

(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
31. August 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/089694 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 35/10 (2006.01) **B01L 9/00** (2006.01)

B01L 11/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001466

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Februar 2006 (17.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 008 224.6

23. Februar 2005 (23.02.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **DIRECTIF GMBH** [DE/DE]; Ulrich-schalk-str. 3,
91056 Erlangen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHÜLEIN, Jürgen**
[DE/DE]; Eisenstr. 12, 91054 Buckenhof (DE). **GRASSL,**
Björn [DE/DE]; Karl-jatho-weg 15, 90411 Nürnberg (DE).
KRAUSE, Jürgen [DE/DE]; Jakob-herz-weg 32, 91052
Erlangen (DE). **BARTEN, Roland** [DE/DE]; Michel-
bacher Str. 12, 35041 Marburg (DE). **KUHLMEIER,**
Dirk [DE/DE]; Kirchenweg, 90419 Nürnberg (DE).
NEUGEBAUER, Markus [DE/DE]; Schorlachstr. 4,
91058 Erlangen (DE).

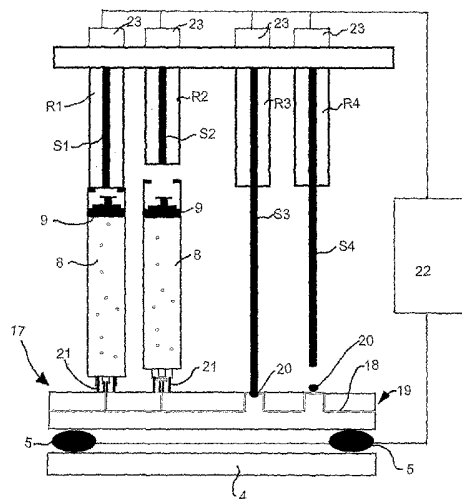
(74) Anwälte: **GASSNER, Wolfgang** usw.; Gassner & Partner,
Nägelsbachstr. 49 A, 91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: APPARATUS AND METHOD FOR AUTOMATICALLY ACTUATING A MICROFLUIDIC DEVICE

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR AUTOMATISCHEN BETÄTIGUNG EINER MIKROFLUIDI-
SCHEN EINRICHTUNG



(57) Abstract: The invention relates to an apparatus for automatically actuating a microfluidic device, having an actuating device (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) for actuating at least one functional element (9, 20) which is provided on the microfluidic device (17), having a force measuring device (5) for detecting a force which is exerted on the microfluidic device (2, 17) by the actuating device (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23), and having a control device (22), which is connected to the force measuring device (5), for controlling the actuating device (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) as a function of the signals delivered by the force measuring device (5).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung mit einer Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) zum Betätigen zumindest eines an der mikrofluidischen Einrichtung (17) vorgesehenen Funktionselements (9, 20), einer Krafterfassungseinrichtung (5) zur Erfassung einer auf die mikrofluidische

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2006/089694 A1



CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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:

— mit internationalem Recherchenbericht

(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,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR AUTOMATISCHEN BETÄTIGUNG EINER
MIKROFLUIDISCHEN
EINRICHTUNG

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung.

Nach dem Stand der Technik sind beispielsweise aus der US
10 5,229,297 mikrofluidische Einrichtungen zur Durchführung von
Aufreinigungs- und Nachweisverfahren im Bereich der Biochemie
bekannt. Derartige mikrofluidische Einrichtungen umfassen ein
mikrofluidisches System mit Kanälen und Reaktionskammern. Zur
Durchführung des Nachweises, beispielsweise einer DNA, wird
15 die Probenflüssigkeit aus einer Vorratskammer in das mi-
krofluidische System gepumpt und dort aufeinander folgend mit
verschiedenen Reagenzien in Kontakt gebracht. Ein sich erge-
bendes aufgereinigtes Reaktionsprodukt kann anschließend in
einer Reaktionskammer beispielsweise mittels PCR amplifiziert
20 werden. Das amplifizierte Reaktionsprodukt kann dann mittels
gängiger Nachweisverfahren nachgewiesen werden.

In der Praxis haben sich derartige mikrofluidische Einrich-
tungen bisher noch nicht durchsetzen können. Sie sind kom-
25 pliziert zu bedienen und stör anfällig. Bei einer Fehlbedie-
nung oder Störung muss die mikrofluidische Einrichtung in der
Regel verworfen werden. Das verursacht Kosten sowie einen er-
neuten Zeitaufwand zur Wiederholung des Aufreinigungs- oder
Nachweisverfahrens.

30

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand
der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere eine Vor-
richtung und ein Verfahren angegeben werden, mit denen eine
erleichterte Bedienung einer mikrofluidischen Einrichtung
35 möglich ist.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 19 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 18 und 20 bis 36.

5

Nach Maßgabe der Erfindung wird eine Vorrichtung zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung vorgeschlagen

10 mit einer Betätigungseinrichtung zum Betätigen zumindest eines an der mikrofluidischen Einrichtung vorgesehenen Funktionselements,

einer Krafterfassungseinrichtung zur Erfassung einer auf die
15 mikrofluidische Einrichtung mit der Betätigungseinrichtung ausgeübten Kraft und

eine mit der Krafterfassungseinrichtung verbundene Steuereinrichtung zur Steuerung der Betätigungseinrichtung in Abhängigkeit der von der Krafterfassungseinrichtung gelieferten
20 Signale.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter einer "mikrofluidischen Einrichtung" eine Einheit verstanden, in der
25 ein biochemisches Aufreinigungs-, Analyse- und/oder Nachweisverfahren durchführbar ist. In dieser Einheit können vorgegebene Verfahrensschritte durchgeführt werden, bei denen eine ein aufzureinigendes und/oder nachzuweisendes Biopolymer enthaltende Probenflüssigkeit mit verschiedenen Reagenzien, beispielsweise Puffer- oder Waschlösungen, in Kontakt gebracht
30 wird.

Mit der vorgeschlagenen Vorrichtung ist eine besonders einfache Bedienung einer mikrofluidischen Einrichtung möglich. Die
35 Bedienung kann mit der vorgeschlagenen Vorrichtung automati-

siert erfolgen. Dazu wird die von einer Betätigungseinrichtung auf Funktionselemente der mikrofluidischen Einrichtung ausgeübte Kraft mittels einer Krafterfassungseinrichtung erfasst. Mit der Steuereinrichtung ist es möglich, die Funktionselemente der mikrofluidischen Einrichtung exakt zu betätigen, so dass eine Beschädigung der mikrofluidischen Einrichtung ausgeschlossen ist. Falls als mikrofluidische Einrichtungen Einwegeinrichtungen verwendet werden, können eventuell geringfügig abweichende Geometrien der Funktionselemente erkannt werden. Die vorgeschlagene Kraftsteuerung der Betätigungseinrichtung ermöglicht auch in diesem Fall eine exakte Betätigung der Funktionselemente. Mit der Krafterfassungseinrichtung kann insbesondere ein Endpunkt bei der Betätigung eines Funktionselements erkannt werden. Es kann sofort eine weitere Bewegung der Betätigungseinrichtung unterbunden werden. Damit ist sichergestellt, dass die Bewegungen der Funktionselemente stets vollständig bzw. in einem vorgegebenen Umfang ausgeführt werden. Abgesehen davon, ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung sofort das Erkennen einer Störung. Es ist möglich, das Vorliegen einer Störung einem Benutzer anzuzeigen.

