

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
28. Juni 2012 (28.06.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/084615 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

B01L 3/00 (2006.01) **B01F 11/00** (2006.01)
B01F 1/00 (2006.01) **B01F 13/00** (2006.01)
B01F 7/00 (2006.01) **B01F 15/02** (2006.01)
B01F 7/16 (2006.01) **G01N 35/10** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/072659

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Dezember 2011 (13.12.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10196050.8 20. Dezember 2010 (20.12.2010) EP
11001134.3 11. Februar 2011 (11.02.2011) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM MICROPARTS GMBH** [DE/DE]; Hauert 7, 44227 Dortmund (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LANGE, Berthold** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
SCHOEN, Christian [DE/DE]; Boehringer Ingelheim

GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **EICHMANN, Tobias** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR MIXING AT LEAST ONE SAMPLE SOLUTION HAVING AT LEAST ONE REAGENT, AND DEVICE

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUM MISCHEN WENIGSTENS EINER PROBENLÖSUNG MIT WENIGSTENS EINEM REAGENZ UND VORRICHTUNG

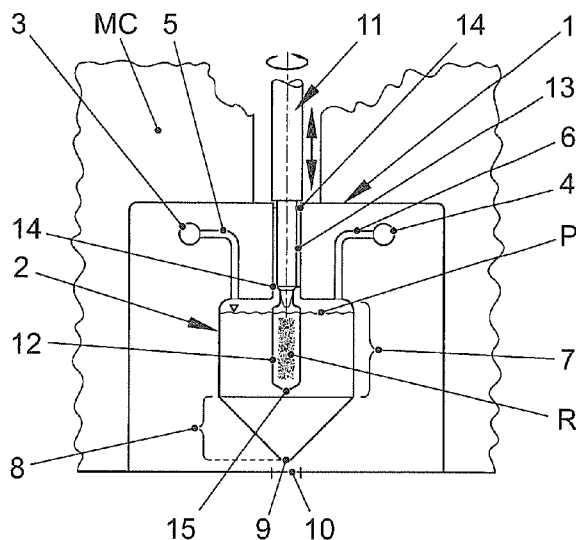


FIG. 1

(57) Abstract: The invention relates to a method for mixing at least one sample solution (P) having at least one reagent (R) in at least one chamber (2) of a microfluidic cartridge (MC), and to a device for carrying out the method. According to the invention, at least one reagent (R) is added to the sample solution (P) by means of at least one displaceable component (11) and brought into contact with same. The loss of sample liquid (P) and analyte can thus be reduced. The invention further relates to a device for carrying out the method.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zum Mischen wenigstens einer Probenlösung mit wenigstens einem Reagenz und Vorrichtung Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Mischen wenigstens einer Probenlösung (P) mit wenigstens einem Reagenz (R) in wenigstens einer Kammer (2) einer mikrofluidischen Cartridge (MC) sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens. Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass wenigstens ein Reagenz (R) mittels wenigstens eines beweglichen Bauteils (11) der Probenlösung (P) zugeführt und mit dieser in Kontakt gebracht wird. Auf diese Weise kann der

Verlust an Probenflüssigkeit (P) bzw. Analyt vermindert werden. Des Weiteren wird auch eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens vorgeschlagen.



CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent
zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Verfahren zum Mischen wenigstens einer Probenlösung mit wenigstens einem Reagenz und Vorrichtung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Mischen wenigstens einer Probenlösung mit wenigstens einem Reagenz in wenigstens einer Kammer einer mikrofluidischen Cartridge sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Die Bio- und Gentechnologie hat in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Eine Grundaufgabe dieser Technologie ist der Nachweis von bestimmten biologischen Stoffen (Analyten) in Fluidproben. Durch den Nachweis von Analyten in Fluidproben, beispielsweise in einer Blutprobe eines Patienten, können unter Anderem Krankheitserreger nachgewiesen werden, wodurch dem Arzt die Stellung einer Diagnose erleichtert wird was somit auch eine schnelle Behandlung und Infektionskontrolle fördert.

In der Bio- und Gentechnologie finden dabei zunehmend mikrofluidische Bauteile bzw. mikrofluidische Cartridges Anwendung.

Mikrofluidische Cartridges werden vielfältig in Form von Einmaltests eingesetzt, wobei in der Regel so genannte Lateral Flow Cartridges Verwendung finden, deren Bauteile Längen- und Breitenmessungen aufweisen, die einige Millimeter bis Zentimeter betragen.

Zur Durchführung von Tests wird in der Regel einer mit einem Biosensor (Biochip) versehenen mikrofluidischen Cartridge eine zu testende Analyseflüssigkeit (z. B. Blut, Urin oder Speichel) über geeignete Mittel zugeführt. Eine Zugabe von Probenlösung zur Cartridge erfolgt vor oder nach dem Einsetzen der Cartridge in ein entsprechendes Analysegerät.

Der Begriff "mikro" soll dabei implizieren, dass zumindest einer der vorhandenen Kanäle und/oder Kavitäten (Kammern) zumindest in einer geometrischen Ausdehnungsrichtung eine Dimension im Mikrometermaßstab aufweist, also mit einer Dimension von weniger als einem Millimeter.

Unter dem Begriff "mikrofluidisch" wird verstanden, dass ein druckinduzierter und/oder kapillarer Flüssigkeitsfluss durch und in den Mikrokanälen und/oder Mikrokavitäten erfolgt.

Dabei wird unter einem "mikrofluidischen Bauteil" ein Bauteil verstanden, welches wenigstens derartige Mikrokanäle bzw. Mikrokavitäten für die Speicherung und den Transport von Flüssigkeiten bzw. Fluiden aufweist.

Eine "mikrofluidische Cartridge" stellt eine (gegebenenfalls aus mehreren mikrofluidischen Bauteilen bestehende) Vorrichtung für die Analyse von Flüssigkeiten dar.

Der Nachweis von geringen Konzentrationen biologischer und anorganischer Substanzen in biologischen Proben ist häufig schwierig. Die Tests (Assays) für diese Art von Nachweisen in mikrofluidischen Cartridges sind in der Regel mit mehreren Verfahrensschritten verbunden.

