

(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
22. November 2012 (22.11.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/156281 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01F 11/02 (2006.01) **B01L 3/02** (2006.01)
G01F 23/296 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/058680

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2012 (10.05.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 075 828.3 13. Mai 2011 (13.05.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **HAMILTON BONADUZ AG** [CH/CH]; Via
Crusch, CH-7402 Bonaduz (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KIRSTE, Vinzenz**
[DE/CH]; Val 1, CH-7402 Bonaduz (CH). **MÜLLER,
Jonas** [CH/CH]; Hofstrasse 2c, CH-8808 Pfäffikon (CH).
KRAMM, Joel [CH/CH]; Giacomettistr. 110, CH-7000
Chur (CH).

(74) Anwälte: **TROSSIN, Hans-Jürgen** et al.; Weickmann &
Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
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.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLING A QUANTITY OF A DOSING LIQUID PRESENT IN A PIPETTE TIP BY MEANS
OF VIBRATION DETECTION AND DEVICE THEREFOR

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR REGELUNG EINER IN EINER PIPETTENSPIITZE VORHANDENEN MENGE AN
DOSIERFLÜSSIGKEIT MITTELS SCHWINGUNGSERFASSUNG UND VORRICHTUNG DAZU

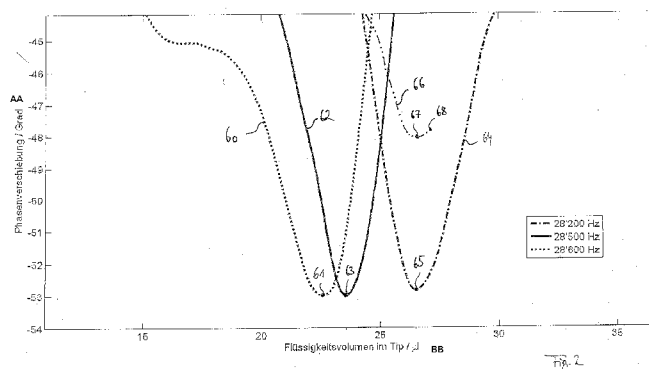


FIG. 2:
AA Phase shift/degrees
BB Liquid volume in the tip/μl

(57) Abstract: The invention relates to a method for determining a quantity of a dosing liquid aspirated through a dosing opening of a pipette tip into a holding volume of the pipette tip and/or dispensed from the holding volume of the pipette tip, wherein the method comprises the following steps: providing at least one reference variable (61, 63, 65) of at least one reference form of vibration; exciting a mode of vibration of at least one vibration section of the pipette tip; detecting at least one variable of the excited mode of vibration of the vibration section; and comparing the at least one detected variable of the excited mode of vibration to the at least one reference variable (61, 63, 65) of the reference mode of vibration. The method is a control method in which providing the at least one reference variable (61, 63, 65) comprises the following step: determining the at least one reference variable (61, 63, 65) such that it represents a desired target dosing liquid quantity which, at the time of determination, deviates from an actual dosing liquid quantity present in the holding volume, wherein the steps of exciting

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

the mode of vibration, detecting the at least one excited variable and comparing the same to the at least one reference variable (61, 63, 65) are iteratively repeated during an aspiration of dosing liquid with the pipetting opening immersed in dosing liquid, or during a dispensation of dosing liquid, until the at least one detected variable is concordant with the at least one reference variable (61, 63, 65).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung einer durch eine Dosieröffnung einer Pipettenspitze in ein Aufnahmevolumen der Pipettenspitze aspirierten oder/und aus dem Aufnahmevolumen der Pipettenspitze dispensierten Menge an Dosierflüssigkeit, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst: Bereitstellen wenigstens einer Referenzgröße (61, 63, 65) wenigstens einer Referenzschwingungsform, Anregen einer Schwingungsform wenigstens eines Schwingungsabschnitts der Pipettenspitze, Erfassen wenigstens einer Größe der angeregten Schwingungsform des Schwingungsabschnitts und Vergleichen der wenigstens einen erfassten Größe der angeregten Schwingungsform mit der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65) der Referenzschwingungsform, wobei das Verfahren ein Regelungsverfahren ist, bei welchem das Bereitstellen der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65) folgenden Schritt umfasst: Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65) derart, dass sie eine gewünschte, zum Ermittlungszeitpunkt von einer im Aufnahmevolumen vorhandenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge abweichende Soll-Dosierflüssigkeitsmenge repräsentiert, wobei die Schritte des Anregens der Schwingungsform, der Erfassung der wenigstens einen angeregten Größe und des Vergleichs derselben mit der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65) iterativ solange während einer Aspiration von Dosierflüssigkeit bei in Dosierflüssigkeit eingetauchter Pipettieröffnung oder während einer Dispensation von Dosierflüssigkeit wiederholt werden, bis die wenigstens eine erfasste Größe mit der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65) übereinstimmt.

- 1 -

**Verfahren zur Regelung einer in einer Pipettenspitze vorhandenen
Menge an Dosierflüssigkeit mittels Schwingungserfassung und
Vorrichtung dazu**

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung einer durch eine Dosieröffnung einer Pipettenspitze in ein Aufnahmevolumen der Pipettenspitze aspirierten oder/und aus dem Aufnahmevolumen der Pipettenspitze dispensierten Menge an Dosierflüssigkeit, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- Bereitstellen wenigstens einer Referenzgröße wenigstens einer Referenzschwingungsform,
- Anregen einer Schwingungsform wenigstens eines Schwingungsabschnitts der Pipettenspitze,
- Erfassen wenigstens einer Größe der angeregten Schwingungsform des Schwingungsabschnitts und
- Vergleichen der wenigstens einen erfassten Größe der angeregten Schwingungsform mit der wenigstens einen Referenzgröße der Referenzschwingungsform.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem eine Pipettiervorrichtung, welche zur Ausführung eines solchen Verfahrens ausgebildet ist.

Ein derartiges Verfahren und eine zu dessen Durchführung ausgebildete Pipettiervorrichtung sind beispielsweise aus der WO2009/103392 A1 bekannt.

Diese Druckschrift lehrt, Ultraschall in die Wandung eines Saugrohrs einer Pipettiervorrichtung einzukoppeln und frequenzabhängig die Dämpfung des Ultraschallsignals zu messen. Durch Vergleich der gemessenen frequenzabhängigen Dämpfung mit einer Referenzmessung der frequenzabhängigen Dämpfung oder mit einer auf Referenzmessungen basierenden Kalibrierkurve kann gemäß dem bekannten Verfahren bestimmt werden, ob die Pipet-

- 2 -

tenspitze funktionsfähig ist oder/und ob die Pipettenspitze eine Dosierflüssigkeit enthält oder berührt. Die Druckschrift des Standes der Technik schlägt zur Einkopplung von Ultraschall in das Saugrohr und zur Messung der Dämpfung des Ultraschallsignals Piezokristalle vor.

5

Durch Vergleich des frequenzabhängigen Dämpfungssignals mit der wenigstens einen Referenzmessung oder mit zu einer Kalibrierkurve kombinierten Referenzmessungen kann außerdem auf die Eintauchtiefe einer Pipettenspitze in die Dosierflüssigkeit geschlossen werden oder kann auf die in der
10 Pipettenspitze vorhandene Flüssigkeitsmenge geschlossen werden.

Das bekannte Verfahren bietet somit den Vorteil, die Eintauchtiefe oder die in eine Pipettenspitze aspirierte Dosierflüssigkeitsmenge zu bestimmen, ohne dass dadurch die aspirierte Dosierflüssigkeit der Gefahr einer Verunreinigung ausgesetzt werden muss.
15

Allerdings lehrt das bekannte Verfahren nur, nach Ende eines Aspirationsvorgangs die in einer Pipettenspitze aufgenommene Menge an Dosierflüssigkeit zu bestimmen.
20

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die aus dem Stand der Technik bekannte technische Lehre weiterzubilden.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung dadurch gelöst, dass
25 das eingangs genannte Verfahren ein Regelungsverfahren ist, bei welchem das Bereitstellen der wenigstens einen Referenzgröße folgenden Schritt umfasst:

- Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße derart, dass sie eine gewünschte, zum Ermittlungszeitpunkt von einer im Aufnahmevolumen vorhandenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge abweichende Soll-Dosierflüssigkeitsmenge repräsentiert,
30

wobei die eingangs genannten Schritte des Anregens der Schwingungsform, der Erfassung der wenigstens einen angeregten Größe und des Vergleichs

- 3 -

derselben mit der wenigstens einen Referenzgröße iterativ solange während einer Aspiration von Dosierflüssigkeit bei in Dosierflüssigkeit eingetauchter Pipettieröffnung oder während einer Dispensation von Dosierflüssigkeit wiederholt werden, bis die wenigstens eine erfasste Größe mit der wenigstens
5 einen Referenzgröße übereinstimmt.

Zum Regelungsverfahren weitergebildet gestattet das erfindungsgemäße Verfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Ist-Dosierflüssigkeitsmenge in der Pipettenspitze, was zum einen die hochgenaue Aufnahme von Flüssigkeitsmengen beim Aspirieren ermöglicht und was zum anderen die hoch-
10 genaue Abgabe von Flüssigkeitsmengen beim Dispensieren ermöglicht, insbesondere die Abgabe von Flüssigkeitsmengen, welche geringer sind als die gesamte in der Pipettenspitze aufgenommene Dosierflüssigkeitsmenge.

Hierzu wird die wenigstens eine Referenzgröße derart ermittelt, dass sie eine Soll-Dosierflüssigkeitsmenge repräsentiert, welche von der zum Ermittlungszeitpunkt tatsächlich im Aufnahmevolumen der Pipettenspitze vorhandenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge abweicht.