Als Steuereinrichtung wird zweckmäßigerweise eine mittels eines Prozessrechners gesteuerte Elektronik bzw. ein Computer verwendet. Das ermöglicht eine programmgesteuerte Betätigung der Funktionselemente. Die zur Betätigung der Funktionselemente auf die mikrofluidische Einrichtung ausgeübte Kraft kann damit nicht nur gesteuert, sondern zweckmäßigerweise auch geregelt werden.

Mit den von der Krafterfassungseinrichtung gelieferten Signalen kann außerdem erkannt werden, ob mittels der Betätigungseinrichtung die mikrofluidische Einrichtung ordnungsgemäß betätigt wird. Dazu können die mit der Krafterfassungseinrichtung aufgenommenen Kraftprofile mit in der Steuereinrichtung

gespeicherten Kraftprofilen verglichen werden. Bei einer signifikanten Abweichung der gemessenen Kraftprofile kann eine weitere Betätigung der mikrofluidischen Einrichtung unterbrochen und ein Störungssignal ausgegeben werden.

5

Nach einer vorteilhaften Ausgestaltung ist vorgesehen, dass die mikrofluidische Einrichtung, vorzugsweise lösbar, in einer Aufnahmeeinrichtung aufgenommen ist. Bei der mikrofluidischen Einrichtung kann es sich beispielsweise um eine Einwe-

10 geinrichtung handeln, welche in die Vorrichtung eingesetzt wird. Nach der Betätigung der Funktionselemente gemäß eines vorgegebenen Steuerungsprogramms und der Beendigung des Aufreinigungs- und/oder Nachweisverfahrens kann die mikrofluidische Einrichtung wieder aus der Vorrichtung entnommen und

15 ggf. verworfen werden.

Die mikrofluidische Einrichtung kann mindestens eine Kammer mit einem darin verschiebbar geführten Kolben umfassen. Besonders zweckmäßig ist es, dass jeweils eine Kammer zusammen

20 mit einem darin verschiebbar geführten Kolben als Patrone ausgeführt ist. In diesem Fall weist die mikrofluidische Einrichtung eine weitere Aufnahmeeinrichtung zum Einstecken der Patrone auf. Damit ist es möglich, eine mikrofluidische Einrichtung ein und derselben Bauart je nach Anforderungsprofil

25 mit unterschiedlichen Reagenzien zu bestücken.

Des Weiteren kann die mikrofluidische Einrichtung mindestens ein Ventil umfassen. Der Kolben und/oder das Ventil können das/die Funktionselement/e bilden. Die Betätigungseinrichtung

30 zur Betätigung der Funktionselemente kann ein mechanisch, hydraulisch oder pneumatisch betätigbares Betätigungselement umfassen. Es kann sich dabei zweckmäßigerweise um einen Stößel handeln. Mit dem Stößel kann beispielsweise der Kolben in der Kammer verschoben werden, so dass sich deren Volumen ver-

35 ringert und damit eine darin aufgenommene fließfähige Probe

und/oder ein fließfähiges Reagenz aus der Kammer herausgedrückt wird. Ferner kann ein geeignet ausgeführtes Ventil durch Druck mit einem Stößel geschlossen oder geöffnet werden. Dazu kann beispielsweise mit dem Stößel ein Verschlusselement zum Verschließen eines Kanals niedergedrückt und damit der Kanal verschlossen werden. Durch Zurückziehen des Stößels wird das Verschlusselement, beispielsweise eine elastische Membran, selbsttätig wieder geöffnet. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass die Krafterfassungseinrichtung zumindest einen Kraftaufnehmer bzw. Kraftsensor umfasst. Der Kraftaufnehmer kann beispielsweise ein Dehnungsmessstreifen-Kraftaufnehmer (DMS-Kraftaufnehmer), ein piezoelektrischer Kraftaufnehmer, magnetoelastischer Kraftaufnehmer oder induktiver Kraftaufnehmer sein.

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass der Kraftaufnehmer an der Aufnahmeeinrichtung vorgesehen ist. Die Aufnahmeeinrichtung kann beispielsweise einen plattenförmigen Träger zum Aufsetzen der mikrofluidischen Einrichtung aufweisen. Gegenüberliegend dem Träger können die als Stößel ausgeführten Betätigungselemente der Betätigungseinrichtung angeordnet sein. In diesem Fall ist der Kraftaufnehmer beispielsweise so auf dem Träger angebracht, dass beim Einsetzen der mikrofluidischen Einrichtung diese über den Kraftaufnehmer auf dem Träger abgestützt ist. Eine auf die mikrofluidische Einrichtung ausgeübte Kraft kann damit ermittelt werden.

Bei der Aufnahmeeinrichtung kann es sich auch um ein korrespondierend zur Form der mikrofluidischen Einrichtung ausgebildetes Fach bzw. einen Einschubschacht handeln. Damit kann vorteilhafterweise ein seitliches Ausweichen der mikrofluidischen Einrichtung bei Ausübung einer Kraft mittels der Betätigungselemente vermieden werden. In diesem Fall kann es aber dazu kommen, dass die mikrofluidische Einrichtung bei Ausübung einer Kraft in der Aufnahmeeinrichtung verkantet und

damit die auf die mikrofluidische Einrichtung ausgeübte Kraft nicht mehr exakt messbar ist. Um diesem Nachteil entgegenzuwirken, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, dass der Kraftaufnehmer mittels eines elastischen Elements an der Aufnahmeeinrichtung abgestützt ist. In diesem Zusammenhang ist es auch vorteilhaft, dass die mikrofluidische Einrichtung mittels eines weiteren elastischen Elements gegen den Kraftaufnehmer abgestützt ist. Bei den elastischen Elementen handelt es sich zweckmäßigerweise um Federn, deren Federkonstante so gewählt ist, dass bei einem ordnungsgemäßen Betrieb der Betätigungselemente eine nur unwesentliche Längenänderung auftritt. Insbesondere zur Dämpfung von Schwingungen können als elastische Elemente auch Elastomere verwendet werden.

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist die Einrichtung zur Aufnahme beweglich mit dem Kraftaufnehmer verbunden. Bei der Einrichtung zur Aufnahme kann es sich beispielsweise um ein schwenkbar gelagerte Platte handeln. Auch damit kann ein Verkannten der in der Aufnahmeeinrichtung aufgenommenen mikrofluidischen Einrichtung vermieden werden. In diesem Zusammenhang kann die Aufnahmeeinrichtung auch beweglich mit dem Kraftaufnehmer verbunden sein.

Nach einer weiteren Ausgestaltung umfasst die Krafterfassungseinrichtung mehrere Kraftaufnehmer. Es können beispielsweise zwei, vier oder sechs Kraftaufnehmer auf einem Träger vorgesehen sein, auf dem die mikrofluidische Einrichtung flächig abgestützt wird. Das ermöglicht eine orts aufgelöste Erfassung der auf die mikrofluidische Einrichtung wirkenden Kraft und damit eine besonders exakte Steuerung und/oder Regelung der Bewegungen der Betätigungselemente.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung ist vorgesehen, dass die Steuereinrichtung eine Vergleichseinrichtung zum Vergleichen gespeicherter Kraftprofile mit gemessenen

Kraftprofilen aufweist. Das ermöglicht eine rasche Erkennung von Störungen, beispielsweise einer Verstopfung von Kanälen in der mikrofluidischen Einrichtung. Vorteilhafterweise weist die Steuereinrichtung eine Unterbrechungseinrichtung zum Unterbrechen des Betriebs der Betätigungseinrichtung in Abhängigkeit eines von der Vergleichseinrichtung ermittelten Übereinstimmungsgrads auf. Mit der Unterbrechungseinrichtung kann bei einem zu geringen Übereinstimmungsgrad sofort eine Unterbrechung des weiteren Betriebs der Betätigungseinrichtung erfolgen und ein Warnhinweis an den Benutzer ausgegeben werden.

