

(19)



(11)

EP 2 624 954 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
26.08.2020 Patentblatt 2020/35

(51) Int Cl.:
B01L 3/00 (2006.01) B01L 99/00 (2010.01)

(21) Anmeldenummer: **11764212.4**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2011/067341

(22) Anmeldetag: **04.10.2011**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2012/045754 (12.04.2012 Gazette 2012/15)

(54) VERFAHREN ZUM WASCHEN EINER MIKROFLUIDISCHEN KAVITÄT

METHOD FOR WASHING A MICROFLUID CAVITY

PROCÉDÉ DE NETTOYAGE D'UNE CAVITÉ MICROFLUIDIQUE

(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

- **YU, Ying**
55216 Ingelheim am Rhein (DE)
- **KNOLL, Silke**
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(30) Priorität: **07.10.2010 EP 10186833**

(74) Vertreter: **Simon, Elke Anna Maria et al**
Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.08.2013 Patentblatt 2013/33

(73) Patentinhaber: **BOEHRINGER INGELHEIM**
microParts GmbH
44227 Dortmund (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
US-A1- 2004 063 217 US-A1- 2007 207 063
US-A1- 2008 038 839 US-A1- 2008 069 739
US-A1- 2010 143 194

(72) Erfinder:
• **STOETERS, Wolfgang**
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

EP 2 624 954 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein mikrofluidisches Bauteil: gemäß Anspruch 1 zum Waschen einer Kavität im mikrofluidischen Bauteil.

[0002] In den letzten Jahren hat die Bio- und Gentechnologie enorm an Bedeutung gewonnen. Eine Grundaufgabe dieser Technologie ist der Nachweis von biologischen Molekülen wie DNA (Desoxyribonukleinsäure) oder RNA (Ribonukleinsäure), Proteinen, Polypeptiden, etc. Dabei sind für viele medizinische Anwendungen insbesondere Moleküle, in denen Erbgutinformationen codiert sind, von besonderem Interesse. Durch ihren Nachweis, beispielsweise in einer Blutprobe eines Patienten, können unter anderem Krankheitserreger nachgewiesen werden, wodurch dem Arzt die Stellung einer Diagnose erleichtert wird.

[0003] In der Bio- und Gentechnologie finden dabei zunehmend mikrofluidische Bauteile bzw. mikrofluidische Cartridges Anwendung.

[0004] 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.

[0005] Zur Durchführung von Tests wird einer mit einem Biosensor versehenen Cartridge eine zu testende Analyseflüssigkeit (z. B. Blut, Urin oder Speichel) zugeführt. Die Probenzugabe zur Cartridge erfolgt vor oder nach dem Einsetzen der Cartridge in ein Analysegerät. Die Zugabe des Analyten erfolgt in einer Öffnung der Cartridge, wobei die Flüssigkeit durch Mikrokanäle entsprechenden Probeaufbereitungskammern und Probeuntersuchungskammern zugeführt wird.

[0006] Der Begriff "Mikro" soll implizieren, dass die Kanäle und/oder Kavitäten (Kammern) zumindest in einer geometrischen Ausdehnungsrichtung eine Dimension im Mikrometermaßstab aufweisen, d. h. die Abmaße in mindestens einer Dimension weniger als einen Millimeter betragen.

[0007] Unter dem Begriff "mikrofluidisch" wird verstanden, dass ein druckinduzierter und/oder kapillarer Flüssigkeitsfluss durch und in den Mikrokanälen und/oder Mikrokavitäten erfolgt.

[0008] Unter dem Begriff "mikrofluidisches Bauteil" wird ein Bauteil verstanden, welches wenigstens derartige Mikrokanäle bzw. Mikrokavitäten für die Speicherung und den Transport von Flüssigkeiten bzw. Fluiden und Gasen aufweist.

[0009] Unter dem Begriff "mikrofluidische Cartridge" wird eine (ggf. aus mehreren mikrofluidischen Bauteilen bestehende) Vorrichtung für die Analyse von Flüssigkeiten verstanden.

[0010] Der Nachweis von geringen Konzentrationen biologischer und anorganischer Substanzen in biologischen Proben ist häufig schwierig. Die Tests (Assays) für diese Art von Nachweis in mikrofluidischen Cartridges sind in der Regel mit mehreren Verfahrensschritten ver-

bunden, die das Binden eines primären Antikörpers, mehrfache Waschschriffe, das Binden eines zweiten Antikörpers, weitere Waschschriffe, sowie (in Abhängigkeit von der Art des Nachweissystems) ggf. zusätzlich enzymatische und Waschmaßnahmen einschließen.

[0011] Die Anzahl an Schritten, die üblicherweise bei der Verwendung von derartigen mikrofluidischen Cartridges zur Erlangung eines gewünschten, spezifischen Signals benötigt werden, sind zeitaufwändig und arbeitsintensiv. Der Bedarf bei modernen mikrofluidischen Cartridges zielt jedoch auf eine Verkürzung in der Messzeit zwischen Aufgabe der Probenflüssigkeit und letztendlich dem Erscheinen des Messwertes ab. Verlängert wird diese Zeit durch häufig durchzuführende Waschschriffe, die jedoch zumeist erwünscht und notwendig sind, um die Sensitivität zu erhöhen und Hintergrundwerte zu verringern.

[0012] Bei einem Waschschriffe einer Kammer wird üblicherweise eine in die Kammer zuvor eingebrachte Flüssigkeit (beispielsweise Reaktionsflüssigkeit) durch eine direkt darauf folgend in die Kammer eingebrachte Waschflüssigkeit herausgewaschen. Konkret wird eine Menge an Waschflüssigkeit durch die Kammer geleitet, wobei sich die aus der Kammer zu waschende Flüssigkeit mit der Waschflüssigkeit vermischt (Diffusion) und mit der Waschflüssigkeit aus der Kammer entfernt wird.

[0013] Da der Waschprozess in einem mikrofluidischen System in der Regel in Form einer laminaren Strömung ohne nennenswerten turbulenten Anteil abläuft, wird insbesondere in den Eckbereichen von Kammern die wegzuwaschende Flüssigkeit von der Waschflüssigkeit nicht ausreichend erfasst. Dadurch verbleiben Rückstände in der Kammer. Dies erfordert zumeist eine mehrfache Wiederholung von Waschschriffen, was jedoch hinsichtlich der Erzielung einer möglichst kurzen Messzeit kontraproduktiv ist. Zudem treibt dies den Bedarf an Waschflüssigkeit und damit auch den Platzbedarf für Reservoir und Waste in die Höhe, was in einem volumenminimierten mikrofluidischen System unerwünscht ist.

[0014] Aus der DE 697 37 857 T2 beispielsweise geht hervor, dass die Notwendigkeit von mehreren Waschschriffen aus dem Stand der Technik bekannt ist und als zeitaufwändig und arbeitsintensiv angesehen wird.

[0015] Auch der DE 601 31 662 T2 ist zu entnehmen, dass Waschschriffe zwar häufig notwendig sind, jedoch die Messzeit bei mikrofluidischen Cartridges verlängern.

