



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
02.01.2002 Patentblatt 2002/01

(51) Int Cl.7: **F04B 17/00, F04B 43/06**

(21) Anmeldenummer: **01114608.1**

(22) Anmeldetag: **19.06.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **21.06.2000 DE 10029453**

(71) Anmelder:
• **Roche Diagnostics GmbH**
68305 Mannheim (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
DE
• **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
4070 Basel (CH)
Benannte Vertragsstaaten:
**BE CH DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT
SE TR AT CY**

(72) Erfinder:
• **Effenhauser, Carlo**
69469 Weinheim (DE)
• **Harttig, Herbert**
67122 Altrip (DE)
• **Kraemer, Peter**
67146 Deidesheim (DE)

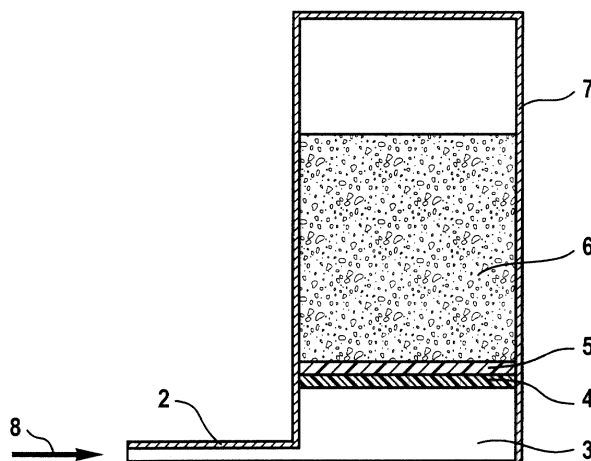
(74) Vertreter: **Poreda, Andreas, Dr.**
Roche Diagnostics GmbH, Patent Department
68298 Mannheim (DE)

(54) **Pumpe für niedrige Flussraten**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine Pumpe für Flußraten im Bereich von etwa 1 bis 1000nl/min bei der der Flüssigkeitstransport durch eine Verdampfung einer Transportflüssigkeit (3) durch eine benetzbare

Membran (4) erfolgt. Insbesondere sind erfindungsge-
mäßige Pumpen für Anwendungen im Bereich der medi-
zinischen Diagnostik wie der Mikrodialyse oder Ultrafil-
tration geeignet.

Fig. 1



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Pumpe für Flußraten im Bereich von etwa 1 bis 1000 nl/min. Insbesondere sind erfindungsgemäße Pumpen für Anwendungen im Bereich der medizinischen Diagnostik wie der Mikrodialyse oder Ultrafiltration geeignet.

[0002] Beansprucht wird eine Pumpe für niedrige Flußraten, die einen Kanal besitzt, der zumindest teilweise mit einer Transportflüssigkeit gefüllt ist sowie einer von der Transportflüssigkeit benetzbaren Membran, die eine Öffnung des Kanales verschließt und durch die eine Verdampfung erfolgen kann. Auf der der Transportflüssigkeit gegenüberliegenden Seite der Membran befindet sich ein Raum mit im wesentlichen konstantem Dampfdruck der Transportflüssigkeit. Zur Erfindung gehören weiterhin Mikrodialyse- und Ultrafiltrationssysteme, mit einer Pumpe wie vorstehend genannt.

[0003] Im Stand der Technik sind miniaturisierte Pumpen bekannt z.B. Schlauchquetschpumpen, mit denen Flußraten bis hinab zu etwa 100nl/min erzielt werden können. Im Fokus der Entwicklung von miniaturisierten Pumpen steht in der Regel eine möglichst hohe Förderate bei minimalem Pumpenvolumen. Es hat sich ferner gezeigt, daß derartige Pumpen bei Langzeitanwendungen im unteren Förderbereich nicht genügend zuverlässig arbeiten und insbesondere größere Schwankungen der erzielten Flußraten kaum zu vermeiden sind. Im Bereich der Ultrafiltration und Mikrodialyse sind weiterhin Anordnungen bekannt, bei denen ein Unterdruckreservoir (beispielsweise eine aufgezogene Spritze) über eine Kapillardrosselstrecke mit einem Fluidsystem verbunden ist. Nachteilig ist jedoch hierbei der nichtlineare Druckverlauf über die Zeit. Eine weitere Anordnung zur Erzielung kleiner Flußraten ist aus dem Dokument WO 95/10221 bekannt. Bei dieser Anordnung wird eine in einem Kanal befindliche Flüssigkeit mit einem Sorptionsmittel direkt in Kontakt gebracht. Ein solches System weist typischerweise Flußraten im Bereich von wenigen µl/min auf. Die Langzeitkonstanz (gemessen über mehrere Tage) dieser Pumpe ist recht gering.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, eine Pumpe für sehr niedrige Flußraten zur Verfügung zu stellen, die zuverlässig arbeitet und eine ausreichend hohe Konstanz der Flußrate, über einen längeren Zeitraum, (z.B. mehrere Tage) aufweist. Weiterhin war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Pumpe für solche niedrige Flußraten vorzuschlagen, die sehr einfach und kostengünstig herzustellen ist. Die Pumpe soll auch fertigungsmechanisch einfach mit integrierten microfluidischen Systemen basierend auf Planartechnologien (z.B. Mikrotechnik) kompatibel sein.

[0005] Bei einer erfindungsgemäßen Pumpe befindet sich eine Transportflüssigkeit in einem Kanal, der eine Öffnung aufweist, die durch eine von der Transportflüssigkeit benetzbaren Membran verschlossen ist. Aufgrund von Kapillareffekten tritt Transportflüssigkeit in die Membran ein und wird durch Kapillarkanäle durch

die Membran hindurch in einen Gasraum mit im wesentlichen konstantem Dampfdruck der Transportflüssigkeit abgeführt, oder von einem geeigneten Sorptionsmittel physikalisch oder chemisch gebunden (aufgenommen), so daß eine weitere Verdampfung durch die Membran ungehindert erfolgen kann. Die konstanten Dampfdruckverhältnisse im Gasraum bewirken eine konstante Flußrate.

[0006] Im Rahmen der Erfindung können allgemein Transportflüssigkeiten eingesetzt werden, die in eine Membran eindringen und durch sie verdampft werden. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung wäßrige Transportflüssigkeiten. Neben dem Wasseranteil können wäßrige Transportflüssigkeiten Stoffe oder Stoffgemisch enthalten, die die Oberflächenspannung und / oder die Viskosität beeinflussen, um so das Eindringverhalten der Transportflüssigkeit in die Membran auf einen gewünschten Wert einstellen zu können. Vorzugsweise enthalten die Transportflüssigkeiten jedoch keine bei Raumtemperatur unverdampfbaren Substanzen wie z. B.

Salze, da diese zu einer Verstopfung der Membran führen könnten. Für Fälle, in denen Flüssigkeiten mit unverdampfbaren Substanzen transportiert werden sollen, werden weiter unten ebenfalls geeignete Ausführungsformen beschrieben.

