



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 23 904 T2 2005.06.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 865 824 B1

(51) Int Cl.⁷: B01L 3/02
B01L 3/00

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 23 904.0

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 810 167.1

(96) Europäischer Anmeldetag: 02.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.09.1998

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 19.05.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.06.2005

(30) Unionspriorität:
97104756 20.03.1997 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH, DE, FR, IT, LI

(73) Patentinhaber:
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:
Buser, Rudolf, 8032 Zürich, CH; Szita, Nicolas,
8008 Zürich, CH; Baader, Felix, 6113 Menzingen,
CH; Burger, Jürgen, 2563 Ipsach, CH; Elsenhans,
Olivier, 8916 Jonen, CH

(74) Vertreter:
Patentanwälte Dr. H.-P. Pfeifer & Dr. P. Jany, 76137
Karlsruhe

(54) Bezeichnung: Mikromechanische Pipettierzustellung

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 eingereicht, 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

[0001] Die Erfindung betrifft eine mikromechanische Pipettierzrichtung zum Pipettieren von Flüssigkeitsvolumina in einem Bereich zwischen einem minimalen Wert kleiner als 1 µl und einem maximalen Wert von ungefähr 10 µl, umfassend ein integral gebautes Pipettiermodul mit einem Einlaß/Auslaß, der entweder mit einer abnehmbaren Pipettenspitze verbunden werden kann oder integral mit einer Pipettenspitze gebaut ist, wobei das integral gebaute Pipettiermodul eine mikromechanische Struktur umfaßt, die integral auf einem Siliziumwafer gebaut ist.

[0002] Aus dem Stand der Technik sind einige mikromechanische Strukturen bekannt, die dazu dienen, sehr kleine Flüssigkeitsmengen abzugeben.

[0003] Zu diesem Zweck kann beispielsweise eine mikromechanische Pumpe mit Ventilen eingesetzt werden. Die Volumina können jedoch nicht mit hoher Präzision abgegeben werden, was vor allem auf den durch die Betätigung der Ventile verursachten Rückfluß, die Totvolumina und die bei der Verwendung von Ventilen auftretenden Leckprobleme zurückzuführen ist. Außerdem werden mit Mikropumpen in der Regel mehrere Teilmengen von Flüssigkeiten gepumpt, bis das gesamte, abzugebende Volumen in etwa erreicht ist. Die Genauigkeit des abgegebenen Gesamtvolumens hängt somit von der Genauigkeit ab, mit der die Teilmengen bei den einzelnen Pumpvorgängen abgegeben werden.

[0004] Auf einem ähnlichen Ansatz basiert ein Verfahren (nach dem Ink-Jet-Prinzip), bei dem Mikrotröpfchen abgegeben werden, bis das gewünschte abzugebende Volumen ungefähr erreicht ist. Auch in diesem Fall hängt die Präzision, mit der das gesamte Volumen abgegeben wird, von der Präzision ab, mit der das Volumen jedes Mikrotröpfchens abgegeben wird. Die Präzision des bei diesem Verfahren erreichten pipettierten Volumens ist begrenzt, insbesondere weil sie von den Eigenschaften der pipettierten Flüssigkeit abhängt.

[0005] Bei einem anderen bekannten Verfahren, sehr kleine Flüssigkeitsmengen abzugeben, wird eine mikromechanische Pumpe verwendet, die von einem Überwachungskreis gesteuert wird, der einen anemometrischen Sensor für Flußmessungen und einen Integrator für das Ausgangssignal des Sensors umfaßt. Die Funktion des Überwachungskreises besteht darin, das von der mikromechanischen Pumpe gepumpte Volumen zu messen und sie entsprechend zu steuern. Theoretisch müßte der Überwachungskreis die mikromechanische Pumpe derart steuern, daß diese eine gleichmäßige Menge an Flüssigkeit in einem bestimmten Zeitintervall pumpt, bis das gewünschte abzugebende Volumen erreicht ist, woraufhin der Betrieb der Pumpe eingestellt wird. Dieser

Ansatz hat jedoch mehrere große Nachteile: Es gibt immer eine Verzögerung zwischen der Messung des gepumpten Volumens und der Steuerung der mikromechanischen Pumpe. Eine Korrektur des Pumpvorgangs über den Überwachungskreis kann somit erst erfolgen, nachdem das gepumpte Volumen bereits größer als das gewünschte Volumen ist. Eine solche Vorrichtung arbeitet also nicht genau genug, um sehr kleine Volumina mit hoher Präzision pipettieren zu können. Außerdem ist es bei der Verwendung von anemometrischen Sensoren für Flußmessungen erforderlich, die gepumpte Flüssigkeit zu erhitzen. Eine derartige Vorrichtung kann daher nicht zum Pumpen thermisch empfindlicher Flüssigkeiten, wie beispielsweise die in klinischen chemischen Analysiergeräten zu pipettierenden Flüssigkeiten, eingesetzt werden.

[0006] JP-A-07213926 offenbart eine Pipettierzrichtung, bei der die angesaugte oder ausgestoßene Menge durch das Auslenken einer elektrisch leitfähigen, dünnenschichtigen Membran bestimmt wird. Dazu werden die von einem elektrostatischen Aktuator erzeugten elektrostatischen Kräfte variiert. Die Vorrichtung umfaßt keine Sensormittel zum Erzeugen eines Signals, das sich auf die Auslenkung der Membran bezieht.

[0007] Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine mikromechanische Pipettierzrichtung bereitzustellen, die sehr kleine Flüssigkeitsvolumina mit hoher Präzision pipettieren kann, wobei die oben erwähnten Nachteile der Vorrichtungen aus dem Stand der Technik vermieden werden können.

[0008] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe bei einer Vorrichtung der in der Einleitung dieser Beschreibung definierten Art gelöst, wobei die Vorrichtung dadurch gekennzeichnet ist, daß sie folgendes umfaßt:
a) eine erste Kammer, die innerhalb des Pipettiermoduls angeordnet ist, wobei sich das von der ersten Kammer umfaßte Volumen durch Auslenken einer Membran verändern läßt, die Teil einer Wand der Kammer ist, wobei die erste Kammer nur eine Öffnung aufweist, die permanent offen ist und Fluid ermöglicht, in das Innere der ersten Kammer hinein zu fließen oder aus dem Inneren der ersten Kammer heraus zu fließen,
b) einen Kanal, der innerhalb des Pipettiermoduls angeordnet ist, wobei der Kanal eine direkte, ventilfreie und permanente Fluidverbindung zwischen der Öffnung der ersten Kammer und dem Einlaß/Auslaß des Pipettiermoduls herstellt,
(c) einen Aktuator zum Auslenken der Membran, wobei ein Luftvolumen oder ein Flüssigkeitsvolumen in die erste Kammer angesaugt oder aus der ersten Kammer ausgestoßen wird, was wiederum ein Ansaugen oder Ausstoßen eines Volumens einer flüssigen Probe in die Pipettenspitze hinein bzw. aus der Pipettenspitze heraus bewirkt, und
(d) ein erstes Sensormittel zum Erzeugen eines ers-

ten Ausgangssignals, das in Beziehung zu der Auslenkung der Membran steht.

[0009] Der wesentliche Vorteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung im Vergleich zu den Vorrichtungen, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, besteht darin, daß sie sehr kleine Flüssigkeitsvolumina äußerst präzise, reproduzierbar, zuverlässig und schnell pipettieren kann.

[0010] Insbesondere die Einbeziehung eines ersten Sensormittels zum Erzeugen eines ersten, auf die Auslenkung der Membran bezogenen Ausgangssignals ermöglicht beim Betrieb der Vorrichtung eine hohe Präzision sowie eine Echtzeitüberwachung der Vorrichtung, die sich für einen schnellen Vorwärtsfluß und Rückfluß in einer erfindungsgemäßen Pipettvorrichtung eignet.

[0011] Darüber hinaus hebt sich die Erfindung vorteilhaft von den aus dem Stand der Technik bekannten Vorrichtungen ab, weil sie es ermöglicht, das gesamte zu pipettierende Volumen durch einen einzelnen Hub des Aktuators zu pipettieren.

