„Vorrichtung zur sequentiellen Positionierung von Partikeln“

Die Erfindung betrifft eine mikrofabrizierte Vorrichtung mit einer Positionierungsvorrichtung zur sequentiellen Positionierung von Partikeln. Die Positionierungsvorrichtung weist eine vorzugsweise starre Begrenzungsstruktur auf, wobei die Begrenzungsstruktur eine erste Aufnahme zur Positionierung eines Partikels und eine zweite Aufnahme zur Positionierung eines Partikels bildet. Die erste Aufnahme und die zweite Aufnahme sind in Reihe angeordnet, wobei die Positionierungsvorrichtung eine Vorrichtungsöffnung aufweist, durch die Fluid in die Positionierungsvorrichtung strömen kann. Die Positionierungsvorrichtung weist einen Vorrichtungskanal auf, der sich von der Vorrichtungsöffnung in die Positionierungsvorrichtung hinein erstreckt, wobei der Vorrichtungskanal die erste Aufnahme und die zweite Aufnahme umfasst. Die Vorrichtung weist mindestens einen Bypasskanal auf. Die Vorrichtung weist eine Verzweigungsstelle auf, wobei der Vorrichtungskanal und der Bypasskanal über die Verzweigungsstelle derart verzweigt sind, dass ein Strömungsteilchen, das sich in der Verzweigungsstelle befindet, in den Bypasskanal oder über die Vorrichtungsöffnung in den Vorrichtungskanal strömen kann.

Eine solche Vorrichtung ist aus internationalen Anmeldung WO 2019 048 713 A1 bekannt. Wie in der Figur 27.2 D der internationalen Anmeldung ersichtlich ist, enthält die Vorrichtung einen Vorrichtungskanal, der drei Aufnahmen zur sequentiellen Positionierung von Partikeln umfasst, und zwei Bypasskanäle. Wie auf Seiten 29 und 30 der Beschreibung zu entnehmen ist, wird zunächst jedes der drei Aufnahmen mit einem Partikeln besetzt, bevor ein viertes in den Bypasskanal zu der nächsten Vorrichtung strömen kann. Dies liegt daran, dass die Kanäle einen höheren hydrodynamischen Widerstand als der Vorrichtungskanal. Dies ist auch dann der Fall, wenn sogar zwei der drei Aufnahmen des Vorrichtungskanals jeweils mit einem

Partikel belegt sind. Der höhere hydrodynamische Widerstand der Bypasskanäle ist auf ihre im Vergleich zum Vorrichtungskanal viel größere Länge zurückzuführen.

Nachteilig an der bekannten Vorrichtung ist, dass ein in die Vorrichtung strömendes Partikel zwangsläufig in den Vorrichtungskanal strömt und dass ein Partikel nur dann in den Bypasskanal strömt, wenn bereits alle Aufnahmen mit Partikeln belegt sind. Dies ist aber nicht bei jeder Anwendung erwünscht.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, die bekannte Vorrichtung derart weiterzuentwickeln, dass wählbar ist, ob ein Partikel in den Vorrichtungskanal oder in den Bypasskanal strömt.

Die Aufgabe wird durch die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 gelöst. Ebenso wird die Aufgabe durch das System und die Verfahren gemäß den Nebenansprüchen gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen sind in den jeweiligen Unteransprüchen, sowie in der Beschreibung und den Figuren beschrieben.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, dass der Vorrichtungskanal einen größeren hydrodynamischen Widerstand als der Bypasskanal aufweist. Da Partikel in einer Strömung dem Weg des geringsten Widerstandes folgen, strömen die Partikel in den Bypasskanal, sofern kein Eingriff in das System erfolgt. Ein Eingriff kann erfolgen, indem dem Partikel in der Strömung ein bestimmter Impuls verliehen werden kann, den es benötigt, um in den Vorrichtungskanal zu strömen anstatt in den Bypasskanal. Ein höherer Impuls kann dem Partikel durch gezielte Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit verliehen werden. So kann beispielsweise die Strömungsgeschwindigkeit erhöht werden, wenn sich das Partikel in der Verzweigungsstelle der Kanäle befindet.

In einer alternativen Ausführungsform weist der Vorrichtungskanal einen gleich großen hydrodynamischen Widerstand wie der Bypasskanal auf.

Vorzugsweise ist der Vorrichtungskanal derart ausgebildet, dass Fluid, das durch die Vorrichtungsöffnung einströmt, an dem der Vorrichtungsöffnung gegenüberliegenden Ende des Vorrichtungskanal (Kanalende) aus dem Vorrichtungskanal ausströmen kann. Dazu weist der Vorrichtungskanal am Kanalende mindestens eine Öffnung auf. Ein hinreichend großes Partikel kann dabei in der zweiten Aufnahme gehalten werden, während gleichzeitig das Fluid durch die Öffnung am Kanalende ausströmen kann. Die Öffnung am Kanalende hat zudem den Vorteil, dass bei Umkehr der Strömung ein Partikel, das sich in der zweiten Aufnahme befindet, aus der zweiten Aufnahme in die erste Aufnahme zu befördern oder ein Partikel, das sich in der ersten Aufnahme befindet, aus der ersten Aufnahme durch die Vorrichtungsöffnung zu befördern.