[0016] Die US 2008/0069739 A1 beschreibt eine Software-Kontrolle für chemische Prozess-Systeme, bei denen automatisch interne Elemente mit Lösemitteln bzw. Trocknungsgasen gereinigt werden, wodurch eine Wiederverwendbarkeit von Geräten erzielt wird. Ein Augenmerk ist hierbei auf flexibel mittels Software rekonfigurierbare, wiederverwertbare Vielzweck-"Lab-on-a-Chip"-Systeme gerichtet. Schematisch werden kontrollierbare Ventil-Teilsysteme diskutiert, mittels derer Reaktanten ausgewählt und zu kontrollierten Reaktionskammern geleitet werden können, wobei die Reaktionskammern und Transportleitungen mittels Durchpumpen von Lösemit-

teilen und Gasen gereinigt werden können. Es werden beispielsweise Ventilkomplexe mit mehreren Eingängen (z.B. für zwei Probenflüssigkeiten / Reaktanten, flüssiges Lösemittel und Gas) und einem Auslass vorgestellt. Die Ventile in einem solchen Komplex sind beispielsweise Zweiwegeventile und durch Mikroventilstrukturen gebildet. Mittels energetischer Ansteuerung der Ventile werden selektiert Reaktanten, säuberndes Lösemittel und Gas zum Trocknen aus dem Auslass des Ventilkomplexes entlassen. Hierbei kann Gas sowohl zum abschließenden Trocknen als auch zu einem "Clearing" zwischen Durchleitung eines Reaktanten und eines spülenden Lösemittels eingesetzt werden.

[0017] Die US 2007/0207063 A1 zeigt eine Vorrichtung zur Kontrolle einer in einen integrierten Arbeitsbereich hinein- (und aus diesem heraus-) laufenden Fluidsequenz. Die Vorrichtung umfasst eine Basisplatte, auf der ein erster Fluidkanal mit einem Einlass und einem Auslass angeordnet ist. Eine Vielzahl von Ventilelementen ist im Kanal angeordnet, um ihn in mehrere Segmente zu zerteilen. Die Segmente ihrerseits sind mit Injektions-tanks und die Ventilelemente mit Entlüftungstanks verbunden, wobei diese Tanks im Gegensatz zu Kanal und Ventilen "open-type" sind, d.h. eine oben offene Seite aufweisen. Die individuellen Arbeitsfluide werden jeweils in einen mit dem Einlass verbundenen Einlasstank und die Injektionstanks injiziert und strömen von Kapillarkraft getrieben zu den Ventilelementen, die eine Druckbarriere bilden. Mittels eines Dichtungsmechanismus werden die Injektionstanks und die Entlüftungstanks verschlossen und durch Druck am Einlasstank oder durch Unterdruck am Auslass werden die Druckbarrieren der Ventile überwunden, überschüssige, im Kanal eingeschlossene Luft in die Entlüftungstanks gedrückt und die Strömung der Fluidsequenz im Kanal in den bzw. durch den Arbeitsbereich in Gang gesetzt.

[0018] Die US 2004/0063217 A1 zeigt eine fluidische Miniatur-Kassette aus Plastik, die eine Reaktionskammer mit einer Vielzahl von immobilisierten Spezies, einen Kapillarkanal und eine Pumpstruktur mit externem Aktuator beinhaltet. Verschiedene Reservoirs (eines für Waschflüssigkeit, eines für Spülluft, eines für Lösung und eines für ein Antibody-Konjugat) sind mit der Pumpstruktur verbunden, so dass der Inhalt aus dem jeweils verbundenem Reservoir in die Reaktionskammer gepumpt werden kann.

[0019] Die US 2008/038839 A1 zeigt eine Methode flüssige oder gasförmige Fluide (Reagentien, Lösemittel, Reaktanten) sequentiell einem chemischen, biologischen oder biochemischen Prozess bzw. einem Reaktionsort zuzuführen (konkretes Beispiel: Immunoassay-Methode). Hierbei können intermittierend Spülflüssigkeiten zum Einsatz kommen, mit denen unerwünschte Rückstände von Reaktanten beseitigt oder der Reaktionsort vorbereitet werden. Unterschiedliche Fluide werden dabei im selben Gefäß bevorratet, wobei ein drittes Fluid ein erstes von einem zweiten Fluid trennt. Als Beispiel für ein solches Gefäß wird ein Rohr (bzw. Röhrchen)

angegeben, das sequentiell aufeinanderfolgend eine Reagenz, ein Luftpolster, eine Spülflüssigkeit, ein weiteres Luftpolster und eine zweite Spülflüssigkeit beinhaltet, wobei in Abhängigkeit von Größe und Material des Rohrs die jeweiligen Fluide bereichsweise bzw. stopfenartig hintereinander angeordnet sind und die Luftpolster einen Kontakt der Flüssigkeiten zueinander verhindern. Ein solches Gefäß mit stopfenartigen Fluidabschnitten wird fluidisch mit einem Reaktionsort (z.B. einem mikrofluidischen Immunoassay) verbunden und die Fluide werden beispielsweise mittels einer Pumpe, Spritze oder einer anderen Druckquelle zum Reaktionsort gedrückt oder mittels Unterdruck zum Reaktionsort gezogen.

[0020] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein mikrofluidisches Bauteil zum Waschen einer Kavität im mikrofluidischen Bauteil bereitzustellen.

[0021] Erfindungsgemäß ist nun vorgesehen, dass der Kavität vor Zuführung der Waschflüssigkeit ein Gas zugeführt wird. Durch diese "Vorwaschung" ist es möglich, dass der Bedarf an nachfolgend zuzuführender Waschflüssigkeit, die notwendig ist, um eine jeweils gewünschte Verminderung der Restkonzentration der auszuwaschenden Flüssigkeit in der Kavität herbeizuführen, deutlich gesenkt werden kann. Der Bedarf an Waschflüssigkeit kann also verringert werden und unter Umständen ist auch eine Reduzierung der Waschzeit bzw. von Waschritten möglich.

[0022] Hierbei ist es sehr zweckmäßig, wenn das Gas in Form einer Blase, also mit definiertem Volumen durch die Kavität geleitet wird. Dies ermöglicht eine Verwirklichung des Verfahrens in einem mikrofluidischen Bauteil bzw. einer mikrofluidischen Cartridge auch ohne einen externen Gasanschluss, so dass beispielsweise die Gasblase mit definiertem Volumen in einer Kavität des mikrofluidischen Bauteils selbst vorgesehen sein kann.

[0023] Im Hinblick auf die notwendige Reduzierung von Platz- und Materialbedarf ist es sehr zweckmäßig, wenn dabei die Gasblase ein Volumen aufweist, welches kleiner ist als das Volumen der Kavität. Selbstverständlich ist das Volumen dabei dennoch ausreichend groß für ein effizientes Waschen zu wählen.

