



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 35 262 T2 2007.11.15**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 316 361 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 35 262.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 004 222.0**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.06.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **B01L 3/02 (2006.01)**
G01N 35/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
210260 10.12.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC, San Diego, Calif., US

(72) Erfinder:
Sasaki, Glenn C., CA 92091, US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung zum abgeben von Flüssigkeit und Abgabemethoden**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Technisches Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft die kontrollierte Abgabe kleiner Flüssigkeits- bzw. Fluidvolumina. Die Erfindung findet besonders vorteilhafte Anwendung auf automatisierte und integrierte Systeme und Verfahren zur schnellen Identifikation von Chemikalien mit biologischer Wirksamkeit in Flüssigkeitsproben, besonders bei der automatischen Durchmusterung bzw. automatischem Screening von Proben mit kleinem Volumen für neue Arzneimittel, Agrochemikalien oder Kosmetika.

Einführung

[0002] Die Abgabe kleiner Fluidvolumina ist ein wichtiger Aspekt mehrerer unterschiedlicher Technologien, von verschiedenen Druckverfahren bis zu Chemikalienscreeninggeräten für die Entdeckung von Medikamenten. Daher können Systeme und Verfahren zur kontrollierbaren und genauen Flüssigkeitsabgabe, besonders von kleinen Flüssigkeitsproben, für eine Reihe verschiedener Gebiete von Nutzen sein. Die Gebiete der Agrochemie, Pharmazie und Kosmetik weisen sämtlich Anwendungen auf, wo sehr viele Flüssigkeitsproben verarbeitet werden, die Chemikalien enthalten. In bestimmten Fällen, wie z. B. in der pharmazeutischen Industrie, die gewöhnlich eine komplizierte Flüssigkeitsverarbeitung zur Entdeckung bzw. zum Nachweis von Medikamenten erfordert, kann die Verarbeitung von Flüssigkeitsproben Durchsatzraten von etwa 10000 oder mehr Proben pro Tag erreichen.

[0003] Es sind viele verschiedene Spenderkonstruktionen verwendet worden. Bei einigen Anwendungen wird ein piezoelektrisches Betätigungsselement mit einer Fluidkammer gekoppelt, die eine Tropfenausstoßdüse enthält. Wenn das piezoelektrische Material angesteuert wird, dann wird durch die Düse ein Fluidtropfen ausgestoßen. Ein derartiges System wird in US-A-4 877 745 von Hayes et al, dargestellt. Spender mit mehreren piezoelektrischen Betätigungsselementen sind ebenfalls aus der US-A-4 523 199 und US-A-4 672 398 bekannt.

[0004] Dieses Tropfenausstoßverfahren weist jedoch verschiedene Komplikationen auf, wie z. B. die Erzeugung unerwünschter Fluidreaktionen auf die Betätigung, die einen effizienten Tropfenausstoß stören. Ein mögliches Verfahren zur Dämpfung unerwünschter Fluidreaktionen in einer piezoelektrisch komprimierten Fluidkammer erfordert das Anbringen ausgewählter Materialien innerhalb der Fluidkammer oder um ihren hinteren Abschnitt herum, um die Druckwelle in der Kammer passiv zu dämpfen oder zu schwächen. Einige dieser Verfahren werden zum Beispiel in den US-Patentschriften US-A-3 832 579

von Arndt, US-A-4 233 610 von Fischbeck et al. und US-A-4 528 579 von Brescia beschrieben. Diese passiven Systeme sind jedoch relativ teuer zu realisieren und können je nach den physikalischen Eigenschaften des abzugebenden Fluids eine wesentliche Veränderung erfordern.

[0005] Eine weitere vorgeschlagene Lösung für unerwünschte Fluidreaktionen, die in US-A-4 418 354 von Perduijn dargestellt ist, erfordert das Anbringen einer Einschnürung der Fluidströmung in einem Abschnitt der Fluidkammer hinter der Düse. Eine Spender- bzw. Abgabevorrichtung mit einer ähnlichen funktionalen Einschnürung ist im Handel von der Packard Instrument Company, Meridan, Connecticut, als Zubehör zu Multi-Probe 104 erhältlich. Das Vorhandensein der Einschnürung verursacht jedoch zusätzliche Schwierigkeiten, wie z. B. eine Behinderung des Entfernen von Feststoffteilchen, die versehentlich in die Fluidkammer gelangen können. Wenn ein Teilchen erst einmal in die Fluidkammer gelangt, kann es zwischen der engen Düse und der engen Einschnürung zurückgehalten werden und dadurch das Gerät verstopfen und die einwandfreie Funktion des Spenders beeinträchtigen.

[0006] Es besteht daher ein Bedarf für effiziente Tropfenabgabegeräte, die nicht unter den oben erwähnten Nachteilen leiden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Flüssigkeitsabgabe wie in Anspruch 1 definiert. In einer Ausführungsform weist die Flüssigkeits- bzw. Fluidabgabevorrichtung auf: eine Kapillare mit einer Öffnung zum Abgeben von Tröpfchen, ein erstes Betätigungsselement, das mechanisch mit der Fluidkammer gekoppelt und so konfiguriert ist, daß es das Volumen der Fluidkammer ändert, und ein zweites Betätigungsselement, das mechanisch mit der Fluidkammer gekoppelt und so konfiguriert ist, daß es das Volumen der Fluidkammer ändert. Die Vorrichtung weist außerdem einen Treiber auf, der so geschaltet ist, daß er das erste und das zweite Betätigungsselement auslöst, um das Volumen der Fluidkammer zu ändern, wodurch eine durch das erste Betätigungsselement hervorgerufene Fluidreaktion durch das zweite Betätigungsselement gedämpft wird. Die Betätigungsselemente weisen piezoelektrische Betätigungsselemente auf, die im wesentlichen gleichzeitig ausgelöst werden.

[0008] Ein Verfahren zur Abgabe eines Fluids wird ebenfalls bereitgestellt.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0009] [Fig. 1](#) zeigt ein Blockschaltbild einer Abgabevorrichtung.

[0010] [Fig. 2](#) zeigt eine Schnittansicht einer erfindungsgemäßen zylinderförmigen Tröpfchenabgabevorrichtung.