Mit der vorgeschlagenen Vorrichtung können die Bewegungen der Bewegungselemente der Betätigungseinrichtung nicht nur gesteuert, sondern auch in Abhängigkeit der gemessenen Kraft geregelt werden. Eine solche Regelung trägt weiter zu einer besonders präzisen Verfahrensführung bei.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung mit folgenden Schritten vorgesehen:

Betätigen zumindest eines an der mikrofluidischen Einrichtung vorgesehenen Funktionselements mittels einer Betätigungseinrichtung,

Erfassung einer auf die mikrofluidische Einrichtung mit der Betätigungseinrichtung ausgeübten Kraft mittels einer Krafterfassungseinrichtung und

Steuerung der Betätigungseinrichtung in Abhängigkeit der von der Krafterfassungseinrichtung gelieferten Signale mittels einer mit der Krafterfassungseinrichtung verbundenen Steuerungseinrichtung.

Das vorgeschlagene Verfahren ermöglicht eine automatische, sichere und zuverlässige Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung. Dabei wird die Betätigungseinrichtung gesteuert durch die auf die mikrofluidische Einrichtung ausgeübte Kraft.

Die vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmale der Vorrichtung sind sinngemäß auch für das Verfahren gültig. Es wird insoweit Bezug auf die vorhergehenden Ausführungen genommen.

Nachfolgend werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch eine erste mikrofluidische Einrichtung sowie eine erste Aufnahmeeinrichtung,

Fig. 2 schematisch den Kraftverlauf beim Einsetzen der ersten mikrofluidischen Einrichtung in die erste Aufnahmeeinrichtung,

Fig. 3 die mikrofluidische Einrichtung gemäß Fig. 2 mit einer Betätigungseinrichtung,

Fig. 4a - c schematische Kraftverläufe beim Betätigen der Stößel der Betätigungseinrichtung,

Fig. 5 verschiedene Stadien beim Bewegen eines Kolbens in einer Kammer,

Fig. 6 schematisch den in den Stadien gemäß Fig. 5 beobachtbaren Kraftverlauf,

Fig. 7 gemessene Kraftverläufe,

Fig. 8 schematisch eine zweite Aufnahmeeinrichtung,

Fig. 9 schematisch eine dritte Aufnahmeeinrichtung
und

5 Fig. 10 eine zweite mikrofluidische Einrichtung mit
einer Betätigungseinrichtung.

Fig. 1 zeigt schematisch eine Aufnahmeeinrichtung 1 zur Aufnahme einer allgemein mit dem Bezugszeichen 2 bezeichneten
10 mikrofluidischen Einrichtung. Die Aufnahmeeinrichtung 1 ist in Form eines Einschubschachts ausgebildet, der durch Seitenwände 3 und einen Boden bzw. einen Träger 4 begrenzt ist. An einer dem Einschubschacht zugewandten oberen Seite des Trägers 4 sind zwei Kraftaufnehmer 5 angebracht. Es kann sich
15 dabei um piezoelektrische oder resistive Bauelemente handeln.

Die mikrofluidische Einrichtung 2 umfasst eine weitere Aufnahmeeinrichtung 6 mit mehreren zylindrischen Ausnehmungen 7, in welche Patronen 8 eingesteckt sind. Jede der Patronen 8
20 weist an ihrem einen Ende einen verschiebbaren Kolben 9 und an ihrem anderen Ende eine mit einem Verschlussmittel 10, beispielsweise einer Kugel, verschlossene Öffnung 11 auf.

Fig. 2 zeigt in willkürlichen Einheiten schematisch das von
25 den Kraftaufnehmern 5 beim Einstecken der mikrofluidischen Einrichtung 2 in die Aufnahmeeinrichtung 1 gelieferte Signal. Die damit angezeigte Kraft entspricht im Wesentlichen der Gewichtskraft der mikrofluidischen Einrichtung 2 oder auch der Gewichtskraft und einer zusätzlichen Spannkraft, mit der die
30 mikrofluidische Einrichtung 2 in der Aufnahmeeinrichtung 1 gehalten wird.

In Fig. 3 ist die mikrofluidische Einrichtung 2 in die Aufnahmeeinrichtung 1 eingesteckt. Die mikrofluidische Einrichtung 2 liegt mit ihrem Boden 12 auf den Kraftaufnehmern 5
35

auf. Mit den Bezugszeichen S1, S2, S3 sind im Wesentlichen senkrecht zur Trägerplatte 4 bewegbare Stößel bezeichnet. Die Stößel S1, S2, S3 sind Bestandteil einer hier nicht näher dargestellten Betätigungseinrichtung. Sie können mit der Be-
5 tätigungseinrichtung individuell gemäß einem vorgegebenen Programm hin und her bewegt werden. Die Bewegungen der Stößel S1, S2, S3 können mechanisch, beispielsweise mittels Gewindespindeln, hydraulisch oder pneumatisch erzeugt werden.

10 Die Fig. 4a bis c zeigen schematisch die Kraftverläufe beim Niederdrücken der Stößel S1, S2, S3 auf die jeweiligen Kolben 9 der Patronen 8.

In den Fig. 5 und 6 sind die beobachtbaren Kraftverläufe
15 nochmals beispielhaft erläutert.

Bei der Phase I berührt der Stößel S1 die Patrone 8 nicht. Die Kraftaufnehmer 5 geben lediglich die im Wesentlichen durch das Gewicht der mikrofluidischen Einrichtung 2 hervor-
20 gerufene Kraft wieder.

Bei der Phase II berührt der Stößel S1 den Kolben 9. Die Patrone 8 wird in der Ausnehmung 7 gegen ein (hier nicht ge-
zeigtes) Öffnungselement gedrückt, welches auf das Ver-
25 schlussmittel 10 drückt.

Bei der Phase III wird das Verschlussmittel 10 verschoben und schließlich herausgedrückt. Infolge des Herausdrückens des Verschlussmittels 10 ergibt sich eine Kraftentlastung.

30

Während der Phase IV wird der Kolben 9 mit dem Stößel S1 in Richtung der Öffnung 11 vorgeschoben. Eine in der Patrone 8 aufgenommene Flüssigkeit wird durch die Öffnung 11 in ein Kanalsystem (hier nicht gezeigt) der mikrofluidischen Einrich-
35 tung 2 gedrückt.

Bei der Phase V stößt der Kolben 9 an in die Patrone 8 hineingedrückten Verschlussmittel 10 an. Die Kraft steigt sprunghaft an. Infolgedessen kann beispielsweise eine Stoßelbewegung sofort gestoppt werden.

Während der Phase VI wird der Stoßel S1 zurückgezogen. Die auf die Kraftaufnehmer 5 wirkende Kraft nimmt sprunghaft ab.

Die in Fig. 6 beispielhaft beschriebenen Phase I bis VI sind charakteristisch für die Bewegung jeder der in den Fig. 3 und 4a bis c gezeigten Stoßel S1, S2 und S3. Je nach Position des jeweiligen Stoßels S1, S2, S3 und nach Anordnung der Kraftaufnehmer 5 können die gemessenen Maximalwerte sich unterscheiden. Der Kraftverlauf bleibt von seiner Charakteristik her jedoch erhalten und eignet sich zur Steuerung und/oder Regelung der Bewegungen der Stoßel S1, S2 und S3.

