

(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
23. Dezember 2009 (23.12.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/152997 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

B01L 3/00 (2006.01) **B01F 13/00** (2006.01)
B01F 5/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/004235

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juni 2009 (12.06.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 002 509.7
18. Juni 2008 (18.06.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **INSTITUT FÜR MIKROTECHNIK MAINZ GMBH** [DE/DE]; Carl-Zeiss-Strasse 18-20, D-55129 Mainz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GRANSEE, Rainer** [DE/DE]; Froschmarkt 7, 55129 Mainz (DE). **HANSEN-HAGGE, Thomas** [DE/DE]; Am Schinnergraben 65, 55129 Mainz (DE). **SCHÖNFELD, Friedhelm** [DE/DE];

Nikolaus-Becker-Strasse 8, 55131 Mainz (DE). **VON GERMAR, Frithjof** [DE/DE]; Erlenallee 8, 48155 Münster (DE). **SCHARPFENECKER, Nico** [DE/DE]; Hofheimer Straße 67, 65719 Hofheim (DE). **MEYER-ALMES, Franz-Josef** [DE/DE]; Grabenstrasse 17, 64853 Otzberg (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, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

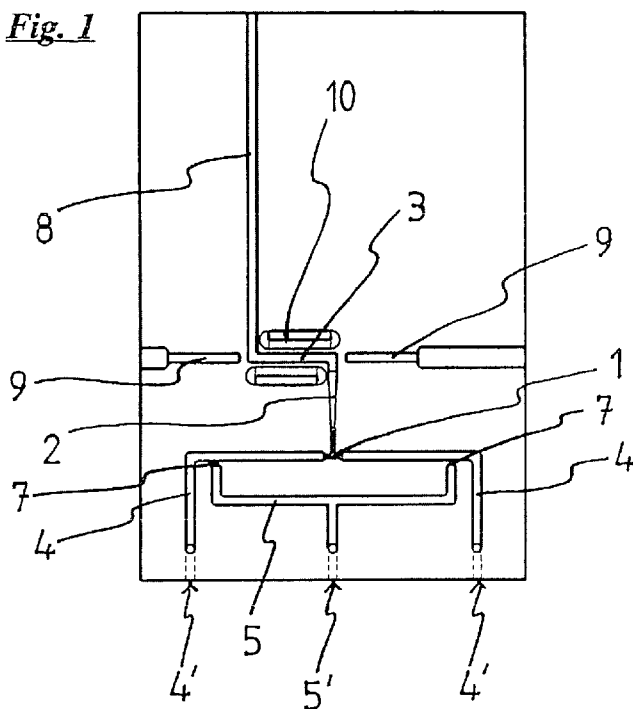
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: STOPPED-FLOW CHIP

(54) Bezeichnung: STOPPED-FLOW-CHIP

Fig. 1



(57) Abstract: Disclosed is a chip for performing and measuring chemical reactions, interactions (bonds), and/or conformational changes, especially fast chemical reactions and processes. Said chip comprises a base plate which is made of a polymer material that is transparent at least in the measuring zone. The base plate has fluid ducts that extend parallel to the plane of the base plate and comprise at least the following functional sections: at least two reagent feeders (4); pressure conduits (5); a mixer structure (1); a mixing section (2); a measuring section (3); and a discharge section (8). The at least two reagent feeders (4) lead into the mixer structure (1), the mixer structure (1) has a number of inlets corresponding to the number of reagent feeders (4) as well as an outlet which leads into the mixing section (2), the outlet of the mixing section (2) leads into the measuring section (3), the outlet of the measuring section (3) is connected to the discharge section (8), the discharge section (8) leads out of the base plate or into a reservoir that is arranged on the chip, and the pressure conduits (5) lead into the reagent feeders (4) at a distance from the mixer structure (1).

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

Chip für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, Interaktionen (Bindungen) und/oder Konformationsänderungen, insbesondere schnell ablaufender chemischer Reaktionen und Vorgänge, welcher aus einer Grundplatte aus einem wenigstens im Messbereich transparenten Polymermaterial besteht, die darin parallel zur Ebene der Grundplatte verlaufende Fluidkanäle mit wenigstens den folgenden funktionalen Abschnitten aufweist: wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen (4), Druckleitungen (5), eine Mischerstruktur (1), eine Mischstrecke (2), eine Messstrecke (3), eine Auslassstrecke (8), wobei die wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen (4) in die Mischerstruktur (1) münden, die Mischerstruktur (1) eine der Anzahl der Reagenzienzuleitungen (4) entsprechende Anzahl von Einlässen und einen Auslass aufweist, der Auslass der Mischerstruktur (1) in die Mischstrecke (2) mündet, der Ausgang der Mischstrecke (2) in die Messstrecke (3) mündet, der Ausgang der Messstrecke (3) mit der Auslassstrecke (8) verbunden ist, die Auslassstrecke (8) aus der Grundplatte heraus oder in ein auf dem Chip angeordnetes Reservoir geführt ist, die Druckleitungen (5) in einem Abstand vor der Mischerstruktur (1) in die Reagenzienzuleitungen (4) einmünden.

Stopped-Flow-Chip

Gegenstand der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen Chip für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, Interaktionen (Bindungen) und Konformationsänderungen, insbesondere schnell ablaufender chemischer Reaktionen und Vorgänge, welcher aus einer Grundplatte aus einem wenigstens im Messbereich transparenten Polymermaterial besteht und darin parallel zur Ebene der Grundplatte verlaufende Fluidkanäle aufweist.

Hintergrund der Erfindung

Stopped-Flow-Apparaturen werden üblicherweise dafür eingesetzt, um sehr schnell ablaufende chemische und biochemische Reaktionen, Proteinfaltungen und Bindungsreaktionen im Millisekundenbereich zu untersuchen. Dabei wird meist die Geschwindigkeit einer nach dem Vermischen der Reaktanten unter Farbveränderung ablaufenden Reaktion beobachtet. Häufig werden Reaktionen von zwei miteinander reagierenden Reaktanten untersucht, es können jedoch auch mehr sein. Bekannte Stopped-Flow-Apparaturen sind meist sehr aufwendig aufgebaut, benötigen eine komplexe Steuerung und sind daher teuer und fehleranfällig. Der Aufbau der meisten bisher eingesetzten Stopped-Flow-Apparaturen ist sehr ähnlich und unterscheidet sich nur in wenigen Details. Die miteinander zur Reaktion zu bringenden Komponenten befinden sich in getrennten Vorratsbehältern, vorzugsweise Spritzen, und lassen sich über ein hydraulisches System in kleinere Arbeitsspritzen überführen. Durch die Verwendung von Vorratsbehältern können hintereinander mehrere Messungen durchgeführt werden. Die eigentliche Stopped-Flow-Reaktion wird eingeleitet, indem die Arbeitsspritzen simultan angetrieben und die Reaktionspartner schnell in eine Mischkammer und von dort in eine Beobachtungs- oder Messküvette gepresst werden. Die in der Messküvette stattfindende Farbveränderung, Fluoreszenzveränderung, Absorptionsänderung oder Änderung des Circular dichroismus aufgrund der voranschreitenden Reaktion zwischen den Reaktionspartnern wird gemessen und der zeitliche Verlauf festgehalten. Das Hindurchströmen der Reaktionslösungen durch die Mischkammer und die

Messküvette wird abrupt gestoppt (Stopped-Flow), indem hinter dem Auslass der Messküvette wiederum eine Spritze zur Aufnahme der Reaktionslösungen vorgesehen ist, deren Flüssigkeitsaufnahme durch einen Anschlag begrenzt bzw. gestoppt wird. Der Zeitpunkt, zu dem das Strömen der Reaktionslösungen abrupt gestoppt wird, definiert in der Regel den Beginn der Messung.

