

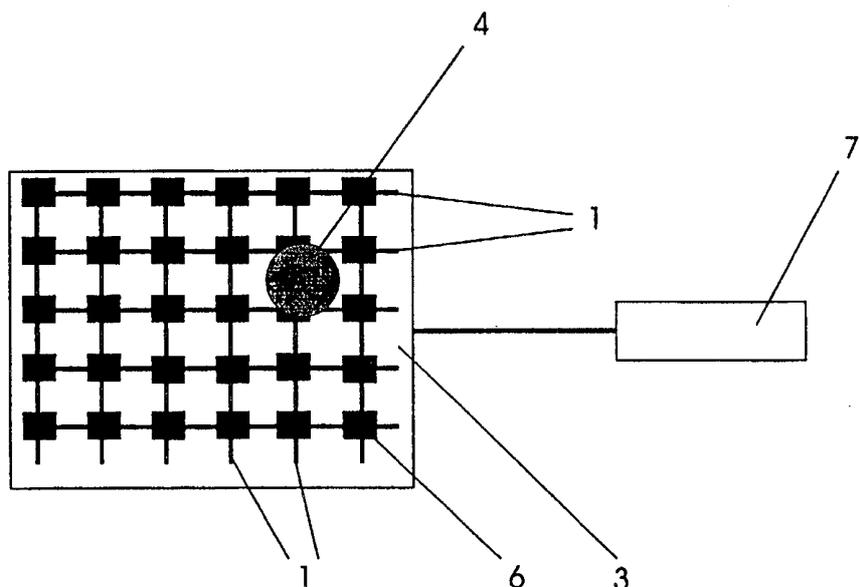
(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : B01L 3/02 // B01J 19/00, C12M 1/34	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48736 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00455 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 966.2 19. Februar 1999 (19.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESIM GESELLSCHAFT FÜR SILIZIUM-MIKROSYSTEME MBH [DE/DE]; Rossendorfer Technologiezentrum, Bautzner Landstrasse 45, D-01474 Rossendorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOWITZ, Steffen [DE/DE]; Wormser Strasse 58, D-01309 Dresden (DE). BÜRGER, Mario [DE/DE]; Liebetaler Strasse 5, D-01796 Pirna (DE). (74) Anwalt: LIPPERT, STACHOW SCHMIDT & PARTNER; Krenkelstrasse 3, D-01309 Dresden (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: SENSOR-MEASURING FIELD FOR CONTROLLING FUNCTIONING OF A MICROPIPETTE

(54) Bezeichnung: SENSOR-MESSFELD ZUR FUNKTIONSKONTROLLE EINER MIKROPIPETTE

(57) Abstract

The invention relates to a sensor for controlling functioning, e.g. for controlling drop delivery of a micropipette of a nanoplottter or the like and/or for determining the exact local drop deposition and/or its positional deviation from the envisaged deposition site and/or measuring the size of a drop. The invention aims at providing a sensor that makes it possible to detect delivery of a drop. According to the invention, this is done by using a point, line or planar shaped electrode (1) on at least one measuring field (3, 3') that is connected to at least one electronic evaluation device (7) and on which at least one test drop (4) is deposited or dropped with the aid of the micropipette.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Sensor zur Funktionskontrolle, d.h. zur Kontrolle der Tropfenabgabe, einer Mikropipette eines Nanoplotters o.dgl. und/oder zur Bestimmung der exakten örtlichen Tropfenablage und/oder dessen Lageabweichungen vom vorgesehenen Ablageort und/oder zur Messung des Ausmaßes eines Tropfens. Durch die Erfindung soll ein Sensor geschaffen werden, mit dem es möglich ist, die Abgabe eines Tropfens zu detektieren. Erfindungsgemäss erfolgt dies durch die Verwendung eines punkt-, linien- oder flächenförmig gestalteten Elektroden (1) auf wenigstens einem Meßfeld (3, 3'), das mit einer Auswerteelektronik (7) verbunden ist und auf dem mit der Mikropipette wenigstens ein Testtropfen (4) abgelegt oder abgeworfen wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5

SENSOR-MESSFELD ZUR FUNKTIONSKONTROLLE EINER MIKROPIPETTE

Die Erfindung betrifft einen Sensor zur Funktionskontrolle, d.h. zur Kontrolle der Tropfenabgabe, einer Mikropipette eines Nanoplotters o.dgl. und/oder zur Bestimmung der exakten örtlichen Tropfenablage und/oder dessen Lageabweichungen vom vorgesehenen Ablageort und/oder zur Messung des Ausmaßes eines Tropfens.

Das Hauptanwendungsgebiet des Nanoplotters ist auf dem Gebiet der DNA-Analytik, der Molekularbiologie oder auch der Proteinsynthese zu sehen.

Mit Hilfe eines Nanoplotters werden auf einer Ablageplatte, oder einer auf dieser positionierten Papierbahn o.dgl. eine Vielzahl von Tropfen regelmäßig verteilt, d.h. in Form eines vorher definierten Arrays, abgelegt. Zu diesem Zweck ist der Nanoplotter mit einer Mikropipette ausgerüstet, die mittels einer Traversiereinrichtung in x- und y-Richtung beliebig über der Ablageplatte in eine Ablageposition positioniert werden kann. Die Mikropipette kann mit Hilfe der x-y-Robotik des Nanoplotters jederzeit über jedem Punkt der Ablageplatte rechnergesteuert positioniert werden. Die Mikropipette dient zum Aufnehmen einer geringen Menge einer beliebigen Flüssigkeit aus einem Vorratsbehälter und der anschließenden Ablage eines oder mehrerer Mikrotropfen am vorgesehenen Ablageort. Zu diesem Zweck ist die Mikropipette mit einer piezoelektrisch angetriebenen Mikropumpe ausgestattet. Die Größe der abgelegten Mikrotropfen liegt in nl- bzw. pl-Bereich.

35

Wird der Nanoplotter beispielsweise für gentechnische Untersuchungen, z.B. DNA-Analysen, oder andere biologische Untersuchungen verwendet, so muß sichergestellt sein, daß jeder Tropfen

fen auch an der vorgesehenen Ablagestelle abgelegt worden ist
- also daß ein 100% exaktes Tropfenarray erzeugt worden ist.