Der Bedarf bei modernen mikrofluidischen Cartridges zielt auf eine Verkürzung in der Messzeit zwischen Aufgabe der Probenlösung und letztendlich dem Erscheinen des Messwertes ab. Zudem geht der Trend auch dahin, mit immer kleineren Mengen an Probenlösung zuverlässige Messungen zu ermöglichen.

Bei Durchführungen von Messungen in einer mikrofluidischen Cartridge wird üblicherweise eine geringe Menge einer Probenlösung durch eine oder mehrere Kammern geführt, welche Reagenzien oder Konditionierungsmittel enthalten, die dazu dienen, die für das Inkontaktbringen mit den Reagenzien vorgesehene Probe vorzubereiten. Die Probenlösung wird daher in der Regel sequentiell durch unterschiedliche Kammern geführt, welche über Mikrokanäle miteinander verbunden sind, durch die sich die Probenlösung mittels Kapillarkräften oder einer angewandten Kraft, wie etwa einer Zentrifugalkraft oder einer angelegten Druckdifferenz, bewegt.

Der Nachweis eines gesuchten Analyten erfolgt in der mikrofluidischen Cartridge letztendlich über die spezifische Bindung oder Reaktion des in der Probenlösung vorhandenen Analyten mit einem so genannten Reagenz (Erkennungsreaktion). Im Allgemeinen ermöglicht es die Spezifität der Erkennungsreaktion, auch Analyten in komplexen Proben, wie z. B. Körperflüssigkeiten ohne oder nur mit geringer vorheriger Aufreinigung qualitativ oder quantitativ bestimmen zu können.

Die Reagenzien werden bei den mikrofluidischen Cartridges zumeist in einem bestimmten Bereich bzw. in einer bestimmten Kammer immobilisiert. Die Probenlösung wird dabei im Verlauf des fluidischen Protokolls in flüssiger Form aus einem anderen Bereich der mikrofluidischen Cartridge zu diesen Reagenzien gebracht, um die Reagenzien aufzulösen

und die Erkennungsreaktion durchzuführen. Beim Transport der Probenlösung von Kammer zu Kammer kann es jedoch zu Verlusten an Probenlösung kommen, da beispielsweise beim Kapillartransport Kammern und Kanäle nicht ausreichend entleert werden können. Dies ist insbesondere bei den mittlerweile üblichen kleinen Probenvolumina von unter 10 Mikroliter kritisch.

Weiterhin kann der Transport der Probenlösung eine Verfälschung des Messergebnisses z. B. durch unspezifische Bindung oder Adhäsion zur Folge haben.

Bei einer unspezifischen Bindung binden die Analyten mit anderen Stoffen als gewollt und gehen so als Reaktionsstoff verloren. Bei einer Adhäsion gehen die interessierenden Analyten durch Anlagerung an Oberflächen/Wänden zum Teil verloren.

In der DE 2009 016 712 A1 ist eine mikrofluidische Cartridge (Einweg-Testkassette) zur Bioassay von Analyten sowie eine Vorrichtung, in der die mikrofluidische Cartridge eingesetzt wird, bekannt.

Die dort beschriebene mikrofluidische Cartridge weist einen strukturierten Körper auf, in dem Kavitäten, die miteinander durch Kanäle verbunden sind, eingebracht sind. Es ist ein Einlass zur Einführung einer Analyten enthaltenden Probenlösung und eine Reagenzienkammer vorgesehen, in der ein oder mehrere Reagenzien zur Reaktion mit dem Analyten oder zum Vermischen mit der Probenlösung untergebracht sind. Ferner ist eine Detektionskammer vorgesehen, in der ein Signal zum Nachweis oder zur quantitativen Analyse des Analyten detektiert wird. Die Detektionskammer weist dabei ein Fenster zur Detektion eines Signals auf. Die Reagenzien sind in der Reagenzienkammer in trockener Form deponiert, wobei die Probenlösung durch zeitlich und volumenmäßig genau definierte Luftstöße innerhalb der mikrofluidischen Cartridge transportiert wird.

Insgesamt soll so ein kostengünstiges, lagerfähiges und einfach zu bedienendes Mittel zur Durchführung von biochemischen Testverfahren bereitgestellt werden, um Analyten qualitativ und/oder quantitativ zu bestimmen. Ferner wird in der Schrift auch eine Kontrolle der Reaktionsbedingungen, insbesondere Volumen und Zeiten, aber auch ein optimales Vermischen von Probenlösung und Reagenzien genannt.

Letztlich wird jedoch hier der bekannte Weg, innerhalb einer mikrofluidischen Cartridge die Probenlösung zu den Reagenzien zu transportieren, nicht verlassen.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1 bereitzustellen, bei dem die oben genannten Nachteile des Standes der Technik abgemildert sind.

Ferner ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine geeignete Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens bereitzustellen.

Für das Verfahren wird diese Aufgabe gelöst mit den kennzeichnenden Merkmalen von Patentanspruch 1. Für die Vorrichtung wird die Aufgabe gelöst mit den Merkmalen von Patentanspruch 11.

Hinsichtlich des Verfahrens geht die Erfindung aus von einem Verfahren zum Mischen von wenigstens einer Probenlösung mit wenigstens einem Reagenz in wenigstens einer Kammer einer mikrofluidischen Cartridge.

Erfindungsgemäß ist nun vorgesehen, dass wenigstens ein Reagenz mittels wenigstens eines beweglichen Bauteils der Probenlösung zugeführt und mit dieser in Kontakt gebracht wird.

Das Reagenz wird also in eine Kammer gebracht, in der die Probenlösung bereits vorliegt. Die Probenlösung muss somit nicht mehr im fluidischen Netzwerk bewegt werden, wodurch die Verluste an Probe bzw. Analyt geringer ausfallen.

Beispielsweise kann denkbar sein, dass zwei aufeinander folgende Reaktionen einer Probenlösung mit je einem Reagenz für einen Assay erforderlich ist.

