

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21)	Anmeldenummer:	A 50021/2019	(51)	Int. Cl.:	G01N 35/10	(2006.01)
(22)	Anmeldetag:	11.01.2019				
(43)	Veröffentlicht am:	15.08.2020				
(56) Entgegenhaltungen: DE 29720432 U1 EP 2755033 A2 DE 102016212444 A1 WO 2013174961 A2			(71) Patentanmelder: MEON MEDICAL SOLUTIONS GMBH & CO KG 8010 GRAZ (AT)			
			(72) Erfinder: Bergbaur Michael 8322 St. Marein bei Graz (AT) Gulo Stefan 8054 Riederhof (AT) Leiner Marco J.P. 8045 Graz (AT) Sprengers Wolfgang 8081 Vasoldsberg (AT)			
			(74) Vertreter: Babeluk Michael Dipl.Ing. Mag. 1080 Wien (AT)			

(54) Pipettiervorrichtung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in zumindest ein Aufnahmegefäß (201), wobei ein beweglicher Pipettor (300) der Pipettiervorrichtung entlang einer ersten Richtung (x) verfahrbar ausgeführt ist und zumindest ein Pipettiermodul (3011) aufweist, das längs eines Arms (304) des Pipettors (300) entlang einer auf die erste Richtung (x) im Wesentlichen normal stehenden zweiten Richtung (y) verfahrbar ist und dessen zumindest eine Hohnadel (307) in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbar ausgeführt ist. Erfindungsgemäß weist der Arm (304) des verfahrbaren Pipettors (300) eine in x-Richtung verfahrbare Basisstruktur (340) auf, an der zwei parallel ausgerichtete, horizontal in y-Richtung ragende Balken (341, 342) befestigt sind, an deren einander zugewandten Längsseiten jeweils unabhängig aneinander vorbei verfahrbare Pipettiermodule (3011, 3012) angeordnet sind, wobei jedes Pipettiermodul (3011, 3012) zumindest eine, in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbare Hohnadel (307) aufweist.

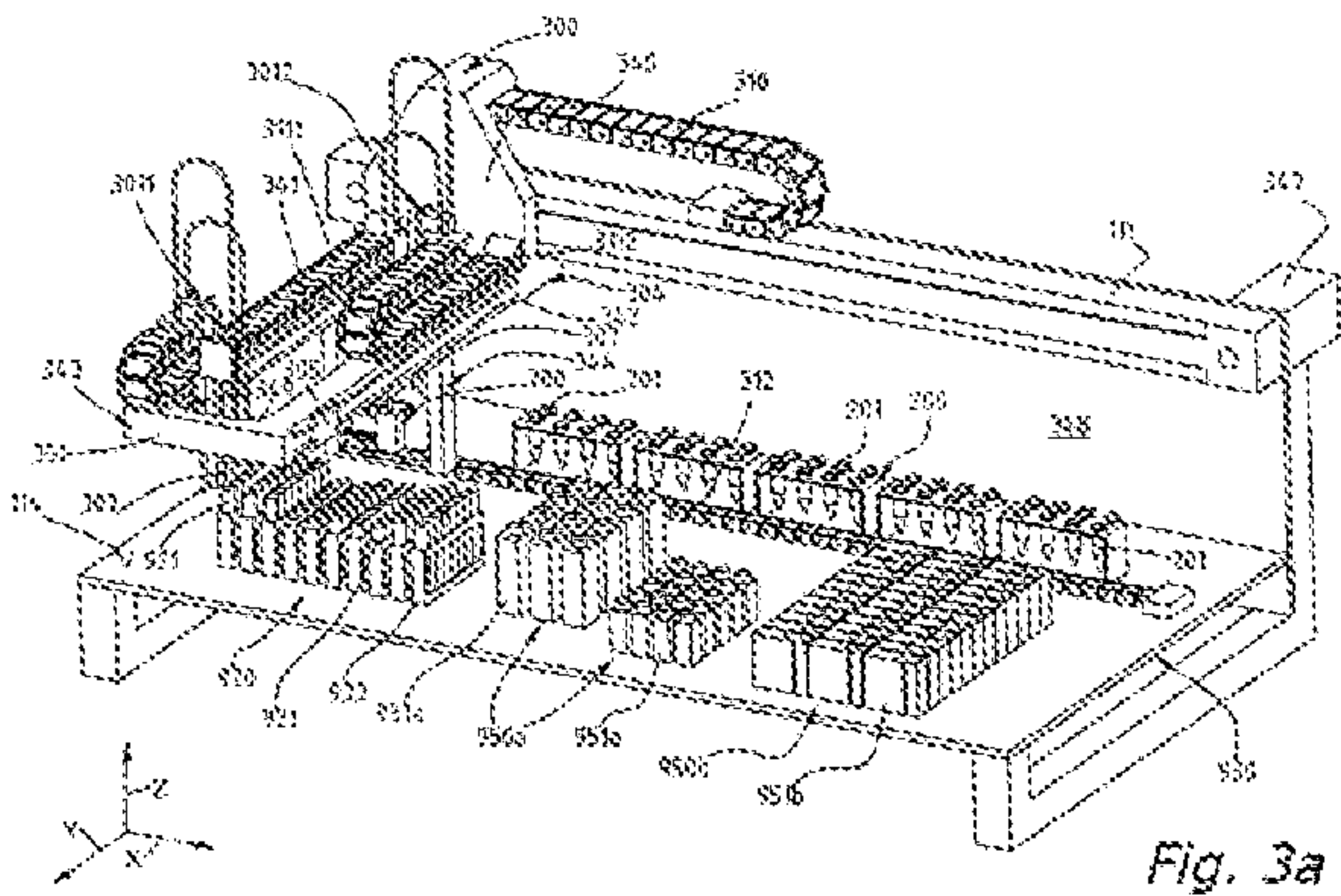


Fig. 3a

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in zumindest ein Aufnahmegefäß (201), wobei ein beweglicher Pipettor (300) der Pipettiervorrichtung entlang einer ersten Richtung (x) verfahrbar ausgeführt ist und zumindest ein Pipettiermodul (3011) aufweist, das längs eines Arms (304) des Pipettors (300) entlang einer auf die erste Richtung (x) im Wesentlichen normal stehenden zweiten Richtung (y) verfahrbar ist und dessen zumindest eine Hohnadel (307) in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbar ausgeführt ist. Erfindungsgemäß weist der Arm (304) des verfahrbaren Pipettors (300) eine in x-Richtung verfahrbare Basisstruktur (340) auf, an der zwei parallel ausgerichtete, horizontal in y-Richtung ragende Balken (341, 342) befestigt sind, an deren einander zugewandten Längsseiten jeweils unabhängig aneinander vorbei verfahrbare Pipettiermodule (3011, 3012) angeordnet sind, wobei jedes Pipettiermodul (3011, 3012) zumindest eine, in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbare Hohnadel (307) aufweist.

Fig. 3a

Die Erfindung betrifft eine automatische Pipettiervorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- und/oder Reagenziengefäßen in zumindest ein Aufnahmegefäß, wobei ein beweglicher Pipettor der Pipettiervorrichtung entlang einer ersten Richtung verfahrbar ausgeführt ist und zumindest ein Pipettiermodul aufweist, das längs eines Arms des Pipettors entlang einer auf die erste Richtung im Wesentlichen normal stehenden zweiten Richtung verfahrbar ist und dessen zumindest eine Hohnadel in die einzelnen Gefäße absenkbar ausgeführt ist. Weiters betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Transferieren von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- und/oder Reagenziengefäßen in Aufnahmegefäße einer automatischen Pipettiervorrichtung.

Aus dem Stand der Technik sind Pipettierautomaten bzw. Pipettiervorrichtungen für den Transfer definierter Flüssigkeitsmengen zwischen verschiedenen, auf einer Oberfläche rasterförmig verteilten Flüssigkeitsgefäßen bekannt. Beispielsweise kann eine Behandlung von physikalischen, chemischen oder biologischen Flüssigproben mit bestimmten Reagenzien oder Verdünnungsflüssigkeiten im Rahmen einer Probenvorbereitung für die in einem Analysegerät durchgeführte Messung chemisch-physikalischer Parameter erfolgen. Diese Automaten verfügen über ein oder mehrere Pipettiereinheiten mit einer zugehörigen Pipettiernadel zur Flüssigkeitsabgabe und -aufnahme, welche relativ zur Oberfläche auf der sich die Flüssigkeitsgefäße befinden, in ein oder mehreren horizontalen Richtungen verfahrbar sowie in die Flüssigkeitsbehälter absenkbar sind. Zusätzlich werden Nadelwascheinrichtungen benötigt, um eine Verschleppung von an den Nadeln anhaftenden flüssigen Substanzresten in andere Gefäße zu verhindern. Neben einer präzisen Flüssigkeitsdosierung zielt die Konstruktion der Pipettierautomaten stets auf das Erreichen einer möglichst großen Anzahl an Pipettieroperationen pro Zeiteinheit (hoher Durchsatz) ab.

Darüber hinaus finden Pipettiervorrichtungen der eingangs beschriebenen Art auch in automatischen Analysatoren Anwendung. Derartige Analysatoren werden routinemäßig, beispielsweise in der klinischen Diagnostik, der Analytik und der Mikrobiologie, verwendet, wobei die Aufgabe darin besteht, verschiedene Eigenschaften und Inhaltsstoffe von flüssigen Proben mit Hilfe von chemischen

und/oder biochemischen Reagenzien insbesondere mit optischen Verfahren schnell, exakt und reproduzierbar zu bestimmen.

Zum besseren Verständnis der Erfindung werden einige wesentliche, in der gegenständlichen Anmeldung verwendete, technische Begriffe näher definiert:

Pipettiereinheit:

Bezeichnet das Gesamtsystem einer automatischen Pipettiervorrichtung zum Flüssigkeitstransfer zwischen verschiedenen Gefäßen, welches einen oder mehrere bewegliche Pipettoren samt aller für deren Funktion notwendigen mobilen und stationären Komponenten, inklusive zuführender Fluidik (Schlauchverbindungen, Pumpen, Ventile, Behälter, etc.), Sensorik, Steuerung und Stromversorgung umfasst.

Pipettor:

Beschreibt eine in Bezug auf die Aufnahmegefäße Probengefäße, Reagenziengefäße, Reaktionsgefäße oder Küvetten horizontal in eine x-Richtung linear bewegliche Komponente der Pipettiereinheit. Der Pipettor beinhaltet eine Aufhängungskomponente mit zumindest einem Pipettiermodul, das in eine auf die x-Richtung im Wesentlichen normal stehende y-Richtung verfahrbar ist.

Pipettiermodul:

Bezeichnet eine am Pipettor angebrachte, in y-Richtung verfahrbare Vorrichtung umfassend eine in vertikaler z-Richtung verfahrbare Halterung für zumindest eine Kanüle bzw. Hohnadel, samt deren Anschlusselemente für die Fluidik.

Hohnadel:

Bezeichnet eine an einer Halterung des Pipettiermoduls angebrachte Nadel bzw. Kanüle zum Aufsaugen von Flüssigkeiten aus den Abgabegefäßen sowie zur dosierten Abgabe der aufgesaugten Flüssigkeiten in die Aufnahmegefäße.

Abgabegefäß:

Gefäß bzw. Behälter welcher die durch eine Hohnadel aufzunehmende und in ein Aufnahmegefäß zu transferierende Flüssigkeit enthält. Abgabegefäße zur Bevorratung und Bereitstellung flüssiger chemischer und biochemischer Reagenzien

für die Probenaufbereitung und/oder zur Durchführung von Analysen werden auch als Reagenziengefäße bezeichnet. Abgabegefäße zur Bereitstellung einer flüssigen Probe insbesondere einer Analysenprobe, aus welchen kleinere Probenmengen (Aliquote) entnommen werden können werden auch als Probengefäße bezeichnet.

Aufnahmegefäß:

Gefäß bzw. Behälter, welcher die durch eine oder mehrere Hohlnadeln von einem oder mehreren Abgabegefäßen zu transferierenden Flüssigkeiten aufnimmt. Aufnahmegefäße können Vertiefungen (wells) von Mikrotiterplatten, Vials, spezielle Reaktionsgefäße und Küvetten für fotometrische und luminometrische Messungen sein.

Aus der EP 2 410 342 A2 (HOFFMANN-LA ROCHE) ist eine Pipettiervorrichtung bekannt, die einen Pipettor mit mehreren, flach bauenden, nebeneinander angeordneten Rahmenelementen aufweist, welche mit deren Pipettiernadeln auf einem Hauptrahmenkörper gemeinsam in einer horizontalen, normal auf den Hauptrahmenkörper stehenden x-Richtung beweglich sind. Die Pipettiervorrichtung dient dazu, um Proben oder Reagenzien von einer ersten Reihe von Gefäßen zu einer in x-Richtung versetzten zweiten Reihe von Gefäßen zu transferieren. Die Pipettiernadeln werden zunächst in y-Richtung auf den Abstand der Gefäße der ersten Reihe justiert, um Proben- oder Reagenzflüssigkeit aufzunehmen und danach – zur Abgabe der Proben- oder Reagenzflüssigkeit – an den Abstand der zweiten Reihe von Gefäßen angepasst. Eine unabhängige Bewegung zweier Pipettiernadeln in x- und y-Richtung ist jedoch nicht vorgesehen. Verfahrenmodule für die y-Richtung und die z-Richtung (Heben und Senken der Pipettiernadeln) sind in flachen, benachbarten Rahmenelementen auf Lücke angeordnet, um den Abstand der einzelnen Pipettiernadeln zueinander gering zu halten. Eine unabhängige Bewegung der Pipettiernadeln in y-Richtung ist jedoch nur begrenzt möglich. So ist beispielsweise ein aneinander Vorbeifahren der Rahmenelemente auf dem Transferarm nicht möglich, woraus eine gegenseitige Einschränkung der y-Bewegungsfreiheit der Pipettiernadeln resultiert. Eine sinnvolle Anwendung finden derartige Pipettiervorrichtungen vor allem im Zusammenhang mit Mikrotiterplatten.

Aus der WO 2011/119441 A1 (BIONEX SOLUTIONS) ist eine Transfer- und Prüfvorrichtung für Materialien bekannt geworden, die mit unabhängig voneinander bewegbaren Träger- und Empfängervorrichtungen ausgestattet ist. Die in X- und Z-

Richtung bewegbaren Trägereinrichtungen, die Hohlnadeln aufweisen, sind an der Unterseite hängend an einer stationären Balkenkonstruktion angeordnet, die an beiden Enden der Vorrichtung abgestützt ist. Die Empfängervorrichtungen sind in Y-Richtung verfahrbar und in der X/Y-Ebene drehbar angeordnet und sind beispielsweise mit Mikrotiterplatten ausgestattet, in deren Vertiefungen (wells) Probenmaterialien transferiert werden können. Durch die kombinierte translatorische und rotatorische Bewegung der Träger- und Empfängervorrichtungen können die Fahrwege minimiert werden.

Die US 5,897,837 A (TOA MEDICAL) beschreibt eine automatische Pipettiervorrichtung bzw. einen Pipettierautomaten für die Probenvorbehandlung eines Immunoassay-Analysators. Wie in Fig. 1 der gegenständlichen Anmeldung gezeigt, weist der Pipettierautomat 10 einen ersten, horizontal in x- und y-Richtung verfahrbaren Pipettor 20 auf, welcher mit zwei Pipettiernadeln 11 und 12 ausgestattet ist, die unabhängig voneinander vertikal abgesenkt oder angehoben werden können. Hierbei können einer der beiden Nadeln 11 Reagenzien zugeordnet sein, während der anderen Nadel 12 Proben zugeordnet sind, die in unterschiedlichen Sektionen 14 bis 19 einer Tischebene 23 angeordnet sind. Zusätzlich ist auch ein zweiter, in x-y Richtung verfahrbarer Pipettor 21 mit einer absenkbarer Pipettiernadel 13 vorhanden.

