(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
07. Februar 2019 (07.02.2019)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/025626 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01L 3/02 (2006.01) *C12M 1/26* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/071210

(22) Internationales Anmeldedatum:
04. August 2018 (04.08.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2017 117 789.2
04. August 2017 (04.08.2017) DE

(71) Anmelder: **ALS AUTOMATED LAB SOLUTIONS GMBH** [DE/DE]; Otto-Eppenstein-Straße 30, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder: **BORNMANN, Gerd**; Schulstrasse 1b, 99427 Weimar (DE).

(74) Anwalt: **CARLSOHN, Marc**; Steubenstrasse 13, 07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

WO 2019/025626 A1

(54) Title: ADAPTER FOR RECEIVING A CAPILLARY AND USE OF SAID ADAPTER

(54) Bezeichnung: ADAPTER ZUR AUFNAHME EINER KAPILLARE UND DESSEN VERWENDUNG

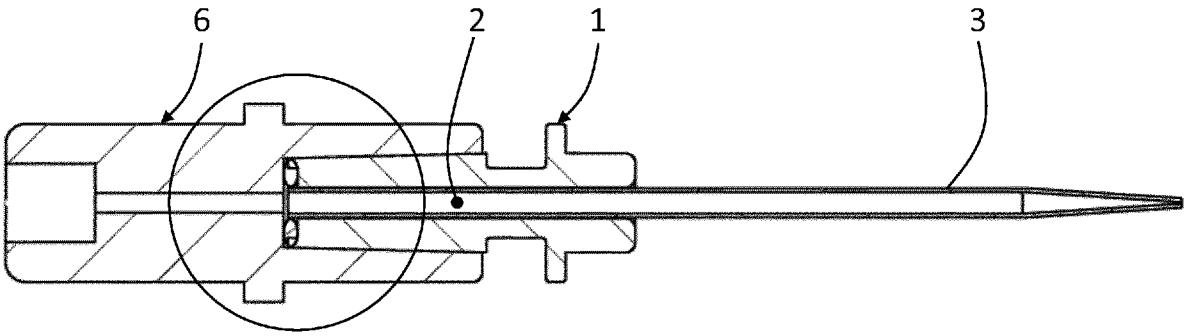


Fig. 4

(57) Abstract: The invention relates to an adapter (1) for receiving a capillary (3), comprising - a passage (2), into which the capillary (3) is or can be received, - an adapter cone (4), which is designed for receipt in or on a correspondingly designed counter cone (7), characterized in that - the adapter cone (4), at least over a section (4.2) for bringing the adapter cone into contact with the counter cone (7), consists of an elastic material (10) that is more elastic than the material of the counter cone (7). The invention further relates to a counterpart (6) for connecting to the adapter (1), to a device (13) and to a method for automatically exchanging capillaries (3).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft einen Adapter (1) zur Aufnahme einer Kapillare (3), aufweisend - einen Durchgang (2), in den die Kapillare (3) aufgenommen ist beziehungsweise aufgenommen werden kann, - einen Adapterkonus (4), der zur Aufnahme in oder auf einem entsprechend ausgebildeten Gegenkonus (7) ausgebildet ist, dadurch gekennzeichnet, dass - der Adapterkonus (4) mindestens über einen Abschnitt (4.2), der dazu vorgesehen ist, um diesen mit dem Gegenkonus (7) in Kontakt zu bringen, aus einem elastischen Material (10) besteht, das elastischer als das Material des Gegenkonus (7) ist. Die Erfindung betrifft außerdem ein Gegenstück (6) zur Verbindung mit dem Adapter (1), eine Vorrichtung (13) und ein Verfahren zum automatischen Wechsel von Kapillaren (3).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

ADAPTER ZUR AUFNAHME EINER KAPILLARE UND DESSEN VERWENDUNG

Die Erfindung betrifft einen Adapter zur Aufnahme einer Kapillare gemäß dem Oberbegriff des unabhängigen Anspruchs 1. Die Erfindung betrifft ferner einen Adapter mit Kapillare, eine Anordnung und eine Vorrichtung mit dem Adapter sowie ein Verfahren unter Verwendung des Adapters.

Im Bereich der Zellbiologie und im medizinischen Bereich werden Mikromanipulatoren zur Entnahme oder Zugabe einzelner Zellen, Zellbestandteile oder geringer Medienmengen eingesetzt. Dabei werden Kapillaren, die meist aus Glas gefertigt sind, als Werkzeug verwendet. Der Austausch einer solchen Kapillare erfolgt manuell und ist meist mühsam und fehleranfällig.

Derzeit ist in vielen wissenschaftlichen und klinischen Untersuchungen der Trend zu verzeichnen, statt Zellkolonien einzelne Zellen zu untersuchen. Zugleich steigen die Anforderungen an die Qualität der einzelnen Arbeitsschritte, sodass die Bereitstellung, Manipulation und die Handhabung einzelner Zellen limitierende Faktoren bei diesen Verfahren darstellt.

Die Miniaturisierung der Versuchsansätze hat zur Folge, dass sehr geringe Volumina zu handhaben, insbesondere zu pipettieren, sind. Die dazu oft eingesetzten Kapillaren weisen Öffnungsgrößen im unteren bis mittleren Mikrometerbereich auf und haben aufgrund der sehr kleinen zu fördernden Volumina im Nanoliterbereich bis in den untersten Mikroliterbereich besonders hohe Anforderungen an die Dichtigkeit ihrer Anbindung an das angeschlossene Pumpensystem. Um Glaskapillaren an ein Pumpensystem anzuschließen, werden diese derzeit mittels Dichtringen, Fittingen oder Ferrulen geklemmt oder sind mit Adaptern zum Einschrauben versehen. Sollen die Kapillaren automatisch gewechselt werden, sind diese Befestigungsmethoden nicht geeignet.

Durch die stark ansteigende Nutzung dieser Technologie auch im klinischen und pharmakologischen Umfeld wird es immer wichtiger, vollständig steril zu arbeiten und der Gefahr von Kontamination und Kreuzkontamination vorzubeugen. Dazu ist nach jeder Zellernte und nach jedem Wechsel der Patientenprobe ein Austausch verwendeter Werkzeuge gegen sterile Werkzeuge erforderlich. Im Bereich des Zellhandlings werden die verwendeten Kapillaren gegen sterile Kapillaren ausgetauscht.

Während die Detektion und die Vereinzelung einer Zelle nur Sekunden dauern, benötigt der manuelle Wechsel der Kapillare mehrere Minuten. Der Kapillarenwechsel stellt daher einen

Engpass bei der Erhöhung des Automatisierungsgrades und der Erhöhung des Durchsatzes dar.

Aus der WO 2008/034868 ist eine Vorrichtung bekannt, die einen Werkzeugkopf mit einer Aufnahme aufweist, die aus einem Innenkonus und/oder einem Außenkonus gebildet ist und ein Entnahmewerkzeug in Form einer Kanüle hält, das einen zur Aufnahme passenden Innenkonus und/oder Außenkonus aufweist. Die konische Aufnahme führt zu einer Selbstzentrierung der teilweise hochpräzise zu positionierenden Kapillaren durch das Werkzeug. Die hohe Stabilität der konischen Aufnahme ermöglicht eine gleichmäßige Kraftverteilung und widersteht relativ hohen Querkräften ohne Verlust der Positionsgenauigkeit. Durch die Verwendung einer Verdickung unterhalb der konischen Aufnahme kann die Wechselkapillare mittels einer Abstreifvorrichtung wieder vom Werkzeug entfernt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde eine gegenüber dem Stand der Technik verbesserte Ausführung einer wechselbaren Kapillare mit einem Adapter vorzuschlagen und eine hohe Dichtigkeit und zugleich eine hohe Positioniergenauigkeit zu erreichen.