Modifikationen bei den einzelnen Stopped-Flow-Apparaturen liegen in der Art der Ansteuerung und der Druckübertragung, sowie bei der Auswahl der geeigneten Mischkammer und dem Aufbau der den Flüssigkeitsstrom stoppenden Einrichtung (Triggerung).

Stopped-Flow-Apparaturen werden heute vielseitig in der Forschung eingesetzt. Neben der Untersuchung von einfachen Enzym-Substrat-Reaktionen und deren Kinetiken zur Aufdeckung und Erklärung von Reaktionsmechanismen werden auch viele andere Kinetiken erfaßt, wie beispielsweise Proteinfaltungen, Konformationsänderungen an Enzymen oder sonstigen Proteinen. Mit der Stopped-Flow-Technik kann beispielsweise auch der Substrattransport in Vesikeln beobachtet und entstehende Zwischenprodukte entdeckt und bestimmt werden.

Bei einem Stopped-Flow-Experiment ist die beim Stoppen der Fluidströmung in der Messküvette befindliche Lösung schon zu einem gewissen Teil abreagiert. Das kommt daher, dass sich die Ausgangslösungen nicht unendlich schnell miteinander mischen lassen und die gemischte Lösung noch von der Mischkammer bis in die Messküvette transportiert werden muß. Man bezeichnet daher die Zeitspanne vom ersten Kontakt der Ausgangslösungen bis zum Start der Messung als Totzeit. Sie ist ein wichtiges Qualitätskriterium für Stopped-Flow-Apparaturen. Chemische Reaktionen, die innerhalb der Totzeit ablaufen, können vom Messsystem nicht quantifiziert werden. Zur Bestimmung der Totzeit muss man eine chemische Reaktion benutzen, die zum Teil nach und zum Teil aber auch innerhalb der Totzeit abläuft. Kennt man das Messsignal im Augenblick des Mischens, d. h. zum Beginn der Totzeit, so kann man aus einer Extrapolation des Zeitverlaufs die Totzeit ermitteln, beispielsweise durch Farbreaktionen pseudo-erster Ordnung, die exponentiell verlaufen und sich durch eine halblogarithmische Darstellung linearisieren lassen. Die Totzeit kann dann durch eine Extrapolation vom Messwert zum Zeitpunkt der Aufnahme zum Nullwert der Farbreaktion abgelesen werden. Die Methoden zur Totzeitbestimmung von Stopped-Flow-Apparaturen sind dem Fachmann an sich bekannt. Die Totzeit ist eine feste Gerätekongstante, sollte also immer gleich sein, und wird in der Regel in bestimmten Zeitabständen durch erneute Messung überprüft. Sie kann aber auch für jedes Experiment getrennt ermittelt werden. Je kürzer die Totzeit einer Stopped-Flow-Apparatur ist, desto schneller ablaufende Reaktionen lassen sich damit messen.

Mit der Entwicklung moderner Mikrofertigungstechnologien wurde es möglich, Bauteile mit sehr geringen Abmessungen im Mikrometerbereich mit hoher Präzision herzustellen. Die Mikrofluidik zeichnet sich dadurch aus, dass wichtige verfahrenstechnische Grundoperationen unter Nutzung von Apparaten mit mikrostrukturierten Reaktionsbereichen und Fluidkanälen, sogenannten Mikrostrukturapparaten, durchgeführt werden. Die gegenüber konventionellen Apparaten beträchtlich verkleinerten Abmessungen der Fluidstrukturen resultieren in großen spezifischen Oberflächen und kleinen Diffusionswegen, was wiederum verbesserte Stoff- und Wärmeübertragungsbedingungen zur Folge hat. Die Mikrofluidik ist ein Teil der Mikroverfahrenstechnik, aus der auch die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen (Labor auf einem Chip) entstand. Der Begriff der Mikrofluidik steht dabei sowohl für Komponenten als auch für Verfahren, mit denen Flüssigkeiten und Gase im Längenbereich von unter 1 mm bewegt, kontrolliert und analysiert werden können. Die Anwendungen reichen von Mikrodosiersystemen für medizinische Wirkstoffe bis hin zu vollständig miniaturisierten Analysesystemen. Flüssigkeiten und Gase werden in Mikrokanälen geleitet, durch Mikroventile dosiert und in ihrem Durchfluss und anderen chemischen und physikalischen Eigenschaften gemessen.

Aufgabe der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, einen mikrofluidischen Stopped-Flow-Chip bereitzustellen, der gegenüber bekannten Stopped-Flow-Apparaturen weniger aufwendig hergestellt ist, weniger bewegliche mechanische Elemente erfordert und damit eine geringere Störempfindlichkeit besitzt sowie geringere Material- und Reagenzienkosten verursacht.

Beschreibung der Erfindung

Gelöst wird die erfindungsgemäße Aufgabe durch einen Chip für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, Interaktionen (Bindungen) und/oder Konformationsänderungen, insbesondere schnell ablaufender chemischer Reaktionen und Vorgänge, welcher aus einer Grundplatte aus einem wenigstens im Messbereich transparenten Polymermaterial besteht, die darin parallel zur Ebene der Grundplatte verlaufende Fluidkanäle mit wenigstens den folgenden funktionalen Abschnitten aufweist:

- wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen,
- Druckleitungen,
- eine Mischerstruktur,
- eine Mischstrecke,

eine Messstrecke,
eine Auslassstrecke,
wobei

- die wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen in die Mischerstruktur münden,
- die Mischerstruktur eine der Anzahl der Reagenzienzuleitungen entsprechende Anzahl von Einlässen und einen Auslass aufweist,
- der Auslass der Mischerstruktur in die Mischstrecke mündet,
- der Ausgang der Mischstrecke in die Messstrecke mündet,
- der Ausgang der Messstrecke mit der Auslassstrecke verbunden ist,
- die Auslassstrecke aus der Grundplatte heraus oder in ein auf dem Chip angeordnetes Reservoir geführt ist,
- die Druckleitungen in einem Abstand vor der Mischerstruktur in die Reagenzienzuleitungen einmünden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Druckleitungen für einen Anschluss an ein Druckreservoir über wenigstens eine Anschlussöffnung aus der Grundplatte herausgeführt und/oder sind die wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen über Anschlussöffnungen aus der Grundplatte herausgeführt. Alternativ können einzelne oder alle Reservoirs auch auf dem Stopped-Flow-Chip selbst untergebracht sein, was beispielsweise die Gefahr von Kontaminationen mit gefährlichen Reagenzien oder Produkten vermeiden kann.

Der erfindungsgemäße Stopped-Flow-Chip, der im Folgenden einfach als Chip bezeichnet wird, besteht aus einer Grundplatte aus einem wenigstens im Messbereich transparenten Polymermaterial mit darin verlaufenden Fluidleitungskanälen. Er stellt das zentrale Funktionselement einer Stopped-Flow-Apparatur dar. In ihm laufen die wesentlichen Fluidleitungsvorgänge, Mischvorgänge und Reaktionen ab. Der erfindungsgemäße Chip ist jedoch als ein Teil bzw. Austauscheteil einer gesamten Stopped-Flow-Apparatur vorgesehen, die weiterhin ein Betreibergerät für die Aufnahme des Chips umfasst. Das Betreibergerät weist zweckmäßigerweise einen Raum für die Aufnahme des Chips auf, in dem der Chip entweder fest montiert ist oder, was besonders bevorzugt ist, leicht austauschbar eingesetzt und wieder entfernt werden kann. Der erfindungsgemäße Chip kann als ein Wegwerf- oder Einwegbauteil für eine einzige Messung oder eine begrenzte Anzahl von Messungen vorgesehen sein. Es können in ein und demselben Betreibergerät unterschiedlich aufgebaute erfindungsgemäße Chips für Stopped-Flow-Analysen eingesetzt werden. Je nach Art der zu messenden Reaktion können die Fluidkanäle und die funktionalen Abschnitte der Chips unterschiedlich ausgestaltet sein.

