



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**21.07.2021 Patentblatt 2021/29**

(51) Int Cl.:  
**B01L 3/02 (2006.01)**

(21) Anmeldenummer: **20152459.2**

(22) Anmeldetag: **17.01.2020**

(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 KH MA MD TN**

- **Cloer, Philipp**  
**22339 Hamburg (DE)**
- **Kleemann, Jens**  
**22339 Hamburg (DE)**
- **Krauss, Torsten**  
**22339 Hamburg (DE)**

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

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

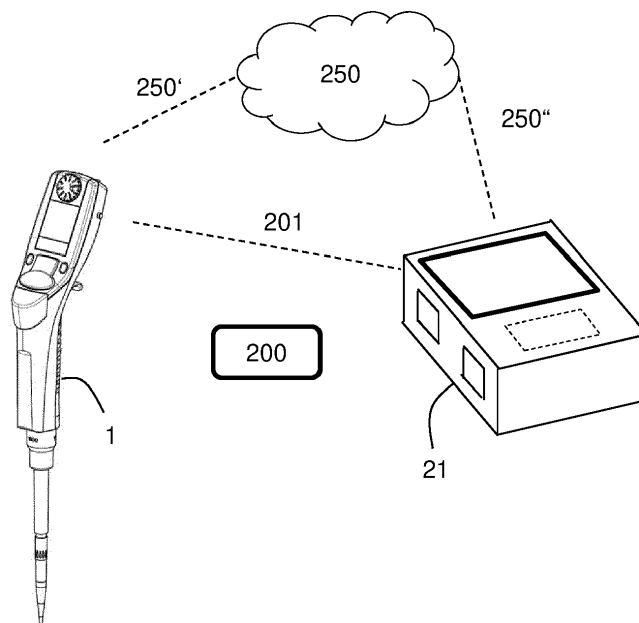
(72) Erfinder:  
• **Förthmann, Benjamin**  
**22339 Hamburg (DE)**

(54) **VERFAHREN ZUM BETREIBEN EINER KOLBENHUBPIPETTE, KOLBENHUBPIPETTE, DATENVERARBEITUNGSGERÄT UND SYSTEM**

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren, ein Computerprogramm und ein System zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette sowie eine entsprechende Kolbenhubpipette, sowie ein mit dieser zusammenwirkendes Datenverarbei-

tungsgerät, wobei mittels einer Sequenz von Vorbenetzungen der Pipettenspitze ein präzises Pipettieren von Flüssigkeiten mit höherem Dampfdruck als Wasser ermöglicht wird.

Fig. 3



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren, ein Computerprogramm und ein System zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette sowie eine entsprechende Kolbenhubpipette und ein mit dieser zusammenwirkendes Datenverarbeitungsgerät.

**[0002]** Solche handgehaltenen Kolbenhubpipetten werden üblicherweise in medizinischen, biologischen, biochemischen, chemischen und anderen Laboratorien verwendet. Sie dienen im Labor zum Transport und Übertragen von fluiden Proben mit kleinen Volumina, insbesondere zur präzisen Dosierung der Proben. Bei Kolbenhubpipetten werden z.B. flüssige Proben mittels Unterdruck in Pipettenspitzen eingesaugt, dort gelagert, und am Zielort wieder aus diesen abgegeben. Eine elektrisch betriebene handgehaltene Kolbenhubpipette ist oftmals durch mindestens ein Pipettierprogramm steuerbar, um mindestens eine Art von Pipettiervorgang automatisiert durchzuführen.

**[0003]** Zu Pipettiervorrichtungen im allgemeinen Sinne gehören z.B. handgehaltene Pipetten und Dispenser. Handgehaltene Pipetten sind für die einhändige Benutzung durch menschliche Nutzer ausgebildet. Es gibt aber auch Labo-  
 automaten mit roboterisierten Greifarmen, deren Greifwerkzeuge die Tätigkeiten einer menschlichen Hand zur Bedienung einer handgehaltenen Pipette nachbilden und die zum Hantieren und Betreiben einer handgehaltenen Pipette eingerichtet sind.

**[0004]** 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 verbundenen Pipettierbehälter eingesaugt werden kann. Bei einer Kolbenhubpipette, auch bezeichnet als "Luftpolsterpipette", ist der Kolben dem Gerät zugeordnet. Zwischen der in der Pipettenspitze angeordneten, pipettierten Probe und dem Kolbenende befindet sich ein Luftpolster, das beim Aufnehmen der Probe in die Pipettenspitze ausgedehnt wird, wodurch die Probe mittels Unterdruck in die Pipettenspitze gesaugt wird. Unter einem Dispenser wird ein Gerät verstanden, bei dem mittels einer Bewegungseinrichtung, die insbesondere einen Kolben aufweisen kann, ein zu pipettierendes Volumen in einen mit dem Dispenser verbundenen Pipettierbehälter 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 Probe oder in Kontakt mit dieser, weshalb man den Dispenser auch als Direktverdrängerpipette bezeichnet.

**[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. Pipettiervorrichtungen können insbesondere handbetrieben sein, d.h. ein durch den Benutzer erzeugtes Antreiben der Bewegungseinrichtung implizieren, und/oder können insbesondere elektronisch betrieben sein. Auch im Falle des Handbetriebs der Bewegungseinrichtung kann eine Pipettiervorrichtung eine elektrische Pipettiervorrichtung sein, indem z.B. das aktuelle Ausgabevolumen oder mindestens ein anderer Betriebsparameter elektrisch eingestellt wird. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Pipettiervorrichtungen sind handgehaltene computergesteuerte Kolbenhubpipetten mit elektrischem Kolbenantrieb, auch bezeichnet als handgehaltene, elektronische Pipette.

**[0006]** Ein Beispiel für eine handgehaltene, elektronische Pipette des Stands der Technik ist die Eppendorf Xplorer® und Xplorer® plus der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg; Beispiele für handgehaltene, elektronische Dispenser sind die Multipette® E3 und Multipette® E3x der Eppendorf AG, Deutschland, Hamburg.

**[0007]** Elektrische Pipettiervorrichtungen bieten zahlreiche Vorteile gegenüber nichtelektrischen Pipettiervorrichtungen, da eine Vielzahl von Funktionen in einfacher Weise implementiert werden kann. Insbesondere lässt sich bei elektrischen Pipettiervorrichtungen die Durchführung von bestimmten, programmgesteuerten Pipettiervorgängen vereinfachen, indem diese automatisiert oder teil-automatisiert werden. Typische Betriebsparameter zum Steuern solcher Pipettiervorgänge mittels entsprechender Pipettierprogramme betreffen das Volumen beim Ansaugen oder Abgeben von Flüssigkeit, deren Reihenfolge und Wiederholungen, und gegebenenfalls deren zeitliche Parameter bei der zeitlichen Verteilung dieser Vorgänge. Eine elektrische Pipettiervorrichtung kann dazu ausgebildet sein, in einem Betriebsmodus oder mehreren Betriebsmodi betrieben zu werden. Ein Betriebsmodus kann vorsehen, dass ein Satz mit einem oder mehreren Betriebsparametern der Pipettiervorrichtung, die einen Pipettiervorgang der Pipettiervorrichtung beeinflussen oder steuern, automatisch abgefragt, eingestellt und/oder angewandt wird.

**[0008]** In der Praxis werden Kolbenhubpipetten oftmals zum Pipettieren von wässrigen Proben eingesetzt, bei denen also Wasser die Basis der flüssigen Probe bildet. Nach dem Ansaugen der wässrigen Flüssigkeit in die Pipettenspitze liegt im Luftraum (dem Bereich des genannten "Luftpolsters") zwischen der innerhalb der Pipettenspitze und dem Kolbenende ein im Wesentlichen konstanter Luftdruck vor. Veränderungen des Luftdrucks können sich insbesondere ergeben, wenn sich die Temperatur der Flüssigkeit ändert, da der Dampfdruck temperaturabhängig ist. Nachfolgend wird, wenn nicht anders beschrieben, von einem Zustand in Raumtemperatur ausgegangen. Der Dampfdruck von Wasser

und somit der pipettierten Probe ist in diesem Fall auch unmittelbar nach Einsaugen der wässrigen Probe in die Pipettenspitze im Wesentlichen konstant. Der Dampfdruck ist der Druck, der sich einstellt, wenn sich in einem abgeschlossenen System ein Dampf mit der zugehörigen flüssigen Phase im thermodynamischen Gleichgewicht befindet.

**[0009]** Anders als bei wässrigen Proben ergibt sich bei Flüssigkeiten mit einem höheren Dampfdruck das Problem, dass die Probe nach dem erstmaligen Einsaugen in die Pipettenspitze abtropft. Dies liegt daran, dass sich bei diesen Flüssigkeiten der Dampf im genannten Luftraum mit der eingesaugten Flüssigkeit nach dem ersten Einsaugen noch nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet, vielmehr steigt der Druck nach dem ersten Einsaugen während eines Zeitraums, bis erst bei einem deutlich höheren Dampfdruck als bei Wasser das thermodynamische Gleichgewicht erreicht ist, was zum Abtropfen der flüssigen Probe führt.

**[0010]** In den der Erfindung zugrunde liegenden Experimenten wurden Flüssigkeiten mit einem höheren Dampfdruck in drei Klassen unterteilt, die sich durch ihren Dampfdruck unterscheiden. In die erste Klasse fällt das Lösungsmittel Ethanol, in die zweite Klasse Methanol, und in die dritte Klasse Aceton. In allen drei Klassen handelt es sich um Flüssigkeiten, die einen deutlich höheren Dampfdruck als Wasser aufweisen, wobei Aceton den höchsten Dampfdruck aufweist.

**[0011]** Die genannten Flüssigkeiten mit einem höheren Dampfdruck lassen sich aufgrund der genannten Probleme des Abtropfens schwieriger pipettieren als Wasser.

**[0012]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren, ein System und ein Computerprogramm bzw. eine Kolbenhubpipette anzugeben, mit dem sich auch Flüssigkeiten mit einem höheren Dampfdruck als Wasser komfortabel und präzise pipettieren lassen.

**[0013]** Die Erfindung löst diese Aufgabe durch das Verfahren nach Anspruch 1, die handgehaltene Kolbenhubpipette nach Anspruch 12, das System nach Anspruch 15, das Computerprogramm gemäß Anspruch 16 und das Datenverarbeitungsgerät gemäß Anspruch 17. Bevorzugte Ausgestaltungen sind insbesondere Gegenstände der Unteransprüche.

**[0014]** Das erfindungsgemäße Verfahren ist ein Verfahren zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient, insbesondere zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus der Kolbenhubpipette angeordnet ist, aufweisend die computergesteuerten Schritte: • Bereitstellen einer Funktion  $n_{vb}(x)$ , die eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$  angibt, • Erfassen des mindestens einen Parameterwertes der den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$ ; • Ermitteln der der Variablen  $x$  zugeordneten Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten aus der Funktion  $n_{vb}(x)$ ; • Ausführen eines Vorbenetzungsschritts oder einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von mehreren Vorbenetzungsschritten, wobei  $n_{vb} > 0$  und wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das in der Pipettenspitze enthaltene Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig wieder aus der Pipettenspitze abzugeben.

**[0015]** Die Funktion  $n_{vb}(x)$  ordnet den Werten einer ein- oder mehrdimensionalen Variablen  $x$  einen Wert  $n_{vb}$  zu. Der Wertebereich der Funktion  $n_{vb}(x)$  enthält mindestens zwei unterschiedliche Werte.

**[0016]** Die Variable  $x$  kann eindimensional sein, also nur einen Parameter beinhalten, z.B. ein Volumen. Die Variable  $x$  kann mehrdimensional sein, also mehrere Parameter beinhalten, z.B. Flüssigkeitstyp und Volumen. Durch die Auswahlmöglichkeit unterschiedlicher Werte  $n_{vb}$  in Abhängigkeit der Variablen  $x$  kann für verschiedene Pipettierbedingungen eine individuelle Anzahl von Vorbenetzungsschritten ausgewählt werden. Auf diese Weise ist es insbesondere möglich, den aus den Vorbenetzungsschritten resultierenden Zeitaufwand zu minimieren, der notwendig ist, um die gewünschten Pipettiervorgänge bei einer höheren Dampfdruck als Wasser aufweisenden Flüssigkeit auch ohne Abtropfen der Flüssigkeit präzise durchführen zu können. Als Maßstab für eine zeitliche Optimierung kann beispielsweise einfach herangezogen werden, dass durch die Anzahl der Vorbenetzungsschritte ein Abtropfen der mit der Flüssigkeit befüllten Pipettenspitze für eine Zeitspanne  $\Delta t$  gemessen ab der vollständigen Aufnahme der Probe in die Pipettenspitze verhindert sein soll.

