



(10) **DE 10 2010 041 621 A1** 2012.03.29

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 041 621.5**

(22) Anmeldetag: **29.09.2010**

(43) Offenlegungstag: **29.03.2012**

(51) Int Cl.: **B01L 3/00 (2006.01)**

**G01N 35/08 (2006.01)**

**G01N 21/07 (2006.01)**

(71) Anmelder:  
**Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, 70191,  
Stuttgart, DE**

(74) Vertreter:  
**Schoppe, Zimmermann, Stöckeler, Zinkler &  
Partner, 82049, Pullach, DE**

(72) Erfinder:  
**Strohmeier, Oliver, 79677, Schönau, DE; Stetten,  
Felix von, Dr., 79112, Freiburg, DE; Mark, Daniel,  
79111, Freiburg, DE**

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

**US 2008 / 0 073 546 A1**

**US 5 252 493 A**

**WO 2011/ 015 454 A1**

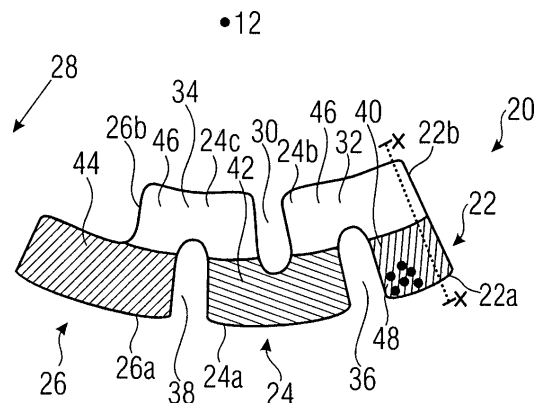
**M. Grumann, A. Geipel, L. Riegger, R. Zengerle  
and J. Ducre'e: Batch-mode mixing on centrifugal  
microfluidic platforms. In: Lab on a Chip, 5, 2005,  
560-565.**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

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

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung und Verfahren zum Transport magnetischer Partikel**

(57) Zusammenfassung: Eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Transport magnetischer Partikel ermöglichen einen Transport von magnetischen Partikeln zwischen einer Mehrzahl von mikrofluidischen Kammern, die auf einer radial innen gelegenen Seite über eine fluidische Verbindung miteinander verbunden sind und an einer radial äußeren Seite fluidisch voneinander getrennt sind. Magnetkräfte und Zentrifugalkräfte werden ausgenutzt, um magnetische Partikel über Phasengrenzen hinweg von einer Kammer zur anderen zu transportieren.



## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Transport magnetischer Partikel, und insbesondere eine Vorrichtung und ein Verfahren, um magnetische Partikel von einer ersten Flüssigkeit in eine zweite Flüssigkeit, die nicht signifikant mit der ersten Flüssigkeit in fluidischem Kontakt steht, zu transportieren.

**[0002]** Mikrofluidische Systeme gewinnen zunehmend an Bedeutung, insbesondere im Bereich medizinischer und molekulardiagnostischer Anwendungen, wobei unter anderem der Begriff  $\mu$ TAS (micro total analysis system) für derartige Systeme geprägt wurde. Diesbezüglich sei beispielsweise auf A. Manz, N. Graber, and H. M. Widmer, „Miniaturized Total Chemical-Analysis Systems – A Novel Concept for Chemical Sensing, „Sensors and Actuators B-Chemical, Bd. 1, Nr. 1–6, S. 244–248, Jan. 1990, verwiesen.

**[0003]** Mikrofluidische Systeme sind hierbei von großem Interesse, da aufgrund ihres hohen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses, geringer Diffusionswege und minimaler Reagenzienvolumina (bio-) chemische Reaktionen mit erhöhter Geschwindigkeit ablaufen können. Gleichzeitig haben entsprechende Systeme einen vergleichsweise geringen Platz- und Energiebedarf. Aufgrund dieser Merkmale sind mikrofluidische Systeme, insbesondere für zeitkritische Anwendungen und die sogenannte Vor-Ort-Diagnostik geeignet.

**[0004]** Potentielle Anwendungsgebiete mikrofluidischer Systeme erstrecken sich hierbei über die gesamte Bandbreite molekularbiologischer Anwendungen, beispielsweise die DNA-Analytik, die Protein-Analytik, die Zell-Analytik und die klinische Chemie. In der Literatur sind zahlreiche Ansätze zur Realisierung derartiger Systeme beschrieben. Zentrales Unterscheidungskriterium ist hierbei im Wesentlichen das Prinzip zur Aktuierung der Flüssigkeiten. Neben druck- und kapillargetriebenen Systemen sind insbesondere zentrifugal-mikrofluidische Systeme von Bedeutung, bei denen Flüssigkeiten auf einer entsprechenden Plattform aufgrund von Zentrifugalkräften durch definierte Rotation bewegt und geschaltet werden können. Derartige Systeme sind unter der Bezeichnung „Lab-on-a-Disk“ bekannt. Diesbezüglich sei beispielsweise auf J. Duce, S. Lutz, S. Pausch, F. v. Stetten und R. Zengerle, „The centrifugal microfluidic Bio-Disk platform, J. Micromech. Microeng., Bd. 17, Nr. 7, S. 103–S. 115, 2007, und S. Haeberle and R. Zengerle, „Microfluidic Platforms for Lab-on-a-Chip Applications,“ Review Paper in „Lab on a Chip“ Journal, Bd. 7, Nr. 9, S. 1094–1110, 2007, verwiesen.

**[0005]** Im Bereich der biochemischen Analytik sind magnetische Partikel mit einem Durchmesser im Na-

no- und Mikrometer-Bereich, die auch als magnetische Beads bezeichnet werden, ein beliebtes und vielseitig einsetzbares Material. Sie werden etwa zum Transport, zum Mischen, zur Separation und zur Aufkonzentration biologischer Moleküle und Zellen, beispielsweise DNA, Antikörper oder Bakterien, oder zum Wärmetransfer eingesetzt: Abhängig von der Art der Anwendung kann die Oberfläche der magnetischen Partikel entsprechend modifiziert sein.

**[0006]** M. Grumann, A. Geipel, L. Riegger, R. Zengerle, and J. Duce, „Batch-mode-mixing on centrifugal microfluidic platforms,“ Lab Chip, Bd. 5, S. 560–565, 2005, beschreiben die Verwendung magnetischer Partikel in einem zentrifugalen System, um ein Durchmischen von zwei Flüssigkeiten in einer Kammer zu verbessern. Die Kammer mit den magnetischen Partikeln rotiert hierbei an acht ortsfesten Permanentmagneten vorbei. Befinden sich die Partikel im Einflussbereich des magnetischen Feldes, werden sie in Bewegung versetzt, wodurch die Durchmischung von zwei Flüssigkeiten erheblich verbessert wird. Die Partikel befinden sich ortsfest in einer Kammer.

**[0007]** Bei Y. K. Cho, J. G. Lee, J. M. Park, B. S. Lee, Y. Lee, and C. Ko, „One-step pathogen specific DNA extraction from whole blood on a centrifugal microfluidic device,“ Lab Chip, Bd. 7, S. 565–573, Feb. 2007, und in der US 2008/0035579 A1 ist ein Lab-on-a-Disk-System beschrieben, das Antikörper-beschichtete magnetische Partikel einsetzt, um Bakterien und Viren aus einem Probenmaterial abzufangen, zu waschen und zu isolieren. Zur örtlichen Manipulation der magnetischen Partikel befindet sich ein Magnet auf einer Linearachse unter der rotierenden Scheibe des Systems, während sich ein zweiter beweglicher Magnet im Scheibenkörper befindet. Abhängig von Rotationsrichtung und Geschwindigkeit sowie der Position des Magneten unter der Scheibe kann der Magnet im Scheibenkörper vier verschiedene Positionen einnehmen und so die Partikel aktiv bewegen beziehungsweise an einer bestimmten Position innerhalb der Scheibe fixieren.

**[0008]** In der US 2008/0073546 A1 ist ein Verfahren zum verbesserten Mischen in mikrofluidischen Strukturen unter Verwendung magnetischer Partikel beschrieben. Bei Rotationsfrequenzen unterhalb einer kritischen Rotationsfrequenz werden Partikel durch die dominierende Magnetkraft von extern angebrachten Permanentmagneten radial nach innen gezogen, während bei Rotationsfrequenzen oberhalb der kritischen Rotationsfrequenz die Zentrifugalkraft über die Magnetkraft dominiert und die Partikel radial nach außen geschleudert werden. Durch eine geeignete Wahl der Rotationsfrequenz und der Rotationsrichtung können so verschiedene „Mischmuster“ erzeugt werden. Darüber hinaus wird die Möglichkeit beschrieben, magnetische Partikel innerhalb der

Mischkammer in eine Partikeltasche zu transportieren, in der die Partikel ortsfest gefangen sind. Weiterhin können die Partikel auch innerhalb der Flüssigkeit in eine Partikeltasche transportiert werden, die radial gesehen über einer zweiten Tasche angebracht ist. Durch ein entsprechendes Protokoll können die Partikel zusammen mit einem Überstand an Flüssigkeit in eine radial weiter außen gelegene zweite Kammer zentrifugiert werden. In diesem Zusammenhang wird erwähnt, dass die Partikel als Festphasen-Träger zur Durchführung eines Assays (beispielsweise eines Immunoassays) eingesetzt werden können.

