



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 40 902 A1** 2005.02.03

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 40 902.5**

(22) Anmeldetag: **02.09.2003**

(43) Offenlegungstag: **03.02.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C12M 1/34**
C12M 1/38

(71) Anmelder:
Infineon Technologies AG, 81669 München, DE

(74) Vertreter:
Schweiger & Partner, 80803 München

(72) Erfinder:
Beer, Gottfried, 93152 Nittendorf, DE; Fürgut, Edward, 86453 Dasing, DE; Bauer, Michael, 93049 Regensburg, DE; Bemmerl, Thomas, 92421 Schwandorf, DE; Fink, Markus, 93199 Zell, DE; Jerebic, Simon, 93049 Regensburg, DE; Strobel, Peter, 93049 Regensburg, DE; Vilsmeier, Hermann, 93059 Regensburg, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 102 01 463 A1

EP 11 61 989 A1

EP 09 98 893 A1

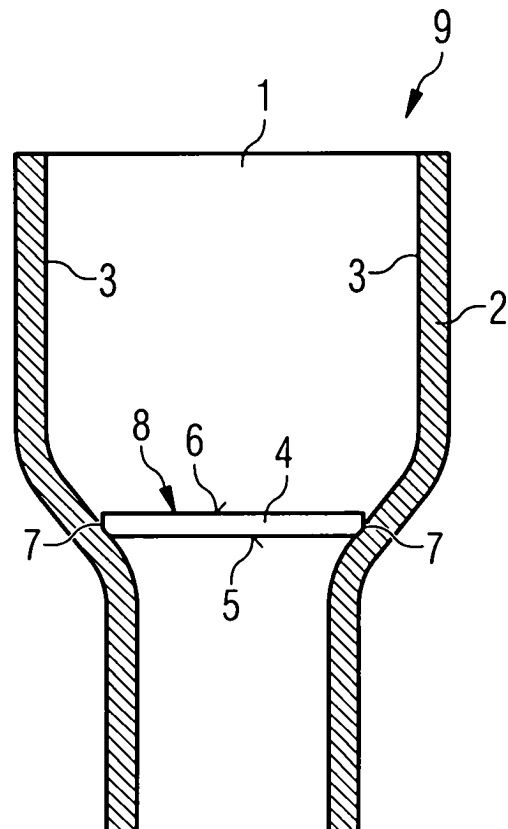
WO 01/05 504 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Probenkammer zur Vervielfältigung und Charakterisierung von Nukleinsäuren**

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Probenkammer (1) zur Vervielfältigung und Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) mit einem Probenkammerkörper (2) mit Innenwänden (3), einem Biochip (4) mit einer Rückseite (5) und einer ein Probenarray (8) aufweisenden Oberseite (6) und Seitenflächen (7) vorgestellt, bei der der Biochip (4) im Probenkammerkörper (2) über seine Seitenflächen (7) formschlüssig und/oder reibschlüssig mit den Innenwänden (3) des Probenkammerkörpers (2) verbunden ist. Die gezeigte Probenkammer lässt sich leicht in Großserien fertigen, da das sehr zeitaufwendige und komplizierte Verkleben von den Rückseiten der Biochips mit den Probenkammerböden entfällt.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Probenkammer zur Vervielfältigung und/oder Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) mit einem Probenkammerkörper mit Innenwänden und einem in dem Probenkammerkörper befindlichen Biochip mit einer Rückseite, einer ein Probenarray aufweisenden Oberseite und Seitenflächen.

Stand der Technik

[0002] DNA-Chip-Arrays weisen bioaktive Strukturen auf, die auf unterschiedliche Umwelteinflüsse reagieren. Dazu weisen die verwendeten Chips für Gase und Flüssigkeiten oder Aerosole empfindliche Oberflächenstrukturen (Probenarray) auf, die besonders für biologische Stoffe, wie Lympheflüssigkeit, Blut, Urin und andere biologische Flüssigkeiten empfindlich sind.

