



(10) **DE 10 2010 054 879 A1** 2012.06.21

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 054 879.0**  
(22) Anmeldetag: **17.12.2010**  
(43) Offenlegungstag: **21.06.2012**

(51) Int Cl.: **G01N 35/08 (2006.01)**  
**G01N 1/00 (2006.01)**  
**G01N 1/28 (2006.01)**  
**B01L 3/00 (2006.01)**  
**B01F 3/08 (2006.01)**  
**B01F 13/00 (2006.01)**

(71) Anmelder:  
**Institut für Bioprozess- und  
Analysenmesstechnik e.V., 37308, Heilbad  
Heiligenstadt, DE**

(72) Erfinder:  
**Quade, Mandy, 07548, Gera, DE; Gastrock,  
Gunter, Dr., 37308, Heilbad Heiligenstadt,  
DE; Lemke, Karen, Dr., 37073, Göttingen, DE;  
Grodrian, Andreas, 37308, Heilbad Heiligenstadt,  
DE; Wiedemeier, Stefan, 37520, Osterode, DE**

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

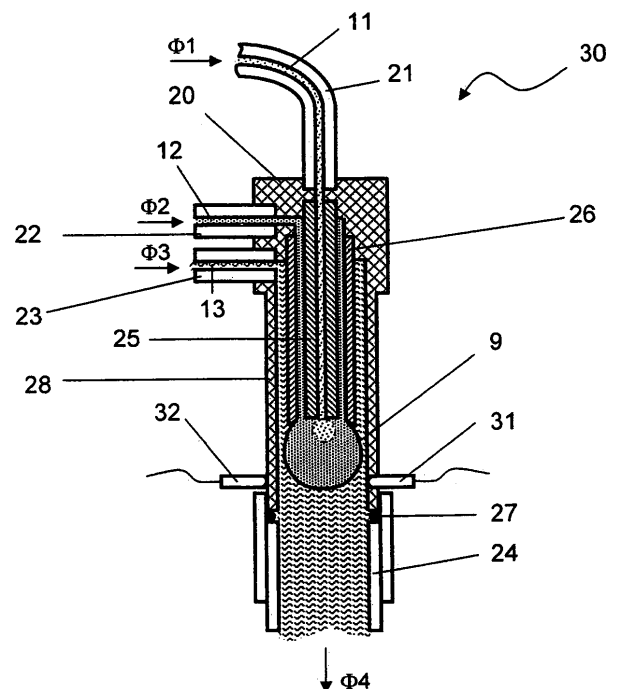
DE	197 15 441	C1
DE	10 2008 039 117	B3
DE	101 45 568	A1
DE	10 2004 037 348	A1
US	2009 / 0 170 214	A1
WO	2009/ 068 245	A1

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Anordnung und Verfahren zur Konditionierung von Fluidkompartimenten**

(57) Zusammenfassung: Mittels mehrerer ineinander verschachtelter Fluidleiter, in denen mit aufprägten Fluss verschiedene Fluide geleitet und in einer Vermischungszone zusammen geführt werden, werden Kompartimente erzeugt, in denen Probenmaterial in einem Probenfluid von einem Konditionierfluid gemischt sind, wobei das Kompartiment in einem Transportfluid transportiert werden kann. Das Verhältnis von Proben- und Konditionierfluid kann verändert werden, wobei die Größe des Kompartimentes unabhängig vom Mischungsverhältnis gesteuert werden kann.



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine Anordnung zur Konditionierung von Kompartimenten. Kompartimente sind durch Oberflächenspannung gebildete stabile Mikrosphären aus einem beispielsweise gasförmigen oder flüssigen Medium, die Probenmaterial wie beispielsweise anorganische und/oder organische Substanzen in beliebigen Aggregatzuständen, bioaktive Moleküle oder auch Zellen oder Mikroorganismen oder Partikel enthalten und die durch einen mit den Mikrosphären nicht mischbaren Transportfluid beispielsweise zum Zweck des Manipulierens, des Speicherns und des Auswertens transportiert und separiert werden.

**[0002]** Durch das Vereinzeln der Zellen bzw. Mikroorganismen in jeweils einer eigenen Mikrosphäre werden Querkontaminationen ausgeschlossen, und es kann eine individuelle Behandlung mit jeweils speziellen Effektoren, aber auch beispielsweise Viren oder eine gezielte Selektion von einzelnen Kompartimenten erfolgen. Ein Kompartimentieren ist deshalb immer dann vorteilhaft, wenn eine große Anzahl von Ansätzen (Proben) notwendig ist, um eine Optimierung von Reaktionsansätzen zu erhalten oder um viele Faktoren unabhängig voneinander auf vergleichbare Kompartimente statistisch abgesichert zu testen. Ein Kompartimentieren ist aber auch dann vorteilhaft, wenn einzelne oder wenige Proben detektiert werden müssen. Die gasförmigen oder flüssigen Mikrosphären bleiben von der Umwelt abgeschlossen, was einen Vorteil gegenüber konventionellen Zellmanipulationssystemen darstellt, da keine arbeitsschutztechnischen Risiken entstehen können.

**[0003]** Anordnungen zum Erzeugen und Manipulieren von Kompartimenten sind bekannt. In der Veröffentlichung GRODRAN, METZE, HENKEL, ROTH, KÖHLER „Segmented flow generation by chip reactors for highly parallelized cell cultivation“/Proceedings of SPIE Vol. 4937 (2002)/wurde vorgeschlagen, Tröpfchen mit eingeschlossenen Mikroorganismen zu erzeugen, die durch eine mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit z. B. Silicon-Öl getrennt sind. Auf diese Weise lässt sich eine Vielzahl von Tröpfchen mit jeweils separierten Mikroorganismen erzeugen und durch einen Schlauch fortbewegen. Die mechanische Belastung der Mikroorganismen bei der Vereinzelnung ist vergleichsweise gering.

