

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/103565 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01L 3/00**,  
G01N 35/08, B01F 13/00, B01D 17/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/001056

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Mai 2004 (18.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 22 893.4 19. Mai 2003 (19.05.2003) DE  
103 39 452.4 22. August 2003 (22.08.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HANS-KNÖLL-INSTITUT FÜR NATURSTOFF-FORSCHUNG E.V.** [DE/DE]; Beutenbergstr. 11, 07745 Jena (DE). **INSTITUT FÜR PHYSIKALISCHE HOCHTECHNOLOGIE E.V.** [DE/DE]; Albert-Einstein-Str. 9, 07745 Jena (DE). **INSTITUT FÜR BIOPROZESS- UND ANALYSEN-TECHNIK E.V.** [DE/DE]; Rosenhof, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). **TECHNISCHE UNIVERSITÄT ILMENAU** [DE/DE]; Max-Planck-Ring 14, 98693 Ilmenau (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GASTROCK, Gunter** [DE/DE]; Ibergstr. 4, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). **GRODRIAN, Andreas** [DE/DE]; Theodor-Storm-Str. 88, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). **HENKEL,**

**Thomas** [DE/DE]; Fritz-Reuter-Str. 31, 07745 Jena (DE). **KIELPINSKI, Mark** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 22, 04600 Altenburg (DE). **KÖHLER, Michael** [DE/DE]; Untergasse 8, 07751 Golmsdorf (DE). **LEMKE, Karen** [DE/DE]; Düstere-Eichen-Weg 37a, 37073 Göttingen (DE). **MARTIN, Karin** [DE/DE]; Dorfstr. 21a, 07751 Grosslöbichau (DE). **METZE, Josef** [DE/DE]; Gerhardusstr. 16, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). **ROTH, Martin** [DE/DE]; Kernbergstr. 26, 07749 Jena (DE). **SCHÖN, Thore** [DE/DE]; Menzelstr. 9, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). **BAIER, Volker** [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Str. 9, 07745 Jena (DE).

(74) Anwalt: **BOCK, Gerhard**; Patentanwälte Bock & Bieber, Albert-Einstein-Str. 6, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR STRUCTURING LIQUIDS AND FOR DOSING REACTION LIQUIDS INTO LIQUID COMPARTMENTS IMMERSED IN A SEPARATION MEDIUM

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR STRUKTURIERUNG VON FLÜSSIGKEITEN UND ZUM ZUDOSIEREN VON REAKTIONSFLÜSSIGKEITEN ZU IN SEPARATIONS-MEDIUM EINGEBETTETEN FLÜSSIGKEITS-KOMPARTIMENTEN

(57) Abstract: The invention relates to a device and a method for structuring liquids and for dosing reaction liquids into liquid compartments immersed in a separation medium. The aim of the invention is to provide a device and a method for structuring liquids for analytical, microbiological, cell biological and (bio)chemical combinatory applications, said device and method structuring liquids guided in microcapillaries in such a way that they can be addressed in defined concentration regions in a liquid flow, and supplying reagents to said concentration regions (liquid compartments) in a targeted manner. To this end, the inventive device consists of pre-determined liquid paths into which at least one dosing device opens up, and/or at least one merger and/or at least one separator are arranged in the liquid paths.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten und zum Zudosieren von Reaktionsflüssigkeiten zu in Separationsmedium eingebetteten Flüssigkeitskompartimenten. Die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten für analytische, mikro- und zellbiologische sowie (bio)chemisch-kombinatorische Anwendungen anzugeben, die in Mikrokapillaren geführte Flüssigkeiten adressierbar in definierte Konzentrationsräume innerhalb eines Flüssigkeitsstromes strukturieren und Reagenzien gezielt zu diesen Konzentrationsräumen (Flüssigkeitskompartimenten) zuführen, wird dadurch gelöst, dass die Vorrichtung aus vorgegebenen Flüssigkeitsleitwegen besteht, wobei in die Flüssigkeitsleitwege mindestens eine Dosierungsvorrichtung einmündet und/oder in den Flüssigkeitsleitwegen mindestens ein Fusionator und/oder mindestens ein Spaltator angeordnet ist.

WO 2004/103565 A2



TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Vorrichtung und Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten und zum Zudosieren von Reaktionsflüssigkeiten zu in Separationsmedium eingebetteten Flüssigkeitskompartimenten

5 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten und zum Zudosieren von Reaktionsflüssigkeiten zu in Separationsmedium eingebetteten Flüssigkeitskompartimenten, insbesondere für Hochdurchsatzanalyseverfahren in der Mikrosystemtechnik.

10 Im Rahmen von Hochdurchsatzanalyseverfahren ist es erforderlich, eine Vielzahl von Proben unter vergleichbaren und reproduzierbaren Bedingungen mit einer Vielzahl von Testsubstanzen und einer relativ begrenzten Anzahl unterschiedlicher Prozessflüssigkeiten nach einem definierten Zeitprotokoll zu versetzen und der analytischen Bewertung zuzuführen.

15 Klassischer Ansatz zur Bewältigung dieser Analysevielfalt ist die Anordnung der Proben in Arrayform und die Nutzung automatisierter Verfahren zum parallelen Prozessieren der Proben, wie z. B. paralleler Flüssigkeitsübertrag unter Verwendung von hochparallelen Pipettierköpfen, Nadel- oder Spritzenarrays, zeitsynchrones Auslesen aller  
20 Proben mit Hilfe von kamerabasierten Detektoranordnungen und parallele programmierte Inkubation unter Verwendung von Stacker-Systemen.

25 Als alternativer Ansatz rückt in zunehmendem Maße die Nutzung serieller Probenströme in fluidischen Leitbahnen in den Blickpunkt des Interesses.

Die zugrundeliegende Strategie, welche seit den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit der Einführung des Fließbandes in Fertigungsprozesse ihre Leistungsfähigkeit in produktiven Umgebungen demonstriert, ermöglicht das kontinuierliche Prozessieren einer als Probenstrom organisierten Vielzahl von Proben in seriellen Verfahren.  
30 Neben dem Management von Flüssigkeitstropfen auf Oberflächen oder zwischen Glasplatten unter Verwendung von Gasen oder nicht mit Probenflüssigkeit mischbaren Separationsmedien werden Ansätze zu

Führung derartiger Probenströme in Mikrokapillaren unter Trennung der Probenkompartimente durch ein mit der Probenflüssigkeit nicht mischbares Separationsmedium diskutiert, welche gleichzeitig die Förderung des Probenstromes durch das Kanalsystem mit Hilfe von Pumpen ermöglicht.

Das Strukturieren von Flüssigkeiten durch definiertes Dosieren von Flüssigkeitssegmenten, bspw. mittels Pipetten, ist seit langem bekannt.

So offenbart die Schrift DE 298 01 523.4 eine Pipette oder Mikroreaktor bestehend aus wenigstens einem Kapillarkanal, der durch einen mittels Mikrostrukturierungsverfahren in ein Substrat eingebrachten und abdeckbaren Graben gebildet ist, der einseitig mit einer Druckkammer in Verbindung gebracht ist, der Druckkammer ein ansteuerbares elektrisches Heizmittel in Form eines auf eine Außenwandung einer als steife Membran ausgebildeten Druckkammerwandung aufgebrachten Dünnschichtheizwiderstandes zugeordnet ist und ein Bereich der Verbindung zwischen dem Kapillarkanal und der Druckkammer mit Wärmesenkenmitteln versehen ist und der Kapillarkanal eine Flüssigkeitssäule oder einen Stößel aufnimmt.

Die Schrift WO 98/16312 offenbart eine Pipette, die im Pipettenspitzenbereich mit einem integrierten Verschlussmittel und mit wenigstens einem Filterelement versehen ist.

Aus der Schrift DE 100 10 208.5-52 ist eine Mikrodosiervorrichtung zur definierten Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina bekannt.

Auch ist bekannt, dass ein Strukturieren von Flüssigkeiten in Kanälen oder Röhren durch definiertes Schalten von Ventilen o.ä. in den zwangsgeführten Flüssigkeitsströmen möglich ist. So offenbart bspw. die Schrift DE 198 47 952.2-09 einen Fluidstromschalter zum Manipulieren von mindestens zwei Flüssigkeitsströmen.

Weiterhin ist bekannt, dass ein Strukturieren von Flüssigkeiten auf Oberflächen mittels Ultraschall möglich ist. So offenbart die Schrift

DE 100 55 318 A1 bspw. ein Verfahren zur gezielten und gerichteten Manipulation kleiner Materialmengen auf Festkörperoberflächen und aus der Schrift DE 100 62 246 C1 entnimmt der Fachmann ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf einer Festkörperoberfläche. Auf der Festkörperoberfläche gemäß DE 100 62 246 C1 ist mindestens ein Aufenthaltsbereich vorgesehen, der andere Benetzungseigenschaften aufweist als die umgebende Oberfläche, so dass Flüssigkeitsleitwege vorgegeben sind, auf denen kleine Flüssigkeitsmengen bewegbar sind.

10 Von der Methode der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) ist bekannt, dass in einen permanenten Flüssigkeitsstrom (Träger) kleine Volumina von Flüssigkeiten (Proben) sequenziell über ein Ventil zu Analysezwecken eingesteuert werden.

15 Aus der Publikation von Burns u.a. ist eine integrierte Nanoliter-DNA-Analysevorrichtung bekannt, die aus Mikrokanälen, Heizern, Temperatursensoren und Fluoreszenzdetektoren besteht und der DNA-Vervielfältigung (PCR) und der anschließenden Gelelektrophorese dient (M. A. Burns, B. N. Johnson, S. N. Brahmasandra, K. Handique, J. R. Webster, M. Krishnan, T. S. Sammarco, P. M. Man, D. Jones, D. Heldsinger, C. H. Mastrangelo and D. Burke,; An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device; Science, Vol. 282, 18.10.1998; Seiten 484-487).

25 Aus der Publikation von I. Schneegass u.a. ist ein miniaturisierter Chip-Thermozykler aus Silicon bekannt, der für die Durchfluß-PCR verwendet wird. Durch diesen Chip ist ein serieller Fluß von Flüssigkeiten in Mikrokanälen durch gezieltes Einbringen von Probenflüssigkeit in einen Trägerflüssigkeitsstrom möglich (I. Schneegass, R. Bräutigam, J. M. Köhler; Flow-through polymerase chain reactions in chip thermocyclers; Reviews in Molecular Biotechnology 82; 2001; 1001-121).

