



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
03.01.2018 Patentblatt 2018/01

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

(21) Anmeldenummer: **16177162.1**

(22) Anmeldetag: **30.06.2016**

(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
Benannte Validierungsstaaten:
MA MD

(71) Anmelder: **thinXXS Microtechnology AG**
66482 Zweibrücken (DE)

(72) Erfinder: **WEBER, Lutz**
66482 Zweibrücken (DE)

(74) Vertreter: **Patentanwälte Bernhardt / Wolff Partnerschaft mbB**
Europaallee 17
66113 Saarbrücken (DE)

(54) **FLUSSZELLE MIT REAGENZSPEICHER**

(57) Die Erfindung betrifft eine Flusszelle mit wenigstens einem, ein flüssiges Reagenz (8) enthaltenden Speicherbereich (13). Erfindungsgemäß ist der Speicherbereich (13) durch einen in eine Öffnung in der Flusszelle gemeinsam mit dem Reagenz (8) eingebrach-

tes Trägerelement (7) begrenzt, wobei das Trägerelement (7) den Speicherbereich (13) nach außen fluiddicht abschließt und eine das flüssige Reagenz (8) an dem Trägerelement (7) haltende Gefäß- oder/und Kapillarstruktur (12) aufweist.

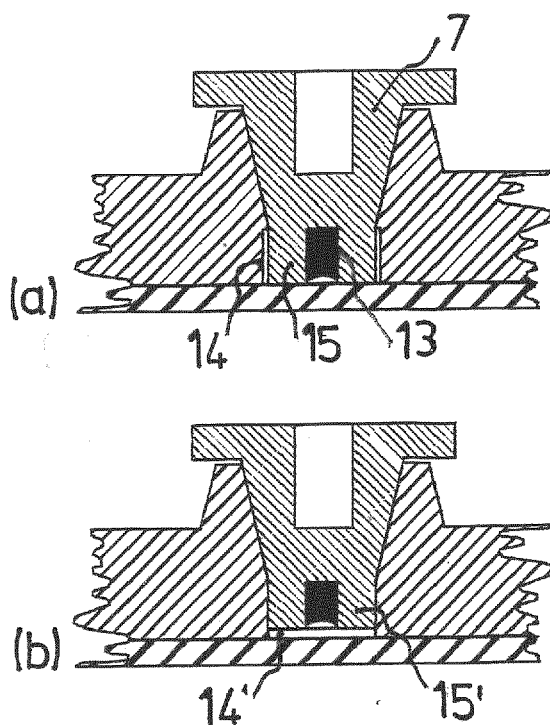


FIG.3

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Flusszelle mit wenigstens einem, ein Reagenz enthaltenden Speicherbereich.

[0002] Bekanntermaßen kommen mikrofluidische Flusszellen in zunehmendem Maße bei der Diagnostik, Analytik und/oder Synthese von Substanzen vor allem in den Life Sciences zum Einsatz. Bekanntermaßen verarbeiten solche Flusszellen oft sehr kleine Volumina von Reagenzien, die mit den zu analysierenden oder zu verarbeiteten Proben interagieren und die im Zuge der Fertigung oder Benutzung der Flusszellen in die Flusszellen einzubringen sind.

[0003] Reagenzien können innerhalb von Flusszellen in Speicherräumen, Transportkanälen oder in die Flusszellen eingebrachten Containern gespeichert werden. Für die Speicherung flüssiger Reagenzien kommen insbesondere durch Sollbruchsperrn verschlossene Blister in Betracht, die vorzugsweise aus Aluminiumlamina-ten hergestellt sind. Das Fassungsvermögen solcher Blister lässt sich weder beliebig verkleinern noch vergrößern. Insbesondere große Blister erfordern ein gegen versehentliches Ausdrücken schützendes Abdeckgehäuse. Nach unten ist das Fassungsvermögen durch Fertigungstoleranzen begrenzt, wobei eine Untergrenze bei ca. 50 Mikrolitern liegt.

[0004] Bei in die Flusszelle integrierten Speicherräumen existieren solche Limitierungen zwar nicht, jedoch sind aufwendige Anschlusskanäle zur Befüllung und Entlüftung erforderlich, die nach Platzierung der Reagenz innerhalb der Flusszelle dann durch Verschweißen oder Verkleben zu versiegeln sind, um den Speicherraum hermetisch und lagerungsstabil abzuschließen. Flüssige Reagenzien können z.B. Fluoreszenzfarbstoffe, Säuren, Basen, Alkohole, Beadlösungen, Lysepuffer, Antikörper, Enzyme, DNA-Fragmente, PCR-Reagenzmischungen oder Waschpuffer sein.

[0005] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue Flusszelle mit einem Speicherbereich für kleine flüssige Reagenzvolumina zu schaffen, die mit gegenüber dem Stand der Technik verringertem Aufwand herstellbar ist.

[0006] Die diese Aufgabe lösende Flusszelle nach der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass der Speicherbereich durch ein in eine Öffnung in der Flusszelle gemeinsam mit dem Reagenz eingebrachtes Trägerelement begrenzt ist, wobei das Trägerelement den Speicherbereich nach außen fluiddicht abschließt und eine das flüssige Reagenz an dem Trägerelement haltende Gefäß- oder/und Kapillarstruktur aufweist.

[0007] Vorteilhaft kann durch die vorliegende Erfindung sowohl im Zuge der Fertigung als auch des Gebrauchs der Flusszelle ein kleines Volumen eines flüssigen Reagenz in die Flusszelle eingebracht werden, vorzugsweise Reagenzvolumina zwischen 1 und 100 Mikroliter, insbesondere zwischen 5 und 50 Mikroliter. Aufwendige, zu versiegelnde Entlüftungskanäle lassen sich ver-

meiden. Das zu speichernde Reagenz kann in die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur des Trägerelements außerhalb der Flusszelle bequem durch Pipettierung oder Tauchen auf das Trägerelement aufgebracht werden.

[0008] In einer Ausführungsform der Erfindung ist der Speicherbereich innerhalb der Flusszelle durch wenigstens eine Sollbruchsperre gegen innere Hohlräume der Flusszelle hermetisch abgeschlossen. So lässt sich die mit dem flüssigen Reagenz versehene Flusszelle langfristig lagern.

[0009] Das Trägerelement kann mit der Flusszelle allein durch Kraft oder/und Formschluss verbunden sein, z.B. dann, wenn das flüssige Reagenz im Zuge des Gebrauchs der Flusszelle in die Flusszelle eingebracht wird. Alternativ oder zusätzlich ist die Flusszelle in einem zu dem Reagenz im Abstand angeordneten Verbindungsbereich mit der Flusszelle verschweißt oder/und verklebt. Durch den Abstand des Verbindungsbereichs zum Reagenz können Beeinträchtigungen des Reagenz durch Schweißhitze oder Kleberdämpfe, vermieden werden.

[0010] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht der Speicherbereich mit wenigstens einem Transportkanal der Flusszelle in Fluidverbindung. Insbesondere führt ein Transportkanal der Flusszelle zu dem Speicherbereich hin und ein Transportkanal der Flusszelle von dem Speicherbereich weg, wobei in dem Kanal bzw. jeweils den Kanälen eine das Reagenz hermetisch einschließende Sollbruchsperre gebildet sein kann.

[0011] Die Öffnung ist vorzugsweise in einem plattenförmigen Substrat der Flusszelle gebildet und die Flusszelle umfasst insbesondere eine mit dem Substrat verbundene Abdeckung, insbesondere Abdeckfolie, welche die Öffnung und ggf. den wenigstens einen Transportkanal abdeckt.

[0012] Der Speicherbereich kann innerhalb der Flusszelle allein durch die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur des Trägerelements oder durch die Gefäß- und/oder Kapillarstruktur und die Abdeckung begrenzt sein.