[0011] [Fig. 3](#) zeigt eine Schnittansicht einer zylinderförmigen Tropfenabgabevorrichtung, die eine Ausführungsform der elektrischen Verbindung zwischen piezoelektrischen Betätigungslementen und einer Treiberschaltung darstellt.

[0012] [Fig. 4](#) zeigt eine graphische Darstellung einer Ausführungsform einer Spannungswellenform, die sich zur Auslösung der piezoelektrischen Betätigungslemente gemäß den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) eignet.

[0013] [Fig. 5](#) zeigt ein Blockschaltbild, das ein Flüssigkeitsabgabesystem darstellt, in das die Abgabevorrichtungen gemäß den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) vorteilhaft eingebaut werden können.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0014] Nachstehend werden Ausführungsformen der Erfindung unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben, wobei gleiche Bezugszeichen durchweg gleiche Elemente bezeichnen. Die Terminologie, die in der hier gegebenen Beschreibung verwendet wird, ist nicht auf irgendeine beschränkte oder einschränkende Weise aufzufassen, einfach weil sie in Verbindung mit einer ausführlichen Beschreibung bestimmter konkreter Ausführungsformen der Erfindung benutzt wird.

[0015] [Fig. 1](#) zeigt eine Blockschaltbild-Darstellung einer Tröpfchenabgabevorrichtung. Die Vorrichtung weist eine Flüssigkeits- bzw. Fluidkammer **10** auf. Diese Flüssigkeitskammer **10** weist eine Öffnung (in der Figur nicht dargestellt) auf, aus der Flüssigkeit ausgestoßen wird. Die Flüssigkeitskammer ist im allgemeinen auch mit einer Lösungsmittelquelle mit großem Volumen (in der Figur nicht dargestellt) zum Nachfüllen von ausgestoßener Flüssigkeit verbunden. Die Abgabevorrichtung kann Flüssigkeit ausstoßen, die sie von dieser Flüssigkeitsquelle empfangen hat. In vielen anderen Fällen ist jedoch die aus der Düse ausgestoßene Flüssigkeit vorher durch die Düse in die Kammer **10** angesaugt und nicht von einer großvolumigen Quelle empfangen worden.

[0016] Tröpfchen werden aus der Flüssigkeitskammer abgegeben, indem das Volumen der Flüssigkeitskammer durch mechanisch mit der Flüssigkeitskammer gekoppelte Betätigungslemente verändert wird. Dies kann ausgeführt werden, indem man die Kammer komprimiert, um ein Tröpfchen herauszudrücken, und die Kammer sich dann auf ihr ursprüngliches Volumen ausdehnen lässt. Dies kann auch dadurch erfolgen, daß man die Kammer zunächst ausdehnt, um aus der großvolumigen Quelle zusätzliche Flüssigkeit anzusaugen, und die Kammer sich dann

auf ihr ursprüngliches Volumen zusammenziehen läßt, um ein Tröpfchen herauszudrücken.

[0017] In vielen Konstruktionen nach dem Stand der Technik wird bei der Kompression der Kammer durch Betätigung die Flüssigkeit nicht nur in Vorwärtsrichtung zur Düse hin gedrückt, sondern gleichzeitig auch rückwärts von der Düse weg. Diese rückwärts gerichtete Flüssigkeitsreaktion behindert die Fähigkeit der zur Düse gerichteten Flüssigkeitsreaktion, die Oberflächenspannung der Flüssigkeit an der Düse zu überwinden. Das Ausstoßen von Tröpfchen kann daher ineffizient oder sogar unmöglich sein.

[0018] In der Ausführungsform von [Fig. 1](#) ist die Flüssigkeitskammer **10** mit zwei Betätigungslementen gekoppelt, die als Abgabebetätigungslement **12** und als Dämpfungsbetätigungslement **16** bezeichnet werden (wie schematisch durch die Pfeile dargestellt, die zur Flüssigkeitskammer **10** hin weisen). Diese beiden Betätigungslemente **12, 16** sorgen zusammen für eine effiziente Tröpfchenabgabe ohne die Nachteile, die mit der Abgabevorrichtung nach dem Stand der Technik verbunden sind. In bestimmten Ausführungsformen kann das Abgabebetätigungslement **12** enger als das Dämpfungsbetätigungslement **16** mit der Ausstoßdüse der Flüssigkeitskammer und daher direkter mit dem Tröpfchenausstoß verbunden sein. In diesen Ausführungsformen ist die Hauptfunktion des Dämpfungsbetätigungslements **16** die Dämpfung einer Flüssigkeitsreaktion auf die Betätigung des Abgabebetätigungslements **12**. Die durch das Dämpfungsbetätigungslement **16** gedämpfte Flüssigkeitsreaktion kann vorteilhaft eine Reaktion sein, die sonst den Wirkungsgrad des Tröpfchenausstoßes vermindert. Der Fachmann wird jedoch erkennen, daß die Bezeichnungen "Abgabe" und "Dämpfung" für die beiden Betätigungslemente einander nicht ausschließen. Insbesondere wird man einsehen, daß beide Betätigungslemente **12** und **16** an der Abgabefunktion beteiligt sind und daß jedes so angesehen werden kann, daß es eine Dämpfungsfunktion bezüglich einer durch das andere Betätigungslement hervorgerufenen Flüssigkeitsreaktion ausübt. Ein nützlicher Aspekt der in [Fig. 1](#) dargestellten Abgabevorrichtung ist jedoch, daß Flüssigkeitsreaktionen, die einen Tröpfchenausstoß hemmen, überwiegend gedämpft werden, wodurch der Wirkungsgrad des Tröpfchenausstoßes auf kostengünstige Weise, die Probleme bei der Vorrichtung nach dem Stand der Technik vermeidet, erhöht wird.

[0019] Der Fachmann wird einschätzen, daß viele verschiedene Betätigungslemente und Verfahren für die Kopplung von Betätigungslementen und Flüssigkeitskammern entwickelt worden und dem Fachmann bekannt sind. In den meisten Fällen bestehen die verwendeten Betätigungslemente aus einem piezoelektrischen Material, das sich als Reakti-

on auf eine angelegte Spannung ausdehnt, biegt, neigt oder auf andere Weise verformt. In einigen Fällen sind die Betätigungsselemente sich durchbiegende ebene Membranen. In anderen Fällen führt das Betätigungsselement eine kolbenähnliche Bewegung aus, um ein Tröpfchen auszustoßen. In weiteren Fällen bestehen die Wände der Flüssigkeitskammer selbst aus einem piezoelektrischen Material. Man wird erkennen, daß jedes einzelne Betätigungsselement **12, 16** und seine Kopplung mit der Flüssigkeitskammer **10** unter Anwendung irgendeines Betätigungsverfahrens realisiert werden kann, das sich für die gewünschte Abgabe-Anwendung eignet.

