

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 046 461
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 80105031.1

(51)

Int. Cl.³: **B 01 L 3/02**

(22)

Anmeldetag: 25.08.80

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.03.82 Patentblatt 82/9

(64)

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71)

Anmelder: Stöcker, Winfried, Dr. med.
Krummesserweg 3
D-2419 Rondeshagen bei Lübeck(DE)

(72)

Erfinder: Stöcker, Winfried, Dr. med.
Krummesserweg 3
D-2419 Rondeshagen bei Lübeck(DE)

(54)

Dosiervorrichtungen für Flüssigkeiten oder Gase.

(57)

Es wurden Dosiervorrichtungen erfunden, die von Hand betätigt werden, aber eingesetzt werden können, wie durch Schrittmotoren mit Positionierelektronik angetriebene Präzisionsdosiergeräte. Sie enthalten Spritzenzylinder (Gehäuse, 105), in denen zum Dosieren Kolben (Stempel, 102) einmal oder mehrmals nacheinander um bestimmte Strecken verschoben werden.

Erfindungsgemäß wird die Verschiebestrecke begrenzt durch den Abstand zweier Rastungen voneinander auf einer Rasterstange (101), die nebeneinander mehrere Rastereinteilungen enthält, oder, in einem Spindelsystem, durch den Winkel, um den sich eine Spindel (z. B. 1515) und eine Spindelmutter (1517) gegeneinander verdrehen und der durch den Abstand zweier Rastungen voneinander in einem zirkulären Raster (z. B. einem Rasterring, 1510) oder zweier Anschläge (1002 und 1003) voneinander begrenzt wird.

Zylinder und Kolben sind feste Bestandteile der Dosiervorrichtungen oder sie werden als Präzisionspritzen oder als billige Wegwerfspritzen auswechselbar daran befestigt. Das Dosiergut kann unmittelbar in die Zylinder aufgenommen werden oder man dosiert mit Wegwerf-Pipettenspitzen.

In mehrkanaligen Ausführungsformen gewährleistet eine verbesserte Parallelführung, daß die Strecke, um die sich die Kolben bei jedem Dosierschritt verschieben, in allen Zylindern gleich ist.

Die vorgeschlagenen Dosiergeräte sind verwendbar als Transfer-, Dispensier- und Kollektorpipetten und, mit mehreren nebeneinander einstellbaren Volumina, als Dilutoren.

./...

EP 0 046 461 A1

1. STAND DER TECHNIK

1.1. Kolbenhubpipetten mit Wegwerfspitzen

Vor zwanzig Jahren wurden Flüssigkeiten vorwiegend mit Meßpipetten aus Glas dosiert. Das hat sich seit Einführung der von BERGMANN und SÖLTER (DT-PS 12 91 142, Firma Eppendorf-Gerätebau, Hamburg, Deutschland) beschriebenen Luftpolster-Kolbenhubpipette schlagartig geändert. Auf den Schaft dieser Pipette werden Einwegspitzen gesteckt, die ein größeres Volumen fassen, als mit ihnen pipettiert werden soll. Wenn die gebrauchten Pipettenspitzen durch neue ersetzt werden, gibt es keine unerwünschte Verschleppung eines Teils der dosierten Flüssigkeit von einer Probe zur nächsten, weil Zylinder und Kolben der Pipette durch ein Luftpolster vom Dosiergut getrennt werden und nicht mit ihm in Berührung kommen. Den Vorteil, den das Dosieren mit einem Luftpolster bringt, handelt man gegen eine Reihe von Fehlermöglichkeiten ein:

- a) Luft entweicht in der Regel schneller als Flüssigkeiten durch Lecks im Meßteil der Pipette oder zwischen dem Pipettierschaft und einer schlecht sitzenden oder schlecht gefertigten Spitze. Dadurch entstehen häufig Fehler beim Aufnehmen und beim Abgeben der Flüssigkeit.
- b) Das Volumen eines Gases ändert sich mit der Temperatur viel stärker als das Volumen einer Flüssigkeit. Deshalb führen Temperaturschwankungen im Luftpolster während des Pipettierens zu Fehldosierungen.
- c) Wird die Pipette frei gehalten, dann strömt, auch bei einem gleichmäßigen Lauf des Kolbens im Zylinder, die verdrängte Dosierflüssigkeit ruckartig aus der Pipettenspitze. Die Flüssigkeit ist nämlich bestrebt, ihre Oberfläche möglichst klein zu halten. Die zwischen ihr und dem Pipettenmeßteil befindliche Luft ist kompressibel, und durch die Volumenverkleinerung im Meßteil baut sich zuerst ein Überdruck im Luftpolster auf. Erst wenn dieser Kompressionsdruck größer geworden ist als der durch die Ober-

flächenspannung der Flüssigkeit bedingte Gegendruck, beginnt die Spitze auszulaufen, und zwar springt der erste Teil der Flüssigkeit vor die Spitze. Fällt er als Tropfen ab, dann beginnt der Prozeß von neuem. Dieses Phänomen stört, wenn Volumina unter 10 μ l einer Flüssigkeit hoher Oberflächenspannung dosiert werden sollen.

- d) Hält man eine Pipette beim Dosieren nicht senkrecht, dann füllt sich ihre Spitze mit einem zu großen Volumen, besonders wenn die Flüssigkeitssäule in der Spitze hoch ist. Dieser Fehler ist durch die hohe Dehnungsfähigkeit der Luft und durch den von der Flüssigkeit erzeugten statischen Unterdruck bedingt.
- e) Flüssigkeiten, mit denen sich die Pipettenspitzen stark benetzen, sollten mit Luftpolster-Kolbenhubpipetten nicht dosiert werden, weil sie in unterschiedlich großen Mengen an der Spitze hängenbleiben.
- f) Die Spitzen müssen beim Abgeben des Dosiergutes ganz entleert werden. Dazu überrollt man den federnden Druckpunkt der Pipette. Wenn Flüssigkeiten mit niedriger Oberflächenspannung pipettiert werden, bilden sich dabei Blasen, und diese können die Untersuchung stören. Platzen sie, dann werden benachbarte Analysen verunreinigt oder verdorben (Chromatographie, Blutgruppenbestimmung).

Für jedes unterschiedliche Volumen wurde anfangs eine eigene Kolbenhubpipette gebraucht. Später wurden Pipetten verwendet, die mehrere Volumina dosieren können. Ihr Kolbenhub läßt sich durch Verstellung der Anschläge verändern, entweder in Stufen (z. B. Modell 1100 V der Firma Kontron, Eching, Deutschland) oder stufenlos (z. B. Modell 3100 der Firma Kontron).

Besonders genau kann der Kolbenhub durch ein Mikrometer stufenlos eingestellt werden (z. B. US-PS 3 334 788 oder Finnpipette^R der Firma Müller ratiolab, Dreieich, Deutschland).

1.2. Kapillarkolbenpipetten

Im Gegensatz zu den Luftpolster-Kolbenhubpipetten dosieren die Kapillarkolbenpipetten nicht verschleppungsfrei. Ihre Kolben und Zylinder werden von der dosierten Flüssigkeit benetzt (z. B. Capilettor^R der Firma Labora Mannheim, Deutschland oder Transferpettor^R der Firma Brand, Wertheim, Deutschland). Dafür teilen sie nicht die Nachteile, die das Luftpolster mit sich bringt. Man wird beispielsweise zum Pipettieren von Vollblut die Kapillarkolbenpipetten vorziehen. Der Kolbenhub ist bei diesen Pipetten ebenfalls fixiert, oder er läßt sich in Stufen oder stufenlos verstellen.

1.3. Handdosierer zur mehrmaligen Flüssigkeitsabgabe nacheinander (Dispensierpipetten)

Die bisher beschriebenen Dosiergeräte sind Transferpipetten. Mit ihnen wird ein bestimmtes Volumen aufgenommen und gleich darauf wieder abgegeben. Soll eine größere Menge Flüssigkeit in mehreren kleinen Portionen abgegeben werden, verwendet man "Repeating Dispensors". Ein solches Instrument haben HORN und THIELMANN angegeben (DDR-PS 107 392). Es ist so konzipiert, daß bei jedem Schritt das abgegebene Volumen durch Luft ersetzt wird. In der US-PS 3 161 323 wird ein "Repeating Dispensor" beschrieben, der sich in vielen Labors bewährt hat (Firma Hamilton, Bonaduz, Schweiz). Er enthält eine Mikropräzisionsspritze, deren Kolben durch einen Zahnstangen-Ratschenmechanismus im Zylinder Schritt für Schritt verschoben wird. Das mit jedem Mal abgegebene Volumen ergibt sich aus dem Innenquerschnitt der Spritze und dem Abstand zweier benachbarter Zähne auf der Zahnstange voneinander. Mit derselben Zahnstange kann man nur dann unterschiedliche Volumina je Schritt dosieren, wenn man Spritzen unterschiedlicher Innenquerschnitte bereithält und sie durch Lösen und Wiederbefestigen mehrerer Schrauben auswechselt. Für manche Laborarbeiten wünschte man, daß dieselbe Pipette genaue Volumina nicht nur mehrmals nacheinander abgeben, sondern auch aufziehen könnte. Davor kapituliert der "Hamilton-

Dispensor". Aus seiner Konstruktion ergeben sich zwei weitere prinzipielle Nachteile:

- a) Die Zahnstange wird parallel zum Kolben geführt und nicht in derselben Achse. Die Verbindung des Kolbens mit der Zahnstange neigt deshalb zum Verkanten, und es können sich daraus Fehldosierungen ergeben, besonders wenn die verwendete Spritze dem Verschieben des Kolbens einen erhöhten Reibungswiderstand entgegensetzt.
- b) In den Intervallen zwischen den einzelnen Dosierschritten wird die Zahnstange aus dem Angriff der Klinke entlassen. Jetzt können Rückstellkräfte in der Spritze die Zahnstange um ein Stück zurückschieben. Auch das könnte zu Fehlern beim Dosieren führen.

Der "Hamilton-Dispensor" wurde mehrmals ohne wesentliche Verbesserungen nachgemacht (z. B. DE-OS 27 36 551 und OS 25 25 670). Weiterentwickelt wurde er von der Firma Eppendorf-Gerätebau, Hamburg, Deutschland: In der Multipette 4780^R liegen die antreibende Zahnstange und die Spritze in derselben Achse. Das mit einem Schritt abzugebende Volumen kann ohne Auswechseln der Spritze in mehreren Stufen verändert werden. Dazu schiebt man eine Metallzunge unterschiedlich weit vor die Zahnstange und bestimmt dadurch, um welche Strecke die Zahnstange von der Klinke eines Ratschenmechanismus bewegt wird. Darüberhinaus kann man, wie im "Hamilton-Dispensor", das Dosiervolumen variieren, wenn man Spritzen unterschiedlicher Innenquerschnitte verwendet, die bei der Multipette 4780^R aus Kunststoff bestehen, sehr leicht ausgetauscht und nach Gebrauch weggeworfen werden können. Auch die Multipette 4780^R kann nur in einer Richtung genau dosieren und der Kolben der eingesetzten Spritze ist in der Dosierpause gegen eine unbeabsichtigte Verschiebung nicht gesichert. Diese Nachteile sind in der von der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland, vertriebenen "Sarpette"^R mit Rasterung (siehe unten) beseitigt, die das Dosiervolumen mit einem "passiven Rastwerk" abmißt.

1.4. Prinzip des "passiven" und des "aktiven Rasters"

In einer Pipette, die eine Flüssigkeit aufnehmen und gleich darauf wieder abgeben soll (Transferpipette) kann das Dosier-
volumen durch zwei Anschläge leicht festgelegt werden, die
den Kolbenhub nach oben und unten begrenzen. Soll eine Flüs-
sigkeit mehrmals nacheinander aufgenommen oder abgegeben
werden (Kollektor- oder Dispensierpipette), dann muß sich der
Kolben im Zylinder in derselben Richtung immer wieder um die
gleiche Strecke bewegen lassen. Dazu könnte man einen Zylin-
der mit einer Skala benutzen. Vor jedem Schritt müßte man den
nächsten Skalenwert errechnen und den Kolben dann bis dahin
verschieben (z. B. Dosiermikrometer der Firma Desaga, Heidel-
berg, Deutschland). Das geht aber viel schneller und genauer
mit Hilfe eines Rastwerks.

Die Zahnstange des "Hamilton-Dispensors" (siehe oben) enthält
beispielsweise ein lineares Raster, in das der Vortriebsme-
chanismus direkt eingreift, um die Zahnstange zu verschieben
("aktives Raster"). Sie wird bei jedem Dosierschritt durch
eine gefederte Klinke um eine Strecke versetzt, die gleich
dem Abstand zweier Zähne voneinander ist. Die Zahnstange kann
aber nur in einer Richtung in genauen, dem Raster entsprechen-
den Schritten bewegt werden. Soll sie auch in entgegengesetz-
ter Richtung um genaue Strecken verschoben werden, dann emp-
fiehlt es sich, ein "passives Raster" zu verwenden, das nicht
Bestandteil der Antriebsmechanik ist, sondern den Vorschub nur
markiert, vgl. z. B. Abb. 1. "Passive Rastwerke" gebraucht
man beispielsweise in Stufenschaltern elektrischer Geräte
(Küchenherd) oder in Objektivwechselrevolvern (Mikroskop).

In Schreibmaschinen werden "passive Rastwerke" zum Einstellen
der Zeilen durch das Verdrehen der Schreibwalze mit dem
Handrad benutzt, in der Regel auch zum Unterteilen der Zeilen
in gleichlange Strecken. Die "passiven Rastwerke" befähigen
die Schreibmaschine, einen angeschlagenen Buchstaben wieder
genau zu treffen, auch wenn inzwischen die Schreibwalze längs
und quer mehrmals verstellt wurde. Daran kann man besonders
gut erkennen, wie zuverlässig ein "passives Rastwerk" eine

bestimmte Position festlegen kann. Dieses Prinzip wird in der vorliegenden Erfindung für Dosiergeräte übernommen. Es wird bereits bei der "Sarpette^R mit Rasterung" der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland, benutzt. Dieses Gerät funktioniert wie eine Luftpolster-Kolbenhubpipette, deren Kolbenhub aber nicht durch zwei Anschläge begrenzt wird, sondern durch den Abstand zweier "passiver Rastungen" voneinander auf einer Stange mit mehreren Rastungen. Ein bestimmtes Volumen wird in eine Wegwerfspitze aufgezogen und in Teilschritten wieder abgegeben. Die "Sarpette^R mit Rasterung" hat den Nachteil, daß für jedes abzugebende Dosiervolumen eine eigene Pipette gebraucht wird und daß der Gesamthub des Kolbens nicht in beliebig kurze Teilstrecken zerlegt werden kann, weil zwei Rastungen aus Platzgründen einen bestimmten Mindestabstand voneinander haben müssen.

Die Schreibwalze einer Schreibmaschine kann außer von einem Handrad auch von einem Ratschenmechanismus verdreht werden, dessen Klinke in ein zirkuläres ("aktives") Raster eingreift und es um einen oder um mehrere Zähne bewegt, vergleichbar dem linearen Verschieben der Zahnstange im "Hamilton-Dispensor" (nur ein Zahn) oder in der Eppendorf-Multipette (ein Zahn oder mehrere Zähne). Ein solcher kreisender Ratschenmechanismus kann in Verbindung mit einem Spindelsystem ebenfalls zur Konstruktion eines Dosiergerätes dienen, wie in dieser Erfindung gezeigt wird (z. B. Abb. 10).

1.5. Bisherige Verwendung von Spindeln für Dosiergeräte

Durch ein Spindelsystem können in Kolbenhubpipetten vor dem Pipettieren die den Hub begrenzenden Anschläge genau eingestellt werden (US-PS 3 334 788 und DE-OS 26 32 970).

Spindelsysteme werden aber auch zum direkten Verschieben des Kolbens in einem Spritzenzylinder eingesetzt, z. B. im Dosiermikrometer der Firma Desaga, Heidelberg, Deutschland, oder in vielen motorgetriebenen Dosiergeräten. Mit Spindeln kann man durch kleine Stellwinkel und durch einen flachen

Gewindeanstieg den Kolben um sehr kleine Schritte bewegen. Der Kolben läßt sich trotzdem immer noch um sehr große Strecken verschieben, wenn die Spindel um mehrere Touren gedreht wird. Dadurch ist man in der Lage, mit derselben Spritze nacheinander sehr kleine und sehr große Volumina zu dosieren. Darüberhinaus läßt sich nach SUNDSTRÖM mit Spindeln ein nahezu ruckfreies Gleiten des Kolbens im Zylinder erreichen (DE-AS 27 31 102):

Wenn sich eine Kolbendichtung leicht elastisch verformen läßt und der Haftreibungskoeffizient zwischen Zylinder und Kolbendichtung hoch ist, dann bewegt sich der Kolben ruckartig im Zylinder, anstelle gleichmäßig zu gleiten. Auch bei einer guten Spritze ruckt der Kolben ein wenig, wenn er den Haftreibungswiderstand überwunden hat. Der resultierende Fehler kann durch einen Schraubmechanismus reduziert werden. Dabei wird durch ein Gewinde zwischen Kolben und Zylinder der axiale Vorschub des Kolbens mit einer Drehbewegung verknüpft, und der axial gerichtete Ruck zu Beginn jedes Dosierschritts verkleinert sich entsprechend dem Radius und der Steigung des Gewindes auf einen Bruchteil. Die von SUNDSTRÖM empfohlenen Einwegspritzen, deren Kolben ein selbstschneidendes Außengewinde tragen, sind aber sicher für das Pipettieren mit hoher Präzision viel zu ungenau, obwohl sie dafür eigentlich vorgesehen sind. Im übrigen ist das Prinzip bereits seit über zehn Jahren durch die "Spritze mit Gewindekolben" bekannt (Firma Hamilton, Bonaduz, Schweiz, Katalog H-79, S. 22). Bei dieser trägt die Kolbenstange ein Gewinde, das sich in einer mit dem Spritzenzylinder starr verbundenen Mutter dreht. Dabei dreht sich die Dichtung des Kolbens mit, während sich der Kolben nahezu ruckfrei axial verschiebt.

