



(10) **DE 10 2009 005 925 B4** 2013.04.04

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 005 925.3**  
(22) Anmeldetag: **23.01.2009**  
(43) Offenlegungstag: **29.07.2010**  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **04.04.2013**

(51) Int Cl.: **G01N 1/40** (2006.01)  
**G01N 33/483** (2006.01)  
**B01L 3/00** (2006.01)  
**G01N 15/14** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:  
**Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte  
Forschung e.V., 78052, Villingen-Schwenningen,  
DE**

(74) Vertreter:  
**Schoppe, Zimmermann, Stöckeler, Zinkler &  
Partner, 82049, Pullach, DE**

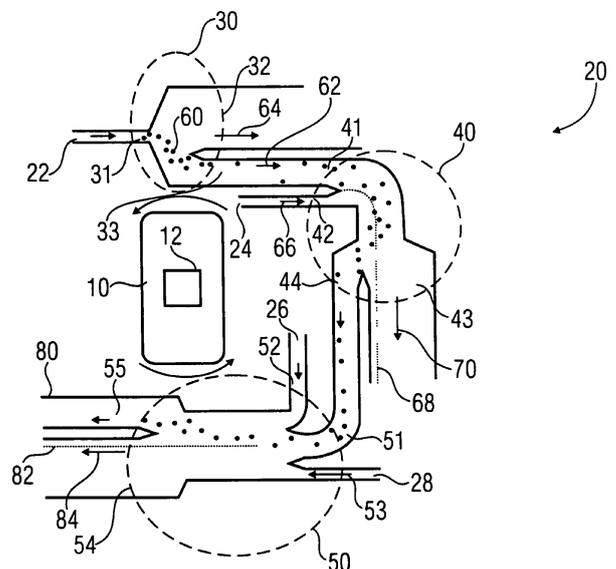
(72) Erfinder:  
**Karle, Marc, 79424, Auggen, DE; Miwa, Junichi,  
Dr., 79110, Freiburg, DE; Stetten, Felix von, Dr.,  
79112, Freiburg, DE; Zengerle, Roland, Prof. Dr.,  
79183, Waldkirch, DE; Roth, Günter, Dr., 79110,  
Freiburg, DE; Häberle, Stefan, Dr., 78112, St.  
Georgen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**siehe Folgeseiten**

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung und Verfahren zur Handhabung von Biomolekülen**

(57) Hauptanspruch: Vorrichtung zur Handhabung von Biomolekülen mittels magnetischer Partikel (60), die eine Affinität zu den Biomolekülen aufweisen, mit folgenden Merkmalen:

einer Kanalstruktur (20; 200; 250; 302), die zur Erzeugung einer Mehrphasenströmung ausgelegt ist;  
zumindest einem Magnetkraftelement (10; 212; 270, 274, 276; 300, 300'), das relativ zu der Kanalstruktur (20; 200; 250; 302) bewegbar ist; und  
einer Einrichtung (12; 304, 306, 308) zum Erzeugen einer Relativbewegung zwischen dem zumindest einen Magnetkraftelement und der Kanalstruktur zum Beaufschlagen der Kanalstruktur (20) mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld, um eine Position der magnetischen Partikel (60) in zumindest einem Kanalstrukturabschnitt (30, 40, 50) der Kanalstruktur (20) zu steuern und um die magnetischen Partikel über eine Phasengrenze der Mehrphasenströmung zu bewegen.



(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

<b>DE</b>	<b>10 2004 040 785</b>	<b>A1</b>
<b>US</b>	<b>6 297 061</b>	<b>B1</b>
<b>US</b>	<b>7 138 269</b>	<b>B2</b>
<b>US</b>	<b>2001 / 0 017 158</b>	<b>A1</b>
<b>US</b>	<b>2008 / 0 124 779</b>	<b>A1</b>
<b>EP</b>	<b>1 327 473</b>	<b>A1</b>
<b>WO</b>	<b>2007/ 044 642</b>	<b>A2</b>

**Peyman, S.A. [u.a.]: Rapid, multi-step bioassays on the surface of mobile magnetic particles in continuous flow. In: 12th Int. Conf. on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, TAS, San Diego, USA (2008), S. 1114-1116**

**Sasso, L.A., Zahn, J.D.: Continuous microfluidic immunosensing with antibody conjugated paramagnetic beads. In: 12th Int. Conf. on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, TAS, San Diego, USA (2008), S. 77-79**

**Shikida, M. [u.a.]: Magnetic handling of droplet in micro chemical analysis system utilizing surface tension and wettability. In: Proceedings of the 17th IEEE int. conf. on micro electro mechanical systems (MEMS 2004), Maastricht, Niederlande, Jan. 2004, S. 359-362**

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung befasst sich mit Vorrichtungen und Verfahren zur Handhabung von Biomolekülen und insbesondere mit Vorrichtungen und Verfahren zur Handhabung von Biomolekülen mittels magnetischer Partikel, die eine Affinität zu den Biomolekülen aufweisen.

**[0002]** Bei molekularbiologischen Untersuchungen ist eine Handhabung und Prozessierung von Biomolekülen unverzichtbar. Viele bekannte Systeme setzen hierbei auf die sogenannte Magnetophorese, bei der die langreichweitigen und großen Kräfte von Magnetkraftelementen verwendet werden, um Biomoleküle zu handhaben, siehe M. A. M. Gijs, „Magnetic bead handling on-chip: new opportunities for analytical applications“, *Microfluidics Nanofluidics*, Oct. 2004, S. 22–40.

**[0003]** Mittels Magnetophorese lassen sich in einem kontinuierlichen Fluss suspendierte, magnetische Partikel nach der magnetischen Suszeptibilität sortieren, Pamme N. et al., „On-chip free-flow magnetophoresis: Continuous flow separation of magnetic particles and agglomerates“, *Anal. Chem.*, Bd. 76, Nr. 24, S. 7250–7256, Dec. 2004. Hierzu werden konstante Magnetfelder angelegt, die mindestens eine Komponente senkrecht zur Flussrichtung und große Magnetfeldgradienten aufweisen.

**[0004]** Werden kleine Mengen einer Suspension bestehend aus einer Pufferlösung und magnetischen Partikeln auf einer Oberfläche als kleine Tropfen platziert, so können die Partikel anhand entsprechender Magnetkraftelemente manipuliert und von Tropfen zu Tropfen transferiert werden. Um ein Verdampfen der Pufferlösung zu verhindern, wird der Tropfen dabei mit einer hydrophoben Phase eingeschlossen, siehe J. Pipper et al., „Clockwork PCR including sample preparation“, *Angewandte Chemie-International Edition*, Bd. 47, Nr. 21, S. 3900–3904, 2008; und U. Lehmann et al., „Droplet-based DNA purification in a magnetic lab-on-a-chip“, *Angewandte Chemie-International Edition*, Bd. 45, Nr. 19, S. 3062–3067, 2006.

**[0005]** Innerhalb mikrofluidischer Kanäle werden magnetische Partikel häufig durch Magnetkraftelemente immobilisiert, um sie mit entsprechenden Pufferlösungen zu überströmen. Aus E. P. Furiani et al., „A model for predicting magnetic particle capture in a microfluidic bioseparator“, *Biomedical Microdevices*, Bd. 9, Nr. 4, S. 450–463, Aug. 2007, der US 2007/0207548 A1, der US 2007/0190653 A1 und der US 7,138,269 B2 sind Umsetzungen bekannt, bei denen Partikel direkt an einer Kanalwand immobilisiert werden. Bei F. Lacherme et al., „Full on-chip nanoliter immunoassay by geometrical magnetic trapping of nanoparticle chains“, *Anal. Chem.*, Bd. 80, Nr. 8, S. 2905–2910, Apr. 2008 und in der

US 6,632,655 B1 sind Umsetzungen beschrieben, bei denen die Partikel in der Kanalmitte immobilisiert werden. Hierbei erfolgt eine diskontinuierliche Arbeitsweise aus Anlagern der magnetischen Partikel an die Oberfläche, gefolgt von einem Überströmen mit einer Lösung und einem nachfolgenden Ablösen der magnetischen Partikel.

**[0006]** Aus der US 2007/0207548 A1 ist es ferner bekannt, magnetische Partikel unter Verwendung eines Magneten aus einer Probenlösung in eine Pufferlösung zu ziehen.

**[0007]** Die US 7,364,921 B1 beschreibt ein System, bei dem Gele eingesetzt werden, um die Diffusion der magnetischen Partikel zu verlangsamen. Ferner wird hier ein wiederholtes Erhöhen und Verringern des magnetischen Feldes auf eine gepulste Art und Weise verwendet, um eine räumliche Trennung magnetischer Komponenten zu bewirken. Eine Kombination einer Magnetophorese mit einer Elektrophorese ist aus der US 2006/0286596 A1 bekannt, während eine Kombination aus einer Magnetophorese und einer Dielektrophorese aus der US 7,033,473 B2 bekannt ist. Solche Kombinationen sind jedoch aufwendig. Ferner ist beispielsweise aus der US 2004/0009614 A1 ein System bekannt, bei dem eine Mehrzahl von Magnetkraftelementen zur Manipulation magnetischer Partikel verwendet wird.

**[0008]** Auch kontinuierlich arbeitende Systeme zur Prozessierung von Biomolekülen sind aus dem Stand der Technik bekannt, siehe beispielsweise die US 7,384,561 B2 und die US 2008/0124779 A1, wobei entweder nur die Puffer-Lösungen kontinuierlich durch die Mikrokanäle fließen können oder kleine magnetische Streifen in die Mikrokanäle eingesetzt sind, was Produktion und Flexibilität dieser Systeme deutlich erschwert.

**[0009]** Andere bekannte Systeme, siehe beispielsweise die US 2007/0231888 A1 sind auf den Einsatz von Blut beschränkt oder nutzen mehrere veränderliche elektrische Potenziale, siehe US 6,467,630 B1, was eine komplexe Anordnung von Elektroden erfordert. Aus der US 6,383,397 B1 ist ein System mit vielen parallelen Rohren bekannt, wobei jedes Rohr mit Drähten umwickelt ist, um Magnetfelder zu erzeugen. Aus der US 6,132,607 ist ein System mit einer Vielzahl an Magnetkraftelementen bekannt, um unter Verwendung eines mehrdimensionalen Gradienten Komponenten eines Gemisches chemischer Entitäten magnetisch zu trennen und zu behandeln. Aus der US 5,705,064 ist die Verwendung einer Vielzahl von Magnetkraftelementen bekannt, die zusammen ein magnetisches Rohr bilden.

**[0010]** Bei bekannten Systemen werden zur Magnetophorese meist superparamagnetische Partikel eingesetzt, die eine hohe Suszeptibilität aufweisen. Da-

durch lassen sich durch extern angelegte magnetische Felder leicht und schnell magnetische Dipole in den Partikeln induzieren. Andererseits verschwinden diese induzierten Bipole in den Partikeln und die magnetische Anziehung ebenso schnell, wenn das externe Magnetfeld wegfällt, so dass keine Magnetisierung in den Partikeln verbleibt. Neben ihren magnetischen Eigenschaften absorbieren diese Partikel Laserstrahlung, was weitere Anwendungsmöglichkeiten, wie das Entfernen einer Pufferlösung, siehe J. G. Lee et al. „Microchip-based one step DNA extraction and real-time PCR in one chamber for rapid pathogen identification“, Lab Chip, Bd. 6, Nr. 7, S. 886–895, 2006, oder die Realisierung von Ventilen durch Schmelzen von Wachs, siehe J. M. Park et al., „Multifunctional microvalves control by optical illumination an nanoheaters and its application in centrifugal microfluidic devices“, Lab Chip, Bd. 7, Nr. 5, S. 557–564, 2007, bietet. Die Oberflächen der superparamagnetischen Partikel lassen sich auf vielfältige Weise modifizieren. Beispiele solcher Oberflächenmodifikationen sind funktionelle Gruppen, wie Amine und Epoxide, oder Biomoleküle, wie Streptavidin oder Antikörper.

**[0011]** Superparamagnetische Partikel sind in handelsüblichen DNA-Extraktions-Kits erhältlich. Die mit solchen Kits mitgelieferten Pufferlösungen ermöglichen optimale Bedingungen für einzelne Schritte eines kompletten DNA-Extraktionsprozesses. Nach dem Binden der DNA-Moleküle an die Partikel werden Verunreinigungen durch Waschschriffe entfernt, und die aufgereinigte DNA von den Partikeln eluiert. Kommerzielle DNA-Extraktions-Kits ermöglichen jedoch keinen kontinuierlichen Betrieb und erfordern eine Vielzahl einzelner Arbeitsschritte. Bei jedem Arbeitsschritt ist die Gefahr von Kontaminationen gegeben.

**[0012]** Ferner sind Pipettier-Roboter bekannt, die das Kontaminationsrisiko verringern können, indem sie DNA-Extraktions-Kits automatisieren. Auch hier ist jedoch eine kontinuierliche Arbeitsweise nicht möglich.

**[0013]** Ein System, das quasi-kontinuierlich arbeitet, ist in der WO 2006/056579 A2 beschrieben. Dabei werden die Partikel durch periodisches Umpolen von Elektromagneten in Lösung gehalten und mit einer Pufferlösung durchströmt. Dadurch, dass die Partikel örtlich auf eine bestimmte Region begrenzt gehalten werden, müssen die benötigten Puffer nacheinander durch die Partikel geströmt werden. Dies erlaubt zwar eine Aufreinigung der Partikel, ist jedoch diskontinuierlich.

**[0014]** Aus dem Stand der Technik sind ferner Lab-on-a-Chip-Systeme zur Aufreinigung von Biomolekülen bekannt, siehe M. Matsunaga et al., „Microfabricated devices for DNA extraction toward realization

of deep-sea in situ gene analysis“, Oceans, Bd. 1, S. 89–94, 2004, und die US 5,834,303. Allerdings arbeiten derartige Systeme nicht kontinuierlich und sind auf eine Klasse von Biomolekülen beschränkt. Des Weiteren führt eine einzelne Kartusche meist nur eine Operation aus, beispielsweise Zell-Lyse, DNA-Aufreinigung, DNA-Amplifikation, oder DNA-Detektion. Somit sind für eine erfolgreiche Extraktion von DNA auf Zellen mindestens zwei Kartuschen erforderlich, eine für die Zell-Lyse und eine für die DNA-Aufreinigung.