**[0009]** In der US 2009/0246782 A1 ist eine Möglichkeit beschrieben, paramagnetische Partikel zwischen verschiedenen Kammern zu transportieren. Der Zwischenraum der Kammern muss dabei mit einem lipophilen, wasserunlöslichen Material gefüllt sein, durch das die Partikel transportiert werden. Mögliche Materialien, die diese Bedingungen erfüllen, sind beispielsweise Silikonöle oder entsprechende Wachse. Die magnetischen Partikel werden mit einem aktuierten Magneten aktiv manipuliert und durch die einzelnen Flüssigphasen transportiert.

**[0010]** Aus der US 2008/0171400 A1 ist ein System zum örtlichen Fixieren von magnetischen Partikeln in einer radial außen gelegenen Kanalschleife einer zentrifugal-mikrofluidischen Plattform offenbart. Die magnetischen Partikel werden durch einen mitrotierenden Magneten fixiert, so dass es möglich ist, einzelne Reagenzien sequentiell über die Partikel zu spülen.

**[0011]** Die US 2007/0125942 A1 ist ein System zur mechanischen Lyse, Separation und Isolation von biologischen Materialien beschrieben. Die Lyse wird dabei durch mindestens eine bewegliche magnetische Scheibe und Glaspartikel in der Lysekammer erreicht. Um ein örtlich fluktuierendes Magnetfeld zu erzeugen, rotiert die Scheibe mit den Kammern an einem Array aus radial innen und außen liegenden Magneten vorbei.

**[0012]** Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Transport magnetischer Partikel zu schaffen, die es auf einfache und flexible Weise ermöglichen, magnetische Partikel sequentiell in Berührung mit mehreren Flüssigkeiten zu bringen.

**[0013]** Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung zum Transport magnetischer Partikel nach Anspruch 1 und ein Verfahren zum Transport magnetischer Partikel nach Anspruch 11 gelöst.

**[0014]** Die vorliegende Erfindung schafft eine Vorrichtung zum Transport magnetischer Partikel, mit folgenden Merkmalen: einem Rotationskörper, der für eine Rotation um eine Rotationsachse ausgelegt ist;

einer Fluidikstruktur in dem Rotationskörper, die zumindest eine erste und eine zweite Fluidkammer aufweist, wobei die erste und die zweite Fluidkammer in einem bezüglich der Rotationsachse radial inneren Abschnitt eine fluidische Verbindung aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse radial äußeren Abschnitt fluidisch voneinander getrennt sind; und einem Magnetkraftelement, das ausgelegt ist, um abhängig von einer Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement und der Fluidikstruktur eine Magnetkraft auf in der Fluidikstruktur angeordnete magnetische Partikel auszuüben; einem Antrieb, der ausgelegt ist, um den Rotationskörper mit einer Rotation um die Rotationsachse zu beaufschlagen, wobei dadurch die Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement und der Fluidikstruktur einstellbar ist; und einer Steuerung, die ausgelegt ist, um in einer ersten Phase den Antrieb derart zu steuern, dass die erste Fluidkammer derart relativ zu dem Magnetkraftelement angeordnet ist, dass durch die Magnetkraft magnetische Partikel aus einer in dem radial äußeren Abschnitt der ersten Fluidkammer angeordneten Flüssigkeit in den radial inneren Abschnitt der ersten Fluidkammer transportiert werden; in einer zweiten Phase den Antrieb derart zu steuern, dass eine solche Änderung der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur und dem Magnetkraftelement erfolgt, dass die magnetischen Partikel durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung zwischen der ersten und der zweiten Fluidkammer in den radial inneren Abschnitt der zweiten Fluidkammer transportiert werden; und in einer dritten Phase den Antrieb derart zu steuern, dass der Rotationskörper mit einer solchen Rotation beaufschlagt wird, dass die magnetischen Partikel durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt der zweiten Fluidkammer in eine in dem radial äußeren Abschnitt der zweiten Fluidkammer angeordnete Flüssigkeit transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit in der ersten Fluidkammer in fluidischem Kontakt steht.

**[0015]** Ferner schafft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Transport magnetischer Partikel mittels einer Vorrichtung, die folgende Merkmale aufweist: einen Rotationskörper, der für eine Rotation um eine Rotationsachse ausgelegt ist; eine Fluidikstruktur in dem Rotationskörper, die zumindest eine erste und eine zweite Fluidkammer aufweist, wobei die erste und die zweite Fluidkammer in einem bezüglich der Rotationsachse radial inneren Abschnitt eine fluidische Verbindung aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse radial äußeren Abschnitt fluidisch voneinander getrennt sind; und ein Magnetkraftelement, das ausgelegt ist, um abhängig von einer Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement und der Fluidikstruktur eine Magnetkraft auf in der Fluidikstruktur angeordnete magnetische Partikel auszuüben; und einen Antrieb, der ausgelegt ist, um den Rotationskörper mit einer Rotation um die Rotationsachse zu beaufschlagen, wobei da-

durch die Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement und der Fluidikstruktur einstellbar ist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist: in einer ersten Phase, Anordnen der ersten Fluidkammer relativ zu dem Magnetkraftelement derart, dass durch die Magnetkraft die magnetischen Partikel aus einer in dem radial äußeren Abschnitt der ersten Fluidkammer angeordneten Flüssigkeit in den radial inneren Abschnitt der ersten Fluidkammer transportiert werden; in einer zweiten Phase, Ändern der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur und dem Magnetkraftelement derart, dass die magnetischen Partikel durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung zwischen der ersten und der zweiten Fluidkammer in den radial inneren Abschnitt der zweiten Fluidkammer transportiert werden; und in einer dritten Phase, Beaufschlagen des Rotationskörpers mit einer solchen Rotation, dass die magnetischen Partikel durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt der zweiten Fluidkammer in eine in dem radial äußeren Abschnitt der zweiten Fluidkammer angeordnete Flüssigkeit transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit in der ersten Fluidkammer in fluidischem Kontakt steht.

**[0016]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung wird ein Zusammenspiel von Magnetkräften und Zentrifugalkräften ausgenutzt, um magnetische Partikel aus einer ersten Flüssigkeit heraus zu transportieren und in eine zweite Flüssigkeit hinein zu transportieren. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung können Partikel dabei durch die Magnetkraft über eine Flüssigkeit/Gas-Phasengrenze hinweg in einen radial inneren Abschnitt einer Fluidkammer transportiert werden, und nachfolgend durch Zentrifugalkräfte aus einem radial inneren Abschnitt einer Fluidkammer über eine Gas/Flüssigkeits-Phasengrenze hinweg in eine Flüssigkeit transportiert werden. Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen somit den Transport von magnetischen Partikeln, die auch als Beads bezeichnet werden können, zwischen einer Mehrzahl von mikrofluidischen Kammern, die sich auf einer zentrifugal-mikrofluidischen Plattform befinden können. Fluidkammern, zwischen denen die Partikel transportiert werden sollen, sind dabei auf einer radial innen gelegenen Seite über eine fluidische Verbindung, die durch einen Zwischenraum gebildet sein kann, miteinander verbunden. Die fluidische Verbindung kann mit einem Gas, wie zum Beispiel Luft gefüllt sein. Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung sehen somit einen Transportmechanismus vor, der einen querkontaminationsfreien Transport von Partikeln über variable Phasengrenzen, wie zum Beispiel Flüssigkeit/Flüssigkeit-Phasengrenzen oder Flüssigkeit/Gas-Phasengrenzen hinweg ermöglicht.

**[0017]** Ausführungsbeispiele der Erfindung basieren somit auf einem Wechselspiel aus Inertial- und Magnet-Kräften auf einem Rotationskörper, beispielsweise einem rotierenden Substrat, und einem in ei-

ner bestimmten Art angeordneten stationären Permanentmagneten und erlauben erstmalig magnetische Partikel zwischen verschiedenen, beispielsweise isoradial angeordneten, Kammern auf dem Substrat über eine Flüssigkeit/Gas-Grenzfläche zu transportieren. Für den Transport der Partikel werden neben dem Antrieb für den Rotationskörper keine zusätzlichen Aktuationseinheiten und/oder Magnete in dem Substrat benötigt. Daraus ergeben sich Vorteile bei der Herstellung mit entsprechend geringeren Kosten sowie ein schnellerer Ablauf bei der Implementierung biochemischer Protokolle. Ausführungsbeispiele der Erfindung eignen sich insbesondere zur unspezifischen DNA-Extraktion mittels magnetischer Partikel auf einer zentrifugal-mikrofluidischen Plattform. Der erfindungsgemäße Transportmechanismus eignet somit insbesondere für viele zentrifugal-mikrofluidische Diagnostik-Anwendungen.

