

(19)



(11)

EP 4 173 708 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
03.05.2023 Patentblatt 2023/18

(51) Internationale Patentklassifikation (IPC):
B01L 3/00^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **21205300.3**

(52) Gemeinsame Patentklassifikation (CPC):
**B01L 3/502707; B01L 3/502715; B01L 3/50273;
B01L 3/523; B01L 2200/06; B01L 2300/044;
B01L 2300/048; B01L 2300/0816; B01L 2300/087;
B01L 2300/0883; B01L 2300/0887; B01L 2300/14;
B01L 2400/0487; B01L 2400/0694; B01L 2400/084**

(22) Anmeldetag: **28.10.2021**

(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:
KH MA MD TN

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

(72) Erfinder: **WEBER, Lutz
66981 Münchweiler (DE)**

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

(54) **MIKROFLUIDELEMENT, INSBESONDERE FLUSSZELLE, MIT INTEGRIERTEM TROCKENREAGENZ**

(57) Die Erfindung betrifft ein Mikrofluidelement, insbesondere eine Flusszelle, zur Verarbeitung einer in einem Kanalbereich (7) des Mikrofluidelements zu transportierenden Flüssigkeitsmenge (15), die mit einem in das Mikrofluidelement integrierten Trockenreagenz (13) in Kontakt kommt. Erfindungsgemäß ist das Trockenreagenz (13) in einem nach außen offenen Endabschnitt

(12) des Kanalbereichs (7) angeordnet.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Mikrofluidelements, eine Kombination aus dem Mikroelement und Betreibereinrichtungen sowie ein Verfahren zum Betreiben des Mikroelements durch Betreibereinrichtungen.

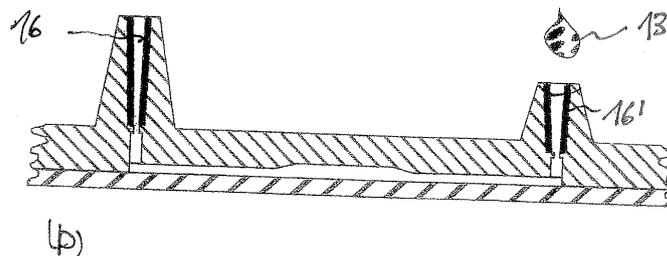
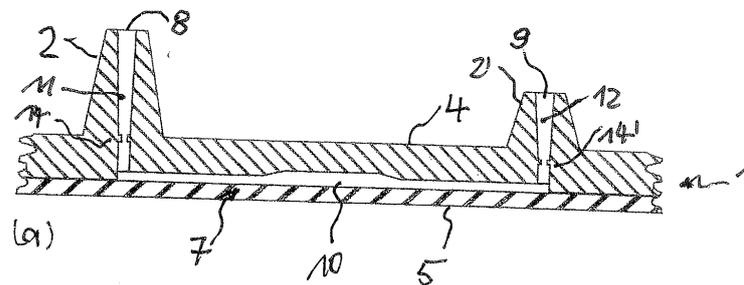


Fig. 3

EP 4 173 708 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Mikrofluidelement, insbesondere eine Flusszelle, zur Verarbeitung einer in einem Kanalbereich des Mikrofluidelements zu transportierenden Flüssigkeitsmenge, die mit einem in das Mikrofluidelement integrierten Trockenreagenz in Kontakt kommt.

[0002] Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Mikrofluidelements, eine Kombination eines solchen Mikrofluidelements mit Betreibereinrichtungen sowie ein Verfahren zum Betreiben eines solchen Mikrofluidelements.

[0003] Bekanntermaßen werden Mikrofluidelemente, insbesondere Flusszellen, zunehmend in den Life Sciences zur Analyse oder/und Synthese eingesetzt. In Flusszellen mit Kanäle und Kammern umfassenden Hohlraumstrukturen lassen sich sehr kleine Fluidvolumen transportieren und verarbeiten, z.B. Flüssigkeitsmengen kleiner 10 µl.

[0004] Ein besonderes Problem bei der Herstellung von Mikrofluidelementen stellt die Integration von Trockenreagenzien dar, die mit weiteren Fertigungsschritten in Einklang gebracht werden muss. Insbesondere nachträgliche Schweiß- und Klebevorgänge können bereits eingebrachte Trockenreagenzien erheblich beeinträchtigen.

[0005] Aus der EP 2 821 138 A1 geht ein Fertigungsverfahren für Flusszellen hervor, bei dem an pfropfenartigen Trägerelementen stirnseitig anhaftende Trockenreagenzien in einem abschließenden Fertigungsschritt in Öffnungen der Flusszelle eingebracht werden. Durch Einsetzen des Trägerelements in eine Zugangsöffnung zu einem Transportkanal der Flusszelle wird die Öffnung verschlossen und das Trockenreagenz angrenzend an den Transportkanal platziert. Die Handhabung solcher mitunter sehr kleinen Trägerelemente mit Durchmessern von z.B. 1 mm ist sehr aufwendig. Dies stört insbesondere dann, wenn viele, z.B. mehr als zehn, verschiedene Trockenreagenzien für unterschiedliche Reaktionen innerhalb der Flusszelle zu platzieren sind.

[0006] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Mikrofluidelement der eingangs erwähnten Art zu schaffen, das einen weiter verringerten Herstellungsaufwand erfordert.

[0007] Das diese Aufgabe lösende Mikrofluidelement nach der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Trockenreagenz in einem nach außen offenen Endabschnitt des Kanalbereichs angeordnet ist.

[0008] Vorteilhaft lässt sich durch diese Erfindungslösung ein Trockenreagenz in einem abschließenden Fertigungsschritt ohne Beeinträchtigung durch Fertigungsschritte wie Kleben oder Schweißen in das Mikrofluidelement einbringen, wobei der nach außen offene Endabschnitt zur Aufnahme eines flüssigen Reagenz durch Pipettieren oder Tauchen zugänglich ist und die Flüssigkeit nahe der Öffnung schnell trocken kann.

[0009] Während es denkbar ist, dass die Flüssigkeits-

menge, z.B. eine zu analysierende Probenflüssigkeit, über den das Trockenreagenz enthaltenden Endabschnitt auch in das Mikrofluidelement eingegeben wird und dabei das an der Kanalwand anhaftende Trockenreagenz rücklöst, weist in einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung der Kanalbereich für die Eingabe der Flüssigkeitsmenge einen weiteren nach außen offenen Endabschnitt auf, der mit dem das Trockenreagenz enthaltenden Endabschnitt in Strömungsverbindung steht. Durch eine Betreibereinrichtung, an die das Mikrofluidelement hermetisch dicht angekoppelt wird, kann die Fluidmenge mittels pneumatischer Druckeinwirkung in den das Trockenreagenz aufweisenden Endabschnitt überführt werden, wo eine Rücklösung des Trockenreagenz erfolgt, z.B. unter Diffusion oder Hin- und Herbewegung der Fluidmenge.

[0010] Der das Trockenreagenz aufweisende Endabschnitt und der weitere Endabschnitt für die Eingabe der Flüssigkeitsmenge sind zweckmäßig jeweils durch eine Verengung des Kanalquerschnitts begrenzt. Die Verengung bildet bis zu einem Grenzdruck für Flüssigkeit eine Sperre, lässt aber Luft durch.

[0011] Bevorzugt sind die mit Flüssigkeit in Kontakt kommenden Oberflächen beider oder einer der Endabschnitte hydrophilisiert und weisen einen Kontaktwinkel zu Wasser < 60° auf, z.B. durch eine hydrophile Beschichtung oder durch eine Oberflächenbehandlung wie Corona- oder Plasmabehandlung oder durch eine Plasmapolymerisation, oder durch eine nass-chemische Behandlung.