[0007] Der Kanal der erfindungsgemäßen Pumpe weist vorzugsweise eine Fläche im Bereich von 1 bis $10^5 \mu\text{m}^2$ und eine Länge von 1-1000 mm auf. Im Bereich der benetzbaren Membran ist der Querschnitt vorzugsweise lateral stark vergrößert (1 bis 1000 mm^2), um eine genügend große Austauschfläche mit dem angrenzenden Gasraum zur Verfügung zu stellen. Durch den Verdampfungsprozeß an der Membran wird Transportflüssigkeit aus dem Fluidkanal entfernt, so daß ein Unterdruck erzeugt wird, der die gewünschte Pumpwirkung hervorruft. Die Pumpe kann zum Transport der Transportflüssigkeit selbst verwendet werden, wenn diese beispielsweise als Perfusionsflüssigkeit im Rahmen einer Mikrodialyse verwendet wird. Bei einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform befindet sich in dem Fluidkanal segmentiert von der Transportflüssigkeit ein Arbeitsfluid, das beispielsweise als Perfusat oder aber auch für andere Zwecke dient. Bei einer weiteren Anwendungsmöglichkeit der Pumpe, beispielsweise der Ultrafiltration, erzeugt eine Verdampfung der Transportflüssigkeit einen Unterdruck in dem Kanal, der ein Fluid aus der Umgebung in den Fluidkanal hineinbefördert. Im Gebiet der Ultrafiltration wäre dies eine äußere Flüssigkeit, (interstitielle Flüssigkeit) die durch eine Ultrafiltrationsmembran in den Kanal eintritt.

[0008] Der Begriff Membran im Sinne der vorliegenden Erfindung soll allgemein Strukturen umfassen, durch die Flüssigkeit durch Kapillarkräfte aus dem Fluidkanal angesaugt und verdampft wird. Neben den im allgemeinen Sprachgebrauch als Membranen bezeichneten Körpern, die eine Vielzahl von im allgemeinen ungeordneter Kapillarkanälen aufweisen, sollen auch Ar-

rays aus (unter Umständen nur wenigen) Kapillarkanälen von dem Begriff Membran umfaßt sein. Eine solche Ausführungsform wird im Zusammenhang mit den Figuren näher beschrieben. Solche Kapillar-Arrays können mit mikrotechnischen Methoden hergestellt werden, wobei sehr kleine und auch konstante Querschnitte erzielt werden können. Mit derartigen kapillaraktiven Membranen können sehr geringe Flußraten realisiert werden, die herstelltechnisch über die Zahl und den Querschnitt der Kapillarkanäle eingestellt werden können.

[0009] Durch Abschluß mit einer hydrophoben, nicht benetzbaren Membran (z. B. Teflon) kann die Verdampfungsrates zusätzlich kontrolliert werden.

[0010] In Fällen, bei denen entweder ein direkter Kontakt der zu transportierenden Flüssigkeit mit der Verdampfermembran vermieden werden muß, wie z. B. im Falle des Transports salzhaltiger Flüssigkeiten, bei denen die unmittelbare Verdampfung an der Membran zur Bildung eines festen Salzzückstandes mit entsprechender schädlicher Auswirkung auf die Konstanz der Verdampfungsrates führen würde, oder aber beispielsweise falls für die zu transportierende Flüssigkeit kein geeignetes Sorptionsmittel zur Verfügung steht, kann der Umweg über eine zusätzliche Transportflüssigkeit (beispielsweise entgastes und entionisiertes Wasser) die Funktion der Pumpe gewährleisten.

[0011] Im Falle von nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten (z.B. Toluol als zu transportierende Flüssigkeit (Arbeitsfluid), Wasser als verdampfende Transportflüssigkeit) ist es möglich, daß beide Flüssigkeiten direkt mit einer gemeinsamen Phasengrenze in dem System vorliegen, ohne daß die zu transportierende Flüssigkeit während einer längeren Zeit andauernden Pumpbetriebes (z.B. über mehrere Tage) in Kontakt mit der Membran gelangen kann. Dies kann durch einen Vorrat an Transportflüssigkeit in einem Zwischenpuffer erreicht werden, der vorzugsweise größer als das insgesamt geförderte Volumen an zu transportierender Flüssigkeit (Arbeitsfluid) ist.

[0012] Im Falle von mischbaren Flüssigkeiten können die beiden Flüssigkeiten (z.B. Ringerlösung und reines Wasser) über eine impermeable Membran voneinander segmentiert werden. Bevorzugt eingesetzt werden kann in diesem Falle auch eine Diffusionsperre, bei der in o. g. Beispiel die Ringerlösung ein über ein oder mehrere miteinander verbundene Reservoirs (d. h. eine Verdünnungskaskade) befindliches Wasservolumen verdrängt und die damit verbundene Verdünnung eine ausreichende Verringerung der Salzkonzentration an der Verdampfungsmembran sicherstellt. So kann ein Aussalzen an der Membran, welches eine Veränderung der Pumprates zur Folge hätte, vermieden oder zumindest verringert werden. Der Vorteil dieser Lösung liegt in der Vermeidung bewegter Teile (z.B. eine sich durchbiegende Membran) und in der einfachen Herstellung und Integration in den Pumpenkörper.

[0013] Ein weiterer Vorteil dieser Lösung liegt darin,

daß die Reservoirs je nach geometrischer Ausführung des Transportweges ganz oder teilweise als Blasenfalle für eventuelle in der zu transportierenden Flüssigkeit vorhandene oder beim Transport freigesetzte Gase wirken können und so einen direkten Kontakt von Gasblasen mit der Verdampfungsmembran verhindern helfen.

[0014] Eine andere einfache Möglichkeit der Segmentierung von zu transportierender Flüssigkeit und Transportflüssigkeit besteht im Einführen einer Gasblase, die beide Flüssigkeiten permanent voneinander abtrennt. Diese Gasblase muß in ihrem Volumen groß genug ausgeführt sein, um bei allen Querschnittsveränderungen des Transportweges die Segmentierung zu garantieren, gegebenenfalls auch in dem Behälter, der als Speichermedium für die Transportflüssigkeit dient.

[0015] Ein Vorteil der Lösung mit einem oder mehreren Reservoirs zur Verdünnung der zu transportierenden Flüssigkeit gegenüber einer Gasblase zur Segmentierung besteht darin, daß auch nach stärkeren Schüttelbewegungen, die im Falle einer Gasblasensegmentierung zur Vermischung der Flüssigkeiten führen könnten, die Funktion weiterhin gewährleistet ist. Eine mögliche Auflösung der Gasblase in der Flüssigkeit weist ferner den Nachteil einer zusätzlichen Temperaturabhängigkeit der Fließrate bedingt durch temperaturbedingte Expansion/Kontraktion des Gaspuffers auf.

[0016] Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die von der Transportflüssigkeit benetzbare Membran. Der Pumpeneffekt der Membran beruht auf der Tatsache, daß eine Flüssigkeit durch Oberflächenkräfte in Kapillaren bzw. Poren der Membran eingesaugt wird. Der auf diese Weise erzeugbare Kapillardruck ist direkt proportional der Oberflächenspannung der Flüssigkeit sowie dem Kosinus des Kontaktwinkels der Flüssigkeit mit dem Membranmaterial und umgekehrt proportional zum Radius der Kapillaren bzw. Poren. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind somit Membranen geeignet, deren Kontaktwinkel auf Seiten des Transportfluides zwischen 0 und 90 Grad liegt. Aus dem angegebenen Zusammenhang ist weiterhin zu erkennen, daß sich der Kapillardruck mit abnehmendem Durchmesser der Kapillaren bzw. Poren erhöht. Typische Porendurchmesser von Kapillaren in der Membran liegen im Bereich von 10nm bis 100µm. Für die vorliegende Erfindung ist von Bedeutung, daß die Transportflüssigkeit in direkten Kontakt mit der Membran tritt, damit ein Kapillareffekt eintritt. Dementsprechend muß verhindert werden, daß der Flüssigkeitskontakt zwischen Transportfluid und Membran abreißt, was der Fall sein kann, wenn der Porendurchmesser der Membran zu groß wird und dadurch der Kapillardruck abnimmt, oder auch durch einen Defekt (Loch) in der Membran hervorgerufen werden kann, der zu einem Druckausgleich durch rückströmendes Gas führt.