5 Mit den bisher bekannt gewordenen Nanoplotttern läßt sich diese
Forderung nicht vollständig erfüllen, da es unvermeidbar ist,
daß gelegentlich ein vorgesehenes Tropfenereignis nicht arran-
giert wird. Das kann an einer zufälligen Verschmutzung der
Mikropipette, an Gasblasen in der Mikropipette, oder auch
10 daran liegen, daß die Beladung der Mikropipette mit einer
Flüssigkeit nicht oder nicht vollständig erfolgte.

Um dieses Problem zu umgehen, könnte eine hochauflösende Fluß-
messung vorgesehen werden, die jedoch abgesehen vom erhebli-
chen meßtechnischen Aufwand keine Sicherheit bietet, ob im
15 Ergebnis der Flüssigkeitsbewegung tatsächlich ein Tropfen in
vorgesehenen Zielgebiet angekommen ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabenstellung besteht
darin, einen Sensor zu schaffen, mit dem es möglich ist, die
20 Abgabe eines Tropfens zu detektieren, also eine Funktionskon-
trolle der Mikropipette zu realisieren.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird bei einem
Sensor der eingangs genannten Art durch die Verwendung einer
25 punkt-, linien- oder flächenförmig gestalteten Anordnung von
Elektroden auf wenigstens einem Meßfeld gelöst, das mit einer
Auswerteelektronik verbunden ist und auf dem mit der Mikropi-
pette wenigstens ein Testtropfen abgelegt oder abgeworfen
wird.

30 In einer ersten Ausgestaltung der Erfindung weist das Meßfeld
eine flächig angeordnete doppelte ineinandergeschobene Kamm-
struktur aus gegeneinander isolierten Metalleitbahnen auf
einer Trägerstruktur auf, die jeweils mit der Auswerteelek-
35 tronik verbunden sind.

In einer zweiten Ausgestaltung der Erfindung sind als Meßfeld
konzentrisch zueinander angeordnete Ringelektroden auf einer

Trägerstruktur vorgesehen, die jeweils voneinander elektrisch isoliert angeordnet und mit der Auswerteelektronik verbunden sind.

5 Eine dritte Ausgestaltung der Erfindung sieht als Meßfeld eine regelmäßig ausgebildete Punktmatrix einzelner Elektroden auf einer Trägerstruktur vor, wobei die Elektroden einzeln oder in Gruppen mit der Auswerteelektronik verbunden sind.

10 In einer besonderen Ausgestaltung der Erfindung ist als Meßfeld eine gespannte Membran vorgesehen ist, die mit einer Auswerteelektronik verbunden ist. Diese Membran kann im Bereich der Resonanzfrequenz mit Hilfe einer Schwingungserzeugungsschaltung mittels magnetischer oder kapazitiver Kopplung
15 in Schwingungen versetzt werden, so daß die beim Auftreffen eines Testtropfens entstehende Schwingungsdämpfung oder Schwingungsänderung an die Auswerteelektronik weitergeleitet wird.

20 Das Meßfeld kann auch als temperierte Meßfläche ausgebildet sein, wobei der Sensorfläche Temperaturfühler zugeordnet sind, die mit einer Auswerteelektronik verbunden ist. Damit läßt sich der beim Auftreffen eines Tropfens auf die Meßfläche entstehende erhöhte Energiebedarf als Sensorsignal auswerten.

25 In einer besonderen Variante der Erfindung weist das Meßfeld wenigstens einen optischen Sensor auf, der mit der Auswerteschaltung verbunden ist.

30 Zur Bestimmung des x-y-Offsets eines auf dem Meßfeld abgelegten Tropfens weist das Meßfeld eine Matrix von linienförmigen Elektroden in einer Vielzahl von Zeilen und Spalten auf, wobei die Elektroden der Matrix an ihren Kreuzungspunkten elektrisch voneinander isoliert sind und jeweils mit der Auswerteschaltung
35 elektrisch verbunden sind. Bevorzugt weisen die Elektroden in den Kreuzungspunkten einen geringen, Abstand zueinander auf.

Um im Zentrum des Meßfeldes eine besonders gute Ortsauflösung

zu erreichen, weist die Matrix der Elektroden einen Ortsgradienten auf, d.h. der Abstand der Kreuzungspunkte wird von innen nach außen größer, wobei der Abstand der Kreuzungspunkte im zentralen Bereich des Meßfeldes über einen vorgegebenen Bereich konstant klein ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung besteht das Meßfeld aus konzentrisch angeordneten unterbrochenen oder durchgehenden Elektrodenringen aus einem elektrisch leitfähigen Material. Je nach der Zusammensetzung der zu plottenden Flüssigkeit bestehen die Elektroden im Meßfeld aus einem Edelmetall oder aus einem zumindest auf der Oberfläche leitfähigen Kunststoff.

Auch können die Elektroden auf eine planare oder gekrümmte bzw. gewölbte Oberfläche der Trägerstruktur aufgebracht sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform bildet die planare Oberfläche eines Nichtleiters, z.B. einer Glasplatte, einer Siliziumplatte oder eines Kunststoffes die Basis als Trägerstruktur für die Elektrodenanordnung.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Sensors kann mittels der bekannten Mikro-Lithografie und Schichttechnik kostengünstig erfolgen.

Vorzugsweise erfolgt die Isolation der Elektroden voneinander durch gestandene Isolatoren, wobei die Kreuzungspunkte mit Hilfe der üblicher Ätzverfahren, wie Trockenätzverfahren oder mit Hilfe eines Lasers geöffnet sind.

In einer weiteren Fortführung der Erfindung sind die Elektroden heizbar ausgeführt.

In einer weiteren besonderen Variante der Erfindung sind zwei in definiertem Abstand nebeneinander angeordnete Meßfelder vorgesehen, die jeweils parallel zueinander ausgerichtete langgestreckte Elektroden aufweisen, wobei die Elektroden

eines Meßfeldes eine andere Ausrichtung aufweisen, als die Elektroden des jeweils anderen Meßfeldes. Vorzugsweise sind die dabei die Elektroden auf einem Meßfeld zur Messung der x-Position bzw. Abweichung senkrecht und auf dem anderen Meßfeld zur Messung der Y-Position bzw. Abweichung waagerecht ausgerichtet. Damit läßt sich der x- und der y-Offset des abgeworfenen Tropfens besonders exakt bestimmen.

