

(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
20. April 2023 (20.04.2023)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2023/061630 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01L 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2022/065634

(22) Internationales Anmeldedatum:
09. Juni 2022 (09.06.2022)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2021 211 549.7
13. Oktober 2021 (13.10.2021) DE

(71) Anmelder: **ROBERT BOSCH GMBH** [DE/DE]; Post-
fach 30 02 20, 70442 Stuttgart (DE).

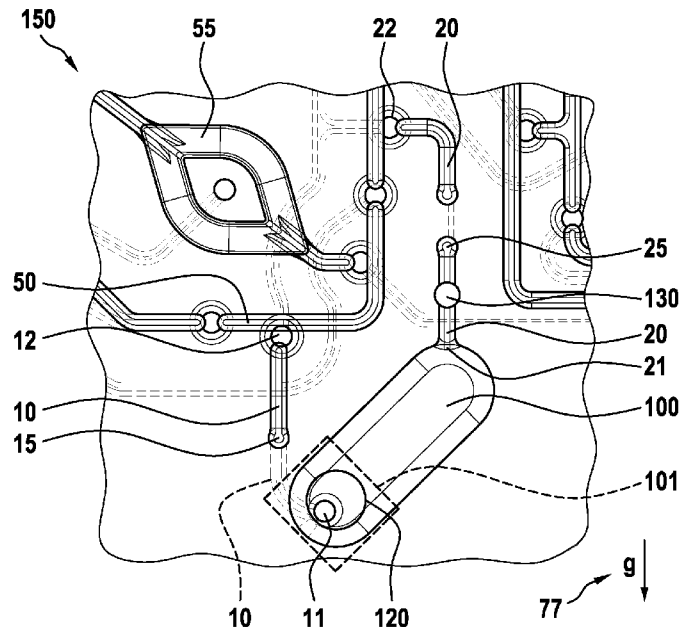
(72) **Erfinder: KNIES, Sonja**; Roemerstr. 26, 71277 Rutesheim (DE). **PODBIEL, Daniel Sebastian**; Tulpenweg 21, 71277 Rutesheim (DE).

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

(54) **Title:** DEVICE, IN PARTICULAR MICROFLUIDIC CARTRIDGE, AND METHOD, COMPRISING A REMOVAL CHAMBER AND A REMOVABLE COVER

(54) **Bezeichnung:** VORRICHTUNG, INSBESONDERE MIKROFLUIDISCHE KARTUSCHE, UND VERFAHREN MIT ENTNAHMEKAMMER UND ENTFERNBARER ABDECKUNG

Fig. 1a



(57) **Abstract:** The invention relates to a device (150), in particular a microfluidic device (150), comprising a removal chamber (100). The removal chamber (100) is connected to a supply channel (10) and has a removal opening (120) for removing fluid from the device (150), wherein the removal opening (120) is closed by a removable cover (200), in particular an adhesive film (200). The invention additionally relates to a method (2000) for producing a device (150) and to a method (1000) for removing a fluid (1, 2) from such a device (150).

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung (150), insbesondere eine mikrofluidische Vorrichtung (150), mit einer



WO 2023/061630 A1

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Entnahmekammer (100), wobei die Entnahmekammer (100) mit einem Zuführkanal (10) verbunden ist und eine Entnahmeöffnung (120) für eine Entnahme von Fluid aus der Vorrichtung (150) aufweist, wobei die Entnahmeöffnung (120) mit einer entfernbaren Abdeckung (200), insbesondere einer Klebefolie (200), verschlossen ist. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren (2000) zur Herstellung einer Vorrichtung (150) sowie ein Verfahren (1000) zur Entnahme eines Fluids (1, 2) aus einer solchen Vorrichtung (150).

5 Beschreibung

Titel

Vorrichtung, insbesondere mikrofluidische Kartusche, und Verfahren mit
Entnahmekammer und entfernbarer Abdeckung

10

Stand der Technik

15

Mikrofluidische Analysesysteme, auch als Lab-on-Chips (kurz LoC) bezeichnet, erlauben ein automatisiertes, zuverlässiges, schnelles, kompaktes und kostengünstiges Prozessieren von Patientenproben für die medizinische Diagnostik. Durch die Kombination einer Vielzahl von Operationen für die kontrollierte Manipulation von Fluiden können komplexe molekulardiagnostische Testabläufe in einer Lab-on-Chip-Kartusche, welche im Folgenden auch als mikrofluidische Vorrichtung bezeichnet wird, durchgeführt werden. Lab-on-Chip-Kartuschen können beispielsweise kostengünstig aus Polymeren hergestellt werden unter Verwendung von Serienfertigungsverfahren wie Spritzgießen, Stanzen oder Laserdurchstrahl-Schweißen.

20

25

Eine wichtige Anforderung an eine Lab-on-Chip-Kartusche besteht in einer kontaminationsfreien und sicheren Analyse einer Probe. Zu diesem Zweck sind derartige Kartuschen abgesehen von Entlüftungsöffnungen zumeist fluiddicht aufgebaut, sodass die Probe nach der Eingabe in die Kartusche kontaminationsfrei in dieser prozessiert werden kann. In einer Vielzahl von Anwendungsfällen erfolgt eine vollautomatisierte sogenannte Sample-to-Answer-Analyse einer Probensubstanz innerhalb der Kartusche, wobei die Probensubstanz nach dem Durchführen einer Analyse in der Kartusche eingeschlossen zurückbleibt. Insbesondere in derartigen Anwendungsfällen ist eine fluiddichte Einhausung der Probenflüssigkeit durch die Kartusche von besonderem Vorteil, um beispielsweise einen unerwünschten Austritt von

30

amplifiziertem Probematerial aus der Lab-on-Chip-Kartusche nach der Durchführung der Analyse zu verhindern.

5 Neben einer Sample-to-Answer-Analyse von Probensubstanzen bieten sich Lab-on-Chip-Kartuschen darüber hinaus jedoch auch beispielsweise für eine reine Extraktion und/oder Amplifikation von Probenmaterial an, welches dann beispielsweise unter Verwendung von weiterem Labor-Equipment nach dem Prozessieren innerhalb der Kartusche weitergehend analysiert wird. Für derartige Anwendungsfälle ist also insbesondere eine möglichst komfortable, einfache, 10 sichere, vollständige und standardisierte Entnahme einer Probenflüssigkeit aus einer Kartusche erforderlich. Hierbei stellt sich die besondere Herausforderung, dass einerseits ein fluiddichtes Prozessieren innerhalb der mikrofluidischen Vorrichtung zu erfolgen hat und andererseits eine möglichst einfache Entnahme der Probenflüssigkeit aus der mikrofluidischen Vorrichtung erreicht werden soll. 15 Die Entnahme der Probenflüssigkeit sollte beispielsweise unter Nutzung einer gewöhnlichen Pipette in definierter Weise durchgeführt werden können. Ferner sollte auch eine möglichst vollständige Entnahme der Probenflüssigkeit aus der mikrofluidischen Vorrichtung möglich sein, das heißt, dass bei einer Probenentnahme nicht zugängliche Totvolumen an Probenflüssigkeit, welches in 20 der mikrofluidischen Vorrichtung zurückbleibt, sollte möglichst gering ausfallen.

Offenbarung der Erfindung

Vorteile der Erfindung

5

Vor diesem Hintergrund betrifft die Erfindung eine Vorrichtung mit einer Entnahmekammer. Die Entnahmekammer ist mit einem Zuführkanal verbunden und weist eine Entnahmeöffnung für eine Entnahme von Fluid aus der Vorrichtung, insbesondere aus der Entnahmekammer, auf, wobei die

10 Entnahmeöffnung mit einer entfernbaren Abdeckung verschlossen ist.

10

Bei der Vorrichtung kann es sich insbesondere um eine mikrofluidische Vorrichtung handeln, auch Lab-on-Chip-Kartusche (kurz *LoC*) genannt, beispielsweise um eine mikrofluidische Kartusche wie zum Beispiel in DE 10

15 2016 222 075 A1 oder DE 10 2016 222 072 A1 beschrieben.

15

Über den Zuführkanal ist die Entnahmekammer vorzugsweise mit anderen fluidischen Elementen, insbesondere Kanälen und/oder Kammern, verbunden, und kann mit Fluid aus diesen Elementen befüllt werden. Beispielsweise sind

20 diese anderen Elemente Teil eines fluidischen Netzwerks, mit welchem die Entnahmekammer über den Zuführkanal verbunden ist.

20

Unter einer entfernbaren Abdeckung ist insbesondere eine Abdeckung zu verstehen, welche zerstörungsfrei, insbesondere ohne eine Verwendung von Hilfsmitteln, von der Entnahmeöffnung entfernt werden kann und insbesondere damit die Entnahmeöffnung zugänglich macht, also insbesondere ohne eine Beschädigung der Abdeckung oder der Entnahmeöffnung. Bei der Abdeckung kann es sich vorzugsweise um eine Klebefolie handeln, also um eine Folie

25 beispielsweise aus Kunststoff oder Verbundstoff, wobei eine Seite der Folie einen Klebstoff zum Ankleben der Folie auf die Vorrichtung aufweist. Durch die Verwendung einer Folie zum Verschließen der Entnahmeöffnung kann sowohl ein zuverlässiges Abdichten der Entnahmekammer während des Prozessierens der Vorrichtung innerhalb eines Analysegeräts oder Prozessierungsgeräts erzielt werden, als auch ein einfaches Öffnen der Entnahmekammer ermöglicht werden.

30 In einer vorteilhaften Ausführungsform weist die Klebefolie eine Lasche auf,

35

25

30

35

welche ein besonders einfaches und definiertes Abziehen der Klebefolie durch den Anwender ermöglicht. Im Vergleich zu einem Verschluss der Entnahmekammer mit einem verschraubbaren Deckel ist eine folienbasierte Verschlusslösung wie im Falle der Klebefolie bei einer geringen Größe der Entnahmeöffnung besonders kostengünstig und mit herstellungstechnisch vertretbarem Aufwand umsetzbar, da insbesondere kein Gewinde zum Verschließen der Entnahmeöffnung benötigt wird. In alternativer Ausgestaltung kann es sich bei der Abdeckung auch um einen Verschluss, insbesondere Deckel handeln, welcher beispielsweise über eine formschlüssige Verbindung wie zum Beispiel ein Gewinde im Deckel oder eine Rastnase auf der Vorrichtung angebracht werden kann. Vorzugsweise handelt es sich also bei der Abdeckung um einen fluiddichten, zumindest flüssigkeitsdichten Verschluss für die Entnahmeöffnung der Entnahmekammer.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung hat den Vorteil, dass sie eine insbesondere händische Entnahme einer Probenflüssigkeit aus der Vorrichtung über die Entnahmekammer erlaubt, nachdem diese in der Vorrichtung prozessiert wurde, wobei die Entnahme einfach, sicher und nahezu vollständig möglich ist. Aufgrund der entfernbaren Abdeckung ist ferner vorteilhafterweise das Risiko einer Kontamination sowohl der Umwelt als auch des Inneren der Vorrichtung durch die Umwelt trotz Entnahmeöffnung deutlich reduziert.