Der erste, horizontal verfahrbare Pipettor 20 führt eine Nadelwascheinheit 22 mit, welche zwischen den vertikalen Absenkpfeilen der beiden Pipettiernadeln 11, 12 horizontal hin- und her bewegbar ist. Hierbei kann abwechselnd jeweils eine der beiden Nadeln gereinigt werden, während die andere Nadel einen Pipettiervorgang ausführt. Die beiden Pipettiernadeln 11, 12 des ersten Pipettors 20 können nur gemeinsam in x- und/oder y-Richtung bewegt werden.

Dies hat den Nachteil, dass die Massen der Robotik-Komponenten des Pipettors 20 nicht auf die beiden horizontalen Fahrachsen x und y aufgeteilt werden können, sodass für das Anfahren von Positionen in y-Richtung die Masse der zweiten Pipettiereinheit stets mitbeschleunigt werden muss. Ebenso muss auch die Masse der Nadelwascheinheit 22 samt Nadelwaschgefäß in beiden horizontalen Richtungen stets mitbeschleunigt werden.

Weiters ist aus der DE 10 2005 049 920 A1 (MANZ AUTOMATION) eine Roboteranordnung für den Biowissenschaftsbereich bekannt geworden, die mehrere Robotermodule 131 umfasst. Wie in Fig. 2 der gegenständlichen Anmeldung

gezeigt, ist jedes der koppelbaren Module 131 mit einem stationären X-Achsenarm 132 ausgestattet, an dem zumindest ein Y-Achsenarm 133 in X-Richtung bewegbar angeordnet ist. An dem Y-Achsenarm 133 ist eine in Y-Richtung bewegbare Ankoppeleinrichtung zum lösbaren Ankoppeln eines Arbeitsmoduls 134 vorgesehen. Das Arbeitsmodul 134 kann als Pipettiermodul mit mehreren Pipettiernadeln 135 ausgebildet sein oder auch als Greifer-Modul. Die zu pipettierenden Proben 136 sind auf einem Arbeitsdeck 137 angeordnet, wobei in einer das Arbeitsdeck 137 mit dem X-Achsenarm 132 verbindenden Säule 139 ein austauschbares Dispensmodul 138 angeordnet ist, welches über Schlauchleitungen mit dem Arbeitsmodul 134 verbunden ist. Gemäß einer Ausführungsvariante kann der Y-Achsenarm 133 zwei Ankoppeleinrichtungen für Arbeitsmodule 134 an gegenüberliegenden Seiten des Y-Achsenarms 133 aufweisen. Die Ankoppeleinrichtungen sind dann unabhängig voneinander in Y-Richtung bewegbar. Mehrere Module 131 können derart gekoppelt werden, dass deren X-Achsenarme aneinander anschließen, wobei die Y-Achsenarme auf benachbarte Module verfahren werden können, jedoch nicht aneinander vorbei verfahrbar sind.

Schließlich ist aus der US 7,998,432 B2 (IMMUNODIAGNOSTIC SYSTEM) ein automatischer Analysator zur Durchführung von biochemischen (klinisch-chemischen) Tests und Blut-Koagulationstests bekannt, die fotometrisch vermessen werden, wobei der Analysator auch zur Durchführung von heterogenen Immunoassays mithilfe einer Lumineszenz-Detektion geeignet ist. Der automatische Analysator ist im Wesentlichen in einen Bereich zur Lagerung von Proben und Reagenzien sowie einen Bereich zur Durchführung von optischen Messungen und Analysen unterteilt. Eine Pipettiervorrichtung kann entlang der beiden Bereiche verfahren und somit flüssige Proben und Reagenzien vom Lagerbereich in die Küvetten eines Messbereichs pipettieren.

Aufgabe der Erfindung ist es, die durchschnittliche Dauer von Pipettiervorgängen in einem Pipettierautomaten bzw. einer Pipettiervorrichtung deutlich zu verkürzen, und somit einen größtmöglichen Durchsatz bei geringeren Kosten zu erreichen, insbesondere bei Pipettieraufgaben, bei welchen die Art und Menge der dispensierten Reagenzien und Proben zwischen einzelnen Pipettieroperationen ständig wechselt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Arm des verfahrbaren Pipettors eine in x-Richtung verfahrbare Basisstruktur aufweist, an der

zwei parallel ausgerichtete, horizontal in y-Richtung ragende Balken befestigt sind, an deren einander zugewandten Längsseiten jeweils unabhängig aneinander vorbei verfahrbare Pipettiermodule angeordnet sind, wobei jedes Pipettiermodul zumindest eine, in die einzelnen Gefäße absenkbare Hohnadel aufweist.

Der an jedem Balken des Pipettors für jedes Pipettiermodul zur Verfügung stehende Fahrweg kann – unabhängig von der Stellung des jeweils anderen Pipettiermoduls – zur Gänze genutzt werden.

Erfindungsgemäß können die beiden Balken des Arms an dem von der Basisstruktur abgewandten Ende zu einer Rahmenstruktur verbunden sein, um die Verwindungssteifheit des Arms zu erhöhen.

Erfindungsgemäß lässt sich durch die Gegenüberstellung der Pipettiermodule ein geringer Abstand der beiden Hohnadeln erzielen, wobei die Hohnadeln der beiden aneinander vorbei verfahrbaren Pipettiermodule bei deren Passage bevorzugt einen Minimalabstand in x-Richtung von 2 bis 16 mm, vorzugsweise 2 bis 4 mm, zueinander aufweisen. Dadurch können die beiden Hohnadeln gleichzeitig und kollisionsfrei in ein Aufnahmegefäß mit einer Öffnung von 6 bis 20 mm Durchmesser abgesenkt werden.

Gemäß einer vorteilhaften Variante der Erfindung kann der Pipettor an der Außenseite zumindest eines der Balken eine in y-Richtung verfahrbare Aufnahme zur Befestigung eines Arbeitsmoduls aufweisen. Mit einem Greifer des Arbeitsmoduls können Abgabe- und Aufnahmegefäße der Pipettiervorrichtung transferiert bzw. ausgetauscht werden.

Für die erfindungsgemäße Pipettiervorrichtung ergeben sich somit folgende Vorteile:

- Durch die starre Aufhängung an der Basisstruktur sind die beiden Balken gemeinsam in x-Richtung verfahrbar, d.h., es wird nur ein Antrieb in x-Richtung benötigt.
- Die Balken sind bevorzugt auf der der Aufhängung gegenüberliegenden Seite zu einem Rahmen verbunden, um so bei möglichst niedriger Masse eine

maximale mechanische Stabilität zu erzielen (z.B. Verbiegesteifigkeit bei Beschleunigung oder Abbremsung).

- Die an den einander zugewandten Seiten der beiden Balken angebrachten Hohladeln können sehr nahe (z.B. ab einem Minimalabstand in x-Richtung von 2mm) aneinander vorbeifahren. Damit können:
 - a) Einzelne Fahrwege (z.B. zwischen der Abgabe einer Probe und anschließender Abgabe eines Reagenz aus zwei unterschiedlichen Hohladeln in ein Aufnahmegefäß) können möglichst kurz gehalten werden: Positionierung der Hohladel mit der Probe des ersten Balkens über der Öffnung einer Küvette, erster Pipettierschritt; dann Positionierung der Hohladel mit dem Reagenz des zweiten Balkens über der Küvette, dann zweiter Pipettierschritt. Dabei muss der Pipettor nur eine sehr kurze Strecke von wenigen mm in x-Richtung verfahren werden, wobei die Fahrstrecke des Pipettors dem Abstand der beiden Hohladeln in x-Richtung entspricht.
 - b) Die Offset-Bewegung einer mit dem Pipettor mitfahrenden Nadelwascheinheit zwischen den Positionen der Hohladel des ersten und der zweiten Balkens kann sehr klein gehalten werden (z.B. bis in den Bereich von 2 mm).
 - c) Gemäß einer Variante der Erfindung ist es auch möglich, beide Hohladeln gemeinsam in ein Gefäß mit enger Eingangsöffnung (ab 6 mm Durchmesser abzusenken).
 - d) Die zum vollständigen Verfahren des Pipettors auf einer Arbeitsfläche mit gegebener Kantenlänge in x-Richtung erforderliche Baulänge der Fahrstrecke in x-Richtung samt Antrieb, kann unter Verwendung von Hohladeln, die auf den beiden Balken innen und gegenüberliegend angeordnet sind, wesentlich kürzer ausgeführt werden, als bei bekannten Ausführungen mit Hohladeln auf gegenüberliegenden Seiten eines Arms gleicher mechanischer Steifheit.

Das erfindungsgemäße Verfahren zum Transferieren von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- und/oder Reagenziengefäßen in

Aufnahmegefäße einer automatischen Pipettiervorrichtung, zeichnet sich durch folgende Schritte aus:

- 1) Verfahren einer Hohnadel des Pipettiermoduls des ersten Balkens des Pipettors in einer Verfahrsposition über eine horizontale Arbeitsfläche zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines Abgabegefäßes;
- 2) Absenken der Hohnadel gemäß Schritt 1) in das Abgabegefäß, Aufnahme einer vorbestimmten Menge an Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel in die Verfahrsposition;
- 3) Verfahren der Hohnadel gemäß Schritt 2) über die horizontale Arbeitsfläche zur vorbestimmten x/y-Position der Einfüllöffnung eines Aufnahmegefäßes, beispielsweise eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte, ein Vial, ein Reaktionsgefäß oder eine Küvette;
- 4) Absenken der Hohnadel gemäß Schritt 3) in das Aufnahmegefäß, Abgabe einer vorbestimmten Menge an Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel in die Verfahrsposition; sowie
- 5) Während der Durchführung der Schritte 1) -4), Verfahren einer Hohnadel des Pipettiermoduls des zweiten Balkens des Pipettors in y-Richtung, zur Aufnahmeöffnung einer in x-Richtung synchron mit dem Pipettor verfahrbaren Nadelwascheinheit, unabhängig von der aktuellen Stellung der Hohnadel des Pipettiermoduls des ersten Balkens oder Verbleib der Hohnadel des Pipettiermoduls des zweiten Balkens in der Verfahrsposition.

Eine Durchsatzsteigerung ergibt sich somit dadurch, dass die beiden Pipettiermodule in y-Richtung ungehindert aneinander vorbeifahren können, wobei das erste Pipettiermodul z.B. Proben pipettieren kann, während die Hohnadel des zweiten Pipettiermoduls gleichzeitig und unabhängig von der Position des ersten Pipettiermoduls gewaschen werden kann.

Eine Ausführungsvariante der Erfindung sieht vor, dass der Pipettor der Pipettiervorrichtung Pipettiermodule mit unterschiedlichen Hohnadeln aufweist, die sich in der Art der verwendeten Materialien, den Innenvolumina und/oder der Geometrie der Hohnadeln unterscheiden.

Für bestimmte Pipettieraufgaben, bei dem zwei unterschiedliche Typen von Hohladeln zum Einsatz kommen müssen, kann es von Vorteil sein, wenn zwei unterschiedliche Hohladeln auf ein und demselben Pipettor zum Einsatz kommen. Beispielsweise kann eines der am Pipettor angebrachten Pipettiermodul zur Erhöhung der Präzision ein besonders kleines Innenvolumen der Hohladel im μL -Bereich aufweisen, während die zweite Hohladel zur Abgabe größerer Volumina ein entsprechend größeres Innenvolumen aufweist. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsweise kann eine der Hohladeln wenigstens zum Teil aus einem anderen Material gefertigt sein (beispielsweise aus einer korrosionsfesten Legierung, Kunststoff oder Stahl), oder beispielsweise zur Steuerung der Benetzung an der Innen- und/oder Außenseite der Hohladel mit hydrophoben oder hydrophilen Stoffen beschichtet sein. Die Nadeln können sich auch durch andere, nicht notwendigerweise ausschließlich medienberührende Oberflächen betreffende Modifikationen unterscheiden, wie z.B. leitfähige Nadelbestandteile, Sensoren, Heiz- oder Kühlvorrichtungen, welche Teil der Hohladel sind oder in Kontakt mit der Hohladel stehen. Die zweite Nadel kann sich aber auch in ihrer Geometrie unterscheiden, z.B. kann sie einen anderen Spitzenwinkel aufweisen, um die Ablösung von Tropfen zu erleichtern, oder eine andere Länge, bzw. einen anderen Durchmesser aufweisen, um die Nadel an die jeweiligen Pipettieraufgaben besser anzupassen.

Somit können durch den Einsatz unterschiedlicher, in y-Richtung unabhängig verfahrbarer Pipettiermodule auf ein- und demselben Pipettor unterschiedlichste Pipettieraufgaben ermöglicht werden, ohne dass ein zusätzlicher Pipettor oder eine Nadelaustauscheinheit benötigt werden.

Unabhängig von der Art der Pipettieraufgabe ergibt sich eine weitere Durchsatzsteigerung dann, wenn der Pipettor der Pipettiervorrichtung zumindest eine mit dem Pipettor verfahrbare Nadelwascheinheit für die beiden Pipettiermodule aufweist. Beispielsweise kann mit einer Hohladel ein Pipettiervorgang durchgeführt werden, während zeitgleich die zweite Hohladel gereinigt wird. Die Konfiguration des Pipettors zeichnet sich dadurch aus, dass die y-Bewegung des jeweiligen Pipettiermoduls ohne eine Mitbewegung der Masse der am Pipettor mitgeführten Nadelwascheinheit möglich ist, wodurch die beiden Pipettiermodule in y-Richtung wesentlich schneller beschleunigt und abgebremst werden können (im Gegensatz zu US 5,897,837 A).

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die verfahrbare Nadelwascheinheit auf einer Trägerstruktur angeordnet ist, die an der verfahrbaren Basisstruktur oder an zumindest einem der Balken des Arms des Pipettors befestigt ist. Es ist allerdings auch möglich, für die Nadelwascheinheit eine separate Verfahrschiene samt Antrieb vorzusehen und deren exakte Positionierung zum verfahrbaren Pipettor elektronisch zu regeln. Ein besonderer Vorteil der auf einer separaten Schiene mitfahrenden Nadelwascheinheit besteht darin, dass es keines separaten Mechanismus bedarf, um die Eingangsöffnung Nadelwascheinheit in x-Richtung in die x-Position der jeweiligen Hohnadeln beider Balken zu bringen. Ein Wechsel der Nadelwascheinheit zwischen den beiden Hohnadeln auf gegenüberliegenden Balken kann dann durch eine geringfügige Offset-Bewegung in x-Richtung bei der Nachführung mit der Bewegung des Pipettors erfolgen, ohne dass ein zusätzlicher Aktuator dafür vorgesehen werden muss.

Das erste und das zweite Pipettiermodul werden zumindest im Bereich der beiden Balken des Pipettors im Wesentlichen parallel zueinander verfahrbar ausgeführt.

Gemäß einer Ausführungsvariante der Erfindung ist an zumindest einem Balken des Pipettors ein Pipettiermodul mit zwei gemeinsam verfahrbaren Hohnadeln (Doppelnadel) angeordnet, die derart über einen Hubmechanismus verbunden sind, dass die beiden Hohnadeln in z-Richtung gegenläufig (antiparallel) bewegbar sind.

Gemäß einer einfachen Ausführungsvariante können die Pipettiermodule an den beiden Balken jeweils nur eine Hohnadel aufweisen. Weiters kann an einem Balken ein Pipettiermodul mit einer Doppelnadel und am anderen Balken ein Modul mit einer Einzelnadel angeordnet sein. Schließlich können die Pipettiermodule an beiden Balken Doppelnadeln aufweisen.