10 In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist dem Meßfeld ein CCD- oder CMOS-Bildsensor zugeordnet ist, der auch Bestandteil einer Bildaufnahmeeinrichtung sein kann, die über der Meßfläche angeordnet ist.

15 Wird die Bildaufnahmeeinrichtung gemeinsam mit der Mikropipette positionierbar gestaltet, so besteht die Möglichkeit der direkten Kontrolle der Tropfenablage.

Die Erfindung soll nachfolgend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden. In den zugehörigen Zeichnungen zeigen:

20

Fig. 1 einen Sensor mit einem Meßfeld mit kammartiger Elektrodenanordnung;

25

Fig. 2 einen Sensor mit einem Meßfeld mit einer konzentrischen Elektrodenanordnung;

Fig. 3 einen Sensor mit einem Meßfeld mit Punktelektroden;

30

Fig. 4 eine Seitenansicht eines Sensors mit einer über einer Trägerstruktur gespannten Membran;

35

Fig. 5 einen Sensor mit einem Meßfeld mit einer Elektrodenmatrix aus sich kreuzenden linienförmigen Elektroden;

Fig. 6 einen Sensor mit zwei im Abstand zueinander angeordneten Meßfeldern; und

Fig. 7 einen Sensor mit einem segmentierten Meßfeld mit konzentrisch verlaufenden unterbrochenen Elektroden.

Eine erfindungsgemäße Funktionskontrolle einer Mikropipette eines Nanoplotters kann auf verschiedenem Wege realisiert werden. So ist die Verwendung von auf einer Trägerstruktur 2 punkt-, linien oder andersförmig gestalteten Elektroden 1 als Funktionstestsensor die flächenmäßig elektrisch isoliert zueinander angeordnet sind, möglich.

10

Derartige Elektroden 1, die auf der Trägerstruktur 2 ein Meßfeld 3 bilden, angeordnet sein, können beispielsweise eine doppelte Kammstruktur (Fig. 1), oder auch die Form von konzentrischen Ringelektroden (Fig. 2) aufweisen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Elektroden als Punktmatrix (Fig. 3) aufzubauen. Die Elektroden selbst können aus beliebigen elektrisch leitfähigen Materialien hergestellt werden. Welches Material im Einzelfall für die Elektroden verwendet wird, hängt in erster Linie von der Zusammensetzung der zu plottenden Flüssigkeit ab.

20

Trifft ein Testtropfen 4 auf die Elektrodenanordnung, oder passiert diese, so kann anhand der Änderung der elektrischen Parameter eine elektronische Auswertung des Ereignisses vorgenommen werden. Die Auswertung kann mit Hilfe von kapazitiven, amperometrischen, konduktometrischen oder potentiometrischen Meßprinzipien erfolgen, mit denen durch eine Auswertelektronik auswertbare Signale erzeugt werden können. Es ist auch möglich, elektrisch geladene Testtropfen 4 einzusetzen, so daß der vom Tropfen 4 ausgelöste elektrische Impuls ausgewertet werden kann. In diesem Fall genügt sogar nur eine Elektrode, z.B. eine einzelne Punktelektrode.

30

Es ist auch die Verwendung einer über der Trägerstruktur 2 gespannten Membran 5 als Funktionstestsensor möglich.

35

Mit einer derartigen Membran 5 (Fig. 4) kann das Auftreffen eines Tropfens 4 auf verschiedenen Weise zuverlässig detek-

tiert werden.

Trifft ein Tropfen 4 mit einer beliebigen Auftreffgeschwindigkeit auf die Membran 5, so wird es zwangsläufig zu einer gewissen Durchbiegung oder auch zu einer Schwingungsanregung der Membran kommen. In beiden Fällen kann die Beeinflussung der Membran 5 durch den auftreffenden Tropfen 4 mittels bekannter optischer oder elektrischer Meßverfahren (kapazitiv, induktiv) ausgewertet werden.

Eine andere Möglichkeit, das Auftreffen eines Tropfens 4 auf der Membran 5 zu detektieren, besteht darin, die Membran 5 mit einer vorgegebenen Frequenz, beispielsweise bei Resonanzfrequenz, in Schwingungen zu versetzen. Dies kann durch magnetische oder kapazitive Frequenzeinkopplung erfolgen. Trifft ein Tropfen 4 auf die schwingende Membran 5, so wird es zwangsläufig zu einer Dämpfung, Verstimmung usw. kommen. Diese vorübergehende Änderung im Schwingungsverhalten kann dann ohne weiteres mit einer Auswerteelektronik 7 elektronisch ausgewertet werden.

Eine weitere Möglichkeit für die Funktionskontrolle besteht in der Verwendung eines temperierten Meßfeldes 3. Das hier anwendbare Meßprinzip beruht darauf, daß ein auf das temperierte Meßfeld 3 auftreffender Tropfen 4 einen Temperaturgradienten erzeugt. Dieser Temperaturgradient kann durch temperaturempfindliche Elemente gemessen werden.

Auch besteht die Möglichkeit den Energiebedarf bei der Thermostatierung zu bestimmen, da jeder auftreffende Tropfen einen erhöhten Energiebedarf für die Thermostatierung zur Folge hat, um die Temperatur konstant zu halten, oder um den Tropfen zu verdampfen. Der sich ändernde Energiebedarf kann elektronisch ausgewertet werden, so daß eine sichere Detektion eines auftreffenden Tropfens erfolgen kann.

Schließlich kann die Funktionskontrolle auch durch die Verwendung eines optischen Sensors erfolgen.

Mit einem optischen Sensor läßt sich ebenfalls eine sichere Detektion eines Tropfens 4 vornehmen. Hierzu wird ein lichtempfindliches Element, z.B. eine Fotodiode oder ein Fototransistor mit oder ohne zwischengeschaltete Lichtleiter in der vorgesehenen Meßposition unter im Meßfeld 3 angeordnet. Trifft ein Tropfen 4 auf das lichtempfindliche Element, so wird die auf das Element einwirkende Leuchtdichte bzw. Lichtmenge gedämpft oder verstärkt. In beiden Fällen kann eine elektronische Auswertung der Änderung der Leuchtdichte erfolgen. Um eine Erhöhung der Sensibilität zu erreichen, können auch mehrere optische Sensoren, z.B. in Form eines Arrays angeordnet werden.

