umfasst ein Deckelelement (105) und ein Bodenelement (110) mit einer Bodenausnehmung (115). Die Bodenausnehmung (115) ist dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet und ausgebildet, um das Fluid (120) aufzunehmen. Des Weiteren ist die Vorrichtung (100) mit einer Verschlussfolie (125) vorgesehen, die zumindest im Bereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) angeordnet ist, um das Fluid (120) in der Bodenausnehmung (115) zu halten. Zudem umfasst die Vorrichtung (100) zumindest einen Druckkanal (130), der in dem Deckelelement

(105) ausgebildet ist, um einen Druck in einen Bereich der Bodenausnehmung (115) zu leiten, sowie zumindest einen Fluidkanal (135), der zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) ausgebildet ist, um die Bodenausnehmung (115) mit einer Außenumgebung der Bodenausnehmung (115) fluidisch zu verbinden. Schließlich umfasst die Vorrichtung (100) eine Membran (140), die zumindest im Bereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und der Verschlussfolie (125) angeordnet ist und ausgebildet ist, um bei Leiten des Drucks in den Bereich der Bodenausnehmung (115) durch den Druck derart gegen die Verschlussfolie (125) gedrückt zu werden, dass die Verschlussfolie (125) geöffnet wird.

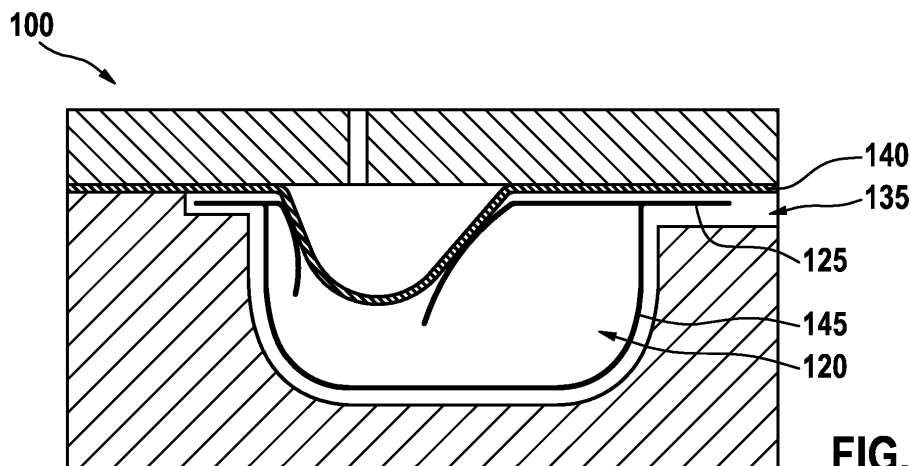


FIG. 2c

Beschreibung

Stand der Technik

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zum Vorlagern eines Fluids in einem mikrofluidischen System, auf ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Vorrichtung, und ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung.

[0002] Die EP 1 896 180 B1 offenbart ein mikrofluidisches System, auch Lab-on-a-Chip-System genannt, das mit flexiblen Membranen ausgestattet ist, um Flüssigkeiten innerhalb des Systems zu verschieben.

[0003] Mikrofluidische Systeme können beispielsweise als Mehrschichtaufbau mit einer Kavität ausgeführt sein. Hierbei kann eine auszulenkende Membran lokal dauerhaft an einem Deckel der Kavität befestigt sein, um noch während eines Fügeprozesses ein zu verdrängendes Volumen festzulegen.

Offenbarung der Erfindung

[0004] Vor diesem Hintergrund werden mit dem hier vorgestellten Ansatz eine Vorrichtung zum Vorlagern eines Fluids in einem mikrofluidischen System, ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Vorrichtung sowie ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung gemäß den Hauptansprüchen vorgestellt. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den jeweiligen Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

[0005] Der vorliegende Ansatz schafft eine Vorrichtung zum Vorlagern eines Fluids in einem mikrofluidischen System, wobei die Vorrichtung folgende Merkmale aufweist:

ein Deckelelement;

ein Bodenelement mit einer Bodenausnehmung, wobei die Bodenausnehmung dem Deckelelement gegenüberliegend angeordnet ist und ausgebildet ist, um das Fluid aufzunehmen;

eine Verschlussfolie, die zumindest in einem Teilbereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet ist, um das Fluid in der Bodenausnehmung zu halten;

zumindest einen Druckkanal, der in dem Deckelelement ausgebildet ist, um einen Druck in einen Bereich der Bodenausnehmung zu leiten;

zumindest einen Fluidkanal, der zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement ausgebildet ist; und

eine Membran, die zumindest im Bereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und der Verschlussfolie angeordnet ist und ausgebildet ist,

um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal durch den Druck derart verformt zu werden, dass die Verschlussfolie geöffnet wird.

[0006] Unter einem mikrofluidischen System kann ein System zur Analyse geringster Mengen von Probenflüssigkeiten verstanden werden. Beispielsweise kann es sich bei einem solchen System um einen kartuschenartigen Schichtverbund mit einem Deckelelement und einem Bodenelement handeln. 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 eine Vertiefung in dem Bodenelement verstanden werden. Unter einem Fluid kann ein flüssiges Reagenz zum Bewirken einer chemischen Reaktion in dem mikrofluidischen System verstanden werden. Unter einer Verschlussfolie oder einer Membran kann je ein flächiges flexibles Element wie beispielsweise eine Kunststofflage oder auch ein Lagenverbund verstanden werden. Die Verschlussfolie oder die Membran kann beispielsweise fluidundurchlässig sein. Der Druck kann durch den Druckkanal in einen Bereich zwischen dem Deckelelement und der Membran eingeleitet werden. Die Membran kann durch den Druck gegen die Verschlussfolie und weiter in die Bodenausnehmung hinein gedrückt werden.

[0007] Der vorliegende Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass ein Reagenz in Form eines Fluids langzeitstabil und platzsparend in einem Lab-on-a-Chip-System gelagert werden kann, indem das Fluid in eine Vertiefung eines Substrats gegeben wird und durch eine Siegelfolie abgedeckt wird. Um das Fluid bei Bedarf bereitzustellen, kann die Siegelfolie durch pneumatische Auslenkung einer elastischen Membran durchtrennt werden. Dadurch ist eine effiziente Entleerung der Vertiefung auch bei geringen Fluidvolumen sichergestellt, ohne dass separate Behältnisse für das Fluid erforderlich wären.

[0008] Durch die Verwendung der elastischen Membran als Mittel zum Öffnen der Siegelfolie kann verhindert werden, dass Reagenzien in der Vertiefung hängen bleiben, beispielsweise aufgrund von Kapillarkräften, die zwischen den Reagenzien und einer Polymeroberfläche wirken. Somit können Verluste bei der Entleerung oder gar ein Ausbleiben der Entleerung vermieden werden.

[0009] Die Vorrichtung kann mit einem Blister vorgesehen sein, der mit dem Fluid befüllt ist. Hierbei kann der Blister in der Bodenausnehmung angeordnet sein. Ferner kann hierbei die Verschlussfolie den Blister fluiddicht verschließen. Unter einem Blister kann eine Tablettenverpackung mit einer napfartigen Vertiefung verstanden werden, die mit der Verschlussfolie versiegelt ist. Ein solcher Blister ist einfach und kostengünstig bereitzustellen. Da das Fluid in dem Blister eingeschlossen ist, kann ferner eine Kontaminierung des Fluids durch Fremdstoffe verhindert werden.

[0010] Die Membran kann ausgebildet sein, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal nach dem Öff-

nen der Verschlussfolie durch den Druck weiter derart verformt zu werden, dass das Fluid von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal bewegt wird. Auf diese Weise kann die Bodenausnehmung durch die Verformung der Membran sicher entleert werden.

[0011] Gemäß einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Ansatzes kann das Fluid in die Bodenausnehmung eingefüllt sein. Hierbei kann die Verschlussfolie die Bodenausnehmung fluiddicht verschließen. Indem erforderliche Reagenzien direkt in eine Lab-on-a-Chip-Kartusche abgefüllt und langzeitstabil versiegelt werden, lässt sich eine besonders einfache und kostensparende Reagenzienvorlagerung realisieren.

[0012] Hierbei kann die Verschlussfolie an dem Bodenelement fixiert sein, um die Bodenausnehmung fluiddicht zu verschließen. Die Verschlussfolie kann beispielsweise derart an dem Bodenelement angebracht sein, dass die Membran und die Verschlussfolie durch einen geringen Zwischenraum voneinander getrennt sind und somit ein direkter Kontakt zwischen der Membran und der Verschlussfolie verhindert wird.

[0013] Des Weiteren kann die Verschlussfolie zumindest eine Sollbruchstelle aufweisen. Unter einer Sollbruchstelle kann eine Materialschwächung eines Teilbereichs der Verschlussfolie verstanden werden. Beispielsweise kann die Sollbruchstelle durch eine reduzierte Dicke der Verschlussfolie oder durch ein bestimmtes Prägemuster realisiert sein. Somit kann bereits ein relativ niedriger Druck ausreichen, um die Verschlussfolie durch die Auslenkung der Membran zu öffnen. Ferner bietet die Sollbruchstelle den Vorteil einer kontrollierten und reproduzierbaren Öffnung der Verschlussfolie.

[0014] Die Sollbruchstelle kann gemäß einer weiteren Ausführungsform mittels Laserstrukturierung realisiert sein. Unter Laserstrukturierung kann ein Verfahren verstanden werden, bei der die Sollbruchstelle mittels elektromagnetischer Wellen in der Verschlussfolie erzeugt wird. Dadurch lässt sich die Sollbruchstelle besonders schnell und effizient realisieren. Beispielsweise kann die Verschlussfolie eines vorgefertigten Blisters auf diese Weise nachträglich sehr einfach mit der Sollbruchstelle versehen werden.

[0015] Ferner kann die Verschlussfolie mit zumindest einer Polymerschicht und/oder zumindest einer Metallschicht realisiert sein. Beispielsweise können die Polymerschicht und die Metallschicht in einem Schichtverbund miteinander kombiniert sein. Durch eine solche Kombination verschiedenartiger Schichten kann die Verschlussfolie besonders robust ausgeführt werden.

[0016] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die Membran zumindest im Bereich des Fluidkanals an dem Deckelelement fixiert ist. Dadurch lässt sich verhindern, dass der Fluidkanal durch eine Auslenkung der Membran im Bereich des Fluidkanals verengt oder verschlossen wird.

[0017] Die Vorrichtung kann zudem mit zumindest einer weiteren Bodenausnehmung vorgesehen sein. Hierbei kann die weitere Bodenausnehmung dem Deckele-

lement gegenüberliegend angeordnet sein. Der Fluidkanal kann hierbei ausgebildet sein, um die Bodenausnehmung und die weitere Bodenausnehmung fluidisch miteinander zu verbinden. Die weitere Bodenausnehmung kann beispielsweise dazu dienen, das beim Öffnen der Verschlussfolie freigesetzte Fluid aufzufangen.

[0018] Gemäß einer Ausführungsform kann die Membran in einem sich auf einer dem Fluidkanal abgewandten Seite der Bodenausnehmung befindlichen Teilbereich der Bodenausnehmung an dem Deckelelement befestigt sein. In diesem Fall kann ein Auslass des Druckkanals in einem sich auf einer dem Fluidkanal zugewandten Seite der Bodenausnehmung befindlichen Teilbereich der Bodenausnehmung angeordnet sein, in dem die Membran nicht an dem Deckelelement befestigt ist. Auf diese Weise kann Verformungsbereich der Membran begrenzt werden.

[0019] Die Membran kann ausgebildet sein, um bei Rücknahme des Drucks an dem Druckkanal nach dem Öffnen der Verschlussfolie zurückverformt zu werden. Zusätzlich zur Rücknahme des Drucks kann ein Unterdruck an den Druckkanal angelegt werden. Durch die Zurückverformung der Membran kann die Membran im Bereich der Bodenausnehmung durchgängig an dem Deckelelement anliegen. Insbesondere kann durch die Zurückverformung sichergestellt werden, dass der Fluidkanal von der Membran freigegeben wird.

[0020] Der Fluidkanal kann eine Stufe zwischen einem in dem Bodenelement ausgeformten ersten Abschnitt des Fluidkanals und einem in dem Deckelelement ausgeformten zweiten Abschnitt des Fluidkanals aufweisen. Dabei kann der erste Abschnitt in die Bodenausnehmung münden. Der erste Abschnitt und der zweite Abschnitt können parallel zu einander verlaufen und im Bereich der Stufe überlappen. Dies kann ein Ausströmen des Fluids durch den Fluidkanal erleichtern.

[0021] Dabei kann sich die Membran über die Stufe hinweg erstrecken. Im Bereich des ersten Abschnitts des Fluidkanals kann die Membran an dem Deckelelement befestigt sein. Im Bereich des zweiten Abschnitts des Fluidkanals kann die Membran beweglich zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet sein. Durch eine Bewegung der Membran in dem zweiten Abschnitt hin zu dem Deckelelement kann der Fluidkanal im Bereich der Stufe freigegeben werden.