[0017] Im Rahmen der Erfindung ist es weiterhin von Vorteil, Membransysteme einzusetzen, die neben einer benetzbaren Membran eine weitere Membran aufweisen, die auf der der Transportflüssigkeit abgewandten

Seite der ersten Membran angeordnet ist. Für diese zweite Membran können solche Membranen eingesetzt werden, in die keine Flüssigkeit mit hoher Oberflächenspannung eindringen kann, beispielsweise Membranen aus PTFE, Cuprophane® oder Gamban®. Über die Eigenschaften dieser zweiten Membran kann die Verdampfungsrate der Transportflüssigkeit moduliert werden. Weiterhin können auch Membranen eingesetzt werden, die verschiedene Bereiche aufweisen, von denen ein der Transportflüssigkeit zugewandter Bereich benetzbar und ein abgewandter Bereich nicht benetzbar ist.

[0018] Ebenfalls möglich ist die integrierte Herstellung von Pumpenkörper und Membran (monolithisch) oder die Verwendung von maßgeschneiderten Membranen mit definierter Porengröße und -verteilung in einem Hybrid-Ansatz. Die integrierte Herstellung solcher Membranen ist z. B. auf Silizium Basis beschrieben in T. A. Desai et al, Biomedical Microdevices 2 (1999), 11 - 41. Eine weitere Möglichkeit bietet die Verwendung einer mikroporösen Si-Membran mit statistischer Verteilung von Porengrößen (R. W. Tjerkstra et al., Micro Total Analysors Systems '98, Kluwer 1998, S. 133-136). In Polymersubstraten können solche Membranen z. B. mit Laserablation, Heißprägen, etc. hergestellt werden.

[0019] Die Pumpwirkung der benutzten Membran wird solange aufrecht erhalten, wie der Partialdruck der zu pumpenden Flüssigkeit auf der der Flüssigkeit abgewandten Seite der Membran (Gasseite) geringer ist als der Sättigungsdampfdruck bei der jeweiligen Arbeitstemperatur. Um den Dampfdruck konstant zu halten (und etwaige Umwelteinflüsse zu minimieren), wird vorgeschlagen, einen Gasraum vorzusehen, der ein Sorptionsmittel enthält, welches nicht in direktem Kontakt zur benetzbaren Membran steht. Durch die ständige Sorption der verdampften Flüssigkeit wird eine konstante Differenz des Dampfdruckes über der Flüssigkeit in den Poren und dem Sättigungsdampfdruck aufrecht erhalten.

[0020] Der Begriff Sorptionsmittel soll sowohl Adsorbiermittel als auch Absorbiermittel umfassen. Als Sorptionsmittel sind beispielsweise Kieselgele, Molekularsiebe, Aluminiumoxide, Zeolithe, Tone, Aktivkohle, Natriumsulfat, Phosphorpentoxid usw. geeignet.

[0021] Für die gewünschte Funktionsweise der Pumpe ist es von Bedeutung, daß zwischen dem Sorptionsmittel und den Kapillaren / Poren der benetzbaren Membran kein direkter Kontakt besteht, um zu vermeiden, daß Flüssigkeit direkt auf diesem Wege übertragen wird. Es ist vielmehr für eine Erzielung niedriger, langzeitkonstanter Flußraten erforderlich, daß zunächst eine Verdampfung von Transportflüssigkeit erfolgt und die verdampfte Transportflüssigkeit aus der Gasphase vom Sorptionsmittel aufgenommen wird. Dies kann erreicht werden, indem die benetzbare Membran und das Sorptionsmittel voneinander beabstandet sind und somit keinen direkten Fluidkontakt aufweisen. Weiterhin ist es möglich, eine (oder auch mehrere) nicht-benetzbare

Membran zu verwenden, die vorzugsweise direkt an der benetzbaren Membran angeordnet ist. Mit einer derartigen Membran kann das Sorptionsmittel auch einen direkten Kontakt aufweisen, ohne daß ein fluidischer Kurzschluß erzeugt wird. Bei einer solchen Anordnung ist es auch möglich, ein flüssiges Sorptionsmittel, wie z. B. eine hochkonzentrierte oder gesättigte Salzlösung einzusetzen. Eine weitere Möglichkeit ist es, die benetzbare Membran in einem der Transportflüssigkeiten abgewandten bzw. dem Sorptionsmittel zugewandten Bereich so zu modifizieren, daß die Membran nicht benetzbar ist und somit quasi die Funktion einer zweiten nicht-benetzbaren Membran übernimmt. Eine derartige Modifikation der Membran kann beispielsweise durch eine Plasmareaktion erzielt werden. Bei Ausführungsformen mit Membranen, die einen benetzbaren Bereich sowie einen nicht-benetzbaren Bereich aufweisen, kann das Sorptionsmittel direkt den nicht-benetzbaren Bereich kontaktieren, ohne daß ein fluidischer Kurzschluß entsteht.

[0022] Damit das Sorptionsmittel seine Funktion entfalten kann, sollte es in einem Gefäß (Container) angeordnet sein, der es von dem Außenraum abschließt und insbesondere ein Eindringen von Feuchte aus dem Außenraum weitestgehend verhindert. Das Gefäß besitzt eine Öffnung, die durch die benetzbare Membran oder die nicht-benetzbare Membran verschlossen ist. Somit dringt verdampftes Transportfluid über die Membran in das Gefäß ein und wird dort vom Sorptionsmittel aufgenommen. Das Sorptionsmittel sollte so gewählt werden, daß der sich einstellende Gleichgewichtsdampfdruck der Transportflüssigkeit, der geringer als der Sättigungsdampfdruck des Fluids in der Gasphase ist, über dem Sorptionsmittel für lange Zeit konstant ist. Dies ist wichtig um eine definierte Verdampfungsrate der Transportflüssigkeit einzustellen, was die Konstanz der Flußrate erhöht.

[0023] Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei Ausführungsformen des Gefäßes, in dem sich das Sorptionsmittel befindet, mit flexiblen Wandungen keinen negativen Einfluß auf die Pumpwirkung hatte, sondern im Gegenteil, daß Flußschwankungen, die durch Druckänderungen im Außenraum oder durch Temperaturänderungen hervorgerufen wurden, deutlich reduziert waren. Als flexible Wandungen sind insbesondere Folien, z.B. 3E Alu-Verbundfolien mit geringer Dichte und geringer Beuelfestigkeit geeignet. Ebenfalls in Frage kommen elastische Kunststoffe, wie z. B. Silikone.

[0024] Überraschenderweise wurde gefunden, daß eine weitere, vereinfachte Ausführungsform, die gänzlich ohne Sorptionsmittel auskommt, ebenfalls zu sehr konstanten Förderraten führt. Bei dieser Ausführungsform wird oberhalb der von der Transportflüssigkeit abgewandten Seite der Membran bzw. des Membranverbundes durch Wandungen, die ein Gehäuse bilden ein Raum umschlossen, wobei die Wandungen Auslassungen aufweisen, die zwischen 0,001% und 100% der Oberfläche der Wandungen liegen, d.h. im Extremfall

wird auf das Gehäuse verzichtet. Durch die geometrische Abmessung der Auslassung und deren Häufigkeit und über die Auswahl der gaspermeablen Membranen kann die Transportrate von Flüssigkeitsdampf in die umgebende Gasphase über einen weiten Bereich eingestellt werden. Es sind auch Ausführungsformen möglich, bei denen der auf der der Transportflüssigkeit gegenüberliegenden Seite der Membran angeordnete Raum von keinem zur Pumpe gehörenden Gehäuse umgeben ist. Dies ist der Fall, wenn der Raum von sich aus einen im wesentlichen konstanten Dampfdruck der Transportflüssigkeit aufweist, wie dies bei klimatisierten Räumen der Fall ist. Insbesondere sind auch Ausgestaltungen möglich, bei denen die erfindungsgemäße Pumpe innerhalb eines klimatisierten Systems - beispielsweise einem Analysegerät - eingesetzt wird.