**[0017]** Der Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, dass die Zeit bis zum Erreichen des durch die Vorbenetzungsschritte einstellbaren thermodynamischen Gleichgewichts im Raum zwischen Flüssigkeit und Kolben bei einer in die Pipettenspitze aufgenommenen Flüssigkeit von verschiedensten Faktoren abhängen kann. Berücksichtigt man diese leicht zu ermittelnden Faktoren bzw. Parameter, erhält man eine optimale Pipettierstrategie für die betreffende Flüssigkeitsprobe.

**[0018]** Beim Vorbenetzen einer Pipettenspitze vergrößert man die Flüssigkeitsgrenzfläche, die in der beladenen Pipettenspitze zwischen der Flüssigkeit und dem oberhalb der Flüssigkeit gelegenen Luftvolumen gebildet wird. Nach dem Ansaugen der Flüssigkeit in die Pipettenspitze wird diese Flüssigkeitsgrenzfläche zunächst vom Meniskus gebildet, dessen Oberfläche bei einer vertikal gehaltenen Pipettenspitze eine etwas größere Fläche haben wird als der in Höhe des Meniskus vorliegende kreisförmige Querschnitt durch den von der Pipettenspitze gebildeten konus- oder zylinderförmigen Gefäßinnenraum der Pipettenspitze. Gibt man die Flüssigkeit aus der Pipettenspitze nahezu komplett ab, so verbleibt an der Innenseite der Pipettenspitze ein Flüssigkeitsfilm, der - in erster Näherung - der zuvor maximal benetzten

Innenfläche der Pipettenspitze entspricht. Da diese Benetzungsfläche deutlich größer ist als der Meniskus, ist - bis zum vollständigen Verdampfen des Flüssigkeitsfilms - auch die pro Zeit verdampfende Flüssigkeit entsprechend größer. Der im Luftvolumen für ein Gleichgewicht erforderliche Dampfdruck kann sich dadurch schneller ausbilden. Ein Gleichgewicht zwischen Gravitationskraft und dem im Luftraum vorhandenen Unterdruck liegt nach Durchführung der erforderlichen Vorbenetzungsschritte unmittelbar vor, so dass ein Abtropfen zumindest für den betrachteten Testzeitraum  $\Delta t$  verhindert wird. Entsprechende, für alle Flüssigkeiten, Pipettenspitzen und Gerätetypen von Kolbenhubpipetten einfach und reproduzierbar durchführbare Messungen sind in Zusammenhang mit den Figuren erläutert.

**[0019]** Die Funktion  $n_{vb}(x)$  optimiert vorzugsweise eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$  in der Weise, dass der im Luftpolster zwischen flüssiger Probe und unbewegtem Kolben der Kolbenhubpipette mittels der Vorbenetzungen erzielte Luftdruck ausreichend konstant ist, um ein Austropfen der im Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Probe zu verhindern. Der Luftdruck wird insbesondere dann als ausreichend konstant angenommen, wenn ein Abtropfen unter Standardbedingungen für einen Zeitraum  $\Delta t$  verhindert wird. Für das manuelle Pipettieren geeignete Zeiträume sind z.B., jeweils vorzugsweise,  $\Delta t = 10$  Sekunden,  $\Delta t = 15$  s,  $\Delta t = 20$  s,  $\Delta t = 25$  s,  $\Delta t = 30$  s,  $\Delta t = 40$  s,  $\Delta t = 50$  s,  $\Delta t = 60$  s. Die Standardbedingungen beinhalten eine Situation bei Raumtemperatur, die Kolbenhubpipette soll ab dem Ansaugen des Volumens  $V$  der zu pipettierenden Probe in die Pipettenspitze erschütterungsfrei und unbewegt gelagert sein, z.B. durch Platzierung der Kolbenhubpipette in einem Pipettenständer, wobei die Pipettenspitze insbesondere vertikal, also parallel zur Gravitationskraft, gelagert ist. Es wird die Zeit ab Ende des Ansaugens erfasst, bis ein erster Flüssigkeitstropfen vom unteren Ende der Pipettenspitze abtropft.

**[0020]** Als wichtiger Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen erwies sich der Flüssigkeitstyp, d.h. insbesondere der unter Standardbedingungen anzugebende Dampfdruck der Flüssigkeit. Für Ethanol ist dieser Dampfdruck 58 hPa, für Methanol 129 hPa und für Aceton 246 hPa. Der Flüssigkeitstyp kann beschrieben werden durch einen den Hauptflüssigkeitsbestandteil der zu pipettierenden flüssigen Probe chemisch identifizierenden Parameter  $ID_{LM}$ .

**[0021]** Bei Mischungen von Flüssigkeiten mit bekanntem Dampfdruck kann das Mischverhältnis als Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen herangezogen werden. Verwendet man eine Flüssigkeit, die insbesondere aufgrund eines niedrigen Dampfdrucks nicht zum Abtropfen neigt, z.B. Wasser, als Verdünnungsmittel für eine Flüssigkeit mit höherem Dampfdruck, so lässt sich auch die Verdünnung als Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen verwenden, insbesondere durch Benennung der Menge, des Volumen- oder Gewichtsanteils des in der zu pipettierenden flüssigen Probe enthaltenen Verdünnungsmittels, identifizierbar durch einen Parameter  $ID_{VM}$ .

**[0022]** Als weiterer wichtiger Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen erwies sich der Füllstand in einer Pipettenspitze, bezogen auf das Nennvolumen (nominelle Maximalfüllung) der Pipettenspitze, der z.B. bei 100%, 50 und 10% des Nennvolumens betrachtet werden kann. Analog dazu ist das in die Pipettenspitze bei einem Pipettiervorgang aufgenommene Volumen  $V$  ein wichtiger Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen.

**[0023]** Als weiterer wichtiger Faktor bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen erwies sich der Gerätetyp der Kolbenhubpipette. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass das Volumen des Luftraums zwischen dem Ausgang eines Arbeitskonus und dem Kolben der Kolbenhubpipette von Gerät zu Gerät unterschiedlich ist. Der genannte Luftraum trägt maßgeblich zu dem gesamten Luftraum zwischen Flüssigkeit und Kolbenende bei, in dem sich zur Ausbildung eines Gleichgewichts ein Dampfdruck einstellen muss. Als Faktor bzw. Parameter herangezogen werden kann daher auch ein den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter  $ID_{GT}$ . Gleichwertig zu einem solchen Parameter ist bei einem Satz bekannter Kolbenhubpipetten, bei denen jeweils ein bestimmter Gerätetyp ein bestimmtes Nennvolumen aufweist (z.B. der Pipettensatz: 10  $\mu$ l-Pipette, 100  $\mu$ l-Pipette, 300  $\mu$ l-Pipette, 1000  $\mu$ l-Pipette, 1200  $\mu$ l-Pipette, 5 ml-Pipette, 10 ml-Pipette), die Verwendung eines Parameters  $V_{nom}$ , der das Nennvolumen der Pipette enthält und damit die Pipette eindeutig identifiziert.

**[0024]** Auch der Pipettenspitzentyp ist ein Parameter, der bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen verwendet werden kann. Einerseits kann die Benetzbarkeit durch das Material der Pipettenspitze variieren. Andererseits weisen die Pipettenspitzen unterschiedliche, das Einstellen des Dampfdrucks bestimmende Innenflächengrößen, auf, sowie variierende Nennvolumina und Luftraumvolumina oberhalb der Flüssigkeit. Als Faktor bzw. Parameter herangezogen werden kann daher auch ein die im Pipettiervorgang verwendete Pipettenspitze identifizierender Parameter  $ID_{ST}$ .

**[0025]** Ein weiterer bei der Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen verwendbarer Parameter kann die Geschwindigkeit  $v_K$  sein, mit welcher der Kolben der Kolbenhubpipette bei der Durchführung des mindestens einen Vorbenetzungsschrittes bewegt wird. Besonders bevorzugt ist aber in diesem Zusammenhang, die maximale, bei einer bestimmten Kolbenhubpipette einstellbare Geschwindigkeit zu verwenden, da hierdurch unmittelbar die für die Durchführung des mindestens einen Vorbenetzungsschrittes erforderliche Zeitspanne bestimmt wird, die es zu minimieren gilt.

**[0026]** Da der Dampfdruck, und somit auch die Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen auch von Umgebungsparametern  $p_u$  abhängt, kann dieser auch als Faktor herangezogen werden. Ein relevanter Parameter zur Ermittlung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen ist die zum Pipettiervorgang vorliegende Temperatur  $T$  der Umgebung der Kolbenhubpipette oder der im Pipettiervorgang zu pipettierenden flüssigen Probe, und/oder ein zum Pipettiervorgang vorliegender Luftdruck

oder Dampfdruck P der Umgebung der Kolbenhubpipette.

**[0027]** Die Funktion  $n_{vb}(x)$  ordnet den Werten einer ein- oder mehrdimensionalen Variablen x einen Wert  $n_{vb}$  zu. Der Wertebereich der Funktion  $n_{vb}(x)$  enthält mindestens zwei unterschiedliche Werte. Eine in der Praxis für verschiedenste Pipettiersituationen gültige Funktion  $n_{vb}(x)$  enthält eine Vielzahl unterschiedlicher Zuordnungen eines Wertes  $n_{vb}$  zu den Komponenten bzw. Parametern einer mehrdimensionalen Variablen x, der Wertebereich enthält dann eine Vielzahl unterschiedlicher Werte der Anzahl  $n_{vb}$ . Die Zuordnungen können in Form einer Datenzuordnungstabelle vorliegen, welche die Funktion  $n_{vb}(x)$  repräsentieren kann. Die Funktion kann die Datenzuordnungstabelle enthalten, um der Variablen x eine Anzahl  $n_{vb}$  zuzuordnen.

**[0028]** Vorzugsweise enthält die Variable x die folgende Kombination von Parametern:

- einen den Hauptflüssigkeitsbestandteil der zu pipettierenden flüssigen Probe chemisch identifizierenden Parameter ID\_LM,
- einen den Gerätetyp der Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter ID\_GT oder V\_nom,
- mindestens ein oder zwei unterschiedliche Füllstände FV\_nom, oder genau zwei oder genau drei unterschiedliche Füllstände FV\_nom der zur Kolbenhubpipette passenden Pipettenspitze, insbesondere Füllstände FV\_nom bei 10%, 50% und/oder 100% des Nennvolumens.

Diese Kombination  $x=(ID\_LM; ID\_GT \text{ oder } V\_nom; FV\_nom)$  erwies sich in der Praxis als geeignet, um für fast alle Pipettiersituationen geeignete Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen anzugeben. Insbesondere lässt sich für zu pipettierende bzw. in die Pipettenspitze aufzunehmende Flüssigkeitsproben volumina, die nicht den Werten FV\_nom entsprechen, die geeignete Anzahl aus einem Algorithmus bzw. einer Näherungsgleichung angeben, die sich aus den Wertepaaren ( $n_{vb}$ ; FV\_nom) ermitteln lässt. Als eine geeignete Näherungsgleichung erwies sich hierbei insbesondere eine Gerade oder eine Kombination aus zwei Geradenabschnitten. Dies wird nachfolgend noch erläutert.

**[0029]** In der Praxis hat es sich zudem als vorteilhaft erwiesen, auch wenn dies technisch nicht zwingend ist, die Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte auf eine Maximalzahl  $n_{max}$  zu beschränken. Besonders sinnvoll erweist sich die Anzahl  $n_{max} = 99$ ,  $n_{max} = 50$ ;  $n_{max} = 20$ ;  $n_{max} = 10$ . Bei solchen Werten lässt sich mit den meisten Flüssigkeiten optimal arbeiten, mit einem Fokus entweder auf der Maximierung der Abtropfsicherheit oder auf der Minimierung der für die Vorbenetzungen aufgewendeten Zeitspanne (Zeitoptimierung). Falls sich bei einer zu pipettierenden Probe unter bestimmten Parametern von x kein Abtropfen zeigt, wird von der Funktion  $n_{vb}(x)$  bei den entsprechenden Parametern x in der Praxis der Wert  $n_{vb}=0$  (Null) zugewiesen, dort ist kein Vorbenetzen notwendig. Die Erfindung beinhaltet, dass die Funktion  $n_{vb}(x)$  mindestens einen Wert  $n_{vb} > 0$  beinhaltet, der bei mindestens einer Variablen, also Parameterkombination x, zugeordnet wird.

**[0030]** Aufgrund der gewünschten Zeitoptimierung erwies es sich zudem als vorteilhaft, die maximale Geschwindigkeit  $v_{K\_max}$  der Kolbenbewegung zu verwenden. Die maximale Kolbengeschwindigkeit betrug in den der Erfindung zugrunde liegenden Experimenten bei Kolbenhubpipetten mit einem Nennvolumen  $V\_nom = 10 \mu l$ ,  $100 \mu l$ ,  $300 \mu l$ ,  $1000 \mu l$  jeweils  $v_{K\_max} = V\_nom / 1,8 \text{ s}$ , bei  $V\_nom = 1200 \mu l$  ist  $v_{K\_max} = V\_nom / 2,0 \text{ s}$ , bei  $V\_nom = 5 \text{ ml}$ ,  $10 \text{ ml}$  ist  $v_{K\_max} = 5,2 \text{ s}$ .