1.6. Motorgetriebene Dosiergeräte

Für die Konstruktion motorgetriebener Dosiergeräte eignen sich Spindelsysteme besonders gut. Es werden aber auch Zahnstangen mit Schneckenantrieb und andere Systeme einge-

setzt. Bei guten Geräten kann der Stempel im Spritzengehäuse in beide Richtungen genau verschoben werden. Man erreicht kleinste definierte Hubverschiebungen mit einem Übersetzungsgetriebe oder mit einer Spindel, deren Gewinde sehr flach ansteigt. Die Spindel kann parallel zum Spritzenkolben liegen oder besser in derselben Achse. In letzter Zeit werden zum Antrieb Schrittmotoren bevorzugt. Sie werden durch eine Positionierelektronik angesteuert.

Beispiele für motorgetriebene Dosiergeräte: Microlab M^R und Microlab P^R der Firma Hamilton, Bonaduz, Schweiz; Dosierwerk des "Automatic Clinical Analyzer" der Firma Du Pont, Wilmington, Delaware, USA; Reagenzdosierer 5211 der Firma Eppendorf-Gerätebau, Hamburg, Deutschland; für mehrere Spritzen gleichzeitig: RIA-Sample-Processor der Firma LKB-Wallac, Turku, Finnland; Autodrop-Titertek^R der Firma Flow Laboratories, Bonn. Diese Geräte sind sehr vielseitig, weil sie in Aufnahme- und in Abgaberrichtung genau dosieren können und weil sie einen großen Volumenbereich abdecken. Sie sind aber auch teuer, beanspruchen viel Arbeitsfläche und können nicht so leicht von einem Laborplatz zum anderen transportiert werden wie ein Handgerät.

1.7. Mehrkanalige Dosiergeräte

Damit man dem Bedürfnis des Laborpersonals nach einer Verkürzung der Arbeitszeit entgegenkommen konnte, hat man in der Vergangenheit Dosiergeräte mit mehreren Kanälen entwickelt. In einer von der Firma Flow Laboratories, Bonn, Deutschland, vertriebenen Multititer^R-Pipette sind beispielsweise mehrere der oben beschriebenen Kolbenhubpipetten zusammengefaßt. Diese Pipetten gibt es auch mit verschiedenen Handgriffen für verschiedene zu dosierende Volumina (Finnipette^R DT-OS 27 00 096) oder mit stufenlos verstellbarem Hub (Titertek^R-Multikanal-Pipettierhandgriff der Firma Flow Laboratories, Bonn, Deutschland).

Die Firma Hamilton (Bonaduz, Schweiz) vertreibt einen "Terasaki-Dispensor", mit dem man nach dem Prinzip des oben

beschriebenen "Hamilton-Dispensors" sechs Spritzen nebeneinander betätigen kann. Diesem Gerät fehlt eine genaue Führung: Wenn sich in einer der Spritzen der Kolben schwer verschieben läßt, dann verkantet sich das Gestänge, und die Kolben auf der Seite der schwergängigen Spritze werden nicht so weit verschoben wie es vorgesehen ist, auf der anderen Seite umso weiter. Das führt zur Abgabe unterschiedlicher Volumina in den verschiedenen Spritzen. Außerdem können die einzelnen Spritzenzylinder beim Aufziehen der zu dosierenden Flüssigkeit unbemerkt um ein Stück zurückrutschen. Wenn sie beim Abgeben der Flüssigkeit wieder vorgeschoben werden, entsteht ein Dosierfehler. Dieses Gerät ist daher für ein zuverlässiges und genaues Dosieren nicht geeignet.

Bei einigen großen, motorgetriebenen Mehrkanal-Dosiergeräten werden die gegeneinander zu verschiebenden Kolben und Zylinder parallel geführt und gegen ein Verrutschen gesichert, z. B. Autodrop-Titertek^R der Firma Flow Laboratories; RIA-Sample-Processor^R der Firma LKB-Wallac; Seromat^R der Firma Greiner, Nürtingen, Deutschland.

Auch für die Mehrkanal-Dosiergeräte der vorliegenden Erfindung mit beispielsweise sechs oder zwölf Spritzen ist eine exakte Gradführung erforderlich, z. B. eine beidseitige Buchsenführung. Sie darf aber nicht zu schwer sein, wenn das Gerät zum Dosieren in der Hand gehalten werden soll. Sie ist daher schwächer auszulegen als es in Tischgeräten möglich ist. Um den Verlust an Belastbarkeit zu kompensieren, kann die Gradführung erfindungsgemäß von einer Gelenkparallelführung unterstützt werden, wie sie von Pressen für Kumpelzwecke bekannt ist (Hallmann, U. C., "Patentanmeldung leicht gemacht", 1977, Hans-Holzmann-Verlag Bad Wörishofen, Ss. 48 ff).

Es ist auch möglich, mit Schlauchpumpen mehrere Proben gleichzeitig zu pipettieren, diese Geräte dürften sich aber nur für semiquantitatives Dosieren eignen (z. B. Schlauchpumpe der Firma Jungkeit, Nörten-Hardenberg, Deutschland, oder Autospotter^R der Firma Desaga, Heidelberg, Deutschland). Ebenfalls nicht geeignet für ein genaues Dosieren im Mikroliterbereich

sind die eher zum Abfüllen von Flüssigkeiten vorgesehenen Geräte nach DT-PS 24 59 365, DE-OS 28 00 771 und DE-OS 27 25 835. Bei der in DE-AS 24 15 021 beschriebenen Mikropipettiereinrichtung wird dieselbe Flüssigkeit gleichzeitig in mehrere Gefäße getropft. Die Volumenabgabe ist ungenau und von der Oberflächenspannung der zu pipettierenden Flüssigkeit abhängig. Wenn ein Kanal verstopft ist, dann wird das für diesen Kanal vorgesehene Volumen auf die anderen Kanäle verteilt.

2. AUFGABE DER ERFINDUNG

Die bisher bekannten, von Hand zu betätigenden Dosiergeräte weisen eine Reihe verschiedener Nachteile auf, die oben im einzelnen beschrieben wurden. Bei den Pipetten der vorliegenden Erfindung sind diese Nachteile zu beseitigen. Die Pipetten sollen genau dosieren und in ihrer Funktion ebenso vielseitig sein wie gute, durch Schrittmotoren mit Positionierelektronik getriebene Präzisionsdosiergeräte. Ein und dieselbe Pipette soll dementsprechend gebraucht werden können

- a) als Kolbenhubpipette, mit der man sicher ist vor Verschleppungsfehlern (trennendes Luftpolster zwischen Volumenabmeßteil und Dosiergut, Wegwerfspitzen),
- b) wie eine Kapillarkolbenpipette, mit der Verschleppungsfehler möglich sind (kein Luftpolster, dadurch wird der Sollwert des Dosiervolumens genauer eingehalten, fest eingebaute Spritze),
- c) wie eine Kapillarkolbenpipette, mit der man sicher ist vor Verschleppungsfehlern (kein Luftpolster, Wegwerfspritzen),
- d) als Dispensierpipette (gleiche oder verschiedene definierte Volumina können mehrmals nacheinander abgegeben werden), die in der Dosierpause gegen eine unbeabsichtigte Verstellung gesichert ist,
- e) als Kollektorpipette (Dispensierpipette mit umgekehrter

Dosierrichtung),

- f) als Dilutorpipette (Verdünnung eines kleinen Probenvolumens in einer großen Menge Lösungsmittel; die Pipette hat dafür nacheinander kleine und vergleichsweise sehr große Volumina präzise zu dosieren, ohne daß zwischendurch Teile ausgetauscht werden müssen).

In den mehrkanaligen Ausführungsformen sind alle diese Funktionen zu vervielfältigen. Die verschiedenen Kanäle müssen mit der gleichen Richtigkeit und Genauigkeit dosieren.

3. WESENTLICHE MERKMALE DER ERFINDUNG UND LÖSUNG DER ERFINDUNGSAUFGABE

Für die Dosiergeräte dieser Erfindung werden vorwiegend Präzisionsspritzen benutzt, deren Kolben (Stempel) bei einem Dosierschritt um eine bestimmte Strecke im Zylinder (Gehäuse) verschoben werden. Der Gesamthub jedes Kolbens wird in eine bestimmte Anzahl Teilstrecken zerlegt.

Die eine Ausführungsform der Erfindung enthält zur Begrenzung der Teilstrecken nebeneinander mehrere lineare "passive Raster" (Abb. 1 und 2). Diese Pipette kann mit derselben Spritze nacheinander verschiedene definierte Volumina abgeben oder aufnehmen. Mit dieser Konstruktion können die Strecken, um die der Kolben bei einem Pipettierschritt verschoben wird, nicht beliebig kurz sein, weil zwei Rastungen einen bestimmten Mindestabstand voneinander haben müssen.

Eine Verkürzung des Dosierhubs könnte man durch ein Übersetzungsgetriebe zwischen Meßwerk und Kolben erreichen, oder der Kolben wird, wie bei den meisten Ausführungsformen dieser Erfindung, durch ein Spindelsystem im Spritzengehäuse verschoben. Jedem Drehwinkel einer Spindel gegen eine Spindelmutter ist ein bestimmter Kolbenvorschub zugeordnet. Der Drehwinkel kann durch zwei Anschläge begrenzt werden (z. B. Abb. 10) oder durch zwei Rastungen eines zirkulären "passiven Rastwerks" (z. B. Abb. 3).

Das zirkuläre "passive Rastwerk" erfüllt hier die gleiche

Funktion wie eine Steuerschaltung in einem Dosiergerät mit Schrittmotor. Es unterteilt den Kolbenhub in beliebig kleine definierte Strecken und erlaubt es, daß bestimmte Volumina einmal oder mehrmals nacheinander aufgenommen oder abgegeben werden. Mit Pipetten, die mehrere "passive Rastwerke" enthalten, können nacheinander verschiedene Volumina dosiert werden, ohne daß Spritzen zwischen den Pipettierschritten ausgewechselt werden müssen (z. B. Abb. 4). Diese Pipetten eignen sich daher auch als Dilutoren, abgesehen davon, daß sie auch als Transfer-, Dispensier- und Kollektorpipetten verwendet werden können.

Das Spindelsystem kann den zusätzlichen Vorteil bringen, daß sich der Kolben nahezu ruckfrei in axialer Richtung verschieben läßt, weil er gleichzeitig im Zylinder gedreht werden kann (Abb. 6).

Es werden Konstruktionen vorgeschlagen, die ein stufenloses Einstellen der Dosiervolumina erlauben (z. B. Abb. 8 und Abb. 10).

Die Pipetten können mit fest eingebauten Kolbenhubeinheiten ausgerüstet sein oder mit Präzisionsspritzen oder mit Spritzen, die man bei einem Probenwechsel ganz oder teilweise verwirft. Man kann auch mit aufzusteckenden Einweg-Pipettenspitzen dosieren.

Bei den Mehrkanalpipetten werden die Stempel in den Gehäusen durch eine besondere Führung genau parallel verschoben, wodurch in allen Kanälen gleiche Volumina dosiert werden.

Es werden mehrere bevorzugte Ausführungsformen beschrieben, um zu zeigen, wie sich die Aufgabe der Erfindung lösen läßt. Für einige Dosiergeräte, die nur einen Teil der Funktionen zu beherrschen brauchen, werden spezielle Konstruktionen dargestellt.

4. BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

4.1. Gehäuse und Stempel

Die Dosiervorrichtungen dieser Erfindung weisen als zentralen Bestandteil ein oder gleichzeitig mehrere längliche Gehäuse auf, in denen je ein Stempel dicht abschließend gleitet. Der Stempel teilt das Gehäuse in zwei Räume. Der eine Raum ist für den Druckausgleich nach außen hin offen, in den anderen wird beim Dosieren das zu dosierende Gas oder die zu dosierende Flüssigkeit eingefüllt, oder er ist mit der zu dosierenden Flüssigkeit einer separaten Füllkammer durch ein nach außen hin im übrigen geschlossenes Hohlraumsystem, gegebenenfalls über ein Luftpolster, verbunden. Bestandteile dieses Hohlraumsystems können Kanülen, Schläuche oder Pipettenspitzen sein. Gehäuse und Stempel sind fest im Pipettenkörper integriert, oder es werden austauschbare Präzisionspritzen beliebigen Durchmessers eingesetzt, mit Hohlzylindern aus Glas oder Metall oder Kunststoff und mit Kolben, deren Dichtungen aus Kunststoff, Gummi oder Metall bestehen. Es können auch Einwegspritzen aus Kunststoff mit Kolbendichtungen aus Gummi verwendet werden, die man bei jedem Wechsel des Pipettiergutes im Ganzen austauscht. Für ein verschleppungsfreies Pipettieren reicht es auch, wenn nur das Gehäuse und die Kolbendichtung ersetzt werden. Die Kolbenstange ist dann fest ins Pipettiergerät eingebaut. In diesem Fall kann die Pipette mit einem Abwurfmechanismus versehen sein, der die Gehäuse und die Kolbendichtungen abstreift. Dazu wird ein Ring entlang der Kolbenstange vorgeschoben oder die Kolbenstange wird voll zurückgezogen. Ein ähnlicher Mechanismus kann gegebenenfalls auch für das Abwerfen von Pipettenspitzen vorgesehen werden.

4.2. Begrenzung des Kolbenhubs durch Rastungen oder Anschläge

Beim Pipettieren werden Gehäuse und Stempel in axialer Richtung gegeneinander verschoben. Einer bestimmten Verschiebestrecke ist ein dem Innenquerschnitt des Gehäuses proportio-

nales Dosiervolumen zugeordnet. Diese Strecke wird durch den Abstand zweier Rastungen oder zweier Anschläge voneinander festgelegt.

Bei einer Pipette mit "passivem Rastwerk" ist die Verschiebung des Stempels im Gehäuse mit der Verschiebung eines Rasters gegen einen Rastfolger gekoppelt. Zu Beginn jedes Pipettierschrittes wird der Rastfolger gegen Federkraft aus der Rastung gedrängt. Der Rastfolger zeigt das Ende des Schrittes dadurch an, daß er spürbar in die nächste Rastung federt, siehe z. B. Abb. 1 und Abb. 4.

"Passive Rastwerke" bieten für die Konstruktion einer Pipette mehrere grundlegende Vorteile:

- a) Die Pipette kann aus der gleichen (nicht endständigen) Position des Stempels heraus in beide Richtungen genau dosieren.
- b) Im Rahmen der Kapazität des Dosiergeräts kann der Stempel beliebig oft nacheinander verschoben werden, gleichgültig in welche Richtung.
- c) Während der Dosierpause ist die Stellung des Stempels durch die "passive Rastung" gegen ein unbeabsichtigtes Verschieben gesichert.
- d) Mit ein und derselben Pipette können verschiedene Volumina dosiert werden, wenn sie gleichzeitig mehrere Rastwerke enthält, wie es in den Abb. 1, 4 und 15 dargestellt ist. Man kann z. B. 100 μ l aufziehen und dieses Volumen im ganzen oder in 10- μ l-Schritten oder in 2- μ l-Schritten wieder abgeben, je nachdem, welches Rastwerk gerade eingeschaltet ist. Die Begrenzung des größeren Volumens kann durch ein besonders deutliches Einrasten hervorgehoben werden, wenn der entsprechende Rastfolger durch einen zweistufig arretierbaren Druckknopf stärker gegen das Raster gedrückt wird.
- e) Durch mehrfaches Überrennen der Rastungen können ganze Vielfache der eingestellten Volumina dosiert werden.

Die Kraft, die den Rastfolger gegen das Raster drängt, ist so einzustellen, daß die Rastung markant genug wird und

nicht versehentlich überrannt werden kann. Der Rastzustand muß sich aber auch leicht genug lösen lassen, damit nicht jeder Pipettierschritt mit einem starken Ruck beginnt. Ein "passives Rastwerk" kann z. B. aus einem Oberflächenprofilraster und einem federnden Rastfolger bestehen, oder auch aus einem magnetischen Raster und einem der magnetischen Anziehung oder Abstoßung unterworfenen Rastfolger. Bei einigen der hier beschriebenen Dosiergeräte kann man die Abstände der Rastungen oder der Anschläge voneinander stufenlos verstellen (Abb. 2, 9, 10, 11) oder es können festgelegten Abständen unterschiedlich große Vorschübe des Spritzenstempels in Stufen (Abb. 14) oder stufenlos zugeordnet werden (Abb. 8). Dadurch lassen sich mit einer bestimmten Spritze beliebige Volumina oder mit Spritzen beliebiger Innenquerschnitte gleiche Volumina abmessen. Jeder Pipettierschritt soll noch vollständig ausgeführt werden können, auch in den extremen Positionen des Kolbens in der Spritze. Das kann man durch geeignete Federungen an den Endpunkten erreichen, die dem letzten Schritt einen Widerstand entgegensetzen, aber seine vollständige Ausführung noch erlauben, oder durch akustische Signale, wie sie in Schreibmaschinen eingebaut sind, um das Zeilenende anzukündigen.

4.3. Spindelsysteme

Das kleinste mit einer Spritze dosierbare Volumen ist gleich dem Produkt aus dem Innenquerschnitt des Zylinders und dem kleinsten genau abmeßbaren Vorschub des Kolbens im Zylinder. Für ein genaues Dosieren im Mikroliterbereich kann man daher Spritzen mit einem sehr kleinen Innenquerschnitt verwenden, oder man nimmt eine dickere Spritze und verschiebt den Kolben um nur sehr kurze Strecken. Jedem definierten Kolbenvorschub entspricht eine bestimmte Strecke im Meßbereich der Pipette. Sehr kleine Strecken können aber mit einfachen mechanischen Mitteln nicht genau genug abgemessen werden. Für die meisten Ausführungsformen dieser Erfindung ist

deshalb eine Übersetzung zwischen Meßwerk und Stempel vorgesehen; durch die einer Meßstrecke ein verkleinerter Vorschub zugeordnet wird. (Beim Pipettieren großer Volumina könnte die Übersetzung auch umgekehrt werden.)