Ein Betreibergerät für den Einsatz mit dem erfindungsgemäßen Chip weist wenigstens einen Detektor oder mehrere Detektoren für das Erfassen von aus dem Chip ausgekoppeltem Licht auf. Das Betreibergerät kann weiterhin Anschlüsse für eine Fluidverbindung mit den Fluidkanälen des Chips, insbesondere den Reagenzienzuleitungen, und weiterhin elektronische Bauteile für die Auswertung und/oder Weiterleitung der von den Detektoren empfangenen Signale, sowie Chemikalienvorräte, eine Fluidaktuatorik zum Fördern der Fluide und ein Druckreservoir, wie beispielsweise einen Gasdruckbehälter oder einen Kompressor, sowie ein oder mehrere schnell schaltende Ventile aufweisen. Wenn die Vorrichtung zur Durchführung von Absorptions- bzw. Transmissionsmessungen und/oder Fluoreszenzmessungen verwendet werden soll, weist das Betreibergerät zweckmäßigerweise eine oder mehrere Lichtquellen für das Einkoppeln von Licht in den Chip auf sowie optional einen oder mehrere Filter, die nur bestimmte Wellenlängenbereiche des Lichts hindurchtreten lassen. Die Detektoren für die Detektion von Lichtsignalen sind an sich bekannte Bauteile, die auf dem Markt erhältlich sind. Geeignet sind hierfür beispielsweise CCD-Chips.

"Fluide" in Sinne der Erfindung umfassen Gase und Flüssigkeiten, vorzugsweise jedoch Flüssigkeiten, besonders bevorzugt Flüssigkeiten mit einer Viskosität ähnlich der von Wasser. Hochviskose Flüssigkeiten sind weniger geeignet, da sie sich nur schwerer und langsamer als niedrigviskose Flüssigkeiten durch die Mikrokanäle des Chips pressen lassen. Besonders vorteilhaft für die Funktion des erfindungsgemäßen Chips ist, dass die Reagenzien und die Druckfluide nicht miteinander mischbar sind, z.B. wässrige Reagenzien einerseits und organische, apolare Druckfluide andererseits, oder unterschiedliche Phasenzustände aufweisen, z.B. flüssige Reagenzien einerseits und gasförmige Druckfluide andererseits.

Der Begriff "transparent" im Zusammenhang mit dem Polymermaterial der Grundplatte des erfindungsgemäßen Chips bedeutet hierin, dass das Material wenigstens im Messbereich (im Bereich der Messstrecke) zumindest für die in einem Stopped-Flow-Experiment zu messenden Lichtwellenlängen durchlässig ist. Es ist nicht erforderlich, dass das Polymermaterial beispielsweise im gesamten sichtbaren Spektrum des Lichts oder in dem für Messungen auch nutzbaren nicht-sichtbaren Wellenlängenbereich transparent bzw. durchlässig ist. Wesentlich sind die Wellenlängenbereiche des eingekoppelten Lichtes und des ausgekoppelten Lichts, bei dem die Messungen durchgeführt werden.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Chips besteht darin, dass die Grundplatte aus Polymermaterial sehr preiswert und mit hoher Präzision durch Abformverfahren, wie beispiels-

weise Spritzguss, Heißprägen oder Reaktionsgießen, als einstückiges Formteil hergestellt werden kann.

In einer Ausführungsform weist der erfindungsgemäße Chip an der Grundplatte weiterhin Reflexionsflächen auf, die so angeordnet sind, dass sie von einer außerhalb des Chips angeordneten Lichtquelle in den Chip eingekoppeltes Licht in die Messstrecke lenken und/oder von der Messstrecke emittiertes und/oder gestreutes Licht aus dem Chip auskoppeln und vorzugsweise in Richtung eines in einem Betreibergerät vorgesehenen Lichtdetektors lenken.

Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Chips werden bevorzugt Herstellungsverfahren und Materialien so ausgewählt, dass die Reflexionsflächen ohne weitere Nachbearbeitung erhalten werden.

Der erfindungsgemäße Chip umfasst wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen, die in einer bevorzugten Ausführungsform an einem Rand der Grundplatte beginnen und dort Einlassöffnungen haben. Diese Einlassöffnungen der Reagenzienzuleitungen werden im Betrieb der Stopped-Flow-Apparatur über Anschlüsse mit den Vorratsbehältern für die Reagenzien zur Durchführung der zu messenden Reaktion verbunden. Diese Befüllreservoirs können Spritzenpumpen oder ähnliches sein, wie sie von herkömmlichen Stopped-Flow-Apparaturen bekannt sind. Die Reagenzienzuleitungen können in einer alternativen Ausführungsform aber auch durch Kapillarkräfte und/oder Schwerkkräfte befüllt werden.

Die Reagenzienzuleitungen münden in die Mischerstruktur, die eine der Anzahl der Reagenzienzuleitungen entsprechende Anzahl von Einlässen und einen Auslass aufweist. Es gibt viele Ausgestaltungsmöglichkeiten für die Mischerstruktur. In einer Ausführungsform eines Chips, bei dem die Reaktion von zwei Reaktanten gemessen werden soll, d.h. der zwei Reagenzienzuleitungen aufweist, ist die Mischerstruktur ein T-Stück oder Y-Stück mit zwei Einlässen und einem Auslass. Die Reagenzien werden hier durch die beiden Einlässe gleichzeitig eingepresst, die Fluidströme treffen aufeinander, werden dabei bereits sehr intensiv vorgemischt und durch den Auslass in die sich daran anschließende Mischstrecke abgegeben. Für eine möglichst vollständige Durchmischung der Reagenzien in der Mischerstruktur ist wesentlich, dass am Kreuzungspunkt der T-Struktur oder Y-Struktur beim Zusammentreffen der Reagenzien eine möglichst hohe Reynoldszahl erreicht wird, d. h. eine turbulente Durchmischung gewährleistet wird. Eine rein diffusive Durchmischung bei kleinen Reynoldszahlen ist für die Messung sehr schneller Reaktionsabläufe nicht geeignet. Zum Erreichen einer hohen Reynoldszahl wird am Kreuzungspunkt des T-Mischers oder Y-Mischers ein möglichst kleiner Querschnitt gewählt, der sich

in Richtung der Mischstrecke und der Messstrecke wieder aufweitet, hin zu laminaren Strömungsbedingungen. Neben T- und Y-Mischern können auch andere Mischerstrukturen verwendet werden, solange diese für eine turbulente und sehr schnelle Durchmischung sorgen.

Der Auslass der Mischerstruktur mündet in eine Mischstrecke, die zweckmäßigerweise so ausgestaltet ist, dass sie ebenfalls eine sehr schnelle und intensive Vermischung der Reaktionslösungen fördert, wobei die Geometrie der Mischstrecke einen erheblichen Einfluss auf die Intensität und die Geschwindigkeit der Durchmischung der Reaktanten hat. In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Chips ist die Mischstrecke so ausgestaltet, dass sich ihre Querschnittsfläche, ausgehend von dem Anschluss an dem Auslass der Mischerstruktur, in Richtung zu ihrem Ausgang, wo sie in die Messstrecke mündet, vergrößert. Anders ausgedrückt, weitet sich der Innenraum der Mischstrecke von dem Auslass der Mischerstruktur zur Messstrecke hin konisch auf. Alternativ sind auch andere Geometrien der Mischstrecke erfindungsgemäß einsetzbar, wie beispielsweise Mischstrecken mit sogenannten Herringbone-Strukturen, wie sich aus der WO-A-03/011443 bekannte sind, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind.