**[0031]** Die Funktion  $n_{vb}(x)$  kann auch teilweise oder vollständig mindestens einen Rechenalgorithmus enthalten oder durch diesen repräsentiert sein, um der Variablen x die Anzahl  $n_{vb}$  zuzuordnen. Eine solche algorithmische Zuordnung ist insbesondere geeignet, um ausgehend von bekannten, da experimentell bestimmten, Wertzuordnungen von  $n_{vb}(x)$  weitere Werte per Interpolation oder Extrapolation zu bestimmen. Beispielsweise können einige der Parameter der Variablen x experimentell bestimmt sein, und für einen ausgewählten Parameter  $x_i$ , also eine Komponente aus x, kann mittels des Algorithmus eine Zuordnung getroffen werden, die einer Variation von  $x_i$  die gewünschten Werte  $n_{vb}(x_i)$  zuordnet. Insbesondere kann im Fall eines insbesondere zuvor bestimmten Gerätetyp einer Kolbenhubpipette, bei insbesondere zuvor bestimmtem Pipettenspitzentyp und insbesondere zuvor bestimmtem Flüssigkeitstyp eine Reihe von Wertzuordnungen  $n_{vb}(x_i)$  über einen Algorithmus vorgenommen sein, wobei  $x_i$  insbesondere das bei einem geplanten Pipettiervorgang zu pipettierende, insbesondere in die Pipettenspitze anzusaugende Volumen V sein kann.

**[0032]** Die Variable x beinhaltet in einer bevorzugten Ausführungsform den Parameterwert V des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettier Volumens V oder wird durch diesen Parameterwert V gebildet, wobei die Funktion  $n_{vb}(V)$ , insbesondere in Abhängigkeit vom Lösungsmittel der beim Pipettiervorgang angesaugten Probe, als linearer Zusammenhang zwischen  $n_{vb}$  und V beschrieben wird, also  $n_{vb} = a * V + b$ . Dabei sind a und b reelle Zahlen. Dabei ist vorzugsweise der Bereich der pipettierbaren Volumina V in zwei Abschnitte unterteilt, in denen jeweils ein charakteristischer Parametersatz a, b gilt, so dass im ersten Abschnitt V1 bis V2 von möglichen Volumina die Beziehung  $n_{vb} = a_1 * V + b_1$  und im zweiten Abschnitt V2 bis V3 von möglichen Volumina die Beziehung  $n_{vb} = a_2 * V + b_2$  gilt, und insbesondere  $a_1 \neq a_2$  und  $b_1 \neq b_2$  ist. Diese Darstellung führt in Experimenten zu einer ausreichend präzisen Beschreibung der optimalen Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungen in Abhängigkeit vom Pipettier Volumen V.

**[0033]** Das erfindungsgemäße Verfahren ist insbesondere ein Verfahren zur automatischen Vorbenetzung der Innen-

seite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus der Kolbenhubpipette angeordnet ist, aufweisend die im Anspruch genannten, computergesteuerten Schritte. Da das Vorbenetzen die Durchführung eines präzisen Pipettierschritts bewirkt, ist das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere ein Verfahren zur Durchführung eines computergesteuerten Pipettiervorgangs mittels einer handgehaltenen computergesteuerten Kolbenhubpipette, aufweisend die Schritte des erfindungsgemäßen Verfahrens zur automatischen Vorbenetzung, und aufweisend den Schritt, dass im Anschluss an das Ausführen der Sequenz der Anzahl  $n$  ( $n \geq 1$ ) von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten automatisch der folgende computergesteuerte Schritt ausgeführt wird: • Ansaugen eines Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere Halten dieses Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in der Pipettenspitze, insbesondere für eine unbestimmte Zeitspanne oder eine bestimmte Zeitspanne  $\Delta t$ .

**[0034]** Das Bereitstellen der Funktion  $n_{vb}(x)$ , die eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$  angibt, kann in unterschiedlicher Weise gerätetechnisch implementiert sein:

Vorzugsweise ist ein externes Datenverarbeitungsgerät vorgesehen, das insbesondere eine Datenschnittstelleneinrichtung, insbesondere eine Benutzerschnittstelleneinrichtung (z.B. Touchscreen) und insbesondere eine elektronische Steuereinrichtung aufweist. Es kann eine Kolbenhubpipette vorgesehen sein oder mehrere Kolbenhubpipetten vorgesehen sein, wobei eine Kolbenhubpipette jeweils eine elektronische Steuereinrichtung aufweisen kann. Die Steuereinrichtungen des externen Datenverarbeitungsgeräts und der Kolbenhubpipette können jeweils dazu eingerichtet sein, über eine drahtgebundene oder vorzugsweise drahtlose Datenverbindung Daten miteinander auszutauschen.

**[0035]** Die Datenverbindung kann insbesondere eine Datenfernverbindung sein, die vorzugsweise ein Funknetz, insbesondere WLAN verwendet. Dazu weisen das externe Datenverarbeitungsgerät und die Kolbenhubpipette vorzugsweise jeweils eine Funkeinrichtung für den Datenaustausch auf, insbesondere ein Funkmodul, z.B. einen WLAN-Netzwerkadapter.

**[0036]** Die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts ist vorzugsweise eingerichtet, um mittels der Datenschnittstelleneinrichtung, insbesondere Benutzerschnittstelleneinrichtung mindestens einen oder alle der genannten Parameter der Variablen  $x$  zu erfassen, insbesondere einen oder mehrere der Parameter  $ID_{LM}$ ,  $ID_{VM}$ ,  $ID_{GT}$ ,  $ID_{ST}$ ,  $v_K$ ,  $pu$ ,  $T$  oder  $P$ . Die Datenschnittstelleneinrichtung kann dazu eingerichtet sein, die genannten Parameter teilweise oder alle über die Datenverbindung, insbesondere Datenfernverbindung, z.B. WLAN, mit einem weiteren externen Datenverarbeitungsgerät zu erfassen, das z.B. ein PC, Smartphone oder Tabletcomputer sein kann. Die Steuereinrichtung und/oder die Datenschnittstelleneinrichtung kann dazu eingerichtet sein, Parameter, insbesondere die der Variablen  $x$ , teilweise oder alle aus einem Datenspeicher, insbesondere einem Datenspeicher des externen Datenverarbeitungsgeräts zu erfassen.

**[0037]** Die Benutzerschnittstelleneinrichtung beinhaltet vorzugsweise mindestens ein Eingabemittel, z.B. eine Tastatur, ein Computermousegerät, ein Mikrofon zur Sprachsteuerung, eine Kamera zur Gestenerfassung, und/oder einen Touchscreen, über das ein Benutzer Eingaben am externen Datenverarbeitungsgerät vornehmen kann, und beinhaltet vorzugsweise mindestens ein Ausgabemittel, z.B. einen Bildschirm, Lautsprecher, über das der Benutzer Informationen vom externen Datenverarbeitungsgerät erhalten kann. Ein Touchscreen kann als kombiniertes Ein- und Ausgabemittel dienen. Die Variable  $x$  kann aber auch über eine weitere Datenverbindung zwischen dem externen Datenverarbeitungsgerät und einem weiteren externen Datenverarbeitungsgerät, insbesondere einem Computer, Tabletcomputer oder Smartphone, von der Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts erfasst werden.

**[0038]** Die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts bzw. das externe Datenverarbeitungsgerät und/oder die Kolbenhubpipette bzw. deren Steuereinrichtung weist vorzugsweise einen Datenspeicher auf, auf dem die Funktion  $n_{vb}(x)$  gespeichert ist oder speicherbar ist.

**[0039]** Die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts oder die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette ist vorzugsweise dazu eingerichtet bzw. programmiert, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen  $x$  anhand der Funktion  $n_{vb}(x)$  den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln. Das externe Datenverarbeitungsgerät kann insbesondere eine -insbesondere in einem Datenspeicher gespeicherte- Steuerungssoftware verwenden, die die Funktionen des externen Datenverarbeitungsgeräts steuert, insbesondere die Funktion zur Erfassung der Variablen  $x$ , die Funktion zur Ermittlung des Wertes  $n_{vb}$  aus der Funktion  $n_{vb}(x)$  und/oder die Funktion des Datenaustauschs mit einer Kolbenhubpipette, um insbesondere mindestens einen Wert, vorzugsweise den zuvor ermittelten Wert  $n_{vb}$ , an die Kolbenhubpipette bzw. deren Steuereinrichtung zu übertragen.

**[0040]** Insbesondere wenn die Funktion  $n_{vb}(x)$  in der Kolbenhubpipette gespeichert ist und von der Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette ausgewertet wird, ist das externe Datenverarbeitungsgerät zur Ausführung der Erfindung nicht essentiell. Es ist möglich, dass die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet bzw. programmiert ist, die Parameter der Variablen  $x$  all oder teilweise mittels der Datenschnittstelleneinrichtung zu erfassen und mittels der Datenverbindung an die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette zu übertragen. Die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette kann eingerichtet sein, die so erfassten Parameter der Variablen  $x$  zu verwenden, um aus der Funktion  $n_{vb}(x)$  den zugeordneten Wert  $n_{vb}$  zu bestimmen, wobei insbesondere die Funktion  $n_{vb}(x)$  in einem Datenspeicher der Kolbenhubpipette gespeichert sein kann.

**[0041]** Die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts ist vorzugsweise dazu eingerichtet bzw. programmiert, nach dem Übertragen zumindest des Wertes  $n_{vb}$  oder dem Übertragen von Parametern der Variablen  $x$  an die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette von der Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette ein Antwortsignal, insbesondere Antwortdaten zu erhalten. Durch Empfangen dieses Antwortsignals ist die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts vorzugsweise dazu eingerichtet, die erfolgreiche Übertragung der gesendeten Parameter zu registrieren und/oder einen Übertragungsfehler zu registrieren. Eine den Erfolg oder den Misserfolg der Übertragung beinhaltende Information kann über die Benutzerschnittstelleneinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts an den Benutzer ausgegeben werden.

**[0042]** Die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette ist vorzugsweise dazu eingerichtet bzw. programmiert, nach dem Erfassen zumindest des Wertes  $n_{vb}$  oder dem Erfassen von Parametern der Variablen  $x$  von der Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts an die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts ein Antwortsignal, insbesondere Antwortdaten zu übertragen.

**[0043]** Vorzugsweise erfasst die Steuereinrichtung der mindestens einen Kolbenhubpipette den Wert  $n_{vb}$  über die Datenverbindung und speichert diesen insbesondere temporär in einem Datenspeicher der Kolbenhubpipette. Es ist auch bevorzugt, dass die Steuereinrichtung der mindestens einen Kolbenhubpipette zusätzlich zu dem Wert  $n_{vb}$  über die Datenverbindung auch noch weitere Werte erfasst, insbesondere das im gewünschten Pipettiervorgang zu pipettierende Flüssigkeitsvolumen  $V$ , und/oder eine Geschwindigkeit  $v_K$  der beim Pipettiervorgang zu verwendenden Kolbengeschwindigkeit(en), und speichert diese Werte insbesondere temporär in einem Datenspeicher der Kolbenhubpipette. Auf diese Weise können alle Werte, die zur automatisierten Durchführung eines ein- oder mehrschrittigen Pipettiervorgangs erforderlich sind, von dem externen Datenverarbeitungsgerät an die Kolbenhubpipette übertragen werden, welche insbesondere diese Werte verwendet, um den genannten Pipettiervorgang auszuführen.

**[0044]** Das externe Datenverarbeitungsgerät ist vorzugsweise ein handgehaltener Computer. Das externe Datenverarbeitungsgerät ist nicht Bestandteil der handgehaltenen Kolbenhubpipette und wird deshalb als "extern" bezeichnet. Es weist vorzugsweise eine Gehäuse auf, in dem die weiteren Komponenten des externen Datenverarbeitungsgeräts enthalten sind, insbesondere: die Steuereinrichtung, eine Datenschnittstelleneinrichtung, insbesondere eine Benutzerschnittstelleneinrichtung, insbesondere ein Bildschirm, insbesondere ein Touchscreen, bzw. ein Eingabegerät für die Benutzereingabe, eine Datenschnittstelle, insbesondere eine Funkeinrichtung für den Datenaustausch, und/oder ein Netzteilanschluss und/oder ein Akku.