Ein geeignetes Übersetzungsgetriebe ist in Abb. 14 dargestellt. Viel einfacher als in dieser Abbildung läßt sich die gewünschte Verkleinerung des Vorschubs durch ein Spindelsystem konstruieren: Wird eine Spindel gegen eine Mutter um 360° gedreht, dann verschiebt sie sich in Längsrichtung um die mit der Gewindesteigung angegebene Strecke h .

In der gleichen Zeit legt der Umfang der Spindel den Weg $2 r\pi$ zurück. Dieser Weg ist um $2 r\pi / h$ mal länger als der axiale Vorschub. Wenn das Gewinde um 1 mm pro 360° ansteigt, dann steht demnach an der Peripherie eines auf die Spindel fest montierten Ringes von 31,8 mm Durchmesser 100 mal mehr an Meßstrecke zur Verfügung als in Längsrichtung. Dadurch kann ein um ein Hundertstel kleineres Volumen abgemessen werden, als es in axialer Richtung möglich ist. Es ist aber mit derselben Pipette auch möglich, ein viel größeres Volumen zu dosieren. Man braucht dazu die Spindel nur um einen größeren Winkel zu drehen, gegebenenfalls um über 360° . Die Spindelkonstruktion deckt auf diese Weise einen sehr breiten Volumenbereich ab und ermöglicht es, daß mit einer Spritzenfüllung eine Vielzahl kleinster Volumina dosiert werden kann. Spindeln haben den weiteren Vorzug, daß die Steigung ihres Gewindes dem Innenquerschnitt der Spritzen angepaßt werden kann. Deshalb lassen sich zur Konstruktion von Dosiergeräten, die Volumina im metrischen oder in einem anderen System pipettieren sollen, beliebige Spritzen verwenden.

Für ein Spindelsystem läßt sich das Prinzip des "passiven Rasters" platzsparend ausnutzen. Ein lineares Raster (Abb. 1 und Abb. 2) muß nämlich, ohne Übersetzung, ebenso lang sein wie die Strecke, um die der Kolben insgesamt verschoben werden kann, weil jede Rastung nur einmal benutzt wird. Beim Spindelsystem wird dagegen in den meisten Fällen ein Rasterring während eines Gesamthubs um mehrere Runden

gedreht und jede Rastung wird dabei mehrmals in Anspruch genommen.

4.4. Stempelvortrieb

Die Präzision der Dosiergeräte dieser Erfindung hängt davon ab, wie genau der Kolben den ihm für jedes Dosiervolumen vorgegebenen Hub im Zylinder einhält. Wo der Kolbenvortrieb spielfrei mit dem Rastwerk gekoppelt ist, wird vom Antrieb keine besondere Genauigkeit verlangt, und es ist deshalb für ein exaktes Dosieren unwesentlich, wie der Kolben angetrieben wird. Die Pipette kann in diesem Fall beispielsweise durch direkten axialen Druck auf die Kolbenstange betätigt werden (Abb. 1), durch einen linearen Ratschenmechanismus (Abb. 3, 4), durch ein Handrad (Abb. 1, 4, 6, 8, 9, 15), durch einen Zahnriemen, einen Seilzug oder durch andere mechanische Mittel. Ein Rasterring könnte auch gleichzeitig als Handrad dienen, dazu ließen sich z. B. die in den Abb. 6 und 8 dargestellten Konstruktionen entsprechend reduzieren. Wo die Antriebsmechanik aber ein funktioneller Bestandteil des Rastwerks ist, wie in Abb. 13, oder wo sie ein Bindeglied zwischen Meßteil und Kolbenvortrieb ist (Abb. 10, 11, 12), muß sie präzise ausgebildet sein.

Zum Füllen oder Entleeren einer Pipette muß häufig der Stempel im Gehäuse von einer Extremstellung in die andere verschoben werden. Das ist bei einem Stempel, der von einer Zahnstange angetrieben wird, im allgemeinen kein Problem. Für Spindelsysteme kann eine geeignete Übersetzung eingebaut werden (Grobtrieb) oder es werden aufklappbare Spindelmuttern verwendet. Spindeln mit geringer Eigenhemmung (z. B. Kugelumlaufspindeln oder Spindeln mit steilem Gewinde) lassen sich auch durch axial gerichteten Druck verschieben. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, bei entsprechender Konstruktion das Gehäuse vom Pipettenkörper zu lösen und gegen den Stempel zu bewegen.

4.5. Ausführungsbeispiele

Es werden einige der Möglichkeiten dargestellt, wie die vorliegende Erfindung ausgestaltet werden kann.

Die Abbildungen geben schematisch das Prinzip der jeweiligen Ausführung wieder und nicht die endgültige Ausbildungsform.

Die einzelnen Bausteine der verschiedenen Konstruktionen lassen sich in vielen Fällen frei kombinieren.

4.5.1. _ Pipette mit "passivem" Stangenrastwerk (Abb. 1)

Im (nicht abgebildeten) Pipettenkörper befindet sich eine Rasterstange 101, die mit der Stange eines Spritzenkolbens 102 eine Einheit bildet oder mit ihr lösbar verbunden ist. Das Steckprofil 103 am unteren Ende der Kolbenstange wird in die Aussparung einer elastischen Kolbendichtung 104 gedrückt, mit der es dann formschlüssig und spielfrei zusammenhängt. Das Spritzengehäuse 105 kann durch eine geeignete Klemmvorrichtung am Pipettenkörper befestigt werden (Spritzengehäuse und Kolbendichtung z. B. aus Wegwerfmaterial). Verschiebt man die Rasterstange durch direkten Druck oder Zug oder durch ein Verdrehen des Handrads 106 (ggf. kombiniertes Mikrometer-Makrometer-Rändelrad wie in Mikroskopen zur Fokussierung) axial im Pipettenkörper, dann verschiebt sich auch die Kolbendichtung um die gleiche Strecke im Spritzengehäuse, und der Raum 108, der das Dosiérgut enthält oder mit ihm in Verbindung steht, wird vergrößert oder verkleinert.

Der Hub je Pipettierschritt wird durch das eingestellte Rastwerk 107 vorgegeben. In der abgebildeten Einstellung kennzeichnet jede beim Betätigen der Pipette spürbare Rastung ein dosiertes Volumen von $3 \mu\text{l}$, wenn das Spritzengehäuse einen entsprechenden Innenquerschnitt aufweist. Zum Dosieren unterschiedlicher Volumina können auch gleichzeitig mehrere Rastwerke eingestellt werden.

Nach dem Pipettieren löst man das Spritzengehäuse vom

Spritzenkörper und zieht die Kolbenstange ganz heraus. Dabei streift der Innenkragen des Spritzengehäuses die Kolbendichtung ab.

Dieses Gerät eignet sich als Transferpipette und als Dispensier- und Kollektorpipette.

4.5.2. Wechsellaster für Pipette mit "passivem" Stangenrastwerk (Abb. 2)

Die in Abb. 1 demonstrierte Pipette enthält vier verschiedene Rasteinteilungen, die man durch das Eindrücken des entsprechenden federnden Rastfolgers zur Volumenkennzeichnung autorisieren kann.

Das obere Beispiel der Abb. 2 zeigt die aufgerollt dargestellte Außenfläche einer im Querschnitt zwölf-eckigen Rasterstange mit zwölf verschiedenen Rastern. Durch ein Verdrehen der Rasterstange kann eines der zwölf Raster mit einem Rastfolger (hier nicht abgebildet) zusammengebracht werden, wodurch man das zu pipettierende Volumen festlegt (hier, bei entsprechendem Innenquerschnitt des Spritzengehäuses, zwischen 2 μ l und 20 μ l).

Die Stellung der Rasterstange ist gegen ein unbeabsichtigtes Verdrehen durch einen Schnäpper gesichert. Für das Dosieren von 1 μ l werden zwei gegeneinander versetzte 2- μ l-Raster benutzt, gegen die zwei auf gleicher Höhe liegende Rastfolger gedrückt werden, weil die Rastungen eines 1- μ l-Rasters zu nahe beieinander lägen. Das gleiche erreicht man auch mit einem einzigen 2- μ l-Raster, wenn dieses mit zwei entsprechend versetzten Rastfolgern in Verbindung steht.

Unten ist die Außenfläche einer zylindrisch geformten Rasterstange abgebildet, mit der bei entsprechendem Innenquerschnitt des Spritzengehäuses stufenlos Volumina zwischen 3 μ l und 10 μ l eingestellt werden können. Diese Stange wird z. B. durch eine Schraube (nicht abgebildet) drehsicher arretiert.

4.5.3. Zahnstangenpipette mit Ringrastwerk (Abb. 3)

Der Gesamthub des Kolbens kann mit einer Rasterstangenpipette (Abb. 1) nicht in beliebig kurze Teilstrecken zerlegt werden, weil zwei Rastungen aus Platzgründen einen bestimmten Mindestabstand voneinander haben müssen. Diesem Nachteil könnte man abhelfen, wenn man die Kolbenstange nicht direkt an der Rasterstange befestigt, sondern zwischen beide ein Übersetzungsgetriebe baut. Dadurch würde aber der Maximalhub der Rasterstange größer, und eine vertretbare Länge des Pipettenkörpers wäre bald überschritten.

Für eine Pipette, deren Kolben mehrmals nacheinander um sehr kleine Strecken verschoben werden soll, eignet sich für die erforderliche Übersetzung zwischen Meßwerk und Kolben ein Spindelsystem mit einem Ringrastwerk besser als ein Getriebe, beispielsweise in Form eines Drillmechanismus, wie er in Abb. 3 dargestellt ist:

Durch zwei gefederte Druckknöpfe wird ein gegenläufiger Ratschenmechanismus betätigt, der eine drehfixierte Spindel 301 und eine an der Spindel befestigte Kolbenstange 302 axial verschiebt und gleichzeitig eine im Pipettenkörper gelagerte Spindelmutter 303 zwangsläufig verdreht. Die Spindelmutter ist fest mit einem oder mit mehreren verschiedenen Rasterringen 304 drehstarr verbunden. Durch das Einrasten des Rastfolgers 305 beim Betätigen der Druckknöpfe wird das zu dosierende Volumen spürbar begrenzt. Während der Kolben im Zylinder von der einen in die andere Extremposition verschoben wird, dreht sich der Rasterring mehrmals um seine eigene Achse, und jede Rastung wird dabei mehrmals benutzt. Der gesamte Kolbenhub im Spritzengehäuse 306 wird auf diese Weise vom Ringrastwerk in eine bestimmte Anzahl Teilstrecken zerlegt, die viel kürzer sein können, als es mit einem

Rasterstangenmechanismus möglich ist.

Für Pipetten kann dieser Drillmechanismus im übrigen auch immer dann verwendet werden, wenn durch eine axial gerichtete Bewegung eine Drehbewegung erzeugt werden soll. Das Gewinde des Spindel systems muß steil genug ansteigen und der Reibungswiderstand zwischen Spindel und Spindelmutter darf nicht zu hoch sein, weil das System sonst dem axial gerichteten Druck eine zu hohe Eigenhemmung entgegenstellte.

Die in Abb. 3 gezeigte Konstruktion kann für Transferpipetten, Dispensier- und Kollektorpipetten eingesetzt werden. Mit mehreren, verschieden unterteilten, Rasterringen kann man sie auch als Dilutoren gebrauchen, weil sie für einen breiteren Volumenbereich verwendet werden können als die Pipette mit Zahnstangenraster der Abb. 1.

4.5.4. Pipette mit Ringrastwerk und drehfixierter Spindel (Abb. 4)

Im Beispiel der Abb. 3 wird durch das Verschieben einer drehfixierten Spindel in axialer Richtung eine Spindelmutter angetrieben. In Abb. 4 dagegen wird eine drehfixierte Spindel 401 durch eine im Pipettengehäuse gelagerte rotierende Spindelmutter 402 axial verschoben. Die Längswelle 403 wird von der Querswelle 404 über das Kegelrad 405 und eines der beiden Kegelräder 406 und 407 gedreht. Antrieb der Querswelle durch ein Handrad 408 (ggf. kombiniertes Mikrometer-Makrometer-Rändelrad) oder durch einen Druckknopf 409 mit Ratschenmechanismus 410. Je nachdem ob sich das Kegelrad der Längswelle mit dem linken oder mit dem rechten Kegelrad der Querswelle in Eingriff befindet (Stellung a oder Stellung b des Schnäppers 411), wird durch die Betätigung des Druckknopfes 409 die Spindelmutter 402 im Uhrzeigersinn oder dagegen verdreht. Dabei werden die drehfixierte Spindel 401 und der mit ihr starr verbundene Spritzenkolben 412 nach

oben oder nach unten geschoben. Der Kolbenvorschub wird durch ein Rastwerk in definierte Strecken unterteilt, deren Länge dem Drehwinkel proportional ist, den zwei benachbarte Rastungen eines eingestellten Rasterrings 413 zueinander einnehmen.

Während der Spritzenkolben von einer Extremstellung in die andere verschoben wird, drehen sich die Rasterringe der Abb. 4 um mehrere Touren, und dieselben Rastungen werden mehrmals benutzt. Dadurch wird Platz gespart, aber alle Rastungen müssen den gleichen Abstand voneinander haben. Es können daher nur Volumina dosiert werden, die einen natürlichen Bruchteil des Volumens darstellen, das bei einer vollen Umdrehung des Rasterrings aufgenommen oder abgegeben wird. Es gibt in der Pipette der Abb. 4 z. B. keinen Ring für das Dosiervolumen von $9 \mu\text{l}$. Diesem Mangel kann man dadurch abhelfen, daß man einige Rasterringe durch eine geeignete Übersetzung mit der Längswelle in Beziehung bringt. Es bietet sich auch eine andere Möglichkeit an:

Durch ein Spindelsystem mit genügend steilem Gewindeanstieg kann es erreicht werden, daß sich die Spindelmutter um höchstens 360° dreht, während die Spritze ihr ganzes Volumen aufnimmt oder abgibt. Jetzt können Rasterringe für beliebige Volumina eingesetzt werden, weil die Abstände der Rastungen voneinander nicht mehr im Umfang der Rasterringe aufgehen müssen. Für diese Lösung empfehlen sich Spindeln und Rasterringe mit möglichst großen Durchmessern.

Es ist aber auch eine Konstruktion ganz ohne Rastwerk denkbar, bei der der Drehwinkel, um den man die Spindelmutter bei jedem Pipettierschritt verstellt, durch eine Begrenzung des Hubs im Druckknopf (409) festgelegt wird. Dieses Gerät hätte im Vergleich zu den Luftpilster-Kolbenhubpipetten und zu den Kapillarkolbenpipetten den entscheidenden Vorteil, daß sein

Spritzenkolben um viel kleinere Strecken exakt verschoben werden kann.

Verwendung als Transferpipette, als Dispensier- und Kollektorpipette und als Dilutor.

4.5.5. Gewinderastwerk (Abb. 5)

Das Rastwerk der Abb. 4 kann durch ein Gewinderastwerk ersetzt werden: Man bringt an der Innenfläche des Zylinders 414 (Abb. 4) ein Gewinde 501 mit Rastungen 502 an (Rastergewinde, Abb. 5). Die Steigung des Rastergewindes ist dem Gewinde der Spindel-mutter angepaßt. Ein federnder Rastfolger (nicht abgebildet) am oberen Ende der drehfixierten Spindel wird gegen das Rastergewinde gedrängt. Der Abstand der einzelnen Rastungen im Rastergewinde voneinander definiert die Verschiebestrecke des Kolbens im Spritzengehäuse je Pipettierschritt.

Wenn die Konstruktion ein einfaches Austauschen des Gewinderastwerks erlaubt, kann diese Pipette auch verschiedene (beliebige) Volumina dosieren.

Verwendung als Transferpipette und als Dispensier- und Kollektorpipette mit fest eingestelltem Volumen.

4.5.6. Pipette mit Ringrastwerk und sich drehendem Kolben (Abb. 6)

Die in den Abbildungen 3 und 4 gezeigten Pipetten enthalten drehfixierte Spindeln. Wenn ein Kolben in einem Spritzengehäuse aber um sehr kleine Strecken verschoben werden soll, ist es besser, den axialen Vorschub mit einem Verdrehen der Kolbendichtung gegen das Spritzengehäuse zu kombinieren, weil dadurch das Rucken in axialer Richtung vermindert wird (vgl. 2.5.). Das wird durch eine Konstruktion ermöglicht, für die ein Beispiel in Abb. 6 dargestellt ist:

Durch ein Handrad 601 wird ein Vierkantrohr 602 verdreht. In diesem gleitet in axialer Richtung teleskopartig ein Würfel 603, der nach unten in

eine Spindel übergeht. Das untere Ende der Spindel ist über ein Steckprofil trennbar, aber formschlüssig und gegeneinander nicht verdrehbar mit einer Kolbendichtung verbunden. Bei der axialen Verschiebung des Kolbens dreht sich die Kolbendichtung zwangsläufig mit. Der Drehwinkel wird für jeden Pipettierschritt durch ein Rastwerk 604 festgelegt.

Anwendung als Transferpipette, Dispensier- und Kollektorpipette, mit mehreren Rasterringen als Dilutorpipette für einen sehr großen Volumenbereich.

4.5.7. _ Tourenzählerrastwerk _ (Abb. _7_)

Für Dosiergeräte, deren Kolben durch ein Spindelsystem in einem Spritzengehäuse verschoben wird, kann ein Tourenzählerrastwerk zur Begrenzung des Dosiervolumens eingesetzt werden, besonders, wenn sich die Spindel bei jedem Dosierschritt viele Male zu drehen hat, z. B. bei einem sehr flachen Gewindeanstieg. Man stellt die Zahl der für das gewünschte Volumen erforderlichen Spindelumdrehungen digital ein. Die einzelnen Zählräder sind miteinander so gekoppelt, daß sich mit jeder vollen Tour eines Rades ein links davon gelegenes Rad um eine Stufe weiter dreht.