**[0004]** In der deutschen Patentanmeldung DE 101 45 568.2 wird ein Verfahren zur Kultivierung und Analyse von mikrobiellen Einzelzellkulturen beschrieben, das auf dem Kompartimentieren einer Nährstofflösung mit eingebrachten Kulturen beruht. Ein Tröpfchenreaktor wird in der GB 2 097 692 A beschrieben. Kompartimente verschiedener Reagenzien werden in einen nicht mischbaren Trägerstrom dosiert. Diese Kompartimente können vereinigt, separiert

und zu einer Auswertestation transportiert werden. Ein komplexes mikrofluidisches System wird in der Schrift US 2008/0003142 vorgestellt, das Bausteine zum Erzeugen von Kompartimenten, zum Zudosieren von Effektoren, zum Speichern und zum Sortieren enthält. Durch Titration der Kompartimente lassen sich unterschiedliche Reaktionsbedingungen des organischen Materials erzeugen.

**[0005]** Nachteil bekannter Systeme ist, dass für die Erzeugung und die Manipulation von Kompartimenten mit Durchmessern von 0,05 mm bis 1 mm mikrofluidische Systeme mit präzise gefertigten Kanalstrukturen verwendet werden müssen. Zudem stellt die Abdeckung von Kanälen in einem Kanalkörper durch einen Deckel hohe Anforderungen an die Verbindungstechnologie.

**[0006]** In der Schrift DE 10 2008 039 117 wurde deshalb eine Anordnung für die Erzeugung und Manipulation von Kompartimenten vorgeschlagen, bei dem die Kanäle ausschließlich aus Kanülen und Schläuchen ausgeführt sind. Diese Kanülen und Schläuche werden in großen Mengen, hoher Präzision und kostengünstig hergestellt. Sie können auf einfache Art und Weise für die Verwendung in einem Mikrofluidsystem konfektioniert werden.

**[0007]** Ein weiterer Nachteil bekannter Anordnungen ist, dass bei Veränderung des Fluids in der das organische Material umgebenden Mikrosphäre relativ zum Gesamtvolumen des Kompartiments nur kleine Mengen eines Titrationsfluids zugesetzt werden können, ohne das Gesamtvolumen des Kompartimentes wesentlich zu verändern. Eine Vergrößerung des Kompartimentvolumens bedingt jedoch den Nachteil, dass sich die fluidischen Eigenschaften des Kompartimentes ändern, was zusätzliche Probleme zum Beispiel bei fluidischen Weichen hervorruft und zusätzlich eine Auswertung des Inhaltes des Kompartimentes erschwert. Außerdem wird durch die Volumenzunahme des Kompartiments ein längeres Kanalsystem benötigt, was zum einen die Druckverhältnisse im Kanalsystem verändert und zum anderen zusätzliche Kosten verursacht.

**[0008]** Für bestimmte Anwendungen beispielsweise dem Screening von Wirkstoffen ist es jedoch erforderlich, die Zusammensetzung des Mediums erheblich zu verändern und/oder eine Reaktion zwischen dem Fluid der Mikrosphäre und des Titrationsfluids zu initiieren. Soll beispielsweise die Konzentration des organischen Materials im Kompartiment verändert werden, so kann das zwar, wie in der Anordnung nach DE 10 2008 039 117 aufgezeigt, durch Verdünnung des Probenfluids erreicht werden. Soll allerdings die Verdünnung von Kompartiment zu Kompartiment verändert werden, ist die vorgeschlagene Anordnung einer Sonde, die auf ein Well mit Probenflüssigkeit aufgesetzt wird, unzureichend, da nach

jedem erzeugten Kompartiment die Verdünnung im Well geändert werden müsste.

**[0009]** Ein Beispiel für die Notwendigkeit einer Konditionierung durch Konzentrationsänderung im Kompartiment ist das Wirkstoffscreening für die Pharmaindustrie (DESHPANADE et al. "Microplates with integrated oxygen sensors for kinetic cell respiration measurement and cytotoxicity testing in primary and secondary cell lines"/Assay Drug Dev. Technol. (2005), 3(3): 299–3071). Vor dem Hintergrund der REACH-Verordnung werden zellbasierte Toxizitätstests, die High-Throughput-Techniken voraussetzen, weiter an Bedeutung gewinnen. Ein High-Throughput-Assaysystem, basierend auf konditionierten Kompartimenten im segmentierten Fluss, ist dafür hervorragend geeignet, lässt sich aber auch an weitere im Folgenden genannte Applikationen adaptieren:

- Biomedizin (Materialtestung),
- Individualmedizin (Pharmakaoptimierung, Therapieanpassung),
- Lebensmittelindustrie (Rückstandsanalytik von z. B. Pestiziden),
- Landwirtschaft (Pestizidsverträglichkeit, -optimierung).

**[0010]** Ein klassisches Beispiel ist auch das Enzym-screening, insbesondere falls sehr teure oder nur in kleinen Mengen verfügbare Substrate oder Enzyme verwendet werden.

**[0011]** Ein weiterer Nachteil einer Anordnung, bei der zunächst Kompartimente erzeugt werden, in die nachfolgend Titrationsfluide injiziert werden, besteht darin, dass dabei auch eine geringe Menge an Transportfluid die Kompartimente gelangen kann. Das Transportfluid kann für das Zellmaterial nachteilig sein. Es besteht die Gefahr, dass Zellen beschädigt oder gar abgetötet werden. Aus den gleichen Gründen wurde versucht, die Phasengrenze zwischen dem Fluid im Kompartiment und dem Transportfluid sich nicht nur durch Oberflächenspannung ausbilden zu lassen, sondern auch durch Aushärtung einer dünnen Grenzschicht. Auch in diesem Fall ist es un-zweckmäßig, diese Grenzschicht zu penetrieren, um beispielsweise ein Titrationsfluid in das Innere des Kompartimentes zu injizieren.