[0013] Alternativ grenzt das Reagenz mit einer freien Flüssigkeitsoberfläche an einen Innenraum einer in der Flusszelle gebildeten Kammer, insbesondere Mischkammer, an.

[0014] Das Trägerelement ist vorzugsweise in der Art eines die Öffnung ausfüllenden Pfropfens mit einer die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur aufweisenden Stirnseite ausgebildet. Insbesondere weist das Trägerelement einen konischen Abschnitt auf, der für einen dichten Verschluss des Speicherbereichs bei ausreichender Entlüftung des Speicherbereichs sorgen kann.

[0015] Zweckmäßig ist das Trägerelement auf einer dem Speicherbereich abgewandten Außenseite mit Einrichtungen zur Handhabung versehen und umfasst insbesondere einen Sitz für die Verbindung mit einem Montagewerkzeug. Die Handhabungseinrichtungen können sowohl bei der Befüllung der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur als auch bei der Montage des das Reagenz auf-

weisenden Trägerelements nützlich sein.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform weist das Trägerelement auf einer dem Speicherbereich abgewandten Außenseite einen den obengenannten Verbindungsbereich bildenden Kragen auf, über den eine Verschweißung oder/und Verklebung mit der Flusszelle erfolgen kann.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform weist die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur eine das Reagenz aufnehmende Rille oder einen das Reagenz aufnehmenden Kanal auf, wobei die Rille oder der Kanal vorzugsweise an wenigstens an einem Ende zu einer Mantelfläche des Trägerelements hin offen ist.

[0018] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind Einrichtungen zur Ablösung des flüssigen Reagenz von der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur vorgesehen.

[0019] Solche Einrichtungen können zur Ablösung des Reagenz durch ein das Reagenz abspülendes Fluid oder durch eine das Reagenz ablösende Trägheitskraft, insbesondere Zentrifugalkraft vorgesehen sein. Zur Erzeugung einer Zentrifugalkraft kann die Flusszelle beim Gebrauch z.B. durch ein Betreibergerät in Rotation versetzt werden.

[0020] Wenn das Reagenz mit einer freien Flüssigkeitsoberfläche an einen Innenraum einer in der Flusszelle gebildeten Mischkammer angrenzt, kann insbesondere durch Schütteln der Flusszelle ein in der Mischkammer vorgesehenes Fluid das flüssige Reagenz abwaschen. Alternativ kann in der Mischkammer das flüssige Reagenz durch ein- oder mehrmaliges Überspülen unter Hin- und Herbewegen einer Probenflüssigkeit oder einer anderen Misch- oder Spülflüssigkeit abgewaschen werden.

[0021] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Rille oder der Kanal der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur zu dem zu dem Speicherbereich hinführenden und von dem Speicherbereich wegführenden Transportkanal ausgerichtet, so dass eine Spülströmung den Speicherbereich durchströmen kann.

[0022] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind der zu dem Speicherbereich hinführende Transportkanal und der von dem Speicherbereich wegführende Transportkanal durch einen den Speicherbereich umgehenden Bypass verbunden. Zwischen dem flüssigen Reagenz und einer Spülströmung vorhandene Luft kann so an dem Speicherbereich vorbeiströmen. Ist der Strömungsquerschnitt des Bypasses kleiner als der des Speicherbereichs, wird das Reagenz mit dem Spülfluid vollständig ausgewaschen.

[0023] In einer weiteren Ausführungsform ist der Strömungsquerschnitt des Speicherbereichs kleiner als der Strömungsquerschnitt des zu dem Speicherbereich hinführenden oder/und wegführenden Transportkanals.

[0024] Darüber hinaus kann auch der Strömungsquerschnitt des Bypasses größer als der Strömungsquerschnitt des Speicherbereichs sein, so dass eine ggf. gewünschte verzögerte oder graduelle Ausspülung über ei-

nen längeren Zeitraum erfolgt.

[0025] Das Trägerelement kann drehbar mit der Flusszelle verbunden sein, und z.B. einen Anschlag aufweisen, durch den die obengenannte Ausrichtung des Speicherbereichs zu den Kanälen gesichert ist.

[0026] In weiterer Ausgestaltung der Erfindung weist zumindest die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur des Trägerelements eine hydrophile Oberfläche auf, durch die sich bei der Benetzung mit dem flüssigen Reagenz ein gewünschtes Reagenzvolumen genauer bemessen lässt.

[0027] Zur weiteren Verfeinerung der Bemessung kann an die Gefäß- oder/und Kanalstruktur des Trägerelements ferner eine hydrophobe Oberfläche des Trägerelements angrenzen, um einen scharfen Kontrast zwischen Benetzbarkeit und Nichtbenetzbarkeit zu erreichen.

[0028] Es versteht sich, dass ein Trägerelement auch mehrere Speicherbereiche innerhalb einer Flusszelle bilden könnte.

[0029] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und der beiliegenden, sich auf diese Ausführungsbeispiele beziehenden Zeichnungen weiter erläutert. Es zeigen:

- | | |
|----------------|--|
| Fig. 1 | eine erfindungsgemäße Flusszelle mit einem in die Flusszelle einsetzbaren Reagenzträgerelement in einer geschnittenen Teildarstellung, |
| Fig. 2 | ein Ausführungsbeispiel für ein in einer Flusszelle nach der Erfindung verwendbares Trägerelement, |
| Fig. 3 und 4 | weitere Ausführungsformen für Flusszellen nach der Erfindung in geschnittener Teildarstellung, |
| Fig. 5 und 6 | weitere Ausführungsbeispiele für Trägerelemente nach der Erfindung, |
| Fig. 7 bis 11 | weitere Ausführungsbeispiele für Flusszellen nach der Erfindung in geschnittener Teildarstellung, |
| Fig. 12 bis 14 | Schnittansichten weiterer Ausführungsbeispiele für erfindungsgemäße Trägerelemente, und |
| Fig. 15 und 16 | weitere Ausführungsbeispiele für Flusszellen nach der Erfindung in geschnittener Teildarstellung. |

[0030] Eine in Fig. 1 ausschnittsweise dargestellte Flusszelle umfasst zweckmäßig ein plattenförmiges Substrat 1, das auf einer Plattenseite mit einer Folie 2 verklebt oder verschweißt ist. Zu der Folie 2 hin offene Ausnehmungen in dem Substrat 1 bilden eine durch die Folie 2 abgedeckte, für Flusszellen typische Struktur von Transportkanälen und Kammern, von welcher in Fig. 1 ein Transportkanal 3 im Querschnitt sichtbar ist.

[0031] Der Transportkanal 3 mündet in eine durch die Folie 2 an einem Ende verschlossene Durchgangsöffnung 4 mit einem konischen Abschnitt 5. Letzterer ist

durch einen mit dem Substrat 1 verbundenen Ringansatz 6 verlängert. Der Mündung des Transportkanals 3 liegt eine Mündung eines weiteren, in Fig. 1 nicht sichtbaren Transportkanals diametral gegenüber.

[0032] In die Durchgangsöffnung 4 ist ein Trägerelement 7 für ein flüssiges Reagenz 8 einsetzbar. Das in dem gezeigten Ausführungsbeispiel rotationssymmetrische Trägerelement 7 weist eine der Durchgangsöffnung 4 entsprechende Mantelfläche 9 auf und ist auf seiner Außenseite mit einem umlaufenden Kragen 10 versehen. Eine zur Außenfläche des Trägerelements 7 ausmündende Vertiefung 11 dient als Sitz zur Aufnahme eines Handhabungswerkzeugs.

[0033] Auf seiner der Außenfläche abgewandten Stirnseite weist das Trägerelement 7 eine Gefäß- oder/und Kapillarstruktur in Form einer Rille 12 auf, wie dies anhand von Fig. 2, die ein ähnliches Trägerelement 7 zeigt, ersichtlich ist. Die Rille 12 ist sowohl zur Stirnseite als auch zur Mantelfläche 9 des Trägerelements 7 hin offen.

