



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
06.03.2019 Patentblatt 2019/10

(51) Int Cl.:
B01L 3/02^(2006.01) G01N 35/10^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **17189074.2**

(22) Anmeldetag: **01.09.2017**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME
Benannte Validierungsstaaten:
MA MD

(72) Erfinder:
• **VON BEICHMANN, Boris**
22391 Hamburg (DE)
• **MOLITOR, Peter**
22143 Hamburg (DE)
• **DUNKER, Uwe**
20253 Hamburg (DE)

(71) Anmelder: **Eppendorf AG**
22339 Hamburg (DE)

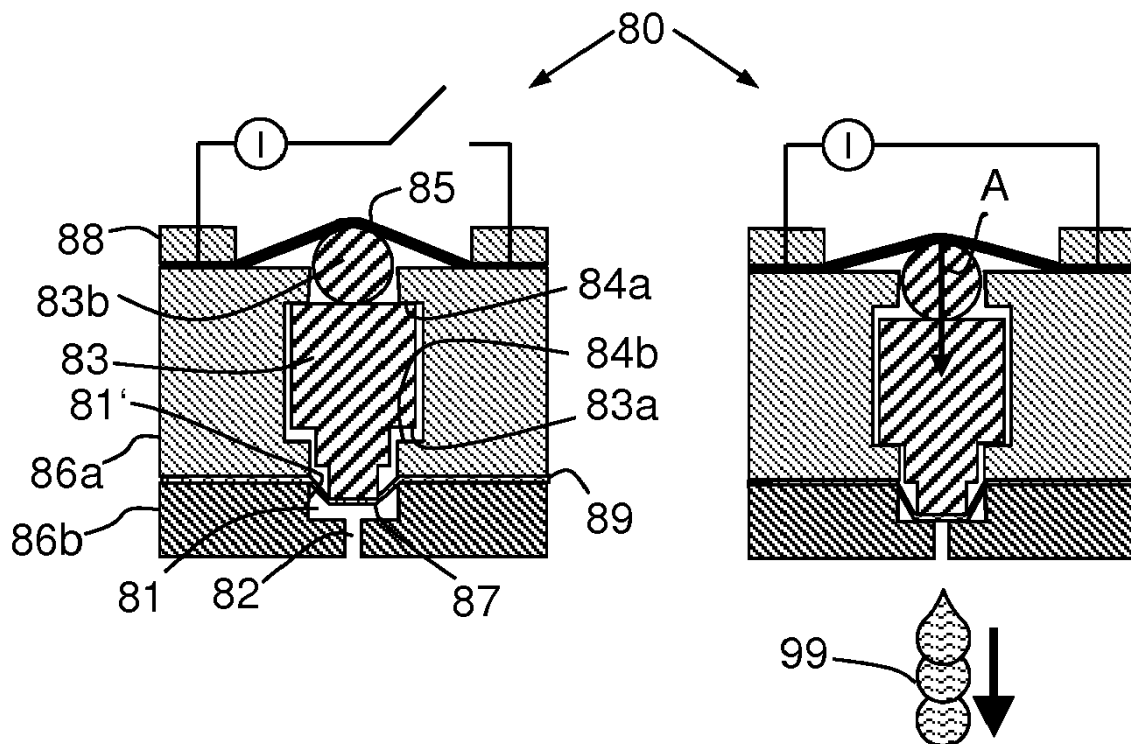
(74) Vertreter: **Kirchner, Christian**
Wallinger Ricker Schlotter Tostmann
Patent- und Rechtsanwälte Partnerschaft mbB
Zweibrückenstrasse 5 - 7
80331 München (DE)

(54) **MIKRODOSIEREINRICHTUNG ZUR DOSIERUNG VON KLEINSTEN FLUIDPROBEN**

(57) Die Erfindung betrifft insbesondere eine Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls durch schlagartiges Verdrängen eines vorbestimmten Mikrovolumens.

Fig. 8a

Fig. 8b



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Mikrodosiereinrichtung zur dosierten Abgabe und/oder Aufnahme von Fluidproben im Mikrovolumenbereich und eine mit einer solchen Mikrodosiereinrichtung versehene Pipettiervorrichtung.

[0002] Pipettiervorrichtungen sind handgehaltene oder automatisierte Laborgeräte, die üblicherweise in medizinischen, biologischen, biochemischen, chemischen und anderen Laboratorien verwendet werden. Sie dienen im Labor der präzisen Dosierung sowie dem Transport von fluiden Proben mit kleinen Volumina und dem Transfer solcher Volumina zwischen unterschiedlichen Probenbehältnissen. Bei Pipettiervorrichtungen werden z.B. flüssige Proben mittels Unterdruck in Pipettenbehälter, z.B. Pipettenspitzen, eingesaugt, dort gelagert, und am Zielort wieder aus diesen abgegeben.

[0003] Zu den handgehaltenen Pipettiervorrichtungen gehören z.B. handgehaltene Pipetten und Repetierpipetten, wobei letztere auch als Dispenser bezeichnet werden. Unter einer Pipette wird ein Gerät verstanden, bei dem mittels einer Bewegungseinrichtung, die dem Gerät zugeordnet ist und die insbesondere einen Kolben aufweisen kann, eine zu pipettierende Probe in einen mit der Pipette lösbar verbundenen Pipettierbehälter, insbesondere eine Pipettenspitze, eingesaugt werden kann. Bei einer Luftpolsterpipette ist der Kolben dem Gerät zugeordnet und zwischen der zu pipettierenden Probe und dem Kolbenende befindet sich als druckübertragendes Fluid ein Luftpolster, das beim Aufnehmen der Probe in den Pipettierbehälter unter einem Unterdruck steht, durch den die Probe in den Pipettierbehälter gesaugt wird und/oder im Pipettierbehälter gehalten wird. Unter einem Dispenser wird ein Gerät verstanden, bei dem mittels einer Bewegungseinrichtung, die insbesondere einen Kolben aufweisen kann, ein zu pipettierendes Volumen eines flüssigen Fluids in einen mit dem Dispenser verbundenen Pipettierbehälter, insbesondere eine nach dem Spritzenprinzip ausgestaltete Dispenserspitze, eingesaugt werden kann, wobei die Bewegungseinrichtung zumindest teilweise dem Pipettierbehälter zugeordnet ist, indem z.B. der Kolben im Pipettierbehälter angeordnet ist. Beim Dispenser befindet sich das Kolbenende sehr nahe an der zu pipettierenden Fluidprobe oder in Kontakt mit dieser, weshalb man den Dispenser auch als Direktverdrängerpipette bezeichnet. Pipettiervorrichtungen mit einem als Kolben ausgebildeten Verdrängungselement werden auch als Kolbenhubpipetten bezeichnet.

[0004] Pipettenspitzen oder Dispenserspitzen bestehen insbesondere aus Kunststoff und können als Einmalartikel nach Gebrauch weggeworfen bzw. durch eine frische Pipettenspitze oder Dispenserspitze ersetzt werden. Sie können aber auch aus Metall oder Glas bestehen oder solches Material aufweisen. Pipettenspitzen oder Dispenserspitze werden in verschiedenen Größen für Dosierungen in verschiedenen Volumenbereichen zur Verfügung gestellt.

[0005] Bei einer Pipettiervorrichtung kann die durch eine einzelne Betätigung abgegebene Probenmenge der in das Gerät aufgesaugten Probenmenge entsprechen. Es kann aber auch vorgesehen sein, dass eine mehreren Abgabemengen entsprechende aufgenommene Probenmenge schrittweise wieder abgegeben wird. Zudem wird zwischen Einkanal-Pipettiervorrichtungen und Mehrkanal-Pipettiervorrichtungen unterschieden, wobei Einkanal-Pipettiervorrichtungen nur einen einzigen Abgabe-/Aufnahmekanal enthalten und Mehrkanal-Pipettiervorrichtungen mehrere Abgabe-/Aufnahmekanäle enthalten, die insbesondere das parallele Abgeben oder Aufnehmen mehrerer Proben erlauben.

[0006] Beispiele für handgehaltene, elektronische Pipettiervorrichtungen bzw. Pipetten sind die Eppendorf Xplorer® und die Eppendorf Xplorer® plus der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg; Beispiele für handgehaltene, elektronische Dispenser sind die Multipette® E3 und Multipette® E3x der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg. Diese Geräte werden, wie auch die Pipettiervorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung, elektrisch betrieben, indem das pipettierende bewegbare Teil, insbesondere der Kolben, durch eine elektrische Motoreinrichtung der Pipettiervorrichtung bewegt wird. Ein Beispiel für einen Pipettierautomaten ist die Eppendorf epMotion®.

[0007] Pipettiervorrichtungen dienen der Dosierung und somit der präzisen Abmessung von Flüssigkeitsvolumina. Beim Dosieren sehr kleiner Flüssigkeitsmengen mit Hilfe einer Kolbenhubpipette können die systematischen und zufälligen Fehler der Dosierung beträchtlich anwachsen. Details zum üblichen Vorgehen bei der Fehlerbestimmung und bei der Dosierung kleiner Volumina, insbesondere durch Wandabgabe im Behälter, finden sich in der DIN EN ISO 8655. Bei der Abgabe nach der Freistrahlmethode, bei der die Fluidprobe als Strahl oder freier Tropfen -auch bezeichnet als Jet- den Pipettierbehälter verlässt, können kleinste Volumina zwischen 0,1 µl und 1,0 µl, vorliegend vorzugsweise zusammengefasst unter dem Begriff "Mikrovolumina", mit herkömmlichen Pipettiervorrichtungen nicht mehr ausreichend sicher dosiert werden. Hierfür sind verschiedene physikalische Einflüsse verantwortlich. Zu diesen Einflüssen gehören unter anderem die Bildung von Satellitentropfen durch Reflexion des abgegebenen Volumens an der Flüssigkeitsoberfläche, an der sie auftreten; der unvollständige Ausstoß des in der Pipettenspitze befindlichen Volumens; die geometrischen Verhältnisse innerhalb der Pipettenspitze; die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten und Pipettenspitze und das damit verbundene Benetzungsverhalten bzw. das Auftreten von Kapillarkräften; die elektrostatische Aufladung der Pipettenspitze; eine zu geringe Strömungsgeschwindigkeit bzw. kinetische Energie der Fluidprobe an der Austrittsöffnung der Pipettenspitze. Die Abgabe kleinster Volumina wird zudem dadurch erschwert, dass das Gesamtluftvolumen zwischen Kolben und Probenflüssigkeit als dämpfendes Element hinter dem auszustößenden Volumen liegt und

der effizienten Abgabe eines Freistrahls entgegenwirkt.

[0008] Um auch Fluidproben mit geringem Volumen im Freistrahldosierteil abgeben zu können, wurden im Stand der Technik verschiedene Ansätze verfolgt.

[0009] Die US9221046B2 beschreibt eine Pipette, die einen in Längsrichtung segmentierten Zylinderkolben mit Segmenten unterschiedlichen Durchmessers und einen Kolben mit entsprechend in Längsrichtung verteilten, unterschiedlich dimensionierten Verschlusselementen aufweist. Durch die unterschiedlichen Durchmesser können größere Volumen und kleinere Volumen präzise abgegeben bzw. aufgenommen werden. Durch eine geeignete Ausgestaltung wird von dieser Pipette ein an der Auslassöffnung haftender Tropfen ruckartig per "Blowout" abgegeben.

[0010] Die EP0119573A1 beschreibt einen Dispenser zur Abgabe von Mikrotropfen einer Laborprobe. Eine als elastisches Rohr gebildete Probenkammer mit einer nahe gelegenen Auslassöffnung weist einen elastischen Abschnitt auf, der durch die Aktuierung eines elektromagnetisch angetriebenen Ankerbolzens komprimiert wird. Die resultierende Druckwelle wirkt in Richtung der Auslassöffnung und bewirkt den Auswurf eines Mikrotropfens.

[0011] Die EP0876219B1 beschreibt einen Pipettierapparat, der eine Dispenserspitze und, mit dieser über einen Fluidkanal verbunden, einen mit Ventil versehenen Kolbenverdränger aufweist, mittels dem durch die Pipettenspitze größere Volumina pipettierbar, also ansaugbar und abgebbar sind. Zwischen der Pipettenspitze und dem Kolbenverdränger ist ein Impulsgenerator angeordnet, der auf die Flüssigkeit im Fluidkanal einen Impuls ausübt, um einen kleinen Tropfen definierter Größe aus der Pipettenspitze auszuwerfen. Der Impulsgenerator kann ein elektromagnetischer Aktuator oder ein Piezoelement sein oder kann eine Ultraschall- oder Wärmequelle aufweisen.

[0012] Die EP1206966B1 beschreibt einen Pipettierapparat zur wahlweisen Abgabe größerer Volumina oder kleinster Volumina für die Life-Science. Hierbei wird ein mittels Spindelantrieb bewegbarer Zylinderkolbenverschluss in einer Kolbenkammer mit einem Impulsgenerator, hier ein Piezoelement, versehen. Der Impulsgenerator als Teil des Zylinderkolbens zwischen dem Zylinderkolbenverschluss und der Kolbenstange angeordnet. Tropfen im Submikroliterbereich werden durch das piezogesteuerte, abrupte Stoppen des Kolbens genau dosiert abgegeben.

[0013] Die EP1654068B1 beschreibt eine Mikrodosiervorrichtung mit einer elastisch verformbaren Fluidleitung, die ein Flüssigkeitsreservoir mit einer Auslassöffnung der Fluidleitung verbindet. Entlang einer Strecke der Fluidleitung ist ein von einem Piezoaktor angetriebener Verdränger angeordnet, dessen Längsposition und dessen Hub beim Pressen auf die Fluidleitung das abzugebende Flüssigkeitsvolumen definiert. Dieses verlässt die Auslassöffnung als freifliegendes Tröpfchen oder als freifliegender Strahl.

[0014] Die WO2013167594A1 beschreibt eine Dispensieranordnung zum Dispensieren von Laborproben, mit einem als Flüssigkeitsreservoir dienenden Kolbenverdränger zur Abgabe und Aufnahme von Flüssigkeit mittels einer Kolbenbewegung. Ein verjüngter Auslassbereich der Kolbenkammer ist durch einen Impulsgenerator anregbar, der piezoelektrisch, pneumatisch, elektromagnetisch oder mittels Ultraschall antreibbar sein kann. Unter Berücksichtigung der mittels eines Sensors gemessenen Flüssigkeitsmeniskus an der Auslassöffnung wird mittels Impuls ein Tropfen mit dem gewünschten Volumen von der Auslassöffnung gelöst.

[0015] Die WO 99/37400 A1 beschreibt eine Dosiervorrichtung für den Nanoliter- bis Mikroliterbereich mit einer Druckkammer, die von einem Verdränger begrenzt ist, die über einen mit einem Flüssigkeitsreservoir verbundenen Einlass befüllbar ist und die über einen Auslass entleerbar ist, wobei das im Freistrahldosierteil abgegebene Flüssigkeitsvolumen über die spannungsgesteuerte Auslenkung des Verdrängers durch einen Piezoaktor dosiert wird. Einen ähnlichen Dosierer verwendet auch die WO 99/10099 A1. Die DE 197 37 173 B4 beschreibt, einen solchen Freistrahldosierer als mikrosystemtechnisches Dosierelement zu fertigen. EP 1 488 106 B1 beschreibt ein Dosiermodul mit Dosierkammer, Aktor und Aktormembran, die zur Erzeugung eines Freistrahls an einer Kammerwand auftritt.

[0016] Die genannten Ansätze weisen jeweils bestimmte Nachteile auf und sind insbesondere entweder aufwändig oder voluminös bzw. unflexibel betreffend der Integration in bestehende Laborgeräte, oder zu unpräzise zur Erzeugung der gewünschten Mikrodosiervolumina.

[0017] Vor diesem Hintergrund stellt sich die vorliegende Erfindung die Aufgabe, eine effizient gestaltete Mikrodosiereinrichtung zum präzisen Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls bereitzustellen.

[0018] Die Erfindung löst diese Aufgabe durch die Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 1 oder 4. Bevorzugte Ausgestaltungen sind insbesondere Gegenstände der Unteransprüche.

[0019] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung weist die erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, auf:

eine Fluidkammer, einen Fluidkanal, der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist, wobei die Mikrodosiereinrichtung einen Formgedächtnismaterial-Aktuator aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, und wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu einge-

richtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosiervolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.

[0020] Der Erfindung liegen bezüglich dieser Mikrodosiereinrichtung insbesondere Resultate von Messungen an Mikrodosiereinrichtungen mit Aktuatoren aus einer Formgedächtnislegierung zugrunde, die zeigen, dass sich bereits mit sehr kompakt ausgebildeten Formgedächtnismaterial-Aktuatoren sehr präzise und effizient eine Probenabgabe nach dem Freistrahprinzip verwirklichen lässt. Formgedächtnislegierungen (FGL) zeigen aufgrund eines Phasenübergangs ein spezielles Verhalten, das als Formgedächtniseffekt bekannt ist. Unterhalb einer materialspezifischen kritischen Temperatur befindet sich ein FGL-Bauteil insbesondere in der Martensit-Phase und lässt sich bereits durch geringe Kräfte (scheinbar) plastisch verformen. Beim Aufheizen auf eine weitere kritische Temperatur wird jedoch innerhalb von Millisekunden die ursprüngliche Bauteilgestalt wiederhergestellt, das Material verhält sich dann wie ein gewöhnliches Metall entsprechend dem Hookschen Gesetz. Von den Erfindern wurde festgestellt, dass sich solche Formgedächtnismaterial-Bauteile aufgrund der mit diesen Bauteilen realisierbaren Kraft-Auslenkungs-Kennlinien besonders zur Erzeugung eines Mikrofluidfreistrahls eignen. Bevorzugte Ausgestaltungen eines Formgedächtnismaterial-Aktuators werden nachfolgend noch beschrieben.

[0021] Gemäß einem zweiten Aspekt der Erfindung weist die erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, auf:

eine als Mikrodosierkammer ausgebildete Fluidkammer, einen Fluidkanal, der das Innere der Mikrodosierkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Mikrodosierkammer eingerichtet ist, wobei die Mikrodosiereinrichtung eine Anschlageinrichtung aufweist, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist, und einen Aktuator aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Mikrodosierkammer die Abgabe des Mikrodosiervolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.

[0022] Unter einer Mikrodosierkammer wird vorliegend eine Kammer verstanden, deren Kammervolumen -zumindest in der ersten Position- im Mikroliterbereich (V_{mikro}) liegt, besonders bevorzugt im Bereich

V_{mikro} kleiner als $2 \mu\text{l}$, insbesondere V_{mikro} kleiner als $1 \mu\text{l}$. Der Volumenbereich V_{mikro} kleiner-gleich als $1 \mu\text{l}$, insbesondere kleiner $1 \mu\text{l}$, dabei jeweils insbesondere $50 \text{ nl} \leq V_{\text{mikro}}$, wird vorliegend auch als Submikroliterbereich bezeichnet. Das Kammervolumen kann dem von einem Verdrängungselement verdrängten Volumen entsprechen, letzteres kann aber auch kleiner sein als das Kammervolumen. Eine Mikrodosierkammer weist vorzugsweise einen Innenraum mit einem maximalen Volumen von kleiner als $10 \mu\text{l}$ auf, besonders bevorzugt kleiner als $3 \mu\text{l}$, besonders bevorzugt kleiner als $2 \mu\text{l}$ und weiter bevorzugt kleiner als $1,5 \mu\text{l}$ auf. Das maximale Volumen beträgt dabei vorzugsweise mindestens 50 nl (Nanoliter), mindestens 100 nl oder mindestens 150 nl , oder mindestens 200 nl . Das maximale Volumen kann in der ersten Position des Verdrängungselements gemessen sein, oder kann der strukturell-geometrischen Bauhöhe, gemessen parallel der Richtung zwischen erster und zweiter Position, des Innenraums der Mikrodosierkammer entsprechen bzw. daraus abgeleitet sein.