[0022] Gemäß einer Ausführungsform kann der Fluidkanal im Betrieb der Vorrichtung unten liegend angeordnet sein, um das Fluid schwerkraftgetrieben von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal zu bewegen. Dies vereinfacht die Konstruktion der Vorrichtung.

[0023] Ein Verfahren zum Betreiben einer genannten Vorrichtung umfasst einen Schritt des Leitens des Drucks durch den Druckkanal, um die Membran derart zu verformen, dass die Verschlussfolie geöffnet wird. Vorzugsweise wird weiters die Membran durch das Leitens des Drucks durch den Druckkanal derart verformt, dass das Fluid von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal bewegt wird.

[0024] Auf diese Weise kann das in der Vorrichtung vorgelagerte Fluid durch eine einfache Bereitstellung eines Drucks aus der Bodenausnehmung in den Fluidkanal verlagert werden.

[0025] Der vorliegende Ansatz schafft ein Verfahren zum Herstellen einer Vorrichtung gemäß einer der vorangehend beschriebenen Ausführungsformen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst: Bereitstellen eines Bodenelements mit einer Bodenausnehmung zum Aufnehmen eines Fluids und eines Deckelelements mit zumindest einem Druckkanal, um einen Druck in einen Bereich der Bodenausnehmung zu leiten;

Bereitstellen des Fluids, einer Verschlussfolie und einer Membran;

[0026] Zusammenfügen des Deckelelements und des Bodenelements, wobei die Bodenausnehmung dem Deckelelement gegenüberliegend angeordnet wird, zumindest ein Fluidkanal zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement ausgebildet wird, das Fluid in der Bodenausnehmung angeordnet wird, die Verschlussfolie zumindest in einem Teilbereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet wird, um das Fluid in der Bodenausnehmung zu halten, und die Membran zumindest im Bereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und der Verschlussfolie angeordnet wird, wobei die Membran ausgebildet ist, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal durch den Druck derart verformt zu werden, dass die Verschlussfolie geöffnet wird.

[0027] Vorzugsweise kann die Membran ausgebildet sein, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal nach dem Öffnen der Verschlussfolie durch den Druck derart verformt zu werden, dass das Fluid von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal bewegt wird.

[0028] Der hier vorgestellte Ansatz wird nachstehend anhand der beigefügten Zeichnungen beispielhaft näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

Fig. 2a, 2b, 2c, 2d schematische Darstellungen einer Vorrichtung in verschiedenen Auslenkungszuständen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

Fig. 4a, 4b schematische Darstellungen einer Vorrichtung mit einer Sollbruchstelle gemäß verschiedenen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung;

Fig. 5a, 5b, 5c, 5d schematische Darstellungen einer Vorrichtung in verschiedenen Auslenkungszuständen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

Fig. 6a, 6b schematische Darstellungen einer Vorrichtung mit einer Sollbruchstelle gemäß verschiedenen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung; und

Fig. 7 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben einer Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung; und

Fig. 8 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Herstellen einer Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

Fig. 9 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung; und

Figuren 10 bis 14 schematische Darstellungen einer Vorrichtung in verschiedenen Auslenkungszuständen 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 Vorrichtung 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung 100 umfasst ein Deckelelement 105 und ein Bodenelement 110. Das Deckelelement 105 und das Bodenelement 110 sind je plattenartig ausgeführt. Das Bodenelement 110 weist eine Bodenausnehmung 115 auf, die dem Deckelelement 105 gegenüberliegend angeordnet ist. In der Bodenausnehmung 115 ist ein Fluid 120 vorgelagert. Im Bereich der Bodenausnehmung 115 ist zwischen dem Deckelelement 105 und dem Bodenelement 110 eine Verschlussfolie 125 angeordnet. Die Verschlussfolie 125 ist ausgebildet, um das Fluid 120 in der Bodenausnehmung 115 zu halten.

[0031] In dem Deckelelement 105 ist ferner ein Druckkanal 130 ausgebildet. Beispielhaft ist der Druckkanal 130 als Durchgangsöffnung realisiert. Ein Ende des Druckkanals 130 ist der Bodenausnehmung 115 gegenüberliegend angeordnet.

[0032] Zwischen dem Deckelelement 105 und dem Bodenelement 110 ist ein Fluidkanal 135 ausgebildet, der von der Bodenausnehmung 115 zu einer Außenumgebung der Bodenausnehmung 115 führt. Der Fluidkanal 135 kann beispielsweise durch eine Nut in dem Deckelelement 105 oder dem Bodenelement 110 ausgeformt

sein. Eine fluidische Verbindung zwischen der Bodenausnehmung 115 und dem Fluidkanal 135 kann durch die Verschlussfolie verschlossen sein.

[0033] Im Bereich der Bodenausnehmung 115 ist eine Membran 140 zwischen der Verschlussfolie 125 und dem Deckelelement 105 angeordnet. Beispielfhaft erstreckt sich die Membran 140 ferner über eine gesamte Breite der Vorrichtung 100.

[0034] Mittels des Druckkanals 130 kann ein Druck an einer von der Bodenausnehmung 115 abgewandten Seite der Membran 140 angelegt werden. Beispielsweise ist der Druckkanal 130 hierzu mit einer in Fig. 1 nicht dargestellten pneumatischen Pumpe verbunden. Die Membran 140 ist ausgebildet, um bei Anlegen des Drucks derart gegen die Verschlussfolie 125 gedrückt zu werden, dass die Verschlussfolie 125 aufreißt. Dadurch, dass sich die Membran 140 mit zunehmendem Druck sowohl in Richtung einer Bodenfläche der Bodenausnehmung 115 als auch in Richtung des Fluidkanals 135 trogartig auswölbt, wird das Fluid 120 von der Bodenausnehmung 115 in den Fluidkanal 135 gedrückt.

[0035] Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist das Fluid 120 in einen Blister 145 eingebracht. Der Blister 145 ist in der Bodenausnehmung 115 angeordnet. Eine dem Deckelelement 105 zugewandte Öffnung des Blisters 145 ist mit der Verschlussfolie 125 versiegelt. Ein äußerer Randbereich der Verschlussfolie 125 ragt über den Blister 145 hinaus. Hierbei ist der überstehende äußere Randbereich der Verschlussfolie 125 in einer entlang eines Randbereichs der Bodenausnehmung 115 verlaufenden Nut angeordnet, die dazu dient, den Blister 145 in der Bodenausnehmung 115 zu fixieren. Alternativ kann das Fluid, wie beispielsweise anhand von Fig. 5a gezeigt, direkt in der Bodenausnehmung 115 angeordnet sein.

[0036] In Fig. 1 ist beispielhaft ein Ausgangszustand des Blisters 145 im Mehrschichtaufbau aus einem ersten Polymersubstrat 105, einer Polymermembran 140 und einem zweiten Polymersubstrat 110 dargestellt.

[0037] Ein mikrofluidisches Bauteil 100 zur Entleerung einer vorgelagerten Flüssigkeit 120 kann ausgebildet sein, um Flüssigkeiten 120 auf einem Chip bereitzustellen oder zu transportieren. Ein solches Bauteil 100 kann beispielsweise in einem Lab-on-a-Chip-System (LOC) Anwendung finden, in denen die gesamte Funktionalität eines makroskopischen Labors auf einem beispielsweise kreditkartengroßen Kunststoffsubstrat untergebracht ist. Somit können komplexe biologische, diagnostische, chemische oder physikalische Prozesse miniaturisiert ablaufen.

[0038] Ein Lab-on-a-Chip-System ist beispielsweise als polymerbasierter Mehrschichtaufbau ausgeführt. Solche Aufbauten umfassen beispielsweise zwei Polymersubstrate 105, 110, die Kavitäten in Form von Kammern 115 und Kanälen 130, 135 beinhalten. Zwischen den Polymersubstraten 105, 110 kann eine flexible Polymermembran 140 angeordnet sein, die mithilfe unterschiedlicher pneumatischer Druckniveaus in eine an-

grenzende Kavität 115 ausgelenkt werden kann. Außerhalb der Kavität 115 ist die Membran 140 fest mit den angrenzenden Polymersubstraten, d. h. Deckel 105 und Substrat 110, verbunden. Beispielsweise kann die flexible Membran 140 ausgebildet sein, um sich bei Anlegen von Druckluft in der ganzen Kammer 115 auszubreiten und damit beispielsweise Flüssigkeiten 120 zu verdrängen. Auf diese Weise können auf einem Lab-on-a-Chip-System Flüssigkeiten über Kanäle 135 von Kammer zu Kammer transportiert werden und Reservoirs oder Kammern entleert werden. Nach dem gleichen Prinzip können pneumatisch gesteuerte Membranventile geöffnet oder geschlossen werden.

[0039] Ferner können Reagenzien für Lab-on-a-Chip-Systeme in einem Blister 145 oder auch in einem Stickpack integriert ("on-chip") gelagert sein. Bei einem Blister 145 handelt es sich um eine Tablettenverpackung, in der flüssige oder feste Reagenzien gelagert werden. Durch den Einsatz spezieller Polymerverbundfolien mit integrierten Barrierschichten, etwa Aluminiumschichten, kann eine langzeitstabile Lagerung flüssiger Reagenzien sichergestellt werden.

[0040] Stickpacks sind Schlauchbeutelverpackungen, in denen ebenfalls flüssige oder feste Reagenzien langzeitstabil gelagert werden können. Bei beiden Reagenzienvorlagerungskonzepten werden die Reagenzien separat in ihren jeweiligen Verpackungen abgefüllt und versiegelt. Hierbei können die Reagenzien durch eine Art Pick-and-Place-System in eine jeweilige Lab-on-a-Chip-Kartusche im Herstellungsprozess integriert werden.

[0041] Schlauchbeutel zur Reagenzienvorlagerung in Lab-on-a-Chip-Systemen können beispielsweise durch eine pneumatische Auslenkung elastischer Membranen druckgetrieben geöffnet und entleert werden.

[0042] Die Figuren 2a bis 2d zeigen schematische Darstellungen einer Vorrichtung 100 in verschiedenen Auslenkungszuständen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. In Fig. 2a wird die Membran 140 durch den an dem Druckkanal 130 anliegenden Druck zunächst gegen einen der Öffnung des Druckkanals 130 gegenüberliegenden Bereich der Verschlussfolie 125 gedrückt. Ist der durch die Membran 140 auf die Verschlussfolie 125 ausgeübte Druck hoch genug, bricht die Verschlussfolie 125 auf und wird durch die zunehmende Auslenkung der Membran 140 in Richtung des Fluidkanals 135 geöffnet, wie in den Figuren 2b bis 2d dargestellt. Hierbei wird das in dem Blister 145 gelagerte Fluid 120 aus dem Blister 145 herausgedrückt und von der Bodenausnehmung 115 in den Fluidkanal 135 befördert. In Fig. 2d ist eine Innenfläche des Blisters 145 vollständig mit der Membran 140 ausgekleidet. Somit wird eine möglichst vollständige Entleerung des Blisters 145 erreicht.

[0043] Gemäß einem Ausführungsbeispiel ermöglicht die Vorrichtung 100 durch die Integration eines Blisters 145 in polymerbasierten, mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen, beispielsweise kreditkartengroßen Lab-on-a-Chip-Kartuschen, eine langzeitstabile Lagerung

und zuverlässige Bereitstellung von Reagenzien. Um reagenzgefüllte Blister 145 effizient zu entleeren, wird die Siegelfolie 125 des Blisters 145 durch ein pneumatisches Auslenken einer elastischen Polymermembran 140 durch Druck beansprucht, sodass sich die Siegelfolie 125 öffnet. Die elastische Polymermembran 140 kann nun in den Hohlkörper des Blisters 145 eindringen und diesen effizient entleeren.

[0044] Eine gezielte Schwächung der Struktur des Blisters 145 im Bereich der mechanischen Belastung führt zu einem reproduzierbaren Öffnen und kann beispielsweise durch eine vorangehende Strukturierung der Siegelfolie 125 erzeugt werden, indem eine innere und, sofern vorhanden, äußere Polymerschicht der als Verbundfolie realisierten Siegelfolie 125 definiert abgetragen wird, ohne dass eine Barrierschicht, etwa aus Aluminium, der Siegelfolie 125 durchtrennt wird. Damit wird eine Festigkeit der Siegelfolie 125 in diesem Bereich deutlich verringert. Somit wird eine Sollbruchstelle erzeugt, ohne die Barriereeigenschaften der Siegelfolie 125 zu beeinträchtigen.