**[0012]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Anordnung und ein Verfahren vorzuschlagen, bei dem gleichzeitig zur Erzeugung des Kompartimentes auch eine Konditionierung der Fluide innerhalb des Kompartimentes erfolgt.

**[0013]** Die Aufgabe wird durch die Verwendung von mindestens drei ineinander geschachtelten Fluidleitern zum Ausbilden voneinander getrennter Fluidpfade gelöst, wobei jedem Fluidleiter durch eine steuerbare Flussquelle ein Fluss eines bestimmten Fluids

aufgeprägt wird, und die Fluidleiter mit dem anderen Ende in einen anderen Fluidleiter enden, der für die Ableitung des Kompartimentenstroms vorgesehen ist. Weitere Merkmale der vorteilhaft ausgestalteten Erfindung sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

**[0014]** Wesentliche Vorteile der Erfindung gegenüber herkömmlichen High-Throughput-Techniken (z. B. Pipettierroboter) sind:

- einfacher technischer Aufbau,
- kostengünstig als „Disposable“ realisierbar,
- geschlossenes System verhindert Verdunstung der Fluide und gewährleistet hohen Arbeitsschutz,
- gleiche Volumina der Kompartimente und gleiche Abstände zwischen den Kompartimenten gewährleisten Schutz vor Querkontaminationen auch bei langer Lagerung
- einfache Kopplung mit Schlauchspeichern, Analytik- und Fluidmanipulationsmodulen.

**[0015]** Die Erfindung soll anhand eines Ausführungsbeispiels erläutert werden. Es zeigen:

**[0016]** [Fig. 1](#) Anordnung der Fluidleiter

**[0017]** [Fig. 2](#) Schnittdarstellung der Fluidleiter entsprechend Schnittlinie A-A in [Fig. 1](#)

**[0018]** [Fig. 3](#) Aufbau einer Konditioniersonde

**[0019]** [Fig. 4](#) Fluidleiteranordnung

**[0020]** [Fig. 5](#) Kompartiment im Kompartiment

**[0021]** [Fig. 6](#) Konditioniermodul

**[0022]** [Fig. 7](#) Fluidleiteranordnung mit vier Fluiden

**[0023]** [Fig. 8](#) Konditioniersonde mit segmentiertem Fluss

**[0024]** [Fig. 1](#) verdeutlicht die Anordnung von drei ineinander geschachtelten Fluidleitern **1**, **2** und **3**, die in einen gemeinsamen Fluidleiter **4** für das Ableiten des Kompartimentenstroms **5** führen. In den Fluidleiter **1** wird beispielsweise ein Probenfluid **11** mit dem Fluss  $\Phi 1$  aufgeprägt. Das Probenfluid **11** enthält organisches Material, das beispielsweise in Puffer- oder einer Nährlösung gelöst bzw. resuspendiert ist. In dem Fluidleiter **2** wird beispielsweise als Konditionierfluid **12** weitere Puffer- oder Nährlösung mit dem Fluss  $\Phi 2$  zugeführt. In der Vermischungszone **9** wird das Probenfluid **11** mit dem Konditionierfluid **12** vermischt und gleichzeitig mit Transportfluid **13** umgeben. Es bildet sich ein Kompartiment **5a**, da das Probenfluid **11** und das Konditionierfluid **12** mit dem Transportfluid **13** nicht mischbar sind. Als Transportfluid **13** kann zum Beispiel Tetradekan verwendet werden, wenn

Probenfluid **11** und Konditionierfluid **12** wässrige Lösungen sind.

**[0025]** Im kontinuierlichen Fluss ist das Kompartimentvolumen vorrangig von der Geometrie der Fluidleiter **1**, **2**, **3** abhängig. In Vermischungszone **9** wird Probenfluid **11** und Konditionierfluid **12** zusammengeleitet bis der entstehende Tropfen den Fluidleiter **3** ausfüllt. Der Tropfen wird dann als Kompartiment durch das Trägerfluid **13** abgeschnürt und abtransportiert. Es gilt:

$$\Phi_4 = \Phi_1 + \Phi_2 + \Phi_3$$

**[0026]** Die Erzeugung der Flüsse  $\Phi_1$  bis  $\Phi_3$  erfolgt durch Pumpen, deren Förderleistung weitgehend unabhängig von Druckschwankungen in den Kanälen **1**, **2**, **3**, **4** sind. Beispielsweise können Spritzenpumpen verwendet werden, deren Kolben mit konstanter Vorschubgeschwindigkeit bewegt werden. Möglich ist aber auch die Verwendung von Pumpen, die in einem Regelkreis mit einem Flusssensor angeordnet sind und auf diese Weise einen Sollfluss eines Fluids auf die Kanäle **1**, **2**, **3** aufprägen.

**[0027]** In einer anderen Ausführungsvariante werden die Flüsse  $\Phi_1$  und  $\Phi_2$  zeitversetzt zu dem Fluss  $\Phi_3$  gepulst. Während der Fluss  $\Phi_3$  des Transportfluids **13** gestoppt ist, kann durch gezielte Dosierung der Flüsse  $\Phi_1$  und  $\Phi_2$  das Kompartiment in gewünschter Zusammensetzung aus Probenfluid **11** und Konditionierfluid **12** sowie Größe bzw. Volumen erzeugt werden. Nach Stoppen der Flüsse  $\Phi_1$  und  $\Phi_2$ , wird das gebildete Kompartiment durch den Fluss  $\Phi_3$  des Transportfluids **13** abgeschnürt und abtransportiert. Durch Programmierung der Förderpumpen für die Fluide **11**, **12**, **13** kann diese gepulste Kompartimentkonditionierung beliebig oft wiederholt werden.