[0034] Vor der Montage der Flusszelle wird das flüssige Reagenz 8 z.B. durch Pipettierung oder Eintauchen des Trägerelements in einen Reagenzvorrat auf das Trägerelement 7 aufgebracht, wo es durch Kapillarkräfte in der Rille 12 gehalten wird. Auch nach Einführung des Trägerelements 7 in die Durchgangsöffnung 4 und Verschweißung oder/und Verklebung des Kragens 10 mit dem Ringansatz 6 verbleibt das flüssige Reagenz 8 zunächst in der durch die Folie 2 abgedeckten Rille 12, die innerhalb der nun fertiggestellten Flusszelle zusammen mit der Folie 2, an die das Trägerelement 7 heranreicht, einen Speicherbereich 13 bildet.

[0035] Das speicherbare Flüssigkeitsvolumen eines solchen Speicherbereichs 13 liegt zwischen 1 und 100 Mikroliter, vorzugsweise zwischen 2 und 20 Mikroliter.

[0036] Das Substrat 1 und die Abdeckungsfolie 2 bestehen vorzugsweise aus einem Kunststoff, insbesondere dem gleichen Kunststoff, z.B. PMMA, PC, COC, COP, PP oder PE. Für das vorzugsweise spritzgegossene Trägerelement kommen insbesondere COC, PP, PET, PE, PMMA, PC, PEEK, TPE oder Silikon als Kunststoff in Betracht. Auch das Trägerelement 7 kann aus dem gleichen Kunststoffmaterial wie das Substrat 1 oder/und die Abdeckfolie 2 bestehen. Das Substrat besteht vorzugsweise aus einem spröderen Kunststoff, wie PC oder COC, das Trägerelement 7 aus einem duktileren Material, wie PE oder PP, um die konische Pressverbindung druckstabiler auszulegen.

[0037] Im Gebrauch der Flusszelle wird das flüssige Reagenz 8 bei Bedarf aus dem Speicherbereich 13 entfernt, z.B. durch ein weiteres, über den Transportkanal 3 heranströmendes Fluid, z.B. eine zu analysierende Probe oder ein weiteres gespeichertes Reagenz, z.B. ein Wasch- oder Verdünnungspuffer. Das weitere Fluid verdrängt das flüssige Reagenz 8 aus dem zu dem Kanal 3 ausgerichteten Speicherbereich 13 in den erwähnten, diametral gegenüberliegenden Transportkanal hinein und kann sich dort mit dem gespeicherten Reagenz vermischen.

[0038] Erfolgt die Ausspülung und Verdrängung des flüssigen Reagenz 8 aus dem Speicherbereich 13 selbst durch eine Flüssigkeit, so muss die Bildung eines Luftpolsters zwischen dem flüssigen Reagenz und letzterer Flüssigkeit möglichst vermieden werden. Hierzu kann ein Bypass 14 dienen, der gemäß Fig. 3a durch eine Verringerung des Durchmessers eines zylindrischen Endstücks 15 des Trägerelements 7 gebildet werden kann. Wie Fig. 3b zeigt, wäre die Bildung eines Bypasses 14' auch durch Verkürzung des Endstücks 15 möglich. In letzterem Fall erstreckt sich das Trägerelement 7 nicht mehr bis zur Abdeckfolie 2. Es versteht sich, dass zur Entlüftung gemäß Fig. 3a auch ein Schlitz auf nur einer Seite des Speicherbereichs 13 genügen könnte.

[0039] Einer ausspülenden Flüssigkeit voranströmende Luft strömt durch den Bypass 14 bzw. 14', während das flüssige Reagenz zunächst weiterhin im Speicherbereich 13 durch Kapillarkräfte gehalten wird. Erreicht die Spülflüssigkeit den Speicherbereich, so füllt sich auch der Bypass 14, 14' mit Spülflüssigkeit. Da der Strömungsquerschnitt des Bypasses 14, 14' jedoch kleiner als der Strömungsquerschnitt im Speicherbereich 13 ist, ergibt sich im Speicherbereich 13 ein geringerer Strömungswiderstand und die Spülflüssigkeit transportiert das flüssige Reagenz 8 aus dem Speicherbereich heraus.

[0040] Der einmündende bzw. ausmündende Kanal fluchtet vorzugsweise mit der die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur bildenden Rille 12, wobei die Querschnitte vorzugsweise eine Breite von 0,05 bis 2 mm und eine Höhe 0,1 bis 3 mm aufweisen.

[0041] Abweichend von den gezeigten Beispielen könnten Bypässe auch dadurch gebildet werden, dass die Abdeckfolie 2 nicht bis zum Rand der Durchgangsöffnung 4 fest mit dem Substrat verbunden und durch externe Mittel, z.B. durch Unterdruck, zur Bildung von Entlüftungsschlitzten auslenkbar ist.

[0042] Der Strömungsquerschnitt seitlicher Entlüftungsschlitzte, wie sie in Fig. 3a gezeigt sind, könnte auch größer als der entsprechende Querschnitt des Speicherbereichs 13 sein, so dass mehr Spülflüssigkeit durch die Entlüftungsschlitzte transportiert und das Reagenz über einen längeren Zeitraum abgegeben wird. Auf diese Weise kann eine intensive Durchmischung von Reagenz und Spülflüssigkeit erfolgen.

[0043] In einer weiteren Ausführungsform kann der Speicherbereich im Querschnitt kleiner als der Querschnitt der mit dem Speicherbereich in Fluidverbindung stehenden Transportkanäle sein, wie dies in Fig. 4 angedeutet ist. Im Ergebnis wird das Reagenz in der Spülflüssigkeit gewissermaßen zentriert, etwa im Sinne einer hydrodynamischen Fokussierung. Bei dem Ausführungsbeispiel von Fig. 4 bildet den Speicherbereich 13 ausschließlich ein Durchgang durch das zylindrische Endstück 15 des Trägerelements.

[0044] Weitere Ausführungsbeispiele für Trägerelemente gehen aus den Fig. 5 und 6 hervor.

[0045] Fig. 5 zeigt ein Trägerelement 7, das sich von dem Trägerelement von Fig. 2 dadurch unterscheidet,

dass zur Bildung einer Gefäß- oder/und Kapillarstruktur zwei sich kreuzende Aufnahmerillen 12 und 12' vorge-
sehen sind.

[0046] In Fig. 6 sind der Einfachheit halber nur Enden von Trägerelementen mit einer Gefäß- oder/und Kapillarstruktur dargestellt. Fig. 6a zeigt ein Trägerelement mit einer zentralen, taschenförmigen Vertiefung 50, die zentral in der Stirnfläche eines pfropfenförmigen Trägerelements gebildet ist. Das Reagenz benetzt die Vertiefung 50 und bildet eine reproduzierbare Tropfenform. Die Vertiefung ist von einer Seite zugänglich, um das Reagenz aus der Vertiefung herauszuspülen, das Ausführungsbeispiel eignet sich insbesondere für den Einsatz in Verbindung mit einer Mischkammer, wie weiter unten erläutert ist.

[0047] Gemäß Fig. 6b ist keine durchgehende Vertiefung sondern eine mikrostrukturierte Oberfläche gebildet, die z.B. Säulen oder Rillen in einem Rastermaß zwischen 10 und 500 Mikrometern, bevorzugt 20 und 200 Mikrometern aufweist. Bevorzugt ist die Oberfläche durch Hydrophilisierung vergrößert und die Benetzungseigenschaften sind verbessert, was eine bessere Kontrolle der Tropfenbildung der Probe und damit bessere Reproduzierbarkeit der Abmessung des Reagenz mit sich bringt. Das Reagenz ist von einer Seite zum Herausspülen zugänglich.