Durch die Erfindung kann vorteilhafterweise das Anwendungsspektrum einer insbesondere mikrofluidischen Vorrichtung deutlich erweitert werden. Insbesondere ist neben einer vollautomatisierten Sample-to-Answer-Analyse einer Probensubstanz innerhalb der Vorrichtung auch beispielsweise lediglich eine Aufreinigung einer Probensubstanz möglich, beispielsweise durch eine Extraktion von Probenmaterial oder bestimmten Spezies aus der Probensubstanz und/oder es kann lediglich eine Amplifikation von Probenmaterial innerhalb der Vorrichtung erfolgen. Die durch beispielsweise Extraktion und/oder Amplifikation innerhalb der Vorrichtung gewonnene Probenflüssigkeit kann dann beispielsweise nach einer Entnahme aus der mikrofluidischen Vorrichtung mittels weiteren externen Analysegeräten weiteruntersucht werden. In einem externen Analysegerät kann beispielsweise unter Verwendung eines PCR-Cyclers eine Amplifikation und ein fluorometrischer Nachweis von in der Probenflüssigkeit vorliegender DNA

erfolgen und/oder es kann beispielsweise eine Gelelektrophorese durchgeführt werden und/oder es kann beispielsweise eine Sequenzierung von in der Probenflüssigkeit vorliegendem DNA-Material durchgeführt werden. Auf diese Weise werden durch den hier vorgestellten Ansatz unter Verwendung einer

5 erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Entnahmekammer vielfältige neue Anwendungsmöglichkeiten für ein mikrofluidisches Lab-on-Chip-System geschaffen, die sich insbesondere aus einem kombinierten Prozessieren einer Probensubstanz innerhalb der mikrofluidischen Vorrichtung einerseits und unter Verwendung von weiteren spezialisierten Labor-Geräten beispielsweise zur

10 molekular diagnostischen Probenanalyse andererseits ergeben.

In einer besonders vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist die Entnahmekammer mit einem Abführkanal oder Entlüftungskanal verbunden. Über den Abführkanal beziehungsweise Entlüftungskanal kann Fluid aus der

15 Entnahmekammer bei einem Befüllen durch den Zuführkanal abgeführt werden, so dass vorteilhafterweise für einen Druckausgleich gesorgt ist.

Bevorzugt weist die Entnahmekammer beziehungsweise der Entlüftungskanal eine Entlüftungsöffnung zu einer Umgebung außerhalb der Vorrichtung auf, wobei die Entlüftungsöffnung vorzugsweise mit einer weiteren Abdeckung verschlossen ist. Bei der weiteren Abdeckung kann es sich wie bei der Abdeckung für die Entnahmeöffnung um eine Klebefolie oder einen Deckel handeln. In besonderer Ausgestaltung verschließt die Abdeckung der Entnahmeöffnung auch die Entlüftungsöffnung, so dass bei Entfernung der

20 Abdeckung vorteilhafterweise beide Öffnungen gleichzeitig freigelegt werden. Solch eine Entlüftungsöffnung hat den Vorteil einer Entlüftung der Entnahmekammer beim Entnehmen von Fluid, wodurch insbesondere das Entstehen eines Unterdrucks in der Entnahmekammer verhindert werden kann, welcher für eine kontrollierte Fluidentnahme hinderlich sein kann.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform sind der Zuführkanal und/oder der Abführkanal über ein Ventil, beispielsweise ein membran-basiertes mikrofluidisches Ventil oder ein geometrisches mikrofluidisches Ventil, insbesondere ein passives strukturelles Element, welches aufgrund der an einer

35 Phasengrenzfläche vorliegenden Oberflächenspannung einer Flüssigkeit eine

Ventilfunktionalität (bis zu dem Überschreiten des sich an dem Element maximal aufbauenden Kapillardrucks) bereitstellt, von den anderen fluidischen Elementen, insbesondere von dem mikrofluidischen Netzwerk, abtrennbar. Auf diese Weise kann vorteilhafterweise ein unerwünschtes Eindringen von anderem Fluid aus dem mikrofluidischen Netzwerk in die Entnahmekammer verhindert werden, insbesondere wenn sich noch zu entnehmende Probenflüssigkeit in der Entnahmekammer befindet. In bevorzugter Ausgestaltung ist die Vorrichtung eingerichtet, diese Ventile im Zuführkanal und/oder Abführkanal nach einem Befüllen der Entnahmekammer mit zu entnehmenden Fluid zu verschließen, beispielsweise nach Abschluss einer Prozessierung der Vorrichtung, beispielsweise nach erfolgter Prozessierung der Vorrichtung in einem Analysegerät. Dies hat den Vorteil, dass keine Kontamination der aus der Entnahmekammer zu entnehmenden Probenflüssigkeit mit einer weiteren Flüssigkeit, welche gegebenenfalls in dem mikrofluidischen Netzwerk vorliegt, erfolgen kann.

In einer speziellen Ausgestaltung umfasst die Vorrichtung, insbesondere das mikrofluidische Netzwerk, eine Flüssigkeitsaufnahmekapazität, beispielsweise ein Flüssigkeitsaufnahmereservoir zum Beispiel in Form einer Kammer, auf. Dies hat den Vorteil, dass Fluid, insbesondere Flüssigkeit, aus der Vorrichtung, insbesondere aus dem mikrofluidischen Netzwerk abgefangen und von einem unerwünschten Eindringen in die Entnahmekammer abgehalten werden kann. Dazu kann die Flüssigkeitsaufnahmekapazität beispielsweise ein Ventil zum Abschließen der Kapazität zu der Entnahmekammer hin aufweisen.

Gemäß besonders bevorzugter Ausgestaltung der Erfindung ist die Entnahmeöffnung in einem Endbereich der Entnahmekammer angeordnet, wobei der Endbereich bevorzugt ein Drittel, ganz bevorzugt ein Fünftel der Entnahmekammer oder alternativ des Volumens der Entnahmekammer umfasst. Dies hat den Vorteil, dass Fluid, insbesondere Flüssigkeit, über ein Ende der Kammer und damit möglichst vollständig aus der Entnahmekammer entnommen werden kann. Vorzugsweise bildet dabei der Endbereich bezogen auf eine bestimmungsgemäße Ausrichtung oder Verwendung der Vorrichtung einen tiefstgelegenen Bereichs der Kammer. Mit anderen Worten ist der Endbereich der unterste Bereich der Kammer und umfasst die Entnahmeöffnung. Dies hat

den Vorteil, dass sich das Fluid, insbesondere die Flüssigkeit, bei bestimmungsgemäßer Verwendung der Vorrichtung aufgrund der Schwerkraft in diesem Endbereich sammelt und somit auf einfache Weise möglichst vollständig über die Entnahmeöffnung entnommen werden kann. Ferner ist dabei von besonderem Vorteil, dass Flüssigkeitsvolumina unterschiedlicher Größe einfach und zuverlässig aus der Entnahmekammer entnommen werden können, da diese sich dann stets an dem unteren Ende der Entnahmekammer befinden.

Bevorzugt weist die Entnahmekammer eine nicht rotationssymmetrische Form auf, insbesondere eine längliche Form, beispielsweise eine ovale Form oder eine Quaderform mit rechteckigem und zumindest einem nicht-quadratischem Querschnitt. Dabei ist eine lange Seite der Entnahmekammer bevorzugt zum Gravitationsfeld derart in der Vorrichtung ausgerichtet, dass zumindest eine nicht-verschwindende Komponente des Schwerfelds entlang dieser langen Seite wirkt. Ferner befindet sich, wie oben beschrieben, die Entnahmeöffnung vorzugsweise am unteren Ende beziehungsweise im unteren Endbereich der Entnahmekammer. Auf diese Weise kann, wie oben ausgeführt, die auf die Flüssigkeit in der Entnahmekammer wirkende Schwerkraft dazu ausgenutzt werden, dass sich die Flüssigkeit am unteren Ende der Entnahmekammer ansammelt. Dementsprechend kann über die dort vorliegende Entnahmeöffnung eine besonders einfache und kontrollierte Entnahme von Flüssigkeit aus der Entnahmekammer erfolgen.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung weist die Entnahmekammer eine abgerundete Form auf. Damit ist insbesondere gemeint, dass der abgerundete Bereich der Kammer keine Kanten oder Ecken aufweist. So wird vorteilhafterweise verhindert, dass Reste von Fluid, insbesondere Flüssigkeit nur schwer aus diesen Kanten und Ecken entnommen werden können und damit dort verbleiben könnten. Mit anderen Worten weist die Entnahmekammer oder ein Innenraum der Entnahmekammer eine Verrundung auf. Insbesondere kann die Entnahmekammer im Endbereich, vorzugsweise im gesamten Inneren der Entnahmekammer eine abgerundete Form beziehungsweise Verrundung aufweisen.

Gemäß einer besonders vorteilhaften Weiterbildung mündet der Zuführkanal in den Endbereich der Entnahmekammer. Dies hat den Vorteil, dass Fluid, insbesondere Flüssigkeit direkt in den Endbereich der Entnahmekammer eingebracht werden kann.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Entnahme eines Fluids aus einer erfindungsgemäßen Vorrichtung. In einem ersten Schritt des Verfahrens wird zu entnehmendes Fluid, insbesondere Flüssigkeit, in die Entnahmekammer über den Zuführkanal eingebracht, insbesondere aus dem fluidischen Netzwerk.

10

Gemäß einem zweiten Schritt wird die Abdeckung entfernt, um die Entnahmeöffnung freizugeben. Bevorzugt wird dabei auch die vorzugsweise realisierte Entlüftungsöffnung freigegeben beziehungsweise die weitere Abdeckung entfernt. In einem dritten Schritt wird zumindest ein Teil des Fluids aus der Entnahmekammer durch die Entnahmeöffnung entnommen. Die Entnahme erfolgt dabei vorzugsweise bei im Schwerfeld der Erde geneigter Vorrichtung, so dass sich das zu entnehmende Fluid, insbesondere die zu entnehmende Flüssigkeit, in einem Endbereich der Entnahmekammer zumindest teilweise befindet, wobei der Endbereich die Entnahmeöffnung umfasst.

15

20

Zu den Vorteilen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird auch auf die oben ausgeführten Vorteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung verwiesen.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

25

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen schematisch dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Für die in den verschiedenen Figuren dargestellten und ähnlich wirkenden Elemente werden gleiche Bezugszeichen verwendet, wobei auf eine wiederholte Beschreibung der Elemente verzichtet wird.

30

Es zeigen

Figuren 1-3 Ausführungsbeispiele der erfindungsgemäßen Vorrichtung und

Figur 4 ein Flussdiagramm eines Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Entnahme eines Fluids aus einer erfindungsgemäßen Vorrichtung und

5 Figur 5 ein Flussdiagramm eines Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung

Ausführungsformen der Erfindung

10

Figuren 1a und 1b zeigen ausschnittsweise zwei schematische Darstellungen eines Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Vorrichtung 150 mit Entnahmekammer 100 aus zwei verschiedenen Perspektiven, in Figur 1a als vertikale Draufsicht und in Figur 1b etwas vergrößert gegenüber Figur 1a als leicht schräge perspektivische Ansicht. Bei der Vorrichtung 150 handelt es sich in diesem Beispiel um eine mikrofluidische Vorrichtung, auch Lab-on-Chip-Vorrichtung genannt, beispielsweise eine Lab-on-Chip-Kartusche, die in einem Analysegerät prozessiert werden kann, wie zum Beispiel in DE 10 2016 222 075 A1 oder DE 10 2016 222 072 A1 beschrieben. Eine für ein Abdichten der Entnahmeöffnung 120 sowie vorzugsweise einer Entlüftungsöffnung 130 einsetzbare Abdeckung, bevorzugt eine Klebefolie 200, ist hier der Einfachheit halber nicht abgebildet und wird im Zusammenhang mit Figur 2 beschrieben.