[0012] Vorzugsweise sind der Endabschnitt und der weitere Endabschnitt jeweils als Kapillarkanal ausgebildet und insbesondere hydrophilisiert.

[0013] In einer Ausführungsform ist der Endabschnitt oder/und der weitere Endabschnitt in einem von einem im Wesentlichen plattenförmigen Grundkörper des Mikrofluidelements vorstehenden, insbesondere senkrecht vorstehenden, Ansatz gebildet. Ein solcher Ansatz erleichtert sowohl die Einbringung von Flüssigkeiten in die Endabschnitte als auch den Anschluss pneumatischer Transportdruckquellen.

[0014] Ein Endabschnitt mit hydrophiler Oberfläche kann eine durch Dispensieren oder Pipettieren eingebrachte Flüssigkeitsmenge, z.B. Probenmenge, durch Kapillarwirkung aufnehmen und so die mit der Umgebung in Kontakt stehende Oberfläche der Probenmenge unter Meidung von Verdunstungseffekten minimieren.

[0015] Der Ansatz bzw. die Ansätze sind vorzugsweise einstückig mit einem von dem Grundkörper umfassten Substrat ausgebildet, so dass sich die Ansätze beim Spritzgießen des Substrats in einem Arbeitsgang mit dem Substrat herstellen lassen. Alternativ kann der Endabschnitt mit dem Trockenreagenz in einem separaten Trägerelement gebildet sein, das wenigstens teilweise den Ansatz bildet und mit dem Mikrofluidelement durch Kleben, Verschweißen oder/und eine Presspassung verbunden ist.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform ist der das

Trockenreagenz aufweisende Endabschnitt von außen durch eine aufbrechbare Folie oder eine gasdurchlässige, jedoch für Flüssigkeit undurchlässige Membran abgedeckt. Die aufbrechbare Folie schützt das Trockenreagenz vorteilhaft vor Feuchtigkeitseinflüssen bei der Lagerung des Mikrofluidelements. Der Vorteil der gasdurchlässigen Membran besteht in einer Begrenzung des Kanalbereichs, die den ungewollten Austritt von Flüssigkeit aus dem Kanalbereich verhindert.

[0017] Der Kanalbereich kann z.B. eine Kammer umfassen, die z.B. einen Detektions- oder/und Reaktionsbereich bildet, wobei zweckmäßig das Mikrofluidelement zumindest im Bereich der Kammer für optische Messungen transparent ist.

[0018] Zum Beispiel als separate Baueinheit ausgebildete Betreibereinrichtungen für das Mikrofluidelement umfassen zweckmäßig eine steuerbare, pneumatische Druckquelle zum Anschluss an den weiteren zur Aufnahme der Flüssigkeitsmenge vorgesehenen Endabschnitt und eine passive, einen geschlossenen Kompressionsraum umfassende Druckquelle zum Anschluss an den das Trockenreagenz aufweisenden Endabschnitt. In dem geschlossenen Raum der passiven Druckquelle wird eingeschlossene Luft bei Verschiebung der Flüssigkeitsmenge komprimiert.

[0019] Durch Steuerung des Drucks der steuerbaren Druckquelle größer als der jeweils aufgebaute Druck in dem geschlossenen Kompressionsraum wird die Flüssigkeitsmenge zu dem Endabschnitt mit dem Trockenreagenz hin verschoben. Durch Konstantsteuerung des Drucks der steuerbaren Druckquelle kann die Flüssigkeitsmenge innerhalb des Kanalbereichs an einer von dem Druck abhängigen Stelle platziert werden. Auf diese Weise ist eine Hin- und Herbewegung der Flüssigkeitsmenge möglich, durch die eine Rücklösung und Durchmischung des Trockenreagenz mit der Flüssigkeitsmenge gefördert wird.

[0020] Zweckmäßig weist die separate Betreibereinrichtung und ggf. das Mikrofluidelement Ventileinrichtungen zur drucklosen Abkopplung des Mikrofluidelements von der Betreibereinrichtung auf, die dafür sorgt, dass der Druck beider Druckquellen bei der Abkopplung auf Umgebungsdruck liegt.

[0021] Zweckmäßig umfassen die Betreibereinrichtungen einen oder mehrere Sensoren zur Erfassung der jeweiligen Position der Flüssigkeitsmenge innerhalb des Kanalbereichs, z.B. einen Drucksensor.

[0022] Die genannten pneumatischen Druckquellen weisen zweckmäßig ein kappenartiges Anschlussstück auf, das über den den Endabschnitt enthaltenden Ansatz gestülpt werden kann und gasdicht, z.B. über einen O-Ring, an dem Mikrofluidelement anliegt.

[0023] In einer weiteren Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Flusszelle sind mehrere ein Trockenreagenz enthaltende Endabschnitte gebildet, in dem sich der Kanalbereich in mehrere, jeweils einen Endabschnitt mit einem Trockenreagenz enthaltene Kanalteile verzweigt.

[0024] Die Erfindung ist nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und der beiliegenden, sich auf diese Ausführungsbeispiele beziehenden Zeichnungen weiter erläutert. Es zeigen:

- 5 Fig. 1 und 2 eine erfindungsgemäße Flusszelle mit zwei unabhängig voneinander betreibbaren Funktionsbereichen,
- 10 Fig. 3 geschnittene Teilbereiche der Flusszelle von Fig. 1 und 2,
- Fig. 4 eine die Funktion der Flusszelle von Fig. 1 bis 3 erläuternde Darstellung,
- 15 Fig. 5 und 6 Einrichtungen zur drucklosen Abkopplung der Flusszelle von Fig. 1 bis 3 von einer Betreibereinrichtung erläuternde Darstellungen,
- 20 Fig. 7 verschiedene Ausführungsformen eines ein Trockenreagenz enthaltenden Endabschnitts eines Kanalbereichs der Flusszelle von Fig. 1 bis 3, und
- 25 Fig. 8 bis 10 weitere Ausführungsbeispiele für erfindungsgemäße Flusszellen.

[0025] Ein in den Figuren 1 und 2 gezeigtes Mikrofluidelement umfasst einen plattenförmigen Grundkörper 1, von dem senkrecht Ansätze 2,2' und 3,3' vorstehen. Der Grundkörper 1 weist ein Substrat 4 auf, mit dem die Ansätze 2,2' und 3,3' einstückig verbunden sind. Auf ihrer den Ansätzen abgewandten Seite ist das Substrat 4 mit einer Folie 5 verklebt oder verschweißt. Das Substrat 1 mit den Ansätzen 2,2' und 3,3' ist spritzgegossen und besteht aus einem Kunststoff, vorzugsweise COC, COP, PMMA, PC, PS, PE, PP oder PEEK.

[0026] Die Folie 5 verschließt im Substrat gebildete Ausnehmungen, so dass innerhalb des Grundkörpers 1 eine in Fig. 2 sichtbare Hohlraumstruktur 6 für zwei unabhängig voneinander betreibbare Flusszellen gebildet ist.

[0027] Fig. 3 zeigt schematisch einen Querschnitt durch eine der Flusszellen mit den Ansätzen 2 und 2'.

[0028] Wie sich Fig. 3 entnehmen lässt, umfasst die Flusszelle einen Kanalbereich 7, der sich von einer Öffnung 8 durch den Ansatz 2, den Grundkörper 1 und den Ansatz 2' hindurch bis zu einer Öffnung 9 erstreckt. Der Kanalbereich 7 umfasst eine bezogen auf die Kanallänge etwa in der Mitte des Kanalbereichs angeordnete Kammer 10.