**[0045]** Die erfindungsgemäße handgehaltene Kolbenhubpipette zur computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe, weist auf: eine elektronische Steuereinrichtung, eine Kolbenkammer und einen darin beweglichen Kolben, einen elektrischen Kolbenantrieb zum Bewegen des Kolbens, insbesondere einen Elektromotor, einen Arbeitskonus, an dem eine Pipettenspitze befestigbar ist. Die Steuereinrichtung ist dazu eingerichtet, den Kolbenantrieb zu steuern und ein Pipettierprogramm auszuführen, das die folgenden Schritte umfasst: • Ausführen einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten, wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils insbesondere beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig aus der Pipettenspitze abzugeben, • im Anschluss an den mindestens einen Vorbenetzungsschritt: Ausführen eines Pipettiervorgangs, beinhaltend das Ansaugen eines Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere Halten dieses Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in der Pipettenspitze, insbesondere für eine unbestimmte Zeitspanne oder eine bestimmte Zeitspanne  $\Delta t$ .

**[0046]** Die Steuereinrichtung der erfindungsgemäßen handgehaltenen Kolbenhubpipette ist vorzugsweise dazu eingerichtet, den Wert des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettier Volumens  $V$  und/oder den Wert  $n_{vb}$  über eine Datenverbindung von einem externen Datenverarbeitungsgerät zu erhalten, und die einen Datenspeicher aufweist, in der der Wert  $V$  und/oder der Wert  $n_{vb}$  speicherbar sind.

**[0047]** Die Kolbenhubpipette kann eine Einkanalpipette oder eine Mehrkanalpipette sein. Einkanal-Pipetten enthalten nur einen einzigen Abgabe-/Aufnahmekanal bzw. nur einen einzigen Arbeitskonus, und Mehrkanal-Pipetten enthalten mehrere Abgabe-/Aufnahmekanäle bzw. Arbeitskoni, die insbesondere das parallele Abgeben oder Aufnehmen mehrerer Proben erlauben.

**[0048]** Die Erfindung betrifft auch ein System zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette angeordnet ist, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient, aufweisend mindestens eine erfindungsgemäße handgehaltene Kolbenhubpipette, ein externes Datenverarbeitungsgerät, das eine Benutzerschnittstelleneinrichtung (z.B. Touchscreen) und eine elektronische Steuereinrichtung aufweist, wobei die Steuereinrichtungen des externen Datenverarbeitungsgeräts und der Kolbenhubpipette dazu eingerichtet sind, über eine Datenverbindung, vorzugsweise eine Datenfernverbindung, z.B. WLAN, Daten miteinander auszutauschen, wobei die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts eingerichtet ist, mittels der Benutzerschnittstelleneinrichtung eine Variable  $x$  zu erfassen, insbesondere den Parameterwert  $V$  des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettier Volumens  $V$ , einen das Lösungsmittel der zu pipettierenden flüssigen Probe identifizierenden Pa-

parameter ID\_LM, einen den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter ID\_GT oder V\_nom, und/oder insbesondere einen den Pipettenspitzentyp der im Pipettiervorgang verwendeten Pipettenspitze identifizierenden Parameter ID\_ST, wobei insbesondere das System mindestens einen Datenspeicher aufweist, der die Funktion  $n_{vb}(x)$  enthält, über die die Steuereinrichtung aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte ermittelt, und das System dazu eingerichtet ist, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x mittels der Funktion  $n_{vb}(x)$  den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln, wobei die Steuereinrichtung der mindestens einen Kolbenhubpipette dazu eingerichtet ist, die Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte zu erfassen, insbesondere über eine Datenverbindung mit dem externen Datenverarbeitungsgerät. Die Kolbenhubpipette ist vorzugsweise ein netzunabhängig betriebenes Gerät und weist insbesondere einen Akku als Energiequelle für elektrische Funktionen der Kolbenhubpipette auf.

**[0049]** Die Erfindung betrifft auch ein Datenverarbeitungsgerät, das insbesondere das genannte externe Datenverarbeitungsgerät ist, aufweisend:

eine Datenschnittstelleneinrichtung, insbesondere Benutzerschnittstelleneinrichtung, z.B. Touchscreen, und eine elektronische Steuereinrichtung, wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet, insbesondere programmiert ist - also ein dazu geeignetes Computerprogramm aufweist, insbesondere das erfindungsgemäße Computerprogramm - über eine Datenverbindung, z.B. eine Datenfernverbindung, z.B. WLAN, Daten mit der Steuereinrichtung einer Kolbenhubpipette auszutauschen, insbesondere der erfindungsgemäßen Kolbenhubpipette, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient, wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts eingerichtet ist, insbesondere programmiert ist, mittels der Datenschnittstelleneinrichtung eine Variable x zu erfassen, insbesondere den Parameterwert V des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettiervolumens V, einen das Lösungsmittel der zu pipettierenden flüssigen Probe identifizierenden Parameter ID\_LM, einen den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter ID\_GT, und/oder einen den Pipettenspitzentyp der im Pipettiervorgang verwendeten Pipettenspitze identifizierenden Parameter ID\_ST, und wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet ist, insbesondere programmiert ist, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln und für die Datenverarbeitung durch die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette bereitzustellen und/oder über die Datenverbindung an die Kolbenhubpipette zu übertragen. Das Datenverarbeitungsgerät, insbesondere dessen Steuereinrichtung, kann einen Datenspeicher aufweisen, der die Funktion  $n_{vb}(x)$  enthält, über die die Steuereinrichtung aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte ermittelt. Dieser Datenspeicher kann aber auch auf einem weiteren Datenverarbeitungsgerät außerhalb des Datenverarbeitungsgeräts angeordnet sein, und die Parameter der Variablen x bzw. der daraus ermittelte Wert  $n_{vb}$  können über die Datenschnittstelleneinrichtung, die z.B. eine drahtlose oder drahtgebundene Datenverbindung realisieren kann, zwischen der Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts und dem weiteren Datenverarbeitungsgerät ausgetauscht werden.

**[0050]** Die Erfindung betrifft auch ein Computerprogramm, insbesondere ein Computerprogramm zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient, insbesondere zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus der Kolbenhubpipette angeordnet ist, wobei das Computerprogramm Befehle umfasst, die bei der Ausführung des Computerprogramms durch den Zentralprozessor mindestens einer elektrischen Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette oder einer externen Datenverarbeitungsvorrichtung diesen Zentralprozessor veranlassen, die folgenden Schritte auszuführen, • Erfassen des mindestens einen Parameterwertes der den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen x; • Zugriff auf einen Datenspeicher, in dem eine Funktion  $n_{vb}(x)$  gespeichert ist, die eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen x angibt, • Ermitteln der der Variablen x zugeordneten Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten aus der Funktion  $n_{vb}(x)$ ; Bereitstellen zumindest des Wertes  $n_{vb}$ , damit dieser von der Steuereinrichtung einer Kolbenhubpipette verwendbar ist, um mindestens einen Vorbenetzungsschritt der Anzahl  $n_{vb}$  durchzuführen; optional: • Ausführen eines Vorbenetzungsschritts oder einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von mehreren Vorbenetzungsschritten, wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig aus der Pipettenspitze abzugeben; • optional: im Anschluss an den mindestens einen Vorbenetzungsschritt: Ausführen eines Pipettiervorgangs, beinhaltend das Ansaugen eines Probenvolumens V der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere Halten dieses Proben-volumens V der flüssigen Probe in der Pipettenspitze, insbesondere für eine unbestimmte Zeitspanne



oder eine bestimmte Zeitspanne  $\Delta t$  von insbesondere 30 Sekunden.

**[0051]** Die Kolbenhubpipette oder ein externes Datenverarbeitungsgerät weisen vorzugsweise eine Speichereinrichtung auf. Diese weist vorzugsweise einen Datenspeicher auf, insbesondere einen Hardware-Datenspeicher, insbesondere nicht-flüchtigen Datenspeicher, insbesondere einen EPROM oder FLASH Speicher. Sie kann auch einen flüchtigen Datenspeicher aufweisen.

**[0052]** Die erfindungsgemäße handgehaltene Kolbenhubpipette, insbesondere deren Steuerungseinrichtung, ist vorzugsweise dazu ausgebildet, zur Durchführung mindestens eines Pipettiervorgangs mindestens einen Betriebsparameter zu verwenden, der zur Steuerung eines Pipettiervorgangs dient.

**[0053]** Die elektrische Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette bzw. eines externen Datenverarbeitungsgeräts, auch abgekürzt bezeichnet als Steuerungseinrichtung oder Steuereinrichtung, weist vorzugsweise eine Datenverarbeitungseinrichtung auf, die insbesondere mindestens einen Zentralprozessor (CPU) aufweist. Die Steuereinrichtung weist vorzugsweise einen Microcontroller auf. Die Steuereinrichtung weist vorzugsweise mindestens eine Speichereinrichtung bzw. einen Datenspeicher zur Speicherung von Daten, insbesondere von Betriebsparametern und/oder eines oder mehrerer Computerprogramme bzw. Computerprogrammcodes auf.

**[0054]** Die Steuereinrichtung beinhaltet vorzugsweise mindestens eine Steuerungssoftware bzw. ein Steuerungsprogramm, welches diesen mindestens einen Betriebsparameter verwendet, um mindestens eine Funktion des Pipettiervorgangs oder einen Teil des Pipettiervorgangs oder den Pipettiervorgang automatisch auszuführen, insbesondere um den mindestens einen Vorbenetzungsschritt auszuführen, insbesondere unter Verwendung des für den Pipettiervorgang ausgewählten Parameters  $n_{vb}$ , der so einen Betriebsparameter bildet. Die Steuerungssoftware bzw. das Steuerungsprogramm wird insbesondere von der Datenverarbeitungseinrichtung der Steuereinrichtung ausgeführt, insbesondere von einer CPU der Datenverarbeitungseinrichtung. Die Steuerungssoftware bzw. das Steuerungsprogramm ist insbesondere in einer Speichereinrichtung des Geräts gespeichert. Diese Speichereinrichtung ist vorzugsweise ein nicht-flüchtiger Speicher.

**[0055]** Die erfindungsgemäße handgehaltene Kolbenhubpipette ist vorzugsweise dazu ausgebildet, zur Durchführung mindestens eines Pipettiervorgangs gemäß mindestens einem Betriebsmodus (ID\_OM) der Pipettiervorrichtung verwendet zu werden. In einem Betriebsmodus ist vorzugsweise jeweils ein Betriebsparameter (Betriebsparametersatz) vorgesehen, der zur Steuerung eines Pipettiervorgangs dient, der in diesem Betriebsmodus durchgeführt wird.

**[0056]** Ein Pipettiervorgang sieht typischer Weise vor, dass gemäß einem Pipettierprogramm eine bestimmte Probenmenge aus einem Startbehälter in einen mit der Kolbenhubpipette verbundenen Pipettierbehälter, insbesondere Pipettenspitze, aufgenommen wird und/oder in einen Zielbehälter abgegeben wird, insbesondere dosiert abgegeben wird. Ein Pipettiervorgang lässt sich vorzugsweise durch mindestens einen, vorzugsweise mehrere, oder einen Satz von Betriebsparametern steuern, mit dem der genannte Pipettiervorgang, oder eine Funktion bzw. Bestandteil desselben in der gewünschten Weise beeinflussbar sind.

**[0057]** Betriebsparameter zum Steuern eines Pipettiervorgangs betreffen bzw. quantifizieren vorzugsweise das zu pipettierende Volumen, beim Schritt des Ansaugens der Probe in einen mit der Kolbenhubpipette verbundenen Pipettierbehälter oder beim Schritt des Abgebens der Probe aus diesem Pipettierbehälter, gegebenenfalls die Reihenfolge und Wiederholungen dieser Schritte, und gegebenenfalls zeitliche Parameter bei der zeitlichen Verteilung dieser Vorgänge, insbesondere auch die zeitliche Veränderung solcher Vorgänge, insbesondere die Geschwindigkeit und/oder Beschleunigung des Ansaugens oder Abgebens der Probe.

**[0058]** Diese Betriebsparameter werden vorzugsweise zumindest teilweise und vorzugsweise vollständig vom Benutzer ausgewählt und/oder eingegeben, insbesondere über das mindestens eine Bedienelement der Benutzerschnittstelleinrichtung einer Kolbenhubpipette oder eines externen Datenverarbeitungsgeräts.

**[0059]** Der Pipettiervorgang ist vorzugsweise durch den Betriebsparametersatz eindeutig festgelegt. Dieser Betriebsparametersatz wird vorzugsweise zumindest teilweise und vorzugsweise vollständig vom Benutzer ausgewählt und/oder eingegeben, insbesondere über die Bedieneinrichtung der Kolbenhubpipette oder des externen Datenverarbeitungsgeräts.

**[0060]** Es ist jedoch möglich, dass ein Pipettiervorgang durch den Betriebsparametersatz nicht eindeutig festgelegt ist. Es ist auch möglich und bevorzugt, dass mindestens ein Betriebsparameter nicht vom Benutzer festgelegt wird, sondern z.B. von der Pipettiervorrichtung vorgegeben wird, indem er dort z.B. als vorbekannt gespeichert ist. Die Pipettiervorrichtung kann dazu ausgebildet sein, mindestens einen Betriebsparameter automatisch zu bestimmen.