15

Die bevorzugt länglich ausgeformte Entnahmekammer 100 ist über einen Zuführkanal 10 sowie über einen Abführkanal beziehungsweise Entlüftungskanal 20 an ein mikrofluidisches Netzwerk 50 der Vorrichtung 150 angebunden, welches ein Einbringen von Probenflüssigkeit in die Entnahmekammer 100 beispielsweise mittels einer Pumpkammer 55 ermöglicht.

25

Die Entnahme von Flüssigkeit aus der Entnahmekammer 100 erfolgt insbesondere über die Entnahmeöffnung 120, wobei durch die zusätzliche Entlüftungsöffnung 130 des Abführ- beziehungsweise Entlüftungskanals 20 eine Entlüftung der Entnahmekammer 100 während der Entnahme einer Flüssigkeit durch die Entnahmeöffnung 120 bewirkt werden kann.

30

Die Entnahmeöffnung 120 befindet sich in einem Endbereich 101, wobei der Endbereich beispielsweise ein Drittel der Kammer 100 umfasst, insbesondere am unteren Ende der Entnahmekammer 100 wie auch eine Mündung 11 des mikrofluidischen Zuführkanals 10 in die Kammer 100, um eine Entnahme kleiner Flüssigkeitsvolumina aus der Entnahmekammer 100 durch die Entnahmeöffnung 120 beispielsweise mittels Pipettieren zu ermöglichen.

Ferner ist die Längsseite der Entnahmekammer 100 geeignet zu einem Schwerfeld (g) 77 wie beispielsweise dem Gravitationsfeld der Erde ausgerichtet, sodass sich die in die Entnahmekammer 100 über den mikrofluidischen Zuführkanal 10 eingebrachte Flüssigkeit insbesondere am unteren Ende der Entnahmekammer 100 in unmittelbarer Umgebung zu der Entnahmeöffnung 120 ansammelt. Die Mündung 21 des Abführ- beziehungsweise Entlüftungskanals 20 befindet sich in diesem Ausführungsbeispiel an dem höchst gelegenen Punkt der Entnahmekammer 100, um einerseits eine vollständige Befüllung der Entnahmekammer 100 durch den mikrofluidischen Zuführkanal 10 zu ermöglichen, und andererseits eine (nahezu) vollständige Entleerung der Entnahmekammer 100 durch die Entnahmeöffnung 120 unter Einsatz der Entlüftungsöffnung 130 zu bewirken. Der Abführ- beziehungsweise Entlüftungskanal 20 sowie die Entlüftungsöffnung 130 sind beispielsweise insbesondere oberhalb der Entnahmekammer 100 angeordnet, wobei der Abführ- beziehungsweise Entlüftungskanal 20 insbesondere an dem zu dem Endbereich 101 gegenüberliegenden Ende der Entnahmekammer 100 angeordnet ist.

Darüber hinaus sind der mikrofluidische Zuführkanal 10 sowie der Abführkanal 20 über jeweils ein membran-basiertes mikrofluidisches Ventil 12, 22 vom mikrofluidischen Netzwerk 50 abtrennbar. Insbesondere nach einer Entnahme der mikrofluidischen Vorrichtung 150 mit der Entnahmekammer 100 aus einem Analysegerät, in welchem die Vorrichtung prozessiert wird, kann mittels der beispielsweise passiv wirkenden membran-basierten Ventile 12, 22 unterbunden werden, dass ungehindert Flüssigkeit aus dem mikrofluidischen Netzwerk 50 in die Entnahmekammer 100 eindringen kann.

5 Ferner verfügen der mikrofluidische Zuführkanal 10 sowie der Abführkanal 20 über Vias 15, 25, das heißt Verbindungsabschnitte zwischen verschiedenen Ebenen der Vorrichtung, in denen die Kanäle umgesetzt sind, sodass jeweils eine siphon-förmige Kanalführung des Zuführkanals 10 und des Abführkanals 20 realisiert wird. Während die in dieser Art vorteilhafte Ausgestaltung des mikrofluidischen Zuführkanals 10 eine Befüllung der Entnahmekammer 100 vom untersten Punkt her erlaubt, kann durch den Siphon des mikrofluidischen Abführkanals 20 insbesondere ein unerwünschtes Eindringen von Flüssigkeit in die Entnahmekammer 100 aus dem mikrofluidischen Netzwerk 55 über den mikrofluidischen Abführkanal 20 verzögert werden.

10 Ferner weist die Entnahmekammer 100 eine Verrundung 105 auf, welche eine Bildung von unerwünschten Flüssigkeitseinschlüssen – wie sie insbesondere an den Ecken von mikrofluidischen Strukturen auftreten können – unterbindet und so eine möglichst vollständige Entleerung der Flüssigkeitsentnahmekammer gestattet.

15 Hingegen weist die Entnahmeöffnung 120 in der gezeigten vorteilhaften Ausführungsform insbesondere keine (nennenswerte) Verrundung auf, um das an der so vorliegenden Kante 125 auftretende Pinning einer Flüssigkeit dazu ausnutzen, um ein unerwünschtes Benetzen der Oberseite der mikrofluidischen Vorrichtung 150 mit der zu entnehmenden Flüssigkeit – insbesondere beim Abziehen der Klebefolie – zu unterbinden.

25 Figuren 2a und 2b zeigen zwei schematische Darstellungen eines weiteren Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Vorrichtung 150 mit aufgebrachtter Abdeckung 200, wobei es sich grundsätzlich um die gleiche Ausführungsform wie in den Figuren 1a und 1b handeln kann. Im Unterschied zu den Figuren 1a und 1b zeigen Figuren 2a und 2b jeweils eine Draufsicht auf die gesamte mikrofluidische Vorrichtung 150 (Figur 2a) beziehungsweise einen größeren Ausschnitt der mikrofluidischen Vorrichtung 150 (Figur 2b). Die Vorrichtung 150 umfasst wieder eine mit einem fluidischen Netzwerk 50 verbundene Entnahmekammer 100 sowie beispielsweise eine darauf aufgeklebte, strukturierte Klebefolie 200 mit Abziehlaschen 205 als Abdeckung 200, welche

zum reversiblen Abdichten der Entnahmeöffnung 120 sowie der Entlüftungsöffnung 130 dient.

5 Mittels der auf die mikrofluidische Vorrichtung 100 aufgebrachten Klebefolie 200 kann zunächst – das heißt beispielsweise während eines Prozessierens der mikrofluidischen Vorrichtung 100 in einem Analysegerät – ein zuverlässiges Abdichten der Öffnungen 120 und 130 erzielt werden. Beispielsweise wird mittels der Klebefolie 200 auch eine thermostabile Abdichtung der mikrofluidischen Kartusche 150 bis zu Temperaturen von 95 °C erreicht, sodass beispielsweise in
10 der mikrofluidischen Vorrichtung 150 eine thermisch initiierte Amplifikationsreaktion wie beispielsweise eine Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt werden kann. Nach dem Prozessieren der mikrofluidischen Vorrichtung 150 in dem Analysegerät kann die Klebefolie 200 unter Verwendung der Abziehasche 205 zumindest in Teilbereichen auf einfache Art und Weise
15 abgezogen werden, um eine Flüssigkeitsentnahme über die Flüssigkeitsentnahmeöffnung 120 zu ermöglichen. Mit dem Abziehen der Klebefolie 200 wird zugleich auch die für das manuelle Entleeren der Entnahmekammer 100 vorteilhafte Entlüftungsöffnung 130 freigelegt.

20 Ein wichtiger Aspekt, um eine unerwünschte Kontamination von in der Entnahmekammer 100 vorliegender Probenflüssigkeit mit einer Systemflüssigkeit des mikrofluidischen Netzwerks 50 zu verhindern, besteht in der Umsetzung einer passiven mikrofluidischen Abtrennung der Flüssigkeitsentnahmekammer 100 von dem mikrofluidischen Netzwerk 50. Während eines Prozessierens der
25 mikrofluidischen Vorrichtung 150 in dem Analysegerät kann die Abtrennung der Entnahmekammer 100 beispielsweise über aktive pneumatisch angesteuerte membran-basierte Ventile 12, 22 erfolgen (siehe Figuren 1a und 1b). Nachdem die mikrofluidische Vorrichtung 150 jedoch aus dem Analysegerät entnommen wurde, ist insbesondere keine aktive Ansteuerung der pneumatischen Ventile 12,
30 22 ohne weiteres mehr möglich. Also stellt sich hier insbesondere die Frage nach der Bereitstellung einer rein passiven bereitgestellten Funktionalität, welche ein mikrofluidisches Abtrennen der Entnahmekammer 100 von dem mikrofluidischen Netzwerk 50 bewirkt. Eine Möglichkeit zum passiven mikrofluidischen Abtrennen der Flüssigkeitsentnahmekammer 100 von dem mikrofluidischen Netzwerk 50
35 besteht durch den Einsatz membran-basierter Ventile 12, 22, bei denen die

Membran im drucklosen Zustand auf einem Ventilsteg aufliegt, um einen Durchfluss durch das Ventil 12, 22 zu unterbinden. Eine weitere Möglichkeit zur Realisierung einer passiven Abtrennfunktionalität ist gegeben durch sogenannte geometrische mikrofluidische Ventile, bei denen ausgenutzt wird, dass der Kapillardruck, welcher an einer mikrofluidischen Phasengrenzfläche vorliegt, mit dem Krümmungsradius der mikrofluidischen Phasengrenzfläche korreliert, wie durch die Young-Laplace-Gleichung beschrieben wird. Dementsprechend kann beispielsweise durch eine abrupte Verjüngung der Querschnittsfläche eines mikrofluidischen Kanals ein Pinning einer Phasengrenzfläche an der Kante der Kanalverjüngung erzielt werden und der kleine Kanalquerschnitt führt zu einem hohen Kapillardruck der Phasengrenzfläche im Bereich der Kanalverjüngung, der zunächst überwunden werden muss, um ein Eindringen von Flüssigkeit in den dahinterliegenden Bereich des mikrofluidischen Kanals zu induzieren.

Darüber hinaus ergibt sich neben einem rein mikrofluidischen Abtrennen der Entnahmekammer 100 von dem mikrofluidischen Netzwerk 50 auch die Möglichkeit einer Verwendung einer Flüssigkeitsaufnahmekammer, das heißt einer Flüssigkeitskapazität am unteren Ende des mikrofluidischen Netzwerks, welche insbesondere für ein Aufnehmen von Flüssigkeit vorgesehen ist, die beispielsweise durch die Schwerkraft getrieben an den untersten Punkt des mikrofluidischen Netzwerks fließt.

Im Folgenden werden die einzelnen Maßnahmen zur passiven mikrofluidischen Abtrennung der Entnahmekammer 100 von dem mikrofluidischen Netzwerk 40 näher sowie in quantitativer Weise beschrieben, um deren technische Wirkweise zu verdeutlichen.