In einer Ausführungsform vergrößert sich die Querschnittsfläche der Mischstrecke, ausgehend von dem Anschluss an dem Auslass der Mischerstruktur, in Richtung zu ihrem Ausgang auf die 2-fache Querschnittsfläche oder die 3-fache Querschnittsfläche oder die 4-fache Querschnittsfläche oder die 5-fache Querschnittsfläche oder die 10-fache Querschnittsfläche.

Die Fluidkanäle des erfindungsgemäßen Chips können beliebigen Querschnitt besitzen, vorzugsweise haben sie jedoch einen kreisförmigen, halbkreisförmigen, rechteckigen oder quadratischen Querschnitt. Die Querschnittsfläche der Fluidkanäle kann nach Anwendungszweck und Funktion des jeweiligen Fluidkanalabschnitts variieren. In einer Ausführungsform liegt die Querschnittsfläche der Fluidkanäle zumindest abschnittsweise im Bereich von 0,05 bis 4 mm² oder von 0,1 bis 3 mm² oder von 0,25 bis 2 mm².

Zweckmäßigerweise besitzt der erfindungsgemäße Chip Abschnitte der Fluidleitungskanäle mit größerer Querschnittsfläche und solche mit demgegenüber geringerer Querschnittsfläche. Abschnitte mit geringerer Querschnittsfläche bilden beispielsweise Stoppstrukturen für die in dem Chip strömenden Flüssigkeiten.

In einer Ausführungsform der Erfindung besitzen die Einlässe der Mischerstruktur eine Querschnittsfläche, die kleiner ist als die halbe Querschnittsfläche des jeweils in den Einlass der Mischerstruktur mündenden Abschnitts der Reagenzienzuleitung. In einer weiteren Ausführungs-

form ist die Querschnittsfläche des Einlasses der Mischerstruktur kleiner als ein Drittel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Viertel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Fünftel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Zehntel der Querschnittsfläche des in den Einlass der Mischerstruktur mündenden Abschnitts der Reagenzienzuleitung.

Die Mischerstruktur beinhaltet eine sogenannte "Stoppstruktur", die bewirkt, dass die sich in der Reagenzienzuleitung befindende Flüssigkeit, soweit sie nicht unter erhöhtem Druck steht, an oder in der Mischerstruktur vor einer Kontaktierung gestoppt wird und nicht weiter in diese einströmt. Die "Stoppstruktur" wird im Falle von benetzenden Fluiden bzw. Reagenzien im Wesentlichen von einer Kanalverengung mit anschließender Kanalaufweitung innerhalb der Mischerstruktur (T-Stück) gebildet. Hierbei bilden zweckmäßigerweise die beiden Einlässe am T-Stück oder Y-Stück mit Kanalabschnitten mit kleinem Querschnitt jeweils eine Kanalverengung. Dort, wo die beiden Einlasskanäle aufeinandertreffen und mit dem Auslasskanal die T-förmige Kreuzung bilden, liegt die Kanalaufweitung. Die Flüssigkeit bleibt, wenn sie nicht unter erhöhtem Druck steht, aufgrund der Oberflächenspannung am Ende der Kanalverengung bzw. am Anfang der Kanalaufweitung stehen. Im Falle von nicht benetzenden Fluiden bzw. Reagenzien wird die Stoppstruktur am Übergang von einem weiten auf einen engen Kanalabschnitt gebildet.

Es sind auch andere als die zuvor beschriebene "Stoppstruktur" denkbar, wie beispielsweise Membranen mit Entlüftungsöffnungen, die beim Anlegen eines Druckes reißen, oder Kanalabschnitte mit unterschiedlicher Oberflächenbenetzbarkeit vor der Mischerstruktur.

Wichtig für den reibungslosen Betrieb des erfindungsgemäßen Stopped-Flow-Chips ist die Vermeidung der Entstehung von Luftblasen und von Kavitation, die eine exakte Messung erschweren. Hilfreich hierbei ist die Vermeidung von scharfen Ecken, Kanten sowie von Toträumen. Übergänge zwischen Querschnittsänderungen der Kanäle sind daher bevorzugt stetig und ohne Stufen ausgebildet. Richtungsänderungen der Kanäle sind zweckmäßigerweise kurvenförmig oder zumindest abgerundet ausgeformt. Sofern benetzende Reagenzien verwendet werden, sollte bis auf eventuelle Stoppstrukturen die Oberfläche der Fluidkanäle vollständig benetzend ausgebildet sein.

In einem Abstand von der Mischerstruktur münden die an dem erfindungsgemäßen Chip vorgesehenen Druckleitungen in die Reagenzienzuleitungen ein. Die Druckleitungen sind mit einem Druckreservoir verbunden, wobei an den Druckleitungen nicht dauerhaft ein erhöhter Druck anliegt, sondern ein erhöhter Druck bei Bedarf angelegt werden kann. Sofern mit einem Druckreservoir eine sich verzweigende Druckleitung verbunden ist, kann durch Aufschaltung des

Drucks auf die eine Druckleitung ein Druckimpuls synchron auf mehrere in die Reagenzienzuleitungen mündende Druckleitungen aufgegeben werden, sofern die Druckleitungen gleich ausgestaltet sind.

Im Betrieb der Stopped-Flow-Apparatur werden zunächst die Reagenzien, deren Reaktion nach ihrem Vermischen gemessen werden soll, in die Reagenzienzuleitungen bis wenigstens an den Übergang zur Mischerstruktur herangeführt. Die Reagenzienzuleitungen sind somit in dem Abschnitt zwischen dem Einlass der Mischerstruktur und zumindest der Stelle der Reagenzienzuleitungen, an der die Druckleitungen seitlichen einmünden mit Reagenzienflüssigkeit befüllt. Die Weiterleitung der Reagenzien in die Mischerstruktur, von dort aus in die Mischstrecke und weiter in die Messstrecke wird dadurch eingeleitet und bewirkt, dass auf die Druckleitungen ein erhöhter Gasdruck aufgegeben wird, der die in den Reagenzienzuleitungen vorhandenen Flüssigkeiten in die Mischerstruktur einpresst. Dabei können die Reagenzienzuleitungen zweckmäßigerweise von der Seite der Reagenzienzuführung her verschlossen werden, um eine möglichst definierte Form des Druckimpulses auf die zu fördernden Reagenzien zu gewährleisten.

Der auf die Druckleitungen aufgegebene Gasdruck ist zeitlich exakt gesteuert und begrenzt, so dass die durch die Mischerstruktur und die Mischstrecke gepresste Flüssigkeit in die Messstrecke einströmt und dort stoppt, was durch Entfernen bzw. Abbau des erhöhten Drucks bewirkt wird. Hierzu wird vorzugsweise ein schnell schaltendes Ventil, z. B. ein Piezo-Ventil, im Chip oder extern dazu eingesetzt.