[0003] Im einfachsten Fall ist der Probenkammerkörper eine sogenannte Küvette, insbesondere eine Küvette aus Kunststoff. Es sind jedoch auch komplizierter aufgebaute Probenkammerkörper bekannt, beispielsweise sind solche komplizierter aufgebaute Probenkammerkörper in der WO 01/02094 A1 beschrieben.

[0004] Bei allen Probenkammerkörpern aus dem Stand der Technik wurden bisher die Biochips in den Probenkammerkörper eingebracht und danach wurden die Rückseiten der Biochips mit den Böden der Probenkammerkörper stoffschlüssig verbunden, d. h. in der Regel verklebt.

[0005] Beim Verkleben der Biochips auf die Böden der Probenkammerkörper muss jedoch darauf geachtet werden, dass die verwendeten Klebstoffe biochemisch inert sind. Klebstoffe, die in eine chemische Wechselwirkung mit den biochemischen Materialien, die auf den das Probenarray bildenden Oberseiten der Biochips aufgebracht sind, chemisch reagieren, sind unbedingt zu vermeiden. Darüberhinaus sollen die Klebstoffe eine möglichst niedrige Eigenfluoreszenz zeigen.

[0006] Auf Grund dieser erheblichen Einschränkung kommen nur ganz bestimmte Klebstoffe in Betracht. Dies sind verschiedene Silikonkleber, die aber den großen Nachteil aufweisen, dass die Aushärtezeiten extrem lang sind. Die derzeitigen Herstellverfahren für solche Probenkammern sind dementsprechend relativ unökonomisch, da die Durchlaufzeiten auf Grund der langen Aushärtezeiten der verwendeten Klebstoffe lang sind.

Aufgabenstellung

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist da-

her, eine neue Probenkammer zur Vervielfältigung und/oder Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) mit einem Probenkammerkörper mit Innenwänden, einem Biochip mit einer Rückseite und einer ein Probenarray aufweisenden Oberseite und Seitenflächen bereitzustellen, der rasch und fertigungstechnisch sicher herstellbar ist und bei dem die aus dem Stand der Technik bekannten Probleme vermieden werden.

[0008] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch eine Probenkammer der eingangs genannten Art gelöst, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass der Biochip über seine Seitenflächen formschlüssig und/oder reibschlüssig mit den Innenwänden der Probenkammerkörper verbunden ist.

[0009] Das grundlegende Prinzip der vorliegenden Erfindung ist der Ersatz der stoffschlüssigen Verbindung von Probenkammerkörperboden zur Rückseite des Biochips durch eine hauptsächlich seitlich, insbesondere ausschließlich seitlich erfolgende Befestigung der Biochips mit den Innenwänden der Probenkammerkörper. Insgesamt kommen sämtliche Verbindungen in Betracht, die entweder rein formschlüssig oder rein reibschlüssig oder aus einer Kombination aus Formschluß und Reibschluß bestehen. Solche Verbindungen nennt man im Maschinenbau "Welle/Nabe"-Verbindungen.

[0010] In einer ersten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung bilden der Biochip und der Probenkammerkörper einen Querpressverband, d. h. dass der verwendete Biochip und der Probenkammerkörper vor dem Zusammenfügen ein Übermaß aufweisen. Durch das Zusammenfügen wird eine gleichmäßige Flächenpressung über den Umfang, d. h. zwischen der Innenwand des Probenkammerkörpers und den seitlichen Abmessungen des Biochips erreicht.

[0011] Das Zusammenfügen erfolgt dabei insbesondere durch Aufschrumpfen, wobei entweder vor dem Zusammenfügen der Probenkammerkörper erwärmt wird (Schrumpfpressverband) oder der Biochip stark abgekühlt wird (Dehnpressverband). Dabei kommt insbesondere die Verwendung eines Schrumpfschlauches in Betracht, der partiell aufgeheizt wird und dann auf die Seitenflächen des Biochips aufschrumpft. Des Weiteren kann der Biochip aber auch seitlich mit einem heißen Stempel mechanisch oder mit Ultraschall mit der Probenkammer verstemmt werden.