[0020] Eine konkrete Ausführungsform einer Abgabevorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung ist im Schnitt in [Fig. 2](#) dargestellt. Diese Ausführungsform weist eine im wesentlichen zylinderförmige Kapillare **20** auf, die aus einer beliebigen Anzahl geeigneter Materialien besteht, wie z. B. aus Quarz oder Glas. Die Kapillare **20** weist ein sich verjüngendes Ende **22** auf, das in einer Öffnung **24** endet, welche die Düse bildet, aus der Flüssigkeitströpfchen **26** abgegeben werden.

[0021] Die Kapillare **20** ist von zwei zylinderförmigen piezoelektrischen Betätigungsselementen **28, 30** umgeben. Eines dieser Betätigungsselemente **28** ist näher als das andere Betätigungsselement **30** an der Öffnung **24** angeordnet. Im Betrieb kann das untere Betätigungsselement **28** ausgelöst werden, um den Bereich der Kapillare **20** innerhalb des unteren Betätigungsselementes **28** zu komprimieren. Wenn dies eintritt, drücken Druckwellen Flüssigkeit sowohl in Richtung des Pfeils **32** nach unten zur Düse **24** hin als auch aufwärts von der Düse **24** weg und zum zweiten Betätigungsselement **30** hin. Das obere Betätigungsselement **30** kann gleichfalls ausgelöst werden und erzeugt Druckwellen, die Flüssigkeit in Richtung des Pfeils **36** nach unten zum ersten Betätigungsselement **28** sowie in Richtung des Pfeils **38** nach oben aus dem zweiten Betätigungsselement **30** herausdrücken.

[0022] Die Nettowirkung der Betätigung beider Betätigungsselemente **28** und **30** ist, daß die Flüssigkeitsreaktion auf das erste Betätigungsselement **28**, die nach oben und von der Düse weg gerichtet ist, durch die Gegenwart der durch das zweite Betätigungsselement **30** erzeugten, abwärts gerichteten Flüssigkeitsreaktion gedämpft wird. Dadurch wird der untere Abschnitt der Kapillare **20** isoliert, ein wesentlicher Flüssigkeitsstrom von der Düse weg verhindert und ermöglicht, daß das untere Betätigungsselement **28** mit hohem Wirkungsgrad einen Druckimpuls im Bereich der Düse **24** erzeugt, der die Oberflächenspannung der Flüssigkeit überwinden und ein Tröpfchen **26** ausstoßen kann.

[0023] Verschiedene Vorteile der hierin beschriebenen Konstruktionen gegenüber dem Stand der Tech-

nik sind offensichtlich. Erstens braucht in der Kapillare **20** im Bereich oberhalb der Düse **24** keine Einschnürung vorhanden zu sein. Wie oben beschrieben, kann eine Einschnürung so gestaltet werden, daß sie eine Abtrennung des unteren Kapillarbereichs bewirkt, um den Wirkungsgrad des Tröpfchenausstoßes zu erhöhen, aber die Fähigkeit zum Entfernen eingeschlossener Feststoffteilchen aus dem System behindert. Ferner steigert die Einschnürung die Herstellungskosten der Kapillare. Außerdem verbessert die durch das zweite Betätigungsselement **30** erzeugte "virtuelle Einschnürung" den Abgabewirkungsgrad, so daß beide Betätigungsselemente **28, 30** weiter von der Düse **24** entfernt angeordnet werden können und dennoch steuerbar Flüssigkeitströpfchen ausstoßen. Das weitere Entfernen der Betätigungsselemente von der Düse ist vorteilhaft, weil die Kapillare **20** beim Ansaugen und bei der Abgabe von Flüssigkeit tiefer in Probenvertiefungen hineinreichen kann.

[0024] In einer konkreten Ausführungsform weist die Kapillare **20** eine Quarzröhre mit einem Außendurchmesser von etwa 1 mm und einem Innendurchmesser von etwa 0,82 mm auf, die sich nach unten zu einer Düse mit einem Durchmesser von etwa 70 µm verjüngt. Die Betätigungsselemente **28, 30** weisen etwa 12 mm lange zylinderförmige Schalen aus piezoelektrischem Material auf, wie z. B. Blei-Zirconiumtitanat (PZT), mit einem Innendurchmesser von etwa 1,14 mm und einem Außendurchmesser von etwa 2,13 mm. Diese Abmessungen können natürlich in Abhängigkeit von den gewünschten Tropfenvolumina stark variieren. Die Betätigungsselemente können so an der Kapillare **20** angebracht werden, daß der tiefste Punkt des unteren Betätigungsselementes **28** mehr als 10 mm von der Düse **24** entfernt ist. In einigen Ausführungsformen ist der tiefste Punkt des unteren Betätigungsselementes **28** mehr als 20 mm von der Düse **24** entfernt, wobei etwa 16 mm in einer bestimmten Ausführungsform als geeignet befunden wurden. Die Betätigungsselemente **28, 30** können durch einen Abstand von etwa 0 bis 10 mm oder mehr voneinander getrennt sein. In einer Ausführungsform wurden annähernd 3 mm als geeignet befunden. Sie können auf der Kapillare **20** mit einer kleinen Menge Epoxidharzklebstoff oder einem anderen geeigneten Klebstoff fixiert werden.

[0025] Nachstehend wird unter Bezugnahme auf die [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) die Auslösung der piezoelektrischen Betätigungsselemente **28, 30** beschrieben. Wie dem Fachmann bekannt, können zylinderförmige Betätigungsselemente mit zwei Elektroden versehen sein, einer an der Innenfläche und einer an der Außenfläche. Das Material ist radial polarisiert, so daß durch Anlegen einer Spannung der richtigen Polarität eine radiale Ausdehnung des Materials hervorgerufen wird. Diese Ausdehnung kann benutzt werden, um eine mit Flüssigkeit gefüllte Kapillare zu kompri-

mieren, wie z. B. in [Fig. 2](#) dargestellt. In [Fig. 3](#) ist ein weiterer Schnitt dargestellt, der wieder die piezoelektrischen Betätigungsselemente **28, 30** zeigt, welche die Kapillare **20** umgeben.

