



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 047 963 B4** 2006.12.28

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 047 963.1**
 (22) Anmeldetag: **01.10.2004**
 (43) Offenlegungstag: **27.10.2005**
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **28.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **B01L 3/00** (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01)
B81B 1/00 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
C12M 1/18 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
10-2004-0022474 01.04.2004 KR

(73) Patentinhaber:
Korea Advanced Institute of Science & Technology, Daejeon, KR

(74) Vertreter:
v. Bezold & Sozien, 80799 München

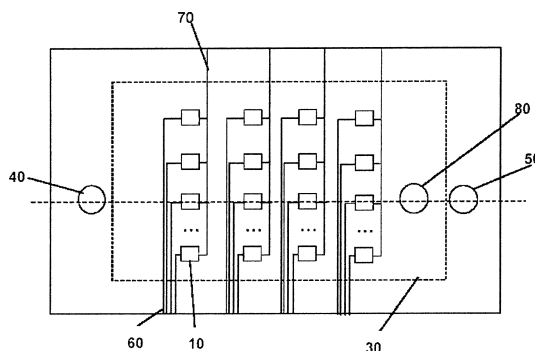
(72) Erfinder:
Yun, Kwang Seok, Soul/Seoul, KR; Yoon, Eui Sik, Daejeon, KR

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 199 28 410 A1
DE 202 07 612 U1
DE 200 12 472 U1
DE 694 25 673 T2
US 59 32 799
WO 00/25 922 A2

(54) Bezeichnung: **Mikrofluidischer Chip für Hochdurchsatz-Screening und Hochdurchsatz-Assay**

(57) Hauptanspruch: Mikrofluidischer Chip für Hochdurchsatz-Screening und Hochdurchsatz-Assay, wobei der mikrofluidische Chip Folgendes umfasst:

- a) ein Well (10) zum Isolieren einer Probe (310), wobei das Well (10) ein- oder zweidimensional angeordnet ist,
 - b) ein Probe-isolierendes Mittel (20, 231), das über dem Well (10) angebracht ist und nach oben und nach unten bewegbar ist,
 - c) ein Öffnungs- und Schließmittel (30), das über dem Probe-isolierenden Mittel (20) und zum Bewegen des Probe-isolierenden Mittels (20) nach oben und nach unten angeordnet ist,
 - d) einen Einlass (40) zum Injizieren der Probe (310),
 - e) einen Auslass (50) zum Ablassen eines Überschusses der injizierten Probe (310),
 - f) einen Reagens-injizierenden Durchlass (60) zum Injizieren des Reagens (320) und
 - g) einen Reagens-ablassenden Durchlass (70) zum Ablassen des Reagens (320),
- dadurch gekennzeichnet, dass der obere Teil des Wells (10) und dadurch die Probe (310) im Inneren des Wells (10) durch ein nach unten...



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einen mikrofluidischen Chip, insbesondere einen derartigen Chip für Hochdurchsatz-Screening und Hochdurchsatz-Assay, dessen Struktur verbessert ist, wodurch er die Effizienz des Hochdurchsatz-Screenings und Hochdurchsatz-Assays steigert.

[0002] Im Allgemeinen wurde eine well-Platte für biologische und chemische Versuche eingesetzt. Es gibt eine 16-well Platte, eine 48-well Platte oder eine 96-well Platte, je nach der Anzahl an Wells. Vor kurzem wurde eine Platte mit mehr als 1536 Wells für einen Hochdurchsatz-Assay eingeführt.

Stand der Technik

[0003] Ferner erleichtert der Fortschritt in der Mikrobearbeitungs-Technik die Entwicklung von mikrofluidischen Chips für einen Hochdurchsatz-Assay. US-Patentschrift 6,235,520,B1 offenbart einen mikrofluidischen Chip, der einen hohen Integrationsgrad aufweist. Die hoch integrierte Struktur trägt jedoch nicht dazu bei, ein Reagens unabhängig in jedes einzelne Well zu injizieren.

[0004] Ferner hat ein Artikel „Microfluidic device for single-cell analysis“ A. R. Wheeler; Analytical Chemistry, Vol. 75, Seiten 3581-3586, 2003 ein Chip vorgeschlagen, in dem eine Zelle in einem gewünschten Platz immobilisiert ist, und ein Reagens durch einen Fluiddurchlass injiziert wird. Es ist jedoch dadurch nachteilig, dass bei Abwesenheit einer Fluidströmung die Zelle nicht fest im Platz gehalten werden kann und dass eine große Anzahl an Zellen nicht gleichzeitig analysiert werden kann, aufgrund seiner eindimensionalen Konfiguration.

[0005] Der vorstehend beschriebene herkömmliche mikrofluidische Chip hat nur seinen Integrationsgrad gesteigert, und somit sind zusätzliche Steuergeräte notwendig, um eine Probe und ein Reagens in die hoch integrierten Wells zu laden. Außerdem, falls die Probe und das Reagens ein Fluid sind, ist seine Menge aufgrund der hohen Integration reduziert und somit leicht verdunstet.

[0006] Aus der DE 202 07 612 U1 ist eine Vorrichtung zum Bereitstellen eines Hybridisiererraums bekannt, der nach oben abgeschlossen werden kann, und der über eine Zuleitung und eine Ableitung für ein Reagens verfügt. Der Hybridisiererraum wird nach unten durch eine flache Platte begrenzt und nach oben durch ein Probe-isolierendes Mittel abgeschlossen, das über der Platte angebracht ist und mit einem Öffnungs- und Schließmittel nach oben und unten bewegbar ist. Weiterhin ist ein Einlass zum Injizieren einer Probe vorgesehen.