[0012] Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner ein Steuermittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators in Reaktion auf das von dem ersten Sensormittel erzeugte erste Ausgangssignal umfaßt. Das Mikropipettiermodul gemäß der Erfindung und das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators sind vorzugsweise so ausgebildet und dimensioniert, daß das mit der Pipettenspitze anzusaugende und abzugebende Gesamtvolumen mittels eines einzigen Hubs der Auslenkbewegung der Membran in die Pipettenspitze angesaugt wird.

[0013] Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Bereich der Membran Teil des ersten Sensormittels und das von diesem Sensormittel erzeugte erste Ausgangssignal charakteristisch für die Auslenkung der Membran ist.

[0014] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Bereich des Kanals Teil des ersten Sensormittels ist und sich das von dem Sensormittel erzeugte erste Ausgangssignal auf die Auslenkung der Membran bezieht.

[0015] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Bereich des Kanals eine zweite Kammer bildet und Teil eines zweiten Sensormittels zum Erzeugen eines zweiten, für den Druck in dem Kanal charakteristischen Ausgangssignals ist, und das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators den Aktuator in Reaktion auf sowohl das erste

als auch das zweite Ausgangssignal steuert.

[0016] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Bereich des Kanals eine zweite Kammer bildet und Teil eines zweiten Sensormittels zum Erzeugen eines zweiten, für den Fluß des Fluids durch den Kanal charakteristischen Ausgangssignals ist, und das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators den Aktuator in Reaktion auf sowohl das erste als auch das zweite Ausgangssignal steuert.

[0017] Die oben beschriebenen, bevorzugten Ausführungsformen, wobei multifunktionale, in der Nähe der Pipettenspitze angeordnete Sensoren miteinander verbunden werden, ermöglichen eine direkte und sehr präzise Überwachung der zu pipettierenden Kleinstvolumina sowie eine frühe und aktive Erkennung bzw. Vermeidung von Fehlfunktionen des Mikropipettiermoduls.

[0018] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung bildet ein Bereich des Kanals eine dritte, zwischen der Pipettenspitze und dem ersten oder zweiten Sensormittel angeordnete Kammer, die verhindern soll, daß pipettierte Flüssigkeit den Bereich des Kanals berührt, der das erste oder das zweite Sensormittel umfaßt.

[0019] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß der Aktuator einen elektrostatischen, einen piezoelektrischen oder einen elektromechanischen Aktuator umfaßt.

[0020] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeichnet sich dadurch aus, daß das erste Sensormittel ein kapazitiver oder elektrooptischer Sensor ist.

[0021] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das zweite Sensormittel einen Drucksensor oder einen Sensor für Flußmessungen umfaßt. Die Verwendung eines integrierten Drucksensors gemäß der vorliegenden Erfindung gewährleistet, daß das Pipettiermodul in dem normalen Bereich (zum Beispiel in bezug auf die Viskosität) arbeitet, für den das System konzipiert wurde.

[0022] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist eine Mehrzahl von Pipettiermodulen integral auf einem Siliziumwafer aufgebaut.

[0023] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Pipettenspitze eine Siliziumpi-

pettenspitze ist, die integral mit dem Pipettiermodul aufgebaut ist.

[0024] Im folgenden werden unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

[0025] [Fig. 1a](#) ist eine schematische Ansicht eines Feldes von mikromechanischen, auf einem Siliziumwafer ausgebildeten Modulen, die als Komponenten einer ersten Ausführungsform einer mikromechanischen Pipettierzvorrichtung **11** gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können;

[0026] [Fig. 1b](#) ist eine schematische Ansicht einer ersten Ausführungsform **11** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0027] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung eines Querschnitts entlang der Linie C-C in [Fig. 1b](#);

[0028] [Fig. 3](#) ist eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie A-A in [Fig. 1b](#);

[0029] [Fig. 4a](#) ist eine schematische Ansicht eines Feldes von mikromechanischen, auf einem Siliziumwafer ausgebildeten Modulen, die als Komponenten einer zweiten Ausführungsform **41** einer mikromechanischen Pipettierzvorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können;

[0030] [Fig. 4b](#) ist eine schematische Ansicht einer zweiten Ausführungsform **41** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0031] [Fig. 5](#) ist eine Teildarstellung eines Längsschnitts entlang der Linie C-C in [Fig. 4b](#);

[0032] [Fig. 6](#) ist eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie A-A in [Fig. 4b](#);

[0033] [Fig. 7](#) ist eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie B-B in [Fig. 4b](#);

[0034] [Fig. 8](#) zeigt einen Längsschnitt entlang der Linie C-C in [Fig. 4b](#) einer dritten Ausführungsform eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0035] [Fig. 9](#) zeigt einen Längsschnitt einer vierten Ausführungsform eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0036] [Fig. 10](#) zeigt einen Längsschnitt einer fünften Ausführungsform eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0037] Die [Fig. 1a](#) ist eine schematische Ansicht ei-

nes Siliziumwafers **14**, auf dem ein Feld von mikromechanischen Modulen gebildet wurde. Jedes der Module kann als Komponente einer ersten Ausführungsform **11** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der Erfindung verwendet werden.

[0038] Die [Fig. 1b](#) ist eine schematische Ansicht einer ersten Ausführungsform **11** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der Erfindung. Mit einem solchen Modul können Flüssigkeitsvolumina in einem Bereich zwischen einem Mindestwert kleiner als 1 μ l und einem Höchstwert von ungefähr 10 μ l pipettiert werden. Das Modul **11** ist ein integriert hergestelltes Pipettiermodul, das eine mikromechanische Struktur umfaßt, die integral auf einem Siliziumwafer **14** ausgebildet ist.

[0039] Das in [Fig. 1b](#) dargestellte mikromechanische Pipettiermodul **11** umfaßt drei übereinander angeordnete Schichten, die durch anodisches Bonden unlösbar miteinander verbunden sind: eine erste Glasschicht **31**, eine zweite Glasschicht **32** und eine zwischen den Glasschichten **31** und **32** angeordnete Siliziumwaferschicht **14**. Die Siliziumwaferschicht **14** ist durch ein anodisches Bondverfahren unlösbar mit den Glasschichten **31** und **32** verbunden. Die in [Fig. 1b](#) dargestellte Siliziumwaferschicht **14** hat für die kleineren Volumina des Zielbereichs (zwischen einem Mindestwert kleiner als 1 μ l und einem Höchstwert von ungefähr 10 μ l) eine Fläche von ungefähr $25 \times 10 \text{ mm}^2$.

[0040] Die Siliziumwaferschicht **14** umfaßt eine Kammer **15** und einen Kanal **18**, die durch Mikrobearbeitung auf dem Wafer **14** gebildet sind. Die Bodenwand der Kammer **15** ist eine Membran **16**, die Teil des Siliziumwafers **14** ist. Die Kammer **15** hat nur eine einzelne Öffnung **17**, die mit einem Ende des Kanals **18** verbunden ist. Das gegenüberliegende Ende des Kanals **18** bildet einen Einlaß/Auslaß **12** des Pipettiermoduls **11**. Mittels eines Dichtungsfilms **29** ist eine Pipettenspitze **13** mit dem Einlaß/Auslaß **12** verbunden.

[0041] In einer alternativen Ausführungsform sind die Schichten **31** und **32** ebenfalls aus Silizium hergestellt. Dies bietet den Vorteil, daß unerwünschte Temperatureinflüsse verringert werden können. In dieser alternativen Ausführungsform wird als Bondverfahren ein "Silizium-Direkt-Bonden" durchgeführt. Der Nachteil dieses Bondverfahrens im Vergleich zu einem anodischen Bonden mit Glaswafers besteht darin, daß beim Bonden eine höhere Temperatur benötigt wird. Eine Kompromißlösung zur Überwindung dieser Schwierigkeit besteht darin, auf einen Siliziumwafer eine dünne Schicht Pyrex-Glas zu sputtern und anschließend ein anodisches Bondverfahren durchzuführen. Im Rahmen der Erfindung kann das Material der Schichten **31** und **32** also entweder Glas oder Silizium sein, wobei für Silizium zwei unter-

schiedliche Bondverfahren möglich sind.