Vorzugsweise ist die erste (zweite) Aufnahme breiter als die erste Öffnung und als die zweite Öffnung. Somit kann ein elastisches Partikel, das größer als die erste und zweite Öffnung ist, während des Passierens der ersten Öffnung zusammengedrückt werden und nach dem Passieren der ersten Öffnung expandieren. Dadurch kann das Partikel verlustsicher in der ersten Aufnahme positioniert werden. Entsprechendes gilt für das Passieren der zweiten Öffnung und das Positionieren in der zweiten Aufnahme.

Die erste Aufnahme ist verschieden von der zweiten Aufnahme. Vorzugsweise ist die Vorrichtung derart ausgebildet, dass ein Partikel, das die erste Aufnahme verlässt, unmittelbar in die zweite Aufnahme gelangt. Die Aufnahmen sind somit vorzugsweise unmittelbar benachbart.

Die Vorrichtung weist vorzugsweise einen zweiten Bypasskanal auf, wobei der Vorrichtungskanal, der erste Bypasskanal und der zweite Bypasskanal über die Verzweigungsstelle derart verzweigt sind, dass ein Strömungsteilchen, das sich in der Verzweigungsstelle befindet, in den ersten Bypasskanal, in den zweiten Bypasskanal oder über die Vorrichtungsöffnung in den Vorrichtungskanal strömen kann. Dabei weist der Vorrichtungskanal einen größeren hydrodynamischen Widerstand auf als der erste Bypasskanal und als der zweite Bypasskanal. Alternativ weisen der Vorrichtungskanal, der erste Bypasskanal und der zweite Bypasskanal den gleichen hydrodynamischen Widerstand auf.

Der Begriff „Vorrichtungskanal“ ist ein Synonym für „Positionierungsvorrichtungskanal“. Der *Begriff* „Vorrichtungsöffnung“ ist ein Synonym für „Positionierungsvorrichtungsöffnung“. Diese Begriffe werden aufgrund ihrer kürzeren Schreibweise und der damit einhergehenden Verbesserung der Lesbarkeit bevorzugt.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Vorrichtungskanal auch dann einen größeren hydrodynamischen Widerstand auf als der Bypasskanal, wenn die erste Aufnahme oder die zweite Aufnahme belegt ist. Dies gilt auch dann, wenn eine der beiden Aufnahmen vollständig belegt ist, also der Aufnahmeraum vollständig gefüllt ist, insbesondere mit einem Partikel.

Die Bedingung, dass der Vorrichtungskanal einen größeren hydrodynamischen Widerstand als der Bypasskanal aufweist oder dass der Vorrichtungskanal einen gleich großen hydrodynamischen Widerstand wie der Bypasskanal aufweist, gilt insbesondere dann, wenn sich Partikel weder in dem Vorrichtungskanal noch in dem Bypasskanal befinden. Das Verhältnis der hydrodynamischen Widerstände ist daher auf die (leere) Struktur der Vorrichtung zurückzuführen, auch wenn es Anwendungen geben kann, bei denen der hydrodynamische Widerstand des Bypasskanals den des Vorrichtungskanals temporär übersteigen kann, zum Beispiel weil ein Partikel durch

den Bypasskanal strömt, dass annähernd so groß ist wie der Querschnitt des Bypasskanals.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Vorrichtung derart ausgebildet, dass ein Partikel, das über die Verzweigungsstelle in den Bypasskanal strömt und im Bypasskanal entlang der Längsachse des Bypasskanals weiterströmt, nicht in den Vorrichtungskanal gelangen kann. Diese Ausführungsform wird insbesondere den Anwendungen gerecht, bei denen ein Partikel entweder in den Bypasskanal oder in den Vorrichtungskanal strömen soll.

In einer beispielhaften Ausführungsform ist die Vorrichtung derart ausgebildet, dass bis auf die Verzweigungsstelle keine Verbindung zwischen Bypasskanal und Vorrichtungskanal existiert. Somit kann ein Partikel unabhängig von seiner Größe, des Strömungspfades und der Strömungsgeschwindigkeit (mit Ausnahme des Weges über die Verzweigungsstelle) nicht vom Bypasskanal in den Vorrichtungskanal oder umgekehrt strömen. Dies kann beispielsweise dadurch realisiert werden, dass die Seitenwand des Vorrichtungskanals geschlossen ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Bypasskanal kürzer, gleich lang oder höchstens doppelt so lang wie der Vorrichtungskanal ist. Ein Vorteil der Erfindung ist, dass der Bypasskanal wesentlich kleiner ist als der Bypasskanal der bekannten Vorrichtung. Die Länge der Kanäle ist der Hauptfaktor zur Einstellung des hydrodynamischen Widerstands. Der Kanalquerschnitt eignet sich hierzu lediglich bedingt, da er die Maßgabe erfüllen muss, ein Partikel mit einem bestimmten Durchmesser passieren zu lassen. Im Gegensatz zur bekannten Vorrichtung, die auf einen langen Bypasskanal angewiesen ist, um den erforderlichen hydrodynamischen Widerstand einzustellen, kann der erfindungsgemäße Bypasskanal sogar kleiner als der Vorrichtungskanal sein. Ein Blick in die Figur 27.2 D der WO 2019 048 713 A1 verdeutlich bereits, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung demgegenüber eine enorme Platzersparnis zur Folge hat.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Begrenzungsstruktur einen ersten Begrenzungsabschnitt auf, wobei der erste Begrenzungsabschnitt eine erste Öffnung bildet, so dass ein Partikel durch die erste Öffnung in die erste Aufnahme gelangen kann. Zusätzlich oder alternativ weist die Begrenzungsstruktur einen zweiten Begrenzungsabschnitt auf, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt eine zweite Öffnung bildet, so dass ein Partikel durch die zweite Öffnung in die zweite Aufnahme gelangen kann. Die erste Öffnung ist vorzugsweise die Vorrichtungsöffnung ist.