Als ein relevanter Vergleichswert zur Beurteilung der Druckverhältnisse, welche nach der Entnahme einer mikrofluidischen Vorrichtung 150 aus dem Analysegerät innerhalb der mikrofluidischen Vorrichtung 150 vorliegen können, kann beispielsweise der gravitative Flüssigkeitsdruck herangezogen werden, welcher sich in der mikrofluidischen Vorrichtung 150 maximal aufbauen kann. Dieser beträgt $p = F / A = mg / A = \rho V g / A = \rho h g$, wobei p der Druck ist, F die Gewichtskraft auf die Flüssigkeit, A eine Querschnittsfläche eines Kanals, m die Masse der Flüssigkeit, g die Fallbeschleunigung im Schwerfeld der Erde, ρ die

Dichte der Flüssigkeit, V das Volumen der Flüssigkeit und h die Höhe einer Flüssigkeitssäule in der mikrofluidischen Vorrichtung 150 beschreibt. Für eine Dichte der einer wässrigen Lösung von etwa $\rho = 10^3 \text{ kg/m}^3$ und eine Fallbeschleunigung im Schwerfeld der Erde von etwa $g = 10 \text{ m/s}^2$ ergibt sich folglich ein gravitativer Flüssigkeitsdruck p in Abhängigkeit der Höhe h einer Flüssigkeitssäule von $p = 1 \text{ mbar} \times h/\text{cm}$. Das heißt für eine mikrofluidische Vorrichtung mit einer Höhe von beispielsweise $h = 20 \text{ cm}$ ergibt sich ein maximal möglicher gravitativer Flüssigkeitsdruck von etwa $p = 20 \text{ mbar}$.

Der Kapillardruck Δp , welcher sich an der Kanalverjüngung eines geometrischen mikrofluidischen Ventils aufbauen kann, korreliert gemäß der Young-Laplace-Gleichung direkt mit der Oberflächenspannung γ der Flüssigkeit sowie dem Krümmungsradius R der Grenzfläche. Der Krümmungsradius R der Grenzfläche hängt dabei wiederum im Allgemeinen von der Breite beziehungsweise dem Durchmesser $2a$ des mikrofluidischen Kanals wie auch von dem Kontaktwinkel θ der Flüssigkeit ab:

$$\Delta p = 2\gamma / R = 2\gamma / a * \cos(\theta).$$

Für Wasser beispielsweise beträgt bei 20°C die Oberflächenspannung $\gamma = 0.0728 \text{ J/m}^2$. Bei einem angenommenen Kontaktwinkel von $\theta = 90^\circ$, wie er beispielsweise insbesondere auf unpolaren polymeren Oberflächen näherungsweise vorliegen kann, ergibt sich folglich ein Kapillardruck

$$\Delta p = 0.15/a \text{ Pa/m} = 15 \text{ mbar} / (a/100\mu\text{m}),$$

wobei a in diesem Fall den Radius des mikrofluidischen Kanals an der Stelle der maximalen Verjüngung beschreibt. Bei einem minimalen Kanaldurchmesser von $2a = 200 \mu\text{m}$ beträgt der vorliegende Kapillardruck also 15 mbar , bei einem Kanaldurchmesser von $2a = 100 \mu\text{m}$ beträgt er hingegen bereits 30 mbar . Folglich lässt sich durch Umsetzung einer hinreichenden Verjüngung des mikrofluidischen Kanals gegebenenfalls ein Kapillardruck aufbauen, welcher den gravitativen Flüssigkeitsdruck übersteigt und so ein Durchtreten von Flüssigkeit durch das geometrische mikrofluidische Ventil unterbindet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Oberflächenspannung γ der Flüssigkeit durch beispielsweise

die Hinzugabe von Detergenzien in eine wässrige Lösung oder aber eine Änderung der Temperatur herabgesenkt werden kann, sodass sich auch entsprechend der Kapillardruck reduziert, welcher an dem geometrischen Ventil aufgebaut werden kann. Um weniger abhängig von der Oberflächenspannung γ der Flüssigkeit zu sein, bietet sich für die Realisierung einer passiven mikrofluidischen Abtrennfunktionalität daher insbesondere auch die Verwendung eines membran-basierten Ventils an, wie es im Folgenden beschrieben wird.

Bei einem membran-basierten mikrofluidischen Ventil ergibt sich die passive Abdichtfunktionalität aus der Rückstellkraft einer durch einen hydraulischen Druck bewirkten Auslenkung einer elastischen Membran, welche im drucklosen Zustand eine Abdichtung des Ventils bewirkt. Vorzugsweise liegt dabei keine Vorspannung der Ventilmembran im drucklosen Zustand des pneumatischen Ventils vor. Ein derartiges Ventil kann beispielsweise einem der mikrofluidischen Ventile 12, 22, welche in der in Figur 1 gezeigten Ausführungsform vorliegen, entsprechen. Der Gegendruck, welcher von der elastischen Membran auf eine mit einem hydraulischen Druck beaufschlagte Flüssigkeit ausgeübt werden kann, hängt dabei neben den geometrischen Dimensionen des mikrofluidischen Ventils insbesondere von dem Elastizitätsmodul der Membran wie auch deren Fließverhalten bei mechanischer Beanspruchung ab. Durch Verwendung einer elastischen Membran mit einem hinreichend großen Elastizitätsmodul von beispielsweise mehreren 10 MPa und einem hinreichend kleinen Ventildurchmesser im Bereich von einem 1 mm kann bei einem hydraulischen Druck von mehreren 10 mbar der von der Membran freigegebene Flüssigkeitspfad beispielsweise auf eine Querschnittsfläche mit einer Höhe von etwa $h = 100 \mu\text{m}$ (Auslenkung der elastischen Membran) mal einer Breite von $b = 1 \text{ mm}$ (Durchmesser des Ventils) begrenzt werden. Folglich kann ein durch diesen Flüssigkeitspfad vorliegender Leck-Volumenstrom dV / dt gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille unter der Näherung, dass die Höhe h wesentlich kleiner als die Breite b ist, also $h \ll b$ und damit für die Konstante $K = 1$ angenommen werden kann, abgeschätzt werden zu

$$dV/dt = 1/(12 \eta l) h^3 b p.$$

Für Wasser mit einer dynamischen Viskosität von $\eta = 1 \text{ mPa s}$ ergibt sich als Abschätzung für den maximalen Leck-Volumenstrom durch ein derartiges Ventil also mit $h = 100 \text{ }\mu\text{m}$, $b = 1 \text{ mm}$, $l = 1 \text{ mm}$: $dV/dt \approx 10^{(-4)} \text{ }\mu\text{l/s p/mbar} = 1 \text{ }\mu\text{l} / 3h \text{ p/mbar}$. Dementsprechend beträgt der Leck-Volumenstrom dV/dt gemäß dieser
5 Abschätzung abhängig von dem vorliegenden hydraulischen Druck p also wenige Mikroliter pro Stunde. Dieser Wert erscheint hinreichend gering, sodass – auch bei einer um mehrere Minuten zeitlich verzögerten Entnahme einer Flüssigkeit aus der Flüssigkeitsentnahmekammer 100 – ein durch ein mikrofluidisches Abtrennventil 12, 22 aufgrund eines vorliegenden gravitativen Flüssigkeitsdrucks
10 strömendes Flüssigkeitsvolumen hinreichend gering ist, um eine unerwünschte Verdünnung der in der Entnahmekammer 100 vorliegenden Probenflüssigkeit mit Systemflüssigkeit zu unterbinden.

Die Betrachtungen zeigen also, dass derartige passive Sicherheitsmaßnahmen zur Vermeidung einer Kontamination der in der Entnahmekammer 100
15 vorliegenden Probenflüssigkeit einen entscheidenden Beitrag leisten können, jedoch letztlich prinzipiell bedingt gewissen Limitationen unterliegen.

Aus diesem Grund bietet es sich insbesondere in besonders vorteilhafter Weise an, vor der Entnahme der mikrofluidischen Vorrichtung 150 aus dem
20 Analysegerät (auch Prozessierungsgerät genannt), die in dem mikrofluidischen Netzwerk vorliegende Systemflüssigkeit möglichst vollständig aktiv in eine Flüssigkeitsaufnahmekammer zu pumpen, sodass das Flüssigkeitsvolumen in dem mikrofluidischen Netzwerk 50, welches zu einer potenziellen Kontamination
25 der Probenflüssigkeit in der Entnahmekammer 100 führen kann, wesentlich reduziert wird. Ferner kann durch eine Reduktion des in dem mikrofluidischen Netzwerk 50 vorliegenden Flüssigkeitsvolumens der Aufbau eines hydraulischen Drucks in dem mikrofluidischen Netzwerk 50 durch äußere Einflüsse wie Gravitation oder andere Beschleunigungen prinzipiell minimiert werden.

Eine derartige besonders vorteilhafte Vorgehensweise wird auch in dem nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispiel des Verfahrens zur
30 Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 150 beschrieben. Der Kern des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst drei Schritte. Zunächst wird zu entnehmendes Fluid, insbesondere Flüssigkeit, in die Entnahmekammer 100
35

über den Zuführkanal eingebracht, insbesondere aus dem fluidischen Netzwerk 50. Anschließend wird dann die Abdeckung entfernt, um die Entnahmeöffnung freizugeben. Bevorzugt wird dabei auch die vorzugsweise vorliegende Entlüftungsöffnung freigegeben beziehungsweise die weitere Abdeckung entfernt. Danach wird zumindest ein Teil des Fluids aus der Entnahmekammer durch die Entnahmeöffnung entnommen.

Dieses Verfahren kann beispielsweise Teil eines weiteren Verfahrens 1000 zum Prozessieren einer Probe mit der Vorrichtung 150 sein, welches in Figur 4 in Form eines Flussdiagramms dargestellt ist.

In einem ersten Schritt 500 des Verfahrens 1000 erfolgt ein Eingeben einer Probensubstanz in eine Probeneingabekammer der mikrofluidischen Vorrichtung 150. Im zweiten Schritt 505 wird die Probeneingabeöffnung der Probeneingabekammer der mikrofluidischen Vorrichtung 150 verschlossen. Im dritten Schritt 510 wird die mikrofluidische Vorrichtung 150 in ein Analysegerät beziehungsweise Prozessiergerät eingegeben, welches ein Prozessieren der Probensubstanz innerhalb der mikrofluidischen Vorrichtung 150, insbesondere im fluidischen Netzwerk 50 der Vorrichtung, ermöglicht. Im vierten Schritt 515 des Prozessierens und Überführens wird die Probensubstanz innerhalb der mikrofluidischen Vorrichtung 150 prozessiert und es erfolgt ein Einbringen von prozessierter Probenflüssigkeit in die Flüssigkeitsentnahmekammer 100 der mikrofluidischen Vorrichtung 150. Bei dem Überführen von prozessierter Probenflüssigkeit in die Entnahmekammer 100 kann beispielsweise eine definierte Verdünnung der Probenflüssigkeit mit einer Systemflüssigkeit erfolgen.

In einer vorteilhaften Ausführungsform erfolgt zusätzlich eine Analyse der Probensubstanz, beispielsweise unter Einsatz molekular diagnostischer Analysemethoden. In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausführungsform wird nach dem Prozessieren der Probensubstanz in dem mikrofluidischen Netzwerk 50 und dem Einbringen der prozessierten Probenflüssigkeit in die Entnahmekammer 150 die Flüssigkeit, welche in weiteren Teilbereichen des mikrofluidischen Netzwerks 50 vorliegt, zumindest teilweise in eine Flüssigkeitsspeicherkammer gepumpt. Auf diese Weise kann ein durch

beispielsweise auf die mikrofluidische Vorrichtung 150 wirkende mechanische Kräfte bewirktes unerwünschtes Eindringen von Flüssigkeit in die Entnahmekammer 100 verhindert werden, insbesondere nachdem die mikrofluidische Vorrichtung 150 aus dem Analysegerät entnommen wurde.