[0023] Durch dieses sehr geringe Kammervolumen wird eine sehr effiziente Beschleunigung des in der Fluidkammer befindlichen Fluids erzeugt, wenn das Verdrängungselement zwischen der ersten und zweiten Position ausgelenkt wird. Durch die Anschlageinrichtung wird die aktuatorbeschleunigte Auslenkung des Verdrängungselements abrupt beendet, was letztlich zu einem Abriss des abzugebenden Fluids an der Auslassöffnung und der Erzeugung eines Freistrahls des Mikrodosiervolumens führt. Auf diese Weise ist die Verwendung einer Mikrodosierkammer besonders geeignet zur Erzeugung eines Mikrofluidjets, vorliegend auch bezeichnet als Mikrofreistrahl. Ein Mikrofreistrahl ist ein Fluidvolumen im Mikroliterbereich oder Submikroliterbereich, das als Strahl oder freier Tropfen -auch bezeichnet als Jet- die Auslassöffnung eines Fluidkanals oder Pipettierbehälters verlässt. Zudem ist die Dosierung durch die Verwendung der Anschlageinrichtung zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements in der ersten und/oder der zweiten Position sehr präzise bestimmt und zudem widerstandsfähig und dauerhaft zuverlässig, da die Anschlageinrichtung durch solide Bauteile realisiert wird. Bevorzugte Ausgestaltungen einer Mikrodosierkammer und einer Anschlageinrichtung werden nachfolgend noch beschrieben. Die Erfindung betrifft demnach insbesondere eine Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls durch schlagartiges Verdrängen eines vorbestimmten Mikrovolumens, was durch eine Anschlageinrichtung und/oder einen Formgedächtnismaterial-Aktuator erreicht wird.

[0024] Das mittels der Mikrodosierkammer durch die Auslenkung zwischen der ersten und zweiten Position verdrängte Mikrovolumen liegt vorzugsweise im Submikroliterbereich, also kleiner als $1 \mu\text{l}$. Dementsprechend liegt das Fluidvolumen des von der Mikrodosiereinrichtung abgegebenen Mikrodosiervolumens im Submikroliterbereich. Das als Freistrahl von einer Mikrodosierein-

richtung erzeugte Mikrodosiervolumen entspricht vorzugsweise im Wesentlichen dem von einem Verdrängungselement verdrängten Mikrovolumen, insbesondere ist das Mikrodosiervolumen identisch zu dem von einem Verdrängungselement verdrängten Mikrovolumen. Bei einer Mikrodosiervorrichtung, die mehr als eine Mikrodosiereinrichtung aufweist, deren Verdrängungselemente insbesondere unterschiedliche Volumina verdrängen, z.B. ein erstes und ein zweites Mikrovolumen, entspricht das von der Mikrodosiervorrichtung in Form eines Freistrahls erzeugte kombinierte Mikrodosiervolumen vorzugsweise im Wesentlichen die Summe der von den mehreren Verdrängungselementen verdrängten mehreren Mikrovolumina, also z.B. der Summe des ersten und zweiten Mikrovolumens. Insbesondere ein kombiniertes Mikrodosiervolumen kann deshalb auch größer als 1 μl sein, und liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 μl bis 5,0 μl , insbesondere 0,1 μl bis 2,5 μl , insbesondere 0,1 μl bis 1,5 μl .

[0025] Ein Aktuator der Mikrodosiereinrichtung ist vorzugsweise ein Formgedächtnismaterial-Aktuator, kann aber auch ein Aktuator ohne Formgedächtnismaterial sein, insbesondere eine elektromechanischer Aktuator oder ein piezoelektrischer Aktuator.

[0026] Für die Aktuierung werden im Rahmen dieser Erfindung vorzugsweise Aktuatoren verwendet, die zumindest abschnittsweise oder vollständig aus einer Formgedächtnislegierung (FGL) bestehen oder diese aufweisen. Diese werden als Formgedächtnismaterial-Aktuatoren oder FGL-Aktuatoren bezeichnet. Im Vergleich zu anderen Aktuatoren besitzen FGL-Aktuatoren eine besonders hohe Energiedichte, so dass bereits sehr kompakte Aktuatoren zum Antrieb der hier definierten Mikrodosiereinrichtungen geeignet sind. Ein weiterer entscheidender Vorteil beim Einsatz der FGL-Aktuatoren, insbesondere gegenüber piezoelektrischen Aktuatoren ist, dass der Betrieb der FGL-Aktuatoren bei einer relativ geringen Spannung erfolgen kann, die insbesondere zwischen 3 V und 10 V, insbesondere bei 5 V liegt. Die erforderlichen Spannungsquellen sind kompakt, so dass sich die vorliegenden Mikrodosiereinrichtungen insbesondere für die Konstruktion portabler Dosiervorrichtungen, insbesondere Pipettiervorrichtungen und Mikrodosiervorrichtungen eignen.

[0027] Vorzugsweise weist der Formgedächtnismaterial-Aktuator eine NiTi-Legierung auf oder besteht aus dieser. Eine NiTi-Legierung (auch bekannt unter dem Handelsnamen Nitinol) ist insbesondere biokompatibel. Sie ermöglicht Formänderungen von insbesondere bis zu 8%, wodurch sich insbesondere in effizienter Weise Mikrodosierkammern mit verdrängten Mikrovolumina im Mikroliterbereich und im Submikroliterbereich erzeugen lassen. Besonders bevorzugt weist der Formgedächtnismaterial-Aktuator eine Legierung auf der Basis von TiNi-Cu auf. Diese ist im Vergleich zum herkömmlichen NiTi besonders ermüdungsresistent und garantiert deshalb insbesondere eine hohe Zuverlässigkeit der Mikrodosiereinrichtung über deren gesamte Lebensdauer. Die Pha-

senübergangs- oder Schalttemperaturen des Materials lassen sich mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. DSC) bestimmen, siehe Figur 18. In dieser Messung erscheint der für die Aktuierung wichtige Phasenübergang als Peak. Aus dem Diagramm lässt sich entnehmen, dass für ein Schalten eines NiTi-Aktuators die Temperatur auf mindestens 67 °C erhöht werden muss; für das Zurückstellen muss die Temperatur wiederum auf höchstens 50 °C gesenkt werden.

[0028] Vorzugsweise werden Film-basierte FGL-Aktuatoren verwendet. Die FGL liegt dabei als Film vor, der eine Dicke zwischen 5 μm und 50 μm , insbesondere zwischen 10 und 30 μm , insbesondere ca. 20 μm aufweist. Diese ermöglicht ein Einstellen der Kräfte und Stellwege durch Anpassung der zweidimensionalen Geometrie. Die im Verhältnis zum Volumen sehr große Oberfläche bleibt dabei erhalten und sorgt für eine schnelle Wärmeabgabe bzw. Rückstellung des FGL-Aktuators im stromlosen Zustand.

[0029] Vorzugsweise ist ein FGL-Aktuator in langgestreckter Form, insbesondere drahtförmig oder stegförmig, und insbesondere aus einem FGL-Film gefertigt, ausgebildet. Die Enden des FGL-Aktuators werden elektrisch kontaktiert. Ein FGL-Aktuator wird vorzugsweise so in der Mikrodosiereinrichtung angeordnet, dass die Belastung des FGL-Aktuators im Wesentlichen eine Zugbelastung ist. Ein langgestreckter FGL-Aktuator kann in der nicht-aktivierten Form in einer gekrümmten Geometrie angeordnet werden. Die aktivierte Form kann eine weniger gekrümmte Form oder eine gerade Ausrichtung aufweisen, insbesondere kann der langgestreckte FGL-Aktuator in der aktivierten, geraden Form eine geringere Länge aufweisen als in der nicht aktivierten, stärker gekrümmten Form. Durch die Kontraktion bei Aktivierung kann eine Kraft auf das Verdrängungselement ausgeübt werden, wenn die Enden des Aktuators an einem Basiskörper der Mikrodosiereinrichtung verankert sind. Der FGL-Aktuator wird vorzugsweise so angeordnet, dass der Krümmungsradius stets mindestens dem 50-fachen des Durchmessers senkrecht zur Längsrichtung des langgestreckten Aktuators entspricht, um das Risiko einer Beschädigung des FGL-Aktuators zu reduzieren. Der Durchmesser bzw. die benötigte Stegbreite eines stegförmigen FGL-Aktuators wird vorzugsweise auf den Bedarf an Stellkraft angepasst, der für die Realisierung der gewünschten Mikrodosiereinrichtung erforderlich ist. Kraft-Auslenkungs-Kennlinien von FGL-Aktuatoren sind mittels einer Zugprüfmaschine bestimmbar. Der FGL-Aktuator kann insbesondere auch als Feder geformt sein, insbesondere Schrauben-, Spiral- oder Biegefeder. Eine solche Feder kann in der ersten Position entspannt sein und in der zweiten Position gespannt sein.

[0030] Eine Mikrodosiervorrichtung kann einen Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, aufweisen, der zur Auslenkung von mindestens zwei Verdrängungselementen eingerichtet ist. Dazu können die mindestens zwei Verdrängungselemente mechanisch miteinander verbunden oder wahlweise verbindbar sein. Die Mikrodo-

siervorrichtung kann eine Kopplungseinrichtung aufweisen, mittels der die wahlweise Kopplung mindestens eines Aktuators mit einem oder mehreren Verdrängungselementen aus einer oder mehreren Mikrodosiereinrichtungen erfolgen kann, insbesondere in Abhängigkeit von einer Ansteuerung durch eine elektrische Steuereinrichtung der Mikrodosiervorrichtung. Ein einzelner Aktuator, oder eine Kombination aus mehreren Aktuatoren, kann insbesondere mittels der Kopplungseinrichtung wahlweise einen oder mehrere Verdrängungselemente synchron -also nach vorgegebenen zeitlichen Muster und/oder in zeitlicher Abstimmung-, insbesondere gleichzeitig auslenken. Der Hub, also die Differenz der Strecke zwischen erster und zweiter Position, mindestens zweier Verdrängungselemente aus mindestens einer Mikrodosiereinrichtung kann gleich sein oder kann unterschiedlich sein, insbesondere indem zwischen Aktuator und Verdrängungselement jeweils ein elastisch verformbares Kopplungselement angeordnet ist, z.B. eine Feder. Der Hub eines Verdrängungselementes einer Mikrodosiereinrichtung beträgt vorzugsweise zwischen 5 μm und 500 μm , insbesondere zwischen 50 μm und 200 μm , insbesondere zwischen 75 μm und 125 μm und ist insbesondere konstant.

[0031] Die Mikrodosiereinrichtung kann mehr als einen Aktuator aufweisen, insbesondere mindestens zwei Aktuatoren, die zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet sind. Insbesondere können zwei FGL-Aktuatoren verwendet werden, um die Auslenkung des Verdrängungselements aus der ersten in die zweite Position zu bewirken.

[0032] Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung und/oder die Mikrodosiervorrichtung eine Aktuatoreinrichtung auf. Diese weist vorzugsweise einen oder mehrere Aktuatoren auf, insbesondere FGL-Aktuatoren, insbesondere genau zwei Aktuatoren oder mehr als zwei Aktuatoren, insbesondere FGL-Aktuatoren. Vorzugsweise werden zwei langgestreckte, insbesondere stegförmige, vorzugsweise auf Film-Basis hergestellte FGL-Aktuatoren einander überkreuzend, also kreuzförmig bzw. X-förmig, oberhalb eines Verdrängungselements angeordnet. Die Kreuzungsstelle der FGL-Aktuatoren ist vorzugsweise zentral oberhalb eines Auflageabschnitts des Verdrängungselements angeordnet, die Enden der FGL-Aktuatoren an einem Basiskörper der Mikrodosiereinrichtung verankert sind. Die FGL-Aktuatoren sind vorzugsweise oberhalb der Auflagestelle so gespannt, dass die Kreuzungsstelle jeweils eine Krümmungsstelle des FGL-Aktuators bildet. Dadurch wird, wie in den Figuren 9a, 9b und 9c beispielhaft dargestellt ist, ein schalenartiger Bereich der Aktuatoranordnung gebildet, durch die sich die Aktuatoranordnung oberhalb der Auflagestelle zentriert und eine präzise entlang der linearen Bewegungsrichtung zwischen der ersten und zweiten Position nach unten gerichtete Kraft erzeugt, die eine entsprechend präzise Auslenkung zur Folge hat.

[0033] Falls mehrere FGL-Aktuatoren vorgesehen sind, können diese durch ein Verbindungsglied gekop-

pelt sein. Dadurch wird die Auslenkung der Aktuatoren weiter synchronisiert und der Kraftvektor der so gebildeten Aktuatoreinrichtung wird beeinflusst. Bei einer X-förmigen Anordnung kann ein Verbindungsglied an der Kreuzungsstelle vorgesehen sein; dadurch wird der bei Kontraktion der FGL-Aktuatoren senkrecht nach unten wirkende Kraftvektor ausgerichtet, und die FGL-Aktuatoren werden an der Kreuzungsstelle in Position gehalten. Das Verbindungsglied kann auch so gestaltet sein, dass die FGL-Aktuatoren einander nicht mechanisch kontaktieren und insbesondere durch das Verbindungsglied elektrisch voneinander isoliert sind.

[0034] Eine Aktuatoreinrichtung kann einen ersten Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, aufweisen, der zur Ausübung einer ersten Kraft in einer ersten Richtung eingerichtet ist und kann insbesondere einen zweiten Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, aufweisen, der zur Ausübung einer zweiten Kraft in einer zweiten Richtung eingerichtet ist. Die ersten und zweiten Kräfte können gleich sein. Sie können aber auch unterschiedlich sein. Die erste und zweite Richtung können gleich sein, können aber auch unterschiedlich sein. Auf diese Weise lässt sich eine Aktuatoreinrichtung flexibel gestalten. Die erste Richtung kann die Richtung von der ersten zur zweiten Position sein, die zweite Richtung kann die entgegengesetzte Richtung sein, von der zweiten zur ersten Position. Dadurch kann insbesondere auch die Rückstellung des Verdrängungselements von der zweiten in die erste Position durch einen zweiten FGL-Aktuator erzeugt werden, nachdem die Auslenkung von der ersten in die zweite Position durch einen ersten FGL-Aktuator erfolgt ist.

[0035] Vorzugsweise weist die Aktuatoreinrichtung mindestens ein Kopplungselement auf, um den mindestens einen Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, mit einem Basiskörper zu verbinden. Das Verdrängungselement ist gegenüber dem Basiskörper insbesondere beweglich angeordnet. Ein FGL-Aktuator kann durch eine oder mehrere Verbindungseinrichtungen mit dem Basiskörper verbunden sein. Insbesondere kann ein FGL-Aktuator mit dem Basiskörper oder mit einem am Basiskörper befestigten Bauteil, z.B. einer Platine, stoffschlüssig verbunden sein, insbesondere verlötet sein. Ein FGL-Aktuator ist vorzugsweise gegenüber dem Basiskörper und vorzugsweise gegenüber anderen FGL-Aktuatoren und anderen Teilen elektrisch isoliert, während vorzugsweise seine Enden mit einer Spannungsquelle verbunden bzw. verbindbar sind.

[0036] Eine Aktuatoreinrichtung kann ein Getriebe bzw. eine Mechanik aufweisen, die vom Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, angetrieben wird und die ein oder mehrere Verdrängungselemente antreibt. Dadurch kann insbesondere eine Übertragung, insbesondere Übersetzung oder Untersetzung, der vom Aktuator bewirkten Aktuatorauslenkung erzeugt werden, um die gewünschte Auslenkung des Verdrängungselements von der ersten in die zweite Position zu bewirken. Insbesondere kann so auch eine Variation des Hubs realisiert werden, indem

die Aktuatorauslenkung wahlweise unterschiedlich in die Auslenkung des Verdrängungselements übertragen wird. Die Anschlagereinrichtung, mit der die Auslenkung des Verdrängungselements gestoppt wird, kann insbesondere Bestandteil der Mechanik sein.

[0037] Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung eine Anschlagereinrichtung auf, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist. Insbesondere ist der Anschlagereinrichtung ein erster Anschlag der Mikrodosiereinrichtung zugeordnet, an dem das Verdrängungselement in der ersten Position anschlägt, und/oder ein zweiter Anschlag zugeordnet, an dem das Verdrängungselement in der zweiten Position anschlägt. Der Anschlag kann jeweils ein Bereich eines Basiskörpers der Mikrodosiereinrichtung sein. Bezeichnet man eine lineare Bewegung des Verdrängungselements als eine Bewegung von oben nach unten, sind die Richtungsbezeichnungen "oben" und "unten" mit Bezug auf eine einzelne Mikrodosiereinrichtung ausreichend definiert. Ein Anschlag kann durch einen Bereich des Bodens einer Mikrodosierkammer gebildet sein, die vorzugsweise durch eine Formgebung des Basiskörpers definiert wird, oder kann durch einen Vorsprung, einen Flansch, oder einen Abschnitt an der Mikrodosierkammer gebildet sein, der jeweils vorzugsweise durch eine Formgebung des Basiskörpers definiert wird und/oder durch ein am Basiskörper angebrachtes Bauteil definiert wird, insbesondere ein Anschlagenelement. Durch den Anschlag wird die erste und/oder die zweite Position präzise definiert, insbesondere ohne dass eine hohe Präzision der Auslenkung des Aktuators erforderlich ist, solange mindestens der Hub vom Aktuator erzeugbar ist. Dieses Konzept ist insbesondere, aber nicht ausschließlich, bei der Verwendung von FGL-Aktuatoren ein sehr effizienter Ansatz zur Lösung der dem Patent zugrunde gelegten Aufgabe. Vorzugsweise sind die Positionen des ersten und zweiten Anschlags in Bezug zueinander und/oder in Bezug auf den Basiskörper unveränderlich. Auf diese Weise lässt sich eine präzise arbeitende Mikrodosiereinrichtung mit konstantem Hub effizient bereitstellen bzw. herstellen.

[0038] Die Anschlagereinrichtung kann mindestens einen Anschlag mit veränderlicher Anschlagposition aufweisen, so dass durch die veränderliche Position mindestens eines Anschlags die erste und/oder zweite Position veränderlich sein kann. Dazu kann ein Anschlagenelement an einem Basiskörper der Mikrodosiereinrichtung vorgesehen sein, dessen Anschlagfläche in ihrer Position bezüglich des Basiskörpers veränderlich ist. Das Anschlagenelement kann insbesondere ein Gewinde aufweisen, um schraubenartig im Basiskörper versenkbar und ausfahrbar zu sein, oder kann einen rotierbaren Exzenter aufweisen, der je nach Rotationsstellung eine andere Anschlaghöhe und damit anderen Hub bietet. Das veränderliche Anschlagenelement kann durch einen Antrieb automatisch verstellbar ausgeführt sein, und kann insbesondere mittels einer elektrischen Steuereinrichtung steuerbar sein. Es kann aber auch manuell ver-

stellbar sein.

[0039] Die Mikrodosiereinrichtung bzw. eine Mikrodosier-
 5 vorrichtung weist vorzugsweise einen Basiskörper auf. Der Basiskörper ist vorzugsweise integral gebildet, kann aber auch mehrteilig ausgebildet sein. Er besteht vorzugsweise aus Metall, Kunststoff oder Keramik, oder weist solche Werkstoffe auf. Das Herstellungsverfahren der Mikrodosiereinrichtung sieht insbesondere vor, dass
 10 die Herstellung des durch ein Urformverfahren, insbesondere ein Gießverfahren erfolgt, so dass der Basiskörper oder seine Bestandteile vorzugsweise durch ein Urformverfahren gebildet oder gegossen ist. Der Basiskörper bildet insbesondere mindestens eine Mikrodosier-
 15 kammer. Der Basiskörper kann ein erstes Teil aufweisen, das mindestens eine Fluidkammer bildet. Ein zweites Teil des Basiskörpers kann vorgesehen sein, um mit dem ersten Teil verbunden zu werden. Der zweite Teil kann insbesondere mindestens einen Führungsabschnitt oder
 20 Führungskanal aufweisen, um das Verdrängungselement bei der Auslenkung zu führen und an einer senkrechten Längsrichtung der Mikrodosierkammer auszurichten. Zwischen dem ersten und zweiten Teil kann eine Membran angeordnet werden, insbesondere befestigt werden, insbesondere durch Klemmen zwischen dem
 25 ersten und zweiten Teil befestigt werden. Die Membran kann insbesondere die Fluidkammer abdichten und/oder kann insbesondere als Rückstellelement für das Rückstellen des Verdrängungselements von der zweiten in die erste Position dienen. Das zweite Teil kann insbesondere als Träger für die Aktuatorereinrichtung bzw. den
 30 einen oder die mehreren Aktuatoren eingerichtet sein, die insbesondere am zweiten Teil verankert sein können. Das erste und/oder das zweite Teil können jeweils den ersten und/oder den zweiten Anschlag aufweisen, mit dem die erste und zweite Position definiert werden.