**[0028]** Der Fluidleiter **3** kann mit einem weiteren Fluidleiter **4** für den Fluss  $\Phi_4$  mit den Kompartimenten **5** verbunden sein, der beispielsweise ein flexibler Schlauch aus Polytetrafluorethylen ausgeführt sein kann. Die Verbindung **8** kann lösbar und in Form eines Schlauchverbinders ausgeführt sein. Der Fluidleiter **3** und der Fluidleiter **4** für den Kompartimentenstrom sind vorteilhaft hydrophob beschichtet oder bestehen aus hydrophobem Material, wenn ein unpolares Transportfluid **13** verwendet wird. Die drei Fluidleiter **1**, **2**, **3** werden ineinander angeordnet und mit Durchführungs dichtungen **6** und **7** abgedichtet.

**[0029]** [Fig. 2](#) verdeutlicht anhand einer Schnittdarstellung entlang der Linie A-A in [Fig. 1](#) den konzentrischen Aufbau der Konditionieranordnung bestehend aus den Fluidleitern **1**, **2**, **3**.

**[0030]** In [Fig. 3](#) ist eine Konditioniersonde dargestellt. In einem Sondenkörper **20** befindet sich eine

Innenkanüle **25**, die mit einem Schlauchanschluss **21** verbunden ist. Die Innenkanüle **25** wird durch eine ebenfalls im Sondenkörper **20** befestigten Umhüllungskanüle **26** umfasst, die mit dem Schlauchanschluss **22** verbunden ist. Beide Kanülen **25** und **26** werden wiederum von einem rohrförmigen Teil **28** des Sondenkörpers **20** umfasst, in dem sich eine Vermischungszone **9** zwischen dem Probenfluid **11** und dem Konditionierfluid **12** ausbildet.

**[0031]** Besitzt das Probenfluid **11**, das durch die Innenkanüle **25** gefördert wird, und das Konditionierfluid **12**, das durch die Umhüllungskanüle **26** gefördert wird, einen polaren Charakter, folgt daraus, dass das Transportfluid **13** ein unpolares Fluid sein sollte. Bei Aufprägung der Flüsse auf die Fluide **11**, **12**, **13** bildet sich in der Vermischungszone **9** des Sondenkörpers **20** ein Kompartiment **5**. Die Größe des Kompartimentes **5** kann dabei durch einen Sensor überwacht werden, der im Ausführungsbeispiel durch eine Laserdiode **31** und einen Fototransistor **32** gebildet wird. Durch das Signal des Fototransistors kann ein Schaltvorgang ausgelöst werden, der die Höhe der aufgeprägten Flüsse  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$  oder/und  $\Phi_3$  beeinflusst.

**[0032]** Zur Vermeidung einer Berührung des Probenfluids **11** mit dem Transportfluid **13** ist in einer vorteilhaften Ausführung vorgesehen, dass zumindest die Stirnflächen **17** der Innenkanüle **25** und der Umhüllungskanüle **26** hydrophil beschichtet sind. Die sich daraus ergebende Benetzung der Oberflächen mit dem Konditionierfluid **12** verhindert eine ungewollte Berührung des Probenfluids **11** mit dem Transportfluid **13**. [Fig. 4](#) verdeutlicht, wie durch die Ausbildung der Geometrie der Spitzen einer Innenkanüle **25** die Vermeidung der Gefahr einer Berührung des Probenfluids **11** mit dem Transportfluid **13** verringert werden kann. Zu diesem Zweck wird die Innenkanüle **25** gegenüber der Umhüllungskanüle **26** zurückgesetzt. In einer besonders vorteilhaften Ausführung ist zudem die Innenkanüle **25** sehr dünnwandig bzw. spitz zulaufend. Die Stirnfläche **18** der Umhüllungskanüle **26** besitzt in einer besonders vorteilhaften Ausführung hydrophile Oberflächeneigenschaften.

**[0033]** Da zunächst das Probenfluid **11** mit dem Konditionierfluid **12** in Berührung kommt, kann in einer weiteren Ausführung der Erfindung bereits zu diesem Zeitpunkt eine chemische Reaktion in der Form ausgelöst werden, indem beispielsweise ein Gelieren des Probenfluids **11** einsetzt. Damit dieser Kolloidkörper **14**, wie in [Fig. 5](#) dargestellt, innerhalb eines Kompartimentes in einem Transportfluid **13** transportiert werden kann, ist dieser Kolloidkörper **14** durch ein polares Fluid als Mediumfluid **15** zu umhüllen, welches durch einen weiteren Mediumfluidleiter **19** zugesetzt wird. Eine beispielhafte Anordnung von vier ineinander geschachtelten konzentrischen Fluidleitern ist in [Fig. 6](#) dargestellt.

<b>[0034]</b> In einer weiteren Ausführungen der Erfindung kann die chemische Reaktion zwischen Probenfluid <b>11</b> und Konditionierfluid <b>12</b> auch beispielsweise zum Ausbilden einer festen Kapsel an der Grenzfläche zwischen Probenfluid <b>11</b> und Konditionierfluid <b>12</b> führen.	<b>32</b> <b>33</b> <b>34</b> <b>35</b> <b>36</b> <b>37</b> <b>38</b>	Fototransistor
<b>[0035]</b> In <b>Fig. 7</b> ist ein komplettes Konditioniersystem dargestellt. Die Konditioniersonde <b>30</b> wird zu diesem Zweck über Verbindungsschläuche <b>45</b> bis <b>47</b> mit Dosierspritzen <b>42</b> bis <b>44</b> für das Probenfluid <b>11</b> , das Mediumfluid <b>12</b> und das Transportfluid <b>13</b> verbunden. Derartige Dosierspritzen erlauben durch Kopplung mit Schrittmotoren eine sehr genaue Einstellung von Flüssen in Abhängigkeit von Sensorsignalen. Werden Kupplungen <b>55A</b> und <b>55B</b> vorgesehen, ist die gesamte Konditioniereinheit, bestehend aus den Spritzenpumpen <b>42</b> bis <b>44</b> und dem Konditioniermodul <b>40</b> als austauschbare Einheit anzusehen, die zur Vermeidung von Kontaminationen nach Gebrauch entsorgt werden kann.	<b>39</b> <b>40</b> <b>41</b> <b>42</b> <b>43</b> <b>44</b> <b>45</b> <b>46</b> <b>47</b> <b>48</b> <b>49</b> <b>50</b> <b>51</b> <b>52</b> <b>53</b> <b>54</b>	Konditioniermodul Fluidmanipulationsmodul Dosierspritze Dosierspritze Dosierspritze Verbindungsschlauch Verbindungsschlauch Verbindungsschlauch Schlauchkupplung Analytikmodul Schlauchspeicher Schrittmotor Schrittmotor Schrittmotor <b>55A</b> Kupplung, <b>55B</b> Kupplung
<b>[0036]</b> In einer weiteren Ausführung der Erfindung wird der Konditioniersonde, wie in <b>Fig. 8</b> dargestellt, mindestens ein bereits segmentiertes Fluid zugeleitet.		