In Fig. 7 ist ein gemessener Kraftverlauf gezeigt. Die Messung "Sensor 1" ist mit einer geringeren Empfindlichkeit als die Messung "Sensor 2" durchgeführt worden. Insbesondere aus der Messung "Sensor 2" ist ähnlich zu der in Fig. 6 erläuterten Phase II eine Kraftspitze mit einem nachfolgenden Kraftabfall zu beobachten, der durch das Durchstoßen des die Öffnung 11 verschließenden Verschlussmittels 10 hervorgerufen wird.

Fig. 8 zeigt schematisch eine zweite Aufnahmeeinrichtung 13. Dabei ist der Träger 4 um einen Drehpunkt 14 beweglich gelagert. Bei der in Fig. 9 gezeigten dritten Aufnahmeeinrichtung 15 sind die Kraftaufnehmer 5 über Federelemente 16 auf dem Träger 4 abgestützt. Mit beiden Ausführungsvarianten wird vermieden, dass die mikrofluidische Einrichtung 2 - beispielsweise durch Verkanten - nicht vollständig kraftschlüssig auf den Kraftaufnehmer 5 aufliegt. Die vorgeschlagenen

Ausführungsvarianten ermöglichen eine sichere und zuverlässige Ermittlung der auf die mikrofluidische Einrichtung 2 ausgeübten Kraft.

- 5 Fig. 10 zeigt eine weitere mikrofluidische Einrichtung 17. Eine mit Kanälen 18 versehene Platte 19 weist mehrere Ventile 20 auf. Ferner sind Anschlusselemente 21 zum Anschluss der Patronen 8 vorgesehen. Die Stößel S1, S2, S3, S4 sind hier jeweils von einem Rohr R1, R2, R3, R4 umgeben. Die Rohre R1,
10 R2, R3, R4 sind ebenso wie die Stößel S1, S2, S3, S4 hin- und herbewegbar. Sie dienen zweckmäßigerweise dazu, die Patrone 8 um einen vorgegebenen Betrag gegen die Platte 19 herunterzudrücken, um damit das Verschlussmittel 10 zu entfernen bzw. zu durchbohren und die Öffnung 11 freizugeben. Die Stößel S1,
15 S2, S3, S4 dienen der Betätigung, beispielsweise der Kolben 9 oder der Ventile 20. Die Ventile 20 können - wie in Fig. 10 gezeigt ist - durch Kraft mittels eines der Stößel S3, S4 geschlossen werden.
- 20 Wie aus Fig. 10 weiter ersichtlich ist, sind die Kraftaufnehmer 5 mit einer Steuerung 22 verbunden. Die von den Kraftaufnehmern 5 gemessenen Signale werden von der Steuerung, bei der es sich beispielsweise um einen Prozessrechner oder Computer handeln kann, ausgewertet. Die Betätigungseinrichtung
25 weist Antriebseinrichtungen 23 auf, mit denen die Stößel S1, S2, S3, S4 sowie ggf. die Rohre R1, R2, R3, R4 hin und her bewegbar sind. Es kann sich bei den Antriebseinrichtungen 23 beispielsweise um Schrittmotoren handeln, mit denen exakt eine vorgegebene Bewegung der Stößel S1, S2, S3, S4 und/oder
30 der Rohre R1, R2, R3, R4 durchführbar ist. Der Bewegungsablauf erfolgt nach einem vorgegebenen Programm, welches in der Steuerung hinterlegt ist. Durch die Messung der durch den Bewegungsablauf auf die weitere mikrofluidische Einrichtung 17 ausgeübten Kraft kann der Bewegungsablauf zusätzlich gesteuert
35 bzw. regelt werden. So kann eine Bewegung bei Überschrei-

ten eines vorgegebenen Kraftschwellwerts unterbrochen oder umgekehrt werden. Mittels der vorgeschlagenen Kraftmessung kann eine besonders schonende Betätigung der Funktionselemente erreicht werden. Es wird insbesondere vermieden, dass empfindliche Funktionselemente, beispielsweise Ventile 20, mit einer zu hohen Kraft beaufschlagt werden.

Bezugszeichenliste

1	Aufnahmeeinrichtung
2	mikrofluidische Einrichtung
3	Seitenwand
4	Träger
5	Kraftaufnehmer
6	weitere Aufnahmeeinrichtung
7	Ausnehmung
8	Patrone
9	Kolben
10	Verschlussmittel
11	Öffnung
12	Boden
13	zweite Aufnahmeeinrichtung
14	Drehpunkt
15	dritte Aufnahmeeinrichtung
16	Federelement
17	weitere mikrofluidische Einrichtung
18	Kanal
19	Platte
20	Ventil
21	Anschlusselement
22	Steuerung
23	Antriebseinrichtung
S1, S2, S3, S4	Stößel
R1, R2, R3, R4	Rohr

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung

5

mit einer Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) zum Betätigen zumindest eines an der mikrofluidischen Einrichtung (2, 17) vorgesehenen Funktionselements (9, 20),

10 einer Krafterfassungseinrichtung (5) zur Erfassung einer auf die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) mit der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) ausgeübten Kraft und

15 eine mit der Krafterfassungseinrichtung (5) verbundene Steuereinrichtung (22) zur Steuerung der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) in Abhängigkeit der von der Krafterfassungseinrichtung (5) gelieferten Signale.

20 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die mikrofluidische Einrichtung, vorzugsweise lösbar, in einer Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) aufgenommen ist.

3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
25 die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) mindestens eine Kammer mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (9) umfasst.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 jeweils eine Kammer zusammen mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (9) als Patrone (8) ausgeführt ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
35 die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) eine weitere Aufnahmeeinrichtung (6) zum Einstecken der Patrone (8) aufweist.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) mindestens ein Ventil (20) umfasst.

5

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Kolben (9) und/oder das Ventil (20) das/die Funktionselement/e bilden.

10 8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) zur Betätigung des Funktionselements ein mechanisch, hydraulisch oder pneumatisch betätigbares Betätigungselement umfasst.

15

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Betätigungselement ein Stößel (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) ist.

20 10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Krafterfassungseinrichtung zumindest einen Kraftaufnehmer (5) umfasst.

25 11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Kraftaufnehmer (5) an der Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) vorgesehen ist.

12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Kraftaufnehmer (5) mittels eines elastischen Elements (16) an der Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) abgestützt ist.

30

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei die mikrofluidischen Einrichtung (2, 17) mittels eines weiteren elastischen Elements gegen den Kraftaufnehmer (5) abgestützt ist.

35

14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) unter Zwischenschaltung des Kraftaufnehmer (5) auf ein Gehäuse der Vorrichtung
5 abgestützt ist.

15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) beweglich mit dem Kraftaufnehmer (5) verbunden ist.

10

16. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Krafterfassungseinrichtung mehrere Kraftaufnehmer (5) umfasst.

15 17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Steuereinrichtung (22) eine Vergleichseinrichtung zum Vergleichen gespeicherter Kraftprofile mit gemessenen Kraftprofilen aufweist.

20 18. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Steuereinrichtung (22) eine Unterbrechungseinrichtung zum Unterbrechen des Betriebs der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) in Abhängigkeit eines von der Vergleichseinrichtung ermittelten Übereinstimmungsgrads auf-
25 weist.

