

19



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Économie

11

N° de publication :

LU101494

12

BREVET D'INVENTION

B1

21

N° de dépôt: LU101494

51

Int. Cl.:
B01L 3/02

22

Date de dépôt: 27/11/2019

30

Priorité:

72

Inventeur(s):
GROSS Andre – 79108 Freiburg (Allemagne), RIBA
Julian – 79108 Freiburg (Allemagne), SCHÖNDUBE
Jonas – 79108 Freiburg (Allemagne)

43

Date de mise à disposition du public: 28/05/2021

47

Date de délivrance: 28/05/2021

74

Mandataire(s):
Dennemeyer & Associates S.A. – L-
1274 HOWALD (Luxembourg)

73

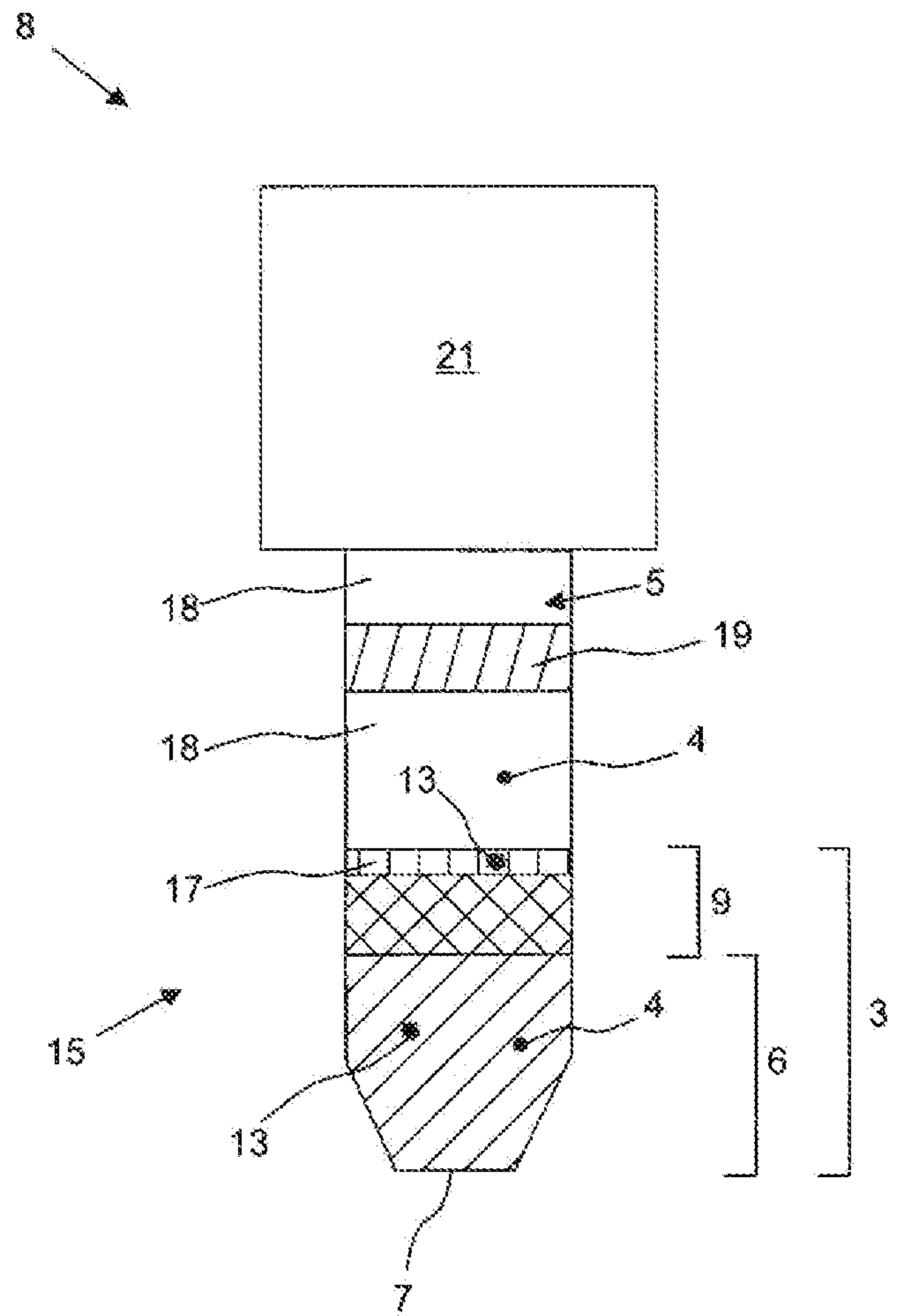
Titulaire(s):
cytena GmbH – 79108 Freiburg (Allemagne)

54

Verfahren zum Dispensieren einer flüssigen Probe mittels einer Dispensiereinrichtung .

- 57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Dispensieren einer flüssigen Probe mittels einer Dispensiereinrichtung, bei dem ermittelt wird, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist, wobei die Ermittlung die Prüfung umfasst, ob in einem Überwachungsbereich der Dispensiereinrichtung wenigstens ein in einer Flüssigkeit der flüssigen Probe befindliches Zielpartikel enthalten ist, wobei der Überwachungsbereich einen Ausstoßbereich und einen Pufferbereich aufweist, wobei der Pufferbereich ein Bereich ist, aus dem sich während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und einem Ausgabevorgang der Dispensiereinrichtung das wenigstens eine Zielpartikel in den Ausstoßbereich bewegbar ist. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass bestimmt wird, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn das wenigstens eine Zielpartikel in dem Pufferbereich angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich kein Zielpartikel angeordnet ist, und dass die flüssige Probe auf einen Zielpartikelträger abgegeben wird, wenn die Partikelbedingung erfüllt ist.

Fig. 2



Beschreibung

Titel: Verfahren zum Dispensieren einer flüssigen Probe mittels einer Dispensiereinrichtung

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Dispensieren einer flüssigen Probe mittels einer Dispensiereinrichtung bei dem ermittelt wird, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist, wobei die Ermittlung die Prüfung umfasst, ob in einem Überwachungsbereich der Dispensiereinrichtung wenigstens ein in einer Flüssigkeit der flüssigen Probe befindliches Zielpartikel enthalten ist, wobei der Überwachungsbereich einen Ausstoßbereich und einen Pufferbereich aufweist, wobei der Pufferbereich ein Bereich ist, aus dem
10 sich während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und einem Ausgabevorgang der Dispensiereinrichtung das wenigstens eine Zielpartikel in den Ausstoßbereich bewegbar ist.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung eine Dispensiervorrichtung zum Ausführen des Verfahrens und eine
15 Dispensiervorrichtung mit einer Dispensiereinrichtung zum Ausgeben einer flüssigen Probe, einer Ermittlungseinrichtung zum Ermitteln, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist, wobei die Ermittlung die Prüfung umfasst, ob in einem Überwachungsbereich der Dispensiereinrichtung wenigstens ein in einer Flüssigkeit der flüssigen Probe befindliches Zielpartikel enthalten ist, wobei der Überwachungsbereich einen Ausstoßbereich und einen Pufferbereich aufweist, wobei der Pufferbereich ein Bereich ist, aus dem
20 sich während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und einem Ausgabevorgang der Dispensiereinrichtung das wenigstens eine Zielpartikel in den Ausstoßbereich bewegbar ist.

Außerdem betrifft die Erfindung ein Computerprogramm, einen Datenträger, auf dem das
25 Computerprogramm gespeichert ist und ein Datenträgersignal, das das Computerprogramm überträgt.

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, dass Wirkstoffe, wie beispielsweise monoklonale Antikörper und andere Proteine mit Hilfe sogenannter monoklonaler Zelllinien hergestellt werden. Dies sind Populationen aus Zellen, die alle von einer einzelnen Mutterzelle abstammen. Das Herstellen von monoklonalen
30 Zelllinien ist notwendig, da nur so sichergestellt werden kann, dass alle Zellen der Population ein annähernd gleiches Genom haben, um die Wirkstoffe mit konstanter und reproduzierbare Qualität zu erzeugen.

Um eine monoklonale Zelllinie zu erzeugen, werden Zellen einzeln in Behältnisse einer Mikrotiterplatte
35 überführt. Die zu überführenden Zellen werden hergestellt, indem eine Host-Zelllinie genetisch verändert wird und diese veränderten Zellen vereinzelt werden. Das Ablegen einzelner Zellen in die Behältnisse der Mikrotiterplatten geschieht beispielsweise durch eine Dispensiervorrichtung.

Seitens der Benutzer besteht die Anforderung, dass der Dispensiervorgang möglichst schnell erfolgt,
40 damit im Laborbetrieb pro Tag eine große Zahl von Zellen verarbeitet werden können. Jedoch muss

neben dem schnellen Dispensiervorgang auch sichergestellt sein, dass pro Dispensiervorgang eine vorgegebene Anzahl an Zellen, insbesondere eine einzige Zelle, jeweils ausgegeben wird.