Nach dem Stand der Technik würde man hierfür zwei Kammern benötigen, in denen jeweils eines der Reagenzien in geeigneter Weise immobilisiert ist. Zunächst muss die Probenlösung in die das erste Reagenz enthaltende Kammer geleitet werden. Die Probenlösung reagiert dann mit diesem Reagenz und die gesamte (vorprozessierte) Flüssigkeit wird anschließend durch Kapillar- oder Druckkräfte in die nächste Kammer weitergeleitet, um dann mit dem zweiten Reagenz zu reagieren.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es nun möglich, beide Reaktionen (ohne Transport der Probenlösung) in ein und derselben Kammer ausführen zu lassen.

Beispielsweise könnte dazu das erste Reagenz in der Kammer bereits deponiert sein und nach Zuführung der Probenlösung mit diesem reagieren. Nach einer bestimmten Zeit könnte dann das zweite Reagenz mittels des beweglichen Bauteils der Probenlösung in der Kammer zugeführt und mit dieser in Kontakt gebracht werden.

Denkbar ist aber auch, gleich mehrere Reagenzien an dem beweglichen Bauteil zu halten. Beispielsweise könnten zwei verschiedene Reagenzien auf dem beweglichen Bauteil getrennt voneinander gelagert werden, z. B. an dessen Vorder- und Rückseite. Dies kann für bestimmte Anwendungsfälle durchaus von Vorteil sein.

Es kann allerdings auch vorgesehen sein, mehrere bewegliche Bauteile zu verwenden, die beispielsweise jeweils ein Reagenz tragen und bei Bedarf der Probenlösung zugeführt werden.

Wenn das bewegliche Bauteil in einer im Wesentlichen translatorischen Bewegung in Richtung der Probenlösung bewegt wird, führt dies zu einer Vereinfachung des Verfahrens und die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens kann konstruktiv vergleichsweise einfach gehalten werden.

Um eine schnelle und gute Erkennungsreaktion zu erzielen, ist eine gründliche Vermischung der Probenlösung mit den Reagenzien anzustreben. Es ist daher sehr von Vorteil, wenn das bewegliche Bauteil zumindest während des Kontaktes des Reagenzes mit der Probenlösung eine rotatorische Bewegung vollführt. Eine gute Vermischung kann dabei noch gesteigert werden, wenn das bewegliche Bauteil zumindest während des Kontaktes des Reagenzes mit der Probenlösung eine oszillierende Bewegung oder auch eine kreisende Bewegung vollführt. Selbstverständlich sind natürlich auch Überlagerungen der genannten Bewegungen denkbar und durchaus von Vorteil.

Es ist zweckmäßig wenn das bewegliche Bauteil zumindest mit dem Teil, an welchem das Reagenz gehalten ist, derart in die Probenlösung eingetaucht wird, dass das Reagenz vollständig von der Probenlösung umgeben ist.

Das oder die Reagenzien können dabei vorteilhaft durch Trocknung auf dem beweglichen Bauteil immobilisiert sein. Dies kann beispielsweise konventionell oder auch durch Gefriertrocknung erfolgen. Der Vorteil bei der Gefriertrocknung liegt darin, dass das oder die

getrockneten Reagenzien in Form einer porösen Masse immobilisiert sind, die eine große Oberfläche bildet und sich daher bei Kontakt mit der Probenlösung schnell auflöst.

Es kann vorgesehen sein, dass vor der Kontaktierung des Reagenzes mit der Probenlösung das bewegliche Bauteil wenigstens einen verschlossenen Zugang zur Kammer öffnet. Hierdurch wird die Kammer vor Verunreinigungen von außen geschützt und eine in die Kammer bereits eingebrachte Probenlösung kann auch bei Transport beispielsweise einer die Kammer enthaltenden mikrofluidischen Cartridge nicht nach außen gelangen und so zu einer Kontamination der Umwelt bzw. von Gerätschaften führen.

Zur Verbesserung der Durchmischung von Probenlösung und Reagenz kann es sehr zweckmäßig sein, das bewegliche Bauteil spatelartig auszugestalten. Darüber hinaus bieten die Flächen eines Spatels geeignete Ablageflächen, um Reagenzien zu deponieren.

Es ist aber natürlich auch denkbar, das bewegliche Bauteil andersartig auszugestalten. Beispielsweise könnte es auch spiralförmig ausgebildet sein, so dass eine Mischungswirkung ähnlich wie bei einem Mixer erreicht werden kann.

Die Erfindung betrifft aber auch eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Dabei umfasst die erfindungsgemäße Vorrichtung wenigstens eine mikrofluidische Cartridge mit wenigstens einer Kammer zur Aufnahme einer Probenlösung, wobei die Kammer wenigstens einen Zugang enthält, in die ein bewegliches, wenigstens ein Reagenz tragendes Bauteil einführbar ist.

Eine solche Vorrichtung ermöglicht auf einfacher Weise die Durchführung des Verfahrens.

In Weiterbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann der wenigstens eine Zugang derart verschlossen sein, dass dieser durch das bewegliche Bauteil durchstoßbar ist. Dabei kann der Zugang beispielsweise durch eine flexible oder gummiartige Folie verschlossen sein. Hierdurch kann sogar nach dem Durchstoßen des Verschlusses noch eine gewisse Dichtwirkung erzielt werden, da sich die flexible Folie nach ihrem Durchstoßen wieder an das bewegliche Bauteil anschmiegt.

Das bewegliche Bauteil ist vorteilhafterweise spatelartig ausgebildet. Zum einen kann durch die Spatelfläche beispielsweise bei einer Rotationsbewegung des beweglichen Bauteils die Vermischung von Probenlösung und Reagenzien deutlich gesteigert werden, zum anderen

ist eine leichte Deponierung von Reagenzien auf einer spatelartigen Fläche möglich. Schließlich ist es so auch durchaus denkbar, Spatel des täglichen Laborbedarfs als bewegliches Bauteil einzusetzen, was entsprechend die Kosten für die Vorrichtung senkt.