[0007] Die DE 199 28 410 A1 offenbart eine Einrichtung zum Betrieb eines Labormikrochips, wobei auf den Labormikrochip eine zweite Baueinheit aufgesetzt wird, über die der Labormikrochip versorgt wird.

[0008] Aus der WO 00/25 922 A2 ist ein Multi-Well-Mikrofilterapparat bekannt, bei dem Wells durch eine aufgesetzte Einheit verschlossen werden, die dazu geeignet ist, die Wells mit einer Probe zu befüllen.

[0009] Aus der DE 200 12 472 U1 ist eine Vorrichtung zur Mehrfachverdeckelung von Reaktionsgefäßen bekannt, die es ermöglicht, mehrere Wellplatten übereinander zu stapeln, wobei die Wells jeweils verschlossen werden.

[0010] Die US 5 932 799 offenbart ein mikrofluidisches Analysiermodul, bei dem Kanäle getrennt voneinander geöffnet und geschlossen werden können, um Verbindungen zwischen Einspeisungs- und Sensor-Kanälen herzustellen.

[0011] Aus der DE 694 25 673 T2 ist ferner ein Gerät und Verfahren zur Polymersynthese bekannt, bei dem eine Mikrotiterplatte mit Reagenzien befüllt wird und im befüllten Zustand durch eine Art Klappdeckel abgeschlossen werden kann. Die Befüllung der einzelnen Kammern der Mikrotiterplatte erfolgt hierbei jedoch in herkömmlicher Weise durch die zugehörigen Öffnungen der einzelnen Kammern. Es ist hierbei also nicht möglich, den Probeneinlass beziehungsweise Probenauslass zu verschließen und dann die Reagenzien zu injizieren beziehungsweise abzulassen.

[0012] Es ist eine Aufgabe der Erfindung, einen mikrofluidischen Chip bereit zu stellen, in dem verschiedene Reagenzien in entsprechend verschiedene Wells injiziert werden können, wobei sich gleichzeitig die Probe im Well befindet.

[0013] Dabei kann der Well in einem zweidimensionalen Muster angeordnet werden und somit ein Integrationsgrad des Chips verbessert werden.

[0014] Ferner kann eine Probe oder ein Reagens im Inneren des Wells isoliert und vom Verdunsten außerhalb des Wells abgehalten werden.

[0015] Ferner kann ein Elektrodenpaar im Inneren des Wells angeordnet werden, wodurch eine leichte Injizierung des Reagens in das Well durch das Phänomen der Dielektrophorese ermöglicht wird.

[0016] Dadurch kann eine elektrische Reaktion durch das Einsetzen einer Elektrode, die im Inneren des Wells angeordnet wird, erkannt werden.

[0017] Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung

mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst, vorteilhafte Weiterbildungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

[0018] Dabei ist das Well hoch integriert in den mikrofluidischen Chip, und dies auf eine ein- oder zweidimensionale Weise. Darüber hinaus isoliert das Probeisolierende Mittel die Probe und das Reagens im Inneren des Well und hält sie vom Verdunsten ab. Das Öffnungs- und Schließmittel öffnet und schließt das Probe-isolierende Mittel. Außerdem ist der Reagens-injizierende Durchlass an jedem Well geformt, so dass das Reagens selektiv injiziert wird. Somit kann der mikrofluidische Chip das Hochdurchsatz-Screening und ein Hochdurchsatz-Assay mit erhöhter Effizienz ausführen.

[0019] Vorteilhaft sind ein Paar Metallelektroden, im Inneren des Wells angeordnet, die ein Phänomen der Dielektrophorese hervorrufen.

[0020] Außerdem können die Elektroden eingesetzt werden, um die elektrische Reaktion von der Probe zu erkennen.

Ausführungsbeispiel

[0021] Weitere Merkmale des mikrofluidischen Chips ergeben sich aus der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsbeispiele. Es zeigen:

[0022] [Fig. 1a](#) einen schematischen Grundriss eines ersten Ausführungsbeispiels;

[0023] [Fig. 1b](#) eine schematische Querschnittsansicht des ersten Ausführungsbeispiels;

[0024] [Fig. 2](#) eine perspektivische auseinandergezogene Ansicht des mikrofluidischen Chips des ersten Ausführungsbeispiels;

[0025] [Fig. 3](#) die Arbeitsweise eines mikrofluidischen Chips des ersten Ausführungsbeispiels;

[0026] [Fig. 4](#) eine Querschnittsansicht eines zweiten Ausführungsbeispiels und

[0027] [Fig. 5](#) eine Fotografie eines mikrofluidischen Chips, der nach dem ersten Ausführungsbeispiel hergestellt wurde.

[0028] [Fig. 1a](#) und [Fig. 1b](#) zeigen jeweils einen Grundriss und eine Querschnittsansicht eines mikrofluidischen Chips nach dem ersten Ausführungsbeispiel.

[0029] Wie in [Fig. 1a](#) und [Fig. 1b](#) dargestellt, umfasst der mikrofluidische Chip ein Well **10**, ein Probe-isolierendes Mittel **20**, ein Öffnungs- und Schließmittel **30**, einen Einlass **40** für die Probe, einen Aus-

lass **50** für die Probe, einen Reagens-injizierenden Durchlass **60** und einen Reagensablassenden Durchlass **70**.

[0030] Das Well **10** ist ein- oder zweidimensional angeordnet, in dem eine Probe, wie eine Zelle, eine Perle oder eine Lösung untergebracht ist. Desgleichen wird ein Reagens dafür injiziert, um eine Reaktion mit der Probe zu erkennen.

[0031] Daneben können die Wells **10** endlos in einer zweidimensionalen Ebene erweitert werden. Außerdem kann die zweidimensionale Anordnung von den Wells **10** in einer gemusterten oder nicht gemusterten Weise ausgeführt werden.

[0032] Die Menge oder Anzahl von isolierten Proben, die in das Well **10** injiziert werden sollen, kann ebenfalls mit der Größe des Wells **10** verändert werden.

[0033] Das Probe-isolierende Mittel **20** ist über dem Well **10** angeordnet und ist nach oben und nach unten bewegbar, um dadurch fähig zu sein, die Probe, die im Inneren des Wells **10** untergebracht ist, zu isolieren. Die Probe und das Reagens sind im Inneren vom Well **10** isoliert, so dass sie vom Austreten oder Verdunsten außerhalb des Wells und vom Eindringen in benachbarte Wells abgehalten werden.

[0034] Das Öffnungs- und Schließmittel **30** ist am oberen Ende des Probe-isolierenden Mittels **20** angeordnet; es öffnet oder schließt den Well **10**, indem es das Probeisolierende Mittel nach oben und unten bewegt. Das Öffnungs- und Schließmittel **30** ist mit einem Raum **90** versehen, der darin geformt ist, um das Probe-isolierende Mittel oben anzubringen.

[0035] Gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel ist das Öffnungs- und Schließmittel **30** mit einem pneumatischen Durchlass **80** versehen, und das Probe-isolierende Mittel **20** wird von einem Luftdruck durch den pneumatischen Durchlass **80** geöffnet und geschlossen. In [Fig. 1](#) ist der pneumatische Durchlass **80** zentral an der linken Seite des Öffnungs- und Schließmittels **30** angeordnet, kann aber an jeder Stelle des Öffnungs- und Schließmittels **30** angeordnet werden. Das Öffnungs- und Schließmittel **30** mit dem pneumatischen Durchlass **80** wird im Folgenden genauer im Detail beschrieben.

[0036] Die Probe wird in das Innere des mikrofluidischen Chips über den Einlass **40** injiziert, und eine gewisse Menge der Probe ist in das Innere vom Well eingedrungen. Danach wird der verbleibende überschüssige Anteil der injizierten Probe durch den Auslass **50** abgelassen.

[0037] Der Reagens-injizierende Durchlass **60** ist ein Durchgang, durch den ein Reagenz in die Wells

10 injiziert wird. Der Reagens-injizierende Durchlass **60** ist mit jedem Well **10** durch verschiedene Kanäle verbunden. Hierzu können dieselben oder verschiedene Reagenzien durch die Kanäle in die entsprechenden Wells vom Reagens-injizierenden Durchlass **60** injiziert werden.

[0038] Mit Ausnahme einer gewissen Menge, die für die Reaktion notwendig ist, wird das überflüssige Reagens, durch den Reagens-ablassenden Durchlass **70** abgelassen, durch den ebenfalls das Reagens abgelassen wird, das für die Reaktion eingesetzt wird. In **Fig. 1a** ist der Reagensablassende Durchlass **70** am selben Kanal geformt, kann aber in verschiedenen Kanälen aufgenommen werden.

[0039] **Fig. 2** ist eine perspektivische auseinander gezogene Ansicht des mikrofluidischen Chips nach dem ersten Ausführungsbeispiel. Wie in **Fig. 2** gezeigt, ist der mikrofluidische Chip aus vier Substraten geformt, die miteinander kombiniert sind.

[0040] Ein erstes Substrat **210** ist als eine Basis des mikrofluidischen Chips bereit gestellt.

[0041] Über dem ersten Substrat **210** ist ein zweites Substrat **220** bereit gestellt. Das zweite Substrat **220** ist mit Wells **10** bereit gestellt, die in einem ein- oder zweidimensionalen Muster angeordnet sind, und, am unteren Ende, mit einem Reagens-injizierenden Durchlass **60** und einem Reagens-ablassenden Durchlass **70**, die mit dem Well **10** verbunden sind.

[0042] Über dem zweiten Substrat **220** ist ein drittes Substrat **230** angeordnet. Hier verfügt das dritte Substrat **230** über die Form eines dünnen Deckels **231** und dient als das Probe-isolierende Mittel **20**.

[0043] Ein viertes Substrat **240** ist über dem dritten Substrat **230** angeordnet. Das vierte Substrat **240** ist mit einem Leerraum darin ausgebildet. Außerdem ist das vierte Substrat **240** derart gebaut, dass das dritte Substrat **230** angehoben oder gesenkt werden kann durch einen Luftdruck durch den pneumatischen Durchlass **80**. Somit funktioniert das vierte Substrat **240** als ein Öffnungs- und Schließmittel **30**.

[0044] Der mikrofluidische Chip kann hergestellt werden, indem vier oder mehrere Substrate geformt und kombiniert werden, oder zwei beliebige oder mehrere von den oberen Substraten können aus einem einheitlichen Substrat geformt werden und in dem mikrofluidischen Chip kombiniert werden.

[0045] Der mikrofluidische Chip kann hergestellt werden, in dem das Halbleiterverfahren oder die Technik der mikroelektronisch-mechanischen Systeme (MEMS) eingesetzt wird.

[0046] Die entsprechenden vorstehend beschriebenen

Substrate können ebenfalls aus verschiedenen Materialien geformt werden, wie Silikon, Glas, PDMS (Polydimethylsiloxan), Silikongummi oder aus anderen Polymeren.

[0047] **Fig. 3** zeigt die Arbeitsweise des mikrofluidischen Chips gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel. Zuerst, wie in **Fig. 3(a)** gezeigt, verfügt der Deckel **231** als Probeisolierendes Mittel über eine abfallende konvexe Form. Somit wird der Deckel **231** nach unten gedrückt durch eine gewisse Kraftgröße aufgrund seiner Konvexität, so dass das entsprechende Well **10** isoliert werden kann.

[0048] Wie in **Fig. 3(b)** gezeigt, wird danach Luft durch den pneumatischen Durchlass **80** gesaugt und in den Leerraum **90** über dem Deckel **231** geleitet.

[0049] Daraufhin wird eine Probe durch den Einlass **40** injiziert. Die injizierte Probe wird durch den Auslass **50** abgelassen und fließt gleichzeitig zum Teil in Richtung des Reagens-ablassenden Durchlasses **70**. Hier, da die Größe vom Reagens-ablassenden Durchlass **70** kleiner als die von der Probe ist, können die Proben wie Zellen, Perlen, oder derartiges nicht durch den Reagens-ablassenden Durchlass **70** abgelassen werden, sondern im Inneren vom Well **10** eingeschlossen werden.

[0050] Wenn eine bestimmte Menge von Proben **310** in das Innere vom Well **10** injiziert wird, ist der Reagens-ablassende Durchlass **70** mehr oder weniger blockiert, so dass die Menge der Probe, die da hindurch austreten, reduziert ist. Hierzu kann danach die Probe, die durch den Einlass **40** eindringt, nicht länger in Richtung des Wells fließen, in dem sich die Probe befindet, stattdessen fließt sie in Richtung des Auslasses **50**.

[0051] Hier kann die Menge oder Anzahl an Probe **310**, die in das Innere des Wells **10** injiziert und darin isoliert werden müssen, mit der Größe von Well **10** geändert werden.

[0052] Wie in **Fig. 3(c)** gezeigt, wird anschließend Luft durch den pneumatischen Durchlass **80** in das Öffnungs- und Schließmittel injiziert, um den Deckel **231** erneut nach unten zu bewegen. Somit wird die Probe **310** im Inneren vom Well **10** isoliert, indem die obere Position vom Well **10** blockiert wird.

[0053] Danach wird ein Reagens **320**, das für die Reaktion benötigt wird, durch den Reagens-injizierenden Durchlass **60** injiziert und folglich kann ein gewünschtes Experiment im Inneren vom Well **10** ausgeführt werden. Hier kann das injizierte Reagens **320** davon abgehalten werden, in benachbarte Wells einzudringen, da der obere Teil davon blockiert ist. Es können ebenfalls verschiedene Reagenzien in verschiedene Wells **10** durch verschiedene Kanäle vom

Reagensinjizierenden Durchlass **60** injiziert werden. Das injizierte Reagens **320** kann ebenfalls durch den Reagens-ablassenden Durchlass **70** abgelassen werden.

[0054] Wie weiter oben beschrieben, ist in dem ersten Ausführungsbeispiel das Öffnungs- und Schließmittel **20** mit einem pneumatischen Durchlass **80** ausgebildet, und das isolierende Mittel **20** ist konfiguriert, um durch einen Luftdruck durch den pneumatischen Durchlass **80** geöffnet und geschlossen zu werden.

[0055] Daneben können das Probe-isolierende Mittel und das Öffnungs- und Schließmittel mit einer Metallelektrode bereit gestellt werden, so dass das isolierende Mittel durch ein elektrisches Feld, das elektrisch kontrolliert wird, geöffnet und geschlossen werden kann.

[0056] Außerdem kann das Probe-isolierende Mittel und das Öffnungs- und Schließmittel mit einem Stromband, das darin geformt ist, ausgestattet werden, so dass das isolierende Mittel durch ein elektromagnetisches Feld, das elektrisch kontrolliert wird, geöffnet und geschlossen werden kann.

[0057] Ferner kann das Öffnungs- und Schließmittel mit einer Elektrode, die darin geformt ist, ausgestattet werden und das Probe-isolierende Mittel mit einem piezoelektrischem Gerät, so dass das isolierende Mittel durch eine Anwendung von einer externen Spannung geöffnet und geschlossen werden kann.

[0058] [Fig. 4](#) zeigt einen Querschnitt eines mikrofluidischen Chips eines zweiten Ausführungsbeispiels. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, und ähnlich wie in dem ersten Ausführungsbeispiel, umfasst der mikrofluidische Chip ein Well **10**, ein Probe-isolierendes Mittel **20**, ein Öffnungs- und Schließmittel **30**, einen Einlass **40**, einen Auslass **50**, einen Reagens-injizierenden Durchlass **60**, und einen Reagens-ablassenden Durchlass **70**. Außerdem ist jedes der Wells mit einem Elektrodenpaar **410**, das darin angeordnet ist, ausgestattet.

[0059] Die Anwendung von Spannung an das Elektrodenpaar ermöglicht es der Probe, in das Well angezogen zu werden oder aus ihm heraus gedrückt zu werden. Diese Aktion wird durch das Phänomen der Dielektrophorese verursacht.

[0060] Das Phänomen der Dielektrophorese kann dadurch beschrieben werden, dass ein Partikel wie eine Zelle oder eine Perle in eine Zone mit einem dichten elektrischen Feld gezwungen wird, oder in Richtung eines Bereichs mit schwachem elektrischen Feld. Hier variiert die Partikelmobilität mit dem Typ von der Lösung oder den Partikeln und kann ebenfalls kontrolliert werden, indem die Größe und Frequenz des angewandten elektrischen Felds geändert

wird. Beim Einsatz des Phänomens der Dielektrophorese kann nur die geforderte Zelle oder Perle von der Probe in das Innere von einem bestimmten Well **10** eingeführt werden.

[0061] Außerdem können die Metallelektroden **410** eine elektrische Stimulierung an der Probe hervorrufen, die sich im Inneren des Wells befindet. In dem Fall, in dem die Probe eine Zelle ist, kann eine Untersuchung über eine besondere Krankheit, wie ein Nervenleiden, ausgeführt werden, indem die Reaktion von der Zelle auf eine elektrische Stimulierung, die extern angewandt wird, beobachtet wird. Es kann ebenfalls ein Loch in einer Zelle geformt werden, indem ein elektrisches Feld extern angewandt wird, und durch das Loch kann ein Reagens, DNA oder ähnliches eingeführt werden.

[0062] Außerdem können die Metallelektroden **410** ein elektrisches Signal der Reaktion erkennen, die im Inneren des Wells erzeugt wurde. Zum Beispiel kann ein Membranpotential von den Metallelektroden erkannt werden. Es kann ebenfalls ein Oxidations- und Reduzierungsverfahren eingesetzt werden, indem die Metallelektroden eine angemessene Spannung oder einen angemessenen Strom anwendet und ein Signal in Antwort auf die angewandte Spannung oder den angewandten Strom erkennen.

[0063] Hier können die Metallelektroden nach Außen erweitert werden, um somit ein Dämpfungsglied **420** zu bilden, durch das ein elektrisches Signal angewandt oder erkannt werden kann.

[0064] Die Metallelektroden **410** sind vorzugsweise aus Gold, Silber, Platin, Aluminium, Halbleitermaterial oder leitfähigem Polymer geformt.

[0065] Das zweite Ausführungsbeispiel kann dieselben Vorteile wie das erste Ausführungsbeispiel hervorrufen, indem auf dieselbe Art eine zweidimensionale Anordnung, die Menge oder Anzahl von Proben gemäß der Wellgröße, der Kanal vom Reagens-injizierenden Durchlass, das zu injizierende Reagens, und der Leerraum vom isolierenden Mittel angewandt wird.

[0066] Ähnlich bei dem ersten Ausführungsbeispiel, kann das zweite Ausführungsbeispiel außerdem verschiedene Typen von Öffnungs- und Schließmitteln einsetzen, wie durch einen Luftdruck, einem elektrischen Feld, einem elektromagnetischen Feld, oder einem piezoelektrischem Element.

[0067] [Fig. 5](#) ist eine Fotografie, die einen mikrofluidischen Chip nach dem ersten Ausführungsbeispiel zeigt. [Fig. 5](#) ist eine Fotografie eines echten mikrofluidischen Chips, welcher hergestellt wurde, indem ein Halbleiterverfahren und die Technik der mikroelektronisch-mechanischen Systeme (MEMS) eingesetzt

wird (internationale Micro TAS Konferenz 2003).

[0068] Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, verfügt der mikrofluidische Chip über sechzehn Wells in einer 4 × 4 Anordnung, wobei in jedem Well eine CHO-Zelle (Ovar des chinesischen Hamsters) isoliert ist.

[0069] Dabei hat der mikrofluidische Chip folgende Vorteile:

Erstens können beim Einsetzen eines Halbleiterverfahrens und einer MEMS-Technik die Wells-hoch in einen Chip integriert werden, wodurch viele Experimente und Analysen gleichzeitig ausgeführt werden.

[0070] Zweitens ist ein Probe-isolierendes Mittel über den Wells bereit gestellt, das dadurch eine stabile Isolierung von der Probe ermöglicht, die z.B. eine Zelle, eine Perle oder ähnliches im Inneren vom Well ist. Außerdem ist ein Deckel für das Probe-isolierende Mittel über den Wells angeordnet, so dass ein Reagens, das in die entsprechenden Wells fließt, davon abgehalten werden kann, in die benachbarten Wells durchzufließen.

[0071] Drittens sind Reagens-injizierende Durchlässe mit den entsprechenden Wells verbunden, so dass verschiedene Reagenzien in verschiedene Wells einfließen können, wodurch sie gleichzeitig verschiedene Experimente in verschiedenen Wells ausführen.

[0072] Viertens ist ein Paar Metallelektroden in jedem Well angeordnet, so dass die Probe durch das Phänomen der Dielektrophorese in den Well angezogen werden kann oder aus ihm heraus gedrückt werden kann. Außerdem kann eine elektrische Stimulierung an die Probe im Inneren des Wells durch die Elektrode angewandt werden, um dadurch dazu fähig zu sein, die Reaktion, die im Well hervorgerufen wurde, elektrisch zu erkennen.

Patentansprüche

1. Mikrofluidischer Chip für Hochdurchsatz-Screening und Hochdurchsatz-Assay, wobei der mikrofluidische Chip Folgendes umfasst:

- a) ein Well (**10**) zum Isolieren einer Probe (**310**), wobei das Well (**10**) ein- oder zweidimensional angeordnet ist,
- b) ein Probe-isolierendes Mittel (**20, 231**), das über dem Well (**10**) angebracht ist und nach oben und nach unten bewegbar ist,
- c) ein Öffnungs- und Schließmittel (**30**), das über dem Probe-isolierenden Mittel (**20**) und zum Bewegen des Probe-isolierenden Mittels (**20**) nach oben und nach unten angeordnet ist,
- d) einen Einlass (**40**) zum Injizieren der Probe (**310**),
- e) einen Auslass (**50**) zum Ablassen eines Überschusses der injizierten Probe (**310**),
- f) einen Reagens-injizierenden Durchlass (**60**) zum

Injizieren des Reagens (**320**) und g) einen Reagens-ablassenden Durchlass (**70**) zum Ablassen des Reagens (**320**), **dadurch gekennzeichnet**, dass der obere Teil des Wells (**10**) und dadurch die Probe (**310**) im Inneren des Wells (**10**) durch ein nach unten Bewegen des Probe-isolierenden Mittels (**20, 231**) blockierbar ist, um die Probe (**310**) im Inneren des Wells (**10**) zu isolieren, wonach das Reagens (**320**) durch den Reagens-injizierenden Durchlass (**60**) injizierbar ist und durch den Reagensablassenden Durchlass (**70**) abgelassen werden kann.

2. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei die zweidimensionale Anordnung des Wells (**10**) in einer gemusterten oder nicht gemusterten Weise ausgeführt ist.

3. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei die Menge und Anzahl der Probe (**310**), die injiziert und isoliert werden soll, in Abhängigkeit von der Wellgröße festgelegt ist.

4. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei der Reagens-injizierende Durchlass (**60**), der jeweils mit dem Well (**10**) verbunden ist, aus jeweils einem Kanal geformt ist, so dass verschiedene Reagenzien in verschiedene Wells einfließen können, die sich voneinander unterscheiden.

5. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 4, wobei derselbe Reagens oder verschiedene Reagenzien durch den Kanal vom Reagens-injizierenden Durchlass (**60**) injizierbar sind, der jeweils mit dem Well (**10**) verbunden ist.

6. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei das Öffnungs- und Schließmittel (**30**) einen Raum umfasst, um das Probe-isolierende Mittel (**20**) in die obere Position zu bringen.

7. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei das Öffnungs- und Schließmittel (**30**) mit einem pneumatischen Durchlass bereit gestellt ist, wobei das Probe-isolierende Mittel (**20**) geöffnet und geschlossen wird, indem ein externer Druck durch den pneumatischen Durchlass kontrolliert wird.

8. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei das Probe-isolierende Mittel (**20**) und das Öffnungs- und Schließmittel (**30**) mit einer Metallelektrode bereit gestellt sind und das Probe-isolierende Mittel (**20**) anhand eines elektrischen Felds, das elektrisch kontrolliert wird, geöffnet und geschlossen wird.

9. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei das Probe-isolierende Mittel (**20**) und das Öffnungs- und Schließmittel (**30**) mit einem Stromband, das darin geformt ist, bereit gestellt sind und das Probe-isolierende Mittel (**20**) anhand eines elektromagneti-

schen Felds, das elektrisch kontrolliert wird, geöffnet und geschlossen wird.

10. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 1, wobei das Öffnungs- und Schließmittel (**30**) mit einer Metallelektrode bereit gestellt ist und das Probe-isolierende Mittel (**20**) mit einem piezoelektrischen Element bereit gestellt ist, so dass das Probe-isolierende Mittel (**20**) anhand einer Anwendung von externer Spannung geöffnet und geschlossen wird.

11. Mikrofluidischer Chip nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gekennzeichnet durch ein Paar Metallelektroden (**410**) im Inneren des Wells (**10**), die ein Phänomen der Dielektrophorese hervorrufen.

12. Mikrofluidischer Chip nach Anspruch 11, wobei die Metallelektroden (**410**) vorzugsweise aus Gold, Silber, Platin, Aluminium, Halbleitermaterial oder leitfähigem Polymer geformt sind.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

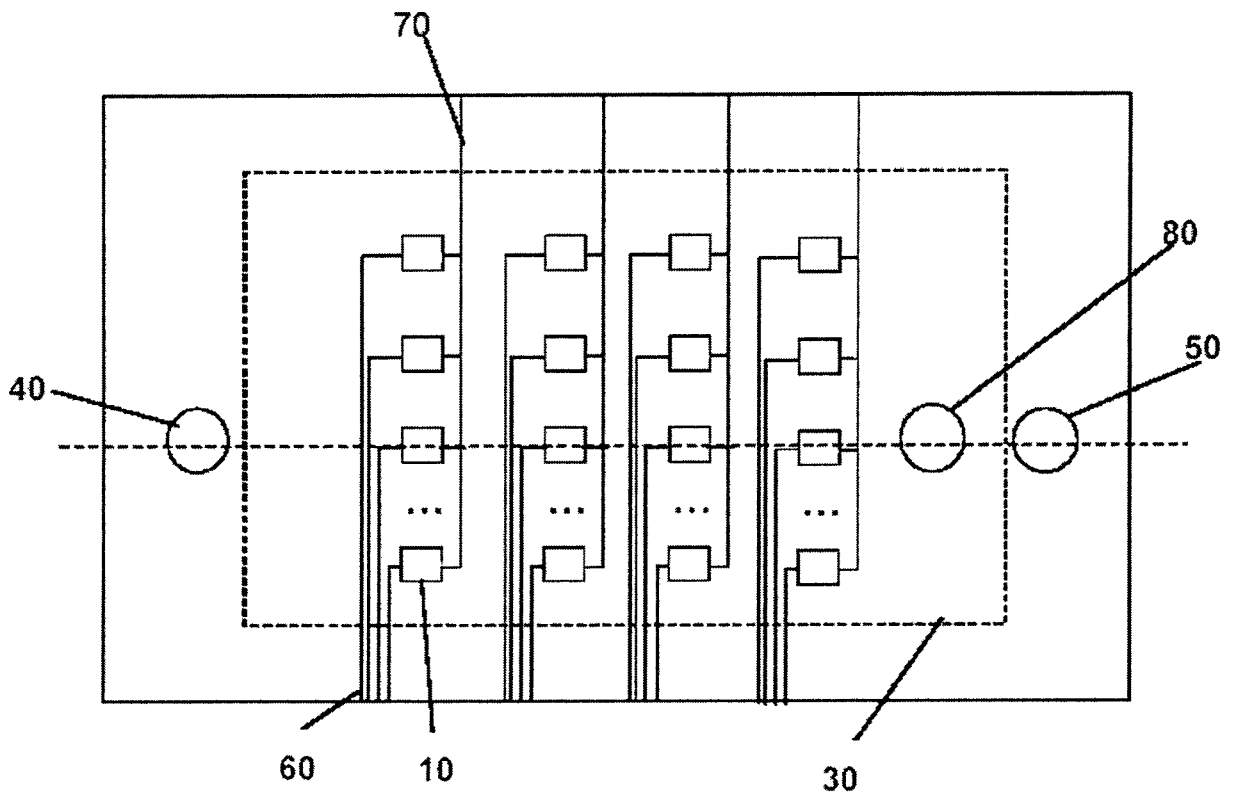


FIG. 1A

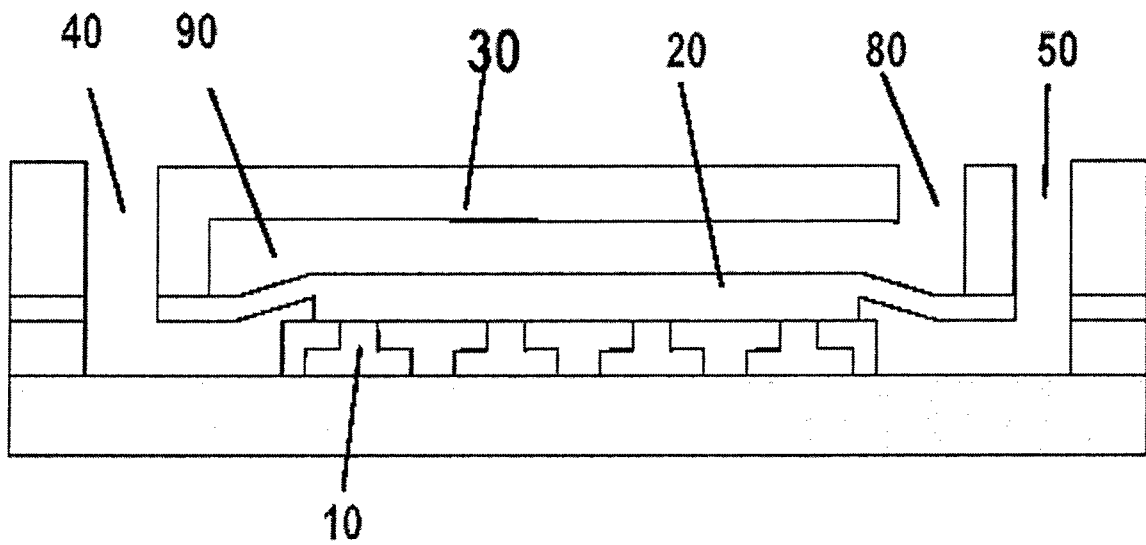


FIG. 1B

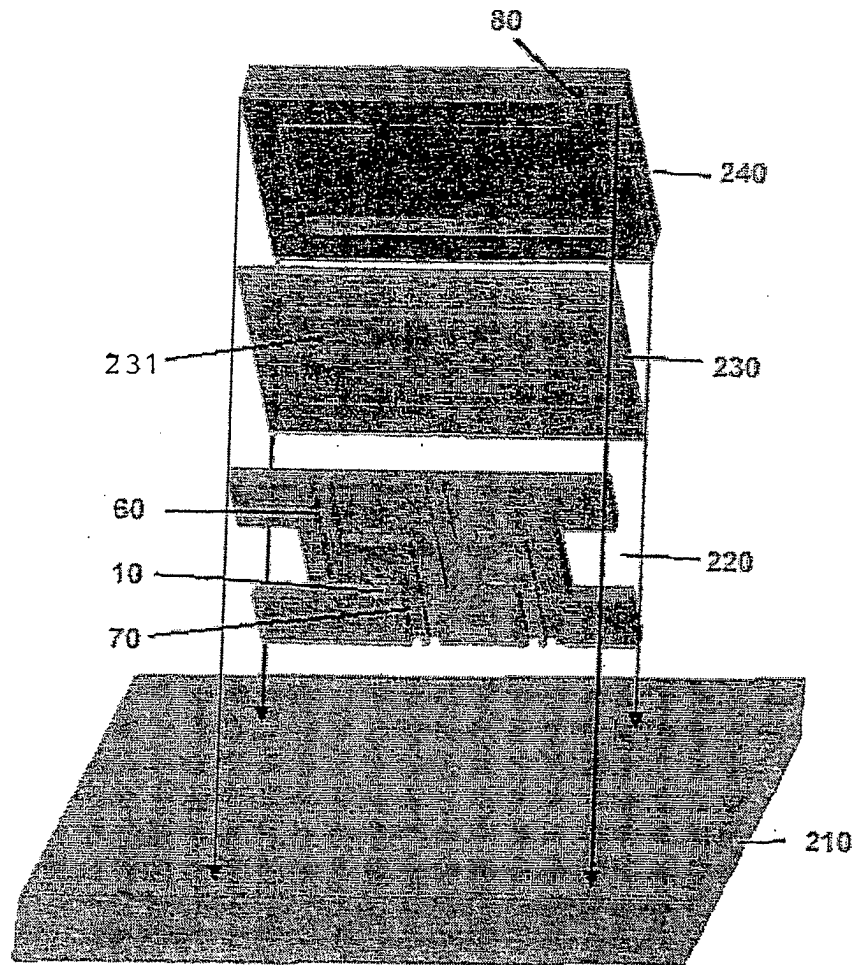


FIG. 2

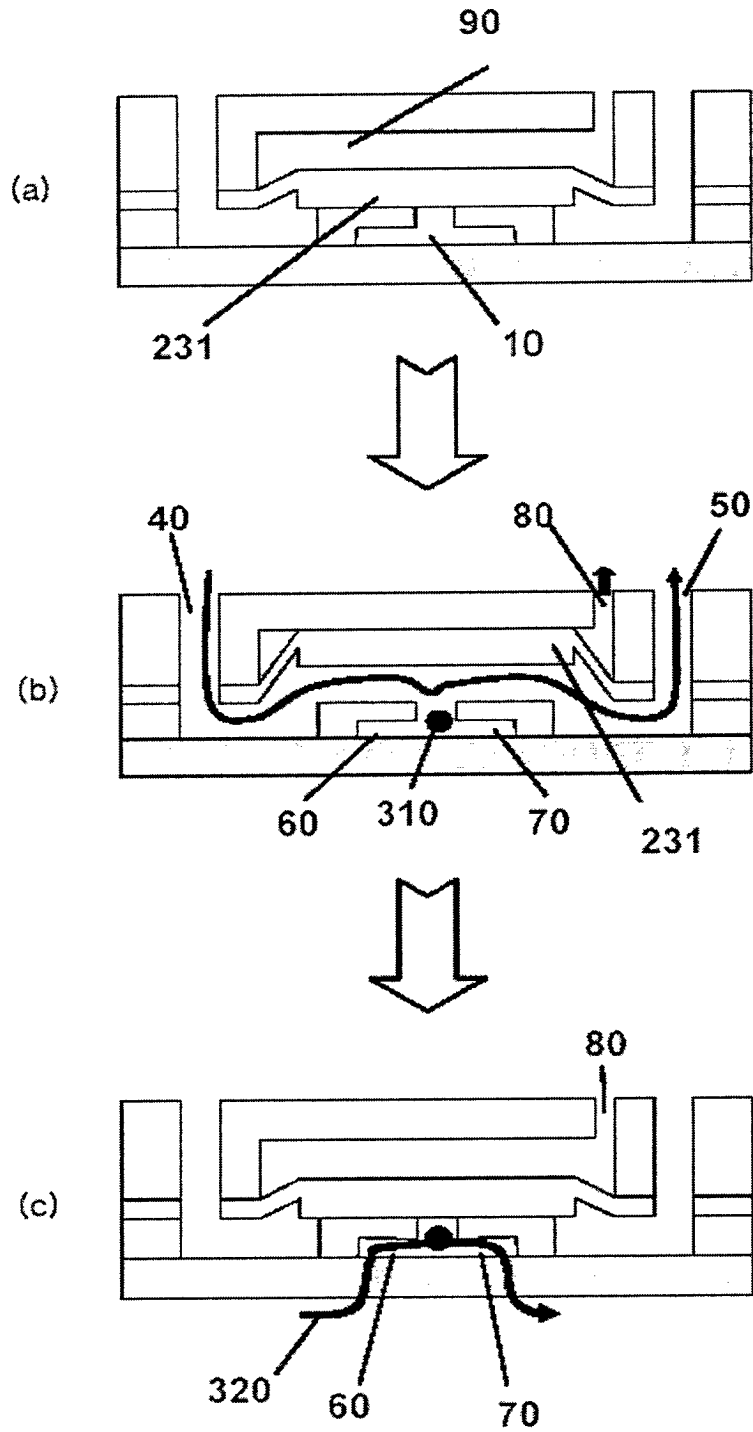


FIG. 3

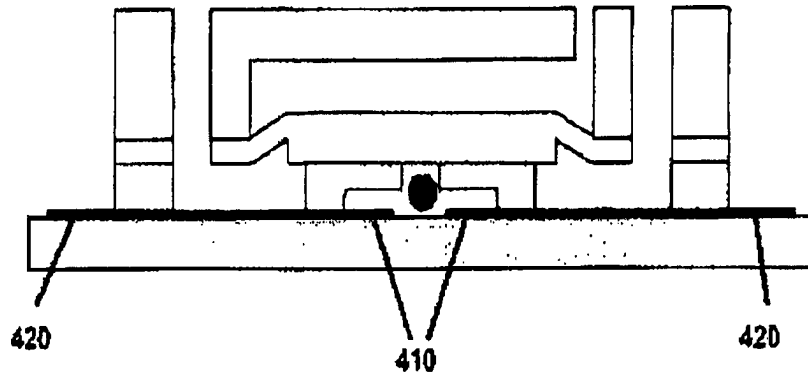


FIG. 4



FIG. 5