**[0018]** Ausführungsbeispiele der Erfindung eignen sich insbesondere für mikrofluidische Systeme. Unter „mikrofluidischen“ Systemen können dabei solche verstanden werden, die Fluidikstrukturen mit zumindest einer charakteristischen Querschnittabmessung aufweisen, die im Mikrometer-Bereich oder darunter liegt, beziehungsweise solche Systeme, die geeignet sind, Flüssigkeitsvolumina im Mikroliterbereich oder darunter zu transportieren und zu verarbeiten.

**[0019]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung sind die Fluidkammern isoradial angeordnet, d. h. überlappen in azimuthaler Richtung vollständig. Bei alternativen Ausführungsbeispielen weisen die Fluidkammern zumindest in azimuthaler Richtung überlappende Bereiche auf.

**[0020]** Im Gegensatz zum beschriebenen Stand der Technik weisen Ausführungsbeispiele der Erfindung zahlreiche Vorteile auf. So können gemäß der US 2008/0073546 A1 Partikel nur innerhalb derselben Flüssigphase bewegt werden, was erfordert, dass eine zweite Kammer im Vergleich zur ersten Kammer radial weiter außen liegen muss, so dass mehr Platz in radialer Richtung benötigt wird. Ferner muss beim Überspülen der Partikel gemäß der US 2008/0073546 A1 das Ventil mit der Partikelfalle so robust ausgelegt sein, dass alle verwendeten Reagenzien, unabhängig von ihren fluidischen Eigenschaften, während des Mischvorgangs zurückgehalten werden können. Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung vermeiden derartige Nachteile, da entsprechende Ventile nicht benötigt werden. Gemäß der US 2008/0073546 A1 findet ferner eine nicht unerhebliche Verschleppung von Flüssigkeit zwischen den Kammern statt. Insbesondere bei hochsensitiven biologischen Assays (wie zum Beispiel Immunoassays, Polymerase-Kettenreaktion, Schmelzkurvenanalyse) können jedoch bereits geringe Querkontaminationen zu falschen Ergebnissen beziehungsweise zum vollständigen Versagen des Assays füh-

ren. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung können Querkontaminationen zwischen unterschiedlichen Flüssigkeiten sicher vermieden werden. Das in der US 2008/0073546 A1 gezeigte Verfahren benötigt zum Mischen der magnetischen Partikel hohe Rotationsfrequenzen, wobei ferner Rotationen im Uhrzeigersinn und gegen den Uhrzeigersinn notwendig sind, was die Anforderungen im Hinblick auf den Antrieb erhöht. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung sind lediglich Rotationen in einer Drehrichtung notwendig.

**[0021]** Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung kombinieren auf vorteilhafte Weise Zentrifugalkraft und Magnetkraft, um magnetische Partikel zwischen Flüssigkeiten zu transportieren. Unmischbare Trennphasen, wie sie gemäß der US 2009/0246782 A1 erforderlich sind, sind bei Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung nicht zwingend erforderlich, da die Flüssigkeiten auch durch Gas, wie zum Beispiel Luft, fluidisch getrennt sein können.

**[0022]** Gegenüber der US 2008/0171400 A1 ermöglicht die vorliegende Erfindung deutliche Vereinfachungen, da gemäß dieser Schrift ein Magnet mitrotieren muss, und da die Lyse- und Waschflüssigkeiten, die über die fixierten Partikel gespült werden, im Anschluss fluidisch vom Eluat abgetrennt werden müssen, wozu ein Schalter erforderlich ist. Bewegliche Magnete in der Scheibe müssen zusammen mit der Scheibe entsorgt werden, was zu höheren Kosten und einem höheren Produktionsaufwand führt, da die Magnete bei der Fertigung eingebracht werden müssen. Ferner sind gemäß der US 2008/0171400 A1 die Prozesskammern in radialer Richtung aufeinanderfolgend angeordnet, so dass besonders in radialer Richtung wichtiger Platz belegt wird. Nachfolgende Prozessschritte sind nur noch schwer oder überhaupt nicht mehr möglich. In vergleichbarer Weise sind auch gemäß der US 2007/0125942 A1 die Kammern in radialer Richtung angeordnet und stehen alle in fluidischem Kontakt, was die Querkontamination erhöht. Ferner findet hier kein Partikeltransport statt, sondern die Partikel dienen hauptsächlich zur Erzeugung von Scherkräften innerhalb der Lysekammer.

**[0023]** Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend Bezug nehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

**[0024]** [Fig. 1](#) eine schematische Draufsicht einer Fluidikstruktur eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

**[0025]** [Fig. 2](#) schematisch eine Querschnittsansicht eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung; und

**[0026]** [Fig. 3a](#) bis [Fig. 3f](#) schematisch unterschiedliche Phasen während des Transports magnetischer Partikel unter Verwendung einer Fluidikstruktur, wie sie in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

**[0027]** Bezug nehmend auf die [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) wird nachfolgend ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Transport magnetischer Partikel näher erläutert. Die Vorrichtung umfasst einen Rotationskörper **10**, beispielsweise in Form einer Scheibe. Alternativ könnte der Rotationskörper **10** durch einen Einsatz gebildet sein, der in einen Rotationskörper, beispielsweise eine Scheibe, eingesetzt werden kann. Der Rotationskörper **10** ist um eine Rotationsachse **12** drehbar, wobei in [Fig. 2](#) lediglich die linke Seite des Rotationskörpers **10** vollständig dargestellt ist. Der Rotationskörper **10** ist über eine Koppeleinrichtung **14** mit einem Motor **16**, der einen Antrieb für den Rotationskörper **10** darstellt, gekoppelt. Die Koppeleinrichtung kann dabei in üblicher, Fachleuten geläufiger Weise aufgebaut sein. Der Motor **16** ist mit einer Steuerung **18** verbunden, die ausgelegt ist, um den Motor **16** zu steuern, um den Transport von magnetischen Partikeln auf die erfindungsgemäße Art und Weise zu ermöglichen. Die Steuerung kann in Hardware oder Software ausgeführt sein und ausgebildet sein, um geeignete Treibersignale für den Motor zu liefern. Wie eine entsprechende Steuerung ausgebildet sein kann, ist Fachleuten bekannt und bedarf hierin keiner weiteren Erläuterung.

**[0028]** In dem Rotationskörper **10** ist eine Fluidikstruktur **20** vorgesehen. Die Fluidikstruktur **20** kann beispielsweise durch eine Ausnehmung in einem Teil des Rotationskörpers **10** gebildet sein und durch ein Deckelteil abgedeckt sein.

**[0029]** Die Fluidikstruktur **20** weist eine erste Fluidkammer **22**, eine zweite Fluidkammer **24** und eine dritte Fluidkammer **26** auf. Die Fluidkammern weisen jeweils radial innere Abschnitte und radial äußere Abschnitte auf, jeweils relativ zu der Rotationsachse **12**, wobei eine Richtung radial nach außen in [Fig. 1](#) durch einen Pfeil **28** angezeigt ist. Genauer gesagt weist die erste Fluidkammer **22** einen radial äußeren Abschnitt **22a** und einen radial inneren Abschnitt **22b** auf. Die zweite Fluidkammer **24** weist einen radial äußeren Abschnitt **24a** und einen radial inneren Abschnitt auf, der durch eine Barriere **30** in einen ersten radial inneren Bereich **24b** und einen zweiten radial inneren Bereich **24c** getrennt ist. Die dritte Fluidkammer **26** weist einen radial äußeren Bereich **26a** und einen radial inneren Bereich **26b** auf. Der radial innere Abschnitt **22b** der ersten Fluidkammer **22** ist mit dem radial inneren Bereich **24b** der zweiten Fluidkammer **24** durch eine fluidische Verbindung **32** verbunden. Der radial innere Bereich **24c** der zweiten Fluidkammer **24** ist über eine fluidische Verbindung **34** mit dem radial inneren Abschnitt **26b** der dritten Fluidkammer

**26** fluidisch verbunden. Die radial äußeren Abschnitte **22a** und **24a** der ersten Fluidkammer **22** und zweiten Fluidkammer **24** sind durch eine Barriere **36** fluidisch getrennt, und die radial äußeren Abschnitte **24a** und **26a** der zweiten und dritten Fluidkammern **24** und **26** sind durch eine Barriere **38** fluidisch getrennt. Wie in **Fig. 1** gezeigt ist, ist in dem radial äußeren Abschnitt **22a** der ersten Fluidkammer **22** eine erste Flüssigkeit **40** angeordnet, ist in dem radial äußeren Abschnitt **24a** der zweiten Fluidkammer **24** eine zweite Flüssigkeit **42** angeordnet, und ist in dem radial äußeren Abschnitt **26a** der dritten Fluidkammer **26** eine dritte Flüssigkeit **44** angeordnet.

**[0030]** In den radial inneren Abschnitten **22b**, **24b**, **24c** und **26b** ist, wie in **Fig. 1** ebenfalls gezeigt ist, jeweils ein Gas **46**, wie zum Beispiel Luft, angeordnet. Ferner sind in dem radial äußeren Abschnitt **22a** der ersten Fluidkammer **22** magnetische Partikel **48** in der ersten Flüssigkeit **40** angeordnet.