Das mikrofluidische Bauteil der Vorrichtung kann dabei Bestandteil einer mikrofluidischen Cartridge sein. Mikrofluidische Cartridges bilden eine komfortable Möglichkeit zur Durchführung von biotechnischen Arrays.

Um die funktionsgerechte Benutzung der mikrofluidischen Cartridge und auch die Auswertung des Assays zu optimieren, kann vorgesehen sein, die mikrofluidische Cartridge mit einem Analysegerät in eine funktionale Wirkverbindung zu bringen. Somit kann auch der ungeübte Benutzer, welcher mit derartigen Tests keinen täglichen Umgang hat, einen solchen sachgerecht und reproduzierbar durchführen.

Dabei kann vorteilhaft sein, wenn das bewegliche Element beweglich mit der mikrofluidischen Cartridge verbunden ist. Das bewegliche Bauteil und die mikrofluidische Cartridge können sozusagen als (verkäufliche) Einheit zur Verfügung gestellt werden. Der Benutzer braucht somit lediglich eine dem jeweils durchzuführenden Array entsprechende Einheit aus Cartridge und entsprechenden Reagenzien aus der Verpackung zu nehmen, die entsprechende Probenlösung zuzuführen und anschließend die Cartridge mit dem Analysegerät zum Starten des Arrays und deren Auswertung zu verbinden.

Alternativ wäre ebenso denkbar, das bewegliche Bauteil beweglich mit dem Analysegerät zu verbinden. In diesem Fall könnte beispielsweise auch gleich vorgesehen sein, in dem Analysegerät eine Art Magazin für mehrere bewegliche Bauteile jeweils mit Reagenzien für unterschiedliche Arrays vorzusehen.

Zur vollautomatischen Durchführung des Arrays ist es sehr zweckmäßig, wenn das bewegliche Bauteil über wenigstens einen Aktoren des Analysegeräts bewegt wird.

Weitere Vorteile und Ausgestaltungen der Erfindung werden anhand von Ausführungsbeispielen deutlich, was mit Hilfe der beiliegenden Figuren näher erläutert werden soll. Dabei bedeuten

Fig. 1 eine prinziphafte Darstellung einer ersten Ausführungsform der Erfindung, wobei ein Ausschnitt aus einer mikrofluidischen Cartridge ersichtlich ist,

Fig. 2 eine prinziphafte Darstellung eines Analysegerätes, in welches die mikrofluidische Cartridge gemäß Fig. 1 eingeschoben ist und

Fig. 3 eine zweite Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Zunächst wird auf die Fig. 1 Bezug genommen.

Darin ist eine mikrofluidische Cartridge MC mit einem mikrofluidischen Bauteil 1 (Biochip) ersichtlich. Das mikrofluidische Bauteil 1 umfasst eine Assaykammer 2 zur Durchführung eines Bioassays. Über eine Befüllöffnung 3 und eine Entlüftungsöffnung 4, welche jeweils über entsprechende Kanäle 5 und 6 mit der Assaykammer 2 verbunden sind, ist eine entsprechende Probenlösung P der Assaykammer 2 zuführbar bzw. aus dieser auch wieder abführbar.

Die Assaykammer 2 weist einen ersten Kammerbereich 7 mit konstantem Querschnitt im Millimeterbereich und einen zweiten Kammerbereich 8 auf, welcher sich konisch hin zu einer Messfläche 9 verjüngt. Die Messfläche 9 ist transparent und dient zum optischen Auslesen eines sich nach einer bestimmten Erkennungs- bzw. Immunreaktion gebildeten und im Bereich der Messfläche immobilisierten Erkennungs- bzw. Immunkomplexes (nicht näher dargestellt). Das konische Zulaufen des zweiten Kammerbereiches 8 bis zur Messfläche 9 erleichtert die Messung, auch wenn vergleichsweise nur wenig Antikörper und Mittel zur Immobilisierung zur Verfügung stehen.

Die Messung erfolgt über eine optische Messeinheit 21, welche über ein Fenster 10 optischen Zugang zur Messfläche 9 erhält (vergleiche auch Fig. 2).

In Fig. 1 ist ferner ersichtlich, dass in die Probe P ein stabförmiger Reagenzienträger 11 mit einem spatelförmigen Ende 12 eingetaucht ist. Das spatelförmige Ende 12 ist an seiner Vorderseite und an seiner Rückseite (nicht ersichtlich) jeweils mit Reagenzien R versehen. So sind beispielsweise auf der Vorderseite Fänger-Antikörper und auf der Rückseite Detektions-Antikörper an dem spatelförmigen Ende 12 gehalten. Die Reagenzien R sind dabei vorzugsweise gefriergetrocknet auf dem spatelförmigen Enden 12 immobilisiert.

Insgesamt weist der Reagenzienträger 11 also in etwa ein stabförmiges Aussehen auf, wobei er mit seinem spatelförmigen Ende 12 über einen in dem mikrofluidischen Bauteil 1 befindlichen, kanal- oder kerbenförmigen Zugang 13 zur Assaykammer 2 gelangen kann.

Die Assaykammer 2 ist vor Zuführung der Reagenzien R durch den Reagenzienträger 11 mittels zweier folienartiger Verschlüsse 14 verschlossen. Dies vermindert die Gefahr von Verunreinigungen der Assaykammer 2 bzw. der Probenlösung P oder auch der Umwelt. Durch das Vorhalten mehrerer folienartiger Verschlüsse 14 kann dies auch bei Beschädigung eines der Verschlüsse 14 sichergestellt werden.

Um nun zur Assaykammer 2 zu gelangen, muss der Reagenzienträger 11 mit seinem spatelförmigen Ende 12 die zwei folienartige Verschlüsse 14 durchstoßen. Unterstützend ist das spatelförmige Ende 12 dazu mit einer Spitze 15 ausgestattet. Die Folie der Verschlüsse 14 kann zweckmäßigerweise aus elastischem Material sein, um eine abdichtende Wirkung der Verschlüsse 14 auch nach deren Durchstoßen zu fördern.

