



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 31 403 T2** 2006.06.01

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 974 046 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 31 403.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/01039**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 915 014.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/045683**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 15/14** (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9707096 08.04.1997 GB

(73) Patentinhaber:
**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

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

(72) Erfinder:
**PAUL, Frank, Harlow, Essex, CM19 5AW, GB;
JAMES, John, Philip, Welwyn, Hertfordshire AL6
9AR, GB; PAYNE, C., Richard, Welwyn,
Hertfordshire AL6 9AR, GB**

(54) Bezeichnung: **GERÄT ZUR ISOLATION KLEINER POLYMER-KUGELN VON EINER SUSPENSION SOLCHER KUGELN**

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

[0001] Diese Erfindung betrifft eine neue Vorrichtung, die geeignet ist, um Polymerkugeln aus einer Suspension mehrerer solcher Kugeln in einem Fluid zu separieren.

[0002] In der Chemie und Biochemie werden chemische Reaktionen oft auf der Oberfläche von kleinen Polymerharzkugeln durchgeführt, die einen Durchmesser in einem Bereich von 50 bis 600 μm , typisch einen Durchmesser von 250 bis 300 μm haben. Beispielsweise kann eine aktive Substanz an eine solche Kugel, z.B. auf ihre Oberfläche und/oder in den Körper der Kugel, absorbiert werden, die behandelte Kugel kann dann weiteren aktiven Substanzen oder Markern, beispielsweise Fluoreszenzmarkern, ausgesetzt werden und das Auftreten einer Wechselwirkung zwischen den verschiedenen aktiven Substanzen und/oder Markern kann durch Überwachen der Kugel nachgewiesen werden. Besonders nützlich ist diese Technik in den Biowissenschaften, wo nur winzige Mengen solcher aktiven Substanzen verfügbar sein können, und bei der Untersuchung von Kombinationschemie-Bibliotheken.

[0003] Bei solchen Techniken ist es normalerweise notwendig, einzelne Kugeln aus einer Quelle, die viele solcher Kugeln enthält, z.B. aus einer Suspension (welcher Begriff, wie hier verwendet, unter anderem eine Aufschlammung einschließt) der Kugeln in einer Flüssigkeit, an definierte Orte in einem Gefäß, beispielsweise einzelne Phiolen oder einzelne Vertiefungen in einer Mikrotiterplatte, zu übertragen.

[0004] Mehrere Probleme verhindern eine solche Übertragung. Durch ihre kleine Abmessung sind die Kugeln schwierig zu handhaben. Es ist schwierig, Kugeln unter Verwendung derzeitiger Techniken zu übertragen, ohne gleichzeitig eine relativ große Menge Flüssigkeit zu übertragen. Oft handelt es sich um eine große Anzahl von Kugeln und derzeitige Verfahren zum Übertragen von Kugeln leiden unter den Problemen, die inhärent mit der Handhabung einer großen Anzahl von Kugeln zusammenhängen. Derzeit werden entweder manuelle Verfahren, z.B. Herausuchen einzelner Kugeln von Hand, oder übermäßig komplizierte Vorrichtungen verwendet.

[0005] Eine Vorrichtung zum automatischen Separieren von Kugeln aus einer Suspension vieler Kugeln in Suspension in einem Fluid ist in der WO-A-94/28119 offenbart, die eine Großvorrichtung ist, die in erster Linie dazu gedacht ist, um mit Kugeln eines Durchmessers von ca. 3 mm verwendet zu werden und um Kugeln, die eingekapselte Biomasse enthalten, von leeren Kugeln zu separieren. Kugeln werden nachgewiesen, wenn sie durch einen Lichtstrahl hindurchgehen, und werden zu einem Sammler geleitet. Vorrichtungen zum automatischen Sepa-

rieren von kleineren Partikeln, z.B. von in einem Fluid suspendierten Zellen, sind in der US-A-4 756 427 offenbart, in welcher Zellen beispielsweise durch Fluoreszenz nachgewiesen und dann einen Schenkel eines "Y"-Rohrs abwärts geleitet werden können, US-A-5 030 002 und US-A-4 175 662. Es wird als unwahrscheinlich betrachtet, daß die in diesen zuletzt erwähnten US-Patenten offenbarten Kugelsortiervorrichtungen direkt für eine Verwendung zum Separieren der oben erwähnten Polymerkugeln, die in chemischen Reaktionen verwendet werden, angepaßt werden können. Überdies leiden sie alle an dem Nachteil, daß die suspendierten Partikel selbst nach der Separation in einem beträchtlichen Suspensionsfluidvolumen bleiben. Dies bedeutet, daß, wenn die Partikel zu einem speziellen Ort, z.B. zu einer speziellen Vertiefung in einer Mikrotiterplatte, gebracht werden sollen, dieses überschüssige Fluid das Partikel zu dem Ort begleitet.

[0006] Es ist eine Aufgabe dieser Erfindung, eine Vorrichtung bereitzustellen, die für ein Arbeiten mit kleineren Suspensionsvolumina und für die oben erwähnten kleineren Polymerkugeln besser geeignet ist. Es ist außerdem eine Aufgabe dieser Erfindung, eine Vorrichtung bereitzustellen, die Kugeln separieren kann und mit einem Bereich von Kugelgrößen verwendet werden kann, d.h. die nicht auf eine spezielle Kugelgröße beschränkt ist.

[0007] Gemäß dieser Erfindung ist eine Vorrichtung zum Separieren von Polymerkugeln aus einer Suspension mehrerer solcher Kugeln in einem Fluid gemäß Anspruch 1 bereitgestellt.

[0008] Die Vorrichtung wird vorzugsweise zum Separieren von Polymerkugeln des Typs verwendet, der in den oben erwähnten chemischen und biochemischen Reaktionen verwendet wird, z.B. einen Durchmesserbereich von 50 bis 600 μm , typisch 250 bis 300 μm hat und in einem Suspensionsfluid suspendiert ist, das eine leichtflüssige Flüssigkeit ist, beispielsweise Wasser oder vorzugsweise ein Alkohol, beispielsweise Methanol oder Ethanol.

[0009] Die Durchflußzelle ist geeigneterweise eine Zelle, von deren Wänden zumindest ein Teil, wenn nicht alle, für die einfallende Strahlung transparent sind, so daß die Strahlungsquelle außerhalb der Durchflußzelle angeordnet sein kann. Wenn zum Beispiel die einfallende Strahlung Licht ist, dann können solche transparenten Teile oder die ganze Zelle aus transparenten Materialien, beispielsweise Kunststoffmaterialien, Glas, Quarz usw., hergestellt sein. In einigen Verfahrensweisen kann der Detektor auf sekundäre Strahlung ansprechen, die eine andere Wellenlänge als die einfallende Strahlung hat, z.B. wenn, wie nachstehend diskutiert, der Detektor auf eine Fluoreszenzemission anspricht, und in diesem Fall kann es notwendig sein, daß zumindest ein Teil der Wände

der Zelle, wenn nicht alle, für die sekundäre Strahlung transparent ist. Die Durchflußzelle ist geeigneterweise in der Form eines Rohrs mit einer schmalen bzw. engen Innenbohrung, die eine Ausdehnung senkrecht zur Strömungsrichtung der Kugeln von ungefähr 1,5 bis 4 mal der Durchmesser der Kugeln hat, zum Beispiel im Fall von Kugeln mit einem Durchmesser von 250 bis 300 µm eine Breite von vorzugsweise 600 bis 1500 µm. Beste Ergebnisse lassen sich scheinbar mit einer schmalen Bohrung erzielen, die jedoch nicht so schmal ist, daß eine Verstopfung wahrscheinlich ist.

[0010] Geeigneterweise ist die Durchflußzelle eine Zelle mit transparenten Wänden, wobei der Teil der Wände, der der Einfallsrichtung der einfallenden Strahlung zugekehrt ist und/oder der dem Strahlungsdetektor zugekehrt ist, im wesentlichen eben und senkrecht zu dieser Richtung ist. Daher kann die Durchflußzelle geeigneterweise einen polygonalen Querschnitt mit einander gegenüberliegenden ebenen Flächen, insbesondere einen rechteckigen (welcher Begriff quadratisch mit einschließt) Querschnitt haben, mit der Strömungsrichtung entlang der Längsachse des Rohrs. Alternativ kann derjenige Teil der Wand der Durchflußzelle, der der Einfallsrichtung der einfallenden Strahlung zugekehrt ist und/oder der dem Strahlungsdetektor zugekehrt ist, eine Linsenform haben, so daß ein solcher Teil oder solche Teile der Wand als eine Linse wirken können und dazu beitragen können, die einfallende Strahlung zum Kugelstrom und/oder zum Strahlungsdetektor zu lenken.

[0011] Die Suspension von Kugeln kann mittels irgendwelcher geeigneter Mittel, z.B. durch Injizieren aus einem Reservoir, beispielsweise einem Aufbewahrungsbehälter oder einer Spritze, oder mittels eines Beschickungsrohrs usw. von einer Quelle aus in das Einlaßende eingeleitet werden. In einem Reservoir kann es erforderlich sein, eine Einrichtung, beispielsweise einen Rührer, bereitzustellen, um die Kugeln in Suspension zu halten, d.h. ihr Sedimentieren zu verhindern. Die Rate, mit welcher die Kugeln in das Einlaßende eingeleitet werden, kann zum Beispiel mittels einer gesteuerten Pumpe, z.B. einer Dosierpumpe oder Spritzenpumpe oder Peristaltikpumpe, oder mittels Druckluft gesteuert werden. Die Vorrichtung kann so konstruiert sein, daß mehrere Proben von Kugelsuspensionen entweder nacheinander oder auf andere Weise in die Vorrichtung eingeleitet werden können, wobei jede Probe anfangs jeweils in einem Reservoir enthalten ist, das mit der Vorrichtung verbindbar ist. Ein Karussell solcher Reservoirs kann bereitgestellt sein, und eine solche Anordnung kann praktischer Weise automatisiert sein.

[0012] In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Strom eines Hüllfluids, das das gleiche Fluid sein kann wie das Suspensionsfluid, um den durch das Einlaßende der Durchflußzelle strömenden Kugel-

suspensionsstrom herum eingeleitet, wobei das Hüllfluid in die gleiche Richtung strömt wie der Kugelstrom. Vorzugsweise strömen das Suspensionsfluid und das Hüllfluid in einer laminaren Strömung, d.h. in sich im wesentlichen nicht vermischenden Schichten aus Suspensionsfluid bzw. Hüllfluid, durch die Durchflußzelle. Eine solche laminare Strömung trägt dazu bei, daß die Kugeln entlang eines im wesentlichen geraden Pfades gleichmäßig durch die Durchflußzelle hindurch strömen. Das Hüllfluid trägt dazu bei, den Kugelstrom auszugleichen, und unterstützt das Erreichen einer geeigneten seriellen Separation von Kugeln. Der Hüllfluidstrom kann gesteuert werden, um das Hindurchströmen der Kugeln durch die Durchflußzelle zu optimieren.