[0029] Sowohl der Ansatz 2 als auch der Ansatz 2' bilden jeweils einen Endabschnitt 11 bzw. 12 des Kanalbereichs 7. Wie Fig. 3 ferner zu entnehmen ist, sind die Endabschnitte 11,12 jeweils durch eine Kanalverengung 14 bzw. 14' begrenzt. Beide Endabschnitte 11,12 weisen gemäß Fig. 3b jeweils eine bei 16 und 16' angedeutete

Hydrophilisierungsschicht auf. Die Hydrophilisierungsschichten 16, 16' sind in Fig. 3a sowie der folgenden Fig. 4 nicht dargestellt.

[0030] Fig. 3b zeigt einen Tropfen einer Reagenzflüssigkeit 13', die z.B. mit Hilfe einer Pipette in den Endabschnitt 12 des Kanalbereichs 7 einbringbar ist, wobei sie den Endabschnitt 12 bis zu der Verengung 14' ausfüllt. Im Zuge einer Trocknung der Reagenzflüssigkeit 13' setzt sich an der Kanalwand des Endabschnitts 12 ein in Fig. 4 gezeigtes Trockenreagenz 13 ab.

[0031] Gemäß Fig. 4 wird die mit dem Trockenreagenz 13 vorgefertigte Flusszelle von Fig. 1 bis 3 wie folgt verwendet:

Zum Beispiel mit Hilfe einer Pipette wird in den Endabschnitt 11 eine zu verarbeitende, z.B. zu analysierende, flüssige Probenmenge 15 eingegeben, welche den in dem

Beispiel als Kapillarkanal ausgebildeten Endabschnitt 11 bis zu der einen Kapillarstopp bildenden Kanalverengung 14 ausfüllt (Fig. 4b). Auf der Wandung des Endabschnitts 12 ist das Trockenreagenz 13 angetrocknet.

[0032] Eine Betreibereinrichtung umfasst eine steuerbare pneumatische Druckquelle mit einem kappenförmigen Anschlussstück 19, das über den Endabschnitt 11 gestülpt und gasdicht über einen O-Ring 20 an die Flusszelle angedrückt werden kann.

[0033] Ein zweites, über den Endabschnitt 12 stülpbare Anschlussstück 21 liegt über einen O-Ring 22 gasdicht gegen die Flusszelle an und bildet eine passive Druckquelle in Form eines geschlossenen Kompressionsraums.

[0034] Nach Ansetzen der Anschlussstücke 19, 21 an die Flusszelle herrscht unter den kappenförmigen Anschlussstücken zunächst Atmosphärendruck. Durch Erhöhung des Drucks der steuerbaren Druckquelle kann die flüssige Probenmenge 15 z.B. bis in die Kammer 10 hinein verschoben (Fig. 4d) und dort positioniert werden, indem der Druck der steuerbaren Druckquelle nicht weiter erhöht wird und zwischen dem Druck der steuerbaren Druckquelle und dem Druck der passiven Druckquelle Gleichgewicht herrscht.

[0035] Gemäß Fig. 4e ist die Probenmenge 15 durch Erhöhung des Drucks der steuerbaren Druckquelle der Betreibereinrichtung über die Kammer 10 hinaus weiter verschoben und gemäß Fig. 4f in den Endabschnitt 12 des Kanalbereichs 7 gelangt, wo sie mit dem Trockenreagenz 13 in Kontakt kommt und das Trockenreagenz rücklöst. Durch entsprechende Steuerung des Drucks der steuerbaren Druckquelle kann die flüssige Probenmenge mit dem rückgelösten Trockenreagenz zwischen der in Fig. 4f und der in Fig. 4g gezeigten Position hin und her verschoben werden, wobei der Transport um die 90°-Abbiegung des Kanalbereichs 7 nahe dem Endabschnitt 12 für eine intensive Durchmischung der Flüssigkeit 15 mit dem Reagenz sorgt.

[0036] In der in Fig. 4h gezeigten Position befindet sich die flüssige Probenmenge mit dem rückgelösten Reagenz in der Kammer 10, wobei durch das in dem Beispiel transparente Substrat 4 oder/und die Folie 5 hindurch eine optische Untersuchung der flüssigen Probenmenge erfolgen kann. Optische Messungen sind auch bereits in der in Fig. 4d gezeigten Position der flüssigen Probenmenge möglich. Durch solche Zweifachmessungen können vorteilhaft das optische Signal beeinflussende Effekte, wie Transparenz- oder Autofluoreszenz der im Detektionsbereich angeordneten Materialien der Flusszelle von Substrat und Folie aus dem optischen Signal durch Differenzbildung herausgerechnet werden.

[0037] Durch Senkung des Drucks der steuerbaren Druckquellen auf Atmosphärendruck lässt sich die Probenflüssigkeit aus der Kammer 10 wieder zurück in ihre Ausgangsposition befördern und die Flusszelle drucklos von der Betreibereinrichtung abkoppeln.

[0038] Zur Vorfertigung der Flusszelle mit dem Trockenreagenz wird in den Endabschnitt 12 des Kanalbereichs 7, z.B. mittels einer Pipette, eine Reagenzflüssigkeit eingegeben, wobei die Verengung 14' verhindert, dass der Kanalbereich 7 über den Endabschnitt 12 hinaus benetzt wird.

[0039] In einem anschließenden Trocknungsschritt bei Raumtemperatur, Temperierung oder Gefriertrocknung verdunstet der Flüssigkeitsanteil und Trockenreagenz setzt sich an der Wand des Endabschnitts 12 ab. Es versteht sich, dass die getrocknete Reagenzmenge den Kanalbereich 7 nicht blockiert und durch die Öffnung 9 noch Luft austreten kann.

[0040] Es ist daher hilfreich, die Innenfläche des Endabschnitts 12 z.B. mit axialen Nuten oder sternförmig gemäß Fig. 5 auszubilden, wobei durch Kapillarwirkung das Reagenz bevorzugt im Bereich der Nuten und nicht im Zentrum des Endabschnitts 12 antrocknet.

[0041] Fig. 6 zeigt eine Modifikation der Betreibereinrichtung, die eine Strömungsverbindung zwischen den Anschlussstücken 19 und 21 mit einem Ventil 23 vorsieht.

[0042] Wenn die Probenmenge in der Kammer 10 festgehalten wird, herrscht an beiden Enden des Kanalbereichs 7 der gleiche Überdruck. Öffnen des Ventils 23 führt daher zu keiner Verschiebung der Probenmenge. Der Druck der Druckquellen kann nun gleichzeitig an beiden Enden des Kanalbereichs 7 auf Atmosphärendruck gesenkt und die Flusszelle druckfrei von der Betreibereinrichtung abgekoppelt werden.

[0043] Vorteilhaft verbleibt die Probenmenge innerhalb der abgekoppelten Flusszelle an Ort und Stelle innerhalb der Kammer 10, so dass die Flusszelle zur Einhaltung und Durchführung von Inkubationsprozessen zwischen optischen Messungen nicht im Betreibergerät verbleiben muss, was insbesondere bei langen Inkubationszeiten von großem Vorteil ist.