Vorzugsweise ist die Vorrichtung derart ausgebildet, dass ein Partikel unmittelbar von der ersten Aufnahme in die zweite Aufnahme gelangt, wenn das Partikel durch die zweite Öffnung in die zweite Aufnahme gelangt. Somit sind die Aufnahmen unmittelbar benachbart. Diese Ausführungsform eignet sich für Anwendungen, bei denen sich zwei Partikel, die sich jeweils in einer Aufnahme befinden, berühren sollen.

In einer bevorzugten Ausführungsform bilden der erste Begrenzungsabschnitt und der zweite Begrenzungsabschnitt die erste Aufnahme wobei die Positionierungsvorrichtung einen dritten Begrenzungsabschnitt aufweist. Der zweite Begrenzungsabschnitt und der dritte Begrenzungsabschnitt bilden dabei die zweite Aufnahme.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist der erste Begrenzungsabschnitt zwei getrennte Abschnittsteile auf, wobei die Abschnittsteile die erste Öffnung definieren. Zusätzlich oder alternativ weist der zweite Begrenzungsabschnitt zwei getrennte Abschnittsteile auf, wobei die Abschnittsteile die zweite Öffnung definieren. Vorzugsweise ist der dritte Begrenzungsabschnitt einteilig. Vorzugsweise liegt der dritte Abschnitt auf der Längsachse des Vorrichtungskanals und erstreckt sich nicht über den gesamten Querschnitt des Vorrichtungskanals. Dadurch kann Fluid, das in den Vorrichtungskanal über die Vorrichtungsöffnung einströmt, den Vorrichtungskanal auf der der Vorrichtungsöffnung gegenüberliegenden Seite des Vorrichtungskanals verlassen.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Begrenzungsabschnitte entlang einer Achse zueinander beabstandet, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt zwischen dem ersten Begrenzungsabschnitt und dem dritten Begrenzungsabschnitt angeordnet ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Positionierungsvorrichtung spiegelsymmetrisch zu einer Ebene, wobei die Ebene durch die erste Öffnung und die zweite Öffnung verläuft und vorzugsweise nicht die Abschnittsteile der ersten Begrenzungsstruktur und die Abschnittsteile der zweiten Begrenzungsstruktur schneidet, wobei die Ebene vorzugsweise die dritte Begrenzungsstruktur schneidet.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Begrenzungsstruktur derart ausgebildet, dass ein starres kugelförmiges Objekt, das sich vorzugsweise vollständig in der ersten Aufnahme befindet, an einer Bewegung in Richtung der ersten Öffnung und an einer Bewegung in Richtung der zweiten Öffnung gehindert ist, wenn das Objekt einen derart großen Durchmesser hat, dass es weder die erste Öffnung noch die zweite Öffnung passieren kann, und den ersten Begrenzungsabschnitt und den zweiten Begrenzungsabschnitt kontaktiert, und/oder wobei die Begrenzungsstruktur derart ausgebildet ist, dass ein starres kugelförmiges Objekt, das sich vorzugsweise vollständig in der zweiten Aufnahme befindet, an einer Bewegung in Richtung der

zweiten Öffnung und an einer Bewegung in entgegengesetzter Richtung gehindert ist, wenn das Objekt einen derart großen Durchmesser hat, dass es weder die erste Öffnung noch die zweite Öffnung passieren kann, und den zweiten Begrenzungsabschnitt und den dritten Begrenzungsabschnitt kontaktiert. Diese Ausführungsform hat den Vorteil, dass insbesondere kugelförmige Partikel in der ersten und zweiten Aufnahme sicher positioniert werden können.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Vorrichtung ein erstes Partikel und ein zweites Partikel auf. Dabei ist das erstes Partikel in der ersten Aufnahme positioniert und das zweites Partikel ist in der zweiten Aufnahme positioniert, wobei sich die Partikel vorzugsweise berühren, wobei das erste und zweite Partikel vorzugsweise ein Hydrogel umfassen, wobei vorzugsweise das erste Partikel eine oder mehrere Arten von Bindungsmolekülen, wie etwa Antikörper oder Aptamere, beinhaltet und das zweite Partikel eine oder mehrere biologische Zellen, Viren oder zelluläre Bestandteile beinhaltet.