5 Aus der EP 3 222 353 B1 ist ein Dispensierverfahren bekannt, bei dem ein Dispensiervorgang von einer Einzel-Partikel-Bedingung abhängt. Dabei wird geprüft, ob in einem Ausstoßbereich eines Tropfendispensers ein einziges Partikel enthalten ist und ob ein Sedimentationsbereich, der benachbart zu dem Ausstoßbereich angeordnet ist, frei von Partikeln ist. Sofern dies der Fall ist, ist die Partikelbedingung erfüllt und der Tropfen wird auf ein Target abgegeben. Für den Fall, dass die Bedingung nicht erfüllt ist, wird der Tropfen auf einen Ausschussträger abgegeben. Eine Abgabe auf den
10 Ausschussträger erfolgt auch dann, wenn in dem Ausstoßbereich kein Partikel und in dem Sedimentationsbereich ein Partikel angeordnet ist.

Ein Nachteil des Dispensierverfahrens besteht darin, dass es häufig zu Fällen kommt, bei denen der Ausstoßbereich keine Zielzelle enthält und der Sedimentationsbereich eine erste Zielzelle enthält. Da der
15 somit vorliegende Fall nach EP 3 222 353 B1 zu einem direkten Ausstoßen des zellenlosen Probenanteils im Ausstoßbereich führt, rückt die erste Zielzelle aus dem Sedimentationsbereich dadurch in den Ausstoßbereich vor. Wenn sich dann keine zweite Zielzelle im Sedimentationsbereich befindet, kann die erste, wenn auch verzögert, einzeln ausgestoßen werden. Häufig befindet sich dann jedoch schon eine zweite Zielzelle im Sedimentationsbereich und die erste Zielzelle wird in das Ausschussbehältnis
20 verworfen. Es kommt also häufig zu Verlusten von Zielzellen und einem verzögerten Betriebsablauf.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren anzugeben, mittels dem die Dispensiervorgänge effizient ausgeführt werden können.

25 Die Erfindung wird durch ein Verfahren der eingangs genannten Art gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass bestimmt wird, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn das wenigstens eine Zielpartikel in dem Pufferbereich angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich kein Zielpartikel angeordnet ist, und dass die flüssige Probe auf einen Zielpartikelträger abgegeben wird, wenn die Partikelbedingung erfüllt ist.

30 Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Dispensiervorrichtung anzugeben, mittels der die Dispensiervorgänge effizient durchgeführt werden können.

Die Erfindung wird durch eine Dispensiervorrichtung der eingangs genannten Art gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ermittlungseinrichtung bestimmt, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn
35 das wenigstens eine Zielpartikel in dem Pufferbereich angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich kein Zielpartikel angeordnet ist, und dass eine Steuervorrichtung vorhanden ist, die veranlasst, dass die flüssige Probe auf einen Zielpartikelträger abgebar ist, wenn die Partikelbedingung erfüllt ist.

40 Erfindungsgemäß wurde erkannt, dass die Anzahl an Ausgabevorgängen, bei denen die flüssige Probe fehlerhafterweise auf einen Auffangträger abgegeben wird, reduziert werden kann. Dies ist möglich, weil

ausgenutzt wird, dass während der Zeitverzögerung sich das Partikel, z.B. durch Sedimentation und/oder Nachströmen, von dem Pufferbereich in den Ausstoßbereich bewegt. Da immer eine Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und dem Ausgabevorgang besteht, führt die Berücksichtigung der Zeitverzögerung bei der Dispensierentscheidung somit zu einem effizienten
5 Verfahren. Das Verfahren wird in der Dispensiervorrichtung automatisch ausgeführt.

Die Bezeichnung „Zielpartikel“ ist als Oberbegriff zu verstehen, der sowohl feste organische oder anorganische Mikropartikel als auch biologische Zellen umfasst. Die flüssige Probe weist eine Flüssigkeit und Zielpartikel, wie beispielsweise Zellen, auf. Die Flüssigkeit der flüssigen Probe kann eine
10 Zusammensetzung aufweisen, die für ein Zellwachstum förderlich ist. Das Zielpartikel kann alternativ ein Glas- oder Polymerkügelchen sein und im Wesentlichen das gleiche Volumen wie die Zelle aufweisen. Die flüssige Probe kann zusätzlich zur Flüssigkeit Zellen und/oder Glas- oder Polymerkügelchen aufweisen.

15 Der Ausstoßbereich umfasst einen Teilbereich der Dispensiereinrichtung, insbesondere eines Ausgabekanal der Dispensiereinrichtung. Darüber hinaus kann der Ausstoßbereich eine Auslassöffnung der Dispensiereinrichtung aufweisen, durch die die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben wird. Dabei entspricht der Ausstoßbereich einem geometrischen Bereich der
20 Dispensiereinrichtung, in dem die flüssige Probe angeordnet ist, die bei dem nächsten Dispensiervorgang ausgegeben wird. Der geometrische Bereich ist derart gewählt, dass ein in dem Ausstoßbereich angeordnetes Partikel beim nächsten Dispensiervorgang ausgegeben werden kann. Der Ausstoßbereich hängt somit von der Ausbildung der Dispensiereinrichtung, insbesondere des Ausgabekanal, ab. Darüber hinaus hängt der Ausstoßbereich auch von dem Ausgabevolumen ab. Dabei ist der
25 Ausstoßbereich umso größer je größer das Ausgabevolumen ist. Das Ausgabevolumen wird üblicherweise durch den Benutzer vorgegeben, sodass der Ausgabebereich durch den Benutzer festgelegt wird.

Dabei beeinflussen hydrodynamische Effekte, insbesondere im Zusammenhang mit der Trägheit, der Dichte, der Verformbarkeit und der Form der Partikel, ob ein in dem Ausstoßbereich angeordnetes
30 Partikel bei dem nächsten Dispensiervorgang ausgegeben wird. Beim Verständnis hilft hier die Vorstellung, dass ein besonders träges Partikel bei einsetzender Strömung sich erst verzögert und anfangs langsamer bewegen wird. Weiterhin können sich, insbesondere kleinere, Partikel nah an der Wand befinden und sich dadurch nur langsam vorbewegen. Das bedeutet, dass ohne eine genaue Kenntnis der Position im dreidimensionalen Raum, der Form, der Dichte etc. des Partikels und der
35 Strömung in der Dispensiereinrichtung der Ausstoßbereich nicht scharf definiert werden kann. Aufgrund dieser Unsicherheit kann der Ausstoßbereich einen Grenzbereich aufweisen. Bei dem Grenzbereich handelt es sich um den Bereich des Ausstoßbereichs, der benachbart zu dem Pufferbereich angeordnet ist. Dabei liegt der Grenzbereich unmittelbar benachbart zu dem Pufferbereich. Der Grenzbereich ist ein Bereich des Ausstoßbereichs, bei dem man nicht sicher ist, ob das in dem Grenzbereich befindliche

Zielpartikel beim nächsten Dispensiervorgang ausgestoßen wird. Ob das Zielpartikel beim nächsten Dispensiervorgang ausgestoßen wird, hängt von den vorstehend genannten Faktoren ab.

Der Pufferbereich entspricht einem Bereich, der stromaufwärts des Ausstoßbereichs angeordnet ist. Dabei ist der Pufferbereich unmittelbar zu dem Ausstoßbereich benachbart angeordnet. Der Pufferbereich entspricht einem Bereich, bei dem sich während der Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und dem Ausgabevorgang durch die Dispensiereinrichtung ein in dem Pufferbereich befindliches Partikel in den Ausstoßbereich bewegen kann. Dabei ist der Pufferbereich umso größer je größer die Zeitverzögerung oder die Bewegung ist. Die Bewegung kann aufgrund einer auf das Zielpartikel wirkenden Kraft, wie beispielsweise einer Gewichtskraft, resultieren. Alternativ oder zusätzlich können andere auf das Zielpartikel wirkende Kräfte, wie eine Magnetkraft und/oder eine Strömungskraft, etc., eine Bewegung des Partikels in den Ausstoßbereich bewirken.

Die aus der Dispensiervorrichtung ausgegebene flüssige Probe kann kein Zielpartikel aufweisen. Alternativ kann die ausgegebene flüssige Probe ein einziges Zielpartikel aufweisen. Darüber hinaus kann die ausgegebene flüssige Probe mehr als ein einziges Zielpartikel aufweisen.

Die mittels der Dispensiervorrichtung ausgegebene flüssige Probe kann ein, insbesondere frei fliegender, Tropfen sein. Dabei kann die Probenausgabe nach einer Drop-on-Demand Betriebsweise ausgeführt werden. Bei dieser erfolgen durch die Dispensiervorrichtung eine diskrete und keine kontinuierliche Probenausgabe. Zum Realisieren der Drop-on-Demand Betriebsweise kann die Dispensiervorrichtung ein Betätigungsmittel aufweisen, das beispielsweise ein piezoelektrisch betriebener Aktor sein kann. Die Dispensiereinrichtung kann einen Abschnitt, insbesondere eine mechanische Membran, aufweisen, die durch das Betätigungsmittel betätigbar ist. Bei einer Betätigung des Betätigungsmittels wird die flüssige Probe, insbesondere ein Tropfen, aus der Dispensiereinrichtung ausgestoßen.

