



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 08 863 T2 2004.07.29**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 165 236 B1**

(51) Int Cl.7: **B01L 3/02**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 08 863.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/01029**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 911 086.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/56455**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **28.09.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **10.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(30) Unionspriorität:  
**9906477 19.03.1999 GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Pyrosequencing AB, Uppsala, SE**

(72) Erfinder:  
**HAGERLID, Peter, S-753 34 Uppsala, SE; EHRING,  
Hanno, S-752 39 Uppsala, SE; EKSTRÖM, Björn,  
S-756 53 Uppsala, SE**

(74) Vertreter:  
**Patent- und Rechtsanwaltssozietät Maucher,  
Börjes & Kollegen, 79102 Freiburg**

(54) Bezeichnung: **DISPENSIERGERÄT MIT HOCHDRUCK-PULS-AUSLÖSEMECHANISMUS**

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).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

[0001] Diese Erfindung betrifft Flüssigkeitsdispensiergeräte und insbesondere solche Flüssigkeitsdispensiergeräte, die in der Lage sind, kleine Volumina von Flüssigkeiten auszugeben.

[0002] Bei bestimmten Anwendungen ist es wünschenswert, sehr kleine Flüssigkeitsvolumina, beispielsweise im Bereich von 10 bis 500 Nanolitern (nl), aus einem Behälter ausgeben zu können. Normalerweise können Tropfen dieser Größe nicht erzeugt werden, indem die Flüssigkeit aus einer Kapillare gepumpt wird, da die Oberflächenspannung den Tropfen an der Spitze der Kapillare halten wird, bis er groß genug ist, dass sein Gewicht diese Oberflächenspannung überwindet. Dies erfolgt nicht, bevor das Volumen des Tropfens in der Größenordnung von 10 bis 50 Mikrolitern, d. h. zwei bis drei Größenordnungen größer als der interessierende Bereich, liegt.

[0003] Es sind Vorrichtungen verfügbar, die diese Unzulänglichkeit beseitigen, indem sie unter Verwendung eines piezoelektrischen Aktuators, der auf die Flüssigkeit einwirkt, eine bemessene Menge der Flüssigkeit durch die Spitze einer Düse drängen. Jedoch sind derartige Systeme teuer und können zu einem bestimmten Zeitpunkt nur mit einem einzigen Typ von Flüssigkeit verwendet werden, wodurch sich die Kosten vervielfachen, wenn es erforderlich ist, mehrere verschiedene Flüssigkeiten zu dispensieren.

[0004] US 5 435 462 offenbart ein Kolbenventil-Flüssigkeitsdispensiergerät, bei dem Druckluft verwendet wird, um einen Kolben anzutreiben und die Flüssigkeit durch eine Düse auszugeben.

[0005] Die vorliegende Erfindung hat zur Aufgabe, ein verbessertes Gerät zu schaffen. Die Erfindung schafft eine Kassette, wie sie im Anspruch 1 beansprucht ist.

[0006] Folglich wird ersichtlich werden, dass gemäß der Erfindung eine Flüssigkeit dispensiert werden kann, indem sie mittels eines Gaspulses durch den Auslasskanal gedrängt wird. Das Volumen der ausgegebenen Flüssigkeit kann durch Einstellen der Stärke und Dauer des Gaspulses gesteuert werden. Es ist festgestellt worden, dass dies eine genaue Steuerung des ausgegebenen Volumens, in der bevorzugten Ausführungsform bis zu der Größenordnung von 50 bis 500 nl, ermöglicht. Da außerdem ein Gas als Medium zur Übertragung der Kraft auf die Flüssigkeit benutzt wird, ist es nicht erforderlich, dass irgendein Teil der treibenden Mittel mit der zu dispensierenden Flüssigkeit in Kontakt ist. Dies hat klare Vorteile, sowohl was die Vermeidung einer Kontamination der Flüssigkeit als auch die verminderte Notwendigkeit, das Gerät zu reinigen, anbelangt.

[0007] Da der treibende Impuls auf die Flüssigkeit in dem Vorratsbehälter angewendet wird, ist es nicht erforderlich, dass sich irgendein Teil der treibenden Mittel in der Nähe des Auslasskanals befindet. Dies bedeutet, dass der Auslasskanal einfach gefertigt wer-

den kann und dass er sogar an einem Einwegartikel vorgesehen werden kann.