[0012] Das eigentliche Zusammenfügen erfolgt dabei ohne Kraftaufwand. Die resultierende Verbindung ist rein reibschlüssig.

[0013] In einer anderen Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist der Biochip über einen

Schnappverschluß mit der Innenwand des Probenkammerkörpers verbunden. Dabei können Nasen oder Rasten an der Innenwand des Probenkammerkörpers angeordnet sein, über die der Biochip übergepresst wird und nach erfolgtem Überpressen über die angeordneten Rasten oder Nasen auf einem Sockel aufliegt und seitlich fixiert wird.

[0014] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Biochip ein in etwa kreisförmiges Profil auf. Dabei ist ein exakt kreisförmiges Profil als ideal anzusehen, es sind jedoch auch Varianten möglich mit leicht elliptischen Ausgestaltungen, insbesondere Biochips aus Kunststoff.

[0015] In einer Alternative dazu weist der Biochip ein in etwa rechteckiges Profil auf, wobei der Biochip an seinen Seitenflächen und/oder der Probenkammerkörper an seinen Innenwänden typischerweise mit zumindest teilweise umlaufenden Dichtlippen versehen ist.

[0016] In einer dazu besonders bevorzugten Variante weist der Biochip ein in etwa quadratisches Profil mit abgerundeten Ecken auf.

[0017] Die verwendeten Probenkammer sind dabei typischerweise Küvetten, insbesondere runde Küvetten, sogenannte "Tubes", welche typischerweise aus Polypropylen bestehen.

[0018] Dabei ist der Biochip typischerweise in dem Probenkammerkörper so gehalten, dass er in einem weiten Raumwinkel mit optischem Licht durchstrahlt werden kann. Die Hybridisierung mittels der markierten Sonden, die sich auf dem Probenarray befinden sind dann über Fluoreszenzmessungen verfolgbar. Die Einzelheiten für die Fluoreszenzmessungen sowie die Auswertemöglichkeiten und biochemischen Hintergründe sind beispielsweise in der WO 01/02094 A1 eingehend beschrieben.

Ausführungsbeispiel

[0019] Die Erfindung wird im folgenden beispielsweise an Hand von Ausführungsbeispielen unter Zuhilfenahme der Zeichnungen eingehend beschrieben. Dabei zeigen:

[0020] Fig. 1 einen Querschnitt durch eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0021] Fig. 2 einen Querschnitt durch eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0022] Fig. 3 einen Querschnitt durch eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0023] Der Fig. 1 ist ein Querschnitt durch eine Küvette 9 nach der vorliegenden Erfindung zu entnehmen.

men. Die dort gezeigte Küvette 9 stellt eine Probenkammer 1 zur Vervielfältigung und Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) dar, die aus einem Probenkammerkörper 2 mit Innenwänden 3 und einem Biochip 4 mit einer Rückseite 5 und einer ein Probenarray 8 aufweisenden Oberseite 6 und Seitenflächen 7 besteht.

[0024] Der Probenkammerkörper 2 besteht hier aus einem Schrumpfschlauchstück aus einem thermoplastischen Kunststoff. Der Biochip 4 und der Probenkammerkörper 2 bilden hier einen Querpressverband, der durch Erwärmung des Schrumpfschlauchstücks und anschließendes Aufschrumpfen des Schrumpfschlauchstücks auf die Seitenflächen 7 des Biochips 4 entsteht.