Im Anlegen eines Gasdrucks zum schnellen Einleiten der Fluide in die Misch- und Messeinrichtungen der Stopped-Flow-Apparatur liegt einer der wesentlichen Unterschiede und Vorteile des erfindungsgemäßen Chips gegenüber dem Stand der Technik. Bekannte Stopped-Flow-Apparaturen verwenden hierfür eine mechanisch angetriebene Kolbenspritze bzw. Kolbenpumpe, was im Vergleich zur vorliegenden Erfindung langsamer und träger ist. Das Anlegen eines Gasdrucks zum Einleiten der Fluide ist jedoch zum Beispiel über Ventile sehr exakt und schnell zu steuern. Weiterhin ist durch die mikrotechnisch sehr exakt herstellbaren Reagenzienzuleitungen zwischen Mündungsstelle und Mischer eine hochgenaue Dosierung der Reagenzien mit einfachen Mitteln erreichbar.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied der Erfindung gegenüber bekannten Stopped-Flow-Apparaturen besteht darin, dass die bekannten Apparaturen am Auslass der Messstrecke eine Kolbenspritze zur Aufnahme der aus der Messstrecke ausströmenden Flüssigkeit und zum Stoppen der Fluidströmung aufweisen. Bei diesen Apparaturen wird der Kolben von der aus-

strömenden Flüssigkeit herausgedrückt und der Flüssigkeitsstrom gestoppt, indem der Kolben z. B. an einem Anschlag auftrifft und dadurch ein weiteres Ausströmen von Fluid verhindert. Dieses mechanische Bauteil ist bei dem erfindungsgemäßen Chip nicht mehr erforderlich, da der Fluidstrom durch das Aufgeben und Entfernen des Drucks auf die Druckleitungen in Verbindung mit den mikrostrukturierten Kanaldimensionen sehr genau gesteuert werden kann.

Gegenüber dem Stand der Technik hat die vorliegende Erfindung den weiteren Vorteil, dass die bis zum Stopp der Fluidströmung erforderliche Fluidmenge geringer sein kann. Es ist nicht wie im Stand der Technik erforderlich, dass Fluid aus der Messstrecke beispielsweise in eine Kolbenspritze strömen muss, bis das Strömen des Fluids mechanisch gestoppt werden kann. Bei der vorliegenden Erfindung kann die Drucksteuerung so exakt erfolgen, dass die Messstrecke gerade mit dem Reaktionsgemisch befüllt wird und kein oder nur wenig Fluid auf der Auslassseite der Messstrecke austritt, wenn der Fluidstrom gestoppt wird. Dies erlaubt die Durchführung kinetischer Messungen mit erheblich geringerem Reagenzienaufwand als bisher.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Chips sind an den seitlichen Einmündungen der Druckleitungen in die Reagenzienzuleitungen Übergangsabschnitte der Druckleitungen mit verengtem Querschnitt vorgesehen mit einer Querschnittsfläche, die kleiner ist als die halbe Querschnittsfläche der Druckleitungen. In alternativen Ausführungsformen sind die Querschnittsflächen der Übergangsabschnitte kleiner als ein Drittel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Viertel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Fünftel der Querschnittsfläche oder kleiner als ein Zehntel der Querschnittsfläche der Druckleitungen. Diese Verengung der Querschnittsfläche an den Übergangsabschnitten der Druckleitungen in die Reagenzienzuleitungen bewirkt im wesentlichen, dass die durch die Reagenzienzuleitungen eingeströmte Flüssigkeit nicht oder nicht in wesentlichem Umfang in die Druckleitungen eintritt. Die Wirkung dieser verengten Übergangsabschnitte ist ähnlich derjenigen der Stoppstrukturen am Übergang von den Reagenzienzuleitungen in die Mischerstruktur.

Der erfindungsgemäße Chip wird hierin zur Veranschaulichung als eine einmal vorhandene Struktur beschrieben, bei der ein einfacher Satz von Fluidkanalstrukturen mit den genannten funktionalen Abschnitten in einmaliger Ausführung in einer Grundplatte aus transparentem Polymermaterial vorgesehen ist. Die Erfindung ist darauf jedoch nicht beschränkt. Die vorliegende Erfindung umfasst auch solche Chips, bei denen die Fluidkanalstrukturen mit den funktionalen Abschnitten mehrfach in einer einzigen Grundplatte oder als Teil eines Chips mit ansonsten anderen funktionalen Bereichen vorgesehen ist. Erfindungsgemäß umfasst sind auch solche Ausführungsformen, bei denen auf einer Grundplatte parallel oder hintereinander mehrere

strukturelle Einheiten aus Reagenzienzuleitungen, Mischerstruktur, Mischstrecke, Messstrecke und Auslassstrecke sowie Druckleitungen vorgesehen sind. Bei paralleler Anordnung solcher struktureller Einheiten auf einer Grundplatte können gleichzeitig mehrere Reaktionen und Messungen durchgeführt werden. Von der Erfindung umfasst sind auch solche Chips, bei denen nur einzelne der beschriebenen funktionalen Abschnitte mehrfach vorgesehen sind, wie beispielsweise mehrere parallel oder hintereinander angeordnete Mischerstrukturen, Mischstrecken und/oder Messstrecken. Beispielsweise können mehrere hintereinander angeordnete Mischstrecken vorgesehen sein, um die Art und Intensität der Vermischung zu verbessern. Eine parallele Anordnung mehrerer Messstrecken hinter der Mischstrecke kann für die parallele Durchführung unterschiedlicher Messverfahren an ein und derselben Reaktion eingesetzt werden, wie beispielsweise die parallele Messung von Absorption und Fluoreszenz oder die parallele Messung der Absorption oder Anregung mit Licht unterschiedlicher Wellenlängen.

Das Polymermaterial, aus dem die Grundplatte des erfindungsgemäßen Chips hergestellt ist, ist vorzugsweise aus transparentem Acrylat, Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat, Polycarbonat, Polystyrol, Polyimid, Cycloolefincopolymer (COC), Cycloolefinpolymer (COP), Polyurethan, Epoxidharz, halogeniertem Acrylat, deuteriertem Polysiloxan, PDMS, fluoriertem Polyimid, Polyetherimid, Perfluorcyclobutan, Perfluorvinylethercopolymer (Teflon AF), Perfluorvinylethercyclopolymer (CYTOP), Polytetrafluorethylen (PTFE), fluoriertem Polyarylethersulfid (FRAESI), anorganischem Polymerglas, Polymethylmethacrylat-Copolymer (P2ANS) ausgewählt.

Unter dem Begriff "Polymermaterial" werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch Gläser verstanden, die sich zur Herstellung des erfindungsgemäßen Chips eignen.

Die vorliegende Erfindung umfasst nicht nur den Chip aus einer Grundplatte aus einem transparenten Polymermaterial, sondern auch eine Gesamtvorrichtung für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, die sowohl den erfindungsgemäßen Chip als auch ein Betreibegerät umfasst, welches einen Raum für die Aufnahme des Chips, wenigstens eine Lichtquelle für das Einkoppeln von Licht in den Chip und einen Detektor oder mehrere Detektoren für die Detektion von aus dem Chip ausgekoppeltem Licht aufweist.

In einer weiteren Ausführungsform ist an der erfindungsgemäßen Vorrichtung weiterhin wenigstens ein Druckreservoir für die Bereitstellung eines Gasdrucks und Anschlüsse für eine Verbindung des Druckreservoirs mit den Druckleitungen des Chips vorgesehen.

In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind weiterhin Reagenzienreservoirs für die Bereitstellung von flüssigen oder gasförmigen Reagenzien und Anschlüsse für eine Verbindung der Reagenzienreservoirs mit den Reagenzienzuleitungen des Chips vorgesehen.

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten werden deutlich anhand der folgenden Beschreibung einiger bevorzugter Ausführungsformen sowie der dazugehörigen Figuren.