19. Verfahren zur automatischen Betätigung einer mikrofluidischen Einrichtung mit folgenden Schritten:

30 Betätigen zumindest eines an der mikrofluidischen Einrichtung (2, 17) vorgesehenen Funktionselements (9, 20) mittels einer Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23),

Erfassung einer auf die mikrofluidische Einrichtung (2, 17)
35 mit der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3,

R4, 23) ausgeübten Kraft mittels einer Krafterfassungseinrichtung (5) und

5 Steuerung der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) in Abhängigkeit der von der Krafterfassungseinrichtung (5) gelieferten Signale mittels eine mit der Krafterfassungseinrichtung (5) verbundene Steuereinrichtung (22).

10 20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) in eine Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15), vorzugsweise lösbar, eingesetzt ist/wird.

15 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 oder 20, wobei die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) mindestens eine Kammer mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (9) umfasst.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 21, wobei jeweils eine Kammer zusammen mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (9) als Patrone (8) ausgeführt ist.

20

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, wobei die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) eine weitere Aufnahmeeinrichtung (6) zum Einstecken der Patrone (8) aufweist.

25 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 23, wobei die mikrofluidische Einrichtung (2, 17) mindestens ein Ventil (20) umfasst.

30 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 24, wobei der Kolben (9) und/oder das Ventil (20) das/die Funktionselement/e bilden.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 25, wobei das Funktionselement mittels der Betätigungseinrichtung (S1, S2,

S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) mechanisch, hydraulisch oder pneumatisch betätigt wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 26, wobei als
5 Betätigungselement ein Stößel (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) verwendet wird.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 27, wobei die
Krafterfassungseinrichtung zumindest einen Kraftaufnehmer (5)
10 umfasst.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 28, wobei die
Kraft mittels eines an der Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15)
vorgesehenen Kraftaufnehmer (5) gemessen wird.

15 30. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 29, wobei der
Kraftaufnehmer (5) mittels eines elastischen Elements (16) an
der Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) abgestützt ist.

20 31. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 30, wobei die
mikrofluidischen Einrichtung (2, 17) mittels eines weiteren
elastischen Elements gegen den Kraftaufnehmer (5) abgestützt
ist.

25 32. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 31, wobei die
Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) unter Zwischenschaltung des
Kraftaufnehmer (5) auf ein Gehäuse der Vorrichtung abgestützt
ist.

30 33. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 32, wobei die
Aufnahmeeinrichtung (3, 13, 15) beweglich mit dem Kraftauf-
nehmer (5) verbunden ist.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 33, wobei die
35 Kraft mittels mehrerer Kraftaufnehmer (5) gemessen wird.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 34, wobei gemessene Kraftprofile mittel einer Vergleichseinrichtung mit gespeicherten Kraftprofilen verglichen werden.

5

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 35, wobei der Betrieb der Betätigungseinrichtung (S1, S2, S3, S4, R1, R2, R3, R4, 23) in Abhängigkeit eines von der Vergleichseinrichtung ermittelten Übereinstimmungsgrads unterbrochen wird.

10

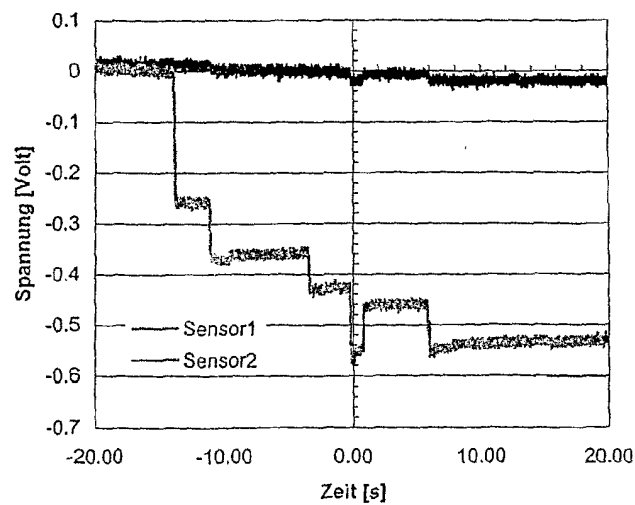
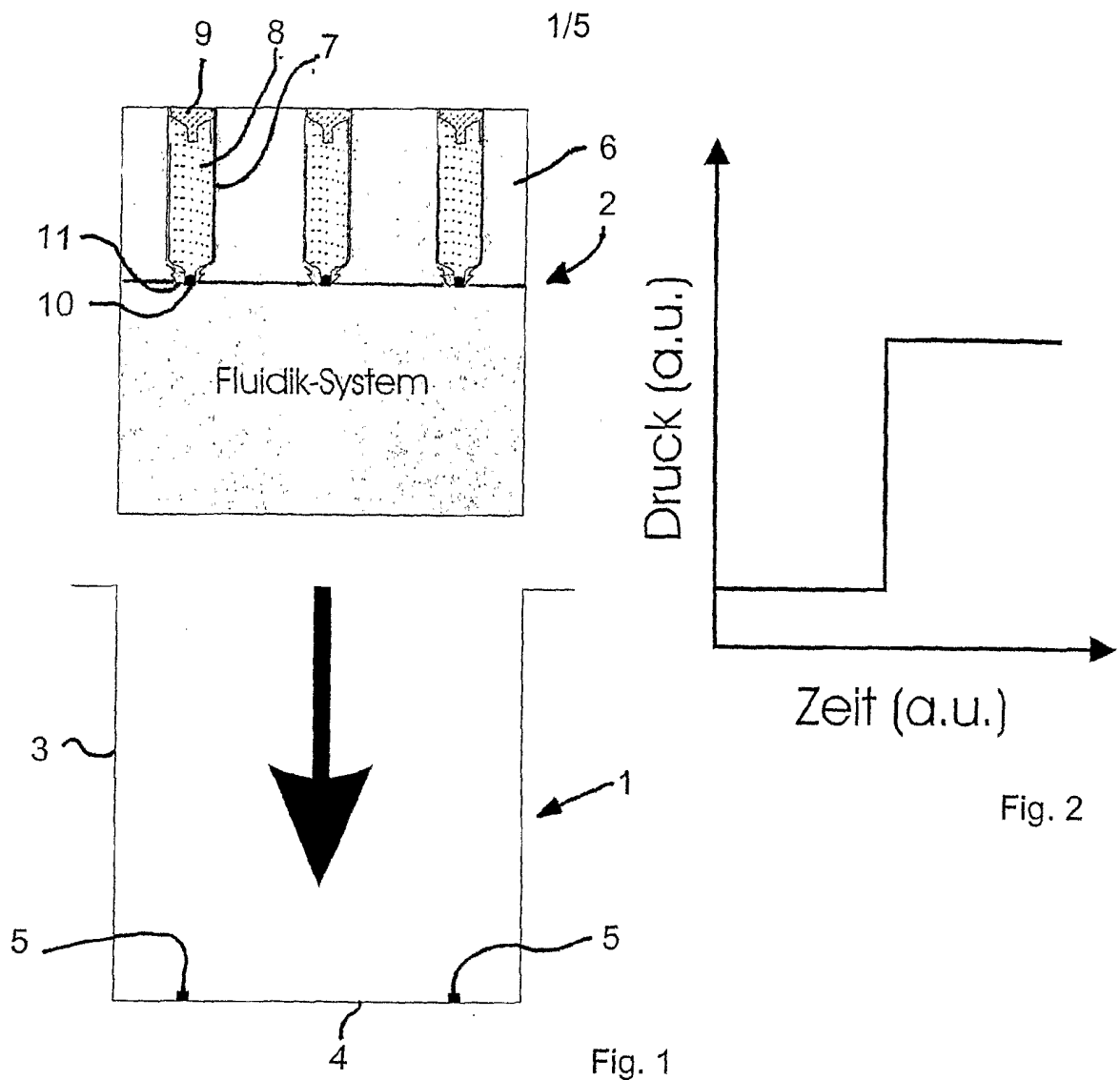