5

Figuren 3a, 3b und 3c illustrieren in schematischer Weise eine beispielhafte Ausführungsform des Einbringens einer prozessierten Probenflüssigkeit aus dem mikrofluidischen Netzwerk 50 in die Entnahmekammer 100, beispielhaft umfassend eine Verdünnung der Probenflüssigkeit mit einer Systemflüssigkeit, beispielsweise einem Puffer. Das Einbringen erfolgt insbesondere durch die Durchführung dreier Teilschritte, welche in den drei Figuren respektive dargestellt sind.

10

Im ersten Teilschritt (Figur 3a) liegt ein definiertes Volumen an Probenflüssigkeit 1, wie beispielsweise 20 µl, in einer Pumpkammer 55 vor. Im zweiten Teilschritt (Figur 3b) wurde das Probenflüssigkeitsvolumen 1 aus der Pumpkammer 55 in die Entnahmekammer 100 gepumpt und die Pumpkammer 55 mit einer Systemflüssigkeit 2 gefüllt, beispielsweise eine wässrige Lösung wie ganz unten beschrieben. Die in dem Kanalabschnitt des mikrofluidischen Netzwerks 50 zwischen Pumpkammer 55 und Zuführkanal 10 möglicherweise vorliegende Systemflüssigkeit wurde ebenfalls in die Entnahmekammer 100 transferiert, sodass die Probenflüssigkeit in der Entnahmekammer 100 in einer Verdünnung, beispielsweise einer 9:10-Verdünnung, vorliegt. In einer alternativen Ausführungsform liegt in dem Kanalabschnitt zwischen Pumpkammer 55 und Zuführkanal 10 keine Systemflüssigkeit vor, sodass keine Verdünnung der Probenflüssigkeit beim Transfer in die Flüssigkeitsentnahmekammer 100 erfolgt. Im dritten Teilschritt (Figur 3c) wurde das Systemflüssigkeitsvolumen 2 aus der Pumpkammer 55 in die Entnahmekammer 100 gepumpt. Folglich liegt nun beispielsweise eine definierte 1:2-Verdünnung der Probenflüssigkeit 1 in der Entnahmekammer 100 vor.

15

20

25

30

Im fünften Schritt 520 des Verfahrens 1000 wird die mikrofluidische Vorrichtung 150 aus dem Analysegerät genommen und optional wird zusätzlich ein Analyseergebnis ausgegeben. Im sechsten Schritt 525 wird eine

Entnahmeöffnung 120 einer Entnahmekammer 100 der mikrofluidischen Vorrichtung 150 durch Entfernen der Abdeckung freigelegt.

Vorzugsweise erfolgt das Freilegen der Entnahmeöffnung 120 durch das zumindest teilweise Abziehen der auf die Oberseite der mikrofluidischen Vorrichtung 150 angebrachten strukturierten Klebefolie 200, beispielsweise unter Ausnutzen einer Abziehlasche 205. In einer alternativen Ausführungsform kann das Freilegen der Entnahmeöffnung 120 durch das Abnehmen eines Deckelelements, welches beispielsweise mittels einer Presspassung und/oder unter Verwendung eines Schraubverschlusses mit Gewinde die Entnahmeöffnung 120 zur äußeren Umgebung der mikrofluidischen Vorrichtung 150 hin abdichtet, erreicht werden. In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausführungsform wird zusätzlich zu der Entnahmeöffnung 120 auch eine Entlüftungsöffnung 130 freigelegt.

Im siebten Schritt 530 wird wenigstens ein Teil der in der Entnahmekammer 100 vorliegenden Probenflüssigkeit über die Entnahmeöffnung 120 aus der Entnahmekammer 100 entnommen. Die Entnahme erfolgt dabei vorzugsweise bei im Schwerfeld der Erde geneigter Vorrichtung 150, so dass sich das zu entnehmende Fluid, insbesondere die zu entnehmende Flüssigkeit, im Endbereich 101 der Entnahmekammer 100 zumindest teilweise befindet, wobei der Endbereich die Entnahmeöffnung 120 umfasst. Das Entnehmen der Probenflüssigkeit erfolgt beispielsweise durch ein Ansaugen mittels einer Pipette.

In einem achten Schritt 535 des Verfahrens 1000 wird die aus der mikrofluidischen Vorrichtung 150 entnommene Probenflüssigkeit weiterverwendet. Beispielsweise wird die Probenflüssigkeit für eine molekulardiagnostische Analyse verwendet, beispielsweise mittels der Durchführung einer Amplifikationsreaktion wie einer Polymerase-Kettenreaktion oder einer isothermalen Amplifikationsmethode und/oder die Durchführung einer Gelelektrophorese und/oder die Durchführung einer Sequenzierung von Probenmaterial. In einer Weiterbildung des Ausführungsbeispiels wird die Probenflüssigkeit in eine zweite mikrofluidische Vorrichtung eingegeben und darin weiterprozessiert.

Figur 5 zeigt ein Flussdiagramm eines Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens 2000.

5 In einem ersten Schritt 1500 des Verfahrens 2000 erfolgt ein vorzugsweise separates Herstellen der die mikrofluidischen Vorrichtung 150 bildenden Halbzeuge beziehungsweise Bauteile beispielsweise durch ein Spritzgießen oder Spritzprägen von Polymerbauteilen und/oder ein Stanzen von Polymerfolien.

10 Um beispielsweise eine Entformbarkeit der Polymerbauteile beim Spritzgießen zu gewährleisten, setzt sich die mikrofluidische Vorrichtung 150 mit den mikrofluidischen Kammern und Kanälen insbesondere aus wenigstens zwei Polymerbauteilen zusammen, welche in einem Schritt 1510 des Verfügens miteinander verfügt werden. Vorzugsweise sind die Polymerbauteile bei einer vorgegebenen Wellenlänge beispielsweise innerhalb des nahen Infrarotbereichs
15 entweder transparent oder absorbierend beschaffen (beispielsweise durch eine gezielte Hinzugabe von Rußpartikeln), um im nachfolgend beschriebenen dritten Schritt 1510 ein Verfügen der Bauteile mittels Laserdurchstrahl-Schweißen zu ermöglichen.

20 In einem zweiten Schritt 1505 erfolgt ein Anordnen wenigstens zweier Halbzeuge zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung 150 auf einem Werkstückträger. Die Halbzeuge sind beispielsweise zumindest in Teilbereichen plan und weisen beispielsweise gleichartige oder zumindest ähnliche laterale Abmessungen auf. In einer vorteilhaften Ausführungsform verfügen die
25 Werkstückträger über beispielsweise Justage-Stifte, welche in Justage-Durchlöcher der Halbzeuge greifen, um eine definierte Positionierung der Halbzeuge auf dem Werkstückträger sowie eine definierte relative Positionierung der wenigstens zwei Halbzeuge zueinander zu erzielen. Letzteres dient beispielsweise zur Vorbereitung eines darauffolgenden dritten Schritts 1510.

30 Im dritten Schritt 1510 werden jeweils wenigstens zwei auf einem Werkstückträger befindliche Halbzeuge zur Bildung der mikrofluidischen Vorrichtung 150 miteinander verfügt. Das Verfügen der wenigstens zwei Halbzeuge kann beispielsweise mit einer Serienfertigungstechnologie wie
35 Laserdurchstrahl-Schweißen erfolgen. Dabei werden die beiden Halbzeuge

beispielsweise aufeinandergespresst, um eine durchgehend gute Wärmeleitung zwischen den wenigstens zwei Halbzeugen während dem Verschweiß-Prozess zu erreichen.

5 In einem vierten Schritt 1515 wird ein Halbzeug oder eine Baugruppe bestehend aus einer Mehrzahl von Halbzeugen zur Herstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung 150 mit wenigstens einem weiteren Teil bestückt. Bei dem weiteren Teil kann es sich beispielsweise um einen Reagenzien-Riegel handeln, welcher in eine dafür vorgesehene Flüssigreagenzien-Aufnahme eingesetzt wird. Das
10 Bestücken mit zusätzlichen Teilen kann beispielsweise durch Einlegen, Einsetzen oder Aufstecken und/oder Einrasten erfolgen. In einer anderen Ausführungsform handelt es sich beispielsweise um ein Reaktions-Bead, das heißt eine gefriergetrocknete/lyophilisierte Feststoff-Reagenz, welche beispielsweise in eine dafür vorgesehene Ausnehmung in einem Halbzeug (oder
15 einer Baugruppe aus einer Mehrzahl von Halbzeugen) zur Bildung der mikrofluidischen Vorrichtung 150 eingebracht wird. In einer anderen Ausführungsform handelt es sich beispielsweise um ein Array-Trägerelement wie beispielsweise ein Hybridisierungsarray oder ein Mikrokavitäten-Array, das zur Durchführung von Nachweisreaktionen in der mikrofluidischen Vorrichtung 150
20 eingesetzt werden kann. Das Array-Trägerelement kann beispielsweise in das Halbzeug (oder die Baugruppe aus einer Mehrzahl von Halbzeugen) zur Bildung der mikrofluidischen Vorrichtung 150 eingeklebt werden.

25 In einem fünften Schritt 1520 wird wenigstens einer des zweiten, dritten oder vierten Schritts wiederholt. Beispielsweise erfolgt eine mehrfache Ausführung der zweiten, dritten und vierten Schritte 1505, 1510, 1515, um eine mehrschichtige mikrofluidische Vorrichtung 150 mit eingelegten Teilen wie Reagenzriegeln oder Feststoff-Reagenzien zu bilden.

30 In einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens 2000 erfolgt nach dem vierten Schritt 1515 des Bestückens, ein zweiter Schritt 1505 des Anordnens sowie ein dritter Schritt des 1510 des Verfügens, um die Teile, welche im Schritt vierten 1515 des Bestückens in ein Halbzeug oder einer Baugruppe bestehend aus einer Mehrzahl von Halbzeugen zur Herstellung einer mikrofluidischen
35 Vorrichtung 150 eingebracht worden sind, innerhalb der mikrofluidischen

Vorrichtung 150 einzuschließen beziehungsweise mit einer Einhausung zu versehen.

5 In einem sechsten Schritt 1525 erfolgt ein Aufbringen einer strukturierten Klebefolie und/oder eines Deckelelements als Abdeckung. Mittels der Klebefolie beziehungsweise des Deckelelements können insbesondere die Entnahmeöffnung 120 sowie gegebenenfalls die Entlüftungsöffnung 130 in reversibler Weise verschlossen werden.

10 In einem siebten Schritt 1530 des Verpackens wird die mikrofluidische Vorrichtung 150 in eine Hülle verpackt. Beispielsweise erfolgt ein Verpacken in eine luftdicht verschweißte Aluminiumfolie (Pouch), in welcher sich ein Trockenbeutel befindet, um eine langzeitstabile Verpackung und Lagerung der mikrofluidischen Vorrichtung 150 zu ermöglichen.