[0042] Die [Fig. 2](#) zeigt einen Längsschnitt entlang der Linie C-C in [Fig. 1b](#). Wie aus [Fig. 2](#) ersichtlich ist, umfaßt ein in [Fig. 1b](#) dargestelltes mikromechanisches Pipettiermodul **11** eine Kammer **15**, die eine Membran **16** als Bodenwand hat, einen Kanal **18**, einen Aktuator **19** zum Auslenken der Membran und ein Sensormittel **21** zum Erzeugen eines auf die Auslenkung der Membran **16** bezogenen Ausgangssignals. Ein Teil der Membran **16** ist Teil des Sensormittels **21**, und das von diesem Sensormittel erzeugte Ausgangssignal ist charakteristisch für die Auslenkung der Membran **16**. Die Komponenten des Sensormittels **21** sind in einer Kammer **51** angeordnet, die durch die Membran **16**, den Siliziumwafer **14** und die Glasplatte **32** begrenzt ist.

[0043] Der Sensor **21** ist vorzugsweise ein Auslenkungssensor. Der in [Fig. 2](#) dargestellte Sensor **21** ist ein Auslenkungssensor, der einen elektrischen Kondensator als Meßelement aufweist. Der Sensor **21** in [Fig. 2](#) kann durch einen elektrooptischen Sensor ersetzt werden.

[0044] Das in der Kammer **15** enthaltene Volumen läßt sich durch Auslenken der Membran **16** verändern. Die Kammer **15** hat nur eine Öffnung **17**, die permanent offen ist und Fluid ermöglicht, in das Innere der Kammer **15** bzw. aus dem Inneren der Kammer **15** zu fließen.

[0045] Der Kanal **18** stellt eine direkte, ventilfreie und permanente Fluidverbindung zwischen der Öffnung **17** der Kammer **15** und dem Einlaß/Auslaß **12** des Pipettiermoduls **11** dar.

[0046] Der Aktuator **19** kann beispielsweise ein elektrostatischer Aktuator, wie schematisch in [Fig. 2](#) veranschaulicht, oder ein piezoelektrischer Aktuator sein. Die elektrischen Anschlüsse des Aktuators **19** sind in den Figuren nicht dargestellt. Das Auslenken der Membran **16** läßt sich auch durch Erhöhung oder Verringerung des Drucks eines Gases in der durch die Membran **16**, den Siliziumwafer **14** und die Glasplatte **32** gebildeten Kammer bewirken. Diese Druckänderung kann chipintern erreicht werden, zum Beispiel durch einen thermopneumatischen Vorgang, d.h. durch Erhitzen oder Abkühlen eines Gases oder durch Verdampfen und Kondensieren einer Flüssigkeit.

[0047] Die [Fig. 3](#) zeigt eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie A-A in [Fig. 1b](#). Die [Fig. 3](#) zeigt insbesondere die Querschnittsform der Kammer **15** sowie ein Beispiel für die Breite und Tiefe der Waferschicht **14** des Pipettiermoduls **11**. Die gestrichelte Linie in [Fig. 2](#) zeigt die von der Membran eingenommene Position, wenn sie, beispielsweise durch einen Aktuator, der unter der Membran **16** an-

geordnet ist, aber nicht in [Fig. 2](#) dargestellt ist, ausgelenkt wird.

[0048] Zum Durchführen eines Pipettievorgangs mit dem Pipettiermodul **11** wird der Aktuator **19** betätigt, um die Membran **16** für das Ansaugen oder Ausstoßen eines Luftvolumens oder eines Flüssigkeitsvolumens in die Kammer **15** oder aus der Kammer **15** auszulenken. Eine solche Auslenkung der Membran **16** bewirkt ein entsprechendes Ansaugen oder Ausstoßen eines Volumens einer flüssigen Probe in die Pipettenspitze **13** bzw. aus der Pipettenspitze **13**.

[0049] Wenn ein Pipettiermodul gemäß der Erfindung verwendet wird, um Pipettievorgänge durchzuführen, wird das Innere des Pipettiermoduls entweder mit Luft oder mit einer Systemflüssigkeit (zum Beispiel Wasser, das von der pipettierten Flüssigkeit durch einen Luftabschnitt getrennt ist) gefüllt. Beim Auslenken der Membran **16** durch den Aktuator **19** wird von der Pipettenspitze eine Probe oder ein Reagenz angesaugt oder ausgestoßen. Während des Pipettierens dringt die pipettierte Flüssigkeit (beispielsweise eine flüssige biologische Probe oder ein Reagenz zum Durchführen eines klinischen chemischen Tests) nicht in den Kanal **18** ein, sondern bleibt in der Pipettenspitze.

[0050] Die [Fig. 4a](#) ist eine schematische Darstellung eines Siliziumwafers **14**, auf dem ein Feld von mikromechanischen Modulen gebildet wurde. Jedes der Module kann als Komponente einer zweiten Ausführungsform **41** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der Erfindung verwendet werden.

[0051] Die [Fig. 4b](#) zeigt schematisch eine zweite Ausführungsform **41** eines mikromechanischen Pipettiermoduls gemäß der Erfindung. Mit einem solchen Modul können Flüssigkeitsvolumina in einem Bereich zwischen einem Mindestwert kleiner als 1 μ l und einem Höchstwert von ca. 10 μ l pipettiert werden. Das Modul **41** ist ein integriert hergestelltes Pipettiermodul, das eine integral auf einem Siliziumwafer **14** gebildete, mikromechanische Struktur umfaßt.

[0052] Wie aus [Fig. 4b](#) ersichtlich ist, ist das mikromechanische Pipettiermodul **41** dem in [Fig. 1b](#) dargestellten mikromechanischen Pipettiermodul **11** sehr ähnlich, unterscheidet sich jedoch von diesem dadurch, daß ein Teil des Kanals **18** eine Kammer **23** bildet.

[0053] Die [Fig. 5](#) ist eine Darstellung eines Längsschnitts des in [Fig. 4b](#) gezeigten mikromechanischen Pipettiermoduls **41**. Das in [Fig. 5](#) dargestellte mikromechanische Pipettiermodul **41** umfaßt eine Kammer **15** mit einer Membran **16** als Bodenwand, einen Kanal **18**, einen Aktuator **19** zum Auslenken der Membran **16**, eine durch einen Bereich des Kanals **18** gebildete Kammer **23** und ein Sensormittel **22**

zum Erzeugen eines Ausgangssignals, das in Beziehung zu der Auslenkung der Membran **16** steht. Ein Bereich des Kanals **18** ist Teil des Sensormittels **22**, und das von diesem Sensormittel erzeugte Ausgangssignal bezieht sich auf die Auslenkung der Membran **16**. Die Komponenten des Aktuators **19** sind in einer Kammer **51** angeordnet, die durch die Membran **16**, den Siliziumwafer **14** und die Glasplatte **32** begrenzt ist. Die Komponenten des Sensors **22** sind in einer Kammer **52** angeordnet, die durch eine Membran **36**, die Teil des Siliziumwafers **14** ist, den Siliziumwafer **14** und die Glasplatte **32** begrenzt ist.

[0054] Der Sensor **22** ist beispielsweise ein Drucksensor oder ein Sensor für Flußmessungen. Der in [Fig. 5](#) dargestellte Sensor **22** ist ein Drucksensor, der einen elektrischen Kondensator als Meßelement aufweist. Der Sensor **22** kann auch ein piezoresistiver Sensor oder irgendein anderer Typ eines Drucksensors sein.

[0055] Der Sensor **22** kann auch eingesetzt werden, um das Flüssigkeitsniveau zu detektieren, bevor die zu pipettierende Flüssigkeit angesaugt wird.