[0008] Die Erfindung ermöglicht, wenigstens in einigen bevorzugten Ausführungsformen, im Voraus mit der erforderlichen Flüssigkeit befüllte Kartuschen vorzusehen, die den notwendigen Auslasskanal aufweisen, der einteilig mit diesen ausgebildet ist. Dann ist nur noch erforderlich, den Flüssigkeitsvorratsbehälter jeder Kartusche einer Kassette von Kartuschen einfach in eine Gas-Austauschbeziehung mit einem Mittel zu bringen, das Gaspulse erzeugt, um ein Flüssigkeitsdispensiergerät zu bilden. Dies ist für einen Anwender, der sich folglich nicht um das Füllen der Vorratsbehälter mit Flüssigkeit, das Reinigen des Auslasskanals usw. zu kümmern braucht, äußerst praktisch. Tatsächlich kann zumindest in bevorzugten Ausführungsformen dieses Aspekts der Erfindung der Kontakt mit der zu dispensierenden Flüssigkeit gänzlich vermieden werden.

[0009] Der Auslasskanal wird von einem Auslasselement gebildet, das so angebracht ist, dass es eine Öffnung in dem Flüssigkeitsvorratsbehälter verschließt. Dies ist vorteilhaft, da es ermöglicht, den Flüssigkeitsvorratsbehälter und das Auslasselement aus verschiedenen Werkstoffen herzustellen, die jeweils für ihre Funktion optimiert werden können. Beispielsweise können die Abmessungen des Flüssigkeitsvorratsbehälters verhältnismäßig unkritisch sein, so dass er verhältnismäßig preiswert, z. B. als ein spritzgegossenes Kunststoffbauteil, hergestellt werden könnte. Andererseits sind die Abmessungen des Auslasskanals des Auslasselements wahrscheinlich kritischer, weshalb er beispielsweise mit einer engeren Toleranz z. B. aus Metall hergestellt sein könnte.

[0010] Das Auslasselement und der Flüssigkeitsvorratsbehälter bilden zusammen eine Kartusche, wobei eine Kassette geschaffen wird, die mehrere solcher Kartuschen enthält.

[0011] Vorzugsweise sind wenigstens die Flüssigkeitsvorratsbehälter der Kartuschen einteilig ausgebildet, um die Kassette zu bilden.

[0012] In manchen bevorzugten Ausführungsformen umfasst der Auslasskanal eine vorstehende Düse, z. B. ein Kapillarröhrchen. Der Bohrungsdurchmesser einer derartigen Düse liegt vorzugsweise innerhalb des Bereiches von 0,05 bis 0,2 mm, sehr vorzugsweise ungefähr 0,1 mm. Die Länge der Düse liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 15 mm, sehr vorzugsweise 5 mm.

[0013] Stärker bevorzugt umfasst der Auslasskanal einen Durchlass in einer Wand des Flüssigkeitsvorratsbehälters. Die Größe des Durchlasses ist so gewählt, dass sich das benötigte Tropfenvolumen ergibt, wenn ein bestimmter Druckpuls Anwendung findet. Der Durchlass sollte jedoch eng genug sein, damit die Oberflächenspannung der Flüssigkeit in dem Vorratsbehälter diese am Durchsickern hindert.

[0014] Die Wand des Flüssigkeitsvorratsbehälters, in welcher der Durchlass vorgesehen ist, kann einteilig mit dem Vorratsbehälter hergestellt sein, vorzugs-

weise handelt es sich jedoch um ein eigenständiges Wandelement, das so angebracht ist, dass es eine Öffnung in dem Flüssigkeitsvorratsbehälter verschließt.

[0015] Da mehrere Kartuschen zusammen eine Kassette bilden, kann jede ihr eigenes derartiges Wandelement haben, oder zwei oder mehr der Kartuschen könnten ein Wandelement mit einem Durchlass für jede Kartusche gemeinsam haben.

[0016] Für jeden Flüssigkeitsvorratsbehälter kann ein einziger Durchlass vorgesehen sein, oder es könnten mehrere vorgesehen sein, um das Volumen zu erhöhen, das ausgegeben werden kann, ohne die Weite des Durchlasses zu vergrößern (was eine größere Wahrscheinlichkeit eines Auslaufens zur Folge haben könnte).

[0017] Der Durchlass könnte eine beliebige Form aufweisen, am zweckmäßigsten ist er jedoch rund. Jedoch könnte, wenn größere Flüssigkeitsvolumina erforderlich sind, beispielsweise ein lang gestreckter Schlitz verwendet werden.