[0025] Die Transportrate hängt von einer Reihe von Faktoren ab, von denen bereits weiter oben die Viskosität der Flüssigkeit und die Membraneigenschaften genannt wurden. Diese Einflußgrößen hängen ihrerseits von der Temperatur ab. So steigt beispielsweise mit steigender Temperatur die Verdunstungsrate und auch die Diffusionsgeschwindigkeit in der Gasphase. In entgegengesetzter Richtung wirkt eine steigende Temperatur hingegen auf die Viskosität der Flüssigkeit, die Oberflächenspannung der Flüssigkeit und die Grenzflächenspannung zwischen Membran und Flüssigkeit. Somit ergibt sich ein komplexer Zusammenhang der Transportrate mit der Temperatur. Durch geeignete Wahl der relevanten Materialien, wie der Membran(en) und dem Sorptionsmittel kann jedoch gewährleistet werden, daß die Temperaturabhängigkeit gering ist. Die vorliegende Erfindung ist besonders für Anwendungen unter thermostatisierten Bedingungen geeignet. Zum einen kann eine aktive Thermostatisierung vorgenommen werden, indem beispielsweise mit einem Peltier-Element die Temperatur im Umgebungsbereich der Membran auf einen vorgewählten Bereich eingestellt wird. Besonders vorteilhaft kann eine erfindungsgemäße Pumpe in engem Kontakt zum menschlichen Körper eingesetzt werden. Hierzu ist ein direkter Kontakt des Gehäuses, in dem sich die Pumpe befindet, mit der Körperoberfläche von Vorteil. Weiterhin kann die Temperierung noch unterstützt werden, indem die Pumpe bzw. ein Mikrodialyse- oder Ultrafiltrationssystem an den nicht am Körper anliegenden Seiten thermisch isoliert wird. Weiterhin kann in ein System mit einer erfindungsgemäßen Pumpe auch eine Temperaturmeßeinheit integriert werden, die Abweichungen von einem Soll-Temperaturbereich meldet oder aber auch eine aktuell gemessene Temperatur bei Auswertung von analytischen Meßwerten mitberücksichtigt.

[0026] Im Auslieferungszustand weist die erfindungsgemäße Pumpe vorzugsweise keinen direkten Kontakt von Transportfluid und benetzbarer Membran auf, um einen unnötigen Verbrauch von Flüssigkeit zu vermeiden. Der Kontakt kann vom Benutzer durch einen gezielten Druckstoß bei Inbetriebnahme der Pumpe er-

zeugt werden.

[0027] Mit den erfindungsgemäßen Flüssigkeitspumpen können sehr vorteilhaft Mikrodialyse- und Ultrafiltrationssysteme aufgebaut werden. Für eine Mikrodialyse kann direkt die Transportflüssigkeit als Perfusat eingesetzt werden, das durch einen Mikrodialysekateter hindurchgeführt wird um Analyt aufzunehmen. Alternativ ist es möglich, eine von der Transportflüssigkeit verschiedene Flüssigkeit (z.B. Ringer-Lösung) vorzusehen, die an die Transportflüssigkeit fluidisch angekoppelt ist.

[0028] Bei der Ultrafiltration kann der Verbrauch an Transportflüssigkeit durch den Verdampfungsprozeß verwendet werden, um einen Unterdruck im Kanal zu erzeugen, der Körperflüssigkeit (interstitielle Flüssigkeit) in einen Ultrafiltrationskatheter einzieht. Sowohl bei der Mikrodialyse, als auch der Ultrafiltration kann stromabwärts der Mikrodialysemembran oder Ultrafiltrationsmembran ein Sensor zur Detektion eines oder mehrerer Analyte vorgesehen werden.

[0029] Die vorliegende Erfindung wird anhand von Figuren näher erläutert:

Figur 1: Querschnitt durch eine erste Ausführungsform einer Pumpe mit Sorptionsmittel

Figur 2: Aufsicht und Querschnitt durch eine Pumpe gemäß einer zweiten Ausführungsform

Figur 3: Flußrate einer Pumpe gemäß Fig. 1

Figur 4: Querschnitt durch eine Pumpe ohne Sorptionsmittel

Figur 5: Aufsicht und Querschnitt durch eine Verdünnungskaskade

Figur 6: Querschnitt durch einen Membranbereich mit einzelnen Kapillaren

[0030] Figur 1 zeigt einen Querschnitt durch eine Pumpe gemäß einer ersten Ausführungsform. Die dargestellte Anordnung weist einen Kanal (2) mit einem Durchmesser von 100 µm auf, in dem sich eine Transportflüssigkeit befindet. Im dargestellten Fall wurde als Transportflüssigkeit Wasser gewählt. In einem Bereich des Transportkanales mit erweitertem Querschnitt ist der Kanal mit einer benetzbaren Membran (4) verschlossen. Im vorliegenden Beispiel wurde als Membran eine BTS 65 der Firma Memtec (jetzt: USF Filtration and Separations Group, San Diego, CA, USA) (PE-Su hydrophiliert mit Hydroxypropylcellulose) verwendet. Diese stark hydrophile Membran ist assymetrisch mit Poren im Bereich von 10µm auf der einen und 0,1µm auf der anderen Seite. Die Seite mit größeren Poren ist der Flüssigkeit zugewandt. Oberhalb der benetzbaren Membran (4) befindet sich eine nicht-benetzbare Membran aus expandiertem PTFE. Die nicht-benetzbare Membran ist so auf der benetzbaren Membran ange-

bracht, daß die der Transportflüssigkeit (3) abgewandte Seite der benetzbaren Membran (4) vollständig abgedeckt ist. Aus der Figur ist zu erkennen, daß die Anordnung so gewählt wurde, daß eine Verdunstung von Transportflüssigkeit aus dem Kanalsystem nur über die benetzbare Membran (4) erfolgen kann. Das System aus benetzbarer (4) und nicht-benetzbare Membran (5) ist so von einem Gehäuse (7) umgeben, daß verdampfte Transportflüssigkeit ausschließlich in das Innere des Gehäuses bzw. Gefäßes (7) gelangen kann. Im Inneren des Gehäuses (7) befindet sich ein Sorptionsmittel (6), im vorliegenden Beispiel Silicagel. (Molekularsieb MS 518, Grace Davison, Baltimore, Maryland, USA). Aus der Figur 1 ist ebenfalls zu erkennen, daß das Sorptionsmittel in direktem Kontakt zu der nicht-benetzbaren Membran steht. Dies ist, wie weiter oben beschrieben, möglich, da die nicht-benetzbare Membran einen fluidischen Kurzschluß, d. h. ein direktes Sorbieren von Flüssigkeit aus den Kapillaren der benetzbaren Membran ohne eine gasförmige/ dampförmige Zwischenphase verhindert. Durch die dargestellte Pumpe wurde experimentell eine Flußrate im Bereich von 1 bis 1000 nl/min (Nanoliter pro Minute) in Richtung des Pfeiles (8) erzielt.