[0048] Fig. 6c zeigt einen nach drei Seiten hin offenen Rillenkanal 16 mit Querschnittsabmessungen von typisch $0,12 \times 0,12 \text{ mm}^2$ bis $2 \times 2 \text{ mm}^2$. Der Kanalbereich ist hydrophil modifiziert. Kleinere Kanalabmessungen erlauben bessere Kontrolle der Benetzbarkeit und damit Reproduzierbarkeit der abgemessenen Reagenzmengen. Anfang und Ende des mäanderförmig geschlängelten Kanals können mit einem Spülkanal in Verbindung stehen.

[0049] Fig. 6d unterscheidet sich von dem Ausführungsbeispiel von Fig. 6c dadurch, dass der mäanderförmig geschlängelte Kanal 16 durch eine Folie 17 aus Kunststoff abgedeckt ist, die einen Bestandteil des in diesem Falle zweiteiligen Trägerelements bildet. Die Folie 17 bietet vor der Montage des Trägerelements Schutz für das Reagenz.

[0050] Die den Kanal 16 begrenzenden Flächen können, wie bei dem Ausführungsbeispiel von Fig. 6c, ganz oder teilweise hydrophil modifiziert sein. Durch den sich kapillar füllenden Kanal 16 können Reagenzmengen genau abgemessen werden, indem die Kapillarkwirkung weder eine Über- noch eine Unterbefüllung des Kanals 16 zulässt. Auch der Kanal 16 kann zur Entleerung in einen Spülkanal eingebunden sein.

[0051] Fig. 6e zeigt ein zweiteiliges Reagenzträgerelement mit einer Gefäß- oder/und Kapillarstruktur, die durch ein saugfähiges Vlies 18 gebildet ist, welches das Reagenz kapillar aufnimmt. Das aufgesaugte Reagenz kann z.B. innerhalb einer Mischkammer durch Ausdrücken von dem Speicherbereich gelöst werden. Auch eine Ablösung durch Ausspülen wäre möglich, z.B. dann, wenn eine besonders langsame Freigabe des Reagenz

erwünscht ist.

[0052] Fig. 7 zeigt ausschnittsweise eine Flusszelle, die aus einem Substrat 1 und einer Abdeckfolie 2 gebildet und in der eine Mischkammer 19 vorgesehen ist. In die Mischkammer 19 ragt ein Trägerelement 7 mit einem flüssigem Reagenz 8 hinein. Die Mischkammer 19 steht ferner in Verbindung mit einem Transportkanal 20, in dem eine die Mischkammer 19 hermetisch verschließende Sollbruchsperr 21 gebildet ist. Die durch Verschweißen eines Vorsprungs des Substrats 1 mit der Folie 2 gebildete Sollbruchsperr 21 lässt sich durch Druck der Flüssigkeit in der Mischkammer 19 oder durch an der Flusszelle von außen angreifende Mittel aufschließen. In der Mischkammer 19 vorhandene Flüssigkeit kann das Reagenz auswaschen, was z.B. durch Schüttelbewegungen der Flusszelle unterstützt werden kann.

[0053] Fig. 8 zeigt ausschnittsweise eine Flusszelle aus einem Substrat 1, einer Folie 2 und einem Reagenzträgerelement 7. Ein Speicherbereich 13 für ein flüssiges Reagenz 8 ist innerhalb eines Transportkanals 3 gebildet und zu dem Transportkanal ausgerichtet. In dem gezeigten Beispiel ist der Speicherbereich 13 jeweils durch eine Sollbruchsperr 21' bzw. 21'' gegen die übrige Flusszelle im Hinblick auf eine langfristige Lagerung der Flusszelle vor dem Gebrauch hermetisch abgeschlossen. Das Speicherelement 7 weist ein Anschlagelement 22 zur genauen Ausrichtung des Speicherbereichs 13 zu dem Transportkanal 3 auf, z.B. unter Drehung des in diesem Fall drehbar mit der Flusszelle verbundenen Trägerelements 7.

[0054] Fig. 9 zeigt ausschnittsweise eine Draufsicht auf eine Flusszelle mit einem Kanalbereich 23, in dem durch ein Reagenzträgerelement 7 ein Speicherbereich für ein Reagenz 8 gebildet ist. Zur Verbesserung der Durchmischung des Reagenz 8 mit einem Transportfluid oder einer als Transportfluid wirksamen zu untersuchenden Probe ist der Kanalbereich 23 mäanderförmig ausgebildet, wobei zur weiteren Verbesserung der Durchmischung stromabwärts eine Aufweitung 24 gebildet ist. Das Auswaschen kann ferner durch Vor- und Zurücktransportieren des Transportfluids unterstützt werden.

[0055] Einen Ausschnitt einer Flusszelle mit einem Kanalbereich 23 und zwei Mischkammern 19', 19'' zeigt Fig. 10. In den Mischkammern sind durch Reagenzträgerelemente 7', 7'' und 7''' auswaschbare Speicherbereiche gebildet.

[0056] Fig. 11 zeigt ausschnittsweise Flusszellen in Form einer runden Scheibe oder eines Scheibensegments. Die Flusszellen sind zur Zusammenarbeit mit einem Betreibergerät vorgesehen, welches die Flusszellen dreht. Eine Misch- oder Reaktionskammer 25 befindet sich radial weiter außen als ein durch ein Trägerelement gebildeter Speicherbereich 13.

[0057] Zwischen dem Speicherbereich 13 und der Mischkammer 25 der Flusszelle von Fig. 11a befindet sich eine Sollbruchsperr 26. Die Mischkammer 25 steht ferner in Verbindung mit einem Kanal 27 für die Zuführung z.B. einer Probe und/oder die Abführung der Mi-

schung aus der Mischkammer, z.B. durch pneumatische Aktuierung. Der Transport des Reagenz in die Mischkammer erfolgt durch die bei der Rotation der Flusszelle erzeugte Zentrifugalkraft, wobei durch den Druck des Reagenz auch die Sollbruchsperr 26 geöffnet wird. Alternativ könnte der Aufschluss der Sollbruchsperr durch äußere Mittel erfolgen.

[0058] Fig. 11b zeigt eine zur Rotation vorgesehene Flusszelle mit zwei Speicherkammern 28 z.B. für einen Waschpuffer oder weitere Flüssigreagenzien. Die Speicherkammern 28 sind jeweils durch eine Sollbruchsperr 29 von einem Speicherbereich 13 getrennt, wobei die beiden Speicherbereiche 13 über weitere Sollbruchsperr 30 in Verbindung mit der Mischkammer 25, die mit einem Zu- bzw. Abführungskanal 27 verbunden ist, stehen. Durch Drehung der Flusszelle wird z.B. der Waschpuffer unter Ausspülung der Speicherbereiche in die Mischkammer überführt, wobei die Sollbruchsperr 29,30 durch den Fluiddruck oder andere Mittel aufgeschlossen werden können.

[0059] Eine in Fig. 11c gezeigte, zur Drehung vorgesehene Flusszelle weist zusätzlich einen Blisterspeicher 31 für einen Waschpuffer auf, der unter Nutzung des Bau- raums der Flusszelle radial weiter außen als ein Speicherbereich 13 angeordnet ist. Beim Auspressen des Blisters 31 durch z.B. mechanisches Aktuieren und Auspressen öffnet sich eine Sollbruchsperr 32. Beim Ausdrücken des Blisterspeichers 31 wird der Puffer in einen Vorraum 33 überführt, der radial weiter innen als der Speicherbereich 13 angeordnet ist. Durch Rotation der Flusszelle wird der sich im Vorratsraum 33 befindende Waschpuffer unter Herauswaschen der Reagenz im Speicherbereich 13 in die Mischkammer 25 transportiert.

[0060] Fig. 12 zeigt einen Reagenzträger 7, bei dem nicht nur dessen Gefäß- oder/und Kapillarstruktur hydrophilisiert ist, sondern darüber hinaus der gesamte, die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur aufweisende Stirnseite sowie eine konische Mantelfläche 34. Die Hydrophilisierung ist durch eine glasartige Schicht mit einem Kontaktwinkel zu Wasser kleiner 50 ° gebildet.