[0025] Der gezeigte Verband ist demnach ein Schrumpfpfressverband, da er durch Aufschrumpfen des Probenkammerkörpers 2 auf den Biochip 4 entstanden ist. Bei dem gezeigten Probenkammerkörper 2 wird somit der Biochip 4 lediglich über seine Seitenflächen 7 reibschlüssig von den Innenwänden 3 des Probenkammerkörpers 2 gehalten. Im gezeigten Ausführungsbeispiel entfällt sogar ein eigentlicher Probenkammerkörperboden, da dieser von dem seitlich gehaltenen Biochip 4 gebildet wird.

[0026] Somit entfällt ein langwieriges Verkleben der Rückseite des Biochips mit dem Probenkammerkörperboden.

[0027] Die Fig. 2 zeigt eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. In der Fig. 2 ist wiederum eine Probenkammer 1 zur Vervielfältigung und Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) zu sehen, die aus einem Probenkammerkörper 2 mit Innenwänden 3 und einem Biochip 4 besteht. Der Biochip 4 weist wiederum eine Rückseite 5 und eine Oberseite 6 auf, an deren Oberfläche ein Probenarray 8 angeordnet ist. Die Fig. 2 zeigt links der Linie A-A den Zustand vor der Fertigstellung der Probenkammer, d.h. den Zustand in dem der Biochip 4 in den Probenkammerkörper 2 eingeführt ist und noch nicht schlüssig mit den Innenwänden 3 verbunden ist. Die Teilansicht rechts der Linie A-A zeigt den Zustand nach dem schlüssigen Verbinden.

[0028] Im vorliegenden Ausführungsbeispiel weist die Innenwand 3 des Probenkammerkörpers 2 eine Dichtlippe 10 auf. Unterhalb dieser Dichtlippe 10 wird der Biochip 4 eingebracht und anschließend durch ein Heißstempeln oder durch Ultraschall oder durch Aufschrumpfen gegen die Innenwand 3 verstemmt. Durch dieses Verstemmen findet eine Verbindung statt, die sowohl reibschlüssig als auch formschlüssig ist.

[0029] Die Fig. 3 schließlich zeigt eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, bei der der

Biochip **4** in den Probenkammerkörper **2** eingebracht wird und über eine Schnappverbindung mit dem Probenkammerkörper bzw. mit der Innenwand **3** des Probenkammerkörpers **2** formschlüssig verbunden wird.

[0030] Die **Fig. 3** gliedert sich wieder in 2 Teile, wovon der erste Teil links der Linie B-B den Zustand nach erfolgtem Einschnappen zeigt. Die Probenkammer **1** weist wiederum einen Probenkammerkörper **2** auf, der eine Innenwand **3** besitzt. An der Innenwand **3** befindet sich wiederum eine umlaufende Dichtlippe **10**. Unterhalb der Dichtlippe **10** ist ein elastisches Dichtelement **11** eingesetzt. Der Biochip wird über am Umfang angeordnete Haltenasen **12**, die sich am unteren Ende des Probenkammerkörpers **2** befinden, gedrückt, so daß nach Durchtritt des Biochips **4** durch die Haltenasen **12** der Biochip **4** an seinen Seitenflächen, im vorliegenden Fall an den oberen Teilen seiner Seitenflächen **7**, formschlüssig fixiert wird.

[0031] Durch die vorliegende Erfindung wird ein großtechnisches Fertigungsverfahren ermöglicht, mit dem effektiv und effizient Großserien von Probenkammerkörpern hergestellt werden können.

Bezugszeichenliste

1	Probenkammer
2	Probenkammerkörper
3	Innenwand Probenkammerkörper
4	Biochip
5	Rückseite Biochip
6	Oberseite Biochip
7	Seitenfläche Biochip
8	Probenarray
9	Küvette
10	Dichtlippe
11	elastisches Dichtelement
12	Haltenasen

Patentansprüche

1. Probenkammer (**1**) zur Vervielfältigung und/oder Charakterisierung von Nukleinsäuren (DNA-Chip-Array) mit einem Probenkammerkörper (**2**) mit Innenwänden (**3**), einem Biochip (**4**) mit einer Rückseite (**5**) und einer ein Probenarray (**8**) aufweisenden Oberseite (**6**) und Seitenflächen (**7**), **dadurch gekennzeichnet**, dass der Biochip (**4**) über seine Seitenflächen (**7**) formschlüssig und/oder reibschlüssig mit den Innenwänden (**3**) des Probenkammerkörpers (**2**) verbunden ist.