[0031] Figur 2 zeigt ein herstellungstechnisch sehr günstiges und gut zu miniaturisierendes System. Die Pumpe gemäß Figur 2 besitzt eine Bodenplatte (9) mit Vertiefungen, die durch Zusammenwirken mit einem Deckel (10) ein Kapillarsystem (11) bilden. Aus Figur 2B ist zu erkennen, wie Bodenplatte und Deckel zueinander angeordnet sind. Zwischen diesen beiden Einheiten befindet sich eine benetzbare Membran (12), die oberhalb eines Kanalsystemes (13) angeordnet ist. Die Membran kann durch einfaches Verkleben zwischen Bodenplatte und Deckel befestigt werden. Deckel und Bodenplatte können z.B. durch Verkleben, Verpressen oder Ultraschallschweißen miteinander verbunden werden. Das Kanalsystem (13) kann auf einfache Weise in der Bodenplatte durch eine Vertiefung gebildet werden, in der sich zusätzliche Stege, die ein Durchhängen der Membran verhindern, befinden. Auf diese Weise entstehen durch Zusammenwirken mit der Membranunterseite Kapillarkanäle, die ein vollständiges Befüllen des Kanalsystems mit Transportflüssigkeit gewährleisten. Durch ein derartiges Kanalsystem wird die Oberfläche, aus der ein Übertritt von Transportflüssigkeit in die benetzbare Membran erfolgt, vergrößert. Aus Figur 2B ist weiterhin ersichtlich, daß der Deckel eine Ausnehmung (14) besitzt, die oberhalb der Membran (12) angeordnet ist. Durch die relative Anordnung von Kanal, Membran und Gefäß zur Aufnahme von verdampfter Transportflüssigkeit wird sichergestellt, daß die Transportflüssigkeit ausschließlich in die Ausnehmung (14) austreten kann. In der Ausnehmung (14), die das Gefäß bildet, befindet sich ein Sorptionsmittel (15), das im Gasraum (16) befindliche Transportflüssigkeit aufnimmt. Die in Figur 2 dargestellte Ausführungsform kommt mit einer einzigen benetzbaren Membran (12) aus. Auf eine nicht-benetzbare Membran kann verzichtet werden, da

Membran und Sorptionsmittel voneinander beabstandet sind und lediglich über den Gasraum in Austausch stehen.

[0032] Figur 3 zeigt eine Messung von Flußraten, wie sie mit einer Apparatur gemäß Figur 1 erzielt wurden über einen Zeitraum von 6 Tagen. Die Messung der Flußrate wurde durch gravimetrisches Erfassen der Flüssigkeitsabnahme im Vorratsbehälter vorgenommen. Die Pumpe, die zu den in Figur 3 dargestellten Ergebnissen geführt hat, besaß eine kreisförmige Austauschfläche der Transportflüssigkeit mit der Membran (Durchmesser 2 mm). Es wurde eine hydrophile Membran mit der Bezeichnung BTS 65 (siehe Beschreibung oben) und eine nicht-benetzbare Polytetrafluoräthylenmembran als Verdampfungsbegrenzer eingesetzt. Als Sorptionsmittel für die Transportflüssigkeit (Wasser) wurde 8g Kieselgel eingesetzt. Abgesehen von dem erweiterten Teil des Kanals unterhalb der Membran besaß der Kanal einen Durchmesser von 100 µm und eine Länge von 40 cm. Aus Figur 3 ist zu entnehmen, daß die Flußrate in dem Zeitraum von 6 Tagen lediglich von 100 nl/min auf etwa 80 nl/min abnahm. Für Anwendungen im Bereich der Mikrodialyse und Ultrafiltration kann eine solche Änderung der Flußrate toleriert werden, da sie keine nennenswerten Auswirkungen auf das Analyseergebnis hat.

[0033] In Figur 4 ist eine erfindungsgemäße Pumpe ohne Sorptionsmittel dargestellt. In Bezug auf die Abmessungen, sowie die benetzbare (4) und die unbenetzbare Membran (5) entspricht diese Pumpe der in Figur 1 dargestellten. Oberhalb der unbenetzbaren Membran befindet sich ein Gehäuse (7'), das so angeordnet ist, daß Transportflüssigkeit (3) nur in den Raum (16) dieses Gehäuses hinein verdampft wird. Das Gehäuse (7') unterscheidet sich von dem in Fig. 1 dargestellten Gehäuse darin, daß es Auslassungen (17) aufweist, über die verdampfte Transportflüssigkeit aus dem Raum (16) entweichen kann. Statt Auslassungen können Membranen vorgesehen werden, die eine Diffusion gasförmiger Transportflüssigkeit ermöglichen. Somit ist es beispielsweise möglich, das Gehäuse vollständig und ohne Ausnehmungen aus einem Material zu bilden, das eine ausreichende Diffusion ermöglicht. Durch die vorstehend genannten Ausführungsformen wird ein Diffusionsgleichgewicht zwischen dem Innenraum (16) und der Umgebung erzielt, das dafür sorgt, daß der Dampfdruck der Transportflüssigkeit im Innenraum (16) im wesentlichen konstant ist. Hierdurch wird eine weitestgehend konstante Verdampfungsrate und somit auch Transportrate im Kanal (2) erzielt.

[0034] Figur 5 zeigt in einer Aufsicht und im Querschnitt eine Verdünnungskaskade, wie sie verwendet werden kann, um Transportflüssigkeit und Arbeitsflüssigkeit hinreichend zu trennen, so daß eine Veränderung der Verdampfungsrate an der Membran durch unverdampfbare Bestandteile (z. B. Salze) in dem Arbeitsfluid vermieden werden kann. Die dargestellte Verdünnungskaskade (20) weist einen Grundkörper (21) auf,

der beispielsweise aus Kunststoff gefertigt sein kann und im dargestellten Fall 8 Reservoirs aufweist. Die Reservoirs werden durch durchgehende Bohrungen im Grundkörper (21) gebildet, welche durch Abdeckplatten (23, 23') verschlossen werden. Auf dem Grundkörper sind weiterhin mikrostrukturierte Kanäle (24) vorgesehen, die nach dem Abdecken des Grundkörpers mit den Abdeckplatten einen Fluidaustausch zwischen den einzelnen Reservoirs sowie ein Einlassen und Auslassen von Flüssigkeit in die Verdünnungskaskade bzw. aus der Verdünnungskaskade ermöglichen.

[0035] Die Funktionsweise der dargestellten Verdünnungskaskade (20) ist wie folgt:

Die Verdünnungskaskade (20) wird an ihrer Einlaßöffnung (26) mit einem Fluidsystem verbunden, in dem Flüssigkeit transportiert werden soll. Mit ihrer Auslaßöffnung (27) wird die Verdünnungskaskade mit einer erfindungsgemäßen Pumpe verbunden. Bei Inbetriebnahme ist die Verdünnungskaskade mit einer verdampfbaren Flüssigkeit gefüllt, die keine oder nur geringfügige Beimengungen an unverdampfbaren Bestandteilen enthält. Durch die Wirkung einer erfindungsgemäßen Pumpe wird nunmehr die in der Verdünnungskaskade enthaltene Flüssigkeit aus der Auslaßöffnung (27) herausgezogen und an der Einlaßöffnung (26) strömt die zu pumpende Flüssigkeit nach. Im ersten Reservoir (22¹) findet nunmehr eine Durchmischung der zu pumpenden Flüssigkeit mit dem in der Verdünnungskaskade enthaltenen Verdünnungsfluid statt. Durch die weiteren Reservoirs (22², 22³, 22⁴...) werden sukzessive Verdünnungen vorgenommen, so daß an der Austrittsöffnung (27) der Verdünnungskaskade quasi nur Verdünnungsfluid ohne substanzielle Beimengungen des zu transportierenden Fluids austritt. Um eine ausreichende Funktion der Verdünnungskaskade zu gewährleisten, sollte das mit der Pumpe insgesamt gepumpte Volumen kleiner sein als die Hälfte, vorzugsweise kleiner als ein Viertel des Gesamtvolumens der Verdünnungsflüssigkeit in der Verdünnungskaskade

[0036] Figur 6 zeigt den Membranbereich einer Pumpe auf Basis mikrotechnisch erzeugter Kapillarkanäle. Der Fluidkanal (2) verzweigt sich in mehrere Kapillaren (30) mit definiertem "Porendurchmesser" und bildet so eine Membran mit einer geringen Zahl von Poren. Das Ende einer Kapillare kann als eine einzige Pore angesehen werden, aus der heraus eine Verdampfung in die Gasphase stattfindet. Die Verdampfungsrate aus den Menisken in den Kapillaren kann durch eine nicht benetzbare hydrophobe Membran zusätzlich reguliert werden.