#### Bezugszeichenliste

<b>1</b>	Innerer Fluidleiter
<b>2</b>	Mittlerer Fluidleiter
<b>3</b>	Äußerer Fluidleiter
<b>4</b>	Leiter für Kompartimentenstrom
<b>5</b>	Kompartiment
<b>6</b>	Durchführungsdichtung <b>1</b>
<b>7</b>	Durchführungsdichtung <b>2</b>
<b>8</b>	Anschlussdichtung
<b>9</b>	Vermischungszone
<b>10</b>	
<b>11</b>	Probenfluid
<b>12</b>	Konditionierfluid
<b>13</b>	Transportfluid
<b>14</b>	Kolloidkörper (Gelatine)
<b>15</b>	Mediumfluid
<b>16</b>	
<b>17</b>	Stirnfläche des inneren Fluidleiters
<b>18</b>	Stirnfläche des mittleren Fluidleiters
<b>19</b>	Mediumfluidleiter
<b>20</b>	Sondenkörper
<b>21</b>	Schlauchanschluss
<b>22</b>	Schlauchanschluss
<b>23</b>	Schlauchanschluss
<b>24</b>	Abgangsschlauch
<b>25</b>	Innenkanüle
<b>26</b>	Umhüllungskanüle
<b>27</b>	O-Ring
<b>28</b>	rohrförmiger Teil des Sondenkörpers <b>20</b>
<b>29</b>	
<b>30</b>	Konditioniersonde
<b>31</b>	Laserdiode

## ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### Zitierte Patentliteratur

- DE 10145568 [0004]
- GB 2097692 A [0004]
- US 2008/0003142 [0004]
- DE 102008039117 [0006, 0008]

### Zitierte Nicht-Patentliteratur

- GRODRIAN, METZE, HENKEL, ROTH, KÖHLER „Segmented flow generation by chip reactors for highly parallelized cell cultivation”/ Proceedings of SPIE Vol. 4937 (2002) [0003]
- DESHPANADE et al. ”Microplates with integrated oxygen sensors for kinetic cell respiration measurement and cytotoxicity testing in primary and secondary cell lines”/Assay Drug Dev. Technol. (2005), 3(3): 299–3071 [0009]

### Patentansprüche

1. Konditionieranordnung für Fluide in Kompartimenten, **dadurch gekennzeichnet**, dass n, mindestens aber drei ineinander geschachtelte Fluidleiter (1), (2), (3) vorhanden sind, wobei jedem der ineinander geschachtelten Fluidleiter durch eine steuerbare Flussquelle ein Fluss  $\Phi_i$  ( $\Phi_i = \Phi_1 \dots \Phi_n$ ) von Fluiden aufgeprägt ist und dass mindestens zwei benachbarte Fluidleiter miteinander mischbare Fluide leiten und in einer Vermischungszone (9) enden, die durch einen weiteren Fluidleiter umfasst wird, der ein Fluid leitet, das mit den Fluiden, die durch die in der Vermischungszone (9) endenden benachbarten Fluidleitern geleitet werden, nicht mischbar ist.
2. Konditionieranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die mindestens drei ineinander geschachtelten Fluidleiter konzentrische Flüssigkeitspfade ausbilden.
3. Konditionieranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eines der mindestens drei Fluide (11), (12), (13) ein Probenfluid (11) ist, das Proben aus anorganischen und/oder organischen Substanzen, bioaktive Moleküle, Zellen, Mikroorganismen und/oder Partikel enthält.
4. Konditionieranordnung nach Anspruch 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eines der n Fluide ein Konditionierfluid (12) ist, dass mit dem Probenfluid mischbar ist.
5. Konditionieranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Probenfluid (11) und Konditionierfluid (12) in benachbarten Fluidleitern (1) und (2) geleitet sind.
6. Konditionieranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, Probenfluid (11) und Konditionierfluid (12) so beschaffen sind, dass bei Durchmischung beider Fluide in der Vermischungszone (9) eine chemische und/oder physikalische und/oder biologische Reaktion stattfindet.
7. Konditionieranordnung nach Anspruch nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eines der Fluide, die durch die mindestens drei ineinandergeschachtelten Fluidleiter geleitet werden, als segmentierter Fluss verschiedener Fluide ausgebildet ist.
8. Konditionieranordnung nach Anspruch nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Stirnflächen (17), (18) der in der Vermischungszone endenden Fluidleiter mit einer Oberfläche ausgeführt ist, die eine definierte Oberflächenaffinität zu den durch den jeweiligen Fluidleiter (1), (2) geleiteten Fluid (11), (12) besitzt.
9. Konditionieranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die die Stirnflächen (17), (18) der in der Vermischungszone (9) endenden Fluidleiter (1), (2) axial gegeneinander versetzt sind.
10. Konditionieranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die durch die steuerbaren Flussquellen aufgeprägten Flüsse  $\Phi_1, \Phi_2, \Phi_3, \dots \Phi_n$  kontinuierlich und/oder diskontinuierlich sind.
11. Konditionieranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidleiter mit Fluidkupplungen versehen sind.
12. Konditionieranordnung nach Anspruch 1–9 und 11 dadurch gekennzeichnet, dass die Konditionieranordnung für beliebige Sterilisationsarten ausgeführt ist.
13. Verfahren zur Konditionierung von Kompartimenten, dadurch gekennzeichnet, dass ein Probenfluid (11) zunächst in einer Vermischungszone (9) mit einer Konditionierfluid (12) vermischt wird, und dass das vermischte Probenfluid (11) und Konditionierfluid (12) in einem mit diesen beiden Fluiden nicht mischbaren Transportfluid (13) ein Kompartiment ausbildet.
14. Verfahren zur Konditionierung von Kompartimenten nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Probenfluid und das Konditionierfluid während oder nach der Durchmischung spontan oder durch Energiepotenzialänderung eine chemische und/oder physikalische und/oder biologische Reaktion miteinander ausführen.
15. Verfahren zur Konditionierung von Kompartimenten nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische und/oder physikalische und/oder biologische Reaktion des Probenfluid (11) mit dem Konditionierfluid (12) durch auf die Konditionieranordnung oder auf Teile der Konditionieranordnung einwirkende Energiepotenzialänderung unterstützt wird.
16. Verfahren zur Konditionierung von Kompartimenten nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Probenfluid (11) und das Konditionierfluid (12) nach Einleiten in die Vermischungszone durch eine chemische und/oder physikalische und/oder biologische Reaktion eine für beide Fluide undurchlässige Phasengrenze ausbilden.
17. Verfahren zur Konditionierung von Kompartimenten nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet,