**[0061]** Die Kolbenhubpipette oder ein externes Datenverarbeitungsgerät kann eine Sensoreinrichtung aufweisen, z.B. einen Sensor zur Erfassung eines Umgebungsparameters, insbesondere der Temperatur, der Luftfeuchtigkeit oder des Drucks, der für den Kolbenantrieb der Kolbenhubpipette verwendete Motorstrom. Der Motorstrom kann insbesondere zur Bestimmung der Viskosität der pipettierten Flüssigkeit verwendet werden, und somit zur Identifizierung der Flüssigkeit bzw. zur Bestimmung von ID\_LM. Die Sensoreinrichtung kann auch zur Durchführung einer Messung ausgebildet sein, mit dem der Typ eines mit der Pipettiervorrichtung verbundenen Pipettierbehälters, insbesondere das maximale Füllvolumen des Pipettierbehälters, insbesondere einer Pipettenspitze, ermittelbar ist. Die Kolbenhubpipette oder ein externes Datenverarbeitungsgerät kann dazu ausgebildet sein, mindestens einen Betriebsparameter, insbesondere einen

zur Bestimmung der Variable x verwendeten Parameter, automatisch in Abhängigkeit vom Messwert der Sensoreinrichtung zu bestimmen. Dadurch lässt sich die Optimierung der für ein präzises Pipettieren erforderlichen Pipettierparameter weiter verbessern.

**[0062]** Nachfolgend werden Betriebsmodi und die Ihnen vorzugsweise zugeordneten Betriebsparameter beschrieben, die jeweils vorzugsweise bei der Pipettiervorrichtung vorgesehen sind:

Vorzugsweise ist ein Betriebsparameter vorgesehen, mit dem ein zu pipettierendes Pipettiervolumen definiert wird. Es kann ein Betriebsparameter vorgesehen sein, mit dem ein während eines Ansaugschrittes anzusaugendes Ansaugvolumen definiert wird und/oder es kann ein Betriebsparameter vorgesehen sein, mit dem ein während eines Abgabeschrittes abzugebendes Abgabevolumen definiert wird.

**[0063]** Vorzugsweise ist mindestens ein Betriebsparameter vorgesehen, mit dem die Zahl von unmittelbar aufeinander folgenden oder mittelbar aufeinander folgenden Pipettiervolumina festgelegt wird, vorzugsweise mindestens ein Betriebsparameter, mit dem die Zahl der Ansaugschritte und/oder der Abgabeschritte und jeweils vorzugsweise auch die jeweils zugehörigen Pipettiergeschwindigkeiten und/oder -beschleunigungen, und/oder die jeweils zugehörigen Zeitabstände zwischen den Schritten festgelegt wird.

**[0064]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Dispensieren" (DIS) einer Probe. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der Einzelprobe, betreffend das Pipettiervolumen während eines von mehreren Abgabeschritten; die Anzahl der Abgabeschritte; die Geschwindigkeit bei der Aufnahme der Probe(n); die Geschwindigkeit bei der Abgabe der Probe(n). Die Dispensierfunktion eignet sich insbesondere zum schnellen Befüllen einer Mikrotiterplatte mit einer Reagenzflüssigkeit und kann z.B. zur Durchführung eines ELISA verwendet werden.

**[0065]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Automatische Dispensieren" (ADS) einer Probe. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der Einzelprobe, betreffend das Pipettiervolumen während eines von mehreren Abgabeschritten; die Anzahl der Abgabeschritte; die Dauer des Zeitintervalls, gemäß dem die Abgabeschritte automatisch in konstanten Zeitabständen nacheinander durchgeführt werden - das Zeitintervall kann diese Zeitabstände festlegen oder z.B. die Verzögerung zwischen Ende und Beginn aufeinander folgender Abgabeschritte; die Geschwindigkeit bei der Aufnahme der Probe(n); die Geschwindigkeit bei der Abgabe der Probe(n). Diese Dispensierfunktion eignet sich noch komfortabler zum Befüllen einer Mikrotiterplatte, da der Anwender nicht immer wieder einen Abgabeschritt durch Betätigung, z.B. Tastendruck, auslösen muss, sondern die Abgabe nach dem Starten des automatischen Dispensierens zeitgesteuert erfolgt. Wie jedes andere Betriebsprogramm eines Betriebsmodus auch, kann das automatische Dispensieren unter der Bedingung erfolgen, dass das entsprechende Programm zumindest bei ununterbrochener Betätigung eines Betätigungselementes erfolgt, z.B. bei ununterbrochen gedrückt gehaltener Taste. Dies ist zum Beispiel bei langen Dispensierserien oder Reaktionen, bei denen eine genaue Beachtung eines Zeitfensters erforderlich ist, vorteilhaft. Die automatische Dispensierfunktion eignet sich noch komfortabler zum Befüllen einer Mikrotiterplatte, da der Benutzer einen einzelnen Abgabeschritt hier nicht selbst auslösen muss, sondern dies automatisch erfolgt, was z.B. zur Durchführung eines ELISA verwendet werden kann.

**[0066]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Pipettieren" (Pip) einer Probe. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der zu pipettierenden Probe; die Geschwindigkeit bei der Aufnahme der Probe; die Geschwindigkeit bei der Abgabe der Probe.

**[0067]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Pipettieren mit anschließendem Mischen" (P/Mix) einer Probe. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der anzusaugenden und/oder der abzugebenden Probe; das Mischvolumen; die Anzahl der Mischzyklen; die Geschwindigkeit bei der Aufnahme der Probe; die Geschwindigkeit bei der Abgabe der Probe. Die Funktion "Pipettieren mit anschließendem Mischen" empfiehlt sich beispielsweise für das Pipettieren von sehr kleinen Volumina. Wird ein Dosiervolumen  $< 10 \mu\text{L}$  gewählt, empfiehlt es sich, dieses in die jeweilige Reaktionsflüssigkeit einzuspülen. Dies ist möglich durch das automatische Starten einer Mischbewegung nach Abgabe der Flüssigkeit. Das Mischvolumen sowie die Mischzyklen werden zuvor definiert. Eine Anwendung für diesen Betriebsmodus ist z.B. die Abgabe einer aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften schwerer als Wasser zu dosierenden Flüssigkeit, deren Reste im Pipettierbehälter, insbesondere der Pipettenspitze, dann mit Hilfe der bereits vorgelegten Flüssigkeit aus dem Pipettierbehälter, bzw. der Pipettenspitze, gespült wird. Eine weitere Anwendung wäre das sofortige Mischen der abgegebenen Flüssigkeit mit der vorgelegten Flüssigkeit. Vorteilhaft ist dieser Betriebsmodus z.B. beim Zugeben von DNA zu einer PCR-Mischlösung.

**[0068]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus die "Mehrfachaufnahme" einer Probe, auch bezeichnet als "Umgekehrtes Dispensieren" oder als "ASP" für Aspirating. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der anzusaugenden Probe(n); die Anzahl der Proben; die Geschwindigkeit bei Aufnahme; die Geschwindigkeit bei Abgabe. Die Funktion dient der Mehrfachaufnahme einer Flüssigkeitsmenge und Abgabe der Gesamtmenge. Hierbei ist eine Mehrfachbefüllung des Pipettierbehälters in einem Vorgang nicht vorgesehen. Die Geschwindigkeit ist für alle Proben gleich. In der Ausführung geschieht vorzugsweise folgendes: Ausgehend von der Grundposition nimmt die Pipettiervorrichtung durch Betätigen erster Art der Bedieneinrichtung jeweils ein Teilvolumen auf. Nach Aufnahme des letzten Teilvolumens gibt die Pipettiervorrichtung vorzugsweise eine Warnmeldung aus, die vorzugsweise durch ein Betätigen zweiter Art der Bedieneinrichtung durch den Anwender bestätigt werden muss. Bei der nächsten Betätigung

zweiter Art der Bedieneinrichtung wird das Gesamtvolumen wieder abgegeben. Zur Betätigung erster oder zweiter Art weist die Bedieneinrichtung vorzugsweise mindestens zwei Bedienknöpfe auf, einen zum Eingeben eines Bedienungssignals "erster Art" an die Steuereinrichtung, und einen zum Eingeben eines Bedienungssignals "zweiter Art" an die Steuereinrichtung. Die Bedieneinrichtung kann insbesondere eine Wippe aufweisen, die insbesondere um eine Achse senkrecht zur Längsachse der Pipettiervorrichtung schwenkbar ist, zwischen einer ersten Signal-Auslöse-Position ("Wippe up") zur Betätigung erster Art und einer zweiten Signal-Auslöse-Position ("Wippe down") zur Betätigung zweiter Art.

**[0069]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Diluting" (Dil) einer Probe, auch bezeichnet als "Verdünnung". Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Probenvolumen; das Luftblasenvolumen; das Diluentvolumen; die Geschwindigkeit der Aufnahme; die Geschwindigkeit der Abgabe. Das maximale Diluentvolumen = Nennvolumen - (Probe + Luftblase)). Diese Funktion dient der Aufnahme einer Probe und eines Diluents mit Trennung durch eine Luftblase und Abgabe der Gesamtmenge. Die Geschwindigkeit ist für alle Teilvolumina gleich. In der Ausführung geschieht vorzugsweise folgendes: Ausgehend von der Grundposition nimmt die Pipettiervorrichtung zuerst das Diluentvolumen, dann die Luftblase und zum Schluss die Probe auf. Jede Aufnahme wird vorzugsweise separat durch eine Betätigung der Bedieneinrichtung erster Art ausgelöst. Danach wird die Gesamtmenge in Einem abgegeben.

**[0070]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Sequentielle Dispensieren" (SeqD) von Proben. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: Anzahl der Proben (vorzugsweise bis zu einer fest vorgegebenen Maximalanzahl  $N_{max}$  von vorzugsweise  $5 \leq N_{max} \leq 15$ , vorzugsweise  $N_{max} = 10$ ); Einzelvolumen der Einzelproben; Geschwindigkeit der Aufnahme; Geschwindigkeit der Abgabe. Diese Funktion dient dem sequentiellen Dispensieren von  $N_{max}$  frei wählbaren Volumina, hierbei ist vorzugsweise eine mehrfache Befüllung des Pipettierbehälters nicht vorgesehen. Die Geschwindigkeit ist für alle Proben gleich. Die Anzahl der Proben ist vorzugsweise der führende Parameter für die Eingabe der Einzelvolumen. Die Pipette muss vorzugsweise bei Eingabe der Volumina immer überprüfen, ob das Maximalvolumen der Pipettiervorrichtungen nicht überschritten wird, ggf. wird eine Warnmeldung ausgegeben. Nach Eingabe aller Parameter nimmt die Pipettiervorrichtung nach Betätigen erster Art der Bedieneinrichtung das Gesamtvolumen auf und nach Betätigen zweiter Art der Bedieneinrichtung jeweils ein Einzelvolumen ab. Alle weiteren Abläufe verhalten sich vorzugsweise wie das normale Dispensieren.

**[0071]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Sequentielle Pipettieren" (SeqP) von Proben. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: Anzahl der Proben (vorzugsweise bis zu einer fest vorgegebenen Maximalanzahl  $N_{max}$  von vorzugsweise  $5 \leq N_{max} \leq 15$ , vorzugsweise  $N_{max} = 10$ ); Einzelvolumen der Einzelproben; Geschwindigkeit der Aufnahme; Geschwindigkeit der Abgabe. Diese Funktion dient dem Pipettieren von maximal  $N_{max}$  frei wählbaren Volumina, die vor dem Start programmiert werden und in Ihrer Abfolge feststehen. Die Geschwindigkeit ist für alle Proben vorzugsweise gleich, um eine einfache Bedienung dieses Betriebsmodus zu ermöglichen. Die Geschwindigkeit kann aber auch unterschiedlich einstellbar sein. Der Ablauf der Funktion entspricht dem Ablauf des Pipettierens. Es werden die vorher eingegebenen Volumina in der programmierten Reihenfolge abgearbeitet. Nach Abgabe wird über die Betätigung eines Betätigungselementes, z.B. Tastendruck, entschieden, ob die nächste Probe aufgenommen werden soll oder vor der nächsten erst ein "Blowout", also ein vollständiges, sicheres Ausblasen der im Pipettierbehälter noch enthaltenen Probe mittels Überhub, und/oder ob ein Wechsel des Pipettierbehälters erfolgen soll.

