



(19)

Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets



(11)

EP 3 485 974 B2

(12)

NEUE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Nach dem Einspruchsverfahren

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Entscheidung über den Einspruch:
10.07.2024 Patentblatt 2024/28

(45) Hinweis auf die Patenterteilung:
15.09.2021 Patentblatt 2021/37

(21) Anmeldenummer: **17202368.1**

(22) Anmeldetag: **17.11.2017**

(51) Internationale Patentklassifikation (IPC):
B01L 3/02(2006.01)

(52) Gemeinsame Patentklassifikation (CPC):
**B01L 3/021; B01L 3/0217; B01L 3/0265;
B01L 3/0268; B01L 2200/143; B01L 2400/0481;
B01L 2400/0655**

(54) MIKRODOSIEREINRICHTUNG ZUR DOSIERUNG VON KLEINSTEN FLUIDPROBEN

MICRODOSING DEVICE FOR DOSING MINUTE FLUID SAMPLES

DISPOSITIF DE MICRODOSAGE PERMETTANT LE DOSAGE DE PLUS PETITS ÉCHANTILLONS DE FLUIDE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.05.2019 Patentblatt 2019/21

(73) Patentinhaber: **Eppendorf SE
22339 Hamburg (DE)**

(72) Erfinder:
• **MOLITOR, Peter
22143 Hamburg (DE)**
• **OSSMER, Hinnerk
76297 Stutensee (DE)**

• **GÜLTIG, Marcel
76187 Karlsruhe (DE)**

(74) Vertreter: **Kirchner, Christian
Wallinger Ricker Schlotter Tostmann
Patent- und Rechtsanwälte Partnerschaft mbB
Zweibrückenstrasse 5 - 7
80331 München (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:
**EP-A1- 2 412 439 EP-A2- 1 150 105
EP-B1- 0 257 353 WO-A1-2006/018617
DE-A1- 10 238 564 DE-A1-102007 010 412
DE-A1- 102008 016 549 DE-A1-102012 209 314
DE-U1- 29 713 744 US-A- 5 158 748
US-A1- 2006 225 786**

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Mikrodosiereinrichtung zur dosierten Abgabe und/oder Aufnahme von Fluidproben im Mikrovolumenbereich, einem System aus einer solchen Mikrodosiereinrichtung mit einer Pipettierzvorrichtung und einem Verfahren zur dosierten Abgabe und/oder Aufnahme von Fluidproben im Mikrovolumenbereich.

[0002] Pipettierzvorrichtungen sind handgehaltene oder automatisierte Laborgeräte, die üblicherweise in medizinischen, biologischen, biochemischen, chemischen und anderen Laboratorien verwendet werden. Sie dienen im Labor der präzisen Dosierung sowie dem Transport von fluiden Proben mit kleinen Volumina und dem Transfer solcher Volumina zwischen unterschiedlichen Probenbehältnissen. Bei Pipettierzvorrichtungen werden z.B. flüssige Proben mittels Unterdruck in Pipettenbehälter, z.B. Pipettenspitzen, eingesaugt, dort gelagert, und am Zielort wieder aus diesen abgegeben.

[0003] Zu den handgehaltenen Pipettierzvorrichtungen gehören z.B. handgehaltene Pipetten und Repetierpipetten, wobei letztere auch als Dispenser bezeichnet werden. Unter einer Pipette wird ein Gerät verstanden, bei dem mittels einer Bewegungseinrichtung, die dem Gerät zugeordnet ist und die insbesondere einen Kolben aufweisen kann, eine zu pipettierende Probe in einen mit der Pipette lösbar verbundenen Pipettierbehälter, insbesondere eine Pipettenspitze, eingesaugt werden kann. Bei einer Luftpipette ist der Kolben dem Gerät zugeordnet und zwischen der zu pipettierenden Probe und dem Kolbenende befindet sich als druckübertragendes Fluid ein Luftpipette, das beim Aufnehmen der Probe in den Pipettierbehälter unter einem Unterdruck steht, durch den die Probe in den Pipettierbehälter gesaugt wird und/oder im Pipettierbehälter gehalten wird. Unter einem Dispenser wird ein Gerät verstanden, bei dem mittels einer Bewegungseinrichtung, die insbesondere einen Kolben aufweisen kann, ein zu pipettierendes Volumen eines flüssigen Fluids in einen mit dem Dispenser verbundenen Pipettierbehälter, insbesondere eine nach dem Spritzenprinzip ausgestaltete Dispenserspitze, eingesaugt werden kann, wobei die Bewegungseinrichtung zumindest teilweise dem Pipettierbehälter zugeordnet ist, indem z.B. der Kolben im Pipettierbehälter angeordnet ist. Beim Dispenser befindet sich das Kolbenende sehr nahe an der zu pipettierenden Fluidprobe oder in Kontakt mit dieser, weshalb man den Dispenser auch als Direktverdrängerpipette bezeichnet. Pipettierzvorrichtungen mit einem als Kolben ausgebildeten Verdrängungselement werden auch als Kolbenhubpipetten bezeichnet.

[0004] Pipettenspitzen oder Dispenserspitzen bestehen insbesondere aus Kunststoff und können als Einmalartikel nach Gebrauch weggeworfen bzw. durch eine frische Pipettenspitze oder Dispenserspitze ersetzt werden. Sie können aber auch aus Metall oder Glas bestehen oder solches Material aufweisen. Pipettenspitzen oder Dispenserspitzen werden in verschiedenen Größen

für Dosierungen in verschiedenen Volumenbereichen zur Verfügung gestellt.

[0005] Bei einer Pipettierzvorrichtung kann die durch eine einzelne Betätigung abgegebene Probenmenge der in das Gerät aufgesaugten Probenmenge entsprechen. Es kann aber auch vorgesehen sein, dass eine mehreren Abgabemengen entsprechende aufgenommene Probenmenge schrittweise wieder abgegeben wird. Zudem wird zwischen Einkanal-Pipettierzvorrichtungen und Mehrkanal-Pipettierzvorrichtungen unterschieden, wobei Einkanal-Pipettierzvorrichtungen nur einen einzigen Abgabe-/Aufnahmekanal enthalten und Mehrkanal-Pipettierzvorrichtungen mehrere Abgabe-/Aufnahmekanäle enthalten, die insbesondere das parallele Abgeben oder Aufnehmen mehrerer Proben erlauben.

[0006] Beispiele für handgehaltene, elektronische Pipettierzvorrichtungen bzw. Pipetten sind die Eppendorf Xplorer® und die Eppendorf Xplorer® plus der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg; Beispiele für handgehaltene, elektronische Dispenser sind die Multipette® E3 und Multipette® E3x der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg. Diese Geräte werden, wie auch die Pipettierzvorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung, elektrisch betrieben, indem das pipettierende bewegbare Teil, insbesondere der Kolben, durch eine elektrische Motoreinrichtung der Pipettierzvorrichtung bewegt wird. Ein Beispiel für einen Pipettierautomaten ist die Eppendorf ep-Motion®.

[0007] Pipettierzvorrichtungen dienen der Dosierung und somit der präzisen Abmessung von Flüssigkeitsvolumina. Beim Dosieren sehr kleiner Flüssigkeitsmengen mit Hilfe einer Kolbenhubpipette können die systematischen und zufälligen Fehler der Dosierung beträchtlich anwachsen. Details zum üblichen Vorgehen bei der Fehlerbestimmung und bei der Dosierung kleiner Volumina, insbesondere durch Wandabgabe im Behälter, finden sich in der DIN EN ISO 8655. Bei der Abgabe nach der Freistrahlmethode, bei der die Fluidprobe als Strahl oder freier Tropfen -auch bezeichnet als Jet- den Pipettierbehälter verlässt, können kleinste Volumina zwischen 0,1 µl und 1,0 µl, vorliegend vorzugsweise zusammengefasst unter dem Begriff "Mikrovolumina", mit herkömmlichen Pipettierzvorrichtungen nicht mehr ausreichend sicher dosiert werden. Hierfür sind verschiedene physikalische Einflüsse verantwortlich. Zu diesen Einflüssen gehören unter anderem die Bildung von Satellitentropfen durch Reflexion des abgegebenen Volumens an der Flüssigkeitsoberfläche, an der sie auftreffen; der unvollständige Ausstoß des in der Pipettenspitze befindlichen Volumens; die geometrischen Verhältnisse innerhalb der Pipettenspitze; die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten und Pipettenspitze und das damit verbundene Benetzungsverhalten bzw. das Auftreten von Kapillarkräften; die elektrostatische Aufladung der Pipettenspitze; eine zu geringe Strömungsgeschwindigkeit bzw. kinetische Energie der Fluidprobe an der Austrittsöffnung der Pipettenspitze. Die Abgabe kleinsten Volumina wird dadurch erschwert, dass das Gesamtvolumen

zwischen Kolben und Probenflüssigkeit als dämpfendes Element hinter dem auszustoßenden Volumen liegt und der effizienten Abgabe eines Freistrahls entgegenwirkt.

[0008] Um auch Fluidproben mit geringem Volumen im Freistahl dosiert abgeben zu können, wurden im Stand der Technik verschiedene Ansätze verfolgt.

[0009] Die US9221046B2 beschreibt eine Pipette, die einen in Längsrichtung segmentierten Zylinderkolben mit Segmenten unterschiedlichen Durchmessers und einen Kolben mit entsprechend in Längsrichtung verteilten, unterschiedlich dimensionierten Verschlusselementen aufweist. Durch die unterschiedlichen Durchmesser können größere Volumen und kleinere Volumen präzise abgegeben bzw. aufgenommen werden. Durch eine geeignete Ausgestaltung wird von dieser Pipette ein an der Auslassöffnung haftender Tropfen ruckartig per "Blowout" abgegeben.

[0010] Die EP0119573A1 beschreibt einen Dispenser zur Abgabe von Mikrotropfen einer Laborprobe. Eine als elastisches Rohr gebildete Probenkammer mit einer nahe gelegenen Auslassöffnung weist einen elastischen Abschnitt auf, der durch die Aktuierung eines elektromagnetisch angetriebenen Ankerbolzens komprimiert wird. Die resultierende Druckwelle wirkt in Richtung der Auslassöffnung und bewirkt den Auswurf eines Mikrotropfens.

[0011] Die EP0876219B1 beschreibt einen Pipettierapparat, der eine Dispenserspitze und, mit dieser über einen Fluidkanal verbunden, einen mit Ventil versehenen Kolbenverdränger aufweist, mittels dem durch die Pipettenspitze größere Volumina pipettierbar, also ansaugbar und abgabbar sind. Zwischen der Pipettenspitze und dem Kolbenverdränger ist ein Impulsgenerator angeordnet, der auf die Flüssigkeit im Fluidkanal einen Impuls ausübt, um einen kleinen Tropfen definierter Größe aus der Pipettenspitze auszuwerfen. Der Impulsgenerator kann ein elektromagnetischer Aktuator oder ein Piezoelement sein oder kann eine Ultraschall- oder Wärmequelle aufweisen.

[0012] Die EP1206966B1 beschreibt einen Pipettierapparat zur wahlweisen Abgabe größerer Volumina oder kleiner Volumina für die Life-Science. Hierbei wird ein mittels Spindelantrieb bewegbarer Zylinderkolbenverschluss in einer Kolbenkammer mit einem Impulsgenerator, hier ein Piezoelement, versehen. Der Impulsgenerator als Teil des Zylinderkolbens zwischen dem Zylinderkolbenverschluss und der Kolbenstange angeordnet. Tropfen im Submikroliterbereich werden durch das piezogesteuerte, abrupte Stoppen des Kolbens genau dosiert abgegeben.

[0013] Die EP1654068B1 beschreibt eine Mikrodosiervorrichtung mit einer elastisch verformbaren Fluidleitung, die ein Flüssigkeitsreservoir mit einer Auslassöffnung der Fluidleitung verbindet. Entlang einer Strecke der Fluidleitung ist ein von einem Piezoaktor angetriebener Verdränger angeordnet, dessen Längsposition und dessen Hub beim Pressen auf die Fluidleitung das abzugebende Flüssigkeitsvolumen definiert. Dieses ver-

lässt die Auslassöffnung als freifliegendes Tröpfchen oder als freifliegender Strahl.

[0014] Die WO2013167594A1 beschreibt eine Dispensieranordnung zum Dispensieren von Laborproben, mit einem als Flüssigkeitsreservoir dienenden Kolbenverdränger zur Abgabe und Aufnahme von Flüssigkeit mittels einer Kolbenbewegung. Ein verjüngter Auslassbereich der Kolbenkammer ist durch einen Impulsgenerator anregbar, der piezoelektrisch, pneumatisch, elektromagnetisch oder mittels Ultraschall antreibbar sein kann. Unter Berücksichtigung der mittels eines Sensors gemessenen Flüssigkeitsmeniskus an der Auslassöffnung wird mittels Impuls ein Tropfen mit dem gewünschten Volumen von der Auslassöffnung gelöst.

[0015] Die WO 99/37400 A1 beschreibt eine Dosierzvorrichtung für den Nanoliter- bis Mikroliterbereich mit einer Druckkammer, die von einem Verdränger begrenzt ist, die über einen mit einem Flüssigkeitsreservoir verbundenen Einlass befüllbar ist und die über einen Auslass entleerbar ist, wobei das im Freistahl abgegebene Flüssigkeitsvolumen über die spannungsgesteuerte Auslenkung des Verdrängers durch einen Piezoaktor dosiert wird. Einen ähnlichen Dosierer verwendet auch die WO 99/10099 A1. Die DE 197 37 173 B4 beschreibt, einen solchen Freistahldosierer als mikrosystemtechnisches Dosierelement zu fertigen. EP 1 488 106 B1 beschreibt ein Dosiermodul mit Dosierkammer, Aktor und Aktormembran, die zur Erzeugung eines Freistrahls an einer Kammerwand auftrifft.

[0016] DE 100 22 398 B4 beschreibt ein Mikrodosiersystem, bei dem ein Freistahl mittels eines Gasdruckstoßes erzeugt und die Größe des abgegebenen Dosiervolumens durch Gasdruckmessungen reguliert wird.

[0017] Die genannten Ansätze weisen jeweils bestimmte Nachteile auf und sind insbesondere entweder aufwändig oder voluminös bzw. unflexibel betreffend der Integration in bestehende Laborgeräte, oder zu unpräzise zur Erzeugung der gewünschten Mikrodoservolumina.

[0018] DE 10 2007 010 412 A1 beschreibt eine Vorrichtung zum Dosieren von Flüssigkeiten in gasgefüllte Räume, bei der nach dem Direktverdrängerprinzip ein unter Druck stehender elastischer Flüssigkeitsspeicher unter Herausdrücken eines definierten Flüssigkeitsvolumens entspannt werden kann. DE 10 2012 209 314 A1 beschreibt unter anderem Vorrichtungen zur Abgabe eines Flüssigkeitsvolumens im Mikroliterbereich per Freistahl, das eine druckabhängig elektronisch gesteuerte Probenabgabe verwendet. EP 2 412 439 A1 beschreibt eine Pipettiervorrichtung zur Dispensation durch Erhöhung des Drucks eines Arbeitsfluids, umfassend eine Druckveränderungsvorrichtung zur Veränderung des Drucks des Arbeitsfluids in einem Dosierflüssigkeits-Aufnahmerraum zu verändern, wobei sich die Druckänderung im Arbeitsfluid nicht schlagartig, sondern nur allmählich in den Dosierflüssigkeits-Aufnahmerraum fortsetzt.

[0019] Vor diesem Hintergrund stellt sich die vorliegen-

de Erfindung die Aufgabe, eine effizient gestaltete Mikrodosiereinrichtung zum präzisen Erzeugen eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls bereitzustellen.

[0020] Die Erfindung löst diese Aufgabe durch die Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 1, das System gemäß Anspruch 9 und das Verfahren gemäß Anspruch 12. Bevorzugte Ausgestaltungen sind insbesondere Gegenstände der Unteransprüche.

[0021] Durch das schlagartige Öffnen des ersten Ventils wird eine sehr effiziente Beschleunigung eines Mikroluftvolumens aus dem ersten Luftkanalabschnitt heraus in den zweiten Luftkanalabschnitt bewirkt, was wiederum effiziente Beschleunigung eines Mikroluftvolumens aus dem zweiten Luftkanalabschnitt und der zweiten Öffnung heraus bewirkt. Auf diese Weise ist die Mikrodosiereinrichtung besonders geeignet zur Erzeugung eines Mikrofluidjets, vorliegend auch bezeichnet als Mikrofreistahl. Ein Mikrofreistahl ist ein Fluidvolumen im Mikroliterbereich oder Submikroliterbereich, das als Strahl oder freier Tropfen -auch bezeichnet als Jet- die Auslassöffnung eines Fluidkanals oder Fluidtransferbehälters verlässt. Die Dosierung ist insbesondere unabhängig vom Vorgang der Herstellung eines Überdrucks im ersten Luftkanalabschnitt. Da das aus dem ersten Luftkanalabschnitt austretende Mikroluftvolumen die Größe des abgegebenen Mikrodosievolumens bestimmt, ist eine präzise Dosierung im Mikrovolumenbereich möglich.

[0022] Das in der Mikrodosiereinrichtung bewegte Mikroluftvolumen liegt vorzugsweise im Submikroliterbereich, also kleiner als 1 µl. Dementsprechend liegt das von der Mikrodosiereinrichtung abgegebenen Mikrodosievolumen im Submikroliterbereich. Das als Freistahl von einer Mikrodosiereinrichtung erzeugte Mikrodosievolumen entspricht vorzugsweise im Wesentlichen dem -insbesondere von einem Verdrängungselement verdrängten- Mikroluftvolumen, insbesondere ist das Mikrodosievolumen im Betrag identisch zu dem Mikroluftvolumen. Insbesondere durch wiederholte Abgabe eines Mikrodosievolumens kann ein durch die sukzessive abgegebenen Mikrodosievolumina gebildetes Gesamtabgabevolumen auch größer als 1 µl sein, und liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 µl bis 10,0 µl, insbesondere 0,1 µl bis 5,0 µl, insbesondere 0,1 µl bis 2,5 µl, insbesondere 0,1 µl bis 1,5 µl.

[0023] In einer bevorzugten Ausgestaltung sind zur Erzeugung des Überdrucks im ersten Luftkanalabschnitt vorgesehen: eine Luftpammer, die mit der ersten Öffnung verbindbar ist oder verbunden ist, ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftpammer eingerichtet ist, und ein Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselements anzutreiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist. Diese Komponenten können Bestandteil der Mikrodosiereinrichtung sein, oder können Bestandteile einer externen Vorrichtung sein, insbesondere einer externen Pipettierzvorrichtung, deren Arbeitskonus mit der ersten Öffnung

luftdicht verbindbar ist, so dass mittels der externen Pipettierzvorrichtung im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist. Da das Mikroluftvolumen (V) durch das vom Verdrängungselement bestimmte Volumen genau festgelegt wird, sind insbesondere keine Drucksensoren in der Luftpammer oder im ersten Luftkanalabschnitt erforderlich, um eine präzise Dosierung zu erreichen.

[0024] Die Pipettierzvorrichtung ist vorzugsweise eine -nach dem Luftpipettierprinzip arbeitende-Luftpipette, insbesondere eine kommerziell erhältliche Pipette oder ein Dispenser, die/der insbesondere zur Steuerung der Mikrodosiereinrichtung angepasst sein kann. Beispiele für derartige kommerziell erhältliche Pipettierzvorrichtungen wurden oben genannt. Die Steuerung der Mikrodosiereinrichtung kann aber auch zumindest teilweise oder vollständig in der Mikrodosiereinrichtung angeordnet sein. Sie ist vorliegend eine elektrische Steuereinrichtung der Mikrodosiereinrichtung. Durch Kombination mit einer herkömmlichen Pipette ist die Mikrodosiereinrichtung besonders flexibel einsetzbar.

[0025] Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung als Modul ausgebildet. Dazu weist die Mikrodosiereinrichtung vorzugsweise einen Verbindungsabschnitt auf, der mit einem korrespondierenden Verbindungsabschnitt einer externen Pipettierzvorrichtung verbindbar -und wieder- lösbar ist. Dieser Verbindung ist vorzugsweise eine formschlüssige Steck- und Klemmverbindung, bei der insbesondere der Arbeitskonus einer Pipettierzvorrichtung in einen passenden Aufnahmearbeitschnitt der Mikrodosiereinrichtung eingesteckt wird. Die Steuerung der Mikrodosiereinrichtung kann in diesem Fall über einen Datenaustausch der Mikrodosiereinrichtung mit der Pipettierzvorrichtung erfolgen, insbesondere über eine drahtgebundene oder drahtlose Verbindung mit der Pipettierzvorrichtung. Die Steuerung kann aber auch unabhängig von der Pipettierzvorrichtung erfolgen, und kann insbesondere in die Mikrodosiereinrichtung integriert sein, und kann teilweise manuell steuerbar sein.

[0026] Das Verdrängungselement ist vorzugsweise ein Kolbenelement, insbesondere ein Kolbenelement einer kommerziell erhältlichen Pipettierzvorrichtung. Das Kolbenelement ist vorzugsweise zur Verdrängung von Mikroluftvolumina und von Makroluftvolumina eingerichtet. Ein Makroluftvolumen ist größer als das Mikroluftvolumen. Ein Makroluftvolumen ist insbesondere ein solches Luftvolumen, das typischerweise mit herkömmlichen kommerziell erhältlichen Pipettierzvorrichtungen pipettierbar ist. Ein Makroluftvolumen kann demnach insbesondere ein Luftvolumen größer als 2 µl sein, insbesondere kleiner oder gleich 10 µl, 50 µl, 100 µl, 300 µl oder 500 µl. Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung, oder eine Pipettierzvorrichtung, die das Verdrängungselement, insbesondere das Kolbenelement, aufweist, bzw. das Verdrängungselement dazu eingerichtet, im ersten Zustand des ersten Ventils das Mikroluftvolumen (V) zu verdrängen und insbesondere auch dazu eingerichtet, im zweiten Zustand des ersten Ventils ein Makroluftvolumen

men zu verdrängen.

[0027] Die Mikrodosiereinrichtung, und/oder eine mit der ersten Öffnung verbindbare Pipettievorrichtung, ist vorzugsweise dazu eingerichtet, dass das vom Verdrängungselement zu verdrängende Mikroluftvolumen vom Benutzer auswählbar ist, insbesondere mittels einer Benutzerschnittstelleneinrichtung, die Bestandteil der Mikrodosiereinrichtung oder der Pipettievorrichtung sein kann.

[0028] Die erste Öffnung der Mikrodosiereinrichtung ist vorzugsweise mit dem Arbeitskonus einer Pipettievorrichtung so verbindbar, dass -mittels des Verdrängungselements bzw. mittels der Pipettievorrichtung- im ersten Luftkanalabschnitt der gewünschte Überdruck einstellbar ist. Dazu kann die Mikrodosiereinrichtung einen Öffnungsabschnitt aufweisen, der die erste Öffnung beinhaltet. Der Öffnungsabschnitt der Mikrodosiereinrichtung kann luftdicht mit einem Öffnungsabschnitt der Luftkammer verbindbar sein, z.B. durch eine formschlüssige Klemmverbindung. Der Öffnungsabschnitt der Luftkammer kann ein Arbeitskonus der Pipettievorrichtung sein.

[0029] Vorzugsweise weist der erste Luftkanalabschnitt eine verschliessbare dritte Öffnung auf, die den ersten Luftkanalabschnitt mit dem Außenraum verbindet, und insbesondere ein steuerbares zweites Ventil auf, das dazu eingerichtet ist, die dritte Öffnung des Luftkanals wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um den Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu halten, sowie einen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zur Herbeiführung eines Druckausgleichs im ersten Luftkanalabschnitt zum Außenraum zu ermöglichen.

[0030] Das erste Ventil, insbesondere auch das zweite Ventil oder mindestens ein weiteres Ventil der Mikrodosiereinrichtung oder des Systems weist jeweils vorzugsweise auf: einen Ventilkörper, an dem ein Ventilstößel beweglich angeordnet ist, der mittels mindestens eines FGL-Aktuators des Ventils auslenkbar ist. Der Ventilstößel ist in seinem ersten Zustand insbesondere durch ein Federelement vorgespannt und schließt eine Durchlassöffnung, und ist in seinem zweiten Zustand insbesondere ausgelenkt, wodurch die Durchlassöffnung geöffnet ist. Durch die elektrische Aktivierbarkeit des FGL-Aktuators ist das Ventil steuerbar. Weitere Details des erfindungsgemäßen Ventils können aus der Beschreibung der erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung und deren bevorzugten Ausgestaltungen abgeleitet werden.

[0031] Das erste Ventil weist einen elektrisch steuerbaren Aktuator auf. Das Ventil, insbesondere der Aktuator, ist für ein schlagartiges Öffnen eingerichtet. Der Aktuator ist ein Formgedächtnislegierungs(FGL)-Aktuator.

[0032] Der Erfindung liegen bezüglich dieser Mikrodosiereinrichtung insbesondere Resultate von Messungen an Ventilen mit Aktuatoren aus einer Formgedächtnislegierung zugrunde, die zeigen, dass sich bereits mit sehr kompakt ausgebildeten Formgedächtnismaterial-Aktua-

toren sehr präzise und effizient eine Ventilöffnung und damit eine Probenabgabe nach dem Freistrahlprinzip verwirklichen lässt. Formgedächtnislegierungen (FGL) zeigen aufgrund eines Phasenübergangs ein spezielles

5 Verhalten, das als Formgedächtniseffekt bekannt ist. Unterhalb einer materialspezifischen kritischen Temperatur befindet sich ein FGL-Bauteil insbesondere in der Martensit-Phase und lässt sich bereits durch geringe Kräfte (scheinbar) plastisch verformen. Beim Aufheizen auf eine weitere kritische Temperatur wird jedoch innerhalb von Millisekunden die ursprüngliche Bauteilgestalt wiederhergestellt, das Material verhält sich dann wie ein gewöhnliches Metall entsprechend dem Hookschen Gesetz. Von den Erfindern wurde festgestellt, dass sich solche Formgedächtnismaterial-Bauteile aufgrund der mit diesen Bauteilen realisierbaren Kraft-Auslenkungskennlinien besonders zur Erzeugung eines Mikrofluidfreistrahls eignen. Bevorzugte Ausgestaltungen eines Formgedächtnismaterial-Aktuators werden nachfolgend noch beschrieben.

[0033] Ein Aktuator der Mikrodosiereinrichtung ist ein Formgedächtnismaterial-Aktuator.

[0034] Für die Aktuierung werden im Rahmen dieser Erfindung Aktuatoren verwendet, die zumindest abschnittsweise oder vollständig aus einer Formgedächtnislegierung (FGL) bestehen oder diese aufweisen. Diese werden als Formgedächtnismaterial-Aktuatoren oder FGL-Aktuatoren bezeichnet. Im Vergleich zu anderen Aktuatoren besitzen FGL-Aktuatoren eine besonders hohe Energiedichte, so dass bereits sehr kompakte Aktuatoren zum Antrieb der hier definierten Mikrodosiereinrichtungen geeignet sind. Ein weiterer entscheidender Vorteil beim Einsatz der FGL-Aktuatoren, insbesondere gegenüber piezoelektrischen Aktuatoren ist, dass der Betrieb der FGL-Aktuatoren bei einer relativ geringen Spannung erfolgen kann, die insbesondere zwischen 3 V und 10 V, insbesondere bei 5 V liegt. Die erforderlichen Spannungsquellen sind kompakt, so dass sich die vorliegenden Mikrodosiereinrichtungen insbesondere für die Konstruktion portabler Dosievorrichtungen, insbesondere Pipettievorrichtungen und Mikrodosievorrichtungen eignen.

[0035] Vorzugsweise weist der Formgedächtnismaterial-Aktuator eine NiTi-Legierung auf oder besteht aus dieser. Eine NiTi-Legierung (auch bekannt unter dem Handelsnamen Nitinol) ist insbesondere biokompatibel. Sie ermöglicht Formänderungen von insbesondere bis zu 8%, wodurch sich insbesondere in effizienter Weise Mikrodosierkammern mit verdrängten Mikrovolumina im Mikroliterbereich und im Submikroliterbereich erzeugen lassen. Besonders bevorzugt weist der Formgedächtnismaterial-Aktuator eine Legierung auf der Basis von TiNi-Cu auf. Diese ist im Vergleich zum herkömmlichen NiTi besonders ermüdungsresistent und garantiert deshalb insbesondere eine hohe Zuverlässigkeit der Mikrodosiereinrichtung über deren gesamte Lebensdauer. Die Phasenübergangs- oder Schalttemperaturen des Materials lassen sich mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie

(engl. DSC) bestimmen, siehe Figur 6. In dieser Messung erscheint der für die Aktivierung wichtige Phasenübergang als Peak. Aus dem Diagramm lässt sich entnehmen, dass für ein Schalten eines NiTi-Aktuators die Temperatur auf mindestens 67 °C erhöht werden muss; für das Zurückstellen muss die Temperatur wiederum auf höchstens 50 °C gesenkt werden.

[0036] Vorzugsweise werden Film-basierte FGL-Aktuatoren verwendet. Die FGL liegt dabei als Film vor, der eine Dicke zwischen 5 µm und 50 µm, insbesondere zwischen 10 und 30 µm, insbesondere ca. 20 µm aufweist. Diese ermöglicht ein Einstellen der Kräfte und Stellwege durch Anpassung der zweidimensionalen Geometrie. Die im Verhältnis zum Volumen sehr große Oberfläche bleibt dabei erhalten und sorgt für eine schnelle Wärmeabgabe bzw. Rückstellung des FGL-Aktuators im stromlosen Zustand.

[0037] Vorzugsweise ist ein FGL-Aktuator in langgestreckter Form, insbesondere drahtförmig oder stegförmig, und insbesondere aus einem FGL-Film gefertigt, ausgebildet. Die Enden des FGL-Aktuators werden elektrisch kontaktiert. Ein FGL-Aktuator wird vorzugsweise so am Ventil angeordnet, dass die Belastung des FGL-Aktuators im Wesentlichen eine Zugbelastung ist. Ein langgestreckter FGL-Aktuator kann in der nicht-aktivierten Form in einer gekrümmten Geometrie angeordnet werden. Die aktivierte Form kann eine weniger gekrümmte Form oder eine gerade Ausrichtung aufweisen, insbesondere kann der langgestreckte FGL-Aktuator in der aktivierten, geraden Form eine geringere Länge aufweisen als in der nicht aktivierten, stärker gekrümmten Form. Durch die Kontraktion bei Aktivierung kann eine Kraft auf einen Ventilstößel ausgeübt werden, wenn die Enden des Aktuators an einem Basiskörper des Ventils verankert sind. Der FGL-Aktuator wird vorzugsweise so angeordnet, dass der Krümmungsradius stets mindestens dem 50-fachen des Durchmessers senkrecht zur Längsrichtung des langgestreckten Aktuators entspricht, um das Risiko einer Beschädigung des FGL-Aktuators zu reduzieren. Der Durchmesser bzw. die benötigte Stegbreite eines stegförmigen FGL-Aktuators wird vorzugsweise auf den Bedarf an Stellkraft angepasst, der für die Realisierung des gewünschten Ventils erforderlich ist. Kraft-Auslenkungs-Kennlinien von FGL-Aktuatoren sind mittels einer Zugprüfmaschine bestimmbar. Der FGL-Aktuator kann insbesondere auch als Feder geformt sein, insbesondere Schrauben-, Spiral- oder Biegefeder. Eine solche Feder kann in der ersten Position entspannt sein und in der zweiten Position gespannt sein.

[0038] Das Ventil kann mehr als einen Aktuator aufweisen, insbesondere mindestens zwei Aktuatoren, die zur Auslenkung eines Ventilstößels angeordnet sind. Insbesondere können zwei FGL-Aktuatoren verwendet werden.

[0039] Mittels des mindestens einen Aktuators bzw. der Aktuatorenreinrichtung wird die Auslenkung des Ventilstößels aus einer ersten in eine zweite Position bewirkt, wobei das Ventil in der zweiten Position geöffnet ist, also

die Durchlassöffnung des Luftkanals öffnet.

[0040] Vorzugsweise weist das Ventil eine Aktuatorenreinrichtung auf. Diese weist vorzugsweise einen oder mehrere Aktuatoren auf, darunter jedenfalls einen FGL-Aktuator, insbesondere genau zwei Aktuatoren oder mehr als zwei Aktuatoren, insbesondere FGL-Aktuatoren. Vorzugsweise werden zwei langgestreckte, insbesondere stegförmige, vorzugsweise auf Film-Basis hergestellte FGL-Aktuatoren einander überkreuzend, also kreuzförmig bzw. X-förmig, oberhalb eines Verdrängungselementes angeordnet. Die Kreuzungsstelle der FGL-Aktuatoren ist vorzugsweise zentral oberhalb eines Auflageabschnitts des Ventilstößels angeordnet, wobei die Enden der FGL-Aktuatoren an einem Basiskörper des Ventils verankert sind. Die FGL-Aktuatoren sind vorzugsweise oberhalb der Auflagestelle so gespannt, dass die Kreuzungsstelle jeweils eine Krümmungsstelle des FGL-Aktuators bildet. Dadurch wird, wie in den Figuren 3a, 3b und 3c beispielhaft dargestellt ist, ein schalenartiger Bereich der Aktuatoranordnung gebildet, durch die sich die Aktuatoranordnung oberhalb der Auflagestelle zentriert und eine präzise entlang der linearen Bewegungsrichtung zwischen der ersten und zweiten Position nach unten gerichtete Kraft erzeugt, die eine entsprechend präzise Auslenkung des Ventilstößels zur Folge hat.

[0041] Falls mehrere FGL-Aktuatoren vorgesehen sind, können diese durch ein Verbindungsglied gekoppelt sein. Dadurch wird die Auslenkung der Aktuatoren weiter synchronisiert und der Kraftvektor der so gebildeten Aktuatorenreinrichtung wird beeinflusst. Bei einer X-förmigen Anordnung kann ein Verbindungsglied an der Kreuzungsstelle vorgesehen sein; dadurch wird der bei Kontraktion der FGL-Aktuatoren senkrecht nach unten wirkende Kraftvektor ausgerichtet, und die FGL-Aktuatoren werden an der Kreuzungsstelle in Position gehalten. Das Verbindungsglied kann auch so gestaltet sein, dass die FGL-Aktuatoren einander nicht mechanisch kontaktieren und insbesondere durch das Verbindungsglied elektrisch voneinander isoliert sind.

[0042] Vorzugsweise weist die Aktuatorenreinrichtung mindestens ein Kopplungselement auf, um den FGL-Aktuator mit dem Ventilstößel und/oder einem Basiskörper des Ventils zu verbinden. Der Ventilstößel ist gegenüber dem Basiskörper insbesondere beweglich angeordnet. Ein FGL-Aktuator kann durch eine oder mehrere Verbindungenseinrichtungen mit dem Basiskörper verbunden sein. Insbesondere kann ein FGL-Aktuator mit dem Basiskörper oder mit einem am Basiskörper befestigten Bauteil, z.B. einer Platine des Ventils, stoffschlüssig verbunden sein, insbesondere verlötet sein. Ein FGL-Aktuator ist vorzugsweise gegenüber dem Basiskörper und vorzugsweise gegenüber anderen FGL-Aktuatoren und anderen Teilen elektrisch isoliert, während vorzugsweise seine Enden mit einer Spannungsquelle verbunden bzw. verbindbar sind.

[0043] Die lineare Bewegung des Ventilstößels erfolgt vorzugsweise so, dass der Ventilstößel bei seiner Aus-

lenkung von der ersten in die zweite Position von der Durchlassöffnung weg bewegt wird, und umgekehrt, bei der Rückbewegung in die erste Position in Richtung der Durchlassöffnung bewegt wird.

[0044] Die Mikrodosiereinrichtung bzw. ein Ventil, insbesondere das erste und/oder das zweite Ventil, weist vorzugsweise einen Basiskörper auf. Der Basiskörper ist vorzugsweise integral gebildet, kann aber auch mehrteilig ausgebildet sein. Er besteht vorzugsweise aus Metall, Kunststoff oder Keramik, oder weist solche Werkstoffe auf. Der Basiskörper bildet insbesondere den Luftkanal aus. Es ist auch bevorzugt, dass der Luftkanal durch mindestens ein rohrförmiges Bauteil gebildet ist. Vorzugsweise weist das Ventil eine Membran auf, die im ersten Zustand des Ventils von einem Ventilstößel ausgelenkt ist und die Durchlassöffnung luftdicht verschließt, um die Ausbildung des Überdrucks in dem ersten Luftkanalabschnitt gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt zu ermöglichen.

[0045] Der Basiskörper kann ein erstes Teil aufweisen, das den Luftkanal bildet. Ein zweites Teil des Basiskörpers kann vorgesehen sein, um mit dem ersten Teil verbunden zu werden. Der zweite Teil kann insbesondere mindestens einen Führungsabschnitt oder Führungskanal aufweisen, um den Ventilstößel bei der Auslenkung zu führen und an einer Längsrichtung des Ventils des Ventils auszurichten. Zwischen dem ersten und zweiten Teil kann die Membran angeordnet werden, insbesondere befestigt werden, insbesondere durch Klemmen zwischen dem ersten und zweiten Teil befestigt werden. Die Membran kann insbesondere die Durchgangsöffnung abdichten und/oder kann insbesondere als Rückstellelement für das Rückstellen des Ventilstößels von der zweiten in die erste Position dienen. Das zweite Teil, oder eine darauf angeordnete Platine, kann insbesondere als Träger für die Aktuatoren einrichtung bzw. den einen oder die mehreren Aktuatoren eingerichtet sein, die insbesondere am zweiten Teil oder der Platine verankert sein können.

[0046] Der Ventilstößel ist insbesondere ein Kolbenartiges Teil. Die Form des Ventilstößels ist vorzugsweise an seine Auslenkung mithilfe einer Führungseinrichtung angepasst. Insbesondere kann der Ventilstößel zylindrisch sein oder einen oder mehrere zylinderförmige Abschnitte aufweisen.

[0047] Vorzugsweise weist das Ventil eine Membran auf. Eine als Dichtungselement und/oder als Rückstellelement dienende Membran besteht vorzugsweise aus Polydimethylsiloxan (PDMS), insbesondere flexiblen oder hochflexiblen PDMS oder Silikon, oder weist solches Material auf. Die Dicke der Membran beträgt vorzugsweise zwischen 50 µm und 500 µm, vorzugsweise zwischen 100 µm und 300 µm, vorzugsweise zwischen 150 µm und 250 µm, und vorzugsweise etwa 200 µm.

[0048] Vorzugsweise weist das Ventil ein Rückstellelement auf, das elastisch verformbar ist und das durch die Auslenkung gespannt wird, und mit dem auf den Ventilstößel eine Rückstellkraft ausübar ist, um diesen nach

der Auslenkung von der ersten Position in die zweite Position zurückzustellen. Insbesondere kann eine als Dichtungselement dienende Membran auch als Rückstellelement dienen. Vorzugsweise ist das Rückstellelement eine Feder, die zwischen Basiskörper und Ventilstößel angeordnet ist. Ferner kann das Rückstellelement ein Aktuator sein, der insbesondere von der elektrischen Steuereinrichtung angesteuert wird. Ein elastisch verformbares Bauteil, insbesondere eine Feder, kann auch

5 als Antriebselement der Auslenkung angeordnet werden, das vom Aktuator gespannt wird - in diesem Fall wird die Durchlassöffnung z.B. durch Lösen einer Rastverbindung, die den Ventilstößel in der ersten Position hält, geöffnet.

10 **[0049]** Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung die dritte Öffnung auf, die insbesondere als ein verschließbarer Bypasskanal ausgebildet sein kann, der im geöffneten Zustand den ersten Luftkanalabschnitt mit dem Außenraum verbindet, insbesondere dem Umgebungsdruck. Die dritte Öffnung bzw. der Bypasskanal dient insbesondere zum Ventilieren des ersten Luftkanalabschnitts bzw. zum Druckausgleich des mit dem Bypasskanal fluidisch verbundenen bzw. wahlweise verbindbaren ersten Luftkanalabschnitts.

15 **[0050]** In weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist die Mikrodosiereinrichtung zur wiederholten Abgabe eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe eingerichtet. Die Mikrodosiereinrichtung kann so als Dispenservorrichtung bzw. in einem Dispensiermodus betrieben werden. Ein erfindungsgemäßes System weist insbesondere eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung und eine Pipettierzvorrichtung auf, und/oder mindestens ein Gerät, mittels dessen Steuereinrichtung die Mikrodosiereinrichtung, insbesondere deren erstes und/oder zweites

20 Ventil steuerbar sind.

[0051] In bevorzugten Ausführungsformen ist eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung auch zur Aufnahme einer Fluidprobe eingerichtet, indem eine Fluidprobe im zweiten Zustand des ersten Ventils -und falls 25 vorgesehen: im ersten Zustand des zweiten Ventils- durch das Verdrängungselement in den Fluidtransferbehälter angesaugt wird.

[0052] Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung 30 als eine Pipettierzvorrichtung ausgebildet, mit der über den Fluidkanal eine Fluidprobe ansaugbar und abgabbar ist. Das Ansaugen kann durch ein (herkömmliches) Kolbenelement einer handgehaltenen Kolbenhubpipette bzw. Luftpipette oder eines Dispensers erfolgen. Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung dazu ausgebildet, dass das Verdrängungselement wahlweise ein Mikroluftvolumen ansaugt oder verdrängt.

[0053] Eine erfindungsgemäße Pipettierzvorrichtung, insbesondere eine mit der Mikrodosiereinrichtung versehene kommerzielle Pipettierzvorrichtung, zur dosierten 35 Aufnahme und Abgabe von Fluidproben, weist vorzugsweise auf: eine Kolbenkammer, die die Luftkammer bildet, einen in der Kolbenkammer angeordneten, beweglichen Kolben, der das Verdrängungselement bildet, zum

Ansaugen von Luft in die Kolbenkammer und zur Abgabe der Luft aus der Kolbenkammer, einen Pipettierkanal, der die Kolbenkammer mit dem Außenraum der Kolbenkammer verbindet. Erfindungsgemäß ist eine derartige Pipettierzvorrichtung versehen mit einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung, deren erste Öffnung mit der Kolbenkammer und/oder dem Pipettierkanal verbindbar ist, so dass von der Pipettierzvorrichtung mittels der Mikrodosiereinrichtung ein Mikrodosievolumen einer Fluidprobe dosierbar und in Form eines Mikrofluidjets über den Pipettierkanal an den Außenraum abgabbar ist.

[0054] Die Erfindung betrifft ferner eine Pipettierzvorrichtung mit einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, aufweisend eine Luftpammer, ein Verdrängungselement, insbesondere ein Kolbenelement, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Luftpammer eingerichtet ist, wobei die Pipettierzvorrichtung vorzugsweise einen Formgedächtnismaterial-Aktuator aufweist, der insbesondere zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, wobei die Pipettierzvorrichtung einen Kolbenantrieb aufweist, insbesondere einen elektrischen Motor, der das Kolbenelement antreibt, wobei die Luftpammer die Kolbenkammer zur Aufnahme des innerhalb der Kolbenkammer beweglich angeordneten Kolbens bildet, so dass insbesondere Kolben und Kolbenkammer nach Art einer konventionellen Kolbenhubpipette oder nach Art eines konventionellen Dispensers arbeiten. Das mittels FGL-Aktuator betriebene erste Ventil erlaubt hier in Kombination mit dem Kolbenantrieb wahlweise eine sehr genaue Mikrodosierung oder eine Dosierung größerer Volumina, wodurch die Pipettierzvorrichtung flexibel einsetzbar ist. Wird der Formgedächtnismaterial-Aktuator vorgesehen, kann die Pipettierzvorrichtung dazu eingerichtet sein, die Aufnahme und/oder Kompression von Mikrovolumina mittels einer durch den FGL-Aktuator bewirkten Bewegung des Verdrängungselements durchzuführen. Alternativ oder zusätzlich kann die Aufnahme und/oder Kompression der Mikrovolumina durch den Kolbenantrieb bewirkt werden. Im zweiten, geöffneten Zustand des ersten Ventils kann das Pipettieren von insbesondere größeren Volumina (größer gleich 2 µm) mittels des Kolbenantriebs erfolgen, also durch konventionelle Mittel bewirkt werden.

[0055] Das Verdrängungselement kann insbesondere mittels eines FGL-Aktuators angetrieben sein, der Bestandteil der Mikrodosiereinrichtung oder der Pipettierzvorrichtung sein kann.

[0056] Eine typische Verwendung der Mikrodosiereinrichtung liegt in der Dosierung von biologischen, biochemischen, chemischen oder medizinischen Fluidproben in einem Labor.

[0057] Die Mikrodosiereinrichtung, oder die Mikrodosierzvorrichtung oder die Pipettierzvorrichtung, die eine Mikrodosiereinrichtung aufweist, oder ein externes Gerät weist eine elektrische Steuereinrichtung auf, um das min-

destens eine steuerbare Ventil, insbesondere das erste Ventil, das einen FGL-Aktuator aufweist, und/oder das zweite Ventil, insbesondere einen Aktuator bzw. diesen FGL-Aktuator zu steuern. Es handelt sich insbesondere um eine interne Steuereinrichtung, wenn diese nicht in einem externen Gerät angeordnet ist. Die Mikrodosiereinrichtung weist vorzugsweise eine elektrische Spannungsquelle, insbesondere eine Batterie auf, um den Aktuator bzw. den FGL-Aktuator mit Energie zu versorgen.

- 5 um eine interne Steuereinrichtung, wenn diese nicht in einem externen Gerät angeordnet ist. Die Mikrodosiereinrichtung weist vorzugsweise eine elektrische Spannungsquelle, insbesondere eine Batterie auf, um den Aktuator bzw. den FGL-Aktuator mit Energie zu versorgen.
- 10 Alternativ oder zusätzlich ist eine Schnittstelle zum Anschluss einer externen Spannungsquelle vorgesehen. Ein externes Gerät oder externes Teil ist kein Bestandteil der Mikrodosiereinrichtung und kann insbesondere durch eine Verbindungseinrichtung, z.B. Kabel, mit der Mikrodosiereinrichtung verbindbar oder verbunden sein. Die Steuereinrichtung ist vorzugsweise dazu eingerichtet, das mindestens eine Ventil zu steuern, insbesondere um die Auslenkung des Ventilstößels von der ersten Position in die zweite Position zu bewirken. Sie kann zusätzlich oder alternativ auch dazu eingerichtet sein, die Auslenkung des Verdrängungselements zu steuern. Dabei ist die Steuereinrichtung vorzugsweise dazu eingerichtet, dass der Aktuator eine Kraft auf den Ventilstößel ausübt, die diesen von der ersten Position in die zweite Position bewegt, insbesondere schlagartig beschleunigt. Vorzugsweise wird der Aktuator von der Steuereinrichtung so gesteuert, dass der Aktuator eine Kraft auf den Ventilstößel auch dann ausübt, nachdem der Ventilstößel die zweite Position erreicht hat, insbesondere an einem Anschlag des Basiskörpers des Ventils anschlägt.
- 15 **[0058]** Alternativ kann die Mikrodosiereinrichtung ein elastisch verformbares Antriebselement aufweisen, insbesondere eine Feder, das durch den Aktuator gespannt wird, insbesondere elastisch komprimiert oder expandiert wird, und das durch seine Entspannung die Kraft auf den Ventilstößel ausübt, die diesen von der ersten Position in die zweite Position bewegt. Dabei kann der Ventilstößel in der zweiten Position durch eine Fixierungseinrichtung lösbar fixiert sein, insbesondere verrastet sein. Es kann eine Auslöseeinrichtung vorgesehen sein, um die Fixierung zu lösen, damit das Antriebselement die Auslenkung durchführt.
- 20 **[0059]** Die Steuereinrichtung ist insbesondere dazu eingerichtet, die Auslenkung eines FGL-Aktuators von der ersten in die zweite Position zu steuern. Dazu ist der FGL-Aktuator insbesondere an einer ersten Kontaktstelle und einer zweiten Kontaktstelle elektrisch kontaktiert, um bei Anliegen einer elektrischen Spannung zwischen den beiden Kontaktstellen von einem Strom durchflossen zu werden, der den FGL-Aktuator erwärmt, um durch den Formgedächtniseffekt (FGE) die Auslenkung zu bewirken. Die Steuereinrichtung ist insbesondere dazu eingerichtet, um den zeitlichen Verlauf und die Amplitude der am FGL-Aktuator angelegten Spannung vorzugeben. Vorzugsweise ist die Steuereinrichtung dazu eingerichtet, den FGL-Aktuator mit einem sehr kurzen Spannungs- bzw. Stromimpuls zu aktivieren. Die Zeitspanne beträgt vorzugsweise einige 10 Millisekunden (ms), vor-

zugsweise 1 ms bis 100 ms, vorzugsweise 10 ms bis 100 ms, insbesondere etwa 10 ms. Dadurch wird ein schnelles Auslenken des FGL-Aktuators erreicht. Vorzugsweise ist die Steuereinrichtung dazu eingerichtet, den FGL-Aktuator, insbesondere nach einer Zeitspanne des Aktivierens, durch eine Pulsweltenmodulation anzusteuern. Dies erfolgt insbesondere so, dass die effektive Spannung soweit gedrosselt wird, dass die Schaltposition bzw. die mechanische Spannung des FGL-Aktuators gerade gehalten werden kann.

[0060] Die Steuereinrichtung weist insbesondere eine elektronische Datenverarbeitungseinrichtung auf, insbesondere eine CPU oder einen Mikroprozessor. Die Steuereinrichtung kann programmgesteuert sein, insbesondere mittels Programmparameter, die Zeitpunkt und/oder Art der Auslenkung des Verdrängungselementes der Mikrodosiereinrichtung festlegen. Es ist aber auch möglich, die Steuerung der Mikrodosiereinrichtung durch analogelektronische Ansteuerung des Aktuators zu realisieren, also ohne eine Datenverarbeitungseinrichtung.

[0061] Die Mikrodosiereinrichtung, oder die Mikrodosievorrichtung oder die Pipettievorrichtung, die eine Mikrodosiereinrichtung aufweist, oder ein externes Gerät, weist vorzugsweise eine Benutzerschnittstelleneinrichtung auf, mit der ein Benutzer die elektrische Steuereinrichtung steuert, insbesondere indem er die zur Steuerung der Mikrodosiereinrichtung verwendeten, insbesondere Steuersignale erzeugenden, Programmparameter durch Benutzereingaben beeinflusst oder indem er, im Fall einer analogelektronischen Steuerung, die Abgabe oder Aufnahme des gewünschten Mikrodoservolumens und die Erzeugung der Steuersignale auslöst, die den Aktuator des mindestens einen Ventils aktivieren und/oder deaktivieren. Die Benutzerschnittstelleneinrichtung kann jeweils einen oder mehrere elektrische Schalter, Knöpfe und/oder Sensoren aufweisen, und kann Ausgabeeinrichtungen, z.B. Anzeigen, insbesondere ein Display aufweisen.

[0062] Die Steuereinrichtung kann mindestens eine elektrische Schnittstelle aufweisen, mit der Steuersignale austauschbar sind, insbesondere mit einem externen Gerät austauschbar sind. Insbesondere kann die Steuereinrichtung dazu eingerichtet sein, von einem externen Gerät gesteuert zu werden, so dass die Steuereinrichtung, und damit die Mikrodosiereinrichtung oder Mikrodosievorrichtung von einem externen Gerät mittels der elektrischen Schnittstelle steuerbar ist. Die Steuereinrichtung kann insbesondere als Steuerungsschnittstelle zwischen der Steuereinrichtung eines externen Geräts und mindestens einer Mikrodosiereinrichtung bzw. einer Mikrodosievorrichtung ausgebildet sein. Die Steuerungsschnittstelle kann eine elektrische Schaltung aufweisen, um mindestens einen Aktuator der aus mindestens einer Mikrodosiereinrichtung in Abhängigkeit von einem Steuersignal mit Spannung zu beaufschlagen. Das Steuersignal kann dabei von einer internen Steuereinrichtung oder einer externen Steuereinrichtung erzeugt

werden. Die Spannungsversorgung für mindestens einen Aktuator aus mindestens einer Mikrodosiereinrichtung kann in die Steuereinrichtung integriert sein oder kann über die mindestens eine elektrische Schnittstelle realisiert werden.

[0063] Die elektrische Schnittstelle kann zum Senden und/oder Empfangen von elektrischen Signalen, insbesondere von Daten, ausgebildet sein. Der Signalaustausch kann über eine drahtgebundene oder drahtlose Verbindungseinrichtung erfolgen. Insbesondere wenn eine interne Steuereinrichtung über eine elektrische Schnittstelle mit dem Gerät, insbesondere der Pipettievorrichtung, mittels einer Verbindungseinrichtung verbindbar oder temporär verbunden ist, so wird dieses Gerät als externes Gerät bezeichnet.

[0064] Das externe Gerät kann eine Pipettievorrichtung sein, insbesondere eine portable, handgehaltene Pipettievorrichtung bzw. eine handgehaltene Pipette oder ein handgehaltener Dispenser. Falls die Mikrodosiereinrichtung in eine Pipettievorrichtung integriert ist, wird die Pipettievorrichtung nicht als externes Gerät bezeichnet. Die Mikrodosiereinrichtung oder eine Mikrodosievorrichtung kann ein eigenständiges bzw. autonom arbeitendes Gerät sein, das grundsätzlich ohne Vermittlung eines externen Gerätes betrieben werden kann. Die Mikrodosiereinrichtung kann aber auch als Modul eines externen Gerätes ausgebildet sein. Das Modul ist eine wahlweise mit dem externen Gerät verbindbares, eigenständiges Zubehörteil. Das Modul kann sich dadurch auszeichnen, dass es -insbesondere ausschließlich- in Abhängigkeit vom externen Gerät betrieben wird bzw. betreibbar ist, indem insbesondere eine Steuereinrichtung des externen Geräts die Auslenkung mindestens eines Verdrängungselementes mindestens einer Mikrodosiereinrichtung steuert.

[0065] Die Erfindung betrifft ferner ein **System** zum Erzeugen eines Mikrodoservolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, beinhaltend eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung und eine konventionelle oder zur Steuerung der Mikrodosiereinrichtung eingerichtete Pipettievorrichtung, die dazu dient, diesen Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt zu erzeugen, wobei die erste Öffnung der Mikrodosiereinrichtung mit einer Luftpumpe der Pipettievorrichtung verbindbar ist oder verbunden ist, die zudem aufweist: ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftpumpe eingerichtet ist, und einen Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselementes anzureiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist.

[0066] Die Erfindung betrifft ferner ein **Verfahren** zum Erzeugen eines Mikrodoservolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls mittels einer Mikrodosiereinrichtung, insbesondere einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung, aufweisend den Schritt (Abgabeschritt), dass das erste Ventil so gesteuert wird, dass die Durchlassöffnung mittels des ersten Ventils schlagartig

geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten und zweiten Luftkanalabschnitt, ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal durch die zweite Öffnung verlässt, so dass ein durch das Mikrovolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.

[0067] Vorzugsweise weist das Verfahren die Schritte auf, dass mittels einer Pipettivorrangung, die eine mit der ersten Öffnung verbundene Luftkammer und ein Verdrängungselement aufweist, durch Verdrängung eines Mikrovolumens (V) in der Luftkammer ein Überdruck in dem ersten Luftkanalabschnitt hergestellt wird, bevor der Abgabeschritt erfolgt.

[0068] Das Verfahren kann Schritte beinhalten, die einem Pipettivorgang realisieren, d.h. der Abgabe des zuvor aufgenommenen Volumens der Fluidprobe. Das Verfahren kann auch Schritte beinhalten, die einen Dispensiervorgang realisieren, d.h. der schrittweisen Abgabe von Teilvolumina des zuvor aufgenommenen Volumens der Fluidprobe.

[0069] Das erfindungsgemäße Verfahren wird insbesondere bei einer Mikrodosiereinrichtung angewandt, die eine Luftkammer aufweist, die mit der ersten Öffnung verbunden ist, ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftkammer eingerichtet ist, und einen Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselements anzutreiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist.

[0070] Das Verfahren wird besondere bei einer Mikrodosiereinrichtung angewandt, bei der der erste Luftkanalabschnitt eine verschließbare dritte Öffnung aufweist, die den ersten Luftkanalabschnitt mit dem Außenraum verbindet, und ein steuerbares zweites Ventil aufweist, das dazu eingerichtet ist, die dritte Öffnung des Luftkanals wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um den Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu halten, sowie einen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zur Herbeiführung eines Druckausgleichs im ersten Luftkanalabschnitt zum Außenraum zu ermöglichen.

[0071] Das Verfahren weist vorzugsweise den Schritt auf, dass ein Fluidprobe, insbesondere eine Flüssigkeit, z.B. eine flüssige Laborprobe, in einen mit der Mikrodosiereinrichtung verbundenen Fluidtransferbehälter, z.B. eine Pipettenspitze, aufgenommen wird. Zur Aufnahme der Fluidprobe wird das Verdrängungselement, insbesondere ein Kolbenelement, von einer ersten in eine zweite Position bewegt.

[0072] Bei einem Pipettivorgang sieht das Verfahren zur Aufnahme der Fluidprobe durch Ansaugen vorzugsweise mindestens einen der nachfolgend genannten

Schritte vor, insbesondere in dieser Reihenfolge: dass das erste und das zweite Ventil geschlossen sind und das Verdrängungselement in der ersten Position ist; dass das erste Ventil geöffnet wird, um die Durchlassöffnung zu öffnen; dass das Verdrängungselement von der ersten in die zweite Position bewegt wird; dass das erste Ventil und damit die Durchlassöffnung wieder geschlossen wird. Die Fluidprobe, insbesondere mit dem gewünschten Mikrodosievolumen, ist nun im Fluidtransferbehälter und wird dort durch den leichten Unterdruck/Kapillarkräfte in üblicher Weise gehalten.

[0073] Das Verfahren zur Abgabe der Fluidprobe sieht vorzugsweise mindestens einen der nachfolgend genannten Schritte vor, insbesondere in dieser Reihenfolge: dass das Verdrängungselement sich in der zweiten Position befindet und dass das erste und das zweite Ventil geschlossen sind (Ausgangssituation); dass das Verdrängungselement in die erste Position bewegt wird, während die Ventile geschlossen sind, wodurch das Luftvolumen in Luftkammer und im ersten Luftkanalabschnitt komprimiert wird, so dass der Überdruck erzeugt wird; dass das erste Ventil geöffnet wird, nachdem das Verdrängungselement die erste Position erreicht hat - dadurch entspannt sich die komprimierte Luft sofort und beschleunigt die Fluidprobe mit maximaler Geschwindigkeit. Die Fluidprobe mit dem gewünschten Mikrodosievolumen tritt aus der Öffnung des Fluidtransferbehälters aus. Vorzugsweise ist auch der Schritt vorgesehen, einen Überhub des Verdrängungselementes durchzuführen, um einen "Blowout" des gesamten Restes der im Fluidtransferbehälter eventuell noch enthaltenen Fluidprobe durchzuführen. Dies erfolgt durch weiteres Bewegen (in derselben Richtung des Verdrängungselementes, die der Richtung der Bewegung von der zweiten in die erste Position entspricht) des Verdrängungselementes aus der ersten Position in eine weitere Abgabe-Position. Alternativ kann der Überhub auch gleich mit dem erstgenannten Abgabeschritt durchgeführt werden, dies bewirkt eine weitere (höhere) Beschleunigung der Fluidprobe.

[0074] Bei einem Dispensiervorgang sieht das Verfahren zur Aufnahme der Fluidprobe durch Ansaugen vorzugsweise mindestens einen der nachfolgend genannten Schritte vor, insbesondere in dieser Reihenfolge: dass das erste und das zweite Ventil geschlossen sind und das Verdrängungselement in der ersten Position ist; dass das erste Ventil geöffnet wird, um die Durchlassöffnung zu öffnen; dass das Verdrängungselement von der ersten in die zweite Position bewegt wird; dass das erste Ventil und damit die Durchlassöffnung wieder geschlossen wird. Die Fluidprobe, insbesondere mit dem gewünschten Gesamtvolume, ist nun im Fluidtransferbehälter und wird dort durch den leichten Unterdruck/Kapillarkräfte in üblicher Weise gehalten.

[0075] Das Gesamtvolume beinhaltet das Dosievolumen und ein Zusatzvolume. Mittels des Zusatzvolumens kann ein Restvolume oder ein Verwerfvolumen vorgesehen werden. Das Restvolume verbleibt nach

Abgabe aller Teilvolumina im Fluidtransferbehälter und stellt sicher, dass auch für den letzten Abgabeschritt mindestens das gewünschte Teilvolumen verfügbar ist. Der Verwerfhub dient dazu, vor der Abgabe der Teilvolumina nach dem Freistrahlpunktprinzip eine erste Abgabemenge gemäß Verwerfhub zu erzeugen, so dass der Meniskus der Fluidprobe an der Abgaböffnung des Fluidtransferbehälters bei allen darauffolgenden Schritten in gleicher Weise definiert ist - der Meniskus kann bei der ersten Abgabe, also direkt nach der Aufnahme, anders sein als nach einem Abriss gemäß Freistrahlpunktprinzip. Die zweite Position des Verdrängungselementes wird insbesondere dem Gesamtvolumen entsprechend eingestellt.

[0076] Beim Dispensievorgang sieht das Verfahren zur Abgabe der Fluidprobe ohne Vorsehen eines Verwerfhubes vorzugsweise mindestens einen der nachfolgend genannten Schritte vor, insbesondere in dieser Reihenfolge: dass das Verdrängungselement sich in der zweiten Position befindet und dass das erste und das zweite Ventil geschlossen sind (Ausgangssituation); dass das zweite Ventil geöffnet wird, wodurch der erste Luftkanalabschnitt ventiliert wird; dass das Verdrängungselement um die Strecke des Zusatzhubes in Richtung der ersten Position bewegt wird, wodurch insbesondere ein mögliches Spiel der Antriebsmechanik kompensiert wird, die das Verdrängungselement antreibt; dass das zweite Ventil wieder geschlossen wird; dass das Verdrängungselement um die Strecke eines gewünschten Teilvolumens in Richtung der ersten Position zu einer Zwischenposition bewegt wird, dadurch wird die Luft im ersten Luftkanalabschnitt komprimiert, so dass der Überdruck erzeugt wird; dass das erste Ventil geöffnet wird, nachdem das Verdrängungselement die Zwischenposition erreicht hat - dadurch entspannt sich die komprimierte Luft sofort und beschleunigt die Fluidprobe mit maximaler Geschwindigkeit, die Fluidprobe mit dem gewünschten Mikrodosier-Teilvolumen tritt hierbei aus der Öffnung des Fluidtransferbehälters aus und das erste Ventil wird dann wieder geschlossen (Abgabe des Teilvolumens); dass der letztgenannte Schritt der Abgabe des Teilvolumens in gewünschter Weise wiederholt wird, beim letzten Abgabeschritt kann sich das Verdrängungselement in der ersten Position befinden. Vorzugsweise ist auch der Schritt vorgesehen, einen Überhub des Verdrängungselements durchzuführen, um einen "Blowout" des gesamten Restvolumens der im Fluidtransferbehälter eventuell noch enthaltenen Fluidprobe durchzuführen. Dies erfolgt durch weiteres Bewegen (in derselben Richtung des Verdrängungselements, die der Richtung der Bewegung von der zweiten in die erste Position entspricht) des Verdrängungselements aus der ersten Position in eine weitere Abgabe-Position.

[0077] Beim Dispensievorgang sieht das Verfahren zur Abgabe der Fluidprobe mit Vorsehen eines Verwerfhubes vorzugsweise mindestens einen der nachfolgend genannten Schritte vor, insbesondere in dieser Reihenfolge: dass das Verdrängungselement sich in der zweiten Position befindet und dass das erste und das zweite Ven-

til geschlossen sind (Ausgangssituation); dass das Verdrängungselement um die Strecke des Zusatzhubes in Richtung der ersten Position bis zu einer Ausgangsposition bewegt wird, dadurch wird die Luft im ersten Luftkanalabschnitt komprimiert, so dass der Überdruck erzeugt wird, und es wird insbesondere ein mögliches Spiel der Antriebsmechanik kompensiert, die das Verdrängungselement antreibt; dass das erste Ventil geöffnet wird, nachdem das Verdrängungselement die Ausgangsposition erreicht hat - dadurch entspannt sich die komprimierte Luft sofort und beschleunigt die Fluidprobe mit maximaler Geschwindigkeit, der Verwerfhub verlässt nach dem Freistrahlpunktprinzip den Fluidtransferbehälter und der Meniskus an dessen Abgaböffnung wird definiert; dass das erste Ventil wieder geschlossen wird; dass das Verdrängungselement um die Strecke eines gewünschten Teilvolumens in Richtung der ersten Position zu einer Zwischenposition bewegt wird, dadurch wird die Luft im ersten Luftkanalabschnitt komprimiert, so dass der Überdruck erzeugt wird; dass das erste Ventil geöffnet wird, nachdem das Verdrängungselement die Zwischenposition erreicht hat - dadurch entspannt sich die komprimierte Luft sofort und beschleunigt die Fluidprobe mit maximaler Geschwindigkeit, die Fluidprobe mit dem gewünschten Mikrodosier-Teilvolumen tritt hierbei aus der Öffnung des Fluidtransferbehälters aus und das erste Ventil wird dann wieder geschlossen (Abgabe des Teilvolumens); dass der letztgenannte Schritt der Abgabe des Teilvolumens in gewünschter Weise wiederholt wird, beim letzten Abgabeschritt kann sich das Verdrängungselement in der ersten Position befinden. Vorzugsweise ist auch der Schritt vorgesehen, einen Überhub des Verdrängungselements durchzuführen, um die Abgabe des letzten Teilvolumens schrittgleich mit dem "Blowout" eines möglichen geringen Restvolumens der im Fluidtransferbehälter eventuell noch enthaltenen Fluidprobe durchzuführen. Dies erfolgt durch weiteres Bewegen (in derselben Richtung des Verdrängungselements, die der Richtung der Bewegung von der zweiten in die erste Position entspricht) des Verdrängungselements aus der ersten Position in eine weitere Abgabe-Position.

[0078] Weitere bevorzugte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung, des Systems und des Verfahrens und weitere Aspekte der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Ausführungsbeispiele in Zusammenhang mit den Figuren. Gleiche Bezugszeichen bezeichnen im Wesentlichen gleiche Bauteile.

[0079] Es zeigen:

Fig. 1a zeigt in einer seitlichen Querschnittsansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel.

Fig. 1b zeigt in einer seitlichen Querschnittsansicht ein erfindungsgemäßes Ventil einer Mikrodosiereinrichtung wie in Fig. 1a gezeigt, gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel.

Fig. 1c zeigt in einer seitlichen Querschnittsansicht ein zweites Ventil der Mikrodosiereinrichtung aus Fig. 1a.

Fig. 2 zeigt in einer perspektivischen Ansicht die Mikrodosiereinrichtung der Fig. 1a.

Fig. 3a zeigt in einer schematischen Perspektivansicht eine Aktuatoren einrichtung auf Basis einer Formgedächtnislegierung, in einer ersten nicht-ausgelenkten Position.

Fig. 3b zeigt die Aktuatoren einrichtung der Fig. 3a, in einer zweiten ausgelenkten Position.

Fig. 3c zeigt in einer schematischen Perspektivansicht eine weitere Aktuatoren einrichtung auf Basis einer Formgedächtnislegierung, in einer ersten nicht-ausgelenkten Position.

Fig. 4 zeigt in einer schematischen Perspektivansicht eine Aktuatoren einrichtung der Fig. 3a mit ange schlossener elektrischer Steuereinrichtung.

Fig. 5 zeigt eine typische Kraft-Auslenkungs-Kenn linie eines FGL-Aktuators, der mit einer erfindungs gemäßen Mikrodosiereinrichtung in einem Ausführungs beispiel verwendet wird.

Fig. 6 zeigt ein Diagramm des Ergebnisses einer Dynamischen Differenzkalorimetrie (engl. DSC) zur Bestimmung der Phasenübergangs- oder Schalt temperaturen eines in einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel verwendeten NiTi-Formgedächtnismaterials.

[0080] Figur 1a zeigt die Mikrodosiereinrichtung 1, verbunden auf der einen Seite mit einem Verbindungsabschnitt 100, der als Arbeitskonus dient und auf dem eine Pipettenspitze 99 aufgesteckt ist, und verbunden auf der anderen Seite mit einem Verbindungsabschnitt 200 einer konventionellen Pipette. Die Mikrodosiereinrichtung 1 dient dem Erzeugen eines Mikrodoservolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls. Sie weist einen Luftkanal 10 auf, der eine Durchlassöffnung 14 aufweist, die einen ersten Luftkanalabschnitt 11 und einen zweiten Luftkanalabschnitt 12 des Luftkanals 10 verbindet. Der erste Luftkanalabschnitt 11 weist eine erste Öffnung 21 auf und der zweite Luftkanalabschnitt 12 weist eine zweite Öffnung 22 auf, mit welcher der die Fluidprobe enthaltende Fluidtransferbehälter 99 durch eine Steck-Klemm verbindung verbunden ist. Die Mikrodosiereinrichtung 1 weist ein steuerbares erstes Ventil 31 auf, das dazu eingerichtet ist, die Durchlassöffnung 14 des Luftkanals wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um einen Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt 11 gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt 12 zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu hal-

ten, sowie einen schlagartigen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zu ermöglichen.

[0081] Die Mikrodosiereinrichtung 1 und die Pipettvorrichtung (symbolisiert durch ihren Verbindungsabschnitt 200, 200'), bildet ein erfindungsgemäßes System zum Erzeugen eines Mikrodoservolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls.

[0082] Die Mikrodosiereinrichtung weist eine Kabelverbindung 50 auf, die insbesondere Bestandteil des Systems 400 ist, durch welche die Ventile 31, 32 jeweils mit der elektrischen Steuereinrichtung der Pipettvorrichtung verbunden sind und dadurch von dieser steuerbar sind. Hier weist die Pipettvorrichtung (nicht vollständig gezeigt) eine Luftkammer auf, die mit der ersten Öffnung über den Verbindungsabschnitt 200 verbunden ist, ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftkammer eingerichtet ist, und einen Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselementes anzutreiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt 10 erzeugbar ist. Das Mikrovolumen V ist hier identisch mit dem bei einem Pipettvorgang abzugebenden Mikrodoservolumen. Das Verdrängungselement der Pipettvorrichtung ist ein Kolbenelement, das zur vom Anwender auswählbaren Verdrängung von Mikrovolumina und von Volumina größer als 2 µl, und insbesondere kleiner oder gleich 100 µl eingerichtet ist. Die erste Öffnung 21 der Mikrodosiereinrichtung 1 ist mit dem Arbeitskonus 201 der Pipettvorrichtung über eine Steck-/Klemmverbindung verbindbar, so dass mittels der Pipettvorrichtung im ersten Luftkanalabschnitt 11 der gewünschte Überdruck einstellbar ist.

[0083] Die Mikrodosiereinrichtung 1 kann aber auch eine eigene Steuereinrichtung haben (nicht gezeigt), die unabhängig von der Steuereinrichtung der Pipettvorrichtung arbeitet. In diesem Fall wird der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt durch die Pipettvorrichtung erzeugt, und der Anwender löst insbesondere die Öffnung des ersten Ventils manuell aus. Die Mikrodosiereinrichtung kann ferner auch so ausgebildet sein (nicht gezeigt), dass diese auch die Luftkammer, z.B. eine Kolbenkammer, das Verdrängungselement, z.B. ein Kolbenelement, und/oder den Antrieb mit optional Antriebsmechanik aufweist. Dadurch wird aus der Mikrodosiereinrichtung eine eigenständige Vorrichtung, die vollständig unabhängig von einer externen Pipettvorrichtung betreibbar ist.

[0084] Die elektrische Steuereinrichtung, insbesondere eine elektrische Steuereinrichtung der Mikrodosiereinrichtung, ist dazu eingerichtet, das erste Ventil 31 so zu steuern, dass die Durchlassöffnung 14 mittels des ersten Ventils 31 schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten 11 und zweiten Luftkanalabschnitt 12, ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt 11 austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal 10 durch die zweite Öffnung 22 verlässt, so dass ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodoservolumen der im Fluidtrans-

ferbehälter 99 gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.

[0085] Der erste Luftkanalabschnitt 11 weist eine verschließbare dritte Öffnung 23 auf, die den ersten Luftkanalabschnitt 11 mit dem Außenraum verbindet, und ein steuerbares zweites Ventil 32, das dazu eingerichtet ist, die dritte Öffnung 23 des Luftkanals 10 wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um den Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt 11 gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu halten, sowie einen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zur Herbeiführung eines Druckausgleichs im ersten Luftkanalabschnitt 11 zum Außenraum zu ermöglichen.

[0086] Der Luftkanal 10 mit seinem ersten 11 und zweiten 12 Abschnitt ist in einem Basiskörper 40 der Mikrodosiereinrichtung 1 ausgebildet. Der Luftkanal 10 verläuft im Wesentlichen linear. Zur Realisierung der Durchlassöffnung 14 ist der Luftkanal in Höhe der Durchlassöffnung 14 durch eine Wand verschlossen. Durch einen Bypassabschnitt 15, der im Basiskörper ausgebildet ist, wird der erste Abschnitt 11 des Luftkanals 10 zur Durchlassöffnung 14 umgelenkt, von dort beginnt der zweite Luftkanalabschnitt 12, der über den Bypassabschnitt 15 wieder in den linear verlaufenden Bereich übergeht. Die Durchlassöffnung 14 ist durch die Membran 49 verschließbar, wenn diese durch den mittels der Feder gespannten Ventilstößel des ersten Ventils 31 gegen die Durchlassöffnung 14 gepresst wird. Zum Öffnen des Ventils wird der Ventilstößel mittels einer Aktuatorenreinrichtung schlagartig ausgelenkt. Die Aktuatorenreinrichtung weist zwei kreuzweise angeordnete FGL-Aktuatoren auf, deren Kreuzungspunkt oberhalb des Ventilstößels zentriert ist. Die Aktivierung dieser Aktuatoren mittels dem von der Steuereinrichtung gesteuerten Strom wird aufrecht erhalten, solange die Öffnung des Ventils gewünscht oder vorbestimmt ist.

[0087] Der Rahmen Y markiert das zweite Ventil 32, das dem Ventilieren des ersten Luftkanalabschnitts dient. In Fig. 1c ist ein Querschnitt durch ein Ventil gezeigt, dass wie das zweite Ventil 32 aufgebaut ist. In Fig. 1b ist ein Querschnitt durch ein Ventil gezeigt, dass wie das erste Ventil 31 aufgebaut ist.

[0088] Die Ventile 31, 32 weisen jeweils, wie anhand des Ventils 31 in Fig. 1b exemplarisch gezeigt ist, einen Ventilstößel 36a, eine Ventilfeder 36b und einem Klemmstift 36d auf. Der Klemmstift dient zur Vorspannungsjusstage des Formgedächtnismaterial-Aktuators 36e. Die Ventilführung 37 ist in eine Aussparung des Basiskörpers eingepasst, zwischen Ventilführung 37 und Basiskörper ist die Membran 49 (36c) eingeklemmt, die als Verschlusslement für beide Ventile 31, 32 eingesetzt wird. Ein Deckelteil 42 deckt die Ventilführung 37 über dem Basiskörper 40 ab, ist an diesem befestigt und dient als Widerlager der Feder 36b, die zwischen Deckelteil und dem Flansch des Ventilstößels 36a eingespannt ist. Über dem Deckelteil ist die Platine 41 befestigt. Auf dieser sind

die FGL-Aktuatoren durch Verlöten befestigt, um bei Kontraktion den Klemmstift 36d und den mit diesem verbundenen Ventilstößel 36a auszulenken, um das Ventil zu öffnen.

5 **[0089]** In der Figur 1b ist der erste, geschlossene Zustand des Ventils 31 zu sehen, bei dem die Durchlassöffnung 14 verschlossen ist. In der Figur 1c ist der geschlossene Zustand des zweiten Ventils 32 zu sehen, bei dem mittels der Membran 49 die dritte Öffnung 23, 10 nämlich die Durchlassöffnung 23 verschlossen ist, die den mit der Umgebung verbundenen Bypasskanal 43 mit dem ersten Luftkanalabschnitt 11 verbindet.

[0090] Fig. 3a bis 3c zeigen exemplarisch, wie ein bewegliches Element, z.B. ein Verdrängungselement oder 15 ähnlich auch ein Ventilstößel, ausgelenkt werden können.

[0091] Eine Kontraktion des Formgedächtnismaterial-Aktuator 85 führt dazu, siehe Fig. 3a und 3b, dass das bewegliche Element 83' in kürzester Zeit, also impulsartig bzw. schlagartig, von der ersten P1 in die zweite Position P2 bewegt wird.

[0092] Das Formgedächtnismaterial-Aktuator ist eine Legierung auf Basis von TiNiCu, die im Vergleich zum herkömmlichen NiTi noch ermüdungsresistenter ist und

25 damit eine vorteilhafte Langzeitstabilität und Zuverlässigkeit des Formgedächtnismaterial-Aktuators bietet. Die Phasenübergangs- oder Schalttemperaturen des Materials werden mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. DSC) bestimmt, siehe Diagramm der Fig.

30 6. In dieser Messung erscheint der für die Aktuierung wichtige Phasenübergang als Peak. Aus dem Diagramm lässt sich entnehmen, dass für ein Schalten des Aktuators die Temperatur des Aktuators auf mindestens 67 °C erhöht werden muss; für das Zurückstellen muss die 35 Temperatur wiederum auf höchstens 50 °C gesenkt werden. Unterhalb der materialspezifischen kritischen Temperatur 50 °C befindet sich der Formgedächtnismaterial-Aktuator insbesondere in der Martensit-Phase und lässt sich bereits durch geringe Kräfte (scheinbar) plastisch 40 verformen. In diesem Zustand befindet sich der Formgedächtnismaterial-Aktuator in der in Fig. 3a gezeigten ersten Position des beweglichen Elements. Der Formgedächtnismaterial-Aktuator kann in der ersten Position insbesondere so angeordnet sein, dass er unter einer 45 mechanischen Spannung steht. Er kann aber auch entspannt sein. Beim Aufheizen auf die weitere kritische Temperatur 67°C wird innerhalb von Millisekunden die ursprüngliche Bauteilgestalt wiederhergestellt, das Material verhält sich dann wie ein gewöhnliches Metall entsprechend dem Hookschen Gesetz. Die kritischen Temperaturen des Formgedächtnismaterial-Aktuators sind einstellbar, indem ein elektrischer Strom I das Formgedächtnismaterial-Aktuator durchfließt. Dazu ist eine 50 Spannungsversorgung vorgesehen, mit der sich ein durch den Formgedächtnismaterial-Aktuator führender Stromkreis wahlweise zum Aufheizen schließen lässt (Fig. 3b) oder zum Abkühlen des Formgedächtnismaterial-Aktuator öffnen lässt (Fig. 3a). Es wird zwischen be-

55

weglichem Element und Aktuator vorzugsweise eine Kugel 83b' oder ein Halterungselement 85a' eingesetzt, die/das sich unter dem X-förmigen, taschen-artig gekrümmten Aktuatoreninrichtung 85 selbst zentriert.

[0093] Die Figuren 3a und 3b zeigen die X-förmig angeordnete, taschen-artig gebildete Aktuatoreninrichtung 85, wobei in Fig. 3a eine erste Position gezeigt ist, in der das bewegliche Element vom Rückstellelement, also z. B. einer Feder, in der ersten Position gehalten wird, und wobei in Fig. 3b die zweite Position gezeigt ist, in der die Aktuatoreninrichtung 85 aktiviert wurde und das bewegliche Element ausgelenkt wurde bis zur zweiten Position in den Anschlag. Die Aktuatoreninrichtung 85 weist zwei Formgedächtnismaterial-Aktuatoren auf Basis einer Ni-CuTi-Legierung auf, nämlich zwei langgestreckte, stegförmige, auf Basis von gesputtertem Film hergestellte Formgedächtnismaterial-Aktuatoren, die einander überkreuzend, also X-förmig, zentral oberhalb der Kugel des beweglichen Elements 83' angeordnet sind. Die Verwendung Filmbasierter Aktuatoren ermöglicht ein Einstellen der Kräfte und Stellwege durch Anpassung der zweidimensionalen Geometrie. Die im Verhältnis zum Volumen sehr große Oberfläche bleibt dabei erhalten und sorgt für eine schnelle Wärmeabgabe bzw. Rückstellung des Aktuators im stromlosen Zustand.

[0094] Die Enden der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren sind am Basiskörper 86, 40 bzw. an der Platine der Mikrodosiereinrichtung 80 jeweils an den beiden Kopplungsstellen 88 (Fig. 3a) verankert. Die Formgedächtnismaterial-Aktuator sind oberhalb der Auflagestelle so gespannt, dass die Kreuzungsstelle 85a jeweils eine Krümmungsstelle des Formgedächtnismaterial-Aktuators bildet. Dadurch wird, wie in den Figuren 3a, 3b und 3c beispielhaft dargestellt ist, ein schalenartiger Bereich der Aktuatoreninrichtung gebildet, durch die sich die Aktuatoreninrichtung oberhalb der Auflagestelle zentriert und eine präzise entlang der linearen Bewegungsrichtung zwischen der ersten und zweiten Position nach unten gerichtete Kraft erzeugt, die eine entsprechend präzise Auslenkung zur Folge hat. Die zwei Formgedächtnismaterial-Aktuatoren können durch ein Verbindungsglied (nicht gezeigt) gekoppelt sein. Während in Fig. 3a bis 3c das bewegliche Element 83' aus quaderförmigen Abschnitten aufgebaut ist, kann es auch anders geformt sein, insbesondere mit zylinderförmigen Abschnitten, sowie mit einer Kugel als Auflagefläche für die Aktuatoreninrichtung 85.

[0095] Die Membran 49 besteht aus hochflexiblem PDMS der Dicke 200 µm und ist im stromlosen Zustand der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren vorausgelenkt, um die Ventilöffnung zu schließen.

[0096] Die Aktuatoren der Aktuatoreninrichtung 85 sind beispielsweise jeweils paarweise auf eine Trägerplatte bzw. Platine mit integrierten Leiterbahnen aufgebracht und elektrisch kontaktiert, siehe Fig. 3a, 3b. Die elektrische Ansteuerung der Formgedächtnismaterial-Aktuator erfolgt über eine elektrische Steuereinrichtung, die dazu eingerichtet ist, eine Spannung gleichzeitig an beider

Formgedächtnismaterial-Aktuatoren anzulegen und diese synchron zu kontrahieren. Beispielsweise werden über ein dreiadriges Kabel beide Aktuatoren an eine Stromquelle angeschlossen. Eine mittlere Ader dient dabei als gemeinsame Masse-Elektrode. Für ein möglichst schnelles Schalten werden die Aktuatoren im Betrieb mit einem sehr kurzen Spannungs- bzw. Stromimpuls aktiviert, der einige 10 ms dauert, und anschließend die effektive Spannung durch Pulsweitenmodulation soweit gedrosselt, dass die Schaltposition der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren gerade gehalten werden kann.

[0097] Für ein möglichst schnelles Schalten der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren werden die Versorgungsspannung auf 4 V, die Dauer des initialen Spannungspulses auf 10 ms, sowie die Pulsweitenmodulation beispielsweise auf einen Duty Cycle von 1/128 eingestellt. Die tatsächliche Schaltzeit wird z.B. durch Beobachtung des Aktors (bzw. der darunterliegenden Kugel) mit einer Hochgeschwindigkeitskamera bestimmt. Ein Formgedächtnismaterial-Aktuator benötigt insbesondere weniger als 2 ms für das Zurücklegen des Hubes. Die Kraft-Auslenkungs-Kennlinien der FGL-Aktuatoren lassen sich mittels einer Zugprüfmaschine bestimmen.

[0098] Die Steuerung dieser Verfahren zum Betreiben des Moduls 1 sind vorzugsweise durch eine in gewünschter Weise eingerichtete, insbesondere programmierte, elektrische Steuereinrichtung 350 implementiert (Fig. 4). Die Steuereinrichtung 350 kann Bestandteil des Moduls 1 sein. Alternativ kann die Steuereinrichtung 350 ein externes Gerät oder dessen Bestandteil sein. Insbesondere kann die Steuereinrichtung 350 Bestandteil einer modifizierten Pipettierzvorrichtung sein, insbesondere eine um die Steuereinrichtung 350 ergänzte konventionelle Pipettierzvorrichtung.

Patentansprüche

1. Mikrodosiereinrichtung (1) zum Erzeugen eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, aufweisend

einen Luftkanal (10), der eine Durchlassöffnung (14) aufweist, die einen ersten Luftkanalabschnitt (11) und einen zweiten Luftkanalabschnitt (12) des Luftkanals verbindet, wobei der erste Luftkanalabschnitt (11) eine erste Öffnung (21) aufweist und der zweite Luftkanalabschnitt (12) eine zweite Öffnung (22) aufweist, mit der ein die Fluidprobe enthaltender Fluidtransferbehälter (99) verbindbar ist,
ein steuerbares erstes Ventil (31), das dazu eingerichtet ist, die Durchlassöffnung (14) des Luftkanals (10) wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um einen Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt (11) gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt (12) zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu hal-

5
10
15
20
25
30
35

40
45
50
55

- ten, sowie einen schlagartigen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zu ermöglichen, eine elektrische Steuereinrichtung, wobei die elektrische Steuereinrichtung dazu eingerichtet ist, das erste Ventil (31) so zu steuern, dass die Durchlassöffnung (14) mittels des ersten Ventils schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten (11) und zweiten Luftkanalabschnitt (12), ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal (10) durch die zweite Öffnung (22) verlässt, so dass ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter (99) gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in einen Außenraum abgegeben wird, wobei das erste Ventil einen Formgedächtnislegierungs(FGL)-Aktuator aufweist.
2. Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die erste Öffnung der Mikrodosiereinrichtung mit einer Luftpammer einer Pipettierzvorrichtung verbindbar ist.
3. Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Mikrodosiereinrichtung eine Luftpammer aufweist, die mit der ersten Öffnung verbunden ist, ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftpammer eingerichtet ist, und einen Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselements anzutreiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist.
4. Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 3, wobei das Verdrängungselement ein Kolbenelement ist, das dazu eingerichtet ist, im ersten Zustand des ersten Ventils (31) das Mikroluftvolumen (V) zu verdrängen und das dazu eingerichtet ist, im zweiten Zustand des ersten Ventils ein Makroluftvolumen zu verdrängen.
5. Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei die erste Öffnung der Mikrodosiereinrichtung mit dem Arbeitskonus einer Pipettierzvorrichtung verbindbar ist, so dass mittels der Pipettierzvorrichtung im ersten Luftkanalabschnitt der gewünschte Überdruck einstellbar ist.
6. Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei der erste Luftkanalabschnitt eine verschließbare dritte Öffnung (23) aufweist, die den ersten Luftkanalabschnitt mit dem Außenraum verbindet, und ein steuerbares zweites Ventil (32) aufweist, das dazu eingerichtet ist, die dritte Öffnung 5 des Luftkanals wahlweise, in einem ersten Zustand, geschlossen zu halten, um den Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt gegenüber dem zweiten Luftkanalabschnitt zu ermöglichen, oder, in einem zweiten Zustand, geöffnet zu halten, sowie einen Wechsel vom ersten in den zweiten Zustand zur Herbeiführung eines Druckausgleichs im ersten Luftkanalabschnitt zum Außenraum zu ermöglichen.
- 10 7. Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei das zweite Ventil einen FGL-Aktuator aufweist.
8. Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, die eine elektrische Steuereinrichtung aufweist, die dazu eingerichtet ist, das erste Ventil (31) so zu steuern, dass die Durchlassöffnung (14) mittels des ersten Ventils schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten (11) und zweiten Luftkanalabschnitt (12), ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal (10) durch die zweite Öffnung (22) verlässt, so dass ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter (99) gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.
- 15 9. System (400) zum Erzeugen eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, beinhaltend eine Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche und eine Pipettierzvorrichtung, die dazu dient, diesen Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt zu erzeugen, wobei die erste Öffnung der Mikrodosiereinrichtung mit einer Luftpammer der Pipettierzvorrichtung verbindbar ist oder verbunden ist, die zudem aufweist: ein Verdrängungselement, das zur Verdrängung eines Mikrovolumens (V) der Luftpammer eingerichtet ist, und einen Antrieb, um die Auslenkung des Verdrängungselements anzutreiben, wodurch im ersten Zustand des ersten Ventils der Überdruck im ersten Luftkanalabschnitt erzeugbar ist.
- 20 30 40 45 50 55 10. System gemäß Anspruch 9, wobei die Pipettierzvorrichtung insbesondere eine kommerziell erhältliche Pipettierzvorrichtung ist, wobei die Pipettierzvorrichtung eine elektrische Steuereinrichtung aufweist, die dazu eingerichtet ist, das erste Ventil (31) so zu steuern, dass die Durchlassöffnung (14) mittels des ersten Ventils schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten (11) und zweiten Luftkanalabschnitt (12), ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal (10) durch die zweite Öffnung (22) verlässt, so dass

- ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter (99) gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.
11. System gemäß Anspruch 9 oder 10, mit einer Kabelverbindung, welche die Mikrodosiereinrichtung mit einer elektrischen Steuereinrichtung der Pipettierzweckvorrichtung verbindet, so dass das mindestens eine Ventil der Mikrodosiereinrichtung durch die elektrischen Steuereinrichtung steuerbar ist, insbesondere um das erste Ventil (31) so zu steuern, dass die Durchlassöffnung (14) mittels des ersten Ventils schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten (11) und zweiten Luftkanalabschnitt (12), ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal (10) durch die zweite Öffnung (22) verlässt, so dass ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter (99) gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.
12. Verfahren (500) zum Erzeugen eines Mikrodosievolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls mittels einer Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, aufweisend den Schritt (Abgabeschritt), dass das erste Ventil so gesteuert wird, dass die Durchlassöffnung mittels des ersten Ventils schlagartig geöffnet wird, wodurch, bedingt durch den Druckausgleich zwischen dem ersten und zweiten Luftkanalabschnitt, ein Mikroluftvolumen aus dem ersten Luftkanalabschnitt austritt und ein Mikroluftvolumen (V) den Luftkanal durch die zweite Öffnung verlässt, so dass ein durch das Mikroluftvolumen (V) bestimmtes Mikrodosievolumen der im Fluidtransferbehälter gehaltenen Fluidprobe verdrängt wird und in Form eines Mikrofreistrahls aus dem Fluidtransferbehälter in den Außenraum abgegeben wird.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, aufweisend die Schritte, dass mittels einer Pipettierzweckvorrichtung, die eine mit der ersten Öffnung verbundene Luftkammer und ein Verdrängungselement aufweist, durch Verdrängung eines Mikrovolumens (V) in der Luftkammer ein Überdruck in dem ersten Luftkanalabschnitt hergestellt wird, bevor der Abgabeschritt erfolgt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 12 oder 13, aufweisend Schritte, die der Aufnahme und/oder Abgabe der Fluidprobe bei einem Pipettier- oder Dispenservorgang dienen.
15. Verwendung der Mikrodosiereinrichtung gemäß einer der Ansprüche 1 bis 8, des Systems gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 oder des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14 zur Erzeugung eines Mikrodosievolumens einer Laborprobe im Freistahl, insbesondere einer wässrigen Laborprobe, insbesondere einer biologischen, medizinischen, chemischen, biochemischen, pharmazeutischen oder forensischen Probe.
- ### Claims
- Microdosing device (1) for generating a microdosing volume of a fluid sample in the form of a microjet, comprising

an air duct (10) that comprises a passage opening (14), which connects a first air duct section (11) and a second air duct section (12) of the air duct, wherein the first air duct section (11) comprises a first opening (21) and the second air duct section (12) comprises a second opening (22), to which a fluid transfer container (99) containing the fluid sample can be connected, a controllable first valve (31) that is configured to selectively keep the passage opening (14) of the air duct (10) in a first state closed, in order to allow for an overpressure in the first air duct section (11) relative to the second air duct section (12), or in a second state open, and to allow for an abrupt switching from the first to the second state,

an electric control device, in which the electrical control device is configured to control said first valve (31) in such a way that said passage opening (14) is opened abruptly by means of the first valve, whereby, due to the pressure equalization between said first (11) and said second air duct (12), a microvolume of air exits the first air duct section and a microvolume of air (V) exits said air duct (10) through said second opening (22), so that a microdosing volume, with that volume being determined by the microvolume of air (V), of the fluid sample contained in the fluid transfer container (99) is displaced and emitted in the form of a microjet from the fluid transfer container into an external volume,

wherein the first valve (31) comprises a shape-memory alloy (SMA) actuator.
 - Microdosing device according to claim 1, in which the first opening of the microdosing device can be connected to an air chamber of a pipetting apparatus.
 - Microdosing device according to claim 1, in which the microdosing device comprises an air chamber

- that is connected to the first opening, a displacement element that is configured for displacing a microvolume (V) of the air chamber, and a drive system for driving the deflection of the displacement element, whereby an overpressure can be generated in said first air duct section when said first valve is in said first state. 5
4. Microdosing device according to claim 3, in which the displacement element is a piston element that is configured to displace the microvolume (V) when the first valve (31) is in the first state, and that is configured to displace a macrovolume of air when the first valve is in the second state. 10
5. Microdosing device according to any one of the preceding claims, in which the first opening of the microdosing device can be connected to the nose cone of a pipetting apparatus, so that the desired overpressure can be adjusted in the first air duct section by means of the pipetting apparatus. 20
6. Microdosing device according to any one of the preceding claims, in which the first air duct section comprises a closable third opening (23) that connects said first air duct section with the external volume, and a controllable second valve (32) that is configured to selectively keep the third opening of the air duct in a first state - closed - in order to allow for the overpressure in the first air duct section relative to the second air duct section, or in a second state - open -, and to allow for switching from the first to the second state in order to achieve a pressure equalization between the first air duct section and the external volume. 25
7. Microdosing device according to any one of the preceding claims, in which the second valve comprises a SMA actuator. 30
8. Microdosing device according to any one of the preceding claims that comprises an electrical control device, which is configured to control said first valve (31) such that said passage opening (14) is opened abruptly by means of said first valve, whereby, due to the pressure equalization between said first (11) and said second air duct section (12), a microvolume of air exits said first air duct section and a microvolume of air (V) exits said air duct (10) through the second opening (22), so that a microdosing volume, with that volume being determined by the microvolume of air (V), of the fluid sample contained in the fluid transfer container (99) is displaced and emitted in the form of a microjet from the fluid transfer container into the external space. 35
9. System (400) for generating a microdosing volume of a fluid sample in the form of a microjet, comprising 40
10. System according to claim 9, in which the pipetting apparatus is in particular a commercially available pipetting apparatus, in which the pipetting apparatus comprises an electrical control device that is configured to control the first valve (31) in such a way that the passage opening (14) is opened abruptly by means of said first valve whereby, due to the pressure equalization between said first (11) and said second air duct section (12), a microvolume of air exits said first air duct section and a microvolume of air (V) exits said air duct (10) through the second opening (22), so that a microdosing volume, with that volume being determined by the microvolume of air (V), of the fluid sample contained in the fluid transfer container (99) is displaced and emitted in the form of a microjet from the fluid transfer container into the external space. 45
11. System according to claim 9 or 10, comprising a cable connection that connects the microdosing device with an electrical control device of the pipetting apparatus, so that said at least one valve of the microdosing device can be controlled by the electrical control device, in particular for controlling said first valve (31) such that the passage opening (14) is opened abruptly by means of said first valve, whereby, due to the pressure equalization between said first (11) and said second air duct section (12), a microvolume of air exits said first air duct section and a microvolume of air (V) exits said air duct (10) through the second opening (22), so that a microdosing volume, with that volume being determined by the microvolume of air (V), of the fluid sample contained in the fluid transfer container (99) is displaced and emitted in the form of a microjet from the fluid transfer container into the external space. 50
12. Procedure (500) for generating a microdosing volume of a fluid sample in form of a microjet by means of a microdosing device according to any one of the preceding claims, comprising the step (release step) of controlling said first valve such that the passage opening is opened abruptly by means of said first valve, whereby, due to the pressure equalization be- 55

tween the first and the second air duct section, a microvolume of air exits said first air duct section and a microvolume of air (V) exits said air duct (10) through the second opening, so that a microdosing volume, with that volume being determined by the microvolume of air (V), of the fluid sample contained in the fluid transfer container is displaced and emitted in the form of a microjet from the fluid transfer container into the external space.

13. Procedure according to claim 12, comprising the steps of generating an overpressure in the first air duct section by means of a pipetting apparatus, which comprises an air chamber connected to the first opening and a displacement element, and with the overpressure being generated by displacing a microvolume (V) in the air chamber before the release step occurs.

14. Procedure according to claim 12 or 13, comprising steps that serve for the uptake and/or the release of a fluid sample in a pipetting- or dispensing process.

15. Usage of the microdosing device according to any one of the claims 1 through 8, of the system according to any one of the claims 9 through 11, or of the procedure according to any one of the claims 12 through 14 for generating a microdosing volume of a laboratory sample in a jet, in particular of an aqueous laboratory sample, in particular of a biological, medical, chemical, biochemical, pharmaceutical, or forensic sample.

Revendications

1. Dispositif de microdosage (1) pour produire un microvolume dosé d'un échantillon de fluide sous forme d'un microjet libre, présentant

un canal d'air (10), qui présente une ouverture de passage (14), qui relie une première partie de canal d'air (11) et une deuxième partie de canal d'air (12) du canal d'air, dans lequel la première partie de canal d'air (11) présente une première ouverture (21) et la deuxième partie de canal d'air (12) présente une deuxième ouverture (22), à laquelle un récipient de transfert de fluide (99) contenant l'échantillon de fluide peut être relié,

une première soupape (31) pouvant être commandée, qui est conçue pour maintenir fermée l'ouverture de passage (14) du canal d'air (10) sélectivement, dans un premier état, afin de permettre une surpression dans la première partie de canal d'air (11) par rapport à la deuxième partie de canal d'air (12), ou, dans un deuxième état, pour la maintenir ouverte, ainsi que pour

permettre un passage brusque du premier dans le deuxième état,
un dispositif de commande électrique, dans lequel le dispositif de commande électrique est conçu pour commander la première soupape (31), de sorte que l'ouverture de passage (14) est ouverte brusquement au moyen de la première soupape, ce qui a pour effet, provoqué par la compensation de pression entre la première (11) et la deuxième partie de canal d'air (12), qu'un microvolume d'air sort de la première partie de canal d'air et qu'un microvolume d'air (V) quitte le canal d'air (10) par la deuxième ouverture (22), de sorte qu'un microvolume dosé de l'échantillon de fluide retenu dans le récipient de transfert de fluide (99) défini par le microvolume d'air (V) est refoulé et distribué à partir du récipient de transfert de fluide dans un espace extérieur sous forme d'un microjet libre, dans lequel la première soupape comprend un actionneur en alliage à mémoire de forme (FGL).

2. Dispositif de microdosage selon la revendication 1, dans lequel la première ouverture du dispositif de microdosage peut être reliée à une chambre d'air d'un dispositif de pipetage.
3. Dispositif de microdosage selon la revendication 1, dans lequel le dispositif de microdosage présente une chambre d'air, qui est reliée à la première ouverture, un élément de refoulement, qui est conçu pour le refoulement d'un microvolume (V) de la chambre d'air, et un entraînement, afin d'entraîner la déviation de l'élément de refoulement, ce qui a pour effet que dans le premier état de la première soupape, la surpression dans la première partie de canal d'air peut être produite.
4. Dispositif de microdosage selon la revendication 3, dans lequel l'élément de refoulement est un élément piston, qui est conçu, dans le premier état de la première soupape (31), pour refouler le microvolume d'air (V) et qui est conçu, dans le deuxième état de la première soupape, pour refouler un macrovolume d'air.
5. Dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la première ouverture du dispositif de microdosage peut être reliée au cône de travail d'un dispositif de pipetage, de sorte que la surpression souhaitée peut être réglée dans la première partie de canal d'air au moyen du dispositif de pipetage.
6. Dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la première partie de canal d'air présente une troisième ouverture (23) pouvant être fermée, qui relie la pre-

- mière partie de canal d'air à l'espace extérieur, et une deuxième soupape (32) pouvant être commandée, qui est conçue pour maintenir fermée la troisième ouverture du canal d'air sélectivement, dans un premier état, afin de permettre la surpression dans la première partie de canal d'air par rapport à la deuxième partie de canal d'air, ou, dans un deuxième état, de la maintenir ouverte, ainsi que pour permettre un passage du premier dans le deuxième état pour provoquer une compensation de pression dans la première partie de canal d'air par rapport à l'espace extérieur.
7. Dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la deuxième soupape présente un actionneur FGL. 15
8. Dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui présente un dispositif de commande électrique, qui est conçu pour commander la première soupape (31) de sorte que l'ouverture de passage (14) est ouverte brusquement au moyen de la première soupape, ce qui a pour effet, provoqué par la compensation de pression entre la première (11) et la deuxième partie de canal d'air (12), qu'un microvolume d'air sort de la première partie de canal d'air et qu'un microvolume d'air (V) quitte le canal d'air (10) par la deuxième ouverture (22), de sorte qu'un microvolume dosé de l'échantillon de fluide retenu dans le récipient de transfert de fluide (99) défini par le microvolume d'air (V) est refoulé et distribué à partir du récipient de transfert de fluide dans l'espace extérieur sous forme d'un microjet libre. 20
9. Système (400) pour produire un microvolume dosé d'un échantillon de fluide sous forme d'un microjet libre, comportant un dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes et un dispositif de pipetage, qui sert à produire cette surpression dans la première partie de canal d'air, dans lequel la première ouverture du dispositif de microdosage peut être reliée ou est reliée à une chambre d'air du dispositif de pipetage, qui présente en outre : un élément de refoulement, qui est conçu pour le refoulement d'un microvolume (V) de la chambre d'air, et un entraînement, afin d'entraîner la déviation de l'élément de refoulement, ce qui a pour effet que dans le premier état de la première soupape, la surpression dans la première partie de canal d'air peut être produite. 25
10. Système selon la revendication 9, dans lequel le dispositif de pipetage est en particulier un dispositif de pipetage disponible à la vente, dans lequel le dispositif de pipetage présente un dispositif de commande électrique, qui est conçu pour commander la première soupape (31), de sorte que l'ouverture de passage 30
- (14) est ouverte brusquement au moyen de la première soupape, ce qui a pour effet, provoqué par la compensation de pression entre la première (11) et la deuxième partie de canal d'air (12), qu'un microvolume d'air sort de la première partie de canal d'air et qu'un microvolume d'air (V) quitte le canal d'air (10) par la deuxième ouverture (22), de sorte qu'un microvolume dosé de l'échantillon de fluide retenu dans le récipient de transfert de fluide (99) défini par le microvolume d'air (V) est refoulé et distribué à partir du récipient de transfert de fluide dans l'espace extérieur sous forme d'un microjet libre. 35
11. Système selon la revendication 9 ou 10, avec une liaison par câble, laquelle relie le dispositif de microdosage à un dispositif de commande électrique du dispositif de pipetage, de sorte que la au moins une soupape du dispositif de microdosage peut être commandée par le dispositif de commande électrique, en particulier afin de commander la première soupape (31) de sorte que l'ouverture de passage (14) est ouverte brusquement au moyen de la première soupape, ce qui a pour effet, provoqué par la compensation de pression entre la première (11) et la deuxième partie de canal d'air (12), qu'un microvolume d'air sort de la première partie de canal d'air et qu'un microvolume d'air (V) quitte le canal d'air (10) par la deuxième ouverture (22), de sorte qu'un microvolume dosé de l'échantillon de fluide retenu dans le récipient de transfert de fluide (99) défini par le microvolume d'air (V) est refoulé et distribué à partir du récipient de transfert de fluide dans l'espace extérieur sous forme d'un microjet libre. 40
12. Procédé (500) pour produire un microvolume dosé d'un échantillon de fluide sous forme d'un microjet libre au moyen d'un dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications précédentes, présentant l'étape (étape de distribution) selon laquelle la première soupape est commandée de sorte que l'ouverture de passage est ouverte brusquement au moyen de la première soupape, ce qui a pour effet, provoqué par la compensation de pression entre la première et deuxième partie de canal d'air, qu'un microvolume d'air sort de la première partie de canal d'air et qu'un microvolume d'air (V) quitte le canal d'air par la deuxième ouverture, de sorte qu'un microvolume dosé de l'échantillon de fluide retenu dans le récipient de transfert de fluide défini par le microvolume d'air (V) est refoulé et distribué à partir du récipient de transfert de fluide dans l'espace extérieur sous forme d'un microjet libre. 45
13. Procédé selon la revendication 12, présentant les étapes selon lesquelles au moyen d'un dispositif de pipetage, qui présente une chambre d'air reliée à la première ouverture et un élément de refoulement, par refoulement d'un microvolume (V) dans la cham- 50
- 55

bre d'air, une surpression est établie dans la première partie de canal d'air, avant que l'étape de distribution ne s'effectue.

- 14.** Procédé selon la revendication 12 ou 13, présentant les étapes qui servent à la réception et/ou distribution de l'échantillon de fluide lors d'une opération de pipetage ou de distribution. 5

- 15.** Utilisation du dispositif de microdosage selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, du système selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 ou du procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 pour la production d'un microvolume dosé d'un échantillon de laboratoire dans le jet libre, en particulier d'un échantillon de laboratoire aqueux, en particulier d'un échantillon biologique, médical, chimique, biochimique, pharmaceutique ou médico-légal. 10
15

20

25

30

35

40

45

50

55

20

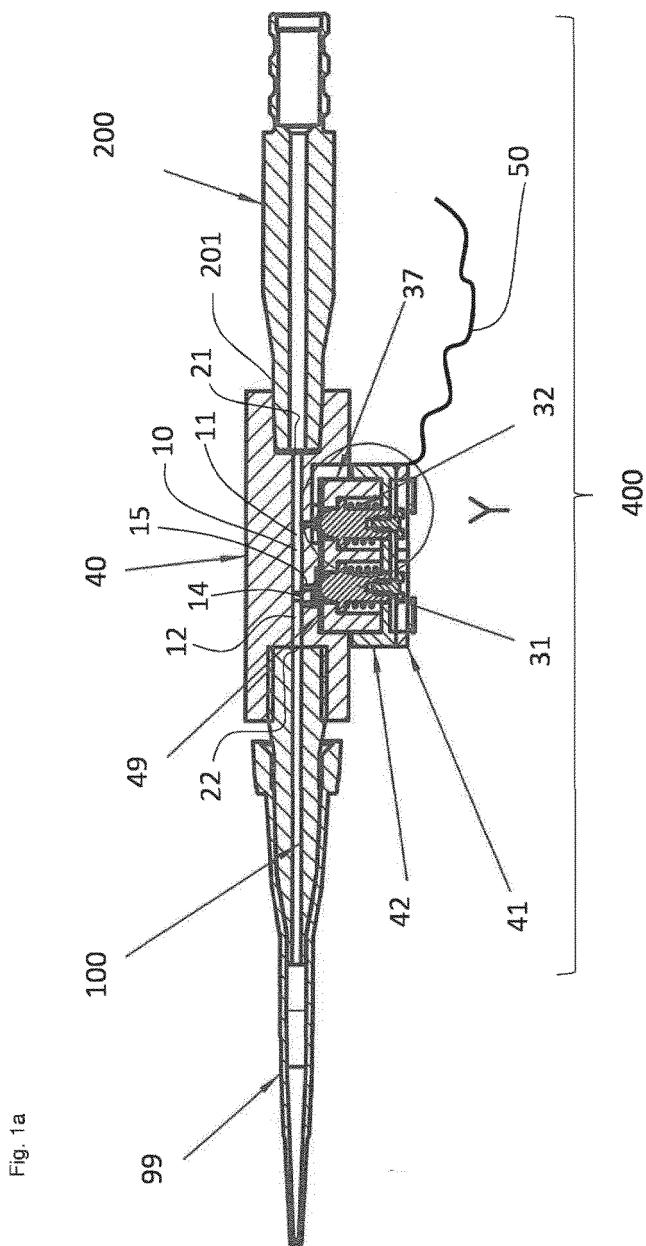


Fig. 2

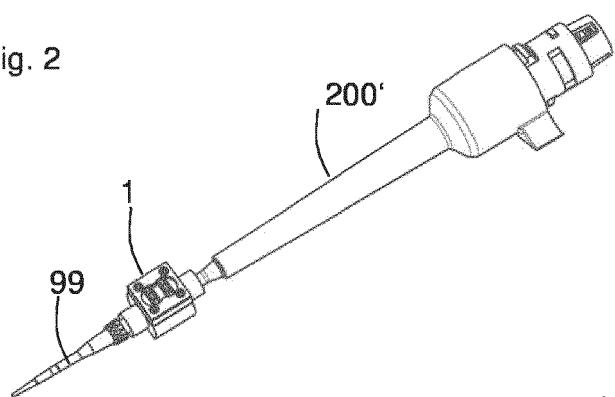


Fig. 1b

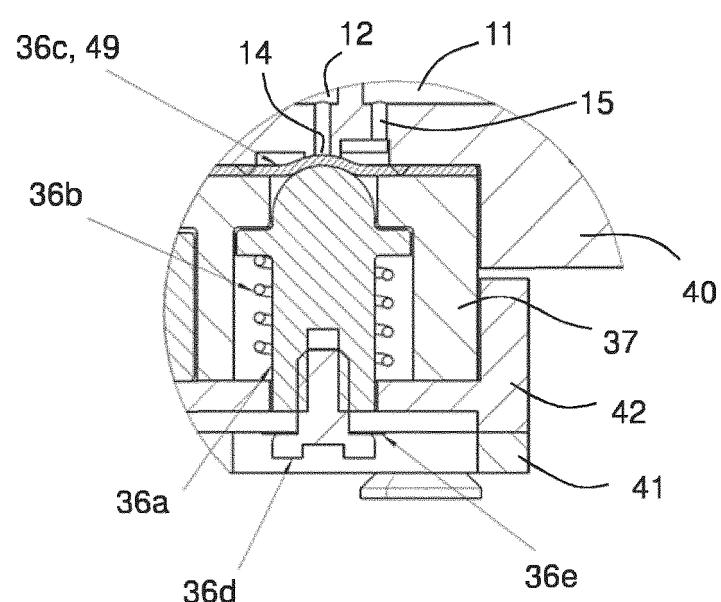


Fig. 1c

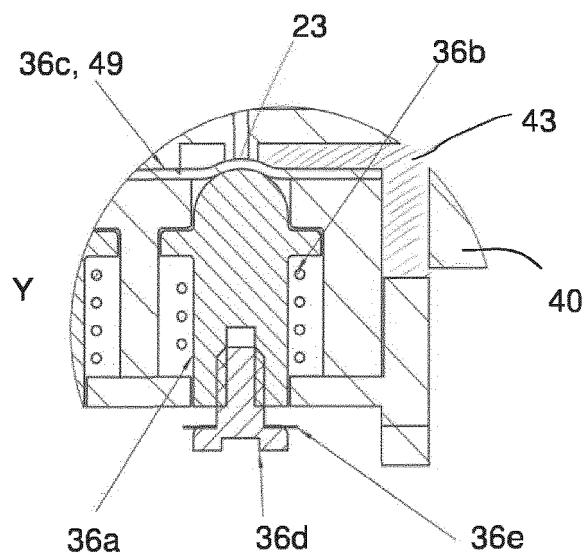


Fig. 3a

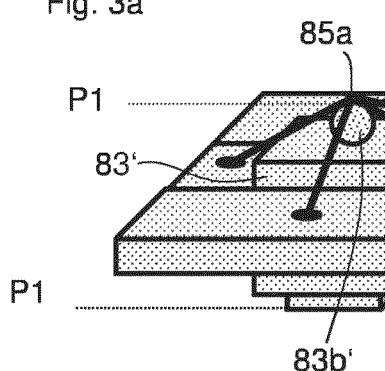


Fig. 3b

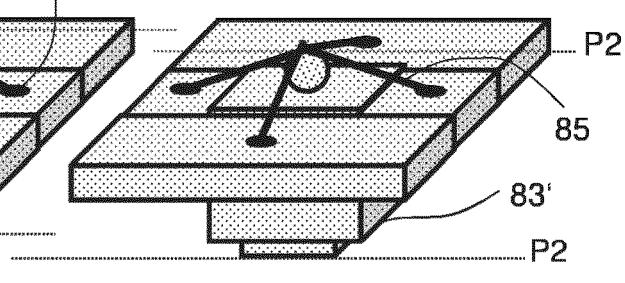


Fig. 3c

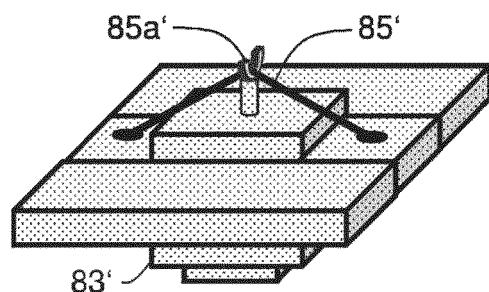


Fig. 4

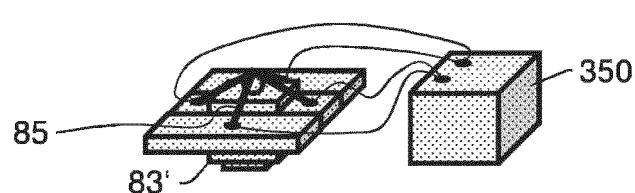
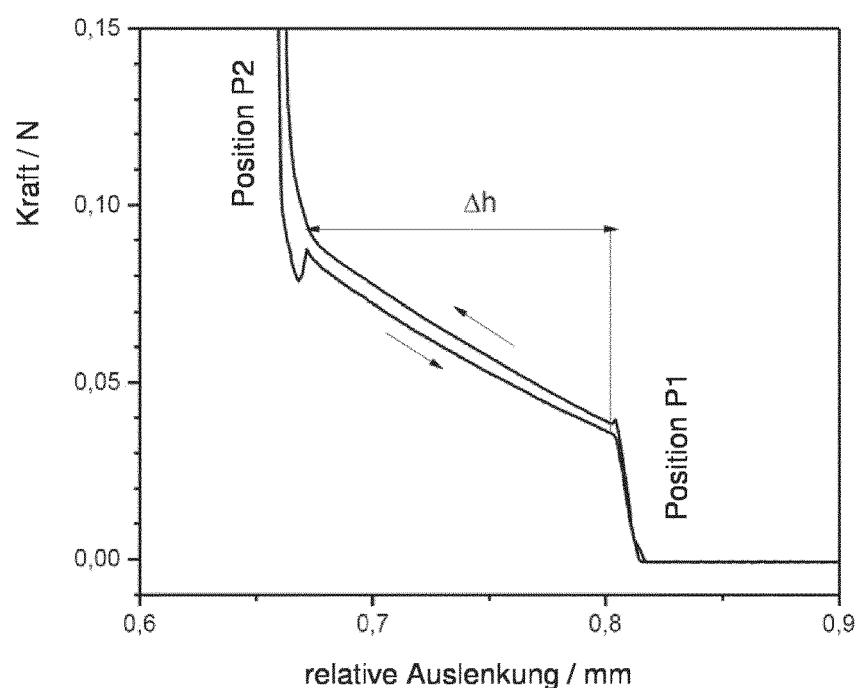
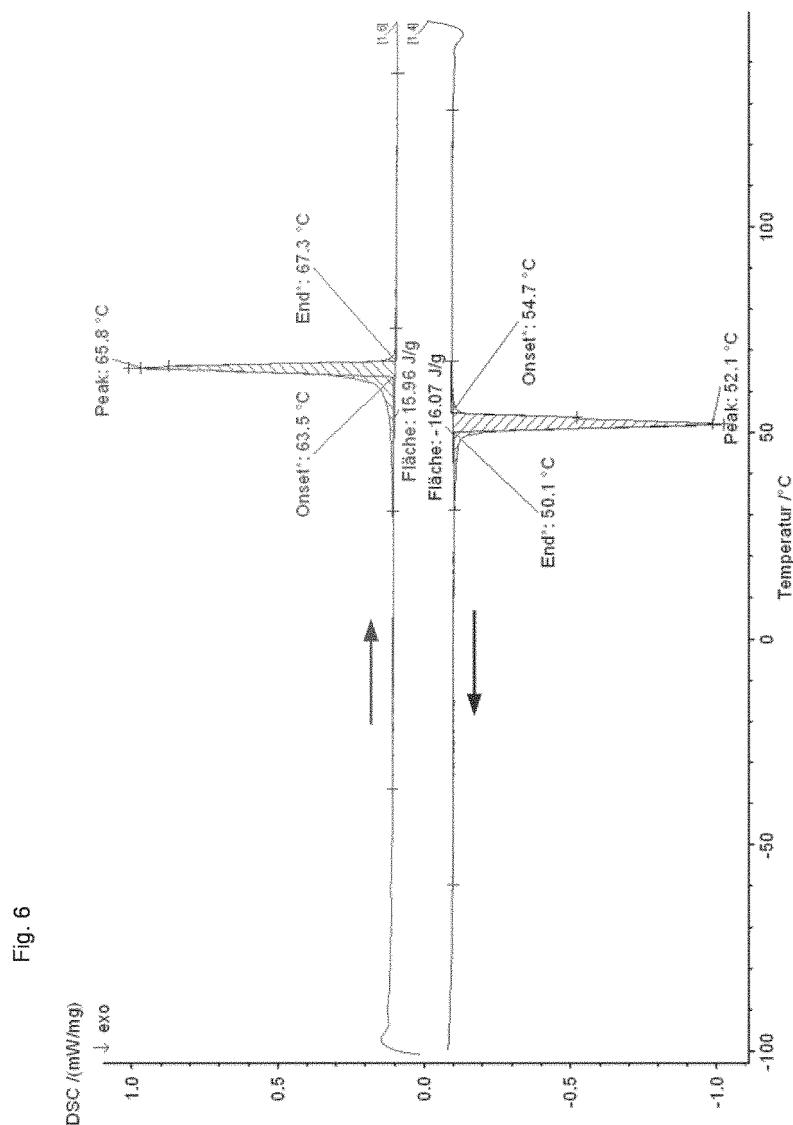


Fig. 5





IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 9221046 B2 [0009]
- EP 0119573 A1 [0010]
- EP 0876219 B1 [0011]
- EP 1206966 B1 [0012]
- EP 1654068 B1 [0013]
- WO 2013167594 A1 [0014]
- WO 9937400 A1 [0015]
- WO 9910099 A1 [0015]
- DE 19737173 B4 [0015]
- EP 1488106 B1 [0015]
- DE 10022398 B4 [0016]
- DE 102007010412 A1 [0018]
- DE 102012209314 A1 [0018]
- EP 2412439 A1 [0018]