Eine besondere Weiterentwicklung des Sensors besteht darin, diesen neben dem Funktionstest auch als Positronensensor einzusetzen, indem das Meßfeld 3 eine ausgedehntere flächenmäßige Ausbildung erhält. Die Elektroden 1 sind in diesem Fall flächenmäßig mit konstanten oder variablen Abständen zueinander angeordnet und ermöglichen somit eine örtliche Bestimmung aufgetroffener Tropfen (Fig. 2, 3, 7). Um dies realisieren zu können, muß natürlich die exakte Position der Pipette über dem Meßfeld bekannt sein. Diese Information liefert die x-y-Robotik des Mikroplotters.

Hierzu kann eine Elektrodenmatrix aus einer Vielzahl von Zeilen und Spalten aufgebaut werden (Fig. 5), wobei die Elektroden an ihren Kreuzungspunkten 6 elektrisch voneinander isoliert sind, z.B. einen gewissen Abstand zueinander aufweisen.

Passiert ein Tropfen 4 die Elektrodenmatrix, so läßt sich im Falle, daß mindestens ein Kreuzungspunkt 6 (Zeile/Spalte) überstrichen wird, anhand der Änderung der elektrischen Parameter mit der Auswerteelektronik 7 eine elektronische Auswertung vornehmen. Ein fluidisch benetzter Kreuzungspunkt 6 wird sich bei einer elektronischen Abfrage anders verhalten, als die Masse der anderen nicht benetzten Kreuzungspunkte 6. Auf diese Weise läßt sich eine Funktionskontrolle der Mikropi-

pette realisieren. Gleichzeitig läßt sich mit einem derartigen Sensor bestimmen, wie groß der X-Y-Offset der Mikropipette ist.

5 Eine Variante kann darin bestehen, zwei in definiertem Abstand zueinander befindliche Meßfelder 3, 3' auf einer Trägerstruktur 2 vorzusehen, die jeweils parallel zueinander ausgerichtete Elektroden 1 aufweisen, die jeweils unterschiedlich ausgerichtet sind. Auf einem Feld können die Elektroden senkrecht zur Messung der X-Position und auf dem anderen Feld waagrecht zur Messung der Y-Position ausgerichtet sein (Fig. 6). Die Positionsermittlung erfolgt hier durch getrennte Probenabgabe jeweils auf das X- und das Y-Meßfeld und getrennte elektronische Auswertung. Voraussetzung hierfür ist natürlich, daß die genaue Position der Pipette, die den tropfen 4 abgibt, bekannt ist.

Eine weitere Variante ein Meßfeld zu realisieren, besteht darin, konzentrisch verlaufende unterbrochene oder durchgehende Elektrodenringe vorzusehen. Die Bestimmung des Offsets erfolgt hier durch die Ermittlung der Richtung der Abweichung und deren Betrag in Bezug auf die Sensormitte (Fig. 7).

Es besteht auch die Möglichkeit, punktförmige an der Oberfläche liegende Elektroden mit zueinander isolierten Zuleitungen auf der Elektrodenseite, im Basismaterial und/oder auf der Rückseite des Sensors vorzusehen, wie dies z.B. schematisch aus Fig. 3 ersichtlich ist.

30 Das anwendbare Meßprinzip (kapazitiv, amperometrisch, konduktometrisch, potentiometrisch usw.) und eine geeignete Auswerteelektronik 7 erlauben eine ausreichend schnelle Abfrage sämtlicher Kreuzungspunkte 6 der Matrix (Fig. 5), bzw. der Segmente der Elektrodenringe (Fig. 7) oder der punktförmigen Elektrodenmatrix (Fig. 3).

Mit den beschriebenen Sensoren werden zwei Meßergebnisse erhalten, d.h. ob überhaupt ein Tropfen abgesetzt worden ist und

wenn ja, an welchem Ort, d.h. es wird die Abweichung vom vorgesehenen Ablageort bestimmt, so daß die Meßergebnisse der X-Y-Robotik des Nanoplotters übergeben werden können.

- 5 Die Fläche des Sensors muß dazu größer sein, als der vorgesehene Ablageort.

Die Elektrodenmatrix oder die konzentrisch angeordneten Ringe werden auf eine planare Oberfläche der Trägerstruktur 2 aufgebracht, beispielsweise eine Glas- oder Siliziumbasisplatte. Die Leiterzüge können mittels der bekannten Mikro-Lithografie und Schichttechnik hergestellt werden. Die Zeilen und Spalten der Elektrodenmatrix werden durch gestandene anorganische Isolatoren isoliert. Die Kreuzungspunkte werden mit üblichen
10
15 Trockenätzverfahren geöffnet.

Um die Dynamik zu verbessern, kann der Sensor auf eine bestimmte Arbeitstemperatur geregelt werden. Es werden dabei kristallisierende (z.B. salzhaltige kristallisierende Puffer) Fluide zu Arrays geplottet. Diese Fluide verschmutzen den Sensor schnell. Aus diesem Grund muß der Sensor nicht nur
20 heizbar, sondern auch waschbar sein. Zur Vermeidung einer Korrosion werden zumindest die freiliegenden Leiterzüge bzw. die Elektroden 1 aus einem Edelmetall hergestellt.

25 Für Reinigungszwecke kann die Sensoroberfläche mit Perforationen versehen werden. Das Reinigen kann auch rein mechanisch durch Wasserauftrag und anschließendes Abtupfen erfolgen.

30 Um eine ausreichende Ortsauflösung zu erreichen, wird die Leiterzugbreite und der Abstand der Kreuzungspunkte in Korrelation mit der Tropfengeometrie gebracht.

Eine Reduzierung der Zeilen und Spalten ist möglich. Hierzu weist die Matrix einen Ortsgradienten auf, d.h. der Abstand der Kreuzungspunkte 6 wird von innen - dort über ein Stück konstant klein - nach außen größer. Die Matrix wird also von innen nach außen definiert ungenauer. Auf entsprechende Weise
35

kann dieser Ortsgradient auch bei konzentrisch angeordneten Elektroden 1 oder auch bei der Punktmatrix realisiert werden.