[0044] Alternativ zu der Verbindungsleitung zwischen den beiden Druckquellen kann die Betreibereinrichtung zwei Ventile 24 und 25 aufweisen, die die jeweiligen

Druckquellen mit der Umgebungsatmosphäre verbinden (Fig. 7), so dass auch in diesem Fall die in der Kammer 10 positionierte Probenmenge in der Kammer 10 verbleibt, wenn die Ventile 24 und 25 gleichzeitig unter gleicher Druckabnahme in den Anschlussräumen erfolgt. Die Ventile 24,25 können auf unterschiedliche Weise gebildet sein, z.B. als Pneumatikventile. Bei den Ventilen kann es sich aber auch um mechanisch geschaltete Ventile als Teil der Flusszelle handeln, wobei von Kanülen der Betreibereinrichtung durchstechbare Membranen oder Septen der Flusszelle in Betracht kommen. Die steuerbare Druckquelle der Betreibereinrichtung kann eine mechanische Pumpe in Verbindung mit einer pneumatischen Schnittstelle aufweisen. Eine Pumpe kann auch als Teil der Flusszelle ausgebildet sein, z.B. als mechanisches Blisterpumpvolumen oder nach dem Peristaltikprinzip.

[0045] Als passive Druckquelle käme auch ein durch die Flusszelle selbst gebildetes geschlossenes Volumen in Betracht oder eine separate, mit der Flusszelle verbindbare Kammer, die keinen Bestandteil einer Betreibereinrichtung bildet.

[0046] In den den Endabschnitt 12 zeigenden Fig. 8a bis 8e betrifft Fig. 8a eine die Öffnung 9 des Abschnitts 12 verschließende Folie 26. Diese aus Kunststoff oder Aluminium bestehende Folie 26 kann nach Einbringen der Reagenzflüssigkeit oder nach der Trocknung durch Verkleben oder Verschweißen angebracht werden, um das Reagenz vor Umwelteinflüssen, insbesondere Luftfeuchtigkeit, zu schützen.

[0047] Abweichend hiervon kann die Folie 26 dazu dienen, die Öffnung 9 während des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der Flusszelle zu verwenden, um mit Hilfe der Folie eine passive Druckquelle zu bilden.

[0048] Fig. 8b zeigt eine die Öffnung 9 abdeckende poröse Membran 27, welche zwar Luft aber (bis zu einem bestimmten Druck) keine Flüssigkeit durchlässt. Typische Porengrößen liegen im Bereich von 0,1 — 10 µm. Entsprechend kann ein bestimmungsgemäßer Gebrauch der Flusszelle unter Verwendung der Membran 27 erfolgen. Versehentliches Austreten von Probenflüssigkeit durch die Öffnung 9 hindurch wird vorteilhaft vermieden.

[0049] Fig. 8c zeigt eine Ausführungsform mit einem separaten Träger 28 für ein Trockenreagenz. Der spritzgegossene Träger aus Kunststoff mit einer hydrophilierten, mit Trockenreagenz beschichteten Durchgangsöffnung kann mit der Flusszelle durch Verklebung, Verschweißung oder Presspassung verbunden sein, wobei die Durchgangsöffnung einen Endabschnitt 12 eines Kanalbereichs 7 bildet. Bei einer Kontaktierung des Trockenreagenz kann die Probenflüssigkeit den Bereich des Trockenreagenz über dessen Ende hinaus überströmen, ohne aus dem Kanalbereich auszutreten, was die Durchmischung der Probenflüssigkeit mit dem Reagenz fördert. Ferner ist die Aufbringung der Trockensubstanz auf den bequem handhabbaren Träger 28 leichter als das direkte Aufbringen auf einen Ansatz am Grundkörper der

Flusszelle.

[0050] Fig. 8d zeigt einen separaten Träger 28', der plattenförmig mit mehreren Durchgangslöchern zur Aufnahme mehrerer gleicher oder ungleicher Trockenreagenzien vorgesehen ist. Mindestens zwei der Endabschnitte bildende Durchgangslöcher können unterschiedliche Durchmesser aufweisen.

[0051] Ein in Fig. 8e gezeigter separater Träger 28" unterscheidet sich von dem Träger 28' dadurch, dass ein Überlaufvolumen 29 gebildet und die Öffnung 9 der Endabschnitte 12 entsprechend erweitert ist.

[0052] Fig. 9 zeigt eine Flusszelle, die sich von der vorangehend beschriebenen Flusszelle dadurch unterscheidet, dass ein Kanalbereich 7 einen einzigen Eingabeabschnitt 11 zur Aufnahme zu verarbeitender Flüssigkeit und mehrere Endabschnitte 12 mit einem Trockenreagenz aufweist, wobei Teile des Kanalbereichs 7 jeweils zumindest eine Kammer, z.B. Detektionskammer, zur Analyse, aufweisen.

[0053] In dem gezeigten Beispiel wird eine definierte Probenflüssigkeitsmenge in acht Fraktionen geteilt und acht Endabschnitten 12 mit einem Trockenreagenz zugeleitet, wobei sich die Trockenreagenzien von Endabschnitt zu Endabschnitt unterscheiden können. Durchmischung und Verarbeitung bzw. Analyse der Fraktionen erfolgen getrennt voneinander. Die Ausgestaltung der Endabschnitte 12 bzw. des Eingabeabschnitts 11 können wie bei dem vorangehenden Ausführungsbeispiel ausgeführt und z.B. in der vorangehend beschriebenen Weise hydrophilisiert sein.

[0054] In dem gezeigten Beispiel weisen Analyse-/Detektionsbereiche bildende Kammern 10 identische Volumina auf.

[0055] Die Flusszelle von Fig. 9 lässt sich wie die vorangehend beschriebenen Flusszellen verwenden. Um Probenflüssigkeit nach der Analyse in den Kammern im abgekoppelten Zustand von einer Betreibereinrichtung zu platzieren, sind acht Verbindungsleitungen und Ventile erforderlich.

[0056] Fig. 10 zeigt eine schematische Darstellung eines Manifolds als Teil einer mit der Flusszelle von Fig. 9 verbindbaren Betreibereinrichtung mit zwei verschweißten Platten, zwischen denen Pneumatikkannäle gebildet sind, die Druckquellen verbinden.

[0057] Die der Flusszelle zugewandte Platte weist ein dem obengenannten Anschlussstück 19 entsprechendes Anschlussstück und acht Anschlussstücke gemäß obengenanntem Anschlussstück 21 auf, welche mittels einer Dichtung oder von O-Ringen hermetisch dicht mit der Flusszelle verbunden werden. Nach der Verbindung bilden Flusszelle und Manifold einen geschlossenen pneumatischen Kreislauf.

[0058] Die der Flusszelle abgewandten Platte weist eine aktive Druckquelle 30 einschließlich eines Drucksensors, ein Pneumatikventil 31 zur Verbindung der aktiven Druckquelle mit der Umgebung und acht Pneumatikventile 32 auf, welche über zwischen den Platten angeordnete pneumatische Verbindungskannäle 33 die aktive

Druckquelle 30 mit den acht passiven Druckquellen verbinden oder voneinander trennen. Die passiven Druckquellen werden gebildet aus der Summe der Volumina der Pneumatikkanalbereiche zwischen den geschlossenen Ventilen 32 und den Anschlussstücken 21, dem Volumen gebildet zwischen den Ansätzen 21 des Manifolds und den Ansätze 2' der Flusszelle und den Kanalvolumen 7 der Flusszelle zwischen der eingebrachten Probenflüssigkeit und dem Endabschnitt 12.