[0026] Die Betätigungsselemente **28** bzw. **30** sind mit einer äußeren Elektrode **42** bzw. **44** und einer inneren Elektrode **46** bzw. **48** versehen. Die Elektroden können günstigerweise vernickelt sein. Für einen bequemen Zugang zu den inneren Elektroden **46, 48** ist es üblich, den inneren Elektrodenbelag um ein Ende des Betätigungsselementes herumzuwickeln, um Elektrodenabschnitte **50, 52** bereitzustellen, die auf der Außenfläche der Betätigungsselemente **28, 30** angeordnet, aber elektrisch mit den inneren Elektroden **46, 48** verbunden sind. Man wird erkennen, daß in [Fig. 3](#) die Betätigungsselemente **28, 30** und die Elektroden **42, 44, 46** und **48** der deutlichen Darstellung wegen viel dicker als in Wirklichkeit dargestellt sind.

[0027] Es hat sich gezeigt, daß durch gleichzeitige Auslösung beider Betätigungsselemente **28, 30** die oben beschriebenen vorteilhaften Merkmale der Konfiguration mit zwei Betätigungsselementen entstehen. Dementsprechend, und wie in [Fig. 3](#) dargestellt, sind die Betätigungsselemente **28, 30** parallel zu einer Treiberschaltung geschaltet. Insbesondere wird ein erster Leiter **54** an die äußere Elektrode **42** des ersten Betätigungsselementes **28** und an die äußere Elektrode **44** des zweiten Betätigungsselementes **30** angelötet. Außerdem wird ein zweiter Leiter **56** an die innere Elektrode **46** des ersten Betätigungsselementes **28** und die innere Elektrode **48** des zweiten Betätigungsselementes **30** angelötet. Die Lötverbindungen zur inneren Elektrode können vorteilhaft zu den äußeren Abschnitten **50, 52** der inneren Elektroden **46, 48** hergestellt werden. Die Leiter **54, 56** sind mit einer Treiberschaltung verbunden, die einen Spannungsimpuls an die Elektroden anlegt, um die Kapillare **20** zu komprimieren und die Tröpfchen auszustoßen, wie weiter oben in Verbindung mit [Fig. 2](#) beschrieben.

[0028] Eine Ausführungsform einer Spannungswellenform, die zur Verwendung bei der Abgabevorrichtung gemäß den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) als geeignet befunden wurde, ist in [Fig. 4](#) dargestellt. Der dargestellte Impuls wird so angelegt, daß die positive Elektrode an der Innenfläche der Betätigungsselemente **28, 30** und die Masseelektrode an der Außenfläche der Betätigungsselemente **28, 30** liegt. Die Höhe **62** der Wellenform kann etwa 60 bis 150 V betragen, bei einer Anstiegszeit von etwa 70 Mikrosekunden oder weniger. Im allgemeinen kann bei kürzerer Anstiegszeit die Höhe **62** des Impulses verringert werden, wobei dennoch eine akzeptierbare Tröpfchenbildung erzielt wird. Die Impulsdauer **64** kann 20 oder 30 Mikrosekunden bis zu einer Millisekunde oder mehr betragen. In einer konkreten Ausführungsform sind 500 Mikrosekunden als geeignet befunden worden. Der Impuls weist vorzugsweise einen langsamen linearen

Abfall von seinem Spitzenwert auf, um dazu beizutragen, einen Ausstoß mehrerer Tröpfchen bei einem einzigen Impuls zu verhindern. In einer Ausführungsform fällt die Spannung annähernd exponentiell innerhalb etwa einer oder mehrerer Millisekunden auf nahezu null ab, wobei in einer Ausführungsform etwa 2 Millisekunden als geeignet befunden wurden. Dieser Abfall kann unter Beibehaltung des gewünschten Effekts auch in einer wesentlich kürzeren Zeit als 1 Millisekunde erfolgen.

[0029] Da Veränderungen des Materials und der Herstellung die Tröpfchengröße und den Wirkungsgrad des Ausstoßes beeinflussen, kann es vorteilhaft sein, jede Abgabevorrichtung getrennt so zu eichen, daß mit jedem Impuls für jede hergestellte Abgabevorrichtung ein bekanntes Flüssigkeitsvolumen abgegeben wird. Dies kann ausgeführt werden, indem das Tropfenvolumen als Funktion der Impulshöhe **62** gemessen und anschließend die Vorrichtung im Gebrauch mit einem Impuls der ermittelten Höhe angesteuert wird, um das gewählte Tropfenvolumen zu erzeugen.

[0030] In Milieus zur Abgabe von Reagenzien ist es beispielsweise gewöhnlich vorteilhaft, mit jedem Impuls weniger als etwa 2000 Nanoliter Flüssigkeit abzugeben. Vorzugsweise können hier beschriebene Nanoliter-Spender weniger als etwa 500 Nanoliter, stärker bevorzugt weniger als etwa 100 Nanoliter, und am stärksten bevorzugt weniger als etwa 25 Nanoliter abgeben. Vorzugsweise sind die abgegebenen Mindestvolumina 5 Nanoliter, 500 Picoliter, 100 Picoliter, 10 Picoliter. Es versteht sich, daß Spender, die solche Mindestvolumina abgeben können, auch größere Volumina abgeben können. Das mit jedem Impuls abgegebene Volumen ist weitgehend von der Impulshöhe, der Kapillargröße und der Position des Betätigungsselementes abhängig. Die größtmöglichen abgegebenen Volumina betragen etwa 10,0 Mikroliter, 1,0 Mikroliter und 200 Nanoliter. In der anhand der [Fig. 2](#), [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) beschriebenen konkreten Ausführungsform mit 1 mm Außendurchmesser liegt das abgegebene Volumen typischerweise im Bereich von 50 bis 400 Picoliter. Der Arbeitszyklus kann im Bereich von 10 Impulsen pro Sekunde bis zu 1000 oder mehr Impulsen pro Sekunde liegen, in Abhängigkeit von der in [Fig. 4](#) dargestellten Impulsdauer des Steuerimpulses. In einer konkreten Ausführungsform werden 100 Tröpfchenabgaben pro Sekunde benutzt.

