

①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 05 026 A1**

⑤① Int. Cl.⁶:
G 05 D 7/06
G 05 D 11/13
A 61 M 5/168
F 16 K 13/00

⑳① Aktenzeichen: P 44 05 026.7
⑳② Anmeldetag: 17. 2. 94
⑳④ Offenlegungstag: 24. 8. 95

⑦① Anmelder:
Forschungszentrum Rossendorf eV, 01474
Rossendorf, DE

⑦② Erfinder:
Howitz, Steffen, Dr.-Ing., 01309 Dresden, DE; Pham,
Minh Tan, Dr.sc.nat., 01324 Dresden, DE

⑤⑥ ® Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	31 44 758 C2
DE	41 35 655 A1
DE	36 18 380 A1
DE	34 21 082 A1
DE	30 31 810 A1
CH	6 82 456 A5
US	50 85 562
US	49 44 659
US	44 87 603
EP	05 68 902 A2
EP	1 34 614 A1

⑤④ Mikro-Fluidmanipulator

⑤⑦ Die Erfindung betrifft einen Mikro-Fluidmanipulator zum steuerbaren Transportieren, Dosieren, Injizieren und Mischen von Fluiden im Submikroliter-Bereich ohne mikromechanische Membranpumpen und Ventile. Sie betrifft im besonderen einen Mikro-Fluidmanipulator zur steuerbaren drucklosen Dosierung vorzugsweise hochkonzentrierter Medikamente.

Erfindungsgemäß baut sich der Mikro-Fluidmanipulator aus einem piezoelektrisch gesteuerten planaren Mikrotropfen-Emitter zum Erzeugen eines freitragenden Fluidstrahls und einer Mikro-Fluiddiode zur Einkopplung des Fluidstrahls in ein fließendes geschlossenes Fluidmedium auf. Der Eingang der Mikrofluiddiode ist in einer gasgefüllten Tröpfchenkammer in Flugweite des emittierten Fluidstrahls vom Ausgang des Mikrotropfen-Emitters getrennt angeordnet. Alle Komponenten des erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulators sind mittels mikrotechnischer Verfahren und mikrosystemtechnischen Aufbau- und Verbindungstechniken auf der Basis der Si-Glas-Technologie herstellbar.

Mit dem erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulator lassen sich alle Manipulationen des Fluidhandlings steuerbar realisieren. Er zeichnet sich in besonderer Weise durch die absolute Leckfreiheit, die Dosiergenauigkeit und Minimierung der Dosiergrenze, die Verkopplungsfähigkeit an fließenden geschlossenen Fluidmedien (z. B. in biologischen Objekten) sowie durch die einfache Konstruktion aus.

Die Erfindung betrifft einen Mikro-Fluidmanipulator zum steuerbaren Transportieren, Dosieren, und Mischen von Fluiden im Submikroliter-Bereich ohne mikromechanische Membranpumpen und Ventile. Sie betrifft im besonderen einen Mikro-Fluidmanipulator zur steuerbaren drucklosen Dosierung vorzugsweise hochkonzentrierter Medikamente.

Im Bereich der Biomedizintechnik sind bezüglich des Fluidhandlings implantierbare Medikamentenpumpen mit Ein- und Auslaß-Restriktion in „Open loop-Geräten“, steuerbare implantierbare Medikamentendosiersysteme auf der Basis der Treibgaspumpe mit Ventil und die Kolbenpumpe ohne Ventil bekannt. Die Realisierung solcher Systeme basiert bisher auf feinmechanischen Fertigungstechnologien. Probleme ergeben sich hierbei aus Fördermechanismen und Leckraten. Hinzu kommt die Einschränkung der kommerziellen Verfügbarkeit durch hohe Kosten. Zum Mikrofluidhandling in chemischen Mikroanalyse-Systemen und -verfahren, die gegenwärtig einen aktuellen Gegenstand der Forschung und Entwicklung darstellen, kommen bisher ausschließlich mikromechanische Membranpumpen und Ventile auf der Basis der Si-Technologie zum Einsatz [Van der Schoot et al., A silicon integrated miniature chemical analysis System, Sensors and Actuators B6 (1992)57–60]; M. Esashi, Integrated micro flow control systems, Proc. Fluid Toyota Conference, Nissin 1989, pp. 21/1-21/16]. Momentan erkennbar ist zum einen das Problem daß mikromechanische Ventile nicht absolut dicht schließen können. Leckraten von 0,25 bis 2,5 µl/min sind in der zitierten Arbeit angegeben worden. Die Nachweisgrenze ist dadurch eingeschränkt. Ein zweites Problem ist die aufwendige Herstellungs- und Montagetechnologie, da die Pumpen- und Ventilstrukturen sehr kompliziert sind.

Bezüglich des Mikro-Fluidhandlings sind weiterhin Mikropumpen zum Transportieren von Fluiden nach dem Prinzip der Elektrohydrodynamik [A. Richter, A. Plettner, K. A. Hofmann and H. Sandmaier, Electrohydrodynamic pumping and flow measurement, 4th IEEE Workshop on Micro Electro-Mechanical Systems, 30.1-2.2.1991, Nara, Japan] und des elektroosmotischen und elektrophoretischen Pumpens [C. S. Effenhauser, A. Manz und H. M. Widmer, Glass chips for high-speed capillary electrophoresis separations with submicrometer plate heights, Anal. Chem. 65(1993)2637–2642; D.J. Harrison, Z. Fan, K. Seiler and K. Flurri, Miniaturized Chemical Analysis Systems based on Electrophoretic Separations and Electroosmotic Pumping, 7th Inter. Conf. on Solid-State Sensors and Actuators, June 7 – 10, 1993 Yokohama, Japan, Digest of technical papers, pp. 403 – 406] vorgestellt worden. In den zitierten Arbeiten werden Labormuster auf der Basis der mikrotechnischen Verfahren der Si-Technologie beschrieben. Beiden Prinzipien gemeinsam ist die Voraussetzung, daß ein starkes elektrisches Feldes innerhalb des Fluids besteht, für dessen Erzeugung Spannungen von einigen hundert Volt bis Kilovolt und Elektroden in direktem Kontakt mit dem Fluidmedium erforderlich sind. Der Einsatz beschränkt sich auf nichtwäßrige oder niederleitfähige Fluidmedien. Darüber hinaus besteht das Problem der Leckrate, die die Dosiergenauigkeit im Submikroliter-Bereich einschränkt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Mikro-Fluid-Manipulator zum steuerbaren Transportieren, Dosieren, Injizieren und Mischen von Fluiden, ins-

besondere für Anwendungen im Bereich der Biomedizintechnik und der chemischen Mikrosensorik unter der Prämisse zu schaffen, daß die oben angeführten Probleme mikromechanischer Pumpen und Ventile ausgeschlossen sind, und damit ein besserer und sicherer Funktionsbetrieb, eine erhöhte Genauigkeit bezüglich des Dosiervolumens sowie eine verbesserte Unterscheidbarkeit zwischen Ein- und Aus-Zustand des Gesamtsystems erzielt werden.

Die Aufgabe wird durch die in den Patentansprüchen dargestellten Ausführungsformen der Erfindung mit mikrotechnisch hergestellten Komponenten und deren Montage zu einem kompakten Modul mittels mikrosystemtechnischer Aufbau- und Verbindungstechniken gelöst.

Mit der Erfindung wird das Modul zum Erzeugen des Fluidstrahls, hier als Mikrotropfen-Emitter benannt, in eine planare Konstruktion gebracht, welche Voraussetzung für eine Verkopplung mit weiteren modularen mikrotechnisch hergestellten Komponenten auf der Basis der Si-Glas-Technologie darstellt. Eine mit einem Dosierfluid-Vorrat verbundene Mikrokapillare ist als Mikrotropfenemitter ausgebildet, indem sie vor ihrer als Emitterdüse dienenden Austrittsöffnung zu eine Fluidkammer erweitert und deren Wandung mit einer piezoelektrischen Energiequelle gekoppelt ist. Die kurze Entfernung der Fluidkammer zur Emitterdüse ermöglicht, daß bei einer Spannungsbeaufschlagung des Piezo-Aktors das Fluid als Tröpfchen aus der Emitterdüse heraus gestoßen wird. Mit diesem Mikrotropfen-Emitter lassen sich über die Dimensionierung der Emitterdüse und die Frequenz des Piezo-Aktors Fluidtröpfchen in Volumen und Anzahl exakt steuern. Das Dosierfluid kann dazu u. a. aus einem Vorratsgefäß oder auch im Zuge einer durchlaufenden Kapillare dem Mikrotropfenemitter zugeführt, bzw. durch diesen hindurchgeführt werden. Eine fluidische Diode, die in Flugweite des emittierten Fluidstrahls so plaziert ist, daß der vom Mikrotropfen-Emitter emittierte Fluidstrahl auf ihren Eingang trifft, wird zur Einkopplung des freitragenden Fluid-Tröpfchenstrahls in ein weiteres fließendes Fluidmedium eingesetzt. Diese Mikrofluiddiode besteht aus einer beidseitig offenen Mikrokapillare oder einem System von dicht nebeneinander angeordneten Mikrokapillaren, welches im Grenzfall ein zweidimensionales Siebnetz darstellen kann. Die im Strömungskanal strömende Flüssigkeit benetzt beim Passieren der Mikrofluiddiode zwangsläufig die anliegenden Enden der Mikrokapillaren und spreitet bis zu deren gegenüberliegenden Enden empor. Unter dem Einfluß der Oberflächenspannung der emporstretenden Flüssigkeit bildet sich auf jeder dieser Mikrokapillaren auf der Seite der Tröpfchenkammer eine definierte Flüssigkeit-Gas-Grenzfläche, ein sogenannter Meniskus aus. Mit der Ausbildung jedes Meniskus wird der Vorgang des Spreitens der Flüssigkeit in der entsprechenden Mikrokapillare abrupt abgeschlossen und das Herausfließen der strömenden Flüssigkeit aus dieser Mikrokapillare vollständig verhindert. Wird nun eine zweite Flüssigkeit auf den Meniskus aufgesetzt, kommt es zur schlagartigen Benetzung zwischen beiden Flüssigkeiten und die zweite Flüssigkeit kann ohne Hinderung durch die Mikrokapillare in das Innere des Strömungskanales gelangen. Der ungehinderte Eintritt der zweiten Flüssigkeit über den Meniskus der ersten Flüssigkeit in den Strömungskanal erfolgt dabei über Diffusion und Konvektion.

Durch eine entsprechende Behandlung ihrer ein- und ausgangsseitigen Kapillaroberflächen kann die Dimen-

sionierung der Kapillarweite der Mikrofluiddiode in Abhängigkeit von Dosier- und Zielfluid weiter variiert werden, so daß sie als semipermeable Membran ein Eindringen des äußeren Zielfluids in den Mikro-Fluidmanipulator mit Sicherheit verhindert, den Transport des Dosierfluids in das Zielfluid jedoch garantiert.

Unter Bezugnahme auf die zugehörigen Zeichnungen wird die Erfindung an folgenden Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Fig. 1 zeigt die Schnittdarstellung der planaren Konstruktion des erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulators, welcher als ein zusammengesetztes Modul mit zwei Funktionseinheiten, dem Mikro-Tropfenemitter und der Mikrofluiddiode realisiert ist. Die mit einer externen oder aber in den Chip integrierten Vorratskammer für das Dosierfluid verbundene Kapillare **1**, die Fluidkammer **2**, die Emitterdüse **3** und der piezoelektrisch angetriebene, auf der Fluidkammer **2** platzierte Aktor **4**, bilden den Mikrotropfen-Emitter. Durch eine Spannungsbeaufschlagung des Aktors werden Dosierfluidtröpfchen in die, aus einem gasgefüllten, geschlossenen Hohlraum bestehende Tröpfchenkammer **5** emittiert und benetzen dort die Eingangsoberfläche der Mikrofluiddiode **6**. Diese Eingangsoberfläche kann z.B. zur Unterstützung der Dosierung einer wäßrigen Lösung in ein wäßriges Zielfluid hydrophil ausgestattet sein, während die Ausgangsseite hydrophob beschichtet ist. Auch allein durch die Dimensionierung der Kapillaren und dem sich ausbildenden Meniskus ist ein ungehinderter Übergang des Dosierfluids in das äußere Zielfluid gewährleistet, wohingegen das äußere, nahezu drucklose Fluid die Mikrofluiddiode nicht passieren kann. Die Mikrofluiddiode **5** ist hier beispielhaft als eine in Si durchgeätzte Netzstruktur mit einer Maschenweite von z.B. $30 \times 30 \mu\text{m}^2$ ausgebildet. Die ausgangsseitige Öffnung **7** der Mikrofluiddiode stellt die Verbindung zu einem fließenden Zielfluid her.

Fig. 2 zeigt eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulator mit der beispielhaften Dimensionierung: Chipgröße von $18 \times 12 \text{ mm}^2$, Fluidkammer von $1000 \times 1000 \times 200 \mu\text{m}^3$, Kapillarquerschnitt von $200 \times 200 \mu\text{m}^2$, Öffnung der Emitterdüse von $92 \times 92 \mu\text{m}^2$, Maschenweite des Diennetzes von $30 \times 30 \mu\text{m}^2$.

Fig. 3 zeigt die schematische Darstellung für ein zweites Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulators. Angegeben ist die beispielhafte Konstruktion eines 4-Kanal-Fluidinjektors. Dieser Fluidinjektor besteht aus mehreren, mit separaten Fluidvorratskammern F1... 4 verbundenen Mikrotropfen-Emittern (MTE1 ... 4), die alle in die, den Eingang der Mikrofluiddiode bildende Tröpfchenkammer **2** der gemeinsamen Mikrofluiddiode **1** münden. Die Funktion dieses Fluidinjektors ähnelt einem mechanischen Multikanal-Ventil, das an mehrere mechanische Membranpumpen angeschlossen ist. Der wesentliche Unterschied besteht darin, daß der Fluidinjektor mit der erfindungsgemäßen Lösung leckfrei arbeitet und somit eine bessere Dosiergenauigkeit gestattet. Aus dem angeführten Beispiel ist ein Multikanal-Fluidinjektor mit beliebiger Anzahl an Einzelkomponenten selbstverständlich ableitbar.

Eine auf der Basis des erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulator aufgebaute Medikamenten-Mikrodosiervorrichtung die besonders effektiv und kostengünstig herstellbar ist, und eine erhöhte Dosiergenauigkeit bei einer Verkleinerung der Dosiermenge aufweist sowie einen sichereren Funktionsbetrieb ermöglicht, ist in

Fig. 4 beispielhaft dargestellt. Die Konstruktion besteht insgesamt aus mikrotechnisch hergestellten Komponenten, deren Montage zu einem kompakten Modul mittels mikrosystemtechnischer Aufbau- und Verbindungstechniken erfolgt. Der von dem piezoelektrischen Aktor **4** angetriebene Mikrotropfen-Emitter ist über ein zum Ausgleich eines eventuellen Überdruckes vorgesehenes Sicherheitsventil **8** an ein Vorratsgefäß für das Medikamentenfluid **9** angeschlossen. Er mündet mit seiner Emitterdüse **3** in die Tröpfchenkammer **5**, welche im Zustand „Dosieren-Aus“ fluidleer ist. Der Boden der Tröpfchenkammer **5** stellt den Eingang der Mikrofluiddiode **6** dar, welche über die Kanüle **10** das Dosiergut in das fließende biologische Fluidmedium führt.

In **Fig. 5** ist schematisch ein Beispiel aufgezeigt, bei dem der Mikrofluid-Manipulator im Sinne einer Probenahme aus einem fließenden, veränderlichen Dosierfluid eingesetzt wird. Dazu wird der Mikrotropfen-Emitter in den Verlauf der Dosierfluid-Strömungskapillare so integriert, daß er ständig und unabhängig von seiner eigenen Ansteuerung vom veränderlichen Dosierfluid durchströmt wird. Erst bei Meßbedarf wird der Mikrotropfenemitter MTE aktiviert und emittiert das zu diesem Zeitpunkt anliegende aktuelle Dosierfluid über die Mikro-Fluiddiode in den Zielfluid-Strömungskanal.

Mit dem erfindungsgemäßen Mikro-Fluidmanipulator gelingt es, ein neues Konzept zum steuerbaren Transportieren, Dosieren, Injizieren und Mischen von Fluiden ohne mikromechanische Membranpumpen und Ventile zu realisieren. Der besondere Vorteil der sich aus der erfindungsgemäßen Lösung ergibt, besteht in der vollständigen fluidischen Entkopplung zwischen dem Mikrotropfen-Emitter und der Mikrofluiddiode über die Tröpfchenkammer. Daraus resultiert eine absolute Unterscheidbarkeit zwischen dem Ein-Zustand und dem Aus-Zustand, so daß im Aus-Zustand eine totale Leckfreiheit erzielbar ist. Dies ermöglicht über die Steuerfrequenz des piezoelektrischen Aktors und die Dimensionierung der Emitterdüse eine Dosiergenauigkeit im Pikoliter-Bereich. Der erfindungsgemäße Mikro-Fluidmanipulator zeichnet sich durch eine einfache Konstruktion aus, woraus sich Vorteile bezüglich Miniaturisierung und Herstellung ergeben. Mit dem hier eingeführten Prinzip der Einkopplung eines freitragenden Fluid-Tröpfchenstrahls in ein fließendes geschlossenes Fluidmedium wird ein neues Anwendungsfeld in der Biomedizintechnik und der chemischen Mikrosensorik ermöglicht.

Darüber hinaus sind selbstverständlich Anwendungen auf allen technischen Gebieten möglich, bei denen das Problem einer miniaturisierten Fluiddosierung besteht, wie z.B. in der Pharma- und Feinchemikalien-Industrie, der Labor- und Weltraumtechnik, der Bio- und Gentechnologie sowie in der Automobilindustrie z.B. für Kat-Systeme.

Patentansprüche

1. Mikro-Fluidmanipulator zum steuerbaren Transportieren, Dosieren, Injizieren und Mischen von Fluiden im Pikoliter- bis Mikroliterbereich, bestehend aus einer planaren Anordnung eines mit einem Dosierfluid-Vorrat verbundenen Mikrotropfen-Emitters und einer, über eine, aus einem geschlossenen, gasgefüllten Hohlraum bestehende Tröpfchenkammer mit dem Mikrotropfenemitter verbundenen, nur in einer Richtung fluiddurchlässigen Mikrofluiddiode, wobei Mikrotropfenemitter

und Mikrofluiddiode so angeordnet sind, daß der vom Mikrotropfenemitter emittierte Fluidtropfen auf den Eingang der Mikrofluiddiode trifft, und daß die Mikrofluiddiode ausgangsseitig in ein strömendes Zielfluid mündet.

5

2. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikrotropfenemitter aus einer Mikrokapillare besteht, die vor ihrer als Emitterdüse fungierenden Austrittsöffnung zu einer Fluidkammer erweitert ist, deren Wandung an eine piezoelektrisch steuerbare Energiequelle angekoppelt ist.

10

3. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikrotropfen-Emitter in einer von einem veränderlichen Dosierfluid durchströmten Kapillare angeordnet ist.

15

4. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrofluiddiode aus einer beidseitig offenen Mikrokapillare oder einem System von dicht nebeneinander angeordneten beidseitig offenen Mikrokapillaren besteht, wobei die Kapillar-Oberflächen eingangsseitig hydrophil und ausgangsseitig hydrophob ausgestattet sind.

20

5. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß dessen Komponenten aus Silizium, Glas, Keramik, Metall oder aus einer Kombination von diesen Materialien aufgebaut und durch mikrotechnische Verfahren und mikrosystemtechnische Aufbau- und Verbindungstechniken hergestellt sind.

25

6. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der Tröpfchenkammer hydrophob ist.

30

7. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Mikrotropfenemitter und Mikrofluiddioden zu einer mehrschichtigen Kaskade kombiniert sind.

35

8. Mikro-Fluidmanipulator nach Anspruch 1, insbesondere zur steuerbaren, drucklosen Dosierung vorzugsweise hochkonzentrierter Medikamente für den Einsatz in der Biomedizin, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Vorratsgefäß und dem Mikrotropfenemitter ein druckkompensiertes Sicherheitsventil angeordnet ist, und daß der Ausgang der Mikrofluiddiode in eine biokompatible Kopplungskanüle mündet.

40

45

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

50

55

60

65

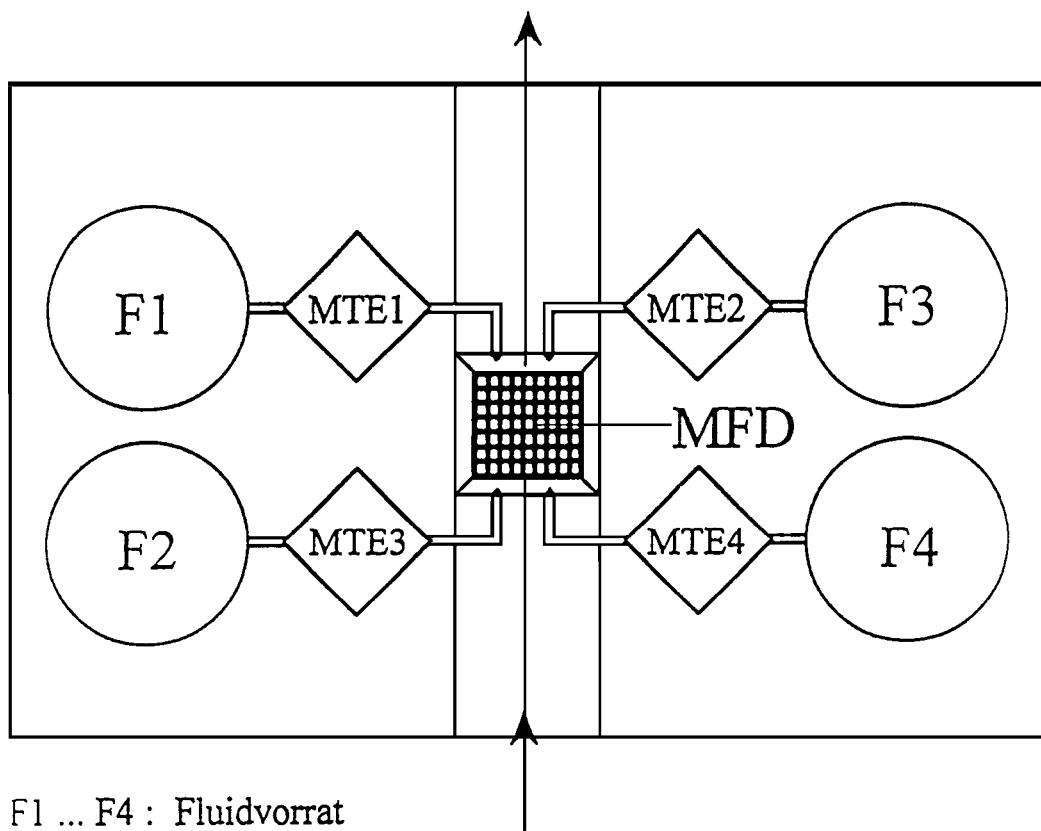


Fig. 3

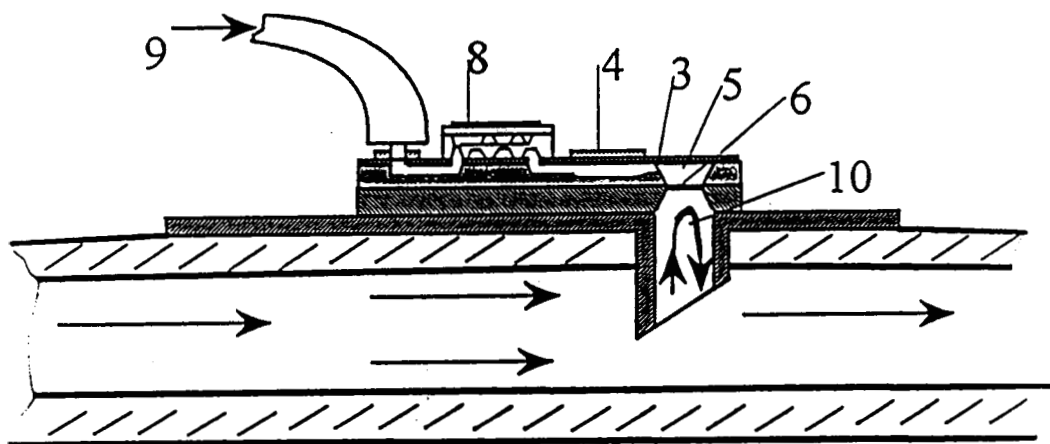


Fig. 4

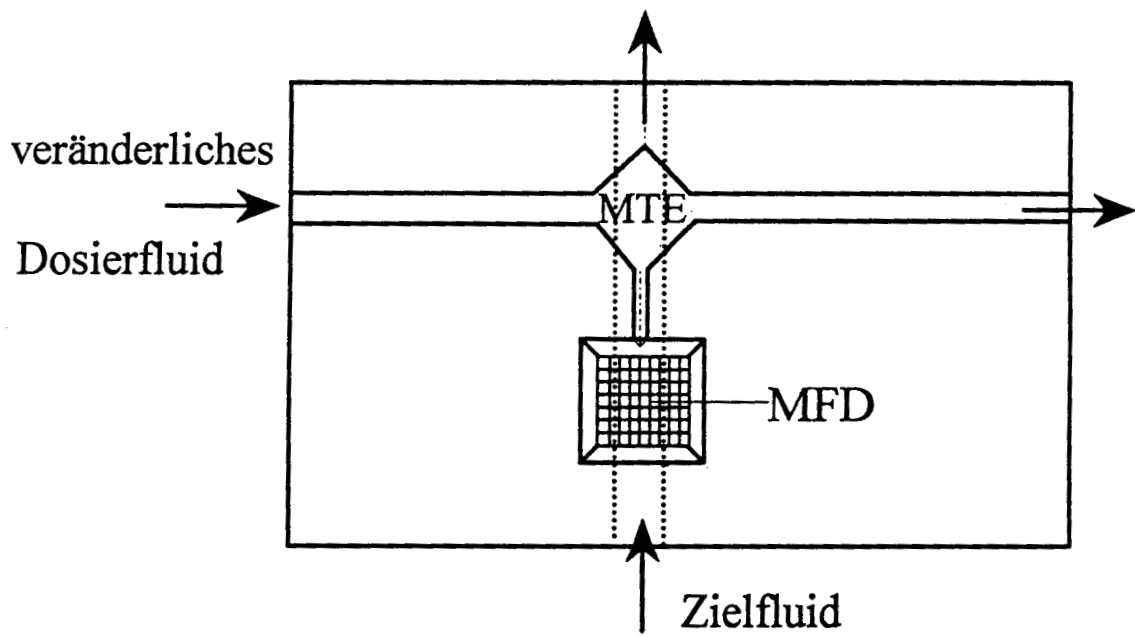


Fig. 5

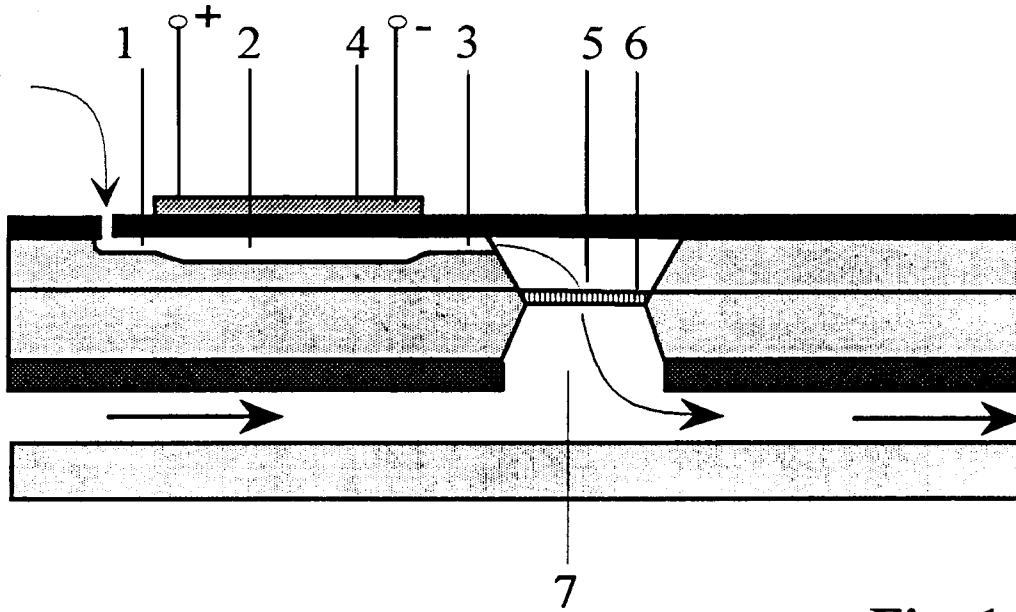


Fig. 1

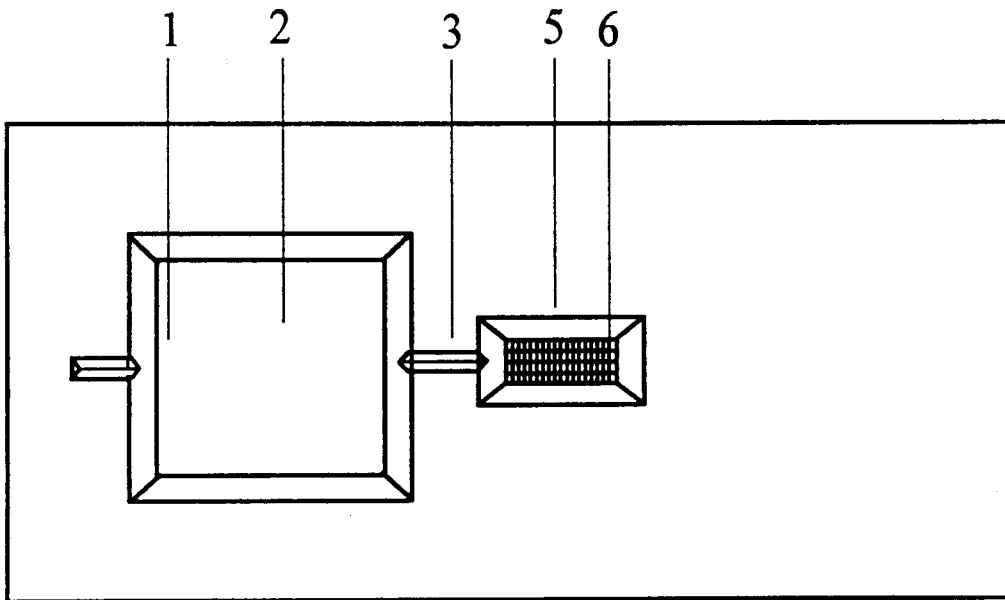


Fig. 2