[0059] Eine in Abschnitt 11 der Flusszelle von Fig. 9 eingebrachte Flüssigkeitsmenge wird nach Verbinden der Flusszelle mit dem Manifold durch Druckbeaufschlagung mittels der aktiven Druckquelle 30 bei geschlossenen Ventilen 31 und 32 wie in Fig. 4 gezeigt in Richtung der Endabschnitte 12 verschoben und aufgrund der acht im Wesentlichen gleich großen passiven Druckquellen in acht im Wesentlichen gleich große Fraktionen aufgeteilt. Nach dem Rücklösen der Trockenreagenzien und der Positionierung der Reaktionsgemische in den acht Detektionskammern 10 befinden sich die getrennten aktiven und passiven Druckquellen auf dem gleichen Druckniveau. Anschließend werden alle Druckquellen durch gleichzeitiges Öffnen der acht Ventile 32 miteinander verbunden ohne das auf die Flüssigkeit in der Detektionskammer stromaufwärts und stromabwärts wirkende Druckniveau im Wesentlichen zu verändern. Ein bevorzugt langsames Öffnen des Ventils 31 wird das Druckniveau auf den Umgebungsdruck abgesenkt, um das Manifold von der Flusszelle druckfrei trennen zu können, wobei nach der Trennung die acht Flüssigkeitsfraktionen in den acht Detektionsbereichen verbleiben.

Patentansprüche

1. Mikrofluidelement, insbesondere Flusszelle, zur Verarbeitung einer in einem Kanalbereich (7) des Mikrofluidelements zu transportierenden Flüssigkeitsmenge (15), die mit einem in das Mikrofluidelement integrierten, in dem Kanalbereich angeordneten Trockenreagenz (13) in Kontakt kommt,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Trockenreagenz (13) in einem nach außen offenen Endabschnitt (12) des Kanalbereichs (7) angeordnet ist.

2. Mikrofluidelement nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Kanalbereich (7) einen mit dem Endabschnitt (7) in Strömungsverbindung stehenden weiteren nach außen offenen Endabschnitt (11) zur Eingabe der Flüssigkeitsmenge (15) in das Mikrofluidelement aufweist.

3. Mikrofluidelement nach Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Endabschnitt (12) und/oder der weitere Endabschnitt (11) nach innen jeweils durch eine Verengung (14, 14') des Kanalquerschnitts begrenzt sind, wobei vorzugsweise die Verengung (14, 14') für Luft durchlässig, für Flüssigkeit unter Umgebungsdruck aber undurchlässig ist.

4. Mikrofluidelement nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Endabschnitt (12) oder/und der weitere Endabschnitt (11) des Kanalbereichs (7) als Kapillarkanal ausgebildet und vorzugsweise hydrophobiert ist.

5. Mikrofluidelement nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Endabschnitt (12) oder/und der weitere Endabschnitt (11) in einem von einem Grundkörper (1) des Mikrofluidelements vorstehenden, insbesondere senkrecht vorstehenden, Ansatz (2, 2') gebildet ist.

6. Mikrofluidelement nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Ansatz (2, 2') einstückig mit einem von dem Grundkörper (1) umfassten Substrat (4) ausgebildet ist oder dass der Endabschnitt (12) mit dem Trockenreagenz (13) in einem separaten Trägerelement (28, 29, 30) gebildet ist, das wenigstens teilweise den Ansatz (2') bildet und mit dem Mikrofluidelement durch Verklebung, Verschweißung oder/und Presspassung verbunden ist.

7. Mikrofluidelement nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Endabschnitt (12) von außen durch eine aufbrechbare Folie oder eine gasdurchlässige, jedoch für Flüssigkeit undurchlässige Membran abgedeckt ist.

8. Mikrofluidelement nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Kanalbereich (7) wenigstens eine Kammer (10), z.B. zur Bildung eines Detektions- oder/und Reaktionsbereichs, aufweist, wobei vorzugsweise das Mikrofluidelement zumindest im Bereich der Kammer (10) für optische Mes-

sungen zumindest teilweise transparent ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Mikrofluidelements, insbesondere einer Flusszelle, mit integriertem Trockenreagenz (13),

dadurch gekennzeichnet,

dass das Trockenreagenz (13) in einem nach außen offenen Endabschnitt (12) eines Kanalbereichs (7) angeordnet und der Endabschnitt (12) durch einen von einem Grundkörper (1) des Mikrofluidelements vorstehenden Ansatz (2,2') gebildet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet,

dass in den vorzugsweise als Kapillarkanal ausgebildeten Endabschnitt (12) von außen Reagenzflüssigkeit eingefüllt und anschließend eine Trocknung unter Anhaftung von Trockenreagenz an der Kanalwand erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Endabschnitt (12) abschließend durch eine aufbrechbare Folie abgedeckt wird.

12. Kombination eines Mikrofluidelements, insbesondere einer Flusszelle, nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit Einrichtungen zum Betreiben des Mikrofluidelements, die eine steuerbare Druckquelle zum Anschluss an den weiteren, zur Aufnahme der Flüssigkeitsmenge vorgesehenen Endabschnitt (11) und eine passive, einen geschlossenen Kompressionsraum umfassende Druckquelle zum Anschluss an den das Trockenreagenz (13) aufweisenden Endabschnitt (12) aufweisen.

13. Verfahren zum Betreiben einer Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 8 durch Betreibereinrichtungen,

dadurch gekennzeichnet,

dass mit dem weiteren Endabschnitt (11) des Kanalbereichs (7) des Mikrofluidelements eine steuerbare Druckquelle und mit dem das Trockenreagenz enthaltenden Endabschnitt (12) des Mikrofluidelements eine passive Druckquelle verbunden wird und dass eine in den weiteren Endabschnitt (11) eingegebene Flüssigkeitsmenge (15) durch die steuerbare Druckquelle gegen den ansteigenden Druck der passiven Druckquelle in den das Trockenreagenz enthaltenden Endabschnitt (12) verschoben wird, um das Trockenreagenz zu lösen.