[0024] Zweckmäßigerweise wird daher als Volumen der Gasblase in etwa 40 % bis 60 %, vorzugsweise in etwa 50 % des Volumens der auszuwaschenden Kavität gewählt. Dies reduziert den Bedarf an zu bevorratendem Gas erheblich, reicht dennoch vollkommen aus, um die gewünschte Funktionalität bzw. Wirkung zu erzielen.

[0025] Die Gasblase breitet sich nämlich beim Einleiten in die zu waschende Kavität mittels Überdruck kontinuierlich aus und wird sofort so breit, dass sie die Seitenwände der Kavität berührt. Somit kann sie einen Großteil der in der Kavität befindlichen, auszuwaschenden Flüssigkeit durch eine in der Kavität vorzusehende Ausgangsöffnung hindurch verdrängen. Nachfolgende Waschflüssigkeit wiederum verdrängt die Gasblase ebenfalls in Richtung der Ausgangsöffnung. Die Gasblase funktioniert so quasi wie eine Sperrschicht zwischen der ersten, auszuwaschenden Flüssigkeit und der nach-

folgenden Waschflüssigkeit. Schließlich wird die Gasblase vollständig von der Waschflüssigkeit aus der Kavität herausgedrückt.

[0026] Dadurch, dass die auszuwaschende Flüssigkeit bereits durch die Gasblase zu einem sehr hohen Prozentsatz aus der Kavität verdrängt wurde, kann die Waschflüssigkeit einen gegebenenfalls noch verbleibenden, geringen Restanteil an auszuwaschender Flüssigkeit durch Diffusion gut aufnehmen und bei Weitertransport aus der Kavität mit hinaustragen. Unter Umständen ist somit bereits ein einziger Waschschrift zur Erzielung einer gewünschten Restkonzentration ausreichend.

[0027] Obwohl selbstverständlich viele Gase (wie beispielsweise Stickstoff oder Edelgase) infrage kommen, ist Luft als einzusetzendes Gas sehr zweckmäßig, weil es kostengünstig und technisch einfach bereitzustellen ist.

[0028] Unter Umständen kann es zweckmäßig sein, wenn die Zuführung von Gas bzw. Luft und anschließender Flüssigkeit zum Waschen mehrmals wiederholt wird.

[0029] Wie bereits erwähnt, möchte die Erfindung auch ein mikrofluidisches Bauteil zur Durchführung des Waschverfahrens bereitstellen.

[0030] Hierbei geht die Erfindung aus von einem mikrofluidischen Bauteil, enthaltend wenigstens eine erste Kavität, welche mit einer Flüssigkeit zum Waschen wenigstens einer zweiten Kavität gefüllt ist und Mittel zur Herstellung einer fluidischen Verbindung zwischen der wenigstens einen ersten und der wenigstens einen zweiten Kavität.

[0031] Erfindungsgemäß ist nun in Strömungsrichtung der Flüssigkeit gesehen wenigstens eine weitere Kavität zwischen der ersten und der zweiten Kavität angeordnet, welche mit einem Gas befüllt ist.

[0032] Wird nun die die Waschflüssigkeit enthaltende Kavität mit einem Druck beaufschlagt so strömt die Waschflüssigkeit in Richtung der das Gas enthaltenden Kavität und drückt ggf. erst nach Freigabe einer entsprechenden fluidischen Verbindung (beispielsweise mittels entsprechender Ventile) die Gasblase vor sich her, in die auszuwaschende Kavität hinein.

[0033] Zur Reduzierung des Platzbedarfs für die vorzuhaltende Kavität bzw. zur Reduzierung des Gasbedarfs ist es dabei sehr zweckmäßig, wenn die wenigstens eine weitere, mit Gas befüllte Kavität ein Volumen aufweist, welches kleiner ist, als das Volumen der wenigstens einen zweiten, zu waschenden Kavität. Denn es hat sich gezeigt, dass auch ein deutlich kleineres Gasvolumen als das Volumen der zu waschenden Kavität bereits ausreicht, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

[0034] Es hat sich dabei als sehr vorteilhaft erwiesen, wenn in Strömungsrichtung der Flüssigkeit gesehen der mit Gas befüllten Kavität wenigstens jeweils ein Ventil vor- und wenigstens ein Ventil nachgeschaltet ist. Hierdurch können unerwünschte Gas- bzw. Flüssigkeitsströmungen ausgeschlossen werden. Dabei ist es sehr vorteilhaft, wenn die Ventile ansteuerbar sind. Hierdurch kann die Strömung der Flüssigkeit bzw. vom Gas noch

besser kontrolliert werden, wodurch unter anderem auch die Gefahr unerwünschter Blasen- bzw. Schaumbildung verringert werden kann. Eine Ansteuerung lässt sich vorzugsweise mittels elektrischer Signale bzw. Impulse durchführen.

[0035] Zur Erhöhung der Wascheffizienz ist es ferner denkbar, die zu waschende Kavität derart auszugestalten, dass diese in Strömungsrichtung einen ersten Abschnitt aufweist, in dem sich ihr Querschnitt kontinuierlich erweitert und einen zweiten Abschnitt, in dem sich der Querschnitt der Kavität wieder kontinuierlich verjüngt. Zwischen diesen Abschnitten mit sich veränderndem Querschnitt ist dann zweckmäßigerweise ein Abschnitt mit konstantem Querschnitt angeordnet. Dabei sollten zweckmäßigerweise der erste Abschnitt in Strömungsrichtung gesehen im Bereich der Eingangsöffnung und der zweite Abschnitt im Bereich der Ausgangsöffnung angeordnet sein.

[0036] Es können Anwendungsfälle auftreten, in denen es vorteilhaft ist, wenn die mit Gas befüllte Kavität mit wenigstens einem weiteren Gasreservoir fluidisch verbindbar ist. Auch hier kann zur Freigabe bzw. Unterbrechung einer fluidischen Verbindung zweckmäßigerweise ein ansteuerbares Ventil vorgesehen sein.

[0037] Auf diese Weise ist es möglich, mit dem mikrofluidischen Bauteil bzw. der mikrofluidischen Cartridge die beschriebenen Schritte (Einleitung einer Gasblase in die zu waschende Kavität - Herausdrücken der Gasblase durch nachfolgende Waschflüssigkeit) bei Bedarf mehrmals zu wiederholen.

[0038] Zweckmäßigerweise wird auch hier als Gas Luft verwendet, wobei die Umgebungsluft als weiteres Gasreservoir Verwendung finden kann.

[0039] 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 Draufsicht auf einen Teil eines mikrofluidischen Bauteils gemäß einer ersten Ausführungsform,

Fig. 2 eine prinziphafte Draufsicht auf einen Teil eines mikrofluidischen Bauteils gemäß einer zweiten Ausführungsform,

Fig. 3a eine prinziphafte Einzeldarstellung einer Kavität, welche gewaschen wird, in einer ersten Ausführungsform,

Fig. 3b eine prinziphafte Einzeldarstellung einer Kavität, welche mit einer Waschflüssigkeit gewaschen wird, in einer zweiten Ausführungsform,

Fig. 4 eine prinziphafte Darstellung des Verfahrens am Beispiel einer Kavität gemäß Fig. 3b.