**[0031]** An dieser Stelle sei angemerkt, dass **Fig. 2** einen Schnitt durch den Rotationskörper entlang der Linie x-x in **Fig. 1** darstellt, so dass der Teil der Fluidikstruktur **2**, der in **Fig. 2** zu erkennen ist, die erste Fluidkammer **22** darstellt.

**[0032]** Wie in **Fig. 2** gezeigt ist, ist ein Magnet **50**, der ein Magnetkraftelement darstellt, über dem Rotationskörper **10** ortsfest angeordnet. Der Magnet **50** kann beispielsweise an der Unterseite eines Zentrifugendeckels **52** angebracht sein. Durch Rotation des Rotationskörpers **10** mittels des Antriebs **16** unter Steuerung der Steuerung **18** kann die Positionsbeziehung des Magneten **50** zu der Fluidikstruktur **22** geändert werden. Dadurch können, wie nachfolgend Bezug nehmend auf **Fig. 3** näher erläutert wird, die magnetischen Partikel **48** aus der ersten Flüssigkeit **40** in die zweite Flüssigkeit **42** und dann in die dritte Flüssigkeit **44** transportiert werden.

**[0033]** Der Magnet **50** befindet sich in einem geeigneten Abstand über dem Rotationskörper, um eine geeignete magnetische Kraft auf die magnetischen Partikel **48** ausüben zu können.

**[0034]** Positioniert man die erste Fluidkammer **22** auf die in **Fig. 2** gezeigte Weise relativ zu dem Magneten **50**, so wirkt auf die magnetischen Partikel **48** die in **Fig. 2** gezeigte magnetische Kraft  $F_{\text{mag}}$ , die eine Komponente  $F_p$  parallel zu den Hauptoberflächen des Rotationskörpers **10** (radial nach innen) und eine Komponente  $F_s$  senkrecht zu den Hauptoberflächen des Rotationskörpers aufweist. Dadurch ist es möglich, durch geeignete Positionierung der Fluidikstruktur mit den darin enthaltenen magnetischen Partikeln **48** zu dem Magneten **50**, eine radial nach innen gerichtete Kraft auf die magnetischen Partikel **48** auszuüben. Überwiegt diese nach innen gerichtete magnetische Kraft eine nach außen gerichtete Zentrifugalkraft

(beispielsweise bei ausbleibender Rotation), so wandern die magnetischen Partikel radial nach innen. Überwiegt die nach außen gerichtete Zentrifugalkraft, beispielsweise bei Rotation mit einer ausreichend hohen Rotationsgeschwindigkeit, so überwiegt die nach außen gerichtete Zentrifugalkraft. Dies wird bei Ausführungsbeispielen der Erfindung ausgenutzt, um die magnetischen Partikel durch mehrere Flüssigkeiten zu transportieren.

**[0035]** Unterschiedliche Phasen eines solchen Transports gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung sind in den **Fig. 3a–Fig. 3f** gezeigt. **Fig. 3a** zeigt dabei eine Phase 0, die einen Ausgangszustand darstellt, in dem der Rotationskörper mit einer solchen Rotationsgeschwindigkeit gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird (Pfeil **54**), dass die magnetischen Partikel aufgrund der Zentrifugalkraft im radial äußeren Abschnitt **22a** der ersten Fluidkammer **22** gehalten werden, und zwar aufgrund ihrer Trägheit in einem in Drehrichtung hinteren Bereich desselben. Die Flüssigkeiten **40**, **42** und **44** werden aufgrund der Zentrifugalkraft ebenfalls in den radial äußeren Abschnitten der jeweiligen Fluidkammer **22**, **24** und **26** gehalten. Ausgehend von der Phase 0 wird, wie in **Fig. 3b** gezeigt ist, in einer Phase 1 der Rotationskörper in einer definierten Position zu dem Magneten **50** angehalten, so dass der Magnet **50** benachbart zu dem radial inneren Abschnitt **22b** der ersten Fluidkammer **22** angeordnet ist. Aufgrund der durch den Magneten **50** bewirkten Magnetkraft bewegen sich die magnetischen Partikel **48** radial nach innen zu dem Magneten **50**, und werden somit in den radial inneren Abschnitt **22b** der ersten Fluidkammer **22** transportiert. Die durch den Magnet **50** bewirkte Magnetkraft ist dabei ausreichend, damit das Agglomerat aus den magnetischen Partikeln die Grenzfläche zwischen der Flüssigkeit **40** und der Luft **46** überqueren kann.

**[0036]** Ausgehend von dem in **Fig. 3b** gezeigten Zustand wird in einer Phase 2 der Rotationskörper inkremental gegen den Uhrzeigersinn bewegt, wie durch Pfeile **56** in **Fig. 3c** schematisch angedeutet ist. Die inkrementale Rotation **56** ist derart ausgelegt, dass sich der Rotationskörper in kleinen Schritten gegen den Uhrzeigersinn weiter bewegt, so dass die magnetischen Partikel **48** bei dieser Bewegung dem Magneten **50** folgen. Dadurch werden die magnetischen Partikel **48** über die fluidische Verbindung **32** in den radial inneren Bereich **24b** der zweiten Fluidkammer **24** transportiert. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass zu diesem Zweck die Oberfläche der Fluidikstruktur, entlang der sich die magnetischen Partikel **48** bewegen, geeignet auszubilden ist, beispielsweise ausreichend glatt, um eine entsprechende Bewegung zu ermöglichen.

**[0037]** Ausgehend von dem Zustand, wie er in **Fig. 3c** gezeigt ist, wird nun in einer Phase 3 der Rota-

tionskörper wieder mit einer Rotation gegen den Uhrzeigersinn beaufschlagt, wie durch einen Pfeil **58** in **Fig. 3d** angedeutet ist. Die Rotationsfrequenz ist dabei ausreichend, um zu bewirken, dass die magnetischen Partikel durch die dadurch bewirkte Zentrifugalkraft in den radial äußeren Abschnitt **24a** der zweiten Fluidkammer **24** transportiert werden. Da die Fluidstruktur bei einer solchen Rotation jeweils nur kurz den Magneten **50** passiert, können bereits geringe Rotationsfrequenzen ausreichend sein, um die magnetischen Partikel in den radial äußeren Abschnitt **24a** der zweiten Fluidkammer **24** zu transportieren. Ausgehend von dem in **Fig. 3d** gezeigten Zustand sammeln sich die magnetischen Partikel **48** aufgrund ihrer Trägheit in einem in Rotationsrichtung hinteren Bereich des radial äußeren Abschnitts **24a**, das heißt in einem Bereich, der benachbart zu dem radial inneren Bereich **24c** der zweiten Fluidkammer **24** ist. In der Phase 3 überqueren somit die magnetischen Partikel **48** aufgrund der Zentrifugalkraft die Phasengrenze zwischen der Luft **46** und der Flüssigkeit **42** und werden in die Flüssigkeit **42** transportiert.

**[0038]** In einer darauffolgenden Phase 4 wird die Fluidstruktur **22** derart relativ zu dem Magneten **50** positioniert, dass der Magnet **50** benachbart zu dem radial inneren Bereich **24c** der zweiten Fluidkammer **24** angeordnet ist. Dadurch werden die magnetischen Partikel **48** über die Phasengrenze zwischen der Flüssigkeit **42** und der Luft **46** zu dem Magneten **50** hin angezogen, wie in **Fig. 3e** gezeigt ist.

**[0039]** Anschließend erfolgt in einer Phase 5 wiederum eine inkrementale Rotation in kleinen Schritten, wie durch Pfeile **60** in **Fig. 3f** gezeigt ist, so dass die magnetischen Partikel **48** dem Magneten **50** folgen und über die fluidische Verbindung **34** in den radial inneren Abschnitt **26b** der dritten Fluidkammer **26** transportiert werden. Ausgehend von dem in **Fig. 3f** gezeigten Zustand erfolgt dann in einer Phase 6 (nicht gezeigt) wiederum eine Rotation des Rotationskörpers gegen den Uhrzeigersinn, so dass die magnetischen Partikel **48** durch die dadurch bedingte Zentrifugalkraft über die Phasengrenze zwischen der Luft **46** und der dritten Flüssigkeit **44** hinweg in die dritte Flüssigkeit **44** transportiert werden.

**[0040]** Bezug nehmend auf **Fig. 3** wurde somit ein sequenzieller Ablauf eines Partikeltransports von einer ersten Fluidkammer über eine zweite Fluidkammer in eine dritte Fluidkammer beschrieben. Bei alternativen Ausführungsbeispielen können mit dem dargestellten Mechanismus Partikel zwischen beliebig vielen Kammern transportiert werden. Der beschriebene Mechanismus ermöglicht eine isoradiale Anordnung der Kammern, zwischen denen die Partikel transportiert werden, relativ zu einer Rotationsachse. Ausführungsbeispiele der Erfindung benötigen somit einen reduzierten Platzbedarf in radialer Richtung. Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen

Transportmechanismus ermöglichen somit gänzlich neue Ansätze zum Transport, zur Isolation oder Aufkonzentration von verschiedenen Biomolekülen, wie etwa Proteinen oder Nukleinsäuren. Da die Funktionalität unabhängig von der radialen Position ist, und der Transport nicht radial nach außen gerichtet sein muss, ist er besonders zur Implementierung auf einer zentrifugal-fluidischen Plattform geeignet.