14. Verfahren nach Anspruch 14,

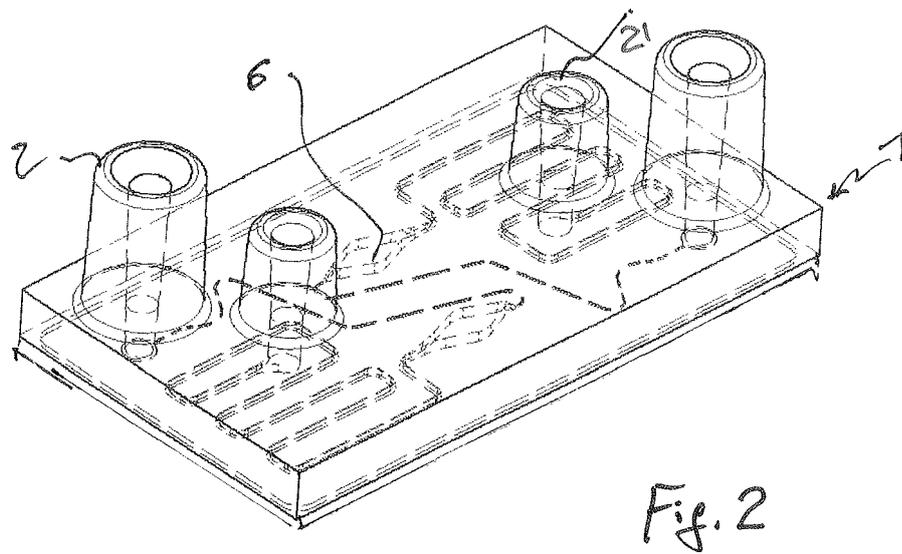
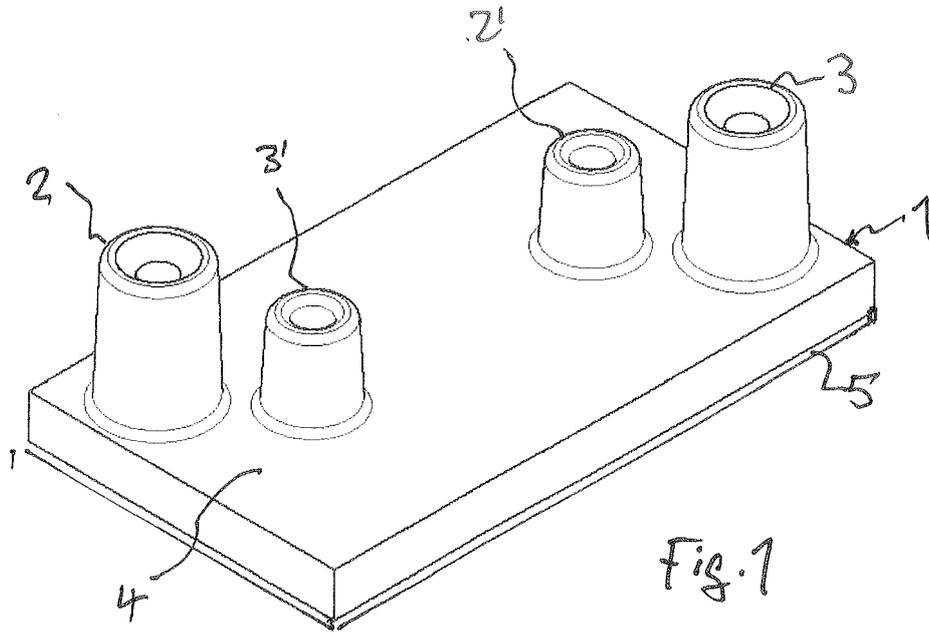
dadurch gekennzeichnet,

dass der Druck der steuerbaren Druckquelle konstant gehalten wird, um die Flüssigkeitsmenge, ggf. mit rückgelöstem Reagenz, innerhalb des Kanalbereichs (7) bei Druckgleichgewicht zwischen den Druckquellen in einer gewünschten, von dem konstanten Druck abhängigen Position festzuhalten.

15. Verfahren nach Anspruch 14,

dadurch gekennzeichnet,

dass zur Abkopplung des Mikrofluidelements von den Betreibereinrichtungen der Druck der Druckquellen unter Beibehaltung des Druckgleichgewichts auf Atmosphärendruck abgesenkt wird, und vorzugsweise die Flüssigkeitsmenge nach der Rücklösung des Trockenreagenz in einem Detektionsbereich positioniert wird.



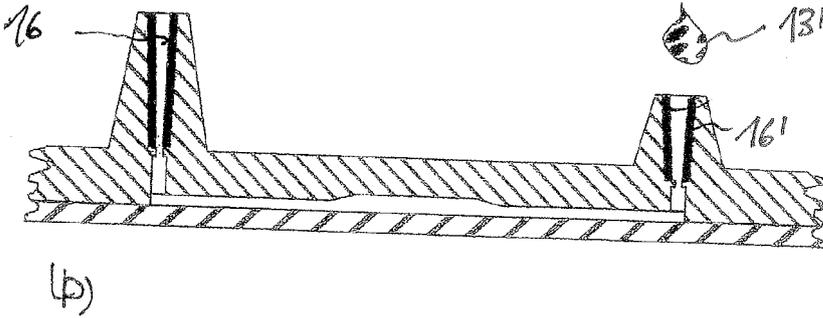
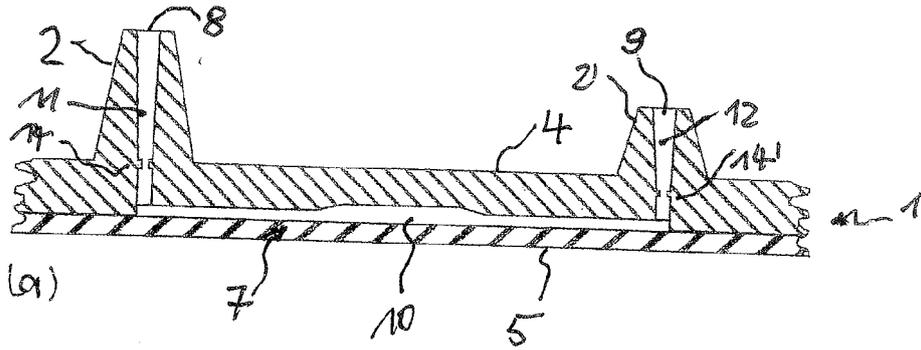