Figuren

- Figur 1 zeigt eine schematische Darstellung einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Chips von oben.
- Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Chips von oben.
- Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einem Chip gemäß Figur 2 und außerhalb des Chips angeordneten Komponenten für die Durchführung von Stopped-Flow-Analysen.

Figur 1 zeigt eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Chips, der aus einer Grundplatte aus einem transparenten Polymermaterial besteht. In diesem Beispiel ist die Grundplatte aus Polymethylmethacrylat (PMMA) hergestellt. Der Chip gemäß Figur 1 umfasst zwei Reagenzienzuleitungen 4 mit Einlassöffnungen 4' am Rande der Grundplatte für den Anschluss an Reagenzienreservoirs. Die beiden Reagenzienzuleitungen 4 sind in dieser Ausführungsform symmetrisch und mit gleichem Querschnitt mit einer Querschnittsfläche von etwa 2,5 mm² ausgebildet. Des weiteren ist eine Druckleitung 5 vorgesehen mit einer Einlassöffnung 5' am Rande der Grundplatte für eine Verbindung mit einem Druckreservoir. Die Druckleitung 5 teilt sich in zwei Abschnitte auf, die in jeweils eine der beiden Reagenzienzuleitungen 4 in einem Abstand von der Mischerstruktur 1 einmünden. An den seitlichen Einmündungen der Druckleitungen 5 in die Reagenzienzuleitungen 4 sind Übergangsabschnitte 7 mit verengtem Querschnitt vorgesehen, die ein Einströmen von Fluid aus den Reagenzienzuleitungen 4 in die Druckleitungen 5 verhindern sollen. Die Reagenzienzuleitungen 4 münden in eine T-förmige Mischerstruktur 1, welche entsprechend der Anzahl der Reagenzienzuleitungen 4 zwei Einlässe und einen Auslass aufweist. Die Mischerstruktur 1 beinhaltet eine sogenannte "Stoppstruktur". Diese umfasst an den Einlässen zunächst Fluidkanäle mit gegenüber den Reagenzienzuleitungen

gen deutlich geringerer Querschnittsfläche. Die Querschnittsfläche dieser Fluidkanäle der Mischerstruktur 1 beträgt etwa ein Fünftel der Querschnittsfläche der Fluidkanäle der Reagenzinzuleitungen. Am Kreuzungspunkt Einlasskanäle mit dem Auslass der T-förmigen Mischerstruktur 1 wird der Kanalquerschnitt wieder weiter. Dieser Übergang vom engen Kanalquerschnitt zur Kanalerweiterung stellt die eigentliche "Stoppstruktur" dar (siehe oben).

Der Auslass der Mischerstruktur 1 mündet in einer Mischstrecke 2, deren Innengeometrie entsprechend einem sich aufweitenden Konus ausgebildet ist, wobei die Querschnittsfläche am Eingang der Mischstrecke 2 derjenigen am Auslass der Mischerstruktur 1 entspricht und die Querschnittsfläche am Ausgang der Mischstrecke 2 derjenigen am Eingang bzw. der Zuleitung der sich anschließenden Messstrecke 3 entspricht. Die Mischstrecke 2 mündet in die Messstrecke 3, in der die kinetische Messung der zu untersuchenden Reaktion stattfindet.

Um die Messstrecke 3 herum sind in der Grundplatte Ausnehmungen, beispielsweise in der Form von Bohrungen 9 oder Kanälen für das Einführen von Lichtleitern angeordnet, über welche Licht von ausserhalb des Chips in die Messstrecke eingekoppelt oder aus der Messstrecke heraus aus dem Chip ausgekoppelt werden kann. Seitlich der Messstrecke 3 sind auf der Grundplatte Reflexionsflächen 10 angeordnet, die sich im Wesentlichen parallel zu der Messstrecke 3 erstrecken. Die Reflexionsflächen sind vorzugsweise in einem Winkel von 45° zur Grundplatte angeordnet und dienen dazu, Licht, welches seitlich aus der Messstrecke abgestrahlt wird, wie beispielsweise Fluoreszenzstrahlung oder Streulicht, auf einen unterhalb der Grundplatte des Chips angeordneten Lichtempfänger bzw. Detektor zu lenken.

Figur 2 zeigt eine alternative Ausführungsform des erfindungsgemäßen Chips, die sich von der Ausführungsform gemäß Figur 1 lediglich dadurch unterscheidet, dass anstelle der bei dem Chip gemäß Figur 1 vorgesehenen Bohrungen 9 für das Einführen von Lichtleitern hier Ein- und Auskopplungsspiegelflächen 11 vorgesehen sind. Die Ein- und Auskopplungsspiegelflächen 11 sind ähnlich den Reflexionsflächen 10 angeordnet, jedoch an den Ein- und Ausgangsseiten der Messstrecke 3. Licht, welches von einer Quelle für Anregungslicht unterhalb der Grundplatte auf eine der Ein- und Auskopplungsspiegelflächen 11 fällt, wird in die Messstrecke 3 hinein umgelenkt. Tritt das Licht auf der gegenüberliegenden Seite der Messstrecke 3 wieder aus, so trifft es auf die zweite der Ein- und Auskopplungsspiegelflächen 11 und wird wiederum im wesentlichen senkrecht aus der Grundplatte heraus umgelenkt. Im Übrigen stimmen die Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Chips gemäß den Figuren 1 und 2 überein, weshalb gleiche Teile auch mit gleichen Bezugszahlen bezeichnet sind.

Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einem Chip gemäß Figur 2 und einigen für die Durchführung von Stopped-Flow-Analysen zusätzlich zu dem Chip erforderlichen Komponenten. In Figur 3 sind diese Komponenten außerhalb des Chips angeordnet dargestellt, jedoch können einzelne der Komponenten bei anderen Ausführungsformen auch auf oder in dem Chip integriert sein.

Die Vorrichtung gemäß Figur 3 umfasst zunächst eine Quelle für Anregungslicht 21, von welcher aus Anregungslicht auf eine Einkopplungsspiegelfläche auf dem Chip fällt und an dieser Spiegelfläche in die Messstrecke auf dem Chip umgelenkt wird. Auf der gegenüberliegenden Seite der Messstrecke trifft das durch die Messstrecke hindurchgetretene Licht auf eine Auskopplungsspiegelfläche, die das Licht wieder aus der Grundplatte des Chips heraus umlenkt auf einen Empfänger und ein Messgerät für ausgekoppeltes Licht 22. Die Vorrichtung umfasst weiterhin ein Netzteil 23 und ein Gerät mit einer Ansteuerungselektronik 24, welche wenigstens das Hochgeschwindigkeitsventil 25 ansteuert. Die Vorrichtung umfasst weiterhin einen Druckregler 26, welcher Druckluft, die über eine Druckluftzufuhr 27 eingespeist wird, dem Hochgeschwindigkeitsventil 25 zuführt. Die Vorrichtung umfasst weiterhin Reagenzien- und Probenzuführungen 28, über welche Reagenzien und/oder Proben in entsprechende Einlässe der Reagenzienzuleitungen an dem Chip eingeführt werden.