[0056] Die [Fig. 6](#) ist eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie A-A in [Fig. 4b](#). Die [Fig. 6](#) zeigt insbesondere die Querschnittsform der Kammer **15** sowie ein Beispiel für die Breite und Tiefe der Waferschicht **14** des Pipettiermoduls **41**. Die gestrichelte Linie in [Fig. 6](#) gibt die von der Membran **16** eingenommene Position an, wenn sie ausgelenkt wird. Das Auslenken kann beispielsweise mittels eines in der [Fig. 6](#) nicht dargestellten, unter der Membran **16** angeordneten Aktuators erfolgen.

[0057] Die [Fig. 7](#) ist eine Teildarstellung eines Querschnitts entlang der Linie B-B in [Fig. 4b](#). [Fig. 7](#) zeigt insbesondere die Querschnittsform der Kammer **23** des Moduls **41**.

[0058] Der Betrieb des mikromechanischen Pipettiermoduls **41** ähnelt stark dem Betrieb des oben, im Zusammenhang mit den [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschriebenen Moduls **11**. Ein Unterschied besteht darin, daß bei dem Modul **41** der Sensor **22** zum Erzeugen eines sich auf die Auslenkung der Membran **16** bezogenen Ausgangssignals unter der Kammer **23** und somit in einem gewissen Abstand zu der Membran **16** angeordnet ist, während bei dem Modul **11** der Sensor **21** zum Erzeugen eines Ausgangssignals unter der Kammer **15** und direkt unter der Membran **16** angeordnet ist.

[0059] Die [Fig. 8](#) zeigt einen Längsschnitt einer dritten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen mikromechanischen Pipettiermoduls, wobei diese dritte Ausführungsform eine Modifikation der in [Fig. 5](#) dargestellten Ausführungsform ist. Die in [Fig. 8](#) dargestellte Ausführungsform unterscheidet sich insofern

von der in [Fig. 5](#) dargestellten Ausführungsform, als daß sie einen zusätzlichen Sensor **21** aufweist, der benachbart zu dem Aktuator **19** in der Kammer **51** angeordnet ist. Wie bei der Ausführungsform in [Fig. 2](#) ist der Sensor **21** in [Fig. 8](#) vorzugsweise ein Auslenkungssensor. Der in den [Fig. 2](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) dargestellte Sensor **21** ist ein Auslenkungssensor, der einen elektrischen Kondensator als Meßelement umfaßt. Der Sensor **21** in den [Fig. 2](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) kann auch durch einen elektrooptischen Sensor ersetzt werden.

[0060] Die [Fig. 9](#) zeigt einen Längsschnitt einer vierten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Pipettiermoduls, die durch Modifikation der in [Fig. 8](#) dargestellten Ausführungsform entsteht. Zusätzlich zu den Komponenten der in [Fig. 8](#) dargestellten Ausführungsform bildet in der Ausführungsform gemäß [Fig. 9](#) ein Bereich des Kanals **18** eine dritte Kammer **24**, die zwischen dem Auslaß **12** des Pipettiermoduls und der Kammer **23** angeordnet ist. Die Kammer **24** soll verhindern, daß das pipettierte Fluid den Bereich des Kanals **18**, der den Sensor **22** umfaßt, berührt.

[0061] In einer abgewandelten Variante der in [Fig. 2](#) dargestellten Ausführungsform ist eine der Kammer **24** in [Fig. 9](#) ähnliche Kammer zwischen dem Auslaß **12** des Pipettiermoduls und der Kammer **15** angeordnet. Eine solche Variante ist in den beigefügten Zeichnungen nicht abgebildet.

[0062] Die [Fig. 10](#) zeigt einen Längsschnitt einer fünften Ausführungsform eines erfindungsgemäßen mikromechanischen Pipettiermoduls, die durch Modifikation der in [Fig. 8](#) dargestellten Ausführungsform entsteht. Zusätzlich zu den Komponenten der in [Fig. 8](#) dargestellten Ausführungsform umfaßt die in [Fig. 10](#) dargestellte Ausführungsform einen zusätzlichen Drucksensor **27** zum Messen des Drucks auf der Aktuatorseite, d.h. in einem Kanal **28** und in den Kanälen, die in einer Fluidverbindung zu diesem stehen, und eine zusätzliche Kammer **25**, die durch eine Membran **26**, die Teil des Siliziumwafers **14** ist, einen Siliziumwafer **14** und eine Glasplatte **31** begrenzt ist. Die über der Membran **26** angeordnete Kammer **25** ist eine Bezugskammer für den Betrieb des Sensors **27**. Der Kanal **28** verbindet eine Kammer **53**, in der der Drucksensor **27** angeordnet ist, mit der Kammer **51**, in der der Aktuator **19** angeordnet ist. Der Drucksensor **27** wird eingesetzt, um den bei einem pneumatischen Betätigungsorgang ausgeübten Druck zu überwachen. Bei einem solchen Vorgang wird ein gewisser Druck in der Kammer mit Aktuator aufrechterhalten, beispielsweise durch pneumatische Betätigung. Dieser Druck unterscheidet sich von dem durch den Sensor **22** gemessenen Druck dadurch, daß das Signal des Sensors **22** durch die Dynamik und die Kraft der Membran mit Aktuator sowie durch das Fluidverhalten der angesaugten Probenflüssigkeit und der Systemflüssigkeit (d.h. Dynamik und

Schwerkraft) moduliert wird. Der Sensor **27** dient als Teil eines Steuersystems zum Aufrechterhalten eines vorgegebenen (statischen) Drucks mittels eines direkten Rückkoppelsystems und zum Überwachen des Verhaltens der Flüssigkeit anhand von Mitteln, die die Sensoren **21**, **22** und **27** umfassen, die von diesen Sensoren ermittelten Signalen analysieren und gegebenenfalls ein Korrektursignal zu dem primären Steuersystem zurücksenden. Der Vorteil des zusätzlichen Drucksensors **27** zu dem Auslenkungssensor **21**, der die Auslenkung der Membran **16** mißt, besteht darin, daß das von dem Sensor **27** erzeugte Ausgangssignal unabhängig von dem Druck in dem Kanalsystem ist, das gemäß der in [Fig. 8](#) dargestellten Ausführungsform beispielsweise aus der Kammer **15**, dem Kanal **18** und der Kammer **23** besteht. Dabei wird der Druck von dem Sensor **22** gemessen. Ein weiterer Vorteil ist die Unabhängigkeit von Temperaturschwankungen der Membran **16** und deren Umgebung, die beispielsweise durch eine thermopneumatische Betätigung der Membran **16** verursacht werden.

[0063] Zusätzlich zu einem oder mehreren mikromechanischen Pipettiermodulen des oben beschriebenen Typs umfaßt die mikromechanische Pipettiervorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung ein (in den beiliegenden Zeichnungen nicht dargestelltes) Steuermittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators **19** in Reaktion auf mindestens ein, von einem Sensormittel erzeugtes Ausgangssignal, wobei das erzeugte Ausgangssignal charakteristisch ist für oder doch zumindest bezogen ist auf die Auslenkung der Membran **16** zum Durchführen von Pipettievorgängen. Bei den Ausgangssignalen kann es sich beispielsweise um das Ausgangssignal des Sensors **21** in den [Fig. 2](#), [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#), das Ausgangssignal des Sensors **22** in den [Fig. 5](#), [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) oder um das Ausgangssignal des Sensors **27** in [Fig. 10](#) handeln.

[0064] In der oben, im Zusammenhang mit den [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschriebenen bevorzugten Ausführungsform steuert das Steuermittel den Betrieb des Aktuators **19** in Reaktion auf das Ausgangssignal, das von dem Sensormittel **21** erzeugt wird.

[0065] In der bevorzugten Ausführungsform, die oben unter Bezugnahme auf die [Fig. 4a](#), [Fig. 4b](#) und [Fig. 5](#) bis [Fig. 7](#) beschrieben ist, steuert das Steuermittel den Betrieb des Aktuators **19** in Reaktion auf das Ausgangssignal, das von dem Sensormittel **22** erzeugt wird.

[0066] In den oben, im Zusammenhang mit den [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) beschriebenen bevorzugten Ausführungsform steuert das Steuermittel den Betrieb des Aktuators **19** in Reaktion auf die Ausgangssignale, die von den Sensormitteln **21** und **22** erzeugt wer-

den.