FIG. 5

Fig. 3

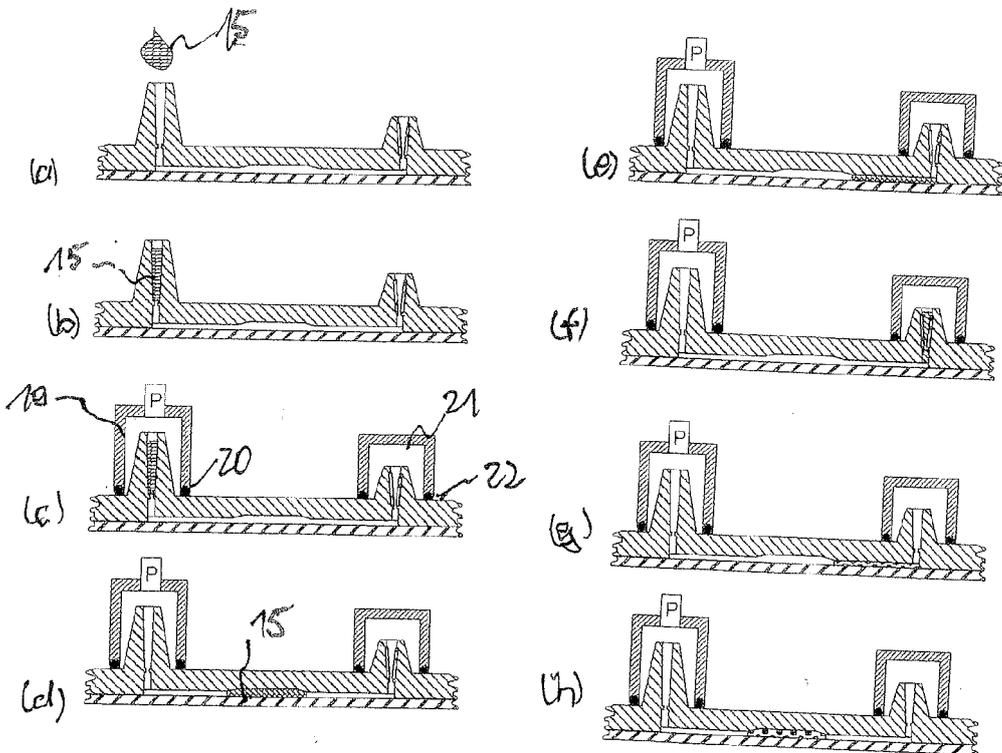


Fig. 4

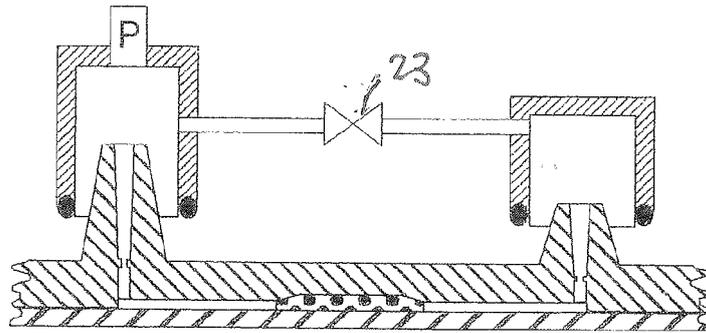
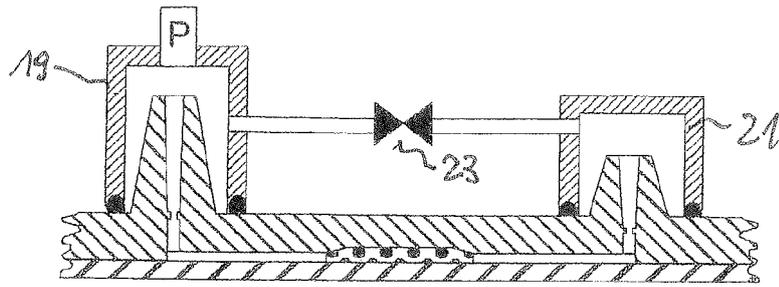


FIG. 6

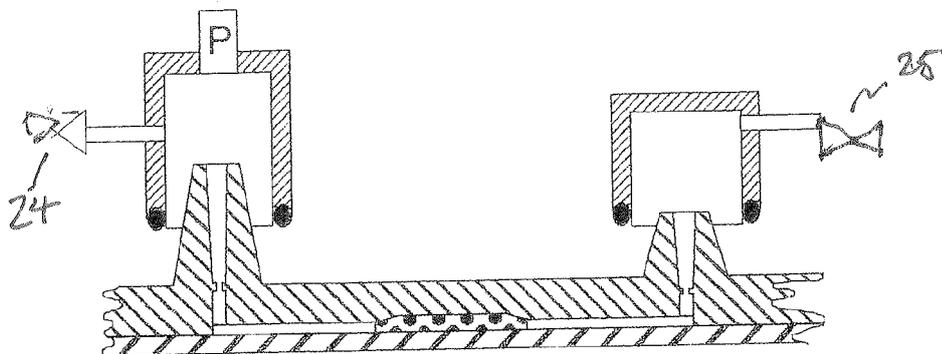
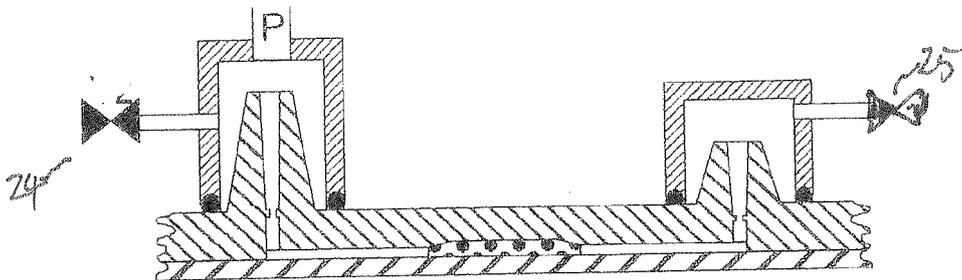


FIG. 7

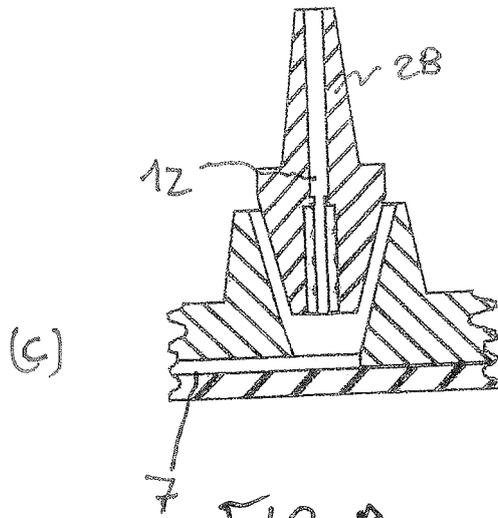
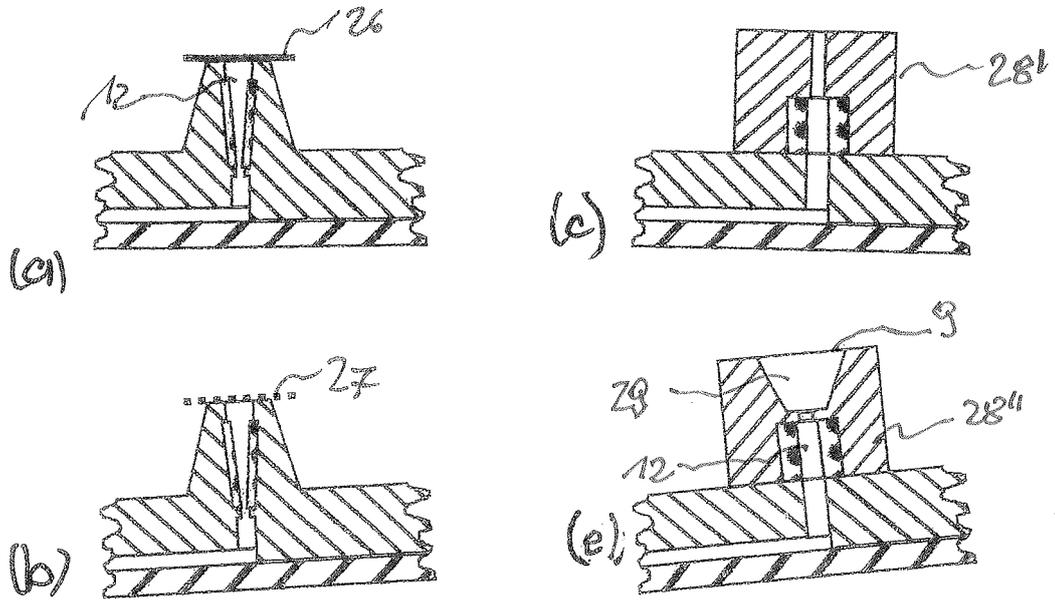


