



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 16 580 A1** 2004.11.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 16 580.0**

(22) Anmeldetag: **10.04.2003**

(43) Offenlegungstag: **04.11.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 35/10**
B01L 3/02

(71) Anmelder:

Infineon Technologies AG, 81669 München, DE

(74) Vertreter:

Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European Patent Attorneys, 81671 München

(72) Erfinder:

Paulus, Christian, Dipl.-Phys., 82362 Weilheim, DE; Schindler-Bauer, Petra, Dr.rer.nat., 81375 München, DE; Atzesberger, Melanie, 94051 Hauzenberg, DE

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

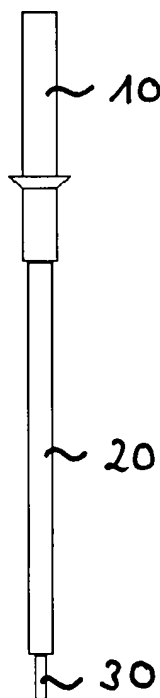
DE 199 33 838 A1
US2002/00 83 998 A1
US 64 28 752 B1
US 63 65 349 B1
US 62 96 702 B1
WO 03/0 13 718 A1
WO 02/0 89 984 A1
WO 01/66 251 A2
WO 01/35 068 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, umfassend eine Halterung, einen Führungsschaft und eine in dem Führungsschaft fixierte Spitze, wobei die fixierte Spitze scharfkantig abgeflacht ist und mindestens an ihrem freien Ende aus Kunststoff aufgebaut ist. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen auf derartigen empfindlichen Substraten in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker sowie einen Pin-and-Ring-Kontaktdrucker, der die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, umfassend eine Halterung, einen Führungsschaft und eine in dem Führungsschaft fixierte Spitze, wobei die fixierte Spitze scharfkantig abgeflacht ist und mindestens an ihrem freien Ende aus Kunststoff aufgebaut ist. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen auf derartigen empfindlichen Substraten in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker sowie einen Pin-and-Ring-Kontaktdrucker, der die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst.

Stand der Technik

[0002] Die Funktionalisierung sogenannter DNA-Arrays bzw. DNA-Chips bzw. BioChips erfolgt üblicherweise durch Druckverfahren. Dabei wird eine kleine Menge bindungsbereiter Fängermoleküle mit einer bestimmten Nukleinsäuresequenz, die als Sonden bezeichnet werden, auf der Oberfläche eines spezifisch gestalteten Substrats (BioChip-Grundmodul) immobilisiert. Diese Immobilisierung erfolgt entsprechend der eingesetzten Kopplungschemie, wie beispielsweise zur Herstellung von SAM's (Self Assembly Monolayers) verwendet, derart an der Substratoberfläche, daß derartige Nukleinsäure-Sequenzen auch bei Waschvorgängen auf dieser verbleiben. Das Aufbringen erfolgt vorzugsweise im Arrayformat, wobei an verschiedenen Arraypositionen beispielsweise unterschiedliche Oligonukleotid-Sequenzen immobilisiert werden können. Durch möglichst kleine Abmessungen der Einzelpositionen eines Arrays kann zum einen die Arraydichte erhöht werden, zum anderen wird die Empfindlichkeit der Detektion verbessert. Aus diesem Grund strebt man nach möglichst kleinen Sensorflächen bzw. versucht möglichst kleine Volumina zur Immobilisierung zu verwenden. Mittels eines derart gebildeten DNA-Microarrays können dann hochgradig parallele DNA-Analysen durchgeführt werden. Die zu untersuchenden Nukleinsäuren werden dabei üblicherweise markiert und mit den Nukleinsäuren auf dem Chip hybridisiert. Eine Hybridisierung erfolgt in der Regel dabei nur zwischen exakt komplementären Nukleinsäuremolekülen. Die Intensität des gemessenen Signals ist zur Menge an hybridisierter Probe proportional.

[0003] Die Bio-Moleküle werden üblicherweise auf mechanisch unempfindliche Substratoberflächen wie z.B. Glas aufgebracht. Dies erfolgt zumeist mittels Kontaktdruckern, da diese unter allen bekannten Drucktechniken die beste Zuverlässigkeit, eine hohe Geschwindigkeit sowie einen geringen Probenverbrauch aufweisen. Die Kontaktdrucktechnik ist mit

den Nadeldruckern aus der Bürotechnik vergleichbar. Dabei wird eine üblicherweise aus Edelstahl bestehende Nadel mit dem zu druckenden Agens benetzt und anschließend auf die gewünschte Position des Substrats gedrückt, wobei ein Flüssigkeitsübertrag erfolgt.

[0004] Durch die hohen Druckgeschwindigkeiten und den hohen Anpreßdruck der Nadel eignet sich diese Technik jedoch lediglich für vergleichsweise unempfindliche Substratoberflächen. Mechanisch sensitive Oberflächen werden dagegen bei der Verwendung solcher Kontaktdrucker beschädigt.

[0005] In diesem Zusammenhang ist anzumerken, daß die vorgenannten Arrays in jüngster Zeit technisch auch in einem Biochip mit integrierter elektronischer Auswertetechnik verwirklicht werden können. Ein solcher Biochip ermöglicht eine schnelle, einfache und kostengünstige Analyse von Biomolekülen, wie z.B. die vorgenannten Nukleinsäuren oder Proteine, in der klinischen Diagnostik und der patientenindividuellen Medizin. Ein derartiger Biochip bzw. dessen Grundmodul kann 128 miniaturisierte Probenträger bzw. Sensorelemente mit in Interdigitalstruktur angeordneten Metallelektroden wie z.B. Goldelektroden, auf die jeweils Biomoleküle aufgebracht werden können, enthalten. Die Auswertung erfolgt dann über kleinste Stromverläufe. Derartige Biochips basieren auf einem Standard-CMOS-("Complementary Metal Oxide Semiconductor")-Halbleiter-Fertigungsprozeß mit zusätzlichen Goldelektroden. Solche Bio-Chip-Grundmodule können jedoch mittels eines wie vorstehend beschriebenen herkömmlichen Kontaktdruckers nicht funktionalisiert werden, da die Verwendung handelsüblicher Drucknadeln aus Edelstahl die Zerstörung der Fingerelektroden beim Auftreffen der Nadeln auf der Sensoroberfläche zur Folge hat. Durch die mechanische Beanspruchung beim Druck wird somit die funktionale Interdigitalstruktur solcher Elektroden zerstört, mit der Folge, daß sie nicht mehr funktionsfähig sind.

[0006] Alternativ kann das Aufbringen der Sondenmoleküle mittels eines berührungslosen Druckers erfolgen. Dessen Drucktechnik ist mit den Tintenstrahldruckern aus Büroanwendungen vergleichbar.

[0007] Dabei wird die Flüssigkeit mit den darin enthaltenen Molekülen mittels Druck auf die Oberfläche "geschleudert". Dieses Verfahren birgt jedoch Nachteile, u.a. hinsichtlich der Reproduzierbarkeit, der Größe der entstehenden Bereiche und der Positionierbarkeit. Zudem sind die entsprechenden Geräte in der Anschaffung teuer und ihre Handhabung und Wartung gestaltet sich kompliziert. Darüberhinaus ist die Reinigung bei manchen Geräten aufgrund der aufwendigen Fluidik schwierig.

[0008] Eine weitere Drucktechnik stellt die Verwen-

dung eines „Pin-Tools“ dar. Dabei wird von einer Mikropipette eine kleine Menge Flüssigkeit aus dem Vorlagegefäß aufgenommen, der Druckkopf über das zu bedruckende Substrat bewegt und derart abgesenkt, daß die Pipette etwa 10 µm über der Substratoberfläche positioniert ist. Anschließend wird das Flüssigkeitsvolumen wieder abgegeben und benetzt die Substratoberfläche. Diese Drucktechnik ist aber wegen der exakten Positionierung des Druckkopfes in z-Richtung und der problematischen Reinigung der Druckpipetten sehr aufwendig. Beim „Contact Tip Deposition Printing“-Verfahren wird eine Nadel in die Lösung der zu immobilisierenden Nukleinsäure getaucht, an deren Spitze eine definierte Menge der Flüssigkeit verbleibt, die auf der Substratoberfläche deponiert wird. Eine solche Nadel verfügt über eine Kerbe, die, ähnlich der Feder eines Füllfederhalters, als Reservoir für die Lösung dient.

[0009] In diesem Zusammenhang stellt das Pin-and-Ring-Prinzip („Pinand-Ring Array Technology“) ein verbreitetes, da preisgünstiges, schnelles und zuverlässiges Kontaktdruckprinzip dar. Dabei wird ein Ring in das Vorlagegefäß, z.B. gefüllt mit einer Nukleinsäurelösung, getaucht, so daß dieser Ring ein kleines Flüssigkeitsvolumen aufnimmt. An der Ringoberfläche bildet sich – ähnlich wie bei der Erzeugung von Seifenblasen – eine Lamelle. Wird die Flüssigkeitslamelle mit einer Nadel von oben durchstoßen, so kann ein Teil der Flüssigkeit (typischerweise 1 nl), der an der Nadelspitze verbleibt, auf die Oberfläche des Substrats aufgetragen werden. Ein solches Verfahren wird üblicherweise auf mechanisch unempfindlichen Oberflächen wie z.B. Glas angewandt. Durch die hohen Druckgeschwindigkeiten und den hohen Anpreßdruck der Nadel eignet sich diese Technik jedoch lediglich für vergleichsweise unempfindliche Substratoberflächen.

Aufgabenstellung

[0010] Somit liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, das beschädigungsfreie Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, zu ermöglichen.

[0011] Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

[0012] Insbesondere wird eine Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, bereitgestellt, umfassend eine Halterung, einen Führungsschaft und eine in dem Führungsschaft fixierte Spitze, wobei die fixierte Spitze scharfkantig abgeflacht ist, d.h. spitzwinklige Kanten aufweist, und mindestens an ihrem freien Ende aus Kunststoff aufgebaut ist.

[0013] Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt das Aufbringen von Bio-Molekülen in vorzugsweise wässriger Lösung, wie z.B. Nukleinsäuren oder Proteine, auf empfindliche Substratoberflächen, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, d.h. elektronische Schaltungen oder dreidimensionale Strukturen organischer oder anorganischer Natur, mittels eines Kontaktdruckers, ohne daß dabei die Oberflächen beschädigt werden. Dies wird durch die Verwendung flexibler Materialien und Aufbaustrukturen, auch Hybridstrukturen, erreicht. Die erfindungsgemäßen Nadeln sind sogenannte „Solid-Pins“ und mit herkömmlichen Druckköpfen für Microspotter kompatibel. Diese sind einfach in der Anwendung, gut positionierbar und die Ergebnisse sind sehr gut reproduzierbar. Die erfindungsgemäße Drucknadel ermöglicht durch ihren speziellen Aufbau ein beschädigungsfreies Bedrucken beispielsweise einer Elektrodenstruktur, wie insbesondere einer Interdigitalstruktur von Elektroden, wie Goldelektroden eines BioChip-Grundmoduls mit einer Vielzahl von miniaturisierten Probenträgern bzw. Sensorelementen. Ein solches BioChip-Grundmodul kann auf einem Standard-CMOS- („Complementary Metal Oxide Semiconductor“)-Halbleiter-Fertigungsprozeß mit zusätzlichen Goldelektroden basieren.

[0014] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Materialwahl für die Nadelspitze hinsichtlich des beschädigungsfreien Betriebs der Drucknadel wesentlich. Das Material sollte eine ausreichend geringe Härte aufweisen, damit das zu bedruckende Substrat nicht beschädigt wird. Weiter sollte es über eine ausreichende Elastizität verfügen, damit die Nadel bei einem Druckvorgang nicht irreversibel verformt wird. Schließlich sollte das Material für die Nadelspitze resistent gegen chemische Agenzien, d.h. chemisch inert sein, und ein einfaches Reinigen der Nadel nach einem Druckvorgang ermöglichen.

[0015] Die Anforderung einer ausreichend geringen Härte wird von den meisten Kunststoffen erfüllt. Sind diese zu hart, kann auf spezielle Elastomere zurückgegriffen werden. Die Anforderung der Elastizität kann gut gewährleistet werden, wenn der Aufpreßdruck der Nadel auf das Substrat nicht zu groß gewählt wird. Dies kann insbesondere durch ein geringes Eigengewicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung erreicht werden. Die chemische Inertheit gegen üblicherweise verwendete Agenzien in der Biotechnologie ist bei den meisten Kunststoffen ausreichend gut. Kritischer ist die zuverlässige Reinigung der Nadel. So darf das Material keine Risse aufweisen, in die sich biologisches Material einlagern kann und nur schwer wieder herauszuwaschen ist. Ferner sollte die Wasseraufnahme des Materials gering sein.

[0016] Geeignete Kunststoffe für die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung schließen insbeson-

dere PTFE (Teflon) und verwandte Materialien, wie z.B. PCTFE, ferner Polypropylen und Polyester, ein.

[0017] Der Aufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann auf verschiedene Weisen verwirklicht sein. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Vorrichtung vollständig aus den vorgenannten Kunststoffen aufgebaut. In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform ist die Halterung und der Führungsschaft aus Metall aufgebaut, wobei in den Nadelschaft eine Kunststoffspitze eingesetzt ist, d.h. die Nadelspitze ist vollständig aus Kunststoff. Diese kann mechanisch fixiert sein oder mittels üblicher Klebstoffe mit dem Nadelschaft verbunden werden.

[0018] In noch einer weiteren Ausführungsform ist die Vorrichtung vollständig aus Metall aufgebaut und weist einen über die metallische Nadelspitze gezogenen Kunststoffüberzug auf.

[0019] Als das Metall für die erfindungsgemäße Vorrichtung. Können beispielsweise Edelstahl, Aluminium oder Titan eingesetzt werden.

[0020] Die fixierte Spitze weist bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 50 µm bis 500 µm, mehr bevorzugt im Bereich von 100 µm bis 300 µm auf, und die Länge der Spitze beträgt bevorzugt das 5 bis 10fache ihres Durchmessers.

[0021] Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von sogenannten Monofilament-Fasern als Spitze der erfindungsgemäßen Vorrichtung, welche in dem Führungsschaft fixiert ist. Derartige Fasern gibt es in sehr kleinen Durchmessern und mit sehr glatten Oberflächen in einer Vielzahl von Materialien. Bevorzugt sind Polypropylen- und Polyesterfasern.

[0022] Durch die erfindungsgemäße Vorrichtung wird sichergestellt, daß empfindliche Oberflächenstrukturen durch den Druckvorgang nicht beschädigt werden. Für den Übertrag von Flüssigkeit beim Druckvorgang ist jedoch auch die Form der Spitze der Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung von entscheidender Bedeutung. Wird beispielsweise eine Vorrichtung mit einer PCTFE-Spitze verwendet, die auf einer Drehbank aus einem größeren Werkstück in üblicher Weise hergestellt wurde, ist die Spitze der Nadel vergleichsweise unregelmäßig und weist keine scharfen Kanten auf. Da die beschriebenen Kunststoffe allgemein sehr schlechte Benetzungseigenschaften bezüglich Wasser aufweisen, kann eine solche Nadelspitze die zu druckende Flüssigkeit nicht an ihrer Spitze aufnehmen. Bei Verwendung einer solchen Nadelspitze in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zieht sich die wässrige Drucklösung durch die herrschende Oberflächenspannung beim Durchdringen der Nadel durch den im Ring gespannten Flüssigkeitsfilm entlang der Nadel nach oben.

[0023] Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung dann einen Flüssigkeitsübertrag ermöglicht, wenn die Spitze scharfkantig abgeflacht ist. Mit anderen Worten, die erfindungsgemäße Druckernadel weist im wesentlichen spitzwinklige Kanten auf, d.h. die Kanten weisen, wenn überhaupt, einen sehr kleinen Krümmungsradius auf.

[0024] In diesem Fall bildet die Kante der Spitze der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine Abrißkante für den Flüssigkeitsfilm und es bleibt trotz der eigentlich schlechten Benetzungseigenschaften der Kunststoffspitze ein kleines, gut reproduzierbares Flüssigkeitsvolumen an der Nadelspitze zurück. Dieses wird beim Auftreffen der Nadel auf dem Substrat dorthin übertragen.

[0025] Eine möglichst scharfe Kante an der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann durch verschiedene Methoden erreicht werden, wie beispielsweise Polieren. Dabei wird die Vorrichtung fixiert und auf einer Polierscheibe sanft aufgedrückt. Dabei darf sich allerdings kein ausgeprägter Grat an der Spitze bilden. Beim thermischen Abplattieren, welches eine ausschließlich für Thermoplaste geeignete Methode darstellt, wird die Vorrichtung mit ihrer Spitze auf eine temperierte, glatte Fläche gestellt. Durch das oberflächliche Schmelzen des Kunststoffs kann ebenfalls eine scharfe Kante erreicht werden. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß sich bei zu ausgeprägtem Schmelzen eine Wulst ausbilden kann, was möglichst zu vermeiden ist. Schließlich stellt das Schneiden eine weitere Möglichkeit dar, die scharfkantige Abflachung der Spitze der erfindungsgemäßen Vorrichtung bereitzustellen. Dabei können insbesondere Monofilament-Fasern mittels eines einfachen Schneidprozesses sehr glatt getrennt werden. Die so aus Monofilament-Fasern hergestellte Nadelspitze weist dann auch ohne Nachprozessierung ausreichend scharfe Kanten auf.

[0026] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik.

[0027] Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft einen Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, welcher die erfindungsgemäße Vorrichtung umfaßt.

Ausführungsbeispiel

[0028] Die Figuren zeigen:

[0029] Fig. 1 zeigt schematisch eine beispielhafte, erfindungsgemäße Vorrichtung, umfassend eine Halterung, einen Führungsschaft und eine in dem Führungsschaft fixierte Spitze.

[0030] Fig. 2 zeigt schematisch die auf einem Biochip-Grundmodul in einer Interdigitalstruktur angeordneten Gold (finger)elektroden.

[0031] Fig. 3a zeigt eine vergrößerte Aufnahme von durch herkömmliche Druckverfahren zerstörten Goldelektroden eines derartigen Biochip-Grundmoduls.

[0032] Fig. 3b zeigt eine vergrößerte Aufnahme intakter Goldelektroden eines derartigen Biochip-Grundmoduls nach Bedrucken mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0033] Fig. 4a zeigt eine vergrößerte Aufnahme einer aus einem größeren Werkstück gedrehten PCTFE-Kunststoffspitze.

[0034] Fig. 4b zeigt ein Beispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer scharfkantig abgeflachten Spitze.

[0035] Fig. 1 zeigt den prinzipiellen Aufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Diese umfaßt eine Halterung **10**, einen Führungsschaft **20**, der als Führung der Nadel im Druckkopf dient, sowie eine fixierte Spitze **30**. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Vorrichtung komplett aus Kunststoff, wie beispielsweise PTFE und verwandten Materialien, wie PCTFE, Polypropylen oder Polyester, gefertigt. In einer anderen Ausführungsform sind die Halterung **10** und der Führungsschaft **20** aus Metall wie beispielsweise Edelstahl, Aluminium oder Titan, und in den Nadelschaft ist eine Kunststoffspitze **30** aus beispielsweise den vorgenannten Kunststoffen eingesetzt. Dabei können geeignete Kunststoffe wie beispielsweise PTFE, PCTFE, Polypropylen oder Polyester, insbesondere in Form von Monofilament-Fasern, verwendet werden. In noch einer weiteren Ausführungsform ist die Vorrichtung vollständig aus Metall und weist einen Kunststoffüberzug auf der Spitze **30** auf. Dabei können beispielsweise wiederum die vorgenannten Metalle und Kunststoffe eingesetzt werden.

[0036] Fig. 2 zeigt schematisch einen einzelnen Probenträger bzw. ein einzelnes Sensorelement mit einer Vielzahl von Goldelektroden **40** mit Interdigitalstruktur, wobei ein solches Sensorelement wiederum Teil eines Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik ist, der eine Vielzahl solcher Sensorelemente aufweist, auf welche jeweils Biomoleküle aufgebracht werden können. Dabei wird beispielsweise eine kleine Menge bindungsbereiter Fängermoleküle mit einer bestimmten Nukleinsäuresequenz auf ein solches Sensorelement aufgebracht. Diese

binden anschließend entsprechend der eingesetzten Kopplungschemie, wie beispielsweise zur Herstellung von SAM's (Self Assembly Monolayers) verwendet, derart an die Substratoberfläche, daß die Nukleinsäure-Sequenzen auch bei Waschvorgängen auf dieser verbleiben. Die Auswertung erfolgt dann über kleinste Stromverläufe aufgrund von beispielsweise indirekten Redoxprozessen.

[0037] Fig. 3a zeigt eine vergrößerte Aufnahme eines durch herkömmliches Kontaktdrucken zerstörten Sensorelements eines solchen Biochips. Durch die hohen Druckgeschwindigkeiten und den hohen Anpreßdruck der Nadel werden die elektrischen Sensoren des BioChips, d.h. die Fingerelektroden aus Gold auf der Sensoroberfläche, beim Auftreffen der Nadeln aus beispielsweise Edelstahl auf der Sensoroberfläche zerstört. Durch die mechanische Beanspruchung beim Druck wird somit die funktionale Interdigitalstruktur der Elektrode zerstört.

[0038] Fig. 3b zeigt ein Sensorelement, das zu dem in Fig. 3a gezeigten baugleich ist, nach dem Bedrucken mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die Struktur der Goldelektroden bleibt nach dem Bedrucken intakt und damit funktionsfähig, da die erfindungsgemäße Vorrichtung den beschädigungsfreien Betrieb ermöglicht.

[0039] Fig. 4a zeigt eine vergrößerte Aufnahme einer PCTFE-Spitze für eine Vorrichtung zum Bedrucken von Substraten, die auf einer herkömmlichen Drehbank aus einem größeren Werkstück hergestellt wurde. Die Spitze der Nadel ist vergleichsweise unregelmäßig und weist keine scharfen Kanten auf. Da die vorstehend beschriebenen Kunststoffe allgemein sehr schlechte Benetzungseigenschaften bezüglich Wasser aufweisen, kann die abgebildete Nadelspitze die zu druckende Flüssigkeit nicht an ihrer Spitze aufnehmen. Bei Verwendung einer solchen Nadelspitze in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zieht sich die wässrige Drucklösung durch die herrschende Oberflächenspannung beim Durchdringen der Nadel durch den im Ring gespannten Flüssigkeitsfilm entlang der Nadel nach oben.

[0040] Fig. 4b zeigt eine vergrößerte Aufnahme eines Beispiels einer PCTFE-Spitze gemäß der vorliegenden Erfindung. Diese scharfkantig abgeflachte Spitze ermöglicht einen Flüssigkeitsübertrag, da die Kante eine Abrißkante für den Flüssigkeitsfilm bildet, so daß trotz der schlechten Benetzungseigenschaften ein kleines, gut reproduzierbares Flüssigkeitsvolumen an der Nadelspitze zurückbleibt. Dieses wird beim Auftreffen der Nadel auf dem Substrat dorthin übertragen.

[0041] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht somit ein beschädigungsfreies Bedrucken auch empfindlicher Oberflächen.

Bezugszeichenliste

10	Halterung
20	Führungsschaft
30	fixierte Spitze
40	Goldelektroden

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, wie insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, umfassend eine Halterung (**10**), einen Führungsschaft (**20**) und eine in dem Führungsschaft (**20**) fixierte Spitze (**30**), wobei die fixierte Spitze (**30**) scharfkantig abgeflacht ist und mindestens an ihrem freien Ende aus Kunststoff aufgebaut ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Halterung (**10**), der Führungsschaft (**20**) und die fixierte Spitze (**30**) aus Metall sind und die fixierte Spitze (**30**) mit einem Kunststoffüberzug versehen ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Halterung (**10**) und der Führungsschaft (**20**) aus Metall sind, während die fixierte Spitze (**30**) aus Kunststoff ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Halterung (**10**), der Führungsschaft (**20**) und die fixierte Spitze (**30**) aus Kunststoff sind.

5. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei das Metall aus Edelstahl, Aluminium oder Titan ausgewählt ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, wobei der Kunststoff aus PTFE, PCTFE, Polypropylen oder Polyester ausgewählt ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei die fixierte Spitze (**30**) aus Monofilament-Fasern aufgebaut ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Monofilament-Fasern aus Polypropylen- oder Polyesterfasern ausgewählt sind.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8, wobei die fixierte Spitze (**30**) einen Durchmesser im Bereich von 50 µm bis 500 µm, bevorzugt im Bereich von 100 µm bis 300 µm, aufweist und die Länge der Spitze bevorzugt das 5 bis 10fache ihres Durchmessers beträgt.

10. Verwendung der Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9 in einem Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten.

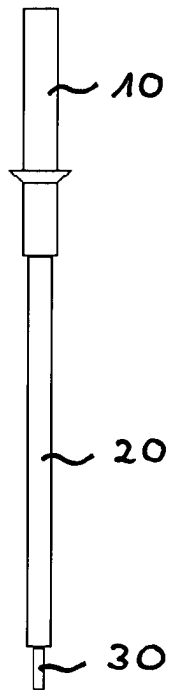
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die empfindlichen Substrate Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik sind.

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die empfindlichen Substrate Biochips aus porösem Glas oder Silizium sind.

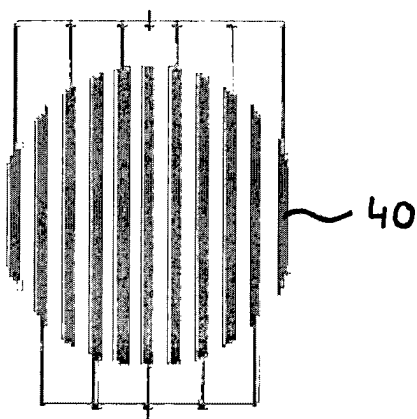
13. Pin-and-Ring-Kontaktdrucker zum beschädigungsfreien Aufbringen von Bio-Molekülen in Lösung auf empfindlichen Substraten, insbesondere Biochips mit integrierter elektronischer Auswertetechnik, umfassend die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Figur 1



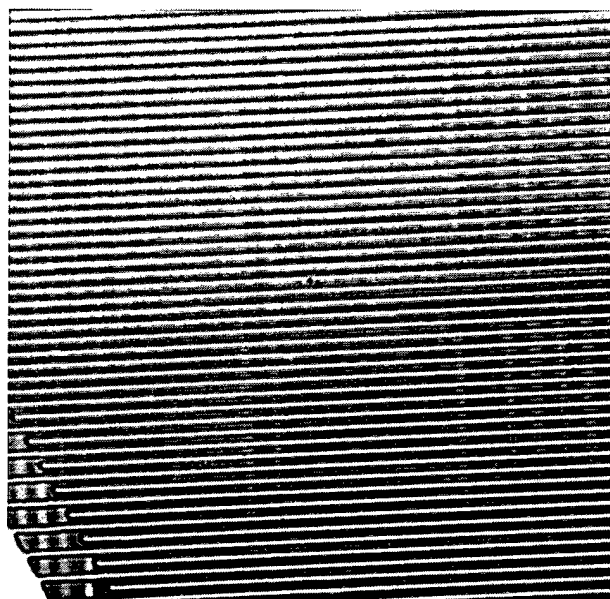
Figur 2



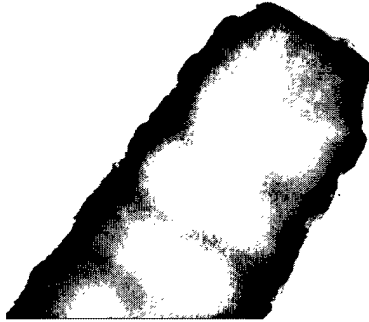
Figur 3a



Figur 3b



Figur 4a



Figur 4b