In Fig. 1 ist der Reagenzienträger 11 mit seinem spatelförmigen Ende 12 bereits soweit in die Assaykammer 2 eingeführt, dass die Reagenzien R vollends in die Probenlösung P eingetaucht sind.

Das Zubringen der Reagenzien R zur Probenlösung P erfolgt also durch eine einfache translatorische Bewegung des Reagenzienträgers 11 in Richtung der Probenlösung P bzw. der Assaykammer 2. Zusätzlich ist durch Pfeile angedeutet, dass der Reagenzienträger während des Vermischens der Reagenzien R mit der Probenlösung P eine rotatorische, rührende Bewegung durchführen kann. Durch diese zusätzlichen Bewegungen des Reagenzienträgers 11 kann eine Vermischung der Reagenzien R mit der Probenlösung P deutlich verbessert werden.

Die Form eines spatelförmigen Reagenzienträgers 11 hat den Vorteil, dass unter Umständen auch ein gewöhnlicher Einmalspatel aus dem Laborbedarf mit entsprechend geringen Kosten Verwendung finden kann. Allerdings sind auch andere Formen des Reagenzienträgers 11, insbesondere seines Endes 12 denkbar. So könnte das Ende 12 im Querschnitt beispielsweise auch eine dreieckförmige Form aufweisen, so dass auf jeder Fläche ein Reagenz, insgesamt also drei Reagenzien getrennt voneinander immobilisiert werden könnten. Bei einem viereckigen oder sternförmigen Querschnitt könnten sogar noch mehr Reagenzien deponiert werden.

Auch eine spiralförmige Ausgestaltung, vergleichbar mit der eines Mixers, ist beispielsweise denkbar und würde eine gute Mischungswirkung erzielen.

In Fig. 2 ist nun äußerst schematisch ein Analysegerät 16 in Form eines Tischgerätes ersichtlich, in das die mikrofluidische Cartridge MC nach Einbringung der Probenlösung P zur Durchführung des Bioassays und zur entsprechenden Auswertung einführbar ist.

Die mikrofluidische Cartridge MC ist dabei vorzugsweise ein mittels Spritzgusstechnik abgeformtes Bauteil.

Die Benutzung der erfindungsgemäßen Vorrichtung erfolgt nun folgendermaßen:

Die mikrofluidische Cartridge MC wird aus der Verpackung entnommen und die Probenlösung P wird in geeigneter Weise der Assaykammer 2 zugeführt. Dies kann beispielsweise über einen entsprechenden Probeaufgabebereich durch den Patienten selbst oder auch durch einen Arzt erfolgen. Die entsprechenden Befüllöffnungen in der mikrofluidischen Cartridge MC werden dann in geeigneter Weise verschlossen, beispielsweise durch eine Klebelasche. Anschließend wird die mikrofluidische Cartridge MC in einen entsprechenden Aufnahmeschlitz 17 des Analysegerätes 16 eingeschoben.

Das Analysegerät 16 besitzt einen Startknopf 18 zum Starten des jeweils über einen Programmwahlschalter 19 auszuwählenden Bioassays. Des Weiteren ist das Analysegerät 16 mit einer optischen Messeinheit 21 zur Durchführung der Messung, einer Steuer- und Auswerteeinheit 22 sowie einer Ausgabeeinheit 23 (beispielsweise in Form eines Displays) versehen.

Wird nach Auswahl eines durchzuführenden Arrays mittels des Programmschalters 19 und anschließender Betätigung des Startknopfes 18 die Analyse gestartet, so werden von der Steuer- und Auswerteeinheit 22 in Abhängigkeit des vorgegebenen Protokolls für den Bioassay zeitgerecht im Analysegerät 16 vorhandene Aktoren 24 angesteuert und bewegen den Reagenzienträger 11 wie in bereits beschriebener Weise in Richtung der Assaykammer 2. Die Aktoren 24 sind dabei so ausgestaltet, dass sie neben einer reinen translatorischen Bewegung auch eine rotatorische Bewegung des Reagenzienträgers 11 ermöglichen.

Des Weiteren ist in Fig. 2 auch angedeutet, dass das Analysegerät 16 mit einem Magazin 20 für mehrere Reagenzienträger 11 ausgestattet sein kann. Dabei wäre es denkbar, dass jeder Reagenzienträger 11 je nach über den Programmwahlschalter 19 auszuwählender Bioassay mit unterschiedlichen Reagenzien R versehen ist. Nach entsprechender Auswahl des Bioassays wird dann vom Analysegerät 16 der entsprechend notwendige Reagenzienträger 11 ausgewählt und der Assaykammer 2 zugeführt.

Wie in Fig. 3 äußerst prinziphaft angedeutet, wäre natürlich auch denkbar, eine aus einer mikrofluidischen Cartridge MC' und einem Reagenzienträger 11' bestehende (verkaufsfähige) Einheit bereitzustellen. Hierbei würde einer jeden solchen Einheit ein durchzuführender Bioassay zugeordnet werden können. Nach Auspacken der Einheit und Zuführung einer Probenlösung zu einer Assaykammer 2' in analoger Weise wie beschrieben, könnte die Einheit dann wiederum in ein entsprechend ausgestattetes Analysegerät (nicht dargestellt) eingeführt werden, wobei der Reagenzienträger 11' an einem freistehenden (innerhalb einer vorzusehenden Ausnehmung 25 der Cartridge MC' befindlichen) Endbereich 26 über entsprechende Aktoren des Analysegerätes wiederum bewegt bzw. in die Assaykammer 2' gebracht werden könnte.