[0061] Änderungen der Oberflächeneigenschaften des das Trägerelement bildenden Kunststoffs können nasschemisch durch Aufbringen von Netzmitteln oder Tensiden und nachfolgendes Trocknen (hydrophil oder hydrophob) erfolgen. Darüber hinaus kann eine Oberflächenaktivierung mittels Plasma, Beflammen oder Koronabehandlung (hydrophil) durchgeführt werden. Oberflächenbeschichtungen durch Plasmapolymersation, z.B. glasartige Schichten, hydrophil oder hydrophob, oder Kombinationen daraus können vollflächig/vollständig oder maskiert lokal aufgebracht werden.

[0062] Anstelle der in Fig. 12 außerhalb der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur aufgetragenen Hydrophilisierungsbeschichtung könnte in diesem Bereiche eine hydrophobe Beschichtung des Trägerelements erfolgen, wobei der typische Kontaktwinkel größer 100° ist, um den Kontrast der Benetzbarkeit zu betonen und damit das Abmessen von Reagenzmengen weiter zu verfeinern.

nern.

[0063] Fig. 13 zeigt ein Reagenzträgerelement 7 mit einer den Speicherbereich bildenden Kanalstruktur 35, die durch Abdeckung einer dreiseitig offenen Rille mit einer Folie 36 gebildet ist. Die Kanalwände der zweiseitig offenen Kanalstruktur 35 sind einschließend der Folie 36 hydrophilisiert, z.B. durch nasschemische Behandlung.

[0064] Fig. 14 zeigt ein zweiteiliges Reagenzträgerelement aus einem Kunststoffspritzteil 39 und einer Folie 36, das zwei konische Abschnitte 39,39' zum Einstecken in zwei entsprechende Öffnungen in einer Flusszelle aufweist. Ein Kapillarkanal 40 von einem der konischen Abschnitte dient als Gefäß- oder/und Kapillarstruktur für die Aufnahme eines flüssigen Reagenz 8. Der Kanal 40 steht über einen Kanal 41 in Verbindung mit einem Kanal 42, der durch den weiteren konischen Abschnitt geführt ist. Über die Kanäle 42 und 41 kann der einen Speicherbereich bildende Kanal 40 in einen Spülkanal der Flusszelle eingebunden werden.

[0065] Eine in Fig. 15 ausschnittsweise gezeigte Flusszelle weist einen Speicherbereich 13 für ein flüssiges Reagenz auf, wie er oben beschrieben ist. Der Speicherbereich 13 steht in Verbindung mit einem Zuführungskanal 43 für ein Fluid zum Herausspülen des flüssigen Reagenz aus dem Speicherbereich 13. Der Zuführungskanal 43 steht in Verbindung mit einer nicht gezeigten Druckquelle. Ein von dem Speicherbereich 13 wegführender Abführungskanal 44, der wie der Zuführungskanal 43 teilweise mäanderrförmig geschlängelt ist, führt in eine Mischkammer 45. Die Mischkammer 45 ist entweder permanent verschlossen oder weist ein (nicht gezeigtes) Verschlussventil auf, das sich durch ein Betreibergerät für die Flusszelle betätigen lässt.

[0066] Die Druckquelle befördert das Fluid mit dem abgespülten Reagenz in die Mischkammer 45, in der sich durch Kompression darin enthaltener Luft ein Gegendruck zu der Druckquelle aufbaut. Der Druck der Druckquelle ist variierbar, so dass sich durch den in der Mischkammer 45 aufgebauten Gegendruck eine Umkehrung der Bewegung des Fluids mit dem abgespülten Reagenz erreichen und das Fluid mit dem abgespülten Reagenz unter intensiver Durchmischung durch Variation des Drucks der Druckquelle hin und her bewegen lässt.

[0067] Eine in Fig. 16 ausschnittsweise dargestellte Flusszelle mit einem Speicherbereich 13 für ein flüssiges Reagenz weist als Druckquelle einen mechanisch aktuerbaren Blister 46 auf, der über eine Sollbruchsperr 47 in einer Zuführungsleitung 43 mit dem Speicherbereich 13 in Verbindung steht. Der Blister 46 enthält ein Fluid, durch das das flüssige Reagenz aus dem Speicherbereich 13 ausspülbar ist. In einer Abführungsleitung 44 ist ein durch eine Betreibervorrichtung betätigbares Ventil 48 vorgesehen. Zwischen dem Speicherbereich 13 und dem Ventil 48 steht die Abführungsleitung 44 in Verbindung mit einer Speicherkammer 49.

[0068] Durch Aktuierung des Blisters 46 drückt das Fluid gegen die Sollbruchsperr 47 und schließt die Sollbruchsperr 47 auf. Bei geschlossenem Ventil 48 wird

das Fluid mit dem abgespülten Reagenz in die Speicherkammer 49 befördert, in der sich ein Gegendruck aufbaut. Der Gegendruck kann für einen Rücktransport des Fluids mit dem abgespülten Reagenz in den Blister 46 genutzt werden, wobei sich die Wand des Blisters wieder aufbläht. Durch mehrfaches Betätigen des Blisters 46 wird das Fluid mit dem abgespülten Reagenz unter intensiver Durchmischung hin und her bewegt. Über das geöffnete Ventil 49 kann die Mischung dann zur weiteren Verwendung innerhalb der Flusszelle abtransportiert werden.

[0069] In den oben anhand der Figuren 3, 4, 9 bis 11 oder 15 und 16 beschriebenen Flusszellen ließen sich anstelle von Trägerelementen für ein flüssiges Reagenz auch Trägerelemente für eine flüssige, zu analysierende Probe verwenden. Insbesondere für die Flusszellen gemäß Fig. 15 und 16 kämen auch Trägerelemente für ein Trockenreagenz in Betracht.

[0070] Nachtragend sei noch erwähnt, dass eine Gefäß- und/oder Kapillarstruktur auch lediglich durch hydrophilisierte Trägerfläche, insbesondere kreisrunde Trägerfläche, an die ggf. eine hydrophobe Fläche angrenzt, gebildet sein.

Patentansprüche

1. Flusszelle mit wenigstens einem, ein flüssiges Reagenz (8) enthaltenden Speicherbereich (13),
dadurch gekennzeichnet,
dass der Speicherbereich (13) durch ein in eine Öffnung in der Flusszelle gemeinsam mit dem Reagenz (8) eingebrachtes Trägerelement (7) begrenzt ist, wobei das Trägerelement (7) den Speicherbereich (13) nach außen fluiddicht abschließt und eine das flüssige Reagenz (8) an dem Trägerelement (7) haltende Gefäß- oder/und Kapillarstruktur (12) aufweist.
2. Flusszelle nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Speicherbereich (13) gegen einen Hohlraum innerhalb der Flusszelle durch wenigstens eine Sollbruchsperr (21,29,30,32) hermetisch abgeschlossen ist.
3. Flusszelle nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Trägerelement (7) mit der Flusszelle allein durch Kraft- oder/und Formschluss verbunden oder/und in einem zu dem Reagenz (8) im Abstand angeordneten Verbindungsbereich (10) mit der Flusszelle verschweißt oder/und verklebt ist.
4. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Speicherbereich (13) mit wenigstens einem Transportkanal (3) der Flusszelle in Fluidver-

bindung steht und insbesondere ein Transportkanal der Flusszelle zu dem Speicherbereich (13) hinführt und ein Transportkanal der Flusszelle von dem Speicherbereich (13) wegführt.

5. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Trägerelement (7) in der Art eines die Öffnung (4) ausfüllenden Pfropfens mit einer die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur (12) aufweisenden Stirnseite ausgebildet ist und insbesondere einen konischen Abschnitt (5) aufweist.
6. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Trägerelement (7) auf einer dem Speicherbereich (13) abgewandten Außenseite mit Einrichtungen zur Handhabung versehen ist und insbesondere einen Sitz (11) für die Verbindung mit einem Werkzeug umfasst.
7. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass Einrichtungen zur Ablösung des flüssigen Reagenz (8) von der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur vorgesehen sind, wobei die Ablöseeinrichtungen insbesondere zur Ablösung des Reagenz (8) durch ein das Reagenz (8) abspülendes Fluid oder durch eine das Reagenz (8) ablösende Trägheitskraft, insbesondere Zentrifugalkraft, vorgesehen sind.
8. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass in Strömungsrichtung eines das Reagenz (8) abspülenden Fluids stromaufwärts von dem Speicherbereich (13) ein Speicherbereich (28,39,46) für das das Reagenz (8) abspülende Fluid vorgesehen ist.
9. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass in Strömungsrichtung eines das Reagenz (8) abspülendes Fluid stromabwärts von dem Speicherbereich (13) ein verschlossener oder verschließbarer Mischbereich (25,45,49) und eine das Fluid mit dem abgespülten Reagenz (8) in den Mischbereich unter Aufbau eines Gegendrucks im Mischbereich befördernde Druckquelle (46) vorgesehen sind.
10. Flusszelle nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Druck der Druckquelle unter Hin- und Herbewegung des das abgespülte Reagenz (8) aufweisenden Fluids zwischen der Druckquelle und dem Mischbereich variierbar ist.
11. Flusszelle nach einem der Ansprüche 4 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,

dass eine Rille (12) oder ein Kanal der Gefäß- oder/und Kapillarstruktur zu dem zu dem Speicherbereich hinführenden und von dem Speicherbereich wegführenden Transportkanal (3) ausgerichtet ist.

5

12. Flusszelle nach Anspruch 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass der zu dem Speicherbereich (13) hinführende Transportkanal und der von dem Speicherbereich wegführende Transportkanal durch einen den Speicherbereich (13) umgehenden Bypass (14) verbunden sind.

10

13. Flusszelle nach Anspruch 11 oder 12,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Strömungsquerschnitt des Speicherbereichs (13) kleiner als der Strömungsquerschnitt des zu dem Speicherbereich (13) hinführenden oder/und wegführenden Transportkanals ist.

15

20

14. Flusszelle nach Anspruch 12 oder 13,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Strömungsquerschnitt des Bypasses (14) größer als der Strömungsquerschnitt des Speicherbereichs (13) ist und insbesondere das Reagenz (8) mit einer freien Flüssigkeitsoberfläche an einen Innenraum einer in der Flusszelle gebildeten Kammer (19), insbesondere Mischkammer, angrenzt.

25

15. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 14,

dadurch gekennzeichnet,

dass zumindest die Gefäß- oder/und Kapillarstruktur (12) des Trägerelements (7) zumindest teilweise einen hydrophilisierten Oberflächenbereich aufweist.