[0031] Für die verschiedenen Betätigungsselemente können außerdem unterschiedliche Impulsformen angewandt werden. Ferner können Konfigurationen mit drei oder mehr gleichzeitig angesteuerten Betätigungsselementen benutzt werden.

[0032] Wie oben erwähnt, findet die anhand der [Fig. 2](#) bis [Fig. 3](#) beschriebene Flüssigkeitsabgabevorrichtung besonders vorteilhafte Anwendung auf

Chemikalienscreeninggeräte mit hohem Durchsatz. Ein Beispiel einer derartigen Anwendung ist in [Fig. 5](#) dargestellt. Die oben beschriebene Abgabevorrichtung kann vorteilhaft in einen Probenverteilerbaustein in einem Chemikalienscreeninggerät eingebaut werden, das in großer Zahl Lösungen, gewöhnlich kleine Lösungsvolumina, abgeben oder ansaugen kann. In vielen Fällen nimmt der Probenverteilerbaustein große Zahlen von verschiedenen Stammlösungen von Chemikalien auf, die in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Lösungsmitteln (z. B. Wasser oder Dimethylsulfoxid (DMSO)) in adressierbaren Chemikalienvertiefungen gelöst sind. Um die schnelle Übertragung dieser Stammlösungen zu erleichtern, ist es wünschenswert, daß der Probenverteilerbaustein eine Stammlösung aus einer adressierbaren Vertiefung ansaugt und die gesamte oder einen Teil dieser Lösung in eine adressierbare Probenvertiefung oder eine andere adressierbare Vertiefung abgibt. Diese Ereignisfolge läßt sich programmierbar steuern, um sicherzustellen, daß die Stammlösung aus einer vorgewählten adressierbaren Chemikalienvertiefung ansaugt und in eine vorgewählte adressierbare Probenvertiefung abgegeben wird. Ein Chemikalienscreeningsystem mit diesen Merkmalen wird in der gleichzeitig anhängigen und im gleichen Besitz befindlichen PCT-Patentanmeldung PCT/US98/09526, eingereicht am 14. Mai 1998 unter dem Titel "Systems and Methods for Rapidly Identifying Useful Chemicals in Liquid Samples" (Systeme und Verfahren zur schnellen Identifikation von verwendbaren Chemikalien in Flüssigkeitsproben) von Styli et al. beschrieben. Dieses Screeningsystem kann vorteilhaftweise die hier beschriebene Tröpfchenabgabevorrichtung enthalten.

[0033] In einer Ausführungsform kann das System mehrere Nanoliter-Spender aufweisen, die individuell ein vorher festgesetztes Volumen abgeben können. Typischerweise werden Abgabevorrichtungen bzw. Spender in einer zweidimensionalen Matrix angeordnet, um Platten mit verschiedenen Vertiefungs- bzw. Well-Dichten (z. B. 96, 384, 864 und 3456) zu handhaben. [Fig. 5](#) zeigt eine 96-er Spendermatrix **70**, dargestellt in Form von 8 Gruppen von je 12 Spendern, wobei jede Gruppe durch einen Buchstaben A bis H bezeichnet wird. Die Spender sind mit einer Gruppe von Zuleitungen **71** gekoppelt. Diese Kopplung kann auf beliebig viele Arten ausgeführt werden, die dem Fachmann bekannt sind oder von ihm entworfen werden können. In einer Ausführungsform ist der Abschnitt des Spenders, der die in [Fig. 3](#) dargestellten Betätigungsselemente und Leiter aufweist, in einem hohlen Kunststoffgehäuse angeordnet, das integrierte Anschlüsse für die Leiter **54**, **56** und eine integrierte Edelstahlhülse aufweist, die ein Ende, das sich eng anliegend über das der Düse entgegengesetzte Ende der Kapillare **20** schiebt, und ein anderes, aus dem Kunststoffgehäuse hervorstehendes Ende aufweist. Das Gehäuse wird mit Epoxidvergußmasse

gefüllt und ausgehärtet, um die Lötverbindungen zwischen den Leitern und den Anschlüssen zu fixieren und die Verbindung zwischen der Quarzkapillare und der Edelstahlröhre abzudichten. Die Zuleitungen **71** können dann über den Edelstahlröhren befestigt werden, um eine abgedichtete Flüssigkeitsverbindung zwischen jedem Spender und einer Lösungsmittelquelle bereitzustellen. Ferner können die mit dem Kunststoffgehäuse bereitgestellten Anschlüsse mit einer Treiberschaltung verbunden werden, die als Teil des Screenings vorgesehen ist, um für die elektrische Auslösung der inneren piezoelektrischen Elemente zu sorgen.

[0034] Die Spender empfangen Lösungsmittel wie z. B. Wasser oder DMSO aus einem belüfteten Vorratsbehälter **72**. Der belüftete Vorratsbehälter weist einen Füllstandsfühler **74** auf. Das Lösungsmittel in dem Vorratsbehälter **72** wird auf einem Füllstand von etwa 12 bis 25 mm unter der Düsenhöhe der Spender in der Matrix **70** gehalten. Dadurch wird ein leichter Unterdruck in der Kapillare aufrechterhalten, woraus sich ein vorteilhaft leicht einwärts gerichteter Meniskus in dem Lösungsmittel an der Düse jedes Spenders ergibt.

[0035] Der Füllstand in dem belüfteten Vorratsbehälter **72** wird durch regelmäßiges Nachfüllen aus einem großen Lösungsmittelbehälter **76** gehalten, der beispielsweise durch eine auf 34,473 kPa (5 psi) gezielte Druckluftquelle **78** unter Druck gesetzt wird. Wenn der Füllstandsfühler **74** einen zu niedrigen Lösungsmittelstand in dem belüfteten Vorratsbehälter **72** erfaßt, leitet ein Ventil **80** einen Teil des unter Druck stehenden Lösungsmittels dem belüfteten Vorratsbehälter **72** zu.