Diese Repräsentation einer Soll-Dosierflüssigkeitsmenge durch die wenigstens eine Referenzgröße ist gemäß der vorliegenden Anmeldung in einem sehr allgemeinen Sinne zu verstehen, der über eine bloße Zuordnung konkreter Zahlenwerte von Größen hinausgeht, wenngleich auch die Zuordnung konkreter Zahlenwerte von Referenzgröße und Soll-Dosierflüssigkeitsmenge
20 im vorliegenden Fall nicht ausgeschlossen sein soll.

Wie weiter unten noch ausführlich gezeigt werden wird, kann die Repräsentation der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge durch die wenigstens eine Referenzgröße im Sinne der vorliegenden Anmeldung jedoch von einem konkreten
30 Wert unabhängig auch durch einen charakteristischen Verlauf der wenigstens einen Referenzgröße in Abhängigkeit von einer weiteren Größe erfolgen.

- 4 -

Nachdem die wenigstens eine Referenzgröße ermittelt wurde, reicht es aus, nur noch die Schritte des Anregens der Schwingungsform, der Erfassung der wenigstens einen angeregten Größe und des Vergleichs derselben mit der wenigstens einen Referenzgröße iterativ zu wiederholen, und zwar bis
5 die wenigstens eine erfasste Größe mit der wenigstens einen Referenzgröße übereinstimmt.

Dabei hat sich überraschend gezeigt, dass die Information über die im Aufnahmevolumen der Pipettenspitze vorhandene Dosierflüssigkeitsmenge
10 durch Anregen und Erfassen einer Schwingungsform wenigstens eines Schwingungsabschnitts der Pipettenspitze auch dann erhalten werden kann, wenn die Pipettenspitze in Dosierflüssigkeit eingetaucht ist.

Dies war keinesfalls zu erwarten, denn durch das Eintauchen der Pipettenspitze, also ihrer Pipettieröffnung und des der Pipettieröffnung nahen Bereichs, in die Dosierflüssigkeit wird das Schwingungsverhalten der Pipettenspitze durch die die Pipettenspitze von außen benetzende Dosierflüssigkeit in großem Umfang verändert. Insbesondere erfährt die Schwingung der Pipettenspitze durch das Eintauchen in die Dosierflüssigkeit eine wesentlich
20 höhere Dämpfung als bei nicht eingetauchtem Zustand.

Gleichwohl haben die Erfinder der hier vorgestellten Erfindung herausgefunden, dass die im Aufnahmevolumen der Pipettenspitze vorhandene Ist-Dosierflüssigkeitsmenge auch bei in Dosierflüssigkeit eingetauchter Pipettenöffnung durch Auswertung des Schwingungsverhaltens erhaltbar ist.
25

Dabei hat sich überraschend gezeigt, dass das vorliegend beschriebene Verfahren unabhängig von der Güte der Schwingungskopplung zwischen Schwingungsanregungseinrichtung oder Schwingungssensor einerseits und
30 Schwingungsabschnitt andererseits funktioniert. Gerade bei der Verwendung von Wechsellipettenspitzen kann nämlich die Güte der Schwingungskopplung aufgrund von Fertigungstoleranzen erheblich schwanken.

- 5 -

Diese vorteilhafte Unabhängigkeit von der Kopplungsgüte liegt daran, dass eben nicht nur eine strenge Wertezuordnung zwischen Soll-Dosierflüssigkeitsmenge und Referenzgröße als Repräsentation der ersteren durch die letztgenannte anzusehen ist, sondern die Soll-Dosierflüssigkeitsmenge im Sinne der vorliegenden Erfindung durch die wenigstens eine Referenzgröße auch durch charakteristische Werteverläufe repräsentiert werden kann, die qualitativ erhalten bleiben, obwohl die wenigstens eine Referenzgröße bei einer unbekannten und in der Regel von jener des aktuellen Dosiervorgangs abweichenden Schwingungskopplungsgüte ermittelt wurde.

Allerdings ist es für die Genauigkeit der mit dem vorliegenden Verfahren erzielbaren Pipettierergebnisse vorteilhaft, wenn der Pipettiervorgang, also der Aspirations- oder/und Dispensationsvorgang bei jener Eintauchtiefe der Pipettenspitze in einen Vorrat von Dosierflüssigkeit erfolgt, bei welcher auch die wenigstens eine Referenzgröße bestimmt wurde. Die Eintauchtiefen der Pipettenspitzen in Dosierflüssigkeit beim Aspirieren oder/und Dispensieren sollen also beim aktuellen Pipettiervorgang und beim Referenzdosiervorgang, bei welchem die wenigstens eine Referenzgröße bestimmt wurde, im Wesentlichen übereinstimmen.

Daher kann das vorliegende Verfahren zur Erhöhung der erreichbaren Dosiergenauigkeit vorteilhafterweise den weiteren Schritt eines Ermitteln einer der wenigstens einen Referenzgröße zugeordneten Referenzeintauchtiefe und das Einstellen der Eintauchtiefe der Pipettenspitze beim aktuellen Pipettiervorgang auf die Referenzeintauchtiefe umfassen.

Dann, wenn die aspirierte oder/und dispensierte Menge an Dosierflüssigkeit verglichen mit der Menge an Dosierflüssigkeit des Dosierflüssigkeitsvorrats, in welchen die Pipettenspitze während des Dosiervorgangs eingetaucht ist, sehr klein ist, stellt sich durch die Aspiration oder/und Dispensation der verglichen mit dem Dosierflüssigkeitsvorrat geringen Menge an Dosierflüssigkeit im Wesentlichen keine Änderung des Dosierflüssigkeitsspiegels relativ

- 6 -

zur Pipettenspitze und damit im Wesentlichen keine Änderung der Eintauchtiefe während des Aspirierens oder/und des Dispensierens ein.

5 Dann jedoch, wenn die beim aktuellen Aspirieren oder/und Dispensieren aufgenommene bzw. abgegebene Menge an Dosierflüssigkeit dieselbe Größenordnung aufweist wie die Menge an Dosierflüssigkeitsvorrat, in welche die Pipettenspitze beim Pipettieren eingetaucht ist, kann sich während des Aspirierens oder/und Dispensierens die Lage des Dosierflüssigkeitsspiegels im Vorrat und damit die Eintauchtiefe der Pipettenspitze in den Dosierflüssigkeitsvorrat ändern. Um diesen Effekt, der grundsätzlich geeignet ist, die erreichbare Dosiergenauigkeit zu verringern, zu vermeiden, kann das erfindungsgemäße Verfahren gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung den Schritt eines Nachführens der Pipettenspitze während einer Aspiration oder/und einer Dispensation von Dosierflüssigkeit auf die Referenzeintauchtiefe umfassen.

20 Im Falle eines Dispensationsvorgangs kann die Referenzeintauchtiefe auch Null sein, d. h. die Pipettenspitze kann in ihrem Aufnahmevervolumen aufgenommene Dosierflüssigkeit auch in nicht in Dosierflüssigkeit eingetauchtem Zustand abgeben.

25 Das Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße kann das Ermitteln oder Auswählen einer Referenzgrößenkurve umfassen, wobei eine Referenzgrößenkurve im Sinne der vorliegenden Anmeldung eine Abbildung der Abhängigkeit einer Referenzgröße von einer weiteren Größe ist. Vorzugsweise wird als die wenigstens eine Referenzgröße eine Schar von Referenzgrößenkurven bereitgestellt, so dass dann das Verfahren den Schritt eines Auswählens einer Referenzgrößenkurve aus einer Schar von Referenzgrößenkurven umfassen kann. Mit dieser Auswahl kann eine passende Referenzgrößenkurve mit geringem Aufwand aus einer Mehrzahl von Referenzgrößenkurven zutreffend ausgewählt werden.

Als „Schar“ von Referenzgrößenkurven ist im Sinne der vorliegenden Anmeldung eine Mehrzahl von gleichartigen Referenzgrößenkurven zu verstehen, die stets die Abhängigkeit derselben Referenzgröße von derselben weiteren Größe abbilden, sich jedoch durch unterschiedliche Werte ein- und desselben Scharparameters unterscheiden. Trägt man die Referenzgrößenkurve in
5 einem kartesischen Koordinatensystem auf mit der Referenzgröße als Ordinate und der weiteren Größe als Abszisse und würde man den Scharparameter auf einer zu Abszisse und Ordinate orthogonalen dritten Koordinatenachse auftragen, so ließe sich die Schar von Referenzgrößenkurven als Referenzgrößenfläche in einem derartigen Koordinatensystem abbilden.
10

Weiterhin kann zur möglichst umfänglichen Hinterlegung der wenigstens einen Referenzgröße daran gedacht sein, dass mehrere Scharen von Referenzgrößenkurven in einer Gruppe von Referenzgrößenkurvenscharen hinterlegt sein können. In diesem Falle kann das Verfahren den Schritt eines
15 Auswählens einer Schar von Referenzgrößenkurven aus einer Gruppe von Referenzgrößenkurvenscharen umfassen.

So wie sich die Referenzgrößenkurven einer Schar durch unterschiedliche Scharparameter unterscheiden, unterscheiden sich unterschiedliche Referenzgrößenkurvenscharen innerhalb einer solchen Gruppe durch unterschiedliche Werte eines Gruppenparameters. Ein derartiger Gruppenparameter kann beispielsweise die Schwingungsmoden des Schwingungsabschnitts oder/und die Dosierflüssigkeit sein.
20

25 So kann beispielsweise für jede für eine Dosierung in Frage kommende Dosierflüssigkeit eine Referenzgrößenkurvenschar hinterlegt sein. Ebenso kann für jede an der Pipettenspitze anregbare Schwingungsmoden eine Referenzgrößenkurvenschar hinterlegt sein, denn es ist leicht einzusehen, dass angeregte Longitudinalschwingungen der Pipettenspitze, also Schwingungen der
30 Pipettenspitze längs einer Pipettenspitzenlängsachse, hinsichtlich der anregbaren Frequenzen, Amplituden, der auftretenden Phasenverschiebungen usw. völlig andere Werte aufweisen können als angeregte Torsionsschwin-

- 8 -

gungen um die Pipettenspitzenlängsachse oder angeregte Transversal-schwingungen der Pipettenspitze orthogonal zur Pipettenspitzenlängsachse.

5 Ebenso ist einsehbar, dass unterschiedlich viskose oder/und unterschiedlich dichte Dosierflüssigkeiten bei ihrer Aufnahme im Aufnahmeraum der Pipettenspitze zu einer unterschiedlichen Beeinflussung des Schwingungsverhaltens der Pipettenspitze in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosierflüssigkeitsmenge führen.

10 Weiterhin kann mit der hier diskutierten Weiterbildung der vorliegenden Erfindung erreicht werden, dass ein- und dieselbe Dosierflüssigkeit in Abhängigkeit von der jeweils im Aufnahmeraum der Pipettenspitze vorhandenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge mit unterschiedlichen Schwingungsmoden erfasst wird, also beispielsweise ein erster Mengenbereich, welcher von einer
15 Ist-Dosierflüssigkeitsmenge von Null bis zu einem ersten niedrigeren Schwellenwert der Ist-Dosierflüssigkeitsmenge reicht, mit einer ersten Schwingungsmoden erfasst wird, ein zweiter mittlerer Mengenbereich, welcher von dem ersten niedrigeren Schwellenwert bis zu einem zweiten höheren Schwellenwert reicht, mit einer zweiten, von der ersten verschiedenen
20 Schwingungsmoden erfasst wird, und ein dritter hoher Mengenbereich überhalb des zweiten höheren Schwellenwerts von einer von den ersten beiden Schwingungsmoden verschiedenen dritten Schwingungsmoden erfasst wird. Die Schwingungsmoden können dabei unterschiedlichen Schwingungsarten, wie etwa Longitudinalschwingung, Torsionsschwingung und Transversal-
25 schwingung zugeordnet sein.

Eine besonders vorteilhafte, weil von der äußeren Dämpfung durch das Eintauchen der Pipettenspitze qualitativ nicht oder nicht besonders stark beeinflusste Referenzgröße ist die Phasenverschiebung zwischen angeregter
30 Schwingungsform und Anregungsschwingungsform, also anregender Schwingungsform. Daher ist es vorteilhaft für eine möglichst genauer Regelung der Ist-Dosierflüssigkeitsmenge auf die Soll-Dosierflüssigkeitsmenge hin, wenn die Referenzgrößenkurven Funktionen der Phasenverschiebung

zwischen angeregter Schwingungsform und Anregungsschwingungsform in Abhängigkeit von der Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen sind.

5 Ebenso kann jedoch die Amplitude der angeregten Schwingungsform als Referenzgröße verwendet werden, wenngleich diese einem stärkeren quantitativen Einfluss durch die auf die in die Dosierflüssigkeit eingetauchte Pipettenspitze einwirkende äußere Dämpfung unterliegt. Dennoch kann, gerade weil die Referenzgröße die Soll-Dosierflüssigkeitsmenge nicht durch einen konkreten Zahlenwert zu repräsentieren braucht, auch dann ein sehr gutes
10 und hochgenaues Regelungsergebnis beim Pipettieren erzielt werden, wenn die Referenzgrößenkurven Funktionen der Amplitude der angeregten Schwingungsform in Abhängigkeit von der Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen sind.

15 Ein wesentlicher Vorteil des hier diskutierten erfindungsgemäßen Verfahrens liegt in der Möglichkeit, eine Soll-Dosierflüssigkeitsmenge durch die wenigstens eine Referenzgröße nicht nur mittels eines konkreten Referenzgrößenzahlenwerts, sondern durch einen charakteristischen Verlauf einer Referenzgrößenkurve exakt zu repräsentieren. Hierzu kann der Schritt des Ermitteln
20 der wenigstens einen Referenzgröße einen Unterschritt umfassen, in welchem eine Referenzgrößenkurve bestimmt wird, die bei der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge einen charakteristischen Verlaufspunkt aufweist. Das Bestimmen einer Referenzgrößenkurve kann insbesondere ein Auswählen einer Referenzgrößenkurve aus einer Referenzgrößenkurvenschar sein. Als cha-
25 rakteristische Verlaufspunkte kommen insbesondere Extrempunkte, wie Maxima oder/und Minima, Wendepunkte, Terrassenpunkte als besondere Art der Wendepunkte und dergleichen in Frage.

Weiter kann dann der Schritt des Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße den weiteren Unterschritt eines Bestimmens des dieser Referenzgrößenkurve zugeordneten charakteristischen Verlaufspunkts als die wenigstens
30 eine Referenzgröße aufweisen.

- 10 -

Der oben beschriebene Vorteil beruht im Wesentlichen darauf, dass zur Regelung eines Pipettier- bzw. Dosiervorgangs bei in die Dosierflüssigkeit eingetauchter Pipettenspitze, also bei an ihrer Außenfläche mit Dosierflüssigkeit benetzter Pipettenspitze, dennoch eine Referenzgrößenkurve verwendet werden kann, welche mit einer anderen Pipettenspitze oder mit einer Pipettenspitze mit einer vom aktuellen Pipettiervorgang abweichenden Schwingungskopplungsgüte, jedoch bei im Wesentlichen gleichem Eintauchzustand ermittelt wurde. Mit anderen Worten: Für den Zusammenhang zwischen der Referenzgrößenkurve und der zugeordneten Kurve der beim Dosiervorgang erfassten wenigstens einer Größe der angeregten Schwingungsform kommt es auf die Güte der Schwingungskopplung zwischen der Schwingungsanregungseinrichtung oder dem Schwingungssensor einerseits und dem Schwingungsabschnitt beziehungsweise der Pipettenspitze andererseits überraschenderweise nicht an.

Zwar ist die Pipettenspitze bei unterschiedlichen Schwingungskopplungsgüten mit unterschiedlichen Dämpfungen behaftet, so dass die erfasste Größe der angeregten Schwingung bei unterschiedlichen Kopplungsgüten aber bei gleichem Eintauchzustand und gleicher aufgenommenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge unterschiedliche Zahlenwerte liefert. Die Erfinder des vorliegend diskutierten Verfahrens haben jedoch erkannt, dass die Größenkurven der erfassten Größe der angeregten Schwingungsform ungeachtet der Schwingungskopplungsgüte charakteristische Verlaufspunkte bei gleichen Abszissenwerten aufweisen können.

Zwar liegt also bei unterschiedlichen Kopplungsgüten ein Extremwert oder ein Wendepunkt oder ein sonstiger charakteristischer Verlaufspunkt stets bei unterschiedlichen, im Grunde nicht vorhersagbaren Ordinatenwerten. Jedoch treten die Extrempunkte, Wendepunkte bzw. sonstigen charakteristischen Verlaufspunkte stets bei demselben Abszissenwert auf.

Wählt man daher die Referenzgrößenkurven derart, dass sie die Dosierflüssigkeitsmenge als Abszissenwert aufweisen, kann das oben beschriebene

Auswählen einer Referenzgrößenkurve bzw. das Bestimmen einer Referenzgrößenkurve vorteilhafterweise derart erfolgen, dass jene Referenzgrößenkurve aus einer Mehrzahl von Referenzgrößenkurven ausgewählt wird, welche bei dem gewünschten Soll-Dosierflüssigkeitsmengenwert einen charakteristischen Verlaufspunkt aufweist. Aufgrund der vor dem zu regelnden Pipettiervorgang nicht bekannten Kopplungsgüte der Kopplung einer Schwingungsanregungsquelle oder/und eines Schwingungssensors mit der konkret verwendeten Pipettenspitze sind zwar dann die Ordinatenwerte der erfassten wenigstens einen Größe nicht vorhersagbar, jedoch wird auch die Verlaufskurve der wenigstens einen erfassten Größe, wie die Referenzgrößenkurve, dieselbe Art von charakteristischem Verlaufspunkt bei der gewünschten Soll-Dosierflüssigkeitsmenge zeigen. Aus diesem Grunde kann mit dem hier vorgeschlagenen Verfahren auch in Unkenntnis der zu erwartenden Zahlenwerte der wenigstens einen erfassten Größe der angeregten Schwingungsform ein mit hoher Genauigkeit funktionierender Regelkreis verwendet werden.

Es war oben bereits von einer Auswahl einer Referenzgrößenkurve aus einer Schar von Referenzgrößenkurven die Rede. Dabei bietet sich die Anregungsfrequenz, mit welcher eine Schwingungsform an dem wenigstens einen Schwingungsabschnitt der Pipettenspitze angeregt wird, als Scharparameter an. Dies bedeutet, es liegt eine Mehrzahl von Referenzgrößenkurven vor, die stets die Abhängigkeit einer charakteristischen Schwingungsgröße von der im Aufnahmevolumen aufgenommenen Dosierflüssigkeitsmenge darstellen, wobei jede Referenzgrößenkurve mit einer anderen Anregungsfrequenz ermittelt wurde. Da sich mit der im Aufnahmevolumen aufgenommenen Dosierflüssigkeitsmenge die Gesamtmasse der Pipettenspitze ändert, ändert sich damit auch die Eigenfrequenz der Pipettenspitze, so dass die Anregungsfrequenz einen hochauflösenden Scharparameter zur Auflösung unterschiedlicher aufgenommener Dosierflüssigkeitsmengen darstellt.

- 12 -

Dann kann das hier diskutierte erfindungsgemäße Verfahren den Schritt eines Auswählens einer Anregungsfrequenz nach Maßgabe der Schar von Referenzgrößenkurven umfassen. Mit der Auswahl einer für die zu erfüllende Pipettieraufgabe möglichst geeigneten Referenzgrößenkurve kann somit
5 auch die für den Regelungsvorgang vorteilhafteste Anregungsfrequenz ermittelt werden.

Zusätzlich oder alternativ können Referenzgrößenkurven bereitgestellt sein, die die Phasenverschiebung zwischen angeregter und anregender Schwin-
10 gung oder die Amplitude der angeregten Schwingung in Abhängigkeit von der Frequenz der anregenden Schwingung abbilden. Die aufgenommene Dosierflüssigkeitsmenge kann dann der Scharparameter sein.

Hier sind Piezoaktoren/Sensoren als Schwingungsanregungseinrichtung
15 oder/und als Schwingungssensoren von Vorteil, da diese Piezoaktoren/Sensoren mit unterschiedlichen Anregungsfrequenzen anregen können und ebenso unterschiedliche Schwingungsformen zu erfassen in der Lage sind. Außerdem kann mit ein- und demselben Piezoelement sowohl eine Schwingungsform angeregt als auch erfasst werden.

20 Wie oben bereits angedeutet wurde, kann dann das Auswählen einer Anregungsfrequenz nach Maßgabe der Schar von Referenzgrößenkurven in folgenden Unterschritten erfolgen:

- 25 - Bestimmen einer Referenzgrößenkurve, welche bei der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge einen charakteristischen Verlaufspunkt, wie etwa Extrempunkt, Wendepunkt, Terrassenpunkt oder dgl., aufweist,
- Bestimmen der dieser Referenzgrößenkurve zugeordneten Anregungsfrequenz,
- 30 - Auswählen dieser Anregungsfrequenz als der beim Anregen der Schwingungsform zu verwendenden Anregungsfrequenz.

- 13 -

In dem hier bevorzugt vorgeschlagenen Regelungsverfahren mit zahlenwert-unabhängigen Regelgrößen kann dann der eingangs genannte Schritt des Vergleichens von erfasster Größe und Referenzgröße einen Unterschnitt eines Bestimmens umfassen, ob die erfasste Größe einen charakteristischen Verlaufspunkt, wie etwa Extrempunkt, Wendepunkt, Terrassenpunkt und dergleichen, aufweist, welcher dem als die wenigstens eine Referenzgröße bestimmten charakteristischen Verlaufspunkt entspricht.

Die Entsprechung von charakteristischen Verlaufspunkten in den beiden für die hier beschriebene Regelung relevanten Kurven kann dann besonders leicht festgestellt werden, wenn ein charakteristischer Verlaufspunkt in der betreffenden Kurve nur ein einziges Mal vorkommt, beispielsweise beide Kurven jeweils nur einen gleichartigen Extrempunkt aufweisen.

Aber auch dann, wenn charakteristische Verlaufspunkte mehrfach auftreten, etwa mehrere lokale Minima und Maxima vorhanden sind, kann aus der Abfolge von Verlaufspunkten eine Zuordnung der charakteristischen Verlaufspunkte zwischen Referenzgrößenkurve und Kurve der wenigstens einer erfassten Größe hergestellt werden.

Um einen charakteristischen Verlaufspunkt zuverlässig als solchen erkennen zu können, ist es überdies vorteilhaft, wenn das Aspirieren oder/und Dispensieren von Dosierflüssigkeit zunächst über das Erreichen der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen hinaus fortgesetzt wird.

Die so überdosierte Menge kann nachfolgend durch den dann eindeutig erkannten charakteristischen Verlaufspunkt als Zielgröße einfach korrigiert werden.

Die eingangs genannte Aufgabe wird außerdem gelöst durch eine Pipettiervorrichtung, welche zur Ausführung des vorstehend beschriebenen Verfahrens ausgebildet ist.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der beiliegenden Zeichnungen näher beschrieben werden. Es stellt dar:

Fig. 1 eine grobschematische Teilschnittansicht durch eine erfindungsgemäße Pipettiervorrichtung mit einem Pipettierrohr und einer daran angekoppelten Pipettenspitze, welche mit ihrer Pipettieröffnung in einen Vorrat von Dosierflüssigkeit eingetaucht ist und in deren Aufnahmevolumen eine Ist-Dosierflüssigkeitsmenge aufgenommen ist,

Fig. 2 ein erstes Beispiel für eine mögliche Referenzkurvenschar und

Fig. 3 ein zweites Beispiel für eine mögliche Referenzkurvenschar.

In Fig. 1 ist eine Pipettiervorrichtung allgemein mit 10 bezeichnet. Die Pipettiervorrichtung 10 umfasst wenigstens ein Pipettierrohr 12 mit einem darin vorgesehenen Pipettierkanal 14, welcher radial durch ein Zylinderrohr 16 begrenzt ist, in dem ein Kolben 18 durch einen Motor 20 über eine Kolbenstange 22 längs der Pipettierachse P verlagerbar aufgenommen sein kann.

Statt eines verlagerbaren Kolbens 18 kann das Pipettierrohr 12 mit einer beliebigen anderen Druckveränderungsvorrichtung zur Veränderung des Drucks eines Arbeitsfluids im Pipettierkanal 14 in an sich bekannter Weise gekoppelt sein. Am kopplungsseitigen Längsende 12a des Pipettierrohrs 12 kann das Zylinderrohr 16 einen Radialflansch 24 aufweisen, auf welchem in an sich bekannter Weise ein elastomerer Ring 26 ruht, welcher um die Pipettierachse P umläuft.

Das Zylinderrohr 16 kann radial außen durch eine Quetschvorrichtung, etwa ein Quetschrohr 28, umgeben sein, welches relativ zum Zylinderrohr 16 längs der Pipettierachse P bewegbar vorgesehen ist, um den Elastomerring 26 zwischen einer entspannten Stellung und einer in Fig. 1 dargestellten in axialer Richtung gequetschten Stellung zu verstellen.

- 15 -

Weiter radial außen kann das Zylinderrohr 16 und somit auch das Quetschrohr 28 durch eine Abstreifvorrichtung, etwa ein Abstreifrohr 30, umgeben sein, welches dazu dient, durch Relativverlagerung relativ zum Quetschrohr 16 eine am Pipettierrohr 12 aufgenommene Pipettenspitze 32 axial abzustreifen.

Der Motor 20, wie die Relativbewegungen des Quetschrohrs 28 und des Abstreifrohrs 30 relativ zum Zylinderrohr 16 können durch eine Steuervorrichtung 35 gesteuert werden.

Die Pipettenspitze 32 weist in der Regel an einem dosierseitigen Längsende 32a eine Dosieröffnung 34 auf und weist an einem dem dosierseitigen Längsende 32a entgegengesetzten kopplungsseitigen Längsende 32b in der Regel einen Kopplungsabschnitt 36 auf, welcher mit dem Pipettierrohr 12, etwa durch Anlageeingriff eines Vorsprungs 38 radial innen im Kopplungsabschnitt 36 der Pipettenspitze 32 mit dem Radialflansch 24 des Zylinderrohrs 16 in eine definierte axiale Relativposition bringbar sein kann.

Weiter kann radial innen im Kopplungsabschnitt 36 der Pipettenspitze in an sich bekannter Weise eine Umfangsnut 40 vorgesehen sein, mit welcher der Elastomerring 26 in seiner gequetschten Stellung in Formschlusseingriff bringbar ist, um die Pipettenspitze 32 sicher am Pipettierrohr 12 zu halten und mit diesem zu koppeln.

An der Pipettiervorrichtung 10 kann radial innerhalb des Kopplungsabschnitts 36 der Pipettenspitze 32, etwa am Zylinderrohr 16, genauer beispielsweise am Radialflansch 24, eine Schwingungsanregungsvorrichtung 42 vorgesehen sein, welche über in Fig. 1 nicht dargestellte signal- und energieübertragende Leitungen mit der Steuervorrichtung 35 gekoppelt sein kann.

Alternativ oder zusätzlich kann eine Schwingungsanregungsvorrichtung 44 radial außen an die Pipettenspitze 32 angekoppelt sein, etwa im Bereich des Kopplungsabschnitts 36. Auch diese Schwingungsanregungsvorrichtung 44 kann über eine signal- und energieübertragende Leitungsanordnung 46 mit der Steuervorrichtung 35 in Signal- und Energieübertragungsverbindung stehen.

Dann, wenn an dem Pipettierrohr 12 eine Pipettenspitze 32 angekoppelt ist, befindet sich die Schwingungsanregungseinrichtung 42 in Anlageeingriff mit der Pipettenspitze 32, so dass eine Schwingung der Schwingungsanregungsvorrichtung 42 auf die Pipettenspitze 32 übertragbar ist.

Ebenso ist eine Schwingung der Schwingungsanregungsvorrichtung 44 auf die Pipettenspitze 32 übertragbar.

Vorzugsweise werden als Schwingungsanregungsvorrichtungen 42 und 44 Piezokristalle verwendet, da diese nicht nur zur Schwingungsanregung, sondern auch zur Schwingungserfassung verwendet werden können. Es soll jedoch nicht ausgeschlossen sein, dass von den Schwingungsanregungsvorrichtungen 42 und 44 gesondert ausgebildete Schwingungssensoren radial innen am kopplungsseitigen Längsende 12a des Pipettierrohrs 12 oder/und radial außen an der Pipettenspitze 32 vorgesehen sind.

In Fig. 1 ist ein Zustand gezeigt, in dem die Pipettenspitze 32 mit ihrer Pipettieröffnung 34 mit einer Eintauchtiefe ET in einen Vorrat 48 von Dosierflüssigkeit 50 eingetaucht ist, um daraus Dosierflüssigkeit 50 in ein Aufnahmevolumen 52 im Inneren der Pipettenspitze 32 zu aspirieren. Wie in Fig. 1 zu erkennen ist, ist bereits eine Menge an Dosierflüssigkeit 50 im Aufnahmevolumen 52 der Pipettenspitze 32 vorhanden.

Mit einer Änderung der Menge an Dosierflüssigkeit 50 im Aufnahmevolumen 52 ändert sich das Schwingungsverhalten der Pipettenspitze 32. Aus diesem Grunde ist es grundsätzlich möglich, die im Aufnahmevolumen 52 aufge-

- 17 -

nommene Menge an Dosierflüssigkeit 50 durch Schwingungsanregung der Pipettenspitze 32 und Erfassen einer angeregten Schwingungsform der Pipettenspitze 32 zu ermitteln.

- 5 Überraschenderweise ist dies auch kontinuierlich oder quasi-kontinuierlich bei in Dosierflüssigkeit 50 eingetauchter Pipettenspitze 32 möglich, wie in Fig. 1 dargestellt ist.

10 Zwar dämpft die Pipettenspitze 32 radial außen benetzende Dosierflüssigkeit 50 des Vorrats 48 eine Schwingung der Pipettenspitze 32, dennoch kann überraschenderweise die im Aufnahmevolumen 52 aufgenommene Ist-Dosierflüssigkeitsmenge sehr genau an eine gewünschte Soll-Dosierflüssigkeitsmenge herangeführt werden.

- 15 Hierzu dient die Steuervorrichtung 35 für den Aspirations- oder/und Dispensationsvorgang als Regelvorrichtung. Sie weist bevorzugt einen Datenspeicher 54 auf.

20 In dem Datenspeicher 54 kann eine Referenzkurvenschar hinterlegt sein, wie sie beispielsweise in Fig. 2 vereinfacht dargestellt ist.

25 Die Referenzkurvenschar der Fig. 2, welche der Übersichtlichkeit der zeichnerischen Darstellung halber lediglich aus drei beispielhaften Referenzkurven 60, 62 und 64 besteht, enthält Referenzkurven, von welchen jede einen Zusammenhang einer Phasenverschiebung zwischen der anregenden Schwingungsform und der angeregten Schwingungsform in Abhängigkeit von der im Aufnahmevolumen 52 aufgenommenen Ist-Dosierflüssigkeitsmenge repräsentiert.

- 30 Jede der drei Referenzkurven 60, 62 und 64 der Fig. 2 ist bei einer anderen Anregungsfrequenz einer ebenfalls mit der Eintauchtiefe ET als einer Referenzeintauchtiefe in einen Vorrat 48 eingetauchten Pipettenspitze 32 ermittelt worden. Genauer ist die punktiert dargestellte Referenzkurve 60 bei ei-

- 18 -

ner Anregungsfrequenz von 28600 Hz ermittelt worden, die mit durgezogener Linie dargestellte Referenzkurve 62 mit einer Anregungsfrequenz von 28500 Hz und die strichpunktierte Referenzkurve 64 mit einer Anregungsfrequenz von 28200 Hz.

5

Jede Referenzkurve 60, 62 und 64 weist je einen Extrempunkt 61, 63 bzw. 65 auf, und zwar die Referenzkurve 60 einen Extrempunkt 61 bei einer Dosierflüssigkeitsmenge von 22,6 μ l, die Referenzkurve 62 einen Extrempunkt 63 bei einer Dosierflüssigkeitsmenge von 23,6 μ l und die Referenzkurve 64 einen Extrempunkt 65 bei einer Dosierflüssigkeitsmenge von 26,5 μ l.

10

Es seien die Referenzkurven 60, 62 und 64 von Fig. 2 allesamt ein- und derselben Schwingungsmoden zugeordnet, etwa einer Transversalschwingung der Pipettenspitze 32 orthogonal zur Pipettierachse P. Daneben können weitere Diagramme wie jenes der Fig. 2 mit Referenzkurven der Phasenverschiebung als Funktion der im Aufnahmevolumen 52 aufgenommenen Dosierflüssigkeitsmenge bestehen, welche jeweils einer anderen Schwingungsmoden, etwa einer Torsionsschwingung der Pipettenspitze 32 um die Pipettierachse P und einer Longitudinalschwingung der Pipettenspitze 32 längs der Pipettenachse P zugeordnet sind.

15

20

Da die Referenzkurven anderer Schwingungsmoden bei gleicher Anregungsfrequenz andere Extrempunkte oder allgemein andere charakteristische Verlaufspunkte aufweisen als die in Fig. 2 Dargestellten, kann man durch Hinzunahme von Referenzkurvenscharen weiterer Schwingungsmoden das Auflösungsvermögen des hier diskutierten Pipettierregelverfahrens erhöhen.

25

Beispielhaft sei die Aufgabe gestellt, mit der Pipettiervorrichtung 10 von Fig. 1 eine Dosierflüssigkeitsmenge von 26,5 μ l zu aspirieren.

30

Die Steuervorrichtung 35, die in diesem Falle als Regelvorrichtung wirkt, wird innerhalb der Gruppe von Referenzkurvenscharen jene Schar aus Fig. 2

auswählen, da diese eine Referenzkurve aufweist, welche bei der gewünschten Soll-Dosierflüssigkeitsmenge von 26,5 µl einen charakteristischen Verlaufspunkt, nämlich einen Extrempunkt, aufweist. Damit kann für die Pipettenspitze 32 von Fig. 1 eine Schwingungsmode der anzuregenden Schwingung ausgewählt werden. Es handelt sich dabei um die der Referenzkurvenschar von Fig. 2 zugeordneten Schwingungsmode.

Innerhalb der so gewählten Referenzgrößenkurvenschar wird die Steuervorrichtung die Referenzgrößenkurve 64 auswählen, da deren Extrempunkt 64 geeignet ist, den Soll-Dosierflüssigkeitsmengenwert zu repräsentieren.

Wie nachfolgend gezeigt werden wird, kommt es dabei nicht auf den dem Extrempunkt 65 zugeordneten Zahlenwert der Phasenverschiebung an, sondern vielmehr nur darauf, dass der Extrempunkt 65 als solcher auffindbar ist. Die nachfolgend beschriebene Regelung kann also lediglich anhand der qualitativen Eigenschaft der ausgewählten Referenzgrößenkurve, nicht jedoch anhand ihrer quantitativen Eigenschaften erfolgen.

Bei Pipettiervorrichtungen, wie sie die Pipettiervorrichtung 10 von Fig. 1 beispielhaft darstellt, also bei Pipettiervorrichtungen mit wechselbarer Pipettenspitze 32, ist die Güte der Schwingungskopplung zwischen der Schwingungsanregungsvorrichtung 42 oder/und 44 und der Pipettenspitze 32 ein das Schwingungsantwortverhalten der Pipettenspitze 32 beeinflussender Umstand.

Mit Auswahl der Referenzgrößenkurve 64 ist aufgrund des dieser Referenzgrößenkurve zugeordneten Scharparameterwerts von 28200 Hz auch die Anregungsfrequenz bestimmt, mit welcher die Steuervorrichtung 35 die Schwingungsanregungsvorrichtung 42 oder/und 44 während des Aspirationsvorgangs betreibt. Auch die Eintauchtiefe ist festgelegt. Sie ist die Referenzeintauchtiefe, mit welcher die Referenzgrößenkurve 64 ermittelt wurde. Diese Referenzeintauchtiefe ist vorzugsweise im Datenspeicher 54 hinterlegt und aus diesem auslesbar.

Die Pipettenspitze 32 wird also in dem an das Pipettierrohr 12 angekoppelten Zustand in den Vorrat 48 an Dosierflüssigkeit 50 mit der Referenzeintauchtiefe eingetaucht, woraufhin die Steuervorrichtung 35 den Motor 20 in Betrieb setzt, um durch Bewegung des Kolbens 18 von der Pipettieröffnung 34 weg im Aufnahmevolumen 52 gegenüber der Außenumgebung der Pipettenspitze 32 einen Unterdruck zu erzeugen und dadurch Dosierflüssigkeit 50 zu aspirieren.

Während des Aspirationsvorgangs wird kontinuierlich iterativ die Pipettenspitze 32 über die Schwingungsanregungsvorrichtung 42 oder/und 44 mit 28200 Hz zu einer Schwingung der Schwingungsmoden angeregt, welche der Referenzgrößenkurve 64 zugeordnet ist. Durch die ebenfalls als Schwingungssensoren verwendeten Schwingungsanregungsvorrichtungen 42 oder/und 44 wird die Schwingungsantwort der Pipettenspitze 32 auf die Anregung erfasst, und zwar im hier diskutierten Beispiel in Form der Phasenverschiebung zwischen anregender und angeregter Schwingung. Mit zunehmender Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen 52 wird ein tatsächlicher Phasenverschiebungsverlauf 66 erfasst, wie er in Fig. 2 strichpunkt-punktiert gezeichnet ist.

Der Aspirationsvorgang wird über den Extrempunkt 67 der erfassten Größenkurve 66 hinaus fortgesetzt, etwa bis zum Punkt 68, um den charakteristischen Verlaufspunkt 67 sicher als Extrempunkt der erfassten Größenkurve 66 zu erkennen, welcher dem Extrempunkt 65 der Referenzgrößenkurve 64 entspricht.

Unabhängig von der Güte der Schwingungskopplung liegt der Extrempunkt 67 der erfassten Größenkurve stets bei dem gewünschten Soll-Dosierflüssigkeitsmengenwert, wenn mit der zugeordneten Anregungsfrequenz von 28200 Hz angeregt wird.

In nachfolgenden Pipettiervorgängen mit wechselnden Pipettenspitzen mag die erfasste Größenkurve 66 steiler oder flacher verlaufen, ihr Extrempunkt wird jedoch stets bei 26,5 µl liegen.

- 5 Wenn der Extrempunkt 67 als solcher erkannt ist, wird bei Erreichen etwa des Punktes 68 mit der Aspiration abgebrochen und Dosierflüssigkeit 50 dispensiert, bis die Phasenverschiebung wieder den Extrempunkt 67 erreicht hat. Dann stimmt die Ist-Dosierflüssigkeitsmenge mit der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen 52 überein.

10

Alternativ oder zusätzlich kann im Speicher 54 der Steuervorrichtung 35 auch die Referenzgrößenkurvenschar von Fig. 3 gespeichert sein, welche wiederum eine von mehreren Referenzgrößenkurvenscharen einer Gruppe von derartigen Scharen sein kann, wie dies zuvor für die Referenzgrößenkurvenschar von Fig. 2 geschildert wurde.

15

Der Scharparameter der Referenzgrößenkurvenschar von Fig. 3 ist die Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen 52. Alle Referenzgrößenkurven 70, 72 und 74 der Schar von Fig. 3 zeigen die Abhängigkeit der Phasenverschiebung zwischen anregender und angeregter Schwingungsform in Abhängigkeit von der Anregungsfrequenz.

20

Die in Fig. 3 strichlinierte Referenzgrößenkurve 70 ist einer Dosierflüssigkeitsmenge von 26,53 µl zugeordnet und wurde mit einer Pipettenspitze ermittelt, in der diese Dosierflüssigkeitsmenge aufgenommen war.

25

Die punktiert dargestellte Referenzgrößenkurve 72 in Fig. 3 ist einer Dosierflüssigkeitsmenge von 23,11 µl zugeordnet.

- 30 Schließlich ist die mit durchgezogener Linie dargestellte Referenzgrößenkurve 74 in Fig. 3 einer Dosierflüssigkeitsmenge von 21,41 µl zugeordnet.

Die Verwendung einer Referenzgrößenkurvenschar gemäß Fig. 3 bietet sich an, wenn stets wiederkehrende gleiche Dosierflüssigkeitsmengen aspiriert oder/und dispensiert werden sollen, so dass für jede Dosierflüssigkeitsmenge eine Referenzgrößenkurve hinterlegt werden kann. Dagegen bietet sich
5 die Referenzgrößenkurvenschar von Fig. 2 an, wenn beliebige Dosierflüssigkeitsmengen aspiriert oder/und dispensiert werden sollen, da mit den Referenzgrößenkurven der Fig. 2 auch interpolierte oder nahe bei aber nicht exakt auf Extrempunkten oder charakteristischen Verlaufspunkten liegende Dosierflüssigkeitsmengenwerte repräsentiert werden können, wenngleich mit
10 geringfügig reduzierter Genauigkeit.

Die Referenzgrößenkurven 70, 72 und 74 von Fig. 3 weisen wiederum Extrempunkte der Phasenverschiebung auf, und zwar die Referenzgrößenkurve 70 einen Extrempunkt 71 bei einem Frequenzwert von 28700 Hz, die Referenzgrößenkurve 72 einen Extrempunkt 73 bei einem Frequenzwert von
15 28950 Hz und die Referenzgrößenkurve 74 einen Extremwert 75 bei einem Wert von 29020 Hz.

Dann, wenn beispielsweise 26,53 µl einer vorbestimmten Dosierflüssigkeit
20 50 in eine Pipettenspitze 32 aspiriert werden sollen, wird die Steuervorrichtung 35 in Fig. 3 die Referenzkurve 74 auswählen, deren Scharparameterwert der gewünschten Soll-Dosierflüssigkeitsmenge entspricht. Anhand des der ausgewählten Referenzgrößenkurve 74 zugeordneten Extrempunkts 75 ist die für den Aspirationsvorgang vorteilhafte Anregungsfrequenz von
25 29020 Hz bestimmt. Weiter kann aus dem Datenspeicher 54 die der Referenzgrößenkurve 74 zugeordnete Referenzeintauchtiefe als die für den Aspirationsvorgang vorteilhafterweise anzuwendende Eintauchtiefe ausgelesen werden.

30 Anschließend wird die Pipettenspitze 32 mit der Pipettieröffnung 34 in den Vorrat 48 der Dosierflüssigkeit 50 mit der ermittelten Eintauchtiefe eingetaucht und der Aspirationsvorgang begonnen.

- 23 -

Während des Aspirationsvorgangs wird kontinuierlich die Pipettenspitze 32 durch die Schwingungsanregungsvorrichtung 42 oder/und 44 mit 29020 Hz in der der Referenzgrößenkurvenschar von Fig. 3 zugeordneten Schwingungsmoden zur Schwingung angeregt. Dabei wird ebenso kontinuierlich iterativ die Phasenverschiebung zwischen anregender und angeregter Schwingungsform erfasst.

Wenn ein Extrempunkt der Phasenverschiebung durch geringfügiges Überaspirieren über den Soll-Dosierflüssigkeitsmengenwert hinaus sicher erkannt ist, wird der Aspirationsvorgang beendet und Dosierflüssigkeit 50 dispensiert, bis der ermittelte Extrempunkt der Phasenverschiebung wieder erreicht ist. Dann sind 26,53 µl Dosierflüssigkeit 50 im Aufnahmevolumen 52 der Pipettenspitze 32 vorhanden. Da die Menge an Dosierflüssigkeit 50 im Vorrat 48 im dargestellten Beispiel wenigstens um eine Größenordnung größer ist als die im Aufnahmevolumen 52 aufgenommene Dosierflüssigkeitsmenge, kann der Dosierflüssigkeitsspiegel 51 des Vorrats 48 während des Aspirationsvorgangs als im Wesentlichen konstant angesehen werden, so dass die Pipettenspitze 32 während des Aspirationsvorgangs nicht nachgeführt werden muss, um die Eintauchtiefe ET im Wesentlichen konstant zu halten.

Wiederum ist es dabei gleichgültig, welchen konkreten Wert die Phasenverschiebung an dem festgestellten Extrempunkt aufweist. Es reicht für eine exakte Dosierung völlig aus, den Extrempunkt als solchen zu erkennen.

Anstelle der Phasenverschiebung in den Fig. 2 und 3 kann auch die Schwingungsamplitude über die Dosierflüssigkeitsmenge oder über die Frequenz aufgetragen sein.

Mit dem hier vorgeschlagenen Regelverfahren können Flüssigkeiten aller Art mit großer Genauigkeit aspiriert oder/und dispensiert werden.

Ansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung einer durch eine Dosieröffnung (34) einer
5 Pipettenspitze (32) in ein Aufnahmevolumen (52) der Pipettenspitze
(32) aspirierten oder/und aus dem Aufnahmevolumen (52) der Pipet-
tenspitze (32) dispensierten Menge an Dosierflüssigkeit (50), wobei das
Verfahren folgende Schritte umfasst:
- Bereitstellen wenigstens einer Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73,
10 75) wenigstens einer Referenzschwingungsform,
 - Anregen einer Schwingungsform wenigstens eines Schwingungs-
abschnitts (bei 32b) der Pipettenspitze (32),
 - Erfassen wenigstens einer Größe der angeregten Schwingungs-
form des Schwingungsabschnitts (bei 32b) und
 - 15 - Vergleichen der wenigstens einen erfassten Größe der angeregten
Schwingungsform mit der wenigstens einen Referenzgröße (60, 62,
64; 70, 72, 74) der Referenzschwingungsform,
- dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren ein Regelungsverfahren
ist, bei welchem das Bereitstellen der wenigstens einen Referenz-
20 größe (61, 63, 65; 71, 73, 75) folgenden Schritt umfasst:
- Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73,
75) derart, dass sie eine gewünschte, zum Ermittlungszeitpunkt von
einer im Aufnahmevolumen (52) vorhandenen Ist-Dosierflüssig-
keitsmenge abweichende Soll-Dosierflüssigkeitsmenge repräsen-
25 tiert,
- wobei die Schritte des Anregens der Schwingungsform, der Erfassung
der wenigstens einen angeregten Größe und des Vergleichs derselben
mit der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75) iterativ
solange während einer Aspiration von Dosierflüssigkeit (50) bei in Do-
30 sierflüssigkeit (50) eingetauchter Pipettieröffnung (34) oder während ei-
ner Dispensation von Dosierflüssigkeit (50) wiederholt werden, bis die
wenigstens eine erfasste Größe mit der wenigstens einen Referenzgrö-
ße (61, 63, 65; 71, 73, 75) übereinstimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgende weitere Schritte umfasst:
- 5 - Ermitteln einer der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75) zugeordneten Referenzeintauchtiefe der Pipettenspitze (32)
- Einstellen der aktuellen Eintauchtiefe (ET) der Pipettenspitze (32) auf die Referenzeintauchtiefe.
- 10
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgenden weiteren Schritt umfasst:
- Nachführen der Pipettenspitze (32) während der Aspiration
- 15 oder/und Dispensation, um die Eintauchtiefe (ET) der Pipettenspitze (32) im Wesentlichen bei der Referenzeintauchtiefe zu halten.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgenden Schritt umfasst:
- 20 - Auswählen einer Referenzgrößenkurve (60, 62, 64; 70, 72, 74) aus einer Schar von Referenzgrößenkurven (60, 62, 64; 70, 72, 74).
5. Verfahren nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgenden Schritt umfasst:
- 25 - Auswählen einer Schar von Referenzgrößenkurven (60, 62, 64; 70, 72, 74) aus einer Gruppe von Referenzgrößenkurvenscharen, wobei die Gruppenparameter die Schwingungsmode des Schwingungsabschnitts oder/und die Dosierflüssigkeit ist beziehungsweise
- 30 sind.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet, dass die Referenzgrößenkurven (60, 62, 64; 70, 72, 74) Funktionen der Phasenverschiebung zwischen angeregter Schwingungsform und Anregungsschwingungsform in Abhängigkeit von der Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen (52) sind.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass die Referenzgrößenkurven Funktionen der Amplitude der angeregten Schwingungsform in Abhängigkeit von der Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen (52) sind.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass das Ermitteln der wenigstens einen Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75) folgende Unterschritte umfasst:
- Bestimmen einer Referenzgrößenkurve (60, 62, 64; 70, 72, 74), welche bei der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge einen charakteristischen Verlaufspunkt (61, 63, 65; 71, 73, 75), wie etwa Extrempunkt, Wendepunkt, Terrassenpunkt oder dgl., aufweist,
 - Bestimmen des dieser Referenzgrößenkurve (60, 62, 64; 70, 72, 74) zugeordneten charakteristischen Verlaufspunkts (61, 63, 65; 71, 73, 75) als die wenigstens eine Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75).
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass der Scharparameter der Referenzkurven (60, 62, 64) die Anregungsfrequenz ist, wobei das Verfahren folgenden Schritt umfasst:
- Auswählen einer Anregungsfrequenz nach Maßgabe der Schar von Referenzgrößenkurven (60, 62, 64).
10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt des Auswählens der Anregungsfrequenz folgende Unterschritte umfasst:

- 27 -

- Bestimmen einer Referenzgrößenkurve (60, 62, 64), welche bei der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge einen charakteristischen Verlaufspunkt (61, 63, 65), wie etwa Extrempunkt, Wendepunkt, Terrassenpunkt oder dgl., aufweist,
 - 5 - Bestimmen der dieser Referenzgrößenkurve (60, 62, 64) zugeordneten Anregungsfrequenz,
 - Auswählen dieser Anregungsfrequenz als der beim Anregen der Schwingungsform zu verwendenden Anregungsfrequenz.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, unter Einbeziehung des Anspruchs 8,
dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt des Vergleichens von erfasster Größe und Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75) folgenden Unterschrift umfasst:
- 15 - Bestimmen, ob die erfasste Größe einen Verlaufspunkt (67), wie etwa Extrempunkt, Wendepunkt, Terrassenpunkt oder dgl., aufweist, welcher dem als die wenigstens eine Referenzgröße (61, 63, 65; 71, 73, 75) bestimmten charakteristischen Verlaufspunkt (65) entspricht.
- 20 12. Verfahren nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass das Aspirieren oder/und Dispensieren von Dosierflüssigkeit (50) zunächst über das Erreichen der Soll-Dosierflüssigkeitsmenge im Aufnahmevolumen (52) hinaus fortgesetzt wird.
- 25 13. Pipettiervorrichtung (10), welche zur Ausführung des Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildet ist.

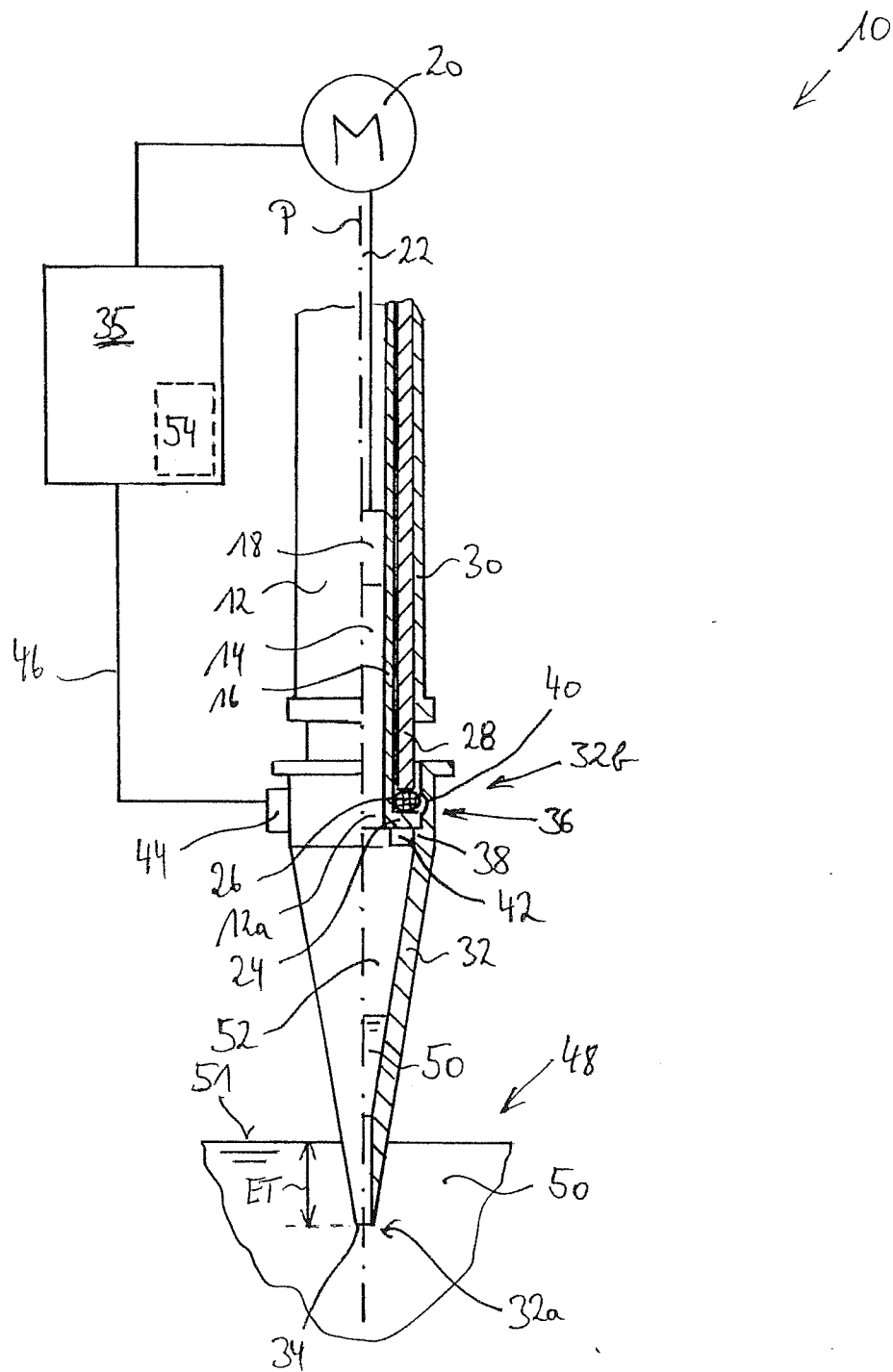


fig. 1

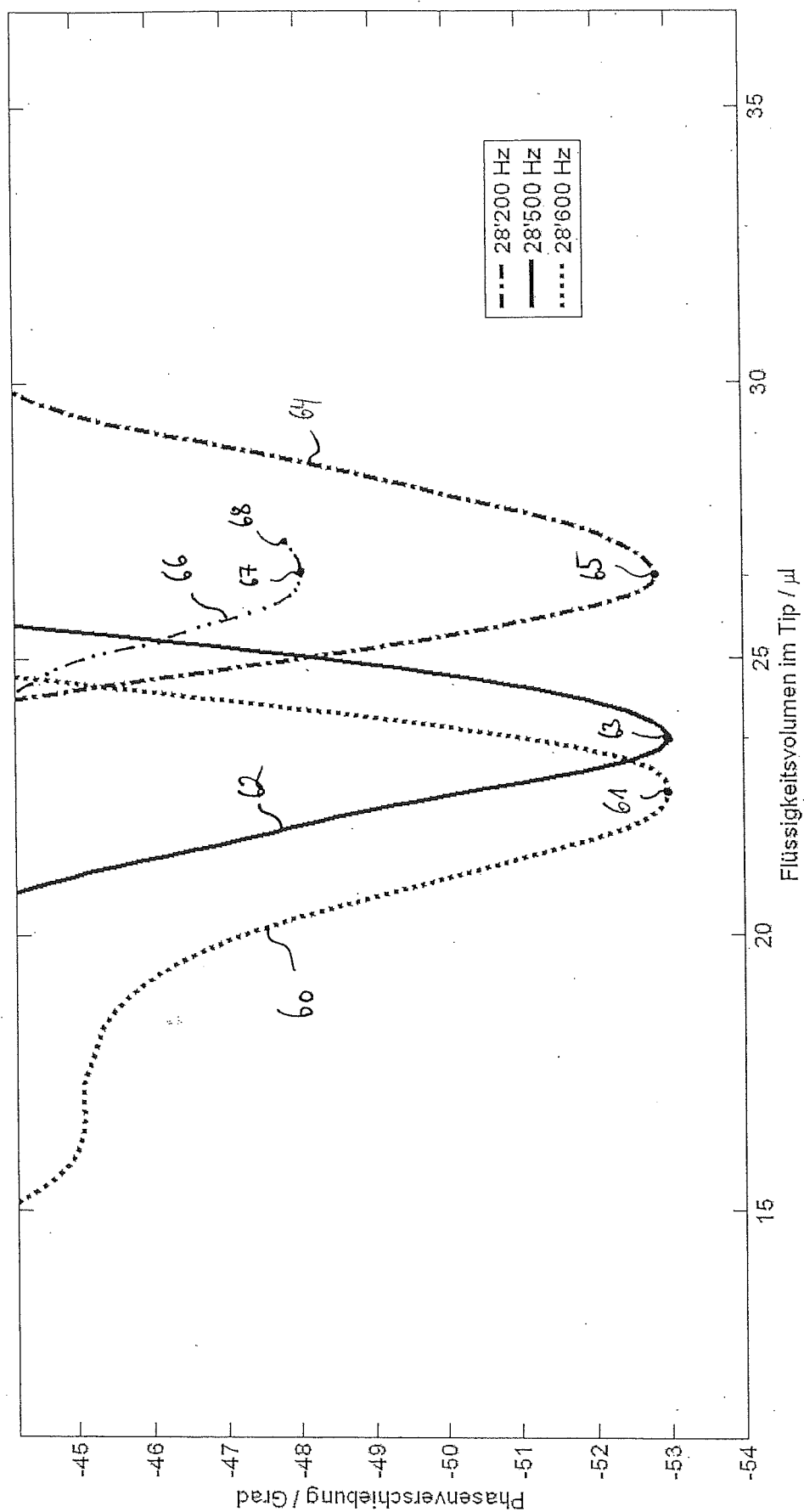


Fig. 2

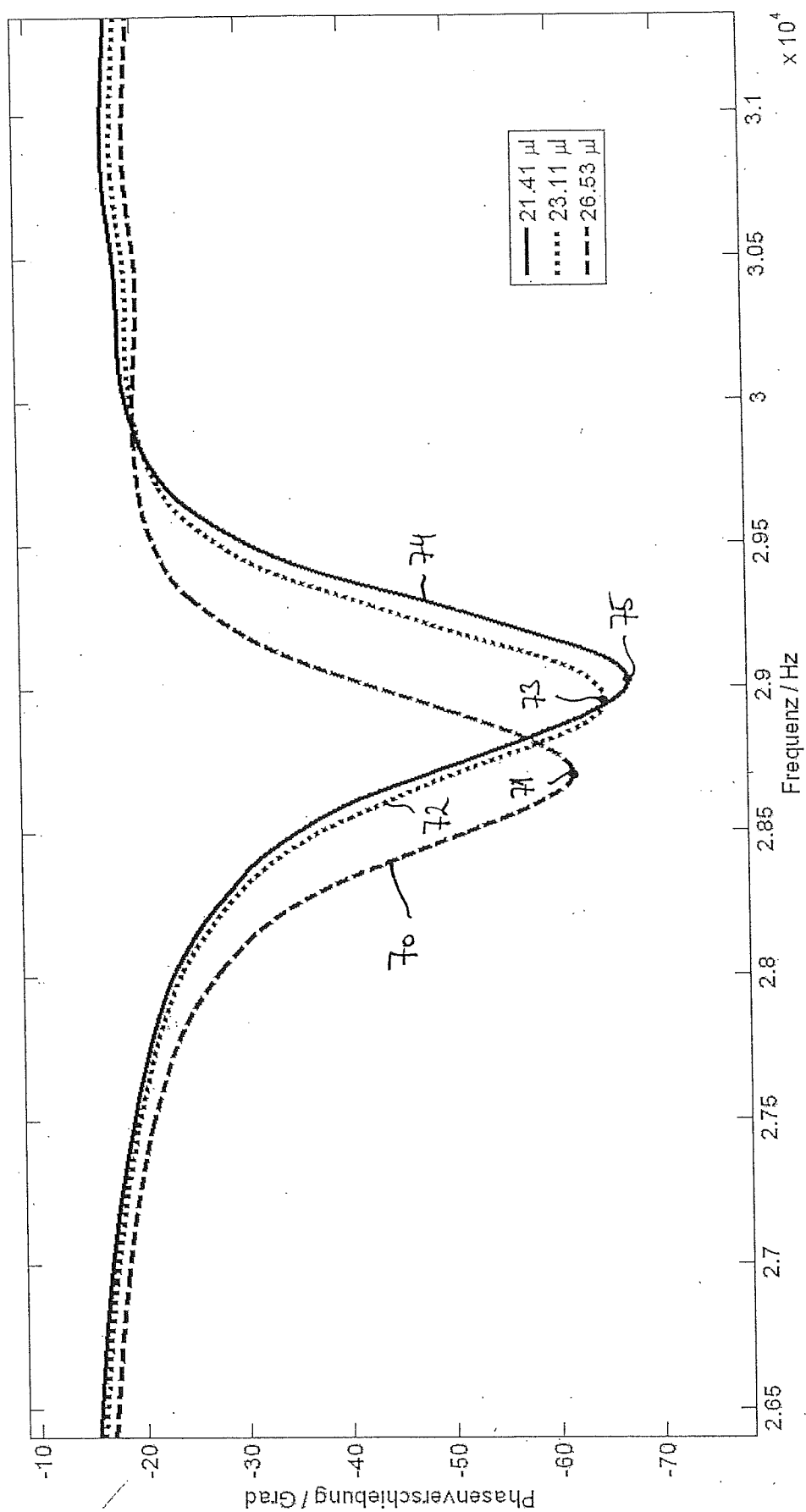


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/058680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01F11/02 G01F23/296 B01L3/02 ADD.		
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) G01F B01L		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2008 009626 A1 (ADVALYTIX AG [DE]) 27 August 2009 (2009-08-27) paragraph [0010] - paragraph [0038] paragraph [0053] - paragraph [0072]; figures 1-5	1-13
A	----- US 5 465 629 A (WAYLETT JR JOHN E [US]) 14 November 1995 (1995-11-14) column 6, line 46 - line 57	2,3
A	----- DE 10 2004 052832 A1 (EPPENDORF AG [DE]) 11 May 2006 (2006-05-11) paragraph [0007]; figures 1,.2 -----	1,13
<input style="width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" style="width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;" type="checkbox"/> 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 17 September 2012	Date of mailing of the international search report 26/09/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Feldhoff, Roger	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/058680

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102008009626 A1	27-08-2009	AU 2009217091 A1	27-08-2009
		CN 101952693 A	19-01-2011
		DE 102008009626 A1	27-08-2009
		EP 2247927 A1	10-11-2010
		JP 2011512528 A	21-04-2011
		RU 2010138578 A	27-03-2012
		US 2011000276 A1	06-01-2011
		WO 2009103392 A1	27-08-2009

US 5465629 A	14-11-1995	AT 170293 T	15-09-1998
		AU 670449 B2	18-07-1996
		AU 4599393 A	04-01-1994
		CA 2136630 A1	23-12-1993
		DE 69320632 D1	01-10-1998
		DE 69320632 T2	15-04-1999
		EP 0645017 A1	29-03-1995
		JP 3049615 B2	05-06-2000
		JP H08501149 A	06-02-1996
		US 5465629 A	14-11-1995
		WO 9325914 A1	23-12-1993

DE 102004052832 A1	11-05-2006	DE 102004052832 A1	11-05-2006
		EP 1653236 A1	03-05-2006
		JP 4569874 B2	27-10-2010
		JP 2006177929 A	06-07-2006
		US 2006090576 A1	04-05-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/058680

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01F11/02 G01F23/296 B01L3/02 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01F B01L		
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, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2008 009626 A1 (ADVALYTIX AG [DE]) 27. August 2009 (2009-08-27) Absatz [0010] - Absatz [0038] Absatz [0053] - Absatz [0072]; Abbildungen 1-5	1-13
A	----- US 5 465 629 A (WAYLETT JR JOHN E [US]) 14. November 1995 (1995-11-14) Spalte 6, Zeile 46 - Zeile 57	2,3
A	----- DE 10 2004 052832 A1 (EPPENDORF AG [DE]) 11. Mai 2006 (2006-05-11) Absatz [0007]; Abbildungen 1,.2 -----	1,13
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ 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 17. September 2012		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 26/09/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Feldhoff, Roger

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/058680

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102008009626 A1	27-08-2009	AU 2009217091 A1	27-08-2009
		CN 101952693 A	19-01-2011
		DE 102008009626 A1	27-08-2009
		EP 2247927 A1	10-11-2010
		JP 2011512528 A	21-04-2011
		RU 2010138578 A	27-03-2012
		US 2011000276 A1	06-01-2011
		WO 2009103392 A1	27-08-2009

US 5465629 A	14-11-1995	AT 170293 T	15-09-1998
		AU 670449 B2	18-07-1996
		AU 4599393 A	04-01-1994
		CA 2136630 A1	23-12-1993
		DE 69320632 D1	01-10-1998
		DE 69320632 T2	15-04-1999
		EP 0645017 A1	29-03-1995
		JP 3049615 B2	05-06-2000
		JP H08501149 A	06-02-1996
		US 5465629 A	14-11-1995
		WO 9325914 A1	23-12-1993

DE 102004052832 A1	11-05-2006	DE 102004052832 A1	11-05-2006
		EP 1653236 A1	03-05-2006
		JP 4569874 B2	27-10-2010
		JP 2006177929 A	06-07-2006
		US 2006090576 A1	04-05-2006