Ferner betrifft die Erfindung ein System aufweisend eine erste erfindungsgemäße Vorrichtung und mindestens eine zweite erfindungsgemäße Vorrichtung, wobei die erste Vorrichtung und die zweite Vorrichtung über einen Verbindungskanal derart verbunden sind, dass ein Partikel, das an der Verzweigungsstelle der ersten Vorrichtung in den Bypasskanal strömt, über den Verbindungskanal in die Verzweigungsstelle der zweiten Vorrichtung gelangen kann. Vorzugsweise umfasst das System eine Vielzahl von erfindungsgemäßen Vorrichtungen. Da bereits die erfindungsgemäße Vorrichtung im Vergleich zum Stand der Technik eine enorme Platzersparnis gewährleistet, gilt dies in besonderem Maße für das System. Das erfindungsgemäße System erlaubt es, eine deutlich höhere Anzahl von Partikeln zu behandeln und zu analysieren. Dadurch kann die Produktivität von biotechnologischen Verfahren deutlich gesteigert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Verbindungskanal einen Einlassabschnitt auf, wobei der Einlassabschnitt mit der Verzweigungsstelle der zweiten Vorrichtung verbunden ist. Vorzugsweise sind der Einlassabschnitt und der Vorrichtungskanal der zweiten Vorrichtung koaxial oder die Achse des Einlassabschnitts und die Achse des Vorrichtungskanals bilden einen Winkel von -45° bis 45°. Aufgrund dieser Anordnung ist ein geringerer Impuls erforderlich, um ein Partikel in den Vorrichtungskanal zu bewegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Verbindungskanal einen Verlängerungsabschnitt auf. Der Verlängerungsabschnitt ist vorzugsweise schlangenförmig. Vorzugsweise erstreckt sich der Verlängerungsabschnitt quer oder schräg zu der Achse des Vorrichtungskanals der ersten Vorrichtung und des

Vorrichtungskanals der zweiten Achse, die insbesondere bevorzugt koaxial sind. Auf diese Weise verbleibt eine dichte Anordnung der Vorrichtungen bei gleichzeitiger Verlängerung des Strömungswegs der Partikel von einer Vorrichtung zur anderen. Für bestimme Anwendungen ist ein längerer Strömungsweg und eine längere Strömungsdauer von Partikeln erforderlich oder vorteilhaft.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, wobei das Verfahren die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen eines ersten Partikels in die erste Aufnahme, so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das erste Partikel die erste Öffnung passiert; Bewegen des ersten Partikels in die zweite Aufnahme, so dass das erste Partikel in der zweiten Aufnahme positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung passiert; Bewegen eines zweiten Partikels in die erste Aufnahme, so dass das zweite Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das zweite Partikel die erste Öffnung passiert. Vorzugsweise berühren sich die Partikel, während sie in der jeweiligen Aufnahme sind. Alternativ können sie auch beabstandet sein, wobei sie vorzugsweise einen Mindestabstand zueinander von höchstens 20, 40 oder 60 µm aufweisen.

Vorzugsweise sind die Partikel unterschiedlichen Partikeltyps. Das erste Partikel ist also ein Partikel eines ersten Partikeltyps und das zweite Partikel ist ein Partikel eines zweiten Partikeltyps. Im Sinne der Erfindung bedeutet „Partikeltyp“ ein Typ eines Partikels, der durch die Ausprägung eines oder mehrerer Merkmale definiert ist. Ein Merkmal kann beispielsweise die Zusammensetzung des Partikels sein. Ein Partikeltyp unterscheidet sich von einem anderen dann, wenn Ausprägungen mindestens eines Merkmals verschieden sind.

Das Partikel kann beispielsweise Zellen oder biologische Moleküle (zum Beispiel Antikörper) beinhalten.

Vorzugsweise sind biologische Zellen in einem Partikel ersten Partikeltyps enthalten (zum Beispiel in diesem eingeschlossen). Zusätzlich oder alternativ sind Bindungsmoleküle (zum Beispiel Antikörper) in einem Partikel zweiten Partikeltyps enthalten.

Vorzugweise kann die Positionierungsvorrichtung maximal zwei Partikel, namentlich das erste und das zweite Partikel, aufnehmen.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner den nachstehenden Schritt: Bewegen des zweiten Partikels durch die erste Öffnung, so dass das zweite Partikel die erste Aufnahme verlässt.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte: Bewegen des ersten Partikels in die erste Aufnahme, so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung passiert; Bewegen des ersten Partikels durch die erste Öffnung, so dass das erste Partikel die erste Aufnahme verlässt.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Bewegen des ersten oder zweiten Partikels in die erste Aufnahme (wobei das erste oder zweite Partikel die erste Öffnung passiert) durch Erhöhung des Impulses des Partikels, wenn das Partikel an der Verzweigungsstelle ist, wobei die Erhöhung des Impulses derart erfolgt, dass der Impuls einen Schwellenwert erreicht, wobei bei Nichterreichung des Schwellenwerts das Partikel in den Bypasskanal strömt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das erste Partikel elastisch und größer als die erste Öffnung und als die zweite Öffnung. Zusätzlich oder alternativ ist das zweite Partikel elastisch und größer als die erste Öffnung und als die zweite Öffnung. Die Elastizität führt dazu, dass das jeweilige Partikel durch die jeweilige Öffnung gequetscht werden kann, wohingegen ein entsprechendes starres Partikel die Öffnung nicht passieren könnte. Vorzugsweise ist das Partikel nach Passieren der Öffnung wieder in einem nicht verformten Zustand. Vorzugsweise haben die Partikel die gleiche Elastizität und/oder die gleiche Masse und/oder die gleiche Größe. Alternativ haben die Partikel unterschiedliche Elastizitäten und/oder die unterschiedliche Massen und/oder die unterschiedliche Größen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Bewegen eines Partikels durch die Strömung eines Fluids bewirkt, in dem sich das Partikel befindet, wobei durch Einstellung der Strömungsgeschwindigkeit die Partikelgeschwindigkeit eingestellt wird, so dass dem Partikel ein Impuls verliehen wird, um die betreffende Öffnung zu passieren, wobei vorzugsweise die Strömungsgeschwindigkeit die einzige Stellgröße ist.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einem erfindungsgemäßen System, wobei das Verfahren die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen eines ersten Partikels in die erste Aufnahme der ersten Vorrichtung, so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das erste Partikel die erste Öffnung der ersten Vorrichtung passiert; Bewegen eines zweiten Partikels in die erste Aufnahme der zweiten Vorrichtung, so dass das zweite Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das zweite Partikel die erste Öffnung der zweiten Vorrichtung passiert.