**[0072]** Vorzugsweise betrifft ein Betriebsmodus das "Reverse Pipettieren" (rPip) von Proben. Zugeordnete Betriebsparameter sind jeweils vorzugsweise: das Volumen der Einzelprobe; die Geschwindigkeit der Aufnahme; die Geschwindigkeit der Abgabe; Aktivierung des Counters. Bei dieser Funktion "rPip" wird mehr als das zu dosierende Volumen aufgenommen. Dies wird erreicht, indem der Kolben vor der Flüssigkeitsaufnahme, nämlich durch Betätigung zweiter Art, d.h., z.B. mittels Tastendruck oder "Wippe nach unten", nach unten gefahren wird, bis in die untere Position eines Blowouts, also eines Überhubs des Kolbens, der über die Stellung des Kolbens bei einem Pipettierhub hinausgeht. Bei Start der Volumenaufnahme nimmt die Pipettiervorrichtung das Volumen des Blowout's und das eingestellte Volumen auf. Um das Spiel im Antrieb in Abgaberrichtung heraus zu nehmen, vollzieht die Pipettiervorrichtung einen zusätzlichen Hub, der sofort wieder abgegeben wird. Dies ist dem Dispensieren ähnlich, erfolgt jedoch vorzugsweise unter automatischer Abgabe des Verwerfhubs mit maximaler Geschwindigkeit.

**[0073]** In der Ausführung des Betriebsmodus "rPip" geschieht vorzugsweise Folgendes: der Kolben der Pipettiervorrichtung fährt automatisch zum Blowout und bleibt in der unteren Position stehen. Zweitens erfolgt eine Betätigung erster Art der Bedieneinrichtung: Kolben fährt um die Blowout-Strecke und um den Hub für das Pipettiervolumen nach oben. Drittens erfolgt eine Betätigung zweiter Art der Bedieneinrichtung: Kolben fährt den Hub für das Pipettiervolumen nach unten und bleibt vor dem Blowout stehen. Viertens erfolgen zwei Betätigungen zweiter Art der Bedieneinrichtung: Kolben führt den Blowout aus und bleibt in der unteren Position stehen. Alternativ zu "viertens" erfolgt eine Betätigung erster Art der Bedieneinrichtung: Kolben fährt den Pipettierhub nach oben. Der Modus "rPip" eignet sich insbesondere zum Pipettieren von Plasma, Seren und anderen Flüssigkeiten mit hohem Proteingehalt. Für wässrige Lösungen eignet sich insbesondere der Modus "Pipettieren". Der Modus "rPip" eignet sich insbesondere für netzmittelhaltige Lösungen, um die Schaumbildung bei der Abgabe in das Zielgefäß zu minimieren. Die Flüssigkeit wird insbesondere mit Überhub (Blowout-Volumen) aufgenommen. Der Überhub gehört hierbei typischer Weise nicht zum Abgabevolumen und wird vorzugsweise nicht in das Zielgefäß abgegeben. Insbesondere wenn dieselbe Probe erneut verwendet wird, kann der

Überhub in der Spitze verbleiben. Wenn eine andere Flüssigkeit verwendet wird, wird vorzugsweise der Überhub und/oder vorzugsweise der Pipettierbehälter verworfen.

**[0074]** Durch einen Betriebsparametersatz wird vorzugsweise ein Steuerprogramm zur Durchführung des gewünschten Pipettiervorgangs gesteuert. Das Steuerprogramm kann jeweils in Form von elektrischen Schaltkreisen der Steuereinrichtung ausgebildet sein, und/oder durch einen ausführbaren Programmcode ausgebildet sein, der geeignet ist zum Steuern einer Steuereinrichtung, die programmcode-steuerbar ist und vorzugsweise programmierbar ist.

**[0075]** Die Kolbenhubpipette oder ein externes Datenverarbeitungsgerät ist vorzugsweise dazu ausgebildet, die vom Benutzer eingegebenen Parameterwerte automatisch zu überprüfen und mit einem erlaubten Bereich des jeweiligen Betriebsparameters zu vergleichen. Liegt der vom Benutzer eingegebene Parameterwert außerhalb des zulässigen Bereichs, wird die Eingabe entweder nicht akzeptiert oder auf einen Default-Wert gesetzt, der z.B. der Minimalwert oder der Maximalwert oder der zuletzt zulässig eingegebene Wert sein kann.

**[0076]** Die Kolbenhubpipette und/oder ein externes Datenverarbeitungsgerät wird vorzugsweise netzunabhängig betrieben. Insbesondere kann das jeweilige Gerät mit einer aufladbaren Spannungsquelle versehen sein, beispielsweise einem oder mehreren Akkus. Für diesen Fall kann das Gerät eine mit der aufladbaren Spannungsquelle verbundene Ladeschnittstelle aufweisen.

**[0077]** Pipettenspitzen sind insbesondere Einwegprodukte und bestehen vorzugsweise aus Kunststoff. Je nach benötigtem maximalem Flüssigkeitsvolumen werden unterschiedliche Pipettenspitzen mit der Kolbenhubpipette verwendet. Typische Nennvolumina von handelsüblichen Pipettenspitzen sind z.B. 10  $\mu\text{L}$ , 20  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{L}$ , 1000  $\mu\text{L}$ , 1250  $\mu\text{L}$ , 2500  $\mu\text{L}$ , 5 mL, 10 mL ( $\mu\text{L}$ : Mikroliter; mL: Milliliter). Eine Pipettenspitze weist in der Regel einen entlang einer Längsachse langgestreckten konusförmigen Behälter auf, der am unteren Ende eine Flüssigkeitsaustauschöffnung aufweist, und der am oberen Ende einen konus- und rohrförmigen, nach oben geöffneten Endabschnitt aufweist. Das Einsaugen der Flüssigkeit in die Pipettenspitze erfolgt über einen Unterdruck im Innenraum der Pipettenspitze. Der Innenraum der Pipettenspitze ist in einer Pipettierposition, auch als Aufsteckposition bezeichnet, in der die Pipettenspitze -in der Regel durch Aufstecken- mit dem Verbindungsabschnitt der Kolbenhubpipette verbunden ist, fluidisch mit dem Pipettierkanal der Kolbenhubpipette verbunden, der über einen in einer hohlzylinderförmigen Kolbenkammer elektrisch bewegbaren Zylinderkolben der Kolbenhubpipette mit dem Unterdruck/Überdruck beaufschlagt wird.

**[0078]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine handgehaltene Kolbenhubpipette, ein mit dieser zusammenwirkendes Datenverarbeitungsgerät, ein System und ein Computerprogramm. Die möglichen und bevorzugten Ausgestaltungen jedes dieser Gegenstände ergeben sich aus der Beschreibung aller Ausgestaltungen der jeweils anderen Gegenstände, insbesondere ergeben sich Ausgestaltungsmöglichkeiten der handgehaltenen Kolbenhubpipette aus der Beschreibung des Verfahrens, des insbesondere externen Datenverarbeitungsgeräts, des Systems und des Computerprogramms.

**[0079]** Weitere bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens, der handgehaltenen Kolbenhubpipette, des mit diesem zusammenwirkenden Datenverarbeitungsgeräts, des Systems und des Computerprogramms ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Ausführungsbeispiele in Zusammenhang mit den Figuren und deren Beschreibung. Gleiche Bauteile der Ausführungsbeispiele werden im Wesentlichen durch gleiche Bezugszeichen gekennzeichnet, falls dies nicht anders beschrieben wird oder sich nicht anders aus dem Kontext ergibt. Es zeigen:

Fig. 1 zeigt in einer perspektivischen Schrägansicht schematisch ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Kolbenhubpipette.

Fig. 2 zeigt in einer perspektivischen Schrägansicht schematisch ein Ausführungsbeispiel eines externen Datenverarbeitungsgeräts, das zur Implementierung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendbar ist.

Fig. 3 zeigt in einer perspektivischen Schrägansicht schematisch ein Ausführungsbeispiel eines Systems, das zur Implementierung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendbar ist.

Fig. 4 zeigt exemplarisch eine Anzeigenseite zur Erfassung von Benutzerparametern und Wiedergabe von Informationen, die im Display des externen Datenverarbeitungsgeräts aus Fig. 2 anzeigbar ist.

Fig. 5 zeigt schematisch den Ablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem Ausführungsbeispiel.

Fig. 6 zeigt ein Diagramm mit der algorithmischen Darstellung der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit vom Volumen  $V$ , wobei diese Funktion  $v_{vb}(V)$  im erfindungsgemäßen Verfahren gemäß einem Ausführungsbeispiel verwendbar ist.

**[0080]** Fig. 1 zeigt in einer Perspektivansicht die handgehaltene elektrische Kolbenhubpipette 1, die Pipette 1. Bei der Pipette 1 wird der Hub des Kolbens elektrisch angetrieben. Die Ansteuerung des Hubs in den verschiedenen Betriebsmodi der Pipette erfolgt elektrisch gesteuert durch eine elektrische Steuereinrichtung 17 mit angeschlossener Speicherein-

richtung 18, im Inneren der Pipette 1. Die Steuereinrichtung 17 kann ein Funkmodul aufweisen, um mit einem externen Datenverarbeitungsgerät 2.1 (siehe Fig. 2) einen Datenaustausch durchzuführen.

**[0081]** Die Betriebsparameter und sonstigen Einstellungen der Pipette lassen sich vom Benutzer über die Benutzerschnittstelleneinrichtung, bzw. Bedieneinrichtung und das Display der Pipette kontrollieren. In der Pipette sind mehrere, elektrisch gesteuerte Pipettierprogramme gespeichert, wobei vorzugsweise jedem Betriebsmodus ein Pipettierprogramm zugeordnet ist. Ein Pipettierprogramm lässt sich durch einen Betriebsparametersatz eindeutig festlegen. Einmal festgelegt, lässt sich das Pipettierprogramm vom Benutzer auslösen und wird von der Pipette automatisch gestartet. Das Pipettierprogramm umfasst insbesondere, dass das erfindungsgemäße Verfahren 100 zum Vorbenetzen der Pipettenspitze 10 durchgeführt wird. Falls der Parameter  $ID\_LM < 0$  ist, wird mindestens ein Schritt zum Vorbenetzen durchgeführt, falls der Parameter  $ID\_LM = 0$  ist, wird kein Schritt zum Vorbenetzen durchgeführt. Statt des Wertes 0 kann auch jeder andere Defaultwert vereinbart werden. Der Wert  $ID\_LM = 0$  kann insbesondere Wasser als Hauptflüssigkeitsbestandteil der zu pipettierenden Probe kennzeichnen.

**[0082]** Die Pipette 1 weist einen Grundkörper 2 auf, der einen unteren Schaftabschnitt 3 aufweist und einen oberen Abschnitt 4, der insbesondere das Display 5 und Bedienelemente aufweist. Der Schaftabschnitt 3 erstreckt sich parallel der Längsachse A der Pipettiervorrichtung, während der obere Abschnitt 4 gegenüber der Achse A geneigt angeordnet ist und sich parallel der Achse B erstreckt. Durch die geneigte Anordnung des oberen Abschnitts 4 lässt sich das Display 5 besonders ergonomisch verwenden.

**[0083]** Die Pipette 1 weist einen Griffbereich 7 mit der Haltelasche 6 auf, die sich bei bestimmungsgemäßem Halten der Pipette 1 durch den Benutzer auf dem Zeigefinger des Benutzers abstützt, während der Griffbereich 7 in der Handfläche des Benutzers liegt. Mit dem Daumen erreichbar ist insbesondere der Abwurfknopf 8, durch dessen Drücken entlang der Achse A nach unten die gefedert gelagerte Abwurfhülse 9 nach unten bewegt wird und die Pipettenspitze 10 vom Verbindungskonus 11 der Pipettiervorrichtung abwirft, auf dem sie aufgesteckt ist. Der Abwurfmechanismus kann aber auch elektronisch getrieben sein. Die Pipette 1 weist an den Seitenflächen des oberen Abschnitts 4 jeweils einen metallischen Kontaktvorsprung 19 auf, der dem Aufladen des integrierten Akkumulators dient, der den Energiespeicher der elektrischen Pipette bildet.

**[0084]** Die Bedieneinrichtung (12; 13; 14a; 14b) weist ein Wahhrad 12 auf, eine Wippe 13 und einen ersten Bedienknopf 14a und einen zweiten Bedienknopf 14b.

**[0085]** Das scheibenartige Wahhrad 12 ist drehbar am Grundkörper 2, insbesondere parallel der im Wesentlichen planaren Vorderseite des oberen Abschnitts 4 gelagert. Es ist eine Einrichtung zur Erkennung der Stellung des Wahlrads 12 vorgesehen, die vorliegend einen Hallsensor aufweist, mit dem die relative Stellung des Wahlrads 12 bezüglich des Grundkörpers berührungslos gemessen wird. Das Wahhrad 12 weist eine Anzahl von Arretierungen auf, die der Anzahl von einstellbaren Positionen des Wahlrads entsprechen. Insbesondere ist die Arretierung derart, dass eine Markierung 12a zur Bezeichnung der eingestellten Position des Wahlrads 12 an der Markierung 15 ausgerichtet werden kann, die fest am Grundkörper 2 auf der Vorderseite des oberen Abschnitts 4 angeordnet ist.