15 In weiteren Ausführungsformen des Verfahrens 2000 können einzelne Schritte ausgelassen und/oder wiederholt ausgeführt werden und/oder in der Reihenfolge mit anderen Schritten vertauscht werden.

20 Im Folgenden sind beispielhafte Abmessungen und Spezifikationen von in den oben genannten Ausführungsbeispielen beschriebenen Realisierungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung genannt.

Volumen der Entnahmekammer 100:
25 5 μl bis 100 μl , bevorzugt 20 μl bis 80 μl , beispielsweise 50 μl

Größe der Entnahmeöffnung 120:
1 mm^2 bis 25 mm^2 , bevorzugt 3 mm^2 bis 10 mm^2 , beispielsweise 5 mm^2

30 Laterale Außenabmessungen der Entnahmekammer 100:
2 x 5 mm^2 bis 12 x 60 mm^2 , bevorzugt 3 x 7 mm^2 bis 8 x 15 mm^2 , beispielsweise 4 x 10,5 mm^2

Laterale Außenabmessungen der gesamten mikrofluidischen Vorrichtung 150:

70 mm x 50 mm bis 300 mm x 150 mm, bevorzugt 90 mm x 60 mm bis 200 mm x 100 mm, beispielsweise 186 mm x 78 mm

Querschnittsmaße der mikrofluidischen Kanäle des mikrofluidischen Netzwerks
5 50:

100 x 100 μm^2 bis 3 x 3 mm^2 , bevorzugt 300 x 300 μm^2 bis 1 x 1 mm^2 ,
beispielsweise 600 x 400 mm^2

Materialien für die Realisierung der mikrofluidischen Vorrichtung 150:

10 Vornehmlich Polymere wie beispielsweise Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS),
Styrol-Acrylnitril-Copolymer (SAN), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE),
Cycloolefin-Copolymer (COP, COC), Polymethylmethacrylat (PMMA),
Polydimethylsiloxan (PDMS) oder thermoplastische Elastomeren (TPE) wie
Polyurethan (TPU) oder Styrol-Blockcopolymer (TPS) gefertigt durch
15 Serienfertigungsverfahren wie beispielsweise Spritzgießen, Spritzprägen,
Thermoformen, Stanzen oder Laserdurchstrahl-Schweißen.

Probenflüssigkeit, welche aus der Entnahmekammer 100 entnommen wird:

20 Beispielsweise eine wässrige Lösung, beispielsweise gewonnen aus einer
biologischen Substanz, beispielsweise humanen Ursprungs, wie einer
Körperflüssigkeit, eines Abstrichs, eines Sekrets, Sputum, einer Gewebeprobe
oder einer Vorrichtung mit angebundenem Probenmaterial. In der
Probenflüssigkeit befinden sich beispielsweise Spezies von medizinischer,
klinischer, diagnostischer oder therapeutischer Relevanz wie beispielsweise
25 Bakterien, Viren, Zellen, zirkulierende Tumorzellen, zellfreie DNA, Proteine oder
andere Biomarker oder insbesondere Bestandteile aus den genannten Objekten
wie beispielsweise DNA oder RNA. Beispielsweise handelt es sich bei der
Probenflüssigkeit um einen Mastermix oder Bestandteile davon, beispielsweise
nach der Durchführung wenigstens einer Amplifikationsreaktion in der
30 mikrofluidischen Vorrichtung, beispielsweise für einen DNA-Nachweis auf
molekularer Ebene wie beispielsweise einer isothermalen Amplifikationsreaktion
oder einer Polymerase-Kettenreaktion.

Systemflüssigkeit, welche neben und/oder in Kombination mit der

35 Probenflüssigkeit in dem mikrofluidischen Netzwerk 50 prozessiert wird:

Beispielsweise eine wässrige Lösung, beispielsweise eine Pufferlösung, beispielsweise versetzt mit einer Detergens wie Tween; alternativ beispielsweise ein Öl, wie Mineralöl, Silikonöl, oder ein fluorierter Kohlenwasserstoff.

Ansprüche

5

1. Vorrichtung (150), insbesondere mikrofluidische Vorrichtung (150), mit einer Entnahmekammer (100), wobei die Entnahmekammer (100) mit einem Zuführkanal (10) verbunden ist und eine Entnahmeöffnung (120) für eine Entnahme von Fluid aus der Vorrichtung (150) aufweist, wobei die Entnahmeöffnung (120) mit einer

10 entfernbaren Abdeckung (200), insbesondere einer Klebefolie (200), verschlossen ist.

2. Vorrichtung (150) nach Anspruch 1, wobei die Entnahmekammer (100) mit einem Abführkanal oder Entlüftungskanal (20) für einen Druckausgleich in der Entnahmekammer (100) verbunden ist.

15

3. Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Entnahmeöffnung (120) in einem Endbereich (101) der Entnahmekammer (100) angeordnet ist, wobei der Endbereich (101) bevorzugt ein Drittel, ganz bevorzugt ein Fünftel der Entnahmekammer (100) umfasst.

20

4. Vorrichtung (150) nach Anspruch 3, wobei der Endbereich (101) bezogen auf eine bestimmungsgemäße Ausrichtung der Vorrichtung (150) einen tiefstgelegenen Bereich der Entnahmekammer (100) bildet.

25

5. Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Entnahmekammer (100) eine nicht rotationssymmetrische Form aufweist, insbesondere eine längliche Form.

30

6. Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Entnahmekammer (100) eine abgerundete Form aufweist, insbesondere im Endbereich (101).

7. Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung (150) ein oder mehrere Ventile zum Abtrennen des Zuführkanals (10), des

Abführkanals und/oder des Entlüftungskanals (20) aufweist, wobei es sich bei den Ventilen um membranbasierte oder geometrische Ventile handeln kann.

5 8. Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung (150), insbesondere der Entlüftungskanal (20), eine Entlüftungsöffnung (130) zu einer Umgebung außerhalb der Vorrichtung (150) aufweist.

10 9. Vorrichtung (150) nach Anspruch 8, wobei die Entlüftungsöffnung (130) mit einer entfernbaren Abdeckung (200) verschlossen ist, vorzugsweise mit der die Entnahmeöffnung (120) verschließenden entfernbaren Abdeckung (200).

10. Verfahren (1000) zur Entnahme eines Fluids (1, 2) aus einer Vorrichtung (150) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend die Schritte:

- 15 • Einbringen (515) von Fluid (1), insbesondere Flüssigkeit, in die Entnahmekammer (100) über den Zuführkanal (10).
- Entfernen (525) der Abdeckung (200), um die Entnahmeöffnung (120) freizugeben.
- Entnehmen (530) zumindest eines Teils des Fluids (1, 2) aus der Entnahmekammer (100) durch die Entnahmeöffnung (120).

20 11. Verfahren (1000) nach Anspruch 10, wobei die Entnahme bei im Schwerfeld der Erde geneigter Vorrichtung (150) erfolgt, so dass sich das zu entnehmende Fluid, insbesondere die zu entnehmende Flüssigkeit, im Endbereich (101) der Entnahmekammer (100) zumindest teilweise befindet, wobei der Endbereich die Entnahmeöffnung (120) umfasst.

12. Verfahren (2000) zur Herstellung einer Vorrichtung (150) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend die Schritte:

- 30 • Herstellung (1500, 1505, 1510, 1515, 1520) der Vorrichtung (150) mit einer Entnahmeöffnung (120), insbesondere umfassend ein Herstellen von die Vorrichtung (150) bildenden Halbzeugen.
- Aufbringen (1525) einer entfernbaren Abdeckung (200) auf die Entnahmeöffnung (120).