Bezugszeichenliste

1	mikrofluidisches Bauteil
2,2'	Assaykammer
3	Befüllöffnung
4	Entlüftungsöffnung
5	Zulaufkanal
6	Ablaufkanal
7	erster Kammerbereich
8	zweiter Kammerbereich
9	Messfläche
10	Fenster
11,11'	Reagenzienträger
12,12'	spatelförmiges Ende
13	Zugang
14	Folienartiger Verschluss
15	Spitze
16	Analysegerät
17	Aufnahmeschlitz
18	Startknopf
19	Programmwahlschalter
20	Magazin für Reagenzienträger
21	Laser- und Messeinheit
22	Steuer- und Auswerteeinheit
23	Ausgabeeinheit
24	Aktoren
25	Ausnehmung für Aktoren des Analysegerätes
26	Endbereich des Reagenzienträgers als Angriffspunkt für Aktoren
MC,MC'	Mikrofluidische Cartridge
P	Probenlösung
R	Reagenz

Patentansprüche

1. Verfahren zum Mischen wenigstens einer Probenlösung (P) mit wenigstens einem Reagenz (R) in wenigstens einer Kammer (2,2') einer mikrofluidischen Cartridge (MC), **dadurch gekennzeichnet**, dass wenigstens ein Reagenz (R) mittels wenigstens eines beweglichen Bauteils (11,11') der Probenlösung (P) zugeführt und mit dieser in Kontakt gebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass mehrere Reagenzien (R) an dem beweglichen Bauteil (11,11') gehalten sind.
3. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') in einer im Wesentlichen translatorischen Bewegung in Richtung der Probenlösung (P) bewegt wird.
4. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') zumindest während des Kontaktes des Reagenzes (R) mit der Probenlösung (P) eine rotatorische Bewegung vollführt.
5. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') zumindest während des Kontaktes des Reagenzes (R) mit der Probenlösung (P) eine oszillierende Bewegung vollführt.
6. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') zumindest während des Kontaktes des Reagenzes (R) mit der Probenlösung (P) eine kreisende Bewegung vollführt.
7. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') zumindest mit dem Teil (12,12'), an welchem das Reagenz (R) gehalten ist, derart in die Probenlösung (P) eingetaucht wird, dass das Reagenz (R) vollständig von der Probenlösung (P) umgeben ist.

8. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wenigstens eine Reagenz (R) durch Trocknung auf dem beweglichen Bauteil (11,11') immobilisiert ist.
9. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass vor der Kontaktierung des Reagenzes (R) mit der Probenlösung (P) das bewegliche Bauteil (11,11') wenigstens einen verschlossenen Zugang (14) zur Kammer (2) öffnet.
10. Verfahren nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') spatelartig (12,12') ausgestaltet ist.
11. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend wenigstens eine mikrofluidische Cartridge (MC,MC') mit wenigstens einer Kammer (2,2') zur Aufnahme einer Probenlösung (P), wobei die Kammer (2,2') wenigstens einen Zugang (13) enthält, in die ein bewegliches, wenigstens ein Reagenz (R) tragendes Bauteil (11,11') einführbar ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass der wenigstens eine Zugang (13) derart verschlossen ist, dass dieser durch das bewegliche Bauteil (11,11') durchstoßbar ist.
13. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 11 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') spatelartig (12,12') ausgebildet ist.
14. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die mikrofluidische Cartridge (MC,MC') mit einem Analysegerät (16) in eine funktionale Wirkverbindung bringbar ist.
15. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11') beweglich mit der mikrofluidischen Cartridge (MC') verbunden ist.

16. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11) beweglich mit dem Analysegerät (16) verbunden ist.
17. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach wenigstens einem der Ansprüche 11 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass das bewegliche Bauteil (11,11') über wenigstens einen Aktoren (24) des Analysegerätes (16) bewegt wird.

