



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 36 633 T2** 2007.09.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 912 886 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 36 633.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/12262**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 933 449.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/002728**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.07.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **22.01.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **06.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.09.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **G01N 21/00** (2006.01)  
**G01N 27/447** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**683080**      **16.07.1996**      **US**

(73) Patentinhaber:  
**Caliper Life Sciences, Inc., Mountain View, Calif.,  
US**

(74) Vertreter:  
**MÜLLER FOTTNER STEINECKE Rechtsanwälte  
Patentanwälte, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**PARCE, Wallace, J., Palo Alto, CA 94304, US**

(54) Bezeichnung: **NACHWEIS VON SICH IN EINEM MIKROKANAL BEWEGENDEN SUBSTANZEN MITTELS FOURIERANALYSE**

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).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### Hintergrund der Erfindung

**[0001]** Es besteht ein wachsendes Interesse in der Herstellung und Verwendung von Mikrofluidsystemen für die Erfassung von chemischen und biochemischen Informationen. Gewöhnlich in der Halbleiter-Elektronikindustrie eingesetzte Techniken, wie etwa Photolithographie, chemisches Nassätzen, etc., werden in der Fertigung dieser Mikrofluidsysteme verwendet. Der Begriff "Mikrofluid" bezieht sich auf Systeme oder Vorrichtungen mit Kanälen oder Kammern, die im allgemeinen im Mikron- oder Submikron-Bereich, z.B. mit mindestens einer Querschnittsabmessung in dem Bereich von ungefähr 0,1 µm bis ungefähr 500 µm, gefertigt werden. Frühere Diskussionen der Verwendung der Planar-Chiptechnologie für die Fertigung von Mikrofluidsystemen sind in Manz et al., Trends in Anal. Chem. (1990) 10(5):144-149 und in Manz et al., Avd. in Chromatog. (1993) 33:1-66 dargestellt, welche die Fertigung solcher Fluidvorrichtungen und im Besonderen Mikrokapillarrvorrichtungen in Silizium- und Glassubstraten beschreiben.

**[0002]** Anwendungen von Mikrofluidsystemen sind vielfältig. Zum Beispiel beschreibt die internationale Patentanmeldung WO 96/04547, veröffentlicht am 15. Februar 1996, die Verwendung von Mikrofluidsystemen für die Kapillarelektrophorese, die Flüssigkeitschromatographie, die Fließinjektionsanalyse, und die chemische Reaktion und Synthese. Die U.S. Anmeldung Nummer 08/671,987 (US Patent Nummer 5,042,443) (Anwaltsaktenzeichen 17646-400), mit dem Titel "HIGH THROUGHPUT SCREENING ASSAY SYSTEMS IN MICROSCALE FLUIDIC DEVICES", angemeldet am 28. Juni 1996 durch J. Wallace Parce et al. und vertreten durch den gegenwärtigen Vertreter, offenbart weit reichende Anwendungen der mikrofluiden Systeme in der schnellen Untersuchung von Verbindungen auf ihre Auswirkungen auf chemische und vorzugsweise biochemische Systeme. Der Ausdruck "biochemisches System" bezieht sich im Allgemeinen auf eine chemische Wechselwirkung, die Moleküle von der Art involviert, die sich im Allgemeinen innerhalb lebender Organismen finden. Solche Wechselwirkungen umfassen den gesamten Bereich von katabolischen und anabolischen Reaktionen, die in lebenden Systemen ablaufen, einschließlich Enzym-, Bindungs-, Signal- und andere Reaktionen. Biochemische Systeme von besonderem Interesse umfassen zum Beispiel Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen, Enzym-Substrat-Wechselwirkungen, zelluläre Signalpfade, Transportreaktionen, die Modell-Barriersysteme (z.B. Zellen- oder Membranfraktionen) zur Überprüfung der Bioverträglichkeit benutzen, und eine Vielzahl von anderen allgemeinen Systemen.

**[0003]** Wie in der oben genannten internationalen Patentanmeldung WO 96/04547 und in der oben genannten U.S. Anmeldung Nr. 08/671,987 offenbart ist, ist einer der Vorgehensweisen, die für Mikrofluidsysteme geeignet ist, die Kapillar-Elektrophorese. In der Kapillar-Elektrophorese werden geladene molekulare Spezies, wie beispielsweise Nukleinsäuren oder Proteine, in Lösung durch ein elektrisches Feld aufgeteilt. Mit sehr kleinen Kapillarrohren als Aufteilungskanäle in einem Mikrofluidsystem wird die Auflösung gesteigert, da die Bandenaufweitung in Folge thermischer Konvektion minimiert wird. Das Erfordernis von nur kleiner Menge von Probematerial, das die molekulare Spezies enthält, ist ein weiterer Vorteil der Kapillar-Elektrophorese in Mikrofluidsystemen.

**[0004]** Gleichwohl besteht immer noch Raum für Verbesserung in der Kapillar-Elektrophorese. Eines der Ziele der Mikrofluidsysteme ist ein hoher Durchsatz. Derzeit wird Kapillar-Elektrophorese in Mikrofluidsystemen durch das Beobachten der sich trennenden Banden von Spezies durchgeführt, die sich in einem Aufteilungskanal unter einem elektrischen Feld fortbewegt. Die elektrophoretische Mobilität einer Spezies wird durch die Zeit bestimmt, die sie von dem Eintritt eines Testverbindungsmaterials in den Aufteilungskanal für ein Speziesband von dem Testverbindungsmaterial benötigt, um einen Detektionspunkt entlang dem Aufteilungskanal zu passieren. Der Vorgang ist beendet, nachdem das letzte Speziesband vom dem Detektionspunkt frei kommt. Siehe beispielsweise die oben zitierte internationale Patentanmeldung WO 96/04547. Während diese Verfahren schnell sind im Vergleich zu elektrophoretischen Verfahren im Makrobereich, kommen die Verfahren nicht an ein hoch automatisiertes Mikrofluidsystem heran, wie es in der oben genannten U.S. Anmeldung Nummer 08/671,987 beispielsweise offenbart ist.

**[0005]** Im US Patent Nummer 4,908,112 ist eine analytische Trennvorrichtung offenbart, in der ein Rohr in Kapillargröße durch einen Kanal in einer Halbleitervorrichtung ausgebildet ist und der Kanal durch eine Glasplatte geschlossen ist. Elektroden sind in dem Kanal angeordnet, um die Bewegung von Flüssigkeiten durch den Kanal durch Elektroosmose anzuregen. Eine Lichtquelle ist angeordnet, um Licht in Richtung des Kanals zu leiten, und ein Photorezeptor ist angeordnet, um Licht von den Proben entlang des Kanals zu empfangen. Eine Einheit ist angeschlossen, um das Photorezeptor-Signal zu verarbeiten.

**[0006]** Im Gegensatz dazu löst die vorliegende Erfindung oder vermindert im Wesentlichen diese Probleme. Mit der vorliegenden Erfindung wird die elektrophoretische Mobilität jeder Spezies bestimmt, da die verschiedenen Spezies eine Elektrophorese in einem Mikrofluidsystem durchlaufen. Die Identifikation jeder Spezies kann automatisch durchgeführt wer-

den.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0007]** In einem ersten Aspekt bietet die vorliegende Erfindung ein Mikrofluidsystem zur schnellen elektro-phoretischen Analyse von Testmaterialien, das System umfassend einen Kanal in einem Substrat, wobei der Kanal die Testmaterialien in einem elektrischen Feld in Lösung hält, so dass die Materialien sich durch den Kanal bewegen und sich entsprechend der Spezies in Speziesbanden aufteilen; eine Lichtquelle angeordnet, um Licht in Richtung des Kanals zu leiten; einen Photorezeptor angeordnet, um nur Licht von periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals aufzufangen; und eine Einheit angeschlossen, um Frequenzen an Lichtintensität zu analysieren, empfangen von dem Photorezeptor, so dass die Geschwindigkeiten der Banden entlang des Kanals zur Analyse der Materialien bestimmt werden können.

**[0008]** Gemäß einem zweiten Aspekt bietet die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Bestimmung der Identität einer Materialspezies in einem Medium, umfassend das Bewegen der Spezies entlang eines Weges durch das Medium; das Auffangen von Licht von periodisch beabstandeten Intervallen entlang des Weges; das Bestimmen der Geschwindigkeit der Spezies über die Frequenz der Variationen der Lichtintensität des aufgefingenen Lichts, während sich die Spezies entlang des Weges bewegt; und das Bestimmen der Identität der Spezies aus der Geschwindigkeit der Spezies durch das Medium.

**[0009]** Die vorstehend beschriebene Erfindung kann in einer Vielzahl von unterschiedlichen Verwendungen angewendet werden, die ihrerseits erfindungsgemäß sind, beispielsweise wie folgt: Die Verwendung eines Mikrofluidsystems, umfassend ein Substrat, das einen Kanal aufweist, der Testmaterialien in einem elektrischen Feld in Lösung hält, so dass die Materialien sich durch den Kanal bewegen und sich entsprechend der Spezies in Speziesbanden aufteilen; eine Lichtquelle derart angeordnet, um Licht in Richtung des Kanals zu leiten; einen Photorezeptor derart angeordnet, um Licht nur von periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals aufzufangen; und eine Einheit derart angeschlossen, um von dem Photorezeptor empfangene Frequenzen von Lichtintensität zu analysieren, so dass die Geschwindigkeiten der Banden entlang des Kanals zur Analyse der Materialien bestimmt werden können.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0010]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung einer Ausführungsform eines Mikrofluidsystems;

**[0011]** [Fig. 2A](#) ist eine Darstellung der Details eines Abschnittes des Mikrofluidsystems gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

**[0012]** [Fig. 2B](#) ist eine detaillierte Darstellung eines Abschnittes des Aufteilungskanals des Mikrofluidsystems von [Fig. 2A](#);

**[0013]** [Fig. 3A](#) stellt eine alternative Anordnung des Abschnittes des Mikrofluidsystems gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar;

**[0014]** [Fig. 3B](#) ist eine detaillierte Darstellung eines Abschnittes des Aufteilungskanals des Mikrofluidsystems von [Fig. 3A](#); und

**[0015]** [Fig. 4](#) stellt noch eine weitere Anordnung eines Abschnittes des Mikrofluidsystems gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

##### Allgemeine Beschreibung des Mikrofluidsystems

**[0016]** [Fig. 1](#) offenbart ein repräsentatives Diagramm eines beispielhaften Mikrofluidsystems **100** gemäß der vorliegenden Erfindung. Wie gezeigt ist, ist die gesamte Einrichtung **100** in einem ebenen Substrat **102** hergestellt. Geeignete Substratmaterialien werden im Allgemeinen basierend auf ihrer Kompatibilität mit den Bedingungen ausgewählt, die in dem bestimmten Vorgang vorhanden sind, der von der Vorrichtung durchgeführt werden soll. Solche Bedingungen können Extreme von pH-Werten, Temperatur, Salzkonzentration, und das Anlegen von elektrischen Feldern umfassen. Darüber hinaus werden Substratmaterialien auch bezüglich ihrer Trägheit hinsichtlich kritischer Komponenten einer Analyse oder Synthese ausgewählt, die durch das System durchgeführt werden soll.

**[0017]** Nützliche Substratmaterialien umfassen beispielsweise sowohl Glas, Quarz und Silizium als auch Polymersubstrate, wie etwa Kunststoffe. Im Falle von leitenden oder halbleitenden Substraten sollte hier eine Isolierschicht auf dem Substrat vorhanden sein. Dies ist besonders wichtig, wo die Vorrichtung elektrische Elemente wie etwa elektrische Fluidrichtungssysteme, Sensoren oder ähnliches beinhaltet oder elektroosmotische Kräfte verwendet, um Materialien durch das System zu bewegen, wie nachfolgend erörtert wird. In dem Fall von Polymersubstraten, können die Substratmaterialien starr, massiv oder unstarr, lichtundurchlässig, halblichtdurchlässig oder transparent sein, abhängig von der Verwendung, für die sie bestimmt sind. Beispielsweise sind Vorrichtungen, die ein optisches oder visuelles Erkennungselement umfassen, im Allgemeinen min-

destens teilweise aus transparenten Materialien hergestellt, um diese Erkennung zu ermöglichen oder wenigstens zu erleichtern. Alternativ können transparente Fenster beispielsweise aus Glas oder Quarz für diese Arten der Erkennungselemente in die Vorrichtung eingebaut sein. Zusätzlich können die Polymermaterialien lineare oder verzweigte Gerüste aufweisen und können vernetzt oder unvernetzt sein. Beispiele von insbesondere bevorzugten Polymermaterialien umfassen beispielsweise Polydimethylsiloxan (PDMS), Polyurethan, Polyvinylchlorid (PVC)-Polystyrol, Polysulfon, Polycarbonat und ähnliche.

**[0018]** Das in [Fig. 1](#) gezeigte System umfasst eine Reihe von Kanälen **110**, **112**, **114** und **116**, die auf der Oberfläche des Substrates **102** hergestellt sind. Wie in der Definierung von "Mikrofluid" erörtert ist, weisen diese Kanäle typischerweise sehr kleine Querschnittsabmessungen auf, vorzugsweise in dem Bereich von 0,1 µm bis ungefähr 100 µm. Für die besonderen nachfolgend erörterten Anwendungen arbeiten Kanäle mit Tiefen von ungefähr 10 µm und Breiten von ungefähr 60 µm effektiv, jedoch sind auch Abweichungen von diesen Abmessungen möglich.

**[0019]** Die Herstellung von diesen Kanälen und anderen Elementen mit Mikroabmessungen auf der Oberfläche des Substrates **102** kann durch eine Anzahl von Mikrofertigungstechniken durchgeführt werden, welche in der Technik gut bekannt sind. Beispielsweise können lithografische Techniken in der Herstellung von Glas, Quarz oder Siliziumsubstraten eingesetzt werden, wie beispielsweise mit in der Halbleiterherstellungsindustrie gut bekannten Verfahren. Photolithografische Maskierung, Plasma- oder Nassätzen und andere Halbleiterverarbeitungstechnologien definieren Elemente mit Mikroabmessungen in und auf Substratoberflächen. Alternativ können Mikro-Maschinenbearbeitungsverfahren wie etwa Laserbohren, Mikrofräsen und ähnliche verwendet werden. Gleichmaßen können für Polymersubstrate auch gut bekannte Herstellungstechniken verwendet werden. Diese Techniken umfassen Spritzguss-Techniken oder Formpress-Verfahren, wobei eine große Anzahl von Substraten erzeugt werden kann unter Verwendung beispielsweise von Rollenstanzen, um große Lagen von Substraten mit Mikroabmessungen herzustellen, oder Polymer-Mikro-gusstechniken, wobei das Substrat innerhalb einer Gussform mit Mikrostruktur polymerisiert wird.

**[0020]** Neben dem Substrat **102** umfasst das Mikrofluidsystem ein zusätzliches ebenes Element (nicht gezeigt), das das mit den Kanälen versehen Substrat **102** überlagert, um die verschiedenen Kanäle einzuschließen und flüssigkeitsmäßig abzudichten, um Leitungen zu bilden. Das ebene Abdeckelement kann an dem Substrat durch eine Vielfalt von Mitteln befestigt werden, umfassend beispielsweise thermisches Kleben, Klebemittel oder im Fall von Glas, oder

massiven und unstarren polymerischen Substraten, eine natürliche Haftung zwischen den zwei Komponenten. Das ebene Abdeckelement kann zusätzlich mit Zugriffsöffnungen und/oder Reservoiren zum Einleiten der verschiedenen Fluidelemente versehen sein, die für eine bestimmte Messung benötigt werden.

**[0021]** Das in [Fig. 1](#) gezeigte System **100** umfasst auch Reservoir **104**, **106** und **108**, die an den Enden der Kanäle **114**, **116** und **110** entsprechend angeordnet und strömungsmäßig angeschlossen sind. Wie gezeigt ist, wird der Probenkanal **112** verwendet, um eine Vielzahl von unterschiedlichen Testmaterialien in die Vorrichtung einzuführen. Es sollte angemerkt werden, dass der Begriff "Testmaterialien" sich einfach auf das Material des Interesses bezieht, wie etwa eine chemische oder biologische Verbindung. Testverbindungen können eine breite Vielfalt von unterschiedlichen Verbindungen umfassen, einschließlich chemischen Verbindungen, Mischungen von chemischen Verbindungen, zum Beispiel Polysaccharide, kleine organische oder anorganische Moleküle, biologischen Makromoleküle, zum Beispiel Peptide, Proteine, Nukleinsäuren, oder Extrakte, die aus biologischen Materialien hergestellt wurden, wie etwa Bakterien, Pflanzen, Pilze oder tierische Zellen oder Gewebe, natürliche vorkommende oder synthetische Zusammensetzungen.

**[0022]** Viele Verfahren wurden für den Transport und das Leiten von Fluiden, zum Beispiel Proben, Analyten, Puffer und Reagenzien innerhalb Mikrofluidsystemen oder Vorrichtungen beschrieben. Ein Verfahren bewegt Fluide innerhalb mikrohergestellten Vorrichtungen durch mechanische Mikropumpen und Ventile innerhalb der Vorrichtung. Siehe die veröffentlichte U.K. Patentanmeldung Nr. 2 248 891 (10/18/90), die veröffentlichte europäische Patentanmeldung Nr. 568 902 (5/2/92), die amerikanischen Patente Nr. 5,271,724 (8/21/91) und 5,277,556 (7/3/91). Siehe auch das amerikanische Patent Nr. 5,171,132 (12/21/90) von Miyazaki et al. Ein anderes Verfahren verwendet akustische Energie, um fluide Proben durch die Effekte der akustischen Strömung innerhalb der Vorrichtungen zu bewegen. Siehe die veröffentlichte PCT-Anmeldung Nr. 94/05414 von Northrup and White. Ein offenes Verfahren wendet externen Druck an, um Fluide innerhalb der Vorrichtung zu bewegen. Siehe zum Beispiel die Erörterung in U.S. Patent Nr. 5,304,487 von Wilding et al.

**[0023]** Während diese Verfahren verwendet werden könnten, um die Testverbindungsmaterialien zu dem Aufteilungskanal zur Elektrophorese weiterzuleiten, verwendet ein bevorzugtes Verfahren elektrische Felder, um fluide Materialien durch die Kanäle eines Mikrofluidsystems zu bewegen. Siehe zum Beispiel die veröffentlichte europäische Patentanmeldung Nr. 376 611 (12/30/88) von Kovacs, Harrison et al., Anal.

Chem. (1992) 64:1926-1932 und Manz et al. J. Chromatog. (1992) 593:253-258 und das U.S. Patent Nr. 5,126,022 von Soane. Elektrokinetische Kräfte haben die Vorteile der direkten Kontrolle, schnellen Antwort und Einfachheit. Darüber hinaus steht die Verwendung der elektrokinetischen Kräfte, um die Testmaterialien über die Kanäle des Mikrofluidsystems **100** zu bewegen, im Einklang mit der Verwendung von elektrophoretischen Kräften in dem Aufteilungskanal **110**.

**[0024]** Um solchen elektrokinetischen Transport zu bieten, umfasst das System **100** eine Spannungssteuerung, die in der Lage ist, gleichzeitig auswählbare Spannungsniveaus einschließlich Masse an jedes der Reservoirs anzulegen. Solch eine Spannungssteuerung kann unter Verwendung von Mehrfach-Spannungsteilern und Mehrfach-Relais implementiert sein, um die auswählbaren Spannungsniveaus zu erhalten. Alternativ können unabhängige Mehrfach-Spannungsquellen verwendet werden. Die Spannungssteuerung ist elektrisch an jedes der Reservoirs über eine Elektrode, die innerhalb der Vielzahl von Reservoirs angeordnet oder erzeugt ist, angeschlossen. Siehe beispielsweise die veröffentlichte internationale Patentanmeldung Nr. WO 96/04547 von Ramsey.

**[0025]** Alternativ kann anstatt Spannung ein anderer elektrischer Parameter, wie etwa Strom, verwendet werden, um den Fluss der Fluide durch die Kanäle zu steuern. Eine Beschreibung solcher alternierender, elektrischer Parameter-Steuerung ist zu finden in der U.S. Anmeldung Nr. 08/678,536 (US Patent Nr. 5,800,690) mit dem Titel "VARIABLE CONTROL OF ELECTROOSMOTIC AND/OR ELECTROPHORETIC FORCES WITHIN A FLUIDCONTAINING STRUCTURE VIA ELECTRICAL FORCES" veröffentlicht am 3. Juli 1996 durch Calvin Y. H. Chow und J. Wallace Parce und vertreten durch die gegenwärtigen Vertreter.

**[0026]** Genauer gesagt, können elektrokinetische Kräfte in elektroosmotische Kräfte und elektrophoretische Kräfte aufgeteilt werden. Die in dem System der vorliegenden Erfindung verwendeten Fluidsteuersysteme setzen elektroosmotische Kräfte ein, um Fluide in den verschiedenen Kanälen und Reaktionskammern, die auf der Oberfläche des Substrates **102** vorhanden sind, zu bewegen, zu leiten und zu mischen. Kurz gesagt, wenn ein entsprechendes Fluid in einen Kanal oder eine andere Fluidleitung mit an der Oberfläche vorhandenen funktionalen Gruppen eingebracht wird, können diese Gruppen Ionen bilden. Wenn beispielsweise die Oberfläche des Kanals funktionale Hydroxylgruppen an der Oberfläche umfasst, können Protonen die Oberfläche des Kanals verlassen und in das Fluid eintreten. Unter solchen Bedingungen weist die Oberfläche eine negative Netto-Ladung auf, wohingegen das Fluid einen Über-

schuss von Protonen oder eine positive Ladung aufweist, die im Besonderen in Nähe der Oberfläche zwischen der Kanaloberfläche und dem Fluid lokalisiert ist.

**[0027]** Durch das Anlegen eines elektrischen Feldes über die Länge des Kanals, fließen Kationen in Richtung der negativen Elektrode. Die Bewegung der positiv geladenen Spezies in dem Fluid zieht das Lösungsmittel mit sich. Die Geschwindigkeit dieser Fluidbewegung im Gleichgewichtszustand ist im Allgemeinen durch die Gleichung gegeben:

$$v = \frac{\xi E}{4\pi\eta}$$

wobei  $v$  die Lösungsmittelgeschwindigkeit ist,  $\epsilon$  die elektrische Konstante des Fluids ist,  $\xi$  das Zeta-Potential der Oberfläche ist,  $E$  die elektrische Feldstärke ist, und  $\eta$  die Lösungsmittelviskosität ist. Folglich, wie leicht aus dieser Gleichung ersehen werden kann, ist die Lösungsmittelgeschwindigkeit direkt proportional zu dem Zeta-Potential und dem angelegten Feld.

**[0028]** Neben elektroosmotischen Kräften sind auch elektrophoretische Kräfte vorhanden, die geladene Moleküle beeinflussen, während sie sich durch das System **100** bewegen. Während des Transports der Testmaterialien von einem Punkt zu einem anderen Punkt in dem System **100** ist es für die Mischung der Testmaterialien oftmals wünschenswert, unbeeinflusst in dem Transport zu verbleiben, das heißt, dass die Testmaterialien hinter dem Transport nicht elektrophoretisch differenziert werden, bis es erwünscht ist. So gesagt, werden die Testmaterialien in fluiden Bandenbereichen **120** mit vorgegebener Innenkonzentration transportiert. Die Bereiche sind durch Pufferbereiche mit unterschiedlichen Innenkonzentrationen aufgeteilt und werden durch Pufferbereiche **121** in [Fig. 1](#) dargestellt.

**[0029]** Eine dazugehörige Patentanmeldung, U.S. Anmeldeungsnummer 08/671,986 (US Patent Nr. 5,779,868) mit dem Titel "ELECTROPIPETTOR AND COMPENSATION MEANS FOR ELECTROPHORETIC BIAS"; veröffentlicht am 28. Juni 1996 durch J. Wallace Parce und Michael R. Knapp, und vertreten von den gegenwärtigen Vertretern, erläutert verschiedene Anordnungen von Bandenabschnitten und Pufferbereichen von hohen und niedrigen Innenkonzentrationen beim Transportieren von Testmaterialien mit elektrokinetischen Kräften. Die Anmeldung erläutert auch, wie der Kanal **112** strömungsmäßig an eine Quelle mit einer großen Anzahl von aufgeteilten Testmaterialien angeschlossen werden kann, die individuell in den Probenkanal **112** und anschließend in den Aufteilungskanal **110** zur Analyse eingeführt werden.

Elektrophorese in Mikrofluidsystem und Betriebsweise

**[0030]** Wie in der oben zitierten internationalen Patentanmeldung WO 96/04547 und der zuvor genannten U.S. Patentanmeldung Nummer 08/671,987, mit dem Titel "HIGH THROUGHPUT SCREENING ASSAY SYSTEMS IN MICROSCALE FLUIDIC DEVICES" beschrieben ist, werden die Bandenbereiche **120** der Testmaterialien, die durch die Puffer **121** aufgeteilt sind, durch den Probenkanal **112** und in den Aufteilungskanal **110** bewegt. Jeder Bandenabschnitt **120** wird einem elektrischen Feld in dem Kanal **110** ausgesetzt, so dass die einzelne Spezies in jedem Bandenabschnitt **120** in die Speziesbanden **123** aufgeteilt wird, wie es in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

**[0031]** Wenn die Bandenabschnitte **120** der Testmaterialien in dem Aufteilungskanal **110** platziert werden, werden die Materialien bei einem elektrischen Feld durch das Erzeugen eines großen Potentialunterschieds zwischen den Anschlüssen in dem Reservoir **104** und **108** ausgesetzt. Die Spezies in den Bandenabschnitten teilt sich entsprechend ihrer elektrischen Ladungen und Größen ihrer Moleküle auf. Die Speziesmaterialien werden elektrischen Feldern in dem Bereich von 200 Volt/cm ausgesetzt. Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung werden die Spezies mit fluoreszierenden Kennzeichnungsmaterialien gekennzeichnet, wie etwa fluoreszierende Einlagerungsmittel, wie etwa Ethidium Bromid für Polynukleotide oder Fluoreszin-Isotiozyanate oder Fluoreszamine für Proteine, wie es typischerweise in der herkömmlichen Elektrophorese durchgeführt wird.

**[0032]** Wie in [Fig. 2A](#) gezeigt ist, weist die Anordnung eine Lichtquelle **120**, eine erste Linse **124**, eine Abdeckung **122**, den Aufteilungskanal **110**, eine zweite Linse **126**, einen Filter **128** und einen Photorezeptor **130**, der an eine Frequenzanalyseeinheit **134** angeschlossen ist, auf. Die Lichtquelle **120** emittiert Licht bei Wellenlängen, um die fluoreszierenden Kennzeichnungen der Spezies in dem Aufteilungskanal **110** anzuregen. Lampen, Laser, und Licht emittierende Dioden können für die Quelle **120** verwendet werden. Die Abdeckung **122** ist zwischen der Lichtquelle **120** und dem Aufteilungskanal **110** angeordnet und hindert Licht daran, ausgewählte Abschnitte des Kanals **110** zu erreichen.

**[0033]** Die Projektion der Abdeckung **122** durch die Lichtquelle **120** auf den Aufteilungskanal **110** führt zu einer Reihe von wechselnden, beleuchteten und abgedunkelten Bereichen, welche gleichmäßig entlang des Kanals **110** beabstandet sind. Jeder abgedunkelter Bereich **140** hat die gleiche Breite wie ein anderer abgedunkelter Bereich entlang des Aufteilungskanals **110** und hat ungefähr die gleiche Breite wie die Speziesbanden **123** in dem Aufteilungskanal **110**, wie es in [Fig. 2B](#) gezeigt ist. Die beleuchteten Berei-

che **142** entlang des Aufteilungskanals **110** haben auch ungefähr die gleiche Breite wie die abgedunkelten Bereiche **140**. Bei einer Aufteilungssäule mit ungefähr 10 µm Tiefe und 60 µm Breite betragen die beleuchteten und abgedunkelten Bereiche **142** und **140** beispielsweise ungefähr 50 bis 500 µm entlang des Aufteilungskanals **110**.

**[0034]** Während jede Speziesbande von den Probenbandenabschnitten durch die wechselnden abgedunkelten und beleuchteten Bereiche **140** und **142** entsprechend wandert, werden die Speziesbanden **123** abwechselnd in den beleuchteten Bereichen **142** fluoreszent und nicht-leuchtend in den abgedunkelten Bereichen **140**. Während jede Spezies den Aufteilungskanal **110** abwärts wandert, geht die Fluoreszenz die Spezies mit einer charakteristischen Frequenz aus und an entsprechend ihrer Geschwindigkeit entlang des Kanals **110**. Die Geschwindigkeit  $v$  der einzelnen Spezies ist direkt abhängig von der elektrophoretischen Mobilität,  $\mu_{ep}$ , dieser Spezies:

$$v = \mu_{ep} \cdot E$$

wobei  $E$  das elektrische Feld ist. Folglich fluoreszieren eine Vielzahl von unterschiedlichen Spezies, die sich durch den Aufteilungskanal **110** bewegen, mit einer Vielzahl von Frequenzen, wobei jede einer einzelnen Spezies entspricht.

**[0035]** Das Licht von dem Aufteilungskanal **110** wird durch die Linse **126** auf den Photorezeptor **130** fokussiert. Das Licht, das durch den Photorezeptor **130** empfangen wird, welcher eine Photovervielfacherröhre, eine Photodiode, ein CCD-Feld oder Ähnliches sein kann, wird in elektrische Signale umgewandelt, welche wiederum zu der Frequenzanalyseeinheit **134** gesendet werden. Die Frequenzanalyseeinheit **134** teilt die elektrischen Signale durch einfache Fourieranalyse in ihre Frequenzkomponenten auf. Diese Frequenzen der elektrischen Signale sind die gleichen wie jene der modulierten Lichtintensitäten, die durch die Spezies erzeugt wurden, die der Elektrophorese in dem Aufteilungskanal **110** unterworfen werden. Die Frequenz der Lichtintensität ist abhängig von der elektrophoretischen Mobilität jeder Speziesbande. Folglich kann eine Computereinheit mit einer kalibrierten Nachschlagetabelle automatische jede Spezies entsprechend ihrer elektrischen Signalfrequenz von der Frequenzanalyseeinheit **134** identifizieren. Das Elektrophoreseverfahren ist vollständig automatisiert.

**[0036]** Es ist zu bemerken, dass jede Speziesbande **123** den Aufteilungskanal **110** nicht vollständig durchlaufen muss. Die Identifizierung findet statt, sobald eine charakteristische optische Modulationsfrequenz erzeugt wird, nachdem die Spezies durch eine vorgegebene Anzahl von abwechselnden abgedunkelten und beleuchteten Bereichen in dem Kanal **110** hin-

durch läuft. Folglich wird die Elektrophorese im Grunde in Sekunden durchgeführt.

**[0037]** Wie oben dargelegt ist, ist die Abdeckung **122** derart angeordnet, dass die abwechselnden abgedunkelten und beleuchteten Bereiche ungefähr die gleiche Breite entlang des Aufteilungskanals **110** hinsichtlich einander und zu der breitesten Speziesbande haben. Dies stellt die größtmögliche Abweichung zwischen dem Maximum und dem Minimum der Lichtintensität von dem fluoreszierenden Speziesbanden sicher, die durch die Abdeckungsbereiche hindurch laufen.

**[0038]** Wie symbolisch in [Fig. 2A](#) gezeigt ist, ist der Photorezeptor **130** entlang einer Achse platziert, die mit der Lichtquelle **120**, der Abdeckung **122** und der Linse **126** gebildet wird. Bei einer alternativen Anordnung sind die Lichtquelle **120** und die Abdeckung **122** außerhalb der Achse angeordnet, so dass das in Richtung des Aufteilungskanals **110** gerichtete Licht von der Quelle **120** auch von dem Photorezeptor **130** weg gerichtet ist. Diese Anordnung ermöglicht es, dass der Photorezeptor **130** nur durch das fluoreszierende Licht von der gekennzeichneten Spezies in dem Kanal **110** beleuchtet wird. Darüber hinaus, um eine Verfälschung der durch den Photorezeptor **130** empfangenen optischen Signale zu vermeiden, kann ein Filter **128** für den Photorezeptor **130** verwendet werden. Der Filter **128** ist ein Bandpassfilter, der Licht nur bei Wellenlängen überträgt, die durch die fluoreszierenden Spezies emittiert wurden, und Licht an anderen Wellenlängen blockiert, das heißt Licht von der Quelle **120**. Alternativ könnte der Filter **128** wahlweise bei der Wellenlänge der Lichtquelle blockierend in Richtung des Lichtes sein. Typischerweise fluoreszieren die fluoreszierenden Kennzeichnungsmaterialien bei längeren Wellenlängen als jene der Quelle **120**. Beispielsweise wird für mit Ethidium Bromid gekennzeichnete Polynukleotide als Testmaterialien für Elektrophorese eine Lichtquelle verwendet, die Licht bei 540 nm emittiert, und die Speziesbanden fluoreszieren bei 610 nm. Für Proteine, die mit Fluoreszin gekennzeichnet sind, arbeitet eine Lichtquelle bei 490 nm mit Speziesbanden, die bei 525 nm fluoreszieren.

**[0039]** Wie oberhalb beschrieben ist, wird die Abdeckung **122** auf den Aufteilungskanal **110** projiziert. Eine alternative Anordnung legt die Abdeckung **122** auf das Substrat selbst auf, so dass eine Reihe von abwechselnden abgedunkelten und belichteten Bereichen entlang des Kanals **110** erzeugt werden. Solch eine Anordnung ist in [Fig. 3A](#) dargestellt. Die Lichtquelle **120** beleuchtet direkt die Speziesbanden **123** in dem Aufteilungskanal **110**. Auf der Seite des Kanals **110** in Richtung des Photorezeptors **120** ist eine Abdeckung **150** von abwechselnden abgedunkelten und transparenten Bereichen **154** und **152** entsprechend auf dem Substrat platziert, wie es in

[Fig. 3B](#) gezeigt ist. Die Abmessungen und Beabstandung der Bereiche **154** und **152** sind die gleichen wie die Projektion der Abdeckung **122** in den [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#).

**[0040]** Noch eine andere Anordnung projiziert die fluoreszierenden Speziesbanden **123** in dem Aufteilungskanal **110** auf einer Abdeckung **160**, wie es in [Fig. 4](#) gezeigt ist. Nachdem es durch eine Linse **164** parallel gerichtet ist, beleuchtet Licht von der Quelle **120** die Speziesbanden **123**. Da Licht von den Banden **123** isotrop fluoresziert, wird das Licht in Richtung der Abdeckung **160** durch eine Fokussierungslinse **165** projiziert. Licht von der anderen Seite der Abdeckung **160** wird durch die Linse **126** auf den Photodetektor **120** fokussiert. Wie es oben erläutert ist, stellen die Elemente von [Fig. 4](#) eine allgemeine Anordnung zueinander dar. Die Linse **165**, die Abdeckung **160**, die Linse **126**, der Filter **128** und der Photorezeptor **130** müssen nicht mit der Quelle **120**, der Linse **164** und dem Kanal **110** ausgerichtet sein.

**[0041]** Die obigen Anordnungen analysieren die Testmaterialien, die die Elektrophorese durchlaufen, durch Empfangen von fluoreszierendem Licht von den sich bewegenden Speziesbanden **123**. Die vorliegende Erfindung arbeitet auch mit der Absorption von Licht durch das Testmaterial. Unter Verwendung der Anordnung von [Fig. 2A](#), wird die Lichtquelle **120** beispielsweise ausgewählt, um Licht bei Wellenlängen abzustrahlen, welche durch das Testmaterial absorbiert werden. Für Proteine kann die Lichtquelle **120** beispielsweise bei Wellenlängen von 280 nm arbeiten. Für Polynukleotide ist 260 nm eine geeignete Wellenlänge für die Lichtquelle **120**. Die Linse **126**, Filter **128** und Photorezeptor sind angeordnet, um das Licht von der Quelle **120** durch die Abdeckung **122** und den Kanal **110** aufzufangen. Die Lichtquelle **120**, die Linse **124**, die Abdeckung **122**, der Kanal **110**, die Linse **126**, der Filter **128** und der Photorezeptor **130** sind optisch ausgerichtet und der Filter **128** ist ausgewählt, um Licht der interessierenden Wellenlänge von der Quelle **120** zu dem Photorezeptor **130** durch zu lassen. Weitaus typischer für Absorptionsmessungen ist der Filter **128** neben der Quelle platziert.

**[0042]** Statt dem Licht von den Speziesbanden **123**, verursacht die Dunkelheit von den Licht absorbierenden Banden **123**, die sich in dem Kanal **110** bewegen, ein variierendes Signal, das durch den Photorezeptor **130** aufzufangen ist. Letztendlich identifiziert die Fourieranalyse des Signals die Spezies in dem Kanal **110**. Ähnlich können die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, die in den [Fig. 3A](#) und [Fig. 4](#) dargestellt sind, auf die Lichtabsorption durch die Speziesbanden **123** abgestimmt sein statt auf Lichtfluoreszenz.

**[0043]** In einer anderen Ausführungsform der vorlie-

genden Erfindung ist die Abdeckung **122** weg gelassen. Beispielsweise wird eine kohärente Lichtquelle, wie etwa ein Laser, für die Quelle **120** verwendet, und ein Paar von Schlitzen ist zwischen der Quelle **120** und dem Kanal **110** angeordnet. Die Schlitze sind parallel zueinander und senkrecht zu der Länge des Kanals **110**. Durch die Interferenz zwischen dem Licht, das aus den zwei Schlitzen austritt, trifft das Licht in Intensitäten von abwechselndem Minimum und Maximum entlang des Kanals **110** auf ähnlich der Betriebsweise der zuvor beschriebenen Abdeckung **122**. Licht, das von den periodischen beabstandeten Orten von Maxima empfangen wird, ermöglicht die Bestimmung der Geschwindigkeiten der sich bewegenden Speziesbanden **123** durch die Frequenzanalyse der zeitlich modulierten Lichtintensität, wie es zuvor beschrieben ist. Diese Anordnung arbeitet entweder im fluoreszierenden oder absorbierenden Modus. Gewiss können andere Anordnungen mit einer oder mehrerer Lichtquellen **120** auch Lichtmuster von minimalen und maximalen Intensitäten entlang des Kanals **110** ohne eine Abdeckung erzeugen.

**[0044]** Geschwindigkeit und Empfindlichkeit der vorliegenden Erfindung werden gegenüber vorhergehenden Systemen erheblich gesteigert, welche die Elektrophorese durch die Messung einer Speziesbande an einem Detektionspunkt vorbei durchführen. Die vorliegende Erfindung hat ein höheres Signal-Rauschverhältnis, da die Lichtsignale von den fluoreszierenden Banden **123** über die Zeit durch die Bewegung der Lichtsignale nach den Abdeckungsbereichen gemittelt werden, im Gegensatz zu einer einzelnen Beobachtung an dem Detektionspunkt.

**[0045]** Gewiss hat die vorliegende Erfindung auch die anderen Vorteile der Mikrofluidsysteme wie etwa Geschwindigkeit, niedrige Kosten infolge des geringen Verbrauchs von Materialien und des geringen Bedarfs an Fachlaboranten und der Genauigkeit. Das Mikrofluidsystem **100** hat eine geringe oder keine Kontamination bei hoher Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

**[0046]** Während die vorhergehende Erfindung in einigen Details zum Zwecke der Klarheit und des Verständnisses beschrieben worden ist, wird es für einen Fachmann durch das Wesen dieser Beschreibung deutlich, dass verschiedene Veränderungen in Form und Detail gemacht werden können, ohne von dem wahren Umfang der Erfindung abzuweichen.

### Patentansprüche

1. Mikrofluidsystem zur schnellen elektrophoretischen Analyse von Testmaterialien, das System umfassend einen Kanal (**110**) in einem Substrat, wobei der Kanal (**110**) die Testmaterialien in einem elektrischen Feld in Lösung hält, so dass die Materialien sich durch den

Kanal (**110**) bewegen und sich entsprechend der Spezies in Speziesbanden (**123**) aufteilen; eine Lichtquelle (**120**) angeordnet, um Licht in Richtung des Kanals (**110**) zu leiten; einen Photorezeptor (**130**) angeordnet, um nur Licht von periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) aufzufangen; und eine Einheit (**134**) angeschlossen, um Frequenzen an Lichtintensität zu analysieren, aufgefangen von dem Photorezeptor (**130**), so dass die Geschwindigkeiten der Banden (**123**) entlang des Kanals (**110**) zur Analyse der Materialien bestimmt werden können.

2. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, ferner umfassend:

Mittel zum Abdecken (**122, 140, 150, 160**) des Kanals (**110**), so dass der Photorezeptor (**130**) Licht nur an periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) auffangen kann.

3. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, wobei die abdeckenden Mittel (**122, 140**) zwischen die Lichtquelle (**120**) und den Kanal (**110**) eingefügt sind, so dass die Lichtquelle (**120**) den Kanal (**110**) nur an den periodisch beabstandeten Bereichen beleuchtet.

4. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, wobei die abdeckenden Mittel (**150, 160**) zwischen den Kanal (**110**) und den Photorezeptor (**130**) eingefügt sind, so dass der Photorezeptor (**130**) Licht von dem Kanal (**110**) nur an den periodisch beabstandeten Bereichen auffangen kann.

5. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, wobei der Kanal (**110**) in einem transparenten Substrat angeordnet ist und die abdeckenden Mittel (**140, 150**) opakes Material umfassen und so eine Vielzahl transparenter Bereiche an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) definieren.

6. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die periodisch beabstandeten Bereiche um mehr als eine Breite einer Bande (**123**) in dem Kanal (**110**) von einander beabstandet sind.

7. Mikrofluidsystem nach Anspruch 6, wobei die periodisch beabstandeten Bereiche annähernd das Zweifache einer Breite einer Bande (**123**) in dem Kanal (**110**) betragen.

8. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei der Kanal (**110**) eine Querschnittsfläche von weniger als  $1000 \mu\text{m}^2$  aufweist.

9. Mikrofluidsystem nach Anspruch 8, wobei der Kanal (**110**) annähernd  $10 \mu\text{m}$  tief mal  $60 \mu\text{m}$  breit ist.

10. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die Lichtquelle (**120**) ein Element umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Lampe, einem

Laser, und einer Lichtemittierenden Diode.

11. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei der Photorezeptor (130) ein Element umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Photomultiplier, einer Photodiode, und einem CCD-Array.

12. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, ferner umfassend einen Filter, angeordnet in Bezug auf den Photorezeptor, um Licht von der Lichtquelle (120) zu blockieren.

13. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, ferner umfassend eine Linse (126), angeordnet zwischen dem Kanal (110) und dem Photorezeptor (130), wobei die Linse (126) Fluoreszenzlicht von dem Kanal (110) auf den Photorezeptor (130) fokussiert.

14. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die Banden einer Spezies (123) Licht von der Lichtquelle (120) absorbieren, wobei die Frequenzen der Lichtintensität durch die Abwesenheit von Licht in Richtung des Photorezeptors (130) von den Speziesbanden (123), die sich durch den Kanal (110) bewegen erzeugt werden.

15. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die Speziesbanden (123) Licht von der Lichtquelle (120) absorbieren und Fluoreszenzlicht emittieren, wobei die Frequenzen der Lichtintensität durch die Anwesenheit von Fluoreszenzlicht in Richtung des Photorezeptors (130) von den Speziesbanden (123), die sich durch den Kanal (110) bewegen erzeugt werden.

16. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, wobei die abdeckenden Mittel eine Abdeckung (122, 140, 150, 160) umfassen.

17. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die Lichtquelle (120) angeordnet ist, um Licht in Richtung des Kanals (110) nur auf die periodisch beabstandeten Bereiche entlang des Kanals (110) zu richten.

18. Mikrofluidsystem nach Anspruch 2, wobei die Lichtquelle (120) Fluoreszenzlicht in den Banden (123) anregt und der Photorezeptor (130) angeordnet ist, um das Fluoreszenzlicht von den Banden (123) aufzufangen.

19. Mikrofluidsystem nach Anspruch 1, wobei die Lichtquelle (120) eine Quelle kohärenten Lichts umfasst, und ein Paar an Spalten lokalisiert zwischen der Quelle des gebündelten Lichts (120) und dem Kanal (110).

20. Mikrofluidsystem nach Anspruch 3, wobei die Speziesbanden (123) nach Exposition gegen Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (110) fluoreszieren.

21. Mikrofluidsystem nach Anspruch 3, wobei die Speziesbanden (123) das Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (110) absorbieren.

22. Verfahren zur Bestimmung der Identität einer Materialspezies in einem Medium, umfassend Bewegen der Spezies entlang eines Wegs durch das Medium;  
Auffangen von Licht nur von periodisch beabstandeten Intervallen entlang des Wegs;  
Bestimmen der Geschwindigkeit der Spezies über die Frequenz der Variationen der Lichtintensität des aufgefangenen Lichts während sich die Spezies entlang des Wegs bewegt; und  
Bestimmen der Identität der Spezies aus der Geschwindigkeit der Spezies durch das Medium.

23. Verfahren nach Anspruch 22, ferner umfassend das Richten von Licht in Richtung des Wegs.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei der Schritt des Bewegens der Spezies entlang des Wegs durch das Medium das Halten des Testmaterials in Lösung in einem Kanal (110) eines Mikrofluidsystems umfasst, und  
Aussetzen des Materials einem elektrischen Feld, so dass das Testmaterial sich durch den Kanal (110) bewegt und sich in Speziesbanden (123) aufteilt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei der Licht-richtende Schritt das Anordnen einer Abdeckung (122, 140) zwischen einer Lichtquelle (120) und dem Kanal (110) oder Weg umfasst, so dass nur die periodisch beabstandeten Bereiche entlang des Kanals (110) oder Wegs durch die Lichtquelle (120) beleuchtet werden.

26. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Speziesbanden (123) bei Exposition gegen das gerichtete Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (110) oder Wegs fluoreszieren.

27. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Speziesbanden (123) Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (110) oder Wegs absorbieren.

28. Verfahren nach Anspruch 23, wobei der Licht-richtende Schritt das Anordnen einer Vielzahl von Spalten zwischen einer Quelle kohärenten Lichts (120) und dem Kanal (110) oder Weg umfasst, so dass nur die periodisch beabstandeten Bereiche entlang des Kanals (110) oder Wegs durch das Interferenzmuster des Lichts der Lichtquelle (120) durch die Vielzahl von Spalten beleuchtet werden.

29. Verfahren nach Anspruch 22, wobei der Licht-auffangende Schritt das Anordnen einer Abdeckung (150, 160) zwischen dem Kanal (110) oder

Weg und einem Photorezeptor (**130**) umfasst, so dass nur Licht von den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) oder Wegs durch den Photorezeptor (**130**) aufgefangen wird.

30. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Geschwindigkeit durch Fourier-Analyse der Frequenz der Variationen der Lichtintensität des aufgefangenen Lichts bestimmt wird.

31. Verwendung eines Mikrofluidsystems, umfassend ein Substrat, das einen Kanal (**110**) aufweist, der Testmaterialien in einem elektrischen Feld in Lösung hält, so dass die Materialien sich durch den Kanal (**110**) bewegen und sich entsprechend der Spezies in Speziesbanden (**123**) aufteilen; eine Lichtquelle (**120**) angeordnet, um Licht in Richtung des Kanals (**110**) zu richten; einen Photorezeptor (**130**) angeordnet, um Licht nur von periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) aufzufangen; und eine Einheit angeschlossen, um Frequenzen von Lichtintensität aufgefangen von dem Photorezeptor (**130**) zu analysieren, so dass die Geschwindigkeiten der Banden (**123**) entlang des Kanals (**110**) zur Analyse der Materialien bestimmt werden können.

32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Lichtquelle (**120**) angeordnet ist, um Licht in Richtung des Kanals (**110**) nur auf die periodisch beabstandeten Bereiche entlang des Kanals (**110**) zu richten.

33. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Speziesbanden (**123**) Licht von der Lichtquelle (**120**) absorbieren, wobei die Frequenzen der Lichtintensität durch die Abwesenheit von Licht in Richtung des Photorezeptors (**130**) von den Speziesbanden (**123**), die sich durch den Kanal (**110**) bewegen, erzeugt werden.

34. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Speziesbanden (**123**) Licht von der Lichtquelle (**120**) absorbieren und Fluoreszenzlicht emittieren, wobei die Frequenzen der Lichtintensität durch die Anwesenheit von Fluoreszenzlicht in Richtung des Photorezeptors (**130**) von den Speziesbanden (**123**), die sich durch den Kanal (**110**) bewegen, erzeugt werden.

35. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die abdeckenden Mittel eine Abdeckung (**122, 140**) umfassen, eingefügt zwischen der Lichtquelle (**120**) und dem Kanal (**110**), so dass die Lichtquelle (**120**) den Kanal (**110**) nur an den periodisch beabstandeten Bereichen beleuchtet.

36. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die abdeckenden Mittel (**122, 140**) eine Abdeckung umfassen, eingefügt zwischen dem Kanal (**110**) und dem Photorezeptor (**130**), so dass der Photorezeptor (**130**) Licht von dem Kanal (**110**) nur an den perio-

disch beabstandeten Bereichen auffangen kann.

37. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Lichtquelle (**120**) eine Quelle von kohärentem Licht und ein Spaltenpaar umfasst, lokalisiert zwischen der kohärenten Lichtquelle (**120**) und dem Kanal (**110**).

38. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Speziesbanden (**123**) bei Exposition gegen Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) fluoreszieren.

39. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Speziesbanden (**123**) das Licht an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) absorbieren.

40. Verwendung nach Anspruch 31, wobei das Mikrofluidsystem ferner Mittel zum Abdecken (**122, 140, 150, 160**) des Kanals (**110**) umfasst, so dass der Photorezeptor (**130**) Licht nur an den periodisch beabstandeten Bereichen entlang des Kanals (**110**) auffangen kann.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

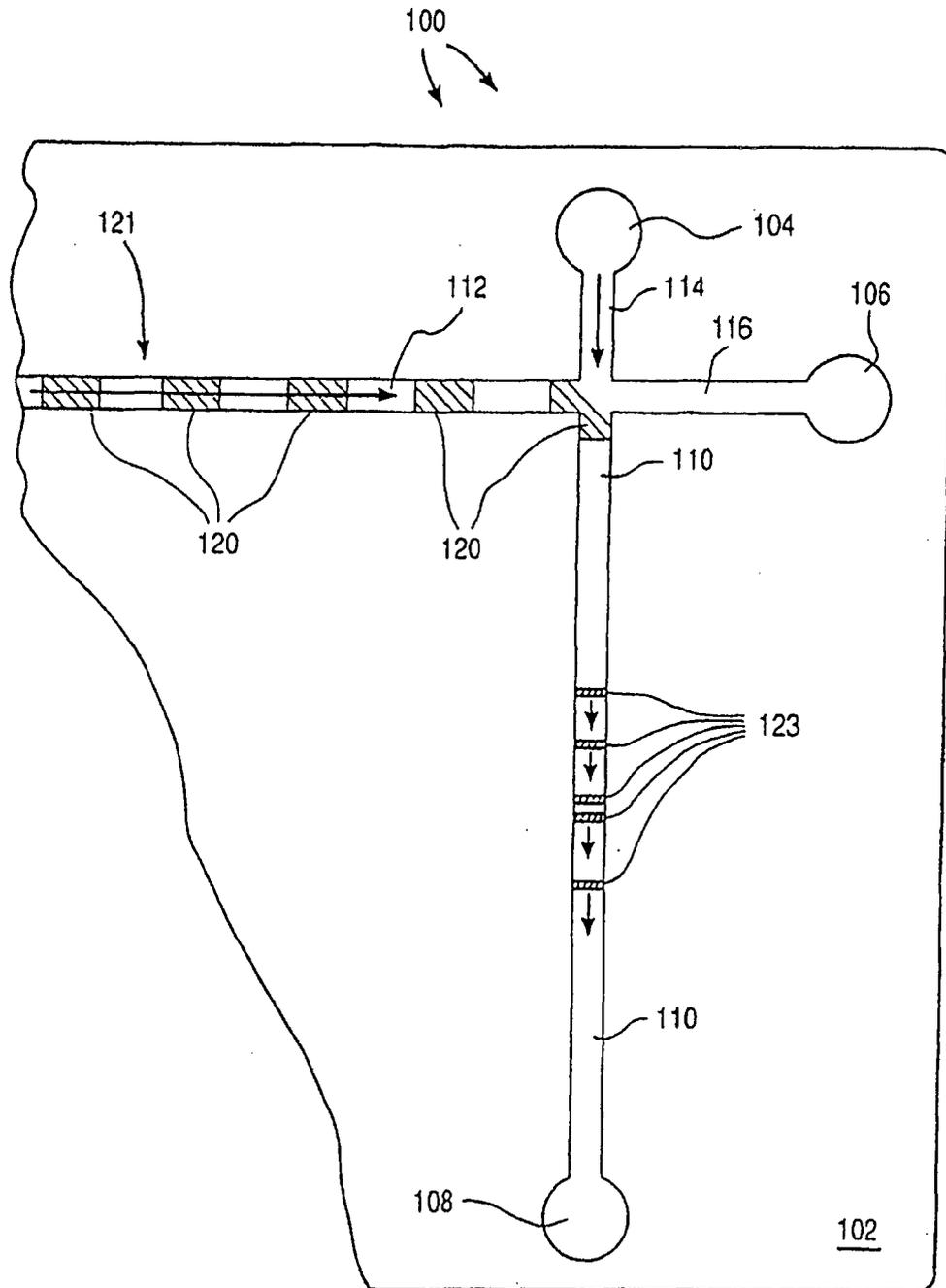


FIG. 1

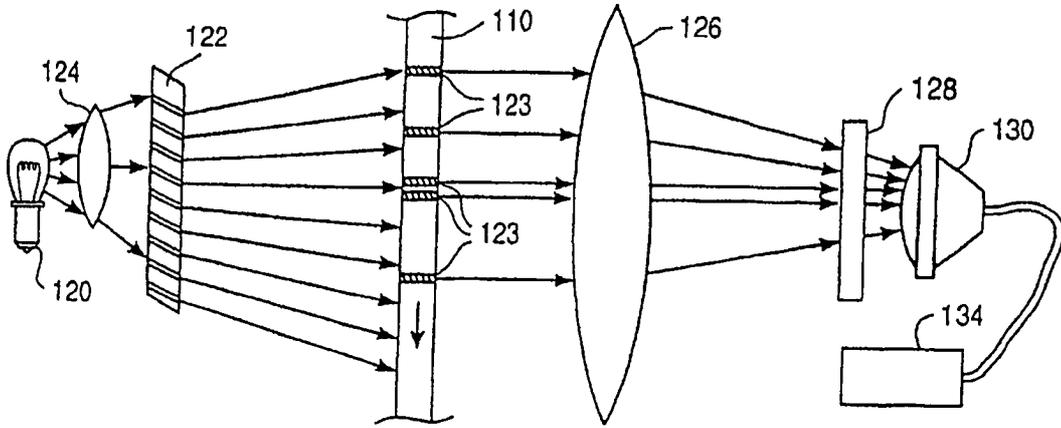


FIG. 2A

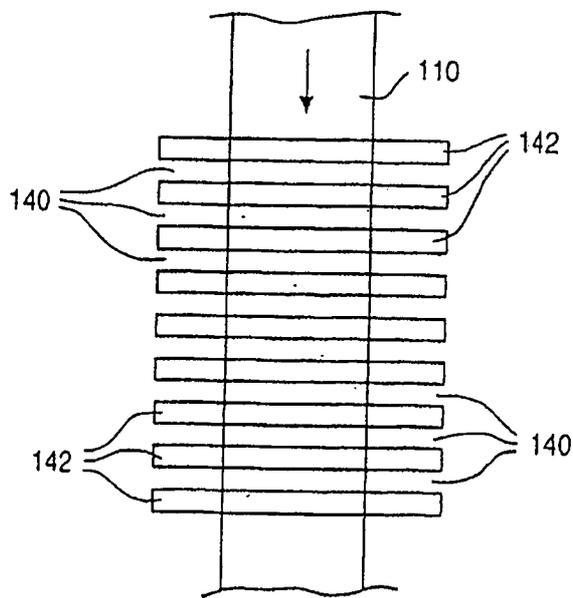


FIG. 2B

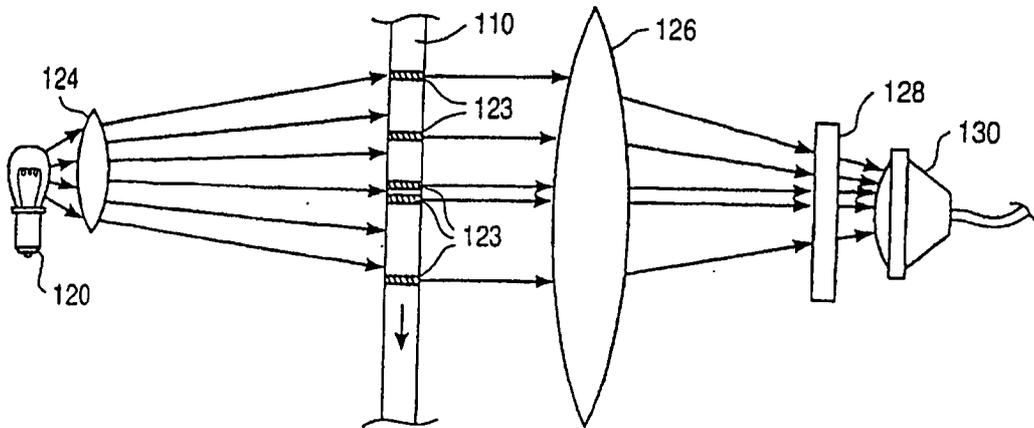


FIG. 3A

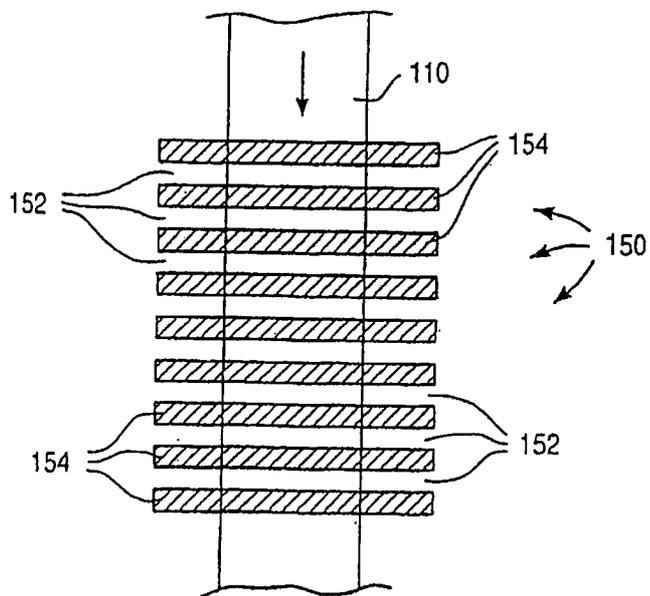


FIG. 3B

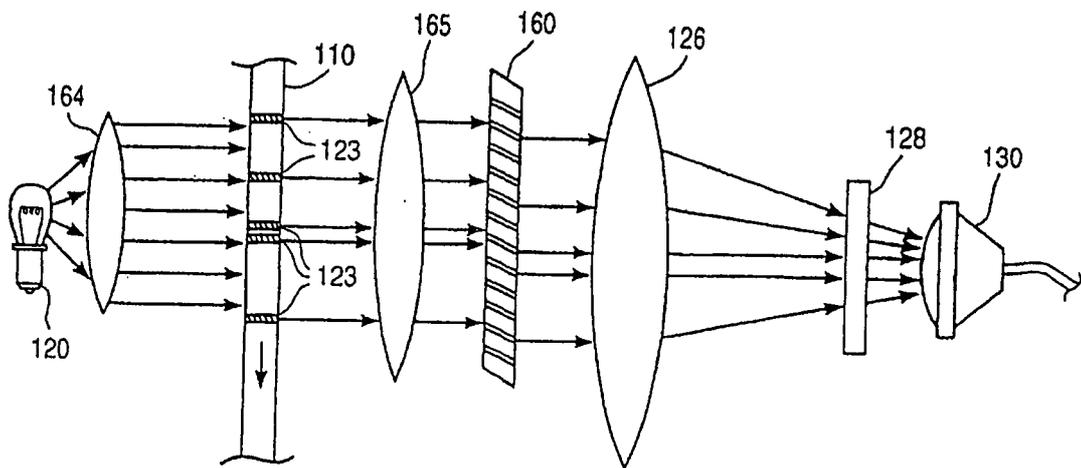


FIG. 4