[0040] Das Verdrängungselement ist insbesondere ein Kolben-artiges Teil. Die Form des Verdrängungselements ist vorzugsweise an seine Auslenkung mithilfe einer Führungseinrichtung angepasst. Insbesondere kann
 40 das Verdrängungselement zylinderförmig sein oder einen oder mehrere zylinderförmige Abschnitte aufweisen. Es kann aber auch einen anders geformten Querschnitt -gemessen zur Längsachse durch die Mikrodosiereinrichtung- aufweisen, insbesondere einen ellipsoiden, dreieckigen, rechteckigen, quadratischen, oder mehr-
 45 eckigen Querschnitt. Die gegebenenfalls eine Membran oder eine Bodenfläche der Fluidkammer kontaktierende und auf diese nach unten stoßende Fläche des Verdrängungselements kann abgerundete Kanten aufweisen, um eine Beschädigung der Membran zu verhindern, zu-
 50 dem kann ein Dämpfungselement am Verdrängungselement angeordnet sein, um den Stoß bei Bedarf zu dämpfen. Das Verdrängungselement ist insbesondere solide ausgestaltet, im Gegensatz zur optional vorgesehenen verformbaren Membran. Das Verdrängungselement darf nicht mit der vorzugsweise vorgesehenen Membran verwechselt werden. Durch die solide Bauweise ist es möglich, die Anschlagereinrichtung zum Stoppen

des Verdrängungselements präzise und dauerhaft zuverlässig zu realisieren. Das Verdrängungselement ist vorzugsweise aus Metall gefertigt, es kann aber auch aus einem Kunststoff oder einem Verbundmaterial gefertigt sein.

[0041] Eine Mikrodosierkammer weist einen Innenraum auf, der zur zumindest teilweisen Aufnahme des Verdrängungselements ausgebildet ist. Der Innenraum wird insbesondere durch mindestens einen Wandabschnitt eines Basiskörpers gebildet, kann aber auch durch ein Einselement gebildet sein, das in den Basiskörper eingesetzt wird oder dort angebracht wird. Der Innenraum kann zylinderförmig geformt sein, oder kann einen rechteckigen bzw. quadratischen Querschnitt senkrecht zur Achse der Auslenkung aufweisen. Mindestens eine Wand der Mikrodosierkammer kann als Teil einer Führungseinrichtung ausgebildet sein, die das Verdrängungselement während der Auslenkung führt. Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung eine Führungseinrichtung auf, die das Verdrängungselement während der Auslenkung führt. Mindestens ein Anschlag kann durch einen Wandabschnitt der Mikrodosierkammer gebildet sein.

[0042] Die Fluidkammer kann eine Mikrodosierkammer sein, kann aber auch eine größere Fluidkammer sein mit einem maximalen Innenraum im Bereich von insbesondere 5 μl bis 1000 μl . Die Fluidkammer kann einer Pipettier Vorrichtung bzw. einem Dispenser zum Dosieren von größeren Volumina im Bereich von insbesondere 5 μl bis 1000 μl zugeordnet sein. Die Mikrodosiereinrichtung kann insbesondere in eine solche Pipettier Vorrichtung bzw. einem Dispenser zum Dosieren von größeren Volumina integriert sein, indem das Verdrängungselement insbesondere in eine Wand der Fluidkammer oder in ein Kolbenelement oder einen die Fluidkammer fluidisch kontaktierenden Fluidkanal eingebaut ist und insbesondere das Verdrängungselement durch Auslenkung ein Mikrovolumen in der Fluidkammer stoßartig verdrängt. Abgesehen von der Größe des Innenraums muss sich eine größere Fluidkammer (Makrodosierkammer) nicht von einer Mikrodosierkammer unterscheiden. Im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung lassen sich bevorzugte Ausgestaltungen der Mikrodosierkammer auch auf eine Makrodosierkammer übertragen.

[0043] Die Fluidkammer weist insbesondere eine Eingriffsöffnung zum Eingriff des Verdrängungselements auf, das sich während der Auslenkung durch die Eingriffsöffnung in die Fluidkammer erstreckt. Die Eingriffsöffnung weist senkrecht zur Auslenkungsrichtung vorzugsweise einen Querschnitt auf, der den Maßen, insbesondere dem Durchmesser, und/oder der Form des Verdrängungselements entspricht. Insbesondere kann die Eingriffsöffnung eines im Wesentlichen zylinderartigen Verdrängungselements ebenfalls zylinderförmig sein.

[0044] Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung eine Dichtungseinrichtung auf, durch die die Eingriffsöffnung

fluiddicht abgedichtet wird, und/oder durch die der Innenraum der Fluidkammer bzw. der Mikrodosierkammer fluiddicht abgedichtet wird, insbesondere in jeder Position des Verdrängungselements relativ zum Basiskörper. Die Dichtungseinrichtung kann mindestens ein Dichtungselement aufweisen, insbesondere eine elastische Dichtung, oder eine Membran, wie im weiteren beschrieben.

[0045] Die Mikrodosiereinrichtung ist vorzugsweise dazu eingerichtet, dass das Innenraumvolumen $V_{\text{Mikrodosierkammer}}$ einer Mikrodosierkammer, das in der ersten Position $V_{\text{Mikrodosierkammer}}=V1$ beträgt, durch die Auslenkung des Verdrängungselements reduziert wird und in der zweiten Position $V_{\text{Mikrodosierkammer}}=V2$ beträgt, wobei $0 \leq V2 \leq 0,5 \cdot V1$ bzw. $0 \leq C \leq 0,5$ mit $C=V2/V1$. Im Grenzfall wird also im Wesentlichen der gesamte Innenraum der Mikrodosierkammer verdrängt und auf Null reduziert. Insbesondere bei Verwendung einer Membran als Dichtungselement ist C aber von Null verschieden.

[0046] Die Dichtungseinrichtung beinhaltet vorzugsweise eine Membran, die elastisch verformbar ist, und die die Eingriffsöffnung abdichtet und die zwischen dem Innenraum der Fluidkammer und dem Verdrängungselement angeordnet ist.

[0047] Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung eine Membran auf. Diese Membran wird zusätzlich zum Verdrängungselement vorgesehen.

[0048] Vorzugsweise weist die Mikrodosiereinrichtung ein Rückstellelement auf, das elastisch verformbar ist und das durch die Auslenkung gespannt wird, und mit dem auf das Verdrängungselement eine Rückstellkraft ausübbar ist, um dieses nach der Auslenkung von der zweiten Position in die erste Position zurückzustellen. Insbesondere kann die als Dichtungselement dienende Membran auch das Rückstellelement der Mikrodosiereinrichtung sein. Alternativ kann das Rückstellelement eine Feder sein, die zwischen Basiskörper und Verdrängungselement angeordnet ist. Ferner kann das Rückstellelement ein Aktuator sein, der insbesondere von der elektrischen Steuereinrichtung angesteuert wird. Wie ausgeführt, kann ein elastisch verformbares Bauteil auch als Antriebselement der Auslenkung angeordnet werden, das vom Aktuator gespannt wird.

[0049] Eine als Dichtungselement und/oder als Rückstellelement dienende Membran besteht vorzugsweise aus Polydimethylsiloxan (PDMS), insbesondere flexiblen oder hochflexiblem PDMS oder Silikon, oder weist solches Material auf. Die Dicke der Membran beträgt vorzugsweise zwischen 50 μm und 500 μm , vorzugsweise zwischen 100 μm und 300 μm , vorzugsweise zwischen 150 μm und 250 μm , und vorzugsweise etwa 200 μm .

[0050] Vorzugsweise Mikrodosiereinrichtung weist vorzugsweise einen verschließbaren Bypasskanal auf, der im geöffneten Zustand den Innenraum der Fluidkammer mit dem Außenraum verbindet, insbesondere der Umgebung. Der Bypasskanal dient insbesondere zum Ventilieren der Fluidkammer bzw. zum Druckausgleich

des mit dem Bypasskanal fluidisch verbundenen bzw. wahlweise verbindbaren Fluidkanals.

[0051] In weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist die Mikrodosiereinrichtung zur wiederholten Abgabe eines Mikrodosierolumens einer Fluidprobe eingerichtet und weist zu diesem Zweck vorzugsweise mindestens ein Ventil auf. Die Mikrodosiereinrichtung weist vorzugsweise ein Wechselventil auf. Vorzugsweise ist ein Wechselventil vorgesehen, das insbesondere als Schieberventil ausgeführt ist. Es können auch ein oder mehrere Ventile, insbesondere steuerbare Ventile und/oder Einwegventile vorgesehen sein. Vorzugsweise wird durch das Wechselventil der Innenraum der Mikrodosierkammer wahlweise mit der Auslassöffnung des Fluidkanals oder mit dem Bypasskanal verbunden, der mit dem Außenraum fluidisch verbunden ist.

[0052] In bevorzugten Ausführungsformen ist eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung auch zur Aufnahme einer Fluidprobe eingerichtet, indem die Fluidprobe durch das Rückstellen des Verdrängungselements von der zweiten Position in die erste Position angesaugt wird, insbesondere entweder in den Fluidkanal oder - über einen anderen Kanal - in die Fluidkammer angesaugt wird.

[0053] Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung als eine Pipettiereinrichtung ausgebildet, mit der über den Fluidkanal eine Fluidprobe ansaugbar und abgebar ist. Das Ansaugen kann durch ein (herkömmliches) Kolbenelement einer handgehaltenen Kolbenhubpipette bzw. eines Dispensers erfolgen. Vorzugsweise ist die Mikrodosiereinrichtung dazu ausgebildet, dass das Verdrängungselement wahlweise ein Mikrovolumen eines Fluids ansaugt oder verdrängt.

[0054] Die Mikrodosiereinrichtung ist vorzugsweise nach dem Luftpolsterprinzip ausgebildet, und die Fluidkammer ist mit dem Fluid "Luft" gefüllt.

[0055] Die Mikrodosiereinrichtung kann aber auch nach dem Direktverdrängerprinzip ausgebildet sein, wobei die Fluidkammer mit einer flüssigen oder viskosen Substanz gefüllt ist, deren Mikrovolumen durch Auslenkung verdrängt wird.

[0056] Eine Pipettier Vorrichtung zur dosierten Aufnahme und Abgabe von Fluidproben, weist vorzugsweise auf: eine Kolbenkammer, einen in der Kolbenkammer angeordneten, beweglichen Kolben zum Ansaugen eines Fluids in die Kolbenkammer und zur Abgabe des Fluids aus der Kolbenkammer, einen Pipettierkanal, der die Kolbenkammer mit dem Außenraum der Kolbenkammer verbindet, und eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung, deren Fluidkanal mit der Kolbenkammer und/oder dem Pipettierkanal verbindbar ist, so dass von der Pipettier Vorrichtung mittels der Mikrodosiereinrichtung ein Mikrodosierolumen einer Fluidprobe dosierbar und in Form eines Mikrofluidjets über den Pipettierkanal an den Außenraum abgebar ist.

[0057] Die Erfindung betrifft ferner eine Pipettier Vorrichtung mit mindestens einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosier-

volumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, aufweisend eine Fluidkammer, einen Fluidkanal, der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosierolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist, wobei die Mikrodosiereinrichtung einen Formgedächtnismaterial-Aktuator aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, und wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosierolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird, wobei die Pipettier Vorrichtung einen Kolbenantrieb, insbesondere einen elektrischen Motor, und einen durch diesen Kolbenantrieb angetriebenen Kolben aufweist, der das Verdrängungselement bildet, wobei die Fluidkammer die Kolbenkammer zur Aufnahme des innerhalb der Kolbenkammer beweglich angeordneten Kolbens bildet, so dass insbesondere Kolben und Kolbenkammer nach Art einer konventionellen Kolbenhubpipette oder nach Art eines konventionellen Dispensers arbeiten.

[0058] Dabei ist der Formgedächtnismaterial-Aktuator vorzugsweise zwischen dem als Verdrängungselement dienenden Kolben und dem Kolbenantrieb, also insbesondere dem elektrischen Motor, angeordnet. Vorzugsweise weist die Pipettier Vorrichtung eine vom Kolbenantrieb angetriebene Antriebsspindel auf, und insbesondere eine Kolbenkupplung. Der Formgedächtnismaterial-Aktuator ist vorzugsweise zwischen dem Ende der Antriebsspindel und der Kolbenkupplung angeordnet, insbesondere schwimmend bzw. beweglich, oder oberhalb (in der logischen Antriebskette) der Kupplung zwischen Kolben und Spindel angeordnet, insbesondere schwimmend bzw. beweglich. Insbesondere kann der Kolben einen ersten Kolbenabschnitt aufweisen, welcher dem Fluidkanal zugewandt ist und der als das Verdrängungselement arbeitet, zudem insbesondere ein zweites Kolbenteil, insbesondere einen zweiten Kolbenabschnitt, der vom Kolbenantrieb, insbesondere dem elektrischen Motor, angetrieben wird, wobei der Formgedächtnismaterial-Aktuator vorzugsweise so zwischen dem ersten Kolbenabschnitt und dem zweiten Kolbenteil angeordnet ist, dass das zweite Kolbenteil als Widerlager dient, wenn der Formgedächtnismaterial-Aktuator aktuiert wird und den ersten Kolbenabschnitt gegenüber dem zweiten Kolbenteil auslenkt, um das Mikrodosierolumen auszugeben. Durch solche Ausführungsformen kann eine Pipettier Vorrichtung einerseits in herkömmlicher Weise, also mittels Kolbenantrieb, zur Ausgabe größerer Volumina, insbesondere größer als 1 μ l z.B. bis mehrere 10 μ l oder bis 1 ml, und andererseits zu Abgabe von Mikrodosierolumina betrieben werden.

[0059] Anstelle eines elektrischen Motors kann zur Realisierung eines Kolbenantriebs, insbesondere bei einer als Dispenser ausgebildeten Pipettier Vorrichtung, dieser

Formgedächtnismaterial-Aktuator oder mehrere dieser Formgedächtnismaterial-Aktuatoren verwendet werden, so dass die Bewegung des (konventionellen) Kolbens durch einen oder mehrere Formgedächtnismaterial-Aktuatoren erfolgt.

[0060] Ebenso wäre, insbesondere bei einer als Dispenser ausgebildeten Pipettier Vorrichtung möglich, dass ein Formgedächtnismaterial-Aktuator die (konventionelle) Kolbenkammer gegenüber dem Kolben bewegt.

[0061] Die Erfindung betrifft ferner Mikrodosiereinrichtung zum Erzeugen eines Mikrodosier volumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, aufweisend eine Fluidkammer, einen Fluidkanal, der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosier volumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist, wobei die Mikrodosiereinrichtung einen Formgedächtnismaterial-Aktuator aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, und wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosier volumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird, wobei das Verdrängungselement zumindest teilweise oder vollständig durch diesen Formgedächtnismaterial-Aktuator gebildet wird. Dadurch lässt sich eine kompakte und effiziente Mikrodosiereinrichtung gestalten.

[0062] Eine typische Verwendung der Mikrodosiereinrichtung liegt in der Dosierung von biologischen, biochemischen, chemischen oder medizinischen Fluidproben in einem Labor.

[0063] Eine Mikrodosier Vorrichtung zum Erzeugen eines kombinierten Mikrodosier volumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, weist auf: mindestens eine erste und eine zweite Mikrodosiereinrichtung, die insbesondere jeweils eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung ist, wobei die erste Mikrodosiereinrichtung eine erste Fluidkammer und ein erstes Verdrängungselement aufweist, dass zum Verdrängen eines ersten Mikrovolumens der ersten Fluidkammer eingerichtet ist, und wobei die zweite Mikrodosiereinrichtung eine zweite Fluidkammer und ein zweites Verdrängungselement aufweist, dass zum Verdrängen eines zweiten Mikrovolumens der zweiten Fluidkammer eingerichtet ist, einen Fluidkanal, der das Innere der ersten und zweiten Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosier volumens einer Fluidprobe dient, wobei die Mikrodosier Vorrichtung eine Aktuatoreinrichtung aufweist, welche zur synchronisierten Auslenkung des ersten und des zweiten Verdrängungselements eingerichtet ist, und wobei die Mikrodosier Vorrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das synchronisierte Verdrängen des ersten und zweiten Mikrovolumens aus der ersten und zweiten Fluidkammer die Abgabe eines kombinierten Mikrodosier volumens in Form eines Mikrofrei-

strahls in den Außenraum bewirkt wird. Die Mikrodosier Vorrichtung kann Bestandteil eines anderen Geräts sein, insbesondere einer Pipettier Vorrichtung. Die Mikrodosier Vorrichtung kann ferner als Pipettier einrichtung eingerichtet sein, die insbesondere für das Ansaugen einer Fluidprobe aus dem Außenraum, z.B. aus einem externen Flüssigkeitsbehälter, in den Fluidkanal oder in ein mit diesem verbundenen Pipettier behälter eingerichtet ist.

[0064] Die Mikrodosiereinrichtung, oder die Mikrodosier Vorrichtung oder die Pipettier Vorrichtung, die eine Mikrodosiereinrichtung aufweist, oder ein externes Gerät weist vorzugsweise eine elektrische Steuereinrichtung auf, um den Aktuator bzw. den FGL-Aktuator zu steuern. Es handelt sich insbesondere um eine interne Steuereinrichtung, wenn diese nicht in einem externen Gerät angeordnet ist. Die Mikrodosiereinrichtung weist vorzugsweise eine elektrische Spannungsquelle, insbesondere eine Batterie auf, um den Aktuator bzw. den FGL-Aktuator mit Energie zu versorgen. Alternativ oder zusätzlich ist eine Schnittstelle zum Anschluss einer externen Spannungsquelle vorgesehen. Ein externes Gerät oder externes Teil ist kein Bestandteil der Mikrodosiereinrichtung und kann insbesondere durch eine Verbindungseinrichtung, z.B. Kabel, mit der Mikrodosiereinrichtung verbindbar oder verbunden sein. Die Steuereinrichtung ist vorzugsweise dazu eingerichtet, den Aktuator zu steuern, um die Auslenkung des Verdrängungselements von der ersten Position in die zweite Position zu bewirken. Er kann zusätzlich oder alternativ auch dazu eingerichtet sein, die Auslenkung des Verdrängungselements von der zweiten Position in die erste Position zu bewirken. Dabei ist die Steuereinrichtung vorzugsweise dazu eingerichtet, dass der Aktuator eine Kraft auf das Verdrängungselement ausübt, die das Verdrängungselement von der ersten Position in die zweite Position bewegt, insbesondere beschleunigt. Vorzugsweise wird der Aktuator von der Steuereinrichtung so gesteuert, dass der Aktuator eine Kraft auf das Verdrängungselement auch dann ausübt, nachdem das Verdrängungselement die zweite Position erreicht hat, insbesondere indem es an einem zweiten Anschlag einer Anschlag einrichtung anschlägt. Insbesondere wenn das Verdrängungselement bis zum Erreichen der zweiten Position beschleunigt, dort abrupt gestoppt wird und in der zweiten Position insbesondere noch für einen vorbestimmten Zeitraum mit einer Kraft beaufschlagt wird, wird ein Stoß bzw. eine stoßartige Verdrängung des Fluids in der Fluidkammer erzeugt. Dadurch wird der Mikrofreistrahls zuverlässig und mit dem gewünschten Mikrodosier volumens erzeugt.

[0065] Alternativ kann die Mikrodosiereinrichtung ein elastisch verformbares Antriebselement aufweisen, insbesondere eine Feder, das durch den Aktuator gespannt wird, insbesondere elastisch komprimiert oder expandiert wird, und das durch seine Entspannung die Kraft auf das Verdrängungselement ausübt, die das Verdrängungselement von der ersten Position in die zweite Po-

sition bewegt. Dabei kann das Verdrängungselements in der zweiten Position durch eine Fixierungseinrichtung lösbar fixiert sein, insbesondere arretiert sein. Es kann eine Auslöseeinrichtung vorgesehen sein, um die Fixierung zu lösen, damit das Antriebselement die Auslenkung durchführt.