[0040] In Fig. 1 ist ein Ausschnitt eines mikrofluidischen Bauteils 1 ersichtlich. Konkret sind mehrere mikrofluidische Funktionselemente ersichtlich, welche der Darstellung halber einer mikrofluidischen Funktionsgruppe 90 (gestrichelt umrandet) zugeordnet werden sol-

len. Die mikrofluidische Funktionsgruppe 90 umfasst eine erste, mit Waschflüssigkeit F2 gefüllte, vorzugsweise kreisrunde Kammer 10. Weiterhin ist eine zweite, in etwa rechteckförmige Kammer 20 ersichtlich, welche mit einer Flüssigkeit F1 gefüllt ist.

[0041] Die Flüssigkeit F1 hat in der Kammer 20 eine bestimmte Nachweisreaktion ausgelöst. Ein Teil der in F1 enthaltenen Biomoleküle ist in der Kammer 20 gebunden. Nun soll der Rest von F1 mit der Waschflüssigkeit F2 aus der Kammer 20 herausgewaschen werden. Die Kammer 20 kann bspw. eine PCR-Kammer (PCR= Polymerase Kettenreaktion) sein. Die Art der in der Kammer 20 durch die Flüssigkeit F1 hervorgerufenen Nachweisreaktion ist jedoch für das Verständnis der Erfindung nicht weiter von Belang und braucht daher nicht weiter erläutert zu werden.

[0042] Zwischen der Kammer 10 und der Kammer 20 ist eine weitere Kammer 30 angeordnet, welche im Ausführungsbeispiel mit Luft L gefüllt ist. Statt Luft können selbstverständlich auch andere Gase, beispielsweise Stickstoff oder Ähnliches Verwendung finden. Die Kammern 10, 20 und 30 sind mittels Mikrokanälen 40 fluidisch miteinander verbunden, wobei zwischen den Kammern 10 und 30 bzw. 30 und 20 jeweils ein vorzugsweise elektrisch ansteuerbares Ventil 50a bzw. 50b vorgesehen ist, mit dem die fluidische Verbindung freigebbar bzw. unterbrechbar ist.

[0043] Weiterhin ist ein weiterführender Mikrokanal 80 vorgesehen, mit dem die fluidische Verbindung von der Kammer 20 zu anderen, nicht näher dargestellten mikrofluidischen Funktionselementen, z.B. einem Waste-Bereich herstellbar ist.

[0044] Aus der Fig. 1 ist auch ersichtlich, dass die mit Luft gefüllte Kammer 30 mit einem Mikrokanal 60 verbunden ist. Der Mikrokanal 60 stellt eine fluidische Verbindung der Kammer 30 zu einem weiteren Gasreservoir her. Auch hier kann die fluidische Verbindung mittels eines vorzugsweise elektrisch ansteuerbaren Ventils 70 unterbrochen bzw. freigegeben werden. Das erwähnte Gasreservoir selbst kann durch ein oder mehrere weitere Kavitäten bzw. Kammern (nicht dargestellt) realisiert werden.

[0045] Bei Verwendung von Luft in der Kammer 30 bietet es sich an, auch das über dem Mikrokanal 60 zugängliche Gasreservoir mit Luft zu befüllen bzw. über den Mikrokanal 60 lediglich einen Zugang zur Umgebungsluft bzw. zu einer Luftpumpe (nicht dargestellt) zu schaffen.

[0046] Nicht näher dargestellt bzw. beziffert ist eine mit dem Bauteil 1 vorzugsweise durch Klebung verbundene Folie zur Deckelung bzw. Abdichtung der erwähnten Kammern und Kanäle. Das Bauteil 1 selbst ist eine Kunststoffplatte, die vorzugsweise im Spritzgussverfahren hergestellt ist.

[0047] Zur Auslösung eines Waschvorgangs wird nun die Kammer 10 im Anwendungsbeispiel mit einem Druck von in etwa 0,4 bar bis 0,8 bar beaufschlagt. Dies erfolgt vorzugsweise mittels geeigneter Aktoren einer mikrofluidischen Cartridge, in die das Bauteil 1 verbaut ist (nicht

dargestellt).

[0048] Gleichzeitig mit der Druckbeaufschlagung erfolgt eine Ansteuerung der Ventile 50a und 50b, welche somit die fluidische Verbindung zwischen den Kammern 10, 20 und 30 freigeben. Durch den Druckaufbau wird nun die Waschflüssigkeit F2 in Strömungsrichtung S in die Kammer 30 hineingedrückt und drückt die in der Kammer 30 befindliche Luft L ebenfalls in Strömungsrichtung S vor sich her, in Richtung der Kammer 20. In die Kammer 20 wird somit vor der Waschflüssigkeit F2 zunächst die Luft L in Form einer definierten Luftblase hineingedrückt. Dies führt zu einer sehr effizienten "Vorwaschung" der Kammer 20. Konkret wird bereits durch die Luft L ein Großteil der in der Kammer 20 befindlichen Flüssigkeit F1 bereits verdrängt, so dass die auf die Luftblase L folgende Waschflüssigkeit F2 lediglich die verbleibenden Reste an Flüssigkeit F1 aus der Kammer 20 entfernen muss.

[0049] Zumindest kann auf diese Weise der Bedarf an vorzuhaltender Waschflüssigkeit F2, welcher zur Erzeugung einer geforderten, in der Kammer 20 maximal zu verbleibenden Restmenge an Flüssigkeit F1 nötig ist, deutlich reduziert werden.

[0050] Sollte ein einmaliger Waschvorgang nicht ausreichend sein, so ist denkbar, den geschilderten Waschvorgang in gewünschter Anzahl zu wiederholen. Das Ventil 50a wird hierzu wieder geschlossen. Alsdann wird das Ventil 70 geöffnet und eine fluidische Verbindung zwischen der Kammer 30 zum erwähnten Luftreservoir freigegeben.

[0051] Auf diese Weise kann die Kammer 30 wieder mit Luft L gefüllt werden, z.B. durch eine Pumpe. Nach Schließen des Ventils 70 erfolgt wieder ein Öffnen des Ventils 50a und ein Druckaufbau auf die Kammer 10, wie bereits beschrieben. Gegebenenfalls kann die Kammer 10 in ihrer Größe und Form bedarfsweise variiert werden. Auch sind mehrere Kammern 10 denkbar, welche jeweils einem Waschschrift zugeordnet werden.

[0052] Der Waschvorgang in Kammer 20 wird weiter unten in Verbindung mit der Fig. 4 noch näher erläutert.

[0053] In Fig. 2 ist nun eine weitere Ausführungsform 1' eines erfindungsgemäßen mikrofluidischen Bauteils prinzipiell dargestellt. Im Unterschied zur Ausführung gemäß Fig. 1 weist das mikrofluidische Bauteil 1' mehrere mikrofluidische Funktionsgruppen 90 (wie in der Fig. 1 beschrieben) auf. Entsprechend sind auch mehrere weiterführende Mikrokanäle 80 vorgesehen. Sie können bspw. an einen gemeinsamen Waste-Bereich angeschlossen werden.