[0018] In bevorzugten Ausführungsformen ist der Durchlass zwischen 2 und 300 µm und vorzugsweise ungefähr 40 µm weit. Wenn der Durchlass ein Schlitz ist, könnte er beispielsweise Abmessungen von 40 µm × 500 µm aufweisen.

[0019] Das Wandelement könnte aus jedem geeigneten Werkstoff, z. B. Kunststoff, Metall, Glas oder Keramik hergestellt sein. Vorzugsweise weist es im Vergleich zu der Flüssigkeit, für welche es verwendet werden soll, eine gegenteilige Beziehung zu Wasser auf, d. h. dass das Element vorzugsweise hydrophil ist, wenn die Flüssigkeit hydrophob ist, und umgekehrt. Es kann jede geeignete Dicke aufweisen, ist jedoch vorzugsweise zwischen 10 µm und 1000 µm (1 mm) und sehr vorzugsweise ungefähr 50 µm dick.

[0020] Der Durchlass kann durch geeignete Präzisionsverfahren ausgebildet sein, z. B. durch Ätzen, galvanisches Oberflächenbehandeln, Laserbohren oder mechanisches Bohren.

[0021] Das Wandelement kann an dem oder an jedem Flüssigkeitsvorratsbehälter auf jede geeignete Art und Weise befestigt sein, z. B. durch Kleben, Ultraschallschweißen, Reibungsschweißen usw. In einer bevorzugten Ausführungsform verjüngt sich der Flüssigkeitsvorratsbehälter in Richtung seines offenen Endes, und das Wandelement ist in Presspassung mit dem sich verjüngenden Ende gepresst. Das Wandelement hat deshalb vorzugsweise die gleiche Umfangsform wie der Flüssigkeitsvorratsbehälter, wobei diese am stärksten bevorzugt rund ist. Der Durchmesser des Wandelements ist in einem solchen Fall vorzugsweise zwischen 0,5 und 6 mm, sehr vorzugsweise ungefähr 2 mm.

[0022] Jede Kartusche der Kassette kann vor der Benutzung mit einer entsprechenden Flüssigkeit befüllt werden, z. B. mit einem lyophilisierten Reagenz, das dann, wenn es gebraucht wird, in Wasser gelöst wird. Die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung, bei denen der Flüssigkeitsvorratsbehälter an

den Auslasskanal angrenzt, sind in diesem Zusammenhang vorteilhaft, da genau die benötigte Reagenzmenge vorbereitet werden kann, ohne dass ein Mehr erforderlich ist, um totem Raum in Leitungen usw. Rechnung zu tragen.

[0023] Kassetten mit Kartuschen gemäß der Erfindung wie weiter oben beschrieben sind für viele Anwendungen zweckmäßig, die Immunassays, Zellaassays und Medikamentenscreening einschließen, ohne darauf beschränkt zu sein, und sie sind besonders zweckmäßig für die Sequenzierung von DNA unter Verwendung des häufig als "Sequenzierung durch Synthese" bezeichneten Verfahrens, da sie beispielsweise ermöglichen, dass eine Kassette Kartuschen hat, die jedes der vier Nukleotide enthalten, die für die DNA-Sequenzierung erforderlich sind. Vorzugsweise enthalten die Kartuschen deshalb ein Nukleotid bzw. mehrere Nukleotide. Da mehrere Kartuschen in einer einzigen Kassette geliefert werden können, ist es außerdem möglich, einen vollständigen Satz Reagenzien, der für ein Sequenzierungsprogramm erforderlich ist, zur Verfügung zu stellen. Folglich enthalten weitere Kartuschen der Kassette bevorzugt ein oder mehrere Enzyme, stärker bevorzugt Enzyme, die aus einer Gruppe ausgewählt sind, die Polymerase, Luziferase, Adenosintriphosphat-Sulfurylase (ATP-Sulfurylase) und ein Nukleotide abbauendes Enzym wie etwa Apyrase umfasst. Ein solcher Satz Reagenzien ist besonders zweckmäßig für das Verfahren der genetischen Sequenzierung, das in WO 98/13 523 dargestellt ist.

[0024] Wie weiter oben erörtert worden ist, können Kartuschen der oben beschriebenen Art von einem Anwender mit der geeigneten Flüssigkeit nach Bedarf befüllt werden. Alternativ ist jede Kartusche einer Kassette im Voraus mit der entsprechenden Flüssigkeit befüllt und dicht verschlossen, wobei der dichte Verschluss beim Einsetzen der Kartusche in ein Gerät, das Mittel zur Erzeugung von Gaspulsen beinhaltet, aufgebrochen wird. Vorzugsweise wird der dichte Verschluss durch die Handlung des Einsetzens der Kartusche in das Gerät aufgebrochen. Vorteilhaft bricht ein Kanal für die Herstellung einer Gas-Austauschbeziehung mit dem Inneren des Flüssigkeitsvorratsbehälters der Kartusche den dichten Verschluss auf.

[0025] Das Reagenz, z. B. das Nukleotid oder das Enzym, könnte in einer geeigneten flüssigen Form oder lyophilisiert sein. Im letzteren Fall könnte ein leicht verfügbares Lösungsmittel wie etwa Wasser verwendet werden, oder stattdessen könnte auch ein entsprechendes Lösungsmittel als Teil der Kombination zur Verfügung gestellt werden.

[0026] Das zerbrechliche Verschlussmittel umfasst vorzugsweise eine Folienmembran, z. B. aus Aluminium, die eine Öffnung an dem Behälter bedeckt. Dies stellt einen kostengünstigen Weg dar, um die Flüssigkeit in dem Behälter zu halten, ohne dass sie kontaminiert wird, während trotzdem die Folienmembran gleichzeitig verhältnismäßig einfach zu durch-

stechen ist, beispielsweise mit einer Gasdüse, die mit den Gaspulserzeugungsmitteln verbunden ist.

[0027] Die vorher festgelegte Flüssigkeit umfasst vorzugsweise ein Nukleotid und oder ein Enzym.

[0028] Wenn ein Enzym vorgesehen ist, entweder als die vorher festgelegte Flüssigkeit in einer im Voraus befüllten Kartusche oder als ein gesondertes Reagenz, das von einem Anwender hinzuzufügen ist, ist das Enzym vorzugsweise aus einer Gruppe ausgewählt, die Polymerase, Luziferase, Adenosintriphosphat-Sulfurylase (ATP-Sulfurylase) und ein Nukleotide abbauendes Enzym wie etwa Apyrase umfasst.

[0029] Das Mittel für die Erzeugung des Gaspulses kann beliebige geeignete Mittel umfassen, z. B. Balge, die so beschaffen sind, dass sie eine schnelle Verkleinerung des Volumens erfahren. Vorzugsweise umfasst das Pulserzeugungsmittel jedoch eine Quelle eines unter Druck stehenden Gases, das gezielt in eine Austauschbeziehung mit dem Flüssigkeitsvorratsbehälter gebracht werden kann. Derartige Anordnungen sind besonders vorteilhaft, da eine einzige Quelle eines unter Druck stehenden Gases verwendet werden kann, um mehrere Flüssigkeitsvorratsbehälter zu treiben, wodurch sich eine bedeutende Kosteneinsparung im Vergleich zu Anordnungen ergibt, bei denen Treibmittel für jede einzelne einer Anzahl von Düsen vorgesehen sind. Es kann für jeden derartigen Flüssigkeitsvorratsbehälter ein Mittel vorgesehen sein, das den Flüssigkeitsvorratsbehälter selektiv in eine Austauschbeziehung mit der Gasquelle bringt, oder zwei oder mehrere der Flüssigkeitsvorratsbehälter können mit einem einzigen Auswahlmittel so verbunden sein, dass ihre Inhalte gleichzeitig ausgegeben werden.

[0030] Vorzugsweise sind ein oder mehrere Ventile vorgesehen, um die selektive Austauschbeziehung herzustellen, wobei in der bevorzugten Ausführungsform ein Elektromagnetventil verwendet wird. Dies ist besonders vorteilhaft, da Elektromagnetventile bei geringer mechanischer Abnutzung sehr schnell und genau betrieben werden können.

[0031] Wenn eine Vorrichtung zum Dispensieren von Flüssigkeit Gaspulserzeugungsmittel in Form eines Mittels umfasst, das eine Quelle eines unter Druck stehenden Gases selektiv mit dem Flüssigkeitsvorratsbehälter in eine Austauschbeziehung bringt, kann die Quelle des unter Druck stehenden Gases vorzugsweise im Inneren des Geräts enthalten sein. Sehr vorzugsweise umfasst die Quelle des unter Druck stehenden Gases einen Kompressor, der einen Druckbehälter speist. Alternativ kann das Gerät einen Gaseinlass zur Verbindung mit einer äußeren Quelle des unter Druck stehenden Gases umfassen. In jedem Fall umfasst das Gerät nach der Erfindung vorzugsweise Mittel, um den Druck des eingespeisten Gases zu regulieren, wodurch ermöglicht wird, die Stärke des erzeugten Pulses genau zu steuern und so als Konsequenz das Volumen der Flüssigkeit genau zu steuern. Das Druckregulierungsmittel kann ein mechanisches Öffnungsventil oder derglei-

chen umfassen. Vorzugsweise umfassen derartige Mittel jedoch einen elektronischen Drucksensor, der verwendet wird, um den Druck im Vorratsbehälter oder im Gaseinlass zu überwachen, sowie Mittel, um den Druck in Reaktion auf das Signal von dem Drucksensor zu erhöhen oder zu mindern, um den Druck in einem bestimmten Bereich zu halten.

[0032] Das Gaspulserzeugungsmittel erzeugt vorzugsweise Druckpulse mit einer Stärke im Bereich von 200 bis 1000 mbar bei einer Pulslänge im Bereich von 1 bis 1000 ms. Dies ermöglicht, Volumina im Bereich von 50 nl bis 10 000 nl (10 nl) zu dispensieren.

[0033] Es werden nun einige bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung lediglich beispielhaft beschrieben, wobei auf die beigefügte Zeichnung Bezug genommen wird, worin:

[0034] **Fig. 1** eine schematische Darstellung einer Kartuschenkassette und eines Flüssigkeitsdispensiergeräts gemäß der Erfindung ist; und

[0035] **Fig. 2** ein Querschnitt durch eine Kartusche gemäß einer zweiten Ausführungsform der Erfindung ist.

[0036] In **Fig. 1** ist ein Flüssigkeitsdispensiergerät zu sehen, das eine Kartuschenkassette umfasst, die als Ganzes mit dem Bezugszeichen **1** bezeichnet ist. Diese Kassette enthält acht Kartuschen **2**, wovon drei auf der Zeichnung sichtbar sind. Jede Kartusche **2** ist teilweise mit einem Reagenz **4** gefüllt, das für die genetische Sequenzierung verwendet wird. Das Volumen der Kartuschen beträgt ungefähr 2 ml. In jeder Kartusche **2** wird ein anderes Reagenz **4** zur Verfügung gestellt. Insbesondere enthalten vier der Kartuschen **2** das Desoxynukleotid-Triphosphat jeweils einer der vier Basen Cytosin, Guanin, Adenosin und Thymin. Vier weitere Kartuschen **2** enthalten Polymerase, Luziferase, Apyrase und ATP-Sulfurylase. Genauso könnten jedoch einige oder alle der Kartuschen den gleichen Inhalt haben.

[0037] Am Ende jeder Kartusche **2** befindet sich eine kapillare Düse **6**. Diese Düse hat einen Bohrungsdurchmesser von 0,1 mm. In der dargestellten Ausführungsform ist die Düse **6** einteilig mit dem Rest der Kartusche **2** aus einem Polymer hergestellt. Die Kartusche könnte jedoch auch mit Mitteln zur Aufnahme einer separaten Düse hergestellt sein.

[0038] Die Kassette **1** weist ein äußeres Gehäuse **8** auf, das die Kartuschen **2** vor einer Kontamination durch den Anwender, der mit ihnen umgeht, schützt und umgekehrt den Anwender davor bewahrt, mit der zu dispensierenden Flüssigkeit oder mit den sehr feinen, d. h. scharfen Düsen **6** in Kontakt zu kommen. In der Grundfläche des Kassettengehäuses **8** sind Durchlässe **10** vorgesehen, die zu den Düsen **6** ausgerichtet sind, um den Durchgang der Flüssigkeit zu ermöglichen.

[0039] Am oberen Ende der Kassette **1** ist eine dünne Metallfolie **16** über den oberen Enden der Kartuschen **2** vorgesehen, um sie dicht zu verschließen. Die Folie **16** erstreckt sich über das offene obere

Ende der Kassette **1**, das durch die Seitenwände des Gehäuses **8** gebildet ist, aber von der Oberkante etwas nach unten versetzt, so dass rings um das obere Ende der Folie **16** ein hochstehender Rand gelassen wird.

[0040] Die Kassette **1** ist in einen Schlitten **18** eingebaut, der seitlich in beiden Richtungen über eine Mikrotiterplatte (MTP) **12** bewegt werden kann. Die MTP hat 96 Vertiefungen **14**, wovon drei gezeigt sind. Die Kassette **1** ist in einer sich nach unten verjüngenden Kammer **20** aufgenommen, so dass sie auf einer mit Durchlässen versehenen Platte **22** ruht, deren Durchlässe zu den Durchlässen **10** in der Kassette und, wenn der Schlitten **18** korrekt positioniert ist, auch zu den Vertiefungen **14** der MTP12 ausgerichtet sind.

[0041] Die Kassette **1** wird mittels eines Scharnierdeckels **3**, der eine Gummidichtung **24** an seiner Unterseite aufweist, die eine enge Passung mit der Innenfläche des Rands an der Oberkante des Kassettengehäuses **8** darstellt, in der Kammer **20** zurückgehalten. Die Dichtung **24** ist so beschaffen, dass sie außerdem sicherstellt, dass die Kartuschen **2** sowohl gegeneinander als auch gegen den Deckel **3** abdichtet sind.

[0042] In dem Deckel **3** ist eine Anordnung von durchlochenden Kanülen **28** angebracht, jeweils eine für jede der Kartuschen **2**. Diese Kanülen **28** haben scharfe Spitzen, und so durchstechen die Kanülen **28**, wenn der Deckel **3** auf die Kassette **1** in der Kammer **20** heruntergeklappt wird, den Folienverschluss **28**. Die anderen Enden der Kanülen sind jeweils mittels eines Rohrs **26** mit einem (nicht gezeigten) Elektromagnetventil verbunden, welches das Rohr **26** selektiv während einer vorgegebenen Dauer mit einer Quelle eines unter Druck stehenden Gases verbindet, um einen Puls des Gases zu erzeugen. Das unter Druck stehende Gas wird von einem Kompressor vom Typ EC Genius/M 202 2305 EU. SV. C erzeugt, der von der Firma Fini, Zola, Predosa, Bo (Italien) im Handel erhältlich ist.

[0043] Der Gaspuls drängt eine bemessene Menge des Reagenz **4** aus der Kartusche **2**, durch die Düse **6** und in die entsprechende Vertiefung **14** auf der MTP **12**. Ein **10** ms andauernder Puls von 500 mbar dispensiert ungefähr 200 nl Reagenz in die Vertiefung **14**. Das Reagenz wird zu einem Zeitpunkt nur von einer der Kartuschen **2** dispensiert, obwohl auch ein gleichzeitiges Dispensieren möglich ist und dies z. B. zweckmäßig sein könnte, wenn eine Platte mit einer größeren Anzahl von Vertiefungen mit einer verschachtelt angeordneten Reihe von benutzten Vertiefungen verwendet werden würde, so dass ein Dispensieren in die Vertiefungen mehrerer verschiedener Reihen ausgeführt werden kann, ohne den Schlitten **18** zu bewegen.

[0044] Wenn die Reagenzien in den Kartuschen aufgebraucht sind, kann die Kassette einfach entfernt werden, indem der Deckel **3** geöffnet wird und sie durch eine neue ersetzt wird, wobei der neue Ver-

schluss von den Kanülen **28** durchbrochen wird. Da weder die Kanülen **28** noch irgendein anderes bleibendes Teil des Geräts je in Kontakt mit den Reagenzien kommen, ist die Kontaminationsgefahr gering, und es nicht erforderlich, das Gerät zwischen den Verwendungen zu reinigen, selbst wenn unterschiedliche Reagenzien gebraucht werden.

[0045] Fig. 2 zeigt einen Teil der Kartusche **30** einer weiteren Ausführungsform der Erfindung. Es ist ersichtlich, dass sich der Flüssigkeitsvorratsbehälter **32** an seinem unteren Ende **32a** verjüngt, um eine Öffnung zu bilden, die von einem ringförmigen Rand **34** umgeben ist. Der Behälter **32** und der Rand **34** sind einteilig aus spritzgegossenem Kunststoff hergestellt. Die Bodenöffnung ist durch eine dünne metallische Folienscheibe **36** verschlossen, die einen mittleren gebohrten Durchlass aufweist. Die Scheibe **36** ist in das Ende des Flüssigkeitsvorratsbehälters **31** gepresst, wodurch eine flüssigkeitsdichte Presspassung gebildet wird. Die Scheibe weist einen Durchmesser von 2 mm und eine Dicke von 50 µm auf. Der Durchlass ist im Wesentlichen rund mit einem Durchmesser von ungefähr 40 µm. Dies ist klein genug, um jegliches Austreten von Flüssigkeit aus dem Behälter **32** zu verhindern.

[0046] Diese Ausführungsform wird auf völlig gleiche Weise wie die schon beschriebene Ausführungsform wirksam, trotzdem wird nachzuvollziehen sein, dass sie als zusätzliche Vorteile bietet, dass die Größe des Durchlasses leichter als die Bohrung der Kapillarröhre präzise zu kontrollieren ist und es außerdem keine potenziell gefährliche scharfe Spitze gibt.

[0047] Obwohl Ausführungsformen der Erfindung beschrieben worden sind, wird Fachleuten selbstverständlich sein, dass der Flüssigkeitsvorratsbehälter nicht herausnehmbar zu sein braucht und stattdessen ein integraler Bestandteil des Geräts sein könnte.

### Patentansprüche

1. Kassette mit mehreren Kartuschen (**2**, **30**), um daraus Flüssigkeitsvolumen im Bereich von 10 bis 500 nl zu dispensieren, wobei jede Kartusche einen Flüssigkeitsvorratsbehälter (**4**, **32**) und ein Auslasselement (**6**, **36**), das so angebracht ist, dass es eine Öffnung in dem Flüssigkeitsvorratsbehälter an einem Ende davon verschließt, umfasst, wobei das Auslasselement einen Auslasskanal aufweist, durch welchen das Flüssigkeitsvolumen durch einen Puls eines verdichteten Gases, der am anderen Ende des Flüssigkeitsvorratsbehälters auf die Flüssigkeit angewendet wird, gedrängt werden kann, wobei die Größe des Auslasskanals so gewählt ist, dass ein Flüssigkeitsvolumen in dem genannten Bereich ausgegeben wird.

2. Kassette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens die Flüssigkeitsvorratsbehälter (**4**, **32**) der Kartuschen einteilig ausgebildet sind.

3. Kassette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Auslasskanal einen Durchlass in dem Auslasselement (**36**) aufweist.

4. Kassette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Auslasskanal eine vorstehende Düse (**6**) aufweist.

5. Kassette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Auslasskanal eine Weite im Bereich zwischen 2 und 300 µm aufweist.

6. Kassette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Flüssigkeitsvorratsbehälter (**4,32**) eine Flüssigkeitsmenge enthält und an einem Ende durch ein zerbrechliches abdichtendes Mittel verschlossen ist.

7. Kassette nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das zerbrechliche abdichtende Mittel eine Folienmembran umfasst.

8. Kassette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsvorratsbehälter ein Nukleotid oder Enzym enthalten.

9. Kassette nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsvorratsbehälter ein Enzym enthalten, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die Polymerase, Luziferase, Adenosintriphosphat-Sulfurylase (ATP-Sulfurylase) und ein Nukleotide abbauendes Enzym wie etwa Apyrase umfasst.

10. Flüssigkeitsdispensiergerät mit einer Kassette nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

11. Gerät nach Anspruch 10, das Mittel zur Erzeugung eines Gaspulses umfasst, der auf Flüssigkeit in einem der Vorratsbehälter aufprallt, so dass Flüssigkeit durch den Auslasskanal davon gedrängt wird.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

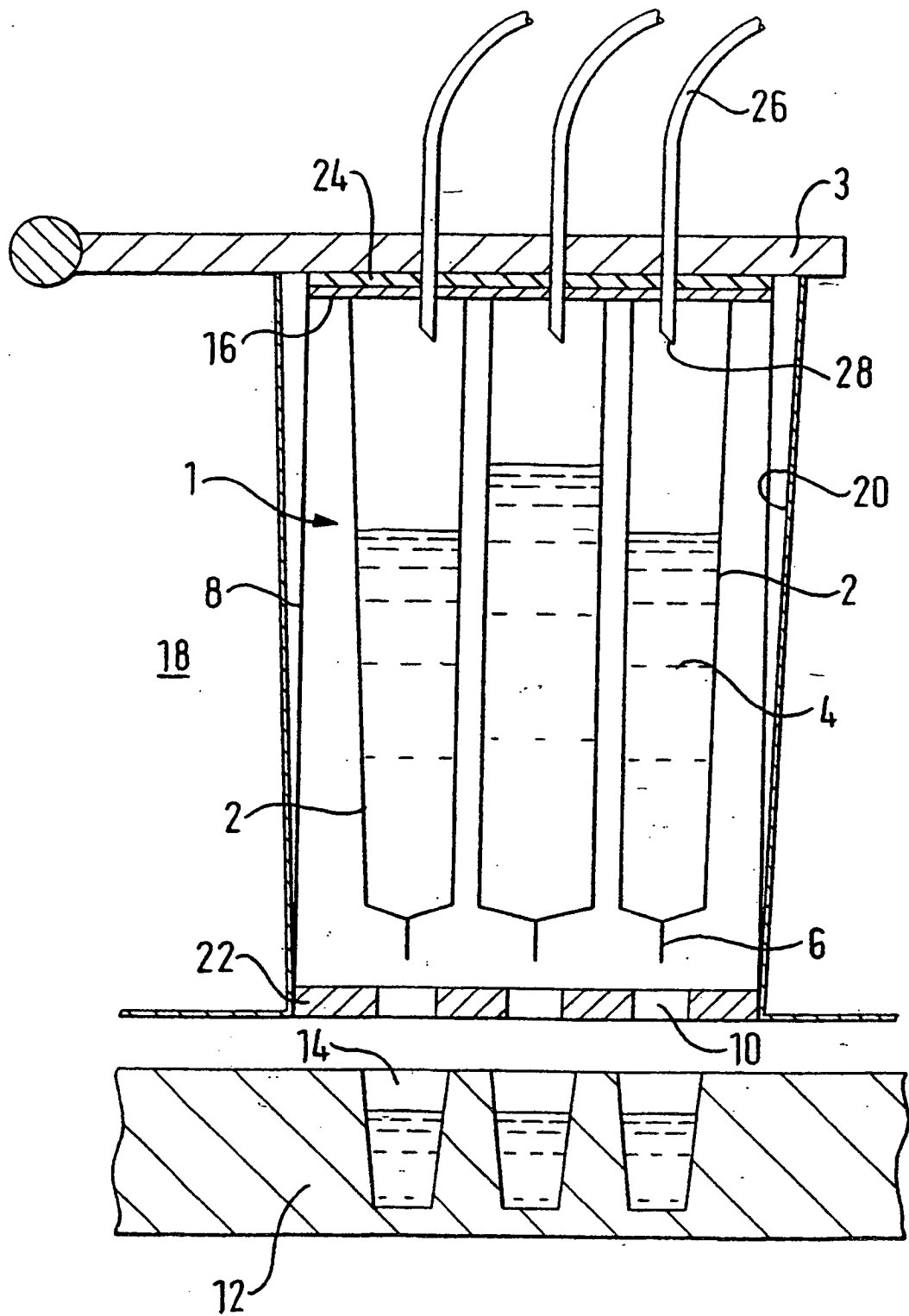


FIG. 1

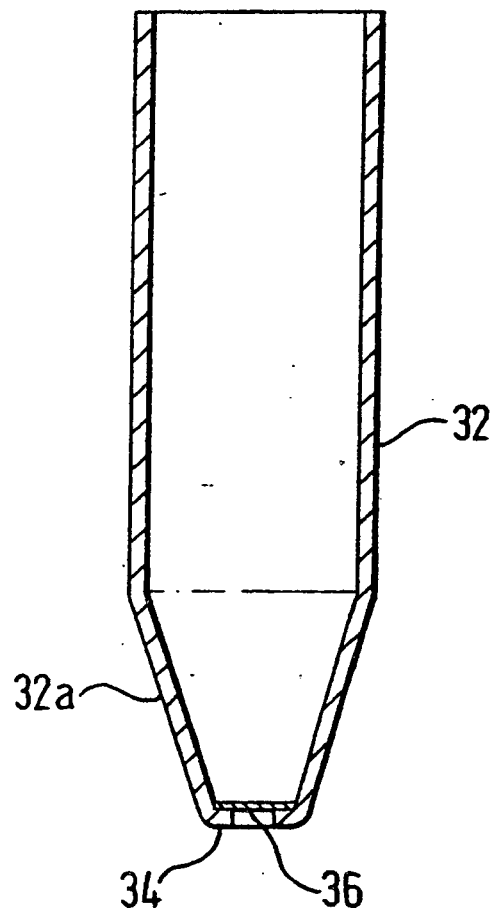


FIG. 2