[0066] Die Steuereinrichtung ist insbesondere dazu eingerichtet, die Auslenkung eines FGL-Aktuators von der ersten in die zweite Position zu steuern. Dazu ist der FGL-Aktuator insbesondere an einer ersten Kontaktstelle und einer zweiten Kontaktstelle elektrisch kontaktiert, um bei Anliegen einer elektrischen Spannung zwischen den beiden Kontaktstellen von einem Strom durchfließen zu werden, der den FGL-Aktuator erwärmt, um durch den Formgedächtniseffekt (FGE) die Auslenkung zu bewirken. Die Steuereinrichtung ist insbesondere dazu eingerichtet, um den zeitlichen Verlauf und die Amplitude der am FGL-Aktuator angelegten Spannung vorzugeben. Vorzugsweise ist die Steuereinrichtung dazu eingerichtet, den FGL-Aktuator mit einem sehr kurzen Spannungs- bzw. Stromimpuls zu aktivieren. Die Zeitspanne beträgt vorzugsweise einige 10 Millisekunden (ms), vorzugsweise 1 ms bis 100 ms, vorzugsweise 10 ms bis 100 ms, insbesondere etwa 10 ms. Dadurch wird ein schnelles Auslenken des FGL-Aktuators erreicht. Vorzugsweise ist die Steuereinrichtung dazu eingerichtet, den FGL-Aktuator, insbesondere nach einer Zeitspanne des Aktivierens, durch eine Pulsweitenmodulation anzusteuern. Dies erfolgt insbesondere so, dass die effektive Spannung soweit gedrosselt wird, dass die Schaltposition bzw. die mechanische Spannung des FGL-Aktuators gerade gehalten werden kann.

[0067] Die Steuereinrichtung weist insbesondere eine elektronische Datenverarbeitungseinrichtung auf, insbesondere eine CPU oder einen Mikroprozessor. Die Steuereinrichtung kann programmgesteuert sein, insbesondere mittels Programmparameter, die Zeitpunkt und/oder Art der Auslenkung des Verdrängungselements der Mikrodosiereinrichtung festlegen. Es ist aber auch möglich, die Steuerung der Mikrodosiereinrichtung durch analogelektronische Ansteuerung des Aktuators zu realisieren, also ohne eine Datenverarbeitungseinrichtung.

[0068] Die Mikrodosiereinrichtung, oder die Mikrodosiervorrichtung oder die Pipettiervorrichtung, die eine Mikrodosiereinrichtung aufweist, oder ein externes Gerät, weist vorzugsweise eine Benutzerschnittstelleneinrichtung auf, mit der ein Benutzer die elektrische Steuereinrichtung steuert, insbesondere indem er die zur Steuerung der Mikrodosiereinrichtung verwendeten, insbesondere Steuersignale erzeugenden, Programmparameter durch Benutzereingaben beeinflusst oder indem er, im Fall einer analogelektronischen Steuerung, die Abgabe oder Aufnahme des gewünschten Mikrodosierolumens und die Erzeugung der Steuersignale auslöst, die den Aktuator aktivieren und/oder deaktivieren. Die Benutzerschnittstelleneinrichtung kann jeweils einen oder mehrere elektrische Schalter, Knöpfe und/oder Sensoren auf-

weisen, und kann Ausgabeeinrichtungen, z.B. Anzeigen, insbesondere ein Display aufweisen.

[0069] Die Steuereinrichtung kann mindestens eine elektrische Schnittstelle aufweisen, mit der Steuersignale austauschbar sind, insbesondere mit einem externen Gerät austauschbar sind. Insbesondere kann die Steuereinrichtung dazu eingerichtet sein, von einem externen Gerät gesteuert zu werden, so dass die Steuereinrichtung, und damit die Mikrodosiereinrichtung oder Mikrodosiervorrichtung von einem externen Gerät mittels der elektrischen Schnittstelle steuerbar ist. Die Steuereinrichtung kann insbesondere als Steuerungsschnittstelle zwischen der Steuereinrichtung eines externen Geräts und mindestens einer Mikrodosiereinrichtung bzw. einer Mikrodosiervorrichtung ausgebildet sein. Die Steuerungsschnittstelle kann eine elektrische Schaltung aufweisen, um mindestens einen Aktuator der aus mindestens einer Mikrodosiereinrichtung in Abhängigkeit von einem Steuersignal mit Spannung zu beaufschlagen. Das Steuersignal kann dabei von einer internen Steuereinrichtung oder einer externen Steuereinrichtung erzeugt werden. Die Spannungsversorgung für mindestens einen Aktuator aus mindestens einer Mikrodosiereinrichtung kann in die Steuereinrichtung integriert sein oder kann über die mindestens eine elektrische Schnittstelle realisiert werden.

[0070] Die elektrische Schnittstelle kann zum Senden und/oder Empfangen von elektrischen Signalen, insbesondere von Daten, ausgebildet sein. Der Signalaustausch kann über eine drahtgebundene oder drahtlose Verbindungseinrichtung erfolgen. Insbesondere wenn eine interne Steuereinrichtung über eine elektrische Schnittstelle mit dem Gerät, insbesondere der Pipettiervorrichtung, mittels einer Verbindungseinrichtung verbindbar oder temporär verbunden ist, so wird dieses Gerät als externes Gerät bezeichnet.

[0071] Das externe Gerät kann eine Pipettiervorrichtung sein, insbesondere eine portable, handgehaltene Pipettiervorrichtung bzw. eine handgehaltene Pipette oder ein handgehaltener Dispenser. Falls die Mikrodosiereinrichtung in eine Pipettiervorrichtung integriert ist, wird die Pipettiervorrichtung nicht als externes Gerät bezeichnet. Die Mikrodosiereinrichtung oder eine Mikrodosiervorrichtung kann ein eigenständiges bzw. autonom arbeitendes Gerät sein, das grundsätzlich ohne Vermittlung eines externen Gerätes betrieben werden kann. Die Mikrodosiereinrichtung oder eine Mikrodosiervorrichtung kann aber auch als Modul eines externen Gerätes ausgebildet sein. Das Modul zeichnet sich dadurch aus, dass es -insbesondere ausschließlich- in Abhängigkeit vom externen Gerät betrieben wird bzw. betreibbar ist, indem insbesondere eine Steuereinrichtung des externen Geräts die Auslenkung mindestens eines Verdrängungselements mindestens einer Mikrodosiereinrichtung steuert. Vorzugsweise weist eine Mikrodosiereinrichtung einen konstanten Hub des Verdrängungselements auf, der durch die Differenz der ersten und zweiten Position definiert ist. Dabei wird der Hub insbesondere

nicht durch eine Änderung der Spannung variiert, die an einen Aktuator, insbesondere FGL-Aktuator, angelegt wird. Vielmehr ist die Steuereinrichtung vorzugsweise dazu eingerichtet, den Aktuator stets mit derselben Spannung anzusteuern bzw. stets denselben Hub des Verdrängungselements auszuführen. Auf diese Weise können sich insbesondere hysteresee-bedingte oder altersbedingte Veränderungen der Aktuator-Charakteristik (Spannungs-Auslenkungskurve oder Kraft-Auslenkungskurve) weniger kritische auf die gewünschte konstante Auslenkung auswirken. Insbesondere zur Durchführung eines konstanten Hubs ist ein FGL-Aktuator besonders geeignet. Die Mikrodosiereinrichtung arbeitet durch den konstanten Hub besonders präzise.

[0072] Zudem ist vorgesehen, insbesondere bei einer Mikrodosiervorrichtung mit mehr als einer Mikrodosiereinrichtung, dass mehrere Mikrodosiereinrichtungen mit konstantem Hub ein kombiniertes Mikrodosiervolumen erzeugen. Dieses kann variiert werden, indem unterschiedliche Kombinationen von Mikrodosiereinrichtungen mit jeweils konstantem Hub angesteuert werden, wobei die Höhe des konstanten Hubs und/oder das jeweils durch den konstanten Hub verdrängte Mikrovolumen von der individuellen Mikrodosiereinrichtung abhängig ist. Der konstante Hub hat je Mikrodosiereinrichtung ein konstantes, verdrängtes Mikrovolumen der Mikrodosiereinrichtung zur Folge. Summiert man die einzelnen Mikrovolumina zu einem kombinierten verdrängten Mikrovolumen, so kann aufgrund der unterschiedlichen möglichen Kombinationen von verdrängten, konstanten Einzelvolumina der Mikrodosiereinrichtungen das insgesamt erzeugte kombinierte Mikrodosiervolumen variiert werden. Diese Summation erfolgt insbesondere, indem bei einer Mikrodosiervorrichtung mit mehr als einer Mikrodosiereinrichtung das jeweils verdrängte Mikrovolumen in einen gemeinsamen Fluidkanal ausgegeben wird, so dass es dort insbesondere zu einem kombinierten bzw. summierten Mikrovolumen führt. Vorzugsweise weist eine Mikrodosiervorrichtung mehrere Mikrodosiereinrichtungen mit konstantem Hub auf, die jeweils ein unterschiedliches Mikrovolumen verdrängen, insbesondere mindestens zwei der Mikrovolumina 0,1 μl , 0,2 μl , 0,4 μl und 0,8 μl . Vorzugsweise weist eine Mikrodosiervorrichtung mehrere Mikrodosiereinrichtungen mit konstantem Hub auf, die jeweils ein unterschiedliches Mikrovolumen verdrängen, insbesondere mindestens zwei der Mikrovolumina 0,05 μl , 0,1 μl , 0,15 μl , 0,2 μl , 0,25 μl , 0,3 μl , 0,35 μl , 0,4 μl , 0,45 μl , 0,5 μl , 0,55 μl , 0,6 μl , 0,65 μl , 0,7 μl , 0,75 μl , 0,8 μl , 0,85 μl , 0,9 μl und 0,95 μl , wobei auch 1,0 μl ein möglicher Wert ist.

[0073] Weitere bevorzugte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtungen und weitere Aspekte der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Ausführungsbeispiele in Zusammenhang mit den Figuren. Gleiche Bezugszeichen bezeichnen im Wesentlichen gleiche Bauteile.

[0074] Es zeigen:

Fig. 1a und 1b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel.

Fig. 2a und 2b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel.

Fig. 3a und 3b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel.

Fig. 4a und 4b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem vierten Ausführungsbeispiel.

Fig. 5a, 5b und 5c zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem fünften Ausführungsbeispiel.

Fig. 6a und 6b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem sechsten Ausführungsbeispiel.

Fig. 7a, 7b und 7c zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem siebten Ausführungsbeispiel.

Fig. 8a und 8b zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung gemäß einem achten Ausführungsbeispiel.

Fig. 9a und 9b zeigen jeweils in einer schematischen Perspektivansicht eine Aktuatoreinrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel als Bestandteil einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung.

Fig. 9c zeigt in einer schematischen Perspektivansicht eine Aktuatoreinrichtung gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel als Bestandteil einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung.

Fig. 10 zeigt in einer schematischen Perspektivansicht eine Aktuatoreinrichtung mit angeschlossener elektrischer Steuereinrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel als Bestandteil einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung.

Fig. 11a, 11b und 11c zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine Pipettiervorrichtung

mit angeschlossener erfindungsgemäßer Mikrodosiereinrichtung gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel.

Fig. 12 zeigt in einer schematischen Seitenansicht eine Pipettiervorrichtung mit Dosiervorrichtung, die mehrere beispielhafte erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtungen aufweist und die zur Erzeugung eines kombinierten Mikrodosier Volumens eingerichtet ist.

Fig. 13 zeigt in einer seitlichen Querschnittsansicht eine weitere Pipettiervorrichtung mit Dosiervorrichtung, die mehrere beispielhafte erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtungen und Ventile aufweist und die zur Erzeugung eines kombinierten Mikrodosier Volumens eingerichtet ist.

Fig. 14 zeigt in einer Detailansicht der Fig. 13 eines der dort vorgesehenen Ventile.

Fig. 15 zeigt in einer schematischen Seitenansicht eine Pipettiervorrichtung, wie in Fig. 13 gezeigt, die zu ihrer Steuerung an eine elektrische Steuereinrichtung angeschlossen ist.

Fig. 16 zeigt eine Tabelle mit Werten möglicher kombinierter Mikrodosier Volumina, die mittels der variierten Kombination verdrängter, verschieden großer Mikrovolumina verschiedener Mikrodosiereinrichtungen der Pipettiervorrichtung aus Fig. 13 erzeugbar sind.

Fig. 17 zeigt eine typische Kraft-Auslenkungs-Kennlinie eines FGL-Aktuators, der mit einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung in einem Ausführungsbeispiel verwendet wird.

Fig. 18 zeigt ein Diagramm des Ergebnisses einer Dynamischen Differenzkalorimetrie (engl. DSC) zur Bestimmung der Phasenübergangs- oder Schmelztemperaturen eines in einer erfindungsgemäßen Mikrodosiereinrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel verwendeten NiTi-Formgedächtnismaterials.

Fig. 19 zeigt ein Diagramm mit einer Kraft-Auslenkungs-Kennlinie eines Formgedächtnismaterial-Aktuator für eine beispielhafte Mikrodosiereinrichtung gemäß der Erfindung.

Fig. 20 zeigt ein Diagramm mit Kraft-Auslenkungs-Kennlinien zweier Formgedächtnismaterial-Aktuator für zwei beispielhafte Mikrodosiereinrichtung gemäß der Erfindung.

[0075] Die Figuren 1a bis 8b zeigen jeweils eine beispielhafte, erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung, entweder in der ersten Position P1 (jeweils Figur "a") oder

in der zweiten Position P2 (jeweils Figur "b") des Verdrängungselements. Die Figuren 11a bis 13 zeigen, wie eine solche Mikrodosiereinrichtung in eine Pipettiervorrichtung oder eine Mikrodosier Vorrichtung integriert sein kann.

[0076] Figur 1a zeigt, in der ersten Position P1, und Fig. 1b in der zweiten Position P2 des Verdrängungselements 13, die Mikrodosiereinrichtung 10, die hier als Direktverdränger eingerichtet ist. Figur 2a zeigt, in der ersten Position P1, und Fig. 2b in der zweiten Position P2 des Verdrängungselements 23, die Mikrodosiereinrichtung 20, die nach dem Luftpolsterprinzip eingerichtet ist.

[0077] Die Mikrodosiereinrichtung 10 bzw. 20 dient jeweils dem Erzeugen eines Mikrodosier Volumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls 99. Die Mikrodosiereinrichtung weist eine als Mikrodosierkammer 11 bzw. 21 ausgebildete Fluidkammer auf, einen Fluidkanal 12 bzw. 22, der das Innere der Mikrodosierkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosier Volumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement 13 bzw. 23, das zur Auslenkung zwischen der ersten Position P1 und der zweiten Position P2 und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Mikrodosierkammer eingerichtet ist. Die Mikrodosiereinrichtung 10 bzw. 20 weist eine Anschlag einrichtung 14a, 14b bzw. 24a, 24b auf, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist, und einen Aktuator 15 bzw. 25, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist.

[0078] Die Anschlag einrichtung weist jeweils einen ersten Anschlag 14a bzw. 24a auf, der an einem Vorsprung des Basiskörpers 16 bzw. 26 der Mikrodosiereinrichtung ausgebildet ist. Durch den ersten Anschlag wird die erste Position P1 konstruktiv vorgegeben. Die Anschlag einrichtung weist zudem jeweils einen zweiten Anschlag 14b bzw. 24b auf, der durch einen Bodenabschnitt des Basiskörpers 16 bzw. 26 der Mikrodosiereinrichtung ausgebildet ist. Durch den zweiten Anschlag wird die zweite Position P2 konstruktiv vorgegeben. Die lineare Bewegung des Verdrängungselements wird von den beiden Anschlägen auf den Bereich zwischen P1 und P2 begrenzt. Insbesondere wird das Verdrängungselement durch das Anschlagen am zweiten Anschlag abrupt gestoppt. Dazu wird der Aktuator insbesondere so betrieben, dass das Verdrängungselement gegen den zweiten Anschlag gepresst wird, zumindest für eine kurze Zeitspanne. Dies lässt sich insbesondere durch einen Formgedächtnismaterial-Aktuator vorteilhaft realisieren. Durch diese Maßnahmen wird die Bildung des Freistrahls 99 begünstigt: die Mikrodosiereinrichtung ist dazu eingerichtet, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Mikrodosierkammer die Abgabe des Mikrodosier Volumens 99 in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.

[0079] Die Fluidkammer ist insbesondere als Mikrodosierkammer eingerichtet: das in Fig. 1a vorliegende maximale Innenvolumen der Fluidkammer liegt bei 2 μ l oder

weniger. In Fig. 1b ist das Innenvolumen auf Null reduziert: die Fluidkammer wird hier im Wesentlichen vollständig vom Verdrängungselement belegt. Die Fluidkammer ist definitionsgemäß vorzugsweise der Anteil eines strukturell vorgegeben Raums des Basiskörpers, der in der ersten Position des Verdrängungselements vom zu verdrängenden Fluid (z.B. Luft oder Flüssigkeit) eingenommen wird. Der mit dem Bezugszeichen 11' versehene obere Randbereich der Fluidkammer, in den das Verdrängungselement bei der Bewegung von der ersten in die zweite Position eingreift, wird deshalb als Eingriffsöffnung 11' der Fluidkammer bezeichnet. Analog dazu weisen die in den weiteren Figuren gezeigten Mikrodosiereinrichtung die Eingriffsöffnungen 21', 31', 41', 51', 61', 71' auf.

[0080] Die Bestandteile der Mikrodosiereinrichtung 10 bzw. 20 sind im Wesentlichen innerhalb des Basiskörpers 16 bzw. 26 der Mikrodosiereinrichtung angeordnet, insbesondere in der ersten und zweiten Position des Verdrängungselements bzw. in dessen erster oder zweiter Position (nicht gezeigt). Dadurch lässt sich vorteilhaft eine modulare Bauweise der Mikrodosiereinrichtung realisieren.

[0081] Das in Fig. 1b als Freistrahls zu erzeugende Mikrodosiervolumen 99 einer flüssigen Laborprobe, z.B. einer wässrigen Lösung oder Suspension, ist gemäß dem Direktverdrängerprinzip in der Position P1 in der Fluidkammer 11 enthalten und wird durch die Aktuierung des Aktuators 15 stoßartig und als Freistrahls durch den Fluidkanal 12 aus der Fluidkammer abgegeben.

[0082] Im Fall der Mikrodosiereinrichtung 20 in Fig. 2a und 2b ist die als Freistrahls zu erzeugende Mikrodosiervolumen 99 einer flüssigen Laborprobe, z.B. einer wässrigen Lösung oder Suspension, im Pipettierbehälter 98 enthalten. Gemäß dem Luftpolsterprinzip ist in der Position P1 in der Fluidkammer 21 eine Luftmenge in der Fluidkammer 21 enthalten, die durch die Aktuierung des Aktuators 25 stoßartig durch den Fluidkanal 22 aus der Fluidkammer abgegeben wird. Durch den in das Innere des Pipettierbehälters eindringenden Mikro-Luft-Jet wird ein entsprechendes Mikrovolumen verdrängt, so dass das Mikrodosiervolumen 99 als Freistrahls aus dem Pipettierbehälter gestoßen wird.

[0083] Die im Weiteren beschriebenen Ausführungsbeispiele von Mikrodosiereinrichtungen können entweder als Direktverdränger oder nach dem Luftpolsterprinzip ausgebildet sein, ohne dass dies jeweils ausdrücklich erwähnt wird.

[0084] Fig. 3a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 30 zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls (99), aufweisend eine Fluidkammer 31, einen Fluidkanal 32, der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement 33, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position P1 und einer zweiten Position P2 und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist. Die Mikro-

dosiereinrichtung 30 weist einen Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 auf, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, und ist dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosiervolumens in Form eines Mikrofreistrahls 99 in den Außenraum bewirkt wird.

[0085] Die Funktionsweise der Mikrodosiereinrichtung in Fig. 3a, 3b entspricht jener in Fig. 1a, 1b: durch den zweiten Anschlag 34b wird das Verdrängungselement abrupt gestoppt und der Freistrahls erzeugt. Begünstigt wird das durch die Arbeitsweise des Formgedächtnismaterial-Aktuator 35:

[0086] Mittels einer Verbindungseinrichtung, insbesondere mittels eines Kopplungselements 38, z.B. einer Klemme, ist der Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 fest mit dem Basiskörper 36 verbunden, insbesondere ist ein erstes Ende des Formgedächtnismaterial-Aktuator an einer ersten Verbindungsstelle mit dem Basiskörper verbunden und ein zweites Ende des Formgedächtnismaterial-Aktuator an einer zweiten Verbindungsstelle mit dem Basiskörper verbunden.