1/2

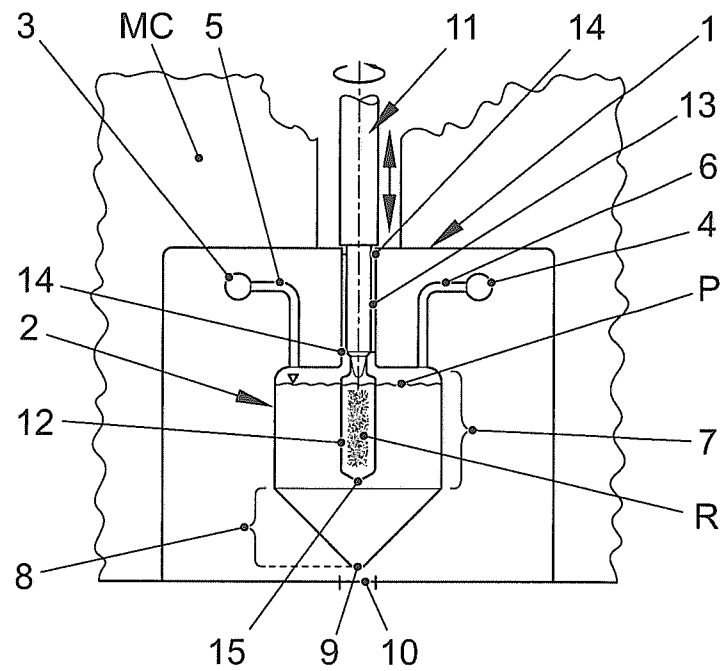


FIG. 1

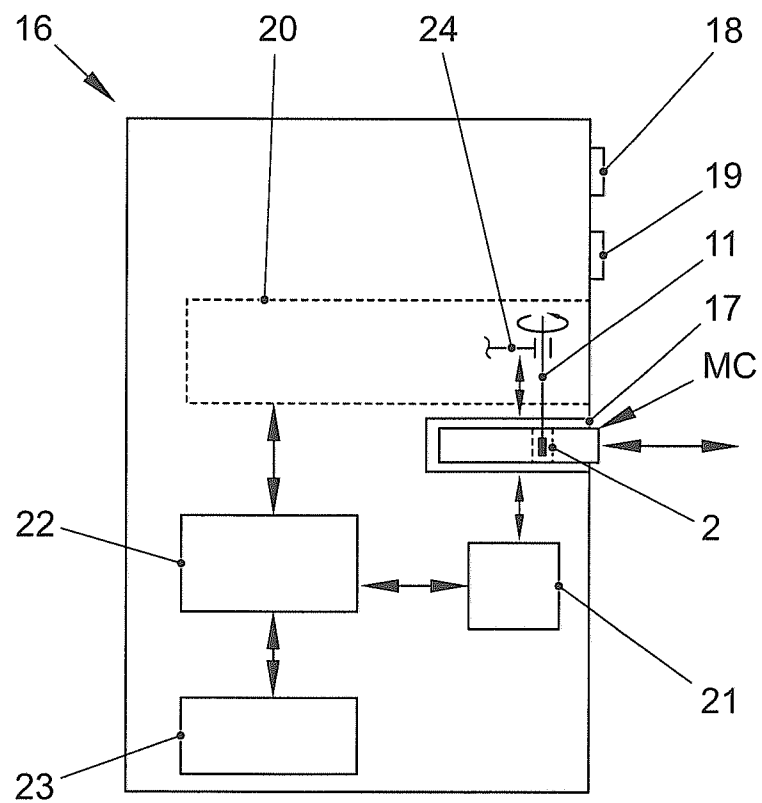


FIG. 2

2/2

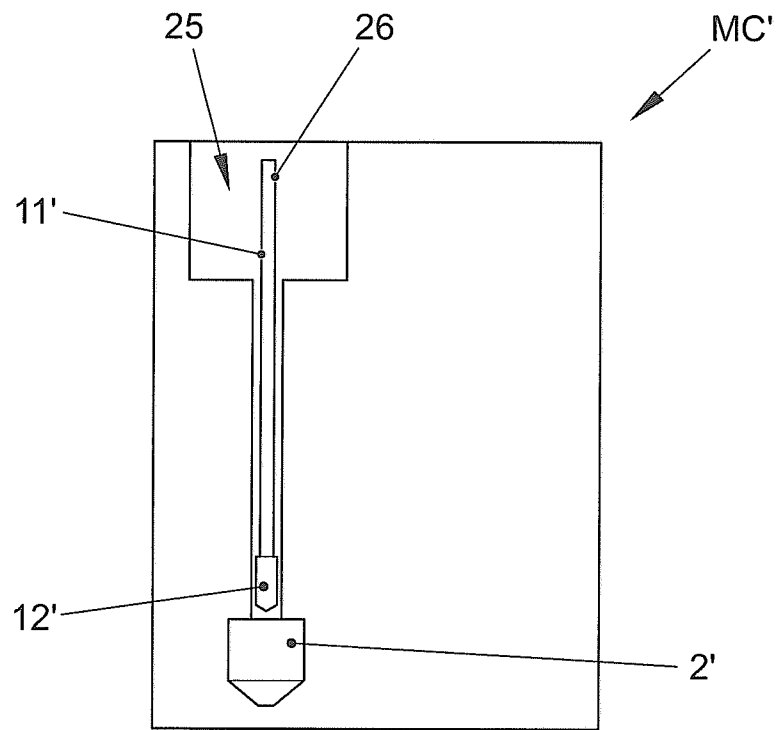


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/072659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	B01L3/00 B01F13/00 ADD. G01N35/10	B01F1/00 B01F15/02
	B01F7/00	B01F7/16 B01F11/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01L B01F G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/26539 A1 (BECKMAN INSTRUMENTS INC [US]) 24 July 1997 (1997-07-24) figures 1-16, 26 abstract page 4, line 33 - page 5, line 13 page 8, line 21 - page 10, line 3 page 11, line 14 - line 28 -----	1-3,7,8, 11,14-17
X	US 5 443 791 A (CATHCART G RICHARD [US] ET AL) 22 August 1995 (1995-08-22) figures 1,7,8 abstract column 6, line 40 - column 8, line 32 column 18, line 45 - column 19, line 63 ----- -/-	1,3,9, 11,12,14
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 February 2012		Date of mailing of the international search report 29/02/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Krasenbrink, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/072659

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 00 347 A1 (BILATEC GES ZUR ENTWICKLUNG BI [DE]) 13 July 2000 (2000-07-13) figure 3 abstract column 2, line 32 - line 38 column 7, line 53 - column 8, line 32 column 9, line 41 - column 10, line 47 -----	1-5,7, 11,14
X	WO 2010/064503 A1 (TOSHIBA KK [JP]; MIYAMOTO HIROHISA [JP]; KINPARA TAKESHI [JP]; NAKAMUR) 10 June 2010 (2010-06-10) figure 2 abstract -----	1,3,11, 14,15
X	DE 10 2009 016712 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 14 October 2010 (2010-10-14) cited in the application figures 1-5 abstract -----	11,14
X	US 3 780 992 A (NISHI H ET AL) 25 December 1973 (1973-12-25) figures 1-4 abstract column 1, line 4 - line 7 column 1, line 54 - column 2, line 42 -----	1,5,7, 11,14
X	US 4 874 114 A (GUIGAN JEAN [FR]) 17 October 1989 (1989-10-17) abstract figures 1-6 -----	1-4,6,7, 10,11,13
X	US 2007/297277 A1 (TYTAR FRANK A [US]) 27 December 2007 (2007-12-27) figure 9 paragraph [0064] - paragraph [0067] -----	1-7,11
X	DE 20 2004 019444 U1 (BERTH STEFAN [DE]) 17 March 2005 (2005-03-17) abstract figure 1 -----	1-4,6,8, 10,11,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/072659