**[0041]** Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen es somit, Partikel effektiv zu manipulieren beziehungsweise zwischen verschiedenen Flüssig- oder Gasphasen zu transportieren, so dass ein hoher Grad an Automatisierung erreicht werden kann.

**[0042]** Ausführungsbeispiele der Erfindung beziehen sich insbesondere auf eine Verwendung bei der DNA- und proteinbasierten Analytik, deren wesentlicher Bestandteil die Isolation, Aufreinigung und gegebenenfalls Aufkonzentration eines Zielmoleküls beziehungsweise Organismus aus einem Probenmaterial ist. Hierzu werden in Labors unter anderem magnetische Partikel mit anwendungsspezifischer Oberfläche als Festphase eingesetzt, an welche das Zielmolekül beziehungsweise der Zielorganismus gezielt anbinden kann. Diese Partikel müssen anschließend mit dem anhaftenden Zielmolekül/Zielorganismus aufgrund ihrer Magnetisierbarkeit mit Hilfe eines Magneten in eine Mehrzahl von Wasch- und Elutionslösungen zur Weiterverarbeitung überführt werden. Alternativ ist es möglich, die Partikel mit einem externen Magneten in einem Laborgefäß zu fixieren und die Reagenzien auszutauschen. Ein solcher Prozess wird bisher entweder manuell oder automatisch mit einem entsprechenden Robotersystem durchgeführt, wobei die manuelle Durchführung aufgrund der Vielzahl der Pipetierschritte fehleranfällig, zeit- und kostenintensiv ist, während Geräte für die Automatisierung sehr teuer und nur bei hohem Durchsatz rentabel sind. Beide Durchführungsvarianten haben darüber hinaus den Nachteil große Mengen an Reagenzien zu verbrauchen. Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen Transportmechanismus ermöglichen es, entsprechenden Laborprotokolle vollautomatisch auf ein zentrifugal-mikrofluidisches Diagnostiksystem abzubilden. Aufgrund der mikrofluidischen Realisierung bieten sich Einsparpotentiale bezüglich der Menge der verwendeten Reagenzien. Für die Automatisierung des Transports sind keine teuren Geräte zu beschaffen, wobei gleichzeitig durch die Automatisierung die Fehleranfälligkeit des Systems sinkt, da keine manuellen Schritte zum Transport der Partikel erforderlich sind.

**[0043]** Bei Ausführungsbeispielen kann die gezeigte Struktur in Verbindung mit dem beschriebenen Transportmechanismus zur Isolierung beziehungsweise Extraktion von Nukleinsäuren aus einem groben Lysat eingesetzt werden. Hierbei ist die erste Flüssigkeit **40** ein Lyse- oder Bindepuffer, die zwei-

te Flüssigkeit **42** ist ein Waschpuffer, und die dritte Flüssigkeit **44** ist ein Elutionspuffer. Die magnetischen Partikel **48** können für diese Anwendung eine Silikaoberfläche besitzen, an welche DNA unspezifisch anbinden kann. Die DNA würde in der ersten Fluidkammer **22** an die Silikaoberfläche der Partikel binden. Mit dem beschriebenen Transportmechanismus werden die Partikel in den Waschpuffer in der zweiten Fluidkammer **24** verbracht. Dort werden Verunreinigungen entfernt. Durch einen weiteren Transportschritt werden die Partikel in die dritte Fluidkammer **26** überführt. Die chemischen Eigenschaften des Elutionspuffers führen dazu, dass sich die gebundene DNA von den Partikeln löst und nun frei und aufgereinigt im Elutionspuffer vorliegt. Im Anschluss an die Extraktion kann etwa eine Amplifikation der isolierten DNA mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen. Ein entsprechendes System konnte für die DNA-Extraktion bereits validiert werden, wobei DNA aus einem Lysat von E. Coli extrahiert wurde. Eine anschließende Echtzeit-PCR des pal-Gens konnte zeigen, dass die isolierte DNA rein genug für eine weitere Verarbeitung ist.

**[0044]** Bei einer weiteren Anwendungsform kann der gezeigte Transportmechanismus zur Implementierung eines partikelbasierten Immunoassays verwendet werden. Dieser kann beispielsweise nach folgendem Protokoll ablaufen: Die erste Fluidkammer **22** kann mit einer Probe, die die nachzuweisende Substanz enthält, befüllt sein. Es werden magnetische Partikel mit einer entsprechenden Antikörper- oder Antigen-Beschichtung zugegeben. Die Antikörper binden die nachzuweisende Substanz. Die Partikel werden in einem nächsten Schritt mittels des beschriebenen Transportmechanismus in die zweite Fluidkammer **24** überführt, die einen Waschpuffer enthält. Die Partikel werden gewaschen und in die dritte Kammer, die eine Flüssigkeit mit einem Nachweisantikörper aufweist, überführt. Während einer Inkubationsphase bindet der Nachweisantikörper an der nachzuweisenden Substanz. Die Partikel werden dann in eine vierte Fluidkammer (nicht gezeigt) überführt, die ebenfalls eine Waschflüssigkeit enthält, und schlussendlich in eine fünfte Fluidkammer, in der eine durch den Detektionsantikörper ausgelöste chemische Reaktion stattfindet.

**[0045]** In der obigen Beschreibung wurden lediglich die Komponenten beschrieben, die für das Verständnis des erfindungsgemäßen Transportmechanismus notwendig sind. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass entsprechende Fluidikstrukturen zum Bereitstellen der entsprechenden Flüssigkeiten sowie der magnetischen Partikel vorgesehen sein können. Ebenso können weitere Fluidikstrukturen der dargestellten Fluidikstruktur fluidisch vorgeschaltet oder nachgeschaltet sein.

**[0046]** Bei Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung ist somit ein rotierendes Substrat mit einer Mehrzahl von mikrofluidischen Kammern vorgesehen, wobei die Kammern an der radialen Innenseite verbunden und die Verbindung beispielsweise mit Luft gefüllt ist. Die Kammern sind an der radialen Außenseite über eine fluidische Barriere getrennt. Ein statischer Magnet oder mehrerer Magnete extern zu dem rotierenden Substrat sind vorgesehen, so dass ein Transport von magnetischen Partikeln über eine Phasengrenze hinweg bei entsprechender Positionierung des rotierenden Substrats im Stillstand möglich ist. Bei einer Rotation des rotierenden Substrats kann die Zentrifugalkraft die Magnetkraft überwiegen, so dass die Magnetkraft keinen Einfluss auf die Partikel hat. Die Kammern können isoradial angeordnet sein und müssen nicht hintereinander geschaltet sein. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung können eine Mehrzahl von entsprechenden Fluidikstrukturen azimuthal verteilt auf einer Scheibe angeordnet sein, wobei ein oder mehrere Magneten entsprechend für jede Fluidikstruktur vorgesehen sein können.

**[0047]** Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann sich es bei den magnetischen Partikeln, die auch als magnetische Mikroelemente bezeichnet werden können, um ferro-, para- oder superparamagnetische Partikel handeln. Bei Ausführungsbeispielen kann es sich bei der zentrifugal-mikrofluidischen Plattform, das heißt dem Rotationskörper, um eine Plattform aus einer Kunststoffolie, beispielsweise aus COC (Cyclic Olefin Copolymer), COP (Cyclic Olefin Polymer), PMMA (Polymethylmethacrylat), PS (Polystyrol) oder PC (Polycarbonat), handeln. Alternativ kann es sich bei der zentrifugal-mikrofluidischen Plattform um eine Kunststoffscheibe aus den genannten (thermoplastischen) Kunststoffen handeln. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung kann der Magnet ein Permanentmagnet sein, während bei alternativen Ausführungsbeispielen der Magnet ein Elektromagnet sein kann. Die magnetischen Partikel können ausgebildet sein, um ein Anhaften biologischer Moleküle, wie zum Beispiel von DNA, Proteinen oder Antikörpern, zu ermöglichen. Bei Ausführungsbeispielen können in den verschiedenen Fluidkammern gleiche Flüssigkeiten oder unterschiedliche Flüssigkeiten vorgesehen sein. In den fluidischen Verbindungen, die radial innere Abschnitte der Fluidkammern verbinden, kann Luft, ein Gas oder eine andere Substanz sein, die mit den Flüssigkeiten in den jeweiligen Fluidkammern keine Vermischung eingeht, enthalten sein. Die Kammerinnenräume können mit einer hydrophoben Beschichtung, beispielsweise Teflon in Lösemittel, oder einer hydrophilen Beschichtung versehen sein. Alternativ können die Kammerinnenräume mit einer Beschichtung zum Blocken, wie zum Beispiel BSA, versehen sein.



**[0048]** Bei dem beschriebenen Ausführungsbeispiel weist der radial innere Abschnitt der zweiten Fluidkammer **24** zwei durch eine Barriere **30** voneinander getrennte Bereiche **24b** und **24c** auf. Bei alternativen Ausführungsbeispielen muss die Barriere **30** nicht vorgesehen sein. Die Barriere **30** ist jedoch vorteilhaft dahingehend, dass mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass magnetische Partikel unter Umgehung der zweiten Flüssigkeit **42** in die dritte Flüssigkeit **44** gelangen.

**[0049]** Mit anderen Worten schaffen Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung somit ein Substrat mit einer Mehrzahl von (mikrofluidischen) Kammern, die radial aussenliegend getrennt sind und radial innenliegend verbunden sind, wobei die Kammern, die isoradial angeordnet sein können, mit identischen oder unterschiedlichen Flüssigkeiten gefüllt sind, und die Flüssigkeiten nicht in fluidischen Kontakt miteinander stehen, wobei das Substrat um eine Achse rotierbar ist und wobei durch geschickte Anordnung mindestens eines außerhalb des Substrats angebrachten Magneten magnetische Partikel zwischen den Kammern über eine Phasengrenze (Flüssigkeit/Gas) hinweg transportiert werden können. Unter Rotation hat das magnetische Feld keinen signifikanten Einfluss auf die magnetischen Partikel, da die Zentrifugalkraft erheblich dominiert und der radiale Einflussbereich des Magneten ausreichend gering ist oder der fluidische Widerstand der Flüssigkeit zu groß ist. Im Stillstand des Substrats werden bei entsprechender Position zum Magneten die Partikel zum Magneten hin und über eine Phasengrenze hinweg bewegt, wobei bei anschließender Rotation die Partikel aufgrund der Zentrifugalkraft wieder nach außen bewegt werden. Durch eine geschickte Kombination der genannten Schritte ist es möglich, Partikel von einer mit einer ersten Flüssigkeit gefüllten Kammer in eine mit einer zweiten Flüssigkeit gefüllte Kammer zu transportieren und über einen nicht mit Flüssigkeit gefüllten Zwischenraum zu transportieren.

**[0050]** Anders ausgedrückt schaffen Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Transport magnetischer Mikroelemente auf einer mikrofluidischen Plattform, die um eine Achse rotierbar ist, wobei sich auf der Plattform eine Mehrzahl fluidischer Kammern befindet, die isoradial angeordnet sind, die an der radial innenliegenden Seite miteinander verbunden sind, wobei die Kammern mit einem flüssigen Medium gefüllt sind und der Verbindungsbereich mit einem Medium anderer Dichte gefüllt ist, das nicht mit dem Medium in den anderen Kammern mischbar ist, wie zum Beispiel Luft. In mindestens einer der Kammern befinden sich magnetische Mikroelemente, die sich durch entsprechende Positionierung der mikrofluidischen Plattform relativ zu einem externen, ortsfesten Magneten zu diesem hin (über eine Phasengrenze) bewegen. Bei einer Rotation der mikrofluidischen Platt-

form hat der Magnet aufgrund der Zentrifugalkraft oder des geringen magnetischen Einflussbereiches einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Partikel in einer der mikrofluidischen Kammern. Durch eine entsprechenden Kombination der genannten Schritte können Partikel von einer ersten Kammer in eine zweite Kammer überführt werden.

**[0051]** Die vorliegende Erfindung bietet gegenüber dem bekannten Stand der Technik zahlreiche Vorteile. Ausführungsbeispiele der Erfindung sind sehr flexibel einsetzbar, beispielsweise als Transportmechanismus sowohl für nukleinsäurebasierte als auch proteinbasierte Analytik und gegebenenfalls für viele andere Anwendungen. Partikel können abhängig von der gewünschten Anwendung unterschiedliche Oberflächenfunktionalisierungen besitzen. Ferner ist die Anzahl fluidischer Kammern mühelos anpassbar und erweiterbar, wobei kein Platzbedarf in radialer Richtung existiert.

**[0052]** Ausführungsbeispiele der Erfindung benötigen geringe Systemanforderungen, wobei eine Funktionalität bereits bei Rotationsfrequenzen von weniger als 7 Hz existiert. Es wird nur eine Rotationsrichtung benötigt. Ausführungsbeispiele der Erfindung sind unabhängig vom Substratmaterial implementierbar, wobei beispielsweise Folien oder gefräste Scheiben einsetzbar sind. Bei Ausführungsbeispielen ist keine aktive Aktuierung von Magneten erforderlich, so dass keine entsprechenden beweglichen Teile benötigt werden. Darüber hinaus ist kein Magnet in dem Rotationskörper erforderlich, so dass derselbe kostengünstig und einfach herstellbar ist.

**[0053]** Ausführungsbeispiele der Erfindung ermöglichen einen Transport der Partikel über eine Flüssig-/Gasgrenzfläche hinweg, so dass keine Querverseleppung von Flüssigkeiten stattfindet. Im Gegensatz zur Anwendung im Labor werden bei Ausführungsbeispielen der Erfindung Partikel von Flüssigkeit zu Flüssigkeit transportiert, während im Labor die Partikel oft nur mit einem Magneten fixiert und die Flüssigkeit ausgetauscht wird, wobei Fluidreste zurückbleiben, die zu einer späteren Kontamination führen können.

**[0054]** Obwohl Ausführungsbeispiele mit zwei bzw. drei Kammern, zwischen denen magnetische Partikel transportiert werden, speziell beschrieben wurden, ist für Fachleute ohne weiteres ersichtlich, dass erfindungsgemäß magnetische Partikel zwischen einer beliebigen Anzahl von Kammern transportiert werden können, wie es zur Durchführung von Untersuchungen, Analysen und Assays erforderlich sein kann.

**[0055]** Bei Ausführungsbeispielen sind die Fluidkammern geeignet ausgestaltet, um eine Querkontamination von Flüssigkeiten zwischen Fluidkammern sicher verhindern zu können. Bei Ausführungsbei-

spielen der Erfindung kann eine Barriere, die zwischen benachbarten Fluidkammern vorgesehen ist, eine radiale Höhe von mehr als 200  $\mu\text{m}$  oder mehr als 500  $\mu\text{m}$  aufweisen. Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung werden die Fluidkammern nur bis zu einer bestimmten radialen Höhe mit Flüssigkeit gefüllt, so dass ein Übertreten von Flüssigkeit durch die radial innere fluidische Verbindung zwischen Fluidkammer nicht stattfindet.

**ZITATE ENHALTEN 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**

- US 2008/0035579 A1 [\[0007\]](#)
- US 2008/0073546 A1 [\[0008, 0020, 0020, 0020, 0020\]](#)
- US 2009/0246782 A1 [\[0009, 0021\]](#)
- US 2008/0171400 A1 [\[0010, 0022, 0022\]](#)
- US 2007/0125942 A1 [\[0011, 0022\]](#)

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- A. Manz, N. Graber, and H. M. Widmer, „Miniaturized Total Chemical-Analysis Systems – A Novel Concept for Chemical Sensing, „Sensors and Actuators B-Chemical, Bd. 1, Nr. 1–6, S. 244–248, Jan. 1990 [\[0002\]](#)
- J. Ducreé, S. Lutz, S. Pausch, F. v. Stetten und R. Zengerle, „The centrifugal microfluidic Bio-Disk platform, J. Micromech. Microeng., Bd. 17, Nr. 7, S. 103–S. 115, 2007 [\[0004\]](#)
- S. Haeberle and R. Zengerle, „Microfluidic Platforms for Lab-on-a-Chip Applications,“ Review Paper in „Lab on a Chip“ Journal, Bd. 7, Nr. 9, S. 1094–1110, 2007 [\[0004\]](#)
- M. Grumann, A. Geipel, L. Riegger, R. Zengerle, and J. Ducreé, „Batch-mode-mixing on centrifugal microfluidic platforms,“ Lab Chip, Bd. 5, S. 560–565, 2005 [\[0006\]](#)
- Y. K. Cho, J. G. Lee, J. M. Park, B. S. Lee, Y. Lee, and C. Ko, „One-step pathogen specific DNA extraction from whole blood on a centrifugal microfluidic device,“ Lab Chip, Bd. 7, S. 565–573, Feb. 2007 [\[0007\]](#)