dass im Betriebszustand der Konditionieranordnung  
die Summe mindestens zweier Flüsse  $\Phi_i$  konstant ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen



Anhängende Zeichnungen

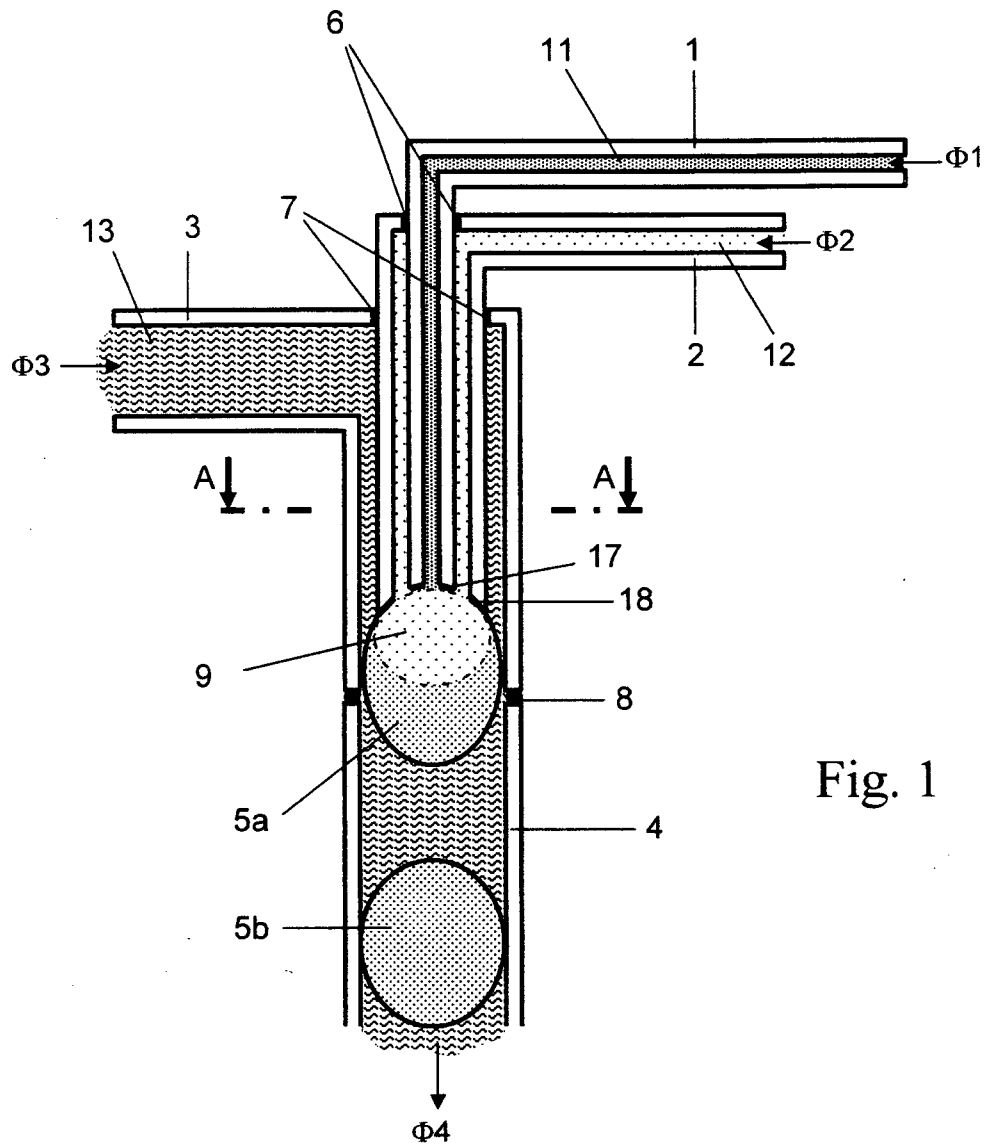


Fig. 1