FIG. 8

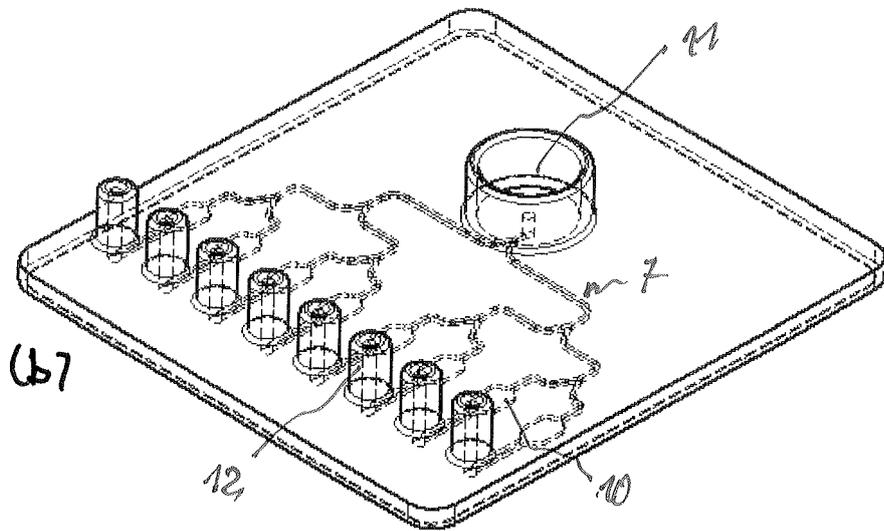
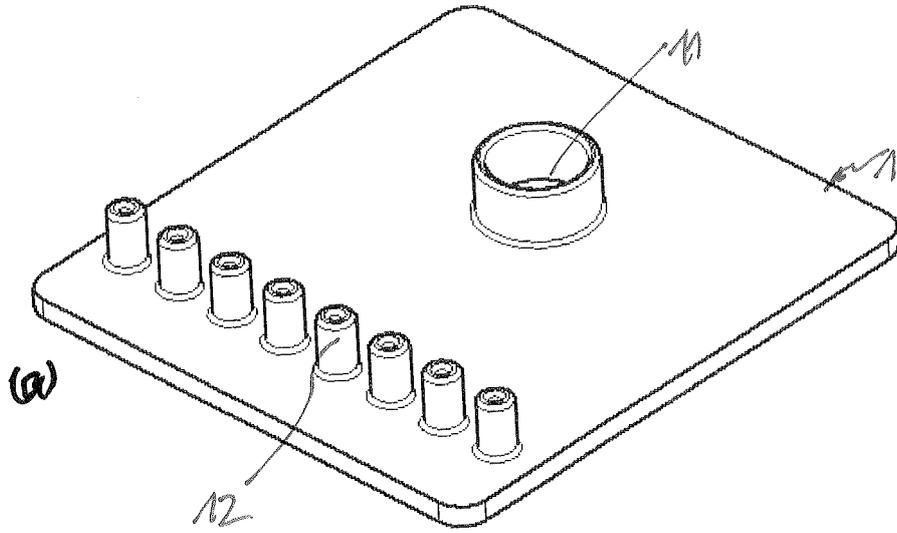


FIG. 9

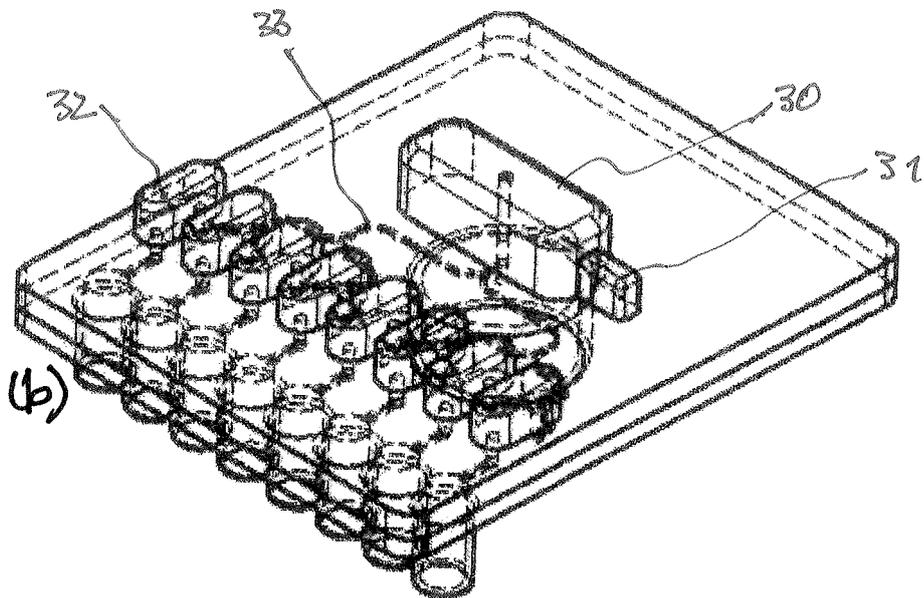
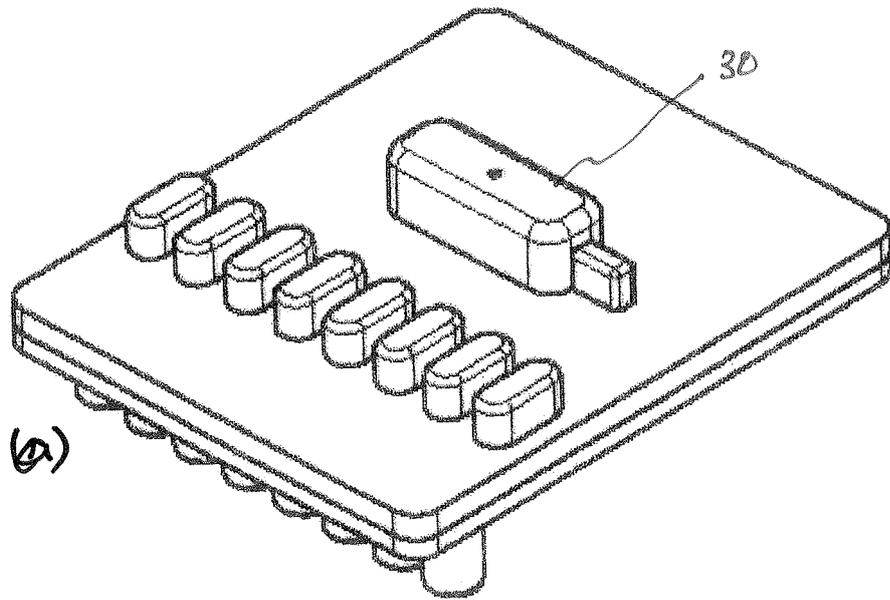


FIG. 10



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 21 20 5300

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	DE 10 2008 021364 A1 (SIEMENS AG [DE]) 25. Juni 2009 (2009-06-25) * Absätze [0043] - [0045]; Abbildung 4 * -----	1-15	INV. B01L3/00
X	EP 2 496 351 A2 (SEC DEP FOR ENVIRONMENT FOOD & RURAL AFFAIRS [GB]) 12. September 2012 (2012-09-12) * Absätze [0018], [0036], [0074] - [0076]; Abbildungen 1-3 * -----	1-15	
X	WO 2010/139295 A1 (THINXXS MICROTECHNOLOGY AG [DE]; WEBER LUTZ [DE]) 9. Dezember 2010 (2010-12-09) * Seite 5, Zeile 30 - Seite 6, Zeile 25; Abbildungen 1-11 * -----	1-15	
A	US 2011/041922 A1 (USSING TOMAS [DK]) 24. Februar 2011 (2011-02-24) * Absätze [0080] - [0092]; Abbildungen 1-7 * -----	1-15	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlussdatum der Recherche 24. März 2022	Prüfer Viskanic, Martino
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 : nichtschriftliche 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	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

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

EP 21 20 5300

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.

24-03-2022

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102008021364 A1	25-06-2009	KEINE	
EP 2496351 A2	12-09-2012	AU 2010311138 A1	03-05-2012
		CA 2778329 A1	05-05-2011
		CN 102655938 A	05-09-2012
		EP 2496351 A2	12-09-2012
		ES 2712666 T3	14-05-2019
		JP 5934100 B2	15-06-2016
		JP 2013509173 A	14-03-2013
		TR 201900390 T4	21-02-2019
		US 2012270225 A1	25-10-2012
		WO 2011051735 A2	05-05-2011
WO 2010139295 A1	09-12-2010	EP 2437890 A1	11-04-2012
		EP 3978132 A1	06-04-2022
		EP 3978133 A1	06-04-2022
		WO 2010139295 A1	09-12-2010
US 2011041922 A1	24-02-2011	US 2011041922 A1	24-02-2011
		WO 2009112030 A1	17-09-2009

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 2821138 A1 [0005]