[0067] In der bevorzugten Ausführungsform, die oben unter Bezugnahme auf die [Fig. 10](#) beschrieben ist, steuert das Steuermittel den Betrieb des Aktuators **19** in Reaktion auf die Ausgangssignale, die von den Sensormitteln **21**, **22** und **27** erzeugt werden.

[0068] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind das Mikropipettiermodul **11** und das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators **19** so ausgebildet und dimensioniert, daß das mit der Pipettenspitze **13** anzusaugende und abzugebende Gesamtvolumen mittels eines einzelnen Hubs der Auslenkbewegung der Membran **16** in die Pipettenspitze **13** angesaugt wird.

[0069] Das Steuermittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators **19** kann zumindest teilweise in die Struktur eines erfindungsgemäßigen Mikropipettiermoduls integriert oder teilweise oder zu einem wesentlichen Teil außerhalb des Mikropipettiermoduls angeordnet sein.

[0070] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung können mehrere, für verschiedene Meßbereiche optimierte Sensoren, beispielsweise die Sensoren **21**, **22** und **27**, in ein kompaktes Mikropipettiermodul gemäß der Erfindung integriert sein.

[0071] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung führt die kombinierte Verwendung der von Sensoren, beispielsweise den Sensoren **21**, **22** und **27**, erzeugten Ausgangssignale zu einer zuverlässigeren Auswertung der von den Sensoren erzeugten Signale und ermöglicht die aktive Kontrolle der Flüssigkeitsabgabe, was wichtig ist, um Fehlfunktionen des Mikropipettiermoduls, die beispielsweise durch Verklumpen der Pipettenspitze verursacht werden können, zu vermeiden. Das Pipettieren von Luftblasen, was bei medizinischen Diagnosetests nicht erfolgen darf, läßt sich vermeiden, wenn die Luftblasen vor Durchführung des jeweiligen Tests durch Drucksensoren detektiert werden. Das Verarbeiten der Informationen, die während des Ansaugens der Probe mittels der Drucksensoren gewonnen werden, ermöglicht die Erkennung von hochviskosen Proben von Patienten. Diese pathogenen Proben beeinträchtigen häufig die richtige Interpretation von medizinischen Testergebnissen.

[0072] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung sind eine Mehrzahl von mikromechanischen Pipettiermodulen wie die oben beschriebenen Module **11** und **41** integral auf einem Siliziumwafer aufgebaut.

[0073] Gemäß einem weiteren Aspekt der Pipettenspitze **13** ist eine Siliziumpipettenspitze integral mit den Pipettiermodulen **11** oder **41** aufgebaut.

Patentansprüche

1. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung zum Pipettieren von Flüssigkeitsvolumina in einem Bereich zwischen einem minimalen Wert kleiner als 1 μ l und einem maximalen Wert von etwa 10 μ l, umfassend ein integral gebautes Pipettiermodul (11), das einen Einlaß/Auslaß (12) aufweist, der entweder geeignet ist, mit einer abnehmbaren Pipettenspitze (13) verbunden zu werden oder der integral mit einer Pipettenspitze (13) gebaut ist, wobei das integral gebaute Pipettiermodul (11) eine mikromechanische Struktur umfaßt, die integral auf einem Siliziumwafer (14) aufgebaut ist und die umfaßt:

(a) eine erste Kammer (15), die innerhalb des Pipettiermoduls (11) angeordnet ist, wobei sich das von der ersten Kammer (15) umfaßte Volumen durch Auslenken einer Membran (16) verändern läßt, die ein Teil einer Wand der Kammer ist, wobei die erste Kammer (15) nur eine Öffnung (17) aufweist, die permanent offen ist und Fluid ermöglicht, in das Innere der ersten Kammer (15) hinein zu fließen oder aus dem Innern der ersten Kammer (15) heraus zu fließen,

(b) einen Kanal (18), der innerhalb des Pipettiermoduls (11) angeordnet ist, wobei der Kanal (18) eine direkte, ventilfreie und permanente Fluidverbindung zwischen der Öffnung (17) der ersten Kammer (15) und dem Einlaß/Auslaß (12) des Pipettiermoduls (11) herstellt,

(c) einen Aktuator (19) zum Auslenken der Membran (16), wobei ein Luftvolumen oder ein Flüssigkeitsvolumen in die erste Kammer (15) angesaugt oder aus der ersten Kammer (15) ausgestoßen wird, was wiederum ein Ansaugen oder Ausstoßen eines Volumens einer flüssigen Probe in die Pipettenspitze (13) hinein bzw. aus ihr heraus bewirkt, und

dadurch gekennzeichnet, daß er weiterhin umfaßt:
(d) ein erstes Sensormittel (21) zum Erzeugen zumindest eines ersten Ausgangssignals, das in Beziehung zu der Auslenkung der Membran (16) steht.

2. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1, die weiterhin ein Steuermittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators (19) in Reaktion auf das durch das erste Sensormittel (21) erzeugte erste Ausgangssignal aufweist.

3. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 2, wobei das Mikropipettiermodul (11) und das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators (19) so ausgebildet und dimensioniert sind, daß das mit der Pipettenspitze (13) anzusaugende und abzugebende Gesamtvolume mittels eines einzelnen Hubs der Auslenkbewegung der Membran (16) in die Pipettenspitze (13) angesaugt wird.

4. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1, wobei ein Bereich der Membran (16) Teil des ersten Sensormittels ist und das von diesem

Sensormittel erzeugte erste Ausgangssignal charakteristisch für die Auslenkung der Membran (16) ist.

5. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1, wobei ein Bereich des Kanals (18) Teil des ersten Sensormittels ist und das von diesem Sensormittel erzeugte erste Ausgangssignal in Beziehung zu der Auslenkung der Membran (16) steht.

6. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1 oder 4, wobei

– ein Bereich des Kanals (18) eine zweite Kammer (23) bildet und Teil eines zweiten Sensormittels (22) zum Erzeugen eines zweiten Ausgangssignals ist, das charakteristisch für den Druck im Kanal (18) ist, und

– das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators (19) den Aktuator in Reaktion auf sowohl das erste als auch das zweite Ausgangssignal steuert.

7. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1 oder 4, wobei

– ein Bereich des Kanals (18) eine zweite Kammer (23) bildet und Teil eines zweiten Sensormittels (22) zum Erzeugen eines zweiten Ausgangssignals ist, das charakteristisch für den Fluß des Fluids durch den Kanal (18) ist und

– das Mittel zum Steuern des Betriebs des Aktuators (19) den Aktuator in Reaktion auf sowohl das erste als auch das zweite Ausgangssignal steuert.

8. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach Anspruch 1 oder 4, umfassend ein Sensormittel (27) zum Erzeugen eines Ausgangssignals, das charakteristisch für den Druck in einer Kammer (51) ist, in der Bestandteile des Aktuators (19) angeordnet sind.

9. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ein Bereich des Kanals (18) eine dritte Kammer (24) bildet, die zwischen der Pipettenspitze (13) und dem ersten oder zweiten Sensormittel (21, 22) angeordnet ist, wobei die dritte Kammer (23) verhindern soll, daß pipettiertes Fluid den Bereich des Kanals (18) berührt, der das erste Sensormittel oder das zweite Sensormittel umfaßt.

10. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Aktuator (19) einen elektrostatischen Aktuator oder einen piezoelektrischen Aktuator umfaßt.

11. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Membran (16) durch ein thermopneumatisches Mittel ausgelenkt wird.

12. Mikromechanische Pipettierzvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das erste Sensormittel (21) ein kapazitiver oder ein elek-

troptischer Sensor ist.

13. Mikromechanische Pipettievorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das zweite Sensormittel (22) einen Drucksensor oder einen Sensor für Flußmessungen umfaßt.

14. Mikromechanische Pipettievorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Mehrzahl von Pipettiermodulen (11) integral auf einem Siliziumwafer (14) aufgebaut ist.

15. Mikromechanische Pipettievorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Pipettenspitze (13) eine Siliziumpipettenspitze ist, die integral mit dem Pipettiermodul (11) aufgebaut ist.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

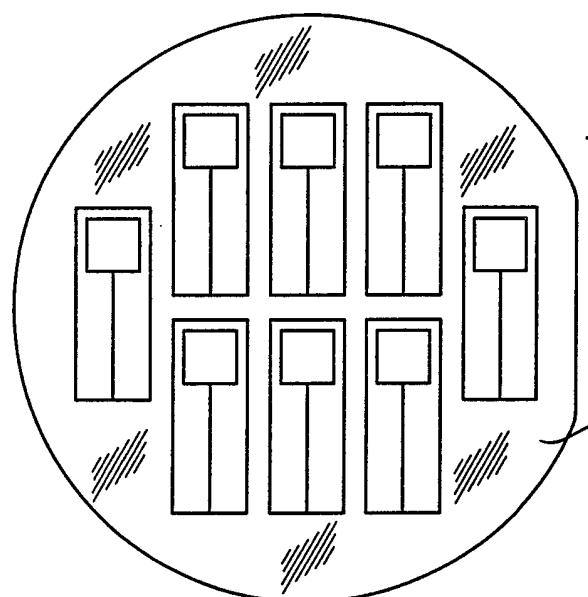


Fig. 1a

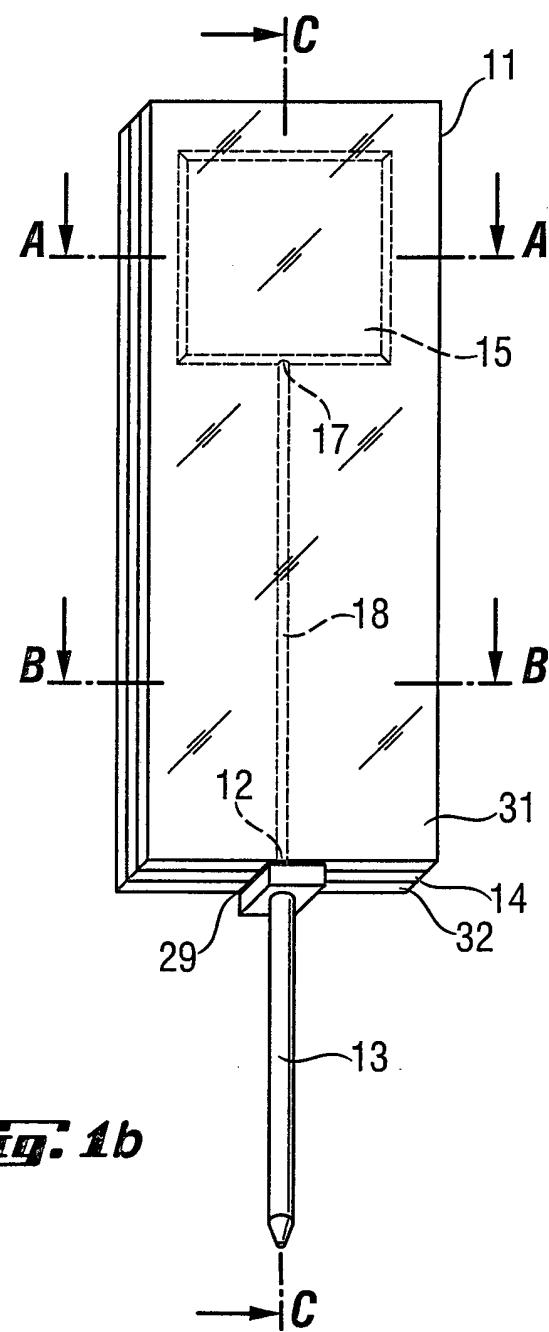
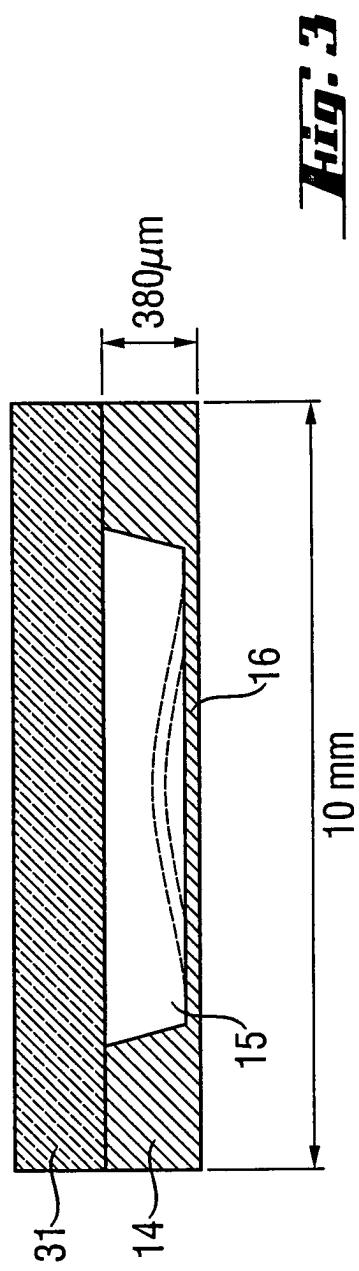
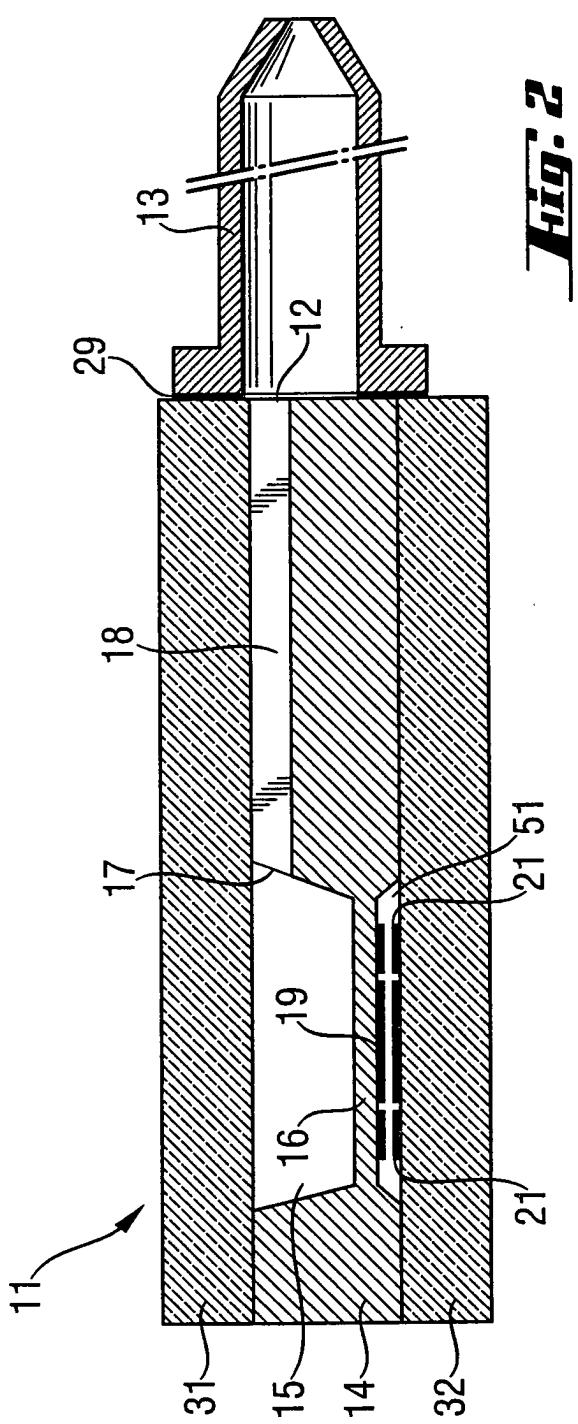