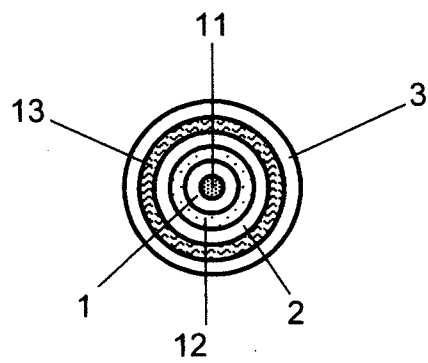


Fig. 2

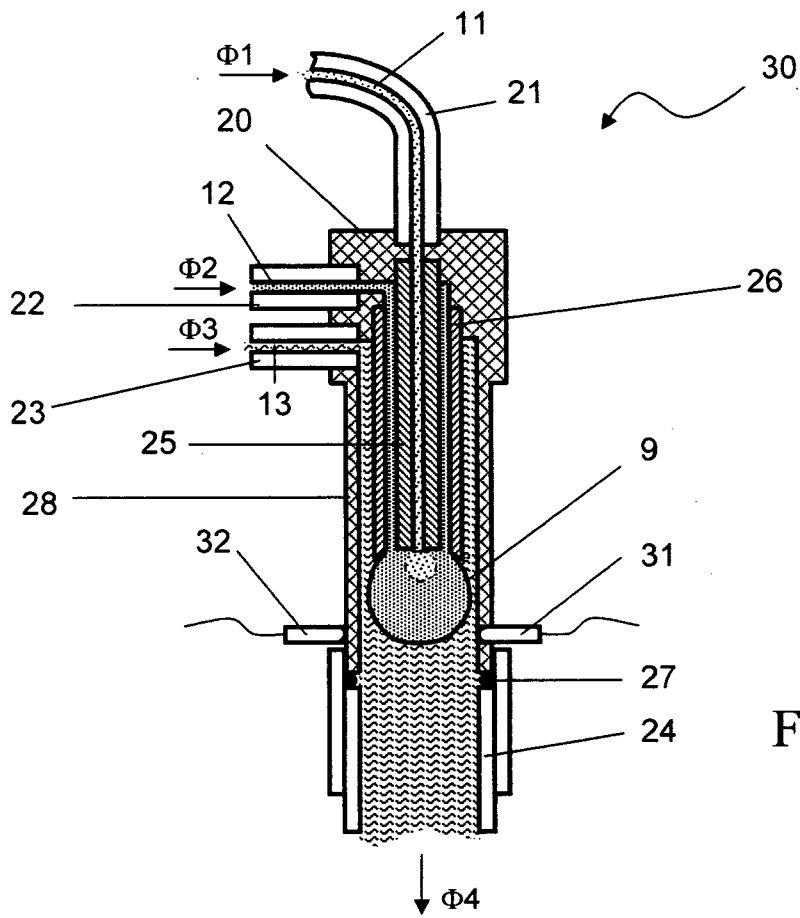


Fig. 3

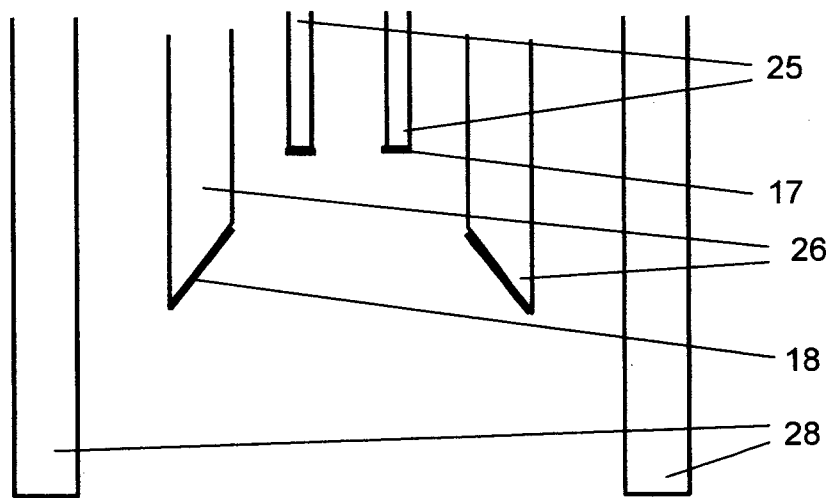


Fig. 4

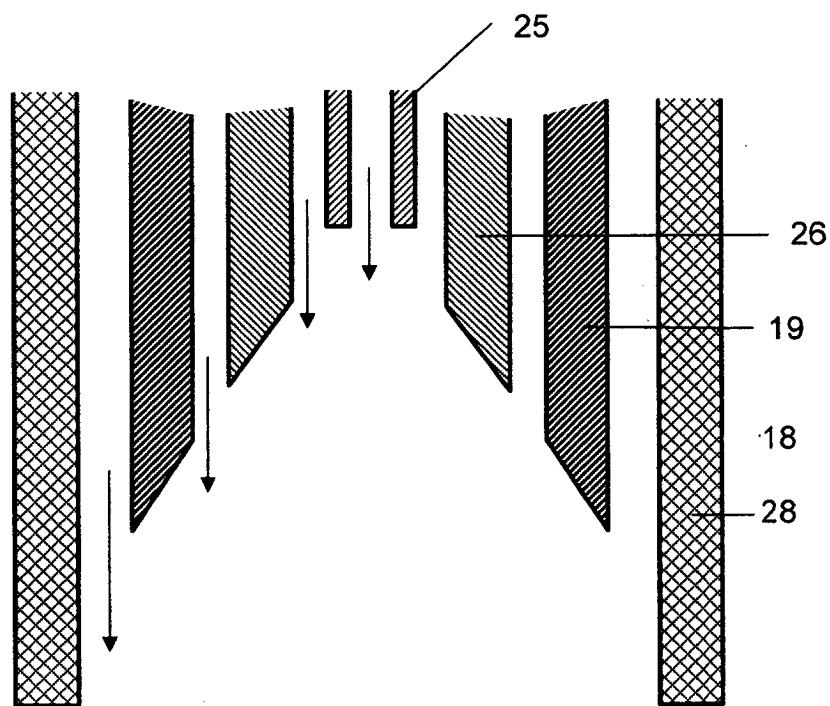
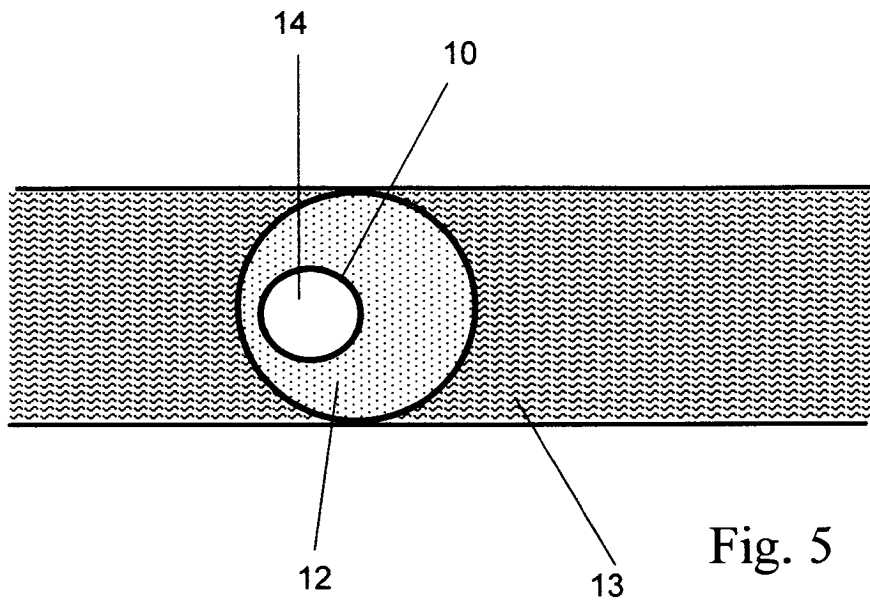