Subtrahierende Zähler, wie in Abb. 7, vermindern diese Zahl mit jeder Tour und blockieren oder rasten bei Null. Durch eine Hebelbewegung wird wieder der zuvor festgelegte Zahlenwert eingestellt. Addierende Zähler beginnen mit Null und blockieren oder rasten, wenn der eingestellte Zahlenwert erreicht wird.

Wenn die Spindel zu schnell gedreht wird, besteht Gefahr, daß die Raststellung überrannt wird. Das könnte aber durch eine Vorrichtung verhindert werden, die die Spindel kurz vor Erreichen der Raststellung abbremst.

4.5.8. Scherenmechanismus mit Spindeltrieb und Ringrastwerk (Abb. 8)

Bei dieser einfachen Konstruktion lassen sich die Dosiervolumina stufenlos einstellen:

Eine durch zwei Lager 801 und 802 im Pipettenkörper befestigte Spindel 803 kann durch ein Handrad 804 in beide Richtungen verdreht werden. Dadurch nähern sich die beiden Spindelmutter 805 und 806 einander oder sie entfernen sich voneinander. Die Spindelmutter sind mit den rechts abgebildeten Schenkeln des Scherenmechanismus gelenkig verbunden, gegen ein Verdrehen um die Spindelachse aber gesichert (z. B. quer durchbohrte Zylinder). Auf der anderen Seite der Schere sind an zwei Gelenken 807 und 808 ein Kolben 809 und ein Halter für ein aufzusteckendes Spritzengehäuse 810 befestigt, die beim Öffnen und Schließen der Schere gegeneinander bewegt werden. Dabei gleitet das Hauptgelenk 811 in einer am Pipettenkörper befestigten Langlochführung 812. Auf die Spindel ist ein Rasterring 813 fest montiert. Dieser kann auch mit dem Handrad 804 kombiniert werden. Durch die Rastungen wird der gesamte Kolbenhub in gleichlange Teilstrecken zerlegt. (Die Mittelpunkte der Spindelmutter beschreiben beim Verdrehen der Spindel einen Bogen um das Hauptgelenk 811. Einen zweiten Bogen um das Hauptgelenk beschreiben die Mittelpunkte der beiden Gelenke auf der linken Seite der Abbildung. Der rechte Bogen wird, entsprechend der Steigung des Spindelgewindes und dem Abstand zweier Rastungen voneinander, in eine bestimmte Anzahl gleichlanger Strecken aufgeteilt. Jeder dieser Strecken ist eine bestimmte Teilstrecke des Bogens links zugeordnet, die gleich der Verschiebestrecke des Kolbens gegen den Zylinder ist.) Dieses Gerät kann mehrere Rasterringe mit unterschiedlichen Rastereinteilungen enthalten. Darüberhinaus ist es möglich, das mit jedem Rasten dosierte Volumen

stufenlos einzustellen. Dazu werden die beiden linken Schenkel nach vorübergehendem Lösen der Halteschrauben 814 und 815 teleskopartig verkürzt oder verlängert, z. B. mit zwei eingebauten Mikrometerschrauben. Je weiter diese Schenkel herausgezogen sind, umso größer ist das mit jedem Rasten dosierte Volumen, und umso mehr wird die Kapazität des Spritzengehäuses ausgenutzt.

Anwendung als Transferpipette, Dispensier- und Kollektorpipette, mit einem Rastwerk wie in Abb. 4 auch als Dilutor.

4.5.9. Schraubmeßwerk (Abb. 9)

Mit dem Scherenmechanismus der Abb. 8 kann das Dosiervolumen stufenlos festgelegt werden. Für eine Pipette, deren Kolbendichtung sich im Zylinder drehen soll (vgl. Abb. 6), ist der Scherenmechanismus aber nicht geeignet. Hier bietet sich eine andere Konstruktion an, mit der man das zu dosierende Volumen ebenfalls stufenlos einstellen kann:

Durch ein Handrad 901, das mit Rückstellfedern versehen ist, wird eine Querwelle 902 verdreht. Dabei wird über die Kegelräder 903 und 904 (langsam) oder 905 (schnell) eine Längswelle 906 mitgedreht. Die Längswelle treibt zwei gegenläufige zirkuläre Ratschen 907 und 908 an, die durch einen (nicht abgebildeten) Schaltmechanismus allein (a, b) oder gleichzeitig (c, d) in Funktion gesetzt werden können. Die Zahnkränze beider Ratschen sind mit einer Spindelmutter 402 der Abb. 4 oder mit einem Vierkantrohr 602 der Abb. 6 starr verbunden und treiben diese an. Durch die Schnäpper 909 und 910 wird die Stellung der Zahnkränze in der Dosierpause und beim Zurückstellen der Ratschenklinke gesichert.

Über eine Kupplung 911 kann ein Rastwerk an die Längswelle 906 angeschlossen werden (a, b, c). Diesem gehört eine Zahnwalze 912 an und ein Zahnrad 913 mit

Innengewinde, das sich von der Zahnwalze entlang einer Spindel 914 zwischen zwei rastenden Begrenzungen 915 und 916 hin und her schrauben läßt. Die untere Begrenzung ist fest, und hier sind Rastung und Rastfolger in Eingriff, wenn sich das Handrad in Nullstellung befindet. Die obere Begrenzung kann stufenlos durch ein Verdrehen auf der Spindel verstellt werden. Diese Einstellung wird durch eine gefederte Kontermutter 917 gesichert. Rastung und Rastfolger können so gestaltet werden, daß sie gegen einen erhöhten Widerstand überrollt werden können (zum Ausblasen einer Pipettenspitze).

Anwendung: Je nach Funktionszustand als Transferpipette (c), als Kollektorpipette (a) und zum Dispensieren (b). (Funktionszustand d zum freien Verschieben des Kolbens im Spritzengehäuse in beide Richtungen.) Mit diesem System könnten Pipetten ausgerüstet werden, die einen sehr breiten Volumenbereich abdecken sollen.

4.5.10. Ratschenantrieb mit verstellbarem Drehwinkel für ein Spindelsystem (Abb. 10)

In der Abb. 9 wurde ein Ratschenantrieb gezeigt, mit dem man wegen der besonderen Gestaltung des Meßwerks eine Spindel oder eine Spindelmutter um beliebige Winkel zwischen 0° und über 360° verstellen kann. Für Dosiergeräte, deren Spindeln sich bei einem Pipettierschritt um weniger als 360° zu drehen brauchen, genügt eine einfachere Konstruktion.

Sie besteht aus

- a) einem drehfixierten Außenring 1001, der einen festen 1002 und einen verstellbaren Anschlag 1003 trägt,
- b) einem Treibring 1004 mit einem zwischen den Anschlägen des Außenrings pendelnd zu bewegenden Anschlag 1005 und einer Klinke 1006,
- c) einem Zahnring 1007, der z. B. mit einer Spindel-

mutter (wie 402 in Abb. 4) oder mit einem Vierkantrohr 602 der Abb. 6 starr verbunden ist, und der von der Klinke des Treibrings in einer Richtung verdreht werden kann.

Während der Treibring entgegen der Antriebsrichtung bewegt wird oder während er sich in Nullstellung befindet, ist der Zahnring durch den Schnäpper 1008 gegen ein Verdrehen gesichert. Der Treibring kann beispielsweise direkt durch ein Handrad betätigt werden oder durch einen Umlenkhebel, vergleichbar dem Papierschnelleinzugshebel einer Schreibmaschine. Durch eine geeignete Federung wird der Treibring am Ende jedes Pipettierschritts in die Ausgangsposition zurückgedreht. In dieser Stellung befindet sich die Klinke 1006 unter einer Abdeckung 1009, damit sie das Zurückdrehen der Spindel nicht behindert, wenn die Spritze gefüllt wird, oder wenn, gegebenenfalls, ein zweiter, gegenläufiger, Ratschenmechanismus in Funktion gesetzt wird.

Verwendung für Dispensier- oder Kollektorpipetten; mit einem zweiten, gegenläufigen Ratschenmechanismus auch für Dilutoren (Aufnahmevermögen und Abgabevermögen unabhängig voneinander einstellbar); wenn die Anschläge des Außenrings als federnde Druckpunkte ausgebildet sind, auch für Kolbenhubpipetten mit Luftpolster zwischen Meßteil und Dosiergut.

4.5.11. Pendelmechanismus und Vorgabemechanismus (Abb. 11)

Der Pendelmechanismus ist noch einfacher gestaltet als der Ratschenantrieb. Er besteht aus einem drehfixierten Außenring 1101, der eine feste 1102 und eine verstellbare Rastung 1103 trägt (beide Rastungen können um einen kleinen Winkel überrollt werden, es können auch Anschläge mit gefederten Druckpunkten sein), und aus einem Innenring 1104 mit einem Rastfolger 1105, der z. B. mit einer Spindelmutter (wie 402 in Abb. 4) oder mit dem Vierkantrohr 602 der

Abb. 6 starr verbunden ist. Der Innenring kann durch ein Handrad (nicht abgebildet) in beide Richtungen bewegt werden, wodurch sich der Kolben im Zylinder verschiebt. Eine Federung im Handrad drängt den Innenring aus jeder Stellung zurück in die Nullposition.

Anwendung: Als Transferpipette.

Für eine Verwendung als Dispensier- und Kollektorpipette könnte man diese Ausführung abwandeln: Dazu muß der einmal eingestellte Drehwinkel nach jedem Pipettierschritt wieder neu vorgegeben werden (Vorgabemechanismus). Sobald der Rastfolger 1105 die Rastung 1106 erreicht hat, wird der Innenring durch einen geeigneten, mit der Antriebsmechanik kombinierten Sperrmechanismus (nicht abgebildet) an einem weiteren Verdrehen gehindert, gleichzeitig wird der Außenring gelöst und dann in derselben Richtung wie vorher der Innenring verdreht, bis die Rastung 1107 den Rastfolger 1105 erreicht hat. Jetzt wird wieder der Außenring festgestellt, der Innenring gelöst, und der Vorgang kann von neuem beginnen. Dadurch läßt sich Spindelssystem um einen einmal stufenlos eingestellten Winkel beliebig oft nacheinander in derselben Richtung verdrehen.

4.5.12. Gegendrehrastwerk (Abb. 12)

Der Vorgabemechanismus in Abb. 11 verlangt es, daß der Außenring und der Innenring abwechselnd arretiert werden. Dazu ist eine aufwendige Konstruktion erforderlich. Eine einfachere Ersatzlösung bietet dieses Gegendrehrastwerk.

Es besteht aus einem Außenzylinder 1201, einem Treibzylinder 1202 und einem Innenzylinder 1203. Alle drei sind verdrehbar. Der Treibzylinder reicht nicht bis in die im oberen Teil der Abbildung dargestellte Ebene. Hier trägt der Außenzylinder eine feste 1204 und eine verstellbare Rastung 1205 zur stufenlosen

Begrenzung des Drehwinkels, und der Innenzylinder einen Rastfolger 1206. Der Innenzylinder ist z. B. mit einer Spindelmutter 402 (Abb. 4) oder mit einem Vierkantrohr 602 (Abb. 6) starr verbunden. Wird er verdreht, dann verschiebt sich im Spritzengehäuse der Kolben.

Der Treibzylinder 1202 wird beispielsweise durch ein Handrad oder durch einen Hebelmechanismus bewegt (nicht abgebildet). Durch ihn kann der Außenzylinder mittels der Klinken 1207 und 1208 im Uhrzeigersinn gedreht werden und der Innenzylinder in umgekehrter Richtung. Solange Außen- und Innenzylinder gerade nicht angetrieben werden, sichern die beiden Schnäpper 1209 und 1210 ihre Position.

Zum Abgeben eines vorher durch die Rastung 1205 eingestellten Volumens wird der Rastfolger 1206 durch eine Bewegung des Treibzylinders von der Rastung 1204 bis zur Rastung 1205 transportiert. Der Außenzylinder kann sich dabei nicht mitdrehen, weil er durch den Schnäpper 1210 daran gehindert wird. Zum Dispensieren muß derselbe Drehwinkel wieder vorgegeben werden. Dazu dreht man mit dem Treibzylinder den Außenzylinder in umgekehrter Richtung, bis die Rastung 1204 den Rastfolger 1206 erreicht hat. Dabei steht der Innenzylinder still, weil der Schnäpper 1209 ein Mitdrehen nicht erlaubt. Jetzt ist die Pipette wieder zur Volumenabgabe bereit.

Anwendung: Dispensierpipette.

4.5.13. Revolvermechanismus (Abb. 13)

Dieser Mechanismus kann eine Spindel um sehr genaue Winkel verdrehen, jedoch nur in eine Richtung, wenn kein Schaltgetriebe mit Rückwärtsgang vorhanden ist. Er besteht aus drei Zylindern, deren äußerer 1301 feststeht und vom Körper der Pipette gebildet wird. Im äußeren Zylinder gleitet ein Treibzylinder 1302, der nach unten gedrückt werden kann und dann durch

eine Feder wieder zurückgestellt wird. Am Treibzylinder befindet sich außen ein Stift 1303, der in einer Führungsbahn 1304 des Außenzylinders läuft. Die Führungsbahn ist so gestaltet, daß der Treibring bei seiner Abwärtsbewegung für eine kurze Strecke im Uhrzeigersinn ausgelenkt wird, und in entgegengesetzter Richtung, wenn er wieder nach oben gleitet. Der innere Zylinder trägt an seiner Außenfläche erhabene Nockenflächen 1305 (Nockenflächenzylinder 1306). Er wird durch eine sich von der Innenfläche des Treibzylinders abhebende Rastfläche 1307, die an den Nockenflächen 1305 angreift, in Bewegung gesetzt. Die Rastfläche hat genau zwischen zwei Nockenflächen Platz. Der Nockenflächenzylinder ist mit einer Spindelmutter (wie 402 in Abb. 4) oder mit einem Vierkantrohr (602 in Abb. 6) starr verbunden. Wenn er gedreht wird, verschiebt sich im Spritzengehäuse der Kolben.

Am Treibzylinder außen befinden sich keilförmige erhabene Flächen 1308, die formschlüssig in die entsprechenden Aussparungen 1309 des äußeren Zylinders 1301 passen. Dadurch wird der Treibzylinder 1302 im äußeren Zylinder spielfrei in exakter Stellung gehalten, solange er herabgedrückt ist.

Die Position der Spindel wird in der Dosierpause durch einen Schnäpper 1310 gesichert.

Wenn der Treibzylinder einmal voll durchgedrückt wird, dann drehen sich der Nockenflächenzylinder und die mit ihm in Verbindung stehende Spindel oder Spindelmutter um einen Winkel von $360^\circ / n$ (n = Zahl der vorhandenen gleich breiten Nockenflächen).

Anwendung: Nur als Dispensierpipette oder Kollektor-pipette.

4.5.14. Rastwerk mit Übersetzungsgetriebe und Kupplung
(Abb. 14)

Mit Hilfe eines Schaltgetriebes kann ein und derselbe Rasterring mehrere unterschiedliche Volumina begrenzen. Ein solches Schaltgetriebe kann z. B. in die Pipetten eingebaut werden, die in Abb. 4 oder Abb. 8 dargestellt sind.

Auch die Spindel kann durch ein Schaltgetriebe in mehreren Stufen angetrieben werden, wenn man mit einer Spritze sehr kleine Volumina dosiert, aber von Zeit zu Zeit ihr ganzes Volumen voll auffüllen oder abgeben will, um beispielsweise die Spritze zu spülen (Feintrieb und Grobtrieb).

4.5.15. Mehrkanalpipette mit doppeltem Spindelantrieb
(Abb. 15)

Mehrkanalpipetten können die Effektivität der Laborarbeit erheblich steigern und auch dazu beitragen, daß sich Untersuchungsergebnisse besser miteinander vergleichen lassen.

Bei dem Gerät der Abb. 15 befinden sich in einem Gehäuseblock 1501 zwei Spritzengehäuse 1502, die durch eine Gegenplatte 1503 an einem Verschieben gehindert werden. In den Spritzengehäusen gleiten parallel nebeneinander die Kolben 1504, die am Stempelblock 1505 mit einer weiteren Gegenplatte 1506 befestigt sind. Im Stempelblock ist eine Welle 1507 gelagert, die man durch ein Handrad 1508 (gegebenenfalls mit Grob- und Feintrieb) verdrehen kann. Mit der Welle drehen sich die Rasterringe 1509 und 1510 und die Kegelräder 1511 und 1512. Dadurch werden über die Kegelräder 1513 und 1514 die beiden Spindeln 1515 und 1516 angetrieben, die ein zueinander gegensinnig verlaufendes Gewinde tragen (wenn das Kegelrad 1511 umgedreht und links vom Kegelrad 1513 eingebaut wird, können zwei gleiche Spindeln verwendet werden). Die Spindeln drehen sich in den

Spindelmuttern 1517 und 1518 und bewegen dadurch den Gehäuseblock 1501 und den Stempelblock 1505 parallel aufeinander zu oder voneinander weg. Gleichzeitig verschieben sich die Kolben in beiden Gehäusen jeweils um die gleiche Strecke.

Das eingeschaltete Rastwerk 1510 zerlegt den Gesamthub des Kolbens in den Spritzengehäusen in kleine Teilstrecken: In der abgebildeten Einstellung wird beim Verdrehen des Handrades ein Dosiervolumen von 3 μ l durch das Rastwerk spürbar gekennzeichnet.

Das abgebildete Gerät enthält nur zwei Kanäle, es können aber auch Pipetten mit sehr viel mehr nebeneinander oder hintereinander stehenden Spritzen konstruiert werden. Man kann auch mehr Rasterringe einbauen oder andere, in den vorigen Abbildungen gezeigte Rastwerke und Antriebe benutzen.