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Transport magnetischer Partikel, mit folgenden Merkmalen:

einem Rotationskörper (10), der für eine Rotation um eine Rotationsachse (12) ausgelegt ist;

einer Fluidikstruktur (20) in dem Rotationskörper (10), die zumindest eine erste und eine zweite Fluidkammer (22, 24) aufweist, wobei die erste und die zweite Fluidkammer (22, 24) in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial inneren Abschnitt (22b, 24b) eine fluidische Verbindung (32) aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial äußeren Abschnitt (22a, 24a) fluidisch voneinander getrennt sind; und

einem Magnetkraftelement (50), das ausgelegt ist, um abhängig von einer Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement (50) und der Fluidikstruktur (20) eine Magnetkraft auf in der Fluidikstruktur (20) angeordnete magnetische Partikel (48) auszuüben; einem Antrieb (16), der ausgelegt ist, um den Rotationskörper (10) mit einer Rotation um die Rotationsachse (12) zu beaufschlagen, wobei dadurch die Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement (50) und der Fluidikstruktur (20) einstellbar ist; und einer Steuerung (18), die ausgelegt ist, um

in einer ersten Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass die erste Fluidkammer (22) derart relativ zu dem Magnetkraftelement (50) angeordnet ist, dass durch die Magnetkraft magnetische Partikel (48) aus einer in dem radial äußeren Abschnitt (22a) der ersten Fluidkammer (22) angeordneten Flüssigkeit (40) in den radial inneren Abschnitt (22b) der ersten Fluidkammer (22) transportiert werden;

in einer zweiten Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass eine solche Änderung der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur (20) und dem Magnetkraftelement (50) erfolgt, dass die magnetischen Partikel (48) durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung (32) zwischen der ersten und der zweiten Fluidkammer (22, 24) in den radial inneren Abschnitt (24b) der zweiten Fluidkammer (24) transportiert werden; und

in einer dritten Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass der Rotationskörper (10) mit einer solchen Rotation beaufschlagt wird, dass die magnetischen Partikel (48) durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt (24b) der zweiten Fluidkammer (24) in eine in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) angeordnete Flüssigkeit (42) transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit (40) in der ersten Fluidkammer (22) in fluidischem Kontakt steht.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die radial äußeren Abschnitte (22a, 24a) der ersten und die zweiten Fluidkammer (22, 24) durch eine radial nach innen ragende Barriere (34) getrennt sind, die eine radiale Höhe von mehr als 200 µm oder von mehr als 500 µm aufweist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der in dem radial inneren Abschnitt (22b, 24b) der ersten und zweiten Fluidkammer (22, 24) ein Gas (46) angeordnet ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Flüssigkeit (40) in dem radial äußeren Abschnitt (22a) der ersten Fluidkammer (22) und die Flüssigkeit (42) in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) unterschiedliche Flüssigkeiten sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Fluidikstruktur (10) zumindest eine dritte Fluidkammer (26) aufweist, wobei die zweite und die dritte Fluidkammer (24, 26) in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial inneren Abschnitt (24c, 26b) eine fluidische Verbindung (34) aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial äußeren Abschnitt (24a, 26a) fluidisch voneinander getrennt sind, wobei die Steuerung (18) ausgelegt ist, um

in einer vierten Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass die zweite Fluidkammer (24) derart relativ zu dem Magnetkraftelement (50) angeordnet ist, dass durch die Magnetkraft die magnetischen Partikel (48) aus der Flüssigkeit in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) in den radial inneren Abschnitt (24c) der zweiten Fluidkammer (24) transportiert werden;

in einer fünften Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass eine solche Änderung der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur (10) und dem Magnetkraftelement (50) erfolgt, dass die magnetischen Partikel (48) durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung (34) zwischen der zweiten und der dritten Fluidkammer (24, 26) in den radial inneren Abschnitt (26b) der dritten Fluidkammer (26) transportiert werden; und

in einer sechsten Phase den Antrieb (16) derart zu steuern, dass der Rotationskörper (10) mit einer solchen Rotation beaufschlagt wird, dass die magnetischen Partikel (48) durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt (26b) der dritten Fluidkammer (26) in eine in dem radial äußeren Abschnitt (26a) der dritten Fluidkammer (26) angeordnete Flüssigkeit (44) transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit (42) in der zweiten Fluidkammer (24) in fluidischem Kontakt steht.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Flüssigkeit (42) in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) und die Flüssigkeit (44) in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der dritten Fluidkammer (26) unterschiedliche Flüssigkeiten sind.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der der radial innere Abschnitt (24b, 24c) der zweiten Fluidkammer (24) einen ersten Bereich (24b) und einen zweiten Bereich (24c) aufweist, zwischen

denen eine Barriere (30) angeordnet ist und die über den radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) fluidisch verbunden sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, bei der der radial äußere Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) derart ausgestaltet ist, dass in der dritten Phase durch die Rotation die magnetischen Partikel (48) von einem zu dem ersten Bereich (24b) des radial inneren Abschnitts benachbarten Bereich des radial äußeren Abschnitts (24a) in einen zu dem zweiten Bereich (24c) des radial inneren Abschnitts (24a) benachbarten Bereich des radial äußeren Abschnitts transportiert werden.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der die Fluidkammern (22, 24, 26) in relativ zu der Rotationsachse (12) azimuthaler Richtung überlappende Bereiche aufweisen.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, bei der die Fluidkammern (22, 24, 26) relativ zu der Rotationsachse (12) isoradial angeordnet sind.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei der die Steuerung (18) ausgelegt ist, um in der zweiten Phase den Antrieb (16) zu steuern, um den Rotationskörper (10) mit einer solchen inkrementalen Rotation zu beaufschlagen, dass die Magnetkraft größer ist als die durch die Rotation bewirkte Zentrifugalkraft, so dass die magnetischen Partikel (48) dem Magnetkraftelement (48) folgend durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung (32) zwischen den radial inneren Abschnitten (22b, 24b) der ersten und zweiten Fluidkammer (22, 24) in im wesentlichen azimuthaler Richtung transportiert werden.

12. Verfahren zum Transport magnetischer Partikel mittels einer Vorrichtung, die folgende Merkmale aufweist:

einen Rotationskörper (10), der für eine Rotation um eine Rotationsachse (12) ausgelegt ist;

eine Fluidikstruktur (20) in dem Rotationskörper (10), die zumindest eine erste und eine zweite Fluidkammer (22, 24) aufweist, wobei die erste und die zweite Fluidkammer (22, 24) in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial inneren Abschnitt (22b, 24b) eine fluidische Verbindung (32) aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial äußeren Abschnitt (22a, 24a) fluidisch voneinander getrennt sind; und

ein Magnetkraftelement (50), das ausgelegt ist, um abhängig von einer Positionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement (50) und der Fluidikstruktur (10) eine Magnetkraft auf in der Fluidikstruktur (20) angeordnete magnetische Partikel (48) auszuüben; und

einen Antrieb (16), der ausgelegt ist, um den Rotationskörper (10) mit einer Rotation um die Rotationsachse (12) zu beaufschlagen, wobei dadurch die Po-

sitionsbeziehung zwischen dem Magnetkraftelement (50) und der Fluidikstruktur (20) einstellbar ist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:

in einer ersten Phase, Anordnen der ersten Fluidkammer (22) relativ zu dem Magnetkraftelement (50) derart, dass durch die Magnetkraft die magnetischen Partikel (48) aus einer in dem radial äußeren Abschnitt (22a) der ersten Fluidkammer (22) angeordneten Flüssigkeit (40) in den radial inneren Abschnitt (22b) der ersten Fluidkammer (22) transportiert werden;

in einer zweiten Phase, Ändern der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur (20) und dem Magnetkraftelement (50) derart, dass die magnetischen Partikel (48) durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung (32) zwischen der ersten und der zweiten Fluidkammer (22, 24) in den radial inneren Abschnitt (24b) der zweiten Fluidkammer (24) transportiert werden; und

in einer dritten Phase, Beaufschlagen des Rotationskörpers (10) mit einer solchen Rotation, dass die magnetischen Partikel (48) durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt (24b) der zweiten Fluidkammer (24) in eine in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) angeordnete Flüssigkeit (42) transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit (40) in der ersten Fluidkammer (22) in fluidischem Kontakt steht.

13. Verfahren nach Anspruch 1, bei der die radial äußeren Abschnitte (22a, 24a) der ersten und die zweiten Fluidkammer (22, 24) durch eine radial nach innen ragende Barriere (34) getrennt sind, die eine radiale Höhe von mehr als 200 µm oder von mehr als 500 µm aufweist

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem in der ersten Phase die magnetischen Partikel (48) über ein Phasengrenze zwischen der Flüssigkeit (40) in dem radial äußeren Abschnitt (22a) der ersten Fluidkammer (22) und einem Gas (46) in dem radial inneren Abschnitt (22b) der ersten Fluidkammer (22) transportiert werden und bei dem in der dritten Phase die magnetischen Partikel (48) über eine Phasengrenze zwischen einem Gas (46) in dem radial inneren Abschnitt (24b) der zweiten Fluidkammer (24) und der Flüssigkeit (42) in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24) bewegt werden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, bei dem die Flüssigkeit (40) in dem radial äußeren Abschnitt (22a) der ersten Fluidkammer (22) verschieden ist von der Flüssigkeit (42) in dem radial äußeren Abschnitt (24a) der zweiten Fluidkammer (24).

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, wobei die Fluidikstruktur (20) zumindest eine dritte Fluidkammer (26) aufweist, wobei die zweite und die dritte Fluidkammer (24, 26) in einem bezüglich der Rotationsachse (12) radial inneren Abschnitt (24c,

**26b**) eine fluidische Verbindung (**34**) aufweisen und in einem bezüglich der Rotationsachse (**12**) radial äußeren Abschnitt (**24a**, **26a**) fluidisch voneinander getrennt sind, wobei das Verfahren ferner folgende Schritte aufweist:

in einer vierten Phase, Anordnen der zweiten Fluidkammer (**24**) relativ zu dem Magnetkraftelement (**50**) derart, dass durch die Magnetkraft die magnetischen Partikel (**48**) aus der Flüssigkeit (**42**) in dem radial äußeren Abschnitt (**24a**) der zweiten Fluidkammer (**24**) in den radial inneren Abschnitt (**24c**) der zweiten Fluidkammer (**24**) transportiert werden;

in einer fünften Phase Ändern der Positionsbeziehung zwischen der Fluidikstruktur (**20**) und dem Magnetkraftelement (**50**) derart, dass die magnetischen Partikel (**48**) durch die Magnetkraft durch die fluidische Verbindung (**34**) zwischen der zweiten und der dritten Fluidkammer (**24**, **26**) in den radial inneren Abschnitt (**26b**) der dritten Fluidkammer (**26**) transportiert werden; und

in einer sechsten Phase Beaufschlagen des Rotationskörpers (**10**) mit einer solchen Rotation, dass die magnetischen Partikel (**48**) durch Zentrifugalkraft aus dem radial inneren Abschnitt (**26b**) der dritten Fluidkammer (**26**) in eine in dem radial äußeren Abschnitt (**26a**) der dritten Fluidkammer (**26**) angeordnete Flüssigkeit (**44**) transportiert werden, die nicht mit der Flüssigkeit (**42**) in der zweiten Fluidkammer (**24**) in fluidischem Kontakt steht.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei der die Flüssigkeit (**42**) in dem radial äußeren Abschnitt (**24a**) der zweiten Fluidkammer (**24**) und die Flüssigkeit (**44**) in dem radial äußeren Abschnitt (**26a**) der dritten Fluidkammer (**26**) unterschiedliche Flüssigkeiten sind.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

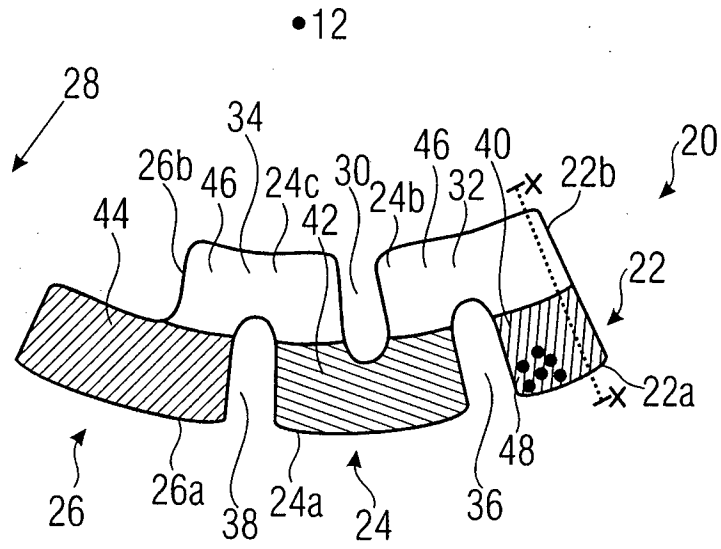


FIG 1

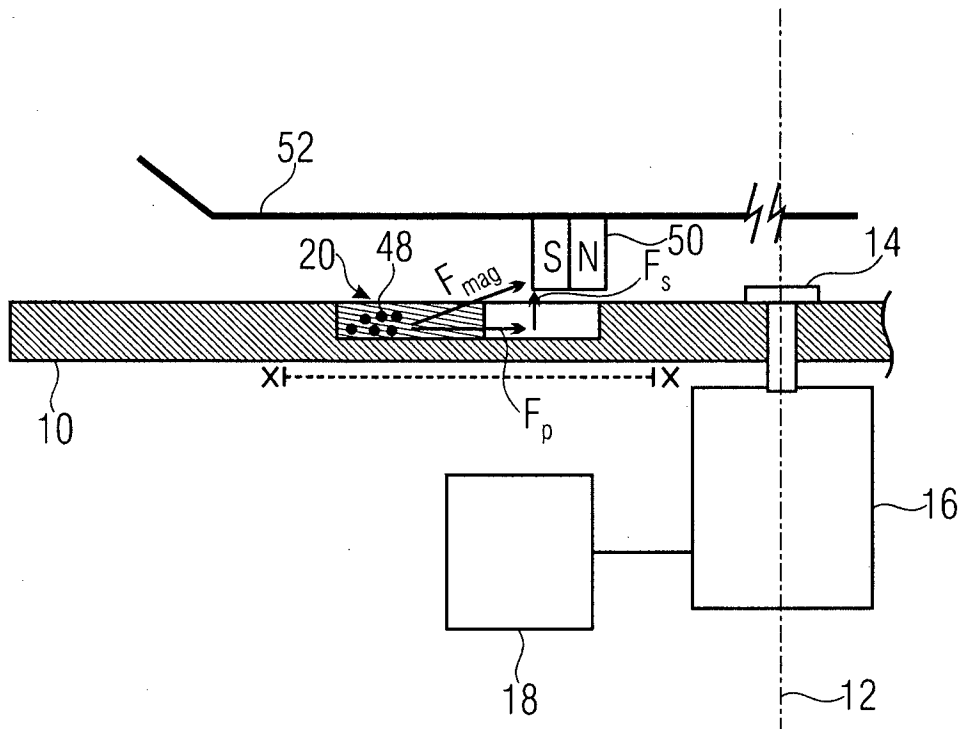


FIG 2

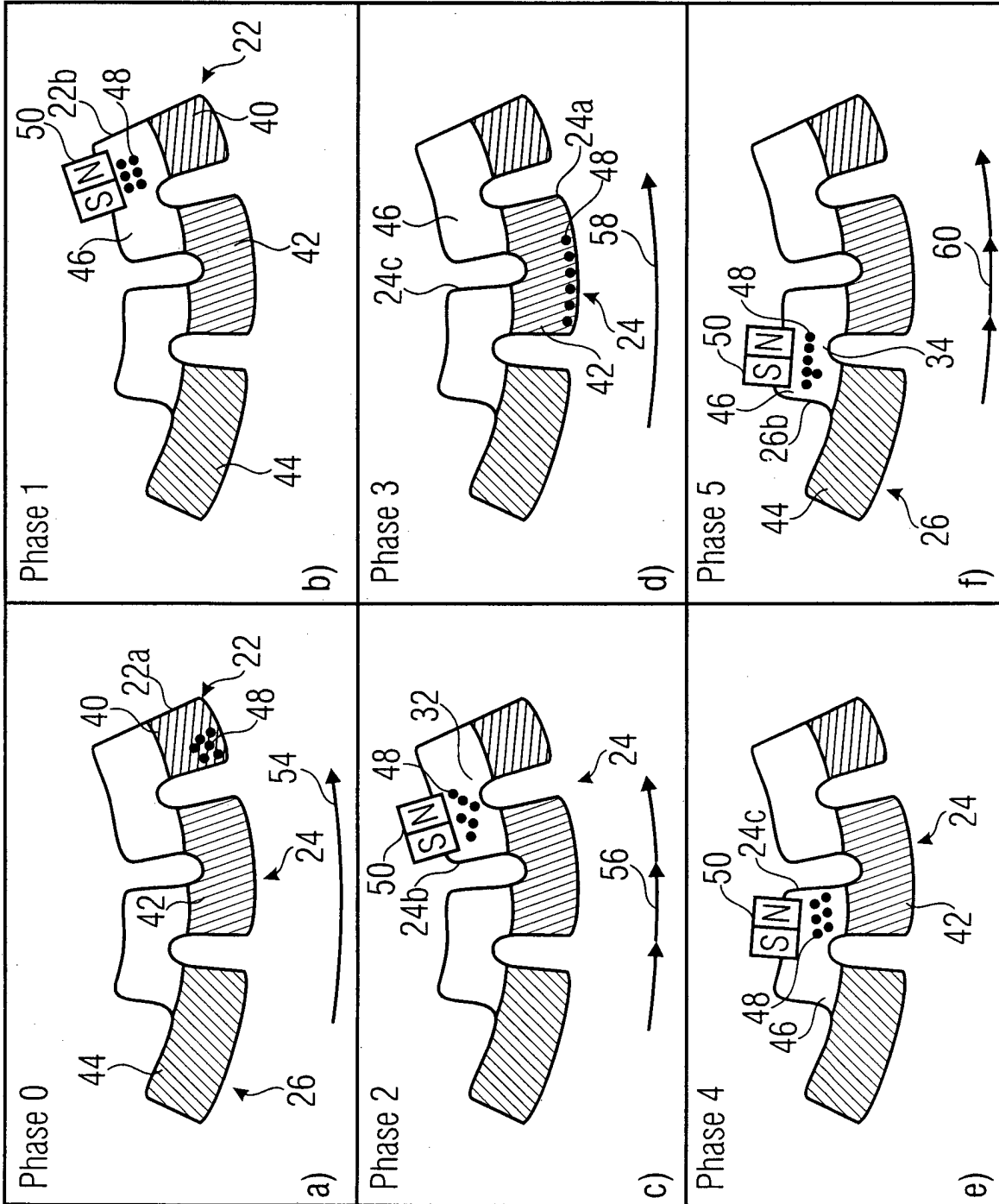


FIG 3