Fig. 7

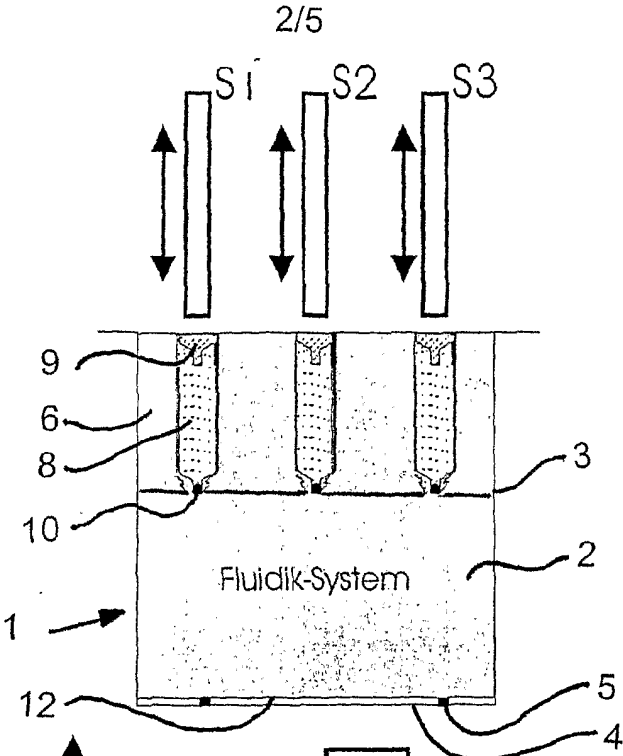


Fig. 3

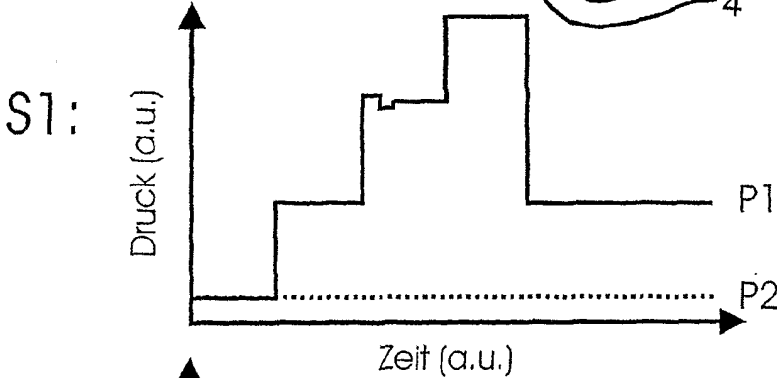


Fig. 4a

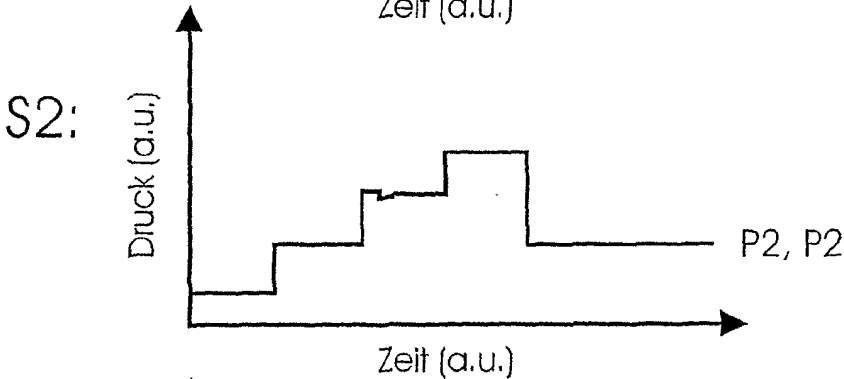


Fig. 4b

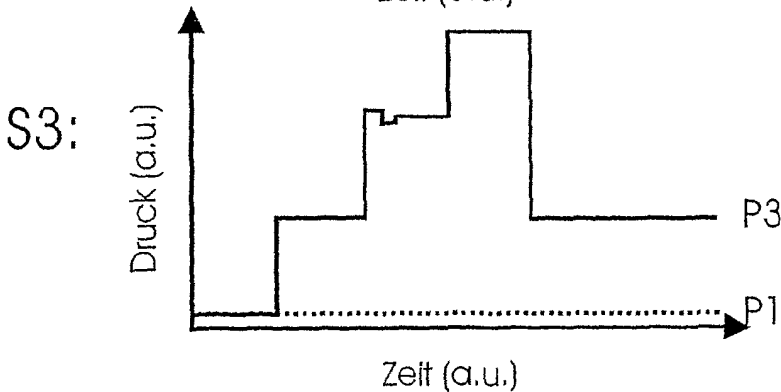


Fig. 4c

3/5

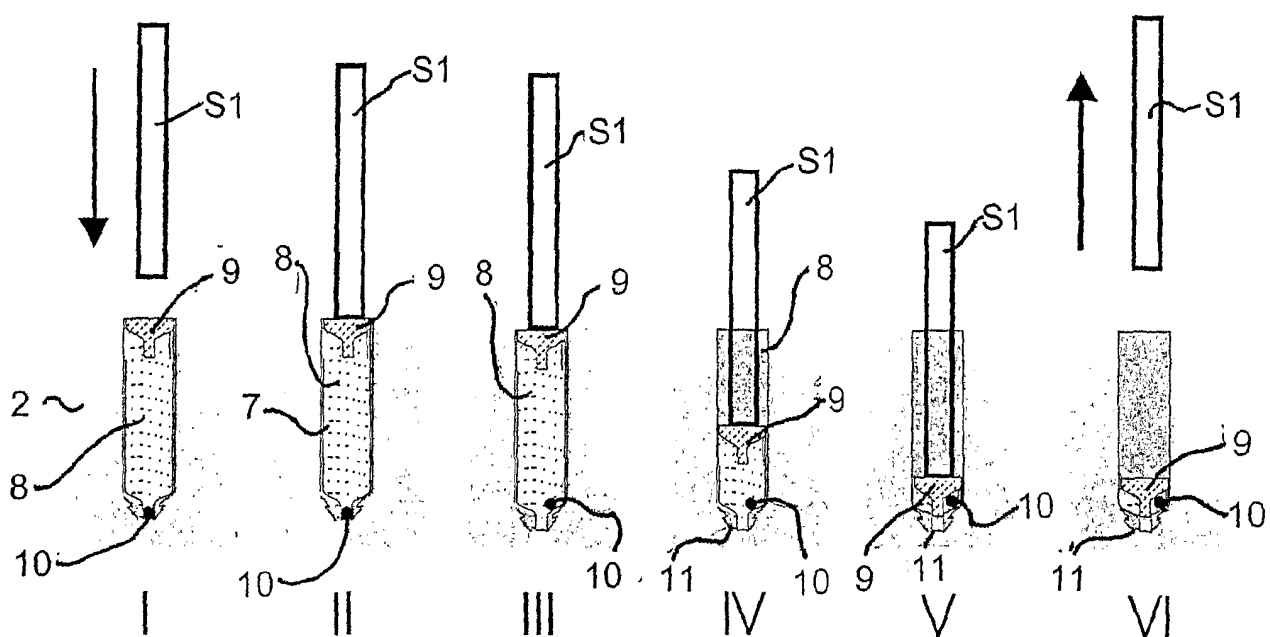


Fig. 5

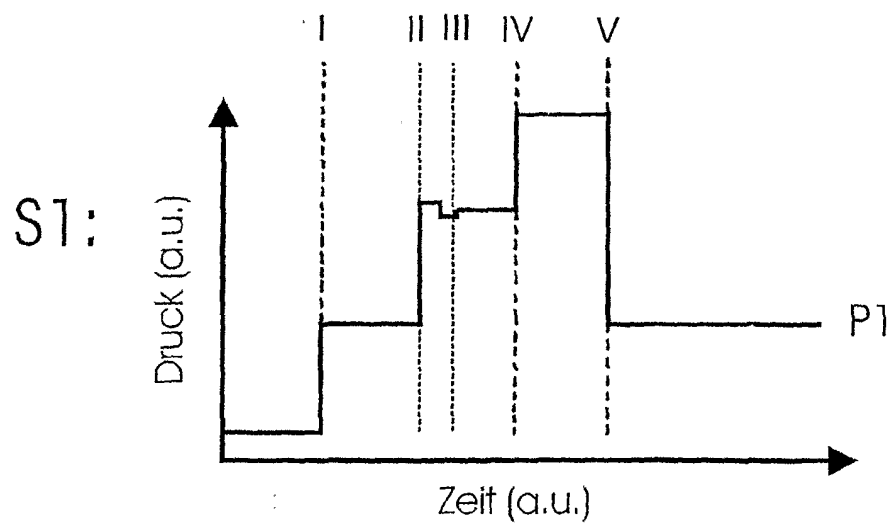


Fig. 6

4/5

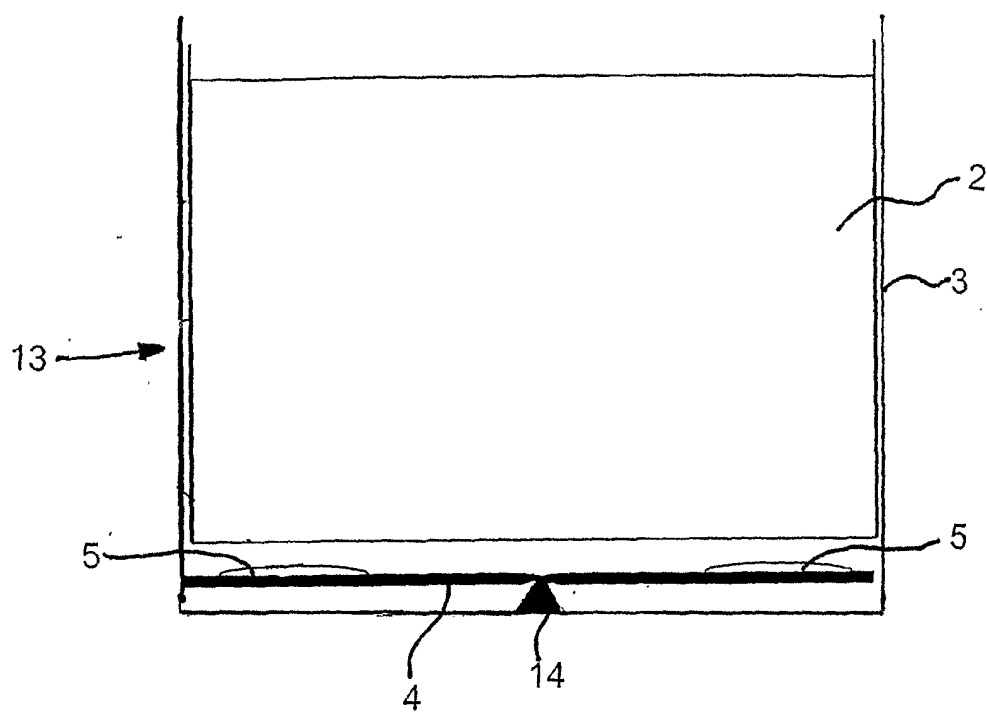


Fig. 8

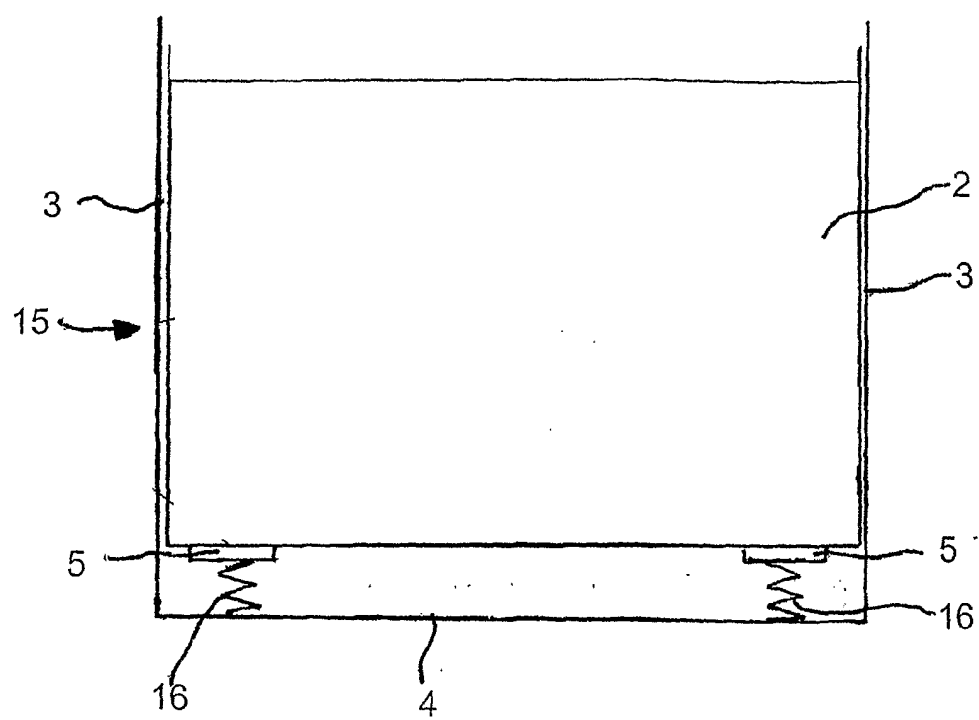


Fig. 9

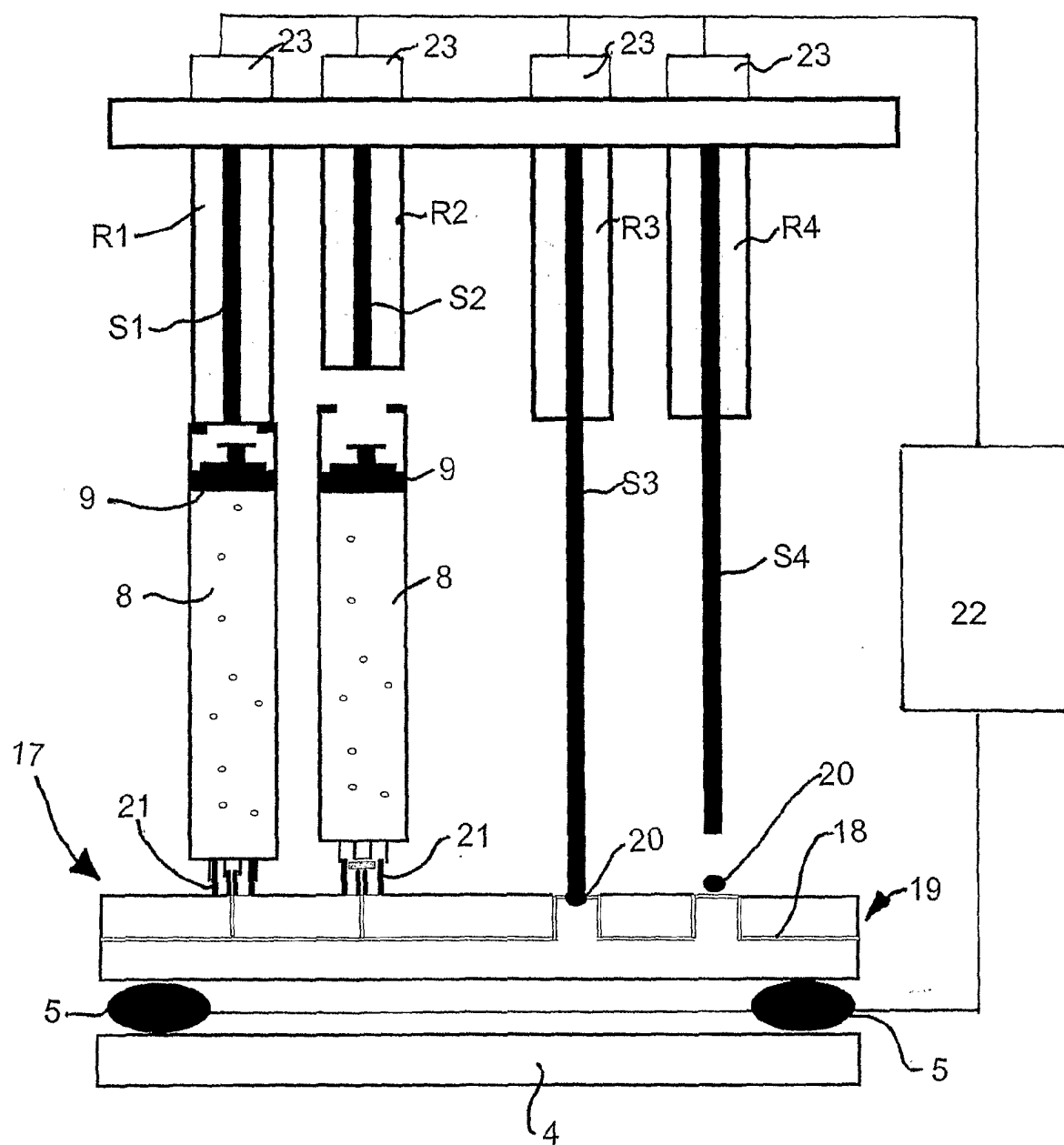


Fig. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N35/10 B01L11/00 B01L9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/005684 A1 (CHIEN RING-LING ET AL) 13 January 2005 (2005-01-13) paragraphs [0012], [0016], [0065] - [0067], [0080] - [0082]; claims 1,9,10; figures 1,3,6,11b -----	1-10, 12-28, 30-36
X	EP 1 336 430 A (SYRRIS LIMITED) 20 August 2003 (2003-08-20) paragraphs [0010], [0021], [0045]; claims 1,10; figures 4,10 -----	1-8, 19-26
X	US 6 561 208 B1 (O'CONNOR STEPHEN D ET AL) 13 May 2003 (2003-05-13) column 6, lines 21-30 column 9, lines 40-57 ----- -/--	1-8, 19-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2006

Date of mailing of the international search report

04/05/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoyal, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001466

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 855 076 A (INSTITUT CURIE; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 26 November 2004 (2004-11-26) figure 3; example 3 -----	1-8, 19-26