Zum Pipettieren ohne Verschleppung kann man den ganzen Gehäuseblock mit den Spritzengehäusen und Kolbendichtungen nach Lösen der Schrauben 1519 modulartig auswechseln. Dabei streifen die Innenkragen 1520 der Spritzengehäuse die Kolbendichtungen 1521 von den Kolbenstangen ab. Die Steckprofile der Kolbenstangen werden in die elastischen Kolbendichtungen der neuen Spritzen gedrückt, mit denen sie dann formschlüssig und spielfrei zusammenhängen.

4.5.16. Gelenkparallelführung für Mehrkanalpipetten (Abb. 16)

In einem mehrkanaligen Dosiergerät muß sichergestellt sein, daß alle Kanäle gleich große Volumina dosieren. Dafür ist es erforderlich, daß bei jedem Pipettierschritt die Stempel in jedem Gehäuse um genau die gleiche Strecke verschoben werden. Das erreicht man dadurch, daß man die Stempel und die Gehäuse fest in ihre Halterungen montiert und sie streng parallel zueinander führt. Für die Parallelführung bietet die Erfindung mehrere Möglichkeiten:

a) eine Doppelspindelführung wie in Abb. 15,

- b) eine ein- oder mehrbahnige starre Führung (z. B. Buchsen-, Prismen-, Kugelrollbahn-, Zylinderrollbahn- oder Kulissenführung),
- c) eine Gelenkparallelführung (z. B. Scherengelenkführung oder Führung wie in Abb. 16),
- d) eine Kombination der unter a, b und c genannten Möglichkeiten miteinander.

Das Prinzip der Scherengelenkführung wird hier nur angedeutet, es läßt sich durch einen Vergleich mit der Abb. 8 erkennen: Die Enden der beiden oberen Schenkel der Schere würden in einer Langlochführung der Stempelhalterung gleiten, die Enden der beiden unteren Schenkel in einer Langlochführung der Gehäusehalterung.

In Abb. 16 wird die exakt parallele Führung außer durch zwei seitliche Buchsen 1601 und 1602 zusätzlich durch eine Gelenkkonstruktion gewährleistet. Diese besteht aus zwei Winkelhebeln 1603 und 1604, die im Gehäuseblock 1605 drehbar gelagert (Lager 1606 und 1607) und miteinander durch eine Zugstange 1608 verbunden sind. (Für lange Verschiebestrecken der Kolben in den Spritzengehäusen kann eine zweite Zugstange erforderlich sein, die die beiden oben abgebildeten Ecken der Winkelhebel miteinander verbindet.) Die Winkelhebel stehen außerdem mit der Halterung 1609 der Stempel 1610 durch zwei Gelenkstangen 1611 und 1612 in Verbindung.

Durch diese Gelenkparallelführung wird verhindert, daß die Stempel auf der einen Seite der Mehrkanalpipette weiter verschoben werden als auf der anderen Seite. Wenn beispielsweise die rechts abgebildete Spritze dem Verschieben des Stempels einen erhöhten Widerstand entgegensetzt, dann besteht bei der Volumenabgabe die Tendenz, daß die Stempel in der linken Hälfte der Abbildung weiter vorgeschoben werden als

rechts. Das wird aber durch die Gelenkparallelführung verhindert: Sie wandelt den Schub auf der einen Seite in einen Zug auf der anderen Seite um.

Wenn die Spritzen in einem Feld angeordnet sind, dann sind Buchsen oder Prismen an allen vier Ecken des Feldes anzubringen und senkrecht zueinander stehende Gelenkführungen einzubauen.

4.6. Anwendungsbeispiele

Die folgenden Anwendungsbeispiele gelten für diejenigen Ausführungsformen der Erfindung, die gleichzeitig geeignet sind als Transferpipetten, als Dispensier- und Kollektorpipetten und als Dilutoren, z. B. die Geräte nach Abb. 1, 4 und 15.

4.6.1. Einzeldosierung von 25 μ l Blut (Abb. 4)

Das 25- μ l-Rastwerk wird eingestellt, in eine Wegwerfspritze oder in eine auf das Spritzenende gesteckte Pipettenspitze werden durch Verdrehen des Handrades 2 x 25 μ l aufgezogen (von einer Rastung bis zur übernächsten drehen), davon werden 25 μ l in das Sekundärgefäß abgegeben (einfacher Rastabstand), der Rest wird mit der Spritze oder mit der Pipettenspitze verworfen.

Wichtiger Vorteil: Kein Fehler durch unberechenbare Benetzung der Pipettenspitze, kein Fehler durch Verschleppung, keine zerspringenden Luftblasen.

4.6.2. Gleichzeitiges Dispensieren zwölf verschiedener Blutgruppenreagenzien (Abb. 15)

Für die Bestimmung der wichtigsten Blutgruppenmerkmale eines Menschen ist es allgemein üblich, aus etwa zwölf Tropffläschchen die Reagenzien nach Augenmaß auf eine Platte oder in Reagenzröhrchen zu tropfen. Jedes Fläschchen muß einzeln geöffnet und wieder verschlossen werden, auch wenn nur eine einzige Untersuchung anliegt.

Im Gegensatz dazu können die Reagenzien unmittelbar in einer zwölfkanaligen erfindungsgemäß ausgebildeten

Pipette aufbewahrt werden. Mit diesem Gerät können einmal oder viele Male nacheinander zwölf genau bemessene gleichgroße Tropfen durch einen einzigen Handgriff dosiert werden.

Die Pipette steht in einem Gestell, das die Ausgänge der Spritzen verschließt, damit die Reagenzien nicht antrocknen. Abgesetzte Teilchen einer Suspension roter Blutkörperchen können vor dem Dosieren aufgewirbelt werden, z. B. durch einen Hohlzylinder aus Stahl, den man in der Spritze mit einem Magneten mehrmals hin und her schiebt.

Wichtigste Vorteile: Erhebliche Zeitersparnis, genaue Dosiervolumina in allen zwölf Kanälen.

4.6.3. Verdünnen mehrerer 5- μ l-Proben in je 200 μ l Lösungsmittel (Abb. 4)

Am Spritzenende wird ein Schlauch mit einem Fassungsvermögen von über 5 μ l befestigt. Das 5- μ l-Rastwerk und das 100- μ l-Rastwerk werden eingestellt (5- μ l-Rastwerk mit weicher Rastung, das andere wird durch einen zweistufigen Druckknopf mit härterer Rastung betrieben).

Die Spritze wird mit Lösungsmittel gefüllt, und ein Volumen bis zur ersten 100- μ l-Rastung wird wieder abgegeben. 5 μ l Luft ansaugen (zur besseren Trennung des Lösungsmittels von der Probe), 5 μ l Probe ansaugen, Schlauchende abwischen, oder, wenn eine Kanüle verwendet wird, ein sauberes Filtrierpapier durchstechen, 210 μ l ins Sekundärgefäß abgeben (das 100- μ l-Raster wird dabei zweimal überrollt, es rastet am Ende des Verdünnungsschritts ein).

4.6.4. Waschen von Platten mit mehreren Reaktionsgefäßen (Abb. 15)

Zum Waschen von Platten während eines Festphasen-Immunoassays (z. B. Mikrotiter^R-Platten) kann eine erfindungsgemäß konstruierte Mehrkanal-Dispensierpipette mit einem Absauger kombiniert werden. Jeder

Kanal des Dispensers steht mit einem Reaktionsgefäß über einen Schlauch oder über eine Kanüle in Verbindung, durch die er eine bestimmte Menge Waschflüssigkeit abgeben kann. Über ein T-Stück desselben Schlauches oder über einen anderen Schlauch wird die Flüssigkeit durch ein Vakuum wieder abgesaugt. Es ist zweckmäßig, wechselweise zu dispensieren und abzusaugen.

Diese Methode ist auch für das Waschen von planen Reaktionsplatten nach STÖCKER geeignet (Europ. Patentanmeldung 79103987.8). Auf diesen Platten befinden sich Reaktionsfelder, die durch eine wasserabstoßende Beschichtung voneinander getrennt sind. Zum Waschen wird eine zweite Platte aus einem wasserabweisenden Stoff in geeignetem Abstand unter die Reaktionsplatte gelegt. Gegenüber jedem Reaktionsfeld hat die zweite Platte eine Bohrung, durch die der Mehrkanaldispenser die Waschflüssigkeit ausgeben und der Absauger sie wieder entfernen kann.

4.6.5. Verschiedene weitere Anwendungsmöglichkeiten

Die Dosiergeräte können zum Probenauftrag bei der Dünnschichtchromatographie benutzt werden, besonders wenn sehr kleine Volumina dosiert werden müssen.

Sie können auch zur Druckfiltration oder Druckdialyse verwendet werden. In diesen Fällen werden ein Filter oder eine Membran auf dem Boden einer Spritze befestigt, oberhalb derer die zu filtrierende oder die zu dialysierende Flüssigkeit durch eine seitliche Bohrung einfließen kann. Dieser Zufluß wird während der Filtration oder der Dialyse verschlossen, z. B. durch ein eingebautes Ventil.

7. INHALTSVERZEICHNISDOSIERVORRICHTUNGEN FÜR FLÜSSIGKEITEN ODER GASE

1.	<u>STAND DER TECHNIK</u>	2
1.1.	Kolbenhubpipetten mit Wegwerfspitzen	2
1.2.	Kapillarkolbenpipetten	4
1.3.	Handdosierer zur mehrmaligen Flüssigkeits- abgabe nacheinander (Dispensierpipetten)	4
1.4.	Prinzip des "passiven" und des "aktiven Rasters"	6
1.5.	Bisherige Verwendung von Spindeln für Dosiergeräte	7
1.6.	Motorgetriebene Dosiergeräte	8
1.7.	Mehrkanalige Dosiergeräte	9
2.	<u>AUFGABE DER ERFINDUNG</u>	11
3.	<u>WESENTLICHE MERKMALE DER ERFINDUNG UND LÖSUNG DER ERFINDUNGSAUFGABE</u>	12
4.	<u>BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG</u>	14
4.1.	Gehäuse und Stempel	14
4.2.	Begrenzung des Kolbenhubs durch Rastungen oder Anschläge	14
4.3.	Spindelsysteme	16
4.4.	Stempelvortrieb	18
4.5.	Ausführungsbeispiele	19
4.5.1.	Pipette mit "passivem" Stangenrastwerk	19
4.5.2.	Wechselraster für Pipette mit "passivem" Stangenrastwerk	20
4.5.3.	Zahnstangenpipette mit Ringrastwerk	21
4.5.4.	Pipette mit Ringrastwerk und drehfixierter Spindel	22
4.5.5.	Gewinderastwerk	24
4.5.6.	Pipette mit Ringrastwerk und sich drehen- dem Kolben	24
4.5.7.	Tourenzählerrastwerk	25
4.5.8.	Scherenmechanismus mit Spindelantrieb und Ringrastwerk	26

4.5.9.	Schraubmeßwerk	27
4.5.10.	Ratschenantrieb mit verstellbarem Drehwinkel für ein Spindelsystem	28
4.5.11.	Pendelmechanismus und Vorgabemechanismus	29
4.5.12.	Gegendrehrastwerk	30
4.5.13.	Revolvermechanismus	31
4.5.14.	Rastwerk mit Übersetzungsgetriebe und Kupplung	33
4.5.15.	Mehrkanalpipette mit doppeltem Spindel-antrieb	33
4.5.16.	Gelenkparallelführung für Mehrkanalpipetten	34
4.6.	Anwendungsbeispiele	36
4.6.1.	Einzeldosierung von 25 μ l Blut	36
4.6.2.	Gleichzeitiges Dispensieren zwölf verschiedener Blutgruppenreagenzien	36
4.6.3.	Verdünnen mehrerer 5- μ l-Proben in je 200 μ l Lösungsmittel	37
4.6.4.	Waschen von Platten mit mehreren Reaktionsgefäßen	37
4.6.5.	Verschiedene weitere Anwendungsmöglichkeiten	38
5.	<u>PATENTANSPRÜCHE</u>	39
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	42
7.	<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	43
8.	<u>ABBILDUNGEN</u>	45

5. PATENTANSPRÜCHE

1. Dosiervorrichtungen für Flüssigkeiten oder Gase, bei denen ein oder gleichzeitig mehrere Gehäuse (105) von der Dichtung (104) je eines verschiebbaren Stempels (102) in je zwei voneinander getrennte Räume geteilt werden, deren einer (108) mit dem Dosiergut gefüllt wird oder mit ihm in Verbindung steht und der durch das Verschieben des Stempels vergrößert oder verkleinert wird,

zum einmaligen oder zeitlich nacheinander mehrmaligen Aufnehmen oder Abgeben oder zum Übertragen eines oder gleichzeitig mehrerer genau bemessener Volumina,

gekennzeichnet dadurch,

daß jeder Stempel bei einem Dosierschritt um eine genau bestimmte Strecke im Gehäuse verschoben wird und daß die Länge dieser Strecke festgelegt wird

- a) durch den Abstand zweier Rastungen voneinander auf einer Rasterstange (101),
wobei die Dosiervorrichtung mehrere voneinander unabhängig in Funktion zu bringende Rastwerke enthält, mit für jedes Rastwerk unterschiedlichen Rastereinteilungen, oder
- b) durch einen bestimmten Winkel, um den sich eine Spindel (z. B. 1515, 1516) und eine Spindelmutter (1517, 1518) gegeneinander verdrehen, und der in einem Meßwerk durch den Abstand zweier Rastungen in einem Raster (z. B. einem Rasterring, 1510) oder zweier Anschläge (1002 und 1003) voneinander begrenzt wird,
wobei die Dosiervorrichtung ein oder mehrere voneinander unabhängig in Funktion zu bringende Meßwerke enthalten kann, mit für jedes Meßwerk unterschiedlichen Abständen der Rastungen oder der Anschläge voneinander.

2. Dosiervorrichtungen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß als Gehäuse und Stempel Präzisionsspritzen verwendet
werden.
3. Vorrichtungen nach Anspruch 1 zum verschleppungsfreien
Dosieren,
dadurch gekennzeichnet,
daß als Gehäuse und Stempel billige Spritzen oder billige
Spritzenbestandteile verwendet werden, die bei jedem
Probenwechsel weggeworfen und durch neue ersetzt werden
können.
4. Vorrichtungen nach einem der vorstehenden Ansprüche zum
verschleppungsfreien Dosieren,
dadurch gekennzeichnet,
daß auf die Gehäuse Wegwerf-Pipettenspitzen gesteckt
werden können, die ein größeres als das zu dosierende
Volumen fassen, sodaß Gehäuse und Stempel nicht mit dem
Dosiergut in Berührung kommen.
5. Dosiervorrichtungen nach einem der vorstehenden Ansprüche,
bei denen das zu dosierende Volumen vorgewählt werden kann,
dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) Spritzen mit unterschiedlichen Innenquerschnitten als
Gehäuse und Stempel verwendet werden können,
oder daß
 - b) der Abstand der Rastungen oder der Anschläge vonein-
ander in Stufen oder stufenlos eingestellt werden kann,
oder daß
 - c) bestimmten Abständen der Rastungen oder der Anschläge
voneinander unterschiedlich große Vorschübe der Stempel
in den Gehäusen zugeordnet werden können, z. B. durch
ein Übersetzungsgetriebe, durch eine Scherenkonstruk-
tion, bei der die Schenkel in der Länge verstellbar
sind, oder durch andere Mittel.

6. Vorrichtungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zum gleichzeitigen Dosieren mehrerer Flüssigkeiten oder Gase, bei denen nebeneinander mehrere Gehäuse in einem Gehäuseblock (1501) und mehrere Stempel in einem Stempelblock (1505) verankert sind, Gehäuseblock und Stempelblock parallel gegeneinander verschoben werden und nicht verkanten, wodurch die Stempel während eines Dosierschrittes in allen Gehäusen eine genau gleich lange Strecke zurücklegen, gekennzeichnet dadurch, daß die parallele Stellung des Gehäuseblocks und des Stempelblocks zueinander gesichert wird
- a) durch eine ein- oder mehrbahnige starre Parallelführung, z. B. Buchsen-, Prismen-, Kugelrollbahn-, Zylinderrollbahn- oder Kulissenführung
oder
 - b) durch eine Gelenkparallelführung
oder
 - c) durch eine mit einer starren Parallelführung kombinierte Gelenkparallelführung
oder
 - c) dadurch, daß der Verschiebemechanismus an mehreren einander gegenüberliegenden Stellen des Gehäuse- und des Stempelblocks, bevorzugt an den Seiten, ansetzt und den Abstand der beiden Blocks voneinander an diesen Stellen gleichzeitig um den gleichen Betrag verändert.