Fig. 1b



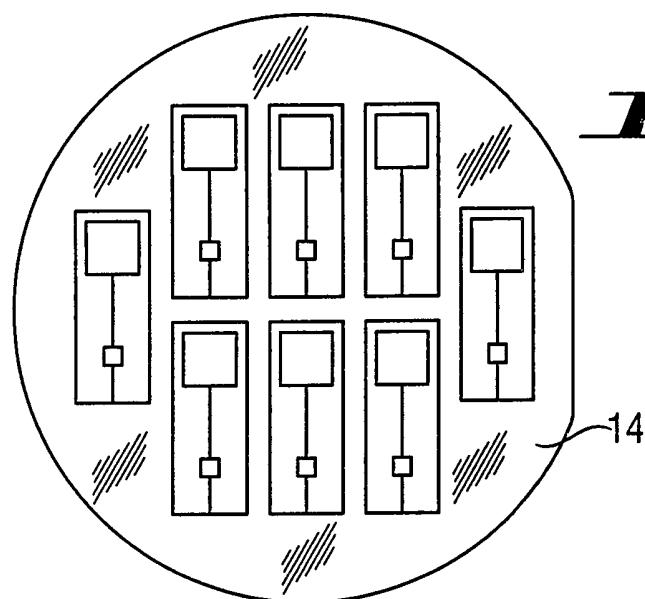


Fig. 4a

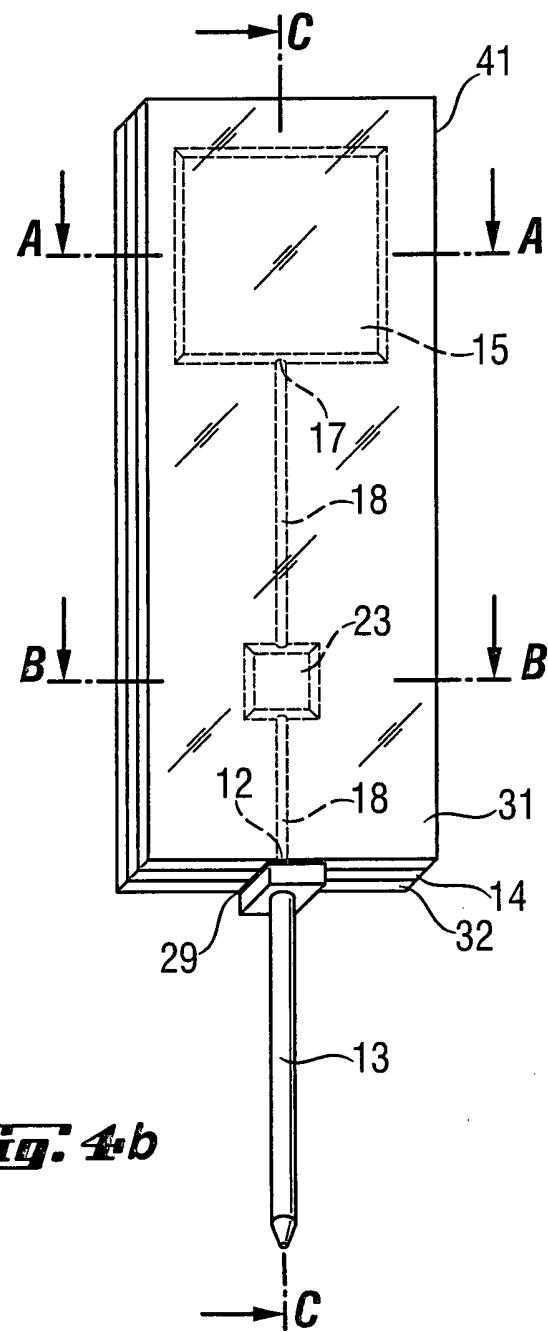


Fig. 4b

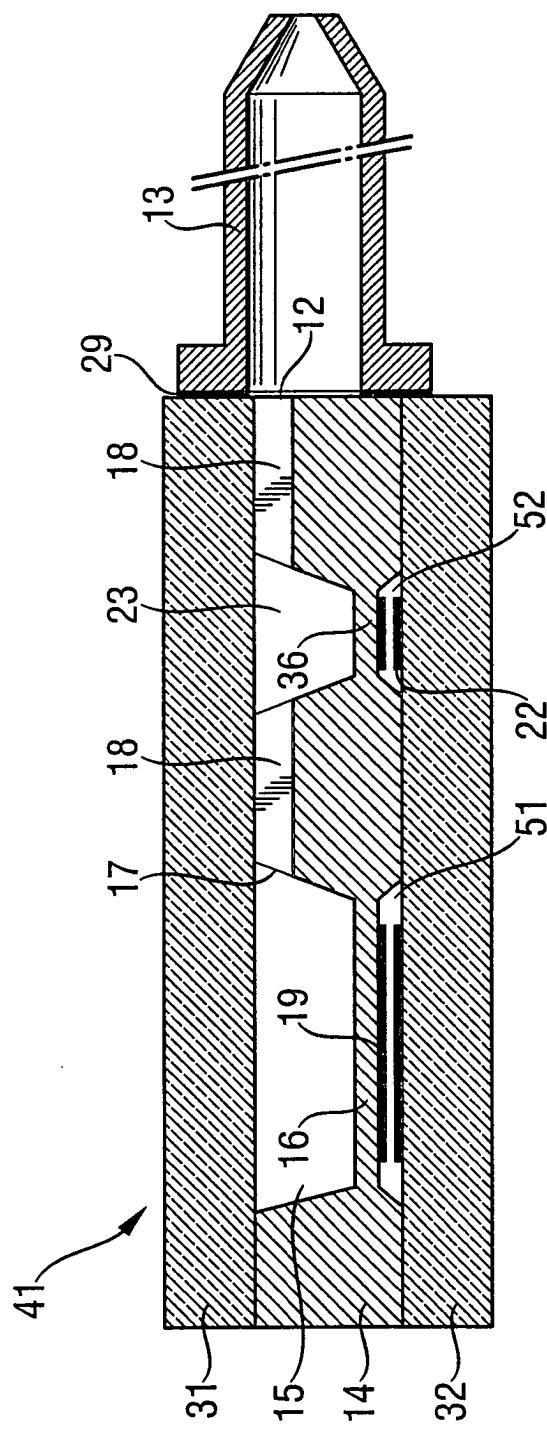


Fig. 5

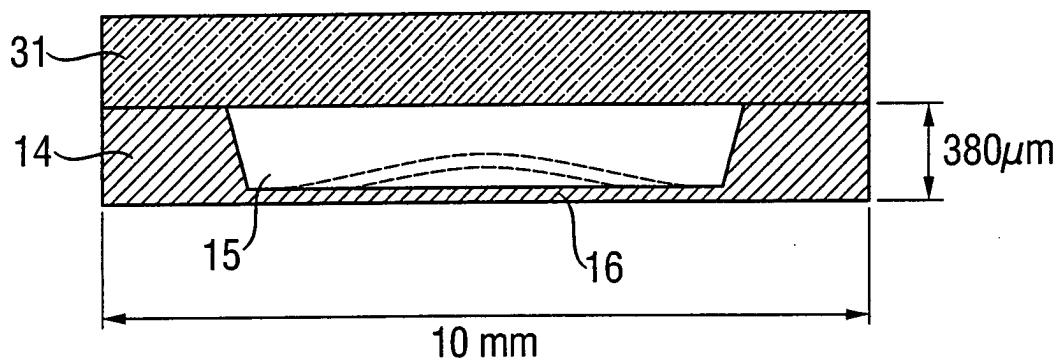