**[0086]** Das Farbdisplay 5 dient als zentrales Informationselement für den Benutzer. Dort werden insbesondere die verschiedenen Betriebsmodi der Pipette 1 angezeigt und die Parameterwerte der Betriebsparameter angezeigt. In den zwei Bereichen 5a und 5b wird jeweils eine Information angezeigt, die in den Benutzer mitteilt, welche Funktion auf der gerade angezeigten Anzeigeseite mit dem ersten Bedienknopf 14a bzw. dem zweiten Bedienknopf 14b verknüpft ist, falls auch in der jeweiligen Anzeigeseite eine Funktion damit verknüpft ist. Jeder der Bedienknöpfe ist somit als Bedienelement mit variabler Funktion ausgebildet und wird in Kombination mit seiner angezeigten Funktion als "Softkey" bezeichnet. Dies wird unten noch erläutert.

**[0087]** Vorzugsweise ist die Pipettiervorrichtung dazu ausgebildet, zwischen den verschiedenen Funktionen eines Softkeys zu wechseln, wenn ein bestimmter Betriebsmodus der Pipette 1 eingestellt ist. Dies kann zum Beispiel durch einen Doppelklick des Softkeys oder ein längeres Drücken des Softkeys für einen Mindestzeitraum, von zum Beispiel 2 Sekunden, erreicht werden.

**[0088]** Vorzugsweise ist für jeden Betriebsmodus der Pipette 1 eine Anzeigenseite, die auf dem Display dargestellt wird, mit Betriebsmodus-spezifischem Layout vorgesehen. Auch für die Definition von mindestens einem Vorbenetzungsschritt kann eine Anzeigenseite vorgesehen sein. Falls einstellbare Betriebsparameter oder sonstige änderbare Einträge auf der Anzeigenseite vorgesehen sind, lassen sich diese über die Bedienwippe 13 markieren und insbesondere mit dem Bedienknopf 14a auswählen, wobei in diesem Fall der Bedienknopf 14a die Funktion "Auswahl" hat und im Display an der Position 5a der Text "Wählen" angezeigt wird. Das Ändern der Parameterwerte eines Betriebsparameters oder das Ändern einer Auswahl oder eines Eintrags erfolgt durch Betätigung der Wippe 13.

**[0089]** Die Wippe 13 ist um eine senkrecht zur Längsachse A angeordnete Schwenkachse schwenkbar am Grundkörper angeordnet. Drückt der Benutzer den oberen Bereich 13a, so wird eine erste Funktion der Wippe 13 aktiviert, drückt der Benutzer den unteren Bereich 13b, so wird eine zweite Funktion der Wippe 13 aktiviert. Die Wippe ist so gelagert, dass keine Funktion ausgelöst wird, wenn sie nicht betätigt wird. Die Wippe 13 dient insbesondere in einem manuellen Betriebsmodus der Pipette zum Ansaugen der zu pipettierenden Probe in die Pipettenspitze 10, solange der obere Bereich 13a vom Benutzer gedrückt wird und dient ferner den Abgeben der Probe aus der Pipettenspitze 10,

solange der untere Bereich 13b vom Benutzer gedrückt wird.

**[0090]** Die Pipette 1 kann in verschiedenen Betriebsmodi betrieben werden, die im Einzelnen zuvor bereits erläutert wurden. Eine erste Anzahl von Betriebsmodi ist direkt über das Wahlrad 12 einstellbar, eine zweite Anzahl von Betriebsmodi ist über eine Anzeigeseite, die mit "Special" bzw. "Spc" bezeichnet wird, mit mehreren auswählbaren Einträgen

einstellbar, wobei ein Eintrag jeweils einen Betriebsmodus beschreibt. Über das Wahlrad kann auch ein Betriebsmodus

einstellbar sein, in dem der mindestens eine Vorbenetzungsschritt definiert wird, insbesondere  $n_{vb}$  oder  $x$  definiert wird.

**[0091]** Die Pipette 1 weist eine Speichereinrichtung mit einem Datenspeicher auf, in dem geeignete Speicherbereiche für mindestens einen Betriebsparameter bzw. Parameter der Variablen  $x$  und den Wert  $n_{vb}$  vorgesehen sind. In anderen Ausführungsformen der Pipette kann der Datenspeicher auch die komplette Funktion  $n_{vb}(x)$  oder den für die

Pipette relevanten Datenbereich in Bezug auf den betreffenden Parameter  $ID_{GT}$  enthalten.

**[0092]** Fig. 2 zeigt das externe Datenverarbeitungsgerät 21, das ein portabler handgehaltener Computer ist, mit einem Touchscreen 22, einem Netzkabelanschluss 23 zum Betreiben des Computers 21 und einem USB Anschluss 24. Die elektrische Steuereinrichtung 25 weist ein Datenverarbeitungsgerät auf, um ein Steuerungsprogramm (Betriebssystem) auszuführen, das die Funktionen des Computers 21 steuert, insbesondere die Anzeige des Displayinhalts, wie z.B. der

Anzeigenseite in Fig. 4, den Datenaustausch mit der Pipette 1 über ein in der Steuereinrichtung enthaltenes Funk-

modul, einen WLAN-Netzwerkadapter. Die Steuereinrichtung 25 weist einen Datenspeicher auf, in dem hier die Funktion

$n_{vb}(x)$  gespeichert ist. Diese wird aus einer Datenzuordnungstabelle, bestehend aus Daten und Datenkorrelationen

gebildet, und mindestens einem Datenalgorithmus, um aus bekannten Zuordnungen  $n_{vb}(x)$  weitere Zuordnungen

$n_{vb}(x)$  zu interpolieren oder extrapolieren. Die Ermittlung des Inhalts der Funktion  $n_{vb}(x)$  wird nachfolgend noch

exemplarisch gezeigt. Der Computer ist dazu eingerichtet, die Parameter der Variablen  $x$  durch Benutzereingaben zu

ermitteln, aus den Parameterwerten der Variablen  $x$  aus der Funktion  $n_{vb}(x)$  den zugeordneten Wert  $n_{vb}$  zu ermitteln,

und den Wert  $n_{vb}$  soweit weitere als Betriebsparameter dienende Parameter  $x$  über den WLAN-Netzwerkadapter

drahtlos an die Pipette 1 zu übertragen.

**[0093]** Fig. 3 zeigt das System 200, das die Pipette 1 und das externe Datenverarbeitungsgerät 21 aufweisen, die

über eine Funkverbindung 201, 250', 250" bzw. über ein Netzwerk 250 Daten austauschen, insbesondere über WLAN.

**[0094]** Fig. 4 zeigt eine Anzeigenseite 40 zur Anzeige im Touchscreen-Display 22 des portablen Computers 21, der

als Eingabegerät zur Eingabe von Parametern der Variablen  $x$  bzw. von Betriebsparametern der Pipette 1 verwendet wird:

Darin zeigen:

41 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $V$

42 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $v_k$

43 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $p$  betreffend eine weitere Eigenschaft eines Pipettivorgangs

44 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $ID_{OM}$  zur Auswahl des Betriebsmodus bzw. Pipettiermodus der Pipette

45 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $ID_{ST}$  betreffend den Pipettenspitzentyp

46 Informations- und Eingabefeld zur Eingabe des Parameters  $ID_{LM}$  betreffend den im Pipettivorgang verwendeten Flüssigkeitstyp der Probe

47 Anzeigebereich zur Anzeige insbesondere von dem in Abhängigkeit der anderen Parameter  $x$  ermittelten Anzahl  $n_{vb}$

48 Eingabefeld zum Starten der Übertragung der Daten, insbesondere  $n_{vb}$ , an die mit dem Computer 21 in Datenverbindung stehende Pipette 1

49 Eingabefeld zum Abbrechen der Eingaben

**[0095]** Fig. 5 zeigt ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens 100. Das Verfahren 100 dient dem Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette 1, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettivorgangs mit einer flüssigen Probe dient, insbesondere zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze 10, die am Arbeitskonus 11 der Kolbenhubpipette 1 angeordnet ist, aufweisend die computergesteuerten Schritte:

Schritt 101: Bereitstellen einer Funktion  $n_{vb}(x)$  im Datenspeicher des externen Computers 21, die eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten  $n_{vb}$  in Abhängigkeit von einer den Pipettivorgang charakterisierenden Variablen  $x$  angibt.

Schritt 102: Erfassen des mindestens einen Parameterwertes ( $V$ ;  $ID_{LM}$ ) der den Pipettivorgang charakterisierenden Variablen  $x$  über den Touchscreen 22, an dem der Benutzer diese Werte eingibt bzw. auswählt;

Schritt 103: Ermitteln der der Variablen  $x$  zugeordneten Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten aus der Funktion

$n_{vb}(x)$  durch die Steuereinrichtung 25 des externen Computers 21; die Steuereinrichtung 25 weist einen WLAN-Netzwerkadapter aus und ist hier dazu eingerichtet, automatisch die in Reichweite der Funkverbindung gefundenen WLAN-Netzwerkadapter geeigneter Kolbenhubpipetten, insbesondere den der Kolbenhubpipette 1, zu finden, insbesondere deren Identifikationsparameter  $ID_{GT}$  zu bestimmen, insbesondere in Abhängigkeit von  $ID_{GT}$  und den vom Benutzer festgelegten Werten von  $x$  ( $V$ ,  $ID_{LM}$ ) den -oder die- zutreffenden Werte  $n_{vb}$  aus der Funktion  $n_{vb}(x)$  zu ermitteln, wobei beachtet wird, dass nur die zum Pipettieren des gewünschten Probenvolumens  $V$  geeigneten Pipetten berücksichtigt werden, eine Datenverbindung zu diesen gefundenen WLAN-Netzwerkadaptern herzustellen und insbesondere die zutreffenden Werte  $n_{vb}$ , insbesondere auch  $V$  und andere Parameter, wie beispielsweise in Fig. 4 beschrieben, in Abhängigkeit von  $ID_{GT}$  an die jeweils betreffende Kolbenhubpipette  $ID_{GT}$  zu übertragen, insbesondere an die Kolbenhubpipette 1. Der Computer 21 überträgt in diesem Fall somit automatisch an alle in Reichweite befindlichen Pipetten die gewünschten Parameter, ohne dass der Benutzer die Pipette bei der Bedienung des Computers 21 gesondert auswählen muss. Es werden am Computer 21 vorzugsweise alle für den gewünschten Pipettiervorgang erforderlichen Betriebsparameter der Pipette 1 ermittelt und an die Pipette übertragen, so dass der Benutzer die Eingabeeinrichtung der Pipette 1 nicht nutzen muss, um den Pipettiervorgang zuzüglich vorgeschalteten Vorbenetzungsschritten sofort zu starten.

Schritt 104: nachdem der Benutzer den automatischen Pipettiervorgang an der Pipette 1 durch Knopfdruck bzw. Eingabe gestartet hat: Ausführen einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten in der Pipette 1, die diesen Wert und insbesondere auch  $V$  vom Computer 21 über das WLAN erfasst hat, wobei  $n_{vb} > 0$  und wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen der Flüssigkeit mit der  $ID_{LM}$  in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das in der Pipettenspitze enthaltene Probenvolumen vollständig wieder abzugeben. Indem für das Ansaugen während der Vorbenetzungsschritte nur das Volumen  $V$  (und nicht das komplette Nennvolumen der Pipette bzw. Pipettenspitze) verwendet wird, wird sichergestellt, dass die entsprechende Flüssigkeitsmenge auch zur Verfügung steht. Mit Auswahl von  $V$  legt der Benutzer fest, dass diese Menge verfügbar ist.

Schritt 105: Ansaugen des Volumens  $V$  der flüssigen Probe ( $ID_{LM}$ ) in die Pipettenspitze 10 und Halten dieser Flüssigkeitsmenge  $V$  für eine geeignete Zeitspanne  $\Delta t$  in der Pipettenspitze 10, insbesondere um die Probe in ein Zielgefäß abzugeben bzw. schrittweise in mehrere Zielgefäße abzugeben, bzw. den jeweils gewünschten Pipettiervorgang durchzuführen.

**[0096]** Fig. 6 zeigt eine algorithmische Funktion  $n_{vb}(V)$ , in der die Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungen (hier: "prewetting steps") in Abhängigkeit vom gewünschten Volumen  $V$  angegeben wird. Die Funktion weist einen ersten Geradenabschnitt auf, der die Volumenwerte  $V$  zwischen 10% und 50% des Nennvolumens  $V_{nom}$  der betreffenden Pipette ( $ID_{GT}$ ) für die betreffende Flüssigkeit ( $ID_{LM}$ ) angibt, und einen zweiten Geradenabschnitt, der die Volumenwerte  $V$  zwischen 50% und 100% des Nennvolumens  $V_{nom}$  der betreffenden Pipette ( $ID_{GT}$ ) für die betreffende Flüssigkeit ( $ID_{LM}$ ) angibt. Diese Interpolation von Werten  $n_{vb}(V)$  hat sich in der Praxis als geeignet erwiesen, um auch die vorher nicht experimentell bestimmten Werte  $n_{vb}(V)$  mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen. Die algorithmische Funktion  $n_{vb}(V)$  und andere ähnliche Funktionen sind Bestandteil der Funktion  $n_{vb}(x)$  bzw. ergänzen diese.