[0054] Diese Ausführungsform 1' kann bspw. dazu dienen, die in den Funktionsgruppen 90 durchzuführenden Reaktions- und Waschschrift miteinander zu kombinieren, zu kaskadieren bzw. mehrere Assays gleichzeitig laufen zu lassen..

[0055] Nunmehr werden in Fig. 3 zwei mögliche Geometrien der zu waschenden Kammer 20 dargestellt, wobei natürlich auch andere Geometrien denkbar sind. Die Kammergeometrie gemäß Fig. 3b stellt gegenüber der

Geometrie gemäß Fig. 3a eine Verbesserung im Sinne der Wascheffizienz dar und kann zweckmäßigerweise mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kombiniert werden.

[0056] In Fig. 3a ist ersichtlich, dass die Kammer 20 wie in Fig. 1 dargestellt, ausgebildet ist. Sie weist also in der Draufsicht einen in etwa rechteckigen Grundriss auf, wobei auch der Einlass (Mikrokanal 40) sowie der Auslass (Mikrokanal 80) erkennbar sind. Die Kammer 20 ist hier in Strömungsrichtung S bereits von Waschflüssigkeit F2 durchdrungen.

[0057] Durch die diagonale Anordnung von Ein- und Auslass (40 und 80) in Strömungsrichtung S kann zwar die Effizienz in der Waschung etwas gebessert werden, es sind jedoch hierbei in den nicht dem Ein- bzw. Auslass zugeordneten Eckbereichen nennenswerte Rückstände an Flüssigkeit F1 unvermeidbar, da diese Methode des diagonalen Waschens die entgegengesetzten Ecken auslässt.

[0058] Eine Verbesserung der Wascheffizienz allein durch eine Andersgestaltung der Kammergeometrie ist in Fig. 3b dargestellt.

[0059] Darin ist eine Kammer 20' ersichtlich, welche in Strömungsrichtung S eine Eingangsöffnung 21 und eine Ausgangsöffnung 22 aufweist. An die Eingangsöffnung 21 schließt sich ein erster Abschnitt 23 mit sich kontinuierlich erweiterndem Querschnitt der Kammer 20' an. Konkret laufen in diesem Abschnitt 23 in der Draufsicht die gegenüberliegenden Wände der Kammer 20' V-förmig auseinander. An den Abschnitt 23 schließt sich ein Abschnitt 24 mit konstantem Querschnitt der Kammer 20' an. Hierbei verlaufen die gegenüberliegenden Wände der Kammer 20' also in etwa parallel. An den Abschnitt 24 wiederum schließt sich ein Abschnitt 25 an, in dem sich der Querschnitt der Kammer 20' kontinuierlich verkleinert. Die gegenüberliegenden Wände der Kammer 20' laufen hier in Richtung der Ausgangsöffnung 22 V-förmig aufeinander zu.

[0060] Die Kammergeometrie wird hierdurch hinsichtlich des Strömungsverlaufs der Waschflüssigkeit F2 optimiert. Trotzdem sind auch hier gewisse Rückstände an wegzuwaschender Flüssigkeit F1 in den Eckbereichen unvermeidbar.

[0061] Fig. 4 zeigt nunmehr im Detail, wie das Verfahren zu einer deutlichen Verbesserung der Wascheffizienz führt:

So ist die Kammer 20' zunächst mit der wegzuwaschenden Flüssigkeit F1 gefüllt (Fig. 4a). Nach Einleitung des Waschvorgangs (wie oben beschrieben) wird zunächst die durch die Waschflüssigkeit F2 vorhergetriebene Luftblase L in die Kammer 20', und zwar im Bereich der Eingangsöffnung 21 hineingedrückt (Fig. 4b), so lange, bis die gesamte Luftblase L in die Kammer 20' hineingedrückt wurde (Fig. 4c). Dabei ist ersichtlich, dass die Luftblase L sich sehr schnell nach außen in Richtung der Seitenwände der Kammer 20' ausbreitet und mit diesen Kontaktbereiche 26 bildet.

[0062] Bei weiterem Fortschreiten des Waschvor-

gangs dringt die der Luftblase L nachfolgende Waschflüssigkeit F2 in die Kammer 20' ein (Fig. 4d). Bedingt durch die Luftblase L bzw. die Kontaktbereiche 26 kommt es einerseits zu einer sehr guten Verdrängung der Flüssigkeit F1 in Richtung der Ausgangsöffnung 22, andererseits auch zu einer sehr guten Trennung zwischen der Flüssigkeit F1 und der nachfolgenden Flüssigkeit F2.

[0063] Zwischen der Flüssigkeit F1 und der nachfolgenden Flüssigkeit F2 kommt es also im Wesentlichen nicht zu einer Diffusion, mit Ausnahme gegebenenfalls in Strömungsrichtung S gesehen hinter den Kontaktbereichen 26 noch verbleibender (äußerst geringer) Restmengen an Flüssigkeit F1.

[0064] Insbesondere an den Fig. 4d und 4e ist ersichtlich, dass die Größe der Luftblase L keineswegs dem Volumen der Kammer 20' entsprechen muss. Es sollte lediglich sichergestellt sein, dass die definierte Menge an Luft L in der Kammer 30 so groß ist, dass eine Luftblase L erzeugt werden kann, die so groß ist, dass sie mit der Kammer 20' die erwähnten Kontaktbereiche 26 bilden und somit quasi als Sperrschicht zwischen der Flüssigkeit F1 und der nachfolgenden Flüssigkeit F2 dienen kann.

[0065] In Fig. 4e ist ersichtlich, dass die Luftblase L, welche wiederum von der nachfolgenden Flüssigkeit F2 in Richtung der Ausgangsöffnung 22 verdrängt wurde, die Flüssigkeit F1 zu einem sehr hohen Prozentsatz aus der Kammer 20' verdrängt hat.

[0066] Den Figuren 4f und 4g ist zu entnehmen, dass die Luftblase L von der nachfolgenden Flüssigkeit F2 in die Ausgangsöffnung 22 hineingedrückt wird und sich schließlich in der Kammer 20' nur noch die Flüssigkeit F2 befindet. Mit der Waschflüssigkeit F2 muss dann ggf. lediglich nur ein äußerst geringer Rest an in der Kammer 20' verbliebener, wegzuwaschender Flüssigkeit F1 mit der Waschflüssigkeit F2 diffundieren.

Dies führt dazu, dass der Bedarf an Waschflüssigkeit F2, welcher notwendig ist, um eine geforderte Restkonzentration an Flüssigkeit F1 in der Kammer 20' zu erzielen, deutlich gesenkt werden kann. Die erzeugbaren, geringen Restkonzentrationen an Flüssigkeit F1 können also durch die einströmende Waschflüssigkeit F2 innerhalb kurzer Zeit herausgespült werden.