2. Probenkammer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) und der Probenkammerkörper (**2**) einen Querpressverband bilden.

3. Probenkammer nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) und der Proben-

kammerkörper (**2**) eine Schrumpfpresverband bilden.

4. Probenkammer nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) über einen Schnappverschluß mit der Innenwand (**7**) des Probenkammerkörpers (**2**) verbunden ist.

5. Probenkammer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) ein in etwa kreisförmiges Profil aufweist.

6. Probenkammer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) ein in etwa rechteckiges Profil aufweist.

7. Probenkammer nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) an seinen Seitenflächen (**7**) und/oder der Probenkammerkörper (**2**) an seinen Innenwänden (**3**) mit zumindest teilweise umlaufenden Dichtlippen versehen ist.

8. Probenkammer nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) ein in etwa quadratisches Profil mit abgerundeten Ecken aufweist.

9. Probenkammer nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Probenkammerkörper (**2**) eine Küvette vorgesehen ist.

10. Probenkammer nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Biochip (**4**) aus Kunststoffsubstrat besteht.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG 1

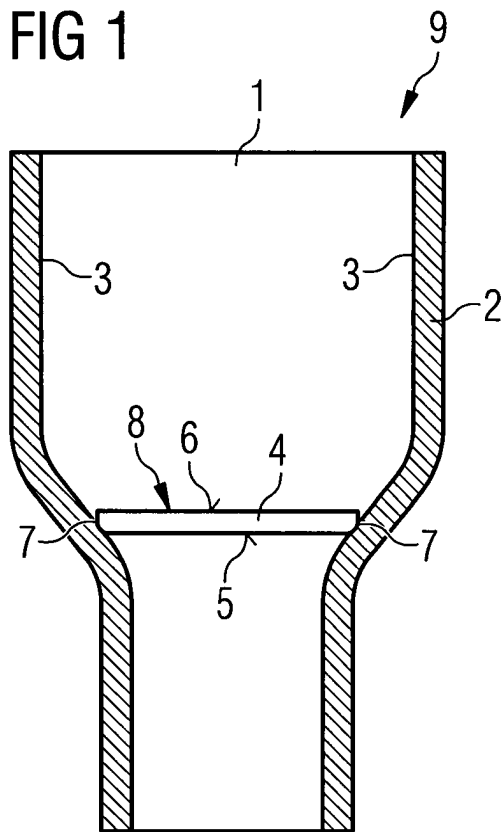


FIG 2

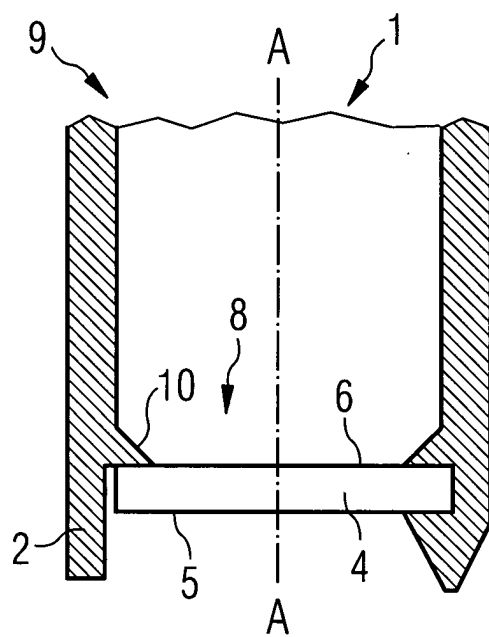


FIG 3