Ein besonderer Sensor kann mit einem optoelektronischen Sensor erreicht werden. Hierzu sind CCD-, CMOS- oder andere Bildsensoren geeignet. Bei der Ablage von Probetropfen auf den Sensor wird der Lichteintritt in die unter dem Tropfen befindlichen lichtempfindlichen Zellen verändert, so daß der Sensor eine positionsabhängige Information liefern kann.

Zusätzlich oder anstelle der CCD-Bildsensoren kann eine Bildaufnahmeeinrichtung, z.B. eine Videokamera, über dem Meßfeld 3, 3' angeordnet werden. Diese Bildaufnahmeeinrichtung liefert aktuelle Bilder jedes abgelegten Tropfens und erlaubt eine rechnergestützte Bildauswertung. Wird die Bildaufnahmeeinrichtung gemeinsam mit der Mikropipette positioniert, kann jeder abgeworfene optisch Tropfen analysiert werden.

Die vorstehend beschriebenen Sensoren werden in der Weise angewendet, daß vor jeder Tropfenablage mit dem Nanoplotter eine Probeablage auf dem Sensor vorgenommen wird. Dabei erfolgt einerseits eine Funktionskontrolle der Mikropipette und andererseits gleichzeitig die Ermittlung x- und y-Offsets der Mikropipette, der an die x-y-Robotik des Nanoplotters übergeben wird. Auf diese Weise lassen sich so exaktere Arrays mit einer Ausbeute von 100% generieren, obwohl gelegentliche Aussetzer der Mikropipette nicht auszuschließen sind. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, die Ausmaße des Tropfens zu bestimmen.

5

Sensor

Bezugszeichenliste

	1	Elektrode
10	2	Trägerstruktur
	3, 3'	Meßfeld
	4	Testtropfen
	5	Membran
	6	Kreuzungspunkt
15	7	Auswerteelektronik

5

Patentansprüche

1. Sensor zur Funktionskontrolle eines mit einer Mikropipette
10 ausgerüsteten Nanoplotters o.dgl. und/oder zur Bestimmung
der exakten örtlichen Tropfenablage und/oder dessen La-
geabweichungen vom vorgesehenen Ablageort und/oder zur
Bestimmung des Ausmaßes eines Tropfens, g e k e n n -
z e i c h n e t d u r c h die Verwendung eines punkt-,
15 linien- oder flächenförmig gestalteten Elektroden (1) auf
wenigstens einem Meßfeld (3, 3'), das mit einer Auswerte-
elektronik (7) verbunden ist und auf dem mit der Mikropi-
pette wenigstens ein Testtropfen (4) abgelegt oder abge-
worfen wird.
- 20 2. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß das Meßfeld (3) eine flächig angeord-
nete doppelte ineinandergeschobene Kammstruktur aus gegen-
einander isolierten Metallleitbahnen als Elektroden (1)
25 auf einer Trägerstruktur (2) aufweist, die jeweils mit der
Auswerteelektronik (7) verbunden sind.
3. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß als Meßfeld (3) konzentrisch zuein-
30 ander angeordnete Elektroden (1) auf einer Trägerstruktur
(2) vorgesehen sind, die jeweils voneinander elektrisch
isoliert angeordnet und mit der Auswerteelektronik (7)
verbunden sind.
- 35 4. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß als Meßfeld (3) eine regelmäßig aus-
gebildete Punktmatrix einzelner Elektroden (1) auf einer
Trägerstruktur (2) vorgesehen ist, wobei die Elektroden

(1) einzeln oder in Gruppen mit der Auswerteelektronik (7) verbunden sind.

- 5 5. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß als Meßfeld (3) eine gespannte Mem-
bran vorgesehen ist, die mit einer Auswerteelektronik (7)
verbunden ist.
- 10 6. Sensor nach Anspruch 5, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß die Membran im Bereich der Resonanz-
frequenz mit Hilfe einer Schwingungserzeugungsschaltung
mittels magnetischer oder kapazitiver Kopplung in
Schwingungen versetzt wird und daß die beim Auftreffen
eines Testtropfens (4) entstehende Schwingungsdämpfung an
15 die Auswerteelektronik (7) weitergeleitet wird.
- 20 7. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß das Meßfeld (3) als temperierte Sen-
sorfläche ausgebildet ist und daß der Sensorfläche Tempe-
raturfühler zugeordnet sind, die mit einer Auswerteelek-
tronik (7) verbunden ist.
- 25 8. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß das Meßfeld (3) wenigstens einen
optischen Sensor aufweist, der mit der Auswerteschaltung
(7) verbunden ist.
- 30 9. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß das Meßfeld (3) eine Matrix von li-
nienförmigen Elektroden (1) in einer Vielzahl von Zeilen
und Spalten aufweist, wobei die Elektroden (1) der Matrix
an ihren Kreuzungspunkten (6) elektrisch voneinander iso-
liert sind und jeweils mit der Auswerteschaltung (7) elek-
trisch verbunden sind.
- 35 10. Sensor nach Anspruch 9, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) in den Kreuz-
ungspunkten (6) einen geringen Abstand zueinander auf-

weisen.

11. Sensor nach Anspruch 9 und 10, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Matrix der Elektroden (1)
5 einen Ortsgradienten aufweist, d.h. der Abstand der Kreuzungspunkte (6) wird von innen nach außen größer.
12. Sensor nach Anspruch 10, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß der Abstand der Kreuzungspunkte (6)
10 im zentralen Bereich des Meßfeldes (3) über einen vorgegebenen Bereich konstant klein ist.
13. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß das Meßfeld (3) aus konzentrisch
15 angeordneten unterbrochenen oder durchgehenden Elektrodenringen aus einem elektrisch leitfähigen Material besteht.
14. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 9 bis 13,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) im Meßfeld (3) aus einem Edelmetall oder aus
20 einem zumindest auf der Oberfläche leitfähigen Kunststoff bestehen.
15. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 9 bis 14,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) auf eine planare oder gekrümmte bzw. gewölbte
25 Oberfläche der Trägerstruktur (2) aufgebracht sind.
- 30 16. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 15, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die planare Oberfläche eines Nichtleiters, z.B. einer Glasplatte, einer Siliziumplatte oder eines Kunststoffes die Basis als Trägerstruktur (2) bildet.
- 35 17. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 16, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) mittels der bekannten Mikro-Lithografie und Schichttechnik

hergestellt sind.

- 5 18. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 17, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) durch
gestandene Isolatoren voneinander isoliert sind.
- 10 19. Sensor nach Anspruch 9 oder 10, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Kreuzungspunkte (6) mit
Hilfe der üblicher Ätzverfahren, wie Trockenätzverfahren
oder mit Hilfe eines Lasers geöffnet sind.
- 15 20. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 19, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) heiz-
bar sind.
- 20 21. Sensor nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß zwei in definiertem Abstand nebenein-
ander angeordnete Meßfelder (3, 3') vorgesehen sind, daß
die Meßfelder (3, 3') jeweils parallel zueinander ausge-
richtete langgestreckte Elektroden (1) aufweisen, daß die
Elektroden (1) eines Meßfeldes (3; 3') eine andere Aus-
richtung aufweisen, als die Elektroden (1) des jeweils
anderen Meßfeldes (3; 3').
- 25 22. Sensor nach Anspruch 21, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß die Elektroden (1) auf einem Meßfeld
(3; 3') zur Messung der X-Position senkrecht und auf dem
anderen Meßfeld (3; 3') zur Messung der Y-Position waa-
gerecht ausgerichtet sind.
- 30 23. Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 22, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß dem Meßfeld (3, 3') ein
CCD- oder CMOS-Bildsensor zugeordnet ist.
- 35 24. Sensor nach Anspruch 23, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß der CCD- oder CMOS-Bildsensor Be-
standteil einer Bildaufnahmeeinrichtung ist, die über dem
Meßfeld (3, 3') angeordnet ist.

25. Sensor nach Anspruch 24, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t, daß die Bildaufnahmeeinrichtung gemeinsam
mit der Mikropipette positionierbar ist.

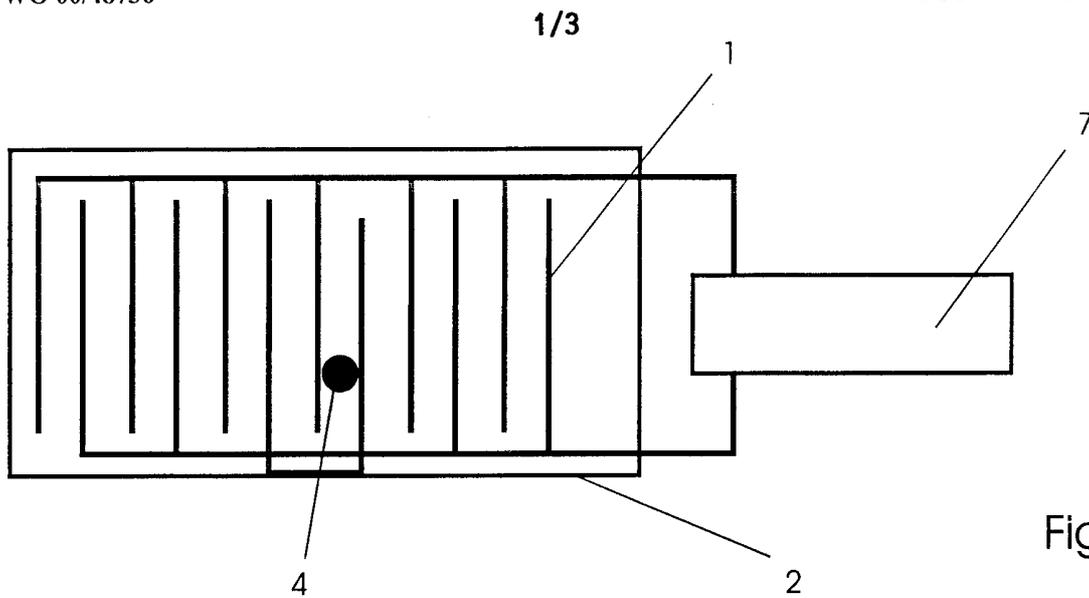


Fig. 1

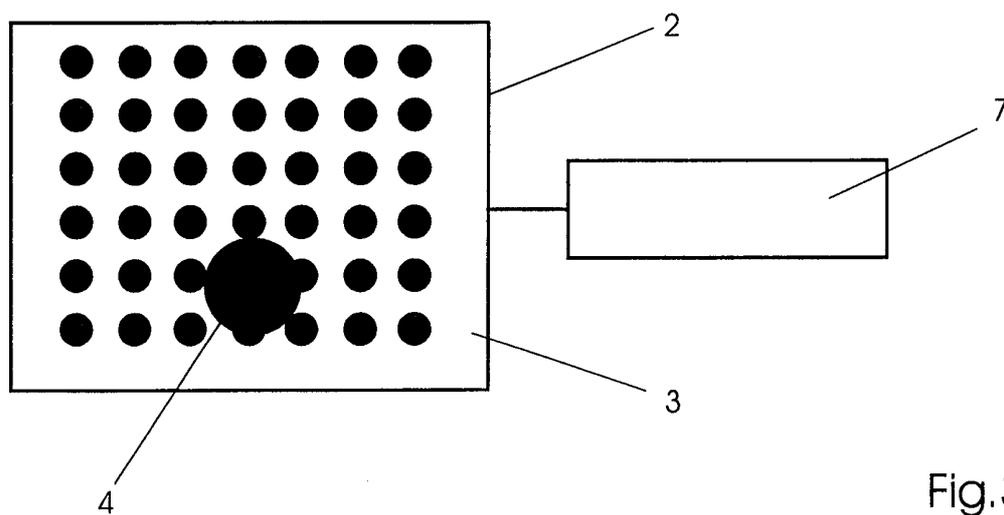


Fig. 3

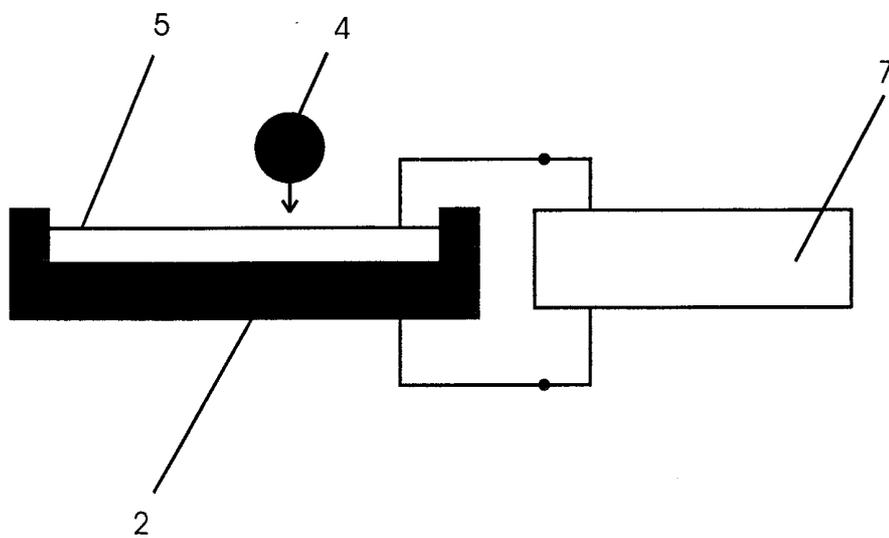


Fig. 4

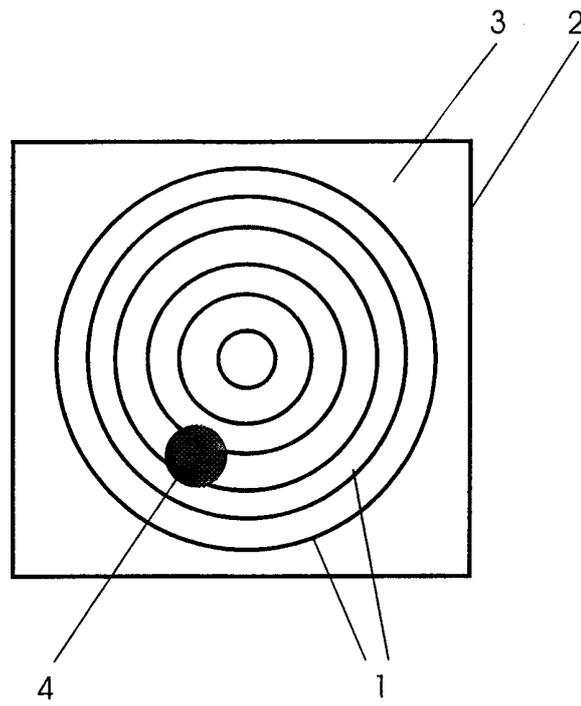


Fig. 2

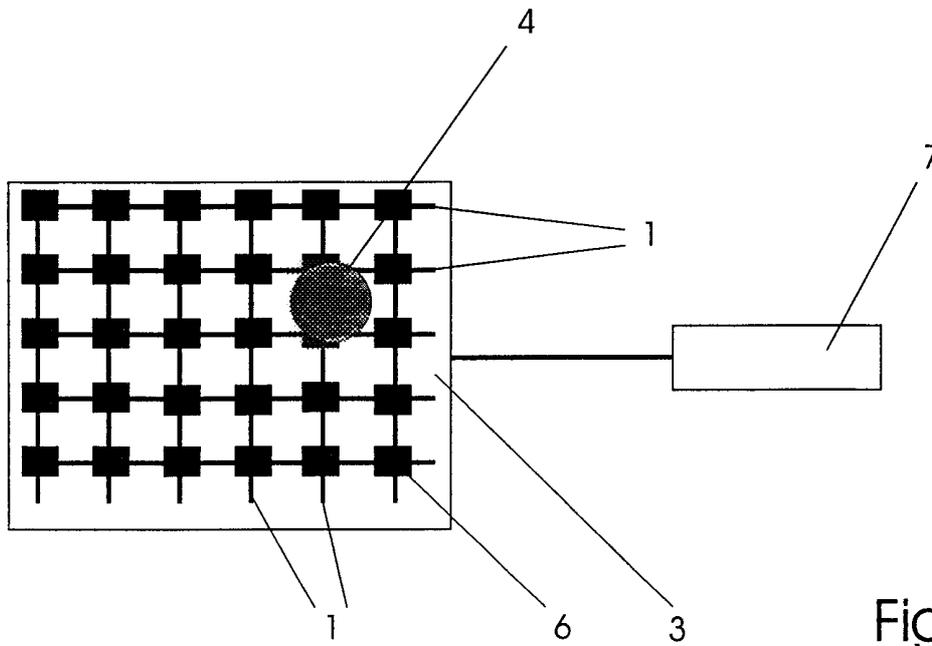


Fig. 5

3/3

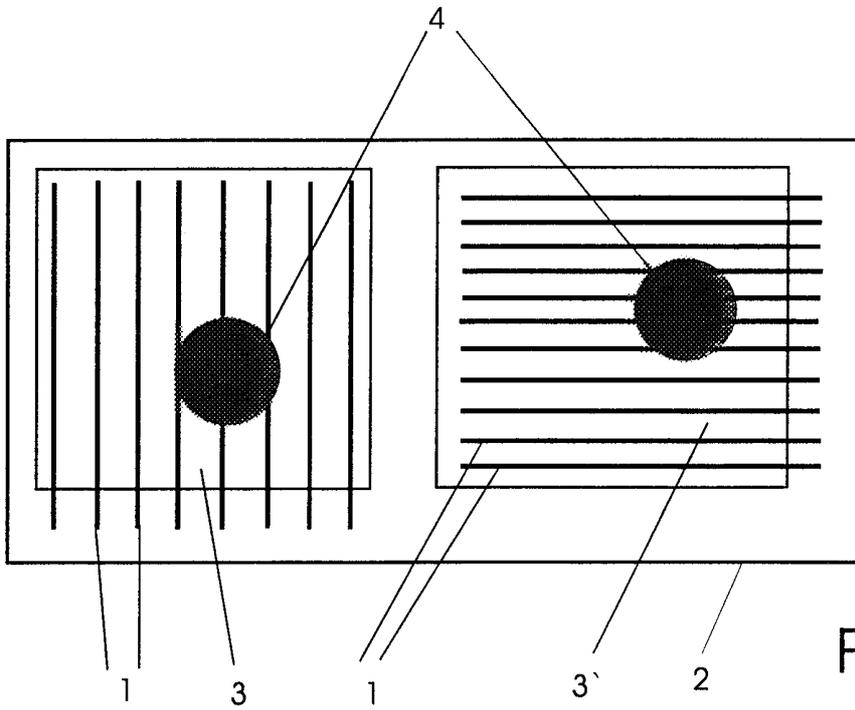


Fig. 6

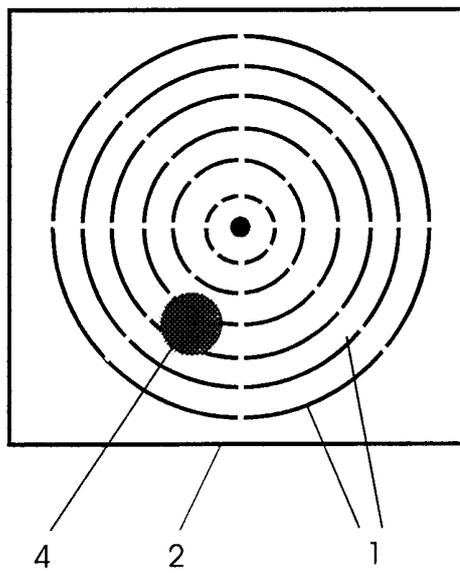


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/00455

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 22678 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;HOUSTON ADVANCED RES CENTER (US); MASSACH) 11 November 1993 (1993-11-11) page 3, line 26 -page 4, line 14 page 4, line 20 -page 5, line 12 page 7, line 27 -page 9, line 18	5,6,8,9, 17,20, 21,23,24
Y	page 10, line 1 -page 10, line 27 page 17, line 2 -page 17, line 32	8,9,17, 21
Y	page 22, line 6 -page 24, line 4	5,6
Y	page 30, line 24 -page 31, line 6 page 39, line 11 -page 39, line 24 figures 1-9,14-22	23,24 20
P,X	DE 197 54 459 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 17 June 1999 (1999-06-17) column 1, line 3 -column 1, line 27 column 2, line 8 -column 2, line 37 column 3, line 67 -column 3, line 19 column 4, line 13 -column 4, line 55 figures 1-4	1,8,23, 25
A	WO 97 25531 A (BERKELEY MICROINSTRUMENTS INC) 17 July 1997 (1997-07-17) page 9, paragraph 1 page 9, paragraph 4 page 16, line 1 -page 18, line 17 page 19, paragraph 3 figures 1-6	2,17
A	US 5 000 817 A (AINE HARRY E) 19 March 1991 (1991-03-19) column 1, line 14 -column 1, line 20 column 2, line 7 -column 2, line 60 column 4, line 22 -column 5, line 22 column 7, line 65 -column 8, line 57 figure 12	3,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/00455

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5486337	A	23-01-1996	NONE	
WO 9322678	A	11-11-1993	US 5846708 A EP 0638173 A JP 7508831 T US 5653939 A	08-12-1998 15-02-1995 28-09-1995 05-08-1997
DE 19754459	A	17-06-1999	WO 9930169 A	17-06-1999
WO 9725531	A	17-07-1997	AU 1358697 A	01-08-1997
US 5000817	A	19-03-1991	US 4732647 A	22-03-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00455

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 B01L3/02 //B01J19/00,C12M1/34