A	WO 2004/089533 A (GLAXO GROUP LIMITED; HUGHES, IAN; WARRINGTON, BRIAN, HERBERT; WONG, YU) 21 October 2004 (2004-10-21) page 12, lines 16-27 -----	1-10, 19-28
A	US 2003/057391 A1 (KRULEVITCH PETER A ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) paragraph [0024]; figure 1 -----	3-5, 9, 21-23, 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005005684 A1	13-01-2005	US 2001052460 A1	20-12-2001
EP 1336430 A	20-08-2003	US 2003156995 A1	21-08-2003
US 6561208 B1	13-05-2003	AU 5704701 A	30-10-2001
		EP 1276565 A2	22-01-2003
		JP 2003531018 T	21-10-2003
		WO 0178893 A2	25-10-2001
		US 6755211 B1	29-06-2004
FR 2855076 A	26-11-2004	CA 2526205 A1	02-12-2004
		EP 1628769 A1	01-03-2006
		WO 2004103566 A1	02-12-2004
WO 2004089533 A	21-10-2004	EP 1610892 A1	04-01-2006
US 2003057391 A1	27-03-2003	WO 03027508 A1	03-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001466

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. G01N35/10 B01L11/00 B01L9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

B01L G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2005/005684 A1 (CHIEN RING-LING ET AL) 13. Januar 2005 (2005-01-13) Absätze [0012], [0016], [0065] - [0067], [0080] - [0082]; Ansprüche 1,9,10; Abbildungen 1,3,6,11b -----	1-10, 12-28, 30-36
X	EP 1 336 430 A (SYRRIS LIMITED) 20. August 2003 (2003-08-20) Absätze [0010], [0021], [0045]; Ansprüche 1,10; Abbildungen 4,10 -----	1-8, 19-26