[0036] Jeder Spender in einer Zwölfergruppe ist über seine zugehörige Zuleitung **71** mit einem Weg bzw. Kanal eines im Handel erhältlichen Abgabeventils **82** verbunden. Dieses Ventil **82** weist einen gewählten Auslaß **83** und einen gemeinsamen Auslaß **84** auf. Das Ventil **82** ist so konfiguriert, daß es eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem gewählten Auslaß **83** und einem vom Anwender gewählten Kanal herstellt, während es alle anderen Kanäle mit dem gemeinsamen Auslaß **84** verbindet. In [Fig. 5](#) wird der Kanal **85** "gewählt", und die übrigen Kanäle werden mit dem "gemeinsamen" Auslaß **84** verbunden. Der gemeinsame Auslaß **84** des Abgabeventils **82** ist über ein zweites Ventil **86** mit dem belüfteten Lösungsmittelbehälter **72** verbunden. In dieser Ausführungsform werden die 96-er Spender in der Matrix **70** von 8 getrennten 16-Wege-Abgabeventilen gespeist, wobei jedes Abgabeventil mit 12 Spendern gekoppelt ist. Die Kanäle bzw. Wege 13-16 der Abgabeventile **82** in dieser Ausführungsform sind verschlossen. Der gemeinsame Auslaß jedes der 8 Abgabeventile ist mit einem der Kanäle des zweiten 10-Wege-Ventils **86** verbunden. Der gewählte Auslaß jedes der acht

Abgabeventile ist mit einem Druckfühler 87 und mit entsprechenden Unterdruckvorrichtungen 88 verbunden. Die acht Unterdruckvorrichtungen können vor teilhafterweise Spritzenpumpen aufweisen.

[0037] Wie oben erwähnt, saugt die Vorrichtung vor zugsweise ein Reagens nach oben in die Kapillaren an und gibt das Reagens aus den Kapillaren ab. Das Ansaugen von 96 Proben kann ausgeführt werden, indem zunächst bei jedem Abgabeventil 82 der Kanal 1 gewählt wird. Mit den in die gewünschten Proben vertiefungen eingebrachten Abgabespitzen wird mit Hilfe der acht Spritzenpumpen 88 ein Flüssigkeitsvolumen in die acht Kapillaren angesaugt, die mit einem Kanal 1 jedes Abgabeventils verbunden sind. Der Auslaß jeder Spritzenpumpe 88 wird dann zu einem Abfallbehälter 90 umgeschaltet, und das beim Ansaugen in die Spritzenpumpen 88 aufgenommene Lösungsmittel wird dort deponiert.

[0038] Als nächstes wird bei jedem Abgabeventil 82 der Kanal 2 gewählt. Während die Abgabespitzen noch in den gewünschten Probenvertiefungen ange ordnet sind, wird mit Hilfe der Spritzenpumpen 88 ein Flüssigkeitsvolumen in die nächsten acht Kapillaren angesaugt, und das beim Ansaugen durch die Spritzenpumpen 88 aufgenommene Lösungsmittel wird in einen Abfallbehälter 90 ausgestoßen. Dieser Vor gang wird für die Kanäle 3–12 der Abgabeventile wie derholt.

[0039] Zur Abgabe der 96 angesaugten Proben werden die Abgabeventile 82 so eingestellt, daß der Kanal 13 gewählt wird. Dadurch werden alle 12 Kanäle 1–12 mit dem belüfteten Vorratsbehälter 72 ver bunden. Nachdem der Druck in den Kapillaren auf diese Weise auf den Druck in dem belüfteten Vorrats behälter 72 abgeglichen ist, werden die Betätigungs elemente mit Impulsen beaufschlagt, wie oben be schrieben, und 96 Flüssigkeitsvolumina werden gleichzeitig abgegeben.

[0040] Durch Abdichten und Unterdrucksetzen des belüfteten Vorratsbehälters 72 kann ein Vorwärts spülvorgang ausgeführt werden. Die Druckbeauf schlagung kann durch Belüften des Lösungsmittelbehälters 72 über ein Ventil 92 erfolgen, das sowohl mit der umgebenden Atmosphäre als auch mit der 34,473 kPa-(5 psi-) Druckluftquelle 78 verbunden wird. Wenn während dieses Vorwärtsspülvorgangs alle Abgabeventile 82 so konfiguriert sind, daß der Kanal 13 ausgewählt wird, dann werden alle 96 Spender mit dem zuvor belüfteten (aber nicht unter Druck gesetzten) Lösungsmittelbehälter 72 verbun den. Ein umgekehrter Spülvorgang kann ausgeführt werden, indem das oben beschriebene Ansaugver fahren so oft wie gewünscht wiederholt wird.

[0041] Die vorstehende Beschreibung berichtet ausführlich über bestimmte Ausführungsformen der

Erfindung. Man wird jedoch erkennen, daß ungeachtet der Ausführlichkeit der vorstehenden Beschreibung die Erfindung auf viele Arten praktisch umgesetzt werden kann. Wie gleichfalls oben festgestellt, ist zu beachten, daß die Verwendung einer bestimmten Terminologie bei der Beschreibung bestimmter Merkmale oder Aspekte der Erfindung nicht bedeuten soll, daß die Terminologie hier so umformuliert wird, daß sie auf irgendwelche konkreten Eigen schaften der Merkmale oder Aspekte der Erfindung zu beschränken ist, mit denen diese Terminologie verbunden ist. Der Umfang der Erfindung ist daher entsprechend den beigefügten Patentansprüchen aufzufassen.

Patentansprüche

1. Piezoelektrische Ansaug- und Abgabevorrich tung für Flüssigkeit, die eine Kapillare mit einer Öffnung in einem Ende zum Ansaugen und Abgeben von Flüssigkeit aufweist, wobei die Kapillare mindestens teilweise von mehreren zylindrischen piezoelek trischen Betätigungs elementen umgeben ist, die hinter der Öffnung positioniert sind, wobei die mehreren zylindrischen piezoelektrischen Betätigungs elemente mit einem Treiber gekoppelt sind, der einen Treiberschaltungsaufbau zur gleichzeitigen Betätig ung der Betätigungs elemente hat; und wobei die Kapillare hinter den piezoelektrischen Betätigungs elementen unbeschränkt ist, damit angesaugtes Teilchen material während eines Rückspülzyklus von der Öffnung wegfließen kann.

2. Abgabevorrichtung nach Anspruch 1, wobei sich ein erstes zylindrisches piezoelektrisches Betätigungs element von etwa 16 mm hinter der Öffnung bis etwa 29 mm hinter der Öffnung erstreckt.