Fig. 6

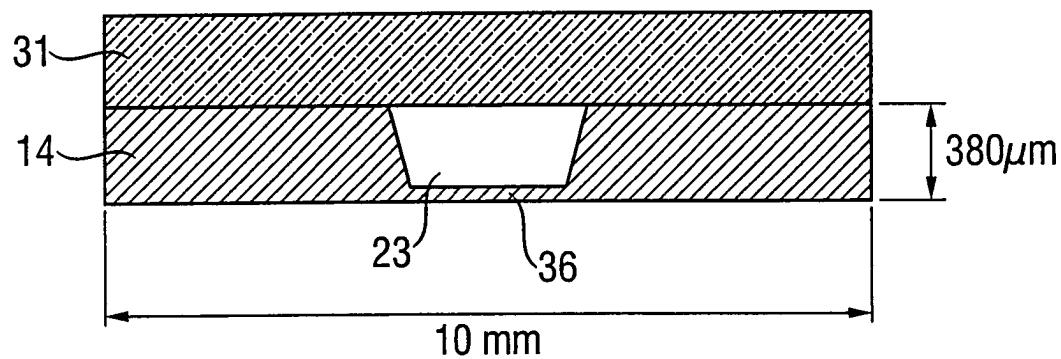
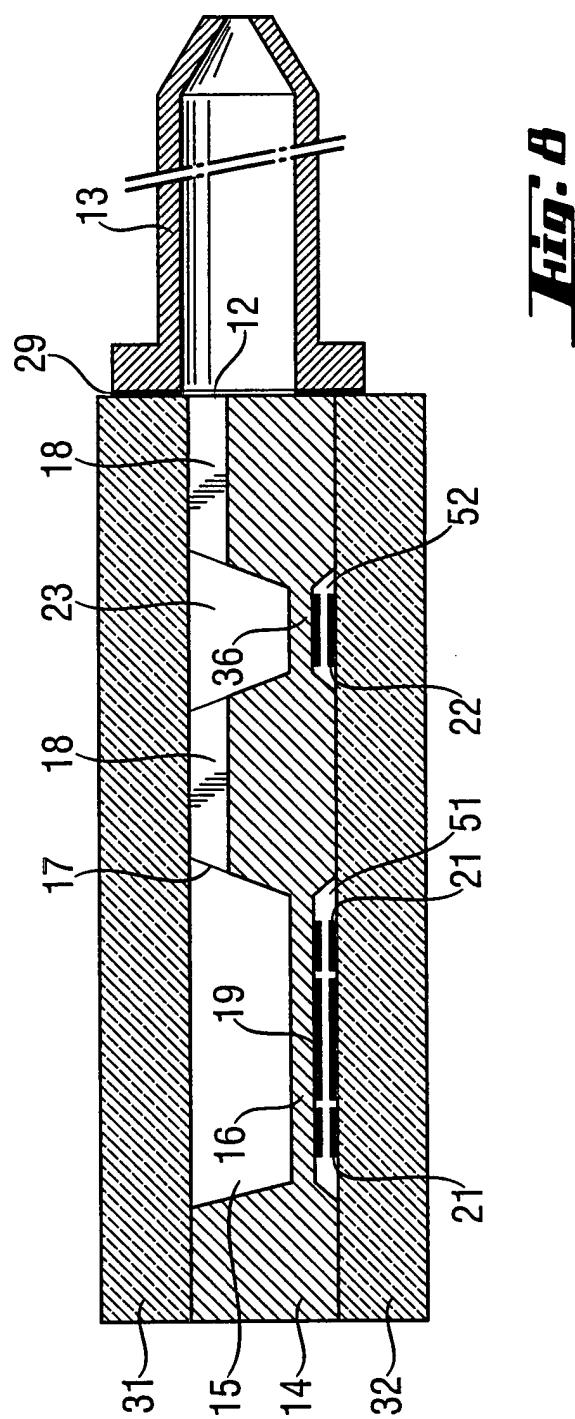


Fig. 7



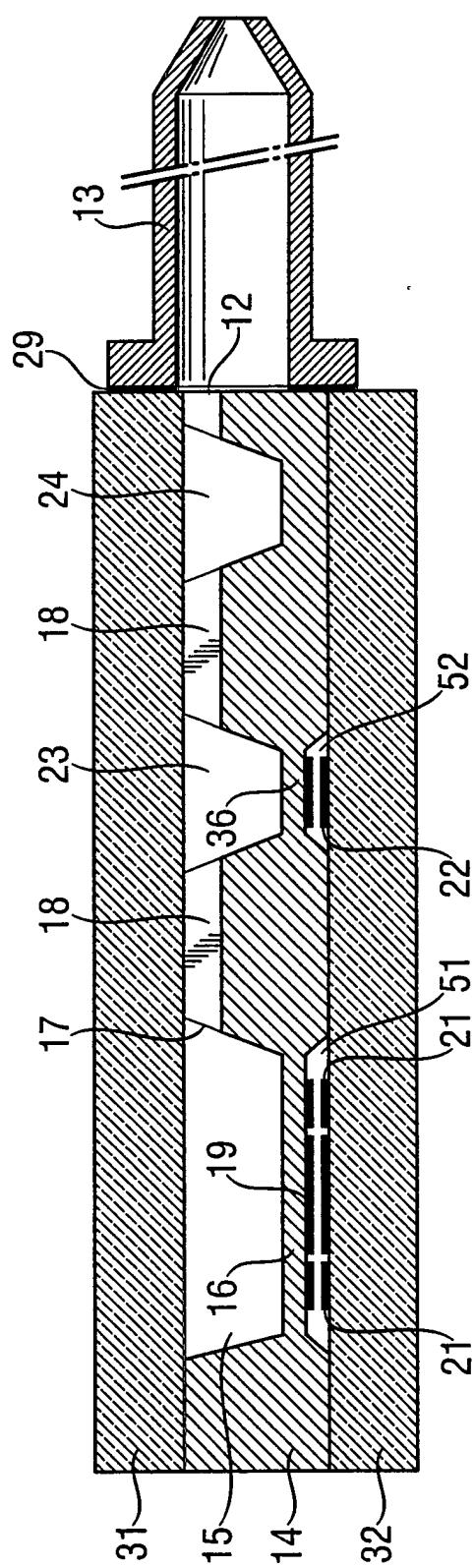


Fig. 9

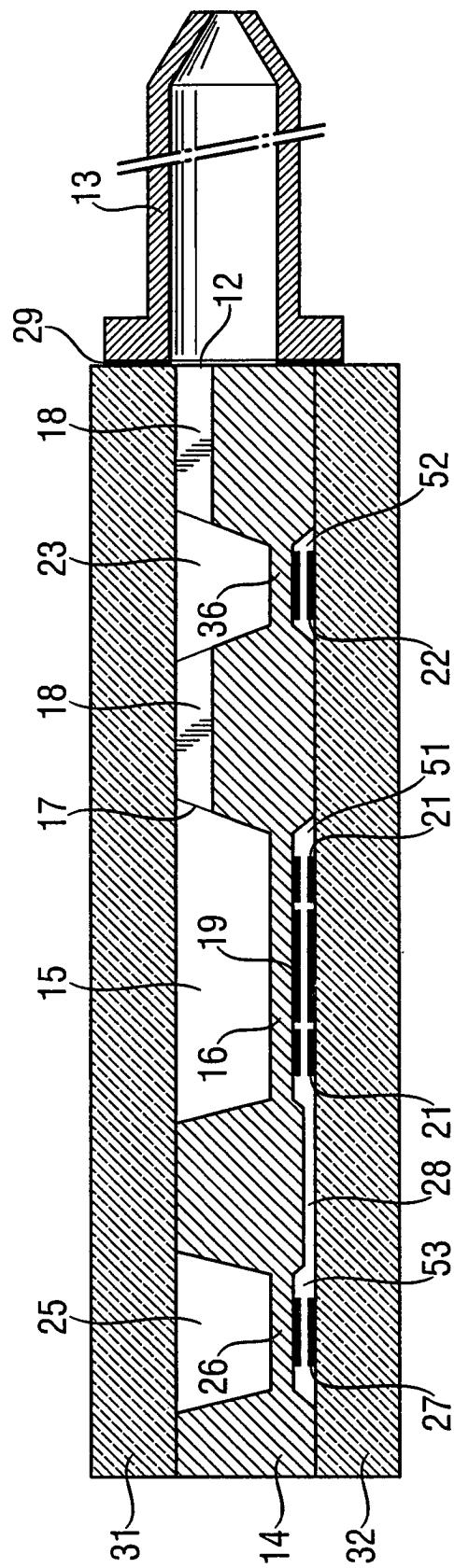


Fig. 10