[0087] Das Verdrängungselement 33 liegt in Fig. 3a am ersten (oberen) Anschlag an - dies kann durch ein Rückstellelement, einen zweiten Aktuator oder eine Halteeinrichtung, insbesondere Arretierung (jeweils nicht gezeigt), erreicht werden. Der Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 liegt auf einem Auflageabschnitt 33a des Verdrängungselements 33 auf. Der Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 kann draht- bzw. stegförmig sein, und wird in diesem Fall vorzugsweise durch eine Führungseinrichtung, z.B. einen U-förmigen Abschnitt 85a' (vgl. Fig. 9c) am Verdrängungselement geführt. Er könnte auch am Auflageabschnitt fixiert bzw. unverlierbar gehalten werden, indem er z.B. durch eine Öffnung des Auflageabschnitts geführt wird. Alternativ sind andere Anordnungen einer Aktuatoreinrichtung umsetzbar, die vorangehend bereits beschrieben wurden bzw. noch beschrieben werden.

[0088] Eine Kontraktion des Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 führt dazu, dass das Verdrängungselement 33 in kürzester Zeit, also impulsartig, von der ersten in die zweite Position bewegt wird.

[0089] Das Formgedächtnismaterial-Aktuator ist eine Legierung auf Basis von TiNiCu, die im Vergleich zum herkömmlichen NiTi noch ermüdungsresistenter ist und damit eine vorteilhafte Langzeitstabilität und Zuverlässigkeit des Formgedächtnismaterial-Aktuator bietet. Die Phasenübergangs- oder Schalttemperaturen des Materials werden mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. DSC) bestimmt, siehe Diagramm der Fig. 18. In dieser Messung erscheint der für die Aktuierung wichtige Phasenübergang als Peak. Aus dem Diagramm lässt sich entnehmen, dass für ein Schalten des Aktuator die Temperatur des Aktuator auf mindestens 67 °C erhöht werden muss; für das Zurückstellen muss die Temperatur wiederum auf höchstens 50 °C gesenkt werden.

[0090] Unterhalb der materialspezifischen kritischen Temperatur 50 °C befindet sich der Formgedächtnismaterial-Aktuator insbesondere in der Martensit-Phase und lässt sich bereits durch geringe Kräfte (scheinbar) plastisch verformen. In diesem Zustand befindet sich der Formgedächtnismaterial-Aktuator in der in Fig. 3a gezeigten ersten Position des Verdrängungselements. Der Formgedächtnismaterial-Aktuator kann in der ersten Position insbesondere so angeordnet sein, dass er unter einer mechanischen Spannung steht. Er kann aber auch entspannt sein. Beim Aufheizen auf die weitere kritische Temperatur 67°C wird innerhalb von Millisekunden die ursprüngliche Bauteilgestalt wiederhergestellt, das Material verhält sich dann wie ein gewöhnliches Metall entsprechend dem Hookschen Gesetz. Die kritischen Temperaturen des Formgedächtnismaterial-Aktuator sind einstellbar, indem ein elektrischer Strom I das Formgedächtnismaterial-Aktuator durchfließt. Dazu ist eine Spannungsversorgung 88 vorgesehen, mit der sich ein durch den Formgedächtnismaterial-Aktuator führender Stromkreis wahlweise zum Aufheizen schließen lässt (Fig. 3b) oder zum Abkühlen des Formgedächtnismaterial-Aktuator öffnen lässt (Fig. 3a).

[0091] Der Formgedächtnismaterial-Aktuator 35 ist vorzugsweise nicht nur in der ersten Position, sondern auch in der zweiten Position des Verdrängungselements gegenüber einer linearen Ausrichtung ausgelenkt angeordnet, insbesondere gekrümmt. Dabei entspricht die ursprüngliche Bauteilgestalt des Formgedächtnismaterial-Aktuator einer Geraden. Dadurch steht der Formgedächtnismaterial-Aktuator in der zweiten Position unter einer mechanischen Spannung, die sich als nach unten gerichtete Kraftkomponente in Richtung des Auslenkungspfeils A äußert. Durch diese Kraft wird das Verdrängungselement 33 auch in der zweiten Position, zumindest für eine bestimmte Zeitspanne, nach unten gegen den zweiten Anschlag 34 b gepresst.

[0092] Die Bestandteile der Mikrodosiereinrichtung 16 bzw. 26 sind im Wesentlichen innerhalb des Basiskörpers 36 der Mikrodosiereinrichtung angeordnet, insbesondere in der zweiten Position des Verdrängungselements. Das Verdrängungselement 33 ragt in der ersten Position aus einer Öffnung eines vom Basiskörper eingerahmten Raums hervor.

[0093] Fig. 4a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 40, die im Wesentlichen der Mikrodosiereinrichtung 30 entspricht, die aber keine Anschlagvorrichtung aufweist. Statt dessen wird der Formgedächtnismaterial-Aktuator 45 durch den Stromfluss schlagartig - und somit die Bildung des Freistrahls 99 begünstigend- in die Martensit-Phase überführt, in der der Formgedächtnismaterial-Aktuator eine lineare Anordnung hat. Das Verdrängungselement 43 weist Halteelemente 43a auf, mit denen das Verdrängungselement 43 zumindest in vertikaler Richtung, also entlang der Richtung der Auslenkung A, unbeweglich am Formgedächtnismaterial-Aktuator 45 gehalten wird. Dadurch wird die zweite Position des Verdrängungselements eindeutig definiert, wodurch die Bil-

dung des Freistrahls 99 weiter begünstigt wird. Die erste Position kann durch die maximale Länge des am Basiskörper verankerten Formgedächtnismaterial-Aktuator definiert sein, oder durch die maximale Länge eines oder mehrerer Seilelemente (nicht gezeigt), die am Basiskörper verankert sind und so am Verdrängungselement angeordnet sind, dass dieses in der ersten Position gegen die Kraft eines Rückstellelements (nicht gezeigt in Fig. 4a, aber in Fig. 5a) am Basiskörper 46 gehalten wird. Alternativ zu einem Rückstellelement kann eine andere Rückstelleinrichtung realisiert sein, bei der ein weiterer Formgedächtnismaterial-Aktuator (nicht gezeigt) vorgesehen sein kann, der in seiner Martensit-Phase eine Form ähnlich des in Fig. 3a gezeigten Aktuator aufweist. Dabei kann eine Halteeinrichtung zum lösbaren Halten des Verdrängungselements in der ersten Position vorgesehen sein (nicht gezeigt), insbesondere eine lösbare Arretierung, so dass das Verdrängungselement mittels des weiteren Formgedächtnismaterial-Aktuator (nicht gezeigt) in die erste Position überführbar und insbesondere arretierbar ist, wobei zum Überführen des Verdrängungselements in die zweite Position die Arretierung gelöst und das Verdrängungselement mittels des Formgedächtnismaterial-Aktuator 45 aktuiert wird. Das Lösen der Arretierung kann mittels der vorzugsweise vorgesehenen Steuereinrichtung elektronisch gesteuert erfolgen.

[0094] Fig. 5a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 50, die im Wesentlichen der Mikrodosiereinrichtung 30 entspricht, und die eine Anschlagvorrichtung aufweisen kann oder nicht aufweisen kann. Die Mikrodosiereinrichtung 50 weist ein Rückstellelement 57, hier eine Feder 57 auf, die in der ersten Position zwischen dem Basiskörper 56 und Verdrängungselement eingespannt und komprimiert ist, und dadurch das Verdrängungselement 53 insbesondere gegen dessen Gravitationskraft nach oben in die eindeutig definierte erste Position drückt. Diese kann nach oben durch einen Anschlag oder eine andere Halteeinrichtung definiert sein (nicht gezeigt). Durch das Aufheizen des Formgedächtnismaterial-Aktuator 55 über die obere kritische Temperatur erfolgt die schlagartige Aktuierung der Verdrängungselement 53, wobei die Auslenkungskraft entlang der Richtung A größer ist als die in die entgegengesetzte Richtung B weisende Rückstellkraft der Feder 57, so dass die Feder 57 weiter komprimiert wird, das Verdrängungselement schlagartig in die zweite Position überführt wird und der Freistrahls 99 abgegeben wird. Nach dem Abkühlen des Formgedächtnismaterial-Aktuator 55 auf die untere kritische Temperatur verlässt der Formgedächtnismaterial-Aktuator die Martensit-Phase, die Rückstellkraft der Feder 57 dominiert und drückt das Verdrängungselement wieder in die erste Position.

[0095] Fig. 6a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 60, die im Wesentlichen der Mikrodosiereinrichtung 30 bzw. 50 entspricht, und die eine Anschlagvorrichtung mit einem beweglichen zweiten Anschlag 64b aufweist, gegen den ein Vorsprung 63a des Verdrängungselements 63 an-

schlägt. Durch den beweglichen zweiten Anschlag 64b kann das Mikrovolumen der Fluidkammer eingestellt werden, indem die zweite Position P2 variabel ist. Unverändert bleibt dadurch das bevorzugte Prinzip der Figur 1a, 3a und 5a, dass das Verdrängungselement mittels Aktuator ausgelenkt wird und durch den zweiten Anschlag schlagartig gestoppt wird. Alternativ zu der hier gezeigten variabel einstellbaren Vertikalposition des zweiten Anschlags könnte auch alternativ (nicht gezeigt) ein erster Anschlag, der die erste Position definiert, eine variabel einstellbare Vertikalposition aufweisen, wobei der zweite Anschlag dann, wie z.B. in Fig. 5a als Anschlag 54b gezeigt, in der zweiten Position an einem Bodenabschnitt der Fluidkammer 61 anschlagen könnte.

[0096] Fig. 7a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 70, die im Wesentlichen der Mikrodosiereinrichtung 50 entspricht, und die zusätzlich eine Membran 79 aufweist, die anstelle einer Feder (wie der Feder 57 in Fig. 5a) als Rückstellelement 77 dient, das das Verdrängungselement 73 aus der zweiten Position in die erste Position zurückführt. Die Membran 79 dient gleichzeitig als Dichtungselement, also als Bestandteil einer Dichtungseinrichtung, durch die die Eingriffsöffnung 71' fluiddicht abgedichtet wird. Die Dichtungseinrichtung verhindert, dass die Flüssigkeitsprobe 99, die hier zunächst in einem Pipettierbehälter 98 angeordnet ist, in den Bereich des Basiskörpers gelangt, in dem das Verdrängungselement und der Aktuator angeordnet sind. Dadurch wird der Verschleiß der beweglichen Teile reduziert. Die Mikrodosiereinrichtung 70 weist eine Anschlageinrichtung 74b auf, die hier als obere Kante 74b des Basiskörpers 76 ausgebildet ist, an der ein Vorsprung 73a des Verdrängungselement in der zweiten Position anschlägt. Die Anschlageinrichtung ist so ausgestaltet, dass die beim Stoppen des Verdrängungselements wirkenden Kräfte vorzugsweise überwiegend, insbesondere vollständig, vom Basiskörper 76 absorbiert werden. Dagegen werden diese Kräfte überwiegend, insbesondere vollständig, nicht auf die Membran 79 übertragen, indem die untere Fläche 73b des Verdrängungselements überwiegend, insbesondere vollständig, ein Anschlagen auf der Membran vermeidet. Auf diese Weise wird eine Beschädigung der Membran vermieden und der Betrieb der Dosiereinrichtung ist dauerhaft zuverlässig.

[0097] Die Figur 8a zeigt eine Mikrodosiereinrichtung 80, die Aspekte der Mikrodosiereinrichtungen in Figur 3a und 7a umsetzt. Die Mikrodosiereinrichtung 80 dient dem Erzeugen eines Mikrodosierolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls (99), und weist eine Fluidkammer 81 auf, einen Fluidkanal 82, der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosierolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement 83, das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position P1 und einer zweiten Position P2 und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist. Dabei weist die Mikrodosiereinrichtung einen Formgedächtnismaterial-Aktuator 85 auf, der zur Auslenkung des Verdrängungs-

elements angeordnet ist, und ist dazu eingerichtet, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosierolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird. Die Fluidkammer ist als Mikrodosierkammer ausgebildet, die z.B. ein maximales Innenvolumen der Fluidkammer von kleiner als 2 µl aufweisen kann, wobei das verdrängte Mikrovolumen insbesondere zwischen 0,1 µl und 1 µl liegen kann.

[0098] Die Mikrodosiereinrichtung 80 der Fig. 8a weist einen Basiskörper 86 auf, innerhalb dessen die Komponenten der Mikrodosiereinrichtung angeordnet sind. Der Basiskörper 86 weist ein erstes Teil 86a und ein zweites Teil 86b auf, die vorzugsweise jeweils integral ausgebildet sind, insbesondere jeweils gefertigt durch ein Urformverfahren. Ebenfalls bevorzugt ist, dass das erste Teil 86a und/oder das zweite Teil 86b aus mindestens zwei weiteren Teilen bestehen, die zur Bildung der Mikrodosiereinrichtung zusammengefügt werden. Der Basiskörper 86 weist ein zweites Teil 86b auf, das die Fluidkammer 81 bildet und das hier mindestens einen Fluidkanal bildet, vorliegend den Fluidkanal 82. Der Fluidkanal 82 ist fluidisch so mit einem Pipettierbehälter (nicht gezeigt) verbindbar, das ein im Pipettierbehälter enthaltenes Mikrodosierolumen einer Flüssigkeitsprobe gemäß dem Luftpolsterprinzip vom aus der Fluidkammer 81 schlagartig verdrängten Luft-Mikrovolumen als Freistrah abgebar ist.

[0099] Die Mikrodosiereinrichtung 80 weist eine Anschlageinrichtung 84a, 84b auf, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist, wenn dieses von der ersten in Richtung der zweiten Position bewegt wird. Die Anschlageinrichtung auf, weist einen ersten, oberen, Anschlag 84a auf, der als Vorsprung des Basiskörpers 86 ausgebildet ist, und einen zweiten, unteren, Anschlag 84b, der ebenfalls als Vorsprung des Basiskörpers 86 ausgebildet ist. Ein Vorsprung 83a des Verdrängungselements schlägt in der zweiten Position am Anschlag 84b des Basiskörpers an, ein oberer Abschnitt des Verdrängungselements schlägt in der ersten Position am Anschlag 84a an. Die Membran kann beim Anschlagen in der zweiten Position die untere Fläche der Kammer kontaktieren, ist aber überwiegend mechanisch entlastet, da die in Anschlagrichtung A wirkenden Kräfte überwiegend, vorzugsweise vollständig, vom Anschlag 84b absorbiert werden.

[0100] Der Basiskörper 86 weist ein erstes Teil 86a auf, das eine Führungseinrichtung in Form eines Führungskanals für das hier im Wesentlichen zylinderförmig ausgebildete Verdrängungselement 83 dient. Zudem wird durch das erste Teil 86a die Anschlageinrichtung gebildet, insbesondere sowohl der erste -obere- Anschlag 84a als auch der zweite -untere- Anschlag 84b. Indem beide Anschläge im ersten Teil 86a gebildet sind, schlägt das Verdrängungselement 83 beim Auslenken aus der ersten in die zweite Position in Richtung A, bzw. analog in die entgegengesetzte Richtung B, in geringem Maße -oder nicht- am zweiten Teil 86b an, so dass

eine im Vergleich zum Anschlagen des Verdrängungselements am zweiten Anschlag 84b geringere -oder keine- Kraft auf das zweite Teil 86b ausgeübt wird. Der Bodenabschnitt des Verdrängungselements 83 bzw. der Bodenabschnitt der Fluidkammer dient in diesem Fall nicht -oder nicht primär- als Anschlag. Die Mikrodosiereinrichtung 80, insbesondere das Verdrängungselement 83 bzw. dessen Länge, ist vorzugsweise so eingerichtet, dass das Verdrängungselement die Membran 89 bei der Bewegung in die zweite Position gegen den Bodenabschnitt der Fluidkammer 81 führt. Dabei wird der größere Anteil der Impuls-förmigen Auslenkungskraft A durch das Anschlagen am zweiten Anschlag 84b aufgenommen.

[0101] Die Mikrodosiereinrichtung 80 der Fig. 8a weist eine Membran 89 auf, die -analog der Membran 79- als Rückstellelement 77 dient und die das Verdrängungselement 83 aus der zweiten Position in die erste Position zurückführt, sobald die Rückstellkraft die Auslenkungskraft des Formgedächtnismaterial-Aktuator 85 übertrifft. Die Membran 79 dient gleichzeitig als Dichtungselement, also als Bestandteil einer Dichtungseinrichtung, durch die die Eingriffsöffnung 81' fluiddicht abgedichtet wird.

[0102] Die Fluidkammer 81 ist als Mikrodosierkammer ausgeführt, die als zylindrische Kammer mit Radius R gebildet ist, die über eine Auslassöffnung des Fluidkanals 82 an der Unterseite mit dem Pipettierbehälter, z.B. einer Pipettenspitze, verbindbar ist bzw. verbunden ist. Auf der Oberseite ist die Fluidkammer 81 durch die Membran 89 abgeschlossen, wodurch der Formgedächtnismaterial-Aktuator niemals mit dem Fluid im Kammerinneren in Berührung kommt (Medientrennung). Ein ebenfalls zylindrischer Stößel des Verdrängungselements 83 mit Radius $r < R$ lenkt die Membran aus der Ebene heraus aus und drückt sie in die Fluidkammer hinein. Es wird zwischen Stößel und Aktuator eine Kugel eingesetzt, die sich unter dem X-förmigen, taschen-artig gekrümmten Aktuatoreinrichtung 85 selbst zentriert.

[0103] Die Figuren 9a und 9b zeigen den X-förmig angeordneten, taschen-artig gebildete Aktuatoreinrichtung 85, wobei in Fig. 9a die erste Position gezeigt ist, in der das Verdrängungselement vom Rückstellelement 87, also der Membran 89, in der ersten Position gehalten wird, und wobei in Fig. 9b die zweite Position gezeigt ist, in der die Aktuatoreinrichtung 85 aktiviert wurde und das Verdrängungselement gegen den zweiten Anschlag gestoßen wurde. Die Aktuatoreinrichtung 85 weist zwei Formgedächtnismaterial-Aktuator auf Basis einer NiCu-Ti-Legierung auf, nämlich zwei langgestreckte, stegförmige, auf Basis von gesputtertem Film hergestellte Formgedächtnismaterial-Aktuator, die einander überkreuzend, also X-förmig, zentral oberhalb der Kugel des Verdrängungselements 83' angeordnet sind. Die Verwendung Film-basierter Aktuatoren ermöglicht ein Einstellen der Kräfte und Stellwege durch Anpassung der zweidimensionalen Geometrie. Die im Verhältnis zum Volumen sehr große Oberfläche bleibt dabei erhalten und sorgt für eine schnelle Wärmeabgabe bzw. Rückstellung des Aktuators im stromlosen Zustand.

[0104] Die Enden der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren sind am Basiskörper 86 der Mikrodosiereinrichtung 80 jeweils an den beiden Kopplungsstellen 88 (Fig. 9a) verankert. Die Formgedächtnismaterial-Aktuator sind oberhalb der Auflagestelle so gespannt, dass die Kreuzungsstelle 85a jeweils eine Krümmungsstelle des Formgedächtnismaterial-Aktuators bildet. Dadurch wird, wie in den Figuren 9a, 9b und 9c beispielhaft dargestellt ist, ein schalenartiger Bereich der Aktuatoreinrichtung gebildet, durch die sich die Aktuatoreinrichtung oberhalb der Auflagestelle zentriert und eine präzise entlang der linearen Bewegungsrichtung zwischen der ersten und zweiten Position nach unten gerichtete Kraft erzeugt, die eine entsprechend präzise Auslenkung zur Folge hat. Die zwei Formgedächtnismaterial-Aktuator können durch ein Verbindungsglied (nicht gezeigt) gekoppelt sein. Während in Fig. 9a bis 9c das Verdrängungselement 83' aus quaderförmigen Abschnitten aufgebaut ist, weist das Verdrängungselement 83 in Fig. 8a und 8b zylinderförmige Abschnitte auf, sowie eine Kugel als Auflagefläche für die Aktuatoreinrichtung 85.