30 Weiterhin ist aus den Veröffentlichungen von Köhler, J. M., Dillner, U., Mokansky, A., Poser, S. and Schulz, T. ["Micro channel reactors for fast thermocycling". In: *2nd International Conference on Microreaction Technology* (ed. Ehrfeld, W.) p. 241-247 (Springer, New Orleans, LA,

USA, 1998)], Poser, S., Ehricht, R., Schulz, T., Uebel, S., Dillner, U., and Köhler, J. M.["Rapid PCR in flow-through Si chip thermocyclers." *3th International Conference on Microreaction Technology*, Frankfurt a.M., 294-301 (1999)] und Schneegaß, I., Bräutigam R., Köhler J.M.  
5 ["Miniaturized flow-through PCR with different template types in a silicon chip thermocycler." *Lab-on-a-chip* 1: 42-49 (2001)] bekannt, dass Mineralöl als Trägermedium für den seriellen Fluß von Flüssigkeitströpfchen in einem Flüssigkeitsträgerstrom Verwendung finden kann, da die Flüssigkeitströpfchen nicht mit der Flüssigkeit des  
10 Trägerstroms mischbar sind (bspw. PCR-Lösung in Mineralöl).

Die Schrift DE 101 45 568.2 offenbart ein Verfahren zur Parallelkultivierung von Mikroorganismen in Mikrokapillaren in einem flüssigen Zweiphasensystem, wobei Flüssigkeitssegmente als Aufenthaltsräume für zu kultivierende Mikroorganismen dienen.

15 Das Problem aller bisher bekannten mikrosystemtechnischen Verfahren und Vorrichtungen besteht darin, in Mikrokapillaren geführte Flüssigkeiten adressierbar in definierte Konzentrationsräume innerhalb eines Flüssigkeitsstromes zu strukturieren und Reagenzien gezielt zu  
20 diesen Konzentrationsräumen (Flüssigkeitskompartimenten) zuzudosieren.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten für analytische, mikro- und zellbiologische sowie (bio)chemisch-kombinatorische Anwen-  
25 dungen anzugeben, die in Mikrokapillaren geführte Flüssigkeiten adressierbar in definierte Konzentrationsräume innerhalb eines Flüssigkeitsstromes strukturieren und Reagenzien gezielt zu diesen Konzentrationsräumen (Flüssigkeitskompartimenten) zuführen.

30 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 und ein Verfahren gemäß Anspruch 30 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den untergeordneten Ansprüchen 2 bis 29 sowie 31 bis 37 angegeben.

Die Erfindung wird nachstehend an Hand der schematischen Zeichnungen der Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 die schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- 5 Fig. 2 die schematische Darstellung einer zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 3 die schematische Darstellung einer dritten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 4 die schematische Darstellung einer vierten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- 10 Fig. 5 die schematische Darstellung einer fünften Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 6 die schematische Darstellung einer sechsten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- 15 Fig. 7 die schematische Darstellung einer siebenten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung und
- Fig. 8 die schematische Darstellung einer achten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 9 die schematische Darstellung einer Dosierungsvorrichtung beim Dosiervorgang (Phase 1),
- 20 Fig.10 die schematische Darstellung einer Dosierungsvorrichtung beim Dosiervorgang (Phase 2),
- Fig.11 die schematische Darstellung einer Dosierungsvorrichtung beim Dosiervorgang (Phase 3),
- 25 Fig.12 die schematische Darstellung einer Dosierungsvorrichtung beim Dosiervorgang (Phase 4),
- Fig.13 die schematische Darstellung einer Fördervorrichtung in Seitenansicht und Schnittdarstellung entlang A-A
- Fig.14 die schematische Darstellung eines Kontaktwinkels,
- 30 Fig.15 die schematische Darstellung eines Mikrokanalsverlaufs (Ausschnitt),

Fig.16 die schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Titrationsanalyse,

Fig.17 die graphische Darstellung der Abhängigkeit des Segmentvolumens von der Förderrate.

5

Die Vorrichtung zur Strukturierung von Flüssigkeiten besteht, wie in den Figuren 1 und 2 beispielhaft dargestellt, aus vorgegebenen Flüssigkeitsleitwegen (1), wobei in die Flüssigkeitsleitwege (1) mindestens eine Dosierungsvorrichtung (4) einmündet (gezeigt in Fig. 6) und in den Flüssigkeitsleitwegen (1) mindestens ein Fusionator (2) und/oder Spaltator (3) angeordnet ist.

Besonders vorteilhaft sind die Flüssigkeitsleitwege (1) als Kanäle bzw. Röhren in Form von Mikrostrukturen ausgeführt, wobei im Bereich des Fusionator (2) und Spaltator (3) Fluidwiderstände (6) vorgesehen sind, die in eine Trennkammer (7) (gezeigt in Fig. 3) münden können.

Die Dosierungsvorrichtung (4) (schematisch dargestellt in Fig. 6) ist als ein mechanisch, elektrisch oder thermisch steuerbares Ventil bzw. als ein Mikrokanal ausgeführt, der periodisch mit Festkörper- und/oder Flüssigsubstrat und/ oder Gas befüllbar ist.

Der Fusionator (2) sowie der Spaltator (3) werden jeweils durch mindestens eine Verzweigung innerhalb der Flüssigkeitsleitwege (1) gebildet, in deren unmittelbarer Nähe sich vorteilhafter Weise Fluidwiderstände (6) befinden.

Alternativ dazu kann in den Spaltator (3), der an dieser Stelle besonders vorteilhaft mit einer Trennkammer (7) (in Fig. 3 dargestellt) versehen ist, mindestens eine Düse (5) einmünden, die in die Flüssigkeitsleitwege (1) führt. Diese Düse (5) ist pulsartig mit Flüssigkeiten bzw. Gasen durchströmbar, wobei sie zentrisch oder konzentrisch in einer Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege (1) angeordnet sein kann.

Das Wesen des Verfahrens zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, bei dem die erfindungsgemäße Vorrichtung Verwendung findet, besteht in der Kombination zwischen weitgehend monoton (d.h. kontinuierlich) veränderlichen Flußraten durch konventionelle Fluidaktoren (z.B. Spritzenpumpen oder

Mikropumpen) und einer Art "Digitalisierung" der Probenmanipulation bzw. der Synthesevolumina durch die Segmentierung und die nachfolgende Manipulation von einzelnen Flüssigkeitssegmentströmen (Segment-Sequenzen) gestattet.

5 Daraus ergibt sich eine prozess-methodische Lösung für die Adressierung von zwei- und mehrdimensionalen Konzentrationsräumen. Ein Beispiel für solch eine Lösung sind Ketten von Flüssigkeitssegmenten (9), die durch Zeichenketten codiert werden können bzw. solche repräsentieren ("nanofluidische strings"). Diese  
10 lassen sich z.B. komplex aus Flüssigkeitssegmentsequenzen mit monoton abgestuften Konzentrationen durch wahlweise Zuschaltung (gesteuertes "Stapeln von Sequenzen") herstellen. In analoger Weise können durch synchron überlagerte monoton und periodisch veränderliche Flußraten bei bspw. rechnerangesteuerten Fluidaktoren in  
15 modularen Fluidsystemen Flüssigkeitssegmente (9) mit Zusammensetzungen erzeugt werden, die flächenhaft Konzentrationsräume bzw. Konzentrationsverhältnissräume abdecken, was sehr bedeutsam für die kombinatorische Chemie bzw. für Screeningprozesse unter synergetischer Wirkung von Effektoren ist

20 Durch den Fusionator (2), der zwei Flüssigkeitsleitwege (1) in einen, einen Fluidwiderstand (6) umfassenden, nachgeschalteten Flüssigkeitsleitwege (1) umwandelt, wobei sich der Fluidwiderstand (6) in unmittelbarer Nähe der Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege (1) befindet (Fig. 1), ist die Fusion von Segmenten, befindlich in zwei  
25 strömenden Flüssigkeiten, in der erfindungsgemäße Vorrichtung möglich.

Durch den Spaltator (3), der einen Flüssigkeitsleitweg (1) in zwei Flüssigkeitsleitwege (1) umwandelt, wobei sich je ein Fluidwiderstand (6) in unmittelbarer Nähe der Verzweigung des  
30 Flüssigkeitsleitwegs (1) befindet (Fig. 2), ist die Spaltung von Flüssigkeitssegmenten (9), befindlich in einer strömenden Flüssigkeit, in der erfindungsgemäße Vorrichtung möglich.

Durch diese Splittingoperationen können ganze Sequenzen von Flüssigkeitssegmenten (9) dupliziert werden ("Sequenz-Cloning").

Die Selbstjustierung im Kombination mit einer gesteuerten Segmentspaltung im Spaltator (3) wird durch die Verwendung einer Trennkammer (7) möglich, die über die Fluidwiderständen (6) mit den zu- und abführenden Flüssigkeitsleitwegen (1) in Verbindung steht  
5 (Fig. 3).

Durch den Pulskanal (8), der symmetrisch bzw. asymmetrisch in die Trennkammer (7) münden kann, ist es durch pulsartiges Einbringen von Flüssigkeit bzw. Gas in die Trennkammer (7) des Spaltators (3) möglich, gleich große bzw. unterschiedlich große Flüssigkeitssegmente (9) zu  
10 erzeugen (Fig. 3 bzw. Fig. 4).

Wie in der Fig. 5 dargestellt, ist durch die Trennkammer (7) des Spaltators (3), die mit zwei oder mehreren Pulskanälen (8) zum pulsartiges Einbringen von Flüssigkeit bzw. Gas in die Trennkammer (7) versehen ist, auch eine synchrone Mehrfachteilung der  
15 Flüssigkeitssegmente (9) möglich.

In der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann auch das Prinzip der thermisch modulierten fluidresistiven Fluidsteuerung angewendet werden. Durch eine Bypass-Anordnung (Fig. 7) können kritische Passagewiderstände bzw. Trägerströmungen im Hauptflüssigkeitsleitweg (1) für die Flüssigkeitssegmente (9) durch eine elektrisch  
20 angesteuerte thermisch-kontrollierte Viskosität im Bypass (10) eingestellt werden (Fig. 7). So können mit Hilfe integrierter Thermoaktoren Flüssigkeitssegmente (9) synchronisiert, gesteuert gehalten, freigesetzt, ggf. auch gespalten oder fusioniert werden, wobei  
25 die Kombination mit Trennkammern (7) und Fluidwiderständen (6) erfolgen kann.

Eine Kombination von zwei Bypässen (10) mit einer Trennkammern (7) und Fluidwiderständen (6) (nicht näher dargestellt) ist für ein segmentgrößentolerantes Stoppen von Flüssigkeitssegmente (9)  
30 vorteilhaft.

Durch die Kombination von thermischer Fluidsteuerung mit einer Verzweigungsstruktur, vorteilhafterweise mit Fluidwiderständen (6) versehen, lässt sich auch ein thermisch gesteuerter Segmentschalter realisieren (Fig. 8). Die Kombination von den genannten Elementen

erlaubt, wie in Fig. 8 schematisch angedeutet, den Aufbau komplexer steuerbarer Kanalarchitekturen (mikrofluidische Netze für ganze Populationen von "fluidischen Sequenzen"), die bspw. beim mikrobiologischen und kombinatorischen Screening von Mikroorganismenkulturen gegenüber komplexen Sätzen von Streßfaktoren Verwendung finden.

Auch die anorganische Synthese und das Screening, bspw. bei der Coprecipitation von schwerlöslichen Übergangsmetallverbindungen für die Katalysatorentwicklung, sind Anwendungsgebiete der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Für die Zudosierung von Reaktionslösungen zu den im Separationsmedium eingebetteten Flüssigkeitskompartimenten stellt der Mikrokanal (11) mit Dosiervorrichtung (4) ein zentrales funktionelles Element dar, welches dem Transport der in Separationsmedium eingebetteten Sequenzen von Flüssigkeitskompartimenten (115) dient und in welchen eine Ein- oder Mehrzahl von zweiten Mikrokanälen (14) einmündet, die die Aufgabe des Zudosierens der in ihnen geführten Prozessflüssigkeit mittels Dosiervorrichtung (4) zu den im Mikrokanal (11) geführten Flüssigkeitskompartimenten zukommt.

Der Ablauf des Zudosierens ist in Fig. 9 bis 12 dargestellt. In dem Mikrokanal (11) werden Sequenzen von Kompartimenten an der Einmündung des Mikrokanals (14) vorbeigeführt (Fig. 9). Dieses Zudosieren wird durch temporäres Fusionieren eines Flüssigkompartimentes aus dem Mikrokanal (11) mit einer Prozessflüssigkeit (15) im Bereich der Einmündung des Mikrokanals (14), dargestellt in Fig. 10, in Verbindung mit der Förderung der Prozessflüssigkeit (15) mit Hilfe einer geeigneten Fördervorrichtung (19) (Fig. 13) erzielt, wie in Fig. 11 dargestellt.

Nach Beendigung des Zudosierens erfolgt der Abriss des Kompartimentes (117 in Fig. 12), vermittelt durch die Förderung des Separationsmediums im Mikrokanal (11). Dieser Prozess kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich erfolgen.

Bei kontinuierlicher Förderung einer Sequenz (115) der Kompartimente und der Prozessflüssigkeit ergibt sich das einem einzelnen

Kompartiment zudosierte Volumen als Produkt aus Kompartimentabstand, Wanderungsgeschwindigkeit und Förderrate der Prozessflüssigkeit (15). Bei individuell gesteuerter Dosierung muss zur Ermittlung des zudosierten Volumens das durch die Fördereinrichtung  
5 geförderte Volumen sowie die Auslenkung der Phasengrenze an der Einmündung des Kanals vor Fusionierung des Kompartimentes mit der Flüssigkeit und nach dem Abriss des Kompartimentes berücksichtigt werden. Dies kann durch in den Kanal integrierte Sensoren sowie durch Beobachtung mit Hilfe eines integrierten oder peripheren Systems,  
10 welches Bilddatenerfassung, Erfassung von Sensorsignalen, Verarbeitung und Auswertung in Verbindung mit einer Gerätesteuerung zum voll- oder teilautomatischen Betrieb der erfindungsgemäßen Anordnung beinhaltet, realisiert werden.

Der definiert erfolgende Tropfenabriss bildet die Voraussetzung für eine  
15 hohe Reproduzierbarkeit und Genauigkeit des zudosierten Volumens und bestimmt somit die Prozesssicherheit des Dosiervfahrens.

Der für den kontrollierten Abriss des Fluidkompartimentes zu leistende Energieeintrag entspricht der Summe der für die Erzeugung der neuen Grenzflächen zu erbringenden Grenzflächenenergie im Bereich der  
20 Einmündung des Mikrokanals (14) in den Mikrokanal (11) und der am Kompartiment neu zu erzeugenden Oberfläche und lässt sich in erster Näherung beschreiben durch den Zusammenhang

$$E = (\text{SigmaTF.SF} + \text{SigmaPF.SF}) * A$$

wobei SigmaTF.SF als die Grenzflächenspannung der Grenzfläche  
25 zwischen Testflüssigkeit (13) und Separationsmedium (12), SigmaPF.SF als die Grenzflächenspannung der Grenzfläche zwischen Prozessflüssigkeit (13) und Separationsmedium (12) und A als der Querschnitt der Einmündung des Mikrokanals (14) in den Mikrokanal (11) definiert ist.

30 Demgemäß erfolgt der Abriss dann definiert und mit minimalen Energieaufwand, wenn die sich ausbildende Phasengrenze beim Abriss genau an der Einmündung des Mikrokanals (14) in den Mikrokanal (11) ausbildet und der Querschnitt der Einmündung möglichst klein ist.

Der störungsfreie Ablauf dieses Prozesses wird durch die  
35 erfindungsgemäße Anordnung und die erfindungsgemäße Abstimmung

der Dimensionen der Mikrokanäle, Öffnungsweiten der Einmündung, Benetzungseigenschaften der Oberflächen für die bezeichneten Flüssigkeiten sowie die vorzugsweise Ausformung der Einmündung als scharfkantig begrenzte Verengung des Mikrokanals (14) erreicht.

5 Im Gegensatz zum Stand der Technik bei der Erzeugung und Einbettung von Fluidkompartimenten in ein Separationsmedium, bei welchen die Phasengrenze aufgrund mangelhafter Abstimmung von Benetzungseigenschaften und Geometrie der Einmündung beim Abriss in den Mikrokanal (14) einwandert, wird bei der erfindungsgemäßen  
10 Anordnung insbesondere durch die scharfkantige Ausführung der Eintrittsöffnung beidseitig in Richtung des Mikrokanals (11) das Einwandern der Phasengrenze in diesen Kanal wirksam unterbunden.

Für eine sichere Prozessführung ist die Einhaltung folgender Kriterien, die das Benetzungsverhalten der inneren Oberflächen im Bereich der  
15 Einmündung des Mikrokanals (14) in den Mikrokanal (11) definieren, erforderlich. Diese Bedingungen müssen gegebenenfalls durch geeignete chemische Oberflächenfunktionalisierung und die Abstimmung der Auswahl der verwendeten Komponenten aufeinander umgesetzt werden. Die Festlegung erfolgt auf Grundlage des Kontaktwinkels der ternären  
20 Systeme, für dessen Bestimmung Messgeräte am Markt angeboten werden.

Erfindungsgemäß muss der Kontaktwinkel (114), bestimmt entsprechend Fig. 14, für ein ternäres System aus Flüssigkeit A (111), Flüssigkeit B (112) und Oberfläche (110) für das System Testflüssigkeit (13),  
25 Separationsmedium (12) und Innenfläche des Mikrokanals (11) 90° übersteigen, für das System Prozessflüssigkeit (15), Separationsmedium (12) und Innenfläche des Mikrokanals (11) 60° übersteigen, und für das System Separationsmedium (12), Mischung (17) und Innenfläche des Mikrokanals (11) 90° übersteigen, für das System  
30 Separationsmedium (12), Prozessflüssigkeit (15) und Innenfläche des Mikrokanals (14) 60° übersteigen.

Die individuelle Dosierung von Substanzen zu individuellen und definierten Kompartimenten, einer Serie von Kompartimenten in Verbindung mit der Verwendung einer Ein- oder Mehrzahl von  
35 Mikrokanälen (14) ist für einen universellen Einsatz des Verfahrens und der Anordnung erforderlich.

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, dass durch Umkehr der Förderrichtung der betreffenden Prozessflüssigkeit in den zugehörigen Mikrokanal (14) in der Weise, dass sich die Phasengrenze zwischen Separationsmedium und Prozessflüssigkeit in den Mikrokanal (14) verschiebt und dadurch die Möglichkeit eines fluidischen Kontaktes zwischen im Mikrokanal (11) befindlichen Kompartimenten und der im Mikrokanal (14) befindlichen Prozessflüssigkeit (15) unterbunden wird.

### Ausführungsbeispiel

Verfahren zur Bestimmung des Säuregehaltes in Flüssigkeitskompartimenten mittels Titrationsanalyse

Für die genannte Bestimmung wird eine Anordnung gemäß Fig. 16 eingesetzt, bei welcher ein Mikrokanal (11) durch zwei Mikrokanalchips geführt und einseitig mit einer Spritzenpumpe zur Förderung des Separationsmediums (SP) Tetradekan, vorgelegt in einer 5-ml-Glasspritze, fluidisch verbunden ist.

Eine zweite Spritze, welche die Testflüssigkeit (13) enthält, ist in der zweiten Aufnahme der Spritzenpumpe fixiert und fluidisch mit einem in den Mikrokanal (11) einmündenden Mikrokanal verbunden. Dieses System dient der gekoppelten Förderung von Separationsmedium und Testflüssigkeit mit einem Förderverhältnis von Tetradekan zu Testflüssigkeit von 5:1.

Eine 1-ml-Spritze, befüllt mit Prozessflüssigkeit (15), ist mit dem Mikrokanal (11) über einen Mikrokanal (14) fluidisch verbunden, wobei die Förderung der Prozessflüssigkeit unabhängig von der Förderung der ersten Spritzenpumpe erfolgt. Die als Mikrochip realisierte erfindungsgemäße Anordnung zeichnet sich durch folgende Parameter aus:

Breite des Mikrokanals (11):  $740\ \mu\text{m}$ , Höhe des Mikrokanals (11):  $280\ \mu\text{m}$ , Breite des Mikrokanals (14):  $320\ \mu\text{m}$ , Höhe des Mikrokanals (14):  $280\ \mu\text{m}$ , alle Kanalquerschnitte haben die Form eines Rechteckes, dessen Ecken mit einem Radius von  $140\ \mu\text{m}$  verrundet sind. Die Öffnung der Einmündung des Mikrokanals (14) in den Mikrokanal (11) beträgt  $70\ \mu\text{m} \times 300\ \mu\text{m}$  (Höhe x Breite).

Zur Verbindung der Chips wurden Kapillaren aus PTFE verwendet. Die Oberflächen der Chipmodule, hergestellt aus Glas, wurden mit einem Gemisch aus 25 Vol% Wasserstoffperoxid und 75 Vol% Schwefelsäure aktiviert, mit Wasser gewaschen, im Trockenschrank bei 120 °C  
5 getrocknet und in einer Lösung von 2 mM Oktadecyltrichlorsilan in wasserfreiem Toluol 3 h bei Raumtemperatur umgesetzt und mit Toluol und nachfolgend Äthanol gespült. Der an einer identisch gespülten Glasoberfläche bestimmte Kontaktwinkel für das System Wasser/Tetradekan/Oberfläche gemäß Fig. 14 beträgt 150° und  
10 entspricht den Kriterien für die erfindungsgemäße Anordnung und das erfindungsgemäße Verfahren.

In dem Mikrokanal (11) werden durch kontinuierliches Applizieren des Separationsmediums (12) Tetradekan und kontinuierliches Zudosieren von Salzsäure (0,01 mol/l) mit einem Förderverhältnis 5 zu 1 und einer  
15 Förderrate von 0,5 ml/h bezogen auf Salzsäure kontinuierlich Kompartimente von Salzsäure mit einem Volumen von 130 nl und einer Rate von 1,07 Hz erzeugt.

Die Kalibrierung des Kompartimentvolumens erfolgt auf Grundlage der im Vorfeld ermittelten Abhängigkeit des Kompartimentvolumens von der Flussrate für den im Experiment eingesetzten Chip. Diese ist als  
20 Box&Whisker-Plot in Fig. 17 dargestellt.

Der Mikrokanal (11) wird über eine HPLC-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 0,5 mm in einen Injektionschip geführt, durch dessen Mikrokanal (14) kontinuierlich Natriumhydroxidlösung mit einer  
25 Konzentration von 0,05 mol/l zudosiert wird.

Beginnend mit einer Förderrate von 0,05 ml/h erfolgt die schrittweise Erhöhung der Förderrate in Schritten von je 0,1ml. Der Äquivalenzpunkt ist erkennbar an einem Farbumschlag des der Salzsäure beigegefügt  
Indikators Bromophenolblau nach blau und wird mit einer CCD-Kamera  
30 und vorgeschaltetem Interferenzfilter im Wellenlängenbereich 575 bis 625 nm detektiert. Bei einer Förderrate von 0,1 ml/h wird der Farbumschlag bei 32 von 50 Kompartimenten (64 %) beobachtet, bei einer Förderrate von 0,11 ml/h erfolgt der Farbumschlag bei 50 der 50 beobachteten Kompartimente (100%).

35 Diese Versuchsanordnung und dieses Verfahren ermöglichen, als Beispiele für die erfindungsgemäße Vorrichtung und das

erfindungsgemäße Verfahren, die Ermittlung der Säurekonzentration in Mikrokompartimenten durch Titrationsanalyse unter Einsatz der erfindungsgemäßen Anordnung und des erfindungsgemäßen Verfahrens und stellen somit eine Möglichkeit zur Nutzung des Verfahrens zur Bestimmung von Inhaltsstoffen von in Separationsmedium eingebetteten Kompartimenten dar. Aufgrund von statistischen Schwankungen des Volumens der erzeugten Kompartimente wird am Äquivalenzpunkt nicht bei allen Flüssigkeitskompartimenten der Farbumschlag beobachtet. Nach Übertitrieren über den Äquivalenzpunkt hinaus wird der Farbumschlag bei allen Kompartimenten beobachtet.

Das Verfahren wurde analog zur Bestimmung der Zitronensäurekonzentration durch Titration gegen Natronlauge eingesetzt.

Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren ermöglichen mit einfachen Mitteln eine schnelle, zuverlässige und kostengünstige Strukturierung von Flüssigkeiten für analytische, mikro- und zellbiologische sowie (bio)chemisch-kombinatorische Anwendungen, die in Mikrokapillaren geführte Flüssigkeiten adressierbar in definierte Konzentrationsräume innerhalb eines Flüssigkeitsstromes strukturieren.

Darüber hinaus eröffnen die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren zum einen den Zugang zur Erzeugung von Probenströmen mit einer Vielzahl von in unterschiedlichen Kompartimenten lokalisierten verschiedenartigen Inhalten unter Nutzung von Prinzipien der kombinatorischen Chemie oder zur Erzeugung von Klonen von Pro- oder Eukaryonten-Zellen durch Kultivierung der mit jeweils einer Einzelzelle beimpften Flüssigkeitskompartimente, und zum anderen ermöglichen sie durch das serielle Zudosieren von Testreagenzien, die serielle Analyse der Inhaltsstoffe der Kompartimente und deren Veränderung im Ergebnis des Zudosierens einer Komponente

- sowie die Durchführung zellulärer Assays unter Verwendung von mit einer einheitlichen Zellpopulation beimpften Kompartimenten in Verbindung mit dem Zudosieren von Effektoren. Durch Zudosieren unterschiedlicher Volumina können mit dem erfindungsgemäßen
- 5 Verfahren Dosis-Wirkungs-Abhängigkeiten untersucht werden.
- Neben zellulären Objekten ist auch die Einbettung von Festkörperpartikeln mit speziellen Funktionseigenschaften als Inhaltsstoffe in die Kompartimente möglich.
- 10 Auf der anderen Seite ermöglicht die Einbettung von Inhaltsstoffen, bestehend aus oberflächenfunktionalisierten Funktionspartikeln auf der Basis organischer Polymere, Composite oder anorganischer Feststoffe bzw. funktionalisierter Hydrogel-Partikel die Übertragung der auf diesen Partikeln lokalisierten chemischen, biochemischen oder biologischen Vielfalt auf die Flüssigkeitskompartimente.
- 15 Durch Einbettung magnetischer Mikropartikel in die Kompartimente werden eine magnetkraft-basierte Förderung der Kompartimente im Kanal sowie magnetkraft-vermittelte Sortierverfahren ermöglicht. Durch magnet-basierte Positionierung von Kompartimenten im Bereich der Einmündung von Kanälen in den Hauptkanal können solche temporär
- 20 verschlossen werden.

Bezugszeichenliste

|    |            |   |                                                                                                                                                                  |
|----|------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1          | - | Flüssigkeitsleitwege                                                                                                                                             |
|    | 2          | - | Fusionator                                                                                                                                                       |
| 5  | 3          | - | Spaltator                                                                                                                                                        |
|    | 4          | - | Dosierungsvorrichtung                                                                                                                                            |
|    | 5          | - | Düse                                                                                                                                                             |
|    | 6          | - | Fluidwiderstand                                                                                                                                                  |
|    | 7          | - | Trennkammer                                                                                                                                                      |
| 10 | 8          | - | Pulskanal                                                                                                                                                        |
|    | 9          | - | Flüssigkeitssegmente                                                                                                                                             |
|    | 10         | - | Bypass                                                                                                                                                           |
|    | 11         | - | Mikrokanal                                                                                                                                                       |
|    | 12         | - | Separationsmedium                                                                                                                                                |
| 15 | 13         | - | Testflüssigkeit                                                                                                                                                  |
|    | 14         | - | Mikrokanal für Prozessflüssigkeit                                                                                                                                |
|    | 15         | - | Prozessflüssigkeit                                                                                                                                               |
|    | 16         | - | Phasengrenze Prozessflüssigkeit/Separationsflüssigkeit                                                                                                           |
|    | 17         | - | Mischung Prozess- und Testflüssigkeit                                                                                                                            |
| 20 | 18         | - | Fördereinrichtung Separationsmedium                                                                                                                              |
|    | 19         | - | Fördereinrichtung Prozessflüssigkeit                                                                                                                             |
|    | 110        | - | planare Oberfläche                                                                                                                                               |
|    | 111        | - | Flüssigkeit A                                                                                                                                                    |
|    | 112        | - | Flüssigkeit B                                                                                                                                                    |
| 25 | 113        | - | Grenzfläche zwischen A und B                                                                                                                                     |
|    | 114        | - | Kontaktwinkel                                                                                                                                                    |
|    | 115        | - | Sequenz von in Separationsmedium eingebetteten<br>Kompartimenten einer oder mehrerer Testflüssigkeiten und<br>Mischungen aus Testflüssigkeiten und Prozessmedien |
| 30 | 116        | - | Flüssigkeitskompartiment beinhaltende Testflüssigkeit                                                                                                            |
|    | 117        | - | Flüssigkeitskompartiment beinhaltend eine Mischung aus<br>Testflüssigkeit und Prozessflüssigkeit                                                                 |
|    | A, B, C, D | - | Flüssigkeiten                                                                                                                                                    |

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Strukturierung von Flüssigkeiten bestehend aus vorgegebenen Flüssigkeitsleitwegen (1), dadurch gekennzeichnet,  
5 dass in die Flüssigkeitsleitwege (1) mindestens eine Dosierungsvorrichtung (4) einmündet und/oder in den Flüssigkeitsleitwegen (1) mindestens ein Fusionator (2) und/oder mindestens ein Spaltator (3) angeordnet ist.
- 10 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche der Flüssigkeitsleitwege (1) für das Separationsmedium (12) benetzende Eigenschaften aufweist.
- 15 3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche der Flüssigkeitsleitwege (1) für die Testflüssigkeit (13) nichtbenetzende Eigenschaften aufweist.
- 20 4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche der Flüssigkeitsleitwege (1) für die Mischungen (17) aus Prozess- und Testflüssigkeit (13) nichtbenetzende Eigenschaften aufweist.
- 25 5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich in unmittelbarer Nähe des Fusionators (2) bzw. Spaltators (3) Fluidwiderstände (6), die Bestandteil der Flüssigkeitsleitwege (1) sind, befinden.
- 30 6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidwiderstände (6) in eine gemeinsame Trennkammer (7) münden.
7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsleitwege (1) Mikrokanäle (11) sind.
- 35 8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsleitwege (1) Röhren sind.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsleitwege (1) einen Querschnitt von  $3 \text{ mm}^2$  bis  $0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$  aufweisen.
- 5 10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierungsvorrichtung (4) ein Ventil ist.
- 10 11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Ventil mechanisch steuerbar ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Ventil elektrisch steuerbar ist.
- 15 13. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Ventil thermisch steuerbar ist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierungsvorrichtung (4) ein Mikrokanal (14) ist, der periodisch mit Festkörper- und/oder Flüssigsubstrat und/oder Gas befüllbar ist.
- 20 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mehrzahl von Mikrokanälen (14) für das Zudosieren unterschiedlicher Prozessflüssigkeiten (15) integriert sind.
- 25 16. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Mikrokanal (14) scharfkantig in die Flüssigkeitsleitwege (1) führt.
- 30 17. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Mikrokanal (14) eine zu den Flüssigkeitsleitwegen (1) scharfkantig, mit einem Krümmungsradius kleiner als  $50 \mu\text{m}$  begrenzte Düse ist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Fusionator (2) durch mindestens eine Verzweigung innerhalb der

Flüssigkeitsleitwege (1) gebildet ist, wobei sich eine Verengung der Flüssigkeitsleitwege (1) nach der Verzweigung und unmittelbarer Nähe dieser befindet.

- 5 19. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Spaltator (3) durch mindestens eine Verzweigung innerhalb der Flüssigkeitsleitwege (1) gebildet ist, wobei sich Verengungen der Flüssigkeitsleitwege (1) nach der Verzweigung und unmittelbarer Nähe dieser befinden.

10

20. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Spaltator (3) durch mindestens eine Düse (5), die in die Flüssigkeitsleitwege (1) führt, gebildet ist.

- 15 21. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse (5) mit Flüssigkeiten durchströmbar ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse (5) mit Gas durchströmbar ist.

20

23. Vorrichtung nach den Ansprüchen 21 und/oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse (5) zentrisch in einer Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege (1) angeordnet ist.

- 25 24. Vorrichtung nach den Ansprüchen 21 und/oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse (5) konzentrisch in einer Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege angeordnet ist.

- 30 25. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Spaltator (3) durch mindestens einen Pulskanal (8), der in die Flüssigkeitsleitwege (1) führt, gebildet ist.

- 20 -

26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Pulskanal (8) mit Flüssigkeiten durchströmbar ist.

5 27. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Pulskanal (8) mit Gas durchströmbar ist.

10 28. Vorrichtung nach den Ansprüchen 26 und/oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Pulskanal (8) zentrisch in einer Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege (1) angeordnet ist.

29. Vorrichtung nach den Ansprüchen 26 und/oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Pulskanal (8) konzentrisch in einer Verzweigung der Flüssigkeitsleitwege (1) angeordnet ist.

15 30. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vorrichtung gemäß einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche mit einer Trägerflüssigkeit befüllt wird, die nicht mit einer zu transportierenden Flüssigkeit mischbar ist.

20 31. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung gemäß einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche mit einer Trägerflüssigkeit befüllt wird, die schwer mit einer zu transportierenden Flüssigkeit mischbar ist.

25

32. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass in das Separationsmedium (12) Kompartimente eines oder mehrerer Testflüssigkeiten (13) und eines Gemisches (17) aus einer Testflüssigkeit (13) und einer Prozessflüssigkeit (15), welche Sequenzen (115) von Kompartimenten bilden, eingebettet sind, wobei innerhalb dieser Sequenzen das Verhältnis aus Separationsmedium

30

und der Summe der in den Sequenzen enthaltenen Test- und Prozessflüssigkeiten den Wert 1,0 übersteigt.

- 5 33. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass der Mikrokanal (11) mindestens einseitig mit einer Vorrichtung (18) zur Förderung des Separationsmediums (12) und der darin eingebetteten Kompartimente fluidisch verbunden ist oder diese integriert und die Förderung der Kompartimente mit einer maximalen Geschwindigkeit  
10 zwischen 1 und 500 mm/s ermöglicht.
34. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass der Kontaktwinkel (14) für ein ternäres System aus Flüssigkeit A (11),  
15 Flüssigkeit B (12) und Oberfläche (10) für das System Testflüssigkeit (3), Separationsmedium (2) und Innenfläche des Mikrokanals (1)  $90^\circ$  übersteigt, für das System Prozessflüssigkeit (5), Separationsmedium (2) und Innenfläche des Mikrokanals (1)  $60^\circ$  übersteigt  
20 und für das System Separationsmedium (2), Mischung (7) und Innenfläche des Mikrokanals (1)  $90^\circ$  übersteigt.
35. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass die  
25 Löslichkeit der Testflüssigkeit (13) im Separationsmedium (12) kleiner als 20 g/l ist, die Löslichkeit der Prozessflüssigkeit (15) im Separationsmedium (12) kleiner als 20 g/l ist und die Prozessflüssigkeit (15) mit der Testflüssigkeit (13) mischbar ist.
- 30 36. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass Flüssigkeitskompartimente (116) einer Testflüssigkeit (13), eingebettet in ein Separationsmedium (12) mittels einer Fördervorrichtung für das Separationsmedium in einem Mikrokanal  
35 (11) relativ zu einer Einmündung bewegt und an dieser vorbeigeführt oder vor dieser positioniert werden und

dabei für einen begrenzten Zeitraum mit der aus dem Mikrokanal (14) austretenden Prozessflüssigkeit (15) fusionieren und während dieser Zeit ein durch einen funktionalen Zusammenhang zwischen Fusionszeit, Flussrate und Auslenkung der Phasengrenze (16) zum Fusionszeitpunkt und Abrisszeitpunkt berechenbares Volumen der Prozessflüssigkeit (15) aufnehmen, wobei

die Förderung der Prozessflüssigkeit wahlweise kontinuierlich, periodisch oder synchronisiert mit der Platzierung der Kompartimente relativ zur Einmündung des Mikrokanals durch eine Fördereinrichtung (19) moduliert erfolgt,

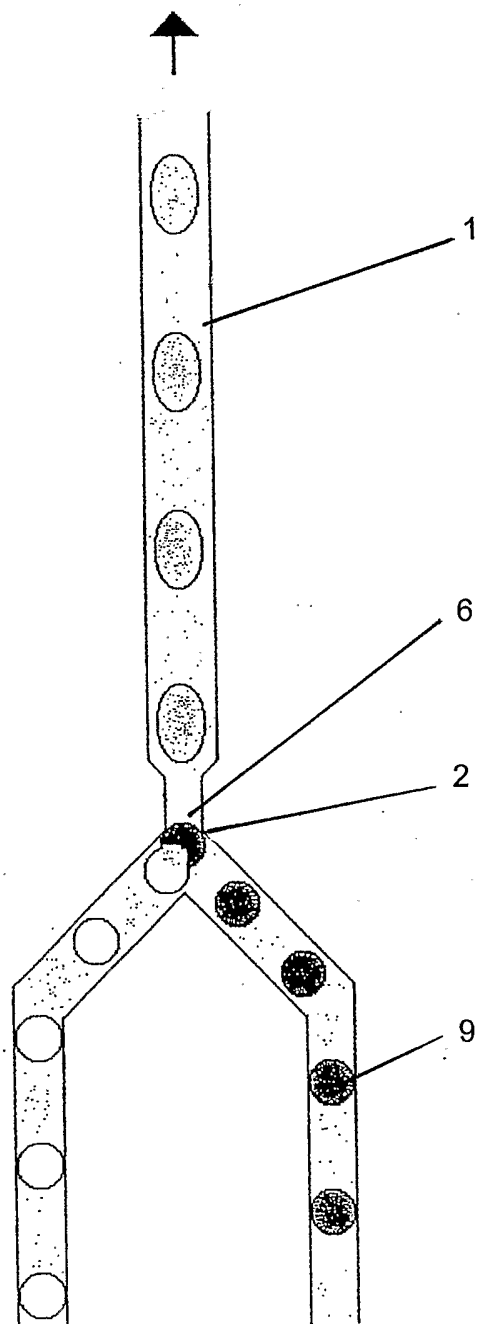
der Abriss des Kompartimentes durch den Transport des Separationsmediums (12) im Mikrokanal (11) bewirkt wird,

der Abriss des Kompartimentes wahlweise durch gepulste Förderung der Prozessflüssigkeit (15) unterstützt wird und

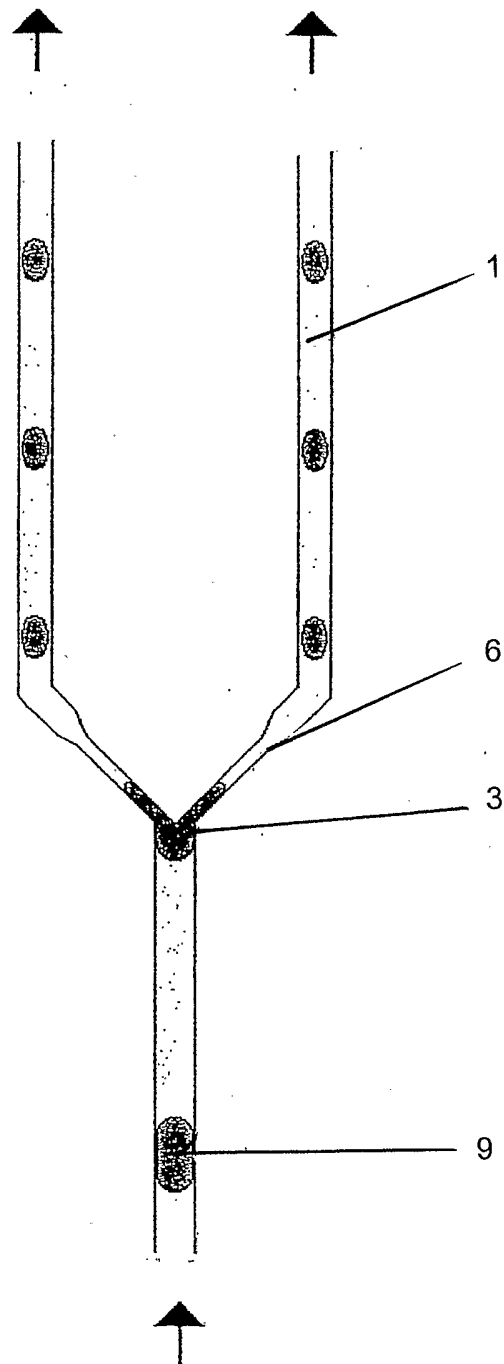
das Zudosieren zu vorbeiströmenden oder im Bereich der Einmündung befindlichen Kompartimenten dadurch unterbunden wird, dass die Phasengrenze (16) zwischen Prozessflüssigkeit (15) und Separationsmedium (12) durch Flussrichtungsumkehr der Prozessflüssigkeit (15) mittels der Fördereinrichtung (19) in den Mikrokanal (14) hinein verschoben wird.

37. Verfahren zur Strukturierung von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Flüssigkeitsleitwege, dadurch gekennzeichnet, dass die Synchronisation und Steuerung der Verfahrensabläufe computergesteuert ist.

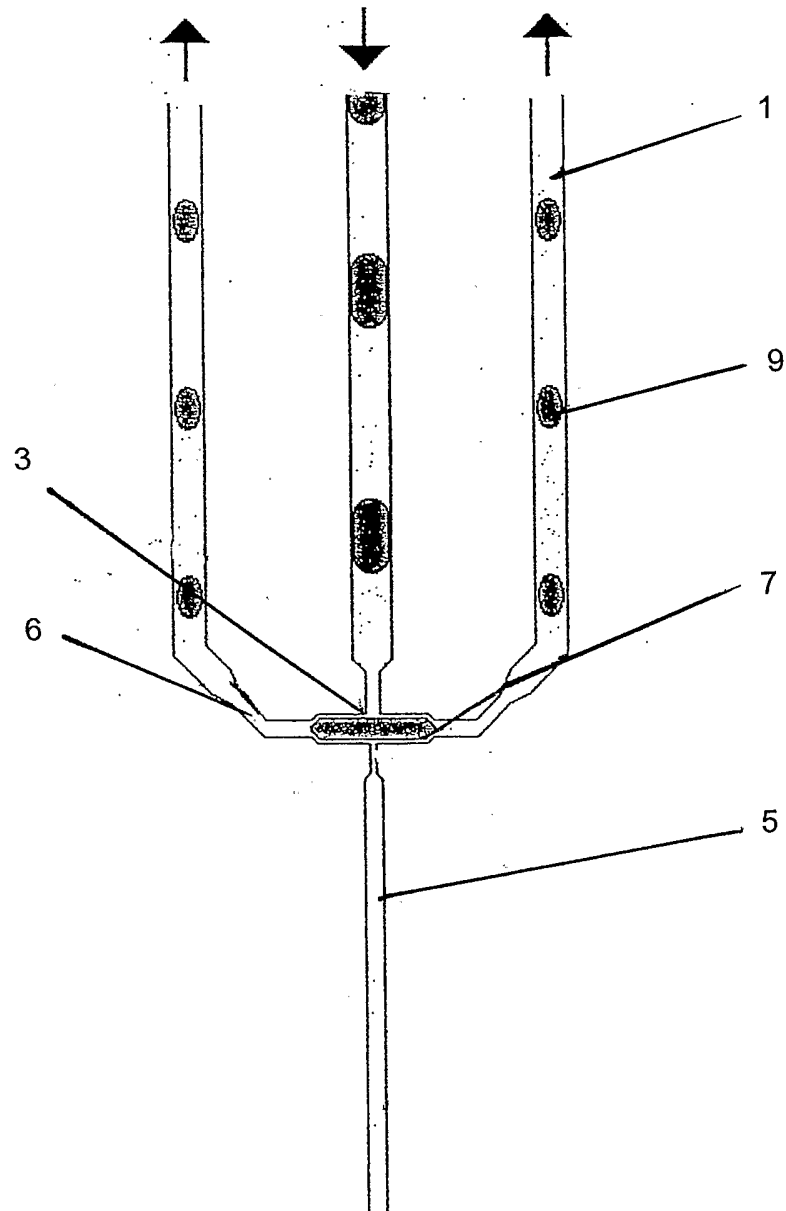
38. Verwendung der Vorrichtung und des Verfahrens nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche zur Strukturierung von Flüssigkeiten in der Mikrosystemtechnik für analytische, mikro- und zellbiologische sowie (bio)chemisch-kombinatorische Anwendungen.



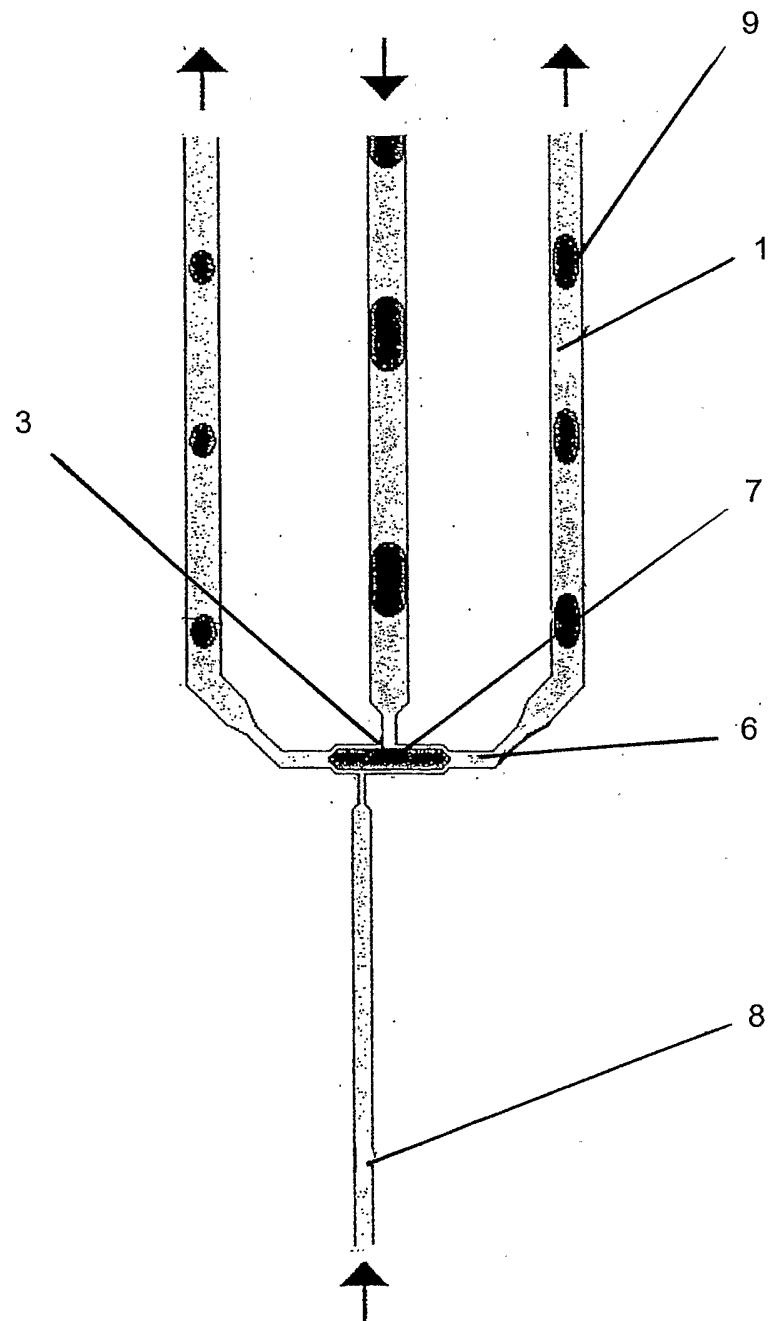
**Fig. 1**



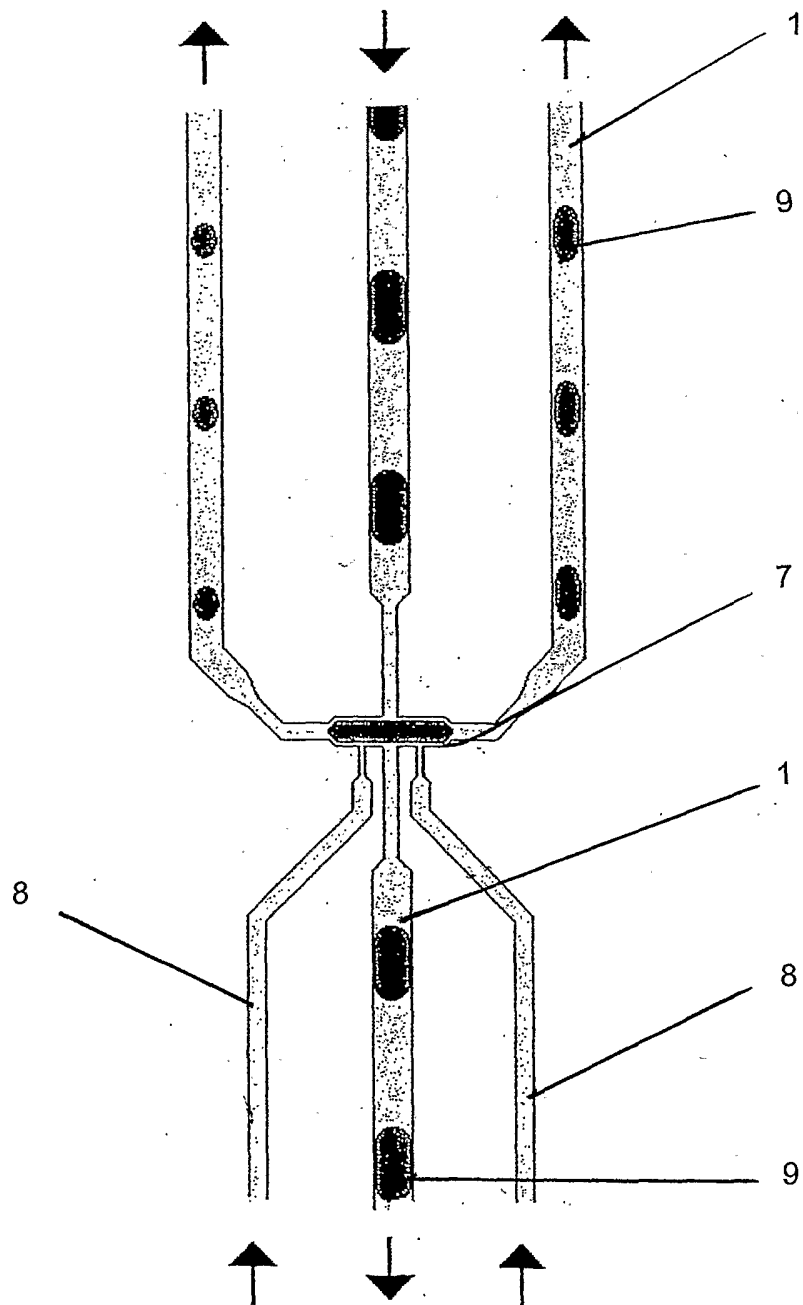
**Fig. 2**



**Fig. 3**

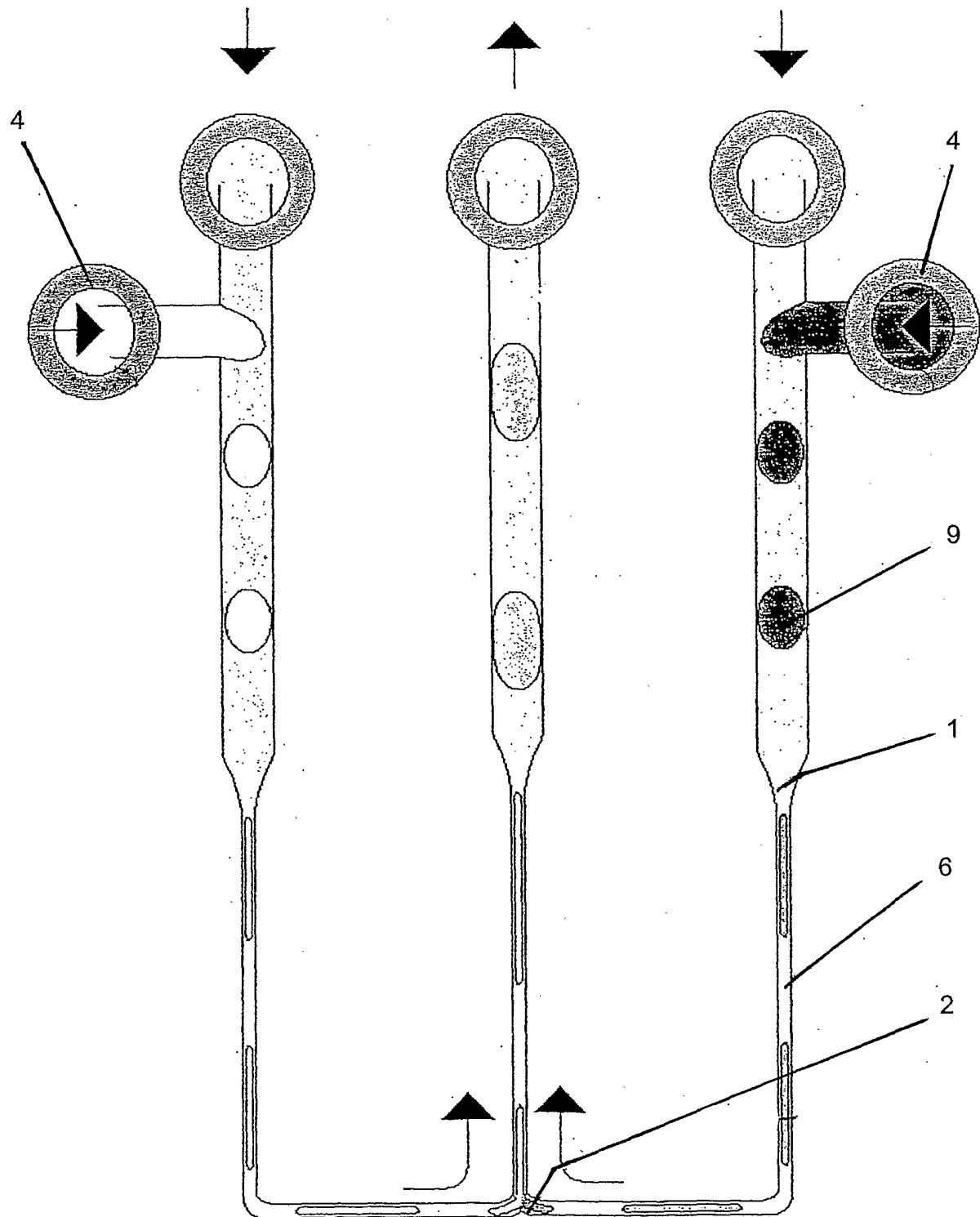


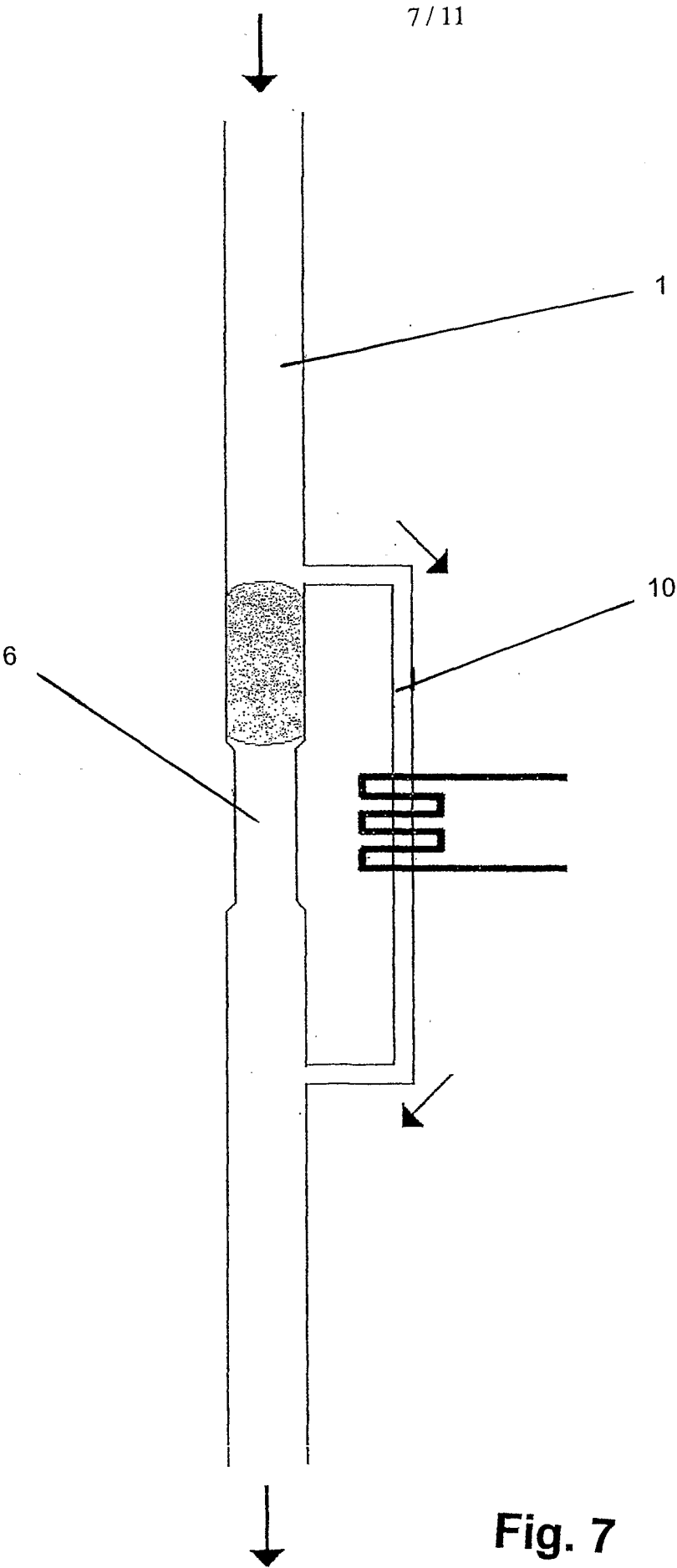
**Fig. 4**



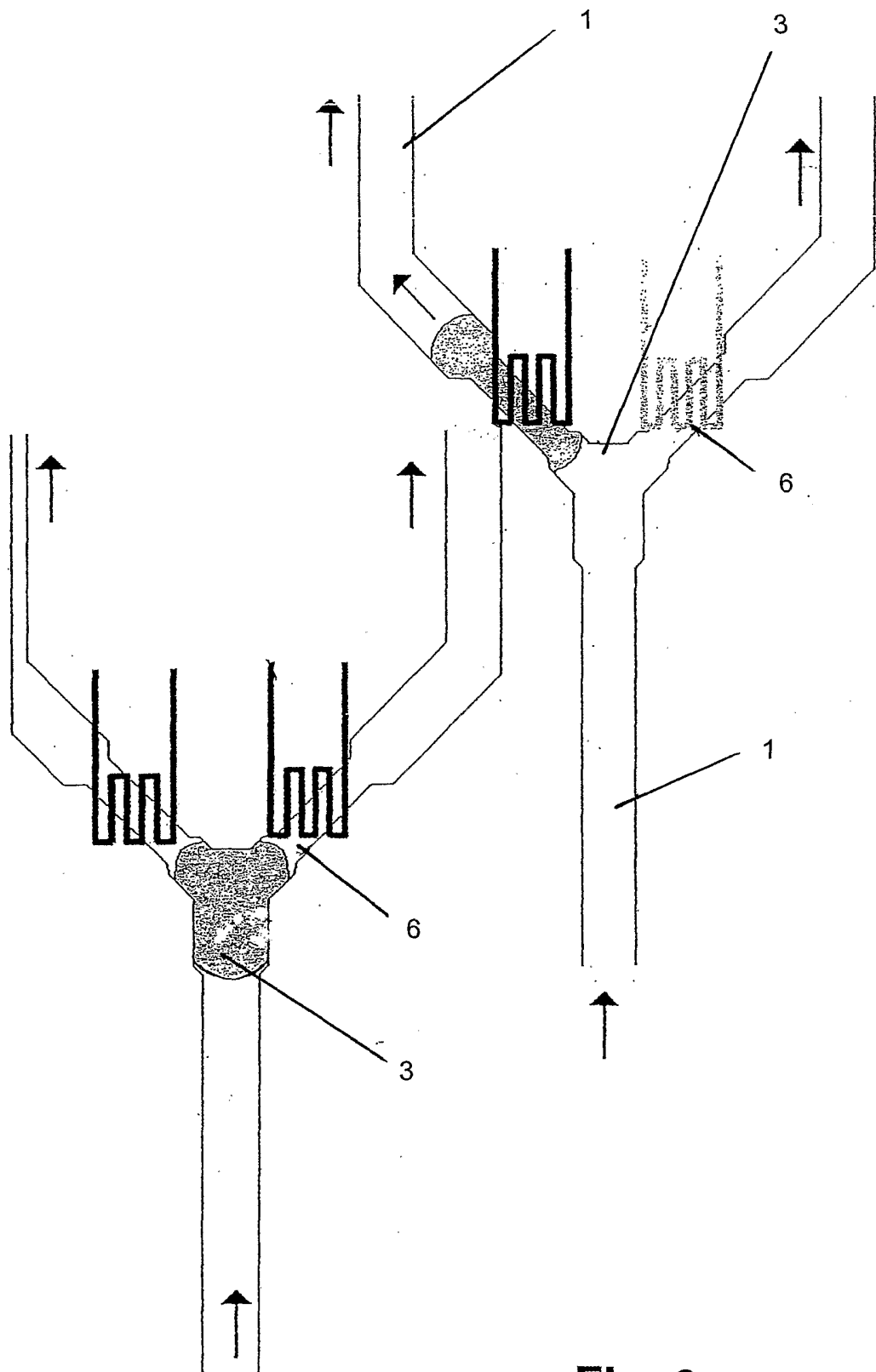
**Fig. 5**

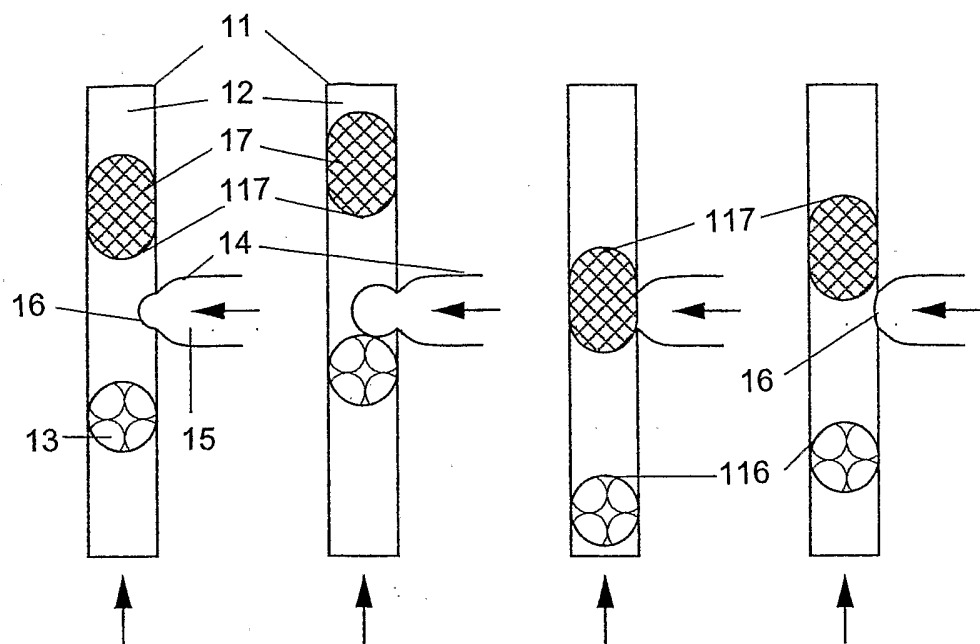
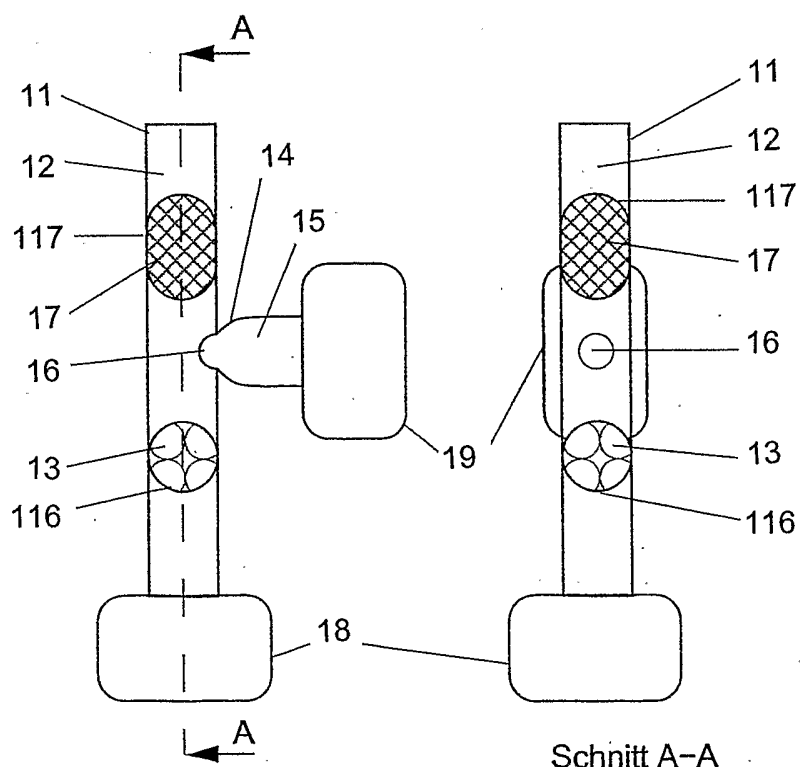
6 / 11

**Fig. 6**



8 / 11

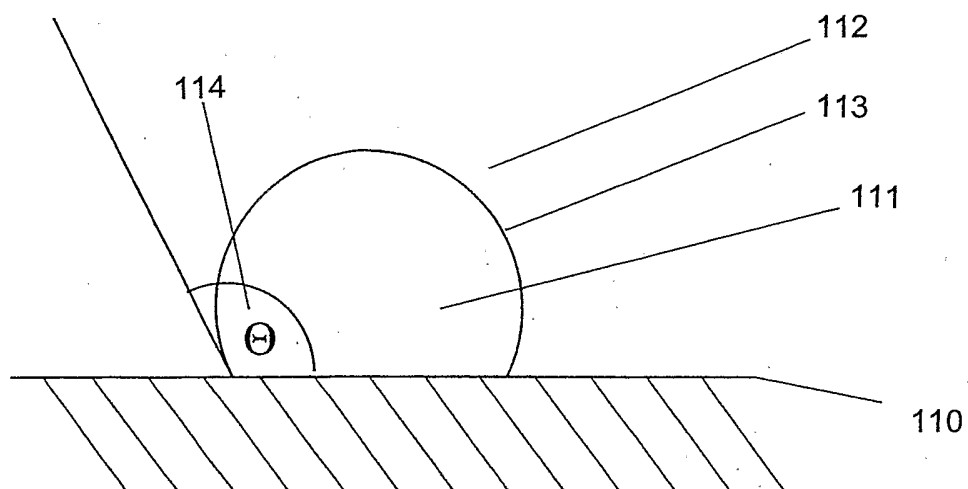
**Fig. 8**

**Fig. 9****Fig. 10****Fig. 11****Fig. 12**

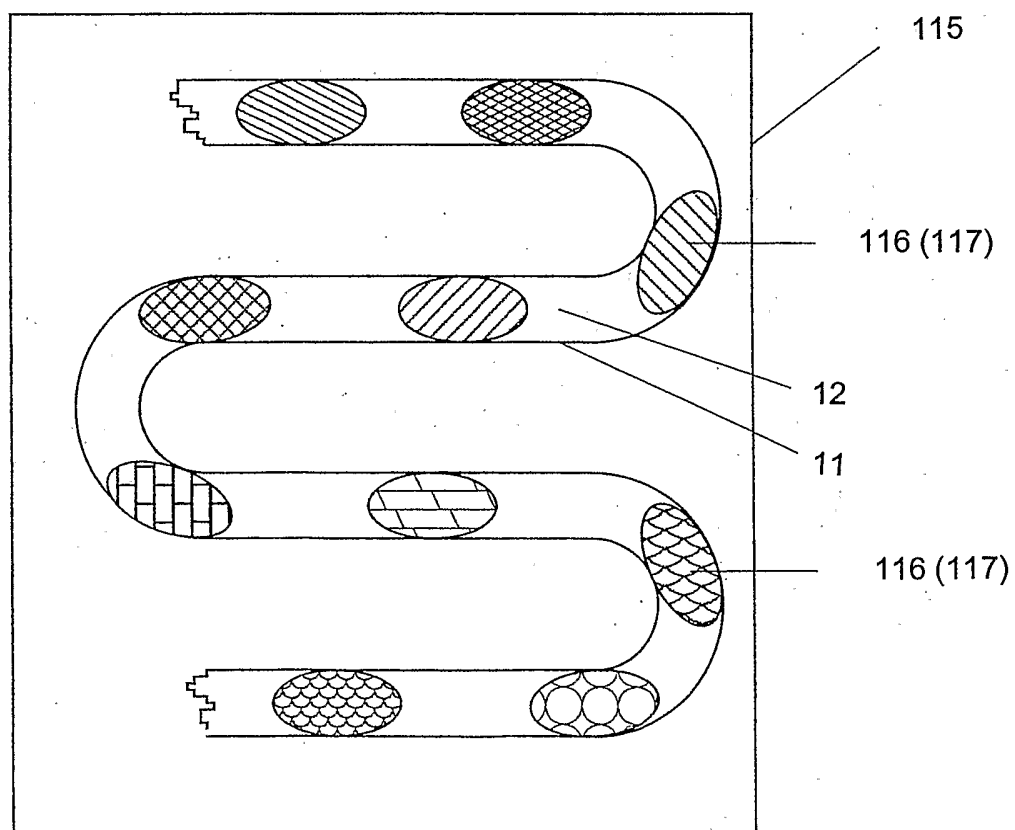
Schnitt A-A

**Fig. 13**

10 / 11



**Fig. 14**



**Fig. 15**

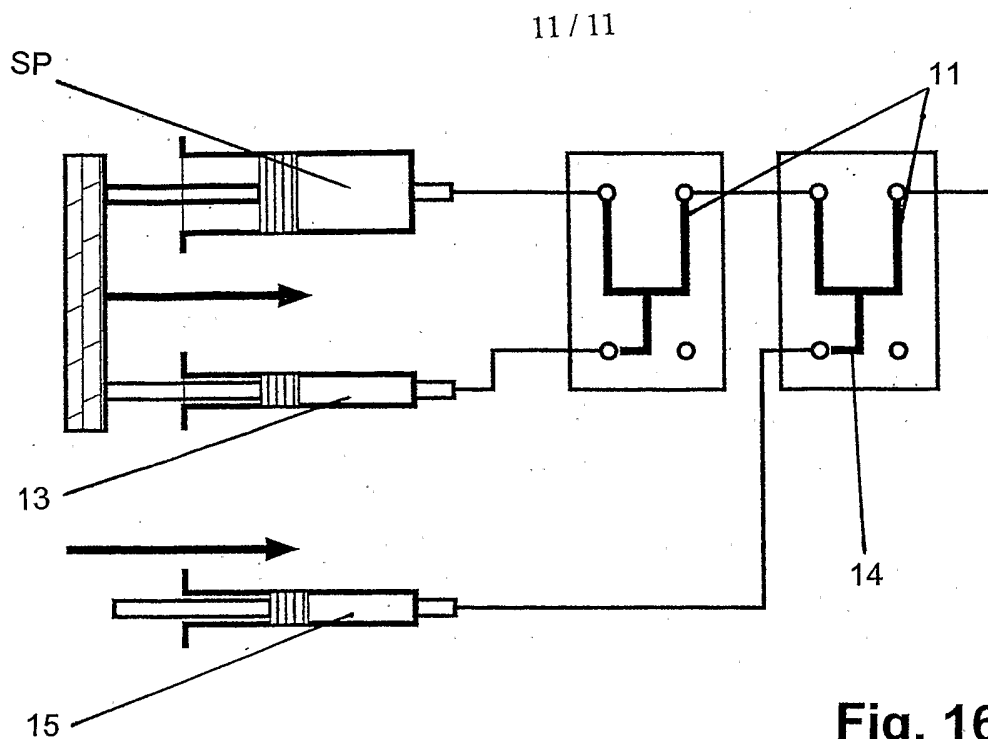


Fig. 16

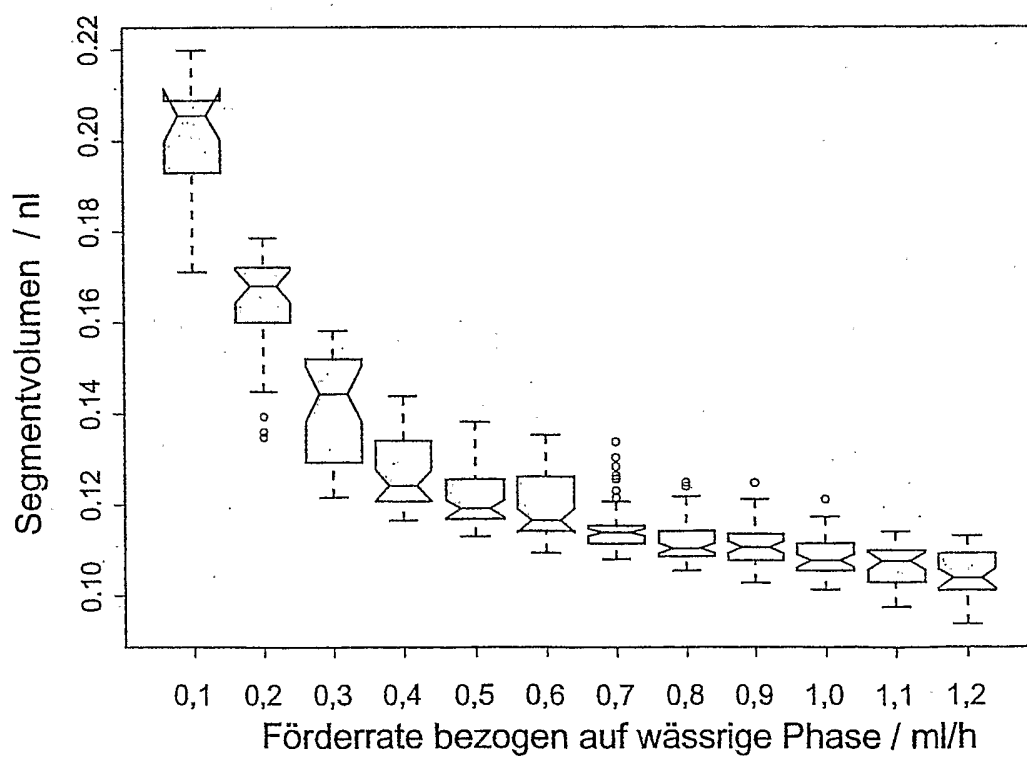


Fig. 17