Bezugszeichenliste

1	Mischerstruktur
2	Mischstrecke
3	Messstrecke
4	Reagenzienzuleitungen
4'	Einlässe der Reagenzienzuleitungen
5	Druckleitungen
5'	Einlässe der Druckleitungen
7	Übergangsabschnitte
8	Auslassstrecke
9	Lichtleiterbohrungen
10	Reflexionsflächen
11	Ein- und Auskopplungsspiegelflächen
20	Chip gemäß Figur 2
21	Quelle für Anregungslicht
22	Empfänger und Messgerät für ausgekoppeltes Licht
23	Netzteil
24	Ansteuerungselektronik
25	Ventil
26	Druckregler
27	Druckluftzuführungen
28	Reagenzien- und Probenzuführungen

PATENTANSPRÜCHE

1. Chip für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, Interaktionen (Bindungen) und/oder Konformationsänderungen, insbesondere schnell ablaufender chemischer Reaktionen und Vorgänge, welcher aus einer Grundplatte aus einem wenigstens im Messbereich transparenten Polymermaterial besteht, die darin parallel zur Ebene der Grundplatte verlaufende Fluidkanäle mit wenigstens den folgenden funktionalen Abschnitten aufweist:
wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen (4),
Druckleitungen (5),
eine Mischerstruktur (1),
eine Mischstrecke (2),
eine Messstrecke (3),
eine Auslassstrecke (8),
wobei
 - die wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen (4) in die Mischerstruktur (1) münden,
 - die Mischerstruktur (1) eine der Anzahl der Reagenzienzuleitungen (4) entsprechende Anzahl von Einlässen und einen Auslass aufweist,
 - der Auslass der Mischerstruktur (1) in die Mischstrecke (2) mündet,
 - der Ausgang der Mischstrecke (2) in die Messstrecke (3) mündet,
 - der Ausgang der Messstrecke (3) mit der Auslassstrecke (8) verbunden ist,
 - die Auslassstrecke (8) aus der Grundplatte heraus oder in ein auf dem Chip angeordnetes Reservoir geführt ist,
 - die Druckleitungen (5) in einem Abstand vor der Mischerstruktur (1) in die Reagenzienzuleitungen (4) einmünden.
2. Chip nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Druckleitungen (5) für einen Anschluss an ein Druckreservoir über wenigstens eine Anschlussöffnung aus der Grundplatte herausgeführt sind und/oder die wenigstens zwei Reagenzienzuleitungen (4) über Anschlussöffnungen aus der Grundplatte herausgeführt sind.
3. Chip nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass an der Grundplatte weiterhin Reflexionsflächen (10) vorgesehen sind, die so angeordnet sind, dass sie von einer außerhalb des Chips angeordneten Lichtquelle in den Chip eingekoppeltes Licht in die Messstrecke (3) lenken und/oder in der Messstrecke (3) emittiertes und/oder

gestreutes Licht aus dem Chip auskoppeln und vorzugsweise in Richtung eines in einem Betreibergerät vorgesehenen Lichtdetektors lenken.

4. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidkanäle kreisförmigen oder halbkreisförmigen Querschnitt haben.
5. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeder der Einlässe der Mischerstruktur (1) eine Querschnittsfläche aufweist, die kleiner ist als die halbe Querschnittsfläche des in den Einlass der Mischerstruktur (1) mündenden Abschnitts der Reagenzienzuleitung (4), vorzugsweise kleiner als $1/3$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/4$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/5$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/10$ der Querschnittsfläche des in den Einlass der Mischerstruktur (1) mündenden Abschnitts der Reagenzienzuleitung (4).
6. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Querschnittsfläche der Mischstrecke (2), ausgehend von dem Anschluss an den Auslass der Mischerstruktur (1), in Richtung zu ihrem Ausgang, wo sie in die Messstrecke (3) mündet, vergrößert, vorzugsweise auf die 2-fache Querschnittsfläche oder die 3-fache Querschnittsfläche oder die 4-fache Querschnittsfläche oder die 5-fache Querschnittsfläche oder die 10-fache Querschnittsfläche.
7. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass an den seitlichen Einmündungen der Druckleitungen (5) in die Reagenzienzuleitungen (4) Übergangsabschnitte der Druckleitungen (5) mit verengtem Querschnitt vorgesehen sind mit einer Querschnittsfläche, die kleiner ist als die halbe Querschnittsfläche der Druckleitungen (5) der vor diesen Übergangsabschnitten, vorzugsweise kleiner als $1/3$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/4$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/5$ der Querschnittsfläche oder kleiner als $1/10$ der Querschnittsfläche der Druckleitungen (5) der vor diesen Übergangsabschnitten.
8. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass genau zwei Reagenzienzuleitungen (4) vorgesehen sind und die Mischerstruktur (1) als T-Stück-Mischer ausgebildet ist.
9. Chip für die parallele Durchführung und Messung mehrerer chemischer Reaktionen, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidkanalstrukturen mit den funktionalen Abschnitten

der vorangegangenen Ansprüche mehrfach in einer Grundplatte aus transparentem Polymermaterial vorgesehen sind.

10. Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte aus transparentem Acrylat, Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat, Polycarbonat, Polystyrol, Polyimid, Cycloolefincopolymer (COC), Cycloolefinpolymer (COP), Polyurethan, Epoxidharz, halogeniertem Acrylat, deuteriertem Polysiloxan, PDMS, fluoriertem Polyimid, Polyetherimid, Perfluorcyclobutan, Perfluorvinylethercopolymer (Teflon AF), Perfluorvinylethercyclopolymer (CYTOP), Polytetrafluorethylen (PTFE), fluoriertem Polyarylethersulfid (FRAESI), anorganischem Polymerglas, Polymethylmethacrylat-Copolymer (P2ANS) hergestellt ist.
11. Vorrichtung für die Durchführung und Messung chemischer Reaktionen, Interaktionen (Bindungen) und/oder Konformationsänderungen, insbesondere schnell ablaufender chemischer Reaktionen und Vorgänge, mit einem Chip nach einem der vorangegangenen Ansprüche und einem Betreibergerät, welches einen Raum für die Aufnahme des Chips, wenigstens eine Lichtquelle für das Einkoppeln von Licht in den Chip und einen Detektor oder mehrere Detektoren für die Detektion von aus dem Chip (1) ausgekoppeltem Licht aufweist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin wenigstens ein Druckreservoir für die Bereitstellung eines Gasdrucks und Anschlüsse für eine Verbindung des Druckreservoirs mit den Druckleitungen (5) des Chips vorgesehen sind.
13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin Reagenzienreservoirs für die Bereitstellung von flüssigen oder gasförmigen Reagenzien und Anschlüsse für eine Verbindung der Reagenzienreservoirs mit den Reagenzienzuleitungen (4) des Chips vorgesehen sind.

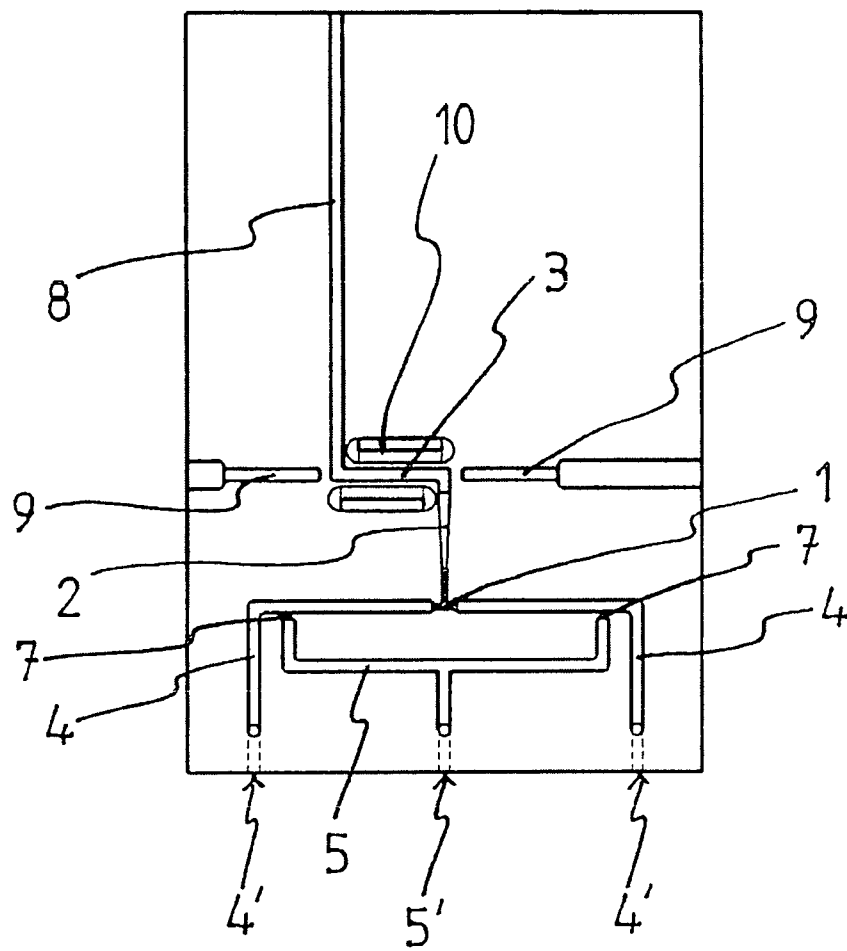


Fig. 1

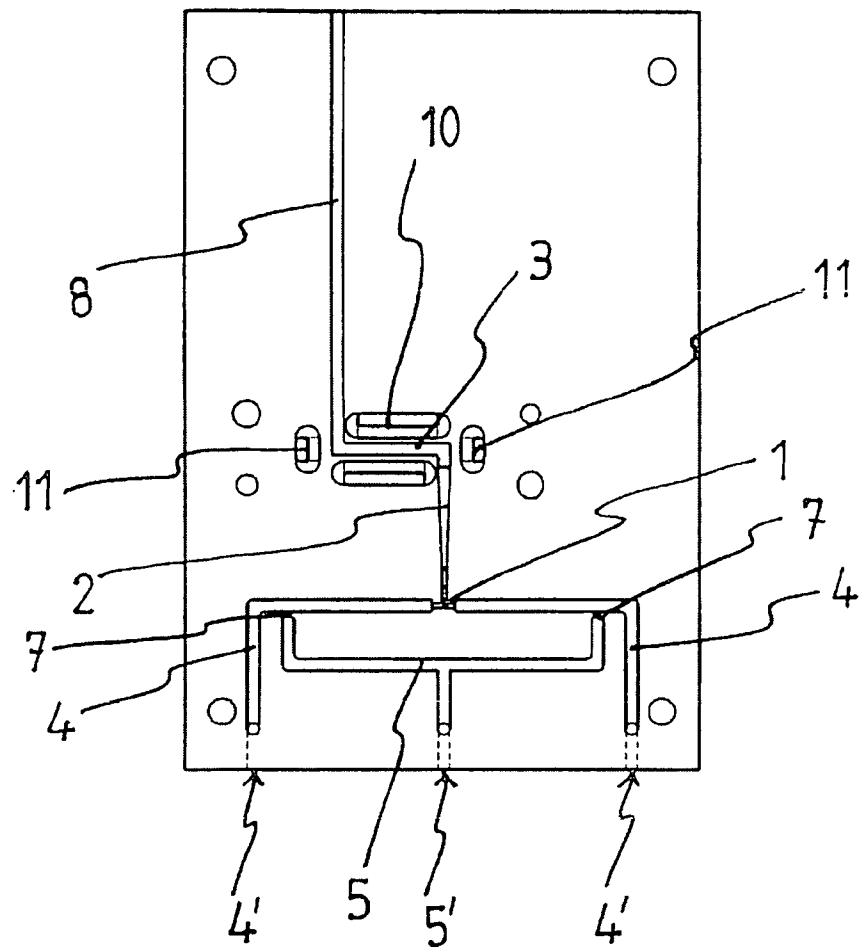


Fig. 2

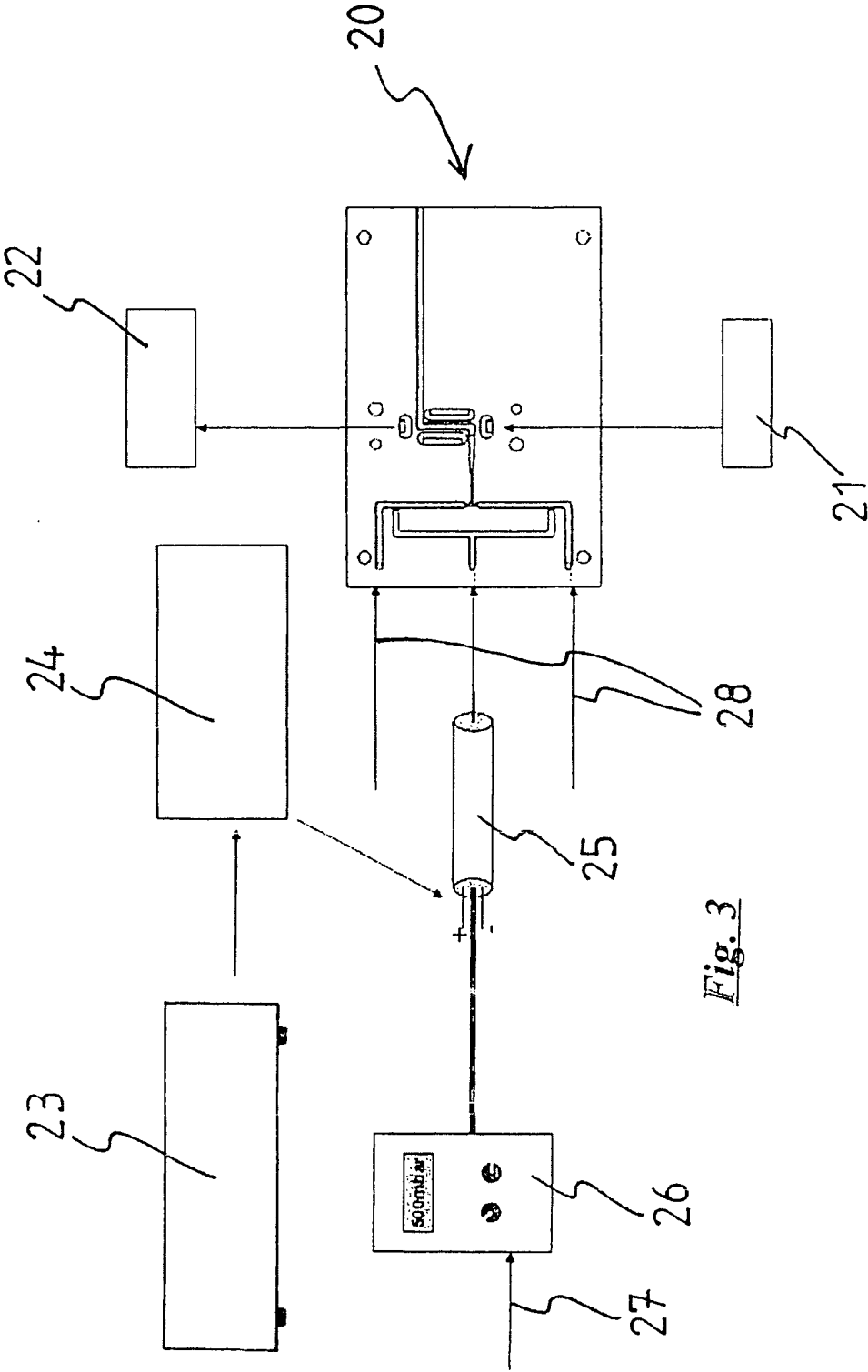


Fig. 3