[0105] Die Membran 89 besteht aus hochflexiblem PDMS der Dicke 200 μm und ist bereits im stromlosen Zustand der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren vorausgelenkt. Dies ist gewünscht, um eine ausreichende Kraft zur Rückstellung der Aktuatoreinrichtung aufzubringen. Zur Verdrängung des gewünschten Luft-Mikrovolumens während des Abgabevorgangs wird die Membran durch das Verdrängungselement um den Hub ausgelenkt. Der Hub ist durch die mechanischen Anschläge 84a, 84b der Führung des Verdrängungselements vorgegeben und beträgt hier 100 μm . Es ist in einer Abwandlung der Mikrodosiereinrichtung 80 auch eine Anschlagereinrichtung mit verstellbaren Anschlägen realisierbar, wie in Fig. 6a gezeigt, was eine Anpassung des Dosiervolumens erlaubt. In der hier vorgestellten Ausführung der Mikrodosiereinrichtung 83 bildet die durch das Verdrängungselement ausgelenkte Membran 89 einen Kegelstumpf. Bei Betätigung der Aktuatoreinrichtung nimmt die Höhe des Kegelstumpfes um 100 μm zu, die Flanken des Kegelstumpfes werden steiler. Das verdrängte Volumen ergibt sich als Volumen-Differenz der um das Volumen der beiden Kegelstümpfe reduzierten zylindrischen Raums, der die Fluidkammer 81 bildet.

[0106] Das mechanische Verhalten des Moduls bestehend aus Mikrodosierkammer 81, Membran 89 und Verdrängungselement 83 lässt sich mittels Druckversuch in einer Zugprüfmaschine untersuchen. Hierbei wird das Verdrängungselement startend von der ersten Position P1 langsam in die Mikrodosierkammer hineingedrückt, bis der untere Anschlag 84b erreicht ist, dabei werden die Auslenkung und die Kraft aufgezeichnet. Dadurch, dass die Membran 89 vorgespannt ist, wird bereits eine gewisse Mindestkraft benötigt, um das Verdrängungselement vom oberen Anschlag 84a zu lösen. Während die Membran immer weiter in die Mikrodosierkammer hinein ausgelenkt wird, steigt die Kraft kontinuierlich an. Nach Erreichen des unteren Anschlags 84b führt eine Erhö-

hung der Kraft zu keiner weiteren Auslenkung der Membran. Eine typische Kennlinie für eine 0,1 μl -Mikrodosierkammer ist in Abbildung 17 dargestellt. Die Aktuatoreinrichtung ist so ausgelegt, dass sie die Membran bei Stromzufuhr voll auslenken kann, während sie im stromlosen Zustand durch die vorgespannte Membran bis an den oberen Anschlag 84a zurückgestellt wird.

[0107] Die Aktuatoren der Aktuatoreinrichtung 85 sind beispielsweise jeweils paarweise auf eine Trägerplatte mit integrierten Leiterbahnen aufgebracht und elektrisch kontaktiert, siehe Fig. 9a, 9b. Die elektrische Ansteuerung der Formgedächtnismaterial-Aktuator erfolgt über eine elektrische Steuereinrichtung, die dazu eingerichtet ist, eine Spannung gleichzeitig an beider Formgedächtnismaterial-Aktuatoren anzulegen und diese synchron zu kontrahieren. Beispielsweise werden über ein dreidriges Kabel beide Aktuatoren an eine Stromquelle angeschlossen. Eine mittlere Ader dient dabei als gemeinsame Masse-Elektrode. Für ein möglichst schnelles Schalten werden die Aktuatoren im Betrieb mit einem sehr kurzen Spannungs- bzw. Stromimpuls aktiviert, der einige 10 ms dauert, und anschließend die effektive Spannung durch Pulsweitenmodulation soweit gedrosselt, dass die Schaltposition der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren gerade gehalten werden kann.

[0108] Für ein möglichst schnelles Schalten der Formgedächtnismaterial-Aktuatoren werden die Versorgungsspannung auf 4 V, die Dauer des initialen Spannungspulses auf 10 ms, sowie die Pulsweitenmodulation beispielsweise auf einen Duty Cycle von 1/128 eingestellt. Die tatsächliche Schaltzeit wird z.B. durch Beobachtung des Aktors (bzw. der darunterliegenden Kugel) mit einer Hochgeschwindigkeitskamera bestimmt. Ein Formgedächtnismaterial-Aktuator benötigt insbesondere weniger als 2 ms für das Zurücklegen des Hubes.

[0109] Die Kraft-Auslenkungs-Kennlinien der Aktuatoren lassen sich mittels einer Zugprüfmaschine bestimmen. Beispiele für die Abstimmung von Mikrodosierkammern mit verdrängbaren Mikrovolumina zu 0,1 μl (Fig. 19) und 0,4 μl (das Kurvenpaar in Fig. 20 in hellerer Farbe) und 0,8 μl (das Kurvenpaar in Fig. 20 in dunklerer Farbe) und Aktuator sind in den Figuren 19 und 20 gezeigt. Für die Formgedächtnismaterial-Aktuatoren ist jeweils die Kraft-Auslenkungs-Kennlinie im kalten (links beginnende, untere Kurve) und im beheizten Zustand (links beginnende, obere Kurve) dargestellt. Die Gleichgewichtspunkte des Aktuators im stromlosen und im geschalteten Zustand ergeben sich aus den Schnittpunkten der Aktuatororkennlinien mit der Mikrodosierkammerkennlinie. Da die zur Auslenkung der Membran nötigen Schaltkräfte für die größeren Kammern etwa dreimal so groß sind, wie für die kleinste Kammer, werden Aktuatoren unterschiedlicher Stegbreite eingesetzt.

[0110] Fig. 11a, 11b und 11c zeigen jeweils in einer schematischen Seitenansicht eine Pipettiervorrichtung 100 mit angeschlossener erfindungsgemäßer Mikrodosiereinrichtung.

[0111] Die erfindungsgemäß gestaltete Pipettiervor-

richtung 100 dient der dosierten Aufnahme und Abgabe von Fluidproben, insbesondere von Mikrodosiervolumen 99. Sie weist eine herkömmliche Pipettiervorrichtung 101 auf (nicht gezeigt), nachfolgend zur besseren Unterscheidung bezeichnet als Pipettier-einrichtung, die eine Kolbenkammer und einen in der Kolbenkammer angeordneten, beweglichen Kolben zum Ansaugen eines Fluids in die Kolbenkammer und zur Abgabe des Fluids aus der Kolbenkammer aufweist. Die Pipettiervorrichtung 100 weist ferner einen Pipettierkanal 102 auf, der die Kolbenkammer mit dem Außenraum der Kolbenkammer verbindet. Die Pipettiervorrichtung 100 weist ferner eine erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung auf, hier eine Mikrodosiereinrichtung 70' ist, die im Wesentlichen der Mikrodosiereinrichtung 70 entspricht, die aber zusätzlich einen Bypasskanal 103 aufweist, der das Innere der Mikrodosierkammer der Mikrodosiereinrichtung 70' fluidisch mit dem Außenraum, der Umgebung, verbindet.

[0112] Der Bypasskanal 103 ist mittels eines steuerbaren Ventils 104 wahlweise offenbar/schließbar. Der Fluidkanal 72' der Mikrodosiereinrichtung 70' ist mit dem Pipettierkanal 102 verbindbar, so dass von der Pipettiervorrichtung 100 mittels der Mikrodosiereinrichtung 70' ein Mikrodosiervolumen einer Fluidprobe dosierbar und in Form eines Mikrofluidjets über den Pipettierkanal 102 an den Außenraum abgebar ist. "Verbindbar" bedeutet in diesem Fall, dass ein Ventil 105 vorgesehen ist, das die fluidische Verbindung zwischen Fluidkanal 72' und Pipettierkanal 102 ermöglicht. Das Ventil 105 ist ebenfalls ein steuerbares Ventil 105, dessen Zustand offen bzw. geschlossen durch elektrische Ansteuerung festlegbar ist. Die Mikrodosiereinrichtung 70' arbeitet nach dem Luftpilsterprinzip, das verdrängte Fluid ist Luft, das Mikrodosiervolumen einer wässrigen Probe ist zunächst (Fig. 11a) im Pipettierbehälter 98 enthalten und wird dort durch den Unterdruck im Pipettierkanal 102 gehalten, der in Fig. 11a nach oben geschlossen ist, indem die Ventile 104 und 106 geschlossen sind. Das steuerbare Ventil 106 erlaubt es, den Pipettierkanal 102 im Bereich zwischen der herkömmlichen Pipettiereinrichtung und der Einmündung des Fluidkanals der Mikrodosiereinrichtung in den Pipettierkanal wahlweise zu öffnen oder zu schließen.

[0113] In Fig. 11a sind die Ventile 104 und 106 geschlossen, das Ventil 105 ist geöffnet. Die Aktuierung des Formgedächtnismaterial-Aktuator erzeugt ein Mikrodosiervolumen einer Luftmenge, die als Mikro-Jet von der Mikrodosiereinrichtung 70' durch deren Fluidkanal 72' in einen Außenraum der Mikrodosiereinrichtung abgegeben wird. Dieser Außenraum ist hier der Innenraum des Pipettierkanals 102. Das dort entsprechend schlagartig verdrängte Mikrovolumen führt in Fig. 11b zur Abgabe des Mikrodosiervolumen der flüssigen Probe aus dem Pipettierbehälter 98 in Form eines Mikrofreistrahs 99. Die Ventile 104, 105 und 106 sind in Fig. 11b gegenüber Fig. 11a unverändert. In Fig. 11c ist das Ventil 105 geschlossen, die Ventile 104 und 106 sind jeweils geöffnet. Dadurch kann einerseits mittels der Pipettiereinrich-

tung 101 bzw. dem nun zur Umgebung geöffneten Pipettierkanal 102 eine neue flüssige Probe in den Pipettierbehälter 98 aspiriert werden. Unabhängig davon kann andererseits das Verdrängungselement der Mikrodosiereinrichtung 70' in die erste Position gefahren werden, was bei geschlossenem Ventil 105 aufgrund des geöffneten Ventils 104 gelingt, das ein Ansaugen von Luft aus der Umgebung in die Fluidkammer (ventilieren) über den Bypasskanal 103 ermöglicht.

[0114] In Fig. 12 ist eine Mikrodosiervorrichtung 200 zum Erzeugen eines kombinierten Mikrodosierolumens 99' einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls. Die Mikrodosiervorrichtung 200 weist vier Mikrodosiereinrichtungen 70a, 70b, 70c und 70d auf, die im Wesentlichen baugleich sind zu der Mikrodosiereinrichtung 70 oder der Mikrodosiereinrichtung 80.

[0115] Die erste Mikrodosiereinrichtung 70a weist eine erste Fluidkammer und ein erstes Verdrängungselement auf, dass zum Verdrängen eines ersten Mikrovolumens der ersten Fluidkammer eingerichtet ist. Die zweite Mikrodosiereinrichtung 70b weist eine zweite Fluidkammer und ein zweites Verdrängungselement auf, dass zum Verdrängen eines zweiten Mikrovolumens der zweiten Fluidkammer eingerichtet ist. Die dritte Mikrodosiereinrichtung 70c weist eine dritte Fluidkammer und ein drittes Verdrängungselement auf, dass zum Verdrängen eines dritten Mikrovolumens der dritten Fluidkammer eingerichtet ist. Die vierte Mikrodosiereinrichtung 70d weist eine vierte Fluidkammer und ein viertes Verdrängungselement auf, dass zum Verdrängen eines vierten Mikrovolumens der vierten Fluidkammer eingerichtet ist. Die jeweils verdrängten Mikrovolumina weisen allesamt unterschiedliche Größen auf, vorliegend die Werte 0,1 μl , 0,2 μl , 0,4 μl und 0,8 μl .

[0116] Die Mikrodosiervorrichtung 200 bildet zudem eine beispielhafte erfindungsgemäße Pipettiervorrichtung, das Ansaugen der flüssigen Probe erfolgt auch hier mittels einer Pipettiereinrichtung 101 über den Pipettierkanal 202. Es ist ein Bypasskanal 203 vorgesehen, der das Innere des Pipettierkanals 202 -mittels des steuerbaren Ventils 204 wahlweise- mit der Umgebung verbindet, um den Pipettierkanal 202 und über dessen Vermittlung auch, je nach Aktivität des jeweiligen Verdrängungselements, die Fluidkammer(n) des/der gewünschten Mikrodosiereinrichtung 70a, 70b, 70c und/oder 70d zu ventilieren. Die Fluidkanäle 72a, 72b, 72c und 72d der vier Mikrodosiereinrichtungen, die das Innere der Fluidkammern der Mikrodosiereinrichtungen jeweils mit einem Außenraum der Mikrodosiereinrichtung, nämlich hier dem Inneren des Pipettierkanals 202 verbinden und die der Aufnahme des Mikrodosierolumens einer Fluidprobe dienen, sind gegenüber dem Pipettierkanal 202 hier permanent geöffnet und weisen kein Ventil auf. Ein steuerbares Ventil 205 ist zwischen den Übergängen der Fluidkanäle in den Pipettierkanal 202 und der Auslassöffnung vorgesehen, das zum Schließen des Ausgangs des Pipettierkanals 202 beim Ventilieren der Fluidkammern geschlossen ist. Das steuerbare Ventil 206 ist zwischen

den Übergängen der Fluidkanäle in den Pipettierkanal 202 und der Pipettiereinrichtung 101 angeordnet und wird zum herkömmlichen Pipettieren, insbesondere zum Aufnehmen und /oder Abgeben einer Pipettierprobe geöffnet, wird aber zum Abgeben des Mikrodosierolumens 99 eines Mikrofreistrahls geschlossen.

[0117] Die Mikrodosiervorrichtung 200 weist die vier Aktuatoreinrichtungen der Mikrodosiereinrichtungen 70a, 70b, 70c und 70d auf, die zur synchronisierten Auslenkung des ersten und des zweiten Verdrängungselements eingerichtet sind. Die Mikrodosiervorrichtung 300 ist dazu eingerichtet, dass durch das synchronisierte Verdrängen von mindestens zwei Mikrovolumina der insgesamt vier Mikrovolumina aus einer ersten und zweiten Fluidkammer die Abgabe eines kombinierten Mikrodosierolumens 99' in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.

[0118] Durch die Kombination der Anzahl $n=4$ solcher Mikrodosiereinrichtungen 70a, 70b, 70c und 70d, die jeweils unterschiedliche Volumen haben, lassen sich durch die gegebenen Kombinationsmöglichkeiten bei Aktivierung der gewünschten Zahl an Mikrodosiereinrichtungen insgesamt $n \cdot n - 1 = 15$ verschiedene Volumina dosieren. Diese Kombinationen von zu aktivierenden Mikrodosiereinrichtungen, um ein gewünschtes kombiniertes Mikrodosierolumen aus verschiedenen verdrängten Mikrovolumina als Mikrofreistrahls zu erzeugen, ist in der Tabelle in Fig. 16 aufgelistet.

[0119] Die Fig. 13 zeigt eine Ausgestaltung der Mikrodosiervorrichtung 200 gemäß der Fig. 12 als eine Mikrodosiervorrichtung 300 in Form eines mit einer herkömmlichen Pipettiereinrichtung 101 kombinierbaren autonomen Geräts bzw. Moduls, wobei die Ventile jeweils mittels eines Formgedächtnismaterial-Aktuator realisiert sind.

[0120] Das Modul 300 besteht aus einem Basiskörper 316 mit zwei Anschlüssen 311 und 312. Am proximalen Anschluss 311, der näher an einer angeschlossenen konventionellen Pipettiereinrichtung 101 (Pipette oder ähnliches) liegt, kann diese über einen Konus abgeschlossen werden. Am distalen Anschluss 312 ist ein Konus zur Verbindung eines Einmalartikels (Pipettenspitze 98') abgeschlossen.

[0121] In den Pumpenkörper sind vier Verdrängungselemente von vier Mikrodosiereinrichtungen 380a, 380b, 380c, 380d -jeweils prinzipiell baugleich zu der Mikrodosiereinrichtung 80- mit verdrängten Mikrovolumina zu 100nl, 200nl, 400nl, und 800nl, und drei steuerbare Ventile 304, 305, 306 integriert, die mit separaten Antrieben versehen sind -hier jeweils einem Antrieb auf Basis eines Formgedächtnismaterial-Aktuators. Die Ventile 305 und 306, sowie die Verdrängungselemente der Mikrodosiereinrichtungen 380a, 380b werden durch ein Führungsteil 317 des Basiskörpers geführt bzw. gehalten, das am ersten Teil 316 des Basiskörpers angeordnet ist und vom Abdeckteil 331 abgedeckt wird, das mit dem ersten Teil 316 des Basiskörpers verbunden ist. Als Dichtung zu den Mikrodosierkammern der Mikrodosiereinrichtungen

380a und 380b und den Ventilsitzen dient eine gemeinsame Silikonmembran 379, die zwischen Abdeckteil 331 und dem ersten Teil 316 des Basiskörpers eingeklemmt und dadurch fixiert ist. Das Ventil 304, das den Bypass zur Umgebung öffnet und schließt, sowie die Verdrängungselemente der Mikrodosiereinrichtungen 380c, 380d, werden durch das Führungsteil 317 des Basiskörpers geführt bzw. gehalten, das am ersten Teil 316 des Basiskörpers angeordnet ist und vom Abdeckteil 332 abgedeckt wird, das mit dem ersten Teil 316 des Basiskörpers verbunden ist. Als Dichtung zu den Mikrodosierkammern der Mikrodosiereinrichtungen 380c und 380c und dem Ventilsitz dient auch hier eine (weitere) gemeinsame Silikonmembran 379, die zwischen Abdeckteil 332 und dem ersten Teil 316 des Basiskörpers eingeklemmt und dadurch fixiert ist.

[0122] Die Ventile 304, 305, 306 bestehen jeweils, wie anhand des Ventils 306 in Fig. 14 exemplarisch gezeigt ist, aus einem Ventilstößel 306a, einer Ventiltfeder 306b und einem Klemmstift 306d. Der Klemmstift dient zur Vorspannungsjustage des Formgedächtnismaterial-Aktuators 306e.

[0123] Auf beiden Seiten der Mikrodosiervorrichtung befinden sich, einander senkrecht gegenüberliegend und parallel zueinander, je eine Leiterplatte 321, 322, auf der die Formgedächtnismaterial-Aktuatoren jeweils fixiert und elektrisch angeschlossen sind.

[0124] Durch die Kombination der Mikrodosiereinrichtungen 380a, 380b, 380c und 380d sind die kombinierten Mikrodosiervolumen zwischen 100nl und 1500nl mit einer Schrittweite von 100nl möglich, wie dies in der Tabelle in Fig. 16 aufgelistet ist.

[0125] Zur Funktionsweise des Moduls 300: Die Aufnahme der flüssigen Probe in den Pipettierbehälter 98' erfolgt mittels eines konventionellen Kolbenantriebs einer mit dem Modul 300 verbindbaren Pipette 101. In der Ausgangssituation befinden sich der Kolben der Pipette 101 in der unteren Position. Alle Ventile sind geschlossen. Nun werden die Ventile 306 und 305 geöffnet (Verbindung zur Pipettenspitze ist offen). Der Kolben wird nach oben bewegt und nimmt damit die Flüssigkeit über den Pipettierkanal 302 auf. Nun werden die Ventile 306 und 305 wieder geschlossen.

[0126] Zur Erzeugung eines kombinierten Mikrodosiervolumen 99' oder zur Operation des Moduls 300 als Pumpe wird wie folgt verfahren: In der Ausgangssituation befindet sich der Kolben der Pipette 101 in der oberen Position (neutraler Zustand). Alle Ventile sind geschlossen (neutraler Zustand). Das Ventil 304 (Umgebungsdruckniveau) wird geöffnet. Alle Verdrängungselemente der Mikrodosiereinrichtungen 380a bis 380d bzw. die gewünschte Anzahl / Auswahl von Verdrängungselement werden Richtung der jeweiligen Membran 379 nach unten bewegt (gegen den jeweiligen zweiten Anschlag der Mikrodosiereinrichtungen 380a bis 380d). Nun wird Ventil 304 geschlossen und Ventil 305 geöffnet. Nun werden die Verdrängungselemente wieder in Ihre Ausgangsposition bewegt (gegen den jeweiligen ersten Anschlag der

Mikrodosiereinrichtungen 380a bis 380d) und damit das gewünschte Volumen aufgenommen (Maximal 1,5 µl). Nun wird Ventil 305 wieder geschlossen und damit die Flüssigkeit durch Unterdruck im Pipettierkanal fixiert.