Die Erfindung wird im Folgenden an Hand von zum Teil schematischen Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste automatische Pipettiervorrichtung für den Proben- und Reagenzientransfer gemäß Stand der Technik in einer dreidimensionalen Ansicht,

Fig. 2 eine zweite automatische Pipettiervorrichtung für den Proben- und Reagenzientransfer gemäß Stand der Technik in einer dreidimensionalen Ansicht,

- Fig. 3a eine erfindungsgemäße, automatische Pipettiervorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabeflächen in zumindest ein Aufnahmegefäß, welche auf einer Arbeitsfläche angeordnet sind, in einer dreidimensionalen Ansicht,
- Fig. 3b eine Variante der erfindungsgemäßen, automatischen Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3a als Teil eines automatischen Analysators, wobei die Proben und Reagenzien unterhalb der Arbeitsfläche angeordnet sind,
- Fig. 3c eine vergrößerte Detailansicht der Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3b im Bereich der Nadelwascheinheit,
- Fig. 3d die Detailansicht gemäß Fig. 3c in einem geänderten Blickwinkel,
- Fig. 3e ein Pipettiermodul der erfindungsgemäßen automatischen Pipettiervorrichtung mit einer Doppelnadel in einer Detaildarstellung,
- Fig. 3f eine Variante des Pipettiermoduls gemäß Fig. 3e mit einer Einzelnadel,
- Fig. 4a eine Nadelwascheinheit der automatischen Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3a bis 3d in einer vergrößerten Schnittdarstellung,
- Fig. 4b eine Variante der Nadelwascheinheit gemäß Fig. 4a zur gleichzeitigen Aufnahme zweier Hohnadeln,
- Fig. 5 Fluidikelemente eines Pipettiermoduls gemäß Fig. 3a oder 3b in einer schematischen Darstellung, sowie
- Fig. 6 Fluidikelemente der Nadelwascheinheit gemäß Fig. 4a in einer schematischen Darstellung.

Funktionsgleiche Teile sind in den einzelnen Ausführungsvarianten mit gleichen Bezugszeichen versehen.

Die in Fig. 1 dargestellte automatische Pipettiervorrichtung wird bereits in der Beschreibungseinleitung (siehe US 5,897,837 A) ausführlich beschrieben.

Die in Fig. 2 dargestellte automatische Pipettiervorrichtung wird bereits in der Beschreibungseinleitung (siehe DE 10 2005 049 920 A1) ausführlich beschrieben

Die in Fig. 3a dargestellte, erfindungsgemäße Pipettiervorrichtung dient allgemein für den Flüssigkeitstransfer von Abgabegefäßen in Aufnahmegefäße im Rahmen der Behandlung oder Vorbereitung chemischer oder biologischer Flüssigkeiten, beispielsweise für den Probentransfer aus Probengefäßen 921, die in einem Probenlager 920 auf einer Tischoberfläche bzw. Arbeitsfläche 114 vorliegen, sowie für den Reagenzienttransfer aus unterschiedlichen Reagenziengefäßen 951a, 951b, die in Reagenzienlagern 950a, 950b vorliegen, in zumindest ein Aufnahmegefäß 201, beispielsweise ein Vial oder ein Reaktionsgefäß (siehe Fig. 3a), eine Küvette eines Analysators (siehe Fig. 3b) oder eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte. Mehrere Aufnahmegefäße 201 können in einem Präparationsbereich oder Messbereich 200, beispielsweise in einer Reihe als lineares Array angeordnet sein, oder auch als 2D Array, beispielsweise in Form einer Mikrotiterplatte.

Zur Vereinfachung der Darstellung in Fig. 3a bzw. 3b sind nur jene Komponenten der automatischen Pipettiervorrichtung dargestellt, die für die Erfindung wesentlich sind, wobei auf weitere Komponenten der Pipettiervorrichtung, wie Pumpen, Ventile, Steuer- und Antriebseinheiten, die bevorzugt unterhalb der parallel zur x/y-Ebene ausgerichteten Arbeitsfläche 114 angeordnet sind, hier nicht näher eingegangen wird.

Die Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3a bzw. 3b weist einen in x-Richtung beweglichen Pipettor 300 auf, wobei an einem horizontal auskragenden Arm 304 des Pipettors 300 - entlang einer auf die x-Richtung im Wesentlichen normal stehenden y-Richtung - zwei Pipettiermodule 3011, 3012 angeordnet sind. Der Arm 304 des verfahrbaren Pipettors 300 weist eine in x-Richtung verfahrbare Basisstruktur 340 auf, an der zwei parallel ausgerichtete, horizontal in y-Richtung ragende Balken 341, 342 befestigt sind, an deren einander zugewandten Längsseiten die beiden unabhängig aneinander vorbei verfahrbaren Pipettiermodule 3011, 3012 angeordnet sind, wobei jedes der Pipettiermodule 3011, 3012 zumindest eine, in die einzelnen Gefäße 921, 951a, 951b, 201 absenkbare Hohnadel 307 aufweist. Die beiden Pipettiermodule 3011, 3012 werden über hier nicht dargestellte Linearantriebe (z.B. Zahnriemenantriebe) in y-Richtung bewegt.

Die beiden Balken 341, 342 des Pipettors 300 können an der Stirnseite des Arms 304 durch einen Verbindungssteg 351 zu einer im Wesentlichen rechteckigen Rahmenstruktur 343 verbunden sein, um den Pipettor gegen Verformungen in x-Richtung zu versteifen. Die entstehende Rahmenstruktur kann noch starrer

ausgeführt werden, wenn an deren Innenseite Versteifungselemente 349 jeweils am Kreuzungspunkt zwischen dem Balken 341 oder 342 und dem Verbindungssteg 351 oder der Basisstruktur 340 (nicht dargestellt) vorgesehen sind.

Als Materialien für den Arm 304 und die Basisstruktur 340 besonders geeignet sind zugfeste Leichtmetalllegierungen oder Faserverbundwerkstoffe. Der Pipettor 300 bestehend aus den erfindungsgemäßen Strukturmerkmalen kann sowohl ein- als auch mehrteilig gefertigt sein.

Der Arm 304 ist über die - beispielsweise trapezförmig ausgeformte - Basisstruktur 340 an einer horizontalen Laufschiene 111 aufgehängt, die ein Verfahren des Pipettors 300 in einer als x-Richtung definierten Längsseite der Arbeitsfläche 114 eines Proben- und Reagenziendecks 930 ermöglicht. Der Arm 304 ist in der in Fig. 3a oder Fig. 3b dargestellten Variante über einen Linearantrieb bewegbar, beispielsweise einem Zahnriemenantrieb (nicht dargestellt), der mit einem Servomotor 347 verbunden ist. Die Laufschiene 111 ist an einer massiven, vertikal ausgerichteten Rückplatte 348 verankert, die sowohl als Gegenmasse bei der Beschleunigung und beim Abbremsen des Pipettors 300, als auch zur Kühlung der Laufschiene 111 geeignet ist. In einer typischen erfindungsgemäßen Ausführung kann die Rückplatte 348 aus Aluminium gefertigt sein, und eine Masse von 20 kg, das Maschinengestell (nicht im Detail dargestellt) unter der Arbeitsfläche 114 eine Masse von >300 kg aufweisen.

Für die Nachführung von Fluidikleitungen und allfälliger elektrischer Versorgungs- und Signalleitungen in y-Richtung weisen die auf der Innenseite der Balken 341,342 verfahrbaren beiden Pipettiermodule 3011 und 3012 an der jeweiligen Balken-Oberseite abrollbare Energieketten 3111, 3112 auf. Für die Nachführung der Leitungen in x-Richtung ist für diese Zwecke eine auf der Laufschiene 111 abrollbare Energiekette 310 vorgesehen.

Der Pipettor 300 der Pipettiervorrichtung weist eine mit dem Pipettor 300 verfahrbare Nadelwascheinheit 700 zum Waschen der jeweils zwei Hohnadeln 307 der beiden Pipettiermodule 3011 und 3012 auf.

Die Nadelwascheinheit 700 wird hierbei an einer hängenden Trägerstruktur 344 auf dem Pipettor 300 mitgeführt, wobei ein Aktuator, beispielsweise in Form eines in x-Richtung wirkenden Spindelantriebs 350 samt Antriebseinheit 346 (siehe Fig. 3d) einen Wechsel der Position der Nadelwascheinheit 700 auf der Trägerstruktur 344

ermöglicht, sodass die Hohladeln 307 der beiden in y-Richtung verfahrbaren Pipettiermodule 3011 und 3012 mit einer einzelnen Nadelwascheinheit 700 gewaschen werden können. Ferner kann ein Tausch der x-Position der Nadelwascheinheit 700 auch durch Aufhängung an einem horizontal schwenkbaren Ausleger eines Drehaktuators (nicht dargestellt) vorgesehen sein. Die Trägerstruktur 344 kann, wie in Fig. 3a und 3b dargestellt, starr mit dem Arm 304 oder mit der Basisstruktur 340 verbunden sein.

Für die Nachführung von Fluidikleitungen und allfälliger elektrischer Versorgungs- und Signalleitungen der Nadelwascheinheit 700 in x-Richtung kann eine separate Energiekette 312 vorgesehen sein. Es ist jedoch auch möglich, diese Leitungen in der abrollbaren Energiekette 310 des Pipettors 300 mitzuführen.

Gemäß einer Ausführungsvariante kann auch für jedes der beiden Pipettiermodule 3011 und 3012 jeweils eine eigene, fix einem der Pipettiermodule 3011 oder 3012 zugeordnete Nadelwascheinheit 700 vorgesehen sein.

Gemäß einer weiteren, vorteilhaften Ausführungsvariante kann eine einzige Nadelwascheinheit 700 auf der Trägerstruktur 344 genau in der Mitte zwischen den zu waschenden Hohladeln 307 der beiden Pipettiermodule 3011 und 3012 fix angeordnet sein, wobei die Öffnung der Nadelwascheinheit 700 beispielsweise als Langloch ausgeführt ist (siehe Fig. 4b), sodass die in geringem x-Abstand gegenüberliegend auf der Innenseite der Balken 341, 342 verfahrbaren Hohladeln 307 der Pipettiermodule 3011 und 3012 nacheinander, oder sogar gleichzeitig in die Öffnung der Nadelwascheinheit 700 abgesenkt werden können. In vorteilhafter Weise kann bei dieser Variante ein Aktuator für das Verschieben oder Verschwenken der Nadelwascheinheit entfallen.

Anstelle einer auf dem Pipettor 300 mitfahrenden Nadelwascheinheit 700 kann diese auch über den gesamten Verfahrbereich des Arms 302 des Pipettors 300 elektronisch gesteuert nachgeführt werden. In diesem Fall ist eine zusätzliche Verfahrschiene samt horizontalem Linearantrieb, wie z.B. ein Zahnriemenantrieb, in x-Richtung vorzusehen. Als Vorteil ist anzuführen, dass das Gewicht der Nadelwascheinheit 700 mit seinen Versorgungsleitungen nicht auf dem Pipettor 300 mitbewegt werden muss.

Der Pipettor 300 der erfindungsgemäßen Pipettiervorrichtung kann in vorteilhafter Weise auf der Außenseite zumindest eines der Balken 341, 342 eine in y-Richtung

verfahrbare Aufnahme 305 zur Befestigung eines Arbeitsmoduls (nicht dargestellt) aufweisen. Das Arbeitsmodul kann einen Greifer zum Transfer bzw. zum Austausch von Gefäßen (beispielsweise Mikrotiterplatten oder Küvetten) umfassen. Die Bewegung des Arbeitsmoduls kann z.B. mit der Bewegung eines auf der gegenüberliegenden Seite des entsprechenden Balkens 341,342 verfahrenen Pipettiermoduls 3011 oder 3012 über einen entsprechenden Mitnahmemechanismus gekoppelt sein. Das Arbeitsmodul kann hierbei wahlweise an der in den Fig. 3a oder 3b gezeigten Aufnahme 305 fixiert sein, oder auf einem (hier nicht dargestellten) seitlichen Fortsatz eines der Pipettiermodule 3011 oder 3012 mitbewegt werden. Die Versorgungsleitungen des Greifers können dann sehr einfach auf einem der beiden Energieketten 3111 oder 3112 gemeinsam mit den Versorgungsleitungen des benachbarten Pipettiermoduls 3011 oder 3012 mitgeführt werden.

Bei einer Verwendung der erfindungsgemäßen Pipettiervorrichtung in einem automatischen Analysator für die Analyse biologischer oder chemischer Proben mittels optischer Messungen in Küvetten 201 (siehe Fig. 3b), kann der Greifer des Arbeitsmoduls für den Transfer von Küvetten von einem Küvettenlager zu einer optischen Messeinheit 500 oder zu einem Küvetten-Entsorgungsbehälter (nicht dargestellt) dienen.

Fig. 3b zeigt eine Variante einer erfindungsgemäßen automatischen Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3a als Teil eines automatischen Analysators zur Analyse flüssiger biologischer/chemischer Proben. Die in Fig. 3b gezeigte Gerätekonfiguration ist dafür ausgelegt, flüssige Proben und Reagenzien aus den Proben- und Reagenzienlagern 920 und 950a,b eines Proben- und Reagenziendecks 930 des Analysators mithilfe der beiden über der Arbeitsfläche 114 verfahrbaren Pipettiermodule 3011, 3012 in die in einem Messbereich 200 angeordneten Küvetten 201 einer optischen Messeinheit 500 zu transferieren, in welchem die Reaktionsgemische mit den zu bestimmenden Analyten mithilfe optischer Methoden (Photometrie oder Luminometrie) analysiert werden können. Die als Abdeckung dienende Arbeitsfläche 114 ist dicht oberhalb der Gefäßoberkanten der Proben- 921 und Reagenziengefäße 951a, 951b bzw. Aufnahmegefäße 201 (Küvetten) angeordnet. Das ungehinderte Verfahren der Nadelwascheinheit 700 auf ihrer Trägerstruktur 344 entlang der x-Achse wird durch die in Fig. 3b gezeigte schlitzförmige Öffnung 936 in der Arbeitsfläche 114 gewährleistet.

Zur leichteren Wartung und Bestückung der genannten Lagerbereiche 920 und 950a,b sind diese an einer vorderen Längsseite des Analysators angeordnet, wobei das Probenlager 920 streifenförmige Racks 933 aufweist, die durch den Benutzer händisch in die jeweiligen Lagerschlitze unter einem Deckel 935 mit den Durchgangsöffnungen 931 für die Hohnadeln 307 eingesetzt werden können.

Die Reagenzienlager 950a, 950b mit den darin aufgenommenen Reagenzienbehältern 951a, 951b können wie in Fig. 3b dargestellt, beispielsweise von oben händisch getauscht werden, nachdem ein Deckel 935 mit Durchgangsöffnungen 932 für die Hohnadeln 307 der Pipettiermodule 3111,3112 zur Seite geklappt wird. Besonders vorteilhaft für eine einfache, händische Entnahme der Reagenzienbehälter 951a, 951b ist es, wenn die Reagenzienbehälter in nach vorne herausziehbaren Kassetten 934 gelagert sind.

Fig. 3c zeigt eine vergrößerte Detailansicht der Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3b mit Blick auf eine Innenseite des Balkens 342, wobei von den beiden verfahrbaren Pipettiermodulen 3011, 3012, das im Bereich der Nadelwascheinheit 700 angeordnete Pipettiermodul 3012 sichtbar ist. Die Darstellung in Fig. 3c zeigt das Pipettiermodul 3012 mit einem vertikalen Zahnriemen 335, an welchem zwei Nadelhalter 330,331 mit jeweils zumindest einer Hohnadel 307 angeklemt sind.

Die Darstellungen in Fig. 3c und 3d zeigen die Nadelwascheinheit 700 samt einer darin zum Waschen abgesenkten Hohnadel 307, wobei die Versorgungsleitungen besonders kurzwegig an die Nadelwascheinheit 700 herangeführt werden können, wenn die Versorgungsleitungen nicht über die Energiekette 310 bzw. Teile des Pipettors 300 geführt werden, sondern über eine eigene, in x-Richtung ausrollende Energiekette 312.

Der in Fig. 3e, 3f beispielhaft dargestellte Hubmechanismus 332 weist einen vertikal zwischen einer unteren Umlenkrolle 333 und einer als Antriebsrad dienenden oberen Umlenkrolle 334 aufgespannten Zahnriemen 335 auf, der geeignet ist, einen angeklemtten Nadelhalter 330 oder 331 mit einer Hohnadel 307 an einem nach unten ragenden, bzw. vertikal ausgerichteten Schienenabschnitt 306 in z-Richtung zu verfahren. Die einzelnen Hohnadeln 307, der sich in x-Richtung gegenüberstehenden Pipettiermodule 3011, 3012 sind dabei randständig in den Nadelhaltern 330 oder 331 eingeklemmt, derart, dass die Hohnadeln 307 bei deren Passage in geringem Abstand aneinander vorbeifahren können.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die sich nahekommenden Hohnadeln 307 bei deren Passage in y-Richtung einen Minimalabstand in x-Richtung von 2 bis 16 mm, vorzugsweise 2 bis 4 mm, zueinander aufweisen, um gleichzeitig und kollisionsfrei in ein Aufnahmegefäß 201 mit einer Öffnung von 6 bis 20 mm Durchmesser abgesenkt werden zu können.

Jede Hohnadel 307 ist am oberen Ende über ein Verbindungsstück 338 mit dem flexiblen Druckübertragungskanal 712 an die Fluidik gemäß Fig. 5 angeschlossen, mit welcher der Druck in der Hohnadel 307 zum Aufsaugen und Abgeben von Flüssigkeiten entsprechend variiert werden kann.

Gemäß der in Fig. 3e dargestellten Ausführungsvariante eines Pipettiermoduls 3011 bzw. 3012 sind am Hubmechanismus 332 zwei Hohnadeln 307 gegenläufig bzw. antiparallel in z-Richtung beweglich angeordnet, indem deren Nadelhalter 330, 331 an gegenüberliegenden Bändern des Zahnriemens 335 angreifen. Ferner können anstelle eines umlaufenden Zahnriemens auch andere mechanische Elemente verwendet werden, solange diese gleich wirken. Beispielsweise können am Umlenk- bzw. Antriebsrad 334 beidseitig vertikal ausgerichtete Zahnstangen eingreifen, die jeweils eine Nadelhalterung 330 oder 331 aufweisen.

Gemäß der in Fig. 3f dargestellten Ausführungsvariante eines Pipettiermoduls 3011 bzw. 3012, welches am Balken 341 des Arms 304 an einer in y-Richtung verfahrbaren Aufnahme 305 befestigbar ist, trägt diese eine einzelne Hohnadel 307, die über einen Hubmechanismus 332 vertikal verfahrbar ist.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsvariante der Pipettiervorrichtung kann Pipettiermodule 3011 oder 3012 aufweisen, die mehrere, in y-Richtung nebeneinander angeordnete Hubmechanismen gemäß der beispielhaften Ausführungen in Fig. 3e und/oder Fig. 3f umfassen, um auf einem Balken 341 bzw. 342 mehrere Hohnadeln 307 unabhängig voneinander in z-Richtung verfahren zu können.

Durch die Anordnung zweier Hubmechanismen 332 nebeneinander (nicht dargestellt), können unterschiedliche Varianten eines Pipettiermoduls 3011 bzw. 3012 mit jeweils insgesamt zwei, drei oder vier Hohnadeln 307 entstehen, wobei die Anzahl der zu einem Pipettiermodul kombinierten Hubmechanismen je nach Aufgabenstellung auch größer als zwei sein kann. Auf diese Weise kann eine höhere Anzahl von Hohnadeln 307 für unterschiedliche Pipettieraufgaben, oder im Fall der

Erhöhung des Anteils von Hubmechanismen mit jeweils nur einer Hohnadel 307 (Fig. 3f), eine höhere Anzahl unabhängig in z-Richtung verfahrbarer Hohnadeln 307 bereitgestellt werden.

Alle Hohnadeln 307 des Pipettors 300 können aus unterschiedlichen Materialien bestehen und/oder unterschiedliche Innenvolumina aufweisen, und stehen somit für unterschiedliche Aufgaben zur Verfügung.

Auslegungsbeispiel und beispielhafte Leistungskennzahlen einer erfindungsgemäßen Pipettiervorrichtung:

Die in einer typischen Anwendung der erfindungsgemäßen Pipettiervorrichtung definierte maximale Verfahrzeit für eine vollständige Diagonalbewegung eines Pipettiermoduls 3011, 3012 des Pipettors 300 auf einer 1×0.5 m messenden Arbeitsfläche 114 beträgt <500 ms.

Von besonderer Bedeutung ist die genannte maximale Verfahrzeit in einem automatischen Analysator gemäß Fig. 3b, der die genannten Maße der Arbeitsfläche aufweist, und einen besonders hohen Durchsatz an Pipettier- und Greifoperationen an typischerweise zufallsverteilten, nicht benachbarten Aufnahme- und Abgabepositionen erreichen muss.

Die an der Struktur des Pipettors 300 beim Verfahren in x-Richtung messbare Beschleunigung beträgt >17 m/s², wobei eine Momentangeschwindigkeit von 3,6 m/s erreicht wird. Die Masse des Arms 304 beträgt in einer typischen, konstruktiven Umsetzung aus einer Aluminiumlegierung etwa 5 kg, wobei beim Beschleunigen eine Querkraft in x-Richtung von >85 N am Verbindungssteg 351 der Rahmenstruktur 343 des Arms 304 gemessen wird. Biegeauslenkungen $>0,5$ mm oder ein Nachschwingen/Prellen des Arms 304 mit seinen Pipettiermodulen 3011, 3012 müssen trotz der hohen Querkräfte verhindert werden, da es zu Fehlern bei Pipettierungen, beispielsweise durch Flüssigkeitsverlust beim horizontalen Verfahren, (oder beim nachfolgenden Absenken der Hohnadeln 307 zu unerwünschten Berührungen mit der Wandung angefahrner Flüssigkeitsbehälter) kommen kann. Weiters können Vibrationsschäden an der mitfahrenden Elektronik der Pipettiermodule 3011,3012 auftreten, beispielsweise an der Bonddraht-Kontaktierung integrierter Schaltkreise von Füllstands- und/oder Druck-Messsystemen.

Der Servomotor 347 des Pipettors 300 verfügt über eine Leistung von $>0,8$ kW, um die im Betrieb erwünschten kinematischen Leistungswerte des Pipettors beim Verfahren in x-Richtung der Arbeitsfläche zu gewährleisten.

Fig. 4a zeigt in einer vergrößerten Schnittdarstellung den Aufbau einer mit dem Bezugszeichen 700 gekennzeichneten, an der Basisstruktur 340 oder dem Arm 304 angeordneten Nadelwascheinheit, die eine Hohnadel 307 der an unterschiedlichen Positionen in den Fig. 3a und 3b dargestellten Pipettiermodule 3011, 4012 aufnimmt. Die Hohnadel 307 wird durch eine Aufnahmeöffnung 711 im Gehäuse 710 der Nadelwascheinheit 700 eingeführt, wobei gleichzeitig das Lumen der Nadel mit einer Waschlösung oder der Systemflüssigkeit aus dem Druckübertragungskanal 712 und die Außenseite der Nadel mit einer über seitliche Reinigungsdüsen 713 aus einer Ringkammer 715 zugeführten Spülflüssigkeit 714 gereinigt werden. Zur Innen- und Außenreinigung der Hohnadel 307 durch wiederholtes Ansaugen und Ausstoßen von Waschlösung aus dem unteren Teil der Nadelwascheinheit, kann über einen radialen Einlass 716 Waschlösung vorgelegt werden, welche anschließend über eine Absaugöffnung 717 entleert werden kann.

Die Ausführungsvariante der Nadelwascheinheit gemäß Fig. 4b unterscheidet sich von jener gemäß Fig. 4a im Wesentlichen durch eine Aufnahmeöffnung 711a, die als Langloch ausgebildet ist und gleichzeitig zwei Hohnadeln 307 aufnehmen und reinigen kann.

Fig. 5 zeigt das Fluidikschaltbild einer Hohnadel 307, die über einen mit einer entgasten Flüssigkeit gefüllten Druckübertragungskanal 712 mit einer Präzisionskolbenpumpe 325, vorzugsweise einer von einem Schrittmotor angetriebenen Verdrängerpumpe (Dilutor), verbunden ist. Die Verdrängerpumpe verfügt seitlich über einen zusätzlichen Flüssigkeitsanschluss, der über ein Magnetventil 326 an eine Bereitstellungseinheit 320 für eine Systemflüssigkeit angeschlossen ist, die über eine Spülpumpe 321 aus einem Vorratsgefäß 322 z.B. entgastes, deionisiertes Wasser fördert, welches über ein Magnetventil 323 nachfüllbar oder unter Druck setzbar ist.

Zur Detektion von Störungen verfügt der Druckübertragungskanal 712 in der Nähe der Pipettiernadel 301 über einen weiteren Anschluss zu einem Drucksensor 324, der mit einer hier nicht dargestellten Auswerte- und Kontrolleinheit, beispielsweise zur Detektion von Verstopfungen der Hohnadel 307, verbunden ist.

Beschreibung eines Pipettiervorgangs:

Für den Transfer einer definierten Flüssigkeitsmenge, beispielsweise mit einem Pipettiermodul 3011 gemäß Fig. 3a wird dieses zunächst in horizontaler Richtung zu einem Abgabefäß (z.B. Probengefäß 921) bewegt, 5 µL Luft (Spacer) in die Spitze der Hohnadel 307 eingesaugt und die Hohnadel 307 in Richtung der Flüssigkeitsoberfläche des ersten Gefäßes 921 abgesenkt. Um eine ausreichende, aber nicht zu große Eintauchtiefe der Hohnadel 307 zu gewährleisten, wird die Abwärtsbewegung der Hohnadel 307 in definierter Eintauchtiefe durch ein Signal einer Flüssigkeitsoberflächen-Detektionsvorrichtung (nicht dargestellt), beispielsweise mit kapazitivem Detektionsprinzip, gestoppt. Zur Aspiration einer definierten Menge an Flüssigkeit mit hoher Genauigkeit im µL Bereich wird nun durch Abwärtsbewegung des Arbeitskolbens der in Fig. 5 dargestellten Verdrängerpumpe (Dilutor) ein Unterdruck in der Hohnadel 307 des Pipettiermoduls 3011 erzeugt, welcher die Aspiration eines entsprechenden Flüssigkeitsvolumens aus einem ersten Gefäß bewirkt. Das Pipettiermodul 3011 wird nun samt der aspirierten Flüssigkeit, welche durch eine Trennluftblase (Spacer) von der Systemflüssigkeit getrennt ist, zu einem zweiten Gefäß (z.B. Aufnahmegefäß 201) bewegt, wobei der Prozess nun in umgekehrter Richtung abläuft und die aspirierte Flüssigkeit über die Spitze der Hohnadel 307 in das zweite Gefäß abgegeben wird. Zumindest zwischen zwei Pipettiervorgängen mit unterschiedlichen zu pipettierenden Flüssigkeiten erfolgt stets eine Innen- und Außenreinigung der Hohnadel 307 in der Nadelwascheinheit 700. Während des Pipettiervorgangs mit dem Pipettiermodul 3011 kann die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 in der Nadelwascheinheit 700 gereinigt und getrocknet werden.

Fig. 6 zeigt das Fluidikschaltbild einer Nadelwascheinheit 700 gemäß Fig. 4a, mit darin abgesenkter Hohnadel 307. Das Gehäuse 710 der Nadelwascheinheit verfügt im oberen Bereich über eine konzentrisch umlaufende Ringkammer 715, die als Medienzuführung für mehrere innenliegende, konzentrisch ausgerichtete Reinigungsdüsen 713 fungiert, und die jeweils über Magnetventile mit einer Bereitstellungseinheit 719 für eine Spülflüssigkeit (beispielsweise deionisiertes Wasser), und eine Bereitstellungseinheit 727 für Trockenluft verbunden ist.

Ein in der Mitte der Höhe des Gehäuses 710 der Nadelwascheinheit 700 radial angeordneter Einlass 716 ist ebenfalls mit einem Magnetventil verbunden, und dient ausschließlich der Zufuhr von tensidhaltiger Waschlösung aus einer Bereitstellungseinheit 723.

Die Bereitstellungseinheiten 719 für eine Spülflüssigkeit und 723 für eine Waschlösung verfügen jeweils über eine Pumpe 720, 724, die Spülflüssigkeit bzw. eine tensidhaltige Waschlösung aus den jeweiligen Vorratsbehältern 721, 725 fördern, die jeweils über ein Magnetventil 722, 726 nachfüllbar, oder unter Druck setzbar sind. Die Bereitstellungseinheit 727 für Luft weist eine Luftpumpe 728 zur Bereitstellung komprimierter Luft und ggf. eine Trocknungsvorlage (nicht dargestellt) auf.

Die am Boden der Nadelwascheinheit 700 befindliche Absaugöffnung 717 ist über ein Magnetventil 718 mit der unter Unterdruck stehenden Abwassersammeleinheit 729 verbunden, welche im Wesentlichen aus einem Sammelbehälter 730 besteht, der im Gasraum über der Flüssigkeit über einen Anschluss zu einer Vakuumpumpe 731 verfügt, die über ein Magnetventil mit dem Sammelbehälter 730 verbunden ist. Die gesammelten Abwässer können über ein Magnetventil 732 am Boden des Sammelbehälters 730 abgeführt werden und einer weiteren Abwasserbehandlung zugeführt werden.

Beschreibung eines Nadelwaschvorgangs:

In einem typischen Waschprozess einer Hohnadel 307 der Pipettiermodule 3011, 3012 wird diese zunächst horizontal zur Nadelwascheinheit 700 bewegt und in die untere Halteposition der Waschkammer abgesenkt. Alle bei der Reinigung der Hohnadel 307 anfallenden Abwässer werden über die am Boden befindliche Absaugöffnung 717 abgesaugt, gesammelt, und gegebenenfalls nachbehandelt. Anschließend werden über die in Fig. 5 dargestellte Präzisionskolbenpumpe 325 zunächst in und an der Nadelspitze befindliche Restmengen der zuletzt pipettierten Flüssigkeit entleert und abgesaugt. Schließlich wird die abgesenkte Hohnadel 307 von hinten mittels der in Fig. 5 dargestellten Bereitstellungseinheit 320 für Systemflüssigkeit gespült.

In einem nächsten Schritt wird (bei geschlossenem Magnetventil 718 an der Absaugöffnung 717) durch den Einlass 716 im Gehäuse 710 der Nadelwascheinheit 700 ein definiertes Volumen tensidhaltiger Waschlösung eingeleitet, wodurch sich

die Kammer im unteren Teil mit einem definierten Pegel an Waschlösung füllt. Die Hohnadel 307 wird so weit abgesenkt, dass durch das Eintauchen in die Waschlösung eine Außenbenetzung der Nadel, und durch Aufsaugen der Waschlösung in das Nadelinnere eine Innenbenetzung der Hohnadel 307 erfolgen kann. Anschließend wird die aspirierte Waschlösung wieder ausgestoßen, wobei der Prozess des Aufsaugens und Ausstoßens der Waschlösung mehrfach wiederholt werden kann, um die Reinigungswirkung zu verbessern.

In einem letzten Schritt wird die kontaminierte Waschlösung abgesaugt und das Innere der Hohnadel 307 mit Systemwasser (z.B. entgastes, deionisiertes Wasser) gespült, während die Außenseite der Hohnadel 307 gleichzeitig durch die obenliegenden, konzentrisch angeordneten Reinigungsdüsen 713 mit Spülflüssigkeit aus der Bereitstellungseinheit 719 gespült wird, wobei die Spitze der Hohnadel 307 von unten nach oben bewegt wird, um die Reinigungswirkung zu verbessern.

Nach Beendigung der simultanen Innen- und Außenspülung wird die Hohnadel 307 erneut in die untere Halteposition bewegt, die Medienzuführung der Reinigungsdüsen 713 auf die Bereitstellungseinheit 727 für komprimierte Luft umgeschaltet und die Spitze der Hohnadel 307 erneut von unten nach oben bewegt, wodurch anhaftende Wassertropfen von der Nadeloberfläche rasch entfernt werden können. Die Hohnadel 307 kann nun aus der Nadelwascheinheit 700 bewegt werden und ist erneut für eine Pipettierung bereit.

Beispiele:

Die automatische Pipettiervorrichtung gemäß Fig. 3a bzw. 3b arbeitet beispielsweise wie folgt:

Im Vorfeld einer Pipettieraufgabe stellt die Steuereinheit (nicht dargestellt) der Pipettiervorrichtung aus bekannten bzw. vorher eingegebenen Informationen alle für den Transfer der Flüssigkeiten (z.B. Proben, Reagenzien und sonstige Flüssigkeiten) benötigten Daten in Form eines Transferprotokolls zusammen.

Ausgehend von einem vorgegebenen Analyseprotokoll für eine bestimmte an einer Probe mit zwei Reagenzien durchzuführende Analyse beinhaltet das Transferprotokoll beispielsweise alle Instruktionen für den Transfer einer (in einem Probenlager 920 in einem Probengefäß 921 befindlichen) flüssigen Probe und den Transfer eines ersten und eines zweiten (in einem Reagenzienlager 950a, 950b in

zwei Reagenziengefäßen 951a, 951b vorrätigen) flüssigen Reagenzes, die x/y-Positionen der Entnahmeöffnungen des Probengefäßes 921 und der beiden Reagenziengefäße 951a, 951b, die x/y-Position der Einfüllöffnung eines freien Aufnahmegefäßes 201 sowie die über die Zeit zu transferierenden Flüssigkeiten und Flüssigkeitsmengen.

Bei den folgenden Beispielen wird der Einfachheit halber angenommen, dass das erste Pipettiermodul 3011 am ersten Balken 341 und das zweite Pipettiermodul 3012 am zweiten Balken 342 jeweils nur eine Hohnadel 307 tragen. Tragen diese mehrere Hohnadeln, wird die Steuereinheit jeweils eine hinsichtlich Transfervolumen und Nadelmaterial passende Hohnadel auswählen.

Zum Verfahren in x- und/oder y-Richtung der Arbeitsfläche müssen sich immer alle Hohnadeln 307 in z-Richtung in einer Verfahrsposition befinden oder in diese gebracht werden. Die Verfahrsposition wird so gewählt, dass beim Verfahren des Pipettors 300 alle Hohnadeln auf der Arbeitsfläche kollisionsfrei verfahrbar sind. Beim Hubmechanismus der Doppelnadelvariante ist das jene Position in z-Richtung bei der sich beide Hohnadeln 330, 331 auf gleicher Höhe befinden. Ausgenommen ist die Hohnadel, die in eine Nadelwascheinheit 700 eintaucht.

Beispiel 1

Die folgend dargestellten Schritte beziehen sich auf ein beispielhaftes Transferprotokoll einer, an einer flüssigen Probe mit zwei flüssigen Reagenzien durchzuführende Probenaufbereitung und/oder Analyse. Dabei soll die Probe im Probenlager 920 in einem Probengefäß 921 vorliegen. Das erste Reagenz soll in einem ersten Reagenzienlager 950a in einem ersten Reagenziengefäß 951a vorliegen. Das zweite Reagenz soll in einem zweiten Reagenzienlager 950b in einem zweiten Reagenziengefäß 951b vorliegen. Durch das Analysenprotokoll vorgegebene Mengen an Probe, erstem und zweitem Reagenz sollen in sequentieller Reihenfolge in ein Aufnahmegefäß 201 eingebracht werden, welches sich in einem Präparations- bzw. Messbereich 200 befindet.

In Schritt 1 wird die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung und des ersten Pipettiermoduls 3011 in horizontaler y-Richtung in die x/y-Position der Öffnung des von der Steuereinheit ausgewählten Probengefäßes 921 gebracht.

In Schritt 2 wird die in Schritt 1 positionierte Hohnadel 307 in z-Richtung in das Probengefäß 921 abgesenkt so dass deren Spitze in die Probenflüssigkeit eintaucht, wonach eine von der Steuereinrichtung vorgegebene Menge an Probenflüssigkeit in die abgesenkte Hohnadel eingesaugt wird, und wonach die Hohnadel wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben wird.

In Schritt 3 wird die in Schritt 2 mit Probenflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung und des ersten Pipettiermoduls 3011 in horizontaler y-Richtung in die x/y-Position der Einfüllöffnung des von der Steuereinheit ausgewählten Aufnahmegefäßes 201, beispielsweise ein Reaktionsgefäß 201 in Fig. 3a oder eine Küvette 201 in Fig. 3b gebracht.

In Schritt 4 wird die in Schritt 2 mit Probenflüssigkeit gefüllte Hohnadel in z-Richtung in das Aufnahmegefäß 201 unter Abgabe einer vorbestimmten Menge an Probenflüssigkeit abgesenkt und dann wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben.

Während aller oben in den Schritten 1-4 beschriebenen Aktionen der Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 kann die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 unabhängig von der aktuellen Stellung bzw. Position der Hohnadel des ersten Pipettiermoduls 3011 entweder in der Verfahrsposition verbleiben oder in y-Richtung in die y-Position der Eingangsöffnung einer in x-Richtung mit dem Pipettor 300 synchron mitfahrenden Nadelwascheinheit 700 verfahren und in dieser nach Absenkung der Nadelspitze gereinigt und danach wieder in die Verfahrsposition angehoben werden .

Weitere Schritte 5-8 gestalten sich analog den Schritten 1-4 mit dem Unterschied, dass nunmehr die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 Reagenzflüssigkeit aus einem Abgabegefäß 951a in das Aufnahmegefäß 201 transferiert, während die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 gewaschen wird.

Nachfolgende Schritte 9-12 gestalten sich analog den Schritten 5-8 mit dem Unterschied, dass nunmehr die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 eine zweite Reagenzflüssigkeit aus einem Abgabegefäß 951b in das Aufnahmegefäß 201 transferiert, während die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 gewaschen wird.

Somit kann in der Variante nach Beispiel 1 eine Pipettiernadel eines der beiden Pipettiermodule 3011, 3012 Proben und Reagenzien pipettieren während eine Pipettiernadel des jeweils anderen Pipettiermoduls gewaschen und/oder in der Verfahrsposition in Bereitschaft gehalten wird.

Beispiel 2

Die in Beispiel 2 dargestellten Schritte beziehen sich auf ein beispielhaftes Transferprotokoll einer, an einer ersten Flüssigkeit, beispielsweise einer Probenflüssigkeit, mit einer zweiten Flüssigkeit, beispielsweise einer Reagenzflüssigkeit, durchzuführenden Probenaufbereitung und/oder Analyse. Dabei soll die erste Flüssigkeit, beispielsweise die Probenflüssigkeit, in einem Probengefäß 921 des Probenlagers 920 vorliegen. Die zweite Flüssigkeit, beispielsweise die Reagenzflüssigkeit, soll in einem ersten Reagenziengefäß 951a des ersten Reagenzienlagers 950a vorliegen. Durch das Analysenprotokoll vorgegebene Mengen an erster und zweiter Flüssigkeit (Probe und Reagenz) sollen in sequentieller Reihenfolge in ein Aufnahmegefäß 201 eingebracht werden, welches sich in einem Präparations- bzw. Messbereich 200 befindet.

In den folgenden Ausführungen ist die erste Flüssigkeit eine Probenflüssigkeit und die zweite Flüssigkeit eine Reagenzflüssigkeit. Es sind jedoch auch andere Konstellationen denkbar, beispielsweise kann die erste Flüssigkeit eine Probenflüssigkeit, ein Reagenz oder ein Wirkstoff und die zweite Flüssigkeit eine Verdünnungsflüssigkeit sein. Die erste und die zweite Flüssigkeit können auch unterschiedliche Reagenzien sein.

In Schritt 1 wird die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung und des ersten Pipettiermoduls 3011 in horizontaler y-Richtung in die x/y-Position der Öffnung des von der Steuereinheit ausgewählten Probengefäßes 921 gebracht.

In Schritt 2 wird die in Schritt 1 positionierte Hohnadel in z-Richtung in das Probengefäß 921 abgesenkt, so dass deren Spitze in die Probenflüssigkeit eintaucht, wonach eine von der Steuereinrichtung vorgegebene Menge an Probenflüssigkeit in die abgesenkte Hohnadel eingesaugt wird, und wonach die Hohnadel wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben wird.

In Schritt 3 wird die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung und des zweiten Pipettiermoduls 3012 in horizontaler y-Richtung in die x/y-Position der Öffnung des von der Steuereinheit ausgewählten Reagenzgefäßes 951a gebracht.

In Schritt 4 wird die in Schritt 3 positionierte Hohnadel 307 in z-Richtung in das Reagenzgefäß 951a abgesenkt so dass deren Spitze in die Reagenzflüssigkeit eintaucht, wonach eine von der Steuereinrichtung vorgegebene Menge an Reagenzflüssigkeit in die abgesenkte Hohnadel eingesaugt wird, und wonach die Hohnadel wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben wird.

In Schritt 5 wird die in Schritt 2 mit Probenflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung und des ersten Pipettiermoduls 3011 in horizontaler y-Richtung in die x/y-Position der Einfüllöffnung Aufnahmegefäßes 201 gebracht während durch gleichzeitiges Verfahren des Pipettiermoduls 3012 in horizontaler y-Richtung die in Schritt 4 mit der Reagenzflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 lediglich in die y-Position des Aufnahmegefäßes 201 gebracht werden muss.

In Schritt 6 wird die mit Probenflüssigkeit gefüllte Hohnadel in z-Richtung in das Abgabegefäß 201 unter Abgabe einer vorbestimmten Menge an Probenflüssigkeit abgesenkt und dann wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben.

In Schritt 7 wird die mit der Reagenzflüssigkeit gefüllte Hohnadel durch Verfahren des Pipettors 300 in horizontaler x-Richtung in die x/y-Position der Einfüllöffnung Aufnahmegefäßes 201 gebracht.

In Schritt 7 ist somit ein Verfahren des zweiten Pipettiermoduls 3012 in die y-Position des Aufnahmegefäßes nicht mehr erforderlich, da die entsprechende Hohnadel bereits in Schritt 5 in diese Position gebracht wurde. Die Balkenkonstruktion mit den an den inneren Längsseiten verfahrenen Pipettiermodulen ermöglicht es in Schritt 5 die beiden Hohnadeln in x-Richtung bis in den Bereich aneinander heranzubringen, so dass in Schritt 7 der Verfahrsweg und die Verfahrszeit des Pipettors in x-Richtung sehr klein gehalten werden kann.

In Schritt 8 wird die mit einer Reagenzflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 in z-Richtung in das Abgabegefäß 201 unter Abgabe einer vorbestimmten Menge an

erster Reagenzflüssigkeit abgesenkt und dann wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben.

Ab dem Zeitpunkt der Durchführung der Aktionen in Schritt 6 wird die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 in die y-Position der Eingangsöffnung der mitfahrenden Nadelwascheinheit 700 verfahren und in dieser nach Absenkung der Nadelspitze gereinigt und danach wieder in die Verfahrsposition angehoben, wonach ab dem Abschluss der Durchführung der Aktionen in Schritt 8 die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 in die y-Position der Eingangsöffnung der mitfahrenden Nadelwascheinheit 700 verfahren und in dieser nach Absenkung der Nadelspitze gereinigt und danach wieder in die Verfahrsposition angehoben wird.

Beispiel 3

Die in Beispiel 3 dargestellten Schritte beziehen sich (wie in Beispiel 2) auf ein beispielhaftes Transferprotokoll einer, an einer ersten Flüssigkeit, beispielsweise einer Probenflüssigkeit, mit einer zweiten Flüssigkeit, beispielsweise einer Reagenzflüssigkeit, durchzuführenden Probenaufbereitung und/oder Analyse, wobei beide Flüssigkeiten gleichzeitig abgegeben werden können.

In den folgenden Ausführungen ist die erste Flüssigkeit eine Probenflüssigkeit und die zweite Flüssigkeit eine Reagenzflüssigkeit. Es sind jedoch auch andere Konstellationen denkbar, beispielsweise kann die erste Flüssigkeit eine Probenflüssigkeit, ein Reagenz oder ein Wirkstoff und die zweite Flüssigkeit eine Verdünnungsflüssigkeit sein. Die erste und die zweite Flüssigkeit können auch unterschiedliche Reagenzien sein.

Die Schritte 1-5 laufen im Wesentlichen analog den Schritten 1-5 in Beispiel 2 ab.

In Schritt 6 werden die in Schritt 2 mit der Probenflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 und die in Schritt 4 mit der Reagenzflüssigkeit gefüllte Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 gleichzeitig in z-Richtung in das Abgabengefäß 201 - unter Abgabe jeweils einer vorbestimmten Menge an Probenflüssigkeit und einer vorbestimmten Menge an Reagenzflüssigkeit - abgesenkt und dann wieder in die Verfahrsposition in z-Richtung angehoben.

In Schritt 7 werden die Hohnadel 307 des ersten Pipettiermoduls 3011 und die Hohnadel 307 des zweiten Pipettiermoduls 3012 nacheinander oder zeitgleich zur x/y-Position der Aufnahmeöffnung 711a der mit dem Pipettor 300 synchron

mitfahrenden Nadelwascheinheit 700 verfahren, derart, dass das gedachte, gemeinsame Zentrum der beiden Nadeln 307 über der als Langloch ausgeführten Aufnahmeöffnung 711a der Nadelwascheinheit 700 liegt und in dieser nach Absenkung der Nadelspitzen nacheinander oder gleichzeitig gereinigt (siehe Fig. 4b) und danach wieder in die Verfahrsposition angehoben.

Verglichen mit dem Beispiel 2, Schritt 7 kann im Beispiel 3 der Verfahrensschritt des Pipettors 300 und x-Richtung entfallen.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Automatische Pipettiervorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in zumindest ein Aufnahmegefäß (201), wobei ein beweglicher Pipettor (300) der Pipettiervorrichtung entlang einer ersten Richtung (x) verfahrbar ausgeführt ist und zumindest ein Pipettiermodul (3011) aufweist, das längs eines Arms (304) des Pipettors (300) entlang einer auf die erste Richtung (x) im Wesentlichen normal stehenden zweiten Richtung (y) verfahrbar ist und dessen zumindest eine Hohnadel (307) in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbar ausgeführt ist, dadurch gekennzeichnet, dass der Arm (304) des verfahrbaren Pipettors (300) eine in x-Richtung verfahrbare Basisstruktur (340) aufweist, an der zwei parallel ausgerichtete, horizontal in y-Richtung ragende Balken (341, 342) befestigt sind, an deren einander zugewandten Längsseiten jeweils unabhängig aneinander vorbei verfahrbare Pipettiermodule (3011, 3012) angeordnet sind, wobei jedes Pipettiermodul (3011, 3012) zumindest eine, in die einzelnen Gefäße (921, 951a, 951b, 201) absenkbare Hohnadel (307) aufweist.
2. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Balken (341, 342) des Arms (304) an dem von der Basisstruktur (340) abgewandten Ende zu einer Rahmenstruktur (343) verbunden sind.
3. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohnadeln (307) der beiden aneinander vorbei verfahrbaren Pipettiermodule (3011, 3012) bei deren Passage einen Minimalabstand in x-Richtung von 2 bis 16 mm, vorzugsweise 2 bis 4 mm, zueinander aufweisen.
4. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Pipettor (300) an der Außenseite zumindest eines der Balken (341, 342) eine in y-Richtung verfahrbare Aufnahme (305) zur Befestigung eines Arbeitsmoduls aufweist.
5. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Probengefäße (921), Reagenziengefäße (951a, 951b) und/oder Aufnahmegefäße (201) - vorzugsweise in auswechselbaren Racks (933, 937) aufgenommen - in vorbestimmten Bereichen auf einer

Arbeitsfläche (114) eines Proben- und Reagenziendecks (930) der Pipettiervorrichtung angeordnet sind.

6. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Proben- (921) und/oder Reagenziengefäße (951a, 951b) - vorzugsweise in auswechselbaren Racks (933) und/oder Kassetten (934) aufgenommen - unterhalb einer Arbeitsfläche (114) eines Proben- und Reagenziendecks (930) angeordnet sind, wobei die Arbeitsfläche (114) mit den Positionen der Proben- (921) und/oder Reagenziengefäße (951a, 951b) korrespondierende Durchgangsöffnungen (931, 932) für die Hohladeln (307) der beiden Pipettiermodule (3011, 3012) aufweist.
7. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest im Bereich einzelner, auswechselbarer Racks (933) und/oder Kassetten (934) aufklappbare Deckel (935) in der Arbeitsfläche (114) angeordnet sind.
8. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Arbeitsfläche (114) des Proben- und Reagenziendecks (930) entlang der in Reihe angeordneten Aufnahmegefäße (201) eine schlitzförmige Öffnung (936) aufweist, durch welche die Hohladeln (307) der beiden Pipettiermodule (3011, 3012) in zumindest eine, unterhalb der Tischoberfläche (114) angeordnete Nadelwascheinheit (700) absenkbar sind.
9. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Pipettor (300) der Pipettiervorrichtung zumindest ein Pipettiermodul (3011, 3012) mit unterschiedlichen Hohladeln (307) aufweist, die sich in der Art der verwendeten Materialien, den Innenvolumina und/oder der Geometrie der Hohladeln (307) unterscheiden.
10. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Pipettor (300) der Pipettiervorrichtung zumindest eine synchron mit dem Pipettor (300) verfahrbare Nadelwascheinheit (700) für die beiden Pipettiermodule (3011, 3012) aufweist.
11. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die verfahrbare Nadelwascheinheit (700) auf einer Trägerstruktur (344) angeordnet ist, die an der verfahrbaren Basisstruktur (340) oder an zumindest einem der Balken (341, 342) des Arms (304) befestigt ist.

12. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadelwascheinheit (700) eine Aufnahmeöffnung (711) aufweist, die geeignet ist die Hohnadel (307) eines der Pipettiermodule (3011) gleichzeitig mit der Hohnadel (307) des anderen Pipettiermoduls (3012) aufzunehmen.
13. Pipettiervorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadelwascheinheit (700) zwischen einer Waschposition für die Hohnadel (307) eines der Pipettiermodule (3011) und einer Waschposition für die Hohnadel (307) des anderen Pipettiermoduls (3012) – bevorzugt mittels einer auf der Trägerstruktur (344) angeordneten Antriebseinheit (346) - verfahrbar oder verschwenkbar ausgeführt ist.
14. Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass an zumindest einem Balken (341,342) des Pipettors (300) ein Pipettiermodul (3011, 3012) mit zwei gemeinsam verfahrbaren Hohnadeln (307) angeordnet ist, die derart über einen Hubmechanismus (332) verbunden sind, dass die beiden Hohnadeln (307) in z-Richtung gegenläufig (antiparallel) bewegbar sind.
15. Verfahren zum Transferieren von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in Aufnahmegefäße (201) einer automatischen Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch folgende Schritte:
 - 1) Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3011) des ersten Balkens (341) des Pipettors (300) in einer Verfahrsposition über eine horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines Abgabegefäßes (921, 951a, 951b);
 - 2) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 1) in das Abgabegefäß (921, 951a, 951b), Aufnahme einer vorbestimmten Menge an Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 3) Verfahren der Hohnadel (307) gemäß Schritt 2) über die horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Einfüllöffnung eines Aufnahmegefäßes (201), beispielsweise eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte, ein Vial, ein Reaktionsgefäß oder eine Küvette;

- 4) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 3) in das Aufnahmegefäß (201), Abgabe einer vorbestimmten Menge an Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition; sowie
 - 5) Während der Durchführung der Schritte 1) -4), Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3012) des zweiten Balkens (342) des Pipettors (300) in y-Richtung, zur Aufnahmeöffnung (711) einer in x-Richtung synchron mit dem Pipettor (300) verfahrbaren Nadelwascheinheit (700), unabhängig von der aktuellen Stellung der Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3011) des ersten Balkens (341) oder Verbleib in der Verfahrsposition.
16. Verfahren zum Transferieren von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in Aufnahmegefäße (201) einer automatischen Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch folgende Schritte:
- 1) Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3011) des ersten Balkens (341) des Pipettors (300) in einer Verfahrsposition über eine horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines ersten Abgabegefäßes, beispielsweise eines Probengefäßes (921);
 - 2) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 1) in das erste Abgabegefäß (921), Aufnahme einer vorbestimmten Menge einer ersten Flüssigkeit, beispielsweise einer Probenflüssigkeit, und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 3) Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3012) des zweiten Balkens (342) des Pipettors (300) in der Verfahrsposition über die horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines zweiten Abgabegefäßes, beispielsweise eines Reagenziengefäßes (951a, 951b);
 - 4) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 3) in das zweite Abgabegefäß (951a, 951b), Aufnahme einer vorbestimmten Menge einer zweiten Flüssigkeit, beispielsweise einer Reagenzflüssigkeit, und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;

- 5) Gleichzeitiges Verfahren der mit der ersten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des ersten Pipettiermoduls (3011) in die x/y-Position der Einfüllöffnung eines Aufnahmegefäßes (201) und der mit der zweiten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) in die y-Position der Einfüllöffnung des Aufnahmegefäßes (201);
 - 6) Absenken der mit der ersten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) in das Aufnahmegefäß (201), Abgabe einer vorbestimmten Menge an erster Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 7) Verfahren der mit der zweiten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) in die x-Position der Einfüllöffnung des Aufnahmegefäßes (201) und Absenken der mit der zweiten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) in das Aufnahmegefäß (201), Abgabe einer vorbestimmten Menge an zweiter Flüssigkeit und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 8) Nach dem Schritt 6) Verfahren der Hohnadel (307) des ersten Pipettiermoduls (3011) in y-Richtung zur Aufnahmeöffnung (711) einer in x-Richtung synchron mit dem Pipettor (300) verfahrbaren Nadelwascheinheit (700) und Reinigung der Hohnadel (307) des ersten Pipettiermoduls (3011) in der Nadelwascheinheit (700); sowie
 - 9) Verfahren der Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) in y-Richtung zur Aufnahmeöffnung (711) der in x-Richtung synchron mit dem Pipettor (300) verfahrbaren Nadelwascheinheit (700) und Reinigung der Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) in der Nadelwascheinheit (700).
17. Verfahren zum Transferieren von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in Aufnahmegefäße (201) einer automatischen Pipettiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch folgende Schritte:
- 1) Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3011) des ersten Balkens (341) des Pipettors (300) in einer Verfahrsposition über eine horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines ersten Abgabegefäßes, beispielsweise eines Probengefäßes (921);

- 2) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 1) in das erste Abgabegefäß (921), Aufnahme einer vorbestimmten Menge einer ersten Flüssigkeit, beispielsweise einer Probenflüssigkeit, und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 3) Verfahren einer Hohnadel (307) des Pipettiermoduls (3012) des zweiten Balkens (342) des Pipettors (300) in der Verfahrsposition über die horizontale Arbeitsfläche (114) zur vorbestimmten x/y-Position der Entnahmeöffnung eines zweiten Abgabegefäßes, beispielsweise eines Reagenziengefäßes (951a, 951b);
 - 4) Absenken der Hohnadel (307) gemäß Schritt 3) in das zweite Abgabegefäß (951a, 951b), Aufnahme einer vorbestimmten Menge einer zweiten Flüssigkeit, beispielsweise einer Reagenzflüssigkeit, und Anhebung der Hohnadel (307) in die Verfahrsposition;
 - 5) Gleichzeitiges Verfahren der mit der ersten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des ersten Pipettiermoduls (3011) und der mit der zweiten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) in die x/y-Position der Einfüllöffnung des Aufnahmegefäßes (201);
 - 6) Gleichzeitiges oder sequentielles Absenken der mit der ersten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des ersten Pipettiermoduls (3011) und der mit der zweiten Flüssigkeit gefüllten Hohnadel (307) des zweiten Pipettiermoduls (3012) samt Abgabe von vorbestimmten Mengen an erster und zweiter Flüssigkeit in das Aufnahmegefäß (201) sowie Anhebung der beiden Hohnadeln (307) in die Verfahrsposition; sowie
 - 7) Gleichzeitiges oder sequentielles Verfahren der Hohnadeln (307) der beiden Pipettiermodule (3011, 3012) in y-Richtung zur Aufnahmeöffnung (711a) einer in x-Richtung synchron mit dem Pipettor (300) verfahrbaren Nadelwascheinheit (700) und gleichzeitige oder sequentielle Reinigung der Hohnadeln (307) der beiden Pipettiermodule (3011, 3012) in der Nadelwascheinheit (700).
18. Verwendung einer automatische Pipettiervorrichtung für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- (921) und/oder Reagenziengefäßen (951a, 951b) in zumindest ein Aufnahmegefäß (201), nach einem der Ansprüche 1 bis 14, in einem automatischen Analysator zur

Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen
Analysen von flüssigen Proben.

2019 01 11

LU

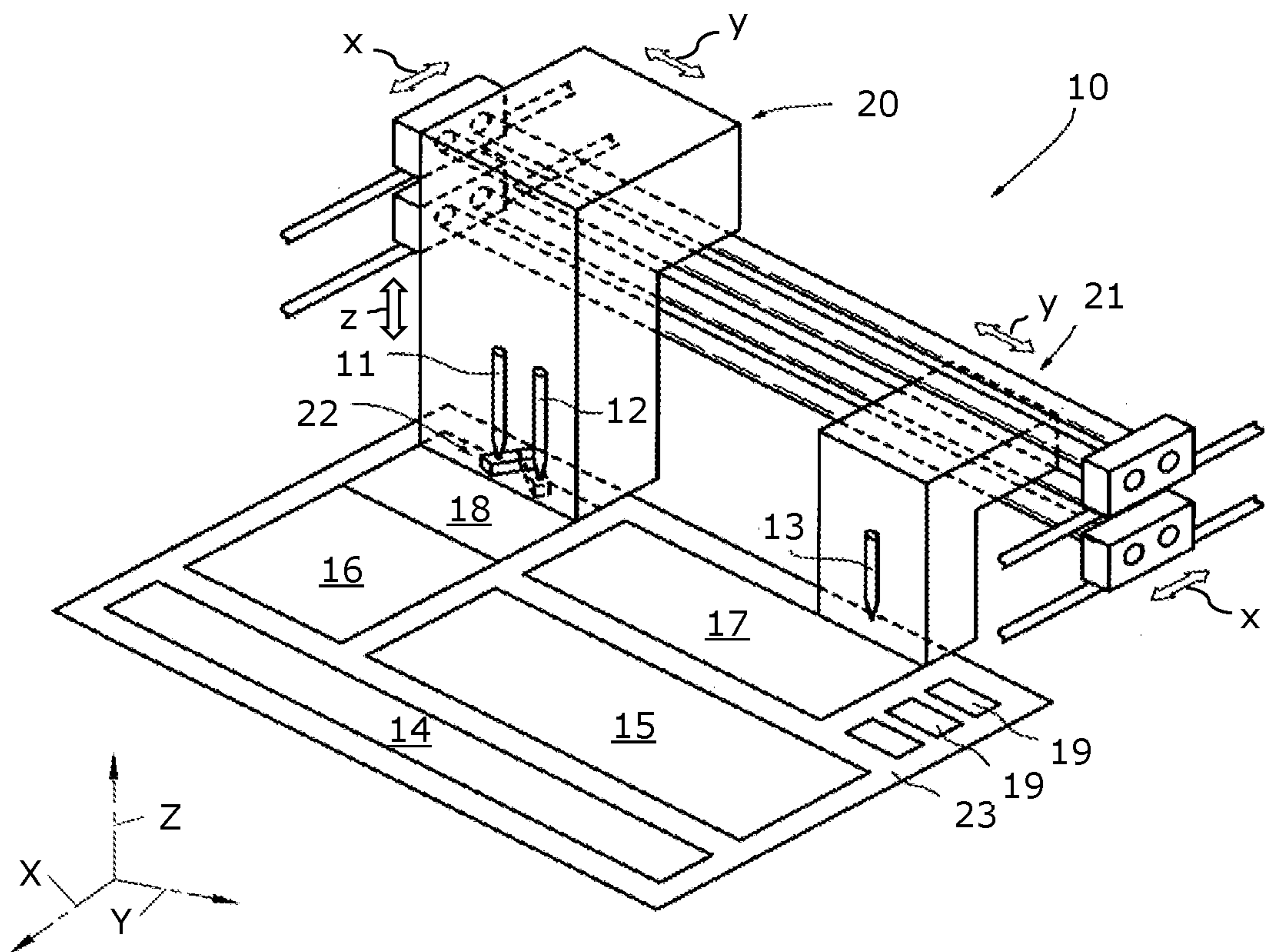


Fig. 1 (PRIOR ART)

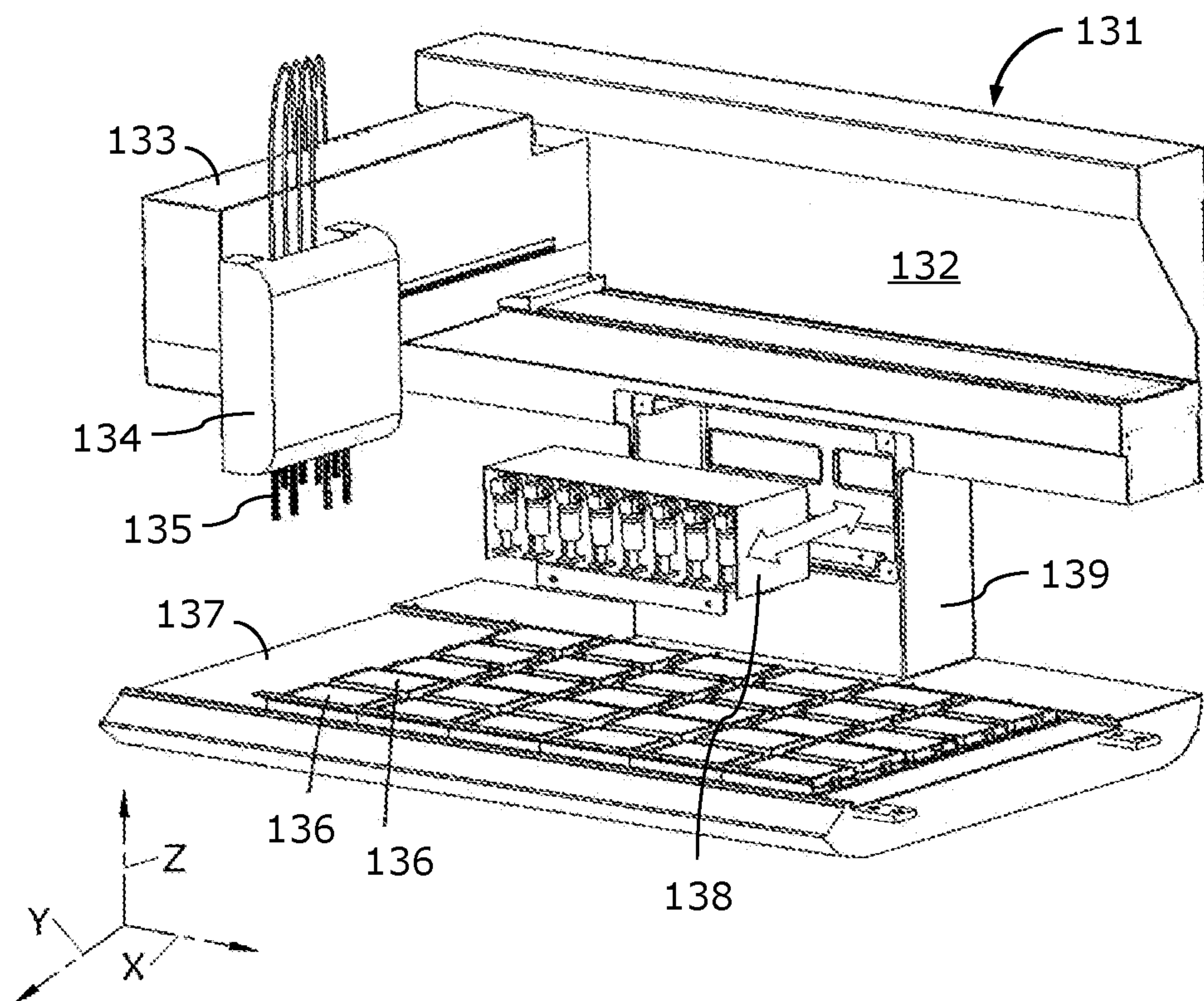
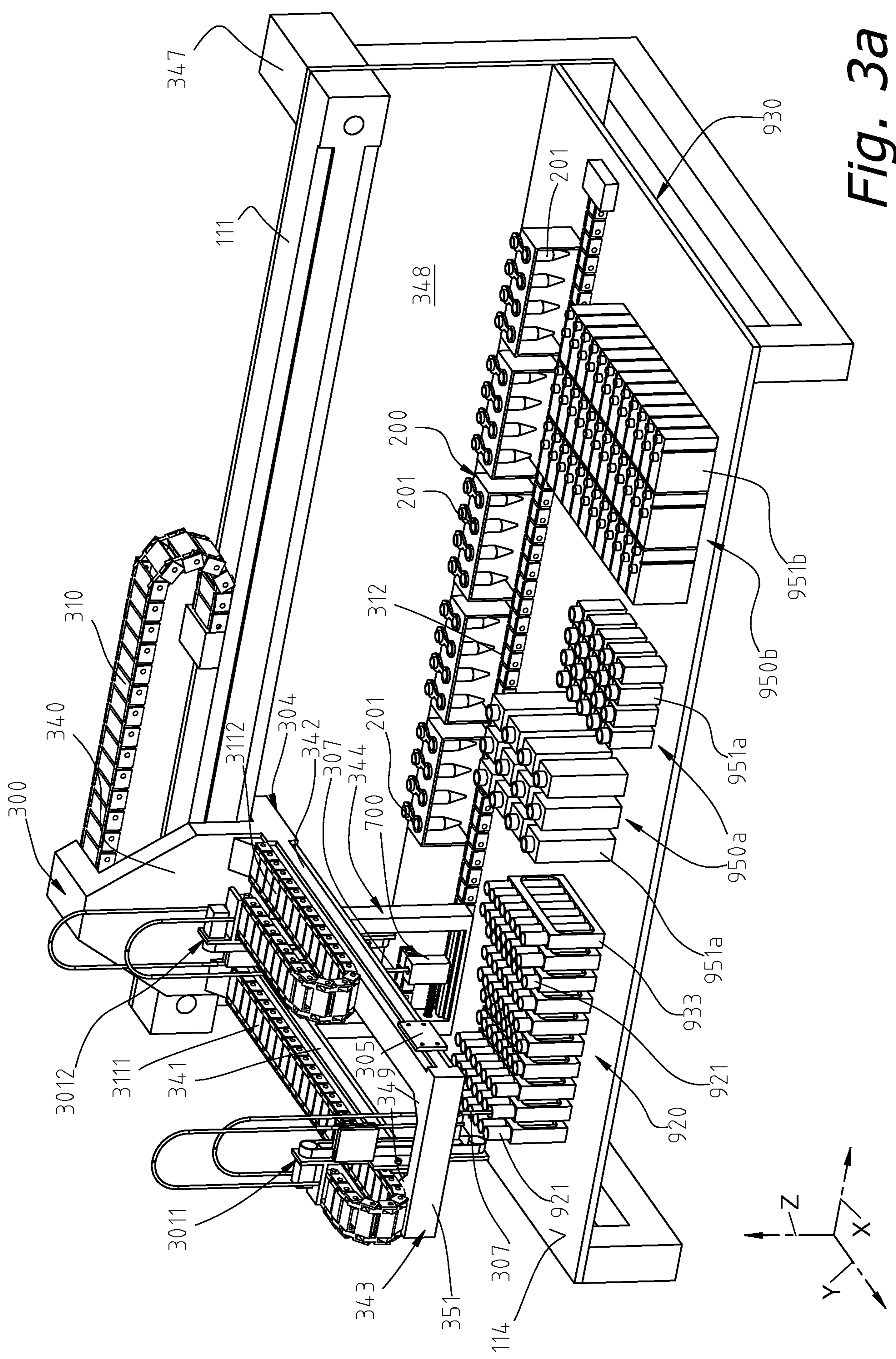
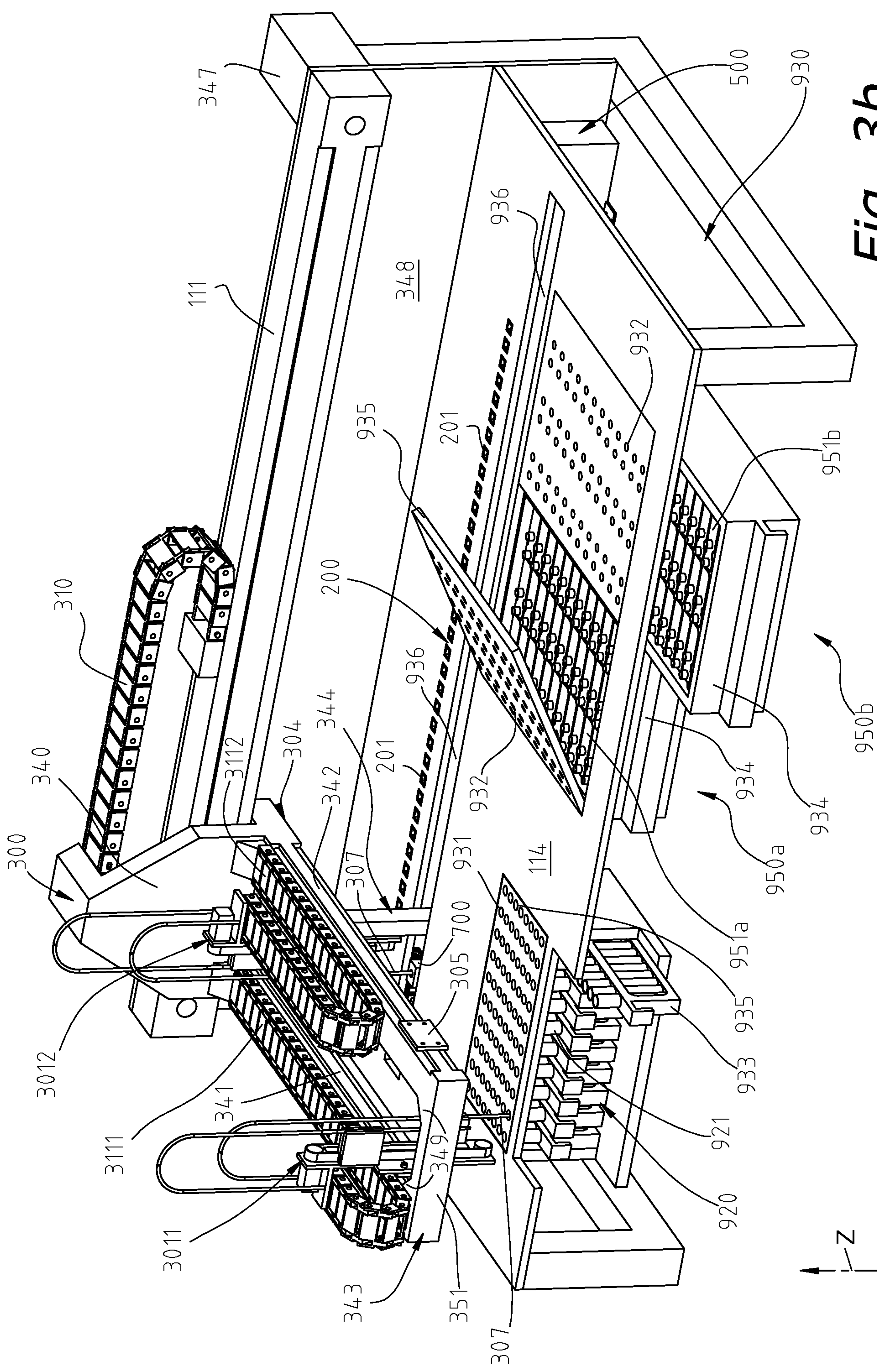
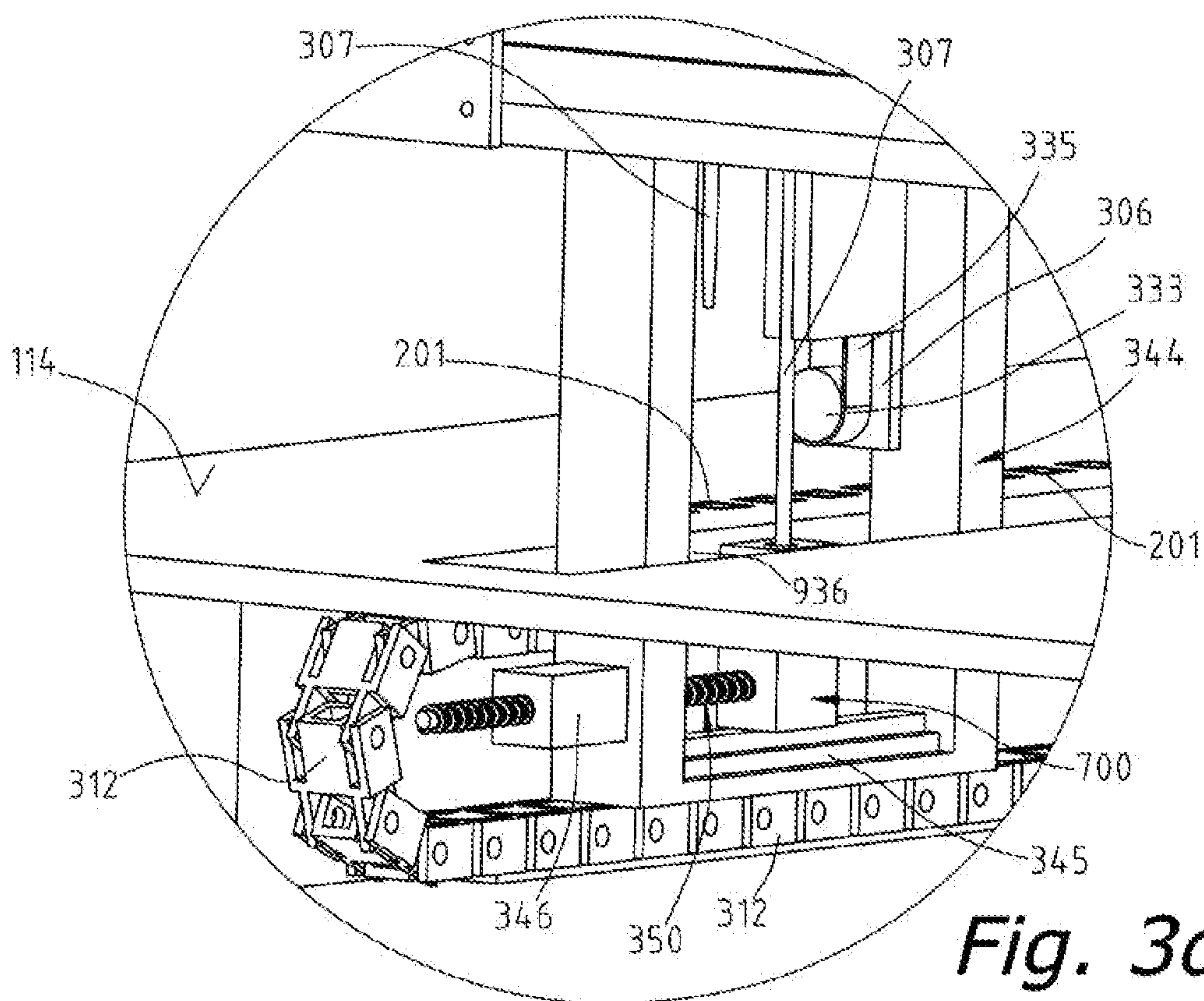
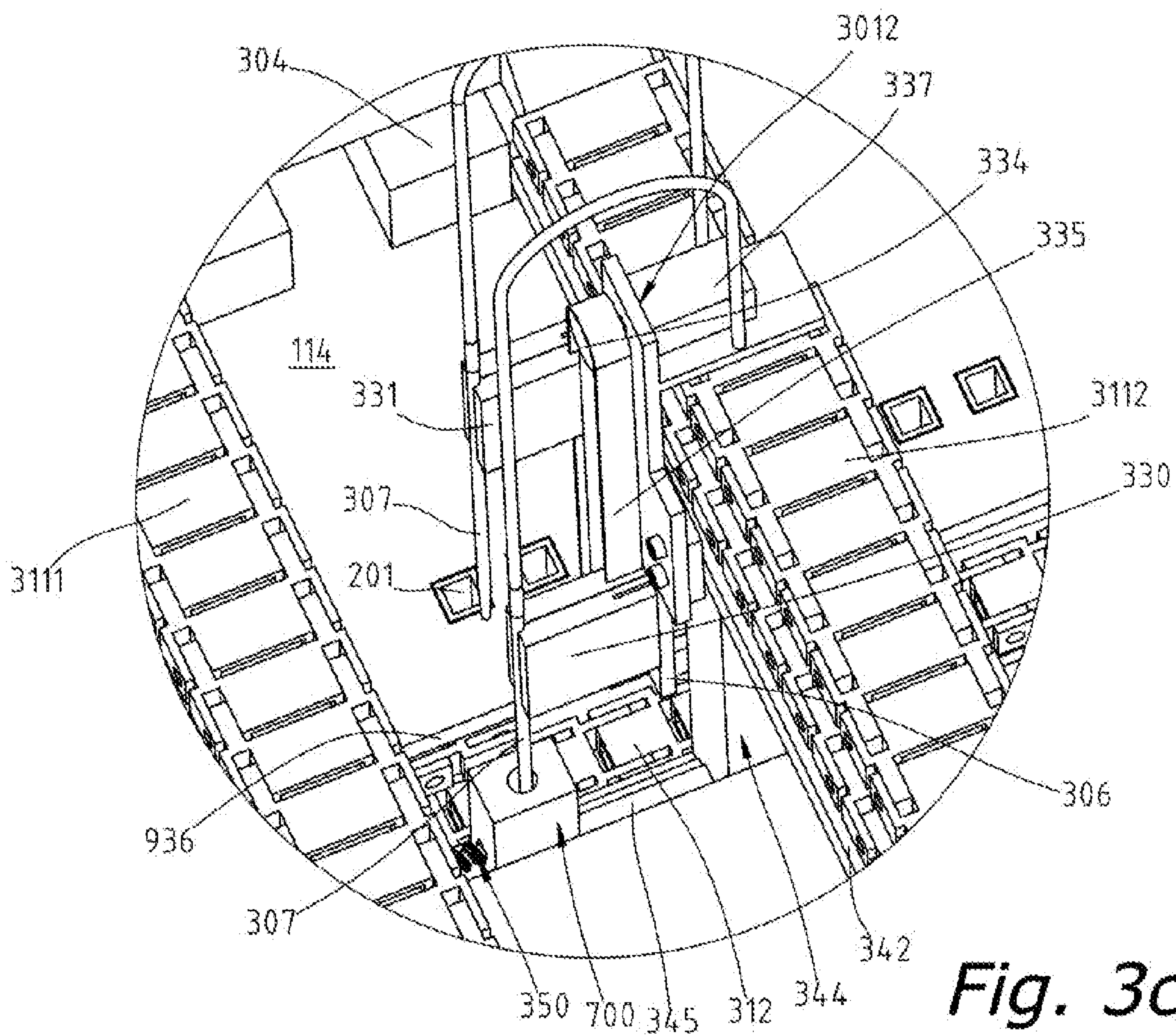
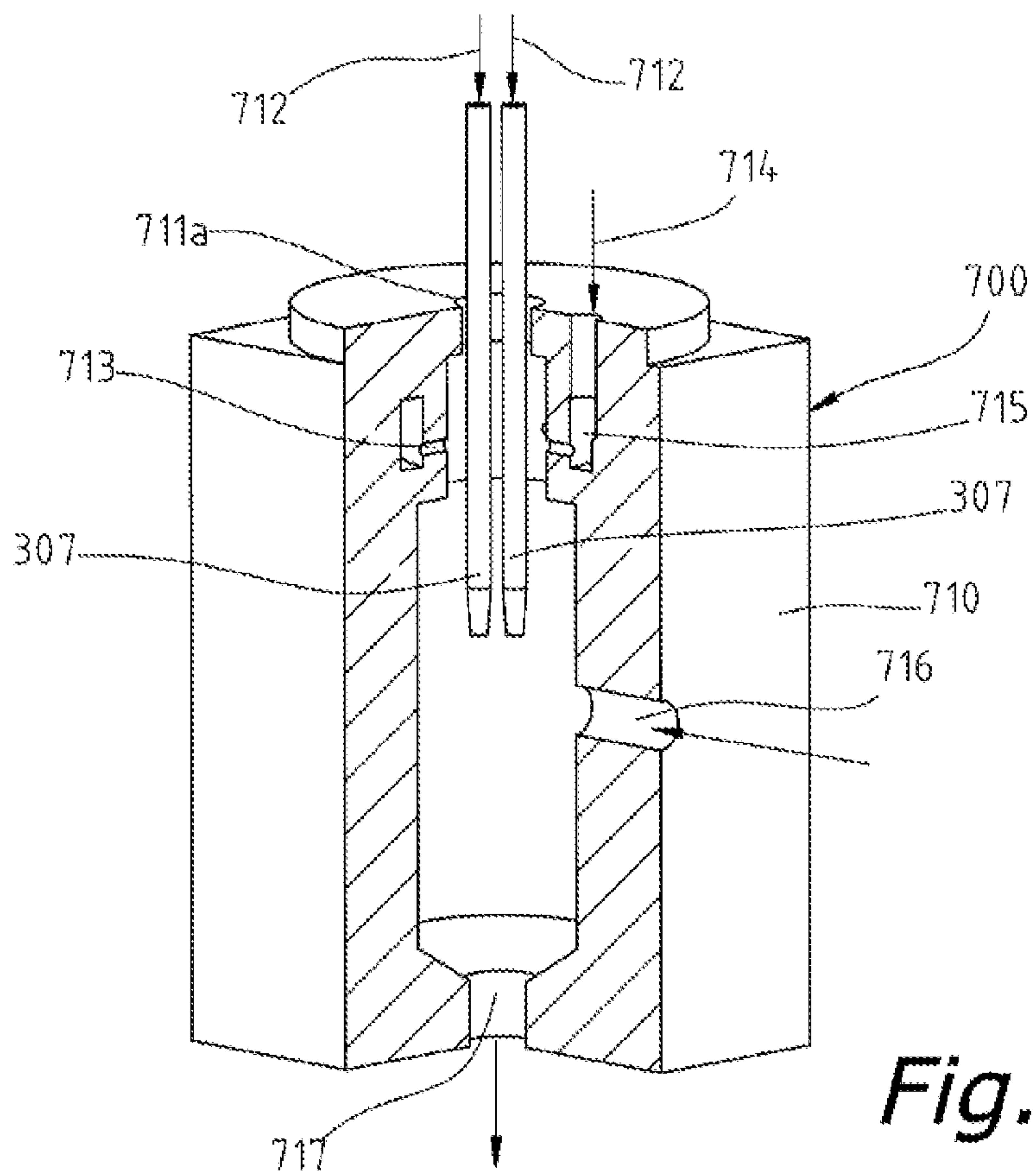
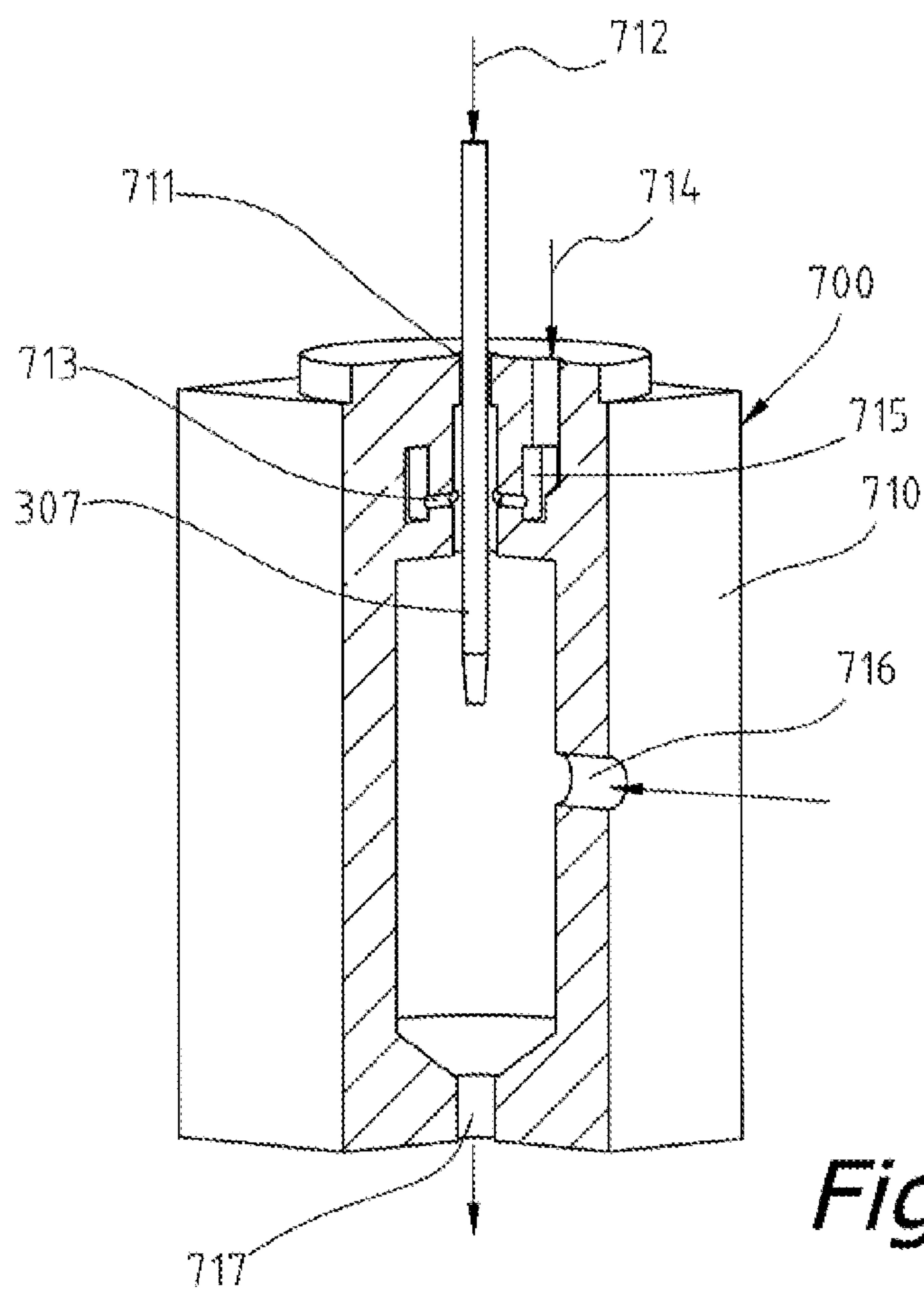


Fig. 2 (PRIOR ART)









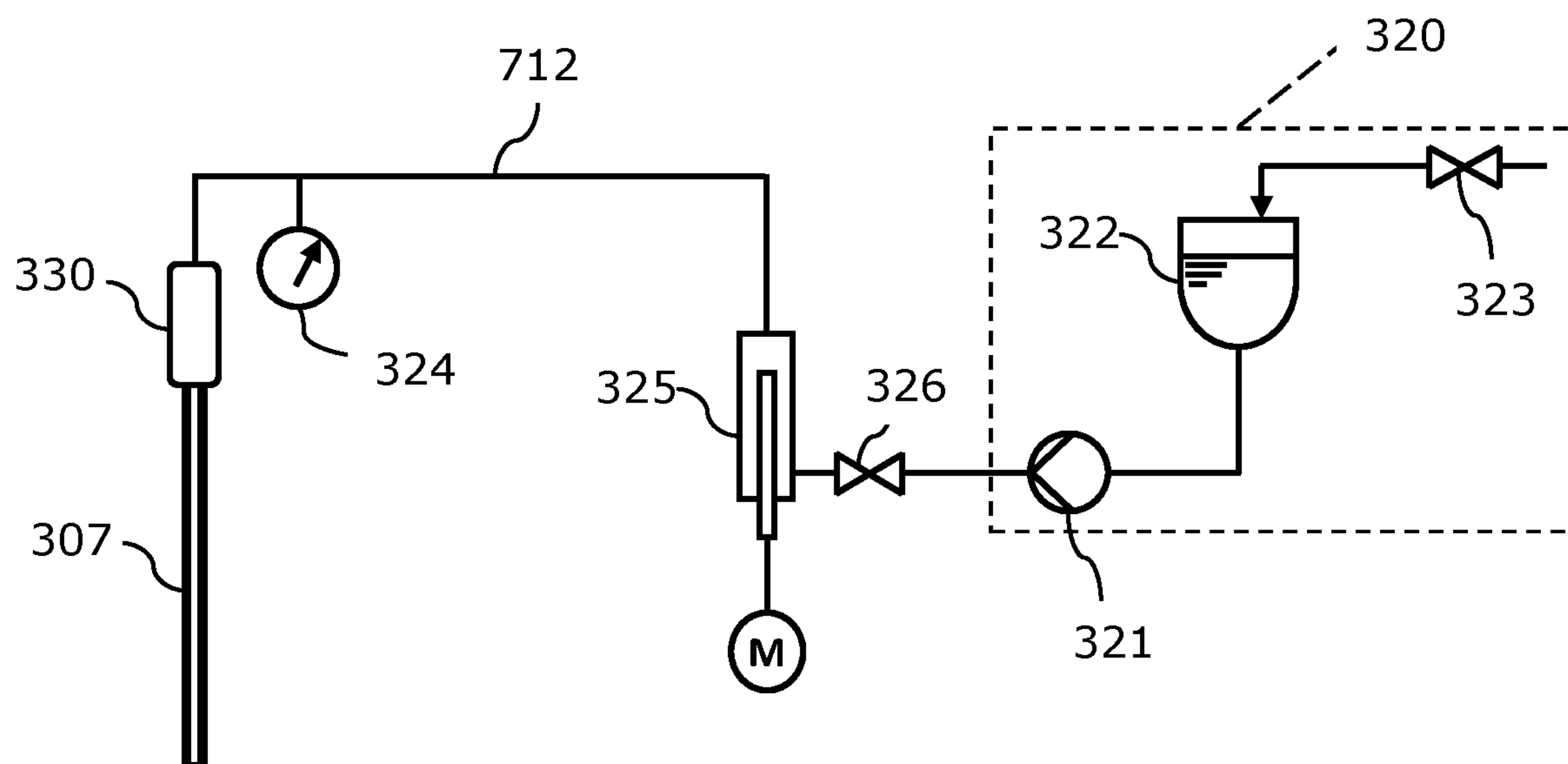


Fig. 5

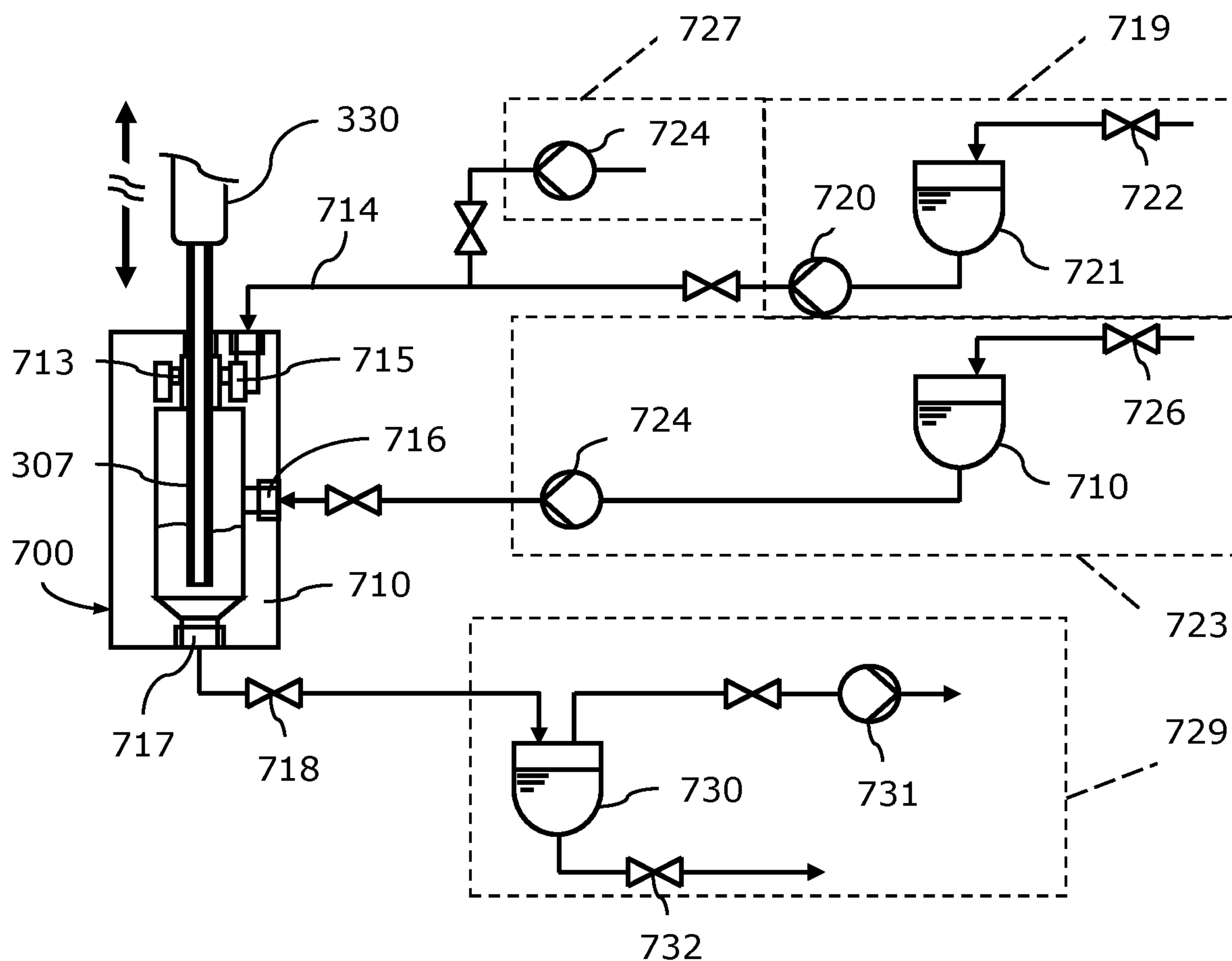


Fig. 6