Fig. 1a

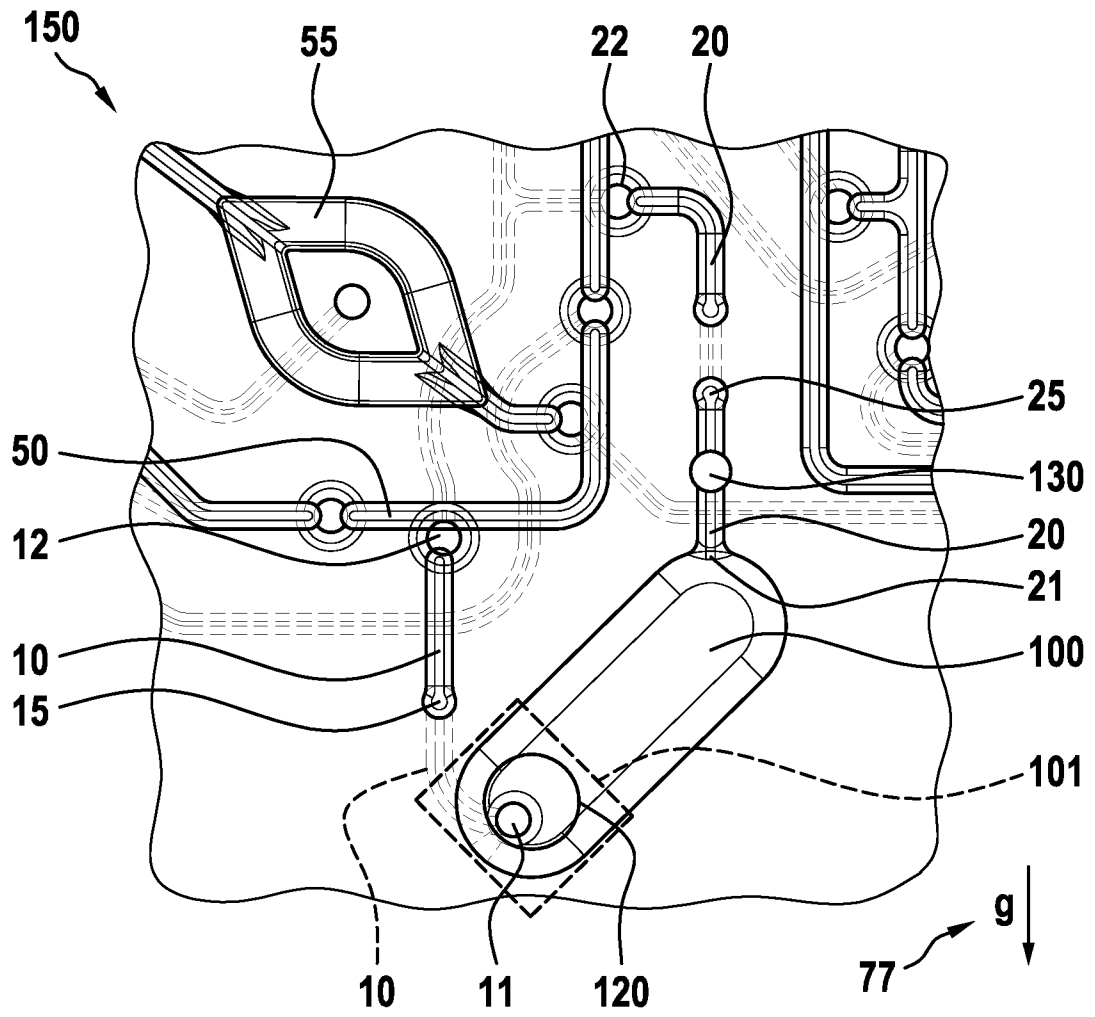


Fig. 1b

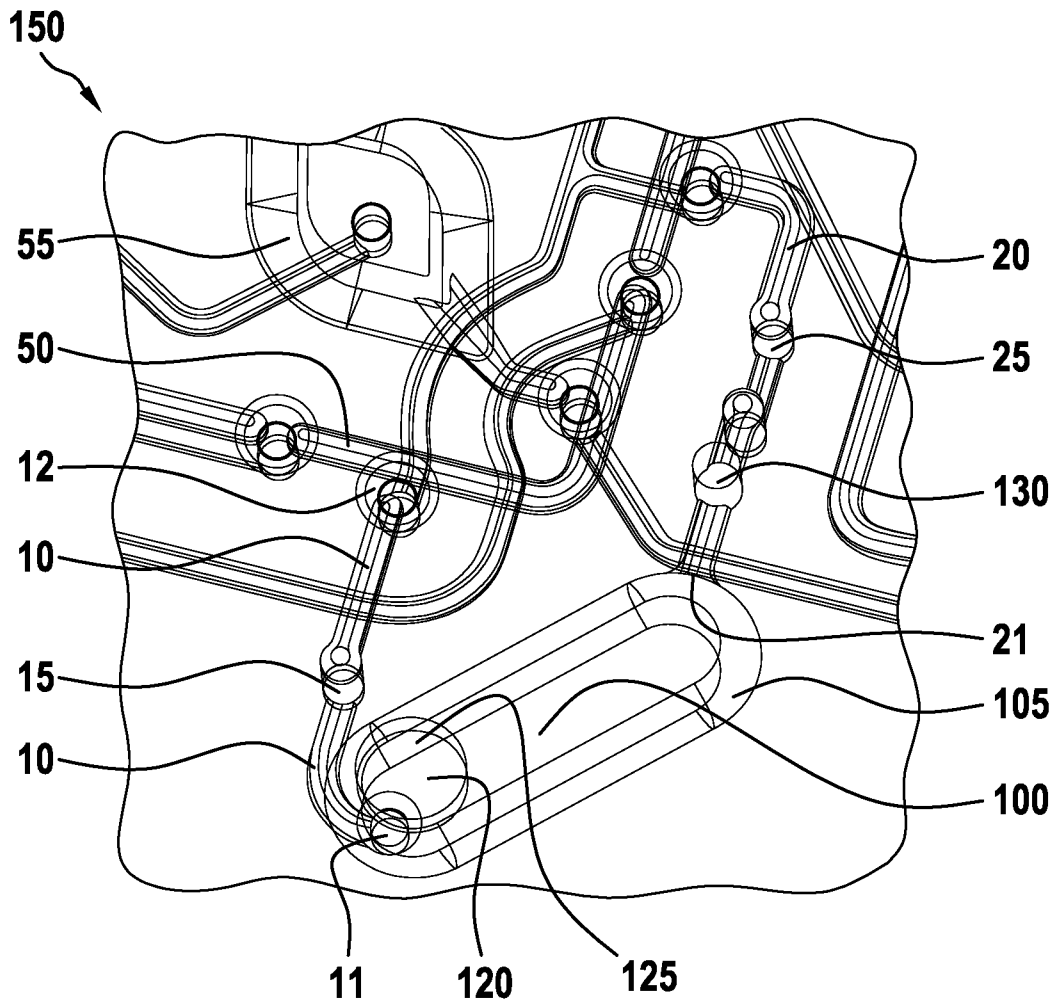


Fig. 2a

150

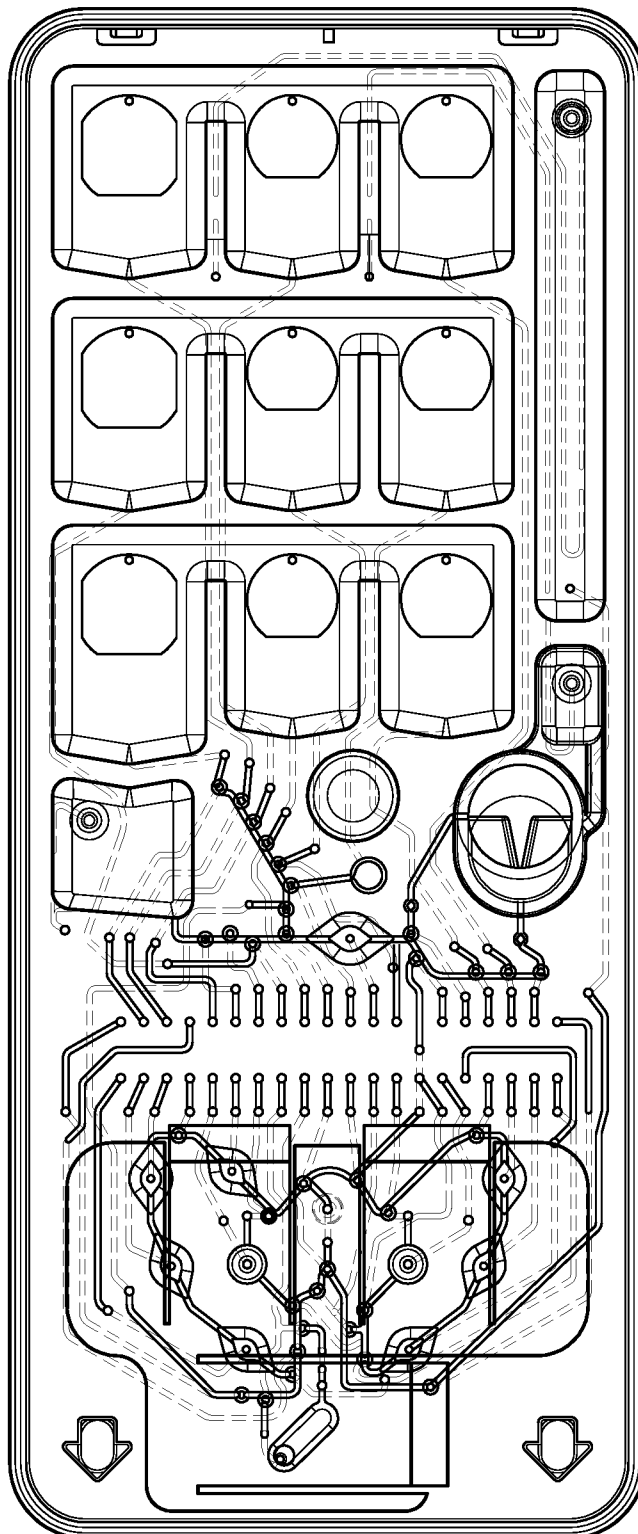


Fig. 2b

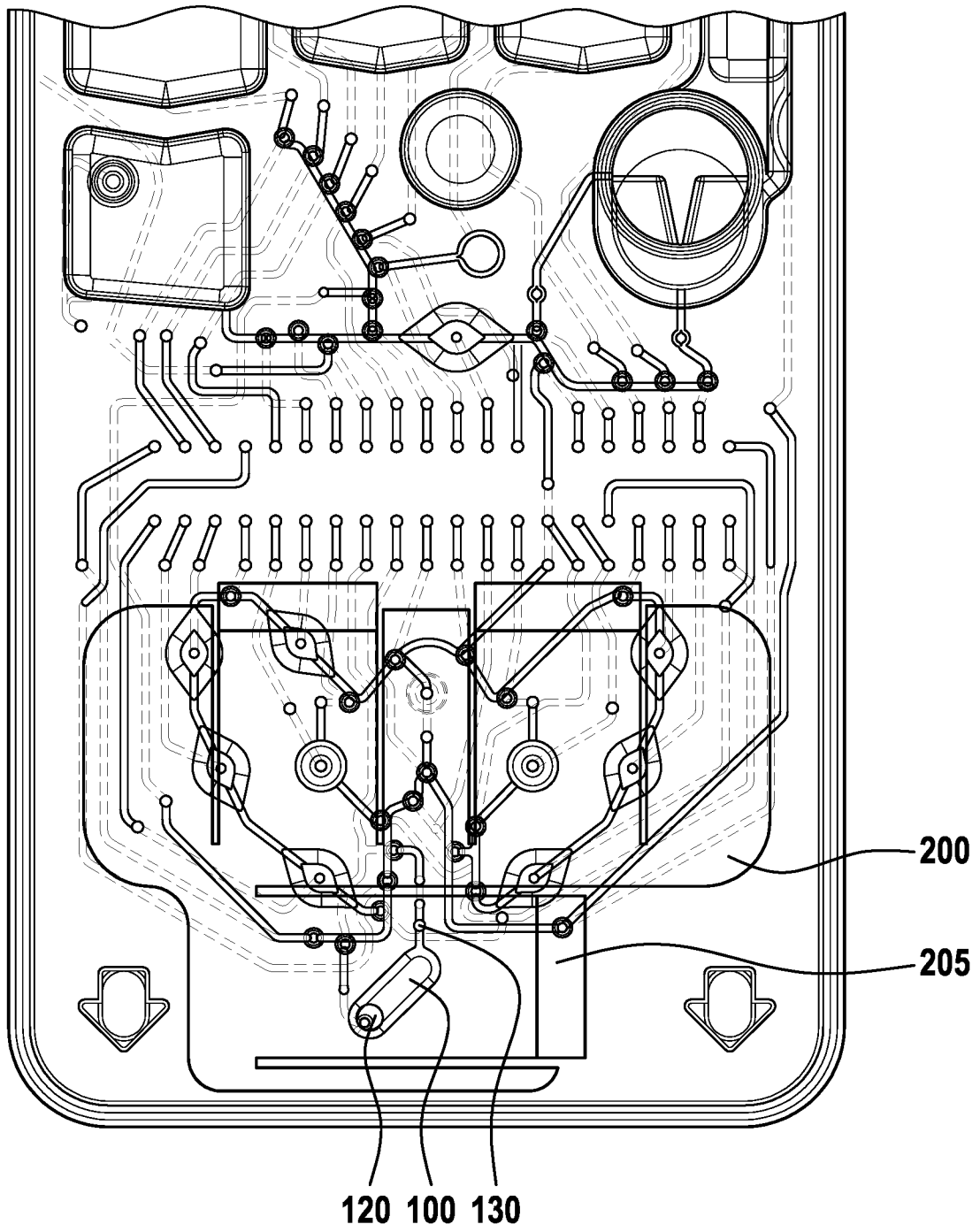


Fig. 3a

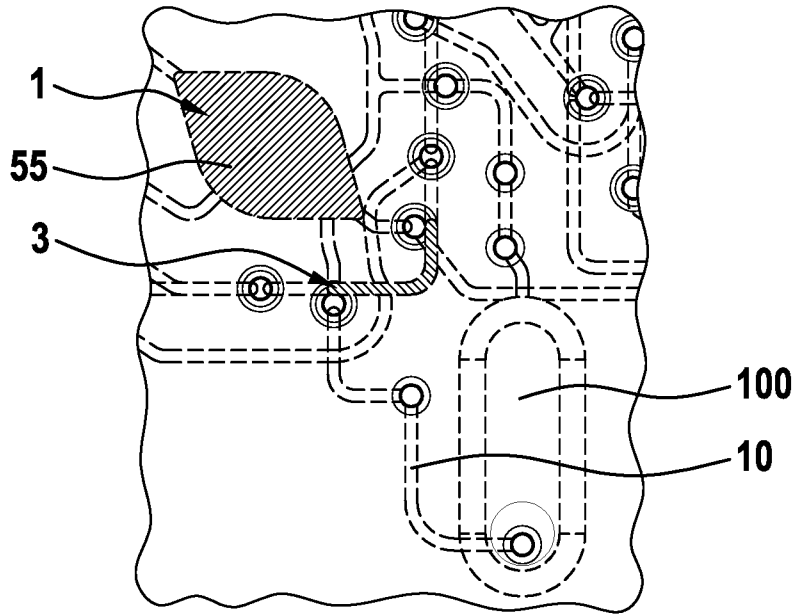


Fig. 3b

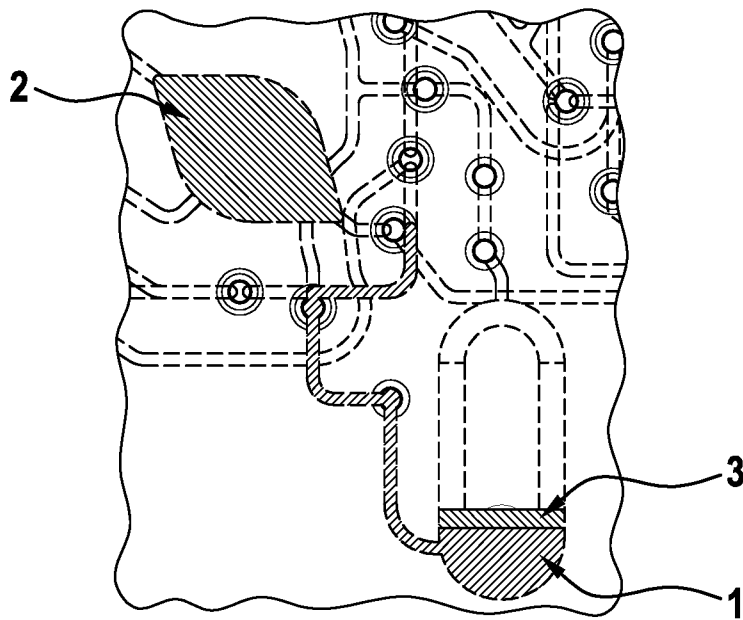


Fig. 3c

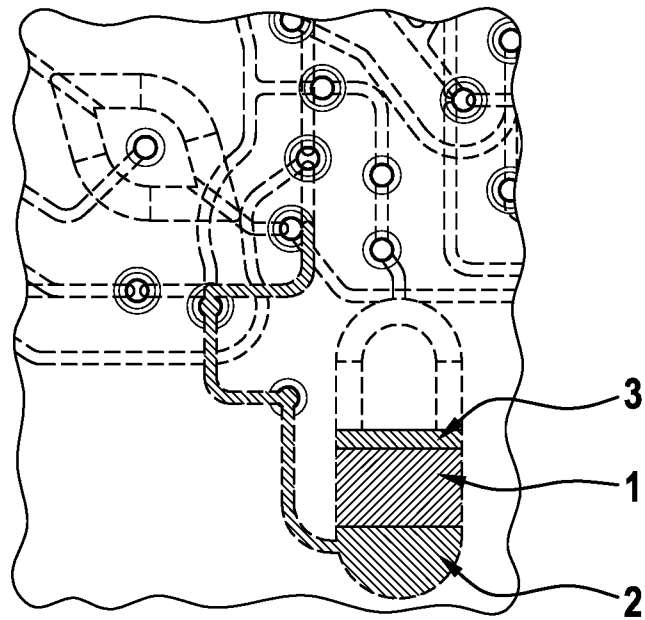


Fig. 4

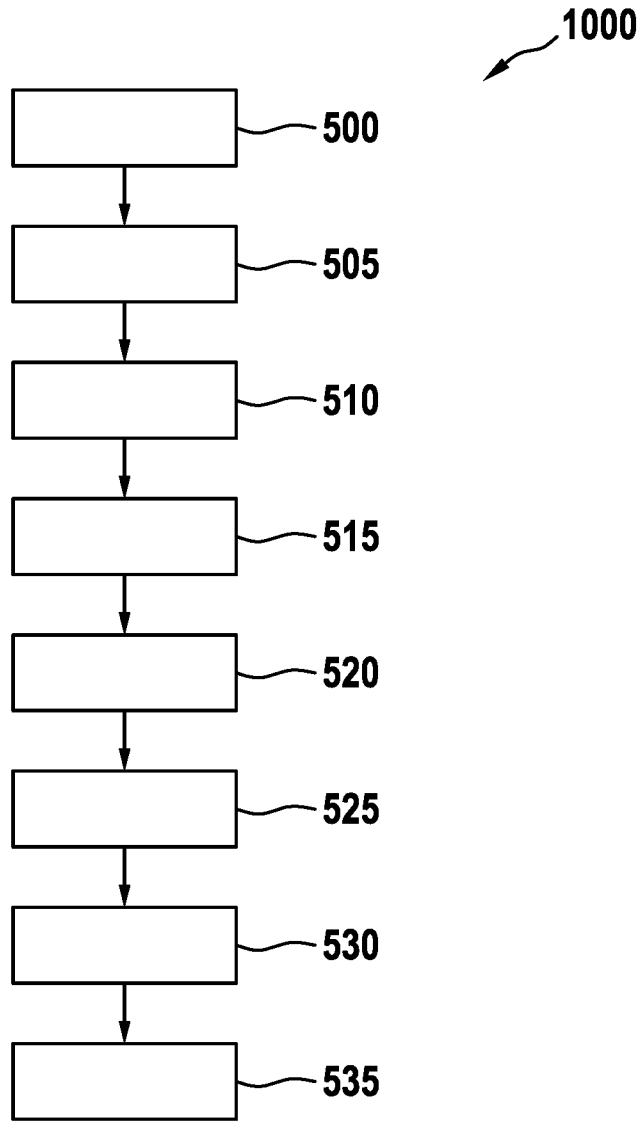
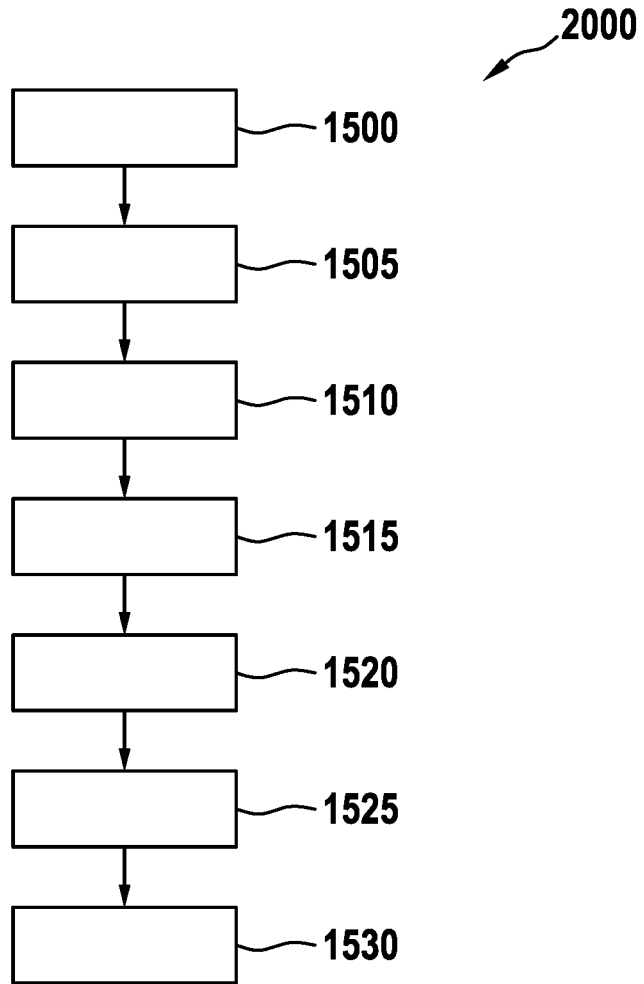


Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/065634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>B01L 3/00</i> (2006.01) 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 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014120556 A1 (MOLL KEVIN D [US] ET AL) 01 May 2014 (2014-05-01) paragraphs [0232], [0236]; figures 60A-62B paragraph [0270] - paragraph [0275]	1,5,8-12
X	US 2014200154 A1 (SUGARMAN JEFFREY [US] ET AL) 17 July 2014 (2014-07-17) the whole document	1-8,12
X	WO 2011137039 A1 (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS [US]; PUGIA MICHAEL J [US] ET AL.) 03 November 2011 (2011-11-03) paragraph [0195] - paragraph [0197]; figures 27,28	1,2,8,9,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 30 September 2022		Date of mailing of the international search report 10 October 2022
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Vlassis, Maria Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2022/065634

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2014120556	A1	01 May 2014	EP	2911791	A1	02 September 2015
				US	2014120556	A1	01 May 2014
				US	2017189906	A1	06 July 2017
				WO	2014070235	A1	08 May 2014

US	2014200154	A1	17 July 2014	AU	2014205215	A1	30 April 2015
				BR	112015010695	A2	11 July 2017
				CN	104755925	A	01 July 2015
				EP	2943788	A1	18 November 2015
				ES	2692407	T3	03 December 2018
				JP	6296457	B2	20 March 2018
				JP	2016503897	A	08 February 2016
				US	2014200154	A1	17 July 2014
				WO	2014110456	A1	17 July 2014