X	US 6 561 208 B1 (O'CONNOR STEPHEN D ET AL) 13. Mai 2003 (2003-05-13) Spalte 6, Zeilen 21-30 Spalte 9, Zeilen 40-57 -----	1-8, 19-26
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. April 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/05/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoyal, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001466

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 855 076 A (INSTITUT CURIE; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 26. November 2004 (2004-11-26) Abbildung 3; Beispiel 3 -----	1-8, 19-26
A	WO 2004/089533 A (GLAXO GROUP LIMITED; HUGHES, IAN; WARRINGTON, BRIAN, HERBERT; WONG, YU) 21. Oktober 2004 (2004-10-21) Seite 12, Zeilen 16-27 -----	1-10, 19-28
A	US 2003/057391 A1 (KRULEVITCH PETER A ET AL) 27. März 2003 (2003-03-27) Absatz [0024]; Abbildung 1 -----	3-5, 9, 21-23, 27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001466

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2005005684	A1	13-01-2005	US	2001052460 A1	20-12-2001
EP 1336430	A	20-08-2003	US	2003156995 A1	21-08-2003
US 6561208	B1	13-05-2003	AU	5704701 A	30-10-2001
			EP	1276565 A2	22-01-2003
			JP	2003531018 T	21-10-2003
			WO	0178893 A2	25-10-2001
			US	6755211 B1	29-06-2004
FR 2855076	A	26-11-2004	CA	2526205 A1	02-12-2004
			EP	1628769 A1	01-03-2006
			WO	2004103566 A1	02-12-2004
WO 2004089533	A	21-10-2004	EP	1610892 A1	04-01-2006
US 2003057391	A1	27-03-2003	WO	03027508 A1	03-04-2003