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9726539	A1	24-07-1997	AU 734126 B2 07-06-2001
		AU 1530497 A	11-08-1997
		EP 0819256 A1	21-01-1998
		JP H11502937 A	09-03-1999
		JP 2005121675 A	12-05-2005
		JP 2005148080 A	09-06-2005
		JP 2005181344 A	07-07-2005
		US 6660233 B1	09-12-2003
		US 2002182117 A1	05-12-2002
		US 2005271552 A1	08-12-2005
		US 2006045812 A1	02-03-2006
		US 2006057029 A1	16-03-2006
		WO 9726539 A1	24-07-1997
US 5443791	A	22-08-1995	AT 154981 T 15-07-1997
		DE 69126690 D1	07-08-1997
		DE 69126690 T2	02-01-1998
		EP 0478753 A1	08-04-1992
		US 5443791 A	22-08-1995
		WO 9116675 A1	31-10-1991
DE 19900347	A1	13-07-2000	NONE
WO 2010064503	A1	10-06-2010	JP 2010127905 A 10-06-2010
		US 2011274585 A1	10-11-2011
		WO 2010064503 A1	10-06-2010
DE 102009016712	A1	14-10-2010	AU 2010234064 A1 27-10-2011
		CA 2758083 A1	14-10-2010
		DE 102009016712 A1	14-10-2010
		EP 2416881 A1	15-02-2012
		US 2012040470 A1	16-02-2012
		WO 2010115531 A1	14-10-2010
US 3780992	A	25-12-1973	NONE
US 4874114	A	17-10-1989	CA 1276602 C 20-11-1990
		CN 1034058 A	19-07-1989
		DE 3865179 D1	31-10-1991
		EP 0316698 A1	24-05-1989
		ES 2026241 T3	16-04-1992
		FR 2623283 A1	19-05-1989
		GR 3003096 T3	17-02-1993
		JP 1164448 A	28-06-1989
		US 4874114 A	17-10-1989
US 2007297277	A1	27-12-2007	NONE
DE 202004019444	U1	17-03-2005	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	B01L3/00	B01F1/00
	B01F13/00	B01F15/02
ADD.	G01N35/10	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
B01L B01F G01N		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/26539 A1 (BECKMAN INSTRUMENTS INC [US]) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Abbildungen 1-16, 26 Zusammenfassung Seite 4, Zeile 33 - Seite 5, Zeile 13 Seite 8, Zeile 21 - Seite 10, Zeile 3 Seite 11, Zeile 14 - Zeile 28 -----	1-3,7,8, 11,14-17
X	US 5 443 791 A (CATHCART G RICHARD [US] ET AL) 22. August 1995 (1995-08-22) Abbildungen 1,7,8 Zusammenfassung Spalte 6, Zeile 40 - Spalte 8, Zeile 32 Spalte 18, Zeile 45 - Spalte 19, Zeile 63 ----- -/-	1,3,9, 11,12,14
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Februar 2012		29/02/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Krasenbrink, B

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 00 347 A1 (BILATEC GES ZUR ENTWICKLUNG BI [DE]) 13. Juli 2000 (2000-07-13) Abbildung 3 Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 32 - Zeile 38 Spalte 7, Zeile 53 - Spalte 8, Zeile 32 Spalte 9, Zeile 41 - Spalte 10, Zeile 47 -----	1-5,7, 11,14
X	WO 2010/064503 A1 (TOSHIBA KK [JP]; MIYAMOTO HIROHISA [JP]; KINPARA TAKESHI [JP]; NAKAMUR) 10. Juni 2010 (2010-06-10) Abbildung 2 Zusammenfassung -----	1,3,11, 14,15
X	DE 10 2009 016712 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 14. Oktober 2010 (2010-10-14) in der Anmeldung erwähnt Abbildungen 1-5 Zusammenfassung -----	11,14
X	US 3 780 992 A (NISHI H ET AL) 25. Dezember 1973 (1973-12-25) Abbildungen 1-4 Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 4 - Zeile 7 Spalte 1, Zeile 54 - Spalte 2, Zeile 42 -----	1,5,7, 11,14
X	US 4 874 114 A (GUIGAN JEAN [FR]) 17. Oktober 1989 (1989-10-17) Zusammenfassung Abbildungen 1-6 -----	1-4,6,7, 10,11,13
X	US 2007/297277 A1 (TYTAR FRANK A [US]) 27. Dezember 2007 (2007-12-27) Abbildung 9 Absatz [0064] - Absatz [0067] -----	1-7,11
X	DE 20 2004 019444 U1 (BERTH STEFAN [DE]) 17. März 2005 (2005-03-17) Zusammenfassung Abbildung 1 -----	1-4,6,8, 10,11,13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/072659

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9726539	A1	24-07-1997	AU 734126 B2 07-06-2001
		AU 1530497 A 11-08-1997	
		EP 0819256 A1 21-01-1998	
		JP H11502937 A 09-03-1999	
		JP 2005121675 A 12-05-2005	
		JP 2005148080 A 09-06-2005	
		JP 2005181344 A 07-07-2005	
		US 6660233 B1 09-12-2003	
		US 2002182117 A1 05-12-2002	
		US 2005271552 A1 08-12-2005	
		US 2006045812 A1 02-03-2006	
		US 2006057029 A1 16-03-2006	
		WO 9726539 A1 24-07-1997	
US 5443791	A	22-08-1995	AT 154981 T 15-07-1997
		DE 69126690 D1 07-08-1997	
		DE 69126690 T2 02-01-1998	
		EP 0478753 A1 08-04-1992	
		US 5443791 A 22-08-1995	
		WO 9116675 A1 31-10-1991	
DE 19900347	A1	13-07-2000	KEINE
WO 2010064503	A1	10-06-2010	JP 2010127905 A 10-06-2010
		US 2011274585 A1 10-11-2011	
		WO 2010064503 A1 10-06-2010	
DE 102009016712	A1	14-10-2010	AU 2010234064 A1 27-10-2011
		CA 2758083 A1 14-10-2010	
		DE 102009016712 A1 14-10-2010	
		EP 2416881 A1 15-02-2012	
		US 2012040470 A1 16-02-2012	
		WO 2010115531 A1 14-10-2010	
US 3780992	A	25-12-1973	KEINE
US 4874114	A	17-10-1989	CA 1276602 C 20-11-1990
		CN 1034058 A 19-07-1989	
		DE 3865179 D1 31-10-1991	
		EP 0316698 A1 24-05-1989	
		ES 2026241 T3 16-04-1992	
		FR 2623283 A1 19-05-1989	
		GR 3003096 T3 17-02-1993	
		JP 1164448 A 28-06-1989	
		US 4874114 A 17-10-1989	
US 2007297277	A1	27-12-2007	KEINE
DE 202004019444	U1	17-03-2005	KEINE