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L B01J C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 486 337 A (OHKAWA TIHIRO) 23. Januar 1996 (1996-01-23) Spalte 1, Zeile 6 -Spalte 1, Zeile 9	1,4,15, 16,18
Y	Spalte 1, Zeile 34 -Spalte 1, Zeile 42	
Y	Spalte 2, Zeile 2 -Spalte 2, Zeile 37	17
	Spalte 5, Zeile 26 -Spalte 5, Zeile 47	5,6,8,9, 20,21, 23,24
	Spalte 6, Zeile 50 -Spalte 7, Zeile 52 Abbildungen 1-6	

	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Mai 2000

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00455

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 93 22678 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;HOUSTON ADVANCED RES CENTER (US); MASSACH) 11. November 1993 (1993-11-11) Seite 3, Zeile 26 -Seite 4, Zeile 14 Seite 4, Zeile 20 -Seite 5, Zeile 12 Seite 7, Zeile 27 -Seite 9, Zeile 18	5,6,8,9, 17,20, 21,23,24
Y	Seite 10, Zeile 1 -Seite 10, Zeile 27 Seite 17, Zeile 2 -Seite 17, Zeile 32	8,9,17, 21
Y	Seite 22, Zeile 6 -Seite 24, Zeile 4	5,6 23,24
Y	Seite 30, Zeile 24 -Seite 31, Zeile 6 Seite 39, Zeile 11 -Seite 39, Zeile 24 Abbildungen 1-9,14-22	20
P,X	DE 197 54 459 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Spalte 1, Zeile 3 -Spalte 1, Zeile 27 Spalte 2, Zeile 8 -Spalte 2, Zeile 37 Spalte 3, Zeile 67 -Spalte 3, Zeile 19 Spalte 4, Zeile 13 -Spalte 4, Zeile 55 Abbildungen 1-4	1,8,23, 25
A	WO 97 25531 A (BERKELEY MICROINSTRUMENTS INC) 17. Juli 1997 (1997-07-17) Seite 9, Absatz 1 Seite 9, Absatz 4 Seite 16, Zeile 1 -Seite 18, Zeile 17 Seite 19, Absatz 3 Abbildungen 1-6	2,17
A	US 5 000 817 A (AINE HARRY E) 19. März 1991 (1991-03-19) Spalte 1, Zeile 14 -Spalte 1, Zeile 20 Spalte 2, Zeile 7 -Spalte 2, Zeile 60 Spalte 4, Zeile 22 -Spalte 5, Zeile 22 Spalte 7, Zeile 65 -Spalte 8, Zeile 57 Abbildung 12	3,19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter: nales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00455

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5486337	A	23-01-1996	KEINE	
WO 9322678	A	11-11-1993	US 5846708 A EP 0638173 A JP 7508831 T US 5653939 A	08-12-1998 15-02-1995 28-09-1995 05-08-1997
DE 19754459	A	17-06-1999	WO 9930169 A	17-06-1999
WO 9725531	A	17-07-1997	AU 1358697 A	01-08-1997
US 5000817	A	19-03-1991	US 4732647 A	22-03-1988