Vorzugsweise sind das erste Partikel und das zweite Partikel gleichen Partikeltyps.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte: Bewegen des ersten Partikels in die zweite Aufnahme der ersten Vorrichtung, so dass das erste Partikel in der zweiten Aufnahme positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung passiert; Bewegen des zweiten Partikels in die zweite Aufnahme der zweiten Vorrichtung, so dass das zweite Partikel in der zweiten Aufnahme positioniert ist, wobei das zweite Partikel die zweite Öffnung passiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner den nachstehenden Schritt: Durchspülen der Positionierungsvorrichtung der ersten Vorrichtung und der Positionierungsvorrichtung der zweiten Vorrichtung mit einem Fluid, das eine Beadpopulation eines ersten Typs enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte: Bewegen eines dritten Partikels in die erste Aufnahme der ersten Vorrichtung, so dass das dritte Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das dritte Partikel die erste Öffnung der ersten Vorrichtung passiert; Bewegen eines vierten Partikels in die erste Aufnahme der zweiten Vorrichtung, so dass das vierte Partikel in der ersten Aufnahme positioniert ist, wobei das vierte Partikel die erste Öffnung der zweiten Vorrichtung passiert; Durchspülen der Positionierungsvorrichtung der ersten Vorrichtung und der Positionierungsvorrichtung der zweiten Vorrichtung mit einem Fluid, das eine Beadpopulation eines zweiten Typs enthält.

Vorzugsweise sind das dritte Partikel und das vierte Partikel gleichen Partikeltyps. Besonders bevorzugt unterscheidet sich ihr Partikeltyp von dem des ersten und zweiten Partikels.

Die Erfindung betrifft ferner eine Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung. Ferner betrifft die Erfindung eine Verwendung des erfindungsgemäßen Systems zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einem erfindungsgemäßen System.

Beispielhafte Ausführungsformen werden anhand der nachstehenden Figuren beschrieben. Darin zeigen:

Fig. 1 eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Fig. 2 eine Ausführung eines erfindungsgemäßen Systems,

Fig. 3 eine mögliche Reihenfolge bei der Positionierung von Partikeln

Figur 1 zeigt eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 1 mit einer Positionierungsvorrichtung 2 zur sequentiellen Positionierung von Partikeln. Die Positionierungsvorrichtung 2 weist eine starre Begrenzungsstruktur auf. Die Begrenzungsstruktur bildet eine erste Aufnahme 3 zur Positionierung eines Partikels und eine zweite Aufnahme 4 zur Positionierung eines Partikels. Die erste Aufnahme 3 und die zweite Aufnahme 4 sind in Reihe angeordnet. Die Positionierungsvorrichtung weist eine Vorrichtungsöffnung 5 auf, durch die Fluid in die Positionierungsvorrichtung 2 strömen kann. Die Positionierungsvorrichtung 2 weist einen Vorrichtungskanal auf, der sich von der Vorrichtungsöffnung 5 in die Positionierungsvorrichtung 2 hinein erstreckt, wobei der Vorrichtungskanal die erste Aufnahme 3 und die zweite Aufnahme 4 umfasst. Die Vorrichtung 1 weist einen ersten Bypasskanal 6 und einen zweiten Bypasskanal 7 auf. Die Vorrichtung weist eine Verzweigungsstelle 8 auf, wobei der Vorrichtungskanal, der erste Bypasskanal 6 und der zweite Bypasskanal 7 über die Verzweigungsstelle 8 derart verzweigt sind, dass ein Strömungsteilchen, das sich in der Verzweigungsstelle 8 befindet, in den ersten Bypasskanal 6, in den zweiten Bypasskanal 7 oder über die Vorrichtungsöffnung 5 in den Vorrichtungskanal strömen kann. Der Vorrichtungskanal weist einen größeren hydrodynamischen Widerstand als der erste Bypasskanal 6 und als der zweite Bypasskanal 7 auf.

Die Begrenzungsstruktur weist einen ersten Begrenzungsabschnitt 9 auf, wobei der erste Begrenzungsabschnitt eine erste Öffnung 5 bildet, so dass ein Partikel durch die erste Öffnung 5 in die erste Aufnahme 3 gelangen kann. Zusätzlich weist die Begrenzungsstruktur einen zweiten Begrenzungsabschnitt 10 auf, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt 10 eine zweite Öffnung 11 bildet, so dass ein Partikel durch die zweite Öffnung 11 in die zweite Aufnahme 4 gelangen kann. Die erste Öffnung 5 ist vorliegend identisch mit der Vorrichtungsöffnung 5 ist.

Der erste Begrenzungsabschnitt 9 und der zweite Begrenzungsabschnitt 10 bilden die erste Aufnahme 3 wobei die Positionierungsvorrichtung einen dritten Begrenzungsabschnitt 12 aufweist. Der zweite Begrenzungsabschnitt 10 und der dritte Begrenzungsabschnitt 12 bilden dabei die zweite Aufnahme 4.

Der erste Begrenzungsabschnitt 9 weist zwei getrennte Abschnittsteile auf, wobei die Abschnittsteile die erste Öffnung 5 definieren. Zusätzlich weist der zweite

Begrenzungsabschnitt 10 zwei getrennte Abschnittsteile auf, wobei die Abschnittsteile die zweite Öffnung 11 definieren. Der dritte Begrenzungsabschnitt 12 ist einteilig.

Figur 2 zeigt eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems 100 aufweisend eine erste erfindungsgemäße Vorrichtung 1 und eine zweite erfindungsgemäße Vorrichtung 1. Dabei sind die erste Vorrichtung 1 und die zweite Vorrichtung 1 über einen Verbindungskanal 101 derart verbunden, dass ein Partikel, das an der Verzweigungsstelle 8 der ersten Vorrichtung in einen der beiden Bypasskanäle 6 oder 7 strömt, über den Verbindungskanal in die Verzweigungsstelle 8 der zweiten Vorrichtung 1 gelangen kann.

Der Verbindungskanal 101 weist einen Einlassabschnitt 102 auf, wobei der Einlassabschnitt 102 mit der Verzweigungsstelle 8 der zweiten Vorrichtung 1 verbunden ist. Der gerade Einlassabschnitt 102 und der Vorrichtungskanal der zweiten Vorrichtung sind koaxial. Der Verbindungskanal 101 weist einen schlangenförmigen Verlängerungsabschnitt auf.

Figur 3 zeigt eine mögliche Reihenfolge bei der Positionierung von Partikeln in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die linke Teilfigur zeigt die Vorrichtung mit einem ersten Partikel 200, das in der ersten Aufnahme 3 positioniert wurde. Das Partikel 200 ist elastisch und im nicht verformten Zustand kugelförmig. Es ist größer als die erste Öffnung 5. Mittels der Strömung wurde dem Partikel 200 ein hinreichend großer Impuls verliehen, sodass es die erste Öffnung 5 passieren konnte. Die mittlere Teilfigur zeigt das erste Partikel 200 in der zweiten Aufnahme 4. Dabei wurde mittels der Strömung der Impuls des Partikels 200 erhöht, sodass es die zweite Öffnung 11 passieren konnte. Die rechte Teilfigur zeigt ein zweites Partikel 201, dass in der ersten Aufnahme 3 positioniert ist. Das zweite Partikel 201 ist elastisch und im nicht verformten Zustand kugelförmig. Es ist größer als die erste Öffnung 5. Mittels der Strömung wurde der Impuls des zweiten Partikels 201 erhöht, sodass es die erste Öffnung 5 passieren konnte.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung (1), die vorzugsweise mikrofabriziert ist, aufweisend eine Positionierungsvorrichtung zur sequentiellen Positionierung von Partikeln, wobei die Positionierungsvorrichtung eine vorzugsweise starre Begrenzungsstruktur aufweist, wobei die Begrenzungsstruktur eine erste Aufnahme (3) zur Positionierung eines Partikels und eine zweite Aufnahme (4) zur Positionierung eines Partikels bildet, wobei die erste Aufnahme (3) und die zweite Aufnahme (4) in Reihe angeordnet sind, wobei die Positionierungsvorrichtung eine Vorrichtungsöffnung (5) aufweist, durch die Fluid in die Positionierungsvorrichtung strömen kann, wobei die Positionierungsvorrichtung einen Vorrichtungskanal aufweist, der sich von der Vorrichtungsöffnung (5) in die Positionierungsvorrichtung hinein erstreckt, wobei der Vorrichtungskanal die erste Aufnahme (5) und die zweite Aufnahme (5) umfasst, wobei die Vorrichtung (1) mindestens einen Bypasskanal (6, 7) aufweist, wobei die Vorrichtung (1) eine Verzweigungsstelle (8) aufweist, wobei der Vorrichtungskanal und der Bypasskanal (6, 7) über die Verzweigungsstelle (8) derart verzweigt sind, dass ein Strömungsteilchen, das sich in der Verzweigungsstelle (8) befindet, in den Bypasskanal (6, 7) oder über die Vorrichtungsöffnung (5) in den Vorrichtungskanal strömen kann, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Vorrichtungskanal einen größeren hydrodynamischen Widerstand als der Bypasskanal (6, 7) aufweist oder dass der Vorrichtungskanal einen gleich großen hydrodynamischen Widerstand wie der Bypasskanal (6, 7) aufweist.

2. Vorrichtung (1) nach vorherigem Anspruch, wobei die Vorrichtung (1) derart ausgebildet ist, dass ein Partikel, das über die Verzweigungsstelle (8) in den Bypasskanal (6, 7) strömt und im Bypasskanal (6, 7) entlang der Längsachse des Bypasskanals (6, 7) weiterströmt, nicht in den Vorrichtungskanal gelangen kann.