#### Bestimmung der Funktion $n_{vb}(x)$

**[0097]** Um die Funktion  $n_{vb}(x)$  zu bestimmen, ist folgende Vorgehensweise geeignet.

**[0098]** Um ein Heraustropfen der organischen Lösungsmittel aus der Pipettenspitze 10 zu verhindern, wurden die verwendeten Pipettenspitzen teilweise mehrfach vorbenetzt. Es zeigt sich, dass die benötigte Anzahl der Vorbenetzungsschritte (die Vorbenetzungszeit) einer Pipette von verschiedenen Faktoren der Variablen  $x$  abhängig ist:

- Dampfdruck der Flüssigkeit
- Volumen des Luftpolsters der verwendeten Pipette
- Prozentualer Füllstand der Pipettenspitze
- Geschwindigkeit der Vorbenetzungsschritte

**[0099]** Jeweils 100 %, 50 % und 10 % des Nennvolumens wurden mit jeder Volumenvariante der Kolbenhubpipette Xplorer® plus, Eppendorf AG, Deutschland getestet. Es wurde die nötige Anzahl  $n_{vb}$  an Vorbenetzungsschritten ermittelt, bis die Pipette  $\delta t = 30$  Sekunden lang kein Tropfverhalten zeigte. Diese Mindestanzahl  $n_{vb}$  an Vorbenetzungsschritten wurde gezählt, um eine algorithmische Funktion zu berechnen, die vorhersagt, wie viele Schritte zum Pipettieren eines bestimmten Volumens und einer bestimmten Flüssigkeit benötigt werden. Gravimetrische Tests wurden ebenfalls

zur Kontrolle durchgeführt.

**[0100]** Aufgrund der ermittelten Daten konnten für alle getesteten Pipetten lineare Funktionen gebildet werden (Füllstand 10%-50% und 50% bis 100%), die den Zusammenhang zwischen dem Füllstand  $FV_{nom}$  der Pipettenspitze und der Anzahl der Vorbenetzungsschritte  $n_{vb}$  beschreibt. Die so entstehenden Flüssigkeitsklassen können verwendet werden, um jede Art von Flüssigkeit mit höherem Dampfdruck als Wasser und insbesondere niedrigerem Dampfdruck als 250 hPa unter Verwendung mindestens eines Vorbenetzungsschrittes zu pipettieren.

**[0101]** Für die organischen Lösungsmittel Ethanol, Methanol und Aceton konnte die minimale Anzahl für Vorbenetzungsschritte  $n_{vb}$  für die getesteten Pipetten-Varianten ermittelt werden. Aufgrund der Daten lässt sich der Zusammenhang zwischen dem Pipettenspitzenfüllstand und der Anzahl der Vorbenetzungsschritte berechnen. Es wurden drei Flüssigkeiten in Reinform zur Untersuchung ausgewählt:

Dampfdruck	[hPa]
Ethanol	58
Methanol	129
Aceton	246

**[0102]** Diese Flüssigkeiten wurden mit 100 %, 50 % und 10 % des Nennvolumens mit jeder Volumenvariante der Pipette "Xplorer Plus" getestet. Um diese Flüssigkeiten pipettieren zu können, müssen eine bestimmte Anzahl von Vorbenetzungsschritten durchgeführt werden, so dass die Flüssigkeit für mindestens 30 Sekunden ( $\Delta t$ ) nicht aus der Pipettenspitze heraustropft.

**[0103]** Diese Mindestanzahl an Vorbenetzungsschritten wurde gezählt, um eine Funktion  $n_{vb}(V)$  zu berechnen, die vorhersagt, wie viele Schritte zum Pipettieren eines bestimmten Volumens  $V$  und einer bestimmten Flüssigkeit benötigt werden.

**[0104]** Je kleiner das zu pipettierende Volumen  $V$  bzw.  $FV_{nom}$  gewählt wird, desto mehr Vorbenetzungsschritte müssen durchgeführt werden. Entsprechend erhöht sich auch die Dauer der Vorbenetzungsphase.

**[0105]** Bei allen Pipetten mit einem Nennvolumen von mehr als 100  $\mu\text{l}$  konnte bei einer Einstellung von 10 % des Nennvolumens das Heraustropfen der Flüssigkeiten auch nach 99 Vorbenetzungsschritten nicht für mehr als 30 Sekunden verhindert werden.

**[0106]** Zwischen den betrachteten Vorbenetzungsschritten, von 100 % bis 50 % und von 50 % bis 10 % können lineare Funktionen gebildet werden, die in hinreichender Näherung die ausreichenden Vorbenetzungsschritte für diese Bereiche bestimmen. Aus der nachfolgenden Auswertung können Achsenabschnitt und Steigung der Funktionen für alle Volumenvarianten entnommen werden. Mit diesen Funktionen können dann die gewünschten Flüssigkeitsklassen gebildet werden.

**[0107]** Es besteht anscheinend kein Unterschied zwischen Einkanal- und den entsprechenden Mehrkanalpipetten. Für zukünftige Tests zur Bestimmung von Vorbenetzungsschritten müssen vermutlich nicht alle Varianten einer Pipette einzeln getestet werden. Von verschiedenen Varianten mit gleichem Luftpolstervolumen muss jeweils nur eine getestet werden.

**[0108]** Je höher die Geschwindigkeitsstufe gewählt wird, desto kürzer wird die Vorbenetzungszeit. Aus diesem Grund wird für alle Vorbenetzungsschritte die Geschwindigkeitsstufe 8 ausgewählt.

**[0109]** Die Versuche wurden mit der Xplorer Plus® und mit den in der Auswertung genannten Volumenvarianten durchgeführt. Bei mehr als einem Vorbenetzungsschritt wurde mit dem Modus "Pipettieren und Mixen" gearbeitet. Dadurch lässt sich die anwenderbedingte Zeit zwischen Auf- und Abgabe verringern. Bei weniger Vorbenetzungsschritten wurde der Modus "Pipettieren" gewählt.

**[0110]** Während des Tests wurde die Zeit gestoppt, bis sich der erste Tropfen von der Pipettenspitze löst. Lag die Zeit unter  $\Delta t = 30$  Sekunden, wurden die Vorbenetzungsschritte so lange erhöht, bis dieser Wert erreicht wurde (bis maximal 99 Schritte). Alle Ergebnisse dieser Testreihe sind der Auswertung zu entnehmen.

#### Ablauf der Durchführung

**[0111]** Wurden mehrere Flüssigkeiten getestet, wurde mit derjenigen angefangen, die den niedrigsten Dampfdruck aufweist. Dadurch konnte sich der Tester beim Testen der nächsten Flüssigkeit, bezüglich der Vorbenetzungsschritte, an der vorherigen orientieren. Die Ergebnisse wurden in einer Tabelle nach dem folgenden Schema eintragen:



# EP 3 851 191 A1

Pipette	Volumenanteil	Benötigte Vorbenetzungsschritte (steps)
Flüssigkeit / Dampfdruck	100 %	
	50 %	
	10 %	

**[0112]** Aufbau der Versuchsdurchführung: Ein Ladeständer wurde auf eine Erhöhung gestellt, so dass die Pipette inklusive Pipettenspitze über das mit der Flüssigkeit gefüllte Becherglas gehängt werden konnte. Außerdem wurde eine Stoppuhr bereitgestellt. Der gesamte Test wurde mit der Geschwindigkeitsstufe "8" durchgeführt. Beim ersten Durchlauf wurde die Flüssigkeit mit 100 % des Nennvolumens aufgenommen und ohne Vorbenetzungsschritt überprüft, ob die Pipette nach 30 Sekunden zu tropfen begann. Falls dies nicht der Fall war, wurde der Wert "0" eingetragen. Ansonsten wurden die Vorbenetzungsschritte schrittweise so lange erhöht, bis die Zeit von 30 Sekunden eingehalten wurde oder bis der maximale Wert von 99 Vorbenetzungsschritten erreicht wurde. Die Werte wurden entsprechend eingetragen. Diese Vorgehensweise wurde entsprechend auch bei 50 % und anschließend bei 10 % des Nennvolumens angewendet. Bei dem jeweils ersten Durchgang konnte mit der Anzahl der Vorbenetzungsschritte vom vorherigen Volumenanteil begonnen werden. Nach dem Vorbenetzen wurde die Pipette an einen erhöhten Ladeständer gehängt und die Stoppuhr gestartet.

**[0113]** Es können die linearen Funktionen wie im folgenden Beispiel der 100µl-Pipette bestimmt werden: Berechnung Achsenabschnitt 100% bis 50%; und 50% bis 10%:

Vorbenetzungsschritte berechnet: = Steigung (a) \* gewünschtes Volumen (V) + Achsenabschnitt (b)

	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
100 µl Pipette	Volumenanteil	Benötigte Vorbenetzungsschritte	Achsenabschnitt b	Steigung a	Ausgewähltes Volumen V	Steps berechnet					
Ethanol 58 hPa	100 %	1	3	-0,02	100	1					
	50 %	2									
	10 %	4	4,5	-0,05	10	4					

# EP 3 851 191 A1

**[0114]** Die zweite lineare Funktion wurde entsprechend mit den Werten von 50 % bis 10 % bestimmt. Die berechneten Vorbenetzungsschritte dienen der Kontrolle. Achsenabschnitt und Steigung sind die benötigten Werte.

**[0115]** Ergebnisse der Testreihe für die 10µl-Pipette und die 100µl-Pipette eines Pipettensatzes in Form einer Datenzuordnungstabelle der Funktion  $n_{vb}(x)$ :

Pipette

10 µl	Volumenanteil [%]	Benötigte Schritte	Time	Speed	Speed Time at 100%	Multiplikator
Ethanol 58 hPa	100	0	0	8	1,8	1
	50	0	0	8	1,8	0,5
	10	0	0	8	1,8	0,1
Aceton 246 hPa	100	0	0	8	1,8	1
	50	0	0	8	1,8	0,5
	10	0	0	8	1,8	0,1
Methanol 129 hPa	100	0	0	8	1,8	1
	50	0	0	8	1,8	0,5
	10	0	0	8	1,8	0,1
100 µl	Volumenanteil [%]	Benötigte Schritte	Time	Speed	Speed Time at 100%	Multiplikator
Ethanol 58 hPa	100	1	1,8	8	1,8	1
	50	2	1,8	8	1,8	0,5
	10	4	0,72	8	1,8	0,1
Aceton 246 hPa	100	2	3,6	8	1,8	1
	50	14	12,6	8	1,8	0,5
	10	20	3,6	8	1,8	0,1
Methanol 129 hPa	100	2	3,6	8	1,8	1
	50	9	8,1	8	1,8	0,5
	10	70	12,6	8	1,8	0,1

Achsenabschnitt + Steigung \* Ausgewähltes Volumen = Berechnete Steps

Achsenabschnitt	Steigung	Ausgewähltes Volumen	Schritte berechnet	Volumenanteil	Time
0	0	100	0	1	0,0
0	0	10	0	0,1	0
0	0	100	0	1	0,0
0	0	10	0	0,1	0
0	0	100	0	1	0,0
0	0	10	0	0,1	0

(fortgesetzt)

Achsenabschnitt	Steigung	Ausgewähltes Volumen	Schritte berechnet	Volumenanteil	Time
3	-0,02	100	1	1	1,8
4,5	-0,05	10	4	0,1	0,72
26	-0,24	100	2	1	3,6
21,5	-0,15	10	20	0,1	3,6
16	-0,14	100	2	1	3,6
85,25	-1,525	10	70	0,1	12,6

### Patentansprüche

- Verfahren (100) zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette (1), die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient, insbesondere zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze (10), die am Arbeitskonus (11) der Kolbenhubpipette angeordnet ist, aufweisend die computergesteuerten Schritte:
  - Bereitstellen einer Funktion  $n_{vb}(x)$ , die eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$  angibt, (101)
  - Erfassen des mindestens einen Parameterwertes der den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$ ; (102)
  - Ermitteln der der Variablen  $x$  zugeordneten Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten aus der Funktion  $n_{vb}(x)$ ; (103)
  - Ausführen einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von Vorbenetzungsschritten, (104)
 wobei  $n_{vb} > 0$  und wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das in der Pipettenspitze enthaltene Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig wieder abzugeben.
- Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Variable  $x$  den Parameterwert  $V$  des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettier Volumens  $V$  beinhaltet oder durch diesen Parameterwert  $V$  gebildet ist.
- Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Variable  $x$  mindestens einen der Parameterwerte der folgenden Parameter beinhaltet oder durch diesen gebildet wird, oder durch Parameter, die aus den nachfolgend genannten Parametern ermittelbar sind: einen den Hauptflüssigