



(11) **EP 1 699 560 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
22.08.2007 Patentblatt 2007/34

(51) Int Cl.:
B01L 3/02 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **05823001.2**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2005/013671

(22) Anmeldetag: **19.12.2005**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2006/076957 (27.07.2006 Gazette 2006/30)

(54) **PIPETTENSPIITZE, PIPETIERVORRICHTUNG, PIPETTENSPIITZENBETÄTIGUNGSVORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM PIPETIEREN IM NL-BEREICH**

PIPETTE TIP, PIPETTE DEVICE, PIPETTE TIP ACTUATING DEVICE AND PIPETTING METHOD IN THE NANOLITRE RANGE

POINTE DE PIPETTE, SYSTEME DE PIPETTE, DISPOSITIF D'ACTIONNEMENT DE PIPETTE ET PROCEDE DE PIPETTAGE DANS LA PLAGE DU NANOLITRE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

(30) Priorität: **19.01.2005 DE 102005002525**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.09.2006 Patentblatt 2006/37

(73) Patentinhaber:
• **Zengerle, Roland**
79183 Waldkirch (DE)
• **Sandmaier, Hermann**
78052 Obereschbach (DE)

(72) Erfinder:
• **KOLTAY, Peter**
79232 Holzhausen (DE)
• **STREULE, Wolfgang**
79106 Freiburg (DE)

(74) Vertreter: **Stöckeler, Ferdinand et al**
Schoppe, Zimmermann,
Stöckeler & Zinkler
Postfach 246
82043 Pullach bei München (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 1 072 313 **US-A- 5 032 343**
US-A- 5 947 167 **US-B1- 6 599 755**

EP 1 699 560 B1

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine wechselbare Pipettenspitze, eine Pipetiervorrichtung, eine Pipettenspitzen-Betätigungsverrichtung und ein Verfahren zum Pipetieren, die es ermöglichen, Flüssigkeit aufzunehmen und Flüssigkeitsvolumina im Nanoliter-Bereich auszustoßen.

[0002] Gemäß dem Stand der Technik können mit Pipetierverfahren mit wechselbaren Spitzen nur Volumina im Bereich einiger Mikroliter (10^{-9} m^3) bis Milliliter (10^{-6} m^3) dosiert werden.

[0003] Eine typische Handpipette 10 mit einer wechselbaren Pipettenspitze 12 ist in Fig. 5 dargestellt. Die Handpipette 10 umfasst eine Koppereinrichtung 14, auf die der hintere Teil der Pipettenspitze 12 aufsteckbar ist, so dass eine fluidmäßige Verbindung der inneren Fluidbereiche der Pipettenspitze mit inneren Fluidbereichen der Handpipette 10 über die Fluidöffnung 16 erfolgt. Die Handpipette 10 umfasst eine Einrichtung (nicht gezeigt) zum Erzeugen eines Unterdrucks bzw. Überdrucks in den inneren Fluidbereichen derselben, so dass durch eine Mündungsöffnung 18 in der Pipettenspitze 12 Flüssigkeit in die Pipettenspitze eingesaugt bzw. aus derselben ausgestoßen werden kann.

[0004] Bei Pipetierautomaten ist in der Regel eine verfahrbare Halterung 20 (Fig. 6) vorgesehen, die Koppereinrichtungen 22 zum Aufnehmen einer oder mehrerer Pipettenspitzen 24 aufweist. Hier sind die Pipettenspitzen 24 derart mit der Pipetiereinrichtung, die die verfahrbare Halterung 20 aufweist, verbunden, dass durch entsprechende Betätigungseinrichtungen in der Pipetiereinrichtung Flüssigkeit durch die Mündungsöffnungen der Pipettenspitzen 24 eingesaugt bzw. ausgestoßen wird. In der Regel stehen hierzu Fluidbereiche in der Pipettenspitze mit Fluidbereichen in der Pipetiereinrichtung in Fluidverbindung.

[0005] Bei derartigen Pipetierautomaten wird die Pipettenspitze 24 aus einem Carrier aufgenommen und in die verfahrbare Halterung 20 geklemmt. Zum Aspirieren wird die Mündungsöffnung der Pipettenspitze dann in ein Gefäß getaucht. Nach der Flüssigkeitsaufnahme, die mittels eines Unterdrucks in der Pipette erreicht wird, wird die Pipettenspitze über das Ziel bewegt, wo dann mittels eines Überdrucks in der Pipette entweder deren gesamter Inhalt oder ein kleiner Teil in das Zielgefäß abgegeben wird. Bei großen Volumina kann dies im Freistrahlg geschehen, bei kleinen Volumina muss ggf. zwischen Ziel und Pipettenspitze ein Kontakt bestehen, da es aufgrund von Adhäsionskräften an der Pipettenspitze nicht zu einem Tropfenabriss kommt.

[0006] Der oben genannte Prozess limitiert einerseits das minimal abzugebende Volumen, andererseits kann es auch zu Verschleppung von bereits im Ziel befindlichen Substanzen kommen. Nach der erfolgten Dosierung wird die Pipettenspitze mittels einer Auswurfautomatik in ein Abfallbehältnis (Waste-Box) abgegeben. Bei dem in Fig. 6 gezeigten Beispiel, wie er beispielsweise

von der Firma Eppendorf zum Einsatz kommt, umfasst der Pipetierautomat Koppereinrichtungen für acht Pipettenspitzen.

[0007] Für die Abgabe von Flüssigkeitsvolumina von weniger als einem Mikroliter sind aus dem Stand der Technik Freistrahilverfahren bekannt, wie sie in der DE 19802367 C1 und der DE 19802368 C1 beschrieben sind. Dort ist jeweils eine Druckkammer einseitig von einer Membran begrenzt, so dass durch Auslenken der Membran Flüssigkeitströpfchen aus einer mit der Druckkammer fluidisch verbundenen Ausstoßöffnung ausgestoßen werden können.

[0008] Ein Verfahren, das es ermöglicht, Flüssigkeitsmengen im Bereich einiger 10 Nanoliter abzugeben, ist als sogenanntes "Mosquito"-Verfahren von der Firma TP Labtech bekannt, wobei hierbei jedoch das in Fluidkontakt auszutauschende Teil aufwendig zu fertigen und dementsprechend teuer ist. Andere Systeme, wie beispielsweise ein in der EP 1093856 A1 beschriebenes, beruhen auf angepassten Pipetten, in die eine Membran eingelassen ist. Diese erlaubt mittels eines auf sie drückenden Aktors höhere Dynamiken als Luftpolsterpipetten, wodurch kleine Abgabemengen erreicht werden können.

[0009] Schließlich ist aus der nicht-vorveröffentlichten deutschen Anmeldung 10337484.1 ein Verfahren zum Dosieren von Flüssigkeiten im Nanoliter-Bereich bekannt. Ein solches Verfahren ist schematisch in den Fig. 7a bis 7c gezeigt. Wie in Fig. 7a gezeigt ist, umfasst ein flexibler Schlauch 30 ein einlassseitiges Ende 32, das zur Verbindung mit einem Flüssigkeitsreservoir dient, und ein auslassseitiges Ende 34, an dem Mikrotropfen bzw. Mikrostrahlen abgegeben werden können. Jeweilige Wände 36 des elastischen Schlauches 30 sind durch gestrichelte Linien dargestellt. Eine Betätigungseinrichtung 38 in Form eines Verdrängers ist vorgesehen, der ein Verbindungsteil 40 aufweist, mit dem der Verdränger 38 an einem Betätigungsglied zum Treiben des Verdrängers 38 angebracht sein kann.

[0010] Der elastische Schlauch kann von seinem Einlassende 32 bis zu seinem Auslassende 34 beispielsweise einen im Wesentlichen konstanten Querschnitt, der in der Regel kreisförmig sein wird, aufweisen. Ein Bereich 42, der unterhalb des Verdrängers 38 angeordnet ist, kann als Dosierkammerbereich bezeichnet werden, und ist durch die Position des Verdrängers bezüglich des elastischen Schlauches definiert. Ein Bereich 44, der im Wesentlichen am rechten Ende des Verdrängers 38 beginnt, stellt einen Auslasskanal dar, während ein Bereich 46, der im Wesentlichen am linken Ende des Verdrängers 38 beginnt, einen Einlasskanal darstellt. Der Verdränger 38 kann eine schräg zur Wand 36 des flexiblen Schlauches 30 verlaufende Verdrängeroberfläche 50 aufweisen, was im Betrieb der Mikrodosiervorrichtung die Erzeugung einer Vorzugsrichtung in Richtung Auslassöffnung 34 ermöglicht.

[0011] Es sei davon ausgegangen, dass bei dem in Fig. 7a gezeigten Zustand der flexible Schlauch 30 mit

einer Flüssigkeit gefüllt ist, wobei ein solche Füllung beispielsweise durch Kapillarkräfte erfolgen kann. Ausgehend von diesem Zustand wird der Verdränger 38 in Richtung der Pfeile 52 schnell nach unten bewegt, so dass dadurch eine Verringerung des Leitungsvolumens zwischen Einlassöffnung und Auslassöffnung erfolgt. Dies hat einen Flüssigkeitsfluss 54 zu dem Auslassende 34 hin und einen Flüssigkeitsfluss 56 zu dem Einlassende 32 hin zur Folge. Durch den Vorwärtsfluss 54 findet an der Auslassöffnung 34 ein Flüssigkeitsausstoß in der Form eines Mikrotropfens 60 bzw. Mikrostrahls statt. Welcher Anteil der Flüssigkeit dabei durch die Auslassöffnung 34 als Strahl bzw. Tropfen abgegeben wird, hängt von der Position, Art und Dynamik der Volumenänderung ab. Ferner hängt die Menge der Flüssigkeit, die als Tropfen abgegeben wird, von der Größe des Verdrängers sowie von dem Hub des Verdrängers 38, d.h., wie stark der Schlauch zusammengedrückt wird, ab.

[0012] Nach dem Ausstoßvorgang erfolgt eine Wiederbefüllphase, in der der Verdränger 38 in Richtung des Pfeils 61 von dem Schlauch wegbewegt wird, so dass das Volumen der Einlassöffnung 32 und Auslassöffnung 34 wieder erhöht wird und somit Flüssigkeit durch den Einlasskanal 46 nachfließt, siehe Pfeil 64 in Fig. 7c.

[0013] Die Einzelheiten bezüglich dieses Dosierverfahrens sind, wie oben angegeben wurde, in der deutschen Anmeldung 10337484 beschrieben, deren diesbezügliche Offenbarung hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0014] Die US 5,032,343 befasst sich mit einer Mikropipettenspitze für schwer zu erreichende Orte. Zu diesem Zweck ist der vordere Abschnitt der Mikropipettenspitze verlängert und ultradünn. Dies bewirkt eine Flexibilität, die die Platzierung der Pipettenspitze an schwer zu erreichenden Orten ermöglicht. Das gegenüberliegende Ende der Pipettenspitze ist starr und ermöglicht das Anbringen der Pipettenspitze an herkömmlichen Werkzeugen.

[0015] Die US 6,180,061 befasst sich mit einer Kassettenpumpen- und Dispensier-Anordnung für Anwendungen, bei denen Kassetten, die flüssige Reagenzien enthalten, häufig getauscht werden. Die Kassettenpumpe umfasst ein Reservoir, in dem ein beweglicher Kolben angeordnet ist. Ein unteres offenes Ende des Reservoirs entleert sich direkt in eine Dosierkammer in Form einer flexiblen Rohrleitung. Eine Betätigungseinrichtung in Form eines Gummihammers ist vorgesehen, durch den das Volumen der Dosierkammer reduziert werden kann, um dadurch einen Ausfluss von Flüssigkeit durch eine Düse, die mit einem ausstoßseitigen Ende der Dosierkammer verbunden ist, zu bewirken. In der Dosierkammer sind ferner zwei Ventile angeordnet, die nur einen unidirektionalen Fluss von dem reservoirseitigen Ende zu dem düsenseitigen Ende der Dosierkammer ermöglichen.

[0016] Die WO 02/092228 A2 befasst sich mit einer Dispensiereinrichtung, bei der eine herkömmliche Spritzenpumpe verwendet wird, um Flüssigkeitsvolumina von

weniger als 5 µl auszustoßen. Gemäß dieser Schrift ist eine Spritzenpumpe vorgesehen, die über eine Schlauchleitung mit einem Dispenser 2 verbunden ist. Der Dispenser umfasst ein Systemflüssigkeitsreservoir, das von einem Probenflüssigkeitsreservoir durch eine Elastomermembran getrennt ist. Mit dem Probenflüssigkeitsreservoir ist eine Düse, die eine Düsenbohrung aufweist, verbunden. Das Systemflüssigkeitsreservoir ist über die Schlauchleitung mit der Spritzenpumpe verbunden, so dass durch Betätigen der Spritzenpumpe über die Systemflüssigkeit die Membran ausgelenkt werden kann, um dadurch Probenflüssigkeit durch die Düse auszustoßen. Durch die Düse kann auch Probenflüssigkeit angesaugt werden, wobei, um nach dem Ansaugen der Probenflüssigkeit ein an der Düse hängendes Tröpfchen abzutrennen, ein elektrisches Feld zwischen Düse und einer geeignet angeordneten Gegenelektrode angelegt wird. Bei einem Ausführungsbeispiel ist alternativ eine Betätigungseinrichtung vorgesehen, um eine axiale Dehnung bzw. Stauchung der Düse zu bewirken, um dadurch nach dem Ansaugen an der Spitze haftenden Tröpfchen zu trennen.

[0017] Die EP 0028478 B1 befasst sich mit einer Pipetiereinrichtung, bei der eine elastische Rohrleitung in einem Block derart gehäust ist, dass eine rohrförmige Ausnehmung in dem Block einen größeren Durchmesser besitzt als der äußere Durchmesser der elastischen Rohrleitung. Ein ausstoßseitiges Ende der elastischen Rohrleitung ist mit einem Verbindungsstück verbunden, das wiederum mit einer Pipettenspitze verbunden ist. Ein Ansaugen und Ausstoßen von Flüssigkeit durch die Pipettenspitze erfolgt nun, indem an die interne Bohrung des Blocks ein Überdruck oder Unterdruck angelegt wird, um entsprechende Volumenänderungen der elastischen Rohrleitung zu bewirken. Bei einem Ausführungsbeispiel ist ein von der Pipettenspitze beabstandetes Ende der beschriebenen Quetschröhreneinrichtung über ein Drei-Wege-Ventil mit einer Spritze verbindbar, so dass Probenflüssigkeit und ein Verdünnungsmittel, das vorher in die Spritze gezogen wurde, durch Betätigen der Spritze sowie unter Druck setzen der inneren Bohrung des Blocks durch die Pipettenspitze in ein Ausflussgefäß ausgestoßen werden können.

[0018] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Pipettenspitze, eine Mikropipetievorrichtung, eine Pipettenspitzenbetätigungsvorrichtung und ein Verfahren zum Pipetieren zu schaffen, die die Abgabe kleiner Flüssigkeitsmengen ermöglichen.

[0019] Diese Aufgabe wird durch eine Pipettenspitze gemäß Anspruch 1, eine Pipetievorrichtung gemäß Anspruch 10, eine Pipettenspitzen-Betätigungsvorrichtung gemäß Anspruch 18 und ein Verfahren gemäß Anspruch 22 gelöst.

[0020] Die vorliegende Erfindung schafft eine wechselbare Pipettenspitze mit folgenden Merkmalen:

einem ersten Ende mit einer Fluidöffnung; und

einem zweiten Ende, das ein in radialer Richtung elastisches Rohr mit einer Mündung aufweist, wobei das elastische Rohr derart ausgebildet ist, dass es sich im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Rohrachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen verhält,

wobei die Mündung und die Fluidöffnung in Fluidverbindung stehen, und

wobei das erste Ende ausgebildet ist, um mit einer passenden Koppereinrichtung einer Pipetiereinrichtung gekoppelt zu werden, derart, dass durch eine Betätigungseinrichtung in der Pipetiereinrichtung Flüssigkeit durch die Mündung in den Fluidbereich einsaugbar ist.

[0021] Die vorliegende Erfindung schafft ferner eine Pipetiervorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einer Koppereinrichtung zum Koppeln mit einer solchen Pipettenspitze;

einer ersten Betätigungseinrichtung zum Erzeugen eines Unterdrucks an der Fluidöffnung an dem ersten Ende der Pipettenspitze, um Flüssigkeit durch die Mündung des in radialer Richtung elastischen Rohrs einzusaugen; und

einer zweiten Betätigungseinrichtung zum zeitlichen Verändern des Volumens eines Abschnittes des in radialer Richtung elastischen Rohrs, um dadurch Flüssigkeit als Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung des in radialer Richtung elastischen Rohrs auszustoßen.

[0022] Die vorliegende Erfindung schafft ferner eine Pipettenspitzen-Betätigungsverrichtung für eine Pipetiervorrichtung, die eine Pipettenspitze, die ein erstes Ende mit einer Fluidöffnung und ein zweites Ende aufweist, wobei das zweite Ende ein in radialer Richtung elastisches Rohr mit einer Mündung aufweist, wobei die Fluidöffnung und die Mündung in Fluidverbindung stehen, mit folgenden Merkmalen:

einer Fixierungseinrichtung mit einem ersten Zustand, in dem das in radialer Richtung elastische Rohr an einer vorbestimmten Position fixiert ist, und einem zweiten Zustand, in dem das in radialer Richtung elastische Rohr nicht fixiert ist;

einer Fixierungseinrichtungs-Antriebseinrichtung zum Ändern des Zustands der Fixierungseinrichtung; und

einer Betätigungseinrichtung zum zeitlichen Verändern des Volumens eines Abschnittes des in radialer Richtung elastischen Rohrs, um dadurch Flüssigkeit

als Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung des in radialer Richtung elastischen Rohrs auszustoßen, wenn die Fixierungseinrichtung in dem ersten Zustand ist.

[0023] Die vorliegende Erfindung schafft ferner ein Verfahren zum Pipetieren von Flüssigkeit unter Verwendung einer Pipettenspitze, die ein erstes Ende mit einer Fluidöffnung und ein zweites Ende aufweist, wobei das zweite Ende ein in radialer Richtung elastisches Rohr mit einer Mündung aufweist, wobei die Fluidöffnung und die Mündung in Fluidverbindung stehen, mit folgenden Schritten:

Befüllen der Pipettenspitze durch Eintauchen der Mündung des in radialer Richtung elastischen Rohrs in eine Flüssigkeit und Erzeugen eines Unterdrucks an der Fluidöffnung des ersten Endes der Pipettenspitze; und

[0024] Bewirken einer Volumenänderung eines Abschnittes des in radialer Richtung elastischen Rohrs, um durch die Volumenänderung Flüssigkeit als freifliegende Tröpfchen oder als Strahl aus der Mündung des in radialer Richtung elastischen Rohrs auszustoßen.

[0025] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass eine Pipettenspitze, die sowohl ein kostengünstiges Austauschbauglied darstellt als auch ein Dosieren sehr geringer Flüssigkeitsvolumina ermöglicht, implementiert werden kann, indem sie mit einem flexiblen Schlauch versehen wird, der ein Mündungsende, das zum Flüssigkeitsausstoß und zur Flüssigkeitsaufnahme dient, aufweist.

[0026] Unter einem in radialer Richtung elastischen Rohr ist ein solches zu verstehen, das flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen ist. Beispielsweise kann das in radialer Richtung elastische Rohr durch einen elastischen Schlauch gebildet sein, d.h. eine Fluidleitung, die auch bezüglich Verbiegungen entlang der Rohrachse, d.h. in axialer Richtung, flexibel sein kann. Derartige elastische Schläuche verhalten sich jedoch bei in einer Mikrodosiervorrichtung typischerweise verwendeten Längen eher wie ein Rohr, d.h. im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Schlauchachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen.

[0027] Typische Materialien für das in radialer Richtung elastische Rohr bzw. den elastischen Schlauch umfassen Polyimid, Polyamid oder Silikon. Typische Durchmesser können von 0,1 bis 1 mm betragen. Das in radialer Richtung elastische Rohr kann beispielsweise durch Kleben, Einspritzen, Einschrumpfen oder durch Presspassung am Pipettenspitzenkörper befestigt sein. Das in radialer Richtung elastische Rohr kann ferner beliebig geformte, z.B. runde oder eckige, konstante oder sich ändernde Querschnitte aufweisen.

[0028] Die vorliegende Erfindung beinhaltet Vorrichtungen und ein Verfahren, welche in konventionelle Pi-

petierautomaten integriert werden können und die Möglichkeit bieten, Volumina im Bereich von 0,1 nL bis zu einigen μL abzugeben. Vorzugsweise ermöglicht die vorliegende Erfindung zudem eine Zwischenlagerung des Fluids in der Pipettenspitze.

[0029] Anstelle herkömmlicher Pipettenspitzen wird erfindungsgemäß ein Verbund aus einem starren Teil, das den Aufbau einer herkömmlichen Pipettenspitze besitzen kann, und einem elastischen Schlauch verwendet. Der starre Teil erlaubt das Aufnehmen der Pipettenspitze in den Pipetierautomaten und ermöglicht das Abwerfen mittels herkömmlicher in den Automaten eingebauter Vorrichtungen. Alternativ kann der starre Teil das Aufnehmen in eine Handpipette ermöglichen. Der an der Unterseite der Pipette angebrachte Schlauch dient zur Abgabe des in der Pipettenspitze befindlichen Fluids nach dem Verfahren, wie es oben Bezug nehmend auf die Fig. 7a bis 7c beschrieben und wie es in der deutschen Anmeldung 10337484 dargelegt ist. Das dabei kontaktfrei abgegebene Dosiervolumen kann im Bereich von 0,1 nL bis 100 nL pro einzeltem Dosiervorgang liegen. Durch Mehrfachdosierung kann ein höheres Dosiervolumen erreicht werden, wobei Flussraten von bis zu 20 $\mu\text{L/s}$ erzielt werden können.

[0030] Die erfindungsgemäße Mikropipette kann mit herkömmlichen Pipetierautomaten, beispielsweise Luftpumpen oder Spritzenpumpen, verwendet werden, die in der Lage sind, herkömmliche Einwegpipettenspitzen zu nutzen. Anstelle der herkömmlichen Einwegpipettenspitzen werden dabei die erfindungsgemäßen Pipettenspitzen verwendet. Durch diese kann mit dem herkömmlichen Pipetiermechanismus Flüssigkeit in die erfindungsgemäße Pipettenspitze aufgenommen werden. Die aufgenommene Flüssigkeit kann dann auf verschiedene Arten wieder abgegeben werden. Eine Dosierung kann mit dem herkömmlichen Pipetiermechanismus erfolgen, um große Volumina auszustoßen. Bei einem solchen herkömmlichen Pipetiermechanismus handelt es sich in der Regel um eine Druckerzeugungseinrichtung, die in der Lage ist, in einer mit dem Inneren der Pipettenspitze in fluidischer Verbindung stehenden Druckkammer einen Unterdruck bzw. einen Überdruck zu erzeugen, um ein Ansaugen bzw. Ausstoßen von Flüssigkeit in die bzw. an der Pipettenspitze zu bewirken.

[0031] Bei bevorzugten Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung erfolgt jedoch die Dosierung nach dem oben auf die Fig. 7a bis 7c beschriebenen Verfahren. Bei bevorzugten Ausführungsbeispielen wird dabei der Dosierschlauch unter Verwendung einer Fixierungseinrichtung fixiert, woraufhin eine Volumenverdrängung im Schlauch herbeigeführt wird und dadurch der Dosiervorgang ausgelöst wird.

[0032] Die erfindungsgemäße wechselbare Pipettenspitze bzw. Einwegpipettenspitze kann automatisch wie herkömmliche Pipettenspitzen durch eine Pipetiervorrichtung gehandhabt, d.h. aufgenommen und abgelegt, werden.

[0033] Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Pi-

pettenspitze kann an einer ersten Position eine Flüssigkeit eingesaugt werden, wobei dann die Pipettenspitze durch den Pipetierautomaten an eine zweite Position bewegt wird, an der die Dosierung erfolgt. Alternativ kann die Pipettenspitze auch nach dem Einsaugen der Flüssigkeit von dem Pipetierautomaten abgenommen werden, wobei die Dosierung nach der Abnahme an einer anderen Stelle unter Verwendung einer geeigneten Betätigungseinrichtung zum Quetschen des Schlauches erfolgen kann.

[0034] Die vorliegende Erfindung schafft somit eine neuartige Pipettenspitze, die aus einem Verbund eines starren Pipettenspitzenanteils und einem flexiblen Schlauch besteht. Eine solche Pipettenspitze kann automatisch in eine Betätigungsvorrichtung zum Quetschen des elastischen Schlauches, um dadurch einen Flüssigkeitsausstoß zu bewirken, aufgenommen werden. Vorzugsweise ist eine Fixierungseinrichtung vorgesehen, um den Schlauch automatisch in der Betätigungseinrichtung festzuklemmen, woraufhin das Betätigungsglied in der Betätigungseinrichtung herangefahren wird, um den Schlauch zu quetschen, um das Volumen desselben zu reduzieren, um einen Flüssigkeitsausstoß zu bewirken. Eine solche Betätigungseinrichtung kann in Kombination mit einem herkömmlichen Pipetierautomaten verwendet werden, so dass unter Verwendung des Schlauchquetschverfahrens Flüssigkeit aus einer Pipettenspitze abgegeben werden kann, die auch zum herkömmlichen Pipetieren, beispielsweise nach dem Luftpumpenprinzip, verwendet werden kann.

[0035] Die Abmessungen des elastischen Schlauches können derart sein, dass eine Flüssigkeit in der Pipettenspitze zwischengelagert werden kann. Diesbezüglich können die Abmessungen des Schlauches und der Mündung desselben so sein, dass Flüssigkeit durch Kapillarkräfte und Oberflächenkräfte in dem Schlauch gehalten wird.

[0036] Die vorliegende Erfindung ermöglicht ferner den Einsatz von unterschiedlichen Antriebseinheiten zum Aspirieren und zum Dosieren. Das Aspirieren kann beispielsweise durch einen herkömmlichen Pipetierautomaten, der einen Unterdruck am ersten Ende der Pipettenspitze erzeugt, erfolgen. Das Aspirieren kann aber auch lediglich durch Kapillarkräfte getrieben erfolgen. Ein durch Kapillarkräfte getriebenes Aspirieren ist beispielsweise in der GB 2353093 A beschrieben. Das Dispensieren kann durch eine Betätigungseinrichtung zum Erzeugen einer Volumenänderung eines in radialer Richtung elastischen Rohrs erfolgen, oder durch Überdruck oder Trägheitskräfte, wie z.B. in der GB 2353093 A oder der DE 19913076 A offenbart, herbeigeführt werden.

[0037] Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend Bezug nehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a und 1b schematisch einen Querschnitt und eine Vollansicht einer erfindungsgemäßen Pi-

- pettenspitze;
- Fig. 2 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Pipetiervorrichtung;
- Fig. 3a und 3b schematische Darstellungen einer Pipettenspitze mit einer Betätigungseinrichtung zum Dosieren;
- Fig. 4a bis 4c schematische Querschnittansichten zur Erläuterung unterschiedlicher Betriebsphasen der in Fig. 3a und 3b gezeigten Betätigungseinrichtung;
- Fig. 5 schematisch eine herkömmliche Handpipette;
- Fig. 6 schematisch eine verfahrbare Halterung eines herkömmlichen Pipetierautomaten; und
- Fig. 7a bis 7c schematische Darstellungen zur Erläuterung eines bevorzugten erfindungsgemäßen verwendeten Dosierverfahrens.

[0038] Schematische Darstellungen eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Pipettenspitze 100 sind in den Fig. 1a und 1b gezeigt. Die Pipettenspitze 100 umfasst einen starren Pipettenspitzenkörper 101 und einen elastischen Schlauch 102, der an einem Abschnitt 104 an dem Pipettenspitzenkörper 101 angebracht ist. Die Pipettenspitze 100 umfasst ein erstes Ende 106, das durch den starren Pipettenspitzenkörper 101 gebildet ist und angepasst ist, um entferntbar an einem Pipetierautomaten oder einer Handpipette befestigt zu werden. Das erste Ende 106 umfasst eine Fluidöffnung 106a, die mit einer Fluidkammer 108 in der Mikropipette fluidmäßig verbunden ist. Das Innere des Schlauches 102 ist mit der Fluidkammer 108 ebenfalls fluidisch verbunden. Der elastische Schlauch ist an einem zweiten Ende 110 der Pipettenspitze angeordnet und weist eine Mündung oder Fluidöffnung 112 auf, durch die Flüssigkeit ein- und austreten kann.

[0039] Der Pipettenspitzenkörper 101 kann aus dem gleichen Material wie herkömmliche Pipettenspitzen bestehen, während der elastische Schlauch 102 vorzugsweise aus einem elastisch verformbaren Polymermaterial gebildet ist. Unter elastischem Schlauch oder Rohr wird dabei eine Fluidleitung verstanden, die nach einer Deformation, z.B. durch ein Quetschen, aufgrund der Elastizität ihres Materials wieder die Ausgangsform annimmt. Die Abmessungen des Schlauches sind vorzugsweise so, dass durch die Kapillarwirkung in demselben und die Oberflächenspannungen an der Mündungsöffnung 112 Flüssigkeit in der Pipettenspitze gehalten werden kann, so dass die Flüssigkeit in der Pipettenspitze zwischengelagert werden kann.

[0040] Eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Pipetierein-

richtung ist in Fig. 2 gezeigt. Die Pipetiereinrichtung umfasst eine Pipetiereinheit 120, die eine Koppereinrichtung 122 aufweist, an der austauschbar eine Pipettenspitze 100, beispielsweise eine solche wie sie oben Bezug nehmend auf die Fig. 1a und 1b erläutert wurde, angebracht werden kann. Die Pipetiereinheit kann beispielsweise vergleichbar zu der verfahrbaren Halterung eines herkömmlichen Pipetierautomaten aufgebaut sein. Eine Positionierungseinrichtung 126 ist vorgesehen, durch die die Pipetiereinheit 120 mit der daran angebrachten Pipettenspitze 100 zwischen unterschiedlichen Betriebspositionen bewegbar ist. Die Pipetiereinheit weist ferner eine Druckerzeugungseinrichtung 128 auf, um einen Unterdruck in der Fluidkammer der Pipettenspitze 100 zu erzeugen, um dadurch Flüssigkeit durch die Mündung 112 in die Pipettenspitze 100 einzusaugen. Darüber hinaus kann die Druckerzeugungseinrichtung auch derart gestaltet sein, dass die Pipettenspitze bei Bedarf mit einem Überdruck beaufschlagt werden kann, um z.B. Flüssigkeit im herkömmlichen Verfahren von Luftpolderpipetten druckgetrieben auszustößen. Eine Steuerung 130 ist vorgesehen und mit der Positionierungseinrichtung 126 und der Druckerzeugungseinrichtung 128 verbunden, um den Betrieb derselben zu steuern.

[0041] Ferner weist die erfindungsgemäße Pipetier-
vorrichtung neben der Druckerzeugungseinrichtung eine Betätigungseinrichtung bzw. Antriebseinrichtung 132 auf, um Flüssigkeit aus dem elastischen Schlauch der Pipettenspitze 100 auszustoßen. Die Steuerung 130 ist ebenfalls mit der Betätigungseinrichtung 132 verbunden, um den Betrieb derselben zu steuern.

[0042] Ein kompletter Pipetierzyklus unter Verwendung einer Pipetiervorrichtung wie sie oben Bezug nehmend auf Fig. 2 beschrieben wurde, kann beispielsweise wie folgt aussehen.

[0043] Zunächst wird die Pipettenspitze 100 aus einem Träger (Carrier) unter Verwendung der Pipetiereinheit 120 und insbesondere der Koppereinrichtung 122 aufgenommen. Eine solche Aufnahme kann entsprechend von herkömmlichen Pipetierautomaten bereitgestellten herkömmlichen Aufnahmeverfahren ablaufen. Nach der Aufnahme der Pipettenspitze wird die Pipetiereinheit 120 durch Verwendung der Positionierungseinrichtung 126 verfahren, um den elastischen Schlauch der Pipettenspitze in die Flüssigkeit einzutauchen. Mittels eines Unterdrucks, der von der Druckerzeugungseinrichtung 128 wie bei herkömmlichen Pipetierautomaten bereitgestellt wird, wird die Flüssigkeit durch den Schlauch in die Pipettenspitze gezogen. Nach Beendigung des Aspirier-Vorgangs wird die Dosiereinheit zusammen mit der Pipettenspitze durch die Positionierungseinrichtung 126 zur Abgabestelle verfahren, d.h. zu der Position, an der der elastische Schlauch durch die Betätigungseinrichtung 132 betätigt werden kann. Nachfolgend wird die Betätigungseinrichtung 132 betätigt, um den elastischen Schlauch zu quetschen, um einfach oder mehrfach Flüssigkeit als Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung des elastischen Schlauches auszustoßen.

Dabei sind Schlauch und Betätigungseinrichtung vorzugsweise ausgebildet, um ein Dosieren von Flüssigkeitsvolumen im Nanoliter-Bereich, beispielsweise zwischen 0,1 und 100 nL pro Dosiervorgang auszustoßen. Hierbei können auch mehrere Dosiervorgänge zu unterschiedlichen Zielen bzw. in unterschiedliche Gefäße aus der gleichen Pipettenspitze stattfinden. Nach Abschluss der Dosiervorgänge im Nanoliterbereich kann ein gegebenenfalls in der Pipettenspitze verbliebenes Flüssigkeitsvolumen im herkömmlichen Verfahren von Luftpolsterpipetten druckgetrieben ausgestoßen werden, um die Pipettenspitze vollkommen zu entleeren und gegebenenfalls wertvolle Flüssigkeit zurückzugewinnen zu können.

[0044] Nach Abschluss des Dosiervorgangs bzw. der Dosiervorgänge kann die Dosiereinheit unter Verwendung der Positionierungseinrichtung 126 zu einem Lagerbehälter verfahren werden, wo die Pipettenspitze unter Verwendung eines Auswurfmechanismus, der dem von herkömmlichen Pipetierautomaten entsprechen kann, von der Pipetiereinheit und der Kopeleinrichtung 122 gelöst und in den Lagerbehälter gegeben wird.

[0045] Die Positionierungseinrichtung kann, wie für einen Fachmann offensichtlich ist, in geeigneter Weise Antriebsmechanismen, die Motoren und Getriebe umfassen können, enthalten, um die gewünschten Bewegungen der Dosiereinheit 120 bewirken zu können. Die Steuerung 130 kann auf beliebige geeignete Weise, beispielsweise unter Verwendung eines Mikroprozessors, ausgebildet sein, um die Positionierungseinrichtung 126, die Druckerzeugungseinrichtung 128 und die Betätigungseinrichtung 132 zu steuern.

[0046] Ein exemplarisches Ausführungsbeispiel für die Betätigungseinrichtung 132 wird nachfolgend Bezug nehmend auf die Fig. 3 und 4 näher erläutert.

[0047] In den Fig. 3a und 3b sind der Übersichtlichkeit halber lediglich die Pipettenspitze 100 und die zur Erläuterung notwendigen Abschnitte der Betätigungseinrichtung 132 dargestellt. Ferner sind in den Fig. 3a und 3b jeweilige Elemente zumindest teilweise durchsichtig dargestellt, um die Erläuterung zu vereinfachen.

[0048] Wie den Fig. 3a, 3b und 4a bis 4c zu entnehmen ist, umfasst die Betätigungseinrichtung eine erste Klemmbacke 134, eine zweite Klemmbacke 136 und ein Betätigungsglied 138. Die Klemmbacken 134 und 136 sind über Laufschiene 140, 142 gelagert, wobei ein geeigneter Antriebsmechanismus 143 (in Fig. 4b schematisch dargestellt) vorgesehen ist, um die Klemmbacken 134, 136 relativ zueinander entlang der Laufschiene 140, 142 zu bewegen. Für das Betätigungsglied 138, das auch als Stößel oder Aktor bezeichnet werden kann, ist ebenfalls ein geeigneter Antriebsmechanismus 144 (Fig. 4b) vorgesehen, durch den das Betätigungsglied 138 im Wesentlichen parallel zu den Laufschiene 140 und 142 bewegt werden kann. Ferner ist bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel eine Zentrierhilfeeinrichtung 145 vorgesehen, die eine Zentrierung der Pipettenspitze 100 relativ zu der Betätigungseinrichtung 132 vereinfacht. Die Zen-

trierhilfeeinrichtung 145 umfasst dabei einen Block, in dem eine Ausnehmung 146 gebildet ist, deren Form an die äußere Kontur des Pipettenspitzenkörpers 101 angepasst ist. Durch Einbringen der Pipettenspitze, wie es in Fig. 3a gezeigt ist, wird somit der Schlauch 102 derselben automatisch bezüglich der Betätigungseinrichtung 132 zentriert. Dieser Zustand ist in Fig. 3b und der vergrößerten Ansicht von Fig. 4a dargestellt.

[0049] Nach diesem Zentrieren der Pipettenspitze und somit des elastischen Schlauches 102 derselben werden die Klemmbacken 134 und 136 unter Verwendung des Antriebsmechanismus 143 geschlossen, so dass der elastische Schlauch 102 zwischen denselben fixiert wird. Wie am besten in den Fig. 3b und 4a zu erkennen ist, weisen zu diesem Zweck die Klemmbacken 134 und 136 vorzugsweise Aussparungen 150 auf, die an die Form des flexiblen Schlauches 102 angepasst sind, um ein sicheres Fixieren des flexiblen Schlauches zu unterstützen. Wie ferner am besten der Fig. 3b zu entnehmen ist, umfasst die Klemmbacke 136 eine Durchgangsöffnung, durch die sich das Betätigungsglied 138 erstreckt. Die Ausnehmungen 150 können vorzugsweise derart ausgebildet sein, dass sie flächig an dem Schlauch anliegen und denselben umgeben, so dass der Schlauch in den das Betätigungsglied 138 umgebenden Bereichen sicher fixiert ist.

[0050] Die Figuren 4a bis 4c stellen Querschnittansichten mit einer Schnittachse, die mittig durch die Aussparungen 150 in den Klemmbacken 134 und 136 verläuft, dar.

[0051] Fig. 4b zeigt die Betätigungsverrichtung nach dem automatischen Schließen der Klemmbacken 134 und 136. Nach dem Schließen der Klemmbacken wird das Betätigungsglied 138 unter Verwendung des Antriebsmechanismus 144 durch die hierfür vorgesehene Öffnung der Klemmbacke 136 herangefahren, um das Volumen des elastischen Schlauches 102 zu verringern, um dadurch Flüssigkeit als freifliegendes Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung 112 des elastischen Schlauches 102 auszustoßen. Dabei wirkt die Klemmbacke 134 als Gegenhalteelement. Die Phase, in der das Volumen des Schlauchs verringert ist, ist in Fig. 4c gezeigt. In die Position, die in Fig. 4b gezeigt ist, werden die Klemmbacke 136 und das Betätigungsglied 138 vorzugsweise zusammenbewegt, woraufhin das Betätigungsglied in die in Fig. 4c gezeigte Stellung betätigt wird.

[0052] An dieser Stelle sei angemerkt, dass diesbezüglich die Fig. 3a bis 4c rein schematisch sind, wobei das Betätigungsglied und das Gegenhalteelement in geeigneter Weise geformt sein können, um nur ein teilweises Zusammenquetschen des Schlauches oder auch ein vollständiges Zusammenquetschen des Schlauches zu ermöglichen. Diesbezüglich sei ferner ausgeführt, dass der Hub der Antriebseinrichtung 144 des Betätigungsglieds 138 einstellbar sein kann, so dass durch Einstellen des Hubs unterschiedliche Tropfenvolumen aus der Mündung 112 des flexiblen Schlauches 102 ausgesto-

ßen werden können. Hinsichtlich des Ausstoßverfahrens wird wiederum auf die obige Beschreibung der Fig. 7a bis 7c und ferner auf die deutsche Anmeldung 10337484.1 verwiesen.

[0053] Bei dem beschriebenen Ausführungsbeispiel ist eine Zentrierhilfseinrichtung 145 vorgesehen, um die Pipettenspitze in der Betätigungseinrichtung 132 zu zentrieren. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass eine solche Zentrierhilfseinrichtung optional ist, beispielsweise falls eine ausreichend genaue Positionierungseinrichtung für die Pipetiereinheit vorgesehen ist. Die Klemmbacken können beispielsweise unter Verwendung eines elektromagnetischen Antriebs geschlossen werden, um den flexiblen Schlauch zu fixieren. Das Betätigungsglied kann elektromagnetisch oder piezoelektrisch angetrieben sein, um die gewünschte Dosierung im Nanoliter-Bereich zu ermöglichen. Gegebenenfalls kann eine mehrfache Dosierung optional zu verschiedenen Zielen oder in verschiedene Gefäße erfolgen. Nach dem Dosiervorgang können die Klemmbacken geöffnet werden und die Pipettenspitze kann durch einen herkömmlichen Pipetierautomat mit einem entsprechenden Mechanismus entnommen werden. Die Pipettenspitzen können in einer Abfallbox oder in einem Lagerträger (Storage-Carrier) abgegeben werden, mittels eines im Pipetierautomaten befindlichen Auswurfmechanismus (nicht gezeigt). Bei Ablage in einem Lagerträger kann später der Dosierzyklus mit dem Bewegen der Pipettenspitze zu der Abgabeposition wieder aufgenommen werden. Alternativ zu dem oben beschriebenen Verfahren kann die Pipettenspitze auch unmittelbar nach dem Aspirieren in einem Lagerträger abgelegt werden und erst zu einem späteren Zeitpunkt demselben wieder entnommen werden, um eine Abgabe eines Volumens der aspirierten Flüssigkeit durchzuführen.

[0054] Bei bevorzugten Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäßen Pipetiervorrichtung hat während des Zentrierens, Schließens, Dosierens und Öffnens die Düsenöffnung keinerlei Kontakt zur Betätigungseinrichtung (Antriebseinheit), so dass ein Verschleppen der Flüssigkeit verhindert wird. Die Pipettenspitzen können ferner von der Pipetiereinheit (beispielsweise 120 in Fig. 2) an die Betätigungseinrichtung, die die Fixierungseinrichtung umfasst, abgegeben werden, so dass die Flüssigkeitsabgabe an einem anderen Ort erfolgen kann als die Aufnahme, wobei zur Flüssigkeitsabgabe die Pipettenspitze nicht mit der Pipetteneinheit bzw. dem Pipetierautomaten gekoppelt sein muss. Dadurch kann der Pipetierautomat bzw. die Pipetiereinheit während der Dosierung durch die Betätigungseinrichtung zum Ausstoßen einer Flüssigkeit aus dem Schlauch anderweitig verwendet werden. Durch Aneinanderreihen mehrerer Antriebseinheiten, die entweder durch einzelne oder durch einen gemeinsamen Aktor angetrieben werden, ist sehr einfach eine Parallelisierung zu erreichen. Diesbezüglich kann ein Betätigungsglied, das durch einen entsprechenden Antriebsmechanismus angetrieben wird, ausgebildet sein, um gleichzeitig mehrere flexible Schläuche zu

betätigen. Andererseits können mehrere voneinander getrennte Betätigungsglieder vorgesehen sein, die durch eine gemeinsame Antriebseinheit oder separat ansteuerbare Antriebseinheiten betätigt werden können.

[0055] Wie oben erläutert wurde, schafft die vorliegende Erfindung eine neuartige Pipetiervorrichtung bzw. Komponenten für eine Pipetiervorrichtung. Diesbezüglich kann ein herkömmlicher Pipetierautomat zusammen mit erfindungsgemäßen Pipettenspitzen sowie einer erfindungsgemäßen Betätigungseinrichtung für derartige Pipettenspitzen verwendet werden.

[0056] Alternativ ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen Pipettenspitzen ohne die erfindungsgemäße Betätigungseinrichtung zu verwenden. In diesen Fall kann das Dispensieren durch herkömmliche Verfahren, wie z.B. bei Luftpilsterpipetten druckgetrieben erfolgen.

Patentansprüche

1. Wechselbare Pipettenspitze (100) mit folgenden Merkmalen:

einem ersten Ende (106) mit einer Fluidöffnung (106a); und
einem zweiten Ende (110), das ein in radialer Richtung elastisches Rohr (102) mit einer Mündung (112) aufweist, wobei das elastische Rohr derart ausgebildet ist, dass es sich im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Rohrachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen verhält, wobei die Mündung (112) und die Fluidöffnung (106a) in Fluidverbindung stehen, und wobei das erste Ende (106) ausgebildet ist, um mit einer passenden Koppereinrichtung (122) einer Pipetiereinrichtung (120) gekoppelt zu werden, derart, dass durch eine Betätigungseinrichtung in der Pipetiereinrichtung (120) Flüssigkeit durch die Mündung (112) in den Fluidbereich (108) einsaugbar ist.

2. Wechselbare Pipettenspitze (100) nach Anspruch 1, bei der das erste Ende (106) ausgebildet ist, um derart mit einer passenden Koppereinrichtung (122) einer Pipetiereinrichtung (120) gekoppelt zu werden, dass der Fluidbereich (108) in der Pipettenspitze (100) mit einem Fluidbereich in der Pipetiereinrichtung (120) fluidmäßig gekoppelt ist.

3. Wechselbare Pipettenspitze nach Anspruch 1 oder 2, bei der das erste Ende (106) ausgebildet ist, um mit einer Koppereinrichtung (122) eines Pipetierautomaten gekoppelt zu werden.

4. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr einen Innendurchmesser aufweist, der

eine selbstständige kapillare Befüllung desselben ermöglicht.

5. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Pipettenspitze einen starren Abschnitt (101) aufweist, der das erste Ende (106) umfasst, wobei das in radialer Richtung elastische Rohr (102) an einem dem ersten Ende gegenüberliegenden Ende des starren Abschnitts (101) an demselben angebracht ist.
6. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr einen im wesentlichen konstanten Querschnitt aufweist.
7. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr einen im wesentlichen nicht konstanten Querschnitt aufweist.
8. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr einen kreisförmigen Querschnitt aufweist.
9. Wechselbare Pipettenspitze nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr einen nicht kreisförmigen Querschnitt aufweist.
10. Pipetiervorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einer Koppereinrichtung (122) zum Koppeln mit einer Pipettenspitze (100), die ein erstes Ende (106) mit einer Fluidöffnung (106a) und ein zweites Ende (110), das ein in radialer Richtung elastisches Rohr (102) mit einer Mündung (112) aufweist, aufweist, wobei die Mündung (112) und die Fluidöffnung (106a) in Fluidverbindung stehen, und wobei das erste Ende (106) ausgebildet ist, um mit der Koppereinrichtung (122) gekoppelt zu werden, wobei das elastische Rohr derart ausgebildet ist, dass es sich im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Rohrachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen verhält; einer ersten Betätigungseinrichtung (128) zum Erzeugen eines Unterdrucks an der Fluidöffnung (106a) an dem ersten Ende (106) der Pipettenspitze (100), um Flüssigkeit durch die Mündung (112) des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) einzusaugen; und einer zweiten Betätigungseinrichtung (132) zum zeitlichen Verändern des Volumens eines Abschnittes des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102), um **dadurch** Flüssigkeit als Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung (112) des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) auszustoßen.

11. Pipetiervorrichtung gemäß Anspruch 10, bei der die zweite Betätigungseinrichtung (132) ein Betätigungsglied (138) und ein Gegenhalteelement (134) aufweist, wobei das Betätigungsglied (138) betätigbar ist, um durch eine Bewegung in Richtung des Gegenhalteelements (134) das Volumen des Abschnitts des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) zu verändern.

11. Pipetiervorrichtung gemäß Anspruch 10, bei der die zweite Betätigungseinrichtung (132) ein Betätigungsglied (138) und ein Gegenhalteelement (134) aufweist, wobei das Betätigungsglied (138) betätigbar ist, um durch eine Bewegung in Richtung des Gegenhalteelements (134) das Volumen des Abschnitts des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) zu verändern.
12. Pipetiervorrichtung nach Anspruch 11, die ferner eine Steuerung (130) aufweist, die ausgelegt ist, um die Strecke, um die sich das Betätigungsglied (138) bewegt, zu steuern, um **dadurch** das Volumen einer Flüssigkeit, die aus der Mündung (112) ausgestoßen wird, einzustellen.
13. Pipetiervorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, bei der das Gegenhalteelement (134) eine erste Klemmbacke einer Fixierungseinrichtung ist, wobei die Fixierungseinrichtung ferner eine zweite Klemmbacke (136) aufweist, wobei die erste und die zweite Klemmbacke (134, 136) ausgelegt sind, um das in radialer Richtung elastische Rohr (102) zu fixieren.
14. Pipetiervorrichtung nach Anspruch 13, bei der die erste und die zweite Klemmbacke (134, 136) konkave Oberflächenabschnitte (134, 136) aufweisen, die an die konvexe äußere Form des in radialer Richtung elastischen Rohrs angepasst sind, um das in radialer Richtung elastische Rohr aufzunehmen und zu fixieren.
15. Pipetiervorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, die ferner eine Positionierungseinrichtung (126) aufweist, die ausgelegt ist, um die Pipettenspitze (100) zum Einsaugen von Flüssigkeit an einer ersten Position zu positionieren und zum Ausstoßen von Flüssigkeit an einer zweiten Position zu positionieren.
16. Pipetiervorrichtung nach Anspruch 15, bei der die Pipettenspitze (100) einen starren Abschnitt (101), an dem das in radialer Richtung elastische Rohr (102) angebracht ist, aufweist, wobei die Positionierungseinrichtung ferner eine Führungseinrichtung (145) aufweist, die eine Kontur aufweist, die an die Kontur des starren Abschnitts (101) der Pipettenspitze (100) angepasst ist, um ein Positionieren der Pipettenspitze bezüglich der zweiten Betätigungseinrichtung zu unterstützen.
17. Pipetiervorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, bei der das in radialer Richtung elastische Rohr (102) und die zweite Betätigungseinrichtung (132) ausgelegt sind, um durch das Verändern des

Volumens ein Flüssigkeitsvolumen im Bereich zwischen 0,1 nL und 100 nL auszustoßen.

18. Pipettenspitzen-Betätigungsverfahren (132) für eine Pipetervorrichtung, die eine Pipettenspitze (100), die ein erstes Ende (106) mit einer Fluidöffnung (106a) und ein zweites Ende (110) aufweist, wobei das zweite Ende (110) ein in radialer Richtung elastisches Rohr (102) mit einer Mündung (112) aufweist, wobei die Fluidöffnung (106a) und die Mündung (112) in Fluidverbindung stehen, wobei das elastische Rohr derart ausgebildet ist, dass es sich im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Rohrachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen verhält, mit folgenden Merkmalen:

einer Fixierungseinrichtung (134, 136) mit einem ersten Zustand, in dem das in radialer Richtung elastische Rohr (102) an einer vorbestimmten Position fixiert ist, und einem zweiten Zustand, in dem das in radialer Richtung elastische Rohr (102) nicht fixiert ist;
einer Fixierungseinrichtungs-Antriebseinrichtung (143) zum Ändern des Zustands der Fixierungseinrichtung; und
einer Betätigungseinrichtung zum zeitlichen Verändern des Volumens eines Abschnitts des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102), um dadurch Flüssigkeit als Tröpfchen oder als freifliegender Strahl aus der Mündung (112) des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) auszustoßen, wenn die Fixierungseinrichtung in dem ersten Zustand ist.

19. Pipettenspitzen-Betätigungsverfahren nach Anspruch 18, die ferner eine Führungseinrichtung (145) aufweist, die eine Kontur aufweist, die an die Kontur eines starren Abschnitts (101) der Pipettenspitze (100) angepasst ist, um durch Ineingriffnahme des starren Abschnitts (101) der Pipettenspitze (100) ein Positionieren der Pipettenspitze (100) an der vorbestimmten Position zu unterstützen.

20. Pipettenspitzen-Betätigungsverfahren nach Anspruch 18 oder 19, bei der die Fixiereinrichtung zwei Klemmbacken (134, 136) aufweist, um das in radialer Richtung elastische Rohr (102) einzuklemmen, wobei die Fixierungseinrichtungs-Antriebseinrichtung (143) ausgelegt ist, um die Klemmbacken (134, 136) relativ zueinander zu bewegen.

21. Pipettenspitzen-Betätigungsverfahren nach Anspruch 20, bei der eine Klemmbacke als Gegenhalteelement (134) für die Betätigungsverfahren dient.

22. Verfahren zum Pipetieren von Flüssigkeit unter Ver-

wendung einer Pipettenspitze (100), die ein erstes Ende (106) mit einer Fluidöffnung (106a) und ein zweites Ende (110) aufweist, wobei das zweite Ende (110) ein in radialer Richtung elastisches Rohr (102) mit einer Mündung (112) aufweist, wobei die Fluidöffnung (106a) und die Mündung (112) in Fluidverbindung stehen, wobei das elastische Rohr derart ausgebildet ist, dass es sich im wesentlichen starr gegenüber Verbiegungen entlang der Rohrachse, aber flexibel und elastisch gegenüber radialen Deformationen verhält, mit folgenden Schritten:

Befüllen der Pipettenspitze (100) durch Eintauchen der Mündung (112) des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) in eine Flüssigkeit und Erzeugen eines Unterdrucks an der Fluidöffnung (106a) des ersten Endes (106) der Pipettenspitze (100); und
Bewirken einer Volumenänderung eines Abschnitts des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102), um durch die Volumenänderung Flüssigkeit als freifliegende Tröpfchen oder als Strahl aus der Mündung (112) des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) auszustoßen.

23. Verfahren nach Anspruch 22, das ferner einen Schritt des Fixierens des in radialer Richtung elastischen Rohrs (102) unter Verwendung einer Fixierungseinrichtung (134, 136) während des Bewirkens der Volumenänderung aufweist.
24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, das ferner einen Schritt des Bewegens der Pipettenspitze (100) von einer Befüllungsposition in eine Ausstoßposition vor dem Schritt des Bewirkens der Volumenänderung aufweist.

Claims

1. Changeable pipette tip (100) comprising:

a first end (106) having a fluid opening (106a); and
a second end (110) comprising a pipe (102) elastic in the radial direction having an orifice (112), wherein the elastic pipe is designed such that it behaves substantially rigid with respect to bending along the pipe axis, but flexible and elastic with respect to radial deformations, wherein the orifice (112) and the fluid opening (106a) are in fluid connection, and wherein the first end (106) is designed to be coupled to a matching coupling means (122) of a pipetting means (120) such that liquid may be sucked into the fluid area (108) through the orifice (112) by an actuating means in the pipetting means (120).

2. Changeable pipette tip (100) of claim 1, wherein the first end (106) is designed to be coupled to a matching coupling means (122) of a pipetting means (120) such that the fluid area (108) in the pipette tip (100) is fluidically coupled to a fluid area in the pipetting means (120). 5
3. Changeable pipette tip of claim 1 or 2, wherein the first end (106) is designed to be coupled to a coupling means (122) of an automatic pipetting device. 10
4. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 3, wherein the pipe elastic in the radial direction has an inner diameter that allows independent capillary filling of the same. 15
5. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 4, wherein the pipette tip comprises a rigid portion (101) including the first end (106), wherein the pipe (102) elastic in the radial direction is attached thereto at an end of the rigid portion (101) opposite the first end. 20
6. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 5, wherein the pipe elastic in the radial direction has a substantially constant cross-section. 25
7. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 5, wherein the pipe elastic in the radial direction has a substantially non-constant cross-section. 30
8. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 7, wherein the pipe elastic in the radial direction has a circular cross-section.
9. Changeable pipette tip of one of claims 1 to 7, wherein the pipe elastic in the radial direction has a non-circular cross-section. 35
10. Pipetting device comprising: 40

coupling means (122) for coupling to a pipette tip (100) comprising a first end (106) with a fluid opening (106a) and a second end (110) having a pipe (102) elastic in the radial direction with an orifice (112), wherein the orifice (112) and the fluid opening (106a) are in fluid connection, and wherein the first end (106) is designed to be coupled to the coupling means (122), wherein the elastic pipe is designed such that it is essentially rigid with respect to bending along the tube axis but flexible and elastic with respect to radial deformations; 45

first actuating means (128) for generating a negative pressure at the fluid opening (106a) at the first end (106) of the pipette tip (100) to suck in liquid through the orifice (112) of the pipe (102) elastic in the radial direction; and 50

second actuating means (132) for changing the 55
11. Pipetting device of claim 10, wherein the second actuating means (132) comprises an actuating member (138) and a counterholding element (134), wherein the actuating member (138) may be actuated to change the volume of the portion of the pipe (102) elastic in the radial direction by a movement in the direction of the counterholding element (134).
12. Pipetting device of claim 11, further comprising a controller (130) designed to control the distance that the actuating member (138) moves to thereby adjust the volume of a liquid ejected from the orifice (112).
13. Pipetting device of claim 11 or 12, wherein the counterholding element (134) is a first clamping jaw of a fixing means, wherein the fixing means further comprises a second clamping jaw (136), wherein the first and the second clamping jaw (134, 136) are designed to fix the pipe (102) elastic in the radial direction.
14. Pipetting device of claim 13, wherein the first and the second clamping jaw (134, 136) comprise concave surface portions (134, 136) adapted to the convex external shape of the pipe elastic in the radial direction to receive and fix the pipe elastic in the radial direction.
15. Pipetting device of one of claims 10 to 14, further comprising a positioning means (126) designed to position the pipette tip (100) in a first position for sucking in liquid and to position it in a second position for ejecting liquid.
16. Pipetting device of claim 15, wherein the pipette tip (100) comprises a rigid portion (101) to which the pipe (102) elastic in the radial direction is attached, wherein the positioning means further comprises a guiding means (145) having contours adapted to the contours of the rigid portion (101) of the pipette tip (100) to support positioning of the pipette tip with respect to the second actuating means.
17. Pipetting device of one of claims 10 to 16, wherein the pipe (102) elastic in the radial direction and the second actuating means (132) are designed to eject a liquid volume in the range between 0.1 nL and 100 nL by changing the volume.
18. Pipette tip actuating device (132) for a pipetting device comprising a pipette tip (100) having a first end (106) with a fluid opening (106a) and a second end

volume of a portion of the pipe (102) elastic in the radial direction in time to thereby eject liquid as droplets or as a free-flying jet from the orifice (112) of the pipe (102) elastic in the radial direction.

(110), wherein the second end (110) comprises a pipe (102) elastic in the radial direction having an orifice (112), wherein the fluid opening (106a) and the orifice (112) are in fluid connection, wherein the elastic pipe is designed such that it is essentially rigid with respect to bending along the tube axis but flexible and elastic with respect to radial deformations, comprising:

fixing means (134, 136) having a first state in which the pipe (102) elastic in the radial direction is fixed in a predetermined position, and a second state in which the pipe (102) elastic in the radial direction is not fixed;
fixing means driving means (143) for changing the state of the fixing means; and
actuating means for changing the volume of a portion of the pipe (102) elastic in the radial direction in time to thereby eject liquid as droplets or as a free-flying jet from the orifice (112) of the pipe (102) elastic in the radial direction, when the fixing means is in the first state.

19. Pipette tip actuating device of claim 18, further comprising a guiding means (145) having contours adapted to the contours of a rigid portion (101) of the pipette tip (100) to support positioning of the pipette tip (100) in the predetermined position by engaging the rigid portion (101) of the pipette tip (100).

20. Pipette tip actuating device of claim 18 or 19, wherein the fixing means comprises two clamping jaws (134, 136) to clamp the pipe (102) elastic in the radial direction, wherein the fixing means driving means (143) is designed to move the clamping jaws (134, 136) relative to each other.

21. Pipette tip actuating device of claim 20, wherein a clamping jaw serves as counterholding element (134) for the actuating device.

22. Method for pipetting liquid using a pipette tip (100) comprising a first end (106) having a fluid opening (106a) and a second end (110), wherein the second end (110) comprises a pipe (102) elastic in the radial direction having an orifice (112), wherein the fluid opening (106a) and the orifice (112) are in fluid connection, wherein the elastic pipe is designed such that it is essentially rigid with respect to bending along the tube axis but flexible and elastic with respect to radial deformations, comprising:

filling the pipette tip (100) by immersing the orifice (112) of the pipe (102) elastic in the radial direction into a liquid and generating a negative pressure at the fluid opening (106a) of the first end (106) of the pipette tip (100); and
causing a volume change of a portion of the pipe

(102) elastic in the radial direction to eject liquid as free-flying droplets or as a jet from the orifice (112) of the pipe (102) elastic in the radial direction by the volume change.

23. Method of claim 22, further comprising a step of fixing the pipe (102) elastic in the radial direction using a fixing means (134, 136) during the causing of the volume change.

24. Method of claim 22 or 23, further comprising a step of moving the pipette tip (100) from a filling position to an ejecting position prior to the step of causing the volume change.

Revendications

1. Pointe de pipette échangeable (100), aux caractéristiques suivantes :

une première extrémité (106) avec une ouverture à liquide (106a) ; et
une deuxième extrémité (110) présentant un tube flexible en direction radiale (102) avec une embouchure (112), le tube flexible étant réalisé de sorte qu'il se comporte de manière sensiblement rigide aux flexions le long de l'axe du conduit, mais de manière flexible et élastique aux déformations radiales,
l'embouchure (112) et l'ouverture à fluide (106a) étant en communication de fluide, et
la première extrémité (106) étant réalisée de manière à être couplée à un dispositif de couplage (122) approprié d'un système de pipette (120), de sorte que, par l'intermédiaire d'un dispositif d'actionnement dans le système de pipette (120), du fluide puisse être aspiré à travers l'embouchure (112) vers la zone à fluide (108).

2. Pointe de pipette échangeable (100) selon la revendication 1, dans laquelle la première extrémité (106) est réalisée de manière à être couplée à un dispositif de couplage (122) approprié d'un système de pipette (120), de sorte que la zone de fluide (108) dans la pointe de pipette (100) soit couplée en communication de fluide à une zone de fluide dans le système de pipette (120).

3. Pointe de pipette échangeable selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la première extrémité (106) est réalisée de manière à être couplée à un dispositif de couplage (122) d'un distributeur de pipettes automatique.

4. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le tube flexible en direction radiale présente un diamètre intérieur qui

permet un remplissage capillaire autonome de celui-ci.

5. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle la pointe de pipette présente un segment rigide (101) comportant la première extrémité (106), le tube flexible (102) en direction radiale étant placé sur le segment rigide (101), à une extrémité opposée à la première extrémité de ce dernier.
6. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le tube flexible en direction radiale présente une section sensiblement constante.
7. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le tube flexible en direction radiale présente une section sensiblement non constante.
8. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle le tube flexible en direction radiale présente une section circulaire.
9. Pointe de pipette échangeable selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle le tube flexible en direction radiale présente une section non circulaire.
10. Système de pipette, aux caractéristiques suivantes :
 - un dispositif de couplage (122) destiné au couplage avec une pointe de pipette (100) présentant une première extrémité (106) avec une ouverture à fluide (106a) et une deuxième extrémité (110) présentant un tube flexible en direction radiale (102) avec une embouchure (112), l'embouchure (112) et l'ouverture à fluide (106a) étant en communication de fluide, et la première extrémité (106) étant réalisée de manière à être couplée au dispositif de couplage (122), le tube flexible étant réalisé de sorte qu'il se comporte de manière sensiblement rigide aux flexions le long de l'axe du conduit, mais de manière flexible et élastique aux déformations radiales ;
 - un premier dispositif d'actionnement (128), destiné à générer une dépression à l'ouverture à fluide (106a) à la première extrémité (106) de la pointe de pipette (100), pour aspirer du liquide à travers l'embouchure (112) du tube flexible en direction radiale (102) ; et
 - un deuxième dispositif d'actionnement (132), destiné à faire varier dans le temps le volume d'un segment du tube flexible en direction radiale (102), pour ainsi expulser du liquide sous forme de goutte ou de jet libre de l'embouchure (112) du tube flexible en direction radiale (102).

11. Système de pipette selon la revendication 10, dans lequel le deuxième dispositif d'actionnement (132) présente un élément d'actionnement (138) et un élément antagoniste (134), l'élément d'actionnement (138) pouvant être actionné pour modifier, par un déplacement en direction de l'élément antagoniste (134), le volume du segment du tube flexible en direction radiale (102).
12. Système de pipette selon la revendication 11, présentant, par ailleurs, une commande (130) qui est conçue de manière à commander le trajet duquel se déplace l'élément d'actionnement (138), pour régler ainsi le volume d'un liquide qui est expulsé de l'embouchure (112).
13. Système de pipette selon la revendication 11 ou 12, dans lequel l'élément antagoniste (134) est une première mâchoire de serrage d'un dispositif de fixation, le dispositif de fixation présentant, par ailleurs, une deuxième mâchoire de serrage (136), les première et deuxième mâchoires de serrage (134, 136) étant conçues de manière à fixer le tube flexible en direction radiale (102).
14. Système de pipette selon la revendication 13, dans lequel les première et deuxième mâchoires de serrage (134, 136) présentent des segments de surface (134, 136) qui sont adaptés à la forme extérieure convexe du tube flexible en direction radiale, pour recevoir et fixer le tube flexible en direction radiale.
15. Système de pipette selon l'une des revendications 10 à 14, présentant, par ailleurs, un dispositif de positionnement (126) qui est conçu de manière à positionner la pointe de pipette (100) en une première position, pour aspirer du liquide, et en une deuxième position, pour expulser du liquide.
16. Système de pipette selon la revendication 15, dans lequel la pointe de pipette (100) présente un segment rigide (101) sur lequel est placé le tube flexible en direction radiale (102), le dispositif de positionnement présentant, par ailleurs, un dispositif de guidage (145) présentant un contour qui est adapté au contour du segment rigide (101) de la pointe de pipette (100), pour assister un positionnement de la pointe de pipette par rapport au deuxième dispositif d'actionnement.
17. Système de pipette selon l'une des revendications 10 à 16, dans lequel le tube flexible en direction radiale (102) et le deuxième dispositif d'actionnement (132) sont conçus de manière à expulser, en modifiant le volume, un volume de liquide dans la plage comprise entre 0,1 nL et 100 nL.
18. Dispositif d'actionnement de pointe de pipette (132)

pour un système de pipette présentant une pointe de pipette (100) présentant une première extrémité (106) avec une ouverture à fluide (106a) et une deuxième extrémité (110), la deuxième extrémité (110) présentant un tube flexible en direction radiale (102) avec une embouchure (112), l'ouverture à fluide (106a) et l'embouchure (112) étant en communication de fluide, le tube flexible étant réalisé de sorte qu'il se comporte de manière sensiblement rigide aux flexions le long de l'axe du conduit, mais de manière flexible et élastique aux déformations radiales, aux caractéristiques suivantes :

un dispositif de fixation (134, 136) avec un premier état dans lequel le tube flexible en direction radiale (102) est fixé en une position prédéterminée, et un deuxième état dans lequel le tube flexible en direction radiale (102) n'est pas fixé ; un dispositif d'entraînement de dispositif de fixation (143), destiné à changer l'état du dispositif de fixation ; et

un dispositif d'actionnement, destiné à faire varier dans le temps le volume d'un segment du tube flexible en direction radiale (102), pour ainsi expulser du liquide sous forme de goutte ou de jet libre de l'embouchure (112) du tube flexible en direction radiale (102) lorsque le dispositif de fixation se trouve dans le premier état.

19. Dispositif d'actionnement de pointe de pipette selon la revendication 18, présentant, par ailleurs, un dispositif de guidage (145) présentant un contour qui est adapté au contour du segment rigide (101) de la pointe de pipette (100), pour assister, par venue en prise avec le segment rigide (101) de la pointe de pipette (100), un positionnement de la pointe de pipette à la position prédéterminée.
20. Dispositif d'actionnement de pointe de pipette selon la revendication 18 ou 19, dans lequel le dispositif de fixation présente deux mâchoires de serrage (134, 136) destinées à serrer le tube flexible en direction radiale (102), le dispositif d'entraînement de dispositif de fixation (143) étant conçu de manière à déplacer les mâchoires de serrage (134, 136) l'une par rapport à l'autre.
21. Dispositif d'actionnement de pointe de pipette selon la revendication 20, dans lequel une mâchoire sert d'élément antagoniste (134) pour le dispositif d'actionnement.
22. Procédé de pipetage de liquide à l'aide d'une pointe de pipette (100) présentant une première extrémité (106) avec une ouverture à fluide (106a) et une deuxième extrémité (110), la deuxième extrémité (110) présentant un tube flexible en direction radiale (102) avec une embouchure (112), l'ouverture à fluide

de (106a) et l'embouchure (112) étant en communication de fluide, le tube flexible étant réalisé de sorte qu'il se comporte de manière sensiblement rigide aux flexions le long de l'axe du conduit, mais de manière flexible et élastique aux déformations radiales, aux étapes suivantes consistant à :

remplir la pointe de pipette (100) en plongeant l'embouchure (112) du tube flexible en direction radiale (102) dans un fluide et en générant une dépression à l'ouverture à fluide (106a) de la première extrémité de la pointe de pipette (100) ; et

provoquer une variation de volume d'un segment du tube flexible en direction radiale (102), pour expulser, par la variation de volume, du liquide sous forme de goutte libre ou de jet de l'embouchure (112) du tube flexible en direction radiale (102).

23. Procédé selon la revendication 22, présentant, par ailleurs, une étape consistant à fixer le tube flexible en direction radiale (102) à l'aide d'un dispositif de fixation (134, 136) pendant la provocation de la variation de volume.
24. Procédé selon la revendication 22 ou 23, présentant, par ailleurs, une étape consistant à déplacer la pointe de pipette (100) d'une position de remplissage à une position d'expulsion, avant l'étape consistant à provoquer la variation de volume.

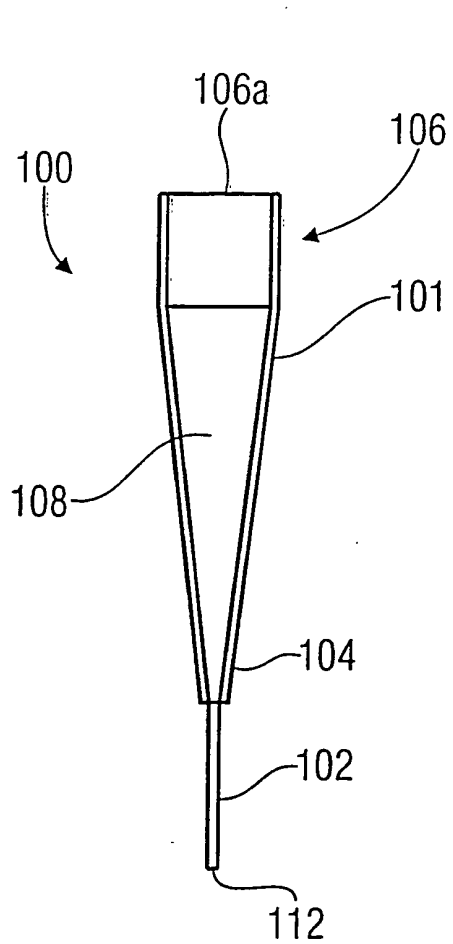


FIG. 1a

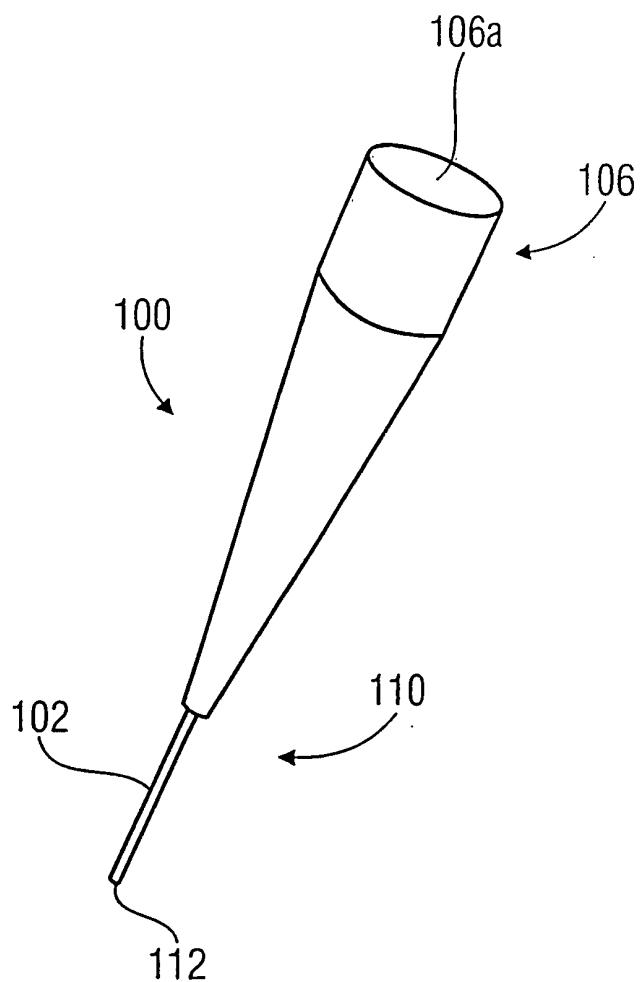


FIG. 1b

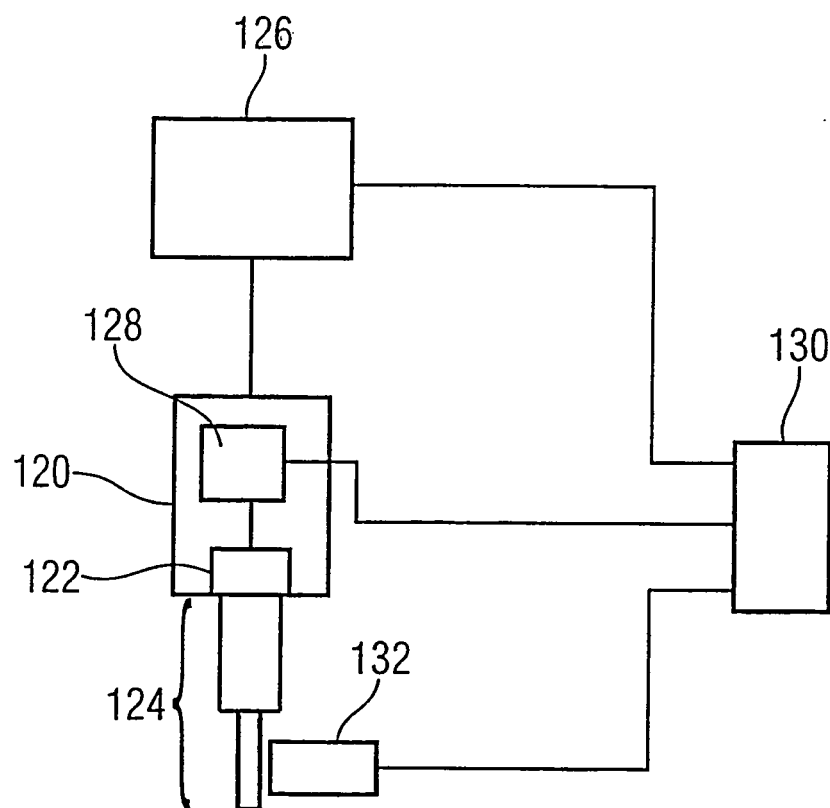


FIG. 2

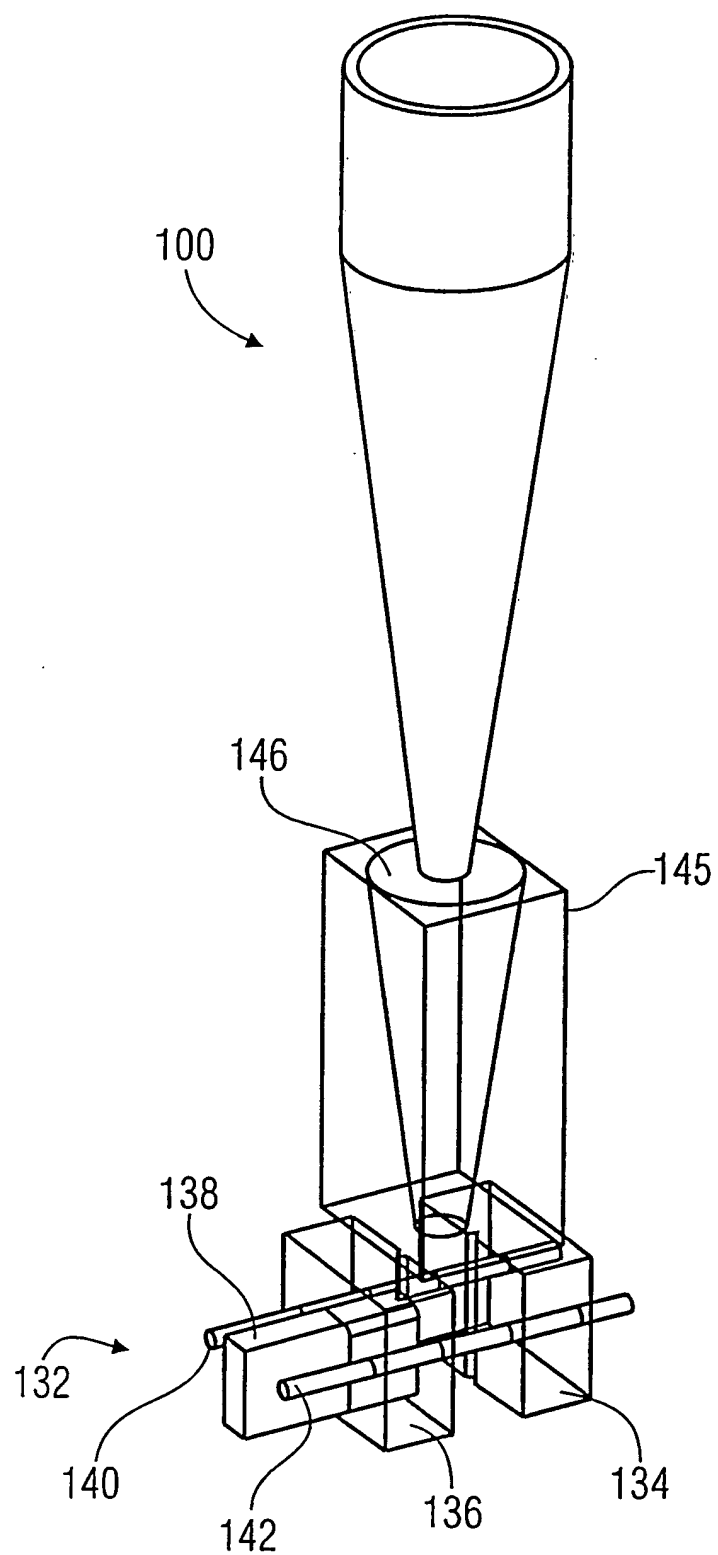


FIG. 3a

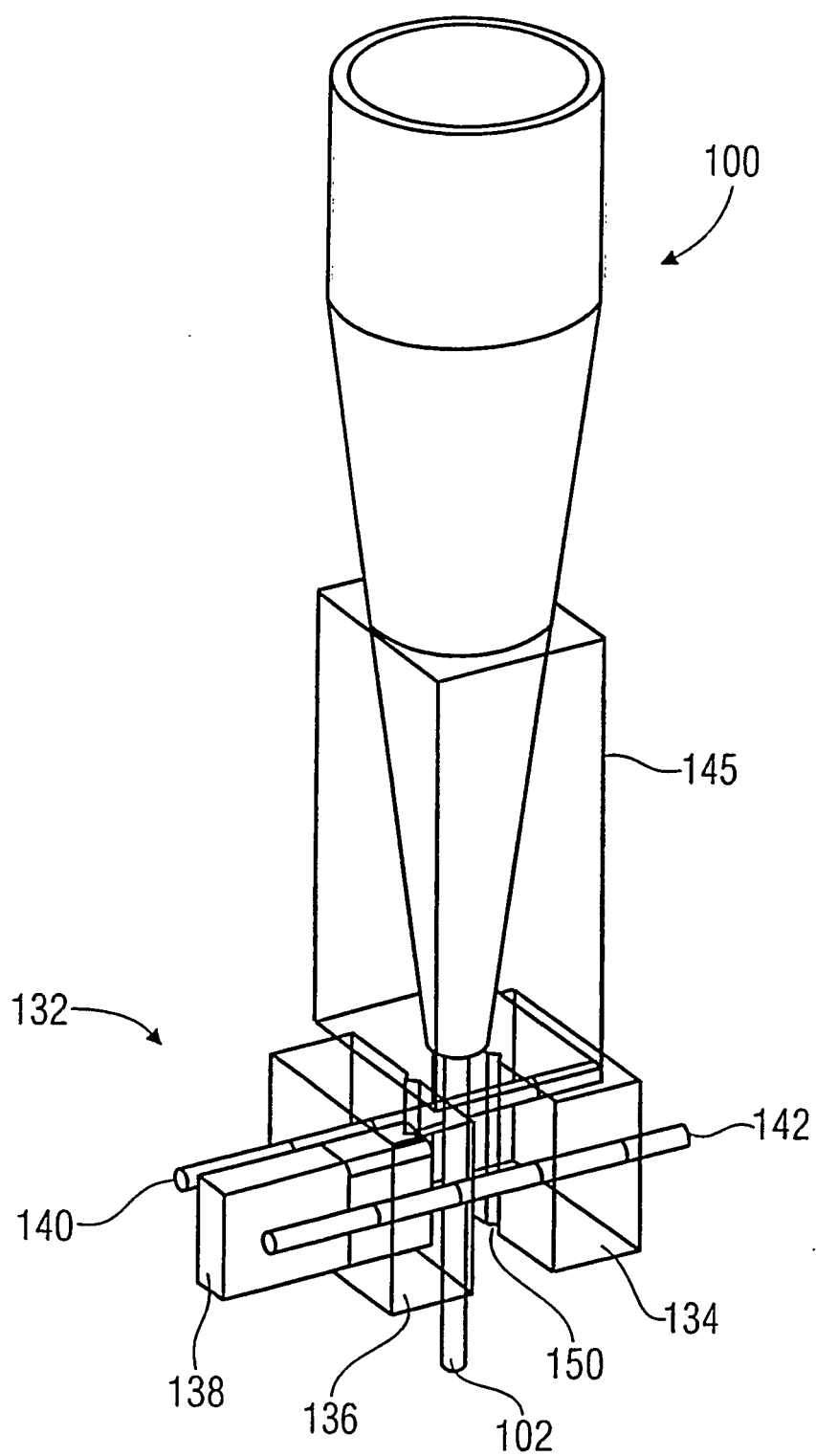


FIG. 3b

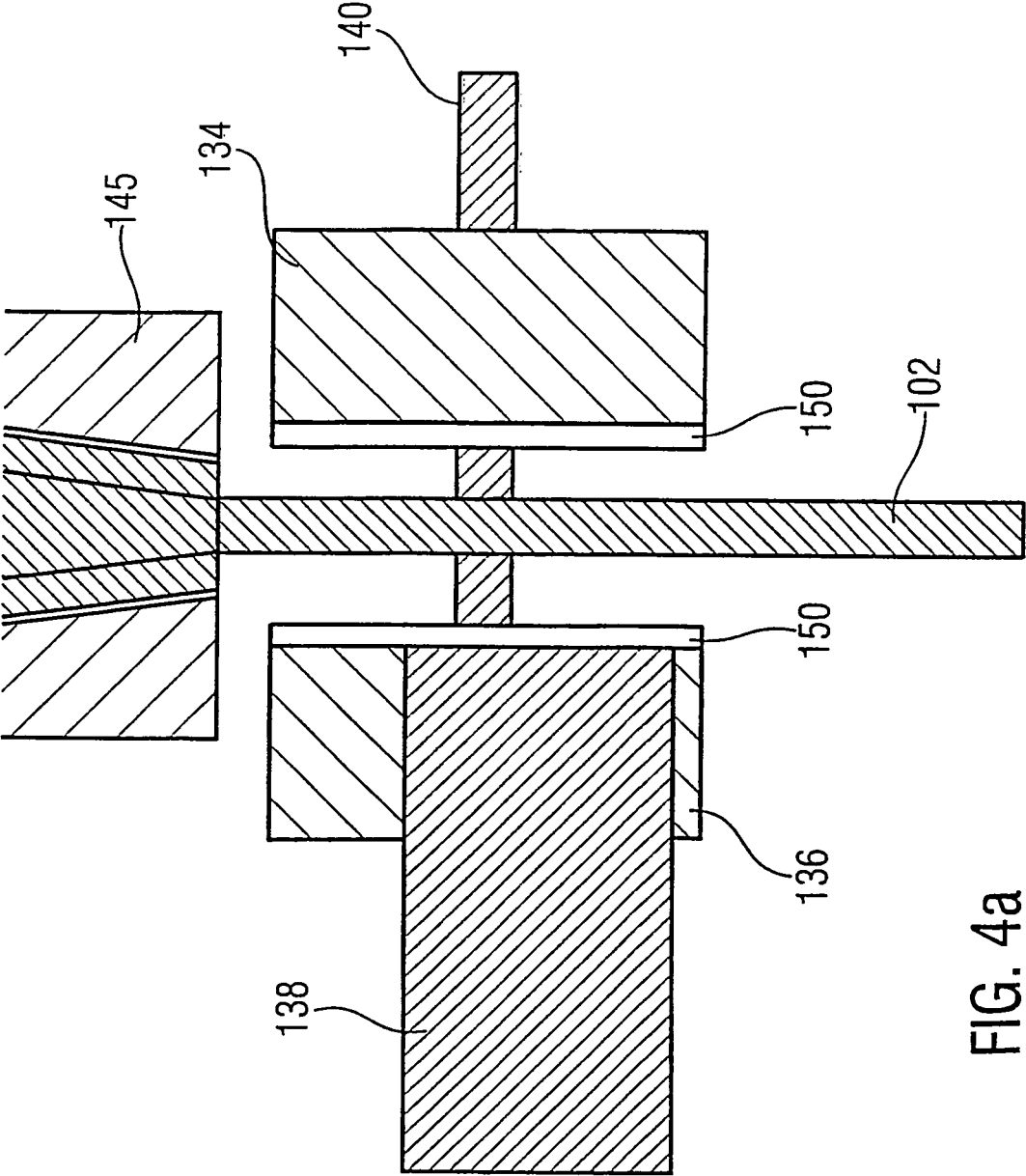


FIG. 4a

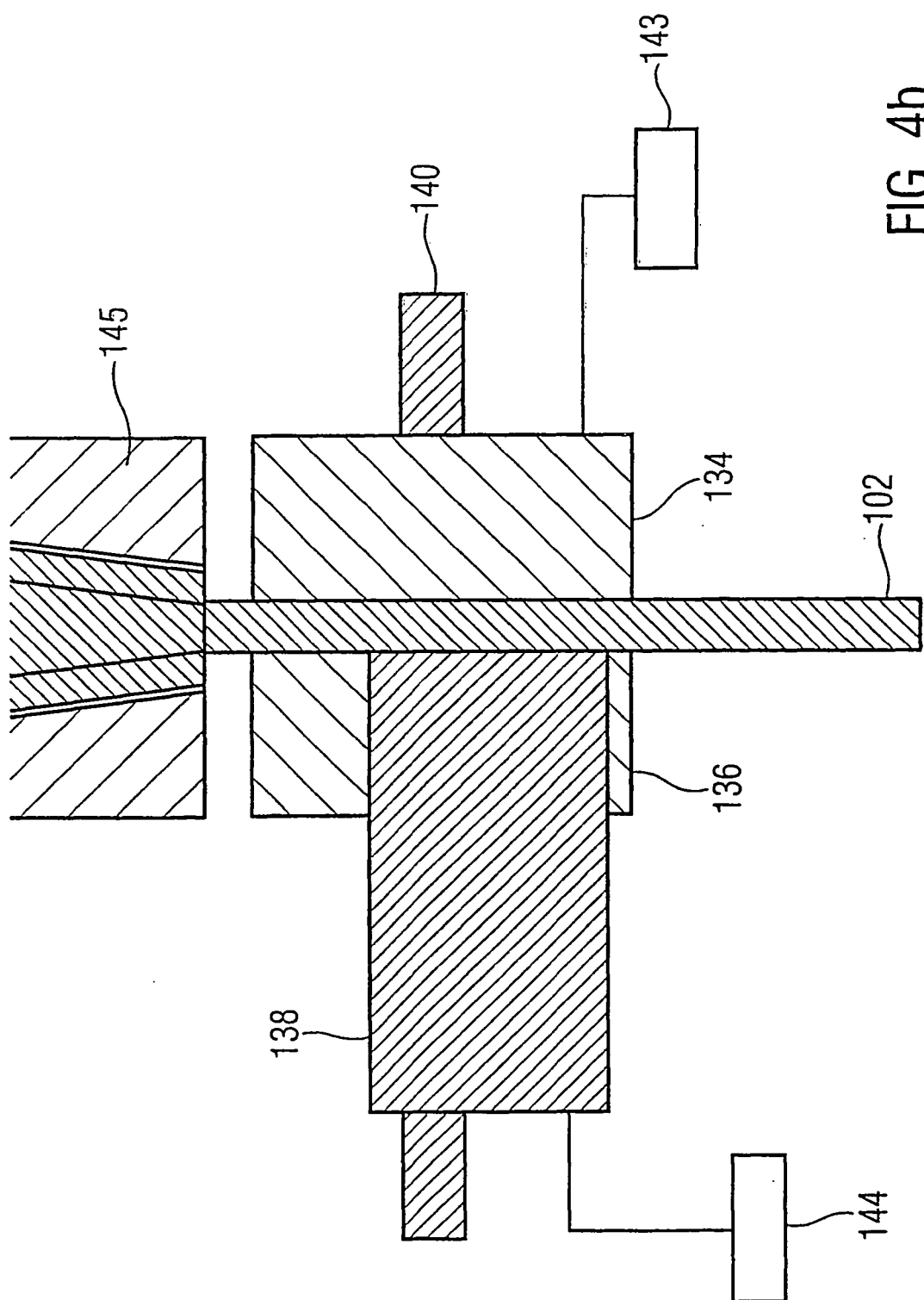


FIG. 4b

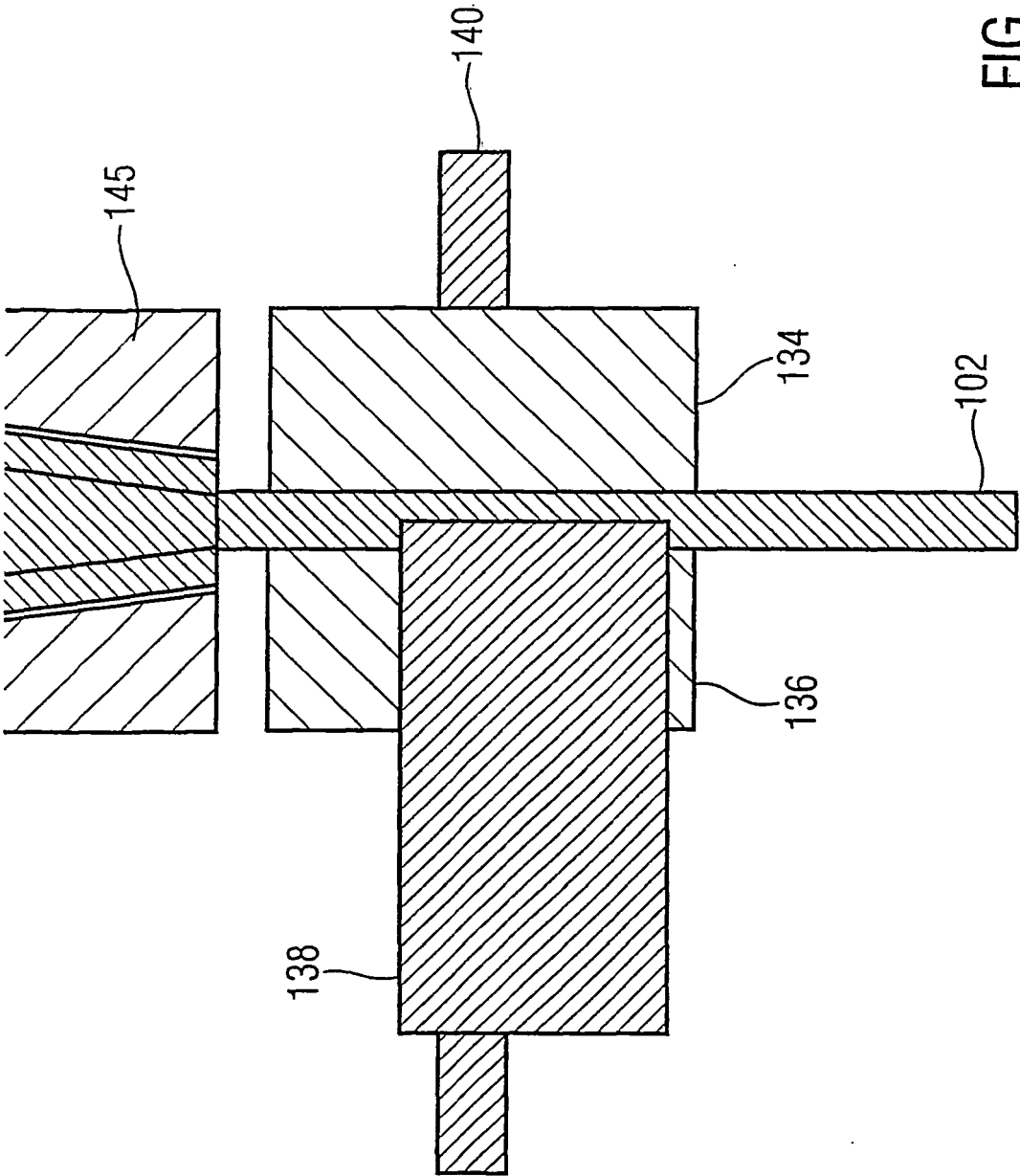


FIG. 4C

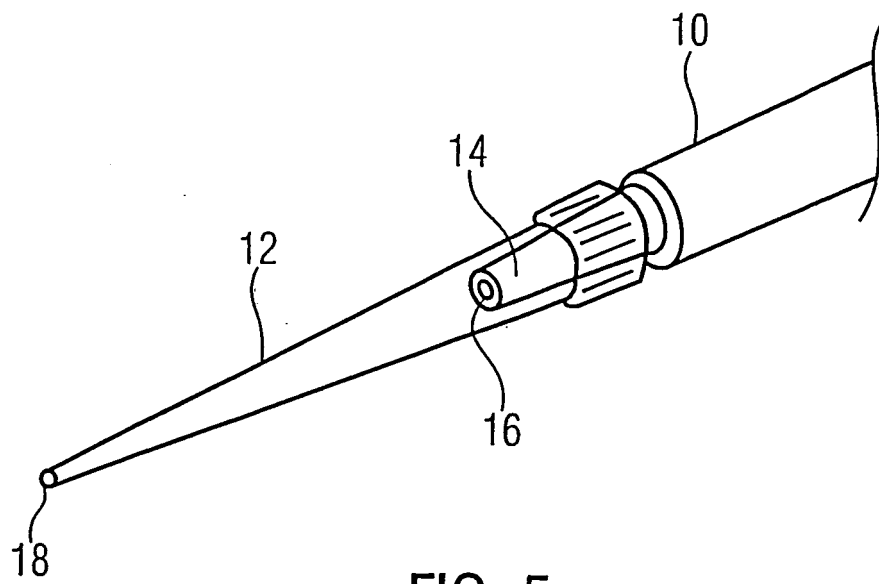


FIG. 5

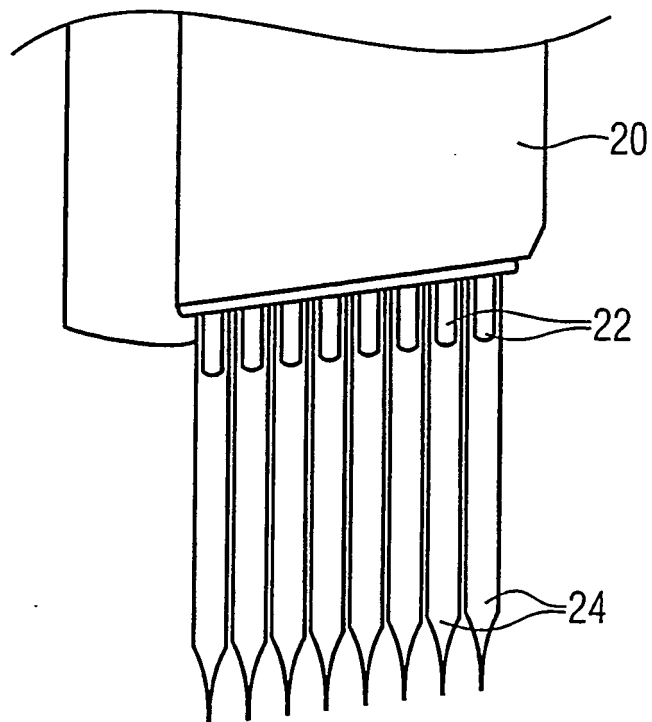


FIG. 6

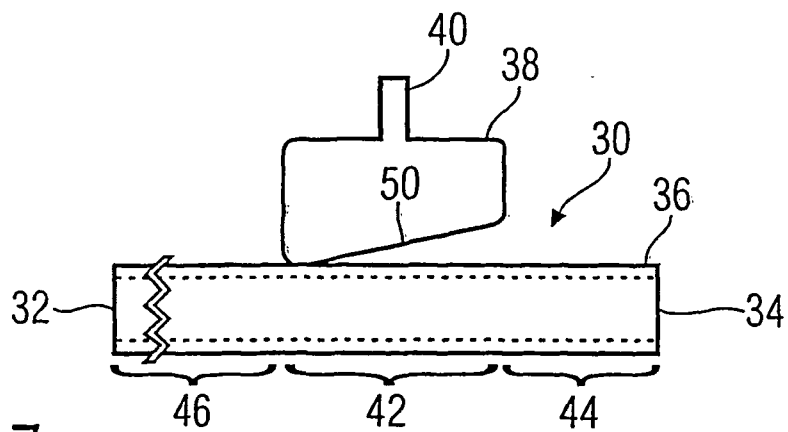


FIG. 7a

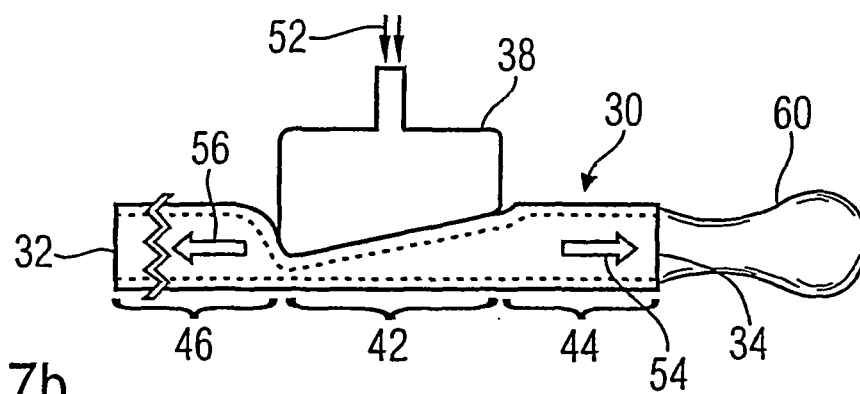


FIG. 7b

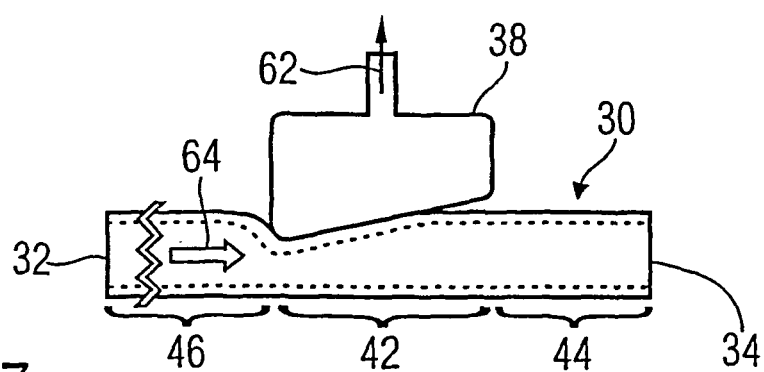


FIG. 7c

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

- DE 19802367 C1 [0007]
- DE 19802368 C1 [0007]
- EP 1093856 A1 [0008]
- DE 10337484 [0009] [0013] [0029] [0052]
- US 5032343 A [0014]
- US 6180061 B [0015]
- WO 02092228 A2 [0016]
- EP 0028478 B1 [0017]
- GB 2353093 A [0036] [0036]
- DE 19913076 A [0036]