[0067] Im vorliegenden Ausführungsbeispiel konnten bei einer Kammergeometrie der Kammer 20' von etwa 32 mm² im Grundriss, verbunden mit einer Höhe von einigen hundert µm bei Volumenströmen von etwa 4 µl/sec gute Ergebnisse erzielt werden. Dabei waren Volumenströme von 2 µl/sec bis etwa 10 µl/sec realisierbar. Als Initialdruck zur Auslösung des Waschvorgangs hat sich ein Druck von etwa 0,4 bar als äußerst zweckmäßig erwiesen, wobei jedoch auch deutlich höhere Drücke bis etwa 0,8 bar Anwendung fanden.

55 Bezugszeichenliste

[0068]

1, 1'	Mikrofluidisches Bauteil
10	erste Kammer zur Aufnahme von Waschflüssigkeit
20, 20'	zweite Kammer mit weg zu waschender Flüssigkeit
21	Eingangsöffnung
22	Ausgangsöffnung
23	erster Abschnitt mit sich erweiterndem Querschnitt der Kammer
24	Abschnitt mit konstantem Querschnitt der Kammer
25	zweiter Abschnitt mit sich verringerndem Querschnitt der Kammer
26	seitliche Kontaktbereiche der Luftblase mit der Wandung der zweiten Kammer
30	weitere Kammer zur Aufnahme von Luft
40	Mikrokanäle
50a, b	ansteuerbare Ventile
60	Mikrokanal
70	ansteuerbares Ventil
80	Mikrokanal
90	mikrofluidische Funktionsgruppe
F1	weg zu waschende Flüssigkeit
F2	Waschflüssigkeit
L	Luft bzw. Luftblase
S	Strömungsrichtung

Patentansprüche

1. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') enthaltend wenigstens eine erste Kavität (10), welche mit einer Flüssigkeit (F2) zum Waschen wenigstens einer zweiten Kavität (20, 20') gefüllt ist und Mittel (40, 50a, 50b) zur Herstellung einer fluidischen Verbindung zwischen der wenigstens einen ersten (10) und der wenigstens einen zweiten Kavität (20, 20'), wobei in Strömungsrichtung (S) der Flüssigkeit (F2) gesehen wenigstens eine weitere Kavität (30) zwischen der ersten (10) und der zweiten Kavität (20, 20') angeordnet ist, welche (30) mit einem Gas (L) befüllt ist, wobei die zu waschende Kavität (20') in Strömungsrichtung (S) einen ersten Abschnitt (23) aufweist, in dem sich der Querschnitt der Kavität (20') kontinuierlich erweitert und einen zweiten Abschnitt (25), in dem sich der Querschnitt der Kavität (20') kontinuierlich verjüngt und wobei zwischen den Abschnitten (23 und 25) mit sich veränderndem Querschnitt ein Abschnitt (24) mit konstantem Querschnitt angeordnet ist, und
wobei die wenigstens eine weitere, mit Gas (L) befüllte Kavität (30) ein Volumen aufweist, welches kleiner ist als das Volumen der wenigstens einen zweiten, zu waschenden Kavität (20, 20'),
dadurch gekennzeichnet, dass die erste Kavität (10) mit einem Druck beaufschlagt werden kann, so dass die Flüssigkeit (F2) zum Waschen der zweiten Kavität (20, 20') in Richtung der weiteren, das Gas

enthaltenden Kavität (30) fließt und das Gas als Gasblase vor sich her, in die zu waschende Kavität (20') hinein drückt, wobei die Gasblase so groß ist, dass sie beim Hineindrücken in die zu waschende Kavität (20') in dem Abschnitt (24) mit konstantem Querschnitt mit den Seitenwänden der zu waschenden Kavität (20') Kontaktbereiche (26) bilden kann, und dass in Strömungsrichtung (S) der Flüssigkeit (F2) gesehen der mit Gas (L) befüllten Kavität (30) jeweils wenigstens ein Ventil (50a) vor- und wenigstens ein Ventil (50b) nachgeschaltet ist, wobei die Ventile (50a, 50b) ansteuerbar sind.

2. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die mit Gas (L) befüllte Kavität (30) mit wenigstens einem weiteren Gasreservoir fluidisch verbindbar ist.

3. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die fluidische Verbindung durch ein ansteuerbares Ventil (70) herstellbar ist.

4. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gas (L) Luft ist.

5. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Volumen der Gasblase in etwa 40 % bis 60 % des Volumens der zweiten, zu waschenden Kavität (20, 20') beträgt.

6. Mikrofluidisches Bauteil (1, 1') nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** sich eine auszuwaschende Flüssigkeit in der zweiten Kavität (20, 20') befindet.

Claims

1. Microfluidic component (1, 1'), containing at least one first cavity (10), which is filled with a liquid (F2) for washing at least one second cavity (20, 20'), and means (40, 50a, 50b) for providing a fluidic connection between the at least one first (10) and the at least one second cavity (20, 20'), wherein, viewed in the direction of flow (S) of the liquid (F2), at least one further cavity (30) is arranged between the first (10) and the second cavity (20, 20'), cavity (30) being filled with a gas (L),
wherein the cavity (20') to be washed comprises, in the direction of flow (S), a first section (23) in which the cross-section of the cavity (20') widens out continuously and a second section (25) in which the cross-section of the cavity (20') tapers continuously and wherein a section (24) of constant cross-section is arranged between the sections (23 and 25) of var-

ying cross-section and

wherein the at least one further cavity (30) filled with gas (L) has a volume that is smaller than the volume of the at least one second cavity (20, 20') to be washed,

characterised

in that a pressure can be applied to the first cavity (10) so that the liquid (F2) for washing the second cavity (20, 20') flows in the direction of the cavity (30) containing the gas and pushes the gas as a gas bubble along in front of it, into the cavity (20') that is to be washed, wherein the gas bubble is so large that, when pushed into the cavity (20') that is to be washed, it can form, in the section (24) of constant cross-section, contact regions (26) with the side walls of the cavity (20') that is to be washed, and **in that**, viewed in the direction of flow (S) of the liquid (F2), at least one valve (50a) is connected upstream of the cavity (30) filled with gas (L) and at least one valve (50b) is connected downstream of the cavity (30) filled with gas (L), wherein the valves (50a, 50b) are actuatable.

2. Microfluidic component (1, 1') according to claim 1, **characterised in that** the cavity (30) filled with gas (L) is fluidically connectable to at least one further gas reservoir.
3. Microfluidic component (1, 1') according to claim 2, **characterised in that** the fluidic connection can be provided by an actuatable valve (70).
4. Microfluidic component (1, 1') according to one of claims 1 to 3, **characterised in that** the gas (L) is air.
5. Microfluidic component (1, 1') according to one of claims 1 to 4, **characterised in that** the volume of the gas bubble is about 40 % to 60 % of the volume of the cavity (20, 20') that is to be washed.
6. Microfluidic component (1, 1') according to one of claims 1 to 5, **characterised in that** a liquid which is to be washed out is contained in the second cavity (20, 20').