3. Vorrichtung (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Bypasskanal (6, 7) kürzer, gleich lang oder höchstens doppelt so lang wie der Vorrichtungskanal ist.

4. Vorrichtung (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Begrenzungsstruktur einen ersten Begrenzungsabschnitt (9) aufweist, wobei der erste Begrenzungsabschnitt (9) eine erste Öffnung (5) bildet, so dass ein Partikel durch die erste Öffnung (5) in die erste Aufnahme (3) gelangen kann und/oder die Begrenzungsstruktur einen zweiten Begrenzungsabschnitt (10) aufweist, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt (10) eine zweite Öffnung (11) bildet, so dass ein Partikel durch die zweite Öffnung (11) in die zweite Aufnahme (3) gelangen kann, wobei die erste Öffnung (5) vorzugsweise die

Vorrichtungsöffnung (5) ist, wobei die Vorrichtung (1) vorzugsweise derart ausgebildet ist, dass ein Partikel unmittelbar von der ersten Aufnahme in die zweite Aufnahme gelangt, wenn das Partikel durch die zweite Öffnung (11) in die zweite Aufnahme (3) gelangt.

5. Vorrichtung (1) nach vorherigem Anspruch, wobei der erste Begrenzungsabschnitt (9) und der zweite Begrenzungsabschnitt (10) die erste Aufnahme (3) bilden, wobei die Positionierungsvorrichtung einen dritten Begrenzungsabschnitt (12) aufweist, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt (10) und der dritte Begrenzungsabschnitt (12) die zweite Aufnahme (4) bilden.

6. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 4 oder 5, wobei der erste Begrenzungsabschnitt (9) zwei getrennte Abschnittsteile aufweist, wobei die Abschnittsteile die erste Öffnung (5) definieren und/oder wobei der zweite Begrenzungsabschnitt (10) zwei getrennte Abschnittsteile aufweist, wobei die Abschnittsteile die zweite Öffnung (11) definieren.

7. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei die Begrenzungsabschnitte entlang einer Achse zueinander beabstandet sind, wobei der zweite Begrenzungsabschnitt (10) zwischen dem ersten Begrenzungsabschnitt (9) und dem dritten Begrenzungsabschnitt (12) angeordnet ist.

8. Vorrichtung (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Positionierungsvorrichtung spiegelsymmetrisch zu einer Ebene ist, wobei die Ebene durch die erste Öffnung (5) und die zweite Öffnung (11) verläuft und vorzugsweise nicht die Abschnittsteile der ersten Begrenzungsstruktur (9) und die Abschnittsteile der zweiten Begrenzungsstruktur (10) schneidet, wobei die Ebene vorzugsweise die dritte Begrenzungsstruktur (12) schneidet.

9. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 5 bis 8, wobei die Begrenzungsstruktur derart ausgebildet ist, dass ein starres kugelförmiges Objekt, das sich vorzugsweise vollständig in der ersten Aufnahme (3) befindet, an einer Bewegung in Richtung der ersten Öffnung (5) und an einer Bewegung in Richtung der zweiten Öffnung (11) gehindert ist, wenn das Objekt einen derart großen Durchmesser hat, dass es weder die erste Öffnung (5) noch die zweite Öffnung (11) passieren kann, und den ersten Begrenzungsabschnitt und den zweiten Begrenzungsabschnitt kontaktiert, und/oder wobei die Begrenzungsstruktur derart ausgebildet ist, dass ein starres kugelförmiges Objekt, das sich vorzugsweise vollständig in der zweiten Aufnahme (4) befindet, an einer Bewegung in Richtung der zweiten Öffnung (11) und an einer Bewegung

in entgegengesetzter Richtung gehindert ist, wenn das Objekt einen derart großen Durchmesser hat, dass es weder die erste Öffnung (3) noch die zweite Öffnung (11) passieren kann, und den zweiten Begrenzungsabschnitt und den dritten Begrenzungsabschnitt kontaktiert.

10. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Vorrichtung (1) ein erstes Partikel (200) und ein zweites Partikel (201) aufweist, wobei das erstes Partikel (200) in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das zweites Partikel (201) in der zweiten Aufnahme (4) positioniert ist, wobei sich die Partikel vorzugsweise berühren, wobei das erste und zweite Partikel vorzugsweise ein Hydrogel umfassen, wobei vorzugsweise das erste Partikel eine oder mehrere Arten von Bindungsmolekülen, wie etwa Antikörper oder Aptamere, beinhaltet und das zweite Partikel eine oder mehrere biologische Zellen, Viren oder zelluläre Bestandteile beinhaltet.

11. System (100), aufweisend eine erste Vorrichtung (1) nach einem der vorherigen Ansprüche und eine zweite Vorrichtung (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die erste Vorrichtung (1) und die zweite Vorrichtung (1) über einen Verbindungskanal derart verbunden sind, dass ein Partikel, das an der Verzweigungsstelle (8) der ersten Vorrichtung in den Bypasskanal (6, 7) strömt, über den Verbindungskanal (101) in die Verzweigungsstelle (8) der zweiten Vorrichtung (1) gelangen kann.

12. System (100) nach vorherigem Anspruch, wobei der Verbindungskanal (101) einen Einlassabschnitt (102) aufweist, wobei der Einlassabschnitt (102) mit der Verzweigungsstelle (8) der zweiten Vorrichtung (1) verbunden ist.

13. System (100) nach einem der vorherigen Systemansprüche, wobei der Verbindungskanal (101) einen vorzugsweise schlangenförmigen Verlängerungsabschnitt aufweist.

14. Verfahren zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einer Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Verfahren die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen eines ersten Partikels in die erste Aufnahme (3), so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das erste Partikel die erste Öffnung (5) passiert; Bewegen des ersten Partikels in die zweite Aufnahme (10), so dass das erste Partikel in der zweiten Aufnahme (4) positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung (11) passiert; Bewegen eines zweiten Partikels in die erste Aufnahme (3), so dass das zweite Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das zweite Partikel die erste Öffnung (5) passiert.

15. Verfahren nach vorherigem Anspruch, wobei das Verfahren ferner den nachstehenden Schritt umfasst: Bewegen des zweiten Partikels durch die erste Öffnung (5), so dass das zweite Partikel die erste Aufnahme (3) verlässt.

16. Verfahren nach vorherigem Anspruch, wobei das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen des ersten Partikels in die erste Aufnahme (3), so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung (11) passiert; Bewegen des ersten Partikels durch die erste Öffnung (5), so dass das erste Partikel die erste Aufnahme (3) verlässt.

17. Verfahren nach einem der vorherigen Verfahrensansprüche, wobei das Bewegen des ersten oder zweiten Partikels in die erste Aufnahme (3), wobei das erste oder zweite Partikel die erste Öffnung (5) passiert, durch Erhöhung des Impulses des Partikels erfolgt, wenn das Partikel an der Verzweigungsstelle (8) ist, wobei die Erhöhung des Impulses derart erfolgt, dass der Impuls einen Schwellenwert erreicht, wobei bei Nichterreichung des Schwellenwerts das Partikel in den Bypasskanal (6, 7) strömt.

18. Verfahren nach einem der vorherigen Verfahrensansprüche, wobei das erste Partikel elastisch und größer als die erste Öffnung (5) und als die zweite Öffnung (11) ist und/oder das zweite Partikel elastisch und größer als die erste Öffnung und als die zweite Öffnung ist.

19. Verfahren nach einem der vorherigen Verfahrensansprüche, wobei das Bewegen eines Partikels durch die Strömung eines Fluids bewirkt wird, in dem sich das Partikel befindet, wobei durch Einstellung der Strömungsgeschwindigkeit die Partikelgeschwindigkeit eingestellt wird, so dass dem Partikel ein Impuls verliehen wird, um die betreffende Öffnung zu passieren, wobei vorzugsweise die Strömungsgeschwindigkeit die einzige Stellgröße ist.

20. Verfahren zur sequentiellen Positionierung von Partikeln in einem System (100) nach einem der vorhergien Systemansprüche, wobei das Verfahren die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen eines ersten Partikels in die erste Aufnahme (3) der ersten Vorrichtung, so dass das erste Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das erste Partikel die erste Öffnung (5) der ersten Vorrichtung passiert; Bewegen eines zweiten Partikels in die erste Aufnahme (3) der zweiten Vorrichtung, so dass das zweite Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das zweite Partikel die erste Öffnung (5) der zweiten Vorrichtung passiert.

21. Verfahren nach vorherigem Anspruch, wobei das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen des ersten Partikels in die zweite Aufnahme (4) der ersten Vorrichtung, so dass das erste Partikel in der zweiten Aufnahme (4) positioniert ist, wobei das erste Partikel die zweite Öffnung (11) passiert; Bewegen des zweiten Partikels in die zweite Aufnahme (4) der zweiten Vorrichtung, so dass das zweite Partikel in der zweiten Aufnahme (4) positioniert ist, wobei das zweite Partikel die zweite Öffnung (11) passiert.

22. Verfahren nach einem der beiden vorherigen Ansprüche, wobei das Verfahren ferner den nachstehenden Schritt umfasst: Durchspülen der Positionierungsvorrichtung der ersten Vorrichtung und der Positionierungsvorrichtung der zweiten Vorrichtung mit einem Fluid, das eine Beadpopulation eines ersten Typs enthält.

23. Verfahren nach einem der beiden vorherigen Ansprüche, wobei das Verfahren ferner die nachstehenden Schritte umfasst: Bewegen eines dritten Partikels in die erste Aufnahme (3) der ersten Vorrichtung, so dass das dritte Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das dritte Partikel die erste Öffnung (5) der ersten Vorrichtung passiert; Bewegen eines vierten Partikels in die erste Aufnahme (3) der zweiten Vorrichtung, so dass das vierte Partikel in der ersten Aufnahme (3) positioniert ist, wobei das vierte Partikel die erste Öffnung (5) der zweiten Vorrichtung passiert; Durchspülen der Positionierungsvorrichtung der ersten Vorrichtung und der Positionierungsvorrichtung der zweiten Vorrichtung mit einem Fluid, das eine Beadpopulation eines zweiten Typs enthält.

24. Verwendung der Vorrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 10 zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 14 bis 19 oder Verwendung des Systems nach einem der Systemansprüche zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 20 bis 23.