3. Abgabevorrichtung nach Anspruch 2, wobei sich ein zweites zylindrisches piezoelektrisches Betätigungs element von etwa 32 mm hinter der Öffnung bis etwa 45 mm hinter der Öffnung erstreckt.

4. Verfahren zum Abgeben eines Flüssigkeitsvolumens mit den folgenden Schritten: im wesentlichen gleichzeitiges Betätigen mehrerer zylindrischer piezoelektrischer Betätigungs elemente, die eine Kapillare mit einer Öffnung in einem Ende zum Ansaugen und Abgeben von Flüssigkeit umgeben, wobei mehrere zylindrische piezoelektrische Betätigungs elemente hinter der Öffnung positioniert sind, wobei die mehreren zylindrischen piezoelektrischen Betätigungs elemente mit einem Treiber gekoppelt sind, der einen Treiberschaltungsaufbau zur gleichzeitigen Betätig ung der Betätigungs elemente hat, und wobei die Kapillare hinter den piezoelektrischen Betätigungs elementen unbeschränkt ist, damit angesaugtes Teilchen material während eines Rück spülzyklus von der Öffnung wegfließen kann.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Kapillare mit einer Düse verbunden ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Treiber mit den Betätigungslementen parallelgeschaltet ist.

7. Verfahren zur Herstellung einer Tröpfchendiepositionsvorrichtung mit den folgenden Schritten:

Positionieren eines ersten zylindrischen piezoelektrischen Betätigungslements um eine Kapillare nahe einer Ausstoßdüse in einem Ende der Kapillare zum Ansaugen und Abgeben von Flüssigkeit;

Positionieren eines zweiten zylindrischen piezoelektrischen Betätigungslements um die Kapillare in größerer Entfernung von der Ausstoßdüse als das erste Betätigungslement; und

Verbinden beider zylindrischer piezoelektrischer Betätigungslemente mit einem Treiber, der so konfiguriert ist, daß er das erste und zweite zylindrische piezoelektrische Betätigungslement im wesentlichen gleichzeitig betätigt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, ferner mit dem Schritt des Positionierens mindestens eines zusätzlichen Betätigungslements, um eine Glaskapillare mit Betätigungslementen im wesentlichen zu umgeben.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das mindestens eine zusätzliche Betätigungslement ein zylindrisches piezoelektrisches Betätigungslement ist.

10. Verfahren nach Anspruch 7, wobei der Schritt des Verbindens den Schritt des Parallelschaltens der Betätigungslemente zu einer Spannungsquelle aufweist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

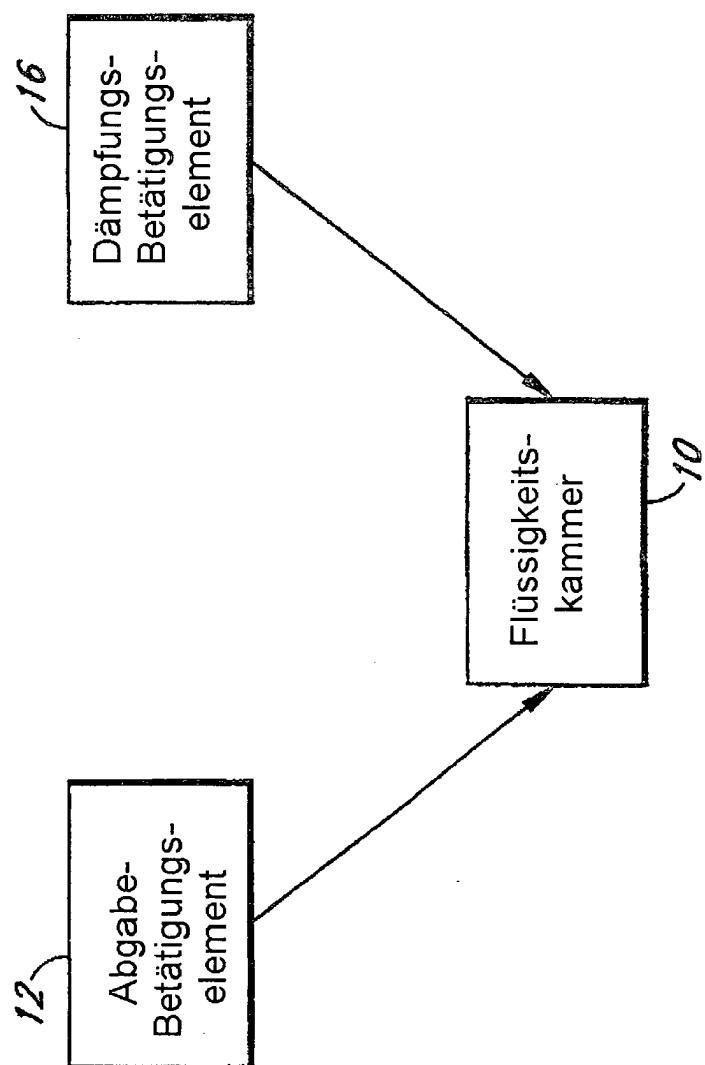


FIG. 1

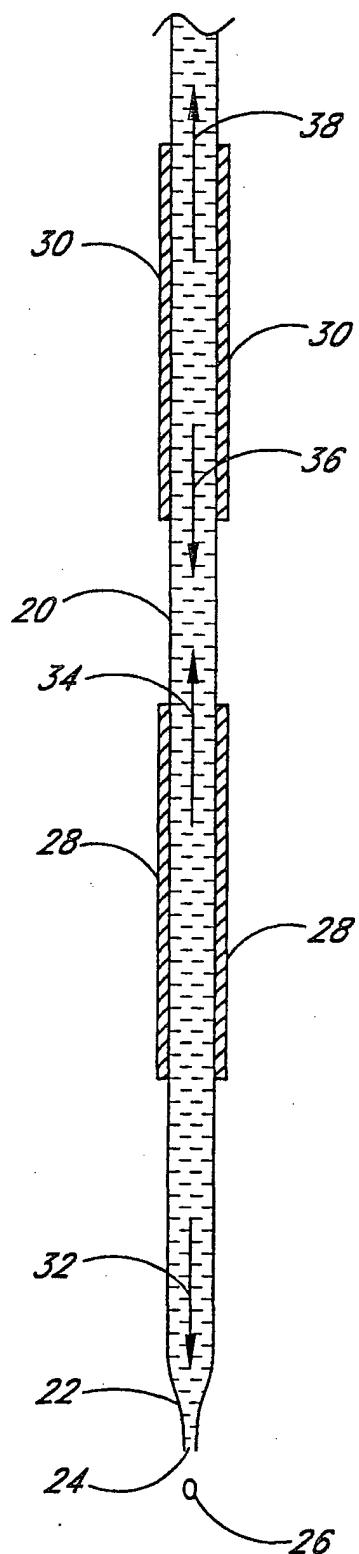


FIG. 2

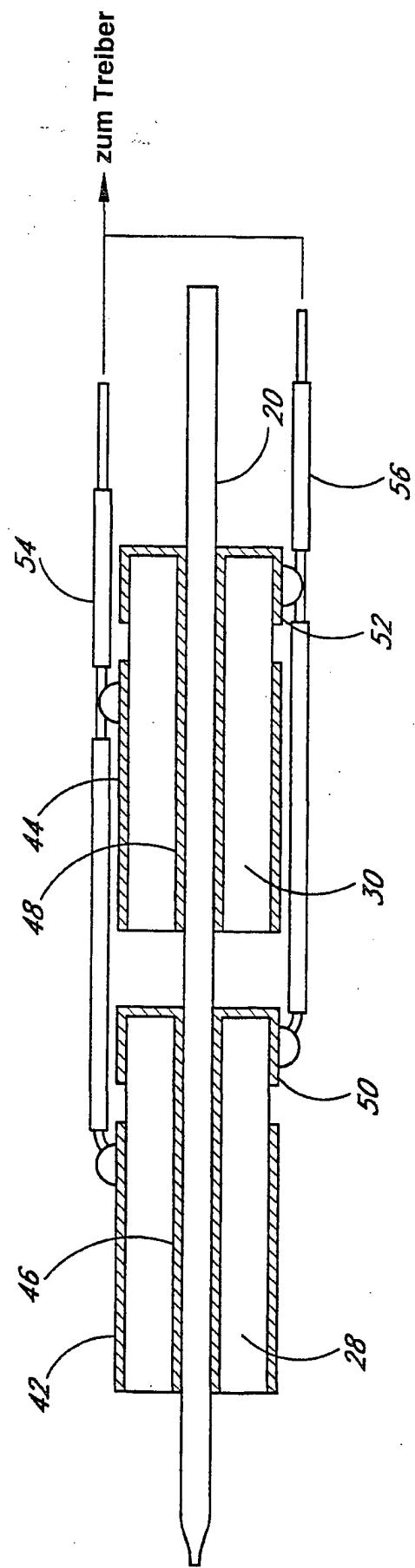


FIG. 3

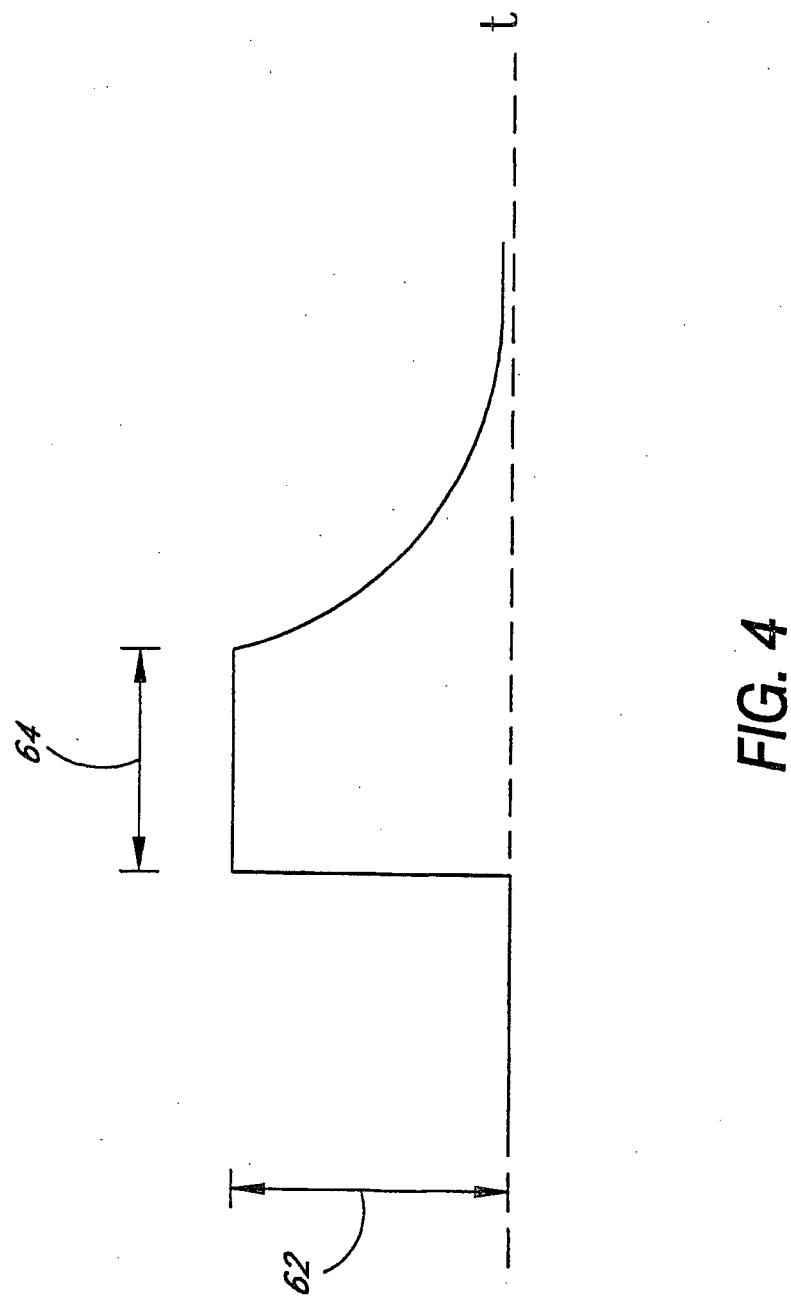


FIG. 4