[0037] Figur 6 zeigt einen Hohlraum (32), in den hinein eine Verdampfung aus den Kapillaren erfolgt. Der Hohlraum ist gegenüber dem Außenraum durch eine Membran (31) abgeschlossen, um einen im wesentlichen konstanten Dampfdruck des Fluids im Hohlraum zu gewährleisten.

Patentansprüche

1. Pumpe für niedrige Flußraten beinhaltend

- einen Kanal, der zumindest teilweise mit einer Transportflüssigkeit (3) gefüllt ist,
- eine von der Transportflüssigkeit benetzbare Membran (4, 12), an einer Öffnung des Kanals,
- einen auf der der Transportflüssigkeit gegenüberliegenden Seite der Membran angeordneten Raum mit im wesentlichen konstantem Dampfdruck der Transportflüssigkeit.

2. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der der Raum ein Sorptionsmittel (6, 15), das verdampftes Transportfluid sorbiert, enthält.

3. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der Raum und die Transportflüssigkeit durch die Membran voneinander getrennt sind.

4. Pumpe gemäß Anspruch 2 oder 3, bei der das Sorptionsmittel in einem Gehäuse (7) mit einer Öffnung angeordnet ist, wobei die Öffnung durch die Membran verschlossen ist.

5. Pumpe gemäß Anspruch 3 oder 4, bei der das Sorptionsmittel keinen direkten Kontakt mit der Membran hat.

6. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der der Raum durch ein Gehäuse (7') gebildet ist, das verdampfte Transportflüssigkeit mit dem Außenraum austauscht.

7. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der die Membran hydrophil ist.

8. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der die Membran einen der Transportflüssigkeit zugewandten Bereich besitzt, der hydrophil ist, sowie einen hydrophoben Bereich, der dem Sorptionsmittel zugewandt ist.

9. Pumpe gemäß Anspruch 8, bei der das Sorptionsmittel in Kontakt mit dem hydrophoben Bereich der Membran steht.

10. Pumpe gemäß Anspruch 1, die mindestens eine nicht benetzbare Membran (5) aufweist, die auf einer der Transportflüssigkeit abgewandten Seite der benetzbaren Membran angeordnet ist.

11. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei der der Kanal eine von der Transportflüssigkeit segmentierte Arbeitsflüssigkeit enthält.

12. Pumpe gemäß Anspruch 1, bei dem die Membran

durch ein Array von Kapillarkanälen gebildet wird.

13. Pumpe gemäß Anspruch 12, bei dem sich die Kapillarkanäle in einem Körper befinden, in dem auch der die Transportflüssigkeit führende Kanal angeordnet ist. 5
14. Pumpe gemäß Anspruch 12 oder 13, bei dem die Kapillarkanäle mikrotechnisch durch Ätzverfahren, Laserbearbeitung, Präge-, Spritzguß- oder Gießverfahren erzeugt sind. 10
15. Pumpe gemäß Anspruch 12, bei dem das Array 3 bis 100, vorzugsweise 5 bis 25 Kapillarkanäle umfaßt. 15
16. Pumpe gemäß Anspruch 12, bei dem die Kapillarkanäle des Arrays einen Durchmesser der Einzelkanäle im Bereich von 10nm bis 100µm aufweisen. 20
17. Mikrodialysesystem beinhaltend eine Pumpe gemäß Anspruch 1, sowie eine Mikrodialysemembran an der durch die Pumpe die Transportflüssigkeit oder eine Arbeitsflüssigkeit vorbeitransportiert wird. 25
18. Mikrodialysesystem gemäß Anspruch 17 mit einem stromabwärts der Mikrodialysemembran angeordneten Sensor zur Detektion eines oder mehrerer Analyten in der Transport- oder Arbeitsflüssigkeit. 30
19. Ultrafiltrationseinrichtung beinhaltend eine Pumpe gemäß Anspruch 1, sowie eine Ultrafiltrationsmembran durch die Körperflüssigkeit in den Kanal eingezogen wird. 35
20. Ultrafiltrationseinrichtung gemäß Anspruch 19 mit einem stromabwärts der Ultrafiltrationsmembran angeordneten Sensor zur Detektion eines oder mehrerer Analyte in der Körperflüssigkeit. 40
21. System zum Pumpen einer Arbeitsflüssigkeit mit geringer Flußrate, wobei zwischen dem Fluidsystem, in dem sich die Arbeitsflüssigkeit befindet und einer Pumpe gemäß Anspruch 1 mindestens ein Verdünnungsreservoir (22) angeordnet ist, in welchem sich eine Flüssigkeit befindet, die im wesentlichen frei von an der Membran unverdampfbaren Substanzen ist. 45
22. System gemäß Anspruch 21, bei dem zwischen dem Fluidsystem der Arbeitsflüssigkeit und der Pumpe zwei oder mehr miteinander verbundene Reservoirs (22¹, 22², 22³, 22⁴, 22⁵, 22⁶, 22⁷, 22⁸) angeordnet sind, die eine Verdünnungskaskade bilden. 50
55

Fig. 1

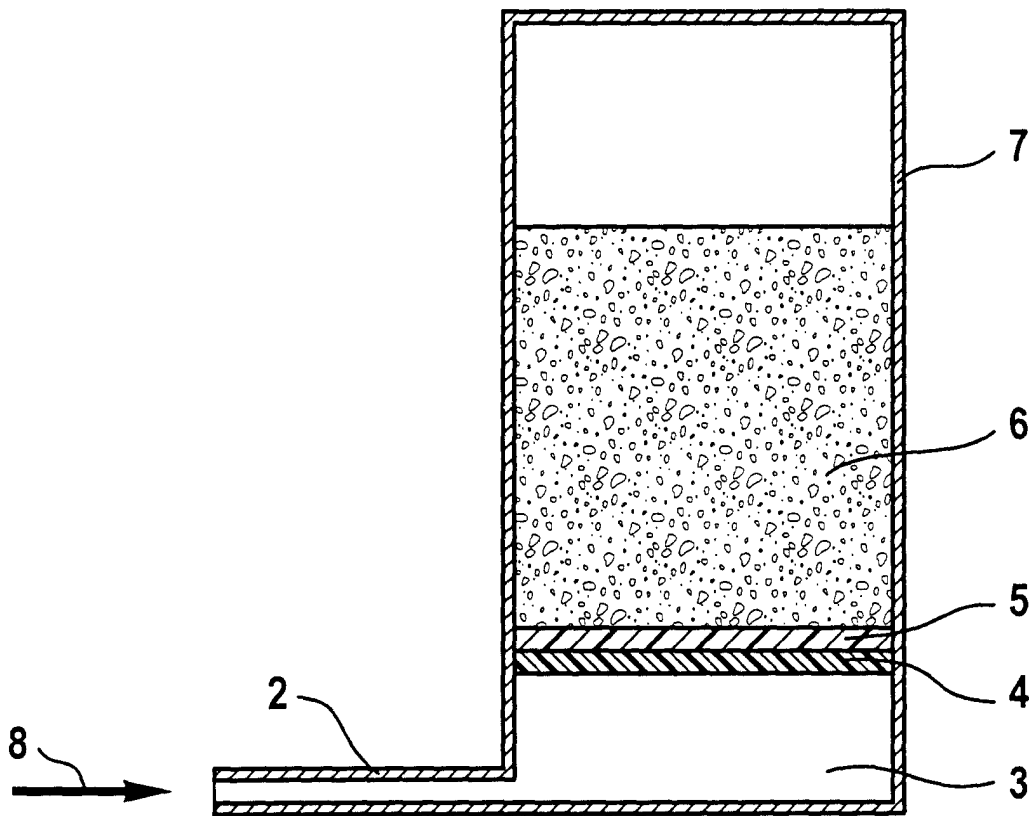


Fig. 2

Fig. 2A

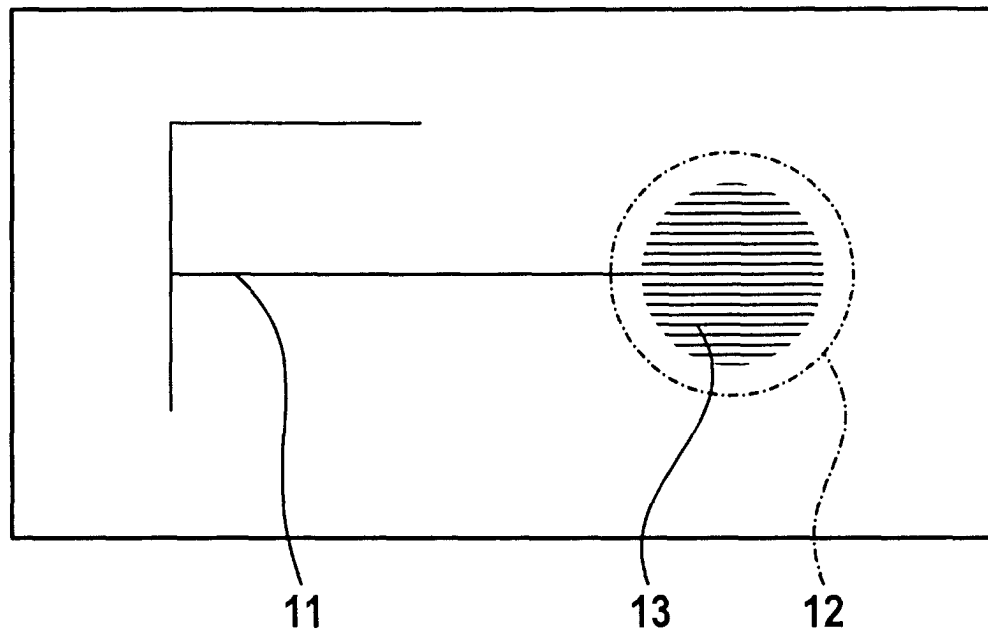


Fig. 2B

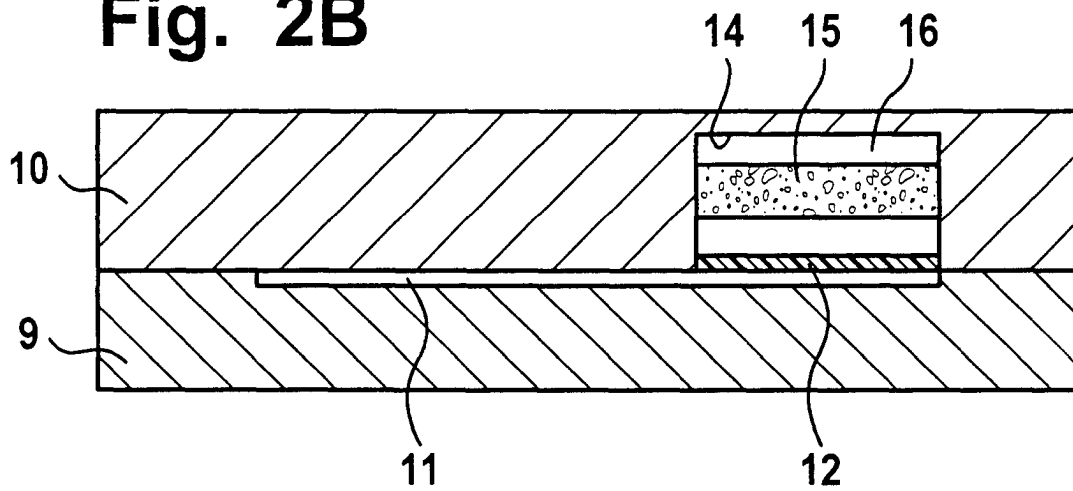


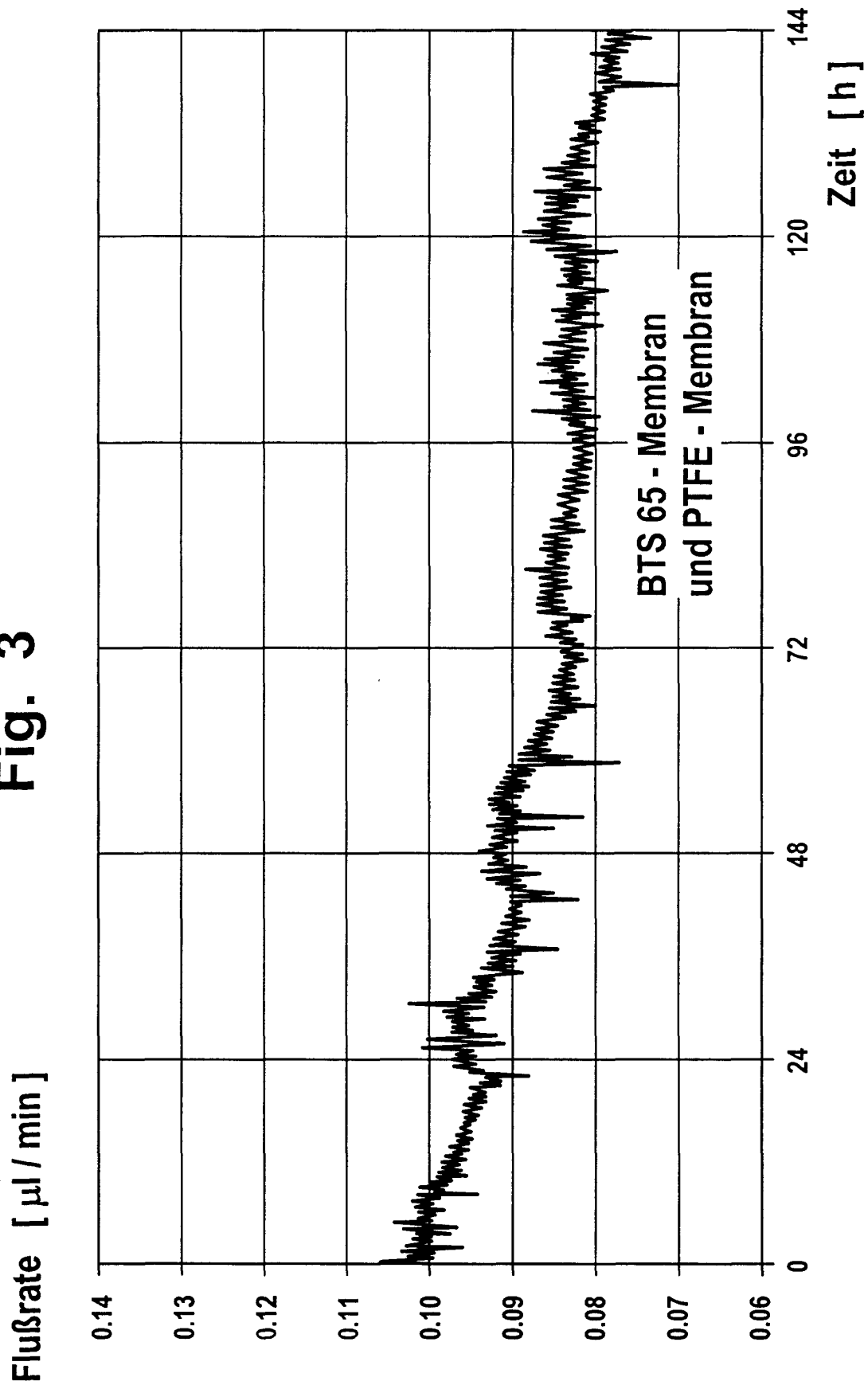
Fig. 3

Fig. 4

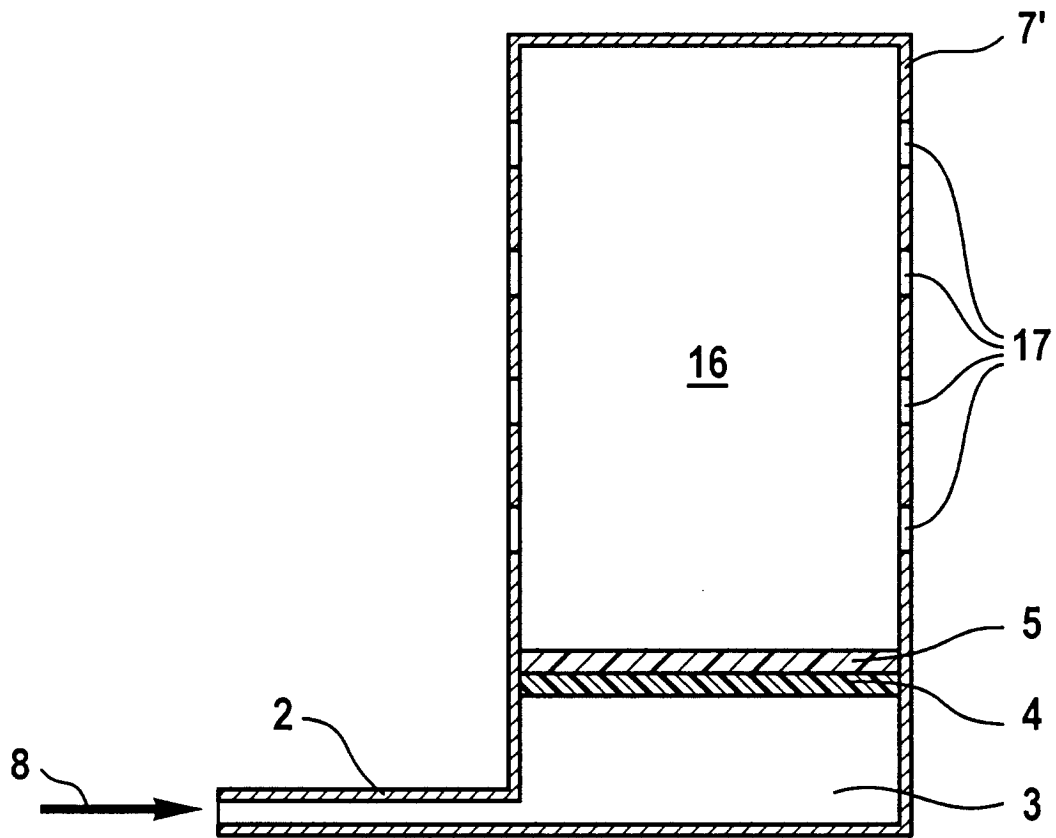


Fig. 5

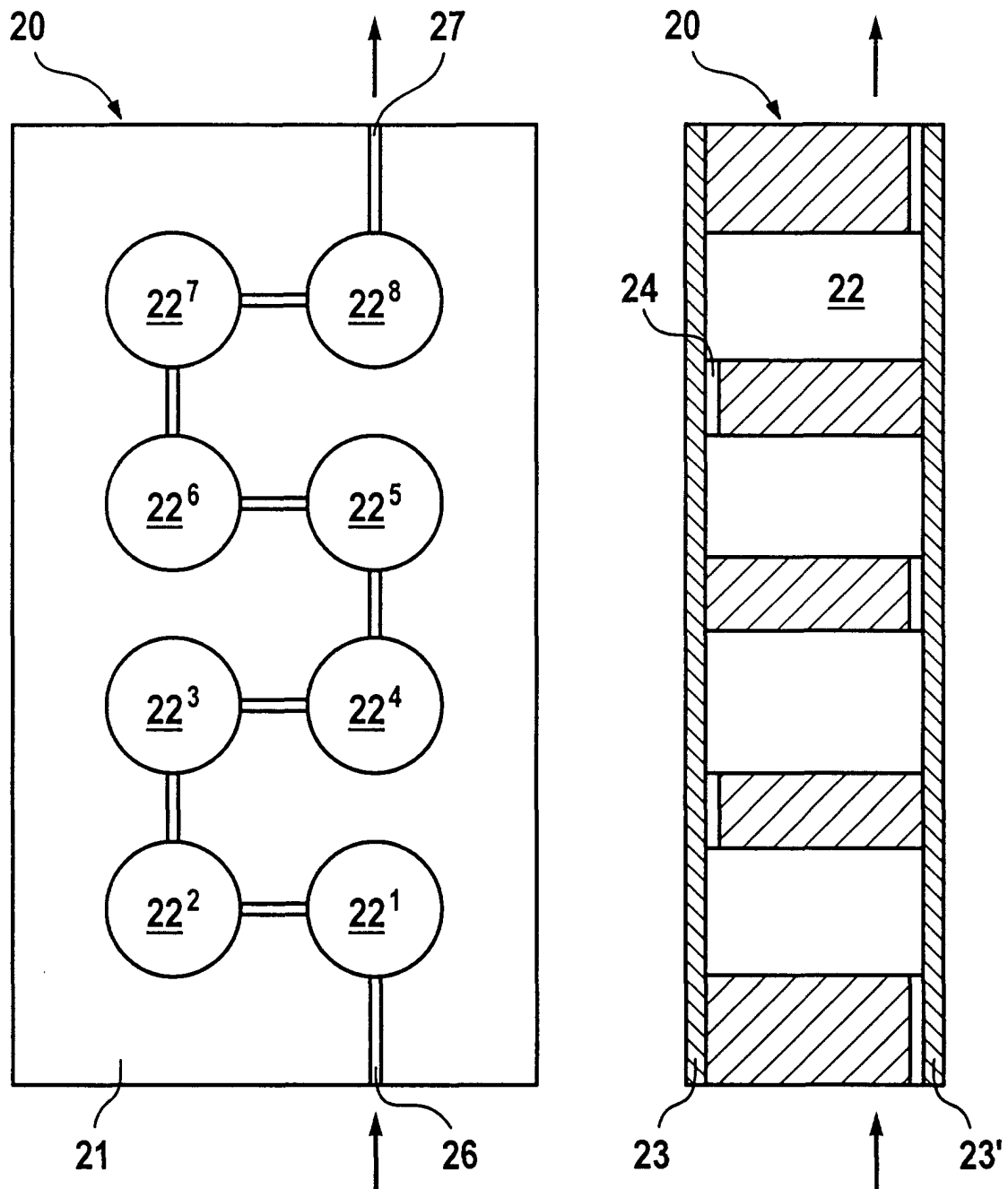


Fig. 6