[0045] Eine flexible Polymermembran 140 kann mit Blistern 145 mit einem Füllvolumen von beispielsweise weniger als 10 ml, weniger als 5 ml oder weniger als 1 ml verwendet werden. Hierbei können durch Eindringen der Polymermembran 140 auch kleine Reagenzvolumen verdrängt werden und der Blister 145 effizient entleert werden.

[0046] Die Entleerung des Reagenzes 120 ist hierbei nicht schwerkraftgetrieben, sodass eine sichere und reproduzierbare Entleerung des Reagenzes 120 gewährleistet ist, unabhängig von einer Position und Lage der gesamten Lab-on-a-Chip-Kartusche.

[0047] Somit kann auf einen mechanischen Aktuator wie etwa einen Stempel zum Entleeren des Blisters 145 verzichtet werden.

[0048] Eine Reagenzienvorlagerung in Blistern 145 ist platzsparender als eine Reagenzienvorlagerung in Stickpacks, da in den Blistern 145 mehr Volumen pro Fläche gelagert werden kann, d. h., Blister 145 weisen einen kleineren Footprint auf. Dies kann insbesondere bei Lab-on-a-Chip-Kartuschen mit integrierter Reagenzienvorlagerung ("on-chip") mehrerer Flüssigreagenzien von Vorteil sein.

[0049] Durch eine einseitige Strukturierung einer polymeren Siegelschicht einer Polymerverbundfolie 125 kann gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung eine Öffnungsrichtung des Blisters 145 beeinflusst werden, beispielsweise indem sich die Polymerverbundfolie 125 nur im Bereich der Strukturierung löst. Somit weist die Polymerverbundfolie 125 eine Vorzugsrichtung auf, wodurch eine Effizienz der Entleerung des Blisters 145 gesteigert werden kann.

[0050] Zusätzlich kann die Membran 140 in bestimmten Bereichen fixiert werden. Somit wird sichergestellt, dass die Membran 140 nicht den kompletten Blister 145 zudrückt und insbesondere nicht den Bereich vor dem Kanal 135 verschließt. Dadurch wird ein sicheres und

definiertes Austreten des Reagenzes 120 ermöglicht.

[0051] Fig. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer Vorrichtung 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. In Fig. 3 ist eine Draufsicht auf die in den Figuren 1 bis 2d gezeigte Vorrichtung 100 dargestellt. Das Deckelement 105, das Bodenelement 110, die Bodenausnehmung 115 sowie die Verschlussfolie 125 sind je beispielhaft rechteckig ausgeführt. Der Blister 145 ist beispielhaft mit einem ellipsenförmigen Napf ausgeführt, in den das Fluid 120 eingefüllt ist. Der Napf ist durch die Verschlussfolie 125 fluiddicht abgedeckt, wobei die Verschlussfolie 125 über eine Grundfläche des Napfes hinausragt. Der Fluidkanal 135 erstreckt sich beispielhaft entlang einer Längsachse des Blisters 145. Der Druckkanal 130 ist seitlich versetzt zu einem Mittelpunkt des Blisters 145 sowie in einem von dem Fluidkanal 135 abgewandten Bereich der Bodenausnehmung 115 angeordnet. Somit wird bei Anlegen des Drucks an dem Druckkanal 130 eine Auslenkung der Membran 140 in Richtung des Fluidkanals 135 ermöglicht.

[0052] Beispielhaft ist in Fig. 3 ein Kanal 135 auf der rechten Seite des Blisters 145 für die Abführung des Reagenzes 120 eingebracht. Der Blister 145 befindet sich in einer Aussparung 115 innerhalb des Polymersubstrats 110. Wird nun über den Druckkanal 130 im Polymersubstrat 105 ein Überdruck angelegt, so beginnt sich die Polymermembran 140 auszulenken und auf die Siegelfolie 125 des Blisters 145 zu drücken. Ist ein kritischer Druck erreicht, beginnt die Siegelfolie 125 zu reißen. Schließlich kann die Polymermembran 140 in das gesamte Volumen des Blisters 145 eindringen und den Inhalt des Blisters 145, beispielsweise eine Flüssigkeit, in den Auslasskanal 135 verdrängen. Im Bereich des Auslasskanals 135 ist die Membran 140 an dem Polymersubstrat 110 fixiert, beispielsweise durch Laserschweißen, damit die Membran 140 den Auslauf in diesem Bereich nicht zudrückt und das Reagenz 120 nicht austreten kann.

[0053] Die Figuren 4a und 4b zeigen schematische Darstellungen einer Vorrichtung 100 mit einer Sollbruchstelle 400 gemäß verschiedenen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung. Im Gegensatz zu Fig. 3 ist die in den Figuren 4a und 4b gezeigte Verschlussfolie 125 je mit einer Sollbruchstelle 400 ausgeführt. In Fig. 4a weist die Verschlussfolie 125 einen pfeilförmigen Einschnitt in Form zweier in einem rechten Winkel zueinander angeordneter Linien auf, wobei eine Pfeilspitze des Einschnitts in Richtung des Fluidkanals 135 weist. Die Linien können beispielsweise auch in einem spitzen oder stumpfen Winkel zueinander angeordnet sein. Die Sollbruchstelle 400 ist in einem dem Druckkanal 130 gegenüberliegenden Bereich der Verschlussfolie 125 realisiert.

[0054] In Fig. 4b ist die Sollbruchstelle 400 durch einen Materialabtrag der Verschlussfolie 125 im Bereich des Druckkanals 130 realisiert. Die Sollbruchstelle 400 ist beispielhaft kreisförmig ausgeführt, wobei ein Mittelpunkt der Sollbruchstelle 400 einem Mittelpunkt eines Kanal-

querschnitts des Druckkanals 130 entspricht.

[0055] Durch Einbringung der Sollbruchstelle 400 in der Siegelfolie 125 kann ein notwendiger Druck zum Öffnen des Blisters 145 stark reduziert werden. Außerdem wird das Ausdrücken reproduzierbarer, da ein Eintrittspunkt für die Polymermembran 140 definiert werden kann.

[0056] Bei der Siegelfolie 125 zum Abdichten des Blisters 145 handelt es sich beispielsweise um einen Polymerverbund aus einer polymeren Siegelschicht 125 aus Polypropylen (PP) oder Polyethylen (PE), einer Barrierschicht, etwa aus Metall oder Aluminium, und einer polymeren Schutzschicht, beispielsweise aus Polyethylenterephthalat (PET). Für das Erzeugen einer definierten Sollbruchstelle 400 kann die Siegelfolie 125 bezüglich ihrer Dicke und der mechanischen Eigenschaften der verschiedenen Verbundfolien so gewählt werden, dass ein mechanischer Druck der elastischen Membran 140 ausreicht, um die Siegelfolie 125 mit geringem Druck, beispielsweise von 0,5 bar bis 5 bar, zu öffnen. Dies wird erreicht, indem der Mehrschichtaufbau der Siegelfolie 125 möglichst dünn gewählt wird. Beispielsweise beträgt eine Dicke der Barrierschicht zwischen 10 μm und 50 μm und eine Dicke der Siegelschicht zwischen 5 μm und 50 μm . Auf eine Schutzschicht der Siegelfolie 125 kann wahlweise verzichtet werden.

[0057] Gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird die Sollbruchstelle 400 auf der Siegelfolie 125 des Blisters 145 durch Laserstrukturieren, insbesondere durch Laser mit Wellenlänge im UV-Bereich, erzeugt. Durch Laserstrukturieren kann die Siegelfolie 125 lokal und definiert geschwächt werden, indem die Schutzschicht, die Siegelschicht und/oder die Barrierschicht der Siegelfolie 125 teilweise abgetragen wird. Hierzu sind auch dickere Siegelfolien geeignet. Beispielsweise können die Barrierschicht, die Siegelschicht und die Schutzschicht je mit einer Dicke zwischen 5 μm und 500 μm ausgeführt sein, da die Schwächung der Siegelfolie 125 im Bereich der Sollbruchstelle 400 durch Dickenreduzierung für eine anschließende Öffnung durch Auslenkung der Membran 140 ausreicht.

[0058] Die Siegel- oder die Schutzschicht kann im Bereich der Sollbruchstelle 400 teilweise oder vollständig entfernt sein, wie in Fig. 4b gezeigt. Insbesondere die Barrierschicht wird hierbei jedoch nicht vollständig durchtrennt, da ansonsten die Barriereigenschaften des gesamten Blisters 145 reduziert würden. Um eine ausreichende Barriereigenschaft der Siegelfolie 125 zu gewährleisten, weist beispielsweise eine Barrierschicht aus Aluminium eine Mindestdicke von 12 μm auf. Dies entspricht einem Wert, der für Verpackungsfolien üblich ist.

[0059] Die Erzeugung der Sollbruchstelle 400 durch Laserstrukturieren hat den Vorteil, dass fertig hergestellte Standardblisters nachträglich mit dem Laser nachbearbeitet werden können, ohne das darin befindliche Reagenz 120 aufzuheizen. Außerdem können somit dicke Siegelfolien 125 mit besonders guten Barriereigen-

schaften verwendet werden, die ohne eine derartige Sollbruchstelle 400 nur schwer zu öffnen wären.

[0060] Fig. 4a zeigt beispielhaft einen Pfad, entlang welchem die Struktur der Siegelfolie 125 durch Laserbearbeitung geschwächt wurde. Bei Anlegen eines mechanischen Drucks beginnt sich die Siegelfolie 125 durch die Auslenkung der Polymermembran 140 an der Sollbruchstelle 400 zu öffnen, wobei die Membran 140 nach kurzer Zeit das gesamte Volumen des Blisters 145 einnimmt und das Reagenz damit in eine definierte Richtung verdrängt.

[0061] Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel kann die Sollbruchstelle oder -fläche erzeugt werden, indem die Polymerschichten auf einer Seite oder auf beiden Seiten der Metallbarrierschicht entfernt werden. Dies kann beispielsweise mittels eines heißen Stempels erfolgen, der die Polymerschicht oder die Polymerschichten im Bereich einer Kontaktfläche verdampft. Vorteilhafterweise kann die Siegelfolie 125 vor dem Herstellen des Blisters 145 mit dem Stempel bearbeitet werden. Dadurch wird ein Aufheizen des Reagenzes 120 vermieden. Ferner kann somit eine große Fläche an Folie parallel bearbeitet werden.

[0062] Fig. 4b zeigt beispielhaft einen Bereich 400, innerhalb welchem eine oder mehrere Polymerschichten der Siegelfolie 125 entfernt wurden, um die Struktur zu schwächen. Hierdurch öffnet sich die Siegelfolie 125 im Bereich der Sollbruchstelle 400 bereits beim Anlegen eines niedrigen Drucks.

[0063] Das benötigte Ausgangsmaterial in Form der Polymersubstrate 105, 110 sowie die benötigten Strukturen in den Polymersubstraten 105, 110 können beispielsweise durch Fräsen, Spritzguss, Heißprägen oder Laserstrukturierung erzeugt sein. Die Durchbrüche der Polymermembran können durch Stanzen oder Laserstrukturierung erzeugt werden.

[0064] Die Figuren 5a bis 5d zeigen schematische Darstellungen einer Vorrichtung 100 in verschiedenen Auslenkungszuständen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die Auslenkungszustände entsprechen den in den Figuren 2a bis 2d gezeigten Auslenkungszuständen. Im Unterschied zu den Figuren 2a bis 2d ist das Fluid 120 jedoch nicht in einen Blister, sondern direkt in die Bodenausnehmung 115 eingefüllt. Die Bodenausnehmung 115 ist durch die Verschlussfolie 125 fluiddicht versiegelt. Hierbei ist die Verschlussfolie 125 im Randbereich der Bodenausnehmung 115 an dem Bodenelement 110 fixiert und in einem geringen Abstand zur Membran 140 angeordnet.

[0065] Die Vorrichtung 100 umfasst optional ferner eine weitere Bodenausnehmung 500, die über den Fluidkanal 135 fluidisch mit der Bodenausnehmung 115 verbunden ist. Alternativ kann der Fluidkanal 135, wie in Fig. 1 gezeigt, aus der Vorrichtung 100 herausgeführt sein. Die weitere Bodenausnehmung 500 ist wie die Bodenausnehmung 115 dem Deckelelement 105 gegenüberliegend angeordnet. Zwischen der weiteren Bodenausnehmung 500 und dem Deckelelement 105 erstreckt sich

die Membran 140. Des Weiteren umfasst die Vorrichtung 100 einen weiteren Fluidkanal 505, der beispielhaft in dem Deckelelement 105 ausgebildet ist, um die weitere Bodenausnehmung 500 mit einer Außenumgebung der Vorrichtung 100 fluidisch zu verbinden. Der weitere Fluidkanal 505 ist in den Figuren 5a bis 5d durch die Membran 140 verschlossen.

[0066] Durch die Auslenkung der Membran 140 bei Anlegen des Drucks an dem Druckkanal 130 wird das Fluid 120 von der Bodenausnehmung 115 über den Fluidkanal 135 in die weitere Bodenausnehmung 500 verdrängt. Hierbei ist die Membran 140 im Bereich des Fluidkanals 135 sowie im Bereich der weiteren Bodenausnehmung 500 an dem Deckelelement 105 fixiert.

[0067] Fig. 6a, 6b zeigen schematische Darstellungen einer Vorrichtung 100 mit einer Sollbruchstelle 400 gemäß verschiedenen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung. In den Figuren 6a und 6b ist eine Draufsicht auf die in den Figuren 5a bis 5d gezeigte Vorrichtung 100 dargestellt. Im Unterschied zu Fig. 4a ist die in Fig. 6a gezeigte Sollbruchstelle 400 durch einen kreuzförmigen Einschnitt in die Verschlussfolie 125 realisiert und die in Fig. 6b gezeigte Sollbruchstelle 400 durch einen sternförmigen Einschnitt in die Verschlussfolie 125 realisiert. Der Fluidkanal 135 und der weitere Fluidkanal 505 erstrecken sich in den Figuren 6a und 6b beispielhaft entlang einer gemeinsamen Längsachse.

[0068] Ein solches Konzept ermöglicht eine direkte und langzeitstabile Reagenzienvorlagerung in polymerbasierten, mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen sowie eine zuverlässige Bereitstellung von Reagenzien 120. Gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung ist ein pneumatisch aktulierbares Lab-on-a-Chip-System mit einem polymeren Mehrschichtaufbau mit integrierter flexibler Membran 140 realisiert. Eine in dem System integrierte Vorrichtung 100 ist ausgebildet, um die im Hinblick auf Langzeitlagerung dampfdurchlässige flexible Membran 140 bis zu einem Einsatzzeitpunkt wirksam vor Reagenzienkontakt zu schützen. Für die Polymerkavitäten 115, 500 werden beispielsweise hoch diffusionsdichte Kunststoffe mit geeigneter Wandstärke verwendet, deren Eigenschaften durch zusätzliche Beschichtungen verbessert sein können. Je nach Lebensdaueranforderungen können auch weniger diffusionsdichte Kunststoffe durch hochwertige Beschichtungen ausreichend veredelt sein.

[0069] Um Reagenzien langzeitstabil in Lab-on-a-Chip-Systemen zu lagern, werden die Reagenzien in polymerbasierten Kavitäten 115 abgefüllt und mit einer Polymerverbundfolie 125 versiegelt. Durch ein pneumatisches Auslenken einer elastischen Polymermembran 140 wird die Siegelfolie 125 durch Druck beansprucht und schließlich geöffnet, was durch eine Sollbruchstelle 400 der Siegelfolie 125 sichergestellt wird. Die elastische Polymermembran 140 dringt dann in die Kavität 115 ein und das Reagenz 120 wird über einen Kanal 135 in eine Bereitstellungskammer 500 verdrängt. Somit kann das Reagenz 120 langzeitstabil und nahezu verlustfrei im

System direkt gelagert werden und bei Bedarf freigegeben werden.

[0070] Eine solche direkte Reagenzienvorlagerung ist deutlich platzsparender als eine Vorlagerung in Stickpacks oder Blistern und kann mit geringeren Herstellungskosten realisiert werden.

[0071] Durch eine direkte Befüllung entsprechender Kavitäten 115 mit vorzulagernden Reagenzien 120 mittels einer Dispenseranlage kann eine Montage vereinfacht und vergünstigt werden.

[0072] Durch die direkte Reagenzienvorlagerung können Kontaminationsrisiken bezüglich des gesamten Lab-on-a-Chip-Systems reduziert werden, da keine separaten Behälter in Form von Stickpacks oder Blistern von außen in das System zugeführt werden.

[0073] Auf einen mechanischen Aktuator zum Entleeren, etwa einen Stempel, kann verzichtet werden. Durch eine chipintegrierte pneumatische Aktuierung können die Reagenzien beliebig auf dem Lab-on-a-Chip-System angeordnet werden, wobei zusätzliche Kontaminationsrisiken von außen reduziert werden.

[0074] In Figuren 5a bis 6b sind Querschnitte sowie eine Funktionsweise des direkten Vorlagerungskonzepts dargestellt. Ein Mehrschichtaufbau besteht aus einem oberen Polymersubstrat 105, einer flexiblen Membran 140 und einem unteren Polymersubstrat 110. In der Kavität 115 ist eine Flüssigkeit 120 vorgelagert. Die Kavität 115 ist mit einer langzeitstabilen Siegelfolie 125 mit integrierter Sollbruchstelle 400 abgedichtet. Dies ermöglicht eine langzeitstabile Lagerung des Reagenzes 120.

[0075] Die Abdichtung zwischen langzeitstabiler Siegelfolie 125 und Kavität 115 kann unter anderem durch Kleben, Ultraschallsiegelung, thermische Siegelung oder Laserschweißen realisiert sein. Wird über den Kanal 130 ein Überdruck angelegt, so wird die Membran 140 ausgelenkt und auf die Siegelfolie 125 gedrückt. Ist ein kritischer Druck, etwa zwischen 1 bar und 5 bar, erreicht, so beginnt die Siegelfolie 125 zu reißen, wie in Fig. 5c gezeigt. Schließlich dringt die Polymermembran 140 in das gesamte Volumen der Kavität 115 ein und verdrängt den Inhalt der Kavität 115 über den Auslasskanal 135 in die Bereitstellungskammer 500, wie in Fig. 5d gezeigt.

[0076] Durch Einbringung einer Sollbruchstelle 400 in der Siegelfolie 125 kann ein reproduzierbares Öffnen der Siegelfolie 125 gewährleistet werden, ohne dass die Barriereigenschaften der Folie 125 signifikant beeinträchtigt werden. Wird die Sollbruchstelle 400 durch Laserstrukturieren hergestellt, sollte der Laser nicht mehrmals über denselben Mittelpunkt verfahren, da sonst die Barrierschicht im Mittelpunkt unter Umständen vollständig abgetragen wird.

[0077] Ein Polymersubstrat 105, 110 ist beispielsweise aus Thermoplasten wie Polycarbonat (PC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE), Polymethylmethacrylat (PMMA), Cyclo-Olefin-Polymer (COC) oder Cyclo-Olefin-Copolymer (COP) gefertigt.

[0078] Die Polymermembran 140 ist beispielsweise aus Elastomer, thermoplastischem Elastomer, Thermo-

plasten oder Heißklebefolien gefertigt.

[0079] Bei der Siegelfolie 125 kann es sich beispielsweise um handelsübliche Polymerverbundfolien aus polymeren Siegel- und Schutzschichten, etwa aus Polyethylen, Polypropylen, Polyamid (PA) oder Polyethylenterephthalat, und einer Barrierschicht handeln. Bei der Barrierschicht handelt es sich in der Regel um aufgedampftes Aluminium. Es können aber auch andere Hochbarrierschichten wie Siliziumdioxid (SiO₂), Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH), biaxial orientiertes Polypropylen (BOPP), Parylene, Aquacer oder Lipocer verwendet werden.

[0080] Eine Dicke des Polymersubstrats beträgt beispielsweise zwischen 0,5 mm und 5 mm.

[0081] Eine Dicke der Polymermembran 140 beträgt beispielsweise zwischen 5 µm und 300 µm.

[0082] Eine Dicke der Barrierschicht beträgt beispielsweise zwischen 5 µm und 500 µm oder zwischen 10 µm und 500 µm.

[0083] Eine jeweilige Dicke der Polymerschicht und der Schutzschicht beträgt beispielsweise zwischen 5 µm und 500 µm.

[0084] Ein Volumen des Blisters 145 beträgt beispielsweise zwischen 100 µl und 1000 µl.

[0085] Neben den gezeigten Ausführungsbeispielen sind beliebig andere geometrische Verbindungen zwischen der Polymermembran 140 und einem Polymersubstrat möglich, um eine Vorzugsrichtung der Membran 140 sowie eine Auslenkung der Membran 140 zu begünstigen.

[0086] Fig. 7 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben einer Vorrichtung, wie sie anhand der vorangegangenen Figuren beschrieben ist, gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0087] Dabei wird in einem Schritt 701 der Druck an einem der Membran abgewandten Ende des Druckkanals bereitgestellt. Indem der Druck durch den Druckkanal geleitet wird, wird die Membran verformt. Der Druck wird zumindest solange aufrechterhalten, bis die Verschlussfolie durch die Verformung der Membran geöffnet wird. Wird der Druck anschließend weiter aufrechterhalten, so wird das Fluid aufgrund einer weiteren Verformung der Membran von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal bewegt.

[0088] Fig. 8 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Herstellen einer Vorrichtung, wie sie anhand der vorangegangenen Figuren beschrieben ist, gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0089] In einem Schritt 801 wird ein Bodenelement mit einer Bodenausnehmung zum Aufnehmen eines Fluids bereitgestellt. Ferner wird ein Deckelelement mit zumindest einem Druckkanal bereitgestellt.

[0090] In einem Schritt 803 werden das Fluid, eine Verschlussfolie und eine Membran bereitgestellt.

[0091] In einem Schritt 805 werden das Deckelelement und das Bodenelement zusammengefügt. Dabei wird die Bodenausnehmung dem Deckelelement gegenüberliegend angeordnet, zumindest ein Fluidkanal zwischen

dem Deckelelement und dem Bodenelement ausgebildet, das Fluid in der Bodenausnehmung angeordnet, die Verschlussfolie zumindest in einem Teilbereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet, um das Fluid in der Bodenausnehmung zu halten, und die Membran zumindest im Bereich der Bodenausnehmung zwischen dem Deckelelement und der Verschlussfolie angeordnet. Dabei ist die Membran ausgebildet, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal durch den Druck derart verformt zu werden, dass die Verschlussfolie geöffnet wird und das Fluid von der Bodenausnehmung in den Fluidkanal bewegt wird.

[0092] Fig. 9 zeigt eine schematische Darstellung einer Vorrichtung 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Dabei ist die Vorrichtung 100 in einer Draufsicht dargestellt. Die Vorrichtung 100 ist vom grundsätzlichen Aufbau her entsprechend der anhand von Fig. 3 beschriebenen Vorrichtung aufgebaut. Die Verschlussfolie 125 weist zumindest eine Sollbruchstelle auf. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel verläuft eine Sollbruchstelle 400 als eine Linie durch einen dem Druckkanal 130 gegenüberliegenden Abschnitt der Verschlussfolie 125. Eine weitere Sollbruchstelle 400 verläuft auf einer dem Fluidkanal 135 zugewandten Seite bogenförmig um den dem Druckkanal 130 gegenüberliegenden Abschnitt der Verschlussfolie 125.

[0093] Die Figuren 10 bis 14 zeigen schematische Querschnittsdarstellungen der in Fig. 9 gezeigten Vorrichtung in verschiedenen Auslenkungszuständen der Membran 140 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0094] Anhand der Figuren 9 bis 14 wird im Folgenden ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung detailliert beschrieben.

[0095] Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist die Vorrichtung 100 als ein Lab-on-a-Chip-System, beispielsweise in Form einer Kartusche ausgeführt. In der Bodenausnehmung 115 wird ein Fluid, beispielsweise zumindest ein Reagenz, gelagert. Die Verschlussfolie 125 ist als eine Siegelfolie ausgeführt.

[0096] Der beschriebene Ansatz ermöglicht es, Reagenzien 120 platzsparend direkt im jeweiligen LoC-System 100, z.B. in Form einer Kartusche, langzeitstabil zu lagern und bei Bedarf bereitzustellen, ohne dass separate Behältnisse, wie Stickpacks oder Blister für die Reagenzien 120 erforderlich sind.

[0097] Wie bereits anhand der Figuren 1 bis 8 beschrieben, wird auch gemäß diesem Ausführungsbeispiel die Reagenz 120 direkt in der Bodenausnehmung 115 gelagert und mit einer Siegelfolie 125 langzeitstabil gelagert. Die Siegelfolie 125 verfügt über eine lokale Sollbruchstelle 400, die durch Laserablation erzeugt werden kann, ohne die Barriereigenschaften der Siegelfolie 125 zu beeinträchtigen. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel kann auf eine zweite Bodenausnehmung, wie sie in den Figuren 5a bis 5d gezeigt ist, verzichtet werden. Dies bietet ein enormes Einsparpotenzial des Flächenver-

brauchs des Vorlagerungskonzepts. Eine vollständige Auslenkung der flexiblen Membran 140 in die Bodenausnehmung 115 zur Verdrängung der Reagenz 120 in eine zweite Bodenausnehmung ist somit nicht notwendig. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel spielt eine Ausrichtung der Kammern, insbesondere der Bodenausnehmung 115 und des Fluidkanals 135 eine übergeordnete Rolle, da die Reagenz 120 nach Aufbrechen der Siegelfolie 125 schwerkraftgetrieben im Bereich eines mit dem Fluidkanal 135 gekoppelten Auslassventils 505 stehen soll, um ein aktives Absaugen der Reagenz 120 zu ermöglichen. Das Auslassventil 505 kann beispielsweise an einem der Bodenausnehmung 115 abgewandten Ende des Fluidkanals 135 angeordnet sein.

[0098] In Fig. 9 ist die Draufsicht des Konzepts dargestellt. Der pneumatische Drucklufteinlass 130 befindet sich direkt über der Sollbruchstelle 400, um die Auslenkung der flexiblen Membran 140 an dieser Stelle zu ermöglichen. Die Sollbruchstelle 400 kann auch aus beliebig anderen geometrischen Formen bestehen. In der in Fig. 9 als eine vorteilhafte Ausführungsform gezeigte Form der Sollbruchstelle 400 wird ein kontrolliertes Umklappen der Siegelfolie 125 begünstigt und damit eine reproduzierbare fluidische Verbindung im Öffnungsvorgang zum Auslassventil 505 ermöglicht.

[0099] In Fig. 10 ist der Ausgangszustand, der dem Lagerungszustand der Reagenz 120 entspricht, des Vorlagerungskonzepts gezeigt. Dabei ist die Membran 140 nicht ausgeformt.

[0100] In Fig. 11 ist eine initiale pneumatische Aktuierung der flexiblen Membran 140 durch den Druckkanal 135 in Form einer pneumatischen Zuleitung 135 gezeigt. In einem Bereich 145 ist die flexible Membran 140 mit dem Deckelement 105 in Form eines Pneumatiklayers 105 verbunden, was eine Auslenkung der Membran 140 in diesem Bereich verhindert.

[0101] In Fig. 12 ist die Membran 140 in einem Zustand gezeigt, in dem die Membran 140 soweit ausgeformt ist, dass die Siegelfolie 125 im Bereich der Sollbruchstelle 400 durch die pneumatische und mechanische Beanspruchung durch die flexible Membran 140 aufreißt und die Membran 140 beginnt, die Siegelfolie 125 an die Ränder der Bodenausnehmung 115 zu verdrängen und die Öffnung des Fluidkanals 135 zum Auslassventil 505 freizulegen.

[0102] In Fig. 13 ist ein Zustand gezeigt, in dem über die pneumatische Zuleitung 135 Unterdruck angelegt wird, wodurch die Auslenkung der flexiblen Membran 140 wieder aufgehoben wird. Die Reagenz 120 kann sich nun schwerkraftgetrieben im Bereich des Auslassventils 505 sammeln.

[0103] In Fig. 14 ist ein Ausführungsbeispiel gezeigt, in dem die Reagenzfreigabe nicht weiter schwerkraftgetrieben erfolgen soll. Dazu kann das Auslassventil 505 geöffnet werden und die Reagenz 120 für die weitere mikrofluidische Prozessierung aktiv angesaugt werden.

[0104] Zum Herstellen der Vorrichtung 100 können als Materialbeispiele als Polymersubstrat 105, 110 bei-

spielsweise Thermoplaste (z.B. PC, PP, PE, PMMA, COP, COC), als Polymersubstrat 105 Elastomer, thermoplastisches Elastomer, Thermoplaste oder Heißklebefolien, als Siegelfolie 125 handelsübliche Polymerfolien, Polymerverbundfolien aus polymeren Siegel- und Schutzschichten (z.B. PE, PP, PA, PET) mit einer Barrierschicht aus in der Regel aufgedampften Aluminium, aber auch anderen Hochbarrierschichten wie SiO₂, EVOH, BOPP, Parylene, Aquacer, Lipocer, verwendet werden.

[0105] Als beispielhafte Abmessungen der Ausführungsbeispiele kann eine Dicke des Polymersubstrats 105, 110 0,5 bis 5 mm betragen, ein Volumen, das in Kavitäten 115 vorgelagert wird 5 µl bis 10 ml betragen, eine Dicke der Polymersubstrat 140 5 bis 300 µm betragen und ein Mehrschichtaufbau der Siegelfolie 125 eine Barrierschicht (i.d.R. Alu) mit einer Dicke von 10 µm bis 500 µm, eine Polymersubstrat mit einer Dicke von 5 µm bis 500 µm und eine Schutzschicht mit einer Dicke von 5 µm bis 500 µm aufweisen.

[0106] Neben den gezeigten Ausführungsformen sind beliebig andere geometrische Verbindungen zwischen Polymersubstrat 140 und Polymersubstrat 105, 110 möglich, um die Vorzugsrichtung der Membran 140 sowie ihre Auslenkung zu begünstigen.

[0107] Die benötigten Polymersubstrate 105, 110 als Ausgangsmaterial, und die benötigten Strukturen in den Polymersubstraten 105, 110 können beispielsweise durch Fräsen, Spritzguss, Heißprägen oder Laserstrukturierung erzeugt werden. Die Durchbrüche der Polymersubstrat 125 können durch Stanzen oder Laserstrukturierung erzeugt werden.

[0108] 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.

[0109] Ferner können die hier vorgestellten Verfahrensschritte wiederholt sowie in einer anderen als in der beschriebenen Reihenfolge ausgeführt werden.

[0110] 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

1. Vorrichtung (100) zum Vorlagern eines Fluids (120) in einem mikrofluidischen System, wobei die Vorrichtung (100) folgende Merkmale aufweist:

- ein Deckelelement (105);
 ein Bodenelement (110) mit einer Bodenausnehmung (115), wobei die Bodenausnehmung (115) dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet ist und ausgebildet ist, um das Fluid (120) aufzunehmen;
 eine Verschlussfolie (125), die zumindest in einem Teilbereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) angeordnet ist, um das Fluid (120) in der Bodenausnehmung (115) zu halten;
 zumindest einen Druckkanal (130), der in dem Deckelelement (105) ausgebildet ist, um einen Druck in einen Bereich der Bodenausnehmung (115) zu leiten;
 zumindest einen Fluidkanal (135), der zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) ausgebildet ist; und
 eine Membran (140), die zumindest im Bereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und der Verschlussfolie (125) angeordnet ist und ausgebildet ist, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal (130) durch den Druck derart verformt zu werden, dass die Verschlussfolie (125) geöffnet wird.
2. Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 1, bei der die Membran (140) ausgebildet ist, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal (130) nach dem Öffnen der Verschlussfolie (125) durch den Druck derart verformt zu werden, dass das Fluid (120) von der Bodenausnehmung (115) in den Fluidkanal (135) bewegt wird.
 3. Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 1 oder 2, mit einem Blister (145), der mit dem Fluid (120) befüllt ist, wobei der Blister (145) in der Bodenausnehmung (115) angeordnet und durch die Verschlussfolie (125) fluiddicht verschlossen ist.
 4. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der das Fluid (120) in die Bodenausnehmung (115) eingefüllt ist, wobei die Verschlussfolie (125) die Bodenausnehmung (115) fluiddicht verschließt.
 5. Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 4, bei der die Verschlussfolie (125) an dem Bodenelement (110) fixiert ist, um die Bodenausnehmung (115) fluiddicht zu verschließen.
 6. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die Verschlussfolie (125) zumindest eine Sollbruchstelle (400) aufweist.
 7. Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 6, bei der die Sollbruchstelle (400) mittels Laserstrukturierung
- realisiert ist.
8. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die Membran (140) zumindest im Bereich des Fluidkanals (135) an dem Deckelelement (105) fixiert ist.
 9. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der das Bodenelement (110) zumindest eine weitere Bodenausnehmung (500) aufweist, wobei die weitere Bodenausnehmung (500) dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet ist, und wobei der Fluidkanal (135) ausgebildet ist, um die Bodenausnehmung (110) und die weitere Bodenausnehmung (500) fluidisch miteinander zu verbinden.
 10. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die Membran (140) in einem sich auf einer dem Fluidkanal (135) abgewandten Seite der Bodenausnehmung (115) befindlichen Teilbereich der Bodenausnehmung (115) an dem Deckelelement (105) befestigt ist.
 11. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die Membran (140) ausgebildet ist, um bei Rücknahme des Drucks an dem Druckkanal (130) nach dem Öffnen der Verschlussfolie (125) zurückverformt zu werden.
 12. Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der der Fluidkanal (135) eine Stufe zwischen einem in dem Bodenelement (110) ausgeformten ersten Abschnitt des Fluidkanals (135) und einem in dem Deckelelement (105) ausgeformten zweiten Abschnitt des Fluidkanals (135) aufweist.
 13. Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 13, bei der sich die Membran (140) über die Stufe hinweg erstreckt und im Bereich des ersten Abschnitts des Fluidkanals (135) an dem Deckelelement (105) befestigt ist und im Bereich des zweiten Abschnitts des Fluidkanals (135) beweglich zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) angeordnet ist.
 14. Verfahren zum Betreiben einer Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das Verfahren den folgenden Schritte umfasst:
 Leiten (701) des Drucks durch den Druckkanal (130), um die Membran (140) derart zu verformen, dass die Verschlussfolie (125) geöffnet wird.
 15. Verfahren zum Herstellen einer Vorrichtung (100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei das

Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

Bereitstellen (801) eines Bodenelements (110) mit einer Bodenausnehmung (115) zum Aufnehmen eines Fluids (120) und eines Deckelelements (105) mit zumindest einem Druckkanal (130), um einen Druck in einen Bereich der Bodenausnehmung (115) zu leiten; 5
Bereitstellen (803) des Fluids (120), einer Verschlussfolie (125) und einer Membran (140); 10
Zusammenfügen (805) des Deckelelements (105) und des Bodenelements (110), wobei die Bodenausnehmung (115) dem Deckelelement (105) gegenüberliegend angeordnet wird, zumindest ein Fluidkanal (135) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) ausgebildet wird, das Fluid in der Bodenausnehmung (115) angeordnet wird, die Verschlussfolie (125) zumindest in einem Teilbereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und dem Bodenelement (110) angeordnet wird, um das Fluid (120) in der Bodenausnehmung (115) zu halten, und die Membran (140) zumindest im Bereich der Bodenausnehmung (115) zwischen dem Deckelelement (105) und der Verschlussfolie (125) angeordnet wird, wobei die Membran (140) ausgebildet ist, um bei Leiten des Drucks durch den Druckkanal (130) durch den Druck derart verformt zu werden, dass die Verschlussfolie (125) geöffnet wird. 30

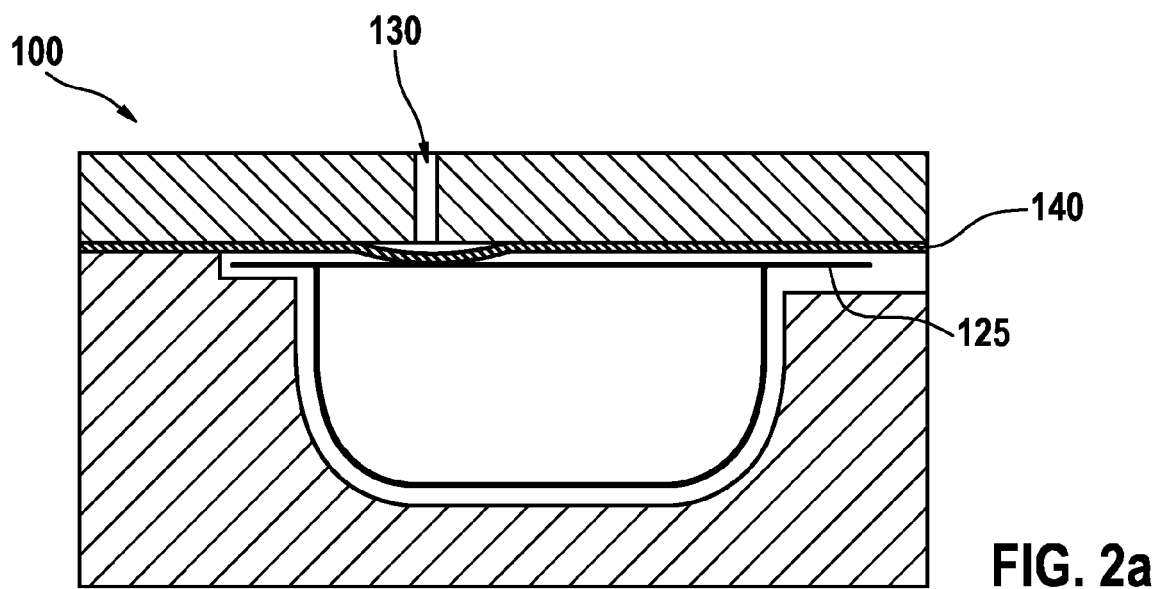
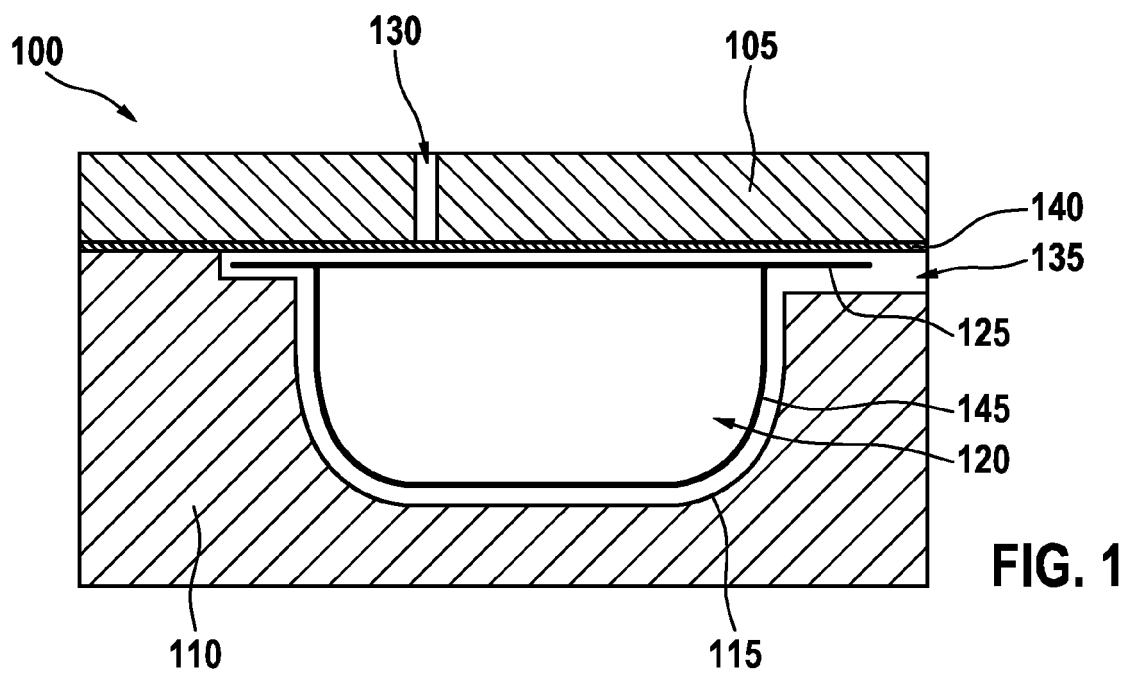
35

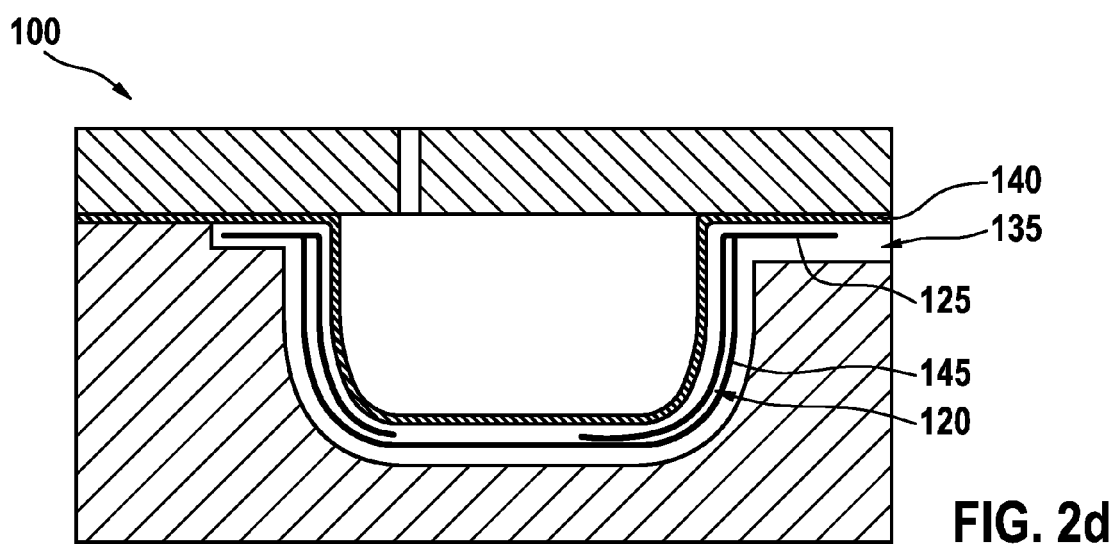
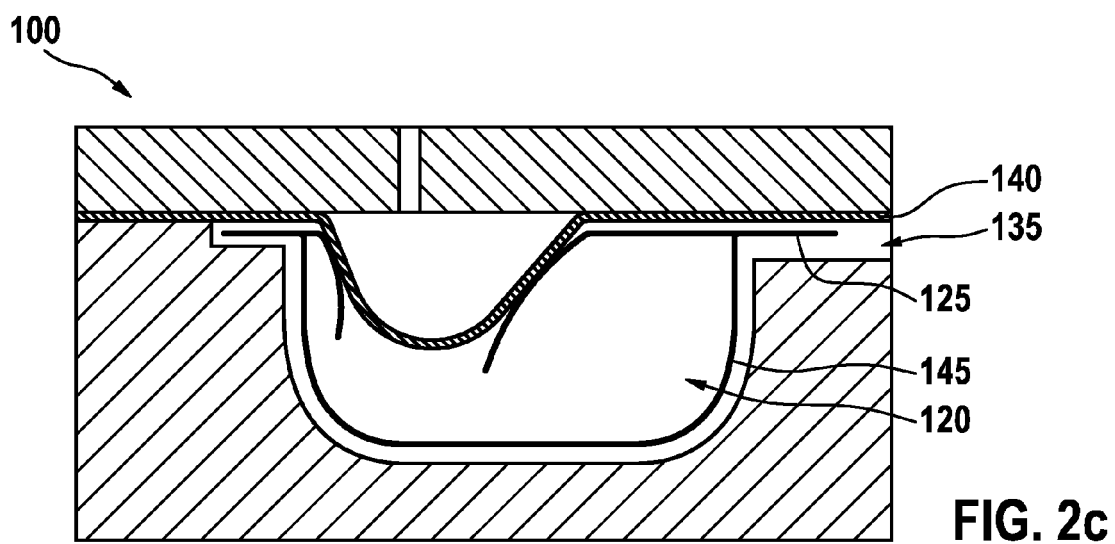
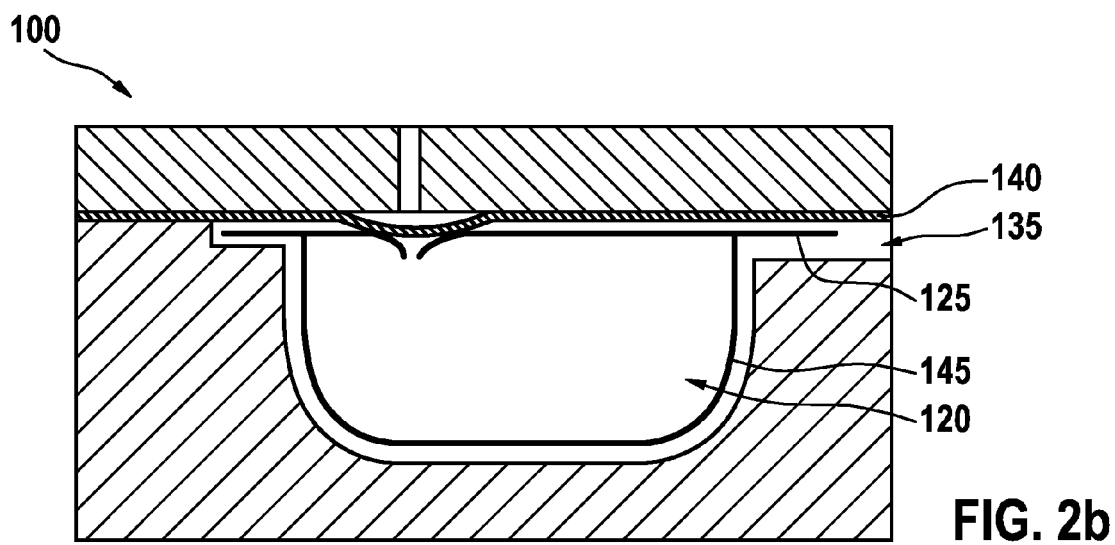
40

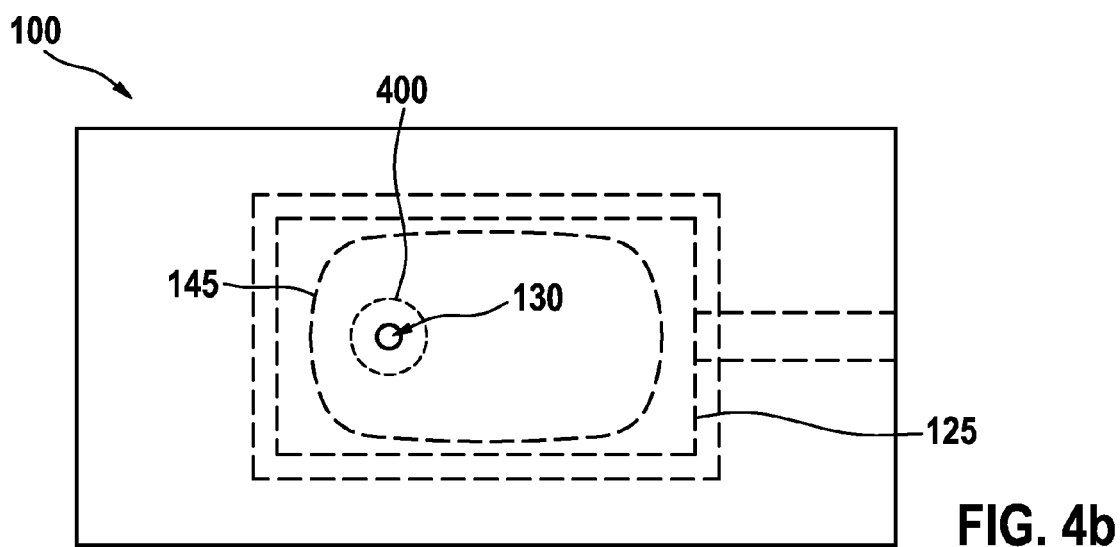
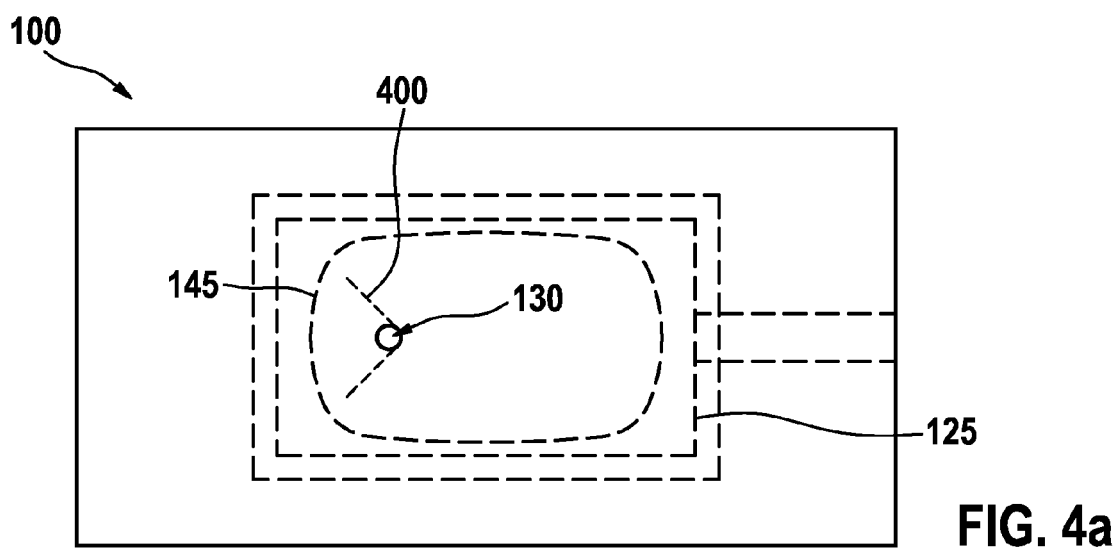
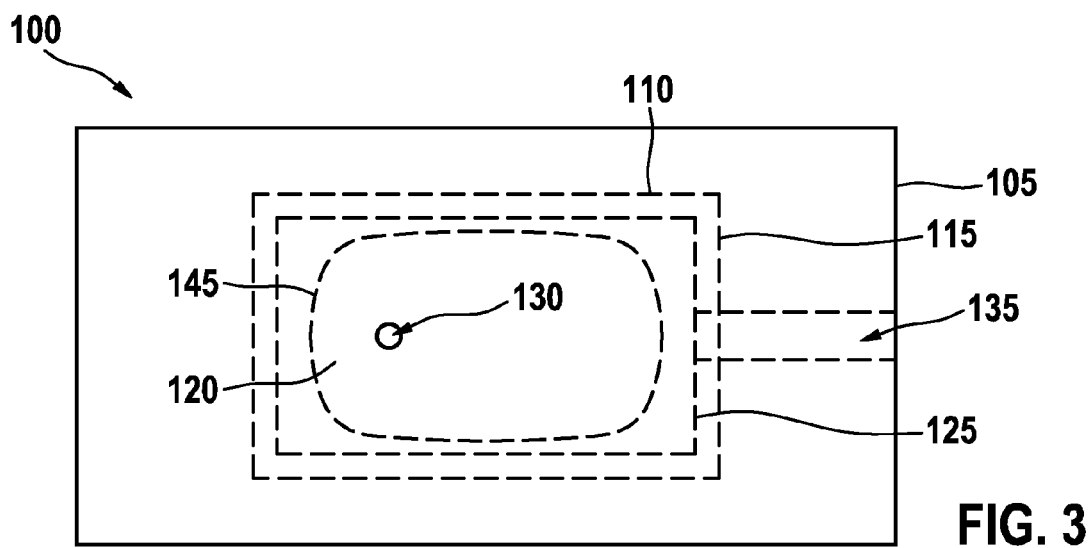
45