30

35

40

45

50

55

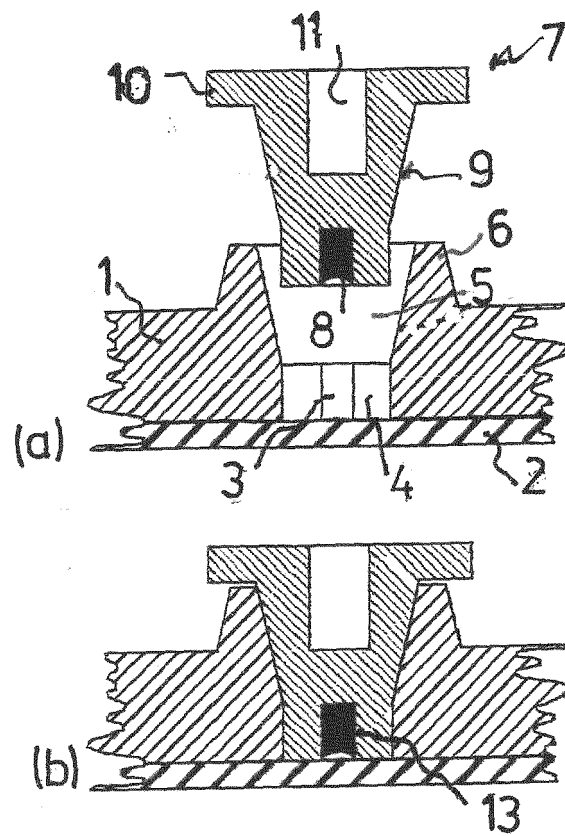


FIG.1

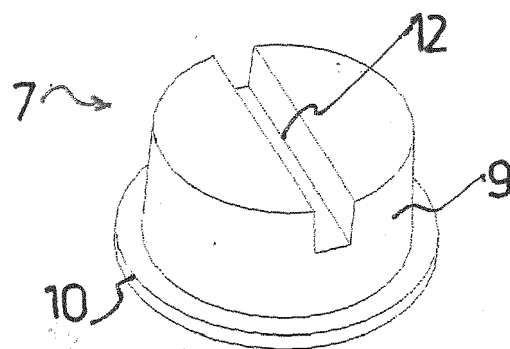


FIG.2

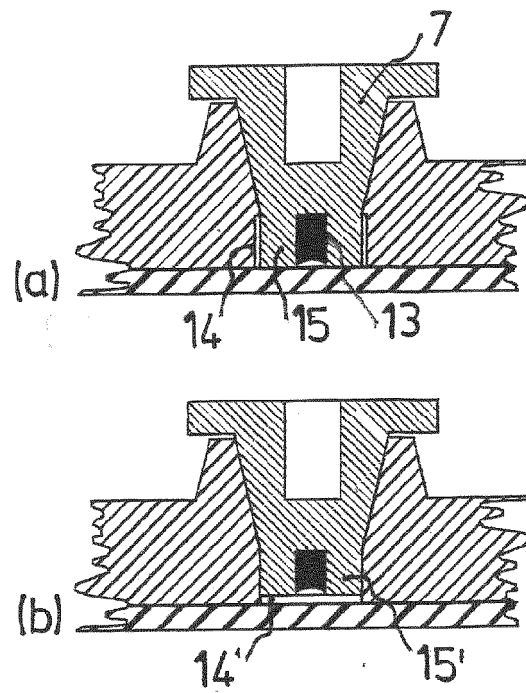


FIG. 3

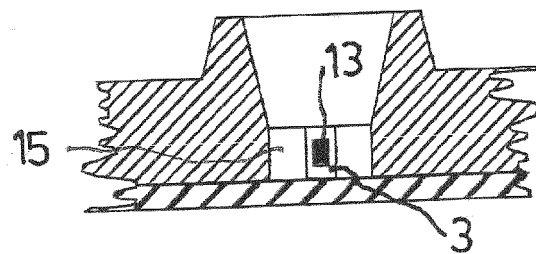


FIG. 4

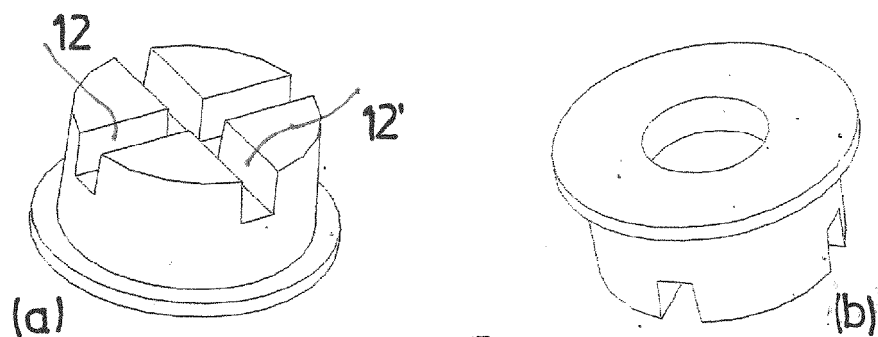


FIG. 5

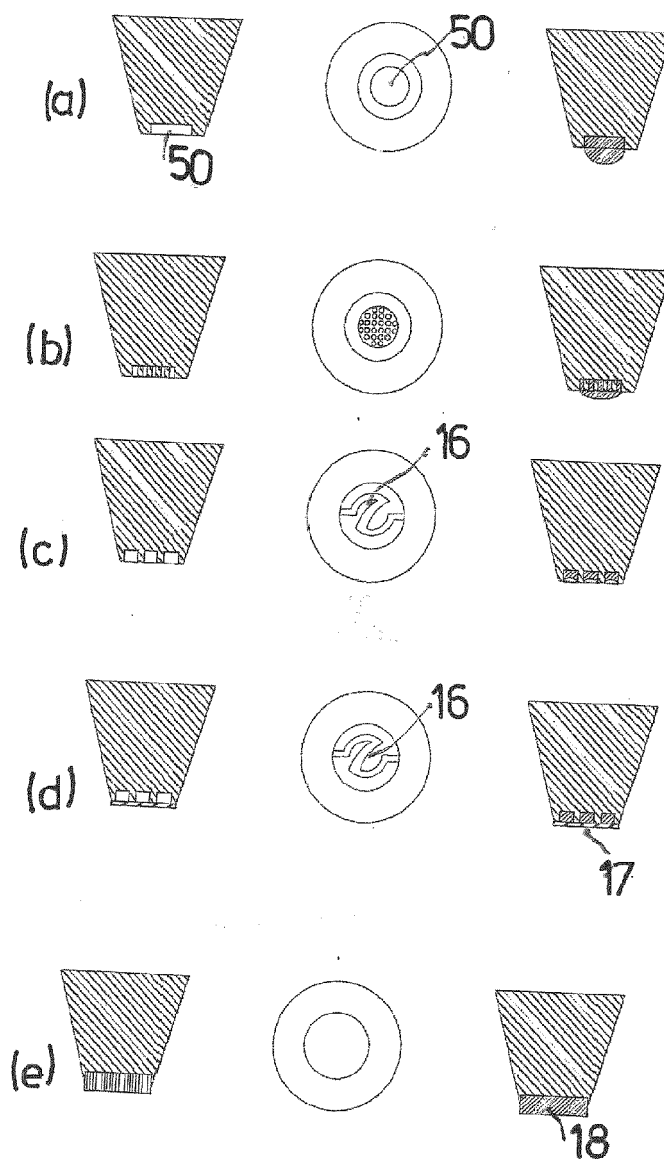


FIG.6

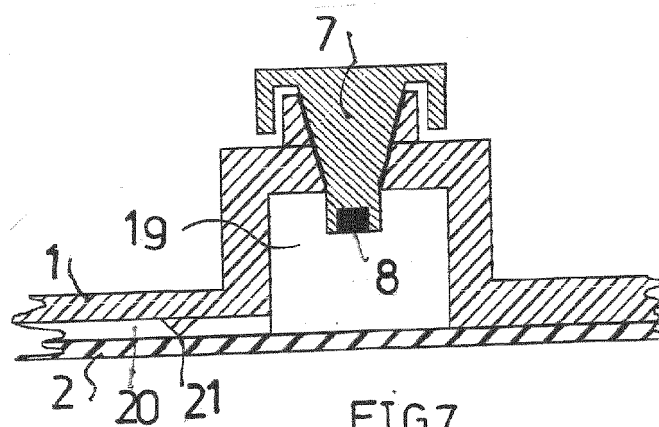


FIG.7

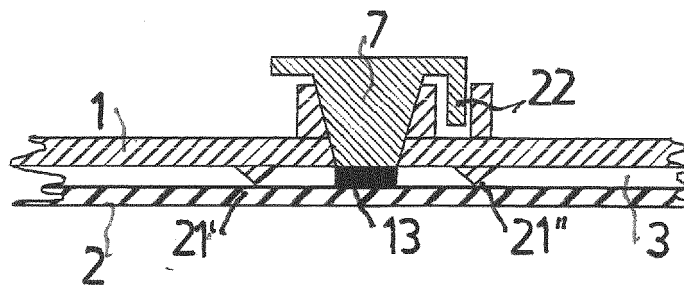


FIG. 8

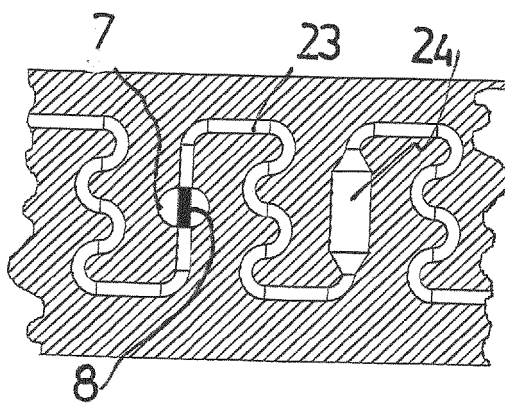


FIG. 9

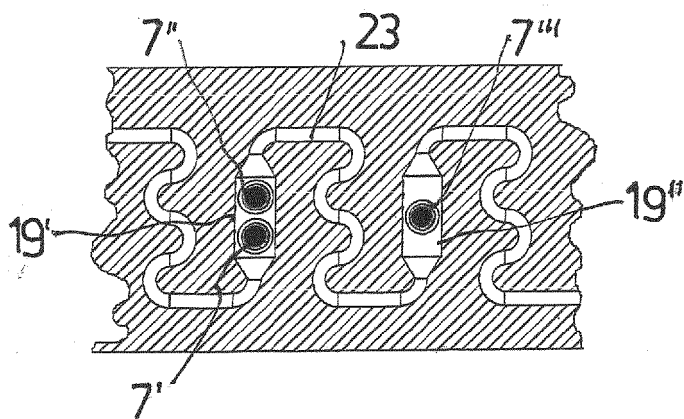
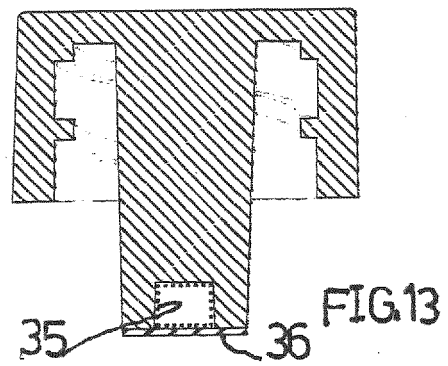
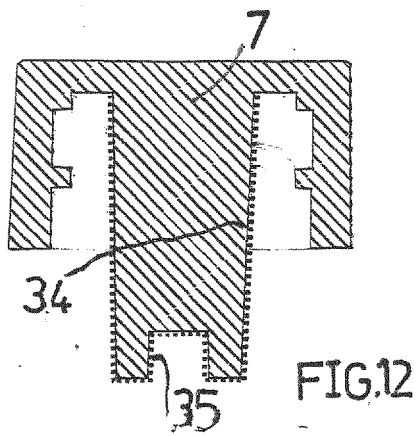
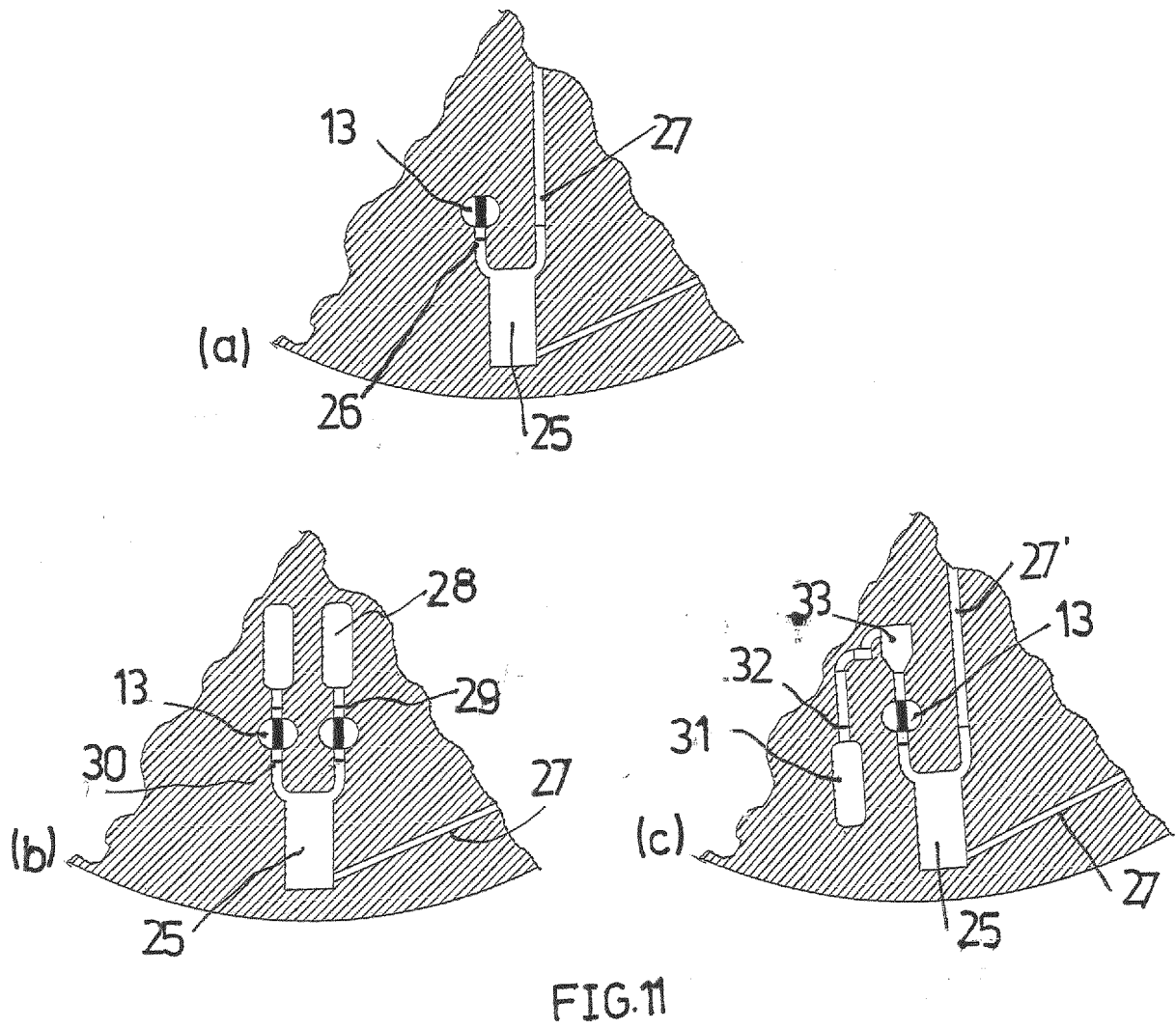


FIG. 10



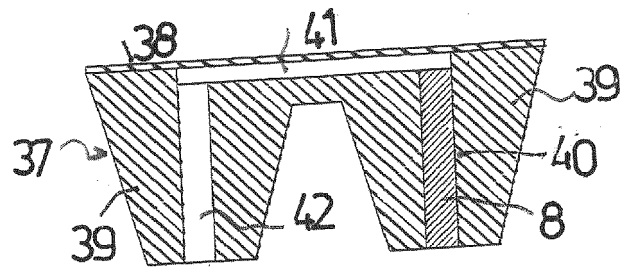


FIG.14

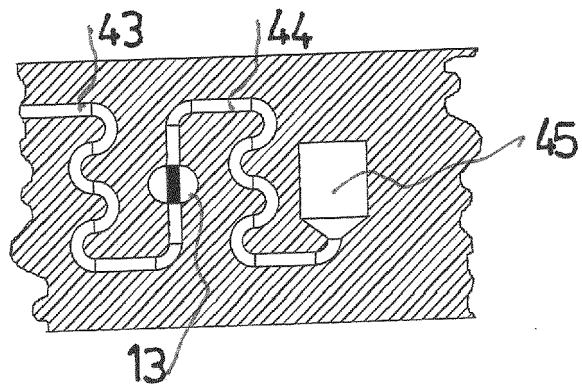


FIG.15

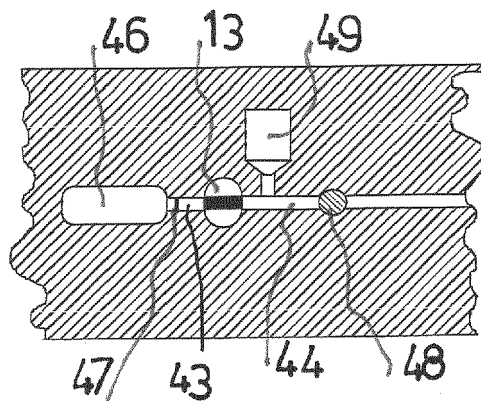


FIG.16



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 16 17 7162

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2013/299041 A1 (BEEBE DAVID J [US] ET AL) 14. November 2013 (2013-11-14) * Zusammenfassung * * Absätze [0040] - [0049] * * Abbildung 2 *	1-15	INV. B01L3/00
X	EP 1 285 628 A2 (BECTON DICKINSON CO [US]) 26. Februar 2003 (2003-02-26) * Zusammenfassung * * Absätze [0018] - [0029] * * Abbildungen 1,3-5 *	1-15	
X	US 2013/302842 A1 (BERTHIER ERWIN [US] ET AL) 14. November 2013 (2013-11-14) * Zusammenfassung * * Absätze [0033] - [0042] * * Abbildungen 1,2e,4-6 *	1-15	