WO	2011137039	A1	03 November 2011	CA	2797680	A1	03 November 2011
				CN	102844425	A	26 December 2012
				CN	104257403	A	07 January 2015
				EP	2563901	A1	06 March 2013
				JP	2013531222	A	01 August 2013
				US	2013041236	A1	14 February 2013
				WO	2011137039	A1	03 November 2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. B01L3/00		
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) B01L		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2014/120556 A1 (MOLL KEVIN D [US] ET AL) 1. Mai 2014 (2014-05-01) Absätze [0232], [0236]; Abbildungen 60A-62B Absatz [0270] - Absatz [0275] -----	1, 5, 8-12
X	US 2014/200154 A1 (SUGARMAN JEFFREY [US] ET AL) 17. Juli 2014 (2014-07-17) das ganze Dokument -----	1-8, 12
X	WO 2011/137039 A1 (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS [US]; PUGIA MICHAEL J [US] ET AL.) 3. November 2011 (2011-11-03) Absatz [0195] - Absatz [0197]; Abbildungen 27, 28 -----	1, 2, 8, 9, 12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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		Absdtedatum des internationalen Recherchenberichts
30. September 2022		10/10/2022
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Vlassis, Maria

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2022/065634

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2014120556 A1	01-05-2014	EP 2911791 A1	02-09-2015
		US 2014120556 A1	01-05-2014
		US 2017189906 A1	06-07-2017
		WO 2014070235 A1	08-05-2014

US 2014200154 A1	17-07-2014	AU 2014205215 A1	30-04-2015
		BR 112015010695 A2	11-07-2017
		CN 104755925 A	01-07-2015
		EP 2943788 A1	18-11-2015
		ES 2692407 T3	03-12-2018
		JP 6296457 B2	20-03-2018
		JP 2016503897 A	08-02-2016
		US 2014200154 A1	17-07-2014
		WO 2014110456 A1	17-07-2014

WO 2011137039 A1	03-11-2011	CA 2797680 A1	03-11-2011
		CN 102844425 A	26-12-2012
		CN 104257403 A	07-01-2015
		EP 2563901 A1	06-03-2013
		JP 2013531222 A	01-08-2013
		US 2013041236 A1	14-02-2013
		WO 2011137039 A1	03-11-2011