Revendications

1. Composant (1, 1') microfluidique contenant au moins une première cavité (10), laquelle est remplie d'un liquide (F2) pour laver au moins une deuxième cavité (20, 20') et des moyens (40, 50a, 50b) pour établir une communication fluidique entre l'au moins une première (10) et l'au moins une deuxième cavité (20, 20'), dans lequel au moins une autre cavité (30), laquelle (30) est remplie d'un gaz (L), vue dans la direction d'écoulement (S) du liquide (F2), est disposée entre la première (10) et la deuxième cavité

(20, 20'),

dans lequel la cavité (20') à laver présente dans la direction d'écoulement (S) une première section (23), dans laquelle la section transversale de la cavité (20') s'élargit en continu, et une deuxième section (25), dans laquelle la section transversale de la cavité (20') se rétrécit en continu, et dans lequel une section (24) avec une section transversale constante est disposée entre les sections (23 et 25) avec une section transversale qui varie, et dans lequel l'au moins une autre cavité (30) remplie de gaz (L) présente un volume, lequel est inférieur au volume de l'au moins une deuxième cavité (20, 20') à laver,

caractérisé en ce que la première cavité (10) peut être soumise à l'action d'une pression de sorte que le liquide (F2) pour laver la deuxième cavité (20, 20') s'écoule en direction de l'autre cavité (30) contenant le gaz et pousse le gaz en tant que bulle de gaz devant lui à l'intérieur de la cavité (20') à laver, dans lequel la bulle de gaz est si grande qu'elle peut former des zones de contact (26) avec les parois latérales de la cavité (20') à laver dans la section (24) avec une section transversale constante lorsqu'elle est poussée à l'intérieur de la cavité (20') à laver, et que respectivement au moins une soupape (50a) est disposée en amont de la cavité (30) remplie de gaz (L) ou au moins une soupape (50b) est disposée en aval de celle-ci, vues dans la direction d'écoulement (S) du liquide (F2), dans lequel les soupapes (50a, 50b) sont pilotables.

2. Composant (1, 1') microfluidique selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la cavité (30) remplie de gaz (L) peut être mise en communication fluidique avec au moins un autre réservoir de gaz.
3. Composant (1, 1') microfluidique selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** la communication fluidique peut être établie par une soupape (70) pilotable.
4. Composant (1, 1') microfluidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** le gaz (L) est de l'air.
5. Composant (1, 1') microfluidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** le volume de la bulle de gaz est d'environ 40 % à 60 % du volume de la deuxième cavité (20, 20') à laver.
6. Composant (1, 1') microfluidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisé en ce qu'un** liquide à éliminer par lavage se trouve dans la deuxième cavité (20, 20').