5 Nach dem Schließen von Ventil 305 wird Ventil 304 kurzzeitig geöffnet und wieder geschlossen, um einen Druckausgleich durchzuführen. Das System ist nun wieder in seiner Ausgangssituation. Dieser Vorgang kann nun beliebig wiederholt werden, bis das gewünschte Gesamtvolumen aufgenommen worden ist. Bei einer erneuten Aufnahme von Flüssigkeit entfällt das kurzzeitige Öffnen und Schließen von Ventil 304, dies findet erst nach der erneuten Bewegung der Verdrängungselemente in Richtung Membran 379 statt.

10 **[0127]** Die (wiederholte) Abgabe der in den Pipettierbehälter 98' aspirierten Flüssigkeit bzw. für den Pumpenbetrieb wird wie folgt verfahren: In der Ausgangssituation ist die gewünschte Flüssigkeitsmenge der Fluidprobe aufgenommen. Die Verdrängungselementen der Mikrodosiereinrichtungen 380a bis 380d befinden sich in der oberen Position (neutraler Zustand). Das Druckniveau ist neutral. Alle Ventile sind geschlossen (neutraler Zustand). Das Ventil 305 wird geöffnet. Ein Verdrängungselement oder eine beliebige Anzahl von Verdrängungselementen wird in Richtung Membran 379 bewegt und das gewünschte Mikrovolumen abgegeben, sowie in Folge dessen das gewünschte kombinierte (oder einfache) Mikrodosiervolumen 99' als Mikrofreistrahls abgegeben. Nach der Abgabe des Mikrofreistrahls wird Ventil 305 wieder geschlossen und die Verdrängungselement bzw. die Verdrängungselementen werden wieder in ihre Ausgangsposition(en) bewegt. Zum Druckausgleich wird Ventil 304 kurzzeitig geöffnet und wieder geschlossen. Der Vorgang beginnt nun von Anfang an.

20 **[0128]** Die Steuerung dieser Verfahren zum Betreiben des Moduls 300 sind vorzugsweise durch eine in gewünschter Weise eingerichtete, insbesondere programmierte, elektrische Steuereinrichtung 350 implementiert (Fig. 10, 15). Die Steuereinrichtung 350 kann Bestandteil des Moduls 300 sein. Alternativ kann die Steuereinrichtung 350 ein externes Gerät oder dessen Bestandteil sein. Insbesondere kann die Steuereinrichtung 350 Bestandteil einer modifizierten Pipettiervorrichtung sein, insbesondere eine um die Steuereinrichtung 350 ergänzte konventionelle Pipettierinrichtung 101.

Patentansprüche

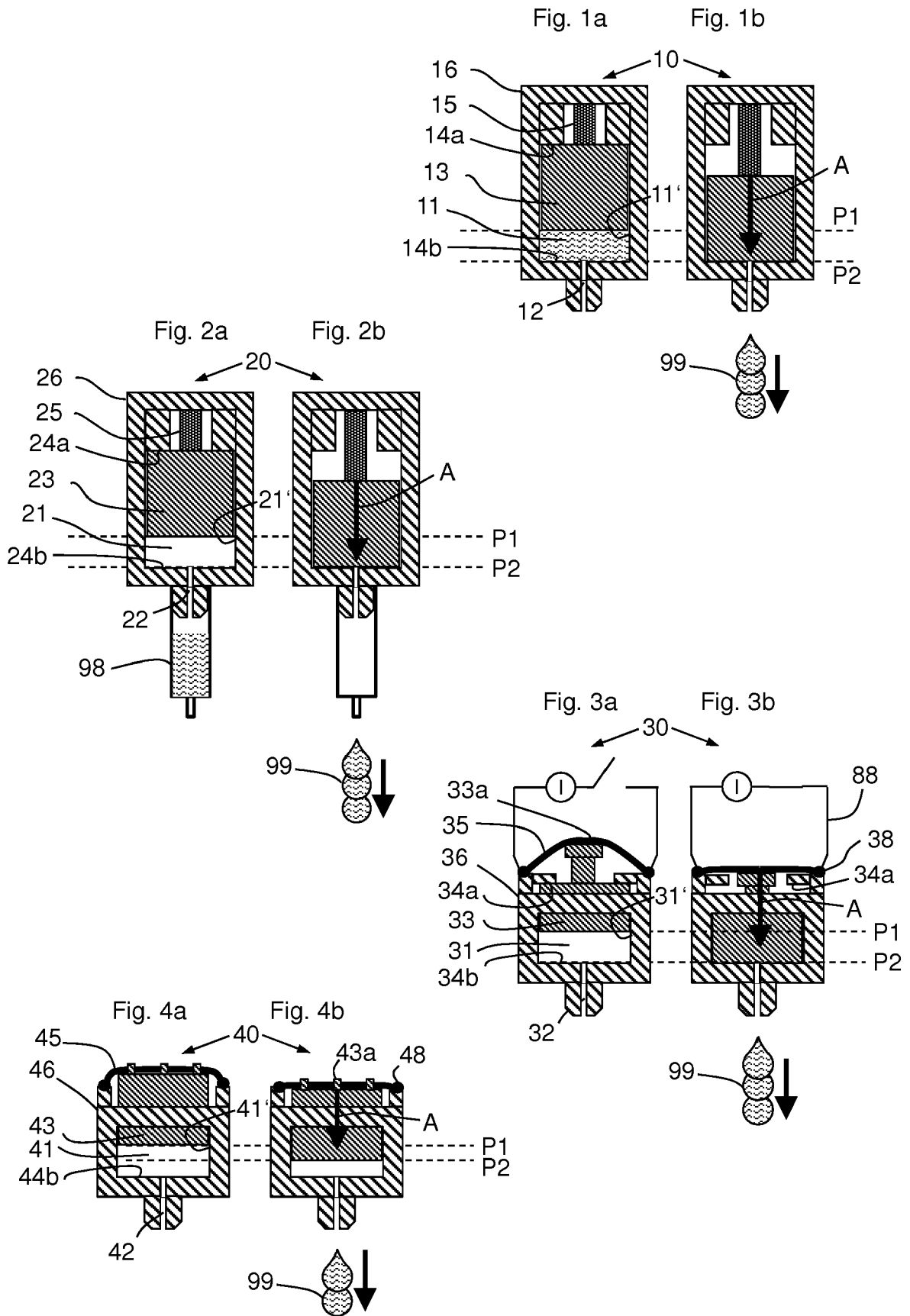
- 50 1. Mikrodosiereinrichtung (30; 40; 50; 60; 70; 70'; 80) zum Erzeugen eines Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls (99), aufweisend
eine Fluidkammer(31; 41; 51; 61; 71; 81),
55 einen Fluidkanal (32; 42; 52; 62; 72; 72'; 82), der das Innere der Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe dient,

- ein Verdrängungselement (33; 43; 53; 63; 73; 83), das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position (P1) und einer zweiten Position (P2) und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Fluidkammer eingerichtet ist,
- wobei die Mikrodosiereinrichtung einen Formgedächtnismaterial-Aktuator (35; 45; 55; 65; 75; 85) aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist, und
- wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Fluidkammer die Abgabe des Mikrodosierolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.
- 2.** Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Fluidkammer als Mikrodosierkammer ausgebildet ist.
- 3.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, die eine Anschlageneinrichtung (34a, 34b; 44a, 44b; 54b; 64a, 64b; 74a, 74b; 84a, 84b) aufweist, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist.
- 4.** Mikrodosiereinrichtung (10; 20) zum Erzeugen eines Mikrodosierolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls (99), aufweisend eine als Mikrodosierkammer (11; 21) ausgebildete Fluidkammer, einen Fluidkanal (12; 22), der das Innere der Mikrodosierkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosierolumens einer Fluidprobe dient, ein Verdrängungselement (13; 23), das zur Auslenkung zwischen einer ersten Position (P1) und einer zweiten Position (P2) und zum Verdrängen eines Mikrovolumens der Mikrodosierkammer eingerichtet ist,
- wobei die Mikrodosiereinrichtung eine Anschlageneinrichtung (14a, 14b; 24a, 24b) aufweist, die zum Stoppen der Auslenkung des Verdrängungselements eingerichtet ist, und
- einen Aktuator (15; 25) aufweist, der zur Auslenkung des Verdrängungselements angeordnet ist,
- wobei die Mikrodosiereinrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das Verdrängen des Mikrovolumens aus der Mikrodosierkammer die Abgabe des Mikrodosierolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.
- 5.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Fluidkammer eine Eingriffsöffnung (11 21'; 31'; 41'; 51'; 61'; 71'; 81') zum Eingriff des Verdrängungselements aufweist, das sich während der Auslenkung durch die Eingriffsöffnung in die Fluidkammer erstreckt, wobei eine Dichtungseinrichtung vorgesehen ist,
- durch die die Eingriffsöffnung fluiddicht abgedichtet wird.
- 6.** Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 5, wobei die Dichtungseinrichtung eine Membran (79; 89) beinhaltet, die elastisch verformbar ist, die die Eingriffsöffnung abdichtet und die zwischen dem Innenraum der Fluidkammer und dem Verdrängungselement angeordnet ist.
- 7.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, die ein Rückstellelement (57; 67; 77; 87) aufweist, das elastisch verformbar ist und das durch die Auslenkung gespannt wird, und mit dem auf das Verdrängungselement eine Rückstellkraft ausübbar ist, um dieses nach der Auslenkung von der zweiten Position in die erste Position zurückzustellen.
- 8.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, und Anspruch 7, wobei diese Membran (79; 89) als dieses Rückstellelement (77; 87) eingerichtet ist.
- 9.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, die mindestens zwei als Mikrodosierkammern ausgebildete Fluidkammern aufweist, die zum Abgeben unterschiedlich großer Mikrovolumina ausgebildet sind, und die zur Abgabe des Mikrovolumens jeweils mit diesem Fluidkanal verbunden sind.
- 10.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, die einen verschließbaren Bypasskanal aufweist, der im geöffneten Zustand den Innenraum der Fluidkammer mit dem Außenraum verbindet.
- 11.** Mikrodosiereinrichtung gemäß Anspruch 4, wobei der Aktuator ein Formgedächtnismaterial-Aktuator ist.
- 12.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, die einen Basiskörper aufweist, wobei mindestens ein Formgedächtnismaterial-Aktuator vorgesehen ist, der am Basiskörper verankert ist und so am Verdrängungselement angeordnet ist, dass die elektrisch gesteuerte Kontraktion des Formgedächtnismaterial-Aktuators das Verdrängungselement auslenkt.
- 13.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, die eine Pipettiereinrichtung ist, mit der über den Fluidkanal eine Fluidprobe ansaugbar und abgebar ist.
- 14.** Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Pipettiereinrichtung

nach dem Luftpolsterprinzip ausgebildet ist und die Fluidkammer mit Luft gefüllt ist.

15. Pipettiervorrichtung (100; 200) zur dosierten Aufnahme und Abgabe von Fluidproben, aufweisend eine Kolbenkammer, 5
einen in der Kolbenkammer angeordneten, beweglichen Kolben zum Ansaugen eines Fluids in die Kolbenkammer und zur Abgabe des Fluids aus der Kolbenkammer, 10
einen Pipettierkanal (102), der die Kolbenkammer mit dem Außenraum der Kolbenkammer verbindet, eine Mikrodosiereinrichtung (10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 70'; 80) gemäß einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, deren Fluidkanal (12; 22; 32; 42; 52; 62; 72; 82) mit der Kolbenkammer und/oder dem Pipettierkanal verbindbar ist, so dass von der Pipettiervorrichtung mittels der Mikrodosiereinrichtung ein Mikrodosiervolumen (99) einer Fluidprobe dosierbar und in Form eines Mikrofluidjets über den Pipettierkanal an den Außenraum abgebbar ist. 15
20
16. Pipettiervorrichtung gemäß Anspruch 15, die nach dem Luftpolsterprinzip ausgebildet ist oder die nach dem Direktverdrängerprinzip als Dispenser ausgebildet ist, und die insbesondere als handgehaltene Vorrichtung ausgebildet ist. 25
17. Verwendung der Mikrodosiereinrichtung zur Dosierung von biologischen, biochemischen, chemischen oder medizinischen Fluidproben in einem Labor. 30
18. Mikrodosiervorrichtung (200; 300) zum Erzeugen eines kombinierten Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe in Form eines Mikrofreistrahls, aufweisend mindestens eine erste und eine zweite Mikrodosiereinrichtung, die insbesondere jeweils eine Mikrodosiereinrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 ist, 35
wobei die erste Mikrodosiereinrichtung eine erste Fluidkammer und ein erstes Verdrängungselement aufweist, dass zum Verdrängen eines ersten Mikrovolumens der ersten Fluidkammer eingerichtet ist, und wobei die zweite Mikrodosiereinrichtung eine zweite Fluidkammer und ein zweites Verdrängungselement aufweist, dass zum Verdrängen eines zweiten Mikrovolumens der zweiten Fluidkammer eingerichtet ist, 40
einen Fluidkanal (202; 302), der das Innere der ersten und zweiten Fluidkammer mit einem Außenraum verbindet und der der Aufnahme des Mikrodosiervolumens einer Fluidprobe dient, 45
wobei die Mikrodosiervorrichtung mindestens eine Aktuatoreinrichtung aufweist, welche zur synchronisierten Auslenkung des ersten und des zweiten Verdrängungselements eingerichtet ist, und 50
wobei die Mikrodosiervorrichtung dazu eingerichtet ist, dass durch das synchronisierte Verdrängen des 55

ersten und zweiten Mikrovolumens aus der ersten und zweiten Fluidkammer die Abgabe eines kombinierten Mikrodosiervolumens in Form eines Mikrofreistrahls in den Außenraum bewirkt wird.