Die Aufgabe wird hinsichtlich eines Adapters für eine Kapillare durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der abhängigen und nebengeordneten Ansprüche.

Der Adapter ist zur Aufnahme einer Kapillare ausgebildet und weist einen Durchgang auf, in den die Kapillare aufgenommen ist beziehungsweise aufgenommen werden kann. Außerdem weist der Adapter einen Adapterkonus auf, der zur Aufnahme in oder auf einem entsprechend ausgebildeten Gegenkonus ausgebildet ist.

Erfindungsgemäß besteht der Adapterkonus mindestens über einen Abschnitt, der dazu vorgesehen und ausgebildet ist, um diesen mit dem Gegenkonus in Kontakt zu bringen, aus einem elastischen Material. Das elastische Material ist elastischer als das Material des Gegenkonus.

Im Sinne dieser Beschreibung weist das elastische Material einen Elastizitätsmodul $E =< 10$ GPa, vorzugsweise kleiner oder gleich 5 GPa, insbesondere kleiner 3 GPa auf. Solche elastischen Materialien sind beispielsweise Kunststoffe wie Polypropylen (PP; E = 1,3 – 1,8 GPa), Polyethylen (PE; 1 GPa), Polytetrafluorethylen (PTFE; 0,4 GPa), Polyvinylchlorid (PVC; 3 GPa), Polyethylentherephtalat (PET; 3 GPa), Polyetheretherketon (PEEK; 3,6 GPa), Kautschuk (bis 0,05 GPa) oder Hartgummi (5 GPa).

Der Adapterkonus kann entweder als ein Innenkonus oder als ein Außenkonus ausgebildet sein. Entsprechend kompatibel ist der Gegenkonus, der an einem zu dem Adapter

passendem Gegenstück ausgeformt ist, als Innen- beziehungsweise als Außengegenkonus ausgebildet.

Kern der Erfindung ist es, den Adapter sicher und fest mit einem entsprechend geformten und dimensionierten Gegenkonus verbinden zu können, so dass hohe Querkräfte aufgenommen werden können und zugleich eine zuverlässige Abdichtung insbesondere einer in dem Durchgang des Adapters befindliche Kapillare erreicht ist. Dabei stellt das elastische Material des Adapterkonus sicher, dass trotz auftretender Fertigungstoleranzen eine hohe Dichtigkeit erreicht wird.

Die Erfindung betrifft die Gestaltung und Ausführung einer mechanischen Schnittstelle zur einfachen automatisierbaren Aufnahme und Abgabe von Kapillaren zum Zwecke des zuverlässigen, dichten und totvolumenarmen Anschlusses an ein Pumpensystem. Zusätzlich gelingt es der vorgeschlagenen Erfindung, die Position der Kapillare sehr wiederholgenau nach einem Wechsel abzubilden, was für die Positionierung der Kapillarspitze zu einem zu transportierenden kleinen Partikel (z.B. Zellen mit einer Größe von ca. 10 µm) von hoher Bedeutung ist. Die Erfindung ist für eine Nutzung in Bereichen der Biologie, Pharmakologie, Biochemie und Medizin vorgesehen, bei denen Kapillaren zur seriellen Aufnahme und Passage einzelner kleiner Partikel, biologischer Proben, Zellen oder geringer Flüssigkeitsmengen im Nanoliterbereich verwendet werden.

Mit der Erfindung ist die technische Schwierigkeit gelöst, die Konusgeometrie des Adapters auf die Gegenkonusgeometrie abzustimmen und zugleich Dichtigkeit und mechanische Belastbarkeit trotz der Ausführung als wechselbares technisches Element sicherzustellen. Vorteilhaft wird erreicht, dass das obere Ende beispielsweise des Adapterkonus auch am oberen Ende des Gegenkonus endet, ohne infolge von Fertigungstoleranzen die Klemmwirkung der Konen zu verlieren. Dies wird durch das elastische Material erreicht, dessen Elastizität einen Ausgleich von Fertigungstoleranzen erlaubt. Zudem wird die Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Totvolumen reduziert.

Dabei kann der gesamte Adapterkonus aus einem elastischen Material bestehen, das wesentlich elastischer als das Material des Gegenkonus ist. Mit einer solchen erfindungsgemäßen Ausführung werden Fertigungstoleranzen ausgeglichen und eine hohe Dichtigkeit sichergestellt. Dabei kann allerdings die Positionsgenauigkeit verringert sein, wodurch eine gezielte Aufnahme kleiner Objekte, z. B. Zellen, erschwert ist.

Es ist auch möglich, dass lediglich dasjenige Material, welches dazu vorgesehen ist, mit dem Gegenkonus in direkten Kontakt gebracht zu werden, elastischer als das Material des Gegenkonus ist. Unter dem elastischen Material kann der Adapterkonus aus einem erheblich festeren Material bestehen.

Das elastische Material kann auf den Adapterkonus aufgeklebt und/oder eingelegt sein. Der Adapter kann beispielsweise auch mittels 2-Komponenten-Spritzgießen hergestellt sein.

In einer vorteilhaften weiteren Ausführung des erfindungsgemäßen Adapters ist der Abschnitt im Bereich des freien Endes des Adapterkonus ausgebildet ist. Das freie Ende ist dasjenige Ende des Adapterkonus, mit dem voran der Adapter auf den Gegenkonus gesteckt wird. Bei dieser Ausführungsmöglichkeit ist das am Gegenkonus anliegenden Material des Adapterkonus nur weniger oder nicht elastischer als das Material des Gegenkonus. Am freien Ende des Adapterkonus befindet sich der Abschnitt mit dem elastischen Material, so dass nach dem Stecken des Adapters auf den Gegenkonus ein entstehender Totvolumenbereich minimiert ist.

Zusätzlich oder alternativ kann an dem freien Ende des Adapterkonus stirnseitig eine Dichtung vorhanden sein, durch deren Wirkung eine zusätzliche stirnseitige Abdichtung erfolgt. Diese Dichtung kann auch Teil des Abschnitts aus dem elastischen Material sein.

Der Adapterkonus kann weiterhin ein, zwei oder mehrere Dichtelemente aufweisen, die beispielsweise in Form von Dichtringen, Dichtlippen und/oder O-Ringen ausgebildet sind. Diese Dichtelemente können beispielsweise auf den Adapterkonus aufgeschoben oder angespritzt sein und laufen vorteilhaft um den betreffenden Umfang des Adapterkonus um.

In dem Durchgang des Adapters kann eine Kapillare angeordnet sein. Um zu vermeiden, dass die stirnseitige Abdichtung bei einer Deformation während des Verbindens des Adapterkonus mit dem Gegenkonus den Durchgang verengt oder gar verschließt, kann die Dichtung leicht in die Stirnseite des Adapterkonus eingesetzt sein. Ein Überstehen der Kapillare verhindert eine unerwünschte Reduzierung des freien Querschnitts des Durchgangs beziehungsweise der Kapillare durch die deformierte Abdichtung.

Um den Adapter leicht von dem Gegenkonus entfernen zu können, weist der Adapter eine Querschnittsänderung an einem dem Adapterkonus abgewandten Bereich auf. Die Querschnittsänderung ist zum Eingriff eines Greifwerkzeugs, Abwerfers oder Abstreifers ausgebildet und beispielsweise als Rille, Fuge, Stufe oder Auswölbung realisiert.

Diese Querschnittsänderung kann ferner dazu dienen, den Adapter, vorzugsweise mitsamt einer Kapillare, in einem Vorratsgefäß, beispielsweise einem Rack oder anderen Magazinen, zu magazinieren und beispielsweise für eine automatisierte Entnahme vorzuhalten. Der Adapter kann auch, beispielsweise automatisiert, an ein Vorratsgefäß abgegeben werden. Somit kann durch die Gestaltung der an den Adapterkonus anschließenden Geometrie des Adapters einerseits die Möglichkeit des leichten Abstreifens als auch der sicheren Lagerung der Kapillaren mit ihren oftmals empfindlichen Spitzen realisiert werden.

Der Gegenkonus ist an einem Gegenstück ausgebildet, das beispielsweise ein Teil einer Vorrichtung wie einer Pipettiereinheit, eines Mikromanipulators oder einer Pickereinheit ist.

Der Gegenkonus besteht wenigstens über seinen mit dem Adapterkonus in Kontakt stehenden oder mit dem Adapterkonus in Kontakt zu bringenden Abschnitt aus einem Material, das einen E-Modul von mindestens 20 GPa aufweist. Beispielsweise besteht der Gegenkonus aus V2A-Stahl (180 GPa), Messing (78 – 123 GPa) oder Keramik (160 – 440 GPa).

Wie bereits beschrieben, bilden der Adapter, der optional eine Kapillare halten kann, und der Gegenkonus eine Anordnung, die eine hohe Positionsgenauigkeit erlaubt und zugleich hohe Querkräfte aufnehmen kann. Der Adapter ist so ausgelegt, dass er mit einem entsprechenden Gegenkonus auf Grund der Konussteigung und der Materialpaarung selbstklemmend und selbstzentrierend verbunden ist. Eine durch den Adapter gehaltenen Kapillare behält ihre relative Position und Ausrichtung auch bei Verfahrbewegungen des Adapters bei. Die Abmaße von Adapterkonus und Gegenkonus können vorteilhaft an übliche Größen und Konuswinkel angelehnt sein, wie diese beispielsweise von Werkzeugkonusaufnahmen bekannt sind (Morseaufnahmen etc.).

In einer vorteilhaften Weiterbildung ist ein Anschlussbereich des Gegenstücks vorhanden, wobei der Anschlussbereich zum lösbaren Verbinden des Gegenstücks mit einer Vorrichtung ausgebildet ist. Somit kann das Gegenstück gewechselt werden, wenn beispielsweise anders dimensionierte Adapter beziehungsweise anders dimensionierte Adapter mit Kapillaren verwendet werden sollen.

Um einen Adapter dicht mit einer Kapillare zu verbinden, kann diese mit dem Adapter beispielweise verklebt oder umspritzt sein. In dem Durchgang kann alternativ oder zusätzlich eine Dichtung vorhanden sein, durch deren Wirkung die Kapillare gegen den Durchgang abgedichtet wird. Die Kapillare kann aus unterschiedlichen Materialien wie Glas, Metall, Keramik, Kunststoff oder deren Kombinationen hergestellt sein.

Der Adapter, insbesondere zusammen mit dem Gegenstück, kann in einem Verfahren zum automatischen Wechsel von Kapillaren verwendet werden. Das Verfahren kann dabei außerdem dazu dienen, Körper wie Zellen, kleine Zellcluster, kleine Partikel (z. B. sogenannte Beads) und geringe Volumina im Bereich von Nanolitern gezielt aufzunehmen und wieder abzugeben. Das Verfahren kann die folgenden Schritte umfassen:

- Aufnahme des Adapters mit einer Kapillare aus einem Vorratsgefäß,

-Verwendung der Kapillare zur Aufnahme und/oder zum Transport der genannten Körper und/oder Volumina,

- Abstreifen oder Abwerfen des benutzen Adapters beispielsweise durch Anfahren eines feststehenden Abstreifers oder gezielte Abgabe des Adapters in eine addressierbare Park- oder Warteposition mittels eines Abwerfers, der in das Gegenstück integriert sein kann.

Das Verfahren kann auch ausgeführt werden, indem mehrere Adapter mit Kapillaren zur Erhöhung des Durchsatzes parallel verwendet werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und Abbildungen näher beschrieben. Dabei zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines ersten Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Adapters mit einer Kapillare in einer Perspektivansicht,

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines ersten Ausführungsbeispiels eines Gegenstücks,

Fig. 3 eine schematische Darstellung eines in das Gegenstück eingesteckten zweiten Ausführungsbeispiels eines Adapters mit der Kapillare in einer Seitenansicht,

Fig. 4 eine schematische Darstellung des eingesteckten Adapters, der Kapillare und des Gegenstücks in einer Teilschnittdarstellung,

Fig. 5 eine schematische Darstellung eines vergrößerten und in Fig. 4 durch einen Kreis umrissenen Details des eingesteckten Adapters, der Kapillare und des Gegenstücks in einer Schnittdarstellung,

Fig. 6 eine schematische Darstellung eines vergrößerten Details eines dritten Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Adapters in einer Schnittdarstellung,

Fig. 7 eine schematische Darstellung eines vergrößerten Details eines vierten Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Adapters in einer Schnittdarstellung,

Fig. 8 eine schematische Darstellung eines fünften Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Adapters,

Fig. 9 eine schematische Darstellung des in das Gegenstück eingesteckten Adapters mit der Kapillare in einer Perspektivansicht,

Fig. 10 eine schematische Darstellung des Adapters mit Kapillare, des Gegenstücks und eines Abstreifers,

Fig. 11 eine schematische Darstellung eines Vorratsgefäßes in Form eines Racks, eines Adapters mit Kapillare und Gegenstück, und

Fig. 12 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung mit Gegenstück, Adapter und Kapillare.

In der schematischen Darstellung eines ersten Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Adapters 1 in Fig. 1 ist eine Kapillare 3 in einen Durchgang 2 (siehe Fig. 4 bis 7) des Adapters 1 eingesteckt und dicht mit diesem verbunden. Der Adapter 1 weist einen Adapterkonus 4 in Form eines Außenkonus auf. Dieser besteht aus einem elastischen Material 10 mit einem E-Modul von =< 10, vorzugsweise < 5 GPa. Außerdem besitzt der Adapter 1 eine Querschnittsveränderung 5 in Form einer rotationssymmetrischen Auswölbung.

Die Fig. 2 zeigt schematisch ein Gegenstück 6, das einen Gegenkonus 7 in Form eines Innenkonus und einen Anschlussbereich 8 aufweist. Der Gegenkonus 7 ist so dimensioniert, dass der Adapterkonus 4 in diesen einsteckbar ist und durch die beiden Konen 4 und 7 eine kraft-formschlüssige, lösbare Verbindung von Adapter 1 und Gegenstück 6 herstellbar ist. Der Anschlussbereich 8 ist als ein Außenkonus ausgebildet und dient der Verbindung des Gegenstücks 6 mit einer Vorrichtung 13 (siehe Fig. 12).

In den in dieser Anmeldung beschriebenen Ausführungsbeispielen ist der Adapterkonus 4 als Außenkonus und der Gegenkonus 7 als Innenkonus ausgebildet. In weiteren möglichen Ausführungen des Adapters 1 und des Gegenstücks 6 können Adapterkonus 4 als Innenkonus und der Gegenkonus 7 als Außenkonus ausgebildet sein.

In Fig. 3 ist ein in das Gegenstück 6 eingesteckter Adapter 1 mit einer Kapillare 3 in einer Seitenansicht gezeigt. Es ist der Verlauf einer Schnittebene A-A längs durch Gegenstück 6, Adapter 1 und Kapillare 3 angegeben.

Der Schnitt A-A zeigt das zweite Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Adapters 1 (Fig. 4). Dieser besitzt an einem freien Ende des Adapterkonus 4 stirnseitig eine Dichtung 9. Der Adapterkonus 4 liegt an dem Gegenkonus 7 an und reicht bis an das hintere Ende des Gegenkonus 7. Der Adapterkonus 4 und der Gegenkonus 7 bestehen jeweils aus einem harten Material wie einem Metall, einer Metalllegierung, Keramik oder einem harten Verbundwerkstoff.

Die Dichtung 9 ist als O-Ring aus einem elastischen Material 10 ausgebildet und dichtet den eingesteckten Adapter 1 gegen das hintere Ende des Gegenkonus 7 ab (Fig. 5). Die Dichtung 9 ist Bestandteil des Adapters 1. Alternativ ist die Dichtung 9 kein Bestandteil des Adapters 1, dann besteht jedoch der Adapterkonus 4 wenigstens über einen, insbesondere stirnseitigen, Abschnitt seiner Oberfläche aus dem elastischen Material. Die Dichtung 9 kann in weiteren Ausführungen auch mit einem Adapterkonus 4 kombiniert sein, der wenigstens über einen Abschnitt aus dem elastischen Material 10 besteht oder dieses über einen Abschnitt aufweist.

Durch einen in dem Gegenstück 6 vorhandenen Kanal 15, der an dem Durchgang 2 und der Kapillare 3 anschließt, kann ein Über- oder Unterdruck an die Kapillare 3 angelegt werden.

In dem in der Fig. 6 dargestellten dritten Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Adapters 1 besteht dessen Adapterkonus 4 über einen ersten Abschnitt 4.1 aus einem harten Material während über einen zweiten Abschnitt 4.2 ein elastisches Material 10 in den Adapterkonus 4 eingelegt ist. Alternativ kann das elastische Material 10 auch auf einem Bereich des Adapters 1 aufgebracht sein, der einen geringeren Durchmesser als der Adapterkonus 4 hat. Zusätzlich kann eine Dichtung 9 (nicht gezeigt, siehe Fig. 5) am freien Ende des Adapterkonus 4 vorhanden sein.

Das in Fig. 7 dargestellte vierte Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Adapters 1 weist wiederum einen ersten Abschnitt 4.1 des Adapterkonus 4 auf, der aus einem harten Material besteht. Der zweite Abschnitt 4.2 ist durchgehend aus dem elastischen Material 10 gebildet.

Die Fig. 8 zeigt ein fünftes Ausführungsbeispiel des Adapters 1. Zusätzlich zu den ersten und zweiten Abschnitten 4.1 und 4.2 sind Dichtelemente 16 vorhanden, die beispielsweise als O-Ringe und/oder Dichtlippen ausgebildet sind. Die Dichtelemente 16, von denen in weiteren Ausführungen nur eines oder mehr als zwei vorhanden sein können, bewirken einen zusätzlichen Halt des Adapterkonus 4 an dem Gegenkonus 7 und erhöhen die Dichtigkeit. Bei Bedarf kann mittels der Dichtelemente 16 alternativ oder zusätzlich die Flexibilität des Adapters 1 in Beug auf den Gegenkonus 7 beeinflusst, beispielsweise erhöht, werden.

Eine perspektivische Ansicht des in das Gegenstück 6 eingesteckten Adapters 1 mit der Kapillare 3 ist in Fig. 9 gezeigt.

Die Querschnittsveränderung 5 dient dem Eingriff eines Abstreifers 11, durch dessen Wirkung der Adapter 1 aus dem Gegenstück 6 gezogen werden kann.

Der Adapter 1 kann in einen Steckplatz eines Vorratsgefäßes 12, beispielsweise eines Racks, eingesteckt werden. Fig. 11 zeigt vereinfacht einen in dem Vorratsgefäß 12 magazinierten Adapter 1. Wird das Gegenstück 6 auf den Adapterkonus 4 aufgesteckt, kann der Adapter 1 aus dem Vorratsgefäß 12 entnommen werden.

Verwendet werden können der Adapter 1, die Kapillare 3 und das Gegenstück 6 als Teile einer Vorrichtung 13, die beispielsweise eine Pipettiereinheit, ein Zellsortierer (engl. cell sorter) oder Mikromanipulator ist (Fig. 12). Die Ansteuerung der Vorrichtung 13 sowie die Erzeugung von Unter- oder Überdruck in der Kapillare 3 sowie Bewegungen zur Aufnahme des Adapters 1, zum Abwerfen des Adapters 1 und gegebenenfalls zu dessen Positionierung werden mittels einer Steuereinheit 14 koordiniert und ausgelöst.

Bezugszeichen

1	Adapter
2	Durchgang
3	Kapillare
4	Adapterkonus
4.1	erster Abschnitt (des Adapterkonus 4)
4.2	zweiter Abschnitt (des Adapterkonus 4)
5	Querschnittsänderung
6	Gegenstück
7	Gegenkonus
8	Anschlussbereich
9	Dichtung
10	elastisches Material
11	Abstreifer
12	Vorratsgefäß
13	Vorrichtung
14	Steuereinheit
15	Kanal
16	Dichtelemente

Patentansprüche

1. Adapter (1) zur Aufnahme einer Kapillare (3), aufweisend

- einen Durchgang (2), in den die Kapillare (3) aufgenommen ist beziehungsweise aufgenommen werden kann,

- einen Adapterkonus (4), der zur Aufnahme in oder auf einem entsprechend ausgebildeten Gegenkonus (7) ausgebildet ist,

dadurch gekennzeichnet, dass

- der Adapterkonus (4) mindestens über einen Abschnitt (4.2), der dazu vorgesehen ist, um diesen mit dem Gegenkonus (7) in Kontakt zu bringen, aus einem elastischen Material (10) besteht, das elastischer als das Material des Gegenkonus (7) ist.

2. Adapter (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das elastische Material (10) einen Elastizitätsmodul E=< 10 GPa aufweist.

3. Adapter (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Adapterkonus (4) entweder als ein Innenkonus oder als ein Außenkonus ausgebildet ist.

4. Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass an einem freien Ende des Adapterkonus (4) stirnseitig eine Dichtung (9) vorhanden ist.

5. Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Abschnitt (4.2) im Bereich eines freien Endes des Adapterkonus (4) ausgebildet ist.

6. Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Adapterkonus (4) zusätzlich wenigstens ein umlaufendes Dichtelement (16) aufweist.

7. Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Querschnittsänderung (5) an einem dem Adapterkonus (4) abgewandten Bereich, die zum Eingriff eines Abstreifers (11) ausgebildet ist.

8. Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Durchgang (2) eine Kapillare (3) angeordnet ist.

9. Gegenstück (6) ausgebildet zur Verbindung mit einem Adapter (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gegenkonus (7), wobei der Gegenkonus (7) über seinen mit dem Adapterkonus (4) in Kontakt stehenden oder mit dem Adapterkonus (4) in Kontakt zu bringenden Abschnitt aus einem Material besteht, das einen E-Modul von wenigstens 20 GPa aufweist.

10. Gegenstück (6) nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch einen Anschlussbereich (8), wobei der Anschlussbereich (8) zum lösbaren Verbinden des Gegenstücks (6) mit einer Vorrichtung (13) ausgebildet ist.

11. Vorrichtung (13) mit einem Gegenstück (6) nach einem der Ansprüche 9 oder 10.

12. Verfahren zum automatischen Wechsel von Kapillaren (3) unter Verwendung einer Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei das Verfahren dazu dient, Zellen, kleine Zellcluster, kleine Partikel im Bereich weniger Mikrometer und Volumina im Nanoliterbereich gezielt aufzunehmen und wieder abzugeben und die folgenden Schritte umfasst sind:

- Aufnehmen des Adapters (1) mit einer Kapillare (3) aus einem Vorratsgefäß (12),

-Verwenden der Kapillare (3) zur Aufnahme und/oder zum Transport und/oder zur Abgabe der Zellen, Zellcluster, Partikel und/oder Volumina,

- Abstreifen oder Abwerfen des benutzen Adapters (1) oder gezielte Abgabe des Adapters (1) in eine adressierbare Park- oder Warteposition.

13. Verfahren nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer Adapter (1) mit Kapillaren (3).

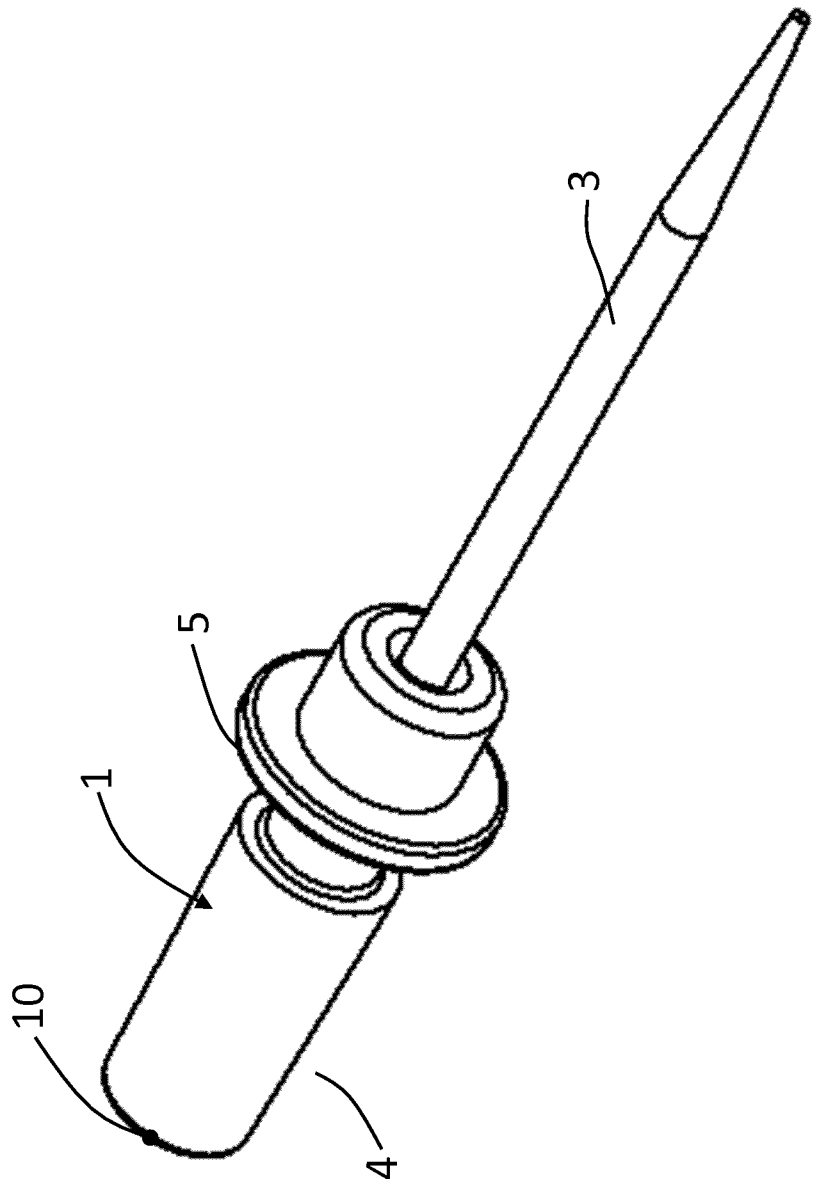


Fig. 1

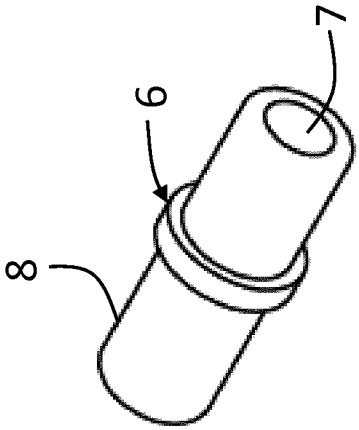


Fig. 2

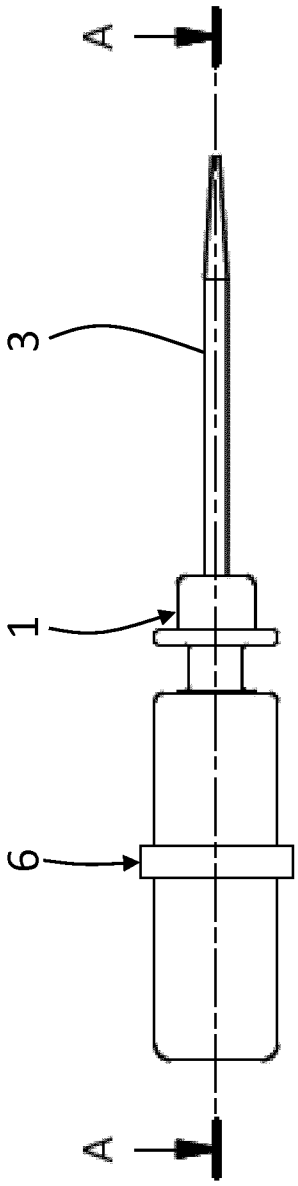


Fig. 3

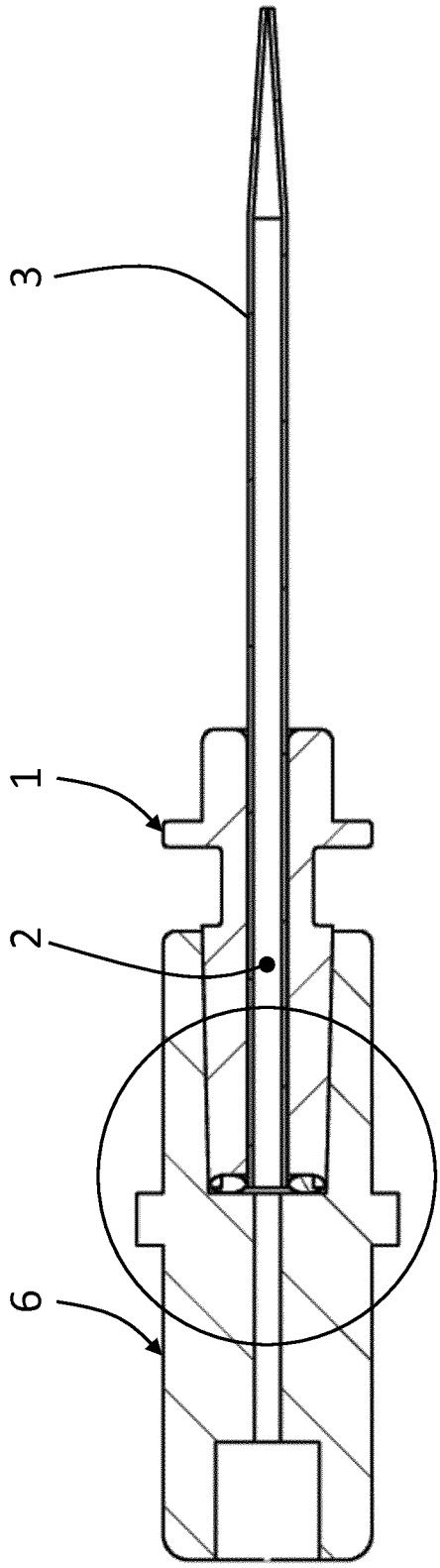


Fig. 4

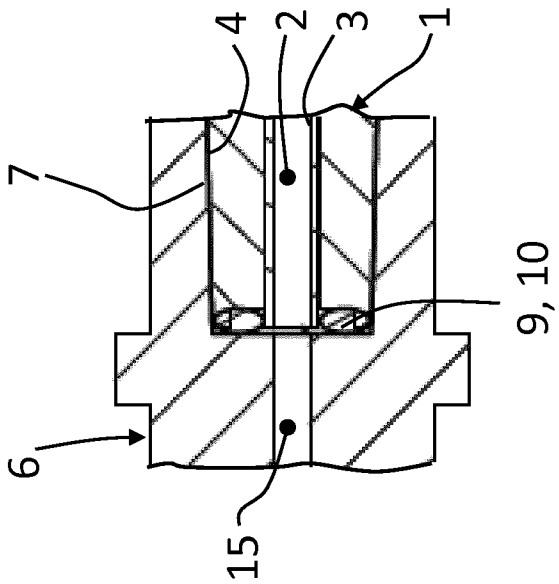


Fig. 5

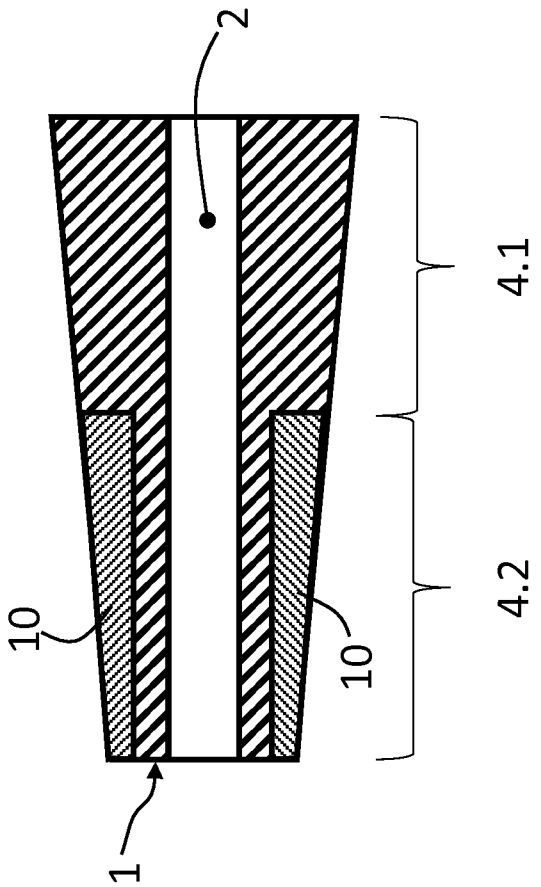


Fig. 6

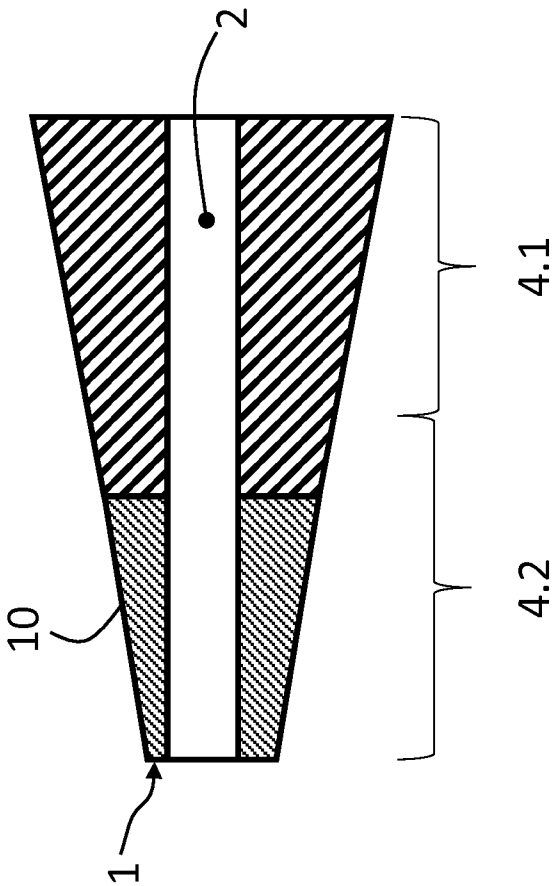


Fig. 7

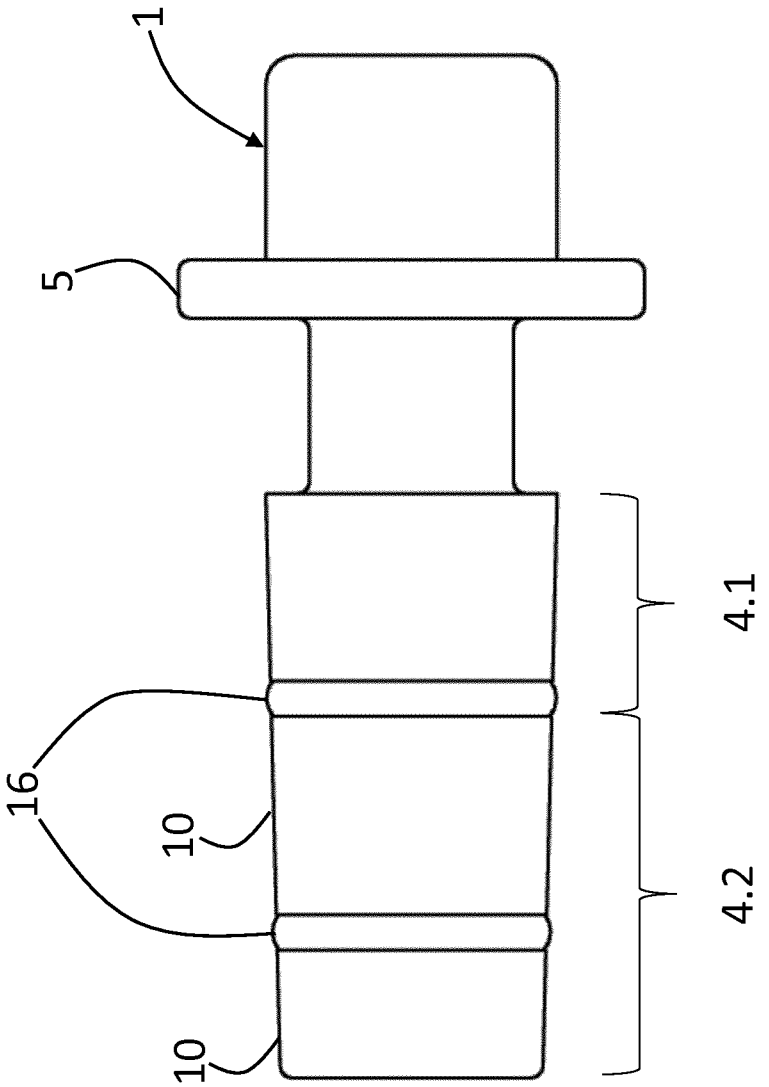


Fig. 8

Fig. 9

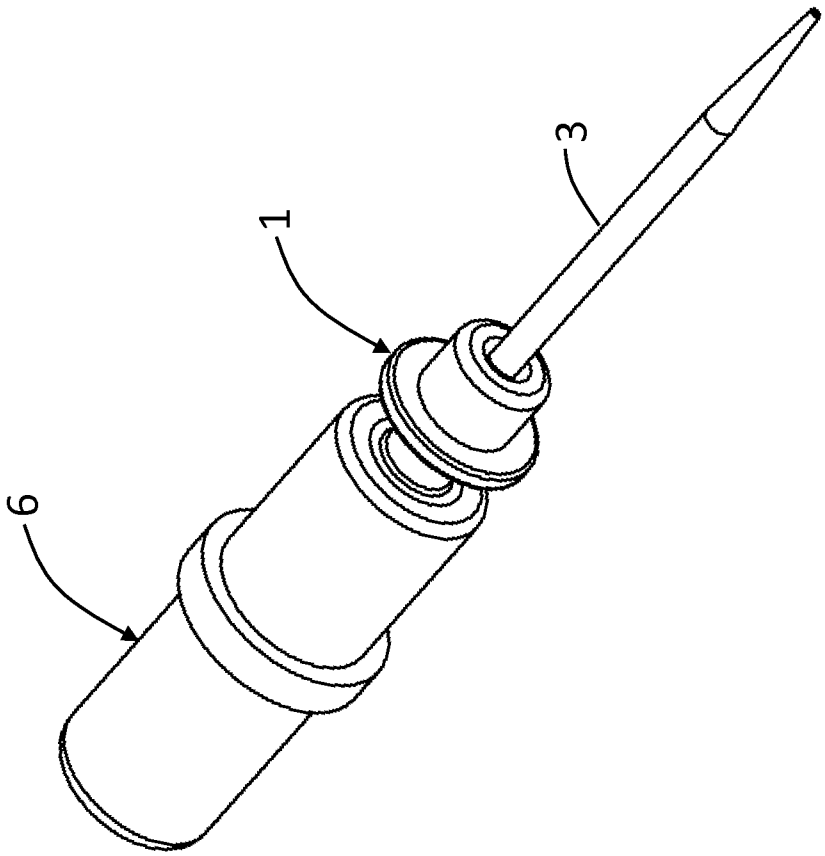
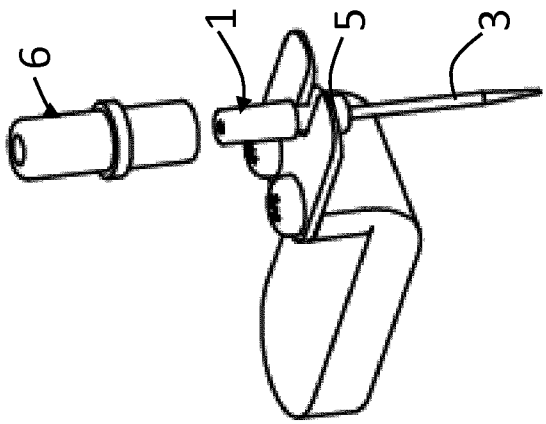


Fig. 10



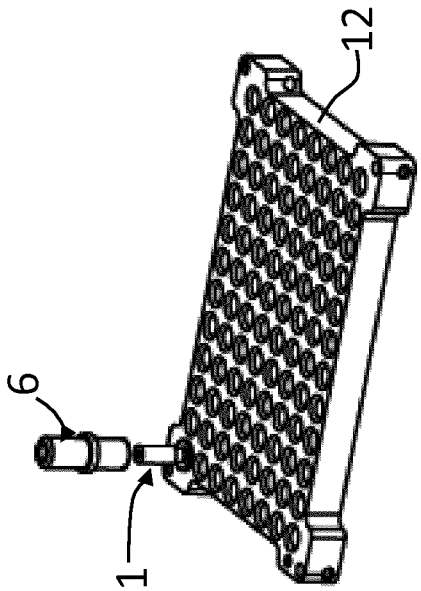
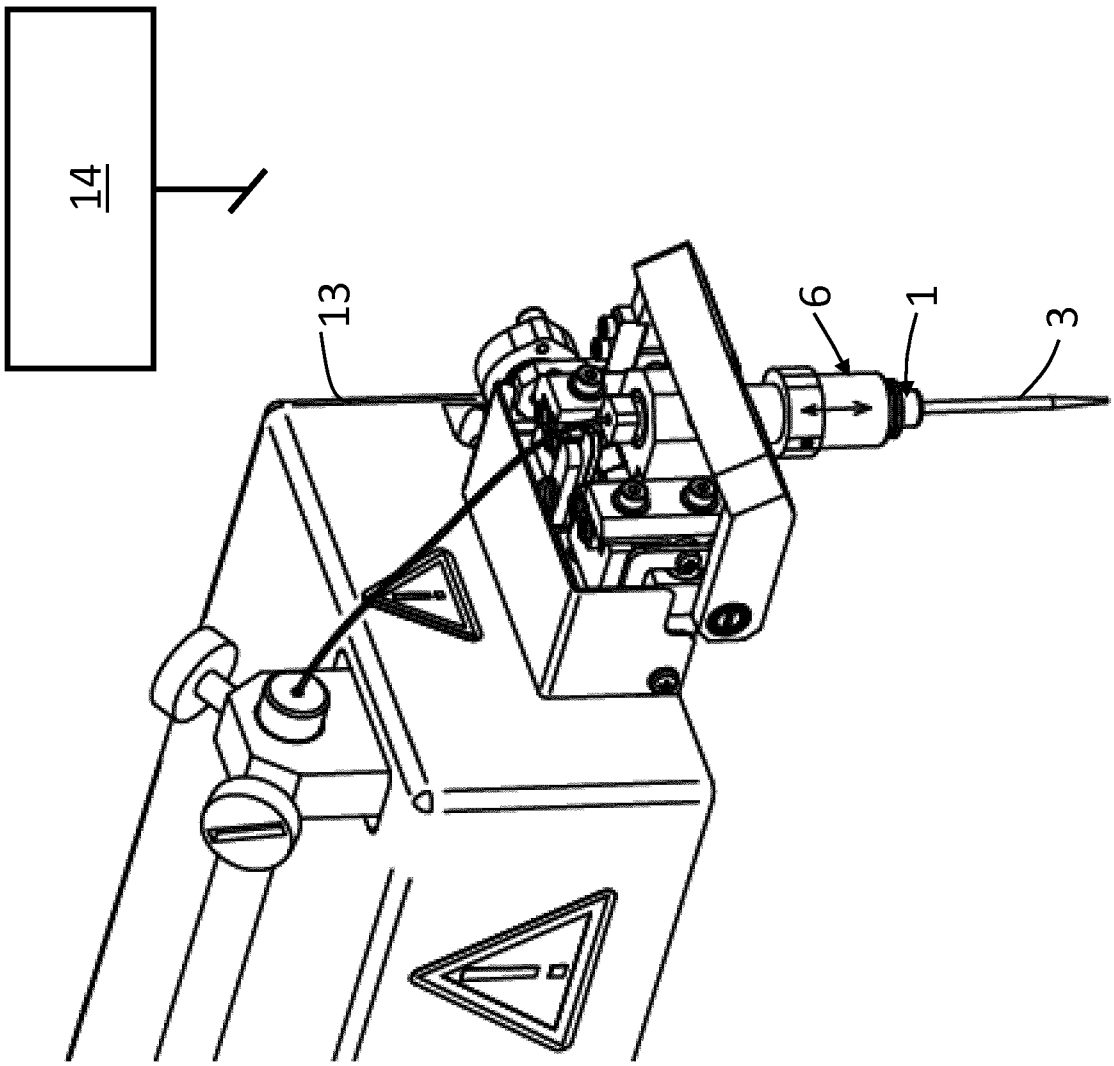


Fig. 11

Fig. 12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2018/071210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01L 3/02(2006.01)i; ***C12M 1/26***(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01L; C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014007820 A1 (AGILENT TECHNOLOGIES INC [US]; PA PONNA PETER [US]) 09 January 2014 (2014-01-09)	1-11
A	paragraph [0036]; figures 1,2	12,13
X	US 2015355212 A1 (ZIECHNER EIKE [DE]) 10 December 2015 (2015-12-10)	1-11
Y	paragraph [0030] - paragraph [0032]	12,13
	paragraph [0048]; figures 1,3	
Y	WO 2009040274 A2 (AVISO GMBH [DE]; BORNMANN GERD [DE]; NEUPERT HARDY [DE]; MEINHARDT MAR) 02 April 2009 (2009-04-02)	12,13
	page 11; figure 1	
X	WO 0173338 A1 (SGE INTERNAT PTY LTD [AU]; DAWES PETER ALEXANDER [AU]; DAWES ERNEST FR) 04 October 2001 (2001-10-04)	1-11
A	the whole document	12,13
X	DE 3239820 A1 (RICKI LABOR SYSTEME FRIEDERIKE [DE]) 03 May 1984 (1984-05-03)	1,9
A	the whole document	12,13

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 November 2018	**14 November 2018**

Name and mailing address of the ISA/EP	Authorized officer
European Patent Office **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands**	**Busuiocescu, Bogdan**
Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2018/071210

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015007853 A1 (HORIBA ABX SAS [FR]) 22 January 2015 (2015-01-22) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2018/071210

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2014007820 A1	09 January 2014	AU 2012384552 A1	19 February 2015
		CN 104428665 A	18 March 2015
		EP 2870469 A1	13 May 2015
		US 2015145246 A1	28 May 2015
		WO 2014007820 A1	09 January 2014
US 2015355212 A1	10 December 2015	CN 105181979 A	23 December 2015
		EP 2955525 A1	16 December 2015
		JP 2015232561 A	24 December 2015
		US 2015355212 A1	10 December 2015
WO 2009040274 A2	02 April 2009	DE 102007046267 A1	02 April 2009
		WO 2009040274 A2	02 April 2009
WO 0173338 A1	04 October 2001	AU 1007601 A	08 October 2001
		WO 0173338 A1	04 October 2001
DE 3239820 A1	03 May 1984	NONE	
WO 2015007853 A1	22 January 2015	CN 105530868 A	27 April 2016
		EP 3021750 A1	25 May 2016
		FR 3008792 A1	23 January 2015
		JP 2016529490 A	23 September 2016
		US 2016151776 A1	02 June 2016
		WO 2015007853 A1	22 January 2015

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2018/071210

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. B01L3/02 C12M1/26
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
B01L C12M

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2014/007820 A1 (AGILENT TECHNOLOGIES INC [US]; PA PONNA PETER [US]) 9. Januar 2014 (2014-01-09)	1-11
A	Absatz [0036]; Abbildungen 1,2	12,13
X	US 2015/355212 A1 (ZIECHNER EIKE [DE]) 10. Dezember 2015 (2015-12-10)	1-11
Y	Absatz [0030] - Absatz [0032] Absatz [0048]; Abbildungen 1,3	12,13
Y	WO 2009/040274 A2 (AVISO GMBH [DE]; BORNMANN GERD [DE]; NEUPERT HARDY [DE]; MEINHARDT MAR) 2. April 2009 (2009-04-02) Seite 11; Abbildung 1	12,13

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. November 2018	14/11/2018

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Busuiocescu, Bogdan

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2018/071210

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/73338 A1 (SGE INTERNAT PTY LTD [AU]; DAWES PETER ALEXANDER [AU]; DAWES ERNEST FR) 4. Oktober 2001 (2001-10-04)	1-11
A	das ganze Dokument	12,13

X	DE 32 39 820 A1 (RICKI LABOR SYSTEME FRIEDERIKE [DE]) 3. Mai 1984 (1984-05-03)	1,9
A	das ganze Dokument	12,13

A	WO 2015/007853 A1 (HORIBA ABX SAS [FR]) 22. Januar 2015 (2015-01-22) das ganze Dokument	1-13

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2018/071210

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2014007820 A1	09-01-2014	AU 2012384552 A1	19-02-2015
		CN 104428665 A	18-03-2015
		EP 2870469 A1	13-05-2015
		US 2015145246 A1	28-05-2015
		WO 2014007820 A1	09-01-2014
US 2015355212 A1	10-12-2015	CN 105181979 A	23-12-2015
		EP 2955525 A1	16-12-2015
		JP 2015232561 A	24-12-2015
		US 2015355212 A1	10-12-2015
WO 2009040274 A2	02-04-2009	DE 102007046267 A1	02-04-2009
		WO 2009040274 A2	02-04-2009
WO 0173338 A1	04-10-2001	AU 1007601 A	08-10-2001
		WO 0173338 A1	04-10-2001
DE 3239820 A1	03-05-1984	KEINE	
WO 2015007853 A1	22-01-2015	CN 105530868 A	27-04-2016
		EP 3021750 A1	25-05-2016
		FR 3008792 A1	23-01-2015
		JP 2016529490 A	23-09-2016
		US 2016151776 A1	02-06-2016
		WO 2015007853 A1	22-01-2015