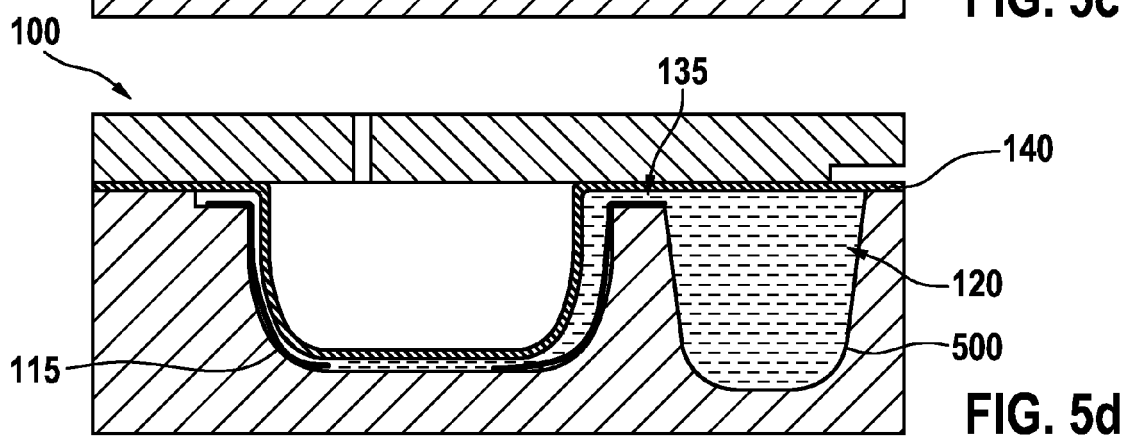
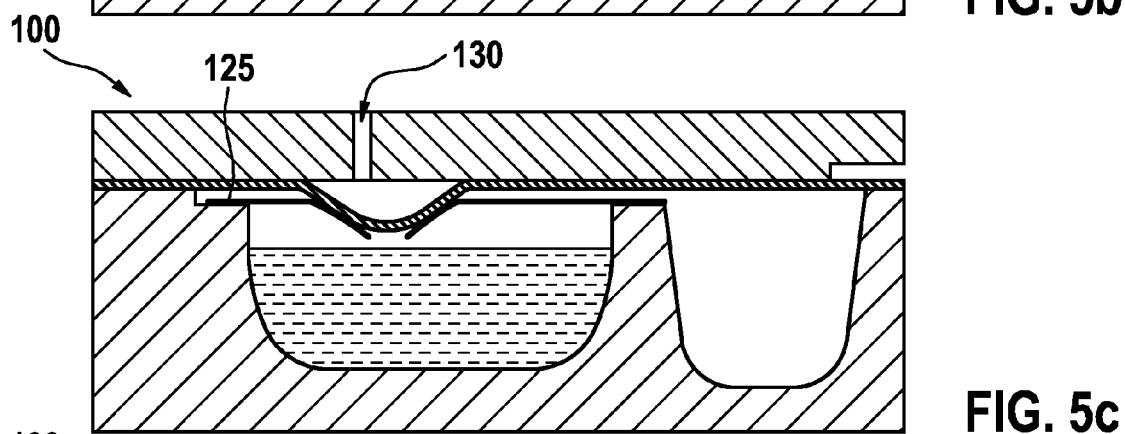
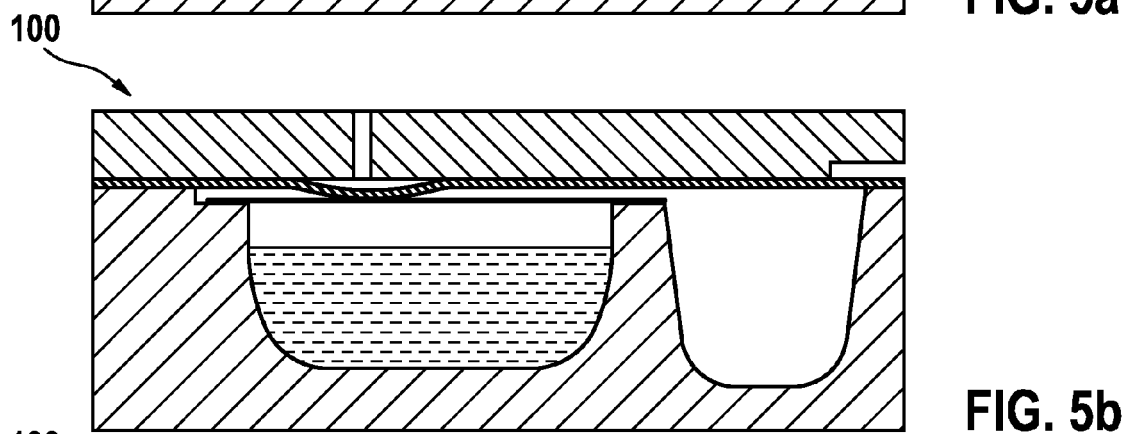
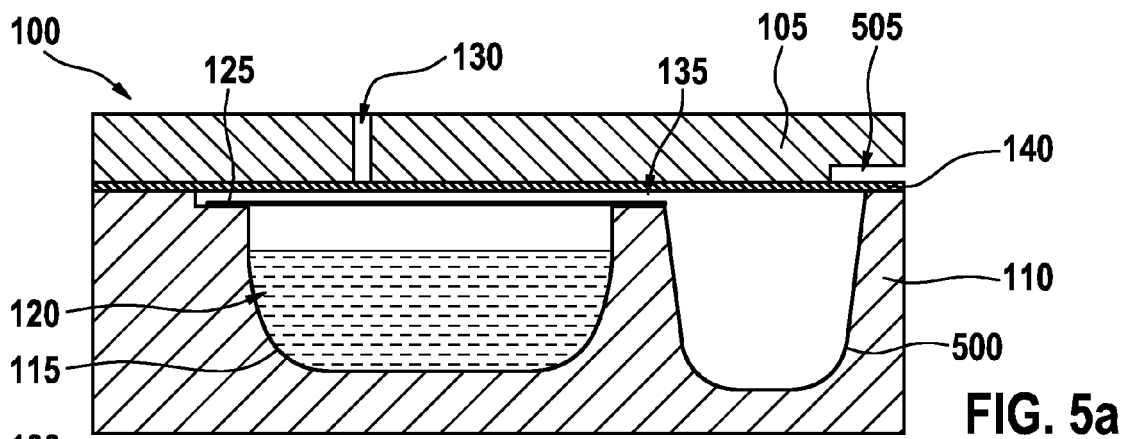
50

55









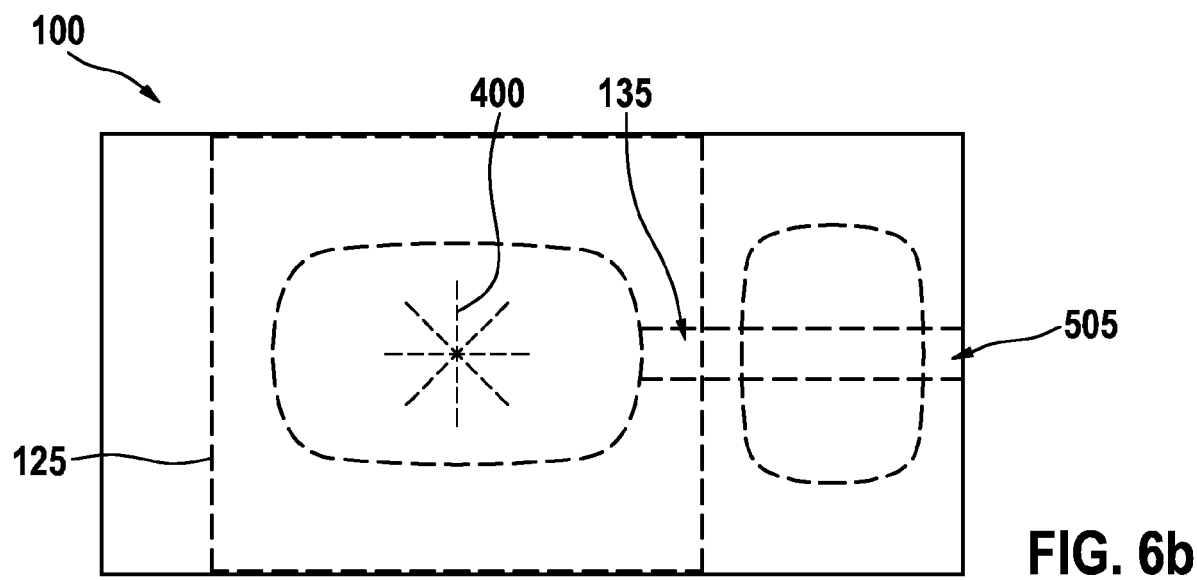
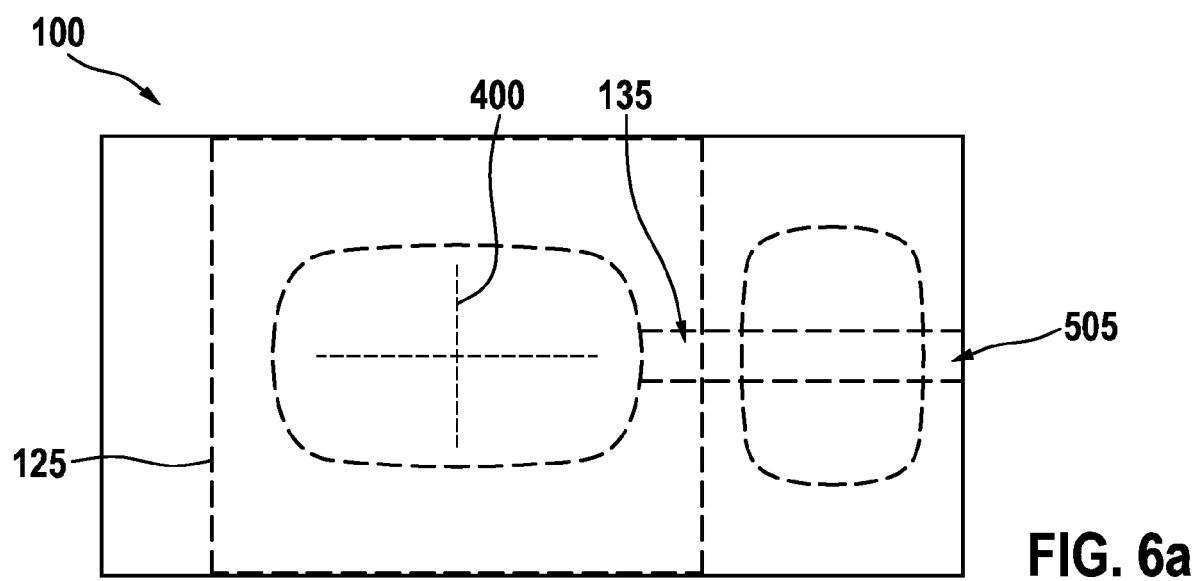