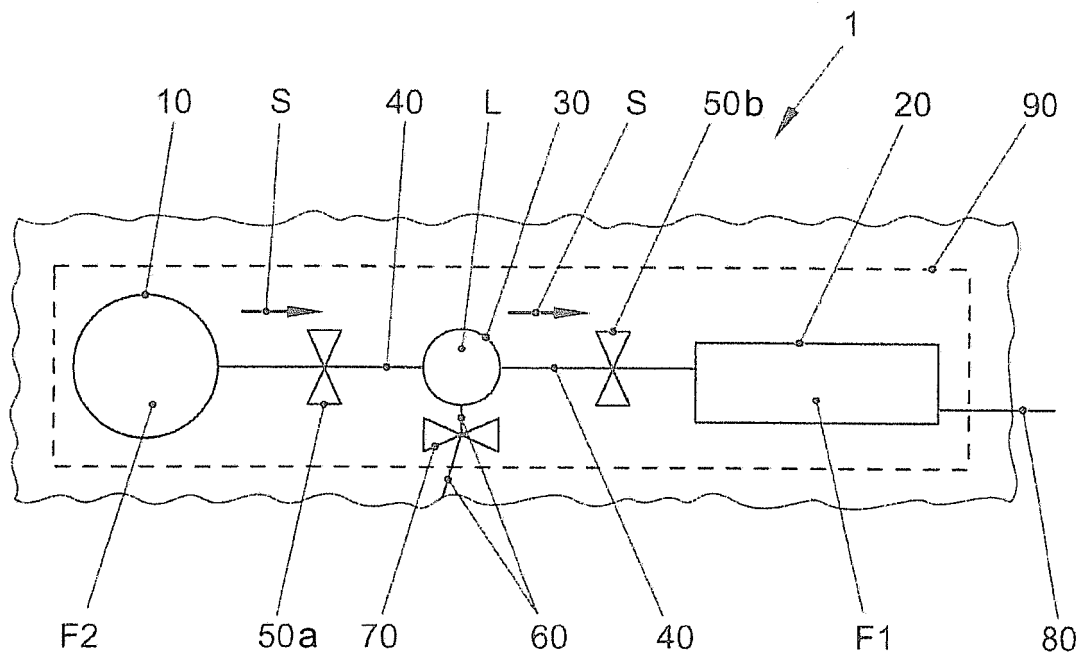


FIG. 1

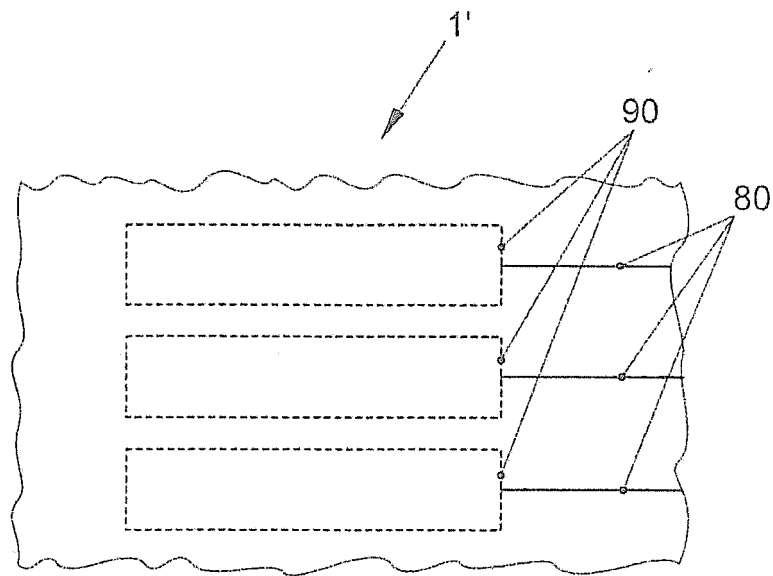


FIG. 2

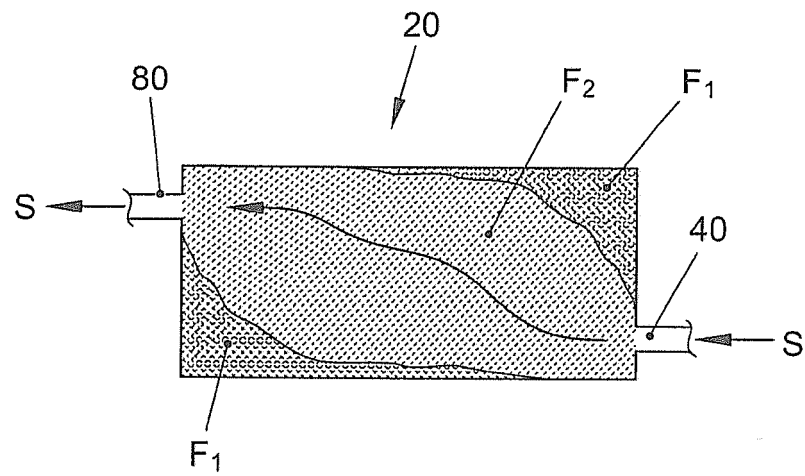


FIG. 3a

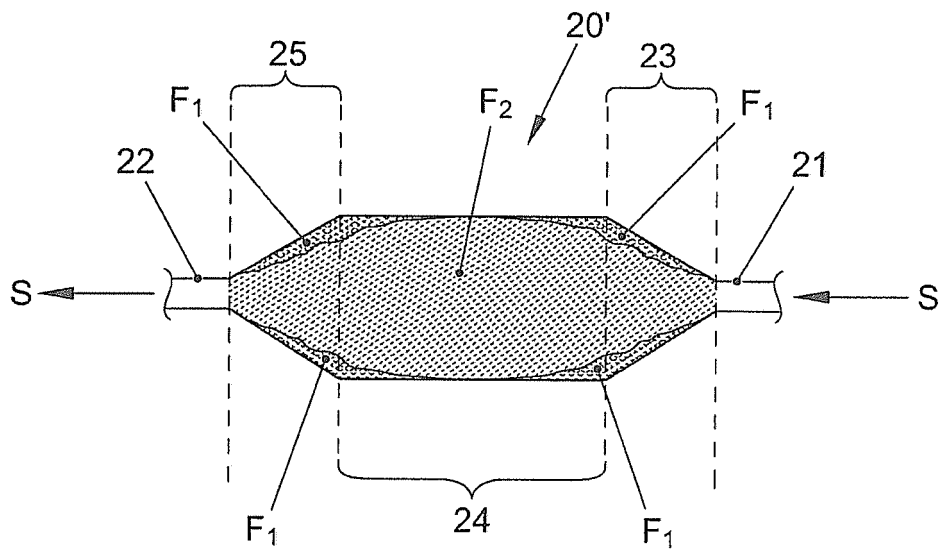


FIG. 3b

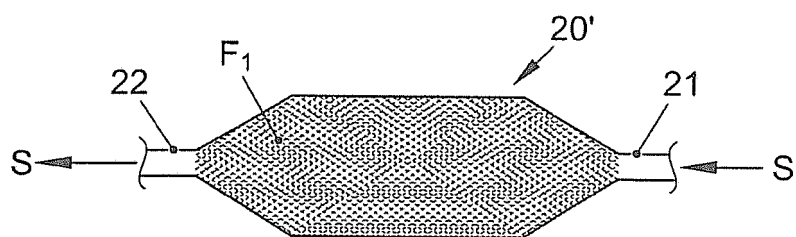


FIG. 4a

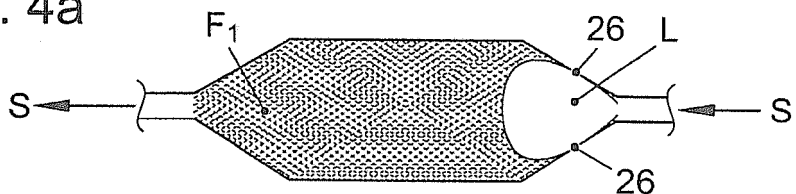


FIG. 4b

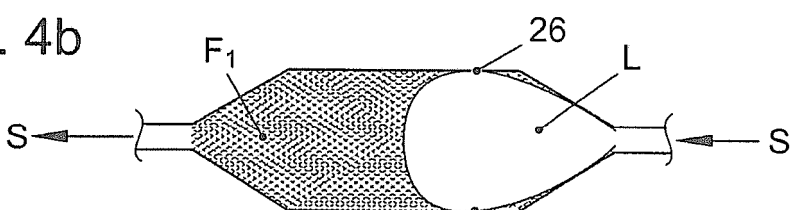


FIG. 4c

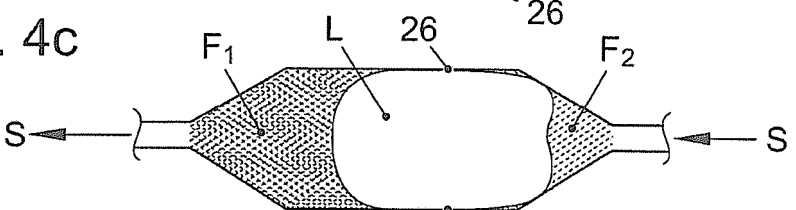


FIG. 4d

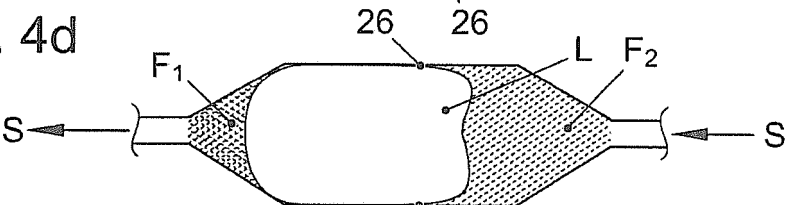


FIG. 4e

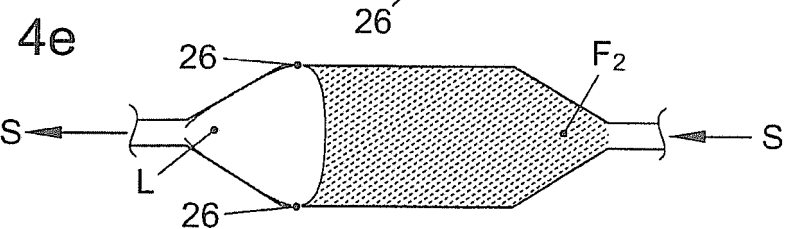


FIG. 4f

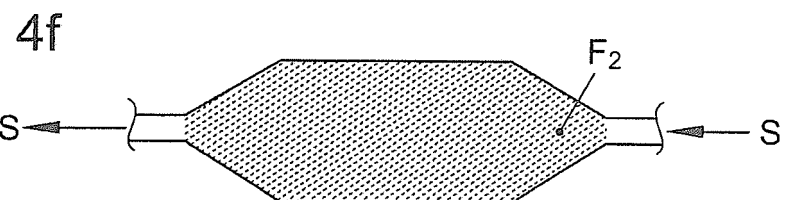


FIG. 4g

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

- DE 69737857 T2 [0014]
- DE 60131662 T2 [0015]
- US 20080069739 A1 [0016]
- US 20070207063 A1 [0017]
- US 20040063217 A1 [0018]
- US 2008038839 A1 [0019]