1/16

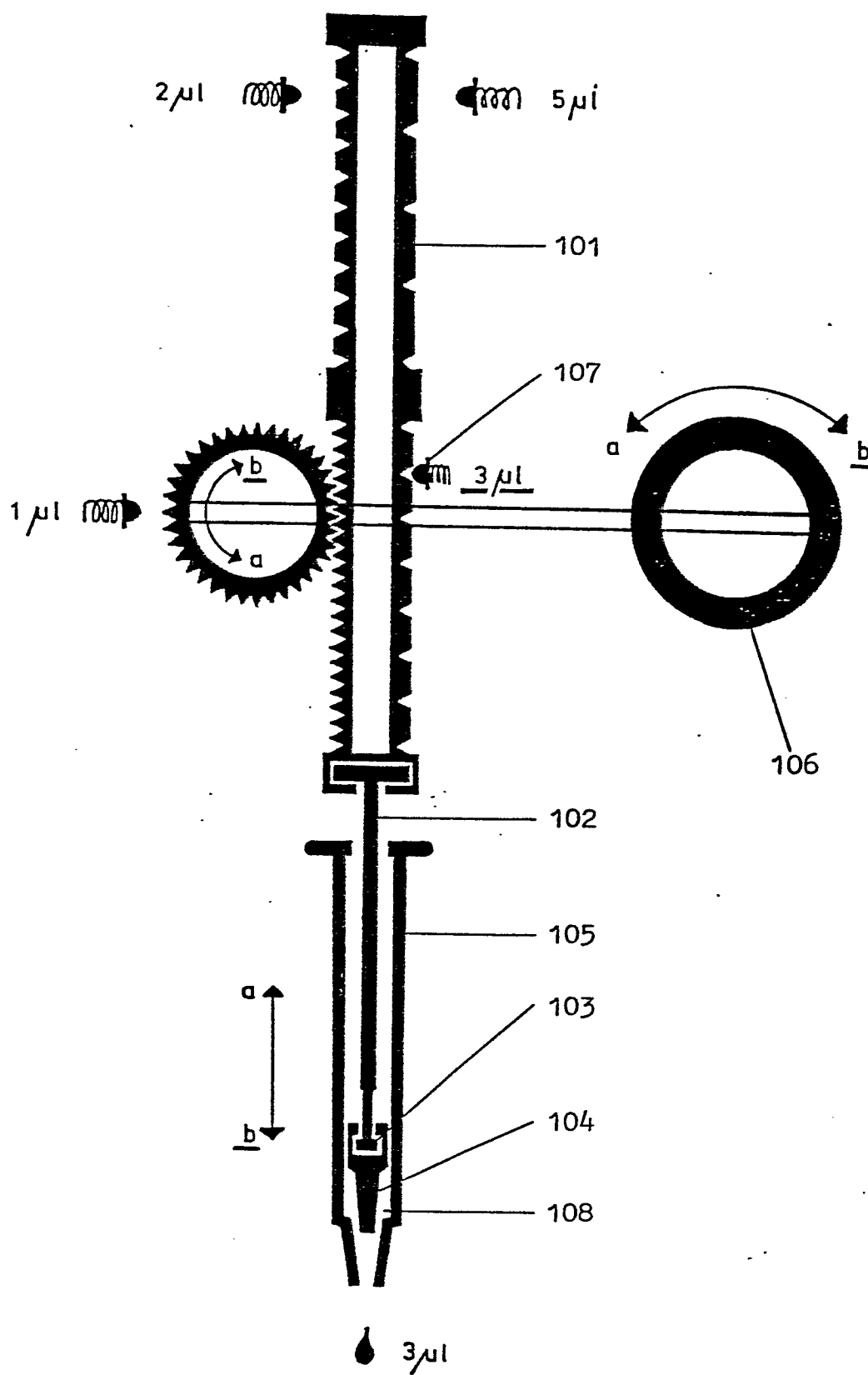


Abb. 1

2/16

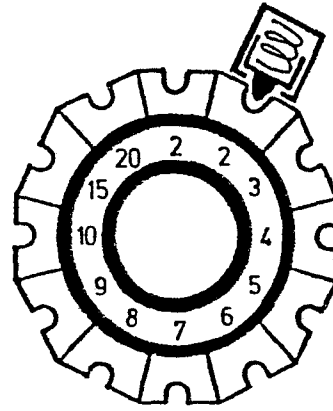
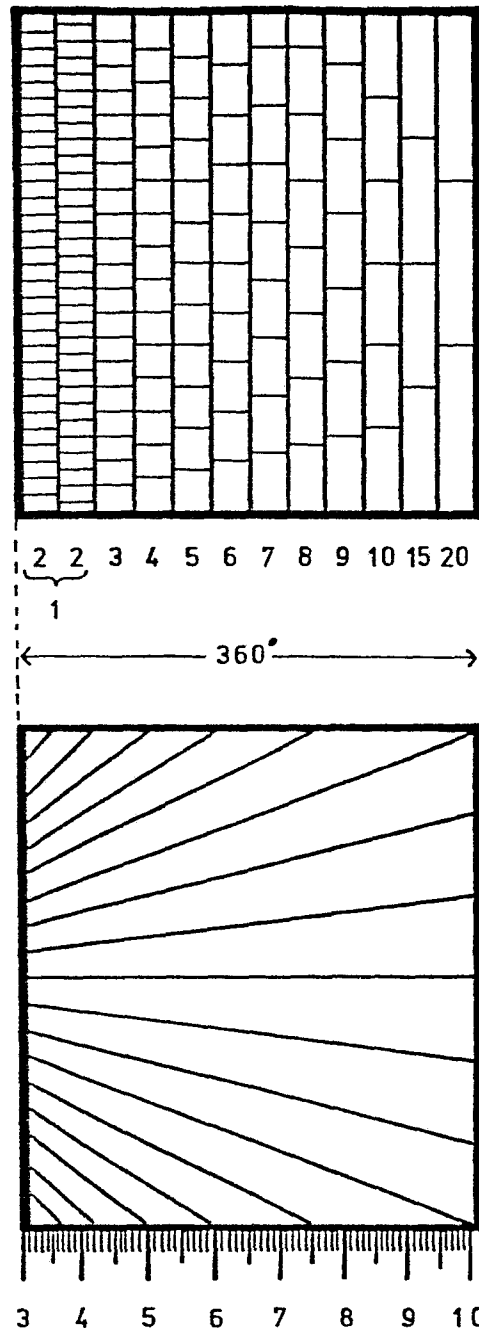


Abb. 2

3/16

0046461

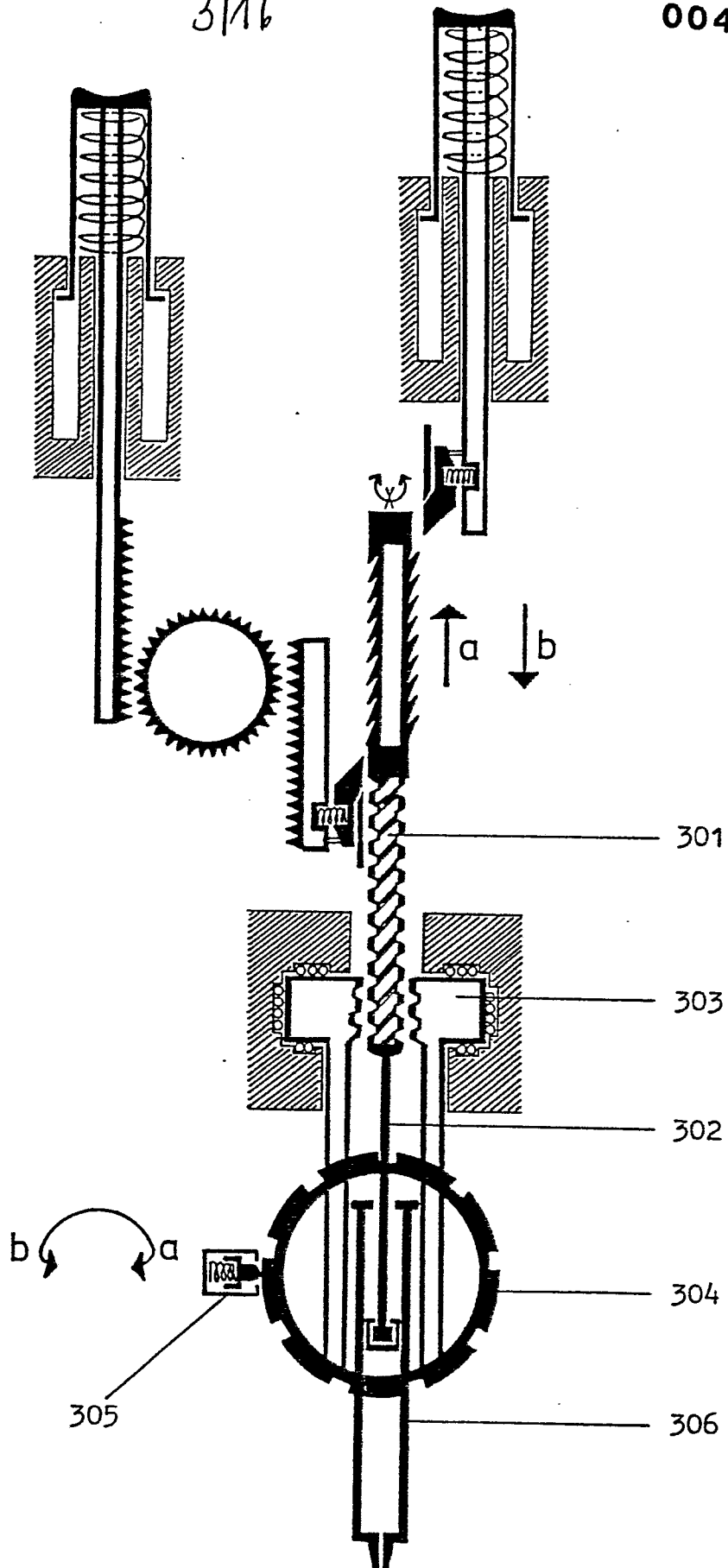


Abb. 3

4116

0046461

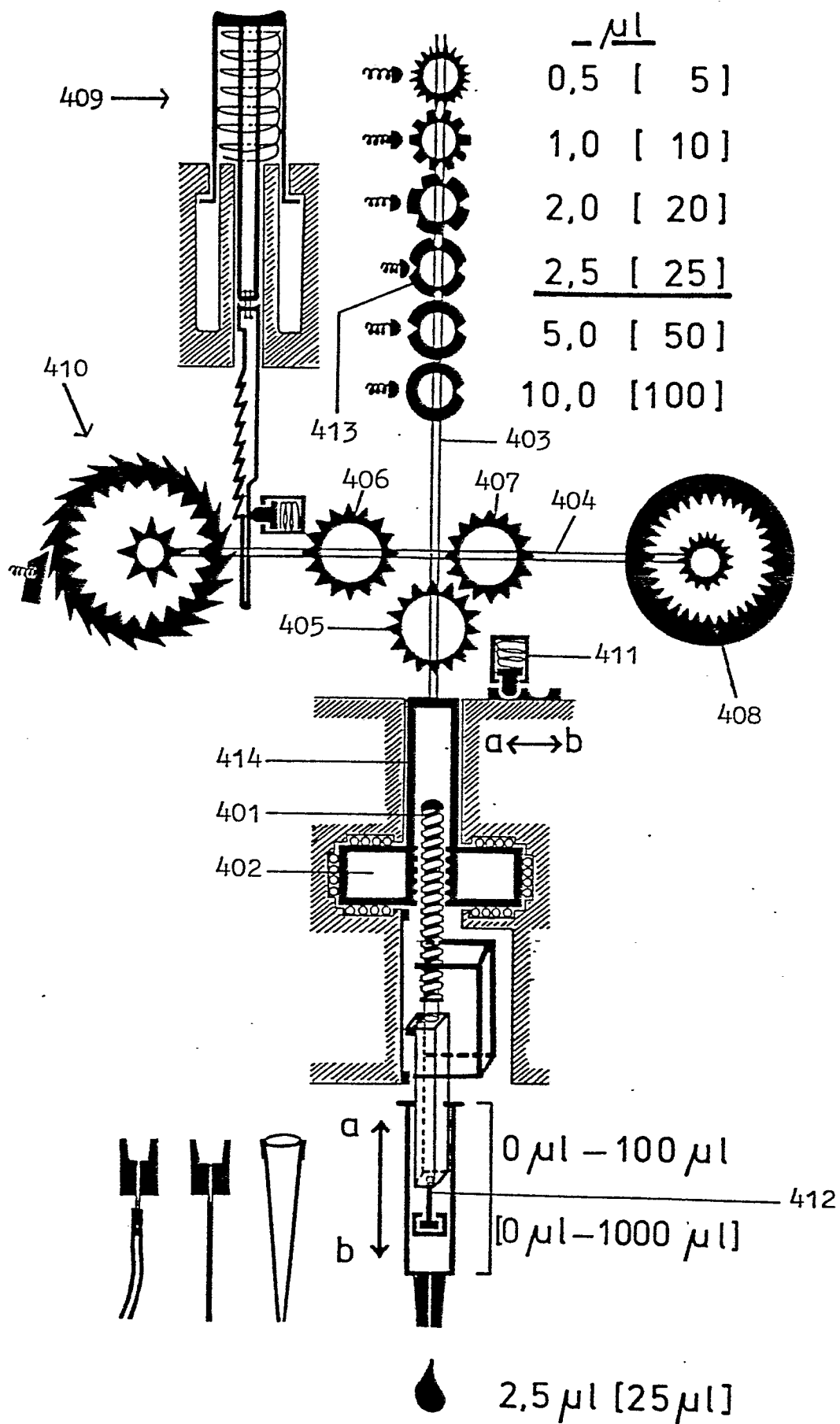
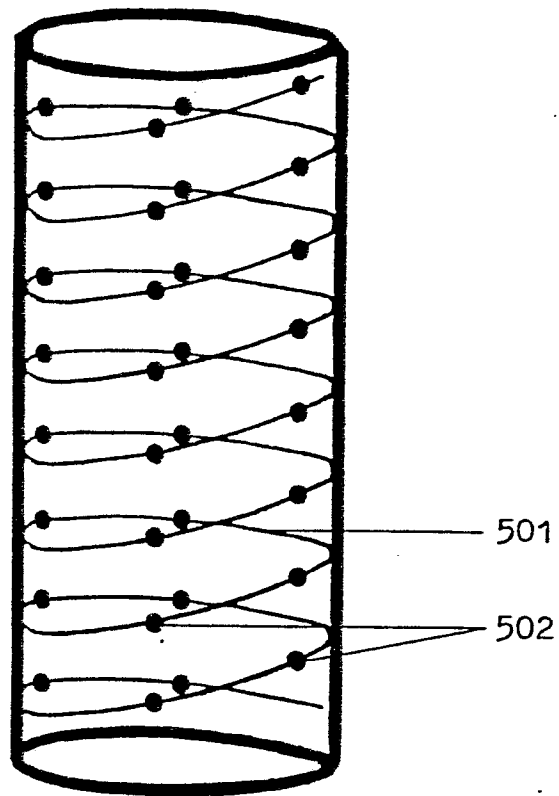


Abb. 4



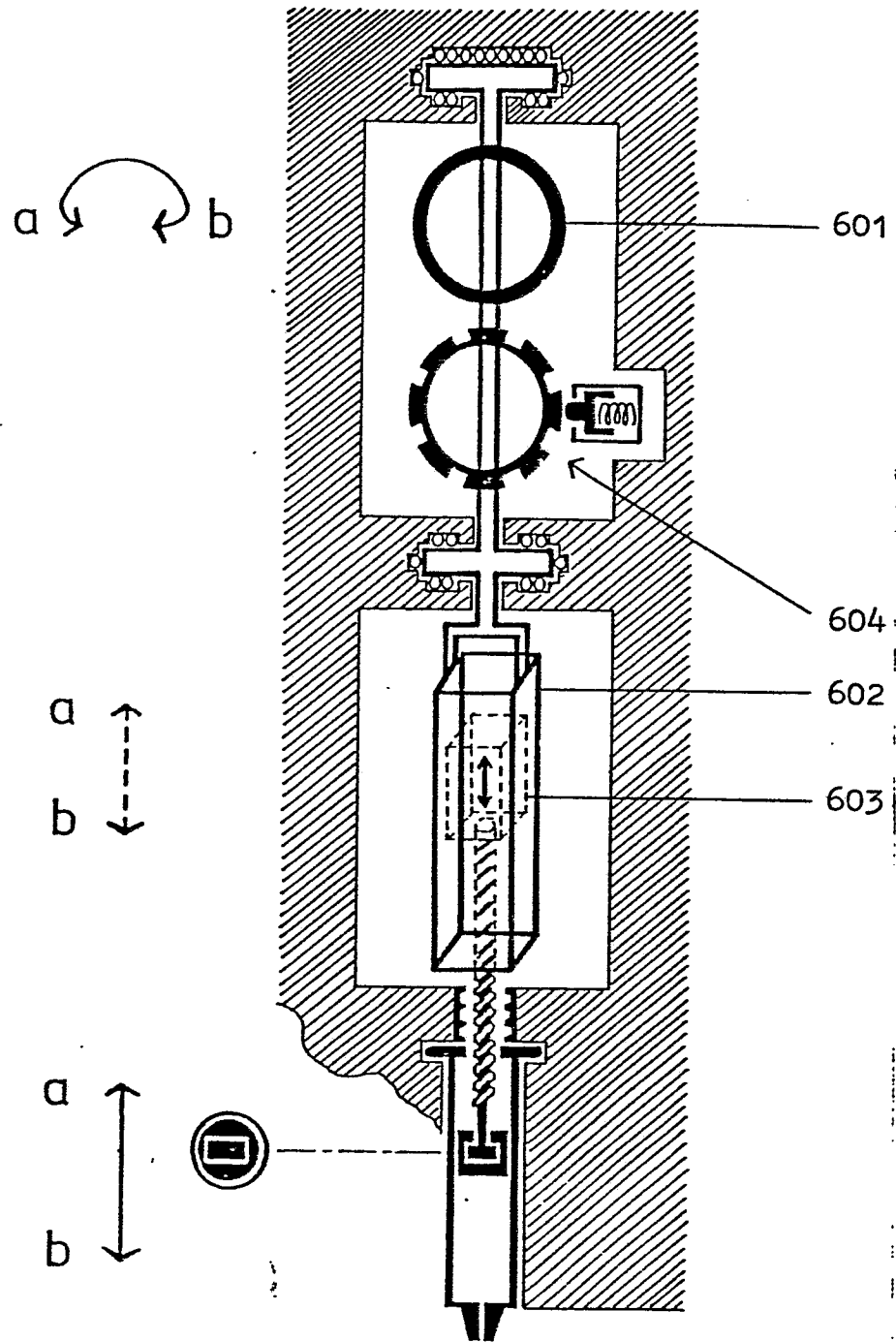


Abb. 6

7/10

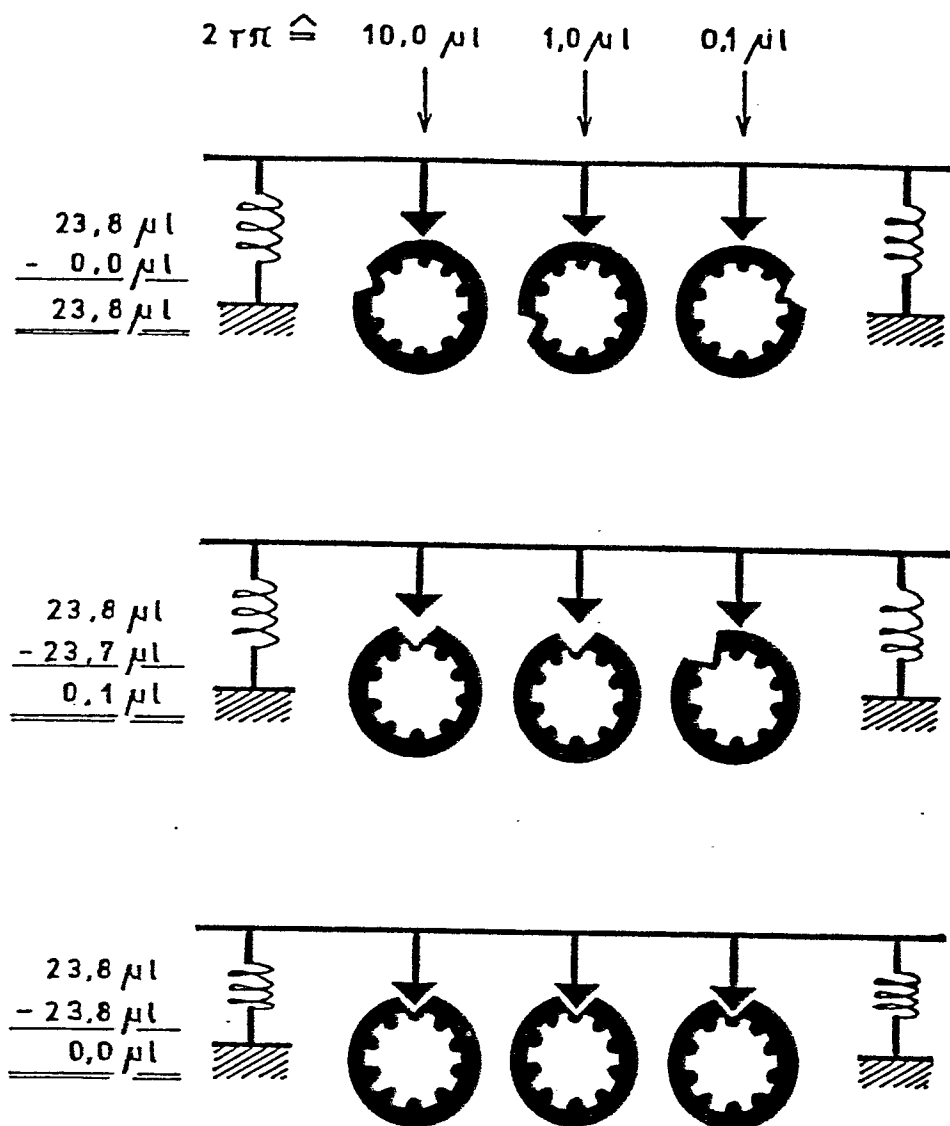


Abb. 7

8/16

0046461

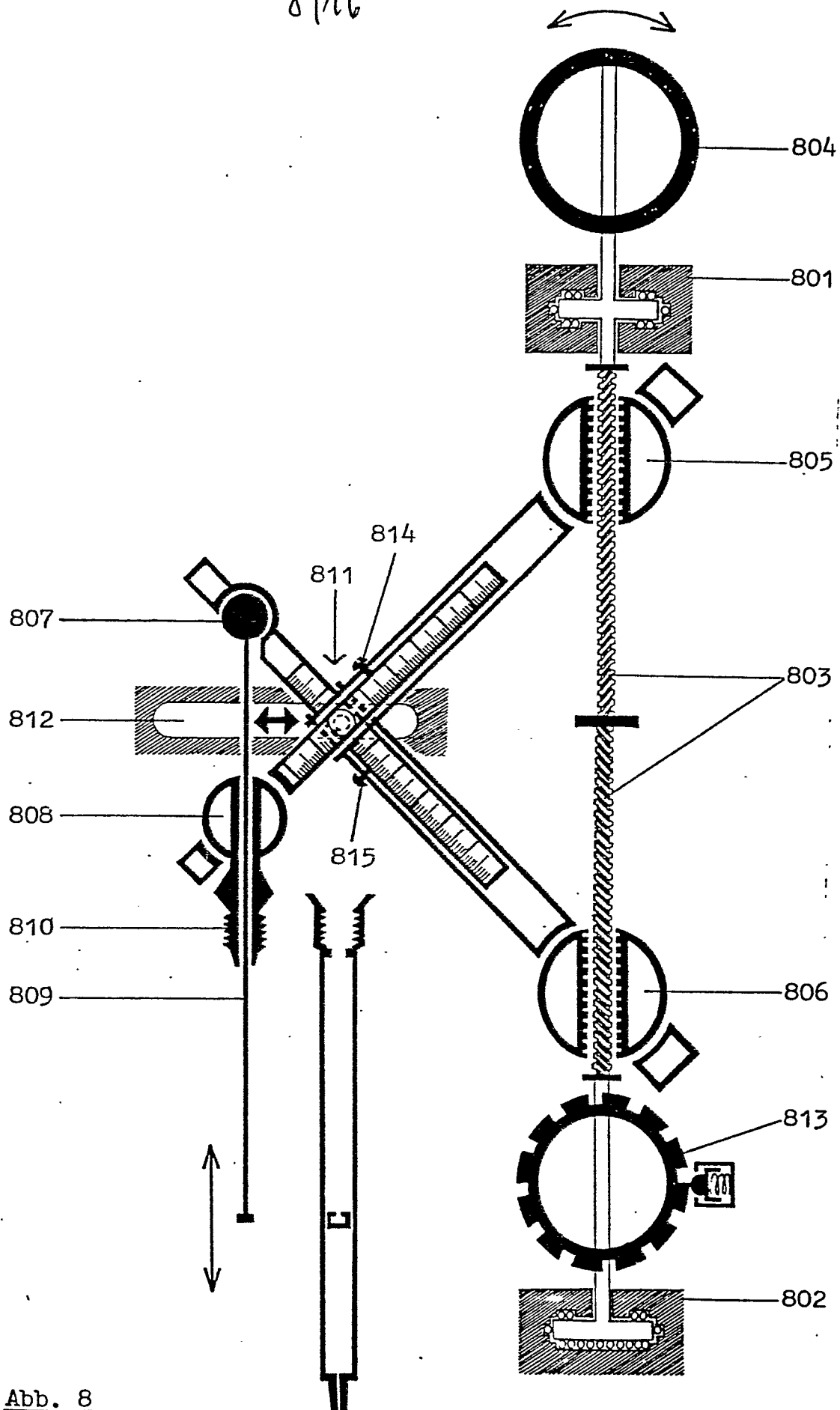


Abb. 8

9/16

0046461

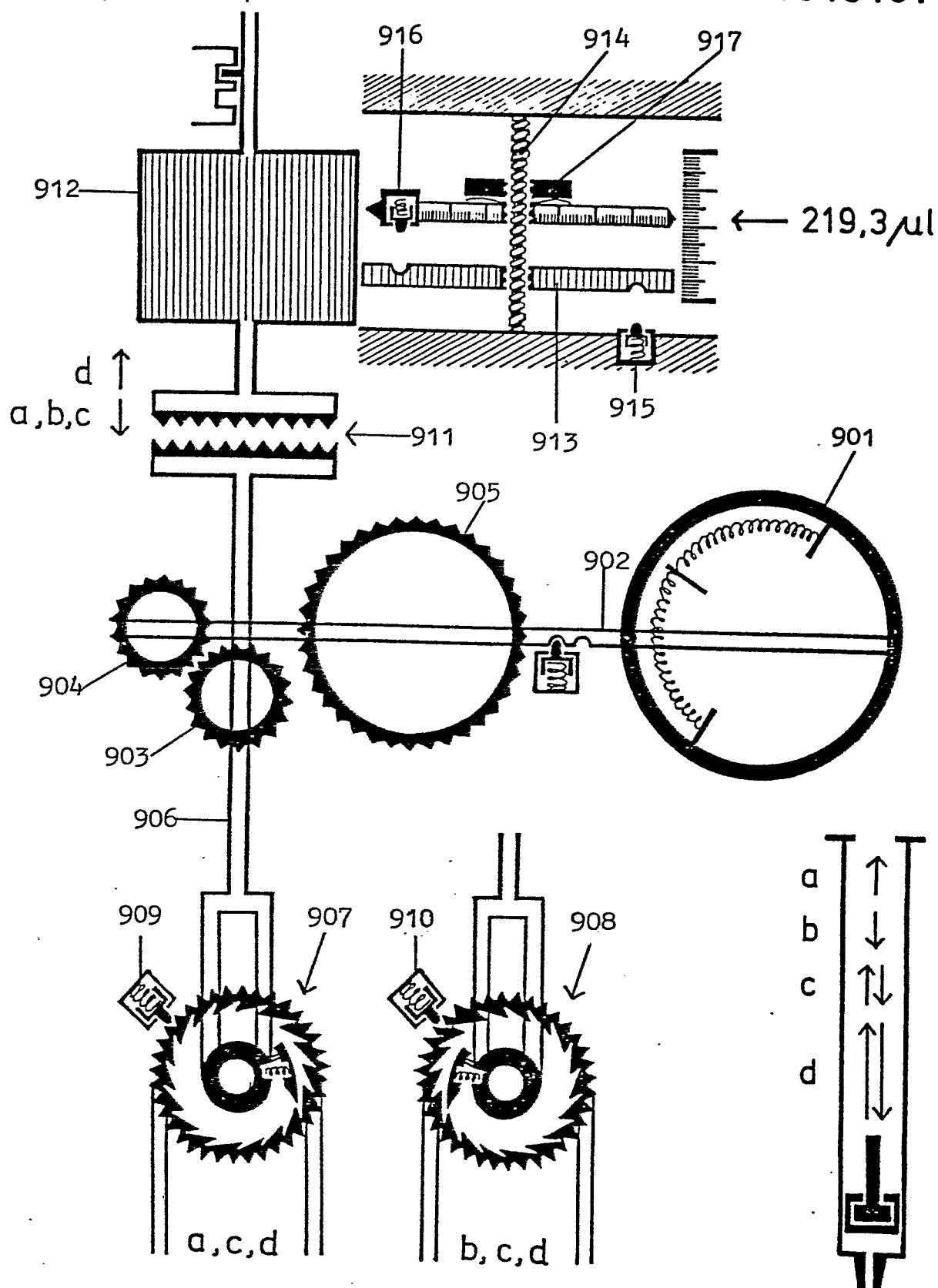
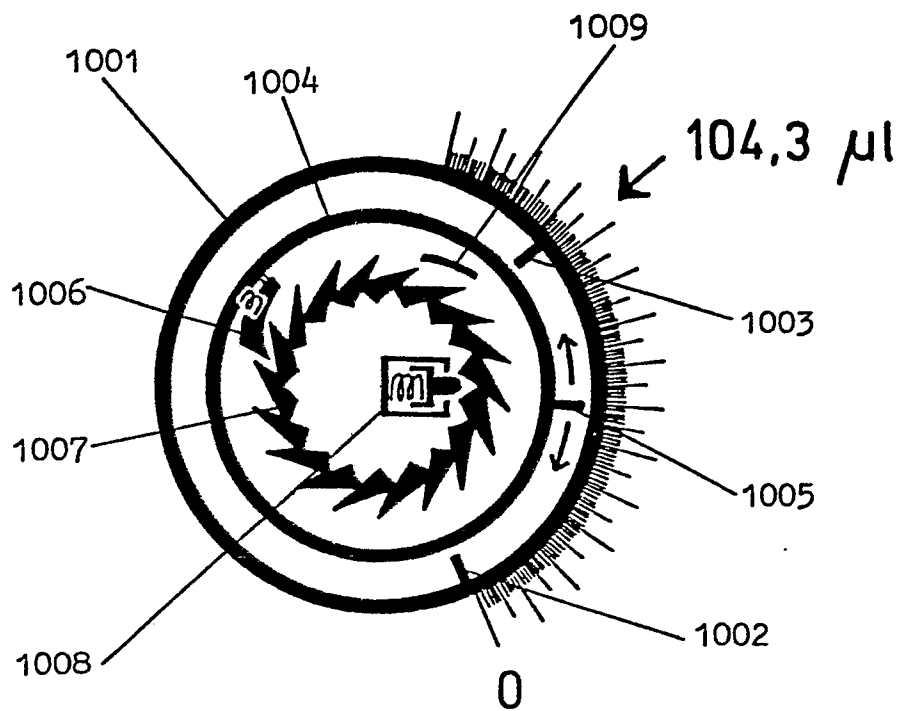
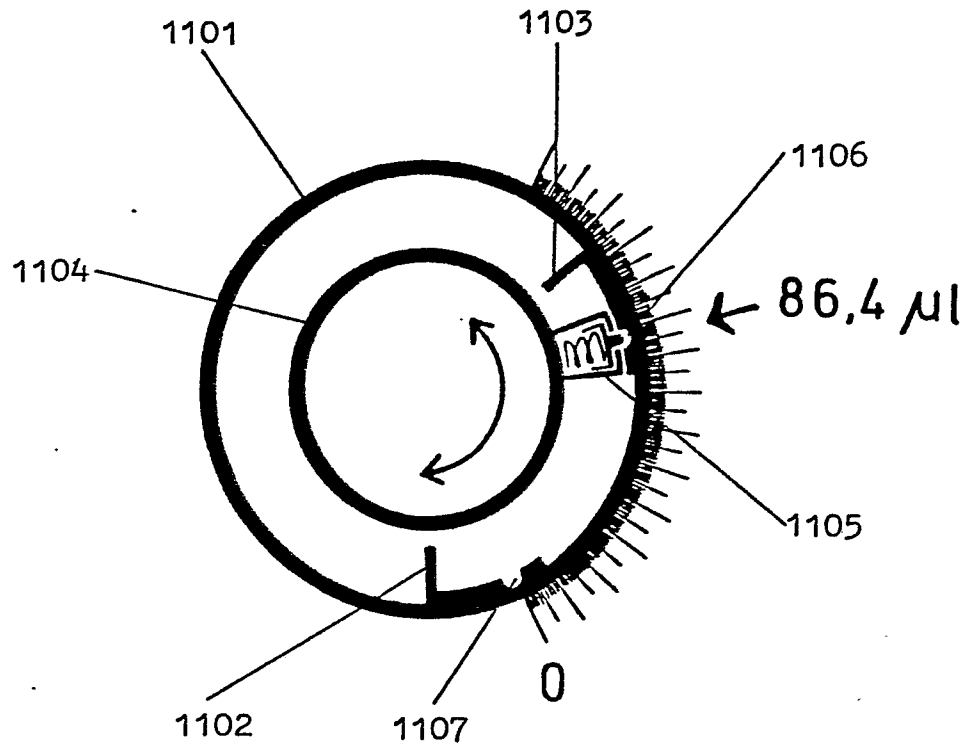


Abb. 9.

Abb. 10

11/16

Abb. 11

12/16

0046461

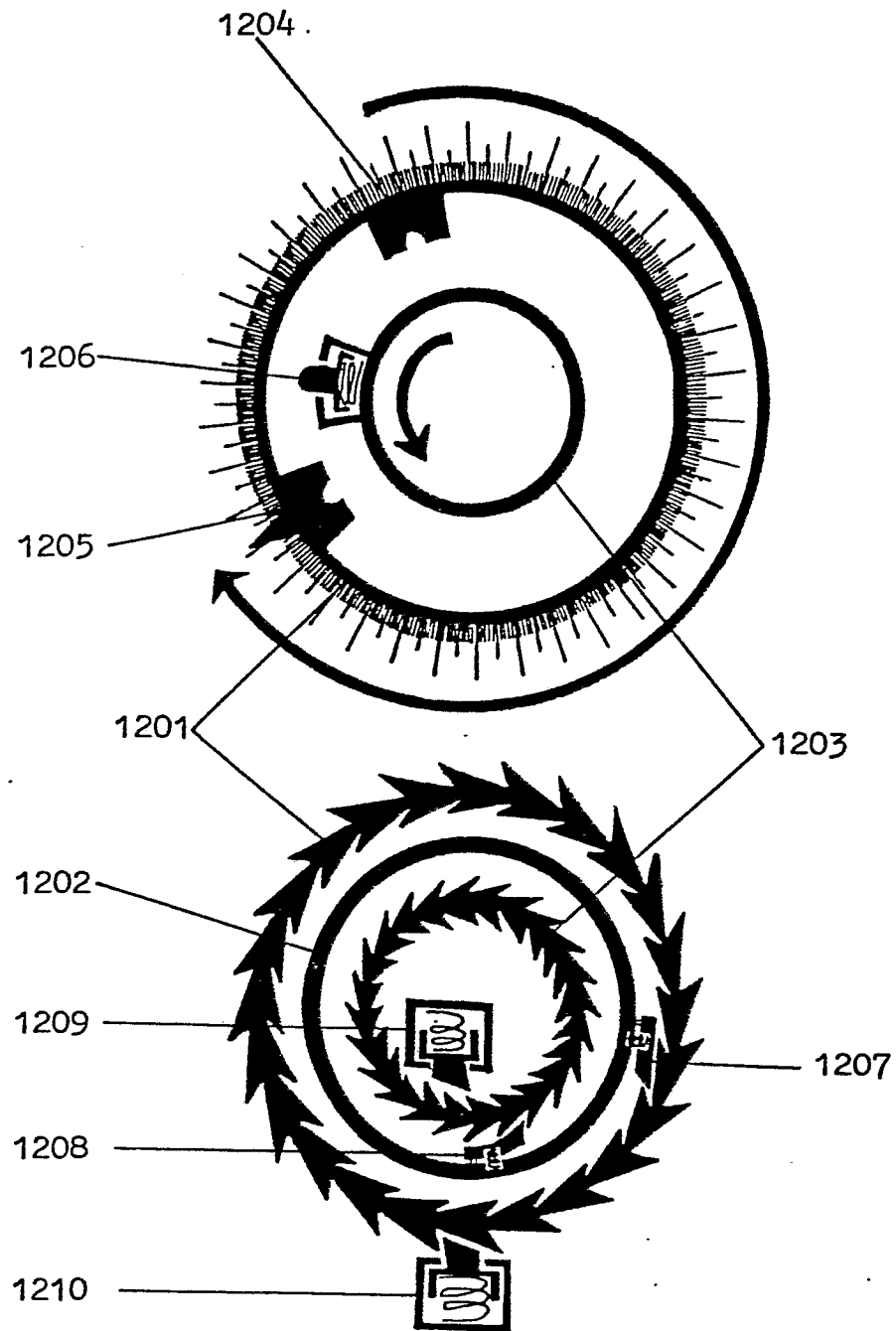


Abb. 12

13/16

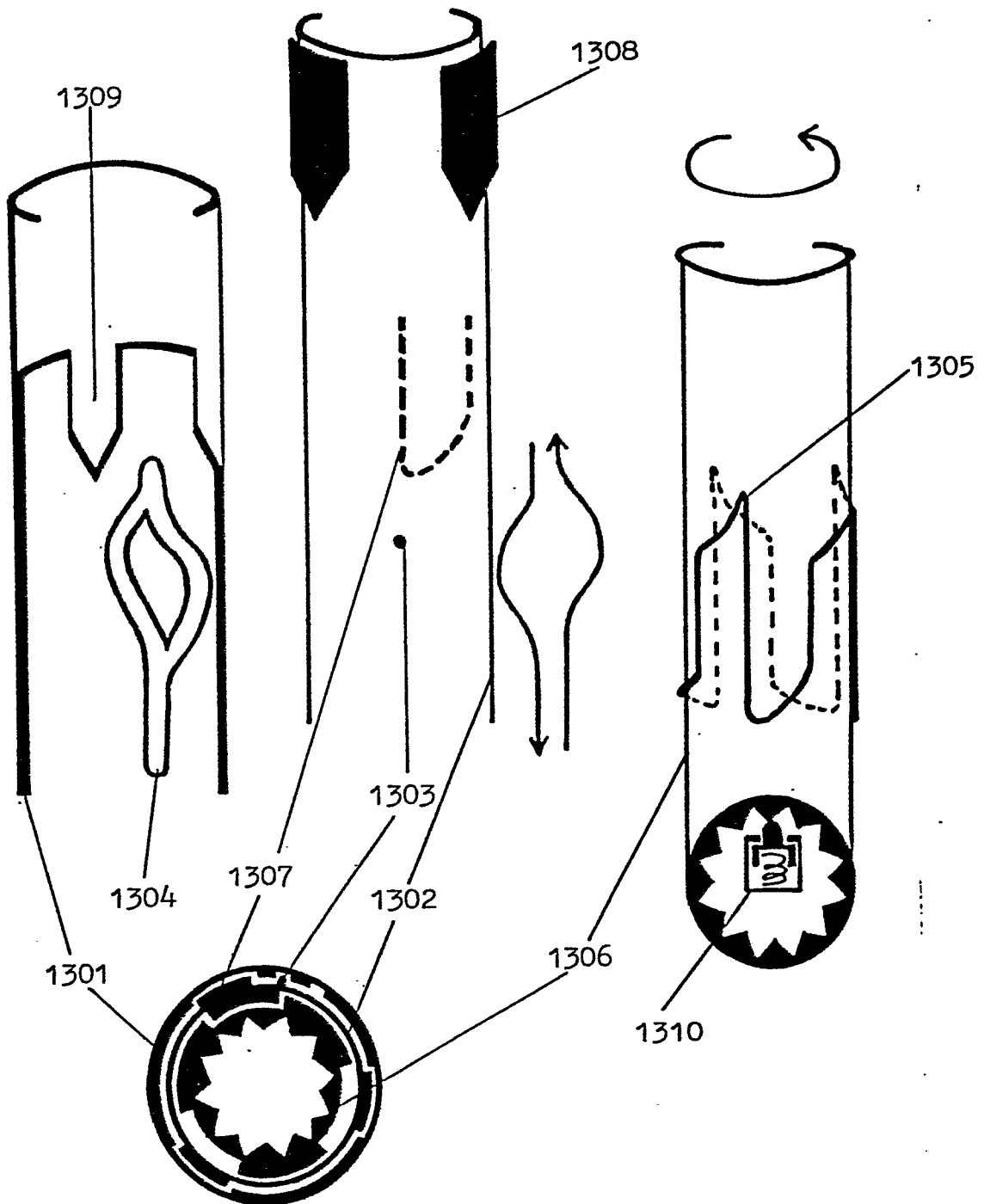


Abb. 13

14/16

0046461

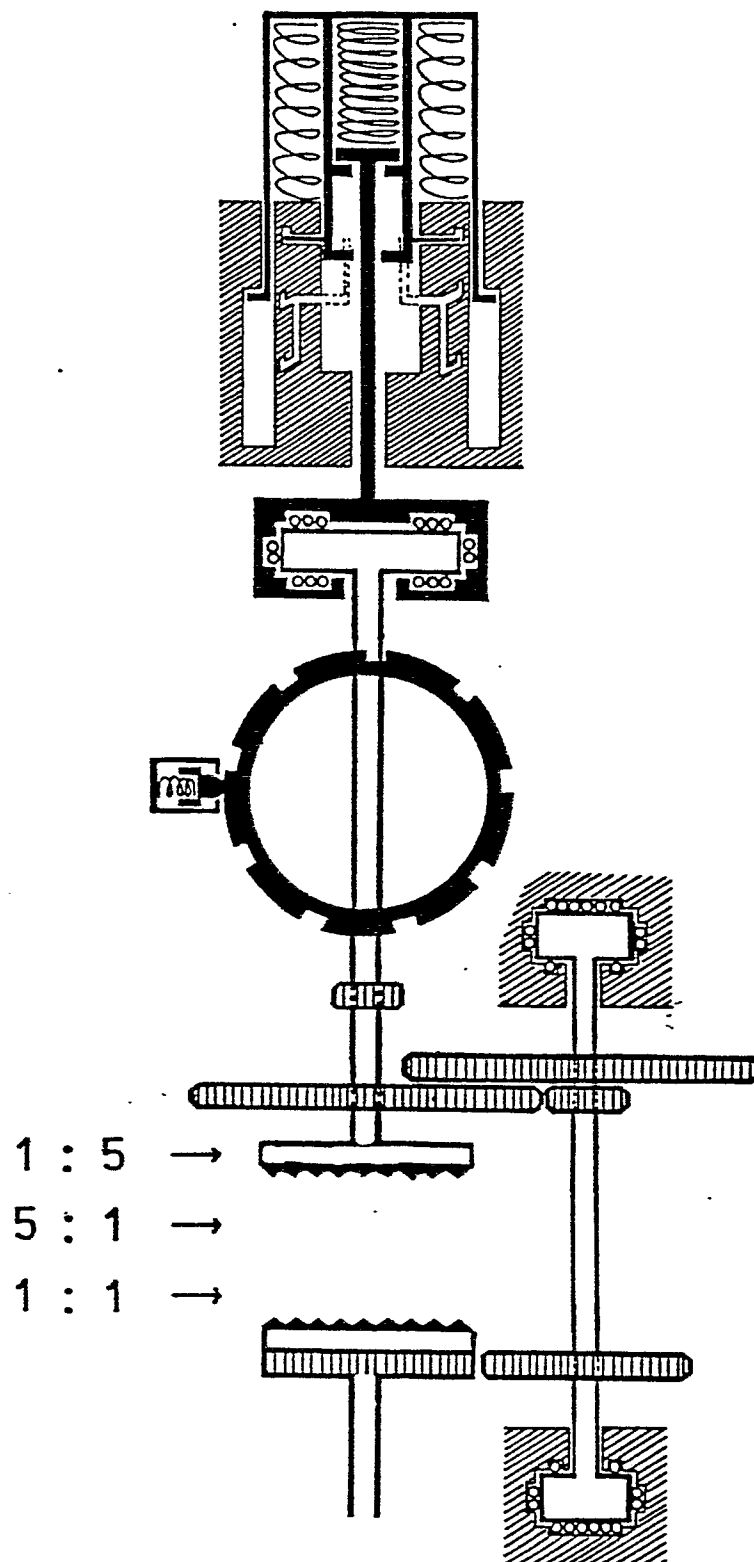


Abb. 14

15/16

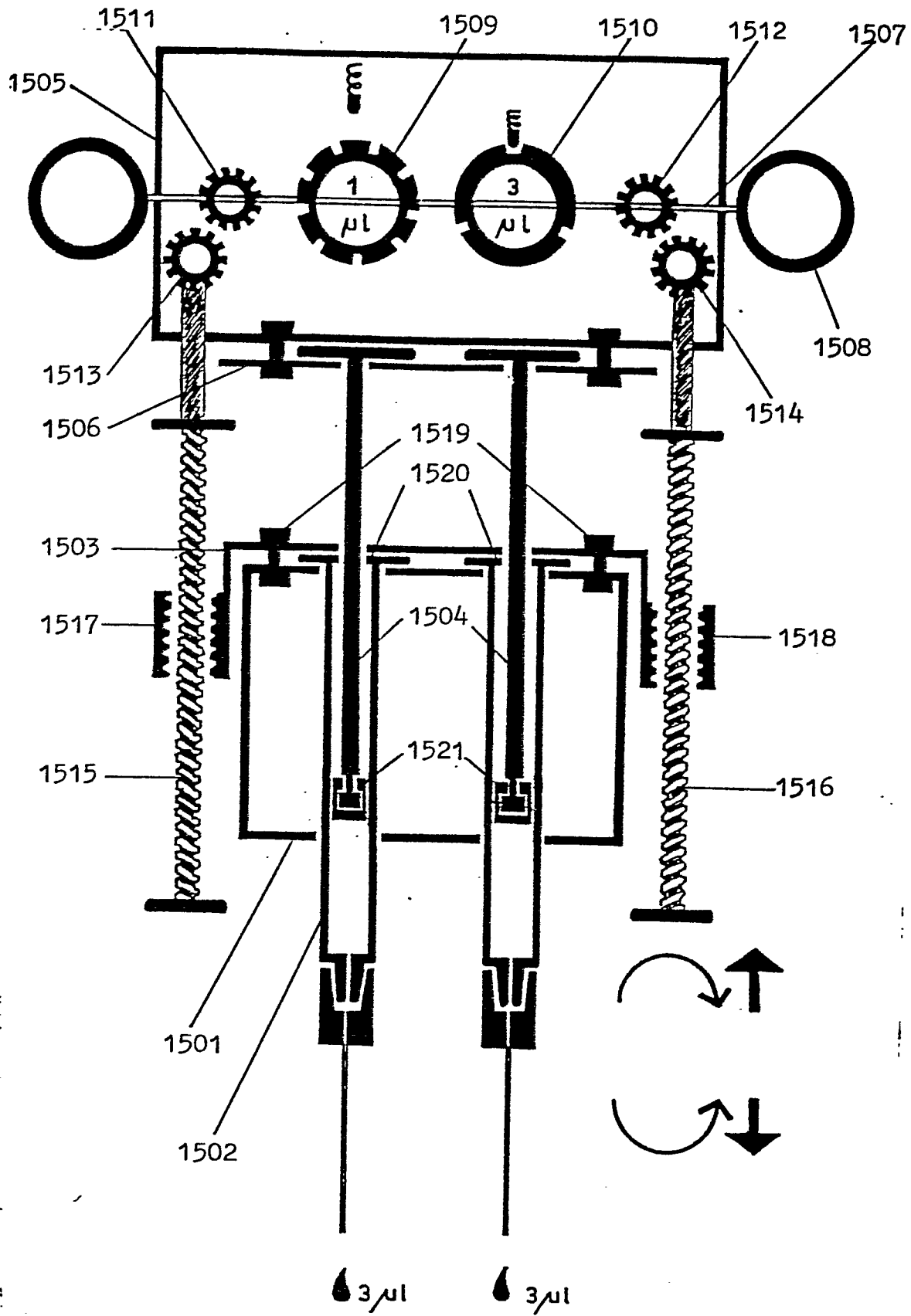
0046461⁵²n +
12/1

Abb. 15

16/16

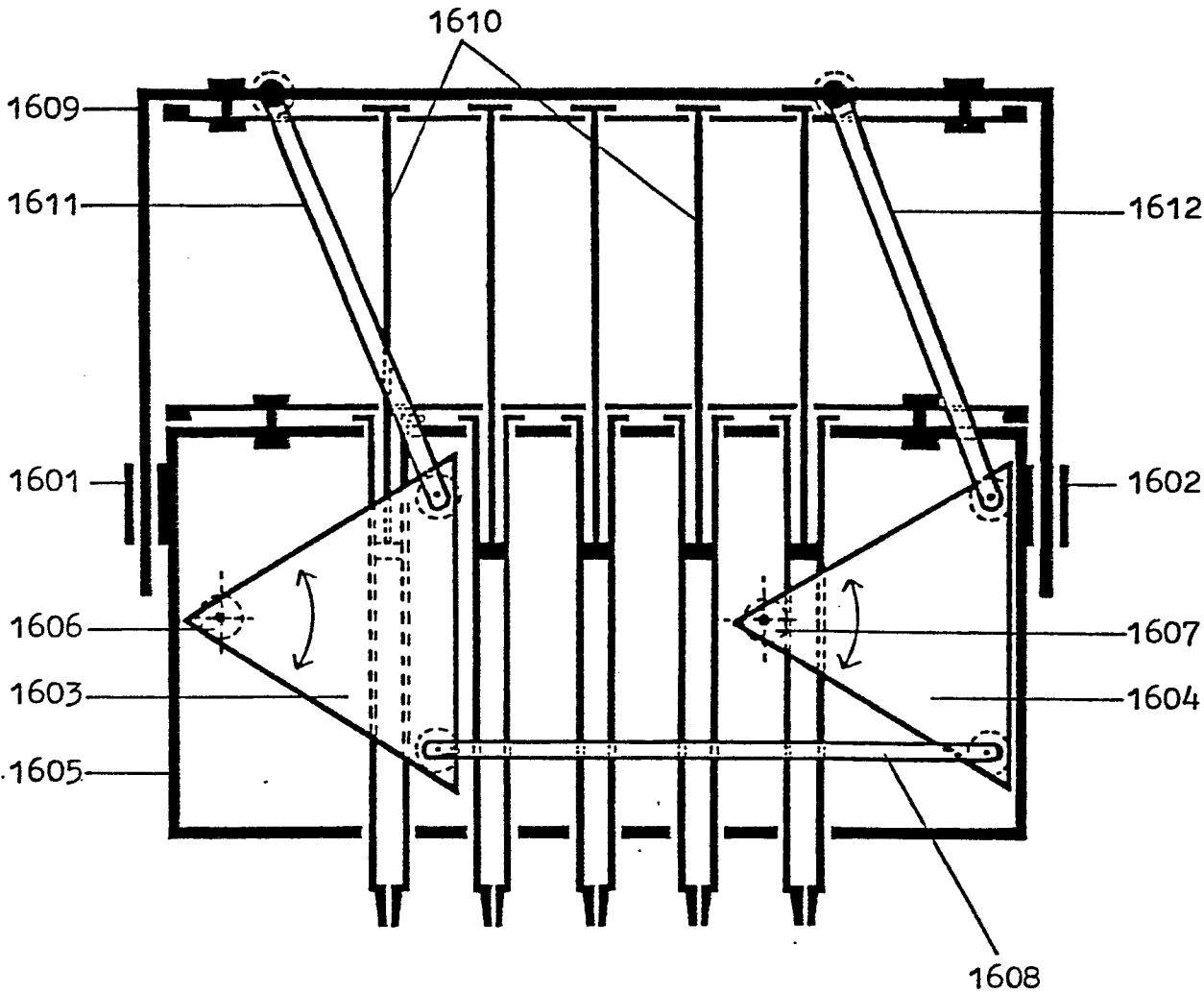


Abb. 16



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0046461

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 5031

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	<u>US - A - 2 409 656</u> (AUSTIN) * Spalte 6, Zeile 44 - Spalte 7, Zeile 27 *	1,2	B 01 L 3/02
	--		
X	<u>US - A - 2 695 023</u> (BROWN) * Spalte 2, Zeilen 68-76 *	1,2	
	--		
X	<u>FR - A - 1 186 571</u> (LEGRIS) * Spalte 2, Zeilen 22-27 *	1,2	
	--		
	<u>DE - A - 2 439 269</u> (KAMEN) * Ansprüche 1,2,5,6 *	1	B 01 L 3/02 A 61 M 5/14 5/20 5/315
	--		
	<u>DE - C - 866 988</u> (ROEHR) * Ansprüche 1,4,5 *	1	
	--		
	<u>DE - A - 2 731 536</u> (SOCIETE FRAN- CAISE POUR LE DEVELOPPEMENT DE L'AUTOMATISME EN BIOLOGIE) * Ansprüche 1,2; Seite 7, Zeile 16 - Seite 8, Zeile 29 *	1,2,6	
	--		
A	<u>DE - A - 2 752 073</u> (HETTICH) * Seite 5, Zeilen 18-21; Seite 7, Zeilen 16-24 *	3	
	--		
A	<u>DE - A - 2 114 108</u> (OLLITUOTE OY) * Ansprüche 1,2 *	4	
	--		
		./.	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort			Abschlußdatum der Recherche
Den Haag			22-04-1981
Prüfer			LAMMINEUR

