

(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  
28. September 2023 (28.09.2023)



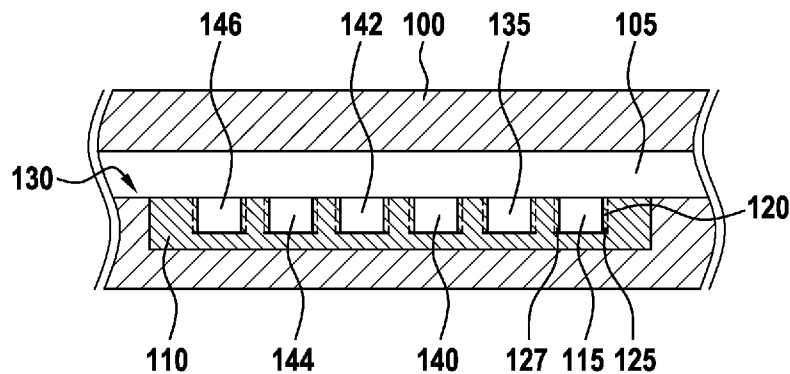
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2023/180417 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
B01L 3/00 (2006.01) C23C 14/02 (2006.01)  
B81C 1/00 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2023/057409
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
23. März 2023 (23.03.2023)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2022 202 862.7  
24. März 2022 (24.03.2022) DE
- (71) Anmelder: **ROBERT BOSCH GMBH** [DE/DE]; Postfach 30 02 20, 70442 Stuttgart (DE).
- (72) Erfinder: **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, CV, 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, MG, MK, MN, MU, 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.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

(54) Title: MICROFLUIDIC RECEIVING ELEMENT, MICROFLUIDIC DEVICE WITH A RECEIVING ELEMENT, METHOD FOR PRODUCING A MICROFLUIDIC RECEIVING ELEMENT AND METHOD FOR USING A MICROFLUIDIC RECEIVING ELEMENT

(54) Bezeichnung: MIKROFLUIDISCHES AUFNAHMEELEMENT, MIKROFLUIDISCHE VORRICHTUNG MIT AUFNAHMEELEMENT, VERFAHREN ZUM HERSTELLEN EINES MIKROFLUIDISCHEN AUFNAHMEELEMENTS UND VERFAHREN ZUM VERWENDEN EINES MIKROFLUIDISCHEN AUFNAHMEELEMENTS

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a microfluidic receiving element (110) for a microfluidic device (100) for processing fluids. The receiving element (110) has at least one recess (115) for receiving an aqueous solution, wherein the at least one recess (115) is in the form of a cavity or through-hole. The receiving element is characterised in that at least one protrusion (125) is formed in a side wall (120) of the recess (115), having a preferably hydrophilic surface quality, and the recess (115) has a non-convex cross-sectional area in the plane of an upper side (130) of the receiving element (110).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) für eine mikrofluidische Vorrichtung (100) zum Prozessieren von Fluiden. Dabei weist das Aufnahmeelement (110) mindestens eine Ausnehmung (115) zum Aufnehmen einer wässrigen Lösung auf, wobei die wenigstens eine Ausnehmung (115) als Kavität oder Durchloch ausgeformt ist. Das Aufnahmeelement ist dadurch gekennzeichnet, dass in einer Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) zumindest eine Ausbuchtung (125) mit einer vorzugsweisen hydrophilen Oberflächenbeschaffenheit ausgeformt ist und die Ausnehmung (115) in der Ebene einer Oberseite (130) des Aufnahmeelements (110) eine nicht-konvexe Querschnittsfläche aufweist.



WO 2023/180417 A1

CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)*

5 Beschreibung

Titel

10 Mikrofluidisches Aufnahmeelement, mikrofluidische Vorrichtung mit  
Aufnahmeelement, Verfahren zum Herstellen eines mikrofluidischen  
Aufnahmeelements und Verfahren zum Verwenden eines mikrofluidischen  
Aufnahmeelements

Stand der Technik

15 Die Erfindung geht von einem mikrofluidischen Aufnahmeelement, einer  
mikrofluidischen Vorrichtung mit einem Aufnahmeelement, einem Verfahren zum  
Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements und einem Verfahren zum  
Verwenden eines mikrofluidischen Aufnahmeelements nach Gattung der  
unabhängigen Ansprüche aus. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch  
20 ein Computerprogramm.

Mikrofluidische Analysesysteme, sogenannte Lab-on-Chips, kurz LoCs, erlauben  
ein automatisiertes, zuverlässiges, kompaktes und kostengünstiges Prozessieren  
von chemischen oder biologischen Substanzen für die medizinische Diagnostik.  
25 Durch die Kombination einer Vielzahl von Operationen für die gezielte  
Manipulation von Fluiden können komplexe mikrofluidische Prozessabläufe  
realisiert werden.

## Offenbarung der Erfindung

5 Vor diesem Hintergrund werden mit dem hier vorgestellten Ansatz ein  
mikrofluidisches Aufnahmeelement, eine mikrofluidische Vorrichtung mit einem  
Aufnahmeelement, ein Verfahren zum Herstellen eines mikrofluidischen  
Aufnahmeelements und ein Verfahren zum Verwenden eines mikrofluidischen  
Aufnahmeelements, weiterhin ein Steuergerät, das eines dieser Verfahren  
10 verwendet, sowie schließlich ein entsprechendes Computerprogramm gemäß  
den Hauptansprüchen vorgestellt. Durch die in den abhängigen Ansprüchen  
aufgeführten Maßnahmen sind vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesserungen  
der im unabhängigen Anspruch angegebenen Vorrichtung möglich.

15 Durch das hier vorgestellte mikrofluidische Aufnahmeelement kann  
vorteilhafterweise das an den Kanten von Kavitäten in einer mikrofluidischen  
Vorrichtung auftretende Pinning reduziert werden, sodass eine räumlich  
besonders homogene Benetzung des Aufnahmeelements in einer Flusszelle  
erzielt werden kann.

20 Es wird ein mikrofluidisches Aufnahmeelement für eine mikrofluidische  
Vorrichtung zum Prozessieren von Fluiden vorgestellt. Dabei weist das  
Aufnahmeelement mindestens eine Ausnehmung zum Aufnehmen einer  
wässrigen Lösung auf, wobei die wenigstens eine Ausnehmung als Kavität oder  
Durchloch ausgeformt ist. Das Aufnahmeelement ist dadurch gekennzeichnet,  
25 dass in einer Seitenwand der Ausnehmung zumindest eine Ausbuchtung mit  
einer vorzugsweisen hydrophilen Oberflächenbeschaffenheit ausgeformt ist und  
die Ausnehmung in der Ebene einer Oberseite des Aufnahmeelements eine  
nicht-konvexe Querschnittsfläche aufweist.

30 Bei der mikrofluidischen Vorrichtung kann es sich zum Beispiel um ein  
mikrofluidisches Analysesystem in Form einer Lab-on-Chip-Kartusche (LoC)  
handeln, die ein mikrofluidisches Netzwerk zum Prozessieren von Fluiden  
umfassen kann, beispielsweise zum Analysieren von Patientenproben. Dabei  
kann im Hinblick auf die Bereitstellung einer vorgegebenen mikrofluidischen  
35 Funktionalität eine geeignete Auslegung der mikrofluidischen Strukturen

unabdingbar sein. Die Auslegung mikrofluidischer Strukturen beispielsweise von Strukturen mit Durchlöchern oder Kavitäten kann dabei unter anderem von den Eigenschaften der beteiligten Flüssigkeit beziehungsweise Flüssigkeiten abhängen, wie Oberflächenspannung, Viskosität, Dichte, Polarität und insbesondere dem Benetzungsverhalten sowie den Spezifikationen der bereitzustellenden Funktionalität. In einigen Fällen kann dabei die Geometrie mikrofluidischer Strukturen, die zur Realisierung einer vorgegebenen Funktionalität dienen können, wesentlich von den Benetzungseigenschaften der Oberfläche bestimmt oder eingeschränkt werden. Ein Beispiel hierfür sind mikrofluidische Strukturen, die die Aliquotierung einer Probenflüssigkeit in eine Mehrzahl von Kompartimenten erlauben. Derartige Strukturen können beispielsweise realisiert werden durch ein Aufnahmeelement mit einer Anordnung von Ausnehmungen wie Kavitäten oder Durchlöcher, die in ein Substrat eingebracht worden sein können und so ein mikrofluidisches Aufnahmeelement zur Erzeugung von Flüssigkeitskompartimenten bilden können. Hierfür kann die Ausnehmung beziehungsweise eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausnehmungen beispielsweise als Kavität oder Durchloch ausgeformt sein. Entsprechend bildet den Kern der hier vorgestellten Erfindung ein verbessertes mikrofluidisches Aufnahmeelement mit einer auf einer Oberfläche vorliegenden Anordnung wenigstens einer Ausnehmung zum Aufnehmen einer wässrigen Lösung, wobei die wenigstens eine Ausnehmung als Kavität oder Durchloch ausgeformt ist. Die zweidimensionale Querschnittsfläche der wenigstens einen Ausnehmung kann innerhalb der durch eine Oberseite des Aufnahmeelements definierte Ebene, über die die Befüllung der wenigstens einen Ausnehmung erfolgt, durch eine geometrische Figur beschrieben werden, welche wenigstens eine Ausbuchtung beziehungsweise Einbuchtung aufweist, sodass die benannte zweidimensionale Querschnittsfläche der wenigstens einen Ausnehmung eine nicht-konvexe Teilmenge eines euklidischen Raums bildet. Eine Teilmenge eines euklidischen Raums ist per definitionem konvex, wenn für je zwei beliebige Punkte, die zu der Menge gehören, auch stets deren Verbindungsstrecke ganz in der Menge liegt. Die Ausgestaltung der Ausnehmung mit mindestens einer Ausbuchtung und einer nicht-konvexen Querschnittsgeometrie hat insbesondere den Vorteil, dass bei einer Phasengrenzfläche mit einer signifikanten Oberflächenenergie beziehungsweise Oberflächenspannung das Auftreten eines sogenannten Pinnings („Anheftens“)

der Phasengrenzfläche an die Kante der Ausnehmung wesentlich abgeschwächt werden kann. Dies kann damit begründet werden, dass für ein Pinning einer Phasengrenzfläche an der Kante einer Ausnehmung im Bereich einer Aus-  
5 beziehungsweise Einbuchtung eine Vergrößerung der Grenzfläche beziehungsweise eine starke Krümmung der Grenzfläche vorliegen muss, welche energetisch ungünstig ist, sodass vorzugsweise ein Eindringen der Flüssigkeit in die Ausnehmung erfolgen kann.

Gemäß einer Ausführungsform kann die Ausbuchtung der Ausnehmung  
10 zackenförmig ausgeformt sein oder zumindest eine Zacke aufweisen. Insbesondere kann dabei ein Teil, insbesondere eine Seite, der Zacke die Form eines Bogens aufweisen. In besonderer Ausgestaltung können die eine oder mehreren Zacken vorzugsweise eine segmentierte, archimedisch-spiralförmige Ausformung aufweisen. Die eine oder mehreren Zacken können also  
15 beispielsweise stückweise alternierend aus geraden und bogenförmigen Segmenten ausgeformt sein. Die bogenförmigen Segmente können dabei beispielsweise als Kreisbogen oder als Teil eines elliptischen Bogens oder als Teil eines spiralförmigen Bogens ausgeformt sein. Die geraden Segmente  
20 können beispielsweise jeweils radial ausgehend von dem Mittelpunkt der Ausnehmung orientiert sein. Beispielsweise kann ein Radius einer Spitze der Zacke kleiner als 25  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt kleiner als 15  $\mu\text{m}$  betragen, beziehungsweise die Schenkel der Zacke können zum Beispiel in einem Winkel von weniger als 90 Grad gespreizt sein. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass ein Pinning einer Phasengrenzfläche an dem Rand der Ausnehmung in  
25 besonders effizienter Weise unterbunden werden kann, da bei einem Verrundungsradius von weniger als beispielsweise 25  $\mu\text{m}$  beziehungsweise 15  $\mu\text{m}$  der Spitze eine lokal starke Verkrümmung der Grenzfläche für ein Pinning an dieser Stelle erforderlich wäre, deren Ausbildung im Hinblick auf die Grenzflächenenergie jedoch energetisch besonders ungünstig sein kann. Das  
30 verbesserte Pinning-Verhalten ist auf die Oberflächenenergie einer Phasengrenzfläche zurückzuführen, welche für ein Anheften einer Phasengrenzfläche an den Rand einer Ausnehmung durch die damit einhergehende Deformation der Grenzfläche aufgebracht werden muss. Die Oberflächenenergie, welche für das Anheften einer Phasengrenzfläche an einer  
35 Kante einer Ausnehmung bereitgestellt werden muss, korreliert dabei mit der

Länge der Kante und der damit einhergehenden Vergrößerung der Phasengrenzfläche. Somit kann abhängig von der Ausgestaltung der Kante die für ein Pinning an dieser erforderliche von einer Phasengrenzfläche aufzubringende Oberflächenenergie angepasst werden. Grundsätzlich kann durch eine Kante mit deutlich ausgeprägten Ausbuchtungen und somit einer (im Vergleich zu einer kreisrunden Ausnehmung) wesentlich größeren Kantenlänge bei vergleichbarem Volumen der Ausnehmung auch eine besonders große Oberflächenenergie für ein Pinning induziert werden. Jedoch vergrößert sich mit der Kantenlänge im Allgemeinen auch das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis einer Ausnehmung. Dies kann wiederum von Nachteil für die Durchführung einer beispielsweise chemischen oder biochemischen Reaktion innerhalb der Ausnehmung sein, insbesondere für den Fall, dass eine unerwünschte Adsorption von Reaktanden an den Wänden der Ausnehmung erfolgen kann, welche sich insbesondere nicht durch eine geeignete Beschichtung der Wände der Ausnehmung in hinreichendem Maße reduzieren lässt. Im Allgemeinen kann es daher bei der Ausgestaltung und Auslegung einer Ausnehmung erforderlich sein, dass ein geeigneter Kompromiss zwischen einer verbesserten Befüllcharakteristik einerseits und der Vergrößerung des Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis andererseits gefunden werden muss. Entsprechend kann neben einer Realisierung von möglichst ausgeprägten Ausbuchtungen und einer Vergrößerung der Kantenlänge auch eine Realisierung von Ausbuchtungen mit möglichst spitzer Form, das heißt einem kleinen minimalen Radius an der Spitze der Ausbuchtung von Vorteil sein, da hier lokal eine besonders hohe Grenzflächenenergie für ein Pinning an einer derart ausgeformten Kante erforderlich sein kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die Ausnehmung mindestens eine zweite Ausbuchtung aufweisen, wobei die Ausbuchtung und die zweite Ausbuchtung in vorgegebener Weise zueinander angeordnet sein können und/oder einander in Form und Größe gleichen können. Beispielsweise kann die Ausnehmung mit einer Mehrzahl von Ausbuchtungen ausgebildet sein, wobei die Ausbuchtungen zueinander in einer vorgegebenen Weise angeordnet sein und einander in Form und Größe gleichen können. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass eine Befüllung der Ausnehmung aus verschiedenen Richtungen, aus denen die Phasengrenzfläche auf die Ausnehmung zulaufen kann, begünstigt werden

kann. Es kann also eine im Wesentlichen richtungsunabhängige, das heißt  
uniforme Befüllcharakteristik erzielt werden. Beispielsweise kann eine derart  
ausgeformte Ausnehmung für eine Aliquotierung einer Flüssigkeit wie  
beispielsweise einer Probenflüssigkeit eingesetzt werden. Nach der Aliquotierung  
5 kann beispielsweise über ein sogenanntes geometrisches Multiplexing eine  
parallelisierte Analyse der Probenflüssigkeit erfolgen. Insbesondere können die  
Ausbuchtungen derart angeordnet sein, dass zum Beispiel eine sternförmige  
Ausformung der Ausnehmung erzielt werden kann. Eine Teilmenge eines  
euklidischen Raumes ist per Definition sternförmig, sofern es einen Punkt gibt,  
10 von dem aus jede gerade Verbindungsstrecke von diesem Punkt aus zu einem  
beliebigen Punkt der Menge vollständig in dieser Menge liegt. Beispielsweise  
kann eine zweidimensionale Querschnittsfläche durch eine geometrische Figur  
beschrieben werden, welche eine kreisförmige oder hexagonale Grundform  
aufweist, an der die wenigstens eine Ausbuchtung angeordnet sein kann. Dies  
15 hat insbesondere den Vorteil, dass ein niedriges Oberflächen-zu-  
Volumenverhältnis erzielt werden kann. Durch die punkt-orientierte  
Ausgestaltung kann die Ausnehmung ferner vorteilhaft ausgestaltet sein, um eine  
Befüllung der Ausnehmung unter verschiedenen Richtungen, mit denen die  
Phasengrenzfläche auf die Ausnehmung zulaufen kann, zu begünstigen.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die Seitenwand der Ausnehmung  
mit einer biokompatiblen Beschichtung ausgebildet sein, um eine Adsorption von  
Reaktanden an der Seitenwand der Ausnehmung zu minimieren. Beispielsweise  
kann zumindest eine Wand der Ausnehmung angrenzend an die wenigstens eine  
25 Ausbuchtung eine hydrophile Oberflächenbeschaffenheit aufweisen. Zusätzlich  
oder alternativ kann die wenigstens eine Ausbuchtung der zweidimensionalen  
Querschnittsfläche mit der Ausbildung wenigstens einer Seitenwandlamelle der  
dreidimensionalen Ausnehmung korrespondieren. Insbesondere wenn die  
Seitenwandlamelle eine hydrophile Oberflächenbeschaffenheit aufweist, kann  
30 vorteilhafterweise die Ausbildung eines mikrofluidischen Kapillarpfades in der  
Seitenwandlamelle begünstigt werden, welcher eine besonders zuverlässige  
Befüllung der Ausnehmung unterstützen kann. Die wenigstens eine  
Seitenwandlamelle kann dabei insbesondere über die gesamte Höhe der  
Ausnehmung oder lediglich über einen Teilbereich der Ausnehmung,  
35 insbesondere den oberen an die Eintrittsfläche für eine Flüssigkeit angrenzenden



Bereich der Ausnehmung, ausgeformt sein. Letzteres bietet den Vorteil, dass über die Seitenwandlamelle einerseits ein verbessertes Eindringen einer Flüssigkeit in die Ausnehmung erfolgen kann und andererseits ein Austragen einer ausschließlich an dem Boden der Ausnehmung eingetrockneten Substanz oder vorgelagerten Reagenz gegebenenfalls reduziert werden kann, da der durch eine derartige Seitenwandlamelle geschaffene Kapillarpfad nicht durchgängig bis zu dem Boden der Ausnehmung vorliegt. In vorteilhafter Weise kann eine derartige Ausnehmung beispielsweise durch einen Trockenätzprozess in einem Siliziumsubstrat hergestellt werden, wobei die Geometrie der Ausnehmung mit der wenigstens einen Ausbuchtung und Seitenwandlamelle an der Eintrittsfläche lithographisch definiert wird und durch einen teilweise isotropen Charakter des Ätzprozesses mit zunehmender Tiefe der Ätzung eine kontinuierliche Abschwächung des Grades der Ausprägung der Seitenwandlamelle vorliegt, sodass die Seitenwandlamelle nur in einem an die Eintrittsfläche angrenzenden Bereich der Ausnehmung ausgebildet wird. Ferner kann die Ausnehmung zusätzlich oder alternativ einen leicht bauchigen Abschluss in Anlehnung an einen Weithalsrundkolben aufweisen. Zusätzlich oder alternativ können die Seitenwände der wenigstens einen Ausnehmung des Aufnahmeelements eine biokompatible Beschichtung aufweisen, welche vorteilhafterweise eine Adsorption von Reaktanden, das heißt für die Durchführung einer biochemischen wie beispielsweise einer molekulardiagnostischen Nachweisreaktion erforderlichen Bestandteilen eines Reaktionsmix wie beispielsweise Nukleinsäuren, Primer, Sonden-Moleküle oder Enzymen wie Polymerasen, an den Wänden der Ausnehmung minimiert. Auf diese Weise kann einerseits eine Ausgestaltung der wenigstens einen Ausnehmung mit Ausbuchtungen ermöglicht werden, welche zwar das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis vergrößert jedoch andererseits das Befüllverhalten der Ausnehmung in erfindungsgemäßer Weise verbessert. Zugleich kann eine hohe Reaktionseffizienz erzielt werden, da trotz eines im Vergleich zu einer beispielsweise zylindrisch ausgeformten Ausnehmung vergrößerten Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis eine Adsorption von Bestandteilen des Reaktionsmix an den Wänden der Ausnehmung durch die Beschichtung in vorteilhafter Weise vermindert werden kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die Seitenwand der Ausnehmung innerhalb eines Toleranzbereichs senkrecht bezüglich einer Oberseite des Aufnahmeelements angeordnet sein, insbesondere wobei die Seitenwand einen Winkel zwischen 85 und 95 Grad zu der Oberseite bilden kann. Zusätzlich oder  
5 alternativ kann die Ausbuchtung angrenzend an die Oberseite des Aufnahmeelements über die gesamte Höhe der Seitenwand der Ausnehmung ausgeformt sein. Beispielsweise kann die wenigstens eine Ausnehmung des Aufnahmeelements nahezu senkrechte Seitenwände aufweisen, welche zu der Oberseite des Aufnahmeelements einen Winkel zwischen 85 und 95 Grad  
10 einschließen können, wodurch eine zylindrische Grundform erzielt werden kann. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass die Ausnehmung auf besonders einfache Weise hergestellt werden kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann ein Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis der Ausnehmung das 1,0- bis 2,0-fache des Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses einer zylindrischen Ausnehmung desselben Volumens mit einer  
15 kreisförmigen Querschnittsfläche aufweisen, insbesondere das 1,0 -bis 1,5-fache Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass die Oberfläche der Ausnehmung, an welcher eine Adsorption von Bestandteilen eines Reaktionsmix erfolgen kann, besonders klein sein kann. Auf diese Weise  
20 kann beispielsweise gegebenenfalls die Effizienz einer in einer Ausnehmung durchgeführten biochemischen Nachweisreaktion gesteigert werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die Ausnehmung in der Ebene der Oberseite des Aufnahmeelements eine nicht-konvexe, aber sternförmige  
25 Querschnittsfläche aufweisen. Beispielsweise kann die Ausnehmung mehrere Ausbuchtungen aufweisen, welche in vorgegebener Weise zueinander angeordnet sind, sodass sich eine sternförmige Querschnittsfläche ergibt. Durch eine derart vorteilhafte Ausgestaltung kann beispielsweise einerseits ein  
30 niedriges Oberflächen-zu-Volumenverhältnis der Ausnehmung erreicht werden und andererseits kann durch die punkt-orientierte Ausgestaltung der Ausnehmung eine Befüllung der Ausnehmung unter verschiedenen Richtungen, mit denen die Phasengrenzfläche angrenzend an die Ebene der Oberseite des Aufnahmeelements auf die Ausnehmung zulaufen kann, begünstigen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das Aufnahmeelement mehrere Ausnehmungen umfassen. Beispielsweise kann das Aufnahmeelement mindestens eine zweite Ausnehmung beziehungsweise mehrere weitere Ausnehmungen aufweisen, wobei die Ausnehmung und die zweite Ausnehmung einander in Form und zusätzlich oder alternativ Größe innerhalb eines Toleranzbereichs (von beispielsweise 10 bis/oder 25 Prozent) gleich sein können. Beispielsweise kann das Aufnahmeelement eine Anordnung beziehungsweise ein Array aus mehreren gleichförmigen Ausnehmungen zum Durchführen von gleichen oder von Ausnehmung zu Ausnehmung verschiedenen Reaktionen umfassen. Das hat den Vorteil, dass Analyseprozesse optimiert und in den Ausnehmungen in parallelisierter Weise durchgeführt werden können.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das Aufnahmeelement wenigstens eine in der Ausnehmung vorlagerbare, in einer wässrigen Lösung lösliche Substanz beispielsweise zum Durchführen einer Nachweisreaktion aufweisen, insbesondere wobei die Substanz in der Ausbuchtung oder angrenzend an die Ausbuchtung angeordnet oder anordenbar sein kann. Beispielsweise kann in der wenigstens einen Ausnehmung des Aufnahmeelements wenigstens eine eingetrocknete Substanz vorgelagert sein, welche beim Aufnehmen einer wässrigen Lösung in die Ausnehmung gelöst werden kann. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass die Ausnehmung beispielsweise für die Durchführung einer speziellen Nachweisreaktion eingesetzt werden kann. Bei einer Mehrzahl von Ausnehmungen in dem Aufnahmeelement können beispielsweise durch unterschiedliche in den Ausnehmungen vorgelagerte Nachweisreagenzien unterschiedliche Nachweisreaktionen in den Ausnehmungen durchgeführt werden. In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform liegt die in der wenigstens einen Ausnehmung des Aufnahmeelements eingetrocknete Substanz insbesondere in wenigstens einer Ausbuchtung oder angrenzend an wenigstens eine Ausbuchtung der wenigstens einen Ausnehmung vor. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass die Substanz in Bereichen der Ausnehmung vorliegt, welche bei einem Befüllen der Ausnehmung in einer Flusszelle, bei der zeitweise ein kontinuierlicher Flüssigkeitsfluss durch die Ausnehmung erfolgen kann, weniger stark durchströmt werden können als andere Bereiche der Ausnehmung. Auf diese Weise kann beispielsweise eine flussinduzierte Verschleppung der vorgelagerten Substanz minimiert werden.

5 Ferner kann die in die wenigstens eine Ausbuchtung oder angrenzend an die wenigstens eine Ausbuchtung vorgelagerte Substanz bevorzugt größtenteils, beispielsweise zu über 70% oder über 80% oder vollständig, in der unteren Hälfte der Ausnehmung und insbesondere zumindest teilweise angrenzend an den Rand des Bodens der Ausnehmung vorliegen. Auf diese Weise kann die Substanz möglichst weit entfernt von dem besonders stark flussdurchströmten Bereich der Ausnehmung in der Ausnehmung gespeichert werden, um einen unerwünschten Austrag von vorgelagerter Substanz aus einer Ausnehmung bei der mikrofluidischen Prozessierung des Aufnahmeelements möglichst zu unterbinden. Darüber hinaus kann bei einer (zumindest in Teilbereichen vorliegenden) hydrophilen Oberflächenbeschaffenheit der Innenwände der Ausnehmung mit den Ausbuchtungen eine besonders einfache Einbringung einer Substanz in die Ausbuchtungen beispielsweise mittels eines Feindosierungssystems erreicht werden, indem zunächst eine wässrige Lösung der Substanz in die Ausnehmung eingebracht wird und anschließend ein Verdampfen des Lösungsmittels herbeigeführt wird, wobei bedingt durch die auf die innerhalb der Ausbuchtungen auf die Flüssigkeit wirkenden Kapillarkräfte eine Einlagerung der Substanz in den Ausbuchtungen beziehungsweise eine Ablagerung an den Wänden der Ausbuchtungen begünstigt werden kann. Ferner kann in vorteilhafter Weise abhängig von der geometrischen Ausgestaltung der Ausbuchtungen der Ausnehmung und dem vorliegenden Grad der Hydrophilizität der Oberfläche der Ausbuchtungen und der Oberflächenspannung der Flüssigkeit das Verhältnis aus der Menge der in den Ausbuchtungen eingelagerten Substanz zu der Menge der in der Ausnehmung außerhalb des von den Ausbuchtungen umgebenen Volumens eingelagerten Substanz (insbesondere auf dem zentralen Bodenbereich der Ausnehmung) in einem variablen Maß angepasst werden.

30 Insgesamt zeichnet sich das beschriebene Aufnahmeelement durch ein verbessertes Befüllverhalten der erfindungsgemäßen Ausnehmung des verbesserten mikrofluidischen Aufnahmeelements aus. Dabei kann vorteilhafterweise eine besonders hohe Zuverlässigkeit bei der Benetzung einer Kavität erreicht werden. Insbesondere kann bei der Befüllung der Kavität mit einer Flüssigkeit mit einer signifikanten Oberflächenspannung, wie  
35 beispielsweise einer wässrigen Lösung, ein Einschluss von einem zuvor in der

Kavität vorliegenden Gas wie beispielsweise Luft in der Kavität und insbesondere an dem Boden der Kavität unterbunden werden. Mit anderen Worten beschrieben lässt sich also ein verbessertes mikrofluidisches Befüllverhalten von Ausnehmungen erzielen. Insbesondere können auch sogenannte Dead-End-Strukturen wie Kavitäten mit einem höheren Aspektverhältnis vollständig befüllt werden als dies bei gewöhnlich ausgestalteten, dem Stand der Technik entsprechenden, Kavitäten der Fall ist. Ferner kann durch die erfindungsgemäße Vorrichtung die Befüllbarkeit beliebig geformter Ausnehmungen verbessert werden, wobei nur eine geringfügige geometrische Modulation der Randbeschaffenheit oder von Teilen des Randes erforderlich ist. Die Erfindung ermöglicht somit die Funktionalisierung beliebiger Geometrien im Hinblick auf eine verbesserte mikrofluidische Befüllbarkeit. Zudem zeichnet sich das vorgestellte Aufnahmeelement durch ein verringertes Pinning (Anheften) einer Phasengrenzfläche an dem Rand einer Ausnehmung aus. Insbesondere kann bei der Nutzung eines Aufnahmeelements mit einer Mehrzahl von an einer Oberfläche angeordneten Ausnehmungen in erfindungsgemäßer Ausgestaltung eine räumlich besonders homogene und zeitlich kontinuierliche Benetzung des Aufnahmeelements mit den Ausnehmungen erfolgen, wodurch eine besonders hohe Zuverlässigkeit bei der mikrofluidischen Prozessierung des Aufnahmeelements in einer Flusszelle erreicht werden kann. Das besonders vorteilhafte Befüllverhalten kann dabei insbesondere durch die Ausbildung von mikrofluidischen Kapillarpfaden an den Seitenwänden der Ausnehmung hervorgerufen werden. Durch die dabei auftretenden Kapillarkräfte kann eine Benetzung der hydrophilen Seitenwände begünstigt werden. Durch eine Benetzung der Seitenwände kann insbesondere ein unerwünschter Einschluss von gasförmigen Medien, welche sich vor der Benetzung mit der Flüssigkeit in der Ausnehmung befinden können, verhindert werden. Darüber hinaus kann ein Festpinnen der auf die Ausnehmung treffenden Flüssigkeitsfront an der Kante der Ausnehmung verringert werden, was die vollständige Befüllung der Ausnehmung ebenfalls erleichtern kann. Auf Basis des neu etablierten Befüllmechanismus kann die erfindungsgemäße Ausnehmung in passender Weise auch als Kapillarkavität und insbesondere als Silizium-Kapillarkavität bezeichnet werden. Letztere Begrifflichkeit rührt insbesondere daher, dass mittels des in der MEMS-Industrie etablierten Verfahrens des reaktiven Ionentiefenätzens ein Prozess gegeben ist, welcher eine hochpräzise Fertigung

derartiger Kapillarkavitäten mit auf der Mikrometerskala ausgeformten Kapillarkanälen an den Seitenwänden der Kavitäten auf der Grundlage von Silizium ermöglicht. Ferner bietet sich eine Vorlagerung von Reagenzien in den Ausnehmungen an, um beispielsweise unterschiedliche Reaktionen in den Ausnehmungen durchführen zu können (geometrisches Multiplexing). Dabei kann sich die hier vorgestellte Ausnehmung positiv auf das Verschleppungsverhalten von wenigstens einer in einer Ausnehmung vorgelagerten Reagenz auswirken, das heißt insbesondere kann ein Austrag aus der wenigstens einen in der Ausnehmung vorgelagerten Reagenz bei der Befüllung der Ausnehmung reduziert werden.

Zudem wird eine mikrofluidische Vorrichtung zum Prozessieren von Fluiden mit einer Variante des zuvor vorgestellten mikrofluidischen Aufnahmeelements vorgestellt. Bei der Vorrichtung kann es sich beispielsweise um eine Lab-on-Chip-Kartusche handeln. Die Kombination der mikrofluidischen Vorrichtung mit dem Aufnahmeelement hat den Vorteil, dass alle zuvor beschriebenen Vorteile zum Prozessieren eines Fluids beziehungsweise zum Analysieren von in dem Fluid gelösten Probenbestandteilen optimal umgesetzt werden können.

Zudem wird ein Verfahren zum Herstellen einer Variante des zuvor vorgestellten mikrofluidischen Aufnahmeelements vorgestellt. Dabei umfasst das Verfahren einen Schritt des Definierens einer Geometrie wenigstens einer Ausnehmung mit einer in der Seitenwand der Ausnehmung angeordneten Ausbuchtung. Dieser Schritt des Definierens kann beispielsweise als eigener Schritt durchgeführt werden, in dem zum Beispiel ein Fotolack entsprechend belichtet werden kann. Alternativ kann der Schritt des Definierens auch parallel zu einem Schritt des Einbringens der wenigstens einen Ausnehmung in ein Substrat durchgeführt werden. Im Schritt des Einbringens kann beispielsweise mittels reaktiven Ionentiefenätzens eine Erzeugung der Ausnehmung in zum Beispiel einem Silizium-Substrat durchgeführt werden.

Gemäß einer Ausführungsform kann im Schritt des Definierens eine Mehrzahl von Ausnehmungen mit jeweils einer gleichen Geometrie definiert werden, wobei im Schritt des Einbringens die Mehrzahl von Ausnehmungen parallel in das Substrat eingebracht werden kann. Beispielsweise kann ein paralleles

Ausformen einer Mehrzahl von Ausnehmungen in ein Silizium-Substrat durch ein reaktives Ionentiefenätzen des Silizium-Substrats durchgeführt werden, wobei die Geometrie der Ausnehmungen zuvor über einen lithographischen Schritt definiert werden kann. Das hat den Vorteil, dass die Effektivität des Endprodukts erhöht und durch die Parallelisierung zugleich Zeit und Kosten in der Herstellung eingespart werden können.

Zudem wird ein Verfahren zum Verwenden einer Variante des zuvor vorgestellten mikrofluidischen Aufnahmeelements vorgestellt. Das Verfahren umfasst einen Schritt des Einbringens einer wässrigen Lösung in die Ausnehmung des Aufnahmeelements und einen Schritt des Erfassens eines Parameters einer unter Verwendung der eingebrachten wässrigen Lösung durchgeführten Reaktion in dem Aufnahmeelement. Beispielsweise kann im Schritt des Einbringens die Oberfläche der mikrofluidischen Aufnahmevorrichtung mit der Anordnung von Ausnehmungen mit einer wässrigen Lösung in Kontakt gebracht und die wenigstens eine Ausnehmung mit der wässrigen Lösung befüllt werden. Dabei kann zum Beispiel zunächst eine Benetzung wenigstens einer Ausbuchtung einer Kavität und davon ausgehend der Boden der Kavität mit Flüssigkeit benetzt werden und schließlich kann das gesamte Volumen der Kavität mit Flüssigkeit befüllt werden. Anschließend kann eine Reaktion innerhalb der Ausnehmung durchgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung von vorgelagerten Reagenzien und zusätzlich oder alternativ durch Erwärmen des Aufnahmeelements. Im Schritt des Erfassens wird ein Parameter der Reaktion, wie beispielsweise ein optisches Signal, insbesondere eine Fluoreszenzsignal, erfasst, um ein Analyseergebnis zu erhalten.

Diese Verfahren können beispielsweise in Software oder Hardware oder in einer Mischform aus Software und Hardware beispielsweise in einem Steuergerät implementiert sein.

Der hier vorgestellte Ansatz schafft ferner ein Steuergerät, das ausgebildet ist, um die Schritte einer Variante eines hier vorgestellten Verfahrens in entsprechenden Einrichtungen durchzuführen, anzusteuern beziehungsweise umzusetzen. Auch durch diese Ausführungsvariante der Erfindung in Form eines

Steuergeräts kann die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe schnell und effizient gelöst werden.

5 Hierzu kann das Steuergerät zumindest eine Recheneinheit zum Verarbeiten von Signalen oder Daten, zumindest eine Speichereinheit zum Speichern von Signalen oder Daten, zumindest eine Schnittstelle zu einem Sensor oder einem Aktor zum Einlesen von Sensorsignalen von dem Sensor oder zum Ausgeben von Daten- oder Steuersignalen an den Aktor und/oder zumindest eine Kommunikationsschnittstelle zum Einlesen oder Ausgeben von Daten aufweisen,  
10 die in ein Kommunikationsprotokoll eingebettet sind. Die Recheneinheit kann beispielsweise ein Signalprozessor, ein Mikrocontroller oder dergleichen sein, wobei die Speichereinheit ein Flash-Speicher, ein EEPROM oder eine magnetische Speichereinheit sein kann. Die Kommunikationsschnittstelle kann ausgebildet sein, um Daten drahtlos und/oder leitungsgebunden einzulesen oder  
15 auszugeben, wobei eine Kommunikationsschnittstelle, die leitungsgebundene Daten einlesen oder ausgeben kann, diese Daten beispielsweise elektrisch oder optisch aus einer entsprechenden Datenübertragungsleitung einlesen oder in eine entsprechende Datenübertragungsleitung ausgeben kann.

20 Unter einem Steuergerät kann vorliegend ein elektrisches Gerät verstanden werden, das Sensorsignale verarbeitet und in Abhängigkeit davon Steuer- und/oder Datensignale ausgibt. Das Steuergerät kann eine Schnittstelle aufweisen, die hard- und/oder softwaremäßig ausgebildet sein kann. Bei einer hardwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen beispielsweise Teil eines  
25 sogenannten System-ASICs sein, der verschiedenste Funktionen der Vorrichtung beinhaltet. Es ist jedoch auch möglich, dass die Schnittstellen eigene, integrierte Schaltkreise sind oder zumindest teilweise aus diskreten Bauelementen bestehen. Bei einer softwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen Softwaremodule sein, die beispielsweise auf einem Mikrocontroller neben  
30 anderen Softwaremodulen vorhanden sind.

Von Vorteil ist auch ein Computerprogrammprodukt oder Computerprogramm mit Programmcode, der auf einem maschinenlesbaren Träger oder Speichermedium wie einem Halbleiterspeicher, einem Festplattenspeicher oder einem optischen  
35 Speicher gespeichert sein kann und zur Durchführung, Umsetzung und/oder



Ansteuerung der Schritte des Verfahrens nach einer der vorstehend beschriebenen Ausführungsformen verwendet wird, insbesondere wenn das Programmprodukt oder Programm auf einem Computer oder einer Vorrichtung ausgeführt wird.

5

Ausführungsbeispiele des hier vorgestellten Ansatzes sind in den Zeichnungen dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigt:

10

Fig. 1 eine schematische Querschnittsdarstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel;

Fig. 2A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

15

Fig. 2B eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 2C eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

20

Fig. 3A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 3B eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

25

Fig. 3C eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 3D eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

30

Fig. 4A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

35

Fig. 4B eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

5

Fig. 4C eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 5A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

10

Fig. 5B eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 6A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

15

Fig. 6B eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

Fig. 7 eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

20

Fig. 8 eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung;

25

Fig. 9A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements;

Fig. 9B eine mikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements;

30

Fig. 10 eine mikroskopische Querschnittsdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements;

35

Fig. 11A eine fluoreszenzmikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während der mikrofluidischen

Prozessierung des Aufnahmeelements in einer mikrofluidischen Vorrichtung mit einer fluoreszierenden wässrigen Lösung;

5 Fig. 11B eine fluoreszenzmikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während der mikrofluidischen Prozessierung des Aufnahmeelements in einer mikrofluidischen Vorrichtung mit einer fluoreszierenden wässrigen Lösung;

10 Fig. 11C eine fluoreszenzmikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während der mikrofluidischen Prozessierung des Aufnahmeelements in einer mikrofluidischen Vorrichtung mit einer fluoreszierenden wässrigen Lösung;

15 Fig. 12 ein Ablaufdiagramm eines Ausführungsbeispiels eines Verfahrens zum Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements;

Fig. 13 eine mikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines lithographisch strukturierten Fotolacks auf einem Silizium-Wafer;

20 Fig. 14 ein Ablaufdiagramm eines Ausführungsbeispiels eines Verfahrens zum Verwenden eines mikrofluidischen Aufnahmeelements;

25 Fig. 15A eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während eines Verfahrensschritts des Einbringens;

Fig. 15B eine schematische Querschnittsdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während eines Verfahrensschritts des Einbringens;

30 Fig. 15C eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während eines Verfahrensschritts des Einbringens;

Fig. 15D eine schematische Querschnittsdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements während eines Verfahrensschritts des Einbringens;

35 Fig. 16A einen schematischen Ablauf eines Verfahrensschritts des Einbringens;

Fig. 16B einen schematischen Ablauf eines Verfahrensschritts des Einbringens;

Fig. 16C einen schematischen Ablauf eines Verfahrensschritts des Einbringens;  
und

Fig. 17 ein Blockschaltbild eines Ausführungsbeispiels eines Steuergeräts zum Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements.

In der nachfolgenden Beschreibung günstiger Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden für die in den verschiedenen Figuren dargestellten und ähnlich wirkenden Elemente gleiche oder ähnliche Bezugszeichen verwendet, wobei auf eine wiederholte Beschreibung dieser Elemente verzichtet wird.

Figur 1 zeigt eine schematische Querschnittsdarstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Die Vorrichtung 100 ist ausgebildet, um Fluide und damit beispielhaft in einem Fluid gelöste Substanzen zu prozessieren. Hierfür umfasst die Vorrichtung 100 ein in diesem Ausführungsbeispiel an einer Flusszelle 105 angeordnetes mikrofluidisches Aufnahmeelement 110. Das Aufnahmeelement 110 weist eine Ausnehmung 115 zum Aufnehmen einer wässrigen Lösung auf, wobei in einer Seitenwand 120 der Ausnehmung 115 eine Ausbuchtung 125 ausgeformt ist, die auch als Seitenwandlamelle bezeichnet werden kann.

In einem Ausführungsbeispiel betragen die laterale Abmessungen der gesamten mikrofluidischen Vorrichtung 100 lediglich beispielhaft  $30 \times 50 \text{ mm}^2$  bis  $80 \times 220 \text{ mm}^2$  und die Abmessungen der Flusszelle 105 betragen beispielhaft  $5 \times 5 \times 0,5 \text{ mm}^3$  bis  $15 \times 15 \times 1 \text{ mm}^3$ . Dabei betragen in einem Ausführungsbeispiel die lateralen Abmessungen des Aufnahmeelements 110  $5 \times 5 \text{ mm}^2$  bis  $15 \times 15 \text{ mm}^2$  und die Höhe beträgt beispielhaft  $300 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $800 \text{ }\mu\text{m}$ . In anderen Ausführungsbeispielen können die lateralen Abmessungen der Vorrichtung zum Beispiel  $10 \times 10 \text{ mm}^2$  bis  $200 \times 200 \text{ mm}^2$ , die Abmessungen der Flusszelle beispielsweise  $3 \times 3 \times 0,3 \text{ mm}^3$  bis  $30 \times 30 \times 3 \text{ mm}^3$ , die Abmessungen des

Aufnahmeelements zum Beispiel  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  bis  $30 \times 30 \text{ mm}^2$  und die Höhe  $200 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $1100 \text{ }\mu\text{m}$  betragen.

5 In dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel weist die Ausnehmung zudem beispielhaft eine zweite Ausbuchtung 127 auf, die in der hier gezeigten Abbildung lediglich beispielhaft gegenüber der Ausbuchtung 125 angeordnet ist. In diesem Ausführungsbeispiel sind die Ausbuchtung 125 und die zweite Ausbuchtung 127 in Form und Größe gleich ausgebildet. Die Seitenwand 120 der Ausnehmung ist dabei lediglich beispielhaft in einem Winkel von 90 Grad senkrecht bezüglich  
10 einer Oberseite 130 des Aufnahmeelements 110 angeordnet. In anderen Ausführungsbeispielen kann die Seitenwand bezüglich der Oberseite des Aufnahmeelements innerhalb eines Toleranzbereichs senkrecht angeordnet sein, beispielsweise in einem Winkel zwischen 85 und 95 Grad zu der Oberseite. Zudem ist die Seitenwand 120 in diesem Ausführungsbeispiel angrenzend an die  
15 Ausbuchtungen 125, 127 lediglich beispielhaft mit einer hydrophilen Oberflächenbeschaffenheit ausgebildet. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die Seitenwand zusätzlich oder alternativ eine oder mehrere zu der einen oder den mehreren Ausbuchtungen ausgeformten Seitenwandlamellen beispielsweise mit einem veränderlichen Querschnittsprofil, das heißt  
20 Seitenwandlamellen, welche lediglich beispielsweise nur über einen Teilbereich der Ausnehmung, insbesondere den oberen an die Oberseite des Aufnahmeelements angrenzenden Bereich der Ausnehmung, ausgeformt sind, und zusätzlich oder alternativ eine biokompatible Beschichtung, um beispielsweise ein Adsorbieren von Reaktanden an der Oberfläche der  
25 Ausnehmung zu minimieren, aufweisen.

In diesem Ausführungsbeispiel umfasst das Aufnahmeelement 110 lediglich beispielhaft zusätzlich zu der Ausnehmung 115 eine zweite Ausnehmung 135, sowie lediglich beispielhaft eine dritte Ausnehmung 140, eine vierte Ausnehmung  
30 142, eine fünfte Ausnehmung 144 und eine sechste Ausnehmung 146, wobei alle Ausnehmungen 115, 135, 140, 142, 144, 146 einander in Form und Größe gleichen. Durch die beispielhafte Ausbildung der Ausnehmungen 115, 135, 140, 142, 144, 146 mit Ausbuchtungen 125, 127 beziehungsweise mit  
35 Seitenwandlamellen ist bei einem kontrollierten in Kontaktbringen von Flüssigkeiten mit dem mikrofluidischen Aufnahmeelement 110 über die

Flusszelle 105 das Befüllverhalten der Ausnehmungen 115, 135, 140, 142, 144, 146 durch diese Lamellen, die auch als Kapillarpfade bezeichnet werden können, verbesserbar, da durch die Seitenwandlamellen eine verbesserte Benetzung der Mikrokavität bewirkbar ist. Dabei korrelieren die bei der Benetzung einer Ausnehmung 115, 135, 140, 142, 144, 146 auf die Flüssigkeit wirkenden Kapillarkräfte einerseits mit der Affinität der Flüssigkeit zu der Seitenwand 120 und andererseits mit der Breite der Ausbuchtung 125, 127. Für beispielsweise wässrige (polare) Lösungen ist somit einerseits eine hydrophile Beschaffenheit der Seitenwände besonders vorteilhaft, andererseits ist durch eine geringe Breite der Seitenwandlamellen ein besonders starker Einfluss der auf die Flüssigkeit wirkenden Oberflächenkräfte bei der Benetzung der Seitenwandlamellen erzielbar.

In anderen Ausführungsbeispielen können Größe und Anzahl der Ausnehmungen variieren. Beispielhafte kann zum Spezifizieren des Aufnahmeelements für die Durchführung eines Multiplex-Nachweises mit in den Ausnehmungen vorgelagerten Reagenzien die Anzahl der Ausnehmungen 1 bis 1.000, bevorzugt 10 bis 200 betragen und das Volumen einer Ausnehmung kann beispielsweise 2 nl bis 110 nl, bevorzugt 10 nl bis 50 nl aufweisen. Der Durchmesser einer Ausnehmung kann dabei zum Beispiel 110  $\mu\text{m}$  bis 1100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 200  $\mu\text{m}$  bis 500  $\mu\text{m}$  betragen. Für eine beispielhafte Spezifikation des Aufnahmeelements für die Durchführung eines digitalen Nachweises kann die Anzahl der Ausnehmungen zum Beispiel 110 bis 110.000, bevorzugt 1.000 bis 30.000, betragen, das Volumen einer Kavität kann 10 pl bis 50 nl, bevorzugt 110 pl bis 10 nl betragen und der Durchmesser einer Kavität beispielsweise 20  $\mu\text{m}$  bis 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 30  $\mu\text{m}$  bis 110  $\mu\text{m}$  betragen.

Die Figuren 2A, 2B und 2C zeigen jeweils eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in der vorangegangenen Figur beschriebenen Ausnehmung. Die hier skizzierten Geometrien derartiger Ausnehmungen mit kreisrunder (2A), hexagonaler (2B) beziehungsweise quadratischer (2C) Form entsprechen beispielhaft dem aktuellen Stand der Technik.

Eine in der Figur 2A dargestellte kreisförmige Geometrie hat beispielsweise insbesondere den Vorteil, dass das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis eines Flüssigkeits- beziehungsweise Reaktionskompartiments besonders gering ist. Auf diese Weise ist beispielsweise der Einfluss einer Wechselwirkung von Bestandteilen einer wässrigen Lösung in dem Flüssigkeitskompartiment mit den Wänden des Flüssigkeitskompartiments minimierbar. So ist beispielhaft gegebenfalls die Effizienz einer in dem Flüssigkeitskompartiment durchgeführten chemischen oder biochemischen Reaktion steigerbar.

Eine in der Figur 2B dargestellte hexagonale Geometrie hat beispielsweise insbesondere den Vorteil, dass das Flüssigkeitsvolumen, welches auf einer vorgegebenen Fläche analysierbar ist, bei einer hexagonal dichtesten Anordnung der Reaktionskompartimente sowie einer konstanten vorgegebenen minimalen Wanddicke zwischen den Reaktionskompartimenten, maximierbar ist.

Eine in der Figur 2C dargestellte quadratische Geometrie hat beispielsweise insbesondere den Vorteil, dass derartige Kompartimente auf besonders einfache Weise durch ein Kaliumhydroxyd-basiertes Ätzen von Silizium mit hoher Präzision in einem Siliziumsubstrat geeigneter kristallographischer Orientierung herstellbar sind.

Allgemeiner formuliert liegt somit insbesondere eine zweidimensionale Querschnittsfläche einer Ausnehmung 115 zur Bildung eines mikrofluidischen Flüssigkeits- beziehungsweise Reaktionskompartiments vor, die eine konvexe Teilmenge eines euklidischen Raums bildet. Eine Teilmenge eines euklidischen Raums ist per definitionem konvex, wenn für je zwei beliebige Punkte, die zu der Menge gehören, auch stets deren Verbindungsstrecke ganz in der Menge liegt.

Mit anderen Worten weisen derartige Kavitäten oder Durchlöcher, das heißt allgemein Ausnehmungen, welche zur Bildung mikrofluidischer Flüssigkeits- beziehungsweise Reaktionskompartimente in einem Aufnahmeelement eingesetzt werden, nach dem Stand der Technik eine zweidimensionale Querschnittsfläche mit einer zumeist kreisförmigen, hexagonalen oder seltener auch quadratischen Form auf, über die ein Eintritt einer zumeist wässrigen Flüssigkeit wie beispielsweise einer Probenflüssigkeit in das

Flüssigkeitskompartiment erfolgt. Nach dem Stand der Technik werden hierzu beispielsweise Durchlöcher eingesetzt, da diese vollständig mit einer von einer Seite des Substrats einströmenden Flüssigkeit befüllt werden können, ohne dass in diesen während der Befüllung ein Einschluss von Luft auftreten kann, da diese an der gegenüberliegenden Seite des Substrats entweichen kann. Derartige Durchlöcher erschweren jedoch beispielsweise eine Einbringung von Reagenzien in die Kompartimente, da diese lediglich an den Seitenwänden der Durchlöcher abgeschieden werden können, jedoch nicht an einem Boden einer Ausnehmung (wie er bei einer Kavität vorliegt) eingetrocknet werden können. Für die Bereitstellung von Reaktionskompartimenten mit eingebrachten, vorgelagerten Reagenzien werden daher insbesondere auch Kavitäten genutzt. Die Reagenzien können hier, beispielsweise mittels eines kontaktlosen Feindispensierungssystems, auf kontrollierte und technisch etablierte Weise in die Kavitäten eingebracht und eingetrocknet werden. Darüber hinaus besteht bei einem Aufnahmeelement mit Kavitäten die Möglichkeit einer flächigen Kontaktierung der Substratunterseite, beispielsweise mit einer Heiz- und/oder Kühleinrichtung, um eine direkte, das heißt möglichst unmittelbare Temperierung des Aufnahmeelements zu ermöglichen.

Neben den genannten Vorteilen derartiger Kavitäten-basierter mikrofluidischer Aufnahmeelemente besteht bei Kavitäten jedoch insbesondere die Gefahr, dass Gas, insbesondere Luft, in diesen eingeschlossen wird und so eine vollständige Befüllung der Kavitäten mit einer Flüssigkeit, beispielsweise mit einer wässrigen Lösung mit signifikanter Oberflächenspannung, verhindert wird. Insbesondere Kavitäten mit einem hohen Aspekt-Verhältnis sind dabei anfällig für einen Einschluss von Luft- oder allgemein Gasblasen in den Kavitäten bei einem in Kontakt bringen des Aufnahmeelements mit einer wässrigen Flüssigkeit zur Befüllung der Kavitäten. Dieses Verhalten lässt sich insbesondere dadurch erklären, dass der Flüssigkeitsmeniskus am Rand der Kavität an der hier vorliegenden Kante festgepinnt wird, die Kavität von der Phasengrenzfläche – stabilisiert durch die Oberflächenspannung – überspannt wird, und dann diese schlagartig überwandert wird. Folglich wird ein Einschluss von Luft- beziehungsweise Gasblasen in den Kavitäten und damit eine nur unvollständige Befüllung der Kavitäten verursacht.



Darüber hinaus kann beispielsweise bei der Verwendung einer Flusszelle für ein kontrolliertes in Kontakt bringen wenigstens einer Flüssigkeit mit einem Aufnahmeelement das an den einzelnen Kavitäten an den Kanten jeweils vorliegende Pinning des Flüssigkeitsmeniskus, beispielsweise einer Luft-Wasser-Grenzfläche, zu einem räumlich und zeitlich inhomogenen Benetzen des Aufnahmeelements führen, was wiederum, neben der Begünstigung einer unvollständigen Befüllung der einzelnen Kavitäten, darüber hinaus auch zu einem unvollständigen Benetzen des Aufnahmeelements insgesamt führen kann. Bei der Verwendung eines nach dem Stand der Technik bekannten Dreiphasensystems bestehend aus einer gasförmigen Phase wie beispielsweise Luft, einer wässrigen Phase wie beispielsweise einer Probenflüssigkeit zur Befüllung der Kavitäten und einer dritten, nicht mischbaren Phase als Versiegelungsflüssigkeit, wie beispielsweise einem fluorinierten Kohlenwasserstoff zur Versiegelung der Kavitäten, kann es insbesondere bei der Versiegelung der zuvor mit der wässrigen Phase befüllten Kavitäten unter Verwendung einer Flusszelle und eines limitierten Volumens der wässrigen Phase zu einem Durchbruch der dritten Phase durch das limitierte Volumen der wässrigen Phase kommen, das heißt die Probenflüssigkeit-Versiegelungsflüssigkeits-Grenzfläche durchbricht die Probenflüssigkeits-Luft-Grenzfläche, sodass eine Versiegelungsflüssigkeits-Luft-Grenzfläche vorliegt, wodurch eine Befüllung sämtlicher Kavitäten der Aufnahmevorrichtung mit der wässrigen Phase in besonders nachteiliger Weise beeinträchtigt werden kann, beispielsweise in dem Fall, dass Versiegelungsflüssigkeit in eine Kavität eindringt bevor diese mit der Probenflüssigkeit in Kontakt kommt.

Die Figuren 3A, 3B, 3C und 3D zeigen jeweils eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in den vorangegangenen Figuren beschriebenen Ausnehmung, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 zackenförmig ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt sternförmige Ausformung. Mathematisch sind die hier dargestellten Geometrien der zweidimensionalen Querschnittsflächen der Ausnehmung 115

auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar und anhand der Art des Randes voneinander unterscheidbar. So ist der gezackte Rand

$$r(\theta) = r_0 + k f(n/(2\pi) \theta)$$

5

mit einer Dreieckswellenfunktion  $f(t)$  beschreibbar durch

$$f(t) = \begin{cases} 4t & \text{für } 0 \leq \text{mod}(t, 1) \leq 0.25 \\ 1 - 4(t - 0.25) & \text{für } 0.25 \leq \text{mod}(t, 1) \leq 0.75 \\ -1 + 4(t - 0.75) & \text{für } 0.75 \leq \text{mod}(t, 1) \leq 1 \end{cases}$$

10

Die Figuren 4A, 4B und 4C zeigen jeweils eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 als gebogene Zacken ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt segmentiert archimedisch-spiralförmig Ausformung. Mathematisch sind die hier dargestellten Geometrien der zweidimensionalen Querschnittsflächen der Ausnehmung 115 auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar. So ist der segmentiert archimedisch-spiralförmig modulierte Rand beschreibbar mit der Formel:

15

20

$$r(\theta) = r_0 + k \text{Mod}(n \theta, 2\pi)$$

25

Die Figuren 5A und 5B zeigen jeweils eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in den vorangegangenen Figuren beschriebenen Ausnehmung, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 als abgerundete Zacken ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt sinusförmig gewellte Ausformung. Mathematisch sind die hier dargestellten Geometrien der zweidimensionalen Querschnittsflächen der Ausnehmung 115 auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar. So ist der sinusförmig gewellte Rand beschreibbar mit der Formel:

30

- 25 -

$$r(\theta) = r_0 + k \sin(n \theta)$$

Die Figuren 6A und 6B zeigen jeweils eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in den vorangegangenen Figuren beschriebenen Ausnehmung, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 als flache Zacken oder Strahlen ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt abgeschnitten-divergierend modulierte Ausformung. Mathematisch sind die hier dargestellten Geometrien der zweidimensionalen Querschnittsflächen der Ausnehmung 115 auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar. So ist der abgeschnitten-divergierend modulierte Rand beschreibbar mit der Formel:

15

$$r(\theta) = r_0 + k \min[ \text{abs}[ 10 \tan(n \theta) ], m ]$$

Figur 7 zeigt eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in den vorangegangenen Figuren beschriebenen Ausnehmung, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 als abgerundete Zacken oder Kurven ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt sinusförmig gezackte Ausformung. Mathematisch ist die hier dargestellte Geometrie der zweidimensionalen Querschnittsfläche der Ausnehmung 115 auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar. So ist der sinusförmig gezackte Rand beschreibbar mit der Formel:

30

$$r(\theta) = r_0 + k \text{sig} [ \sin(n \theta) ] \sin(n \theta)$$

mit der Signum-Funktion

$$\text{sig} [x] = \begin{cases} 1 & \text{für } x \geq 0 \\ -1 & \text{für } x < 0 \end{cases}$$

Figur 8 zeigt eine schematische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels einer Ausnehmung 115. Die hier dargestellte Ausnehmung 115 entspricht oder ähnelt der in den vorangegangenen Figuren beschriebenen Ausnehmung, wobei eine Mehrzahl von gleichförmigen Ausbuchtungen 125 der Ausnehmung 115 als Stufen ausgeformt sind. Aufgrund einer zugrundeliegenden kreisförmigen beziehungsweise zylindrischen Geometrie der Ausnehmung 115 ergibt sich eine insgesamt stufenförmig modulierte Ausformung. Mathematisch ist die hier dargestellte Geometrie der zweidimensionalen Querschnittsfläche der Ausnehmung 115 auf einfache Weise in einem Polarkoordinatensystem beschreibbar. So ist der stufenförmig modulierte Rand beschreibbar mit der Formel:

$$r(\theta) = r_0 + k \operatorname{sig}[\sin(n \theta)]$$

wobei  $r_0$ ,  $k$ ,  $n$ ,  $m$  jeweils fest gewählte, aber anpassbare Geometrieparameter darstellen.

Mit anderen Worten lassen sich die vorangegangenen Figuren 3, 4, 5, 6, 7 und 8 wie folgt beschreiben:

Die Ausnehmung 115 ist in diesen Ausführungsbeispielen mit jeweils einer nicht-konvexen und sternförmigen Querschnittsfläche auf Grundlage einer kreisförmigen Querschnittsfläche ausgeformt, deren Rand auf unterschiedliche Weise moduliert ist. Die Ausnehmung 115 ist jeweils in vorteilhafter Weise für eine mikrofluidische Generierung von Flüssigkeitskompartimenten in den Ausnehmung 115 einsetzbar. In vorteilhaften Ausführungsbeispielen kann abhängig von der Wahl der Geometrieparameter das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis der Ausnehmung das 1,0- bis 2,0-fache des Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses einer zylindrischen Ausnehmung desselben Volumens mit einer kreisförmigen Querschnittsfläche aufweisen, insbesondere das 1,0- bis 1,5-fache Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis.

Unter den oben beschriebenen Ausgestaltungen ergeben sich abhängig von der Wahl der Ausgestaltungsform und der Geometrieparameter für einen gegebenen Anwendungsfall sowie der gewählten Beschichtung der Oberfläche besonders

vorteilhafte Ausführungsformen, insbesondere bezüglich der Eigenschaften der wenigstens einen Ausnehmung 115 des Aufnahmeelements, wie beispielsweise Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis, Oberflächenbeschaffenheit und den Benetzungseigenschaften der Oberfläche. Zudem ergeben sich durch eine erfindungsgemäße Ausgestaltung Vorteile in Bezug auf die für eine Verwendung der Vorrichtung wählbaren Prozessparameter, wie die Flussgeschwindigkeit bei der Einbringung der Flüssigkeit in die Flusszelle, die räumliche/richtungsabhängige Uniformität der Befüllcharakteristik und die Wahl der Eigenschaften der eingesetzten Flüssigkeiten wie beispielsweise Polarität und Viskosität. Ebenfalls ergeben sich Vorteile in Bezug auf die anwendungsspezifischen Anforderungen, wie beispielsweise dem Adsorptionsverhalten von an einer Nachweisreaktion beteiligten Reaktanden, der akzeptablen Menge von bei der mikrofluidischen Prozessierung aus einer Ausnehmung ausgetragenen Reagenz oder der Robustheit einer Nachweisreaktion bezüglich einer Konzentrationsschwankung von Reaktanden.

Die Figuren 9A und 9B zeigen jeweils eine schematische (Figur 9A) sowie eine mikroskopische (Figur 9B) Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements 110. Das hier dargestellte Aufnahmeelement 110 entspricht oder ähnelt dem in der vorangegangenen Figur 1 beschriebenen Aufnahmeelement. Dabei weist das Aufnahmeelement 110 in diesen Ausführungsbeispielen jeweils eine Anordnung einer Mehrzahl von Ausnehmungen 115 auf, die lediglich beispielhaft mit dem Querschnitt einer achtfach segmentierten archimedischen Spirale ausgeformt sind. In diesem Ausführungsbeispiel ist das Aufnahmeelement 110 lediglich beispielhaft auf Grundlage eines Silizium-Substrats ausgebildet, wobei die Ausnehmungen 115, die auch als Kapillarkavitäten bezeichnet werden können, beispielhaft mittels reaktiven Ionentiefenätzens in das Silizium-Substrat eingebracht wurden. Die so erzeugten (nahezu) senkrechten Seitenwände weisen bis zu dem Boden der Kapillarkavität ausgeformte Ausbuchtungen 125 beziehungsweise Seitenwandlamellen auf, welche zu einem besonders vorteilhaften Befüllverhalten einer derart ausgestalteten Kapillarkavität führen. Dabei ist in dem in der Figur 9B dargestellten Aufnahmeelement 110 lediglich beispielhaft in jeder Ausnehmung 115 jeweils eine in einer wässrigen Lösung lösliche Substanz

900 zum Durchführen einer Nachweisreaktion angeordnet. Der in Figur 9B eingezeichnete Skalierungsbalken entspricht einer Länge von 500 µm.

5 Figur 10 zeigt eine mikroskopische Querschnittsdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements 110. Das hier dargestellte Aufnahmeelement 110 entspricht oder ähnelt dem in den vorangegangenen Figuren 1 und 9 beschriebenen Aufnahmeelement. Dabei ist in der hier gezeigten Abbildung eine Bruchansicht entlang des Querschnitts einer Ausnehmung 115 beziehungsweise einer Kapillarkavität mit einer Mehrzahl von Ausbuchtungen 10 125 beziehungsweise Seitenwandlamellen dargestellt. Dabei sind die Seitenwandlamellen entlang der gesamten Höhe der Kapillarkavität realisiert. Der Skalierungsbalken weist eine Länge von 100 µm auf.

15 Die Figuren 11A, 11B und 11C zeigen jeweils eine mikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements 110. Das hier dargestellte Aufnahmeelement 110 entspricht oder ähnelt dem in den vorangegangenen Figuren 1, 9 und 10 beschriebenen Aufnahmeelement. Dabei ist beispielhaft eine Befüllung des mikrofluidischen Aufnahmeelements 110 mit einer Anordnung aus Ausnehmungen 125 beziehungsweise Kapillarkavitäten mit 20 einer angefärbten wässrigen Lösung 1100 sowie die Versiegelung der Kapillarkavitäten mit einer zweiten nicht mit der wässrigen Lösung mischbaren Flüssigkeit 1105 dargestellt.

25 Das mikrofluidische Aufnahmeelement 110 mit den Kapillarkavitäten ist dazu beispielhaft in eine Flusszelle implementiert, welche ein kontrolliertes in Kontaktbringen des Aufnahmeelements 110 mit den Flüssigkeiten 1100, 1105 ermöglicht. Die drei Abbildungen 11A, 11B, 11C zeigen das Befüllen in chronologischer Reihenfolge. Anhand der Abbildungen 11A, 11B, 11C ist insbesondere der vorteilhafte Befüllmechanismus verdeutlicht, welcher sich 30 aufgrund der erfindungsgemäßen Kavitätenform bei der Benetzung der Kapillarkavitäten mit der wässrigen Phase ergibt:

35 Wie in Figur 11A ersichtlich ist, erfolgt bereits unmittelbar nachdem der die Phasengrenzfläche beschreibende Flüssigkeitsmeniskus mit einer Ausbuchtung 125 einer Kapillarkavität in Kontakt tritt, ein Eindringen der wässrigen Lösung

1100 in die Kavität, wobei der Boden der Kavität mit der Lösung 1100 benetzt wird und insbesondere auch die übrigen Ausbuchtungen der Kavität. Der Benetzungsprozess der Ausbuchtungen wird dabei insbesondere durch die innerhalb der Ausbuchtungen auf die Flüssigkeit wirkenden Kapillarkräfte begünstigt, da die Ausbuchtungen einerseits insbesondere eine hydrophile Oberflächenbeschaffenheit aufweisen und andererseits die geringen räumlichen Abmessungen der Ausbuchtungen, welche insbesondere unterhalb der Kapillarlänge der eingesetzten Flüssigkeit liegen, zu einem durch Oberflächenkräfte getriebenen Benetzungsverhalten führen. Auf diese Weise ist somit insbesondere eine Benetzung der Ausbuchtungen begünstigt und die Ausbuchtungen weisen von allen Bereichen einer Kavität zunächst das höchste Fluoreszenzsignal auf. Der Skalierungsbalken in Figur 11A entspricht einer Länge von 200  $\mu\text{m}$ .

Anschließend an eine Benetzung der Ausbuchtungen erfolgt eine Befüllung des von den Ausbuchtungen umschlossenen nahezu zylindrischen Grundvolumens der Kapillarkavitäten. Die Befüllung erfolgt dabei kontinuierlich ausgehend von dem Boden der Kavität hin nach oben bis zu der Oberseite des Aufnahmeelements 110, wobei eine vollständige Befüllung der Kapillarkavitäten erfolgt ohne einen Einschluss von Gas. Eine annähernd vollständige Befüllung einer Kapillarkavität ist dabei bereits erreichbar bevor der Meniskus der Phasengrenzfläche die Kapillarkavität vollständig überwandert. Hierauf deutet insbesondere das in den Figuren 11B und 11C ähnliche Fluoreszenzsignalniveau der Kapillarkavitäten hin, welches vor einem Überwandern einer Kavität durch die Phasengrenzfläche und nach einem Überschreiten einer Kavität mit einer zweiten nicht mischbaren (und nicht fluoreszierenden) Flüssigkeit 1105 beobachtbar ist. Das räumlich homogene Fluoreszenzsignal der Kapillarkavitäten in Figur 11C zeigt insbesondere an, dass insgesamt eine vollständige Befüllung der Kapillarkavitäten ohne einen Einschluss von Gasblasen erzielt werden konnte.

Figur 12 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Ausführungsbeispiels eines Verfahrens 1200 zum Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements. Das Verfahren 1200 umfasst einen Schritt 1205 des Definierens einer Geometrie wenigstens einer Ausnehmung mit einer in der Seitenwand der Ausnehmung angeordneten

Ausbuchtung und einen Schritt 1210 des Einbringens der wenigstens einen Ausnehmung in ein Substrat.

5 In diesem Ausführungsbeispiel wird lediglich beispielhaft im Schritt 1205 des Definierens eine Mehrzahl von Ausnehmungen mit jeweils einer gleichen Geometrie definiert, wobei im Schritt 1210 des Einbringens die Mehrzahl von Ausnehmungen parallel in das Substrat eingebracht werden.

10 In einem Ausführungsbeispiel kann im Schritt des Definierens die Geometrie wenigstens einer Ausnehmung mit einer nicht-konvexen Querschnittsfläche definiert werden.

15 In einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zum Herstellen eines verbesserten mikrofluidischen Aufnahmeelements kann im Schritt des Einbringens ein paralleles Einbringen einer Mehrzahl von Ausnehmungen in ein Silizium-Substrat durch ein reaktives Ionentiefenätzen des Silizium-Substrats erfolgen, wobei die Geometrie der Ausnehmungen zuvor über einen lithographischen Schritt des Definierens definiert werden kann.

20 In einer vorteilhaften Weiterbildung des Verfahrens zum Herstellen eines verbesserten mikrofluidischen Aufnahmeelements kann nach dem Schritt des Einbringens zusätzlich ein Schritt des Beschichtens durchgeführt werden, in dem eine zumindest teilweise Beschichtung des Aufnahmeelements und insbesondere eine teilweise Beschichtung der Oberfläche der Ausnehmungen erfolgt, um eine besonders hydrophile und zusätzlich oder alternativ eine  
25 besonders biokompatible Oberflächenbeschaffenheit der Ausnehmungen bereitzustellen. Beispielsweise kann durch die Beschichtung einerseits ein verbessertes Benetzen der Kapillarkavitäten erfolgen und andererseits kann beispielsweise eine Adsorption von Reaktanden an der Oberfläche der  
30 Ausnehmung verringert werden. Beispielsweise kann es sich bei der Beschichtung um eine Silanisierungsbeschichtung mit einem Polyethylenglykol-Molekül handeln.

35 Figur 13 zeigt eine mikroskopische Draufsichtdarstellung eines Ausführungsbeispiels eines lithographisch strukturierten Fotolacks 1300 auf



5 einem Silizium-Wafer 1305. Dieser wurde beispielhaft in einem Verfahrensschritt des Definierens, wie er in der vorangegangenen Figur 12 beschrieben wurde, erzeugt, um anschließend mittels beispielhaft reaktiven Ionentiefenätzens (Kapillar-)Kavitäten in den Silizium-Wafer einzubringen. Der Skalierungsbalken im linken oberen Bild entspricht beispielhaft einer Länge von 500  $\mu\text{m}$ . Die insgesamt 15 Aufnahmen zeigen jeweils Ausschnitte aus Anordnungen von Öffnungen im Fotolack zur Ausformung der Kavitäten und Bildung verschiedener mikrofluidischer Aufnahmeelemente. Auf der linken Seite sind drei verschiedene jeweils konvex (kreisförmig, hexagonal, quadratisch) geformte Öffnungen des Fotolacks abgebildet, wohingegen auf der rechten Seite zwölf verschiedene jeweils nicht konvex (aber sternförmig) geformte Öffnungen des Fotolacks abgebildet sind. Es ist erkennbar, dass durch die lithographische Definition der Strukturierung mittels der Belichtung und Entwicklung eines Fotolacks eine hoch- präzise Herstellung der unterschiedlichen, insbesondere mit Aus-  
15 beziehungsweise Einbuchtungen ausgestalteten, Ausführungsformen von Kapillarkavitäten möglich ist. Die Belichtung kann in einem Ausführungsbeispiel beispielsweise unter Verwendung eines Belichters mit einer Maske oder unter Nutzung eines Laserdirektstrahlschreibers erfolgen, wobei jeweils eine Präzision im  $\mu\text{m}$ -Bereich erzielt werden kann. Auf diese Weise kann zum Beispiel durch ein  
20 anschließendes reaktives Ionentiefenätzen eine präzise Herstellung von Seitenwandlamellen beziehungsweise Kapillarkanälen an den Seitenwänden der Kavitäten erfolgen. Durch hydrophile Benetzungseigenschaften der Seitenwände der Kavität werden in einem Ausführungsbeispiel in den Kapillarkanälen hohe Kapillardrücke erzeugt, die zu einer raschen Benetzung der Kavitätenseitenwand  
25 führen. Nach Benetzung der Seitenwand werden eventuell eingeschlossene Luftbläschen durch die angreifende Auftriebskraft aus der Kavität herausbewegt.

Figur 14 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Ausführungsbeispiels eines Verfahrens 1400 zum Verwenden eines mikrofluidischen Aufnahmeelements. Das Verfahren  
30 1400 umfasst einen Schritt 1405 des Einbringens einer wässrigen Lösung in die Ausnehmung des Aufnahmeelements und einen Schritt 1410 des Erfassens eines Parameters einer unter Verwendung der eingebrachten wässrigen Lösung durchgeführten Reaktion in dem Aufnahmeelement.

In einem Ausführungsbeispiel umfasst der Schritt 1405 des Einbringens beispielhaft ein in Kontaktbringen, wobei die Oberfläche der mikrofluidischen Aufnahmevorrichtung mit einer Anordnung von Ausnehmungen mit einer wässrigen Lösung in Kontakt gebracht wird und anschließend die wenigstens eine Ausnehmung mit der wässrigen Lösung befüllt wird. In einem Ausführungsbeispiel wird beim Befüllen zuerst wenigstens eine Ausbuchtung einer Kavität benetzt und anschließend erfolgt beispielhaft ein Benetzen des Bodens der Kavität mit Flüssigkeit. Im Anschluss wird lediglich beispielhaft das gesamte Volumen der Kavität mit Flüssigkeit befüllt.

Die Figuren 15A, 15B, 15C und 15D zeigen schematische Darstellungen jeweils eines Ausführungsbeispiels eines Aufnahmeelements 110 während eines Verfahrensschritts des Einbringens, wie er in der vorangegangenen Figur 14 beschrieben wurde. Im Einzelnen skizzieren die Figur 15A und Figur 15B eine Befüllcharakteristik einer gewöhnlichen kreisrunden Kavität und die Figur 15C und Figur 15D eine Charakteristik für eine Ausnehmung 115 mit beispielhaft hydrophilen Ausbuchtungen 125.

Wie in den Figuren 15A und 15B skizziert tritt bei einer Kavität mit einer kreisrunden Querschnittsfläche ein Pinning an der oberen Kante der Kavität und so ein Überspannen der Kavität durch eine Phasengrenzfläche auf. Auf diese Weise kommt es möglicherweise zu einem unerwünschten Lufteinschluss und damit zu einer unvollständigen Befüllung einer Kavität. Dies kann insbesondere beispielsweise der Fall sein, wenn die Flüssigkeit eine hohe Oberflächenspannung aufweist oder die Oberseite des Aufnahmeelements eine zumindest in Teilbereichen vorliegende hydrophobe Oberflächenbeschaffenheit aufweist, welche zu der Ausbildung eines großen Kontaktwinkels  $> 90^\circ$  bei dem Kontakt mit einer wässrigen Phase führt.

Hingegen erfolgt bei einer Kapillarkavität mit hydrophilen Seitenwandlamellen – wie in den Figuren 15C und 15D skizziert – sobald der Flüssigkeitsmeniskus der Phasengrenzfläche auf den Rand der Kavität trifft ein durch Kapillarkräfte induziertes Benetzen der hydrophilen Seitenwandlamellen der Kavität, wobei auch eine Benetzung des Bodens der Kavität erfolgt. Folglich ist ein Einschluss

von Luft in der Kavität und damit eine unvollständige Befüllung der Kavität unterbindbar.

5 Selbst bei einem in Kontaktbringen eines verbesserten mikrofluidischen Aufnahmeelements 110 mit einer wässrigen Flüssigkeit bei einer hohen Propagationsgeschwindigkeit der Phasengrenzfläche, das heißt insbesondere bei einer Geschwindigkeit, bei der die Trägheit der eingebrachten Flüssigkeit zunächst kein vollständiges Befüllen der Kavität gestattet, kann (bei geeigneter Ausrichtung des Aufnahmeelements) letztlich eine vollständige Befüllung der  
10 Kavität erwartet werden, da die zunächst in der Kavität eingeschlossene Luft, nach einem durch Kapillarkräfte induzierten Benetzen der Seitenwände, durch die auf diese wirkende Auftriebskraft aus der Kavität verdrängt werden kann, sodass eine vollständige Befüllung der Kavität mit der wässrigen Flüssigkeit resultiert.

15 Die Figuren 16A, 16B und 16C zeigen jeweils einen schematischen Ablauf eines Verfahrensschritts des Einbringens, wie er in der vorangegangenen Figur 14 beschrieben wurde. In der Figur 16A ist die Ausnehmung 115 lediglich beispielhaft kreisförmig ausgeformt, in der Figur 16B ist die Ausnehmung 115 lediglich beispielhaft mit gezacktem Rand ausgeformt und in der Figur 16C ist die  
20 Ausnehmung 115 lediglich beispielhaft mit einem segmentiert archimedisch-spiralförmig modulierten Rand ausgeformt. Dabei umfasst die jeweils dargestellte Ausnehmung 115 lediglich beispielhaft jeweils eine vorgelagerte Substanz 900, die auch als Reagenz bezeichnet werden kann.

25 Neben einer vorteilhaften Befüllcharakteristik kann eine Kapillarkavität mit Seitenwandlamellen insbesondere auch in Kombination mit einer in der Kapillarkavität vorgelagerten Reagenz von Vorteil sein, um die bei einer Befüllung der Kavität induzierte Verschleppung von einer in der Kavität vorgelagerten Reagenz zu minimieren. Dabei wird das vorgelagerte Reagenz  
30 zunächst beispielsweise mittels eines Feindosierungssystems in Form einer Lösung in die Kapillarkavität eingebracht und dann in dieser eingetrocknet. Das eingetrocknete Reagenz lagert sich dabei insbesondere an dem Randbereich des Bodens und dem unteren Bereich der Seitenwände der Kavität ab – bedingt

durch die aufgrund von Kapillarkräften bewirkte Verteilung der Flüssigkeitslösung innerhalb der Kavität.

5 Dies ist schematisch in den Draufsichtdarstellungen auf der linken Seite der Figuren 16A, 16B und 16C dargestellt. Bei Kapillarkavitäten mit Seitenwandlamellen, das heißt mit mindestens einer Ausbuchtung 125, erfolgt so insbesondere eine Abscheidung und Einlagerung des Reagenzes innerhalb der Seitenwandlamellen, wie dies lediglich beispielhaft in der hier dargestellten Figur 16C gezeigt ist.

10 Während bei einer kreisrunden (oder allgemein konvexen) Querschnittsgeometrie einer Kavität die abgelagerte Reagenz nahe an dem von Flüssigkeit durchströmten Bereich der Kavität vorliegt, kann bei einer Einlagerung des Reagenzes in Seitenwandlamellen hingegen eine bessere  
15 Abschirmung des Reagenzes von dem mit Flüssigkeit durchströmten Bereich erfolgen. Dies ist schematisch anhand der Flusslinien 1600 in den Querschnittsdarstellungen auf der rechten Seite der Figuren 16A und 16B dargestellt.

20 Ferner ist für eine Erzeugung von Flüssigkeitskompartimenten in Ausnehmungen 115 in Gestalt von kreisrunden Kavitäten oder Durchlöchern in einem Substrat zunächst eine Befüllung der Ausnehmungen mit der zumeist wässrigen Flüssigkeit notwendig. Dabei kann es insbesondere bei einem Einsatz von  
25 Kavitäten zu einem unerwünschten Einschluss von Gas wie beispielsweise Luft an dem Boden der Kavität kommen. Ferner kann an dem Rand der Ausnehmung 115, über welchen die Befüllung erfolgt, ein Pinning einer Phasengrenzfläche wie beispielsweise einer Luft-Wasser-Grenzfläche auftreten, welches sich ebenfalls nachteilig auf das Befüll-Verhalten einer Ausnehmung und darüber hinaus auch auf das Befüll-Verhalten einer Anordnung aus einer Mehrzahl von  
30 Ausnehmungen in einem Substrat, das heißt eines Aufnahmeelements, welches insbesondere in einer Flusszelle vorliegt, auswirken kann. Durch eine verbesserte geometrische Ausgestaltung der Ausnehmungen 115 zur Bildung von Flüssigkeits- beziehungsweise Reaktionskompartimenten, das heißt insbesondere durch eine Modifikation der Geometrie der Kavitäten oder  
35 Durchlöcher, wie sie in den Figuren 16B und 16C dargestellt ist, wird eine

verbesserte Befüllung der Ausnehmungen insbesondere mit wässrigen Lösungen (mit einer signifikanten Oberflächenspannung) erlaubt.

5 Figur 17 zeigt ein Blockschaltbild eines Ausführungsbeispiels eines Steuergeräts 1700 zum Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements. Das Steuergerät 1700 umfasst eine Definiereinheit 1705 zum Ansteuern eines Definierens einer Geometrie wenigstens einer Ausnehmung mit einer in der Seitenwand der Ausnehmung angeordneten Ausbuchtung. Zudem umfasst das Steuergerät 1700 eine Einbringeinheit 1710 zum Ansteuern eines Einbringens der wenigstens  
10 einen Ausnehmung in ein Substrat.

Umfasst ein Ausführungsbeispiel eine „und/oder“-Verknüpfung zwischen einem ersten Merkmal und einem zweiten Merkmal, so ist dies so zu lesen, dass das Ausführungsbeispiel gemäß einer Ausführungsform sowohl das erste Merkmal  
15 als auch das zweite Merkmal und gemäß einer weiteren Ausführungsform entweder nur das erste Merkmal oder nur das zweite Merkmal aufweist.

20

## Ansprüche

1. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) für eine mikrofluidische Vorrichtung (100) zum Prozessieren von Fluiden, wobei das  
5 Aufnahmeelement (110) mindestens eine Ausnehmung (115) zum Aufnehmen einer wässrigen Lösung aufweist, wobei die wenigstens eine Ausnehmung (115) als Kavität oder Durchloch ausgeformt ist, dadurch gekennzeichnet, dass in einer Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) zumindest eine Ausbuchtung (125) mit einer vorzugsweisen hydrophilen Oberflächenbeschaffenheit ausgeformt ist und die Ausnehmung (115) in der Ebene einer Oberseite (130) des Aufnahmeelements (110) eine  
10 nicht-konvexe Querschnittsfläche aufweist.
2. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß Anspruch 1, wobei die Ausbuchtung (125) der Ausnehmung (115) zackenförmig ausgeformt ist oder zumindest eine Zacke aufweist, wobei vorzugsweise ein Radius der Spitze der Zacke kleiner als 25 µm und besonders bevorzugt kleiner als  
15 15 µm beträgt.
3. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Ausnehmung (115) mindestens eine zweite Ausbuchtung (127) aufweist, wobei die Ausbuchtung (125) und die zweite Ausbuchtung (127) in vorgegebener Weise zueinander  
20 angeordnet sind.
4. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) mit einer biokompatiblen Beschichtung ausgebildet ist, um eine Adsorption von Reaktanden an der Seitenwand (120) der  
25 Ausnehmung (115) zu minimieren.
5. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) innerhalb eines Toleranzbereichs senkrecht  
30 bezüglich der Oberseite (130) des Aufnahmeelements (110) angeordnet ist, insbesondere wobei die Seitenwand (120) einen Winkel zwischen 85

und 95 Grad zu der Oberseite (130) bildet, und/oder wobei die Ausbuchtung (125) angrenzend an die Oberseite (130) des Aufnahmeelements (110) über die gesamte Höhe der Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) ausgeformt ist.

5

6. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei ein Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis der Ausnehmung (115) das 1,0- bis 2,0-fache des Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses einer zylindrischen Ausnehmung (115) desselben Volumens mit einer kreisförmigen Querschnittsfläche aufweist, insbesondere das 1,0 -bis 1,5-fache Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis.

10

7. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Ausnehmung (115) in der Ebene der Oberseite (130) des Aufnahmeelements (110) eine nicht-konvexe, aber sternförmige Querschnittsfläche aufweist.

15

8. Mikrofluidisches Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, mit wenigstens einer in der Ausnehmung (115) vorlagerbaren, in einer wässrigen Lösung löslichen Substanz (900) zum Durchführen einer Nachweisreaktion, insbesondere wobei die Substanz (900) in der Ausbuchtung (125) angeordnet oder anordenbar ist.

20

25

9. Mikrofluidische Vorrichtung (100) zum Prozessieren von Fluiden mit einem mikrofluidischen Aufnahmeelement (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche.

30

10. Verfahren (1200) zum Herstellen eines mikrofluidischen Aufnahmeelements (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 9, wobei das Verfahren (1200) folgende Schritte (1205, 1210) umfasst:

Definieren (1205) einer Geometrie wenigstens einer Ausnehmung (115) mit einer in der Seitenwand (120) der Ausnehmung (115) angeordneten Ausbuchtung (125); und

5 Einbringen (1210) der wenigstens einen Ausnehmung (115) in ein Substrat.

10 11. Verfahren (1200) gemäß Anspruch 10, wobei im Schritt (1205) des Definierens eine Mehrzahl von Ausnehmungen mit jeweils einer gleichen Geometrie definiert werden, wobei im Schritt (1210) des Einbringens die Mehrzahl von Ausnehmungen parallel in das Substrat eingebracht werden.

15 12. Verfahren (1400) zum Verwenden eines mikrofluidischen Aufnahmeelements (110) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 9, wobei das Verfahren (1400) folgende Schritte (1405, 1410) umfasst:

20 Einbringen (1405) einer wässrigen Lösung in die Ausnehmung (115) des Aufnahmeelements (110); und

25 Erfassen (1410) eines Parameters einer unter Verwendung der eingebrachten wässrigen Lösung durchgeführten Reaktion in dem Aufnahmeelement (110).

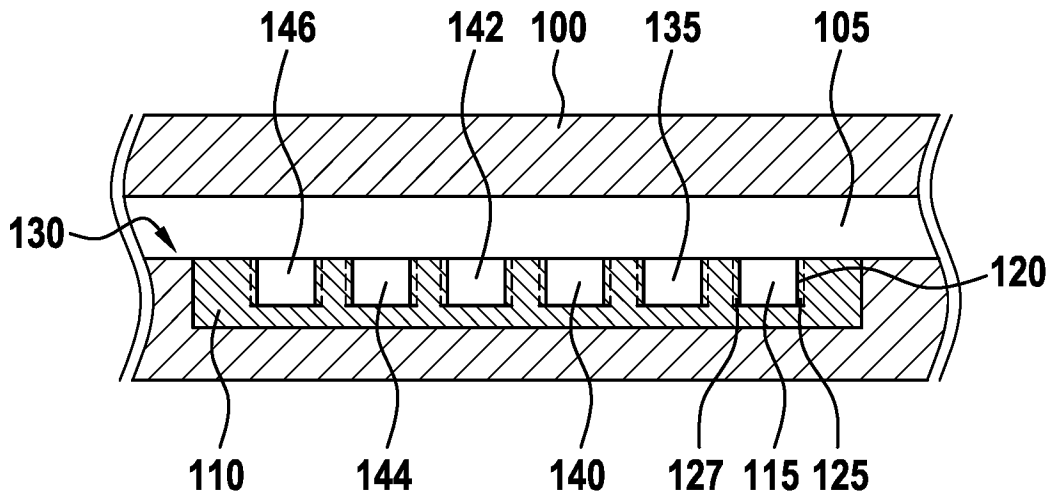
30 13. Steuergerät (1700), das eingerichtet ist, um die Schritte (1205, 1210; 1405, 1410) eines der Verfahren (1200; 1400) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche in entsprechenden Einheiten (1705, 1710) auszuführen und/oder anzusteuern.

14. Computerprogramm, das dazu eingerichtet ist, die Schritte (1205, 1210; 1405, 1410) eines der Verfahren (1200; 1400) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche auszuführen und/oder anzusteuern.

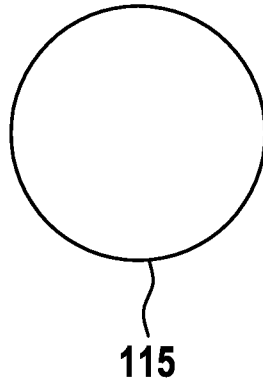


15. Maschinenlesbares Speichermedium, auf dem das Computerprogramm nach Anspruch 14 gespeichert ist.

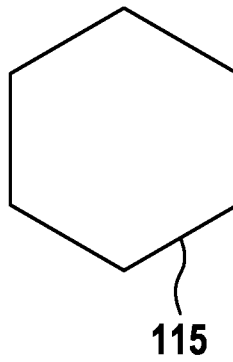
Fig. 1



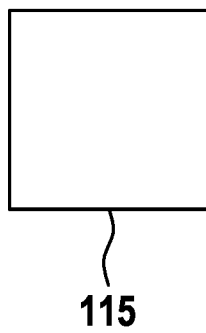
**Fig. 2A**



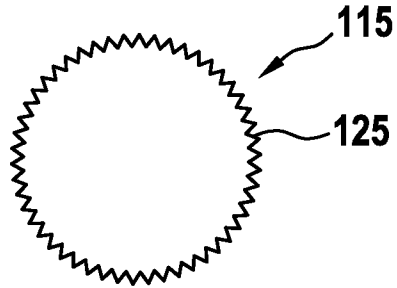
**Fig. 2B**



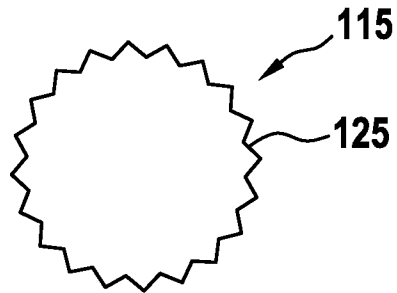
**Fig. 2C**



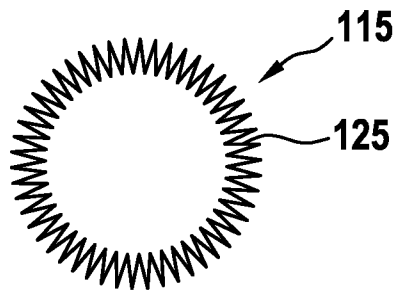
**Fig. 3A**



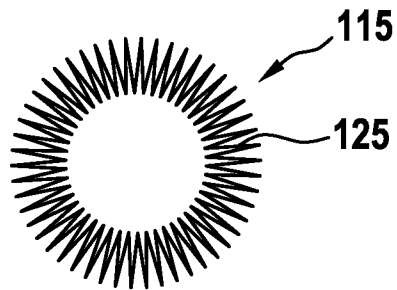
**Fig. 3B**



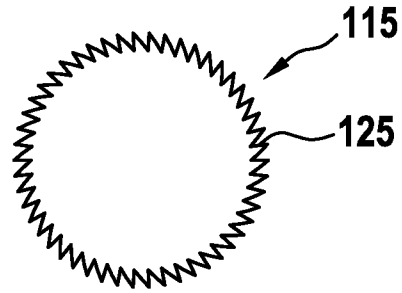
**Fig. 3C**



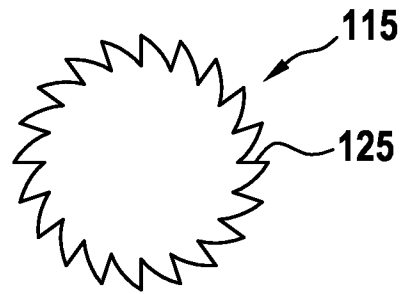
**Fig. 3D**



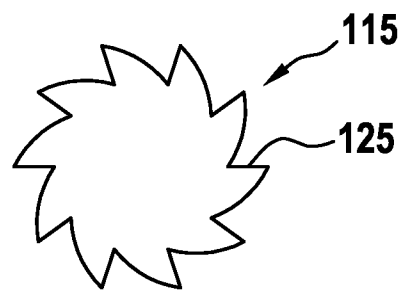
**Fig. 4A**



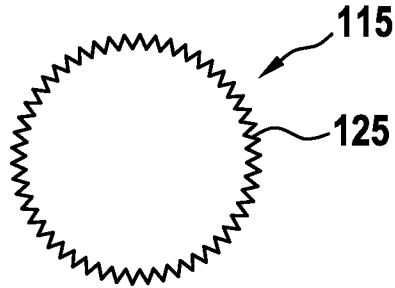
**Fig. 4B**



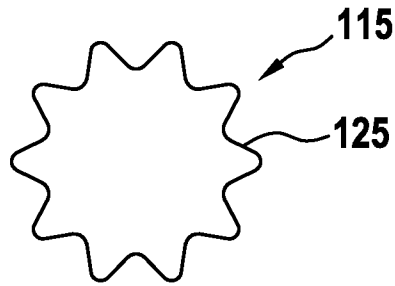
**Fig. 4C**



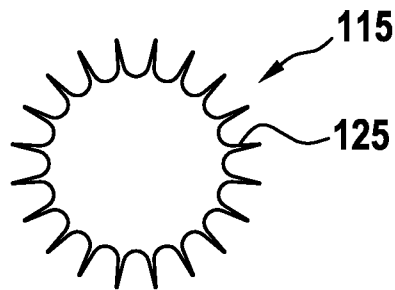
**Fig. 5A**



**Fig. 5B**



**Fig. 6A**



**Fig. 6B**

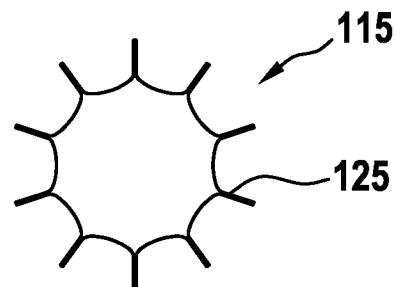


Fig. 7

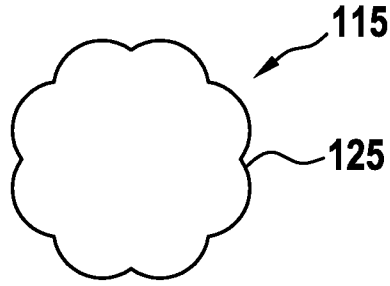


Fig. 8

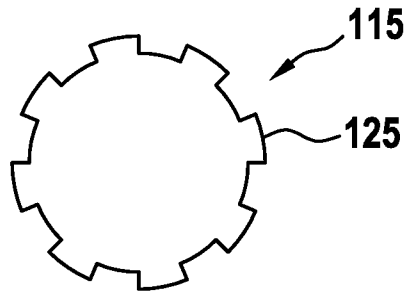


Fig. 9A

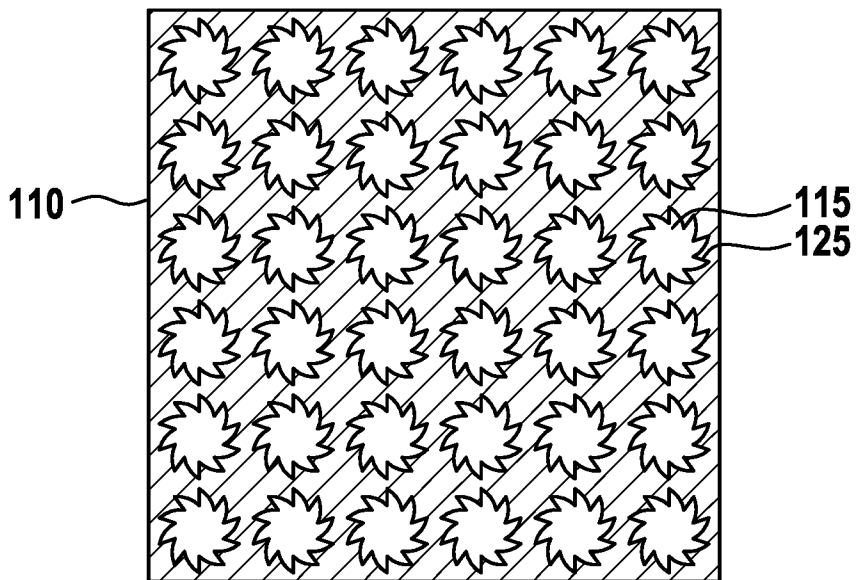


Fig.9B

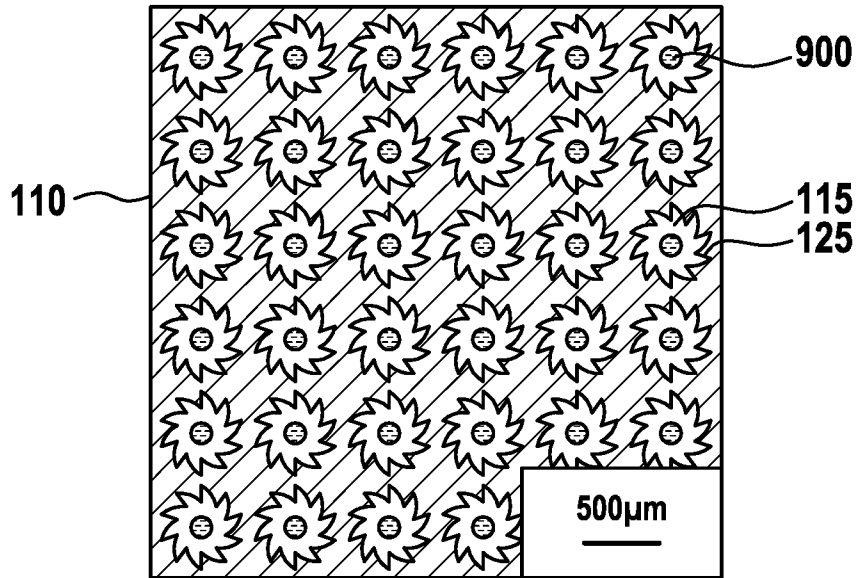
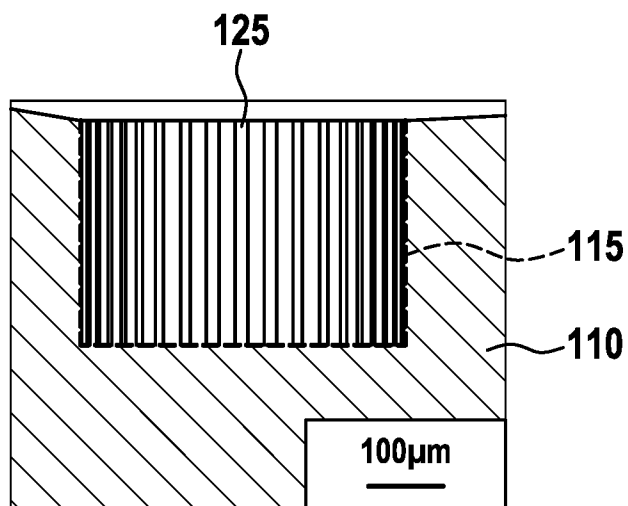
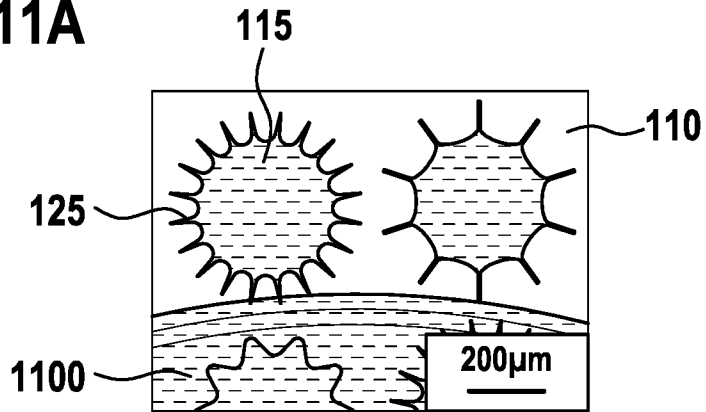


Fig. 10

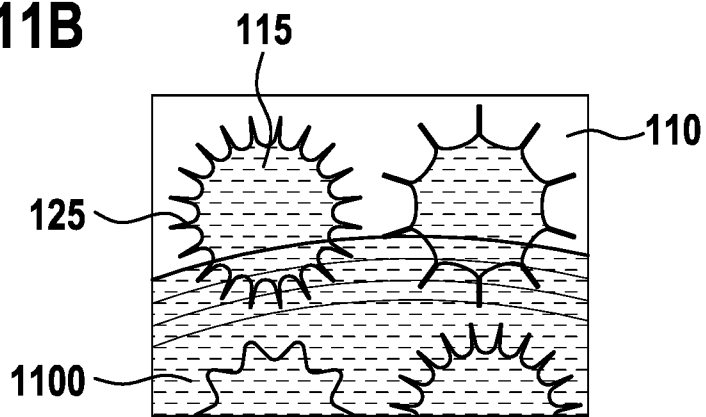




**Fig. 11A**



**Fig. 11B**



**Fig. 11C**

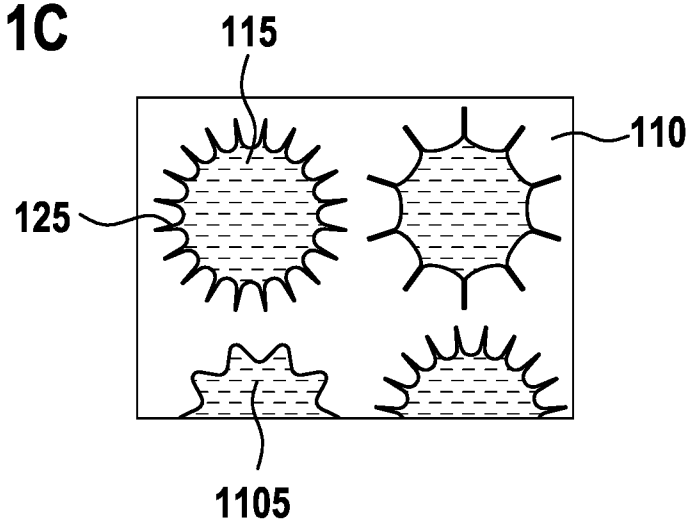


Fig.12

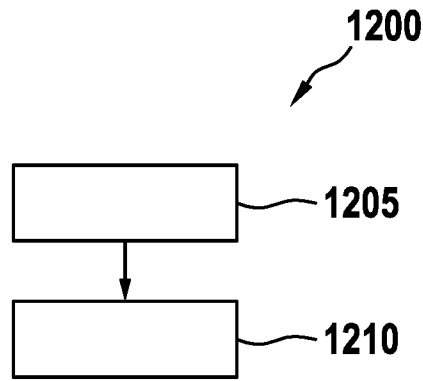


Fig. 13

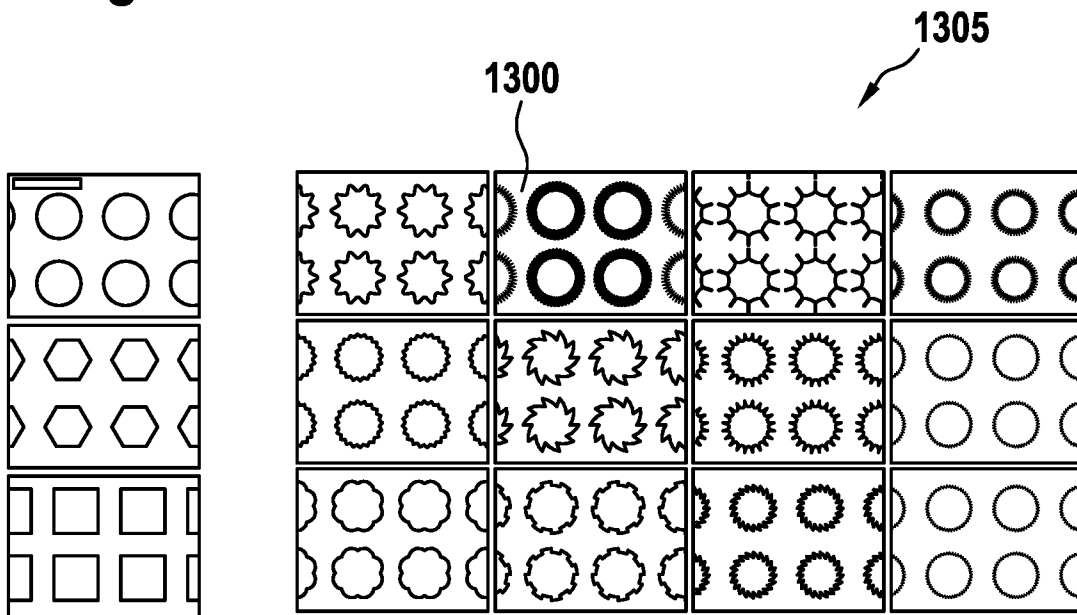


Fig.14

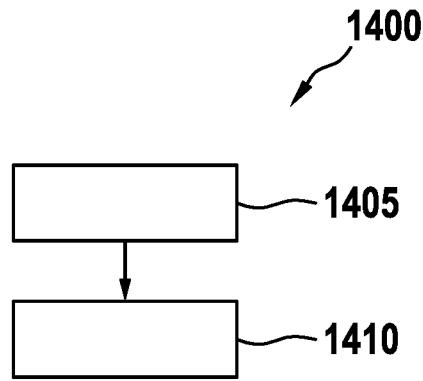
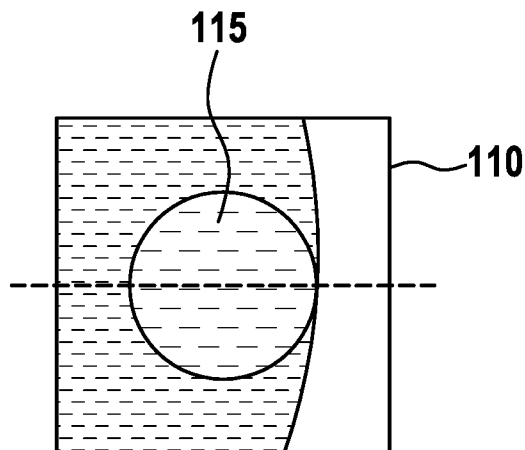
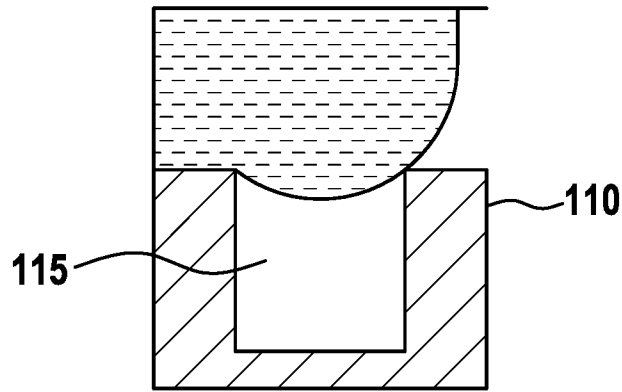


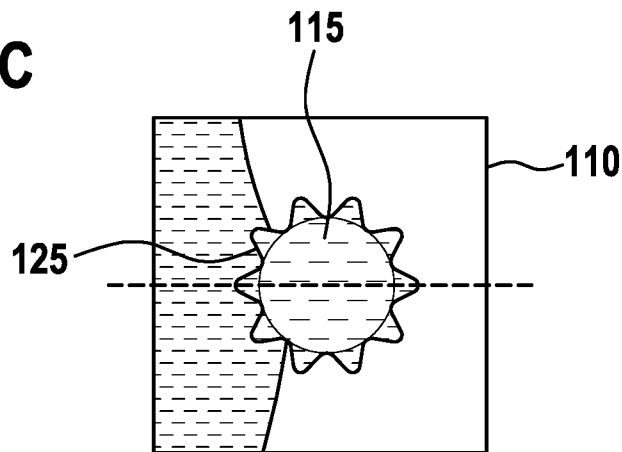
Fig. 15A



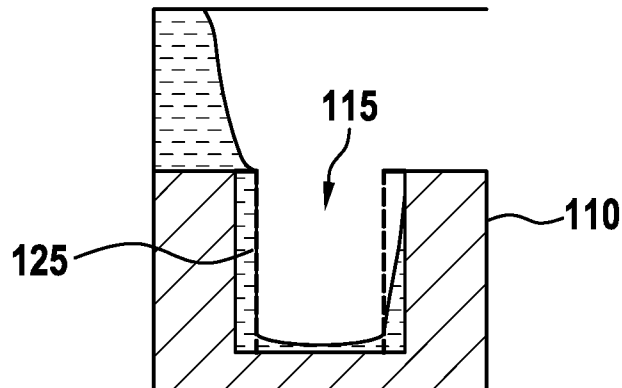
**Fig. 15B**



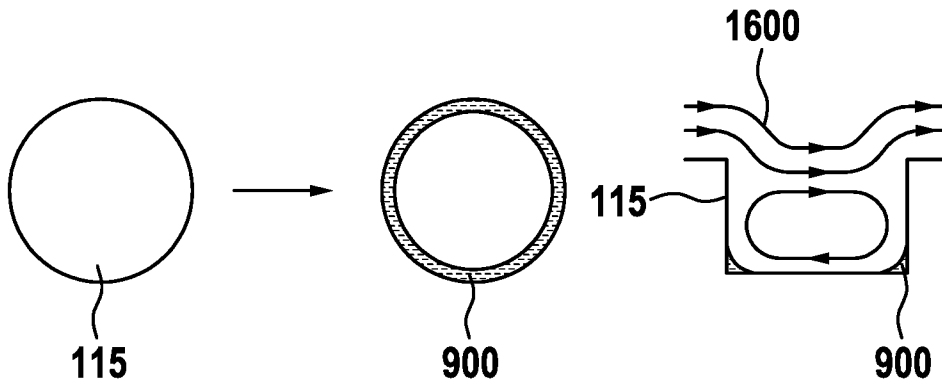
**Fig. 15C**



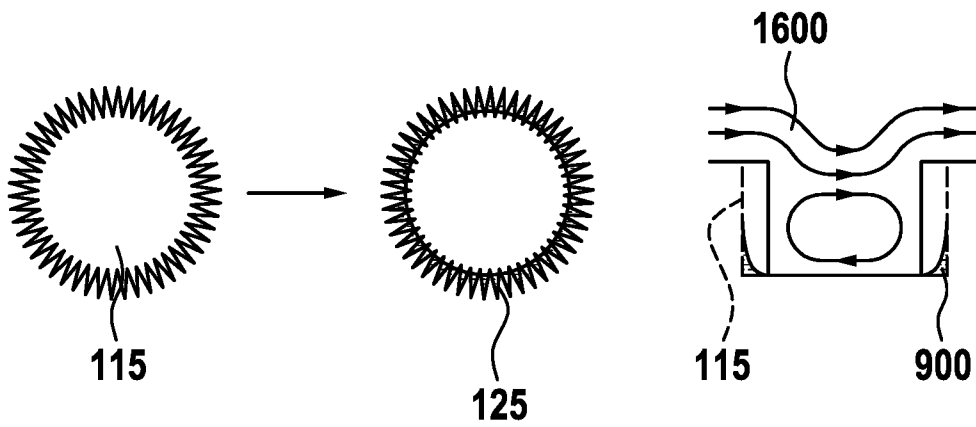
**Fig. 15D**



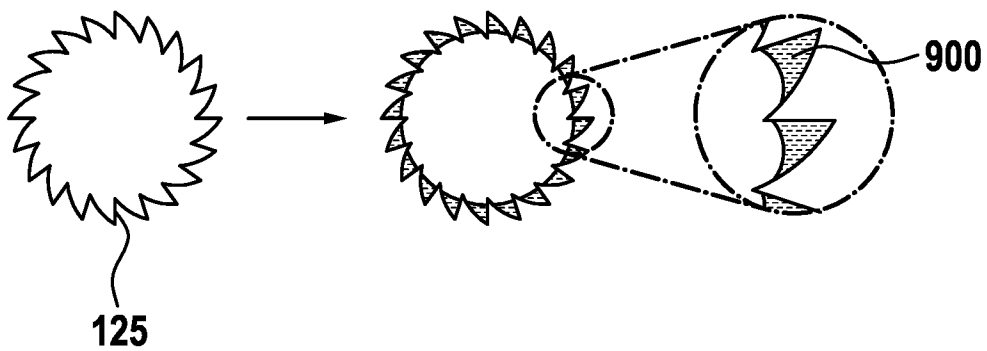
**Fig. 16A**



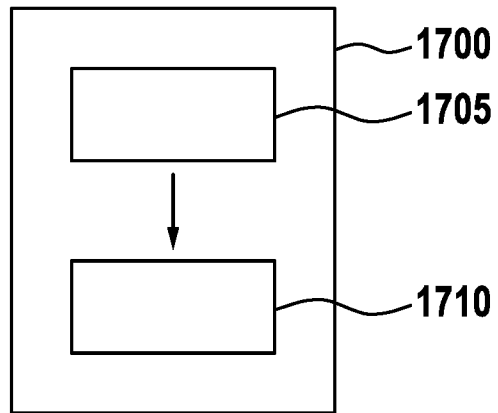
**Fig. 16B**



**Fig. 16C**



**Fig. 17**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP2023/057409**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>B01L 3/00</i> (2006.01)i; <i>B81C 1/00</i> (2006.01)i; <i>C23C 14/02</i> (2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01L; B82B; B81C; C23C  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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2016096172 A1 (CHIU DANIEL T [US] ET AL) 07 April 2016 (2016-04-07) paragraphs [0022], [0162], [0163], [0255], [0256]; claims 44,55-57; figures 6,12	1-3,5-15 4
X Y	FR 3098128 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]; ECOLE POLYTECH [FR] ET AL.) 08 January 2021 (2021-01-08) paragraphs [0001], [0130] - [0141]; figures 4-6	1-3,5-15 4
X Y	US 2020038867 A1 (BAROUD CHARLES [FR] ET AL) 06 February 2020 (2020-02-06) paragraphs [0013] - [0020], [0321], [0331] - [0333], [0360], [0396]; figures 5-47; example 1	1-3,5-15 4
Y A	DE 102019220017 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 24 June 2021 (2021-06-24) paragraph [0007]	4 1-3,5-15
A	WO 2019185508 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 03 October 2019 (2019-10-03) the whole document	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>13 June 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 June 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>Viskanic, Martino</b>  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/EP2023/057409**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2016096172	A1	07 April 2016	CN	102187216	A	14 September 2011
				EP	2324352	A2	25 May 2011
				US	2010041046	A1	18 February 2010
				US	2016096172	A1	07 April 2016
				US	2019217289	A1	18 July 2019
				WO	2010019388	A2	18 February 2010
<hr/>							
FR	3098128	A1	08 January 2021	CN	114375227	A	19 April 2022
				EP	3993906	A1	11 May 2022
				FR	3098128	A1	08 January 2021
				JP	2022540813	A	20 September 2022
				US	2022252519	A1	11 August 2022
				WO	2021004953	A1	14 January 2021
<hr/>							
US	2020038867	A1	06 February 2020	CN	110035825	A	19 July 2019
				EP	3519092	A1	07 August 2019
				FR	3056927	A1	06 April 2018
				JP	7150707	B2	11 October 2022
				JP	2019532805	A	14 November 2019
				JP	2022136156	A	15 September 2022
				US	2020038867	A1	06 February 2020
				WO	2018060471	A1	05 April 2018
<hr/>							
DE	102019220017	A1	24 June 2021	CN	114786815	A	22 July 2022
				DE	102019220017	A1	24 June 2021
				EP	4076751	A1	26 October 2022
				JP	2023507599	A	24 February 2023
				KR	20220114600	A	17 August 2022
				US	2023017412	A1	19 January 2023
				WO	2021122980	A1	24 June 2021
<hr/>							
WO	2019185508	A1	03 October 2019	CN	111886075	A	03 November 2020
				DE	102018204624	A1	02 October 2019
				EP	3774044	A1	17 February 2021
				US	2020406262	A1	31 December 2020
				WO	2019185508	A1	03 October 2019



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

INV. **B01L3/00 B81C1/00 C23C14/02**  
 ADD.

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

**B01L B82B B81C C23C**

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	<b>US 2016/096172 A1 (CHIU DANIEL T [US] ET AL) 7. April 2016 (2016-04-07)</b>	<b>1-3,5-15</b>
Y	<b>Absätze [0022], [0162], [0163], [0255], [0256]; Ansprüche 44,55-57; Abbildungen 6,12</b>	<b>4</b>
	-----	
X	<b>FR 3 098 128 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]; ECOLE POLYTECH [FR] ET AL.) 8. Januar 2021 (2021-01-08)</b>	<b>1-3,5-15</b>
Y	<b>Absätze [0001], [0130] - [0141]; Abbildungen 4-6</b>	<b>4</b>
	-----	
X	<b>US 2020/038867 A1 (BAROUD CHARLES [FR] ET AL) 6. Februar 2020 (2020-02-06)</b>	<b>1-3,5-15</b>
Y	<b>Absätze [0013] - [0020], [0321], [0331] - [0333], [0360], [0396]; Abbildungen 5-47; Beispiel 1</b>	<b>4</b>
	-----	
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" 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

**13. Juni 2023**

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

**21/06/2023**

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

**Viskanic, Martino**

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 10 2019 220017 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 24. Juni 2021 (2021-06-24)	4
A	Absatz [0007]	1-3, 5-15
A	WO 2019/185508 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 3. Oktober 2019 (2019-10-03) das ganze Dokument	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2023/057409**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
<b>US 2016096172 A1</b>	<b>07-04-2016</b>	<b>CN 102187216 A</b>	<b>14-09-2011</b>
		<b>EP 2324352 A2</b>	<b>25-05-2011</b>
		<b>US 2010041046 A1</b>	<b>18-02-2010</b>
		<b>US 2016096172 A1</b>	<b>07-04-2016</b>
		<b>US 2019217289 A1</b>	<b>18-07-2019</b>
		<b>WO 2010019388 A2</b>	<b>18-02-2010</b>
-----			
<b>FR 3098128 A1</b>	<b>08-01-2021</b>	<b>CN 114375227 A</b>	<b>19-04-2022</b>
		<b>EP 3993906 A1</b>	<b>11-05-2022</b>
		<b>FR 3098128 A1</b>	<b>08-01-2021</b>
		<b>JP 2022540813 A</b>	<b>20-09-2022</b>
		<b>US 2022252519 A1</b>	<b>11-08-2022</b>
		<b>WO 2021004953 A1</b>	<b>14-01-2021</b>
-----			
<b>US 2020038867 A1</b>	<b>06-02-2020</b>	<b>CN 110035825 A</b>	<b>19-07-2019</b>
		<b>EP 3519092 A1</b>	<b>07-08-2019</b>
		<b>FR 3056927 A1</b>	<b>06-04-2018</b>
		<b>JP 7150707 B2</b>	<b>11-10-2022</b>
		<b>JP 2019532805 A</b>	<b>14-11-2019</b>
		<b>JP 2022136156 A</b>	<b>15-09-2022</b>
		<b>US 2020038867 A1</b>	<b>06-02-2020</b>
		<b>WO 2018060471 A1</b>	<b>05-04-2018</b>
-----			
<b>DE 102019220017 A1</b>	<b>24-06-2021</b>	<b>CN 114786815 A</b>	<b>22-07-2022</b>
		<b>DE 102019220017 A1</b>	<b>24-06-2021</b>
		<b>EP 4076751 A1</b>	<b>26-10-2022</b>
		<b>JP 2023507599 A</b>	<b>24-02-2023</b>
		<b>KR 20220114600 A</b>	<b>17-08-2022</b>
		<b>US 2023017412 A1</b>	<b>19-01-2023</b>
<b>WO 2021122980 A1</b>	<b>24-06-2021</b>		
-----			
<b>WO 2019185508 A1</b>	<b>03-10-2019</b>	<b>CN 111886075 A</b>	<b>03-11-2020</b>
		<b>DE 102018204624 A1</b>	<b>02-10-2019</b>
		<b>EP 3774044 A1</b>	<b>17-02-2021</b>
		<b>US 2020406262 A1</b>	<b>31-12-2020</b>
		<b>WO 2019185508 A1</b>	<b>03-10-2019</b>
-----			