X	EP 1 203 959 A1 (ASAHI CHEMICAL IND [JP]) 8. Mai 2002 (2002-05-08) * Zusammenfassung * * Absätze [0094] - [0100], [0208] * * Abbildung 3 *	1-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01L
A	EP 2 821 138 A1 (THINXXS MICROTECHNOLOGY AG [DE]) 7. Januar 2015 (2015-01-07) * das ganze Dokument *	1-15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 9. Dezember 2016	Prüfer Sinn, Cornelia
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 03.92 (P04C03)

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

EP 16 17 7162

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.

09-12-2016

10	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
15	US 2013299041 A1	14-11-2013	EP 2847597 A1	18-03-2015
			US 2013299041 A1	14-11-2013
			US 2016267731 A1	15-09-2016
			WO 2013169443 A1	14-11-2013
20	EP 1285628 A2	26-02-2003	CA 2398985 A1	22-02-2003
			EP 1285628 A2	26-02-2003
			JP 2003159237 A	03-06-2003
			US 2003039587 A1	27-02-2003
25	US 2013302842 A1	14-11-2013	US 2013302842 A1	14-11-2013
			US 2016153966 A1	02-06-2016
30	EP 1203959 A1	08-05-2002	AT 364843 T	15-07-2007
			AU 6321700 A	13-03-2001
			CN 1370278 A	18-09-2002
			DE 60035199 T2	14-02-2008
			EP 1203959 A1	08-05-2002
			JP 4627395 B2	09-02-2011
			TW 517154 B	11-01-2003
			US 2005148091 A1	07-07-2005
			WO 0113127 A1	22-02-2001
35	EP 2821138 A1	07-01-2015	CN 105517710 A	20-04-2016
			EP 2821138 A1	07-01-2015
			US 2016167047 A1	16-06-2016
			WO 2015001070 A1	08-01-2015

EPO FORM P0461

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