FIG. 7

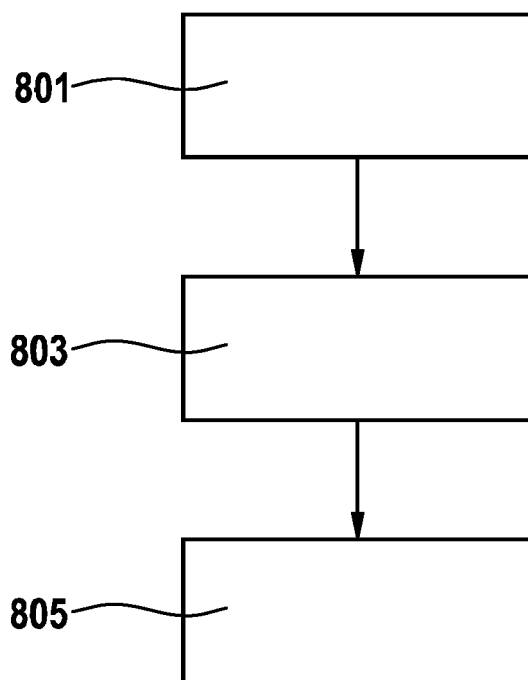


FIG. 8

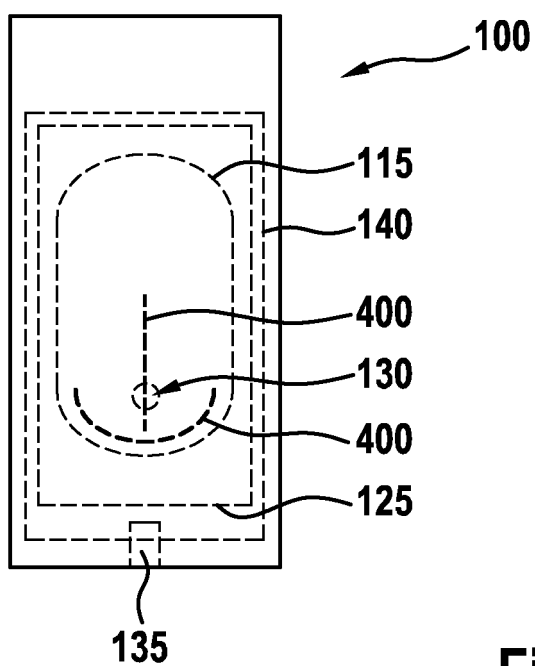


Fig. 9

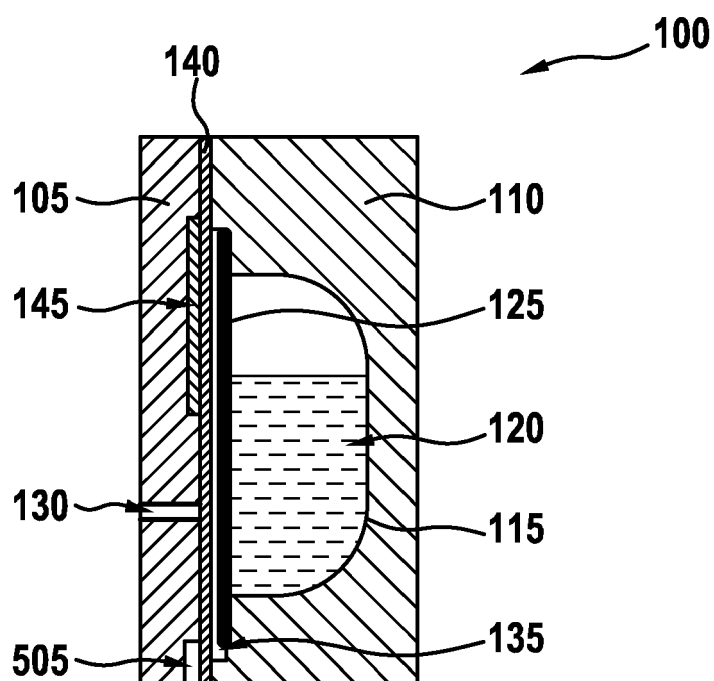


Fig. 10

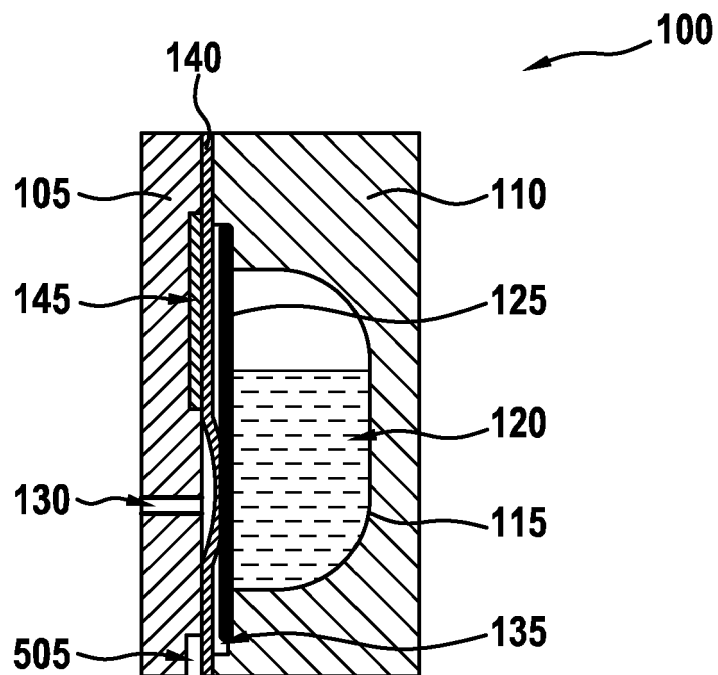


Fig. 11

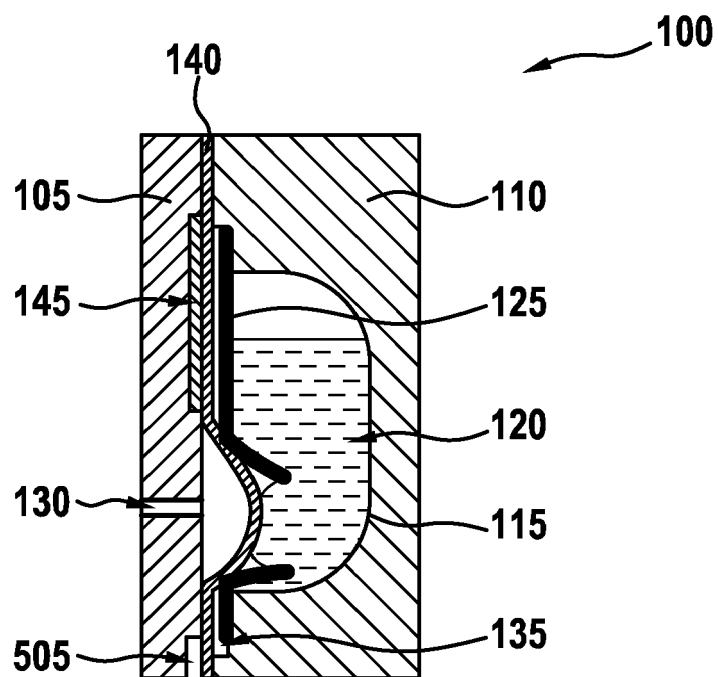


Fig. 12

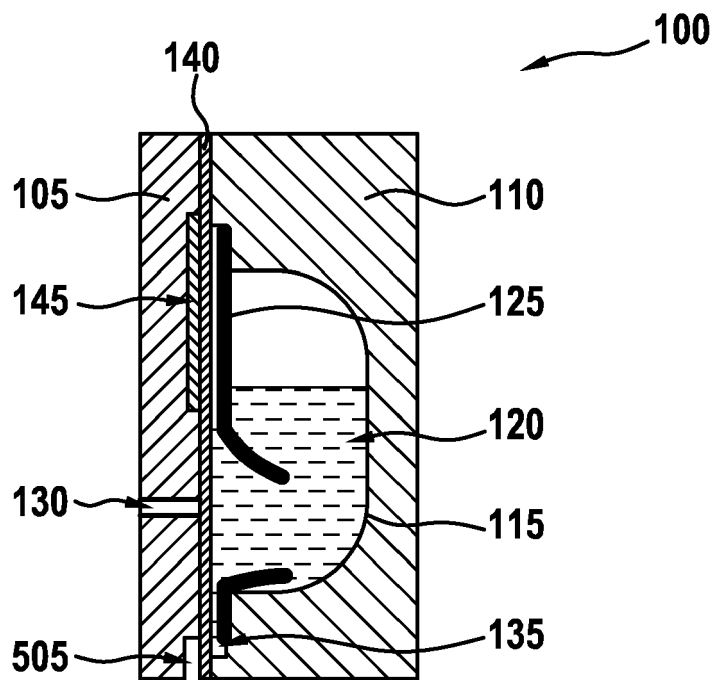


Fig. 13

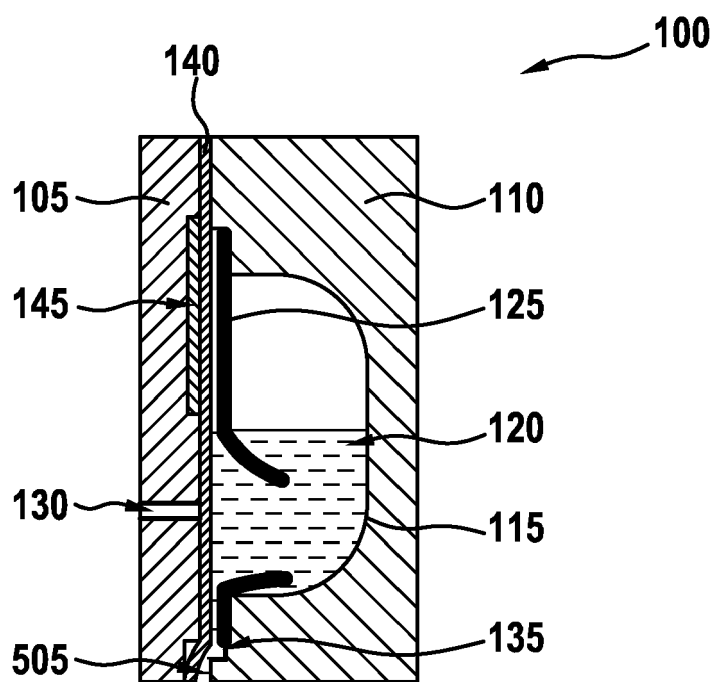


Fig. 14



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
 EP 15 15 2710

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2011/086433 A1 (RUPP JOCHEN [DE]) 14. April 2011 (2011-04-14) * Absätze [0004] - [0018] * * Absätze [0032], [0039], [0049] * * Absätze [0060] - [0070] * -----	1-15	INV. B01L3/00
X,P	EP 2 808 082 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 3. Dezember 2014 (2014-12-03)	1-4, 8-11,14, 15	
L	* Absatz [0021]; Abbildungen 1-5 *	1-4, 8-11,14, 15	
X	WO 2009/152952 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM MICROPART [DE]; KUROWSKI DIRK [DE]; OSTERLOH DIRK) 23. Dezember 2009 (2009-12-23) * Seiten 25,26; Ansprüche 1-44; Abbildung 9 * * Seiten 4-14 * -----	1-15	
X	US 2012/329142 A1 (BATTRELL C FREDERICK [US] ET AL) 27. Dezember 2012 (2012-12-27) * Absatz [0264]; Abbildung 10 * -----	1-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01L
A	DE 10 2006 019101 A1 (HITACHI HIGH TECH CORP [JP]) 2. November 2006 (2006-11-02) * das ganze Dokument *	1-15	
A	DE 10 2011 078976 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 17. Januar 2013 (2013-01-17) * das ganze Dokument * -----	1-15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 9. Juni 2015	Prüfer Tiede, Ralph
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 O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		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 ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 15 15 2710

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

09-06-2015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2011086433 A1	14-04-2011	DE 102009045685 A1	21-04-2011
		EP 2322277 A1	18-05-2011
		US 2011086433 A1	14-04-2011
EP 2808082 A1	03-12-2014	DE 102013209866 A1	18-12-2014
		EP 2808082 A1	03-12-2014
WO 2009152952 A1	23-12-2009	CN 102105227 A	22-06-2011
		EP 2300164 A1	30-03-2011
		JP 5401542 B2	29-01-2014
		JP 2011524313 A	01-09-2011
		US 2011186466 A1	04-08-2011
		WO 2009152952 A1	23-12-2009
US 2012329142 A1	27-12-2012	AU 2007225038 A1	20-09-2007
		EP 2007905 A2	31-12-2008
		ES 2393758 T3	27-12-2012
		HK 1126824 A1	24-05-2013
		JP 5254949 B2	07-08-2013
		JP 2009529883 A	27-08-2009
		US 2009148847 A1	11-06-2009
		US 2009148933 A1	11-06-2009
		US 2012329142 A1	27-12-2012
		WO 2007106579 A2	20-09-2007
		WO 2007106580 A2	20-09-2007
DE 102006019101 A1	02-11-2006	DE 102006019101 A1	02-11-2006
		JP 2006308366 A	09-11-2006
		US 2006245972 A1	02-11-2006
DE 102011078976 A1	17-01-2013	CN 103648648 A	19-03-2014
		DE 102011078976 A1	17-01-2013
		EP 2731721 A1	21-05-2014
		US 2014227150 A1	14-08-2014
		WO 2013007433 A1	17-01-2013

EPO FORM P0461

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

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 1896180 B1 [0002]