**[0015]** Des Weiteren sind Lab-on-a-Chip-Systeme bekannt, bei denen biologische Essays im kontinuierlichen Fluss und mit Einsatz mehrerer Pufferlösungen durchgeführt werden können. Derartige Systeme setzen auf magnetische Partikel für den Transport einer Zielsubstanz in die unterschiedlichen Pufferlösungen in einer Laminarströmung mittels Magneto-phorese mit einem Permanentmagneten, siehe S. A. Peyman et al., „Rapid, multi-step bioassays on the surface of mobile magnetic particles in continuous flow“,  $\mu$ Tas 2008, S. 1114–1116, oder mehreren Permanentmagneten, L. A. Sasso et al., „Continuous microfluidic immunosensing with antibody conjugated paramagnetic beads“,  $\mu$ Tas 2008, S. 77–79. Bei diesen Systemen sind die Permanentmagnete an festen Positionen auf der Kartusche angebracht, wobei diese Position exakt kalibriert werden muss, damit die magnetischen Partikel zwar einerseits angezogen und über die Phasengrenze in die einzelnen Pufferlösungen bewegt werden, aber andererseits nicht an der Kanalwand immobilisiert werden.

**[0016]** Aus der DE10355460 A1 ist ein Mikrofluidsystem mit einem Basiskörper bekannt, in welchem mindestens ein Mikrokanal gebildet ist, der von einem mit Partikeln, insbesondere Biopartikeln, beladenen Fluidstrom durchströmbar ist. Benachbart zu dem mindestens einen Mikrokanal sind Magnetkraftelemente angeordnet, wobei die Magnetkraftelemente wenigstens ein Magnetkraftelement umfassen, welches außerhalb einer von anderen der Magnetkraftelemente längs des mindestens einen Mikrokanals aufgespannten Ebene in dem Basiskörper angeordnet ist.

**[0017]** Aus der WO 2007/044642 A2 ist eine mikrofluidische Trennvorrichtung bekannt, bei der Material, das an magnetische Partikel gebunden ist, von einem laminaren Flussweg zu einem anderen gezogen wird, indem ein lokaler Magnetfeldgradient angelegt wird.

**[0018]** Aus der DE 10 2004 040 785 A1 ist ein mikrofluidisches System bekannt, bei dem zwei stationäre Elektromagneten 6 und 7 vorgesehen sind. Ein Elektromagnet wird aktiviert, um immunomagnetische Partikel einem elektromagnetischen Feld zu unterwerfen, um diese über eine Flüssigkeitsstromgrenze hinwegzuziehen. Mittels eines zweiten Elek-

tromagneten werden die immunomagnetischen Partikel dann zurückgezogen.

**[0019]** Die US 6,297,061 B1 offenbart Reagenzien, die auf Beads immobilisiert sind, wobei die Beads magnetisch sein können, um ein Magnetfeld zur Steuerung verwenden zu können.

**[0020]** Die EP 1 327 473 A1 beschreibt ein Verfahren zum Durchführen von Reaktionslösungen, wobei zu diesem Zweck magnetische Feldschwankungen verwendet werden, um magnetische Beads zu bewegen, wobei diese Feldschwankungen durch sequenzielles Anregen mehrerer Elektromagnete erzeugt werden oder durch ein Bewegen von Permanentmagneten, die außerhalb des Reaktionsgefäßes angeordnet sind.

**[0021]** Die US 2001/0017158 A1 befasst sich mit Magneten, die verwendet werden, um Flüssigkeitstropfen durch eine Kanalstruktur zu bewegen. Magneten, die verwendet werden, um die Fluidbewegung zu steuern, können einzelne Magneten oder ein oder mehrere Arrays von Magneten, deren Elemente zu diesem Zweck einzeln gesteuert werden können, sein.

**[0022]** Shikida, M. [u. a.]: Magnetic handling of droplet in micro chemical analysis system utilizing surface tension and wettability. In: Proceedings of the 17<sup>th</sup> IEEE International conference on micro electro mechanical systems (MEMS 2004), Maastricht, Niederlande, Januar 2004, Seiten 359–362, offenbaren eine Möglichkeit, magnetische Tropfen zu handhaben, ohne dass diese an einer Glasoberfläche anhaften. Zu diesem Zweck wird die Oberfläche einer Glasplatte mit Silikonöl versehen. Ferner beschreibt diese Schrift ein Bewegen magnetischer Beads innerhalb einer Pufferlösung unter Verwendung eines sich bewegend Magneten.

**[0023]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, Vorrichtungen und Verfahren zur Handhabung von Biomolekülen zu schaffen, die einen einfachen Aufbau und einen kontinuierlichen Betrieb ermöglichen.

**[0024]** Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 und ein Verfahren gemäß Anspruch 13 gelöst.

**[0025]** Ausführungsbeispiele der Erfindung schaffen eine Vorrichtung zur Handhabung von Biomolekülen mittels magnetischer Partikel, die eine Affinität zu den Biomolekülen aufweisen, mit folgenden Merkmalen: einer Kanalstruktur, die zur Erzeugung einer Mehrphasenströmung ausgelegt ist; zumindest einem Magnetkraftelement, das relativ zu der Kanalstruktur bewegbar ist; und

einer Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung zwischen dem zumindest einen Magnetkraftelement und der Kanalstruktur, zum Beaufschlagen der Kanalstruktur mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld, um eine Position der magnetischen Partikel in zumindest einem Kanalstrukturabschnitt der Kanalstruktur zu steuern und um die magnetischen Partikel über eine Phasengrenze der Mehrphasenströmung zu bewegen.

**[0026]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung weist das relativ zu der Kanalstruktur bewegbare Magnetkraftelement zumindest ein rotierbares Magnetkraftelement auf, das ausgelegt ist, um ein rotierendes Magnetfeld zu erzeugen. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung können ein oder mehrere Magnetkraftelemente an einer Fördereinrichtung, wie z. B. einem Förderband, angebracht sein, um eine translatorische Bewegung des oder der Magnetkraftelemente zu bewirken, um die Kanalstruktur mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld zu beaufschlagen. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung können das oder die Magnetkraftelemente Permanentmagneten oder Elektromagneten aufweisen.

**[0027]** Bei Ausführungsbeispielen kann die Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung ausgebildet sein, um das zumindest eine Magnetkraftelement zu bewegen, während die Kanalstruktur stationär bleibt. Bei alternativen Ausführungsbeispielen kann die Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung ausgebildet sein, um die Kanalstruktur zu bewegen, während das zumindest eine Magnetkraftelement stationär bleibt. Wiederum alternativ kann die Einrichtung ausgebildet sein, um das zumindest eine Magnetkraftelement und die Kanalstruktur zu bewegen.

**[0028]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung weist die Kanalstruktur eine Mehrzahl von separaten Einlässen zur Erzeugung der Mehrphasenströmung auf. Die Mehrphasenströmung kann im wesentlichen laminare Ströme verschiedener Flüssigkeiten aufweisen. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung weist eine Einrichtung zum Erzeugen der Mehrphasenströmung Injektionsmittel, beispielsweise Pumpen, zum Injizieren unterschiedlicher Flüssigkeiten in die Einlässe auf. Die Mehrphasenströmung kann in einem Kanal vorliegen oder in einer Mehrzahl von Kanälen, die fluidisch verbunden sind.

**[0029]** Erfindungsgemäß kann eine Relativbewegung zwischen einem Magnetkraftelement und einer Kanalstruktur, wie z. B. eine Rotation eines Magnetkraftelements, wie z. B. eines Permanentmagneten oder eines Elektromagneten, ein zeitlich variierendes Magnetfeld erzeugen, durch das magnetische Partikel in einer Kanalstruktur, die Teil eines Mikrofluidiksystems sein kann, gesteuert werden. Durch das erzeugte, zeitliche variierende Magnetfeld können ma-

gnetische Partikel in Phasen starker Magnetfelder immer effektiv angezogen werden, während sie jedoch in Phasen schwacher Felder losgelassen werden können, so dass sie nicht an einer Kanalwand der Kanalstruktur festgehalten werden. Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen somit ohne eine aufwändige Justierung einfach durch einen kontinuierlichen Wechsel der Magnetfeldstärke aufgrund der Relativbewegung des oder der Magnetkraftelemente zu der Kanalstruktur einen Transfer von magnetischen Partikeln über Phasengrenzen von Flüssigkeiten hinweg, ein Lenken von magnetischen Partikeln in bestimmte Ausgangszweige von Kanalverzweigungen und/oder einen Transport entlang einer, in einem Winkel zu einer oder gegen eine Strömrichtung von Pufferlösungen, in denen sich die magnetischen Partikel befinden. Dies ist bei feststehenden Magneten nicht möglich und im Falle von stationären Elektromagneten nur durch eine gezielte Steuerung erreichbar.

**[0030]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung ist die Kanalstruktur in einem Kanalstrukturkörper, beispielsweise einem Chip, gebildet und weist Mikrokanäle auf, durch die verschiedene Flüssigkeiten fließen können. Bei Ausführungsbeispielen erlaubt die Erfindung eine kontinuierliche Prozessierung von Biomolekülen, wobei für einen jeweiligen Assay benötigte Pufferlösungen kontinuierlich durch die Mikrokanäle der Kanalstruktur fließen können. Die Biomoleküle sind an eine mobile Festphase, die aus magnetischen Partikeln besteht, konvalent oder nicht-konvalent gekoppelt und können dann sequenziell verschiedenen Pufferlösungen ausgesetzt werden. Dazu können die magnetischen Partikel in den Mikrokanälen durch die Relativbewegung abgelenkt und in eine gewünschte Pufferlösung transportiert werden. In einem letzten Schritt können die Biomoleküle von den magnetischen Partikeln gelöst werden, die abschließend aus der Pufferlösung entfernt werden können.

**[0031]** Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung ermöglichen eine kontinuierliche und automatisierte Prozessierung von Biomolekülen unter Verwendung einer Mehrzahl von verschiedenen Pufferlösungen, wie sie bei einer umfassenden Prozessierung von Biomolekülen erforderlich ist. Durch die zeitlich variierenden Magnetfelder, die durch die Relativbewegung erzeugt werden, können Partikel einerseits in einem Mikrokanal aus einer Pufferlösung separiert werden, während sie andererseits nicht an der Kanalwand immobilisieren, was eine kontinuierliche Arbeitsweise ermöglicht. Das sich relativ zu der Kanalstruktur bewegende Magnetkraftelement ermöglicht ferner eine Steuerung der Position von magnetischen Partikeln an einer Mehrzahl von Positionen, die beispielsweise radial entlang eines Rotationsweges eines rotierenden Magnetkraftelements verteilt sind. Somit ist es möglich, eine Steuerung an einer Mehrzahl unterschiedlicher Positionen unter Verwendung

lediglich eines Magnetkraftelements, wie z. B. eines Permanentmagneten, zu erhalten, was eine deutlich verringerte Komplexität ermöglicht. Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen es somit bei einem sehr einfachen Aufbau mit nur einem externen Magnetkraftelement magnetische Partikel einer Mehrzahl unterschiedlicher chemischer Lösungen auszusetzen.

**[0032]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann die Mikrokanalstruktur abgeschlossene Kanäle aufweisen, wobei für die erforderlichen Flüssigkeiten, wie z. B. die Probenlösung und erforderliche Pufferlösungen, jeweils separate Einlässe vorgesehen sein können. Somit kann eine Kontamination weitgehend ausgeschlossen werden, was zu einer hohen Reproduzierbarkeit von Extraktionsergebnissen führen kann.

**[0033]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann die Vorrichtung mehrere Einlässe in die Kanalstruktur bieten, durch die unterschiedliche Puffer parallel injiziert werden können, so dass magnetische Partikel im kontinuierlichen Betrieb durch ein geeignetes Kanaldesign unter Verwendung eines oder mehrerer sich relativ zu der Kanalstruktur bewegendes Magnetkraftelemente, wie z. B. einem einzigen rotierenden Permanentmagneten, von einem Puffer in den nächsten überführt werden kann. Somit kann bei Ausführungsbeispielen der Erfindung eine echte kontinuierliche Arbeitsweise erreicht werden, da sowohl die Magnetpartikel als auch die Flüssigkeiten bzw. Lösungen kontinuierlich transferiert werden können.

**[0034]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann die Vorrichtung zur Prozessierung unterschiedlicher Biomoleküle eingesetzt werden. Die Kanalstruktur kann ausgelegt sein, um alle benötigten Schritte zur erfolgreichen Aufreinigung von Biomolekülen auf einer Kartusche, d. h. in einem Kanalkörper oder Chip, zu integrieren. Ausführungsbeispiele der Erfindung können ausgelegt sein, um ein Immunoassay, eine Nukleinsäureextraktion oder eine kontinuierliche DNA-Amplifikation durchzuführen.

**[0035]** Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend Bezug nehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

**[0036]** [Fig. 1](#) eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

**[0037]** [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung eines alternativen Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

**[0038]** [Fig. 3a](#) und [Fig. 3b](#) vergrößerte Abschnitte von [Fig. 2](#);

[0039] **Fig. 4a** und **Fig. 4b** eine schematische Draufsicht und eine schematische Seitenansicht eines Ausführungsbeispiels der Erfindung;

[0040] **Fig. 5a** und **Fig. 5b** eine schematische Draufsicht und eine schematische Seitenansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung;

[0041] **Fig. 6a** und **Fig. 6b** eine schematische Draufsicht und eine schematische Seitenansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung;

[0042] **Fig. 7** eine schematische Darstellung zur Erläuterung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung;

[0043] **Fig. 8a** bis **Fig. 8c** schematische Darstellungen zur Erläuterung, wie bei Ausführungsbeispielen der Erfindung die Position magnetischer Partikel gesteuert werden kann; und

[0044] **Fig. 9a** und **Fig. 9b** schematische Darstellungen zur Erläuterung, wie bei Ausführungsbeispielen der Erfindung die Position magnetischer Partikel gesteuert werden kann.

[0045] Anhand der **Fig. 1** wird nachfolgend ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung in Form eines Mikrofluidiksystems für eine Aufreinigung von DNS näher erläutert.

[0046] Ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung weist zu diesem Zweck ein Magnetkraftelement in Form eines rotierbaren Permanentmagneten **10** und eine Kanalstruktur **20** auf. Ein Drehgeber **12**, wie z. B. ein Schrittmotor, ist vorgesehen, um den Permanentmagneten **10** mit einer Rotation zu beaufschlagen. Die Kanalstruktur **20** kann in einem geeigneten Kanalstrukturkörper bzw. Chip (nicht gezeigt) gebildet sein. Die Kanalstruktur **20** umfasst einen ersten Einlass **22**, einen zweiten Einlass **24**, einen dritten Einlass **26** und einen vierten Einlass **28**. Die Kanalstruktur umfasst eine erste Reaktionsstufe **30**, eine zweite Reaktionsstufe **40** und eine dritte Reaktionsstufe **50**. Der Einlass **22** mündet in einen Eingang **31** der ersten Reaktionsstufe **30**, die einen ersten und einen zweiten Ausgang **32** und **33** aufweist. Der zweite Ausgang **33** ist über einen Mikrokanal fluidisch mit einem ersten Eingang **41** der zweiten Reaktionsstufe **40** verbunden. Der zweite Einlass **24** ist über einen Mikrokanal mit einem zweiten Eingang **42** der zweiten Reaktionsstufe verbunden. Die zweite Reaktionsstufe **40** weist ferner einen ersten Ausgang **43** und einen zweiten Ausgang **44** auf, der mit einem ersten Eingang **51** der dritten Reaktionsstufe **50** verbunden ist. Die dritte Reaktionsstufe **50** weist ferner einen zweiten Eingang **52** auf, der mit dem dritten Einlass **28** fluidisch gekoppelt ist, und einen dritten Eingang **53**, der mit dem vierten Einlass **28** fluidisch gekoppelt ist. Die dritte Reaktionsstufe **50** um-

fasst ferner einen ersten Ausgang **54** und einen zweiten Ausgang **55**.

[0047] Bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel sind drei Reaktionsstufen in ein Mikrofluidiksystem integriert, wobei die Reaktionsstufen jeweils aus einer Kavität mit mindestens einem Einlass und mindestens zwei Auslässen besteht. Wie in **Fig. 1** zu erkennen ist, weisen die Kavitäten der Reaktionsstufen einen größeren Kanaldurchmesser als die Eingänge und Ausgänge derselben auf, so dass dort die Flussgeschwindigkeit einer Strömung verringert sein kann, wodurch magnetische Partikel einfacher zu einer Seite der Kavität gezogen werden können. Dadurch kann eine Aufkonzentrierung magnetischer Partikel erreicht werden, die dann die Reaktionsstufe durch einen der Ausgänge, der näher bei dem rotierbaren Permanentmagneten angeordnet ist, nämlich den zweiten Ausgang, verlassen, während der Großteil einer jeweiligen Pufferlösung mit eventuellen Verunreinigungen durch den anderen Auslass, der von dem rotierbaren Permanentmagneten weiter entfernt ist, nämlich jeweils den ersten Ausgang, die Reaktionsstufen verlässt.

[0048] Im Betrieb wird eine Probenlösung in den Einlass **22** eingespült. Die Probenlösung weist an den magnetischen Partikeln angekoppelte Biomoleküle in einer ersten Pufferlösung auf. Durch das Einspülen wird eine Strömung der Probenlösung in die erste Reaktionsstufe **30** bewirkt, wo die magnetischen Partikel **60** durch den rotierenden Permanentmagneten **10** radial nach innen und somit in den zweiten Ausgang **33** abgelenkt werden. Von dort wird die partikelgebundene Probe zum Eingang **41** der zweiten Reaktionsstufe **40** geleitet, wie durch einen Pfeil **62** angedeutet ist. Der Rest der ersten Pufferlösung sowie Verunreinigungen verlassen die erste Reaktionsstufe **30** über den ersten Ausgang **32**, siehe Pfeil **64**, der mit einem Abfallbehälter (nicht gezeigt) verbunden sein kann.

[0049] Eine zweite Pufferlösung **24** wird in den zweiten Einlass **24** eingespült, siehe Pfeil **66**, so dass sich in der zweiten Reaktionsstufe **40** eine Laminarströmung der über den ersten Eingang **41** einströmenden Suspension mit der partikelgebundenen Probe und der über den zweiten Eingang **42** einströmenden zweiten Pufferlösung ausbildet, wie durch die gestrichelte Linie **68** angedeutet ist. Durch den rotierenden zentralen Permanentmagneten **10** werden die magnetischen Partikel **60** über die Phasengrenze in die zweite Pufferlösung gezogen und in den zweiten Ausgang **44** gelenkt. Die partikelgebundene Probe verlässt somit die zweite Reaktionsstufe **40** in der zweiten Pufferlösung über den zweiten Ausgang **44**. Die erste Pufferlösung sowie mögliche Verunreinigungen verlassen die zweite Reaktionsstufe über den ersten Ausgang **43**, wie durch einen Pfeil **70** in **Fig. 1** angedeutet ist.

**[0050]** An dieser Stelle sei angemerkt, dass an der Phasengrenze zwischen den zwei Pufferlösungen ein geringfügiges Mischen durch Diffusion stattfinden kann.

**[0051]** Die partikelgebundene Probe in der zweiten Pufferlösung strömt entlang des Mikrokanals, der den zweiten Ausgang **44** der zweiten Reaktionsstufe mit dem ersten Eingang **51** der dritten Reaktionsstufe verbindet. In den dritten Einlass **26** wird eine dritte Pufferlösung eingespült, und in den vierten Einlass **28** wird eine vierte Pufferlösung eingespült, so dass die Strömung der partikelgebundenen Probe in der zweiten Pufferlösung zwischen der Strömung der dritten Pufferlösung und der vierten Pufferlösung ist. Die zweite Pufferlösung kann Ethanol aufweisen, das sich aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften des Ethanol, schnell mit der dritten und vierten Pufferlösung vermischen kann und es kann sich wieder eine Laminarströmung ausbilden, wie durch eine gestrichelte Linie **82** angedeutet ist. Die vierte Pufferlösung, die von der bezüglich der dritten Pufferlösung gegenüberliegenden Seite eingespült wird, dient dazu, Ethanol aus der zweiten Pufferlösung aufzunehmen und somit die Ethanolkonzentration im Eluat, das die dritte Reaktionsstufe **50** über den zweiten Ausgang **55** desselben verlässt, zu verringern. In der dritten Reaktionsstufe **50** bewirkt wiederum die Rotation des Permanentmagneten **10**, dass die magnetischen Partikel aus der zweiten Pufferlösung in ein Pufferlösungsgemisch, das die dritte Pufferlösung aufweist, gebracht und in den zweiten Ausgang **55** der dritten Reaktionsstufe **50** gelenkt wird. Der Ausgang **55** ist mit einem Mikrokanal **80** fluidisch gekoppelt, über den die gereinigte Probe an den magnetischen Partikeln einer weiterführenden Echtzeitanalyse zugeführt werden kann.

**[0052]** Die zweite Pufferlösung und die vierte Pufferlösung können die dritte Reaktionsstufe **50** über den zweiten Ausgang **54** verlassen, wie durch einen Pfeil **84** angedeutet ist.

**[0053]** Bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel wird somit eine Steuerung der Position der magnetischen Partikel an einer Mehrzahl von Abschnitten der Kanalstruktur **20**, die radial entlang eines Rotationsweges des rotierenden Magneten **10** verteilt sind, erreicht. Mit anderen Worten wird die Position der magnetischen Partikel in jeder der ersten, zweiten und dritten Reaktionsstufe durch den einzelnen rotierenden Permanentmagneten **10** gesteuert.

**[0054]** Die ersten Ausgänge **32**, **43** und **54** der ersten, zweiten und dritten Reaktionsstufe können über jeweilige Kanäle bzw. Mikrokanäle, die in [Fig. 1](#) angedeutet sind, mit einem Abfallbehälter oder mehreren Abfallbehältern fluidisch gekoppelt sein.

**[0055]** Bei dem beschriebenen Ausführungsbeispiel ist für jede benötigte Pufferlösung ein separater Einlass vorgesehen, wobei die Reaktionsstufen so ausgebildet sein können, dass sich Laminarströmungen ausbilden, damit sich die einzelnen Pufferlösungen nicht bzw. nur in einem definierten und sehr geringen Umfang mischen. Über die Phasengrenze dieser Laminarströmung können dann die magnetischen Partikel mittels Magnetophorese durch das zeitlich variierende Magnetfeld, das durch den rotierenden Permanentmagneten **10** erzeugt wird, gezogen werden. Auf diese Weise können die magnetischen Partikel jeweils in die optimale Umgebung für die jeweils auszuführenden Schritte gebracht werden, nämlich beispielsweise Binden der Biomoleküle, Entfernen von Verunreinigungen und/oder Lösen der Biomoleküle von den magnetischen Partikeln.

**[0056]** Der rotierende Permanentmagnet erzeugt einen regelmäßigen Wechsel von starkem und schwachem Magnetfeld an den Orten der magnetischen Partikel, so dass diese einerseits durch die starken Felder effektiv über die Phasengrenze bewegt werden können und andererseits aufgrund der schwachen Felder nicht im Kanal immobilisiert werden. Somit ist eine exakte Abstimmung des Magnetfeldes auf ein solches, bei dem die magnetischen Partikel nicht an der Wand des Mikrokanals immobilisiert werden, jedoch noch ausreichend abgelenkt werden, um über die Phasengrenze in die nächste Puffer-Lösung überführt zu werden, nicht erforderlich, da durch den rotierenden Permanentmagneten ein zeitlich veränderliches Magnetfeld angelegt wird.

**[0057]** Zur Erzeugung des periodisch variierenden Magnetfeldes kann beispielsweise ein rotierender NdFeB-Permanentmagnet eingesetzt werden, der mittels eines Schrittmotors in eine gleichmäßige Rotation versetzt wird. Dadurch kann sich das Magnetfeld in den Mikrokanälen periodisch verändern, was die eingespülten magnetischen Partikel einerseits während der Phasen starker Felder zur Kanalwand zieht und andererseits die magnetischen Partikel während phasenschwacher Felder nicht an der Wand immobilisiert. Die Strömung der verschiedenen Flüssigkeiten, beispielsweise Pufferlösungen, durch die Mikrokanäle kann durch entsprechendes Pumpen der Flüssigkeiten in die jeweiligen Einlässe erreicht werden.

**[0058]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann ein Rotationskörper gesamt als Permanentmagnet ausgebildet sein. Bei alternativen Ausführungsbeispielen kann ein Rotationskörper magnetische Abschnitte und nicht magnetische Abschnitte aufweisen. Beispielsweise kann ein länglicher Rotationskörper an einem Ende oder beiden Enden desselben Permanentmagneten aufweisen. Wiederum alternativ könnte ein rotationssymmetrischer Rotationskörper vorgesehen sein, beispielsweise in Form einer

Scheibe, der sektionweise magnetische Abschnitte aufweist, um ein zeitlich variierendes Magnetfeld in Fluidikstrukturen, in denen magnetische Partikel gesteuert werden sollen, zu erzeugen. Bei alternativen Ausführungsbeispielen könnte das Magnetkraftelement einen oder mehrere rotierende Elektromagneten aufweisen.

**[0059]** Ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung kann ein Mikrofluidiksystem sein, bei dem ein DNA-Extraktions-Assay auf einem Polymerchip als ein Lab-on-a-Chip-System umgesetzt ist. Als Pufferlösungen können dabei solche eines handelsüblichen DNA-Extraktions-Kits verwendet werden, wobei zur Durchführung dieses Assays drei Reaktionsstufen sowie zumindest drei unterschiedliche Puffer-Lösungen erforderlich sind, wie dies beispielsweise Bezug nehmend auf [Fig. 1](#) beschrieben wurde.

**[0060]** Eine beispielhafte Implementierung, bei der entsprechende Kanalstrukturen durch eine Mikrofräse in Polycarbonat gefräst wurden, ist in [Fig. 2](#) gezeigt. Die in [Fig. 2](#) gezeigten Strukturen liefern im Wesentlichen die gleiche Funktionalität, wie sie oben Bezug nehmend auf [Fig. 1](#) beschrieben wurde. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt sind, sind Mikrokanäle der Kanalstruktur des gezeigten Mikrofluidiksystems kreisförmig um ein zentrales Magnetkraftelement, bei dem es sich wiederum um einen rotierenden Permanentmagneten **10** handelt, angeordnet. Der rotierende Permanentmagnet **10** lenkt die magnetischen Partikel jeweils zum Zentrum hin ab, um die Position derselben in der Kanalstruktur zu steuern.

**[0061]** Über einen Mikrokanal **102** werden die Probe, magnetische Partikel, Lyse und ein Bindepuffer, der eine erste Pufferlösung darstellt, zugeführt, wie durch einen Pfeil **100** angedeutet ist. In einer ersten Reaktionsstufe werden die magnetischen Partikel durch die Wirkung des Permanentmagneten **10** aufkonzentriert und in einen Kanal **108** abgelenkt, während der Rest des Bindepuffers sowie Verunreinigungen in einen Abfallkanal **110** fließen. Die magnetischen Partikel sind in den [Fig. 3a](#) und [Fig. 3b](#), die Vergrößerungen der Abschnitte X und Y in [Fig. 2](#) darstellen, schematisch schraffiert dargestellt und mit dem Bezugszeichen **60** bezeichnet.

**[0062]** Ein Waschpuffer, der eine zweite Pufferlösung darstellt, wird über einen Mikrokanal **106** zugeführt, wie durch einen Pfeil **104** angedeutet ist. An einer Mündungsstelle **112** münden die Kanäle **108** und **106** in einen Kanal **114**, wobei die über die Kanäle **106** und **108** zugeführten Puffer eine Laminarströmung in dem Kanal **114** bilden. Durch die Wirkung des zeitlich variierenden Magnetfelds, das durch die rotierenden Permanentmagneten erzeugt wird, werden die magnetischen Partikel zusammen mit der an denselben haftenden Probe über die Phasengrenze zwischen dem Bindepuffer und dem Waschpuffer

in den Waschpuffer gezogen. Der Kanal **114** verzweigt sich dann wiederum in einen Abfallkanal **116** und einen Probenkanal **118**, in den die magnetischen Partikel aufgrund des zeitlich variierenden Magnetfelds abgelenkt werden. Die Überführung der magnetischen Partikel und somit auch der Probe zu der zweiten Reaktionsstufe erfolgt somit mit einer minimalen Menge der ersten Pufferlösung, die mit der zweiten Pufferlösung noch vor der zweiten Reaktionsstufe eine Laminarströmung ausbildet.

**[0063]** Wie beschrieben wurde, werden in der zweiten Reaktionsstufe die magnetischen Partikel wieder in den Kanal **118** abgelenkt und aufkonzentriert. In dem Kanal **118** gelangen die magnetischen Partikel in die dritte Reaktionsstufe, wie durch einen Pfeil **120** in [Fig. 3b](#) angedeutet ist. In der dritten Reaktionsstufe werden wiederum sowohl eine dritte Pufferlösung über einen Mikrokanal **122** als auch eine vierte Pufferlösung über einen Mikrokanal **124** zugeführt, die durch Pfeile **123** und **125** in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3b](#) angedeutet ist. Die dritten und vierten Pufferlösungen werden wiederum von entgegengesetzten Seiten zugegeben. Das im Waschpuffer enthaltene Ethanol mischt sich schnell mit diesen beiden Puffern und es bildet sich eine Laminarströmung aus. Durch das Mischen des Ethanol mit der vierten Pufferlösung verringert sich die Ethanolkonzentration auf der Seite der dritten Pufferlösung, so dass nachfolgend eine Echtzeit-PCR-Analyse des Eluats, das die dritte Reaktionsstufe über einen Mikrokanal **130** verlässt, erfolgen kann. Der dritte Puffer stellt dabei einen Elutionspuffer dar, während der vierte Puffer einen Verdünnungspuffer darstellt. Die magnetischen Partikel werden durch das zeitlich variierende Magnetfeld, das durch den rotierenden Permanentmagneten **10** erzeugt wird, in der dritten Reaktionsstufe aus der zweiten Pufferlösung über die Phasengrenze in die vierte Pufferlösung gezogen und in den Mikrokanal **130** gelenkt. Die restlichen Pufferlösungen verlassen die dritte Reaktionsstufe über einen Mikrokanal **132** beispielsweise in ein Abfallbehältnis.

**[0064]** Unter Verwendung eines Mikrofluidiksystems, wie es Bezug nehmend auf die [Fig. 2](#), [Fig. 3a](#) und [Fig. 3b](#) beschrieben wurde, wurde erfolgreich eine Extraktion genomischer E. coli DNA durchgeführt. Hierzu wurde die DNA mit einem handelsüblichen DNA-Extraktions-Kit aus E. coli DH5 $\alpha$ Z1 unter Verwendung des dargestellten Mikrofluidiksystems aufgereinigt. Die Pufferlösungen des Kits wurden der Reihenfolge des Protokolls nach durch die einzelnen Einlässe in das Mikrofluidiksystem kontinuierlich mit einer Flussrate von 2  $\mu$ l/s injiziert. Als Magnetkraftelement wurde ein NdFeB-Permanentmagnet unterhalb des Mikrofluidiksystems positioniert und mit einem Schrittmotor in Rotation mit einer Frequenz von einem Hertz versetzt. Das Eluat wurde gesammelt und anschließend außerhalb des Mikrofluidiksystems erfolgreich mittels einer Echtzeit-PCR analysiert. Die

Analyse zeigte, dass PCR-Inhibitoren ausreichend verdünnt bzw. komplett aus dem Eluat entfernt wurden.

**[0065]** Zur Herstellung der Kanalstruktur eignen sich alle Verfahren, die es erlauben, Kanäle bzw. Mikrokanäle zu formen, wie z. B. Fräsen, Prägen, Spritzguss, Tiefziehen und/oder Ätzen. Geeignete Materialien können zur Herstellung verwendet werden, wie z. B. Polycarbonate, Polymere, Kunststoffe, Keramiken, Halbleitermaterialien, Gläser, Metalle und dergleichen. Die in dem Trägerkörper geformten Mikrokanäle können anschließend verschlossen, d. h. gedeckelt, werden. Auch hier stehen unterschiedlichste Möglichkeiten zur Verfügung, wie z. B. Lösungsmittelbonden, thermisches Bonden, Klebeverbindungen oder das Aufkleben einer selbstklebenden Klebefolie. Der Vorteil derartiger Methoden liegt in dem Potential, Mikrofluidiksysteme, beispielsweise in der Form von Chips, als kostengünstige Einmalartikel in hohen Stückzahlen fertigen zu können.

**[0066]** Ein alternatives Ausführungsbeispiel der Erfindung, bei dem die Position magnetischer Partikel in Pufferlösungsströmungen zwischen zwei Platten gesteuert wird, ist in den [Fig. 4a](#) und [Fig. 4b](#) gezeigt. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist eine Kanalstruktur **201** durch zwei Platten **201** und **202** definiert, die mit einem Abstand zwischen denselben aneinander befestigt sind, wie in [Fig. 4b](#) zu erkennen ist. Zwischen den beiden Platten **201** und **202** existiert somit ein Fluidbereich, der nach innen geschlossen sein kann und äußere Auslässe aufweisen kann. In der oberen Platte **201** sind vier Einlässe für vier verschiedene Flüssigkeiten vorgesehen, von denen zwei in [Fig. 4b](#) mit den Bezugszeichen **206** und **208** versehen sind. Flüssigkeiten, wie z. B. Pufferlösungen, können in die Einlässe injiziert werden, so dass sich laminare Flüsse nach außen zu den äußeren Auslässen, von denen zwei in [Fig. 4b](#) mit den Bezugszeichen **207** und **209** bezeichnet sind, ergeben, wie durch Pfeile **210** angedeutet ist. Vier unterschiedliche Flüssigkeiten bzw. Pufferlösungen P1, P2, P3, P4 sind in [Fig. 4a](#) dargestellt.

**[0067]** Beispielsweise kann eine der Flüssigkeiten eine Suspension mit einer Pufferlösung und magnetischen Partikeln **60** sein, die in einen der Einlässe eingebracht wird. Ein rotierbares Magnetkraftelement **212** ist vorgesehen, beispielsweise in Form einer Scheibe **214**, an deren äußeren Enden ein oder mehrere Permanentmagneten **216** angeordnet sind. Das Magnetkraftelement rotiert unterhalb der Kanalstruktur, so dass die Kanalstruktur mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld beaufschlagt wird, um die Position der magnetischen Partikel **60** in der Kanalstruktur **200** zu steuern. Dadurch können die magnetischen Partikel beispielsweise nacheinander durch die vier Pufferlösungen bewegt werden, wie durch einen Pfeil **218** in [Fig. 4a](#) angedeutet ist.

**[0068]** Gemäß den [Fig. 4a](#) und [Fig. 4b](#) fließen somit Strömungen zwischen zwei parallelen Platten, wobei die magnetischen Partikel durch ein Magnetfeld senkrecht zu den Strömungen geführt werden.

**[0069]** Alternativ können die Ströme auch zwischen zwei Zylindermänteln fließen, wie in den [Fig. 5a](#) und [Fig. 5b](#) dargestellt ist. Eine Kanalstruktur **250** ist durch einen inneren Zylindermantel **251** und einen äußeren Zylindermantel **252** gebildet. Vier Einlässe, von denen zwei in [Fig. 5b](#) mit den Bezugszeichen **254** und **256** bezeichnet sind, sind vorgesehen, durch die vier Pufferlösungen P1 bis P4 in die Kanalstruktur **250** eingebracht werden können, so dass sich in der Kanalstruktur vier laminare Ströme (angedeutet durch Pfeile **262**) von den Einlässen **254**, **256** zu Auslässen, von denen zwei mit den Bezugszeichen **258** und **260** bezeichnet sind, ergeben. Mit einer der Pufferlösungen können magnetische Partikel **60** in die Kanalstruktur eingebracht werden, die sich mit den laminaren Strömen durch die Kanalstruktur bewegen können. Die Position der magnetischen Partikel kann durch zumindest ein rotierbares Magnetkraftelement, das innerhalb des inneren Zylindermantels **251** angeordnet ist, gesteuert werden, so dass die magnetischen Partikel wiederum durch mehrere der Pufferlösungen bewegt werden können. Alternativ oder zusätzlich können ein oder mehrere äußere Magnetkraftelemente **272**, **274** vorgesehen sein, die um den äußeren Zylindermantel **252** bewegt werden können, wie durch Pfeile **276** angedeutet ist. Auch bei diesem Ausführungsbeispiel können die magnetischen Partikel senkrecht zu den Strömungen geführt werden, wie durch einen Pfeil **278** angedeutet ist.

**[0070]** Bei den Bezug nehmend auf die [Fig. 4a](#), [Fig. 4b](#), [Fig. 5a](#) und [Fig. 5b](#) beschriebenen Ausführungsbeispielen werden die magnetischen Partikel durch das zeitlich variierende Magnetfeld radial geführt.

**[0071]** Die [Fig. 6a](#) und [Fig. 6b](#) zeigen ein Ausführungsbeispiel, bei dem eine Mehrzahl von Magnetkraftelementen **300**, die auf einem Förderband **302** angeordnet ist, translatorisch relativ zu einer Kanalstruktur **302** bewegbar ist, um ein zeitlich variierendes Magnetfeld in der Kanalstruktur zu bewirken. Zu diesem Zweck ist die Mehrzahl von Magnetkraftelementen auf einem Förderband **304** angeordnet, das über zwei Achsen **304** und **306** läuft, von denen zumindest eine antreibbar sein kann, um das Förderband **304** mit den Magnetkraftelementen **300** entlang einer Kanalstruktur **310** zu bewegen, wie durch einen Pfeil **312** angedeutet ist. Eine identische Struktur mit Magnetkraftelementen **300'**, einem Förderband **304'** und Achsen **306'** und **308'** ist bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel unterhalb der Kanalstruktur **302** vorgesehen. Alternativ könnte nur eine der Strukturen vorgesehen sein.

[0072] Die Kanalstruktur **302** weist einen Einlass **320** und einen Auslass **322** auf. Unterschiedliche Pufferlösungen können in verschiedene Bereiche der Kanalstruktur **302** eingebracht werden. Zu diesem Zweck sind vier Einlasskanäle **324**, **326**, **328** und **330** vorgesehen, die sich in jeweilige Einlassteilkanäle mit geringeren Flussquerschnitten verzweigen. Die Einlassteilkanäle münden dann in verschiedene Bereiche der Kanalstruktur. Gegenüber den Einlassteilkanälen münden Auslassteilkanäle in die Kanalstruktur **302**. Die Auslassteilkanäle vereinigen sich, wie in [Fig. 6a](#) gezeigt ist, zu Auslasskanälen **332**, **334**, **336** und **338**.

[0073] Über die Einlasskanäle werden unterschiedliche Pufferlösungen eingebracht, wie durch Pfeile **340** angedeutet ist. Über die Auslasskanäle werden die Pufferlösungen ausgebracht, wie durch Pfeile **342** angedeutet ist. Durch diese Einlass- und Auslass-Kanalstrukturen bilden sich Laminarströme der jeweiligen Pufferlösungen in den verschiedenen Bereichen der Kanalstruktur **302** von den Einlassteilkanälen zu den Auslassteilkanälen.

[0074] Über den Einlass **320** kann eine Suspension, die eine Pufferlösung und magnetische Partikel **60** aufweist, in die Kanalstruktur eingebracht werden, wie durch einen Pfeil **344** angedeutet ist. Durch die Bewegung der Magnetkraftelemente **300** und **300'** relativ zu der Kanalstruktur **302** können bei diesem Ausführungsbeispiel die magnetischen Partikel **60** definiert von links nach rechts bewegt werden und somit nacheinander den verschiedenen Pufferlösungen ausgesetzt werden.

[0075] [Fig. 7](#) zeigt eine schematische Darstellung zur Erläuterung eines weiteren Ausführungsbeispiels. Eine Kanalstruktur **400** weist Einlässe **402**, **404**, **406**, **408**, **410**, **412** und **414** und Auslässe **416**, **418**, **420** und **422** auf. Die Kanalstruktur **400** weist ferner einen ersten Kanal **424**, einen zweiten Kanal **426**, einen dritten Kanal **428** und einen vierten Kanal **430** auf. Der erste Kanal **424** und der zweite Kanal **426** sind über einen ersten Verbindungskanal **432** verbunden, der zweite Kanal **426** und der dritte Kanal **428** sind über einen zweiten Verbindungskanal **434** verbunden, und der dritte Kanal **428** und der vierte Kanal **430** sind über einen vierten Verbindungskanal **436** verbunden. Die Verbindungskanäle **432**, **434** und **436** sind, wie dargestellt ist, versetzt zueinander angeordnet. Ein Magnetkraftelement und eine Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung zwischen dem Magnetkraftelement und der Kanalstruktur **400** sind vorgesehen, um eine Relativbewegung, wie sie durch einen Pfeil **440** in [Fig. 7](#) dargestellt ist, zu erzeugen. Das Magnetkraftelement und die Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung sind in [Fig. 7](#) der Einfachheit halber nicht dargestellt.

[0076] Im Betrieb wird über den Einlass **402** eine Probe **450** zugeführt, um eine Strömung **451** in dem Kanal **424** zu bewirken. Über den Einlass **404** wird ein Lyse-Puffer **452** zugeführt. Die Probe strömt entlang des Kanals **424**, wobei durch den Lyse-Puffer eine Lyse der Probe erfolgt, die durch eine Heizung **454** unterstützt werden kann. Durch den Einlass **406**, der optional ist, kann ein Reinigungspuffer **456** zugeführt werden. Durch den Einlass **408** werden magnetische Partikel **60** und ein Bindepuffer zugeführt, so dass in der lysierten Probe enthaltene Biomoleküle an den magnetischen Partikeln gebunden werden. Die magnetischen Partikel strömen durch den Kanal **424** und werden durch das Magnetfeld, das durch die Relativbewegung **440** erzeugt wird, in den Verbindungskanal **432** abgelenkt. Eluat **490** verlässt den Kanal **424** über den Auslass **416**.

[0077] In den Einlass **410** wird ein Waschpuffer **460** eingebracht, um eine Strömung **462** in dem Kanal **426** zu bewirken. Durch das erzeugte Magnetfeld gelangen die magnetischen Partikel in den Waschpuffer und werden entgegen der Strömungsrichtung des Waschpuffers entlang des Kanals **426** und in den Verbindungskanal **434** abgelenkt. Abfall verlässt den Kanal **426** über den Auslass **418**. Über den Einlass **412** wird ein Trockenpuffer **470** zugeführt, um eine Strömung **472** in dem Kanal **428** zu bewirken. Durch das erzeugte Magnetfeld gelangen die magnetischen Partikel in den Trockenpuffer **470** und werden gegen die Strömungsrichtung des Trockenpuffers entlang des Kanals **428** und in den Verbindungskanal **436** abgelenkt. Abfall **459** verlässt den Kanal **428** über den Auslass **420**.

[0078] Über den Einlass **414** wird ein Eluierungspuffer **480** zugeführt, um eine Strömung **482** in dem Kanal **430** zu bewirken. Durch das erzeugte Magnetfeld gelangen die magnetischen Partikel in den Eluierungspuffer und werden mit der Strömungsrichtung des Eluierungspuffers und in einen Auslasskanal **484** abgelenkt. Abfall **459** verlässt den Kanal **430** über den Auslass **422**.

[0079] Die [Fig. 8a](#) bis [Fig. 8c](#) zeigen schematisch, wie bei Ausführungsbeispielen der Erfindung durch eine Relativbewegung zwischen Magnetkraftelement **500** und Kanalstruktur **502** die Position von magnetischen Partikeln **60** in der Kanalstruktur **502** gesteuert werden kann. Das Magnetkraftelement nach einer Drehung ist jeweils mit dem Bezugszeichen **500'** bezeichnet, während die Partikel an der dadurch bewirkten Position mit dem Bezugszeichen **60'** bezeichnet sind. Die magnetischen Partikel **60** ordnen sich entlang der Magnetfeldlinien, die durch das Magnetkraftelement bewirkt werden, an, wodurch Partikelketten bzw. Partikelstäbchen gebildet werden. Durch eine Rotation des Magnetkraftelements **500** bewegen sich auch die Partikelkette bzw. Partikelstäbchen, wie in den [Fig. 8a](#) bis [Fig. 8c](#) gezeigt ist.

**[0080]** Wie in [Fig. 8a](#) gezeigt ist, wandern ohne äußere Strömung in der Kanalstruktur **502** die magnetischen Partikel an der Wand entlang nach links, siehe Pfeil **506**, bei einer Rotation des Magnetkraftelements im Uhrzeigersinn. Aufgrund des Verlaufs der Magnetfeldlinien findet ein Kippen der Partikelkette statt, Pfeil **507**.

**[0081]** Wie in [Fig. 8b](#) gezeigt ist, wandern ohne äußere Strömung in der Kanalstruktur **502** die magnetischen Partikel an der Wand entlang nach rechts, siehe Pfeile **508**, bei einer Rotation des Magnetkraftelements gegen den Uhrzeigersinn. Wiederum findet ein Kippen **509** statt.

**[0082]** Wie in [Fig. 8c](#) gezeigt ist, verbleiben bei einer äußeren Strömung nach rechts, Pfeil **510**, die magnetischen Partikel an ihrer Position im Kanal bei einer Rotation des Magnetkraftelements **500** im Uhrzeigersinn, wobei lediglich ein Verkippen **511** auftritt. Bei einer äußeren Strömung von links nach rechts würden die magnetischen Partikel bei einer Rotation des Magnetkraftelements gegen den Uhrzeigersinn schnell nach rechts wandern, da sie zusätzlich von der Strömung mitgetragen würden.

**[0083]** Die [Fig. 9a](#) und [Fig. 9b](#) zeigen ein alternatives Ausführungsbeispiel, bei dem die Position kleinerer sekundärer superparamagnetischer Partikel **600**, die eine Affinität zu Biomolekülen aufweisen, unter Mitwirkung größerer primärer superparamagnetischer Partikel **602**, die nicht unbedingt eine Affinität zu Biomolekülen haben müssen, gesteuert wird. Dabei wird durch eine Relativbewegung zwischen einem Magnetkraftelement und einer Kanalstruktur (die beide in [Fig. 9a](#) und [Fig. 9b](#) nicht gezeigt sind) eine Bewegung und Magnetisierung des großen superparamagnetischen Partikels bewirkt, durch die wiederum die Position der sekundären Partikel **600**, die durch die primären Partikel angezogen werden, gesteuert werden kann.

**[0084]** Gemäß [Fig. 9a](#) bewirkt das Magnetkraftelement eine langsame Bewegung des primären Partikels **602**, so dass die sekundären Partikel **600** angezogen werden und keine Suspension der sekundären Partikel vorliegt. Gemäß [Fig. 9b](#) wird eine schnelle Bewegung, z. B. Drehung **604**, des primären Partikels durch das Magnetkraftelement bewirkt, so dass eine Suspendierung der sekundären Partikel stattfindet.

**[0085]** Eine Vorgehensweise, wie bezüglich der [Fig. 9a](#) und [Fig. 9b](#) beschrieben wurde, kann vorteilhaft sein, da die kleineren sekundären Partikel eine größere spezifische Oberfläche für die Biomoleküle bieten. Ferner kann ein Vorteil dann erreicht werden, wenn sich kleinere Partikel nicht so gut senkrecht zu einer Strömung führen lassen. Größere Partikel lassen sich leichter senkrecht zu einer Strömung oder sogar gegen eine Strömung führen. Somit kön-

nen kleinere Partikel unter Mitwirkung größerer Partikel entsprechend transportiert werden, wobei durch eine starke Bewegung der primären Partikel die kleineren Partikel in Suspension gebracht werden können, beispielsweise um besser in Kontakt mit Biomolekülen zu kommen.

**[0086]** Neben rotierenden Magnetkraftelementen, wie z. B. Permanentmagneten oder Elektromagneten, können somit Ausführungsbeispiele der Erfindung eine Bewegung eines oder mehrerer Magnetkraftelemente unter Verwendung eines Magnetförderbands bewirken. Dies ermöglicht die Realisierung beliebig geformter Trennstrecken. Bei alternativen Ausführungsbeispielen der Erfindung können beliebige Einrichtungen vorgesehen sein, die eine Relativbewegung zwischen einem oder mehreren Magnetkraftelementen und einer Kanalstruktur, entlang oder senkrecht zu der Kanalstruktur, ermöglichen, um diese mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld zu beaufschlagen.

**[0087]** Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung wurden oben anhand einer DNA-Extraktion beschrieben. Es ist jedoch offensichtlich, dass die vorliegende Anmeldung auch zur Handhabung bzw. Prozessierung von Biomelekülen in anderen Anwendungsbereichen geeignet ist, wobei eine größere oder geringere Anzahl von Reaktionsstufen, in denen die Position von magnetischen Partikeln in einer Kanalstruktur gesteuert wird, vorgesehen sein können.

**[0088]** Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen vorteilhaft einen kontinuierlichen und automatisierten Betrieb eines Mikrofluidiksystems. Bisher gibt es noch kein System, das kontinuierlich Biomoleküle mittels Magnetophorese aufreinigen kann. Weiterhin ermöglichen Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung eine Vielseitigkeit, da im Gegensatz zu bekannten Systemen Ausführungsbeispiele der Erfindung nicht auf eine spezielle Anwendung beschränkt sein müssen. Durch unterschiedliche Funktionalisierung der magnetischen Partikel lassen sich unterschiedliche Biomoleküle aufreinigen, ohne dass die Struktur verändert werden muss. Ebenso lassen sich unterschiedliche Puffer durch die einzelnen Einlässe injizieren, was mit der entsprechenden Funktionalisierung der magnetischen Partikel die Umsetzung unterschiedlicher Assays ermöglicht.

**[0089]** Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung können zur kontinuierlichen Aufreinigung von DNA, RNA oder Proteinen verwendet werden. Weiterhin können Immuno- und Zellbasierte Assays und Nachweise durchgeführt werden. Im Grunde lassen sich unter Verwendung der vorliegenden Erfindung alle biologischen Assays verwirklichen, bei denen die Zielsubstanz an magnetische Partikel gebunden oder transferiert werden kann. Hieraus ergeben sich vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, wie z. B. das

Überwachen von Wachstum von Zellkulturen in Bioreaktoren, der biologischen Sicherheit von Trinkwasser sowie generell kontinuierliche Kontrollen auf molekularer Ebene.

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Handhabung von Biomolekülen mittels magnetischer Partikel (**60**), die eine Affinität zu den Biomolekülen aufweisen, mit folgenden Merkmalen:
  - einer Kanalstruktur (**20; 200; 250; 302**), die zur Erzeugung einer Mehrphasenströmung ausgelegt ist; zumindest einem Magnetkraftelement (**10; 212; 270, 274, 276; 300, 300'**), das relativ zu der Kanalstruktur (**20; 200; 250; 302**) bewegbar ist; und
  - einer Einrichtung (**12; 304, 306, 308**) zum Erzeugen einer Relativbewegung zwischen dem zumindest einen Magnetkraftelement und der Kanalstruktur zum Beaufschlagen der Kanalstruktur (**20**) mit einem zeitlich variierenden Magnetfeld, um eine Position der magnetischen Partikel (**60**) in zumindest einem Kanalstrukturabschnitt (**30, 40, 50**) der Kanalstruktur (**20**) zu steuern und um die magnetischen Partikel über eine Phasengrenze der Mehrphasenströmung zu bewegen.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Kanalstruktur eine Mehrzahl von separaten Einlässen zur Erzeugung der Mehrphasenströmung aufweist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der das Magnetkraftelement (**10; 212; 270, 274, 276**) ein rotierbares Magnetkraftelement zum Erzeugen eines rotierenden Magnetfelds ist und bei der die Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung einen Drehgeber (**12**) aufweist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, bei der die Kanalstruktur (**20**) eine Mehrzahl von Kanalstrukturabschnitten (**30, 40, 50**) aufweist, die radial entlang eines Rotationswegs des rotierbaren Magnetkraftelements (**10**) verteilt sind, um die Position der magnetischen Partikel (**60**) in der Mehrzahl von Kanalstrukturabschnitten (**30, 40, 50**) zu steuern.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, die eine Mehrzahl von Magnetkraftelementen (**300; 300'**) aufweist, wobei die Einrichtung zum Erzeugen einer Relativbewegung ein Förderband (**304**), das über Achsen (**306, 308**) bewegbar ist, aufweist, an dem die Mehrzahl von Magnetkraftelementen angebracht ist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das zumindest eine Magnetkraftelement einen Permanentmagneten oder einen Elektromagneten aufweist.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der zumindest ein Kanalstrukturabschnitt (**30, 40, 50**) zumindest einen Eingang (**31, 41, 42, 51, 52**) und zumindest zwei Ausgänge (**32, 33, 43, 44, 54, 55**) aufweist, wobei die magnetischen Partikel (**60**) durch das zeitlich variierende Magnetfeld in einen der Ausgänge (**33, 44, 55**) gesteuert werden.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, bei der zwischen dem zumindest einen Eingang und zumindest einem Ausgang ein Kanalbereich mit größerem Kanalquerschnitt angeordnet ist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der zumindest ein Kanalstrukturabschnitt einen ersten Eingang (**41, 51**) für eine erste Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel (**60**) aufweist und einen zweiten Eingang (**42, 52**) für eine zweite Flüssigkeit aufweist, wobei die magnetischen Partikel durch das zeitlich variierende Magnetfeld aus der ersten Flüssigkeit in die zweite Flüssigkeit oder ein Gemisch, das die zweite Flüssigkeit aufweist, gebracht werden.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der der Mikrokanal (**20**) folgende Merkmale aufweist:
  - einen ersten Kanalstrukturabschnitt (**30**) mit einem Eingang (**31**) in fluidischer Kommunikation mit einem ersten Einlass (**22**) für eine erste Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel (**60**) aufweist, und einem ersten und zweiten Ausgang (**32, 33**), wobei die magnetischen Partikel (**60**) durch das zeitlich variierende Magnetfeld in den zweiten Ausgang (**33**) des ersten Kanalstrukturabschnitts (**30**) gesteuert werden;
  - einen zweiten Kanalstrukturabschnitt (**40**) mit einem ersten Eingang (**41**) in fluidischer Kommunikation mit dem zweiten Ausgang (**33**) des ersten Kanalstrukturabschnitts (**30**), einem zweiten Eingang (**42**) in fluidischer Kommunikation mit einem zweiten Einlass (**24**) für eine zweite Flüssigkeit, einem ersten Ausgang (**43**) und einem zweiten Ausgang (**44**), wobei die magnetischen Partikel (**60**) durch das zeitlich variierende Magnetfeld aus der ersten Flüssigkeit in die zweite Flüssigkeit und in den zweiten Ausgang (**44**) des zweiten Kanalstrukturabschnitts gesteuert werden; und
  - einem dritten Kanalstrukturabschnitt (**50**) mit einem ersten Eingang (**51**) in fluidischer Kommunikation mit dem zweiten Ausgang (**44**) des zweiten Kanalstrukturabschnitts (**40**), einem zweiten Eingang in fluidischer Kommunikation mit einem dritten Einlass (**26**) für eine dritte Flüssigkeit, einem ersten Ausgang (**54**) und einem zweiten Ausgang (**55**), wobei die magnetischen Partikel (**60**) durch das zeitlich variierende Magnetfeld aus der zweiten Flüssigkeit in die dritte Flüssigkeit oder ein Gemisch, das die dritte Flüssigkeit aufweist, und den zweiten Ausgang (**55**) des dritten Kanalstrukturabschnitts (**50**) gesteuert werden.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, bei der der dritte Kanalstrukturabschnitt (**50**) einen dritten Eingang (**53**) in fluidischer Kommunikation mit einem vierten

Einlass (28) für eine vierte Flüssigkeit aufweist, wobei der erste Eingang (51) des dritten Kanalstrukturabschnitts (50) zwischen dem zweiten und dritten Eingang (52, 53) des dritten Kanalstrukturabschnitts (50) angeordnet ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, bei der die ersten Ausgänge (32, 43, 54) der ersten, zweiten und dritten Kanalstrukturabschnitte (30, 40, 50) in fluidischer Kommunikation mit einer oder mehreren Abfallstrukturen stehen.

13. Verfahren zum Betreiben einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, mit einem Schritt des Erzeugens einer Relativbewegung zwischen dem zumindest einen Magnetkraftelement (10; 212; 270, 274, 276; 300, 300') und der Kanalstruktur (20; 200; 250; 302) zum Steuern der Position der magnetischen Partikel (60) in der Kanalstruktur, um die magnetischen Partikel über eine Phasengrenze einer Mehrphasenströmung zu bewegen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, mit einem Schritt des Erzeugens einer Strömung einer Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel (60) aufweist, und einer parallelen Strömung einer zweiten Flüssigkeit in der Kanalstruktur, wobei die magnetischen Partikel (60) durch das Bewegen des zumindest einen Magnetkraftelements (10; 212; 270, 274, 276; 300, 300') aus der ersten Flüssigkeit in die zweite Flüssigkeit gebracht werden.

15. Verfahren nach Anspruch 14, mit einem Schritt des Erzeugens einer Strömung einer dritten Flüssigkeit parallel zu einer Strömung der zweiten Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel aufweist, in der Kanalstruktur (20), wobei die magnetischen Partikel (60) durch das Bewegen des zumindest einen Magnetkraftelements (10; 212; 270, 274, 276; 300, 300') aus der zweiten Flüssigkeit in die dritte Flüssigkeit oder ein Gemisch, das die dritte Flüssigkeit aufweist, gebracht werden.

16. Verfahren nach Anspruch 15, mit einem Schritt des Erzeugens einer Strömung einer vierten Flüssigkeit parallel zu der Strömung der zweiten Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel (60) enthält, und parallel zu der Strömung der dritten Flüssigkeit, wobei die Strömung der zweiten Flüssigkeit, die die magnetischen Partikel (60) enthält, zwischen den Strömungen der dritten und vierten Flüssigkeiten ist.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, bei dem die erzeugten Strömungen zumindest teilweise laminar sind.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, bei dem Strömungen unterschiedlicher Pufferlösungen in der Kanalstruktur erzeugt werden, wobei die magnetischen Partikel (60) durch das zeitlich va-

riierende Magnetfeld abgelenkt werden, um sie den unterschiedlichen Pufferlösungen auszusetzen.

19. Verfahren nach Anspruch 18, mit einem Schritt des Vorsehens eines separaten Einlasses (22, 24, 26, 28) für jede Pufferlösung, wobei die Strömungen unterschiedlicher Pufferlösungen kontinuierlich erzeugt werden.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19, bei dem das Magnetkraftelement in einer Drehrichtung gedreht wird, so dass sich die magnetischen Partikel, die sich entlang der erzeugten Magnetfeldlinien ausrichten, in eine zu der Drehrichtung entgegengesetzte Richtung bewegen.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19, bei dem durch das zeitlich variierende Magnetfeld, das durch die Relativbewegung erzeugt wird, die Position eines primären superparamagnetischen Körpers gesteuert wird, wodurch der primäre superparamagnetische Körper die Position sekundärer superparamagnetischer Partikel, die eine Affinität zu Biomolekülen aufweisen, steuert.

22. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zum Durchführen eines Immunoassay, einer Nukleinsäureextraktion oder einer kontinuierlichen DNA-Amplifikation.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

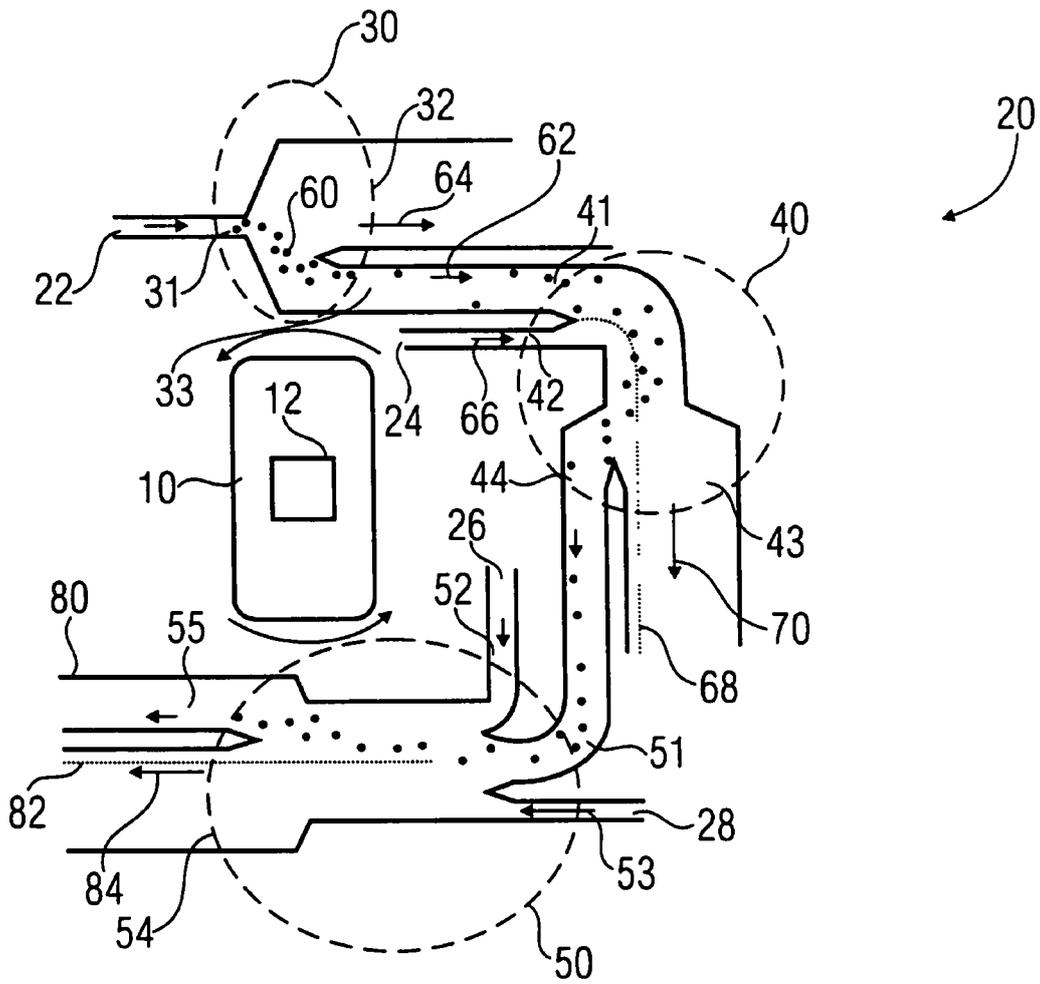


FIG 1

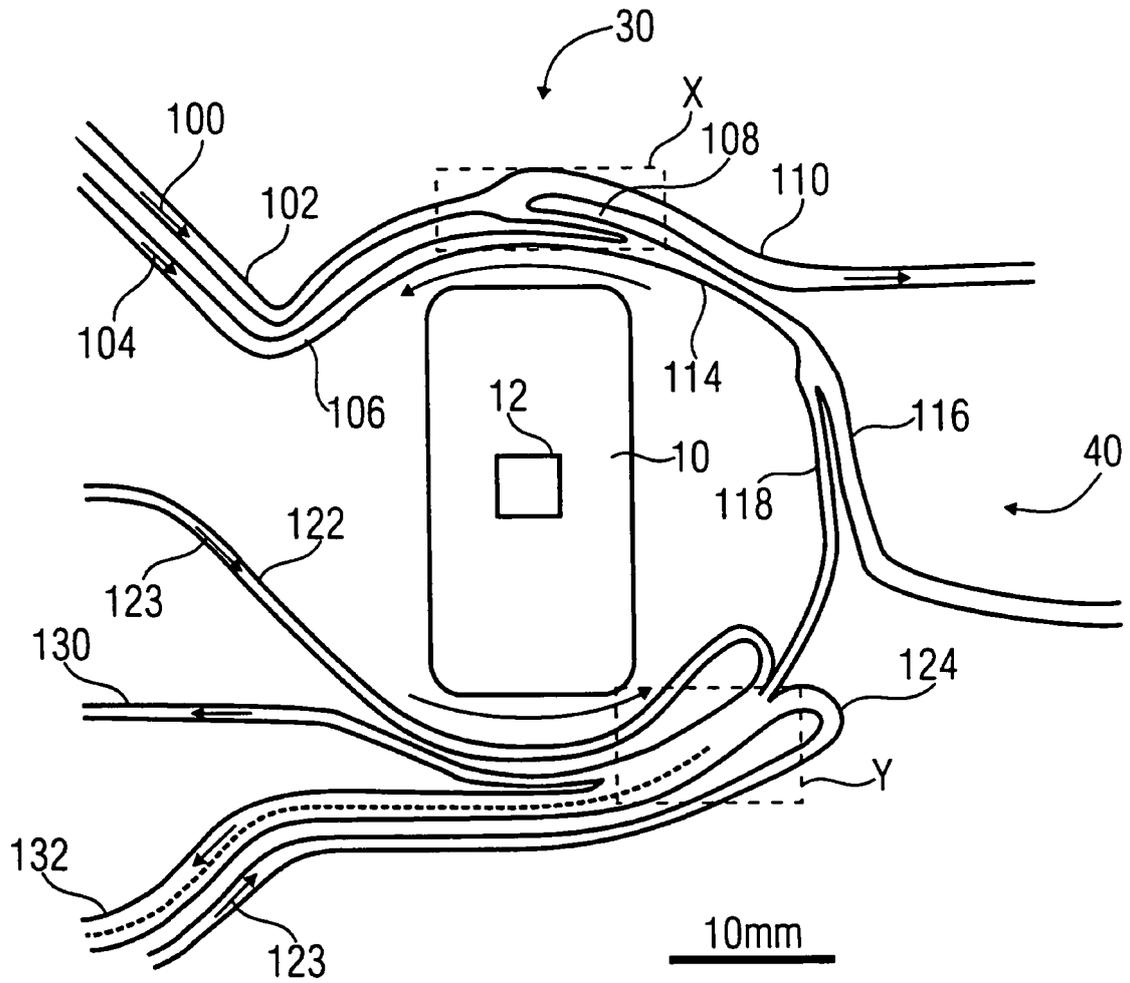


FIG 2

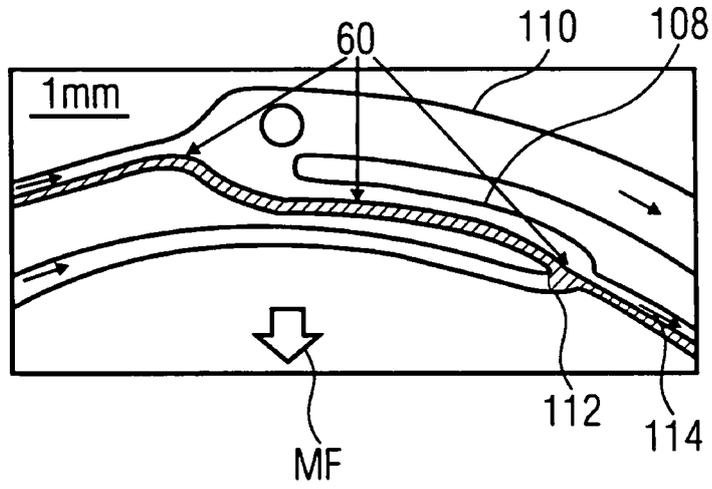


FIG 3A

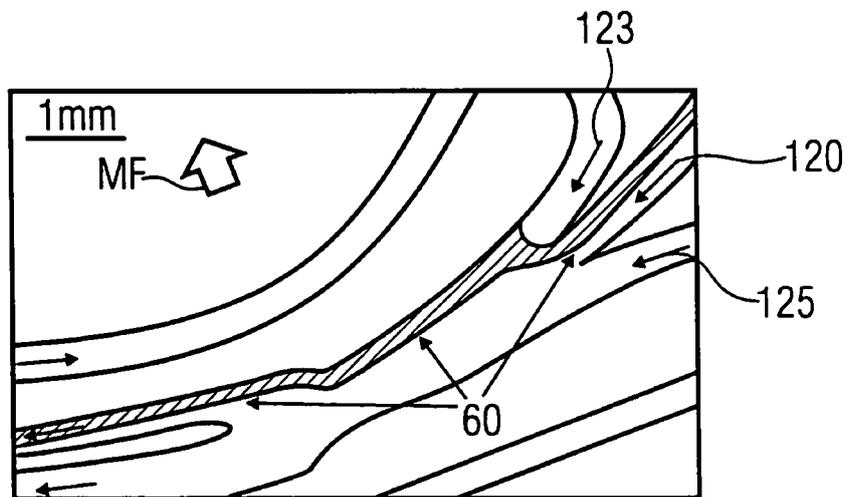


FIG 3B

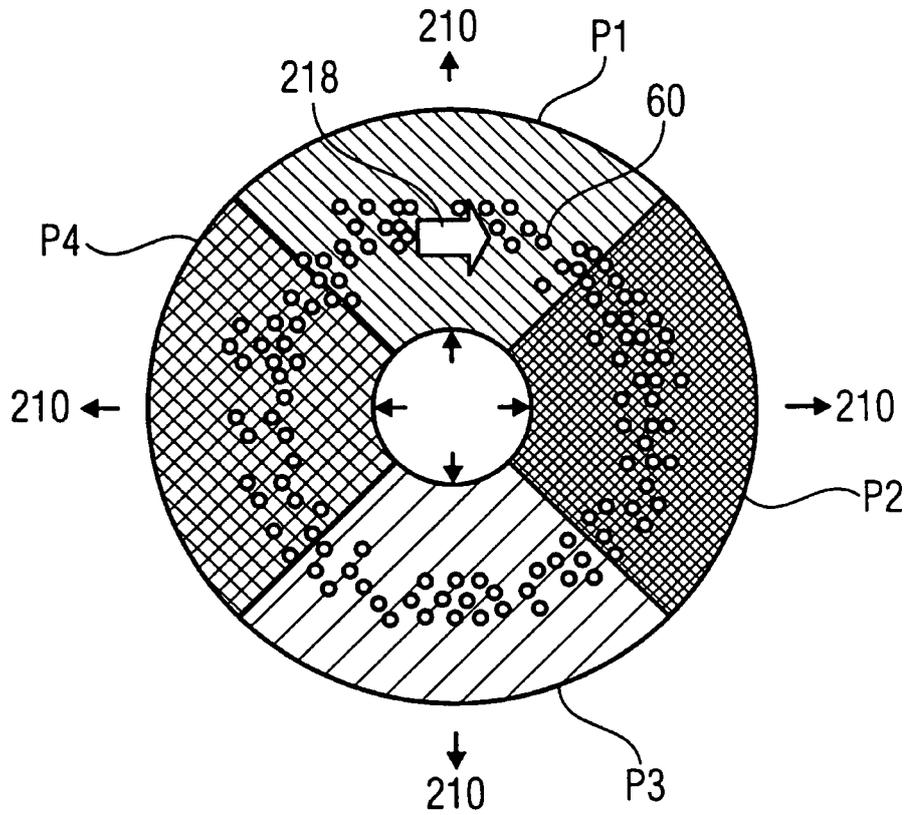


FIG 4A

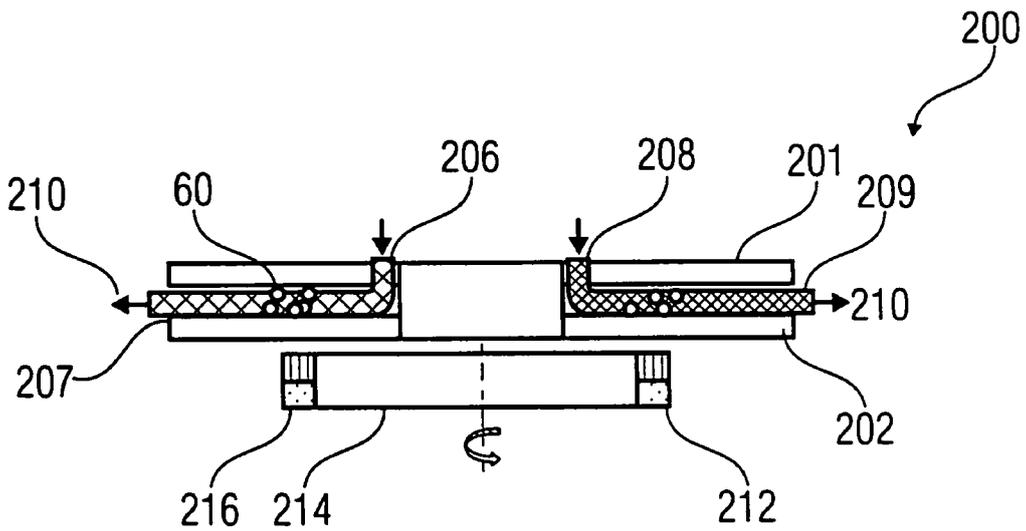


FIG 4B

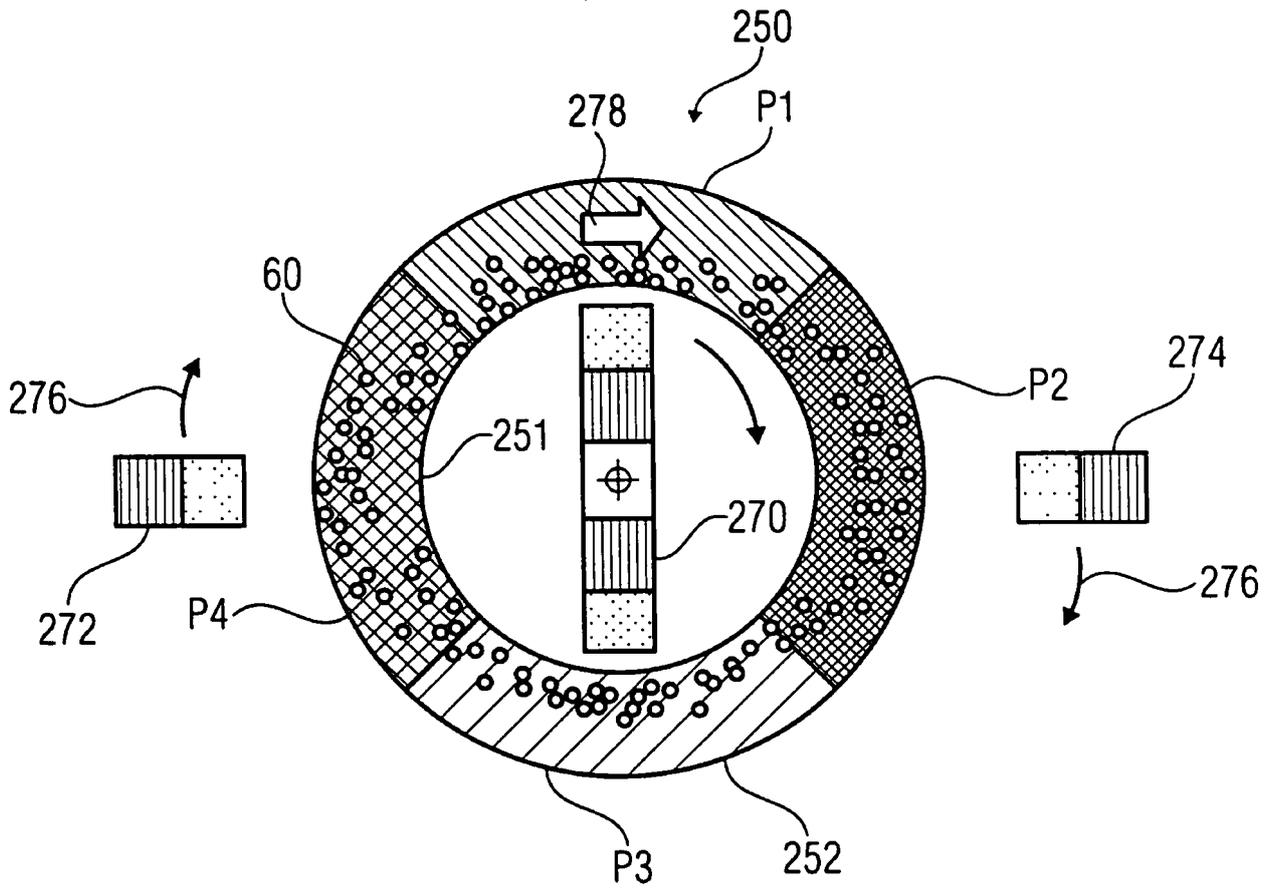


FIG 5A

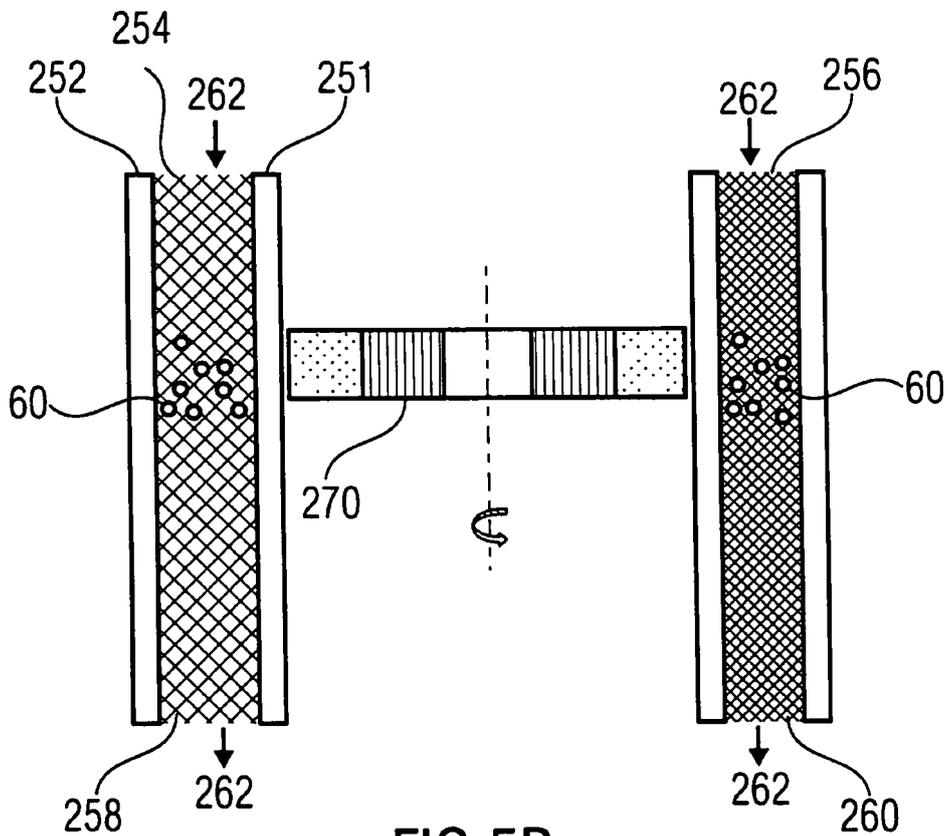


FIG 5B

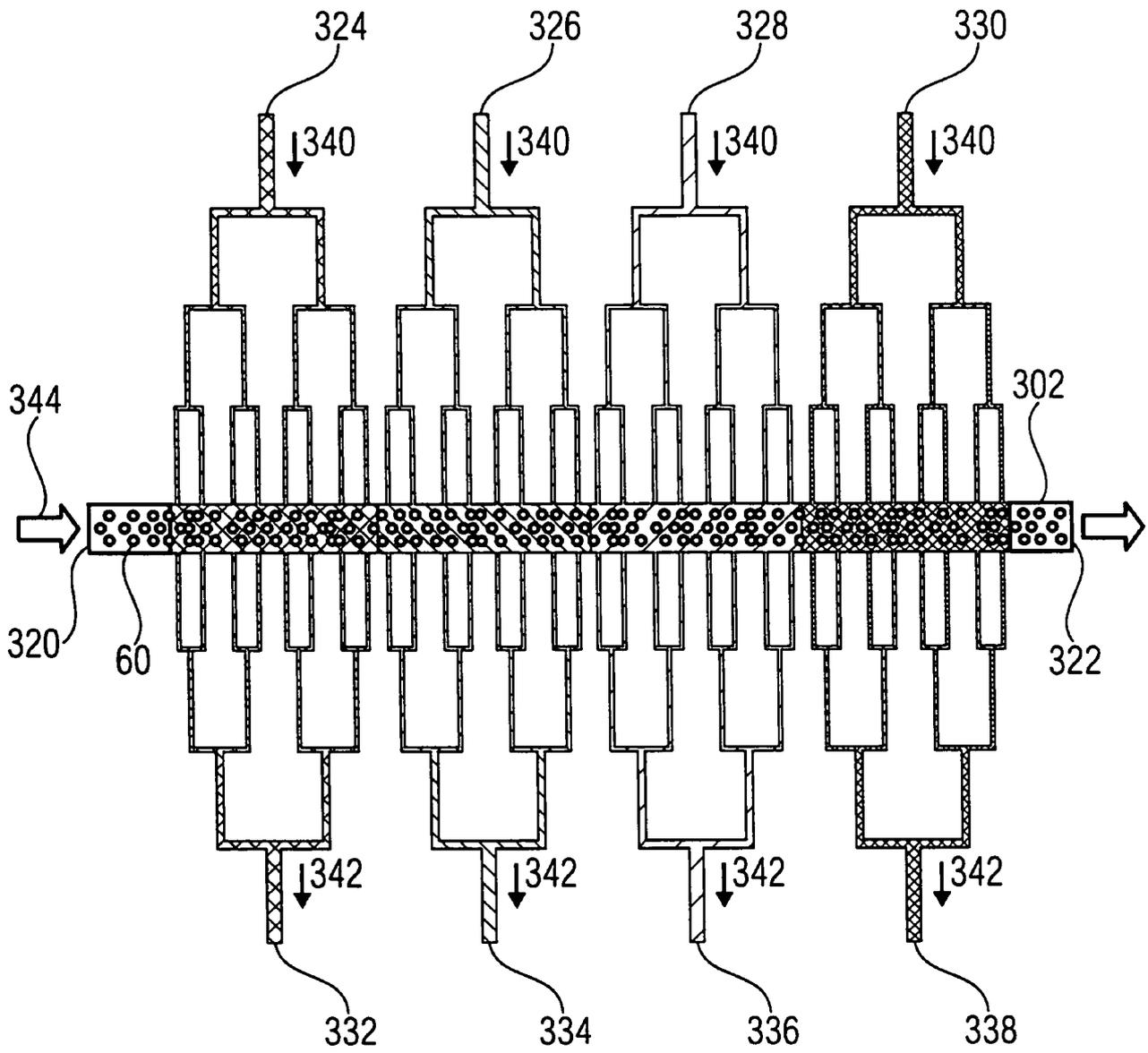


FIG 6A

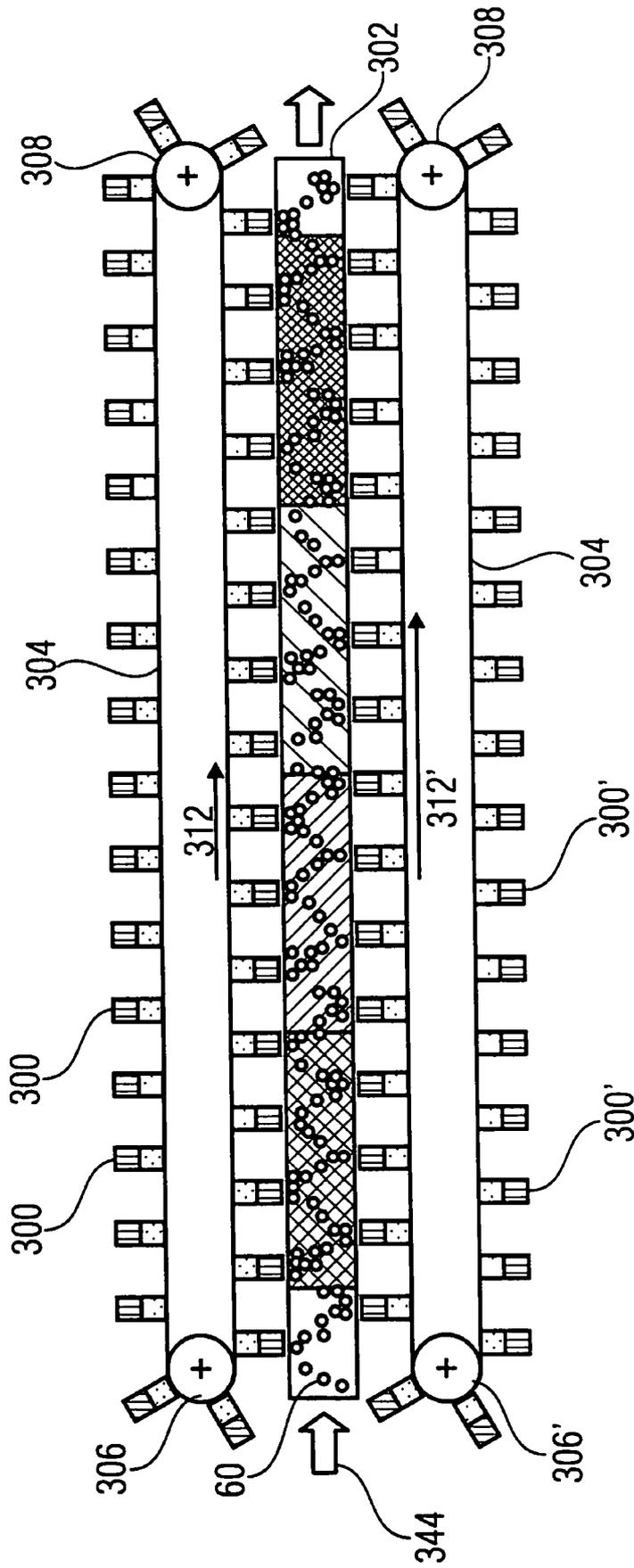


FIG 6B

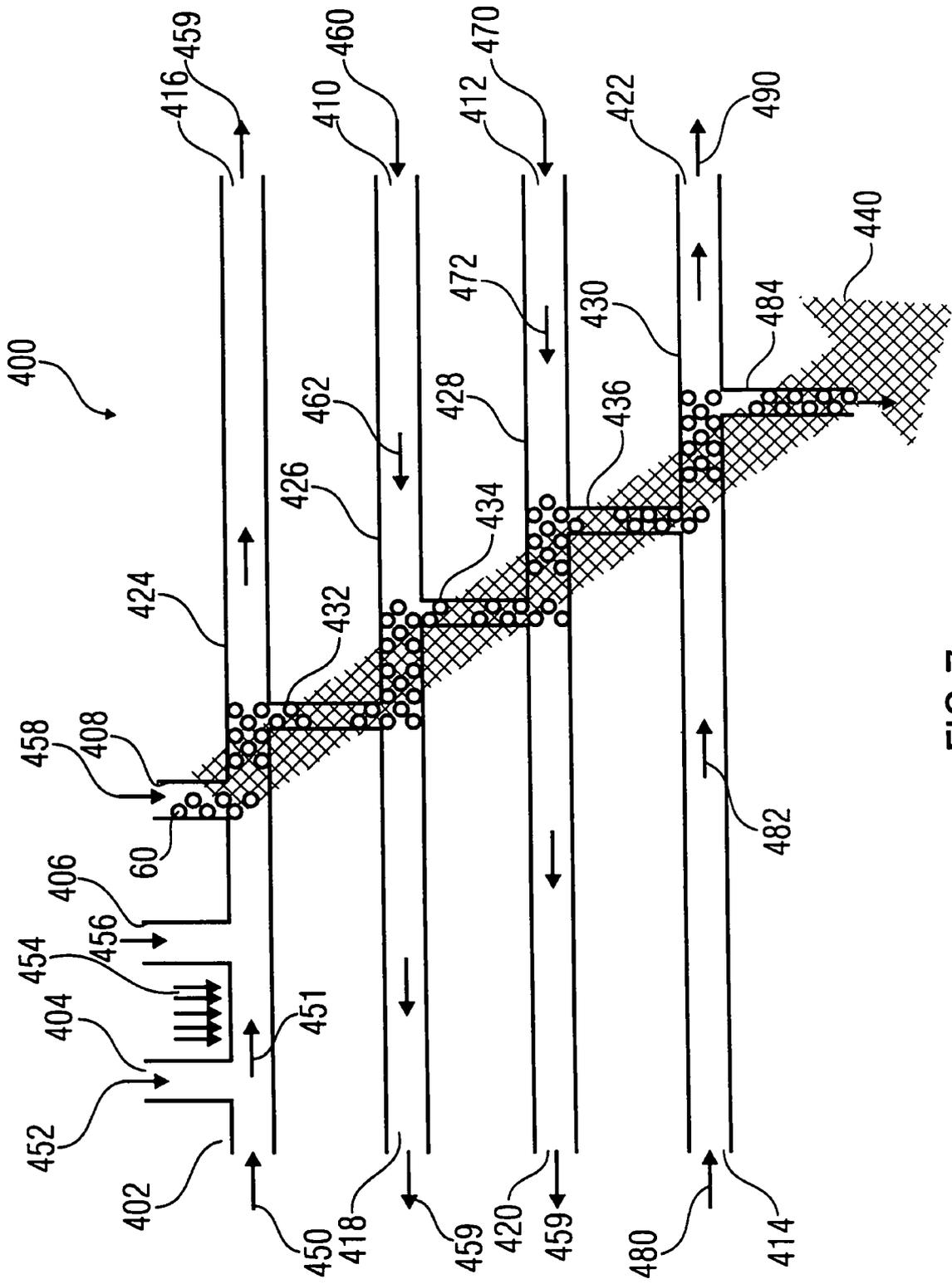


FIG 7

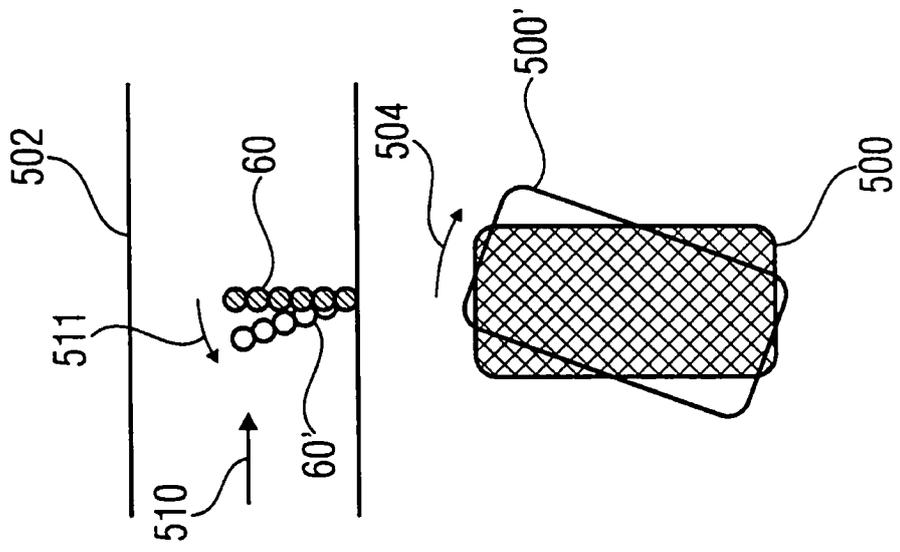


FIG 8A

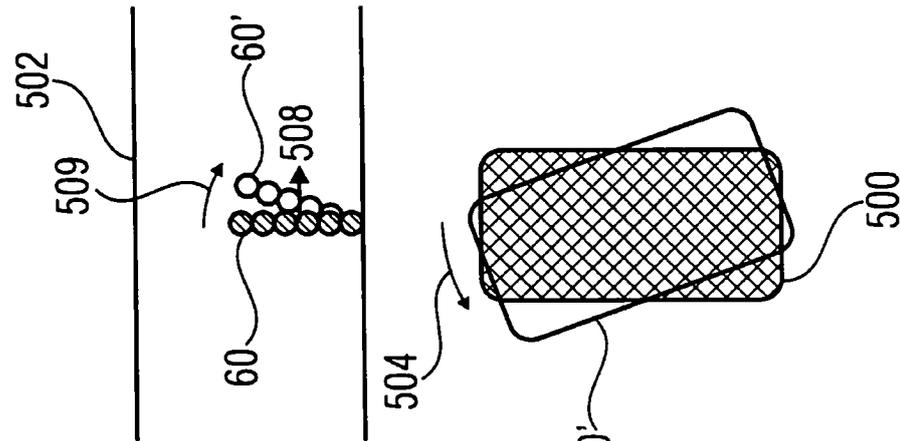


FIG 8B

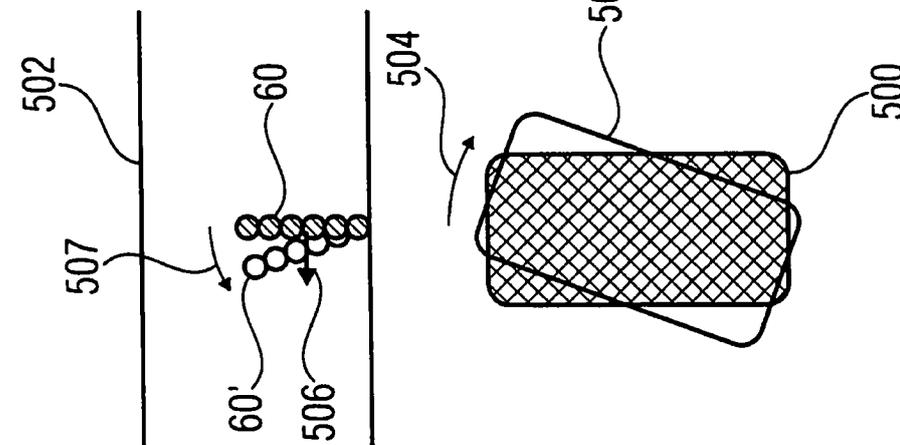


FIG 8C

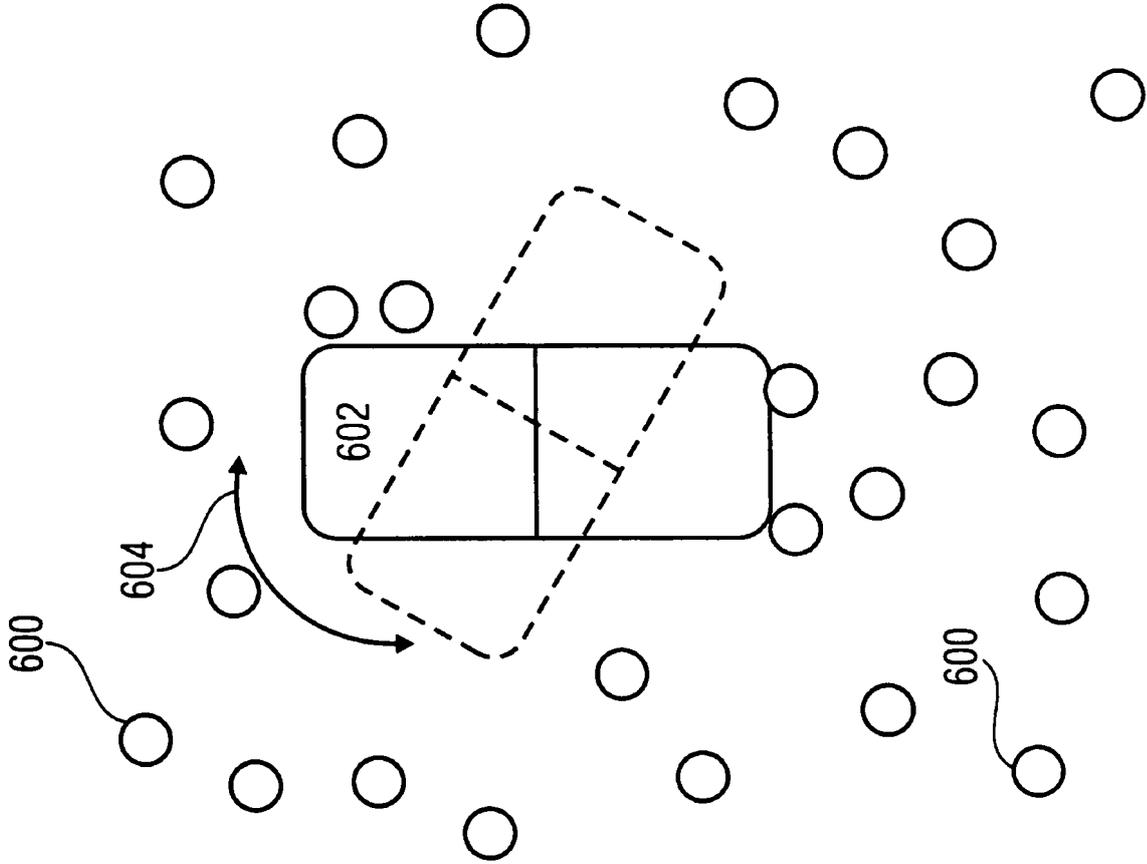


FIG 9B

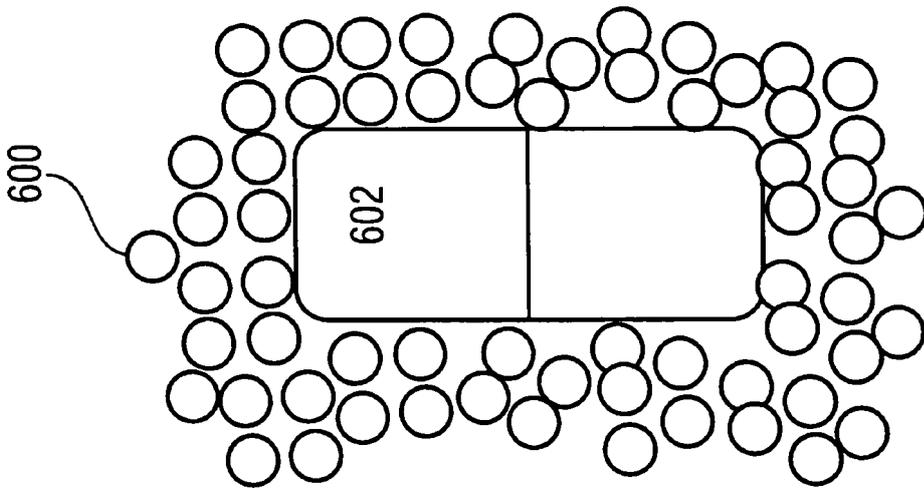


FIG 9A