



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 222 031 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
17.09.2003 Patentblatt 2003/38

(51) Int Cl.7: **B01L 3/02**
// B41J2:08

(21) Anmeldenummer: **00966067.1**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP00/09272

(22) Anmeldetag: **22.09.2000**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 01/024934 (12.04.2001 Gazette 2001/15)

(54) **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM KONTROLLIERTEN BEWEGEN UND PLAZIEREN VON
FLÜSSIGKEITSTROPFEN**

METHOD AND DEVICE FOR MOVING AND PLACING LIQUID DROPS IN A CONTROLLED
MANNER

PROCEDE ET DISPOSITIF DE DEPLACEMENT CONTROLE ET DE DEPOT DE GOUTTELETTES
DE LIQUIDE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

- **KÖHLER, Burkhard**
51373 Leverkusen (DE)
- **RÜHLE, Dieter**
51519 Odenthal (DE)

(30) Priorität: **05.10.1999 DE 19947788**

(74) Vertreter: **Wolff, Felix, Dr. et al**
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.07.2002 Patentblatt 2002/29

(73) Patentinhaber: **Sunyx Surface Nanotechnologies
GmbH**
50933 Köln (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-98/23549 **WO-A-99/54730**
DE-A- 19 847 421 **DE-A- 19 860 135**
DE-A- 19 860 136 **DE-C- 19 860 139**
US-A- 5 674 592

(72) Erfinder:
• **REIHS, Karsten**
50968 Köln (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 222 031 B1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Bewegen und Dosieren von Flüssigkeitsmengen im mikroskopischen Maßstab mit einem Volumen von insbesondere 10^{-12} bis 10^{-6} Liter mit einem elektrischen Feld unter Nutzung eines Trägers mit einer ultraphoben Oberfläche gegebenenfalls in Verbindung mit einer ultraphoben Dosierspitze.

[0002] Das Manipulieren und insbesondere das Dosieren von kleinsten Flüssigkeitstropfen, die ein Volumen in der Größenordnung von 10^{-12} - 10^{-6} Liter bzw. einen Durchmesser in der Größenordnung von ca. 0,01 - 1 mm aufweisen, ist auch heute noch ein Problem, weil bei diesem auch als Mikrodosieren bezeichneten Vorgang selbst kleinste Flüssigkeitsverluste bereits zu erheblichen Abweichungen von der gewünschten Dosiermenge führen. Solche Flüssigkeitsverluste entstehen z. B., wenn der Flüssigkeitstropfen entlang einer konventionellen Oberfläche verschoben wird, weil selbst bei sehr glatten Flächen ein Teil des Flüssigkeitstropfen an der Oberfläche haftet.

[0003] Es stellt sich deshalb die Aufgabe ein Verfahren zum Bewegen und Dosieren von Flüssigkeitstropfen mit einem Volumen von insbesondere kleiner als 10^{-6} Liter ohne nennenswerten Flüssigkeitsverlust zur Verfügung zu stellen.

[0004] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Bereitstellung eines Verfahrens zum Mikrodosieren von Flüssigkeitstropfen gelöst, bei dem die Flüssigkeitstropfen mit einem inhomogenen elektrischen Feld auf einem Träger mit einer ultraphoben Oberfläche verlustfrei bewegt werden.

[0005] Gegenstand der Erfindung ist ein Substrat gemäß Anspruch 1 und ein Verfahren gemäß Anspruch 10 sowie ein Verfahren gemäß Anspruch 16 und Verwendungen des Substrats gemäß den Ansprüchen 14 und 15.

[0006] Vorzugsweise wird als Manipulator eine elektrisch geladene Spitze oder ein Draht, insbesondere eine Spitze oder ein Draht mit einer ultraphoben Oberfläche verwendet.

[0007] In einer bevorzugten Ausführung wird zur Erzeugung des elektrischen Feldes zwischen dem Manipulator und dem Träger eine Spannung von 100 bis 1000 Volt, vorzugsweise von 400 bis 600 Volt angelegt. Die Spannung kann stark variieren je nach Geometrie der Anordnung.

[0008] Ein Flüssigkeitstropfen im Sinne der Erfindung besteht aus einer beliebigen Flüssigkeit und weist bevorzugt ein Volumen von 10^{-12} bis 10^{-6} Liter, insbesondere bevorzugt von 10^{-9} bis 10^{-6} Liter auf. Ein solcher Tropfen wird erfindungsgemäß mit einem verschiebbaren elektrischen Feld auf einer ultraphoben Oberfläche verlustfrei bewegt.

[0009] Weiterhin bevorzugt wird ein Flüssigkeitstropfen mittels des elektrischen Feldes aus einem Flüssigkeitsreservoir abgeteilt. Mehrere Flüssigkeitstropfen

können mittels des elektrischen Feldes auf einer ultraphoben Oberfläche miteinander vereinigt und dabei vermischt werden. All diese Verfahrensschritte können auch in einer beliebigen Kombination miteinander durchgeführt werden.

[0010] Der nächstliegende Stand der Technik wird durch das Dokument US5674592 beschrieben, das ein Substrat mit den Eigenschaften einer teilweise extrem hydrophoben Oberfläche beschreibt, deren Benetzungseigenschaften durch eine Beschichtung und eine Nanostruktur kontrolliert modifiziert werden können. Tropfen können auf dieser Oberfläche mit Hilfe eines elektrostatisch geladenen Objekts, das berührungsfrei in die Nähe der Tropfen gebracht wird, gerichtet und kontrolliert bewegt werden. Jedoch beschreibt dieses Dokument keine in das Substrat eingelassenen Elektroden, an die zur kontrollierten Bewegung oder Vereinigung der Tropfen je nach Ziel und Richtung der Bewegung unterschiedliche Spannungen angelegt werden können.

[0011] In einer bevorzugten Ausführungsform besteht das elektrische Feld zwischen einer Spitze, die vorzugsweise einen Durchmesser von 0,01 bis 1 mm hat, eine beliebige Länge aufweist, eine ultraphobe Oberfläche aufweist, und einem vorzugsweise metallischen Träger. Mit dieser Spitze werden Flüssigkeitstropfen auf der ultraphoben Oberfläche verschoben. Dadurch, dass die Spitze eine ultraphobe Oberfläche aufweist, bleiben keine Flüssigkeitsanteile an der Spitze haften.

[0012] Da die Flüssigkeitstropfen sowohl an der Spitze als auch auf der ultraphoben Oberfläche nahezu die Form einer Kugel annehmen, können deren Volumina sehr einfach aus dem, z.B. unter einem Mikroskop ermittelten Durchmesser berechnet werden.

[0013] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das Flüssigkeitsreservoir der Vorrichtung eine Anordnung zur elektrostatischen Aufladung auf.

[0014] Ultraphobe Oberflächen im Sinne der Erfindung zeichnen sich dadurch aus, dass der Kontaktwinkel eines Wassertropfens, der auf der Oberfläche liegt, mehr als 150° beträgt und der Abrollwinkel 10° nicht überschreitet.

[0015] Als Abrollwinkel wird hier der Neigungswinkel einer grundsätzlich planaren aber strukturierten Oberfläche gegen die Horizontale verstanden, bei dem ein stehender Wassertropfen des Volumens $10\mu\text{l}$ aufgrund der Schwerkraft bewegt wird, wenn die Oberfläche geneigt wird.

[0016] Solche ultraphoben Oberflächen sind z.B. in den Offenlegungsschriften WO 98/23549, WO 96/04123, WO 96/21523 und WO 96/34697 offenbart, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit als Teil der Offenbarung gelten.

[0017] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die ultraphobe Oberfläche eine Oberflächentopographie auf, bei der die Ortsfrequenz f der einzelnen Fourierkomponenten und deren Amplituden $a(f)$ ausgedrückt durch das Integral der Funktion $S(\log f) = a(f) \cdot f$

errechnet zwischen den Integrationsgrenzen $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ und $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = 3$, mindestens 0.5 beträgt und besteht aus einem hydrophoben oder insbesondere oleophoben Material oder aus einem haltbar hydrophobierten oder insbesondere haltbar oleophobierten Material. Eine solche ultraphobe Oberfläche ist in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10322 beschrieben.

[0018] Ein hydrophobes Material im Sinne der Erfindung ist ein Material, das auf einer ebenen, nicht strukturierten Oberfläche einen Randwinkel, bezogen auf Wasser, von größer als 90° zeigt.

[0019] Ein oleophobes Material im Sinne der Erfindung ist ein Material, das auf einer ebenen, nicht strukturierten Oberfläche einen Randwinkel, bezogen auf langkettige n-Alkane, wie n-Decan, von größer als 90° zeigt.

[0020] Bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Aluminium-Oberfläche, die mit Mikrostrukturen versehen, eloxiert, gegebenenfalls gesealt, kalziniert, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10323 beschrieben ist.

[0021] Die Manipulator und/oder der Träger kann insgesamt aus Aluminium gefertigt sein oder weist vorzugsweise einen Aluminium-Überzug auf, wobei das Aluminium, wie oben angegeben behandelt wird.

[0022] Ebenfalls bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Aluminium-Oberfläche, die gegebenenfalls anodisch oxidiert, mit heißem Wasser oder Wasserdampf gesealt, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10324 beschrieben ist. Die Dosierspitze kann insgesamt aus Aluminium gefertigt sein oder weist vorzugsweise einen Aluminium-Überzug auf, wobei das Aluminium, wie oben angegeben behandelt wird.

[0023] Weiterhin bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Oberfläche, die mit $\text{Ni}(\text{OH})_2$ -Partikeln beschichtet, gegebenenfalls mit einem Haftvermittler überzogen und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10111 beschrieben ist. Vorzugsweise haben die $\text{Ni}(\text{OH})_2$ -Partikel einen Durchmesser d_{50} von 0,5 bis 20 μm .

[0024] In einer weiteren vorteilhaften Anwendungsform ist die ultraphobe Oberfläche aus Wolframcarbid, das mit einem Laser strukturiert, gegebenenfalls mit einem Haftvermittler beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10113 beschrieben ist. Vorzugsweise wird die Dosierspitze nur mit Wolframcarbid beschichtet, das dann wie oben angegeben behandelt wird. Vorzugsweise hat das Wolframcarbid eine Schichtdicke

von 10 bis 500 μm .

[0025] Außerdem bevorzugt wird die Oberfläche mit einem Strahlmittel gesandstrahlt, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen, wie es in der internationalen Patentanmeldung WO 99/10112 beschrieben ist.

[0026] Als hydrophober und/oder oleophober Überzug der genannten Oberflächen eignen sich alle grenzflächenaktiven Phobierungshilfsmittel mit beliebigen Molmassen. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um kationische, anionische, amphotere und/oder nicht-ionische grenzflächenaktive Verbindungen, wie sie z.B. im Verzeichnis "Surfactants Europa, A Dictionary of Surface Active Agents available in Europe, Edited by Gordon L. Hollis, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995 aufgeführt werden.

[0027] Als anionische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise zu nennen: Alkylsulfate, Ethersulfate, Ethercarboxylate, Phosphatester, Sulfosuccinate, Sulfosuccinatamide, Paraffinsulfonate, Olefinsulfonate, Sarcosinate, Isothionate, Taurate und Lingninische Verbindungen.

[0028] Als kationische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise quarternäre Alkylammoniumverbindungen und Imidazole zu nennen.

[0029] Amphotere Phobierungshilfsmittel sind zum Beispiel Betaine, Glycinate, Propionate und Imidazole.

[0030] Nichtionische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise: Alkoxyate, Alkylamide, Ester, Aminoxide und Alkylpolyglykoside. Weiterhin kommen in Frage: Umsetzungsprodukte von Alkylenoxiden mit alkylierbaren Verbindungen, wie z. B. Fettalkoholen, Fettaminen, Fettsäuren, Phenolen, Alkylphenolen, Arylalkylphenolen, wie Styrol-Phenol-Kondensate, Carbonsäureamiden und Harzsäuren.

[0031] Besonders bevorzugt sind Phobierungshilfsmittel bei denen 1 bis 100 %, besonders bevorzugt 60 bis 95 % der Wasserstoffatome durch Fluoratom substituiert sind. Beispielhaft seien perfluoriertes Alkylsulfat, perfluorierte Alkylsulfonate, perfluorierte Alkylphosphonate, perfluorierte Alkylphosphinate und perfluorierte Carbonsäuren genannt.

[0032] Bevorzugt werden als polymere Phobierungshilfsmittel zur hydrophoben Beschichtung oder als polymeres hydrophobes Material für die Oberfläche Verbindungen mit einer Molmasse $M_w > 500$ bis 1.000.000, bevorzugt 1.000 bis 500.000 und besonders bevorzugt 1500 bis 20.000 eingesetzt. Diese polymeren Phobierungshilfsmittel können nichtionische, anionische, kationische oder amphotere Verbindungen sein. Ferner können diese polymeren Phobierungshilfsmittel Homo- und Copolymerisate, Pfropf- und Pfropfcopolymerisate sowie statistische Blockpolymere sein.

[0033] Besonders bevorzugte polymere Phobierungshilfsmittel sind solche vom Typ AB-, BAB- und ABC-Blockpolymere. In den AB- oder BAB-Blockpolymeren ist das A-Segment ein hydrophiles Homopolymer

oder Copolymer, und der B-Block ein hydrophobes Homopolymer oder Copolymer oder ein Salz davon.

[0034] Besonders bevorzugt sind auch anionische, polymere Phobierungshilfsmittel, insbesondere Kondensationsprodukte von aromatischen Sulfonsäuren mit Formaldehyd und Alkyl-naphthalinsulfonsäuren oder aus Formaldehyd, Naphthalinsulfonsäuren und/oder Benzolsulfonsäuren, Kondensationsprodukte aus gegebenenfalls substituiertem Phenol mit Formaldehyd und Natriumbisulfid.

[0035] Weiterhin bevorzugt sind Kondensationsprodukte, die durch Umsetzung von Naphtholen mit Alkanolen, Anlagerungen von Alkylenoxid und mindestens teilweiser Überführung der terminalen Hydroxygruppen in Sulfogruppen oder Halbestere der Maleinsäure und Phthalsäure oder Bernsteinsäure erhältlich sind.

[0036] In einer anderen bevorzugten Ausführung ist das Phobierungshilfsmittel aus der Gruppe der Sulfonester, Sulfonester sowie Alkylbenzolsulfonate. Weiterhin bevorzugt sind sulfatierte, alkoxylierte Fettsäuren oder deren Salze. Als alkoxylierte Fettsäurealkohole werden insbesondere solche mit 5 bis 120, mit 6 bis 60, ganz besonders bevorzugt mit 7 bis 30 Ethylenoxidentheiten versehene C_6 - C_{22} -Fettsäurealkohole, die gesättigt oder ungesättigt sind, insbesondere Stearylalkohol, verstanden. Die sulfatierten alkoxylierten Fettsäurealkohole liegen vorzugsweise als Salz, insbesondere als Alkali- oder Ammoniumsalze, vorzugsweise als Diethylammoniumsalz vor.

[0037] Bevorzugte Anwendungsgebiete für das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung sind biochemische oder chemische Verfahren, bei denen mikroskopische Flüssigkeitsvolumina bewegt, vermischt oder dosiert werden müssen. Als Beispiele seien hier erwähnt:

Die Polymerasekettenreaktion PCR (polymerase chain reaction), ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) oder die Bestimmung von Enzymaktivitäten.

[0038] Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfacher durchzuführen als die konventionelle Mikrodosierung mit Hilfe von Drücken. Durch die minimale Adhäsion der Flüssigkeitstropfen an den ultraphoben Oberflächen ist die Manipulation von kleinsten Flüssigkeitsmengen ohne Verluste möglich. Dadurch können Dosierfehler vermieden werden.

[0039] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Dosierung von Flüssigkeiten im mikroskopischen Maßstab, insbesondere im Bereich von 10^{-6} bis 10^{-12} Liter.

[0040] Nachfolgend wird die erfindungsgemäße Vorrichtung anhand der Figur 1 und des Beispiels 1 beispielhaft näher erläutert.

[0041] Die Figuren 2-4 sowie die Beispiele 2-5 betreffen ähnliche Vorrichtungen und Verfahren, wobei diese

Vorrichtungen und Verfahren nicht Gegenstand dieser Erfindung sind.

Fig. 1 zeigt eine Kunststoffplatte 2 zum Verschieben von Flüssigkeitstropfen 4,5 mit einer Vielzahl von Elektroden 3

Fig. 2 zeigt eine Aluminiumplatte 7 mit einer elektrisch geladenen Spitze 10 als Manipulator

Fig. 3 zeigt eine runde Spitze 12 mit Ringelektrode 13 zur Entnahme kleiner Flüssigkeitsvolumina 15 aus einem Vorrat 14 (Querschnittszeichnung).

Fig. 4 zeigt eine Anordnung von drei Spitzen 16 zur Bildung eines nahezu dreieckförmigen Spaltes M, der anstelle der Ringelektrode 13 in Fig. 3 zur Entnahme kleiner Flüssigkeitsmengen aus einem Vorrat verwendet werden kann.

Beispiele

Beispiel 1

[0042] Die Figur 1 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 zum rückstandsfreien Bewegen von Flüssigkeitstropfen (hier wässrige Lösungen) auf festen Oberflächen.

[0043] Die Vorrichtung besteht aus einem Substrat 2 (hier Plexiglas), an dessen Oberfläche runde elektrisch leitfähige Elektroden 3 (Durchmesser 1 mm, Abstand 5 mm) eingebracht sind, die mit der Oberfläche des Substrates bündig sind. An die einzelnen Elektroden 3 können verschiedene Spannungen gegeneinander angelegt werden.

[0044] Die Oberfläche des Substrates 2 wird mit einem ca. 5 µm dicken elektrisch isolierenden ultraphoben Überzug versehen. Dazu wird auf das Substrat eine ca. 5 µm dicke Schicht aus Aluminium aufgedampft. Die Al-Schicht wird anodisch oxidiert, mit heißem Wasserdampf behandelt und mit einem hydrophoben Überzug versehen. Zur Herstellung des hydrophoben Überzugs wird das Substrat 5 Stunden bei pH 7 in eine 1 gew.-%ige Lösung aus Fluowet PL80 der Firma Clariant getaucht, mit Wasser gespült und bei 60°C getrocknet.

[0045] Herstellung des ultrahydrophoben Überzugs:

a. Metallisierung:

Auf das Substrat wird eine ca. 5µm dicke Aluminiumschicht thermisch aufgedampft. Die Oberfläche wurde anschließend in destilliertem Chlorform ($CHCl_3$) 3 min. entfettet.

b. Anodische Oxidation:

Die anodische Oxidation der Aluminiumober-

fläche wurde in In Schwefelsäure unter kontinuierlicher Elektrolytbewegung bei laminaren Strömungsbedingungen durchgeführt. Die Elektrolyttemperatur von 20°C wurde durch einen Thermostat geregelt. Der Abstand des Substratmaterials zur Gegenelektrode aus AlMg₃, halbhart betrug 5 cm. Die Stromdichte während der anodischen Oxidation wurde konstant auf 10 mA/cm² geregelt. Die Oxidation wurde solange fortgeführt bis eine etwa 2-3 µm dicke Oxidschicht entstanden war.

c. Wasserbehandlung:

Nach der anodischen Oxidation wurde die Probe 5 min. in destilliertem Wasser und anschließend 1 min. in Methanol gespült. Nach dem Trocknen (Luft, Raumtemperatur) wurde die Probe in einem Becherglas, das zuvor mehrfach mit destilliertem Wasser gekocht wurde, in destilliertem Wasser bei 100°C 15min behandelt. Nach dieser Behandlung wurde in Methanol gespült (1 min) bei 80°C im Trockenschrank 1 Stunde getrocknet.

[0046] Die Al-Schicht ist durch diese Behandlung vollständig in eine Aluminiumoxidschicht umgewandelt worden.

Handhabung der Vorrichtung:

[0047] Zunächst liegen alle Elektroden 3 auf dem gleichen elektrischen Potential. Ein Tropfen 5 kann auf der Oberfläche in die Richtung einer direkt benachbarten Elektrode bewegt werden, indem diese Elektrode auf ein Potential von 800 V gegenüber den übrigen Elektroden geschaltet wird. Anschließend liegt der Tropfen über der betreffenden Elektrode.

[0048] Durch mehrfaches ausgeführtes Schalten der Elektroden 3 lässt sich die Bewegung des Tropfens 5 auf der Oberfläche beliebig innerhalb des Elektrodenrasters steuern. Auf diese Weise können auch verschiedene Tropfen 4, 5 an dieselbe Stelle verschoben und miteinander vereinigt werden.

[0049] Die Bewegung der Tropfen 4, 5 erfolgt auf der ultraphoben Oberfläche rückstandsfrei, d.h. ohne Anhaften von Flüssigkeitsresten entlang der Bewegungsspur. Dies erkennt man wie folgt: Ein Tropfen 4 (Durchmesser ca. 1 mm) einer Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Der Tropfen 4 wird entlang eines geschlossenen Weges über 8 Elektroden (Länge des Weges 40 mm) verschoben. Dieser Vorgang wird 10 mal wiederholt, so dass der Gesamtweg 400 mm beträgt. Anschließend wird der Tropfen entfernt und ein Tropfen reines Wasser entlang des vorher verwendeten geschlossenen Weges ebenfalls

10 mal verschoben.

[0050] Dieser Wassertropfen wird spektralphotometrisch untersucht. Bis zu der Nachweisgrenze von 10^{-10} mol/l (bezogen auf das Tropfenvolumen) kann kein Farbstoff nachgewiesen werden. Die Verluste durch das Verschieben des Tropfens betragen somit weniger als 10 ppb.

[0051] Das hier gezeigte Beispiel kann in entsprechender Weise auch für Flüssigkeitstropfen verwendet werden, die von allen Seiten mit festen Wänden umgeben sind, z.B. in Spalten oder Röhren. Diese Ausführungen erlauben somit die verlustfreie Förderung von Flüssigkeiten allein durch die Änderung von elektrischen Feldern, d.h. ohne mechanisch bewegte Teile.

Beispiel 2

[0052] Die Figur 2 zeigt eine Vorrichtung 6 zum vollständigen Übertragen von Flüssigkeitstropfen (hier wässrige Lösungen) mit Hilfe einer beweglichen Spitze 10.

[0053] Die Vorrichtung weist eine Trägerplatte 7 aus Aluminium mit einem ultraphoben Überzug und einer Spitze 10 auf. Die Spitze weist ebenfalls eine ultraphobe Oberfläche auf. Die Herstellung des ultraphoben Überzugs erfolgt gemäß Beispiel 1.

Handhabung der Vorrichtung:

[0054] Ein Tropfen 8 einer Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-2H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V = (3.00 \pm 0.05) \times 10^{-9}$ Liter. Die Volumenbestimmung wurde anhand des Durchmessers des kugelförmigen Tropfens mit einem Messmikroskop durchgeführt.

[0055] Mit Hilfe der Spitze 10 kann der Tropfen 8 aufgenommen werden. Dazu nähert man die Spitze bis zu einem Abstand von ca. 5 mm, wobei zwischen Spitze 10 und der Substratplatte 7 eine Spannung von 800 V anliegt. Der Radius der Spitze beträgt ca. 0.5 mm. Der an der Spitze hängende Tropfen wird in eine Gefäß mit 65 µl Wasser durch Abschalten der Spannung übertragen.

[0056] Die Farbstoffkonzentration im Wasser wurde anschließend spektralphotometrisch zu 4.54×10^{-7} mol/l bestimmt. Dies entspricht einem durch die Spitze übertragenen Volumen von $V = 2.95$ nl. Die Übertragung wurde 5 mal in gleicher Weise durchgeführt, wobei sich innerhalb des relativen Dosierfehlers von 1.5 % kein Verlust des übertragenen Volumens ergibt.

Beispiel 3

[0057] Ein weiteres Beispiel zeigt das Dosieren und vollständige Übertragen von Flüssigkeitstropfen mit Hilfe der Vorrichtung in Figur 2.

[0058] Ein Tropfen 8 einer Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V_3 = (3.00 \pm 0.05) \times 10^{-9}$ Liter.

[0059] Ein weiterer Tropfen 9 einer Lösung von 1,1'-Diethyl-4,4'-dicarbocyanin-iodid (Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V_4 = (3.00 \pm 0.05) \times 10^{-9}$ Liter.

[0060] Mit Hilfe der Spitze 10 wird der Tropfen 8 wie im Beispiel 2 aufgenommen. Der an der Spitze hängende Tropfen wird in eine Vertiefung 11 der Vorrichtung durch Abschalten der Spannung abgelegt. Der andere Tropfen 9 wird mit der Spitze aufgenommen und mit dem Tropfen 8 in der Vertiefung vereint. Anschließend werden beide Tropfen mit der Spitze aufgenommen und in ein Gefäß mit 65 µl Wasser gemäß Beispiel 2 übertragen.

[0061] Die Farbstoffkonzentrationen im Wasser wurden anschließend spektralphotometrisch bestimmt. Die Übertragung wurde 5 mal in gleicher Weise durchgeführt, wobei sich innerhalb der relativen Dosierfehler von 1.5 % kein Verlust der übertragenen Volumina V_3 und V_4 ergibt.

Beispiel 4

[0062] Fig. 3 zeigt eine Anordnung zur kontrollierten Entnahme kleiner bekannter Flüssigkeitsvolumina aus einem Vorrat (Querschnittszeichnung). Die Anordnung besteht aus einer Elektrode 12 mit runder Spitze (Durchmesser 1 mm) und einer ringförmigen Elektrode 13 (Innendurchmesser 0.5 mm). Beide Elektroden sind mit einem ultrahydrophoben Überzug versehen, dessen Herstellung in Beispiel 1 beschrieben ist. Die Anordnung wird in eine wässrige Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kitonrot, Konzentration 10^{-2} mol/l in Wasser) getaucht (wie in Fig. 3 gezeigt). Bei Anlegen einer Spannung von 900 V zwischen dem Ring 13 und der Elektrode 12 wird ein Flüssigkeitstropfen 15 aus dem Vorrat 14 entnommen und bleibt an der Elektrode 12 haften. Durch seitliches Kippen und Ablegen des elektrischen Feldes kann der Tropfen in ein anderes Gefäß übertragen werden. Durch Messung der Fluoreszenzintensität des Farbstoffs in einem bekannten Volumen Wasser wurde das Volumen des Tropfens 15 bestimmt. Man erhält nach 30maliger Wiederholung der Entnahme ein Volumen von $(65.0 \pm 0.2) \times 10^{-9}$ Liter.

Beispiel 5

[0063] Anstelle der ringförmigen Elektrode 13 der Vorrichtung in Fig. 3 kann auch eine Anordnung wie in Fig. 4 verwendet werden. Hier werden drei runde Elektroden 16 (Durchmesser 1 mm) mit einem ultrahydrophoben Überzug versehen, dessen Herstellung in Bei-

spiel 1 beschrieben ist. Die Elektroden 16 werden wie in Fig. 4 beschrieben zur Bildung eines nahezu dreieckförmigen Spates M angeordnet, der die gleiche Funktion der Ringelektrode 13 in Fig. 3. hat. Mit dieser Anordnung wird wie in Beispiel 15 ein Flüssigkeitstropfen aus einem Vorrat entnommen. Man erhält bei 30-maliger Wiederholung der Dosierung ein Volumen von $(50.0 \pm 0.3) \times 10^{-12}$ Liter.

[0064] In ähnlicher Weise können andere Strukturen (im Querschnitt bzw. in Draufsicht runde, quadratische oder beliebig geformte Spalte) anstelle des Ringes 13 in Fig. 3 zur Dosierung verwendet werden. Besonders eignen sich hierzu Strukturen, die durch bekannte Mikrostruktur-Techniken (z.B. Licht-, Röntgen- oder Elektronen-lithographische Techniken) erzeugt werden können, da kleine zu dosierende Volumina entsprechend kleine Strukturen benötigen.

Patentansprüche

1. Substrat (2), in das mehrere Elektroden (3) eingebracht sind, an die einzeln verschiedene Spannungen gegeneinander anlegbar sind und das mit einem ultraphoben Überzug versehen ist.
2. Substrat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Elektroden (3) mit der Oberfläche des Substrates (2) bündig sind.
3. Substrat nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Elektroden in einem gleichmäßigen Raster angeordnet sind.
4. Substrat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die ultraphobe Oberfläche eine Oberflächentopographie aufweist, bei der die Ortsfrequenz f der einzelnen Fourierkomponenten und deren Amplituden $a(f)$ ausgedrückt durch das Integral $S(\log(f)) = a(f) \cdot f$ errechnet zwischen den Integrationsgrenzen $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ und $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = 3$, mindestens 0,3 beträgt und die aus ultraphoben Polymeren oder haltbar ultraphoben Materialien besteht.
5. Substrat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die ultraphobe Oberfläche eine strukturierte und mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Material überzogene Aluminium Oberfläche ist.
6. Substrat nach einem der Ansprüche 1 - 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die ultraphobe Oberfläche eine mit Wasserdampf behandelte und mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Material überzogene Aluminium Oberfläche ist.
7. Substrat nach einem der Ansprüche 1 - 4, **dadurch**

gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine mit $\text{Ni}(\text{OH})_2$ -Partikeln beschichtete und mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Material überzogene Oberfläche ist.

8. Substrat nach einem der Ansprüche 1 - 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die ultraphobe Oberfläche gesandstrahlt und mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Material überzogene Oberfläche ist.

9. Substrat oder Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die ultraphobe Oberfläche eine laserstrukturierte und mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Material überzogene Wolframcarbid-Oberfläche ist.

10. Verfahren zum Bewegen oder Dosieren von einem Flüssigkeitstropfen im mikroskopischen Maßstab mit einem Substrat gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Flüssigkeitstropfen (8, 9) mit den Elektroden (3) bewegt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** an die Elektroden einzeln verschiedene Spannungen gegeneinander angelegt werden.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein Flüssigkeitstropfen beliebig innerhalb eines Elektrodenrasters bewegt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** mehrere Tropfen innerhalb des Elektrodenrasters bewegt und dabei miteinander vereint werden.

14. Verwendung des Substrates gemäß einem der Ansprüche 1 - 9 und des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 10 - 13 zur Dosierung von Flüssigkeiten im mikroskopischen Maßstab, vorzugsweise im Bereich von 10^{-6} - 10^{-12} Liter, besonders bevorzugt im Bereich von 10^{-6} - 10^{-9} Liter.

15. Verwendung des Substrates gemäß einem der Ansprüche 1 - 9 und des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 10 - 13 zur Durchführung von chemischen oder biochemischen Prozessen, bevorzugt bei PCR, ELISA und/oder Bestimmung der Enzymaktivitäten.

16. Verfahren zur Herstellung eines Substrates gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Elektroden in das Substrat eingebracht und die Oberfläche des Substrates mit einem ultraphoben Überzug versehen wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Elektroden bündig mit der Oberfläche des Substrates eingebracht werden.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 oder 17, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Elektroden gemäß einem gleichmäßigen Raster in das Substrat eingebracht werden.

Claims

1. Substrate (2) into which two or more electrodes (3) are introduced, to which, individually, various voltages can be fed against one another, and which is provided with an ultraphobic coating.

2. Substrate according to Claim 1, **characterized in that** the electrodes (3) are flush with the surface of the substrate (2).

3. Substrate according to Claim 2, **characterized in that** the electrodes are arranged in a uniform grid.

4. Substrate according to one of the preceding claims, **characterized in that** the ultraphobic surface has a surface topography in which the spatial frequency f of the individual Fourier components and their amplitudes $a(f)$ expressed by the integral $S(\log(f)) = a \cdot (f) \cdot f$ calculated between the integration limits $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ and $\log(f_2/\mu\text{m}^{-1}) = 3$ is at least 0.3, and consists of ultraphobic polymers or durably ultraphobic materials.

5. Substrate according to one of the preceding claims, **characterized in that** the ultraphobic surface is an aluminium surface which is structured and coated with a hydrophobic and/or oleophobic material.

6. Substrate according to one of Claims 1-4, **characterized in that** the ultraphobic surface is an aluminium surface treated with steam and coated with a hydrophobic and/or oleophobic material.

7. Substrate according to one of Claims 1-4, **characterized in that** the ultraphobic surface is a surface coated with $\text{Ni}(\text{OH})_2$ particles and coated with a hydrophobic and/or oleophobic material.

8. Substrate according to one of Claims 1-4, **characterized in that** the ultraphobic surface is sandblasted and a surface coated with a hydrophobic and/or oleophobic material.

9. Substrate and device according to one of Claims 1-4, **characterized in that** the ultraphobic surface is a tungsten carbide surface which has been laser-structured and coated with a hydrophobic and/or

oleophobic material.

10. Method of moving or dosing a liquid drop on a microscopic scale using a substrate according to one of Claims 1-9, **characterized in that** the liquid drop (8, 9) is moved using the electrodes (3). 5
11. Method according to Claim 10, **characterized in that** various voltages against one another are fed individually to the electrodes. 10
12. Method according to Claim 10 or 11, **characterized in that** a liquid drop is moved as desired within an electrode grid. 15
13. Method according to Claim 12, **characterized in that** two or more drops are moved within the electrode grid and thereby combined with one another. 20
14. Use of the substrate according to one of Claims 1-9 and of the method according to one of Claims 10-13 for dosing liquids on a microscopic scale, preferably in the range from 10^{-6} - 10^{-12} litres, particularly preferably in the range from 10^{-6} - 10^{-9} litres. 25
15. Use of the substrate according to one of Claims 1-9 and of the method according to one of Claims 10-13 for carrying out chemical or biochemical processes, preferably for PCR, ELISA and/or determination of enzyme activities. 30
16. Method for the preparation of a substrate according to one of Claims 1-9, **characterized in that** the electrodes are introduced into the substrate and the surface of the substrate is provided with an ultraphobic coating. 35
17. Method according to Claim 16, **characterized in that** the electrodes are introduced such that they are flush with the surface of the substrate. 40
18. Method according to one of Claims 16 or 17, **characterized in that** the electrodes are introduced into the substrate in accordance with a uniform grid. 45

Revendications

1. Substrat (2), dans lequel sont incorporées plusieurs électrodes (3), auxquelles peuvent être appliquées des tensions individuelles différentes les unes des autres et qui est muni d'un revêtement ultraphobe. 50
2. Substrat selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les électrodes (3) affleurent à la surface du substrat (2). 55
3. Substrat selon la revendication 2, **caractérisé en**

ce que les électrodes sont agencées selon un réseau régulier.

4. Substrat selon l'une quelconque des revendications qui précèdent, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe présente une topographie de surface telle que la fréquence locale f des composants de Fourier individuelles et leur amplitude $a(f)$ exprimée par l'intégrale $S(\log(f)) = a(f) \cdot f$ calculée entre les limites d'intégration $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ et $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = 3$ a une valeur d'au moins 0,3 et qu'elle est constituée de polymères ultraphobes ou de matériaux durablement ultraphobes.
5. Substrat selon l'une quelconque des revendications qui précèdent, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe est une surface d'aluminium structurée et revêtue d'un matériau hydrophobe et/ou oléophobe.
6. Substrat selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe est une surface d'aluminium traitée par de la vapeur d'eau et revêtue d'un matériau hydrophobe et/ou oléophobe.
7. Substrat selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe est une surface recouverte de particules de $\text{Ni}(\text{OH})_2$ et revêtue d'un matériau hydrophobe et/ou oléophobe.
8. Substrat selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe est une surface sablée et revêtue d'un matériau hydrophobe et/ou oléophobe.
9. Substrat ou dispositif selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** la surface ultraphobe est une surface de carbure de tungstène structurée au laser et revêtue d'un matériau hydrophobe et/ou oléophobe.
10. Procédé pour le déplacement ou le dosage d'une goutte de liquide à l'échelle microscopique avec un substrat selon l'une des revendications 1 à 9, **caractérisé en ce que** la goutte de liquide (8,9) est déplacée au moyen des électrodes (3).
11. Procédé selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** des tensions individuelles différentes les unes des autres sont appliquées aux électrodes.
12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, **caractérisé en ce qu'une** goutte de liquide est déplacée à volonté au sein d'un réseau d'électrodes.
13. Procédé selon la revendication 12, **caractérisé en ce que** plusieurs gouttes sont déplacées dans le

réseau d'électrodes et ainsi réunies ensemble.

14. Utilisation du substrat selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et du procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 pour le dosage de liquides à l'échelle microscopique, de préférence de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-12} litre, plus préférentiellement de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} litre. 5
15. Utilisation du substrat selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et du procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 pour l'exécution de processus chimiques ou biochimiques, de préférence des PCR, ELISA, et/ou pour la détermination des activités enzymatiques. 10 15
16. Procédé de préparation d'un substrat selon l'une des revendications 1 à 9, **caractérisé en ce que** les électrodes sont intégrées au substrat et que la surface du substrat est munie d'un revêtement ultraphobe. 20
17. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que** les électrodes sont agencées de manière à affleurer à la surface du substrat. 25
18. Procédé selon l'une des revendications 16 ou 17, **caractérisé en ce que** les électrodes sont intégrées au substrat selon un réseau régulier. 30

35

40

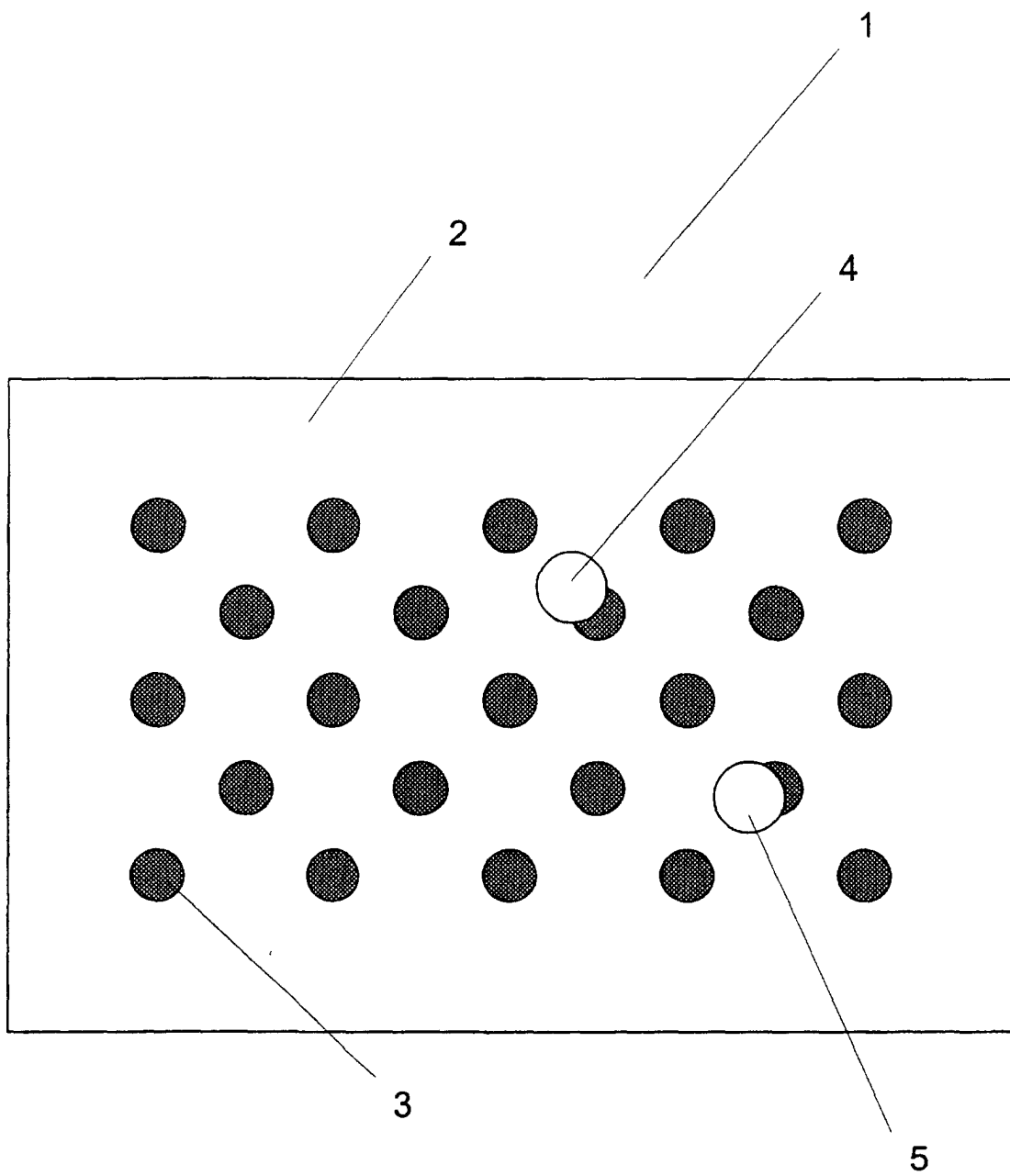
45

50

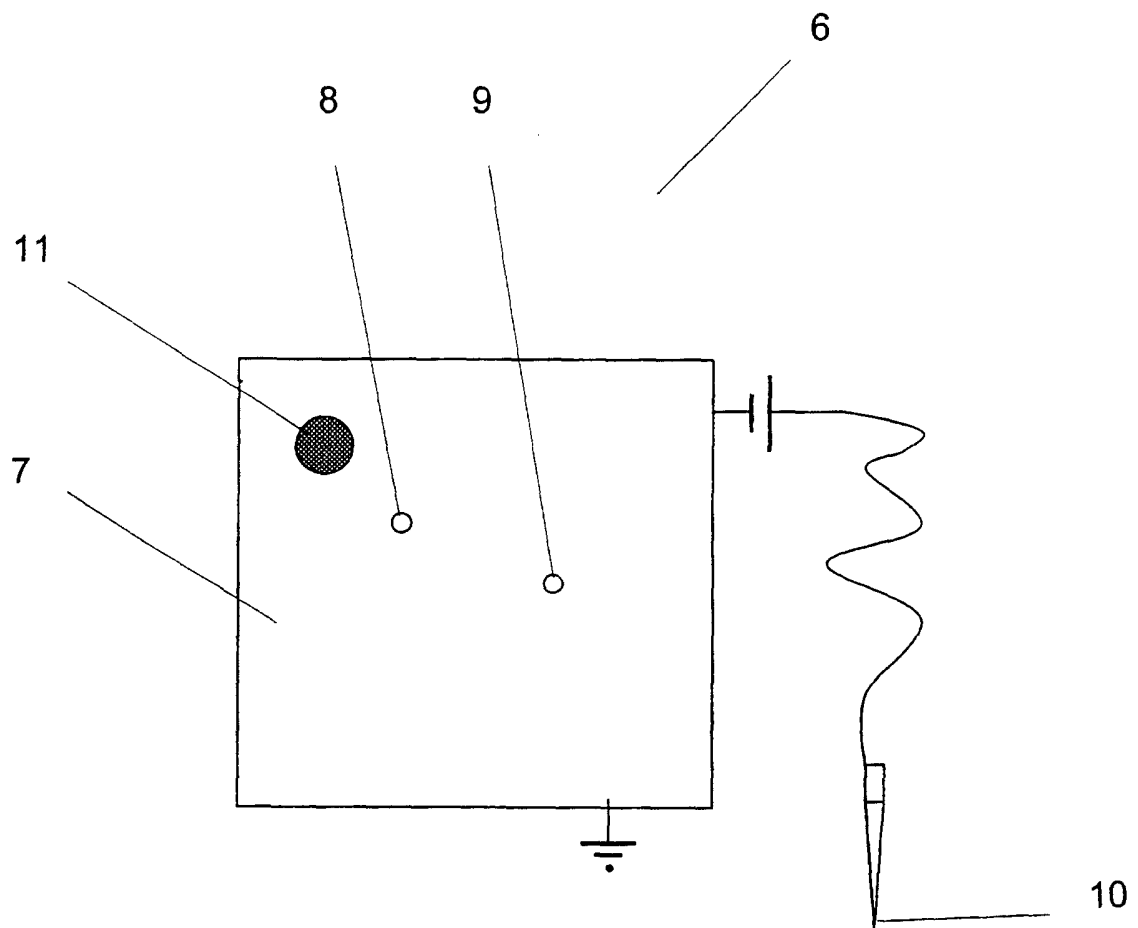
55

60

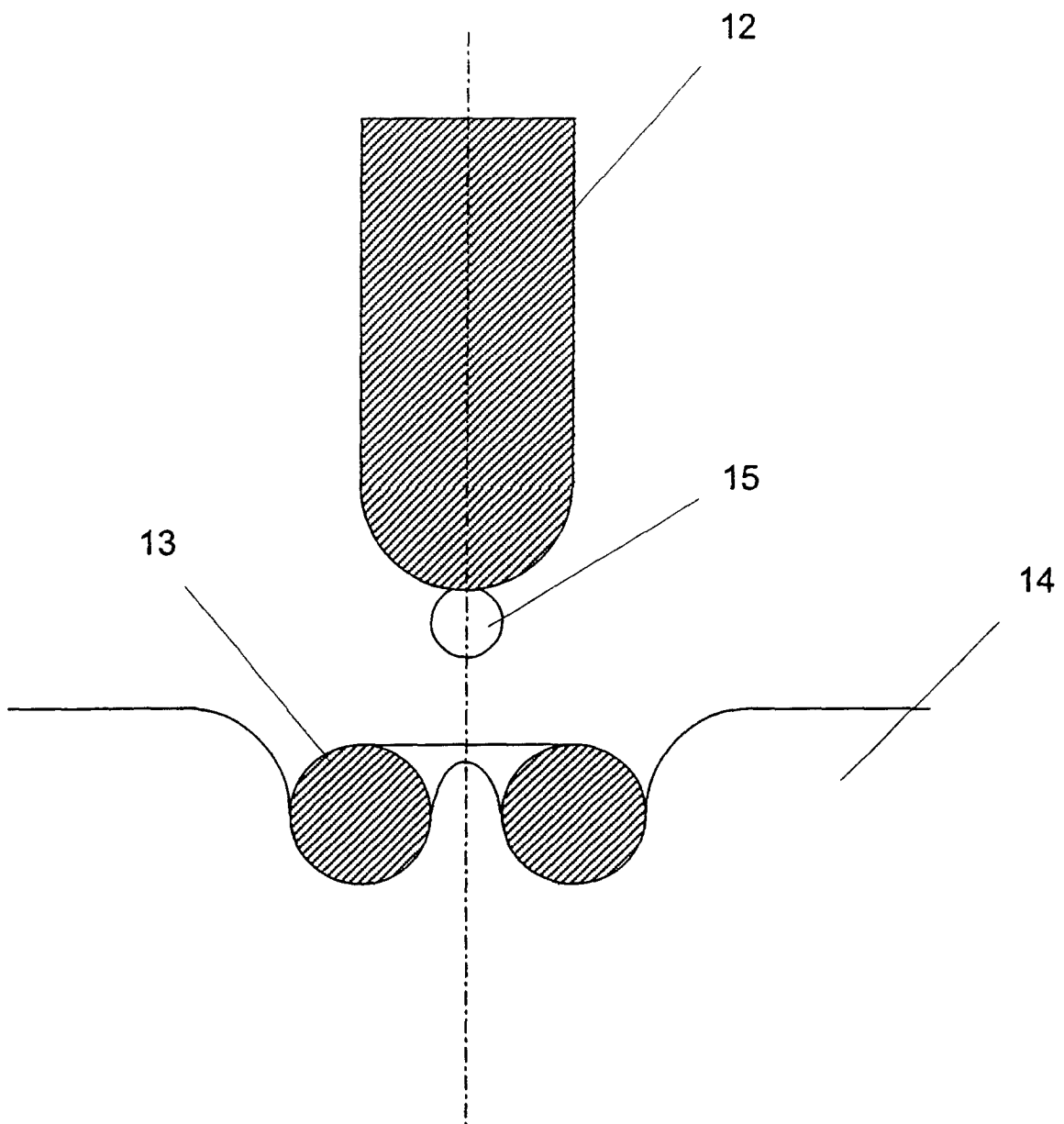
65



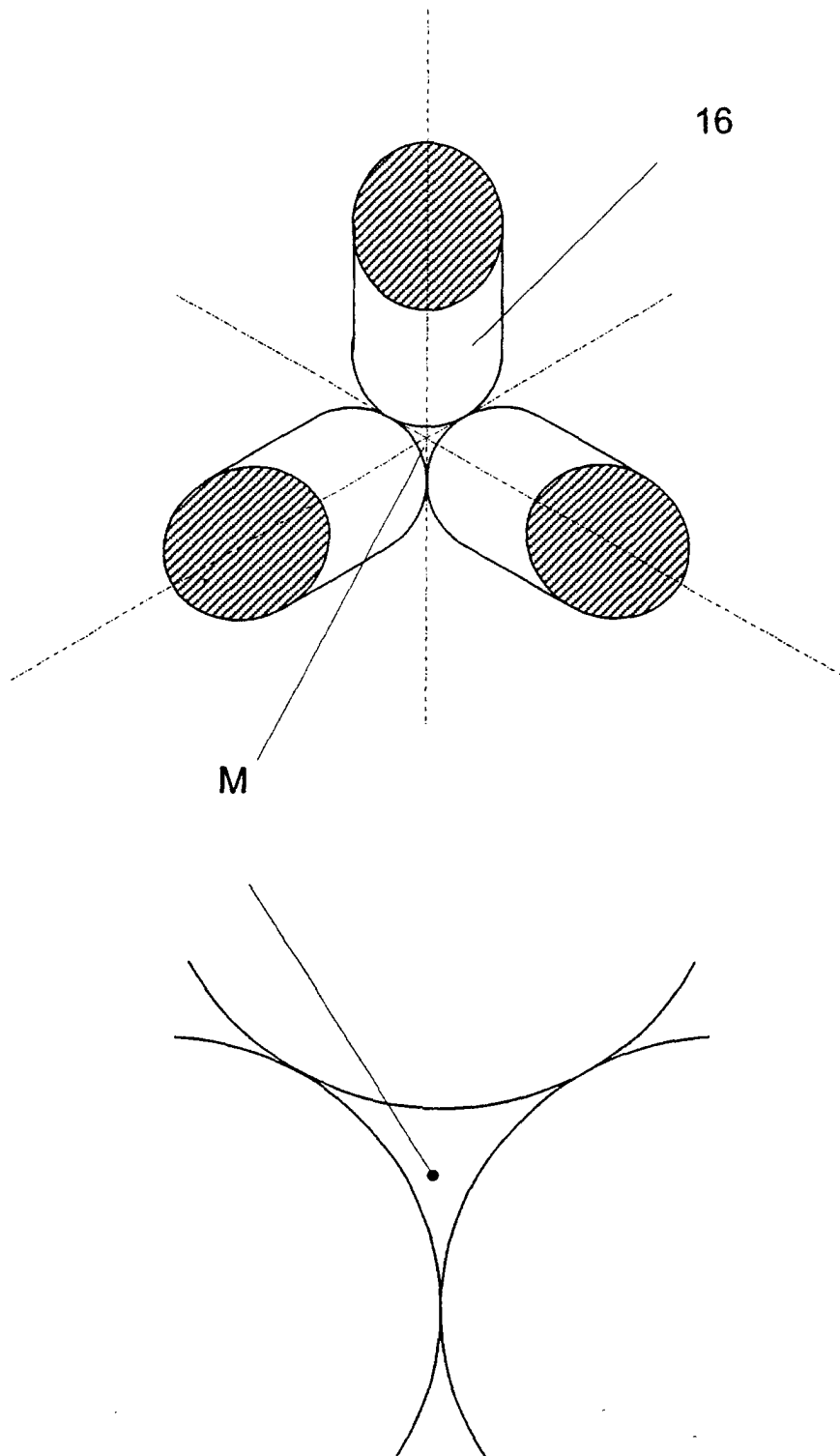
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4