[0013] Ein solcher Hüllfluidstrom kann durch eine Konstruktion der Vorrichtung erzielt werden, in welcher stromaufwärts des Einlaßendes der Durchflußzelle eine Einlaßöffnung für die Suspension von Kugeln im Suspensionsfluid vorgesehen ist, die zu einem Einlaßrohr führt, das einen Querschnitt vergleichbar dem Querschnitt der Kugeln hat und in einer Öffnung vergleichbarer Größe endet, die in eine Hüllfluideinlaßkammer führt, deren Querschnitt breiter als die Öffnung ist und die die Öffnung umgibt, wobei die Kammer an ihrem Ausgangsende in Verbindung mit dem Einlaßende der Durchflußzelle ist. Ein Hüllfluidstrom, vorzugsweise mit einer höheren Strömungsrate als das Suspensionsfluid, kann in die Kammer, vorzugsweise stromaufwärts der Öffnung, eingeleitet werden, so daß eine äußere Schicht Hüllfluid einen inneren Kern Suspensionsfluid umgibt und das Hüll- und das Suspensionsfluid in laminarer Strömung in und durch die Durchflußzelle strömen.

[0014] In einer Ausführungsform kann die Hüllkammer in der Form einer Kammer sein, welche sich von einem breiteren Ende stromaufwärts zu einem schmäleren Ende stromabwärts verjüngt, zum Beispiel eine allgemein konische Kammer (welcher Begriff zum Beispiel birnenförmige oder solche mit einem zylindrische Ende stromaufwärts und einem konischen Ende stromabwärts mit einschließt), welche koaxial mit der Strömungsrichtung durch die Durchflußzelle ist und an ihrem schmalen Ende mit der Durchflußzelle in Verbindung ist. In dieser Ausführungsform kann das Einlaßrohr in die Kammer an ihrem breiteren Ende, geeigneter Weise an einer axialen Stelle, hineinführen und die Öffnung kann an einer Stelle entlang der Länge der Kammer sein, wo sich die Kammer verjüngt, so daß der Fluidstrom durch die Hüllkammer an dieser Stelle verengt und beschleunigt wird. Beispielsweise kann in einer konischen Hüllkammer die Öffnung an einer Stelle entlang der Länge der Kammer sein, die ungefähr bei $0,5 \pm 0,2$ des Abstands zwischen dem schmalen Ende der Kammer und der Stelle, wo die konische Verjüngung beginnt, liegt. Das Hüllfluid kann über einen Einlaß nahe an oder stromaufwärts zu dem brei-

teren Ende der konischen Verjüngung eingeleitet werden.

[0015] Wenn sie durch die Durchflußzelle strömen, sind die Kugeln in einem sukzessiven seriellen Durchflußstrom angeordnet, d.h. einzelne Kugeln in dem Strom sind in Strömungsrichtung in einem passenden Abstand in Strömungsrichtung beabstandet, um die Arbeitsweise der Vorrichtung zu erleichtern, z.B. daß sichergestellt ist, daß nur eine einzige Kugel zu einem Zeitpunkt durch die einfallende Strahlung hindurchgeht und es ein ausreichendes Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Kugeln gibt, daß einzelne Kugeln in dem Strom separiert sind. Der Abstand der Kugeln kann einfach ermittelt werden, zum Beispiel durch die Abmessungen der Vorrichtung, z.B. der Öffnung, des Einlaßkanals und der Durchflußzelle, durch die Rate, mit welcher die Suspension in den Einlaßkanal eingeleitet wird, und durch die Strömungsrate des Hüllfluids. In der oben beschriebenen sich verjüngenden Hüllkammer trägt der sich beschleunigende Fluidstrom dazu bei, die Separation zwischen Kugeln in Längsrichtung zu vergrößern. In einer Durchflußzelle mit den oben erwähnten Abmessungen ist eine geeignete Strömungsrate für die Kugeln durch die Durchflußzelle zwischen 5 bis 75 mm·sek⁻¹, zum Beispiel ca. 10 bis 15 mm·sek⁻¹. Eine solche Strömungsrate kann durch eine entsprechende Steuerung der Hüllfluideinleitung usw. leicht erreicht werden und kann einen Betrieb der Vorrichtung innerhalb der Arbeitsgrenzen bekannter Pumpen, Detektoren, Ventile usw. ermöglichen.

[0016] Die Strahlungsquelle kann zum Beispiel eine Lichtquelle sein, z.B. im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Bereich des Spektrums. Geeignete Lichtquellen, die in kleinen Abmessungen erhältlich sind und folglich für eine klein bemessene Vorrichtung passend sind, umfassen Laser, insbesondere Diodenlaser und lichtemittierende Dioden ("LEDs"). Zum Stimulieren einer Fluoreszenzemission aus fluoreszenz-markierten Kugeln sind LEDs hoher Helligkeit besonders geeignet. Beispielsweise wird der Marker Fluoreszein durch Licht einer Wellenlänge von 490 nm stimuliert und LEDs, die Strahlung ungefähr dieser Wellenlänge emittieren können, sind im Handel erhältlich.

[0017] Die einfallende Strahlung wird in einer solchen Richtung in die Durchflußzelle gelenkt, daß, wenn Kugeln durch die Durchflußzelle strömen, sie durch die einfallende Strahlung hindurchgehen. Vorzugsweise ist die Einfallrichtung im wesentlichen senkrecht zur Strömungsrichtung, wobei die einfallende Strahlung die Form eines schmalen Strahlenbündels hat, durch das die strömenden Kugeln hindurchgehen. Geeigneterweise sollte die Breite des einfallenden Strahlenbündels größer sein als die Bohrung der Durchflußzelle, um sicherzustellen, daß die strömenden Kugeln dem Strahlenbündel nicht

ausweichen können.

[0018] Die Lichtquelle kann mit optischen Führungseinrichtungen, Kollimatoren usw., Filtern, Fokussierlinsen usw. versehen sein, um die einfallende Strahlung auf eine optimale Weise in die Durchflußzelle zu lenken, z.B. in Form eines schmalen Strahlenbündels in optimierter Richtung und einer bevorzugten Wellenlänge, und geeignete optische Führungseinrichtungen dieses Typs sind Fachleuten ersichtlich. Geeigneterweise ist das Strahlenbündel der einfallenden Strahlung ein Strahlenbündel mit im wesentlichen parallelen Seiten und einer im wesentlichen gleichmäßigen Intensität über die Breite. Geeignete optische Führungseinrichtungen, beispielsweise der Einfachheit wegen eine einzige kreisförmige Linse, sind Fachleuten ersichtlich.

[0019] Der Strahlungsdetektor ist so relativ zu der Strahlungsquelle und dem Kugelstrom angeordnet, daß, wenn die Kugel durch das einfallende Strahlenbündel hindurchgeht, eine von dem Detektor nachgewiesene Strahlungsänderung auftritt.

[0020] Der Strahlungsdetektor ist so relativ zu der Strahlungsquelle und dem Kugelstrom angeordnet, daß der Detektor in einer Linie mit der Einfallrichtung ist, aber auf der bezüglich der Strahlungsquelle gegenüberliegenden Seite des Kugelstroms. In einer solchen Anordnung wird sich eine Kugel zwischen der Strahlungsquelle und dem Detektor vorbei bewegen. Zwischen dem Kugelstrom und dem Detektor gibt es ein Strahlungshindernis einer Größe, die ungefähr die Größenordnung des Querschnitts des einfallenden Strahlenbündels hat, zum Beispiel in Form einer kleinen opaken Scheibe, Kugel oder eines kleinen opaken Stabs, so daß einfallende Strahlung nicht direkt auf dem Detektor auftrifft, sondern statt dessen um das Hindernis herum in den Detektor gelenkt wird. Das Hindernis dient dazu, einfallende Strahlung daran zu hindern, direkt in den Detektor einzutreten, wenn aber eine Kugel durch das Strahlenbündel der einfallenden Strahlung hindurch tritt, wird die Strahlung von der Kugel gestreut, um so das Hindernis zu umgehen und in den Detektor einzutreten. Folglich wird beim Durchgang einer Kugel durch das Strahlenbündel von dem Detektor eher eine höhere Strahlungsintensität nachgewiesen, als eine verringerte Strahlungsintensität, die nachgewiesen werden würde, wenn die Kugel nur das Strahlenbündel verdunkeln würde. Ein solches Hindernis kann einstellbar sein, um eine optimale Wirkung zu erzielen. Beispielsweise kann das Hindernis in der Form eines Streifens aus einem opaken Material sein, der in Vergleich zu seiner Breite dünn ist und der durch Drehung um seine Längsachse eingestellt werden kann, um so dem einfallenden Strahlenbündel eine Oberfläche anzubieten, die zwischen seiner Breite und seiner Dicke variiert.

[0021] Außerdem kann ein Strahlungsdetektor zum Beispiel so relativ zu der Strahlungsquelle und dem Kugelstrom angeordnet sein, daß der Detektor in einem Winkel ungleich Null zur Einfallrichtung ist, zum Beispiel 90° zur Einfallswinkel. In einer solchen Anordnung ist bevorzugt, daß die Durchflußzelle zwei ebene transparente Wandbereiche hat, von denen der eine der Einfallrichtung zugekehrt und der andere dem Detektor zugekehrt ist, z.B. eine röhrenförmige Durchflußzelle mit rechteckigem oder polygonalem Querschnitt. Diese Anordnung eignet sich zum Nachweis von Fluoreszenzemission aus den Kugeln in einem solchen Winkel zur Einfallrichtung, daß eine einfallende Strahlung nicht direkt auf den Detektor auftrifft. Alternativ oder zusätzlich kann es zwischen einem ersten Strahlungsdetektor und dem Kugelstrom einen teilweise transparenter Spiegel (z.B. einen Spiegel mit einem Loch) geben, so daß ein Teil der Strahlung durch den Spiegel hindurch den ersten Strahlungsdetektor erreichen kann und ein Teil von dem Spiegel zu einem zweiten Strahlungsdetektor reflektiert werden kann.

[0022] Für einige Anwendungen kann es nützlicher Weise Kombinationen aus zwei oder mehreren Lichtquellen und/oder Detektoren geben, um zum Beispiel zwischen Kugeln zu unterscheiden, die unterschiedliche Eigenschaften haben.

[0023] Wenn ein Detektor angeordnet ist, um Fluoreszenzemission aus Kugeln nachzuweisen, kann er außerdem angeordnet sein, um die Art der Fluoreszenzemission festzustellen, z.B. Intensität, Wellenlänge usw., um Daten über die chemische Eigenschaft von Substanzen an den Kugeln bereitzustellen.

[0024] Der Strahlungsdetektor kann irgendein geeigneter Strahlungsdetektor sein, der in der Lage ist, beim Durchgang einer Kugel durch das einfallende Strahlenbündel Änderungen in der auftreffenden Strahlung nachzuweisen. Geeignete Detektoren wie Photodioden und Photomultiplerröhren (Sekundärelektronen-Vervielfacher) sind im Handel erhältlich.

[0025] Stromabwärts der Stelle, an der die Kugeln durch die einfallende Strahlung hindurchgehen, gibt es einen Kugelauslaßkanal und einen Fluidauslaßkanal. Der Kugelauslaßkanal kann geeigneter Weise ungefähr die gleichen Breiten wie die Durchflußzelle haben, z.B. ungefähr 600 bis 1500 μm Breite, und zweckmäßigerweise kann der Fluidauslaßkanal vergleichbare Abmessungen haben. Es ist bevorzugt, daß das Ausgangsende der Durchflußzelle in Verbindung mit einem gemeinsamen Auslaßkanal ist, der in der Strömungsrichtung der Kugeln ausgerichtet ist und der sich an einer stromabwärts gelegenen Stelle in zwei oder mehrere Kanäle aufteilt, z.B. in eine verzweigte Kanalanordnung, in welcher sich der gemeinsame Auslaßkanal in zwei Kanäle aufteilt, die

ein Kugelauslaßkanal bzw. ein Fluidauskanal sind, wie beispielsweise eine gegabelte, eine "T"- oder vorzugsweise eine "Y"-Kanalordnung. Einer dieser Kanäle kann den Kugelauslaßkanal und der andere den Fluidauslaßkanal aufweisen. Alternative Anordnungen sind selbstverständlich im Umfang der Erfindung enthalten, zum Beispiel können der Kugelauslaßkanal und der Fluidauslaßkanal direkt aus der Durchflußzelle herausführen.

[0026] Es kann einen oder mehrere Kugelauslaßkanäle geben, wenn zum Beispiel die Vorrichtung nicht nur Kugeln nachweist, sondern sie auch unterscheidet und in zwei oder mehrere Kugeltypen, zum Beispiel mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften, z.B. Farbe, spektroskopische oder Fluoreszenzeigenschaften, separiert.

[0027] Die Ventileinrichtung kann in der Lage sein, den Durchfluß durch den Kugelauslaßkanal bzw. durch den Fluidauslaßkanal jeweils in dem Ausmaß zu beschränken, daß ein Durchfluß durch den entsprechenden Kanal vollständig gesperrt ist. Alternativ kann die Ventileinrichtung in der Lage sein, den Durchfluß vorzugsweise jeweils durch den Kugelauslaßkanal bzw. durch den Fluidauslaßkanal zum Beispiel in dem Ausmaß zu lenken, daß der Durchfluß durch den entsprechend anderen Kanal vollständig gesperrt ist. In der oben beschriebenen Anordnung, bei welcher sich der Durchfluß von einem gemeinsamen Auslaßkanal aus verzweigt, z.B. in einer verzweigten Kanalanordnung, oder wenn der Kugelauslaßkanal und der Fluidauslaßkanal direkt aus der Durchflußzelle herausführen, sind die Ventileinrichtungen geeigneter Weise an der Verbindungsstelle der verzweigten Kanäle angeordnet oder sind entweder in dem Kugelauslaßkanal oder dem Fluidauslaßkanal angeordnet oder sind sowohl in dem Kugelauslaßkanal als auch dem Fluidauslaßkanal angeordnet, z.B. in dem Kugelauslaßkanal und dem Fluidauslaßkanal stromabwärts der Stelle, an der sich der gemeinsame Auslaßkanal teilt, oder an der Stelle, an der sich die Schenkel vom Stamm aus verzweigen.

[0028] In einer Ausführungsform, in welcher die Ventileinrichtung an der Verbindungsstelle der verzweigten Kanäle angeordnet ist, kann die Ventileinrichtung einen Ventilkörper aufweisen, durch welchen ein oder mehrere Kanäle hindurchführen, wobei die Kanäle und der gemeinsame Auslaßkanal und der Kugelauslaß- und Fluidauslaßkanal relativ zueinander bewegbar sind, so daß der gemeinsame Auslaßkanal in Verbindung mit entweder dem Kugelauslaß- oder Fluidauslaßkanal gebracht werden kann, um so eine Kugel entlang des Kugelauslaßkanals zu lenken.

[0029] Beispielsweise kann ein solcher Ventilkörper einen in einer anliegenden Ventilmanschette drehbaren Ventilstopfen aufweisen, durch welchen ein oder

mehrere Kanäle hindurchgehen und in welchen der gemeinsame Auslaßkanal hineinführt und aus welchen der Kugelauslaß- und Fluidauslaßkanal herausführen, und durch Drehen des Stopfen in der Manschette kann der gemeinsame Auslaßkanal über die Kanäle im Stopfen in Verbindung entweder mit dem Kugelauslaß- oder Fluidauslaßkanal gebracht werden. Geeigneter Weise kann der Kanal durch den Stopfen ein "Y"-förmiger Stopfen sein, der ein Einströmen von Fluid in einen der Schenkel oder in den Stamm des "Y" und ein Ausströmen von Fluid durch den Stamm oder durch den anderen Schenkel und somit in den Kugelaustrittskanal oder den Fluidaustrittskanal erlaubt, wobei ein Drehen des Stopfen bewirkt, daß ein anderer Schenkel oder der Stamm in Verbindung mit dem Kugelaustrittskanal oder dem Fluidaustrittskanal gebracht wird. Geeignete Antriebseinrichtungen für einen solchen Stopfen sind Fachleuten ersichtlich. Eine geeignete Antriebseinrichtung ist ein Schrittmotor und Schrittmotoren, die einen solchen Stopfen in einer sehr kurzen Zeit in einem geeigneten Ausmaß drehen können, sind im Handel erhältlich.

[0030] In einer anderen Ausführungsform kann die Ventileinrichtung stromabwärts der Stelle angeordnet sein, an der sich der gemeinsame Auslaßkanal verzweigt, zum Beispiel entweder in dem Kugelauslaßkanal oder dem Fluidauslaßkanal oder in beiden. Wenn die Ventileinrichtung stromabwärts der Stelle angeordnet ist, an welcher sich der gemeinsame Auslaßkanal teilt, ist bevorzugt, daß die Ventileinrichtung nahe an der Stelle angeordnet ist, an der sich der Kanal teilt, so daß eine Kugel schnell zu einer stromabwärts des Ventils gelegenen Stelle strömen kann. Wenn in einem der Kanäle, zum Beispiel entlang eines Schenkels im Fall einer "Y"-Kanalordnung, ein Durchfluß beschränkt ist, wird der Fluidfluß folglich über den anderen Kanal geleitet. In einer solchen Konstruktion beschränkt in der ersten Ventilstellung die Ventileinrichtung im Fluidauslaßkanal den Durchfluß durch den Fluidauslaßkanal, während die Ventileinrichtung im Kugelauslaßkanal einen Durchfluß erlaubt, wobei in der zweiten Ventilstellung die Situation umgekehrt ist, und die Ventileinrichtung von der ersten in die zweite Stellung schalten kann, wenn eine Kugel stromabwärts des Ventils im Kugelauslaßkanal ist. Die oben beschriebene Anordnung kann nur ein einziges Ventil verwenden, zum Beispiel in einer Kanalordnung, in welcher ein Durchfluß vorzugsweise entlang eines einzigen Kanals, beispielsweise des Kugelauslaßkanals, erfolgt, selbst während der andere Kanal, beispielsweise der Fluidauslaßkanal, offen bleibt, wobei eine Ventileinrichtung nur in dem Kanal des bevorzugten Durchflusses ist. Jedoch ist bevorzugt, Ventileinrichtungen bereitzustellen, die abhängig arbeiten, um jeweils den Durchfluß sowohl in dem Kugelauslaß- als auch dem Fluidauslaßkanal zu steuern.

[0031] In einer anderen Ausführungsform weist die Ventileinrichtung Verschußklappen auf, die z.B. in eine Richtung senkrecht zur Strömungsrichtung des Kugelauslaßkanals und Fluidauslaßkanals in jeweilige "geschlossene" und "offene" Positionen hin und her bewegbar sind, in welchen ein Durchfluß durch den Kanal beschränkt ist, z.B. gesperrt ist, oder erlaubt ist, d.h. der Kanal offen ist. Mit den oben angegebenen Abmessungen für einen Kugelauslaßkanal ist eine Hin- und Herbewegung der Verschußklappe von nur ca. 1 mm zwischen der geschlossenen und offenen Position erforderlich, was eine kleine Vorrichtung und einen Hochgeschwindigkeitsbetrieb ermöglicht. Es ist erwünscht, daß sich die Verschußklappe mit einer hohen Geschwindigkeit zwischen einer geschlossenen und offenen Positionen bewegt, so daß ein hoher Durchsatz durch die Vorrichtung erzielt werden kann, und so daß die Kugel eine minimale Menge Suspensionsfluid über die Ventileinrichtung hinaus mitführt.

[0032] Geeigneter Weise können die Verschußklappen sich hin und her bewegbare Kolben sein, die mechanisch oder elektromechanisch angetrieben zwischen der geschlossenen und offenen Position bewegt werden können. Die Verschußklappen können profiliert sein, z.B. mit abgerundeten oder abgechrägten Oberflächen, um stromabwärts irgendwelche Kugeln abzulenken, die Gefahr laufen zwischen der Verschußklappe und der Wand des Kugelauslaßkanals gefangen zu werden, wenn sich die Kugel schließt. Geeignete Antriebseinrichtungen für solche Verschußklappen sind Fachleuten ersichtlich. Eine geeignete Antriebseinrichtung ist ein Solenoid, und Solenoide, die in so kurzen Zeiten wie 2 ms schalten können, was im allgemeinen schneller als notwendig ist, sind im Handel erhältlich.

[0033] In einer anderen Ausführungsform, zum Beispiel in einer verzweigten Kanalordnung, kann eine Einrichtung bereitgestellt sein, um an eine Kugel, während sie den gemeinsamen Auslaßkanal abwärts strömt, einen seitlich gerichteten Fluidpuls anzulegen, um die Kugel in den Kugelauslaßkanal zu lenken. Beispielsweise kann in einer anderen Ausführungsform der Fluidstrom in unterschiedliche separate Fächer eines beweglichen Schiebers oder eines sich drehenden Rads gelenkt werden, von welchen Fächern aus ein Übergang von Kugeln in den Kugelauslaßkanal bewirkt werden kann.

[0034] In einem bevorzugten Aufbau ist der Kugelauslaßkanal mit einer Einrichtung versehen, um einen Strom eines Spülfluids (das das gleiche Fluid wie das Suspensions- oder Hüllfluid sein kann) stromaufwärts einer Kugel einzuleiten, so daß eine Kugel entlang des Kugelauslaßkanals gespült werden kann. Wenn zum Beispiel eine Kugel stromabwärts der Ventileinrichtung ist und die Ventileinrichtung den Kanal, in welchem die Kugel ist, schließt oder den Fluid-

strom durch den Kanal auf eine andere Weise beschränkt oder Fluid entlang eines anderen Kanals leitet, ist der Fluidstrom entlang des Kugelauslaßkanals beschränkt. Dies kann ein Strömen der Kugel entlang des Kugelauslaßkanals hemmen und ein Spülfluid kann daher stromabwärts des Ventils das Strömen der Kugel unterstützen. Die Spülfluid-Einleitungseinrichtung kann zum Beispiel ein Rohr aufweisen, das stromabwärts einer Ventileinrichtung in den Kugelauslaßkanal führt, so daß, wenn die Ventileinrichtung in der geschlossenen Position ist und eine Kugel stromabwärts relativ zu der Ventileinrichtung in dem Kugelauslaßkanal ist, ein Spülfluid über dieses Rohr in den Kugelauslaßkanal eingeleitet werden kann.

[0035] Beispielsweise kann die Ventileinrichtung mit einem Spülfluidrohr versehen sein, durch welches Spülfluid hindurchgeleitet werden kann. Beispielsweise kann eine Ventilmanschette, wie oben beschrieben, mit einem Spülfluidrohr ausgestattet sein, durch welches Spülfluid eingeleitet werden kann, und der Ventilstopfen kann in der Ventilmanschette in eine Position drehbar sein, in welcher der Spülfluidkanal über einen Kanal in dem Stopfen in Verbindung mit dem Kugelauslaßkanal gebracht werden kann, um dadurch Spülfluid in den Kugelauslaßkanal zu lenken. Geeigneterweise kann der Stopfen einen Spülfluidkanal aufweisen, der mit dem Spülfluidrohr und dem Kugelaustrittskanal in Verbindung gebracht werden kann.

[0036] Zusätzlich oder alternativ kann eine Ventileinrichtung, beispielsweise eine Verschlussklappe, mit einem Innenrohr versehen sein, das eine Öffnung zum Kugelauslaßkanal hat, über welche ein Spülfluid in den Kugelauslaßkanal eingeleitet werden kann, um das Strömen einer Kugel entlang des Kanals zu unterstützen.

[0037] Wenn sich die Kugel entlang des Kugelauslaßkanals bewegt, strömt der Großteil des Suspensions- und Hüllfluids (falls verwendet) entlang des Fluidauslaßkanals. Dieses Fluid kann zu einem Abfallbeseitigungsbehälter geleitet werden oder alternativ und vorzugsweise kann das gesamte Fluid oder ein Teil davon wieder zurückgewonnen werden, um als Hüllfluid verwendet zu werden, d.h. durch Wiedereinleiten des Abfallfluids in die Fluideinlaßkammer. Es kann gewünscht sein, ein solches zurückgewonnenes Fluid durch ein Filter zu führen, um Kugeln, die versehentlich dem Nachweis und der Sammlung entgingen, und Trümmer, beispielsweise Kugelfragmente usw., falls solche vorhanden sind, aufzufangen.

[0038] Die Steuereinrichtung, die auf ein Signal aus dem Strahlungsdetektor ansprechend ist und in der Lage ist, die Ventileinrichtung wie oben beschrieben zu lenken, kann irgendein Fachleuten bekannter Typ einer elektronischen Steuereinrichtung sein und kann eine Datenverarbeitungseinrichtung aufweisen. Ty-

pisch ist das Signal aus einem Detektor, beispielsweise einer Photodiode oder einem Photomultiplier, ein elektrisches Signal. Eine geeignete Steuereinrichtung kann ein Mikroprozessor oder ein Computer sein, der elektromechanisch an die Ventilantriebseinrichtung angeschlossen ist. Geeigneterweise kann eine solche Steuereinrichtung andere Parameter der Vorrichtung, wie beispielsweise die Strömungsrate des Suspensionsfluids, Hüllfluids und Spülfluids usw. überwachen und steuern. Die Steuereinrichtung kann auch z.B. durch Steuerung der Pumpe das Einströmen von Kugeln in die Vorrichtung steuern, so daß nur eine bevorzugte Anzahl von Kugeln, z.B. nur eine Kugel, zu einer Zeit in der Durchflußzelle vorhanden ist. Außerdem kann die Steuereinrichtung programmiert sein, um den Einfluß von elektronischem Rauschen, Hintergrundstrahlung usw. zu überwinden. Typischerweise kann eine solche Steuereinrichtung, z.B. ein Mikroprozessor oder ein Computer, mit solchen Daten wie die Schaltzeit der Ventileinrichtung, die Art der von dem Detektor nachgewiesenen Strahlungsänderung, die beim Durchgang der Kugel durch das einfallende Strahlenbündel auftritt, und die Abmessungen der Vorrichtung, insbesondere der Abstand zwischen der Stelle, an der die Kugel durch das einfallende Strahlenbündel hindurchgeht, und dem Eingang in den Kugelauslaßkanal und/oder der Abstand zwischen der Stelle, an der die Kugel durch das einfallende Strahlenbündel hindurchgeht, und der Ventileinrichtung im Kugelauslaßkanal, vorprogrammiert sein, so daß die Steuereinrichtung den Zeitpunkt berechnen kann, an welchem die Kugel stromabwärts der Ventileinrichtung im Kugelauslaßkanal ist und die Ventileinrichtung zum richtigen Zeitpunkt betätigen kann, d.h. wenn die Kugel stromabwärts der Ventileinrichtung ist. Optimalerweise kann die Steuereinrichtung die Ventileinrichtung so steuern, daß die Ventileinrichtung nur für die kurze Zeit, die die Kugel benötigt, um durch die Ventileinrichtung hindurch zu gehen, in der ersten Stellung ist, so daß die Kugel eine minimale Menge an Suspensionsfluid entlang des Kugelauslaßkanals mit sich führt.

[0039] Die Datenverarbeitungseinrichtung kann auch auf Daten, die mit der Art der von dem Detektor nachgewiesenen Strahlungsänderung zusammenhängen, die beim Durchgang der Kugel durch das einfallende Strahlenbündel auftritt, ansprechend gemacht werden, so daß zum Beispiel, wenn solche Daten anzeigen, daß mehrere Kugeln sich zusammenklumpt haben, der Klumpen zur Beseitigung entlang des Fluidauslaßkanals geschickt werden kann. Ferner können zum Beispiel Kugeln in einer Probe, die eine Fluoreszenzemission zeigen, von Kugeln in der Probe, die keine Fluoreszenzemission zeigen, separiert werden und letztere können zur Beseitigung entlang des Fluidauslaßkanals geleitet werden. Ferner kann zum Beispiel die Datenverarbeitungseinrichtung programmiert sein, um zwischen Kugeln

und Busen, die durch die Durchflußzelle hindurch strömen, zu unterscheiden, zum Beispiel ermöglicht die oben beschriebene Konstruktion, die ein Strahlungshindernis hat, eine leichte Unterscheidung von Blasen und Kugeln durch die Art des Strahlungsinintensitätspulses, der von dem Detektor beim Durchgang der Kugel oder der Blase durch das Strahlenbündel nachgewiesen wird.

[0040] Der Kugelauslaßkanal kann zu einer Einrichtung führen, um einzelne Kugeln oder Gruppen von Kugeln zu definierten Orten in einem Behälter, zum Beispiel zu einzelnen Phiolen oder einzelnen Vertiefungen in einer Mikrotiterplatte, zu lenken. Diese Einrichtung kann zum Beispiel einen Tisch, der solche Phiolen oder eine Mikrotiterplatte hält, und einen Endauslaß des Kugelauslaßkanals aufweisen, die, zum Beispiel von der Steuereinrichtung gesteuert, entlang von X-Y-Achsen relativ zueinander bewegbar sind. Geeignete Steuereinrichtungen und Handhabungsroboter, die einer Mikrotiterplatte eine solche X-Y-Bewegung auferlegen können, sind bekannt.

[0041] Die Vorrichtung der Erfindung kann aus herkömmlichen Materialien, beispielsweise Metall, Kunststoff usw., hergestellt sein und kann zweckmäßigerweise in modularer Form hergestellt sein, z.B. mit zumindest einem von Kugeleinlaß, Hüllkammer, Durchflußzelle und Ventileinrichtung in jeweiligen miteinander verbindbaren und austauschbaren Modulen, was eine unterschiedliche Auswahl solcher zu kombinierender Elemente erlaubt. Die Vorrichtung der Erfindung kann klein sein, so daß z.B. der Abstand zwischen der Kugeleintrittsöffnung und der Ventileinrichtung einige mm sein kann. Diese kleine Abmessung erlaubt, die erfindungsgemäße Vorrichtung mit einem hohen Durchsatz zu betreiben. Zwei oder mehr erfindungsgemäße Vorrichtungen können parallel in Arrays angeordnet sein, die von einem einzigen Kugelreservoir gespeist werden, wiederum, um den Kugeldurchsatz zu erhöhen.

[0042] Die Vorrichtung der Erfindung erleichtert eine schnelle und präzise Separation und optional auch Sortierung von Kugeln aus einer Suspension solcher Kugeln und ihre anschließende Abgabe in einen Behälter mit minimaler Abgabe von mitgeführtem Fluid in den Behälter.

[0043] Die Vorrichtung wird nun nur beispielhaft mit Bezug auf die beiliegenden Zeichnungen beschrieben:

[0044] [Fig. 1](#) zeigt einen schematischen Längsschnitt durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung;

[0045] [Fig. 2](#) zeigt einen schematischen Querschnitt durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung, der den optischen Pfad deutlicher zeigt;

[0046] [Fig. 3](#) zeigt Quer- und Längsschnitte durch Durchflußzellen einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

[0047] [Fig. 4](#) zeigt eine schematische Ansicht einer Konstruktion eines Strahlungshindernisses;

[0048] [Fig. 5](#) zeigt einen Querschnitt durch eine alternative Ventileinrichtung;

[0049] [Fig. 6](#) zeigt ein schematisches Diagramm einer alternativen Vorrichtung dieser Erfindung; und

[0050] [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) zeigen schematische Diagramme der Ventileinrichtung von [Fig. 6](#).

[0051] Mit Bezug auf [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und 3 ist eine Vorrichtung 1 (insgesamt) gemäß dieser Erfindung gezeigt. Die Vorrichtung weist eine Durchflußzelle 2 auf, durch welche eine Suspension von Polymerkugeln 3 strömen kann, die einen Durchmesser von ca. 300 µm haben und in einem Suspensionsfluid, wie beispielsweise Wasser oder einem Alkohol, beispielsweise Methanol, suspendiert sind.

[0052] Die Durchflußzelle 2 ist ein schmales Rohr mit Wänden aus transparentem Glas und Abmessungen senkrecht zur Strömungsrichtung der Kugeln von ungefähr 800 bis 1000 µm. [Fig. 3A](#), [Fig. 3B](#) und [Fig. 3C](#) zeigen drei alternative Querschnitte der Durchflußzelle, einen quadratischen äußeren Querschnitt und einen kreisförmigen Querschnitt der Innenbohrung, einen quadratischen äußeren Querschnitt und einen quadratischen Querschnitt der Innenbohrung bzw. einen kreisförmigen äußeren Querschnitt und einen kreisförmigen Querschnitt der Innenbohrung, wobei alle drei die Strömungsrichtung entlang der Längsachse des Rohrs haben. In der dargestellten Vorrichtung 1 ist die Zelle 2 in einem Körper 4 aus Metall eingespannt. Die Durchflußzelle 2 hat ein Einlaßende 5, durch welches die Suspension von Kugeln 3 in einem sukzessiven seriellen Durchflußstrom eingeleitet wird und die Kugeln 3 strömen durch die Durchflußzelle 2 zu einem Ausgangsende 6 der Zelle 2.

[0053] Die Suspension von Kugeln 3 wird durch Injizieren aus einer Quelle (nicht gezeigt), die über ein Luer-Anschlußstück (nicht gezeigt) an einer Einlaßöffnung 7 mit der Vorrichtung verbunden ist, in die gezeigte Vorrichtung 1 eingebracht. Die Quelle kann zum Beispiel eine Spritze oder ein Reservoir sein, die oder das in einem Suspensionsfluid suspendierte Kugeln enthält, und, um zu helfen, die Kugeln in Suspension zu halten, kann es in der Quelle einen Rührer oder eine andere Art der Bewegung geben. Die Einlaßöffnung 7 steht mit einem Einlaßkanal 8 in Verbindung, dessen Querschnitt vergleichbar mit dem Durchmesser der Kugeln 3 ist und der in einer Öffnung 9 vergleichbarer Größe endet. Die Öffnung 9

führt in eine Hüllfluideinlaßkammer **10**, deren Querschnitt breiter als die Öffnung **9** ist, und an ihrem Ausgangsende steht die Kammer **10** in Verbindung mit dem Einlaßende **6** der Durchflußzelle **2**. Die Kammer **10** verjüngt sich, wobei sie an ihrem stromaufwärts gelegenen Ende zylindrisch ist und sich zu ihrem Ausgangsende hin konisch verschmälert.

[0054] Ein Hüllfluidstrom wird über einen Einlaß **11** stromaufwärts der Öffnung **9** in die Kammer **10** eingeleitet, so daß die Kugeln **3** mittels des Hüllfluidstroms in die Durchflußzelle **2** gebracht werden. Das Hüllfluid hilft dabei, den Strom von Kugeln **3** auszugleichen, und trägt dazu bei, eine geeignete serielle Separation der Kugeln **3** zu erreichen.

[0055] Eine Strahlungsquelle **12**, die ein Laser ist, ist in einer Position angeordnet, um einfallendes Licht (angedeutet durch die gestrichelte Linie) in einer Einfallrichtung in die Durchflußzelle **2** zu lenken, so daß, wenn die Kugeln **3** durch die Durchflußzelle **2** strömen, sie an einer Stelle **13** durch die einfallende Strahlung hindurchgehen, wobei für den Durchtritt von Strahlung durch den Körper Führungslöcher bzw. -blenden **14** im Körper **4** bereitgestellt sind. Die Einfallrichtung ist im wesentlichen senkrecht zur Strömungsrichtung, wobei die einfallende Strahlung die Form eines schmalen Strahlenbündels hat, durch welches die vorbeiströmenden Kugeln **3** hindurchgehen.

[0056] Ein Strahlungsdetektor **15**, der eine Photodiodenröhre ist, ist auf einer Linie mit der Einfallrichtung angeordnet, jedoch auf der bezüglich des Lasers **12** gegenüberliegenden Seite des Stroms von Kugeln **3**, wobei die einen quadratischen Querschnitt aufweisende Zelle **2** zwei einander gegenüberliegende ebene transparente Wände, eine auf jeder Seite des Kugelstroms, hat. Eine Kugel **3**, die zwischen dem Laser **12** und dem Detektor **15** hindurch geht, verdunkelt für einen Moment die einfallende Strahlung. Zwischen dem Strom von Kugeln **3** und dem Detektor **15** ist ein Strahlungshindernis **16**, das in der Form einer auf einem Fadenkreuz angebrachten kleinen opaken Kugel sein kann, oder alternativ eine Konstruktion haben kann, die ausführlicher in [Fig. 4](#) gezeigt ist, wobei die Querschnittgröße des Strahlungshindernisses **16** senkrecht zur Richtung des einfallenden Strahlenbündels ungefähr die gleiche Größenordnung hat wie das einfallende Strahlenbündel, so daß die einfallende Strahlung nicht direkt auf dem Detektor **15** auftrifft. Eine Linse **17** kann optional vorgesehen sein, um abgelenktes Licht in den Detektor **15** zu fokussieren, jedoch kann der Detektor **15** alternativ nahe an der Durchflußzelle **2** angeordnet sein, in welchem Fall die Linse **17** nicht notwendig sein kann und in [Fig. 2](#) weggelassen ist.

[0057] In einer praktischen Form der in [Fig. 2](#) beispielhaft dargestellten Konstruktion ist der Abstand

zwischen der Stirnseite des Lasers **12** und der Mitte der Durchflußzelle **2** so, daß eine Kugel ca. 5 bis 7,5 mm, z.B. ca. 6,5 mm, vor dem Laser **12** vorbeigeht, und ist das Hindernis **16** ca. 2,5 bis 5 mm hinter der Kugel **3** angeordnet. Diese Abmessungen haben sich in der Praxis als geeignet herausgestellt, um zu ermöglichen, daß das Licht auf die Kugel **3** fokussiert wird, und um zu erlauben daß ausreichend Licht um das Hindernis **16** herum gestreut wird und von dem Detektor **15** gesammelt wird.

[0058] Das in [Fig. 3](#) gezeigte Hindernis **16** verhindert den direkten Eintritt der einfallenden Strahlung in den Detektor **15**, so daß, wenn eine Kugel **3** nicht in der Durchflußzelle **2** vorhanden ist, keine oder sehr wenig einfallende Strahlung den Detektor **15** erreicht. Wenn jedoch, wie in [Fig. 2](#) gezeigt, eine Kugel **3** das Strahlenbündel der einfallenden Strahlung durchquert, wird die Strahlung um die Kugel **3** herum gestreut und erreicht den Detektor **15**. Dies bedeutet, daß von dem Detektor ein hoher Wert der Strahlungsintensität nachgewiesen wird, wenn eine Kugel das Strahlenbündel durchquert.

[0059] Stromabwärts der Stelle **13**, an welcher die Kugeln **3** durch die einfallende Strahlung hindurchgehen, ist das Ausgangsende **6** der Durchflußzelle **2** in Verbindung mit einem gemeinsamen Auslaßkanal **18**, der koaxial in Strömungsrichtung der Kugeln **3** ausgerichtet ist und der sich in eine "Y"-Kanalordnung teilt, wobei der gemeinsame Auslaßkanal **18** den Stamm des "Y" aufweist, mit einer Strömung entlang des Stamms in Richtung auf die Vergabelung des "Y". Die Arme des "Y", stromabwärts der Vergabelung, weisen einen Kugelauslaßkanal **19** und einen Fluidauslaßkanal **20** auf. Der Schenkel des "Y", der den Kugelauslaßkanal **19** aufweist, ist in einer Linie mit dem Stamm **18** des "Y". Der Kugelauslaßkanal ist ungefähr 600 bis 1500 µm im Durchmesser.

[0060] Ventileinrichtungen **21,22** sind jeweils in dem Kugelauslaßkanal **19** und dem Fluidauslaßkanal **20** bereitgestellt. Die Ventileinrichtungen weisen Kolben auf, die in eng anliegenden Ventilkammern **23,24** in einer Richtung senkrecht zur Strömungsrichtung des Kugelauslaßkanals **19** und Fluidauslaßkanals **20** hin und her bewegbar sind, d.h. in die Zeichnungsebene hinein und heraus bewegbar sind.

[0061] Der Kolben **21** ist in einer "geschlossenen" Position gezeigt, in welcher der Durchfluß durch den Kugelauslaßkanal gesperrt ist. Der Kolben **22** ist strichliniert gezeigt, da er unterhalb der Zeichnungsebene ist, und ist in einer "offenen" Position, in welcher der Durchfluß durch den Fluidauslaßkanal erlaubt ist, d.h. der Fluidauslaßkanal offen ist. Dies ist die oben angegebene "zweite Ventilstellung" und in dieser Stellung wird der Fluidstrom eher durch den Fluidauslaßkanal **20** als durch den Kugelauslaßkanal **19** geleitet. Die "erste Ventilstellung" ist umgekehrt,

d.h. das Ventil **21** ist offen und das Ventil **22** ist geschlossen, so daß der Fluidstrom, und somit vom Strom transportierte Kugeln **3**, eher durch den Kugelauslaßkanal **19** als durch den Fluidauslaßkanal **20** geleitet wird.

[0062] Der Kolben **21** ist mit einem Innenrohr **25** versehen, das, wenn der Kolben **21** in der offenen Position ist, eine Öffnung in den Kugelauslaßkanal **19** hat, mittels welcher ein Spülfluid (nicht gezeigt) in den Kugelauslaßkanal **19** eingeleitet werden kann, um stromabwärts des Kolbens **21** das Strömen einer Kugel **3** entlang des Kanals **19** zu unterstützen. Alternativ kann es kein Rohr **25** im Kolben **21** geben, so daß der Kolben **21** massiv ist, und ein Rohr **25A** kann vorhanden sein, durch welches ein Spülfluid eingeleitet werden kann, wenn die Kugel **3** stromabwärts des geschlossenen Ventilkolbens **21** ist, um stromabwärts des Kolbens **21** das Strömen einer Kugel **3** entlang des Kanals **19** zu unterstützen. Das Rohr **25A** ist orientiert, um das Spülfluid an den Kolben **21** zu lenken, um irgendwelche Kugeln **3**, die sich in der Nähe des Kolbens **21** verfangen haben, zu entfernen.

[0063] Die Ventile **21,22** werden von Antriebseinrichtungen (nicht gezeigt), beispielsweise von Solenoiden, angetrieben, die die Ventile **21,22** in und aus der Zeichnungsebene bewegen können. Die Antriebseinrichtungen werden von einer mit dem Detektor **15** elektrisch verbundenen Steuereinrichtung **26**, z.B. einem Computer, elektromechanisch gesteuert.

[0064] Der Kugelauslaßkanal **19** führt zu einem Endauslaß **27**, mittels welchen einzelne Kugeln **2** oder Gruppen einer kleiner Anzahl von Kugeln **3** in einzelne Phiolen oder einzelne Vertiefungen einer Mikrotiterplatte (nicht gezeigt) abgegeben werden können. Überschüssiges Suspensionsfluid kann aus dem Endauslaß **28** des Fluidauslaßkanals **20** zum Abfall weggeführt werden.

[0065] Die Vorrichtung **1** arbeitet wie folgt. Wenn ein Strom von Kugeln **3** in Suspension in einem Suspensionsfluid über die Einlaßöffnung **7** eingeleitet wird, tritt er in die Kammer **10** ein, wo sich der Strom mit einem größeren Volumen eines Hüllfluidstroms mischt. Durch Steuerung der Strömungsrate des Suspensions- und des Hüllfluids werden die Kugeln **3** dazu gebracht, sich einzeln in einer Reihe in dem Fluidstrom in der Durchflußzelle **2** anzuordnen. Zu Beginn ist das Ventil **22** offen und das Ventil **21** geschlossen, wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

[0066] Wenn eine Kugel **3** an der Stelle **13** durch das Strahlenbündel der einfallenden Strahlung hindurchgeht, tritt eine von dem Detektor **15** nachgewiesene Strahlungsänderung auf. Dies wird elektronisch der Steuereinrichtung **26** mitgeteilt. Ausgehend von Berechnungen auf der Basis von Parametern der Vorrichtung **1**, beispielsweise Strömungsraten und

Abstand zwischen der Stelle **13** und dem Ventil **21**, befiehlt die Steuereinrichtung **26** ein Schließen des Ventils **22** und ein Öffnen des Ventils **21**, wenn die Kugel **3** an einer Stelle kurz stromaufwärts der Y-Ver-gabelung des Kanals **18** ist, so daß der Strom aus Fluid und Kugel **3** in den Kugelauslaßkanal **19** gelenkt wird. Wenn die Kugel **3** stromabwärts des Ventils **21** ist, befiehlt die Steuereinrichtung **15** das Schließen des Ventils **21** und das Öffnen des Ventils **22**, wodurch der Fluidstrom entlang des Fluidauslaßkanals **20** gelenkt wird. Stromaufwärts der Kugel **3** wird dann das Spülfluid (nicht gezeigt) in den Kugelauslaßkanal **19** eingeleitet, um das Strömen einer Kugel **3** entlang des Kanals **19** zum Endauslaß **27** zu unterstützen. Auf diese Weise führt die Kugel **3** nur eine minimale Menge Fluid mit aus dem Auslaß **27**.

[0067] Mit Bezug auf [Fig. 4](#) ist eine alternative Form eines Strahlungshindernisses, **30** als Ganzes, gezeigt. Das Hindernis **30** weist einen zylindrischen Stab aus einem opaken Material auf, der so bearbeitet ist, daß seine längs gelegenen Enden **31,32** zylindrisch sind, aber sein mittlerer Abschnitt in der Form eines dünnen flachen Streifens **33** ist, dessen Breite etwas größer ist als die Breite des Strahlenbündels der einfallenden Strahlung. Durch Drehen des Stabs **30** um seine Längsachse, wie durch den Pfeil gezeigt, kann die Oberfläche des Stabs **30**, die dem Strahlenbündel ausgesetzt ist, zwischen der Dicke und Breite des Streifens **33** variiert werden. Mit den mit Bezug auf [Fig. 2](#) oben diskutierten Abmessungen der optischen Anordnung aus Laser **12**, Zelle **2** und Detektor **15** sind geeignete Abmessungen für die zylindrischen Enden ca. 1 bis 2 mm, z.B. ca. 1,5 mm, Durchmesser, wobei die Breite des Streifens **33** entsprechend ca. 1,5 mm ist, seine Dicke ca. 0,1 bis 0,3 mm, z.B. ca. 0,2 mm, und seine Länge ca. 7 mm ist. Es hat sich herausgestellt, daß ein Hindernis mit diesen Abmessungen geeignet ist, um zu erlauben, daß ausreichend Strahlung in den Detektor **15** gestreut wird.

[0068] Mit Bezug auf [Fig. 5](#) ist eine alternative Form einer Ventileinrichtung, **37** als Ganzes, gezeigt. Diese weist einen zylindrischen Ventilkörper **38** auf, durch den ein Kanal **39** hindurchführt. Der Kanal **39** ist in der Form eines "Y" mit zwei Zweigen **39A** und **39B** und einem Stamm **39C**. Der Körper **38** ist innerhalb einer anliegenden Ventilmanschette **40** drehbar, in welche der gemeinsame Auslaßkanal **18** hinein führt und aus welcher der Kugelauslaß- **19** und Fluidauslaßkanal **20** heraus führen. Durch Drehen des Körpers **38** innerhalb der Manschette **40** kann der gemeinsame Auslaßkanal **18** in Verbindung entweder mit dem Kugelauslaßkanal **19** oder Fluidauslaßkanal **20** gebracht werden. Wie in [Fig. 6](#) gezeigt, ist der Zweig **39A** in Verbindung mit dem gemeinsamen Auslaßkanal **18**, was den Stamm **39C** in Verbindung mit dem Kugelauslaßkanal **19** bringt, das ist eine erste Ventilstellung. Durch Drehen des Körpers **38** inner-

halb der Manschette **40** in die durch den Pfeil gezeigte Richtung, ist, wie durch die gestrichelten Linien gezeigt, der Zweig **39B** in Verbindung mit dem gemeinsamen Auslaßkanal **18**, was den Stamm **39C** in Verbindung mit dem Fluidauslaßkanal **19** bringt, d.h. eine zweite Ventilstellung. Eine Drehung in umgekehrte Richtung bringt die Ventileinrichtung zurück in die erste Stellung.

[0069] Mit Bezug auf [Fig. 6](#), [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) ist eine alternative und bevorzugte Gesamtkonstruktion der Vorrichtung dieser Erfindung dargestellt. Viele Merkmale dieser Vorrichtung sind mit denjenigen der Vorrichtung von [Fig. 1](#) identisch und Teile mit einer gemeinsamen Funktion und Konstruktion sind in Übereinstimmung mit [Fig. 1](#) bezeichnet.

[0070] In der Vorrichtung von [Fig. 6](#) strömen in einem Gemisch aus Suspensionsfluid und Hüllfluid suspendierte Kugeln **3**, nachdem sie durch die Durchflußzelle **2** hindurch geströmt sind und auf gleiche Weise wie in der Vorrichtung von [Fig. 1](#) nachgewiesen worden sind, zu einer Ventileinrichtung **41** (insgesamt). Diese weist einen zylindrischen Ventilkörper **42** auf, der in einer anliegenden Ventilmanschette **43** drehbar ist. Der Ventilkörper **42** hat einen hindurchgehenden Kanal **44**. Der Kanal **44** ist in der Form eines "Y" mit zwei Zweigen **44A** und **44B** und einem Stamm **44C**. Die Ventilmanschette **43** hat Öffnungen, in welche der gemeinsame Auslaßkanal **18** hinein führt und aus welchen der Kugelauslaßkanal **45** und Fluidauslaßkanal **46** heraus führen. Durch Drehen des Körpers **42** innerhalb der Manschette **43** kann der gemeinsame Auslaßkanal **18** in Verbindung entweder mit dem Kugelauslaßkanal **45** oder dem Fluidauslaßkanal **46** gebracht werden. Wie in [Fig. 6](#) gezeigt, ist der Zweig **44A** in Verbindung mit dem gemeinsamen Auslaßkanal **18**, was den Stamm **44C** in Verbindung mit dem Fluidauslaßkanal **46** bringt, d.h. eine zweite Ventilstellung ist. In dieser Stellung kann Fluid durch die Ventileinrichtung **41** hindurch und aus dem Fluidauslaßkanal **46** heraus strömen.

[0071] Die Arbeitsweise der Ventileinrichtung **41** ist in [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) deutlicher gezeigt. Wenn eine Kugel von dem Detektor **15** nachgewiesen worden ist, wird der Körper **42** mittels eines Schrittmotors (nicht gezeigt), der von der Steuereinrichtung **26** gesteuert wird, innerhalb der Manschette **43** in die durch den Pfeil gezeigte Richtung gedreht. Dadurch wird die in [Fig. 8](#) gezeigte Stellung erreicht, in welcher der Zweig **44B** in Verbindung mit dem gemeinsamen Auslaßkanal **18** ist, was den Stamm **44C** in Verbindung mit dem Kugelauslaßkanal **19** bringt, d.h. eine zweite Ventilstellung. Ist der Kanal **44** in dieser Stellung, tritt eine Kugel **3** von dem Kanal **18** aus in den Kanal **44** ein und strömt durch den Kanal hindurch in den Kugelauslaßkanal **45**, d.h. in die als **3'** gezeigte Position. Wenn die Kugel in der Position **3'** ist, wird der Ventilkörper **42** zurück in die zweite Stellung ge-

dreht, d.h. in die durch den Pfeil in [Fig. 7](#) gezeigte Richtung, und die in [Fig. 8](#) gezeigte Position wird erreicht. In dieser Position wird der Strom aus Suspensionsfluid und Hüllfluid so gelenkt, daß er nicht durch den Kugelauslaßkanal **45** strömt. Die Ventilmanschette ist mit einem Spülfluid-Eintrittsrohr **47** versehen, durch welches Spülfluid geleitet werden kann, und der Ventilkörper **42** ist mit einem Spülkanal **48** versehen. In der in [Fig. 8](#) gezeigten Stellung ist der Spülkanal **48** in Verbindung sowohl mit dem Spülfluid-Eintrittsrohr **47** als auch mit dem Kugelauslaßkanal **45**, so daß Fluid durch den Spülkanal **48** strömt und die Kugel durch den Kugelauslaßkanal **45** auspült.

[0072] Überschüssiges Fluid, das aus dem Fluidauslaßkanal **46** austritt, kann dem Abfall zugeführt werden, kann aber alternativ über eine Leitung **49** zur Hüllfluidkammer **10** über deren Einlaß **11** zurück geführt werden, d.h. das Fluid kann wieder zurückgewonnen werden. Ein in der Leitung eingebautes Filter **50** ist vorgesehen, um Kugeln, die versehentlich von dem Detektor nicht erfaßt worden sind, oder andere Trümmer zu beseitigen.

[0073] Die Steuerung **26** steuert auch den Betrieb eines X-Y-Bewegungs-Roboters **51**, der sich so bewegt, daß eine spezielle Vertiefung **52** einer Mikrotiterplatte in einer aufnehmenden Position neben dem offenen Ende des Kugelauslaßkanals **45** ist. Auf diese Weise kann die Position jeder Kugel **3** in einem Datenspeichersystem aufgezeichnet werden und eine Zählung der Kugeln kann durchgeführt werden, so daß über alle Kugeln Buch geführt wird.

[0074] Aus [Fig. 1](#) und [Fig. 6](#) ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung einen modularen Aufbau haben kann, so daß für spezielle Anwendungen zum Beispiel verschiedene Typen von Detektorsystemmodulen mit verschiedenen Typen von Ventileinrichtungsmodulen kombiniert werden können, z.B. mit dem Auslaß **18** verbunden werden können.

[0075] Es hat sich herausgestellt, daß durch Verwenden einer Vorrichtung, die die mit Bezug auf [Fig. 6](#), [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) beschriebene Konstruktion hat, es möglich ist, in 6 Minuten jeweils eine Kugel in jeweils eine Vertiefung einer 96-Mikrotiterplatte (Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen) abzugeben und in 8 Minuten 10 Kugeln pro Vertiefung in einer 96-Platte oder in 28 Minuten jeweils eine Kugel pro Vertiefung in einer 384-Platte zu verteilen, alles mit einer Präzision von mehr als 95%. Beispielsweise benötigte die Vorrichtung 0,1 Sekunden, um eine Kugel nachzuweisen, und der Ventilkörper konnte sich in 0,07 Sekunden zwischen der ersten und zweiten Stellung drehen, 1,25 Sekunden, um eine Kugel abzugeben und 2,45 Sekunden, um die nächste Vertiefung neben dem Kugelauslaßkanal anzuordnen. Es ist zu erwarten, daß ohne weitere schöpferische Anstren-

gung diese beiden letzteren Zeiten auf 0,45 bzw. 0,87 Sekunden verkürzt werden können, was erlaubt, daß die Vorrichtung in ca. 1,4 Minuten jeweils eine Kugel in einer Vertiefung einer 96er-Platte anordnet.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zum Separieren von Polymerkugeln (13) aus einer Suspension mehrerer solcher Kugeln (13) in einem Fluid, wobei die Vorrichtung aufweist:

eine Durchflußzelle (2), durch welche eine Suspension der Kugeln (13) in dem Fluid strömen kann;

wobei die Durchflußzelle (2) ein Einlaßende (5) hat, durch welches die Suspension von Kugeln (13) in die Durchflußzelle (2) eingeleitet werden kann, so daß die Kugeln (13) in einem sukzessiven seriellen Durchflußstrom angeordnet sind, wenn sie durch die Durchflußzelle (2) zu einem Ausgangsende (6) der Durchflußzelle (2) strömen;

eine Strahlungsquelle (12), die in der Lage ist, einfallende Strahlung in einer Einfallrichtung in die Durchflußzelle (2) zu lenken, so daß, wenn Kugeln (13) durch die Durchflußzelle (2) strömen, sie durch die einfallende Strahlung hindurch gehen;

einen Strahlungsdetektor (15), der auf solche Weise relativ zur Strahlungsquelle (12) und zum Strom von Kugeln (13) angeordnet ist, daß sich beim Durchgang der Kugel (13) durch das einfallende Strahlenbündel eine Strahlungsänderung ergibt, die von dem Detektor nachgewiesen wird;

einen Kugelauslaßkanal (19) und einen Fluidauslaßkanal (20), die stromabwärts zu der Stelle angeordnet sind, an welcher die Kugeln (13) durch die einfallende Strahlung hindurch gehen, und in Verbindung mit dem Ausgangsende (6) sind;

eine Ventileinrichtung (21, 22, 37, 41), welche in einer ersten Stellung den Fluidstrom vorzugsweise eher durch den Kugelauslaßkanal (19) als durch den Fluidauslaßkanal (20) lenkt und welche alternativ in einer zweiten Stellung den Fluidstrom vorzugsweise eher durch den Fluidauslaßkanal (20) als durch den Kugelauslaßkanal (19) lenkt, so daß in der ersten Ventilstellung Kugeln (13) dazu gebracht werden, durch den Kugelauslaßkanal (19) zu strömen; und

eine Steuereinrichtung (26), welche auf ein Signal aus dem Strahlungsdetektor (15) anspricht, das von einer durch das einfallende Strahlenbündel hindurchgehenden Kugel (13) hervorgerufen wird, und welche die Ventileinrichtung (21, 22, 37, 41) in die erste Ventilstellung steuert, so daß eine Kugel (13) durch den Kugelauslaßkanal (19) strömt, und welche dann, nachdem die Kugel (13) stromabwärts zu der Ventileinrichtung (21, 22, 37, 41) ist, die Ventileinrichtung (21, 22, 37, 41) in die zweite Ventilstellung steuert, wobei die einfallende Strahlung in der Form eines schmalen, zur Strömungsrichtung im wesentlichen senkrechten Strahlenbündels ist, durch welches die strömenden Kugeln (13) hindurch gehen, und wobei der Strahlungsdetektor (15) so relativ zu der Strah-

lungsquelle (12) und zu dem Strom von Kugeln (13) angeordnet ist, daß der Detektor mit der Einfallrichtung ausgerichtet ist, aber auf der bezüglich der Strahlungsquelle (12) gegenüberliegenden Seite des Stroms von Kugeln (13);

dadurch gekennzeichnet, daß

zwischen dem Strom von Kugeln (13) und dem Detektor ein Strahlungshindernis (16, 30) ist, das eine Größe in der gleichen Größenordnung wie der Querschnitt des einfallenden Strahlenbündels hat, so daß die einfallende Strahlung nicht direkt auf den Detektor (15) auftrifft, sondern statt dessen von den Kugeln (13) um das Hindernis (16, 30) herum und in den Detektor (15) gestreut wird.

2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strahlungshindernis (16) in der Form einer opaken Scheibe, Kugel oder eines opaken Stabs ist.

3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strahlungshindernis in der Form eines Streifens (33) aus opakem Material ist, der in Vergleich zu seiner Breite dünn ist und der durch Drehung um seine Längsachse eingestellt werden kann, um so dem einfallenden Strahlenbündel eine Oberfläche anzubieten, die zwischen seiner Breite und seiner Dicke variiert.

4. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchflußzelle (2) in der Form eines Rohrs ist, dessen Abmessungen quer zur Strömungsrichtung der Kugeln (13) 1,5 bis 4 mal der Durchmesser der Kugeln (13) ist.

5. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß stromaufwärts zum Einlaßende (5) der Durchflußzelle (2) eine Einlaßöffnung für die Suspension von Kugeln (13) in Suspensionsfluid bereitgestellt ist, wobei die Einlaßöffnung zu einem Einlaßkanal (8) führt, dessen Querschnitt vergleichbar dem Durchmesser der Kugeln (13) ist, und der in einer Öffnung (9) endet, deren Querschnitt vergleichbar dem Durchmesser der Kugeln (13) ist und die in eine Hüllfluideinlaßkammer (10) führt, die einen breiteren Querschnitt als die Öffnung (9) hat und die Öffnung (9) umgibt, wobei die Kammer an ihrem Ausgangsende in Verbindung mit dem Einlaßende (5) der Durchflußzelle (2) ist, wobei die Hüllfluidkammer (10) einen Einlaß (11) für ein Hüllfluid hat, wodurch stromaufwärts zur Öffnung (9) ein Hüllfluidstrom in die Kammer (10) eingeleitet werden kann, um einen Hüllfluidstrom zu bilden, der in die gleiche Richtung wie der Strom von Kugeln (13) um den Suspensionsstrom von Kugeln (13) herum und durch das Einlaßende (5) der Durchflußzelle (2) strömt.

6. Vorrichtung (1) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Hüllfluideinlaßkammer

(10) von einem breiteren Ende stromaufwärts zu einem schmälere Ende stromabwärts verjüngt, koaxial mit der Strömungsrichtung durch die Durchflußzelle (2) ist und an ihrem schmalen Ende mit der Durchflußzelle (2) in Verbindung ist.

7. Vorrichtung (1) nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Ausgangsende (6) der Durchflußzelle (2) in Verbindung mit einem gemeinsamen Auslaßkanal (18) ist, der in Strömungsrichtung der Kugeln (13) ausgerichtet ist und der sich an einer stromabwärts gelegenen Stelle in zwei oder mehrere Kanäle aufteilt, die jeweils ein Kugelauslaßkanal (19) und ein Fluidauslaßkanal (20) sind.

8. Vorrichtung (1) nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventileinrichtungen (21, 22, 37, 41) einen Ventilkörper (38) mit einem oder mehreren hindurchgehenden Kanälen (39, 39A, 39B, 39C) aufweisen, wobei die Kanäle (39, 39A, 39B, 39C) und der gemeinsame Auslaßkanal (18) und der Kugelauslaßkanal (19) und der Fluidauslaßkanal (20) relativ zueinander bewegbar sind, so daß der gemeinsame Auslaßkanal (18) in Verbindung entweder mit dem Kugelauslaß- oder Fluidauslaßkanal gebracht werden kann, um so eine Kugel (13) entlang des Kugelauslaßkanals (19) zu lenken.

9. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventileinrichtung (21, 22) Verschußklappen (21, 22) aufweist, die in jeweilige offene und geschlossene Positionen bewegbar sind, in welchen ein Durchfluß durch den Kugelauslaßkanal (19) und Fluidauslaßkanal (20) jeweils eingeschränkt oder erlaubt ist.

10. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verschußklappen (21, 22) hin und her bewegbare Kolben sind, die mechanisch oder elektromechanisch angetrieben zwischen geschlossenen und offenen Positionen bewegt werden können.

11. Vorrichtung (1) nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kugelauslaßkanal (19) mit einer Einrichtung (47) versehen ist, um stromaufwärts zu einer Kugel (13) einen Spülfluidstrom einzuleiten, so daß eine Kugel (13) entlang des Kugelauslaßkanals (19) gespült werden kann.

12. Vorrichtung (1) nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Ventileinrichtung (41), die mit einem Spülfluidkanal (48) versehen ist, durch welchen Spülfluid hindurch geleitet werden kann.

13. Vorrichtung (1) nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch eine Ventilmanschette (43), die mit einem Spülfluidrohr (47) versehen ist, durch welches Spülfluid eingeleitet werden kann, und gekennzeich-

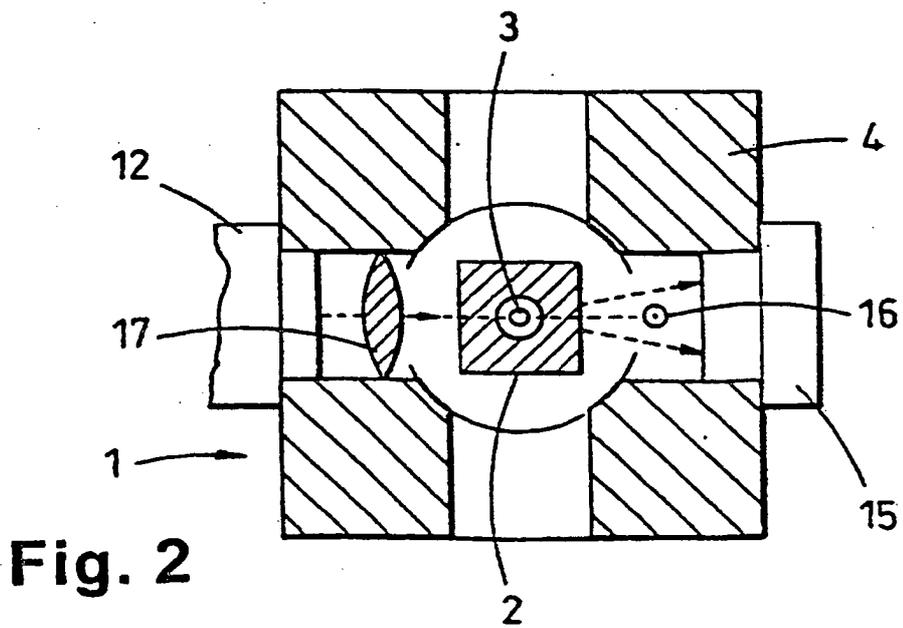
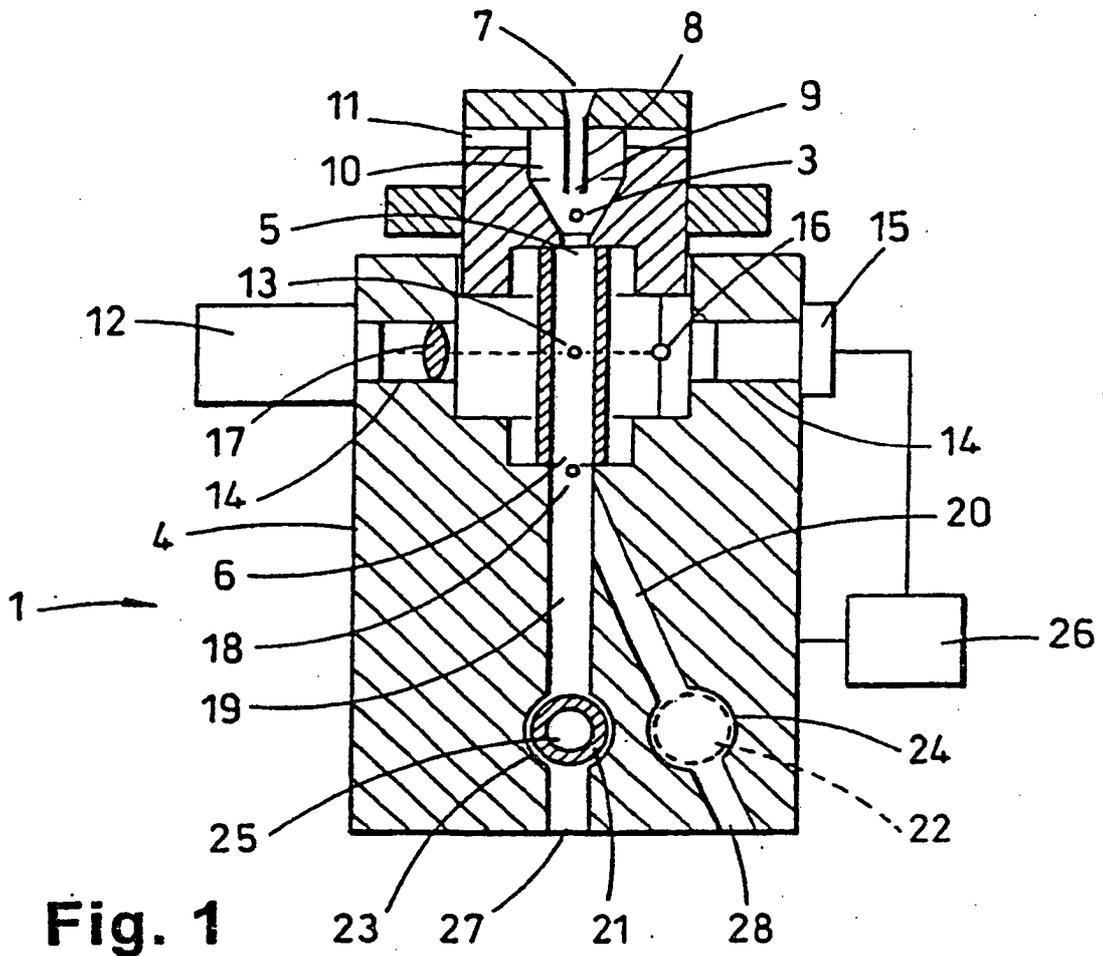
net durch einen Ventilstopfen (42), der innerhalb der Ventilmanschette (43) in eine Position drehbar ist, in welcher das Spülfluidrohr (47) über einen Kanal (48) in dem Stopfen in Verbindung mit dem Kugelauslaßkanal (45) gebracht werden kann, um dadurch Spülfluid in den Kugelauslaßkanal (45) zu leiten.

14. Vorrichtung (1) nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch eine Ventileinrichtung (21), die eine Verschußklappe (21) aufweist, die mit einem Innenrohr (25) versehen ist, das eine Öffnung in den Kugelauslaßkanal (19) hat, über welche ein Spülfluid in den Kugelauslaßkanal (19) eingeleitet werden kann, um das Strömen einer Kugel (13) entlang des Kanals (19) zu unterstützen.

15. Vorrichtung (1) nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Einrichtung, mittels welcher Fluid von dem Fluidauslaßkanal (20) aus in die Hüllfluideinlaßkammer (10) zurückgeleitet wird.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



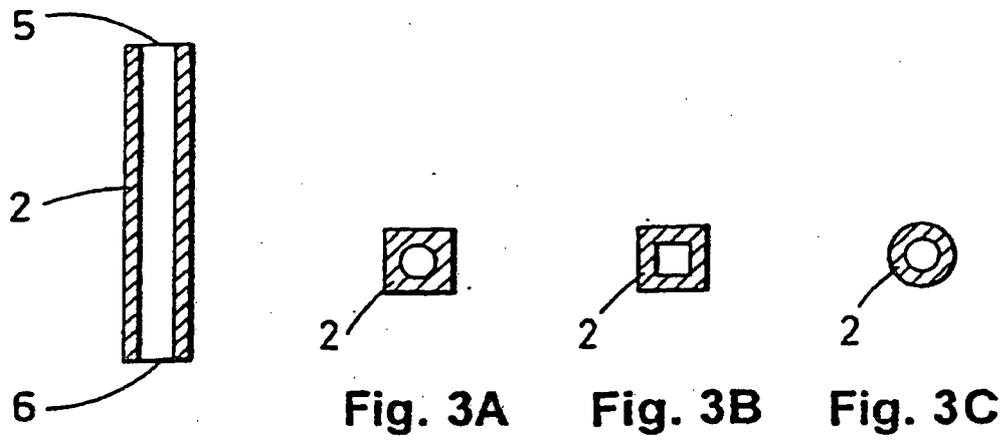
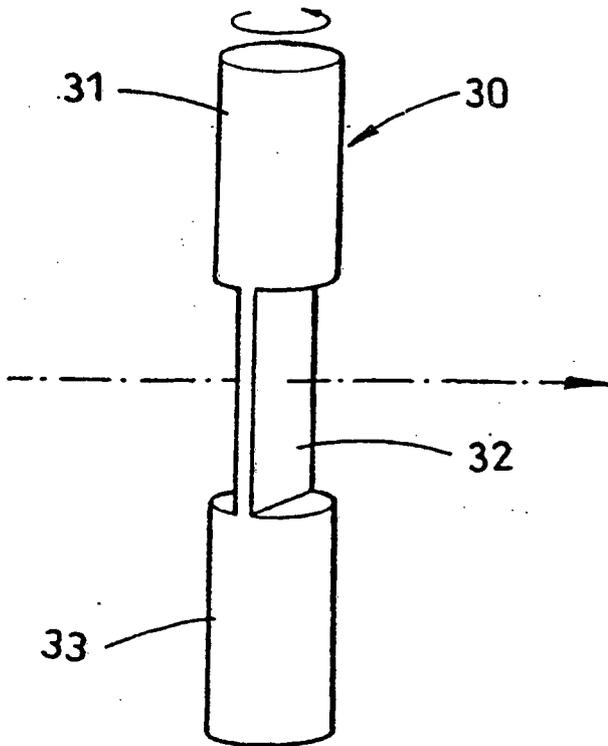


Fig. 3



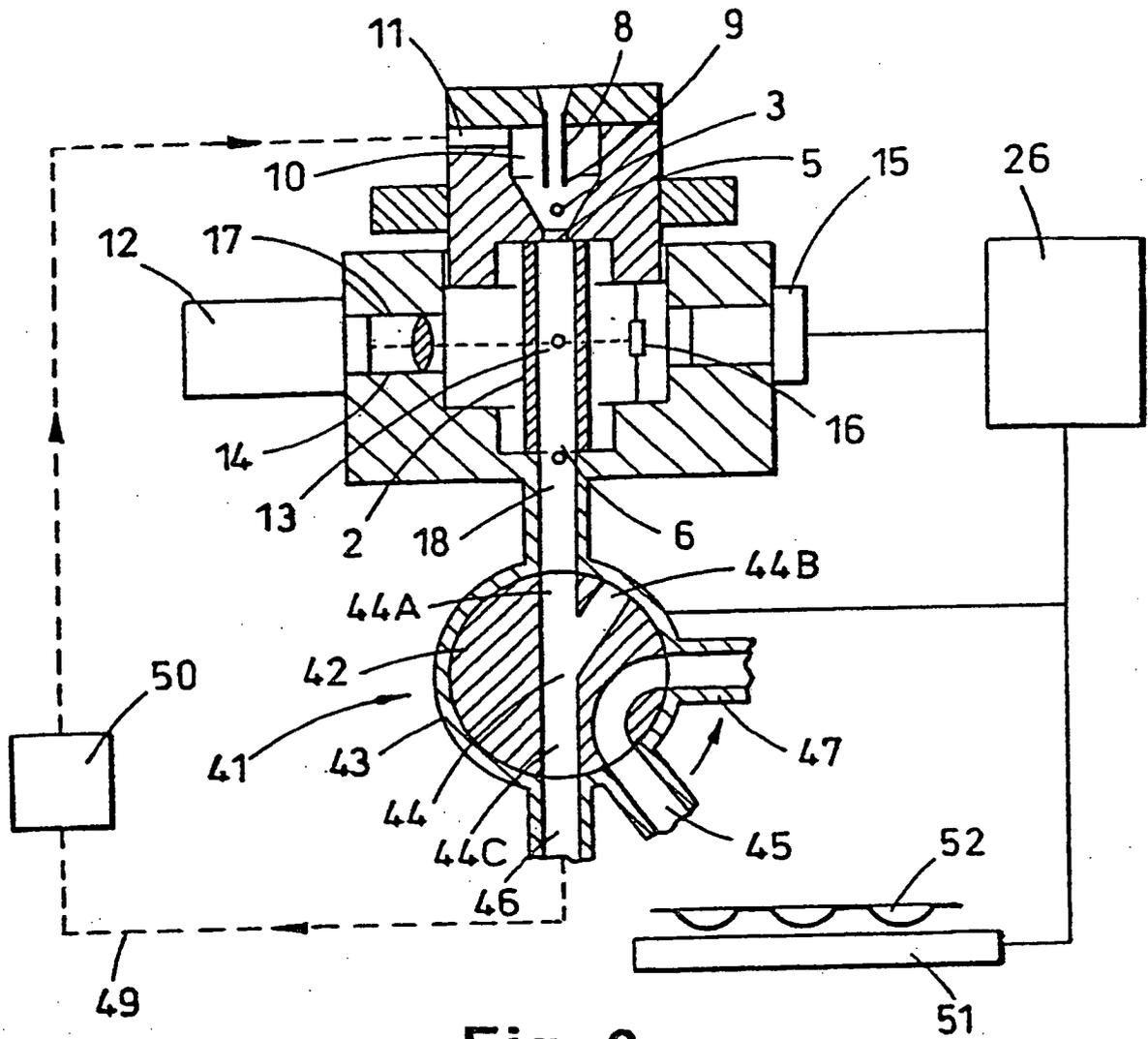


Fig. 6

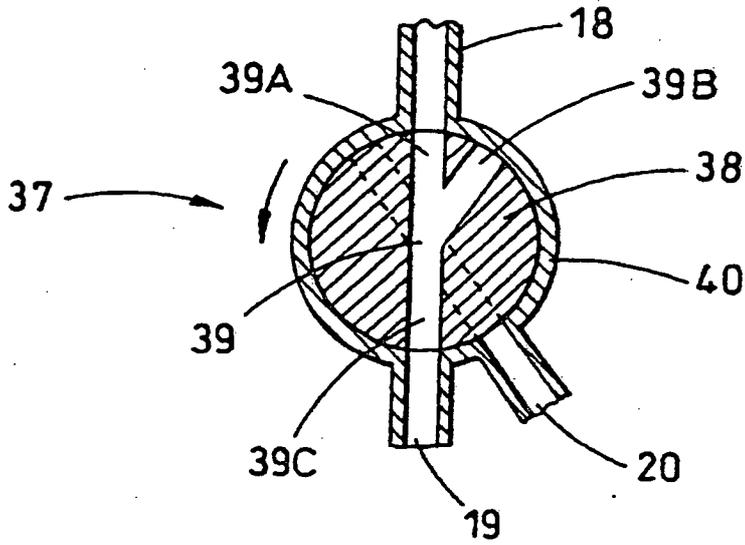


Fig. 5

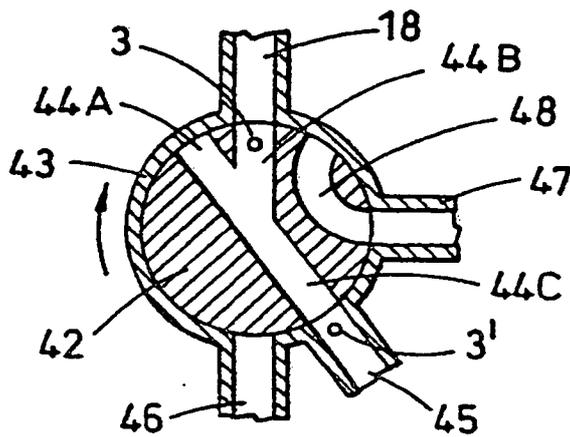


Fig. 7

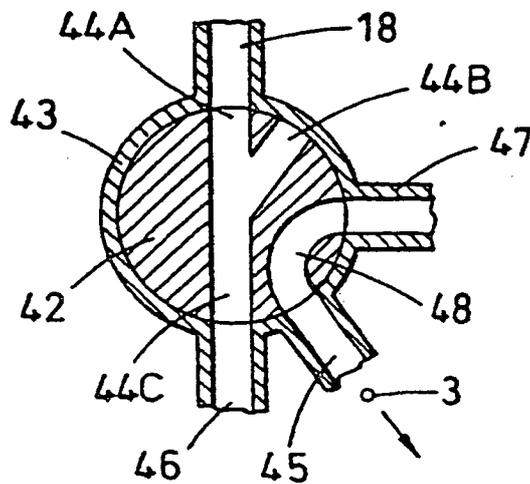


Fig. 8