Die Zeitverzögerung entspricht dem Zeitabstand zwischen dem Ermitteln, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und dem Ausgabevorgang, bei dem die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben wird. Die Zeitverzögerung hängt von der Zeitdauer ab, die benötigt wird, bis die Steuervorrichtung veranlasst, dass das Betätigungsmittel die Dispensiereinrichtung betätigt, zuzüglich der Zeitdauer, die für den tatsächlichen Betätigungsverfahren, insbesondere die Betätigung durch das Betätigungsmittel, benötigt wird. Die Zeitverzögerung kann in einem elektrischen Speicher hinterlegt sein. Darüber hinaus kann vom Benutzer eine Zeitverzögerung fest vorgegeben werden und/oder während des Betriebs der Dispensiervorrichtung verändert werden. Das Vorgeben der Zeitverzögerung bietet den Vorteil, dass die Größe des Pufferbereichs auf einfache Weise vorgegeben werden kann und nicht von den Komponenten der Dispensiervorrichtung abhängt.

Weiterhin kann die Zeitverzögerung entsprechend der Partikelverteilung in der Dispensiereinrichtung angepasst werden. Dies ist insbesondere vorteilhaft, wenn ein Partikel sich in einem nachstehend näher erläuterten Grenzbereich befindet. Durch eine längere Zeitverzögerung kann dann sichergestellt werden,

dass sich das Partikel in den gewünschten Bereich, wie den Pufferbereich oder den Ausstoßbereich, bewegt. Insbesondere kann so sichergestellt werden, dass sich ein Partikel, das sich im Grenzbereich befindet, sicher in den Ausstoßbereich bewegt. So kann bei gegebener Partikelverteilung sichergestellt werden, dass jeweils die gewünschte Anzahl Partikel ausgestoßen wird.

5

Das Ausgabevolumen entspricht dem Volumen, das bei einem Dispensiervorgang ausgegeben wird. Auch das Ausgabevolumen kann in Abhängigkeit von der Partikelverteilung in der Dispensiereinrichtung angepasst werden. Dabei kann eine Vergrößerung des Ausgabevolumens als eine Vergrößerung des Ausstoßbereichs und Verschiebung des Pufferbereichs angesehen werden. Entsprechend verhält es sich bei einer Verkleinerung des Ausgabevolumens. So kann bei gegebener Partikelverteilung sichergestellt werden, dass jeweils die gewünschte Anzahl Partikel ausgestoßen wird.

10

Alternativ kann die ausgegebene flüssige Probe ein Flüssigkeitsstrahl sein, der nach Ausgeben aus einem Dispenser der Dispensiervorrichtung in einzelne Flüssigkeitstropfen zerfällt.

15

Die Dispensiervorrichtung kann ein Tropfengenerator sein. Der flüssige Tropfen kann ein Volumen in einem Bereich zwischen 1 pl (Pikoliter) bis 1 µL (Mikroliter) aufweisen.

20

Der Zielpartikelträger kann ein Behältnisboden sein, auf den die flüssige Probe aufgebracht wird. Dabei kann das Behältnis Bestandteil einer Mikrotiterplatte sein, die eine Vielzahl von Behältnissen aufweist. Alternativ kann der Zielpartikelträger eine ebene Platte sein, auf die die flüssige Probe aufgebracht wird. Gleichermaßen kann der Auffangträger ein Boden eines Auffangbehältnisses sein, auf das die flüssige Probe aufgebracht wird. Die auf den Auffangträger abgelegten flüssigen Proben können bei anderen Untersuchungen prozessiert werden. Alternativ kann der Auffangträger ein Ausschussträger sein, wenn die abgelegten flüssigen Proben nicht weiter prozessiert werden.

25

Der Auffangträger kann relativ zu der Dispensiereinrichtung seitlich angeordnet sein, sodass die flüssige Probe nach dem Ausstoßen in Richtung zum Auffangträger durch einen Probenablenkmechanismus abgelenkt werden kann. Eine solche Ablenkung kann beispielsweise durch einen Luftstrom oder ein elektrisches Feld erreicht werden. Alternativ kann die Dispensiervorrichtung einen Probenabfangmechanismus aufweisen, die derart ausgebildet ist, dass sie den Auffangträger in die Flugbahn der ausgestoßenen flüssigen Proben hinein bewegt, um die flüssige Probe aufzunehmen, und auch wieder aus der Flugbahn hinaus bewegt.

30

Bei einer besonderen Ausführung kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn in dem Ausstoßbereich das Zielpartikel angeordnet ist und in dem Pufferbereich kein Zielpartikel angeordnet ist. Dies bietet den Vorteil, dass sichergestellt ist, dass die ausgegebene flüssige Probe ein Zielpartikel enthält. Dadurch erhöht sich die Effizienz des Dispensierverfahrens, weil weniger Dispensiervorgänge fehlerhafterweise auf den Auffangträger abgegeben werden. Die Ermittlung, ob in dem Ausstoßbereich das Zielpartikel angeordnet ist und in dem

40

Pufferbereich kein Zielpartikel angeordnet ist, kann zeitlich vor oder nach oder zeitgleich zu der zuvor beschriebenen Ermittlung erfolgen, ob das Zielpartikel in dem Pufferbereich angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich kein Zielpartikel angeordnet ist.

5 Darüber hinaus kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn zusätzlich zu dem Zielpartikel wenigstens ein anderes Partikel, das nicht ein Zielpartikel ist, in dem Ausstoßbereich und/oder dem Pufferbereich angeordnet ist. Das andere Partikel kann beispielsweise ein Staubkorn oder ein Zellfragment oder eine tote Zelle oder ein für die Analyse nicht interessierender Zelltyp sein. Das andere Partikel weist außerdem keinen schädlichen Einfluss auf das Zielpartikel auf,
10 sodass das andere Partikel gemeinsam mit dem Zellpartikel auf den Zielpartikelträger abgegeben werden kann. Im Ergebnis kann das andere Partikel ein, insbesondere bei der Prozessierung des Zielpartikels, nicht störendes Partikel sein.

Bei einer besonderen Ausführung kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, ob in dem
15 Überwachungsbereich eine vorgegebene Anzahl an Zielpartikeln enthalten ist. Die vorgegebene Anzahl kann einen Wert von 1 oder größer als 1 aufweisen. Insbesondere kann ermittelt werden, ob in den Überwachungsbereich, insbesondere in dem Pufferbereich oder dem Ausstoßbereich, ein einziges Zielpartikel enthalten ist. Alternativ sind Ausführungen möglich, bei denen ermittelt wird, ob in dem
20 Überwachungsbereich mehr als ein einziges Zielpartikel enthalten ist.

Darüber hinaus kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, ob das Zielpartikel eine vorgegebene Eigenschaft aufweist. Insbesondere können die Größe und/oder Morphologie und/oder Granularität und/oder Farbe des Zielpartikels ermittelt werden. Dadurch lassen sich Zielpartikel von den oben
25 genannten anderen Partikeln auf einfache Weise unterscheiden. Insbesondere lässt sich auf einfache Weise erkennen, ob ein ermitteltes Partikel fehlerhafterweise als Zielpartikel angesehen wird. Somit kann erreicht werden, dass der Dispensiervorgang von wenigstens einer Eigenschaft des Zielpartikels abhängt.

Besonders vorteilhaft ist es, eine Mindestgröße für relevante Partikel zu definieren. In der Praxis kann es häufig zur Detektion von kleinen Artefakten kommen, die nicht als Zielpartikel aufgefasst werden sollen.
30 Diese Artefakte können beispielsweise durch Rauschen oder bei bildgebender Erkennung durch Vibrationen entstehen. Sofern das ermittelte Partikel kleiner als die Mindestgröße ist, wird das Partikel als anderes, insbesondere nicht-störendes Partikel, angesehen.

Im Ergebnis kann vermieden werden, dass die Probenausgabe fehlerhafterweise auf den Auffangträger
35 abgegeben wird, weil beispielsweise ein Staubkorn oder Artefakt als Zielpartikel identifiziert wurde und somit angenommen wird, dass im Überwachungsbereich mehrere Zielpartikel angeordnet sind. Alternativ oder zusätzlich kann vermieden werden, dass die Probenausgaben auf den Auffangträger erfolgen, weil in dem Ausstoßbereich und/oder dem Pufferbereich Zellen angeordnet sind, die für den Benutzer nicht relevant sind, weil sie beispielsweise tot sind und/oder eine für den Benutzer nicht interessanter Zelltyp

sind. Im Ergebnis reduziert sich die Anzahl der Ausgabevorgänge, die fehlerhafterweise auf den Auffangträger abgegeben werden.

Bei einer besonderen Ausführung kann die flüssige Probe auf den Auffangträger ausgegeben werden, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Die Ermittlungseinrichtung kann bestimmen, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn in dem Überwachungsbereich mehr als eine vorgegebene Anzahl, insbesondere mehr als ein einziges, Zielpartikel angeordnet ist. Alternativ kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn in dem Überwachungsbereich weniger als die vorgegebene Anzahl, insbesondere kein, Zielpartikel angeordnet ist. In beiden Fällen wird die flüssige Probe auf den Auffangträger abgegeben. Die Bestimmung der Anzahl an Zielpartikeln kann nach Bestimmung der Eigenschaft der Zielpartikel erfolgen.

Die Bestimmung der Anzahl an Zielpartikel und/oder der Eigenschaft der Zielpartikel kann basierend auf wenigstens einer Abbildung des Überwachungsbereichs, insbesondere des Ausstoßbereichs und des Pufferbereichs erfolgen. Dazu kann die Ermittlungseinrichtung eine Abbildungsvorrichtung, wie beispielsweise eine Kamera, aufweisen, die die Abbildung erzeugt. Darüber hinaus kann die Ermittlungseinrichtung eine Auswerteeinrichtung aufweisen, mittels der die Anzahl an Zielpartikeln und/oder die Eigenschaft der Zielpartikel basierend auf der erzeugten Abbildung ausgewertet werden.

Die Auswerteeinrichtung kann Bestandteil der Abbildungsvorrichtung sein. Alternativ kann die Auswerteeinrichtung Bestandteil eines Rechners sein. Die Steuervorrichtung kann ebenfalls Bestandteil des Rechners sein. Alternativ kann die Steuervorrichtung Bestandteil eines anderen Rechners sein.

Die Steuervorrichtung kann das Betätigungsmittel, mittels dem die Dispensiereinrichtung betätigt wird, derart steuern, dass die Ausgabezeit, während der die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben wird, verändert wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Dadurch kann pro Ausgabevorgang mehr oder weniger flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben werden. Eine erneute Prüfung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, erfolgt nachdem die flüssige Probe ausgegeben wurde.

Die Steuervorrichtung kann das Betätigungsmittel, mittels dem die Dispensiereinrichtung betätigt wird, derart steuern, dass das Ausgabevolumen, mit dem die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben wird, verändert wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Dadurch kann pro Ausgabevorgang mehr oder weniger flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben werden. Eine erneute Prüfung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, erfolgt nachdem die flüssige Probe ausgegeben wurde.

Alternativ oder zusätzlich kann die Zeitverzögerung verändert werden, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Dadurch wird der Pufferbereich vergrößert oder verkleinert. Dabei kann insbesondere die Zeitvergrößerung derart vergrößert werden, dass der Pufferbereich so groß wird, dass er ein Zielpartikel

enthält. Dadurch kann sichergestellt werden, dass bei der nächsten Probenausgabe, die flüssige Probe ein Zielpartikel enthält, wobei in diesem Fall der Ausstoßbereich kein Zielpartikel enthält. Eine erneute Prüfung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, erfolgt nachdem die flüssige Probe ausgegeben wurde.

5 Alternativ oder zusätzlich kann eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Dadurch wird der nicht interessierende Teil der flüssigen Probe aus der Dispensiervorrichtung auf einfache Weise schnell ausgestoßen. Nachdem die vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen ausgeführt wurde, kann erneut ermittelt werden, ob die Partikelbedingung erfüllt ist.

10 Die Dispensiervorrichtung kann eine Verfahreinrichtung aufweisen. Mittels der Verfahreinrichtung kann die Dispensiereinrichtung und/oder der Zielpartikelträger und/oder der Auffangträger verfahren werden. Dabei kann der Verfahrensvorgang davon abhängen, ob die auszugebende flüssige Probe auf den Zielpartikelträger oder auf den Auffangträger ausgegeben werden soll. So wird die flüssige Probe auf den
15 Auffangträger abgegeben, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist. Dagegen kann die ausgegebene flüssige Probe auf den Zielpartikelträger abgegeben werden, wenn in der flüssigen Probe ein einziges Zielpartikel angeordnet ist.

Dabei kann die Zeitverzögerung von einer Zeitdauer eines Verfahrensvorgangs von der
20 Dispensiereinrichtung und/oder dem Zielpartikelträger zu einer Ausgabestelle, in der die flüssige Probe auf den Zielpartikelträger abgegeben wird, abhängen. Dadurch wird ein effizientes Dispensierverfahren bereitgestellt, weil für die Dispensierentscheidung die zwangsweise auftretende Zeitverzögerung bei dem Verfahrensvorgang berücksichtigt wird. Alternativ oder zusätzlich kann die Zeitverzögerung von der Zeitdauer eines Schaltvorgangs des Probenablenkmechanismus oder des Probenabfangmechanismus abhängen.
25 Dabei kann eine Zeitverzögerung in einem elektrischen Speicher hinterlegt sein, die üblicherweise für den Verfahrensvorgang benötigt werden. Die Zeitverzögerung kann alternativ oder zusätzlich während des Betriebs bestimmt und abgespeichert werden. Somit kann sich während des Betriebs der Dispensiervorrichtung die Größe des Pufferbereichs ändern.

30 Der Pufferbereich kann einen Grenzbereich aufweisen. Bei dem Grenzbereich handelt es sich um den Bereich des Pufferbereichs, der benachbart zu einem Restbereich der Dispensiereinrichtung angeordnet ist. Dabei liegt der Grenzbereich unmittelbar benachbart zu dem Restbereich. Als Restbereich der Dispensiereinrichtung wird ein Bereich verstanden, der nicht Bestandteil des Überwachungsbereichs ist und daher bei der Prüfung der Partikelbedingung nicht berücksichtigt wird. Der Grenzbereich ist ein
35 Bereich des Pufferbereichs, bei dem man nicht sicher ist, ob sich das in dem Grenzbereich befindliche Zielpartikel während der Zeitverzögerung in den Ausstoßbereich bewegt. So kann der Grenzbereich ein Zielpartikel aufweisen, das sich während der Zeitverzögerung in den Ausstoßbereich bewegt, und ein anderes Zielpartikel, das sich während der Zeitverzögerung nicht in den Ausstoßbereich bewegt. Ob sich das Zielpartikel in den Ausstoßbereich bewegt, hängt von den nachstehend beschriebenen Faktoren ab.

40

Bei einer besonderen Ausführung kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, ob das Zielpartikel in dem Grenzbereich angeordnet ist. Dabei kann die Ermittlungseinrichtung bestimmen, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn das Zielpartikel in dem Grenzbereich angeordnet ist. Alternativ kann die Zeitverzögerung und/oder das Ausgabevolumen angepasst werden, so dass sich das
5 Zielpartikel nicht mehr im Grenzbereich, sondern im restlichen Teil des Pufferbereichs, angeordnet ist.

Das Vorsehen des Grenzbereichs berücksichtigt, dass die Prüfung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, auf einer zweidimensionalen Abbildung beruht. Aus der Abbildung kann jedoch nicht entnommen werden, ob das Zielpartikel in der Mitte der Dispensiereinrichtung, insbesondere des Ausgabekanals, oder näher
10 zu dem Rand angeordnet ist. Dies ist relevant, weil die Geschwindigkeit des Zielpartikels, insbesondere bei kleinen Zielpartikeln, von seiner Lage in der Dispensiereinrichtung abhängt. Darüber hinaus berücksichtigt der Grenzbereich hydrodynamische Effekte, die aus der Trägheit, Dichte, Verformbarkeit und Form der Partikel resultieren. Beim Verständnis hilft hier die Vorstellung, dass ein besonders träges
15 Partikel bei einsetzender Strömung sich erst verzögert und anfangs langsamer bewegen wird. Dies führt dazu, dass trotz Anordnung des Zielpartikels in dem Pufferbereich es vorkommen kann, dass sich das Zielpartikel während der Zeitverzögerung nicht in den Ausstoßbereich bewegt. Im Ergebnis kann ohne eine genaue Kenntnis der Position im dreidimensionalen Raum, Form, Dichte etc. des Zielpartikels und der Strömung in der Dispensiereinrichtung Pufferbereich nicht scharf definiert und/oder vom Restbereich nicht scharf abgegrenzt werden. Daher ist es von Vorteil, einen Grenzbereich des Pufferbereichs bei der
20 Dispensierentscheidung zu berücksichtigen. Daher kann es vorteilhaft sein, weitere Bereiche, insbesondere weitere Grenzbereiche einzuführen.

Die Dispensiereinrichtung kann einen weiteren Bereich aufweisen, der stromaufwärts von dem Überwachungsbereich angeordnet ist. Dabei kann der weitere Bereich beabstandet zu dem Pufferbereich
25 und/oder dem Ausstoßbereich liegen. Somit kann der weitere Bereich nicht unmittelbar benachbart zu dem Ausstoßbereich und/oder dem Pufferbereich liegen. Insbesondere kann ein Teil des Restbereichs zwischen dem weiteren Bereich und dem Überwachungsbereich angeordnet sein. Dieser weitere Bereich kann aber auch direkt angrenzend an den Pufferbereich, insbesondere den Grenzbereich, angeordnet sein.

30 Die Ermittlungseinrichtung kann bestimmen, ob in dem weiteren Bereich ein Zielpartikel angeordnet ist. Für den Fall, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist und dass in dem weiteren Bereich ein Zielpartikel angeordnet ist, kann die Steuervorrichtung das Betätigungsmittel derart steuern, dass die Ausgabezeit, während der die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung ausgegeben wird, erhöht wird. Alternativ oder
35 zusätzlich kann das Ausgabevolumen erhöht werden, bevor erneut geprüft wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist. Alternativ oder zusätzlich kann die die Zeitverzögerung erhöht werden und/oder es kann eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, bevor erneut geprüft wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist. Bei allen diesen Verfahren wird die Kenntnis ausgenutzt, dass die in den nächsten Dispensiervorgängen auszugebenden flüssigen Proben nicht interessant sind und daher auf
40 den Auffangträger auszugeben sind. Daher muss für diese auszugebenden flüssigen Proben auch nicht

zeitaufwendig ermittelt werden, ob die Partikelbedingung erfüllt ist. Im Ergebnis können die Ausgabevorgänge schnell ausgeführt werden.

Die Dispensiereinrichtung kann wieder lösbar mit den restlichen Bestandteilen der Dispensiervorrichtung, insbesondere mechanisch, verbunden sein. Dadurch kann auf einfache Weise die Dispensiereinrichtung ausgetauscht werden.

Die Dispensiervorrichtung kann den Probenablenkmechanismus zum Ablenken der ausgegebenen flüssigen Proben und/oder den Probenabfangmechanismus zum Abfangen der ausgegebenen flüssigen Probe aufweisen. Die Probe wird abgelenkt oder abgefangen, bevor sie auf den Zielpartikelträger auftrifft. Dabei kann das Ablenken und/oder Abfangen der ausgegebenen flüssigen Probe davon abhängen, ob die Partikelbedingung erfüllt ist.

Von besonderem Vorteil ist eine Dispensiervorrichtung, die Mittel aufweist, mittels denen ein erfindungsgemäßes Verfahren ausgeführt werden kann. Außerdem ist ein Computerprogramm von besonderem Vorteil, das Befehle umfasst, die bei der Ausführung des Programms durch einen Computer diesen veranlassen, das erfindungsgemäße Verfahren durchzuführen. Außerdem ist ein Datenträger vorteilhaft, auf dem das erfindungsgemäße Computerprogramm gespeichert ist. Darüber hinaus ist ein Datenträgersignal von Vorteil, das ein erfindungsgemäßes Computerprogramm überträgt.

In den Figuren ist der Erfindungsgegenstand schematisch dargestellt, wobei gleiche oder gleichwirkende Elemente zumeist mit denselben Bezugszeichen versehen sind. Dabei zeigt:

- Fig. 1 eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Dispensiervorrichtung,
- Fig. 2 einen Teil einer Dispensiereinrichtung der in Figur 1 gezeigten erfindungsgemäßen Dispensiervorrichtung,
- Fig. 3 ein Ablaufdiagramm eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

Figur 1 zeigt eine schematische Darstellung einer Dispensiervorrichtung 1. Die Dispensiervorrichtung 1 weist eine Dispensiereinrichtung 8 auf, mittels der eine flüssige Probe 22 ausgegeben werden kann. Die ausgegebene flüssige Probe 22 weist eine Flüssigkeit 5 und ein einziges Zielpartikel 4 auf. Darüber hinaus weist die Dispensiervorrichtung 1 ein Betätigungsmittel 14 auf, das zum Betätigen der Dispensiereinrichtung 8 dient. Die flüssige Probe 22 wird durch die Dispensiereinrichtung 8 ausgegeben, indem das Betätigungsmittel 14 die Dispensiereinrichtung 8 betätigt. Die flüssige Probe 22 kann auf einen Zielpartikelträger 11 oder auf einen Auffangträger 12 abgegeben werden. Der Zielpartikelträger 11 und der Auffangträger 12 sind jeweils als ein Behältnis ausgebildet. Der Zielpartikelträger 11 befindet sich in einer Ausgabestelle 20, bei der er die ausgegebene flüssige Probe 20 aufnehmen kann.

Die Dispensiervorrichtung 1 weist außerdem eine Verfahrensvorrichtung 16 auf, mittels der die Dispensiereinrichtung 8 und/oder der Zielpartikelträger 11 und/oder der Auffangträger 12 verfahren werden, wie durch die gestrichelte Linie dargestellt ist. Die Verfahrensvorrichtung 16 ist mit einer Steuervorrichtung 10 der Dispensiervorrichtung 1 elektrisch verbunden. Dabei steuert die

5 Steuervorrichtung 10 mittels der Verfahrensvorrichtung 16 den Verfahrensvorgang der Dispensiereinrichtung 8 und/oder des Zielpartikelträgers 11 und/oder des Auffangträgers 12.

Die Dispensiervorrichtung 1 weist außerdem eine Ermittlungseinrichtung 2 auf, mittels der ermittelt wird, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist. Die Ermittlungseinrichtung 2 weist eine Abbildungseinrichtung 23 und eine Auswerteeinrichtung 24 auf und ist mit der Steuervorrichtung 10 elektrisch verbunden. Die

10 Abbildungseinrichtung 23 erzeugt wenigstens eine Abbildung der Dispensiereinrichtung 8, insbesondere wenigstens eines Teils eines Ausgabekanals 15 der Dispensiereinrichtung 8. Die Abbildung zeigt zumindest einen Überwachungsbereich 3. Darüber hinaus kann die Abbildungsvorrichtung 23 auch eine Abbildung erzeugen, die einen weiteren Bereich 19 zeigt. Dabei kann dieselbe Abbildung sowohl den in

15 Figur 2 gezeigten Überwachungsbereich 3 und den weiteren Bereich 19 zeigen. Das von der Abbildungsvorrichtung 23 ausgehende bzw. empfangende Licht zum Erzeugen der Abbildung ist gestrichelt dargestellt. Die Auswerteeinrichtung 24 wertet die erzeugte Abbildung aus und übermittelt das Auswertergebnis an die Steuervorrichtung 10.

Die Dispensiereinrichtung 8 weist eine Fluidkammer 21 auf. Die flüssige Probe 22 wird durch eine Öffnung der Fluidkammer 21 in die Fluidkammer 21 eingebracht. Darüber hinaus weist die Dispensiereinrichtung 8 den Ausgabekanal 15 auf. Der Ausgabekanal 15 ist mit der Fluidkammer 21 fluidisch verbunden. Dabei wird die flüssige Probe 22 durch den Ausgabekanal 15 aus der

25 Dispensiereinrichtung 8 ausgegeben. Der Ausgabekanal 15 und die Fluidkammer 21 werden durch eine transparente Wand 25 der Dispensiereinrichtung 8 begrenzt. Das Betätigungsmittel 14 und die Ermittlungseinrichtung 12 liegen sich bezüglich der Dispensiereinrichtung 8 gegenüber.

Figur 2 zeigt einen Teil der in Figur 1 gezeigten Dispensiereinrichtung 8. Eine Auslassöffnung 7 des Ausgabekanals 15 ist an einem Ende des Ausgabekanals 15 angeordnet, das von der Fluidkammer 21

30 entfernt angeordnet ist. Die in dem Ausgabekanal 15 befindliche flüssige Probe 22 weist eine Flüssigkeit 5 und Zielpartikel 4 auf. Die flüssige Probe 22 wird über die Auslassöffnung 7 aus dem Ausgabekanal 15 ausgegeben.

Für die Entscheidung, ob die flüssige Probe 22 auf den Zielpartikelträger 11 oder auf den Auffangträger

35 12 abgegeben werden soll, wird der Überwachungsbereich 3 des Ausgabekanals 15 betrachtet. Der Überwachungsbereich 3 weist einen Ausstoßbereich 6 und einen Pufferbereich 9 auf. Der Ausstoßbereich 6 kann die Auslassöffnung 7 beinhalten und umfasst den Bereich des Ausgabekanals 15, der flüssige Probe 22 enthält, die bei dem nächsten Ausgabevorgang ausgegeben wird. Darüber hinaus ist der Ausstoßbereich 6 derart gewählt, dass sichergestellt ist, dass die im Ausstoßbereich 6

40 angeordneten Zielpartikel 4 beim nächsten Dispensiervorgang ausgestoßen werden. Der Pufferbereich 9

entspricht einem Bereich des Ausgabekanals 15, bei dem sich ein Zielpartikel 4 während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Probenbedingung erfüllt ist, und dem Ausgabevorgang in den Ausstoßbereich 6 bewegt. Die Bewegung des Zielpartikels 4 resultiert beispielsweise aufgrund der Gravitationskraft.

5

Der Pufferbereich 9 weist einen Grenzbereich 17 auf. Dabei ist der Grenzbereich 17 an dem von dem Ausstoßbereich 6 entfernten Ende des Pufferbereichs 9 angeordnet. Insbesondere ist der Grenzbereich 17 unmittelbar benachbart zu einem Restbereich 18 des Ausgabekanals 15 angeordnet. Der Restbereich 18 wird für die Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, nicht herangezogen.

10

Der Überwachungsbereich 3 wird durch die Ermittlungseinrichtung 2 überwacht. Insbesondere wird mittels der Abbildungseinrichtung 23 wenigstens eine Abbildung des Überwachungsbereichs 3 erzeugt, die dann von der Auswerteeinrichtung 24 ausgewertet wird.

15

Darüber hinaus wird ein weiterer Bereich 19 des Ausgabekanals 15 betrachtet. Der weitere Bereich 19 ist stromaufwärts des Pufferbereichs 9 und/oder des Ausstoßbereichs 6 angeordnet. Dabei ist der weitere Bereich 19 beabstandet zu dem Pufferbereich 9 angeordnet. Insbesondere wird der weitere Bereich 19 durch einen Teil des Restbereichs 18 von dem Pufferbereich 9 getrennt. Der weitere Bereich 19 wird ebenfalls durch die Ermittlungseinrichtung 2 überwacht. Dabei wird mittels der Abbildungsvorrichtung 23 wenigstens eine Abbildung des weiteren Bereichs 19 erzeugt. Der weitere Bereich 19 wird für die Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, nicht herangezogen.

20

Bei der in Figur 2 dargestellten Ausführung ist ein Zielpartikel 4 in dem Ausstoßbereich 6 angeordnet. Darüber hinaus befindet sich ein anderes, insbesondere nicht störendes, Partikel 13, das kein Zielpartikel ist, sondern beispielsweise ein Staubkorn, in dem Ausstoßbereich 6 und dem Grenzbereich 17. In dem Pufferbereich 9 ist kein Zielpartikel 4 angeordnet. Darüber hinaus befindet sich in dem Restbereich 18 ein weiteres Zielpartikel 4. In dem weiteren Bereich 19 ist kein Zielpartikel 4 enthalten.

25

Figur 3 zeigt ein Ablaufdiagramm des erfindungsgemäßen Verfahrens. Bei einem ersten Verfahrensschritt S1 wird durch den Benutzer die flüssige Probe 22, die Flüssigkeit 5 und Zielpartikel 4 aufweist, in die Fluidkammer 21 eingebracht. Die flüssige Probe 22 strömt teilweise von der Fluidkammer 21 in den Ausgabekanal 15. Bei einem zweiten Verfahrensschritt S2 ermittelt die Abbildungsvorrichtung 23 eine Abbildung des Überwachungsbereichs 3, insbesondere des Ausstoßbereichs 6 und des Pufferbereichs 9.

30

35

Anschließend ermittelt die Ermittlungseinrichtung 2 in einem dritten Verfahrensschritt S3 basierend auf der erzeugten Abbildung, ob eine erste Partikelbedingung erfüllt ist. Insbesondere wird im dritten Verfahrensschritt S3 ermittelt, ob in dem Pufferbereich 9 eine vorgegebene Anzahl Zielpartikel 4, insbesondere ein einziges Zielpartikel 4, angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich 6 kein Zielpartikel 4 angeordnet ist.

40

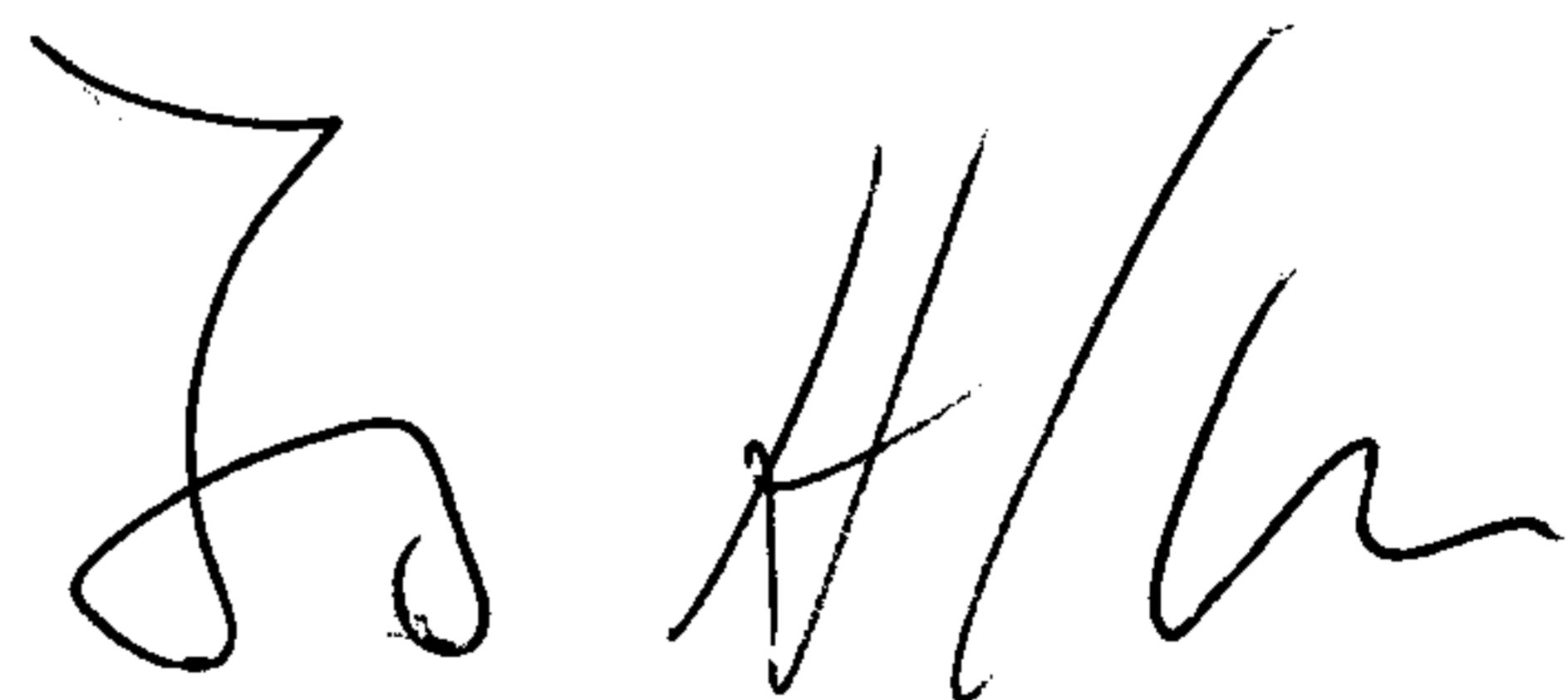
5 Sofern die erste Partikelbedingung erfüllt ist, veranlasst die Steuervorrichtung 10 in einem vierten Verfahrensschritt S4, dass die flüssige Probe 22 auf den Zielpartikelträger 11 abgegeben wird. Dazu kann die Steuervorrichtung 10 die Verfahrensvorrichtung 16 derart ansteuern, dass der Zielpartikelträger 11 in die Ausgabestelle 20 verfahren wird. Anschließend erfolgt der Ausgabevorgang. Daraufhin wird mittels der Abbildungsvorrichtung 23 im zweiten Verfahrensschritt S2 erneut eine neue Abbildung des Überwachungsbereichs 3 erzeugt.

10 Sofern dagegen im dritten Verfahrensschritt S3 ermittelt wird, dass die erste Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wird in einem fünften Verfahrensschritt S5 geprüft, ob eine zweite Partikelbedingung erfüllt ist. Insbesondere wird geprüft, ob in dem Ausstoßbereich 6 eine vorgegebene Anzahl Zielpartikel 4, insbesondere ein einziges Zielpartikel 4, angeordnet ist und in dem Pufferbereich 9 kein Zielpartikel 4 angeordnet ist. Sofern die zweite Partikelbedingung erfüllt ist, veranlasst die Steuervorrichtung 10 in dem vierten Verfahrensschritt S4, dass die flüssige Probe 22 auf den Zielpartikelträger 11 abgegeben wird.

15
20 Sofern die zweite Partikelbedingung nicht erfüllt ist, veranlasst die Steuervorrichtung 10 bei einem sechsten Verfahrensschritt S6, dass die flüssige Probe 22 auf den Auffangträger 12 abgegeben wird. Dazu kann die Steuervorrichtung 10 die Verfahrensvorrichtung 16 derart ansteuern, dass der Auffangträger 12 in die Ausgabestelle 20 verfahren wird. Anschließend erfolgt der Ausgabevorgang. Daraufhin wird mittels der Abbildungsvorrichtung 23 im zweiten Verfahrensschritt S2 erneut eine neue Abbildung des Überwachungsbereichs 3 erzeugt.

Bezugszeichenliste:

	1	Dispensiervorrichtung
	2	Ermittlungseinrichtung
5	3	Überwachungsbereich
	4	Zielpartikel
	5	Flüssigkeit
	6	Ausstoßbereich
	7	Auslassöffnung
10	8	Dispensiereinrichtung
	9	Pufferbereich
	10	Steuervorrichtung
	11	Zielpartikelträger
	12	Auffangträger
15	13	anderes Partikel
	14	Betätigungsmittel
	15	Ausgabekanal
	16	Verfahrvorrichtung
	17	Grenzbereich
20	18	Restbereich
	19	weiterer Bereich
	20	Ausgabestellung
	21	Fluidkammer
	22	flüssige Probe
25	23	Abbildungseinrichtung
	24	Auswerteeinrichtung
	25	Wand
30	S1-S6	Verfahrensschritte



Patentansprüche

1. Verfahren zum Dispensieren einer flüssigen Probe (22) mittels einer Dispensiereinrichtung (8), bei dem
- 5 ermittelt wird, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist, wobei die Ermittlung die Prüfung umfasst, ob in einem Überwachungsbereich (3) der Dispensiereinrichtung (8) wenigstens ein in einer Flüssigkeit (5) der flüssigen Probe (22) befindliches Zielpartikel (4) enthalten ist, wobei der Überwachungsbereich (3) einen Ausstoßbereich (6) und einen Pufferbereich (9) aufweist, wobei der Pufferbereich (9) ein Bereich ist, aus dem während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist,
- 10 und einem Ausgabevorgang der Dispensiereinrichtung (8) das wenigstens eine Zielpartikel (4) in den Ausstoßbereich (6) bewegbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass
- bestimmt wird, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn das wenigstens eine Zielpartikel (4) in dem Pufferbereich (9) angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich (6) kein Zielpartikel (4) angeordnet ist, und dass
- 15 die flüssige Probe (22) auf einen Zielpartikelträger (11) abgegeben wird, wenn die Partikelbedingung erfüllt ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bestimmt wird, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn in dem Ausstoßbereich (6) das wenigstens eine Zielpartikel (4)
- 20 angeordnet ist und in dem Pufferbereich kein Zielpartikel (4) angeordnet ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass bestimmt wird, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn zusätzlich zu dem Zielpartikel (4) wenigstens ein anderes Partikel (13), das nicht ein Zielpartikel (4) ist, in dem Ausstoßbereich (6) und/oder dem Pufferbereich (9) angeordnet
- 25 ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass beim Ermitteln, ob die Partikelbedingung erfüllt ist,
- a. bestimmt wird, ob in dem Überwachungsbereich (3) eine vorgegebene Anzahl an
- 30 Zielpartikeln (4) enthalten ist und/oder
- b. bestimmt wird, ob das Zielpartikel (4) eine vorgegebene Eigenschaft aufweist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Probe auf einen Auffangträger (12) abgegeben wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist.
- 35
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn
- a. in dem Überwachungsbereich (3) mehr als eine vorgegebene Anzahl an Zielpartikeln (4) angeordnet ist oder wenn

- b. in dem Überwachungsbereich (3) weniger als eine vorgegebene Anzahl, insbesondere kein, Zielpartikel (4) angeordnet ist.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass, wenn die Partikelbedingung
5 nicht erfüllt ist,
- a. eine Ausgabezeit, während der die flüssige Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) ausgehen wird, verändert wird, und/oder dass
- b. ein Ausgabevolumen der flüssigen Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) verändert wird, und/oder dass
- 10 c. die Zeitverzögerung verändert wird und/oder dass
- d. eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, bevor erneut ermittelt wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
- 15 a. die Zeitverzögerung von einer Zeitdauer eines Verfahrensvorgangs von der Dispensiereinrichtung (8) und/oder dem Zielpartikelträger (11) zu einer Ausgabestelle (20), in der die flüssige Probe auf den Zielpartikelträger (11) abgegeben wird, abhängt und/oder dass
- b. die Zeitverzögerung von einer Zeitdauer eines Schaltvorgangs eines Probenablenk- oder
20 Probenabfangmechanismus, abhängt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Pufferbereich (9) einen Grenzbereich (17) umfasst, der zu einem Restbereich (18) der Dispensiereinrichtung (8) benachbart angeordnet ist, wobei ermittelt wird, ob das Zielpartikel (4) in dem Grenzbereich (17)
25 angeordnet ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn das Zielpartikel (4) in dem Grenzbereich (17) angeordnet ist.
- 30 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiereinrichtung (8) einen weiteren Bereich (19) aufweist, der stromaufwärts von dem Überwachungsbereich (3) angeordnet ist, wobei ermittelt wird, ob in dem weiteren Bereich (19) ein Zielpartikel (4) angeordnet ist.
- 35 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist und wenn in dem weiteren Bereich (19) ein, insbesondere einziges, Zielpartikel (4) angeordnet ist,
- a. eine Ausgabezeit, während der die flüssige Probe aus der Dispensiereinrichtung (8) ausgehen wird, verändert wird, und/oder dass

- b. ein Ausgabevolumen der flüssigen Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) verändert wird, und/oder dass
- c. die Zeitverzögerung verändert wird und/oder dass
- d. eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, bevor erneut ermittelt wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist.
- 5
13. Dispensiervorrichtung (1) zum Ausführen eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 12.
14. Dispensiervorrichtung (1), insbesondere nach Anspruch 13, mit einer Dispensiereinrichtung (8) zum Ausgeben einer flüssigen Probe (22), einer Ermittlungseinrichtung (2) zum Ermitteln, ob eine Partikelbedingung erfüllt ist, wobei die Ermittlung die Prüfung umfasst, ob in einem Überwachungsbereich (3) der Dispensiereinrichtung (8) wenigstens ein in einer Flüssigkeit (5) der flüssigen Probe befindliches Zielpartikel (4) enthalten ist, wobei der Überwachungsbereich (3) einen Ausstoßbereich (6) und einen Pufferbereich (9) aufweist, wobei der Pufferbereich (9) ein Bereich ist, aus dem während einer Zeitverzögerung zwischen der Ermittlung, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, und einem Ausgabevorgang der Dispensiereinrichtung (8) das wenigstens eine Zielpartikel (4) in den Ausstoßbereich (6) bewegbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn das wenigstens eine Zielpartikel (4) in dem Pufferbereich (9) angeordnet ist und in dem Ausstoßbereich (6) kein Zielpartikel (4) angeordnet ist, und dass eine Steuervorrichtung (10) vorhanden ist, die veranlasst, dass die flüssige Probe (22) auf einen Zielpartikelträger (11) abgebar ist, wenn die Partikelbedingung erfüllt ist.
- 10
- 15
- 20
15. Dispensiervorrichtung (1) nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn das Zielpartikel (4) in dem Ausstoßbereich (6) angeordnet ist und in dem Pufferbereich (9) kein Zielpartikel (4) angeordnet ist.
- 25
16. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, dass die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn zusätzlich zu dem Zielpartikel (4) wenigstens ein anderes Partikel (13), das nicht ein Zielpartikel (4) ist, in dem Ausstoßbereich (6) und/oder dem Pufferbereich (9) angeordnet ist.
- 30
17. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass beim Ermitteln, ob die Partikelbedingung erfüllt ist,
- a. die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, ob in dem Überwachungsbereich (3) eine vorgegebene Anzahl an Zielpartikeln (4) enthalten ist und/oder dass
- b. die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, ob das Zielpartikel (4) eine vorgegebene Eigenschaft aufweist.
- 35
18. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn
- 40

- a. in dem Überwachungsbereich (3) mehr als eine vorgegebene Anzahl an Zielpartikeln (4) angeordnet ist oder wenn
- b. in dem Überwachungsbereich (3) weniger als eine vorgegebene Anzahl, insbesondere kein, Zielpartikel (4) angeordnet ist.

5

19. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiervorrichtung (1) ein Betätigungsmittel (14) zum Betätigen der Dispensiereinrichtung (8) aufweist, wobei die Steuervorrichtung (10) das Betätigungsmittel (14) derart steuert, dass

10

- a. eine Ausgabezeit, während der die flüssige Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) ausgegeben wird, verändert wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, und/oder dass
- b. ein Ausgabevolumen der flüssigen Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) verändert wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, und/oder dass
- c. die Zeitverzögerung verändert wird, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, und/oder dass

15

- d. eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, bevor erneut ermittelt wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist.

20. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiervorrichtung (1) eine Verfahrensvorrichtung (16) zum Verfahren der Dispensiereinrichtung (8) und/oder des Zielpartikelträgers (11) aufweist, wobei die Zeitverzögerung von einer Zeitdauer eines Verfahrensvorgangs von der Dispensiereinrichtung (8) und/oder des Zielpartikelträgers (11) zu einer Ausgabestelle (20), in der die flüssige Probe (22) auf den Zielpartikelträger (11) abgebar ist, abhängt.

20

21. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiervorrichtung (1) einen Probenablenkmechanismus zum Ablenken der ausgegebenen flüssigen Probe oder einen Probenabfangmechanismus zum Abfangen der ausgegebenen flüssigen Probe aufweist, bevor sie auf den Zielpartikelträger (11) auftritt.

25

22. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) ermittelt, ob das Zielpartikel in einem Grenzbereich (17) des Überwachungsbereichs (3) angeordnet ist, wobei der Grenzbereich (17) zu einem Restbereich (18) der Dispensiereinrichtung (8) benachbart angeordnet ist.

30

23. Dispensiervorrichtung (1) nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlungseinrichtung (2) bestimmt, dass die Partikelbedingung nicht erfüllt ist, wenn das Zielpartikel (4) in dem Grenzbereich (17) angeordnet ist.

35

24. Dispensiervorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 13 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiereinrichtung (8) einen weiteren Bereich (19) aufweist, der stromaufwärts von dem

Überwachungsbereich (3) angeordnet ist, wobei die Ermittlungseinrichtung (2) ermittelt, ob in dem weiteren Bereich (19) ein Zielpartikel (4) enthalten ist.

5 25. Dispensiervorrichtung (1) nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispensiervorrichtung (1) ein Betätigungsmittel (14) zum Betätigen eines Ausgabekanals (15) der Dispensiereinrichtung (8) aufweist, wobei die Steuervorrichtung (10) das Betätigungsmittel (14) derart steuert, dass, wenn die Partikelbedingung nicht erfüllt ist und wenn in dem weiteren Bereich (19) ein Zielpartikel (4) angeordnet ist,

- 10 a. eine Ausgabezeit, während der die flüssige Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) ausgehen wird, erhöht wird und/oder dass
- b. ein Ausgabevolumen der flüssigen Probe (22) aus der Dispensiereinrichtung (8) verändert wird, und/oder dass
- b. die Zeitverzögerung erhöht wird und/oder dass
- 15 d. eine vorgegebene Anzahl an Ausgabevorgängen durchgeführt wird, bevor erneut ermittelt wird, ob die Partikelbedingung erfüllt ist.

26. Computerprogramm, umfassend Befehle, die bei der Ausführung des Programms durch einen Computer diesen veranlassen, das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12 durchzuführen.

20 27. Datenträger, auf dem das Computerprogramm nach Anspruch 26 gespeichert ist.

28. Datenträgersignal, das das Computerprogramm nach Anspruch 27 überträgt.

Fig. 1

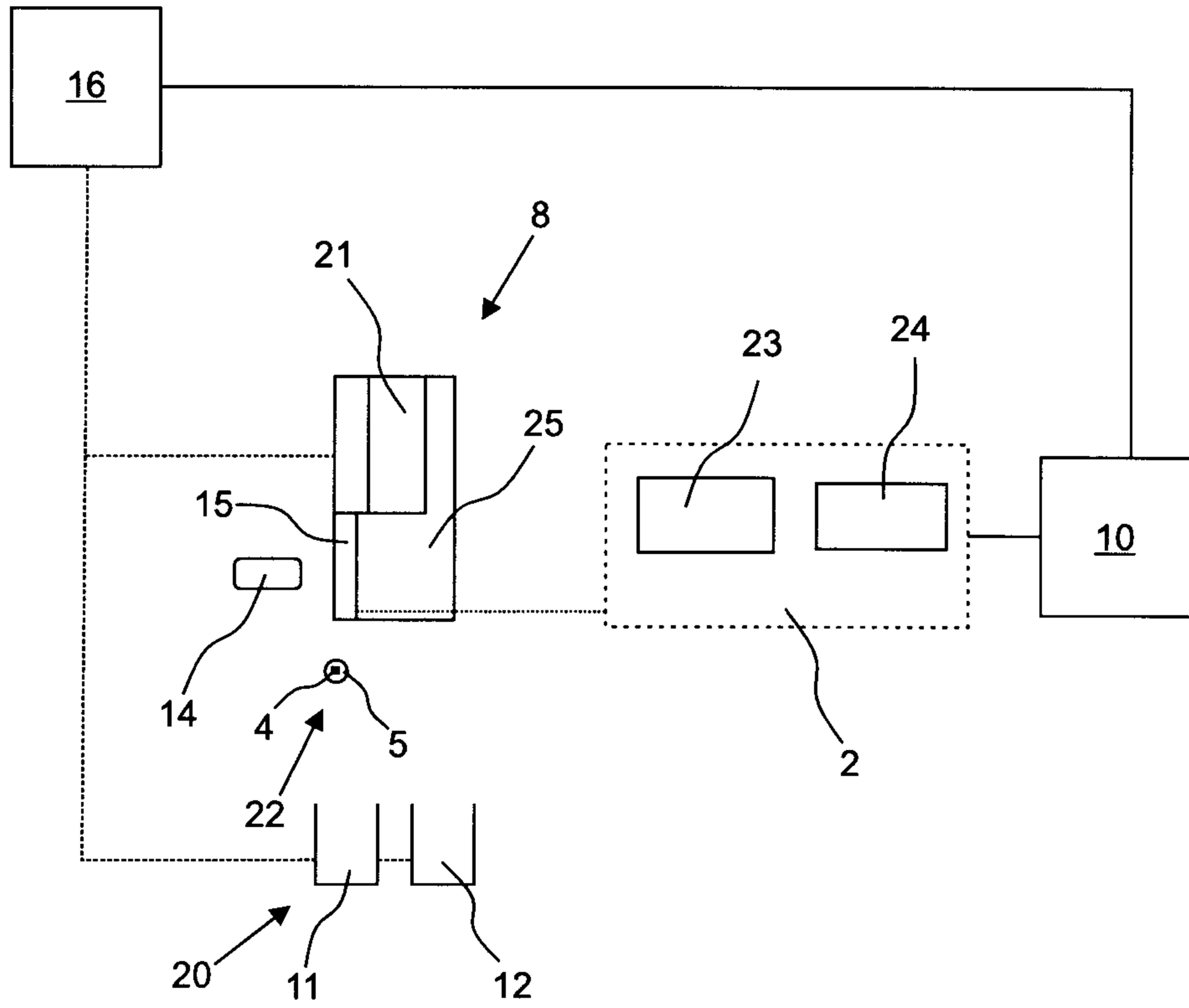


Fig. 2

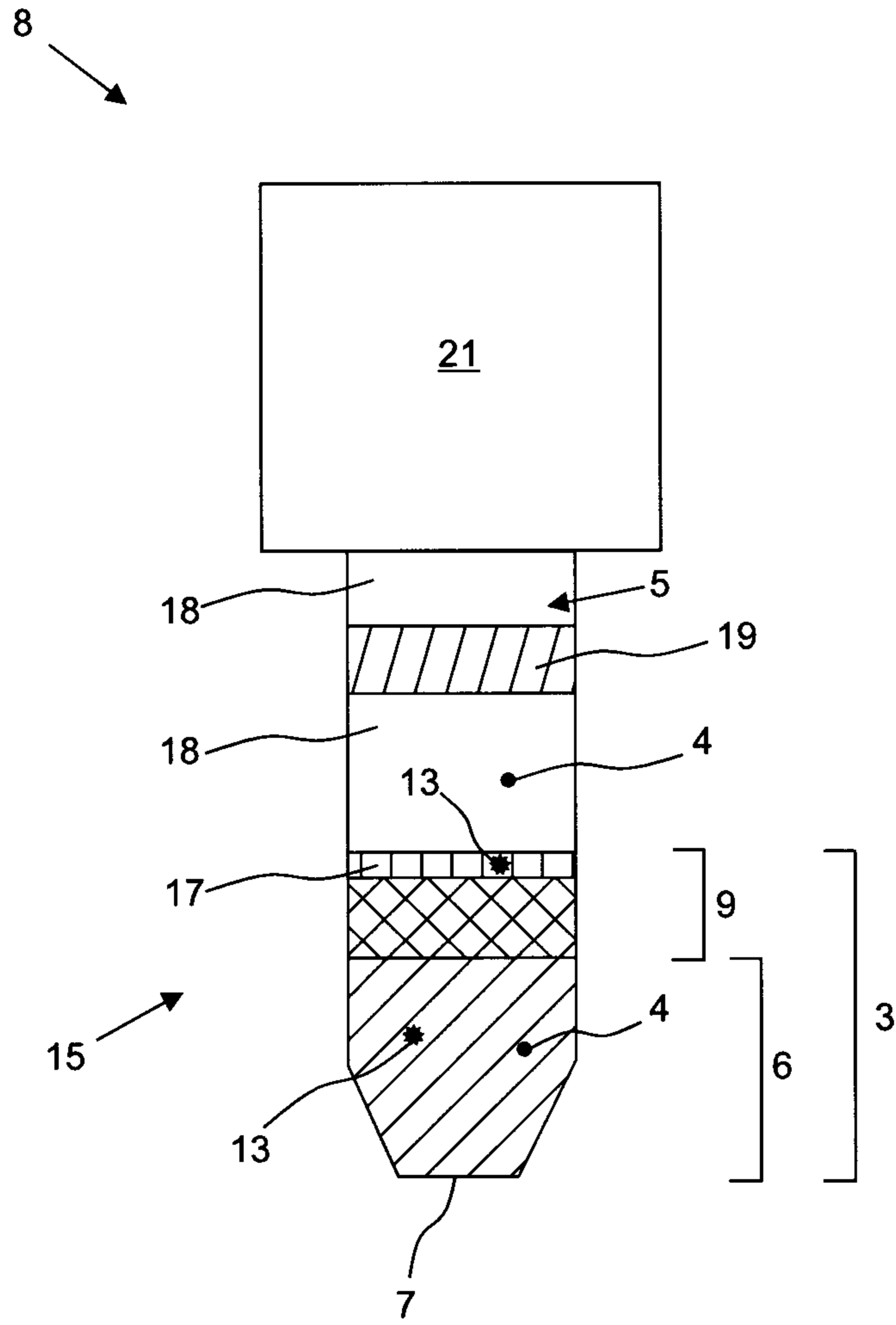


Fig. 3