Fig. 6

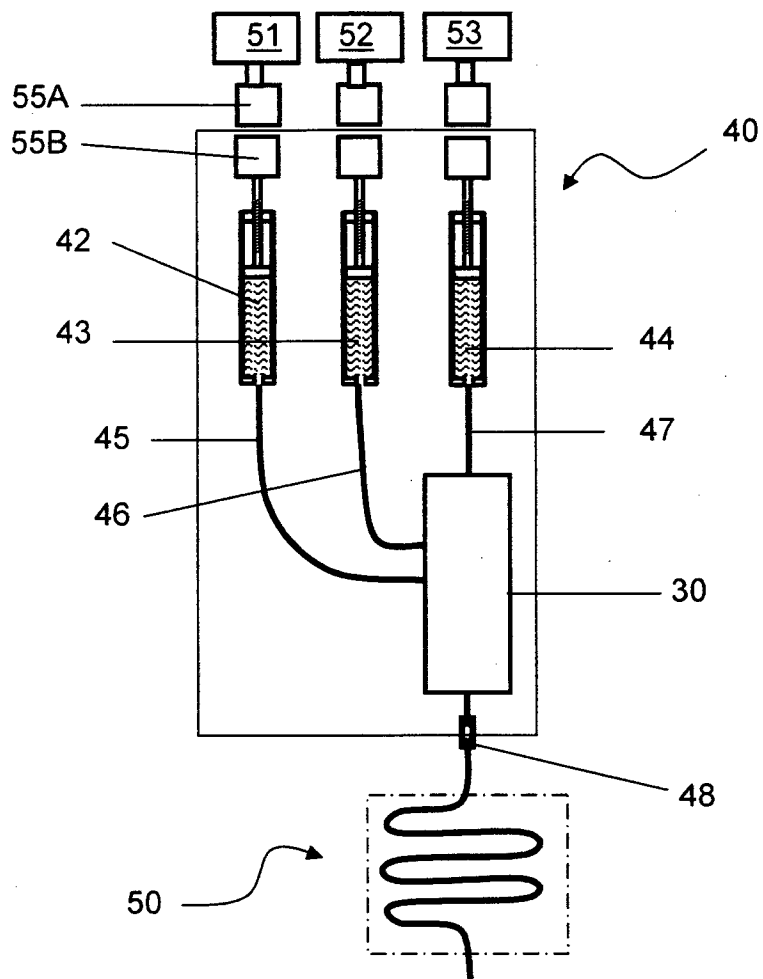


Fig. 7

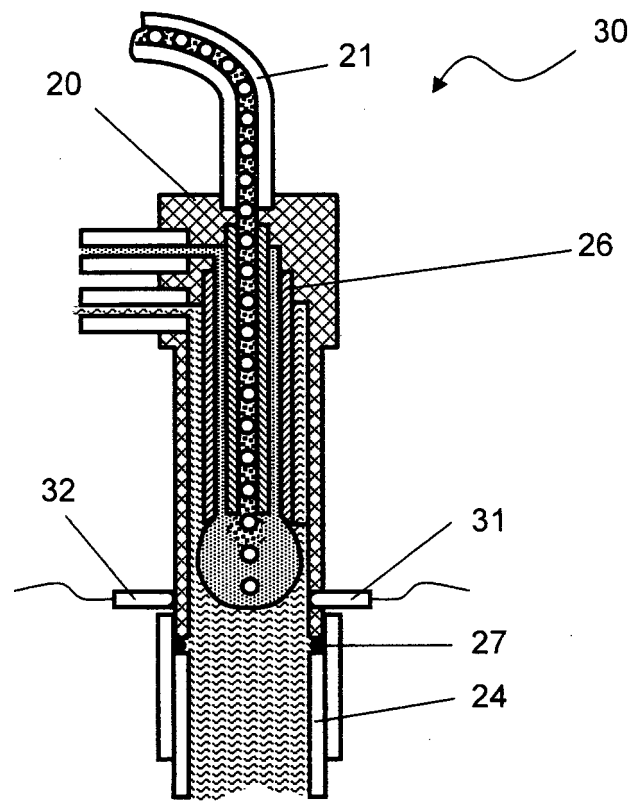


Fig. 8