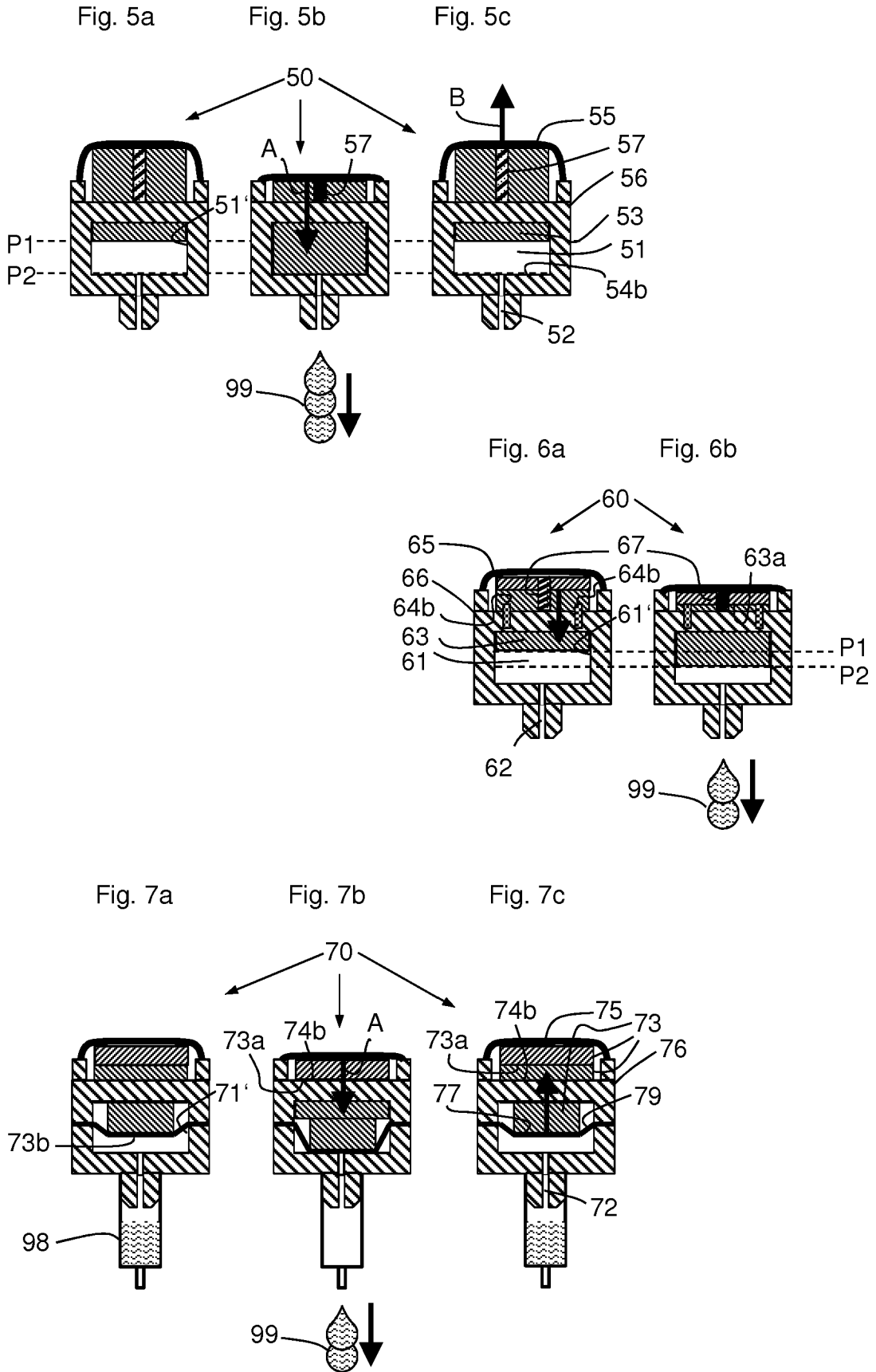


Fig. 8a

Fig. 8b

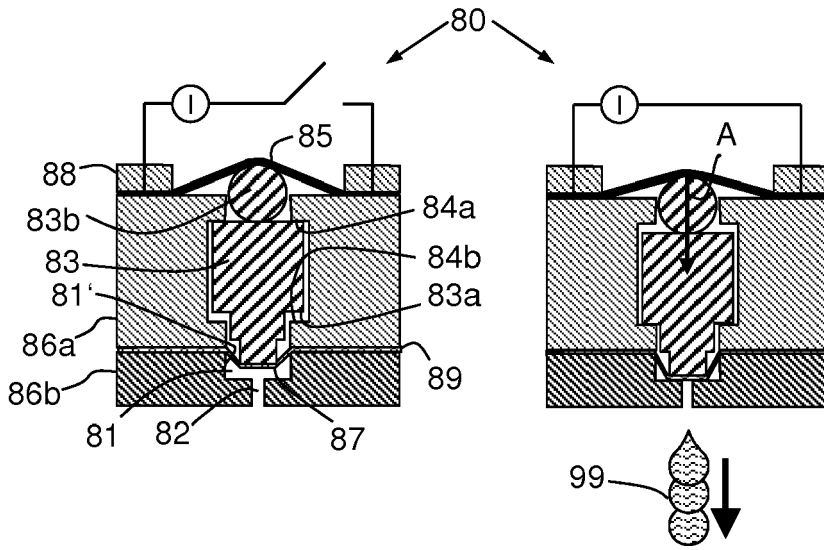


Fig. 9a

Fig. 9b

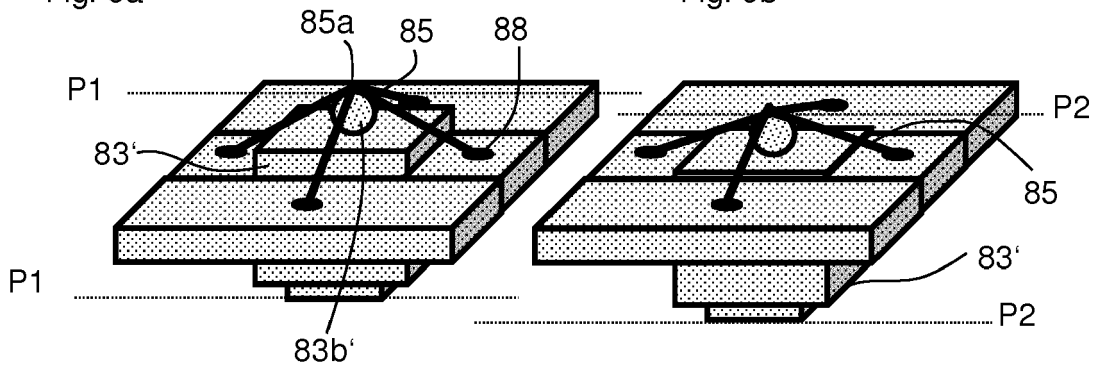


Fig. 9c

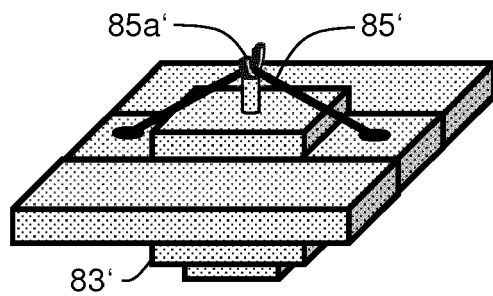


Fig. 10

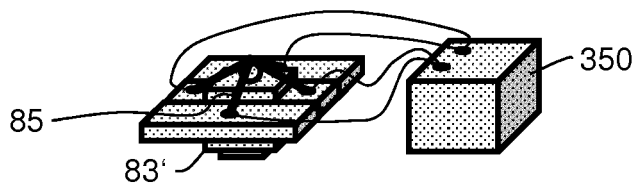


Fig. 11a

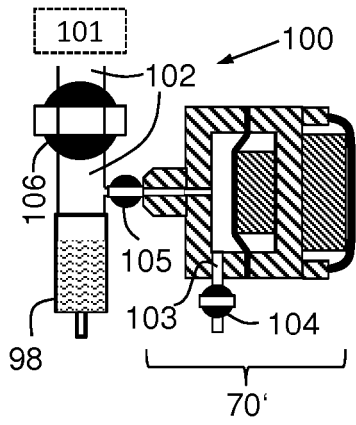


Fig. 11b

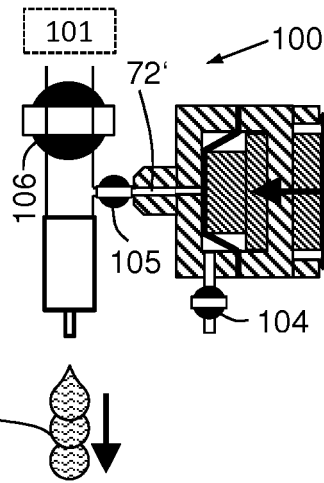


Fig. 11c

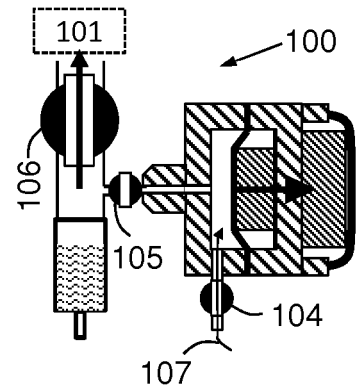
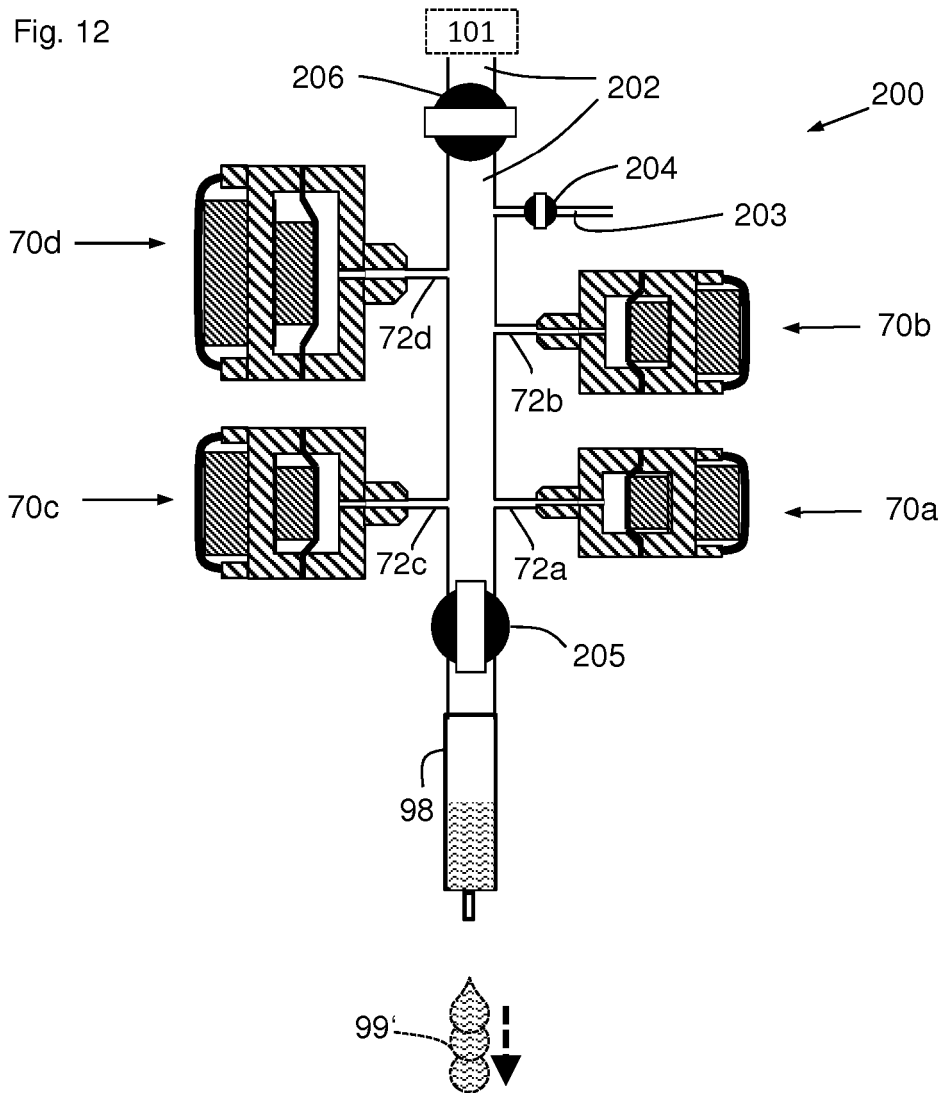


Fig. 12



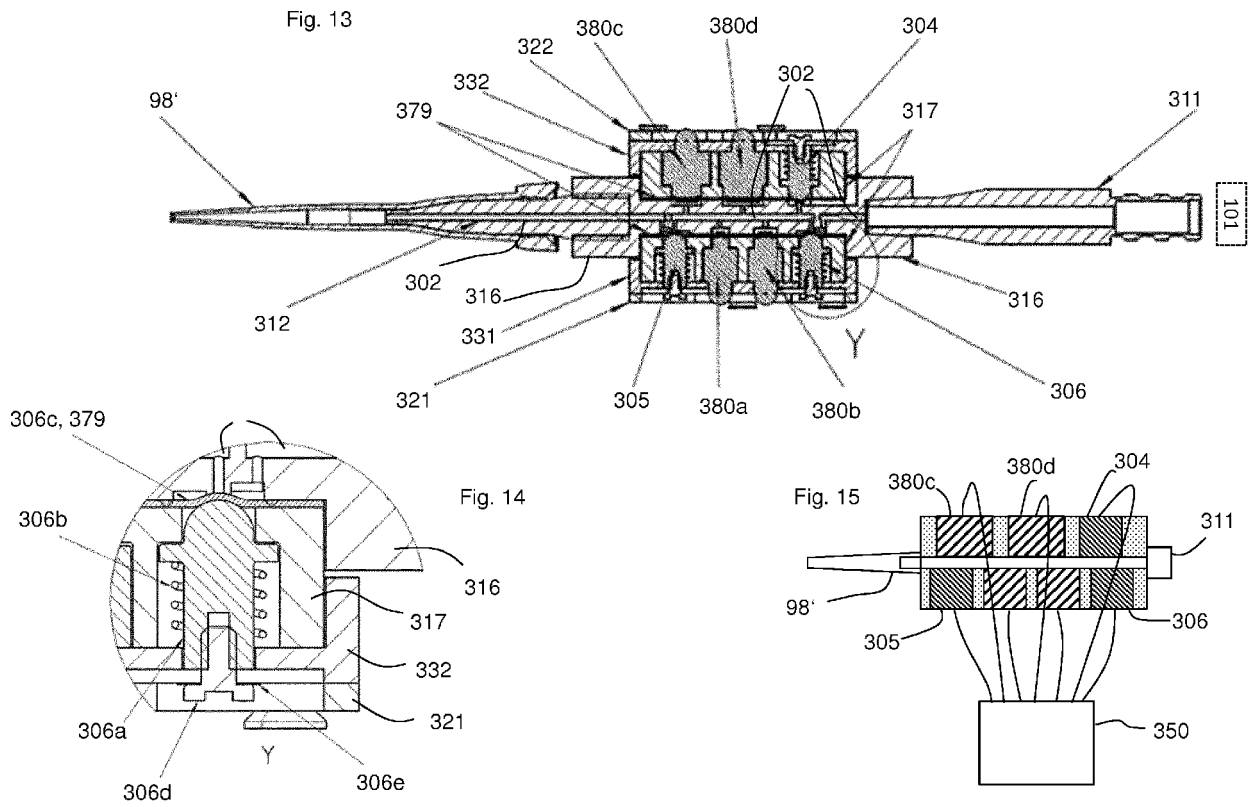


Fig. 16

verdrängte Mikrovolumina												
0,1 µL	X		X		X		X		X			X
0,2 µL		X	X			X	X					X
0,4 µL				X	X	X	X					X
0,8 µL								X	X			X
kombiniertes Mikrodosiervolumen	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,5

Fig. 17

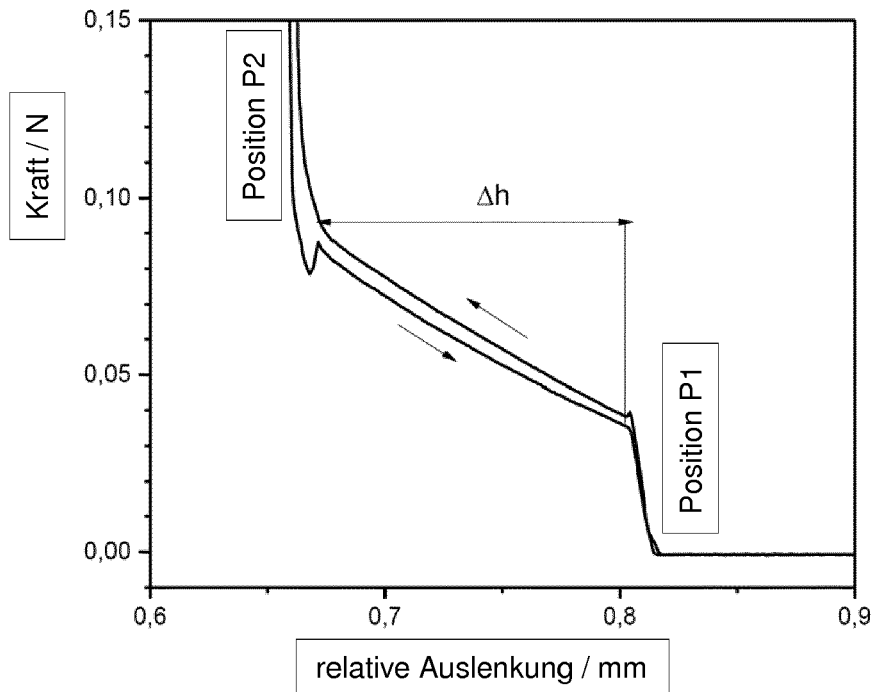


Fig. 18

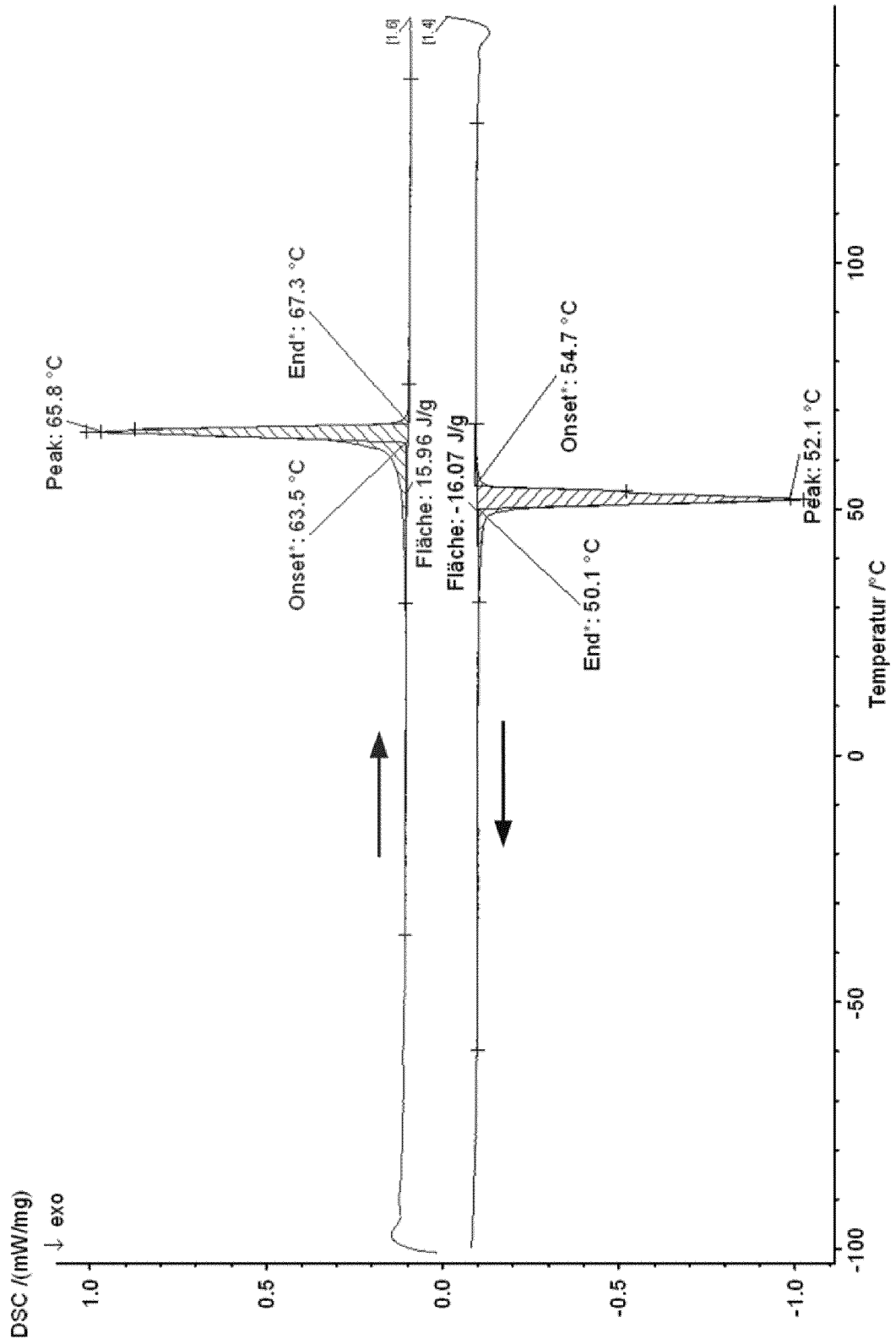


Fig. 19

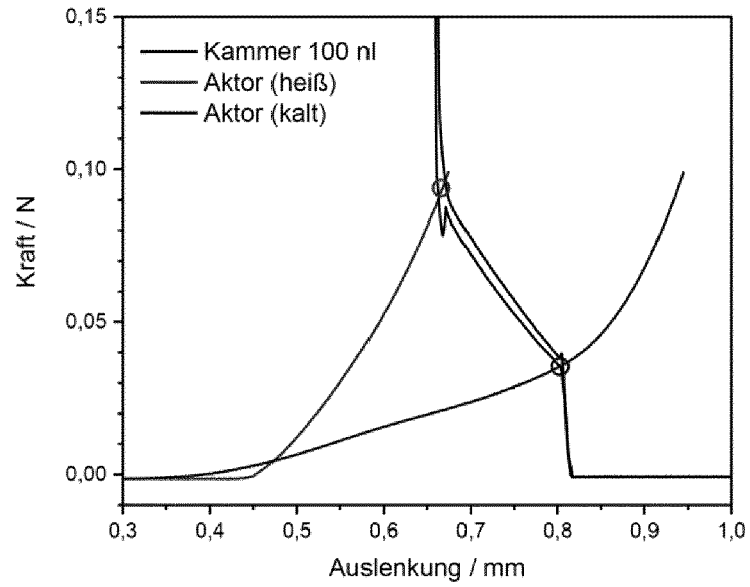
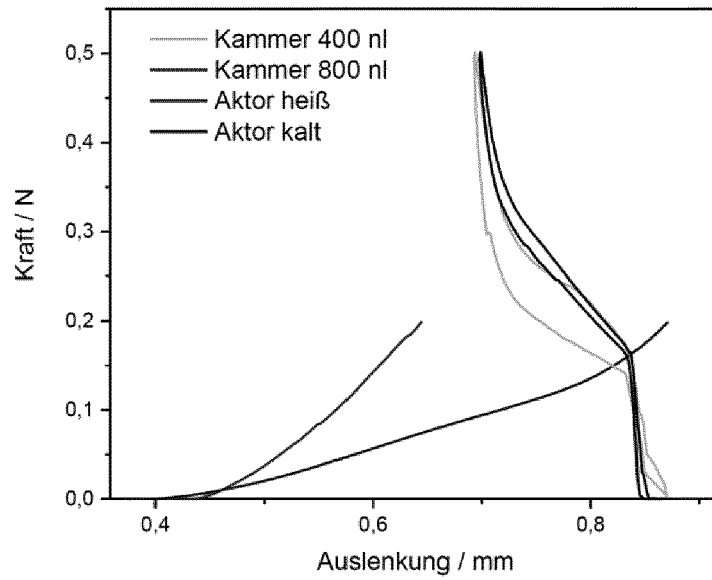


Fig. 20





EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 17 18 9074

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X,D	EP 2 662 137 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; UNIV ALBERT LUDWI) 13. November 2013 (2013-11-13) * Abbildungen 1, 7 *	4-6,13, 14,17	INV. B01L3/02 G01N35/10
Y	----- WO 2006/018617 A1 (THE TECHNOLOGY PARTNERSHIP PLC [GB]; CARR MATTHEW JOHN [GB]; MCCRONE J) 23. Februar 2006 (2006-02-23) * Seite 2, Zeilen 22-32; Abbildung 1 *	1-3,5, 8-12	
Y	----- EP 1 206 966 B1 (TECAN TRADING AG [CH]) 23. Juli 2003 (2003-07-23) * Abbildung 2 *	18	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01L G01N
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		22. Januar 2018	Campbell, Paul
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 17 18 9074

5 In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22-01-2018

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 2662137 A1	13-11-2013	EP 2662137 A1	13-11-2013
		EP 2846916 A1	18-03-2015
		US 2015050719 A1	19-02-2015
		WO 2013167594 A1	14-11-2013

WO 2006018617 A1	23-02-2006	EP 1784235 A1	16-05-2007
		JP 4812762 B2	09-11-2011
		JP 2008509770 A	03-04-2008
		US 2007205227 A1	06-09-2007
		WO 2006018617 A1	23-02-2006

EP 1206966 B1	23-07-2003	AT 245489 T	15-08-2003
		AU 1204002 A	27-05-2002
		AU 9536301 A	27-05-2002
		CA 2363301 A1	17-05-2002
		CH 695544 A5	30-06-2006
		DE 50100406 D1	28-08-2003
		DE 50104853 D1	20-01-2005
		EP 1206966 A1	22-05-2002
		EP 1333925 A1	13-08-2003
		JP 4084034 B2	30-04-2008
		JP 2002214244 A	31-07-2002
		JP 2004512951 A	30-04-2004
		US 2002131903 A1	19-09-2002
		US 2005244303 A1	03-11-2005
		WO 0240162 A1	23-05-2002
WO 0240163 A1	23-05-2002		

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 9221046 B2 [0009]
- EP 0119573 A1 [0010]
- EP 0876219 B1 [0011]
- EP 1206966 B1 [0012]
- EP 1654068 B1 [0013]
- WO 2013167594 A1 [0014]
- WO 9937400 A1 [0015]
- WO 9910099 A1 [0015]
- DE 19737173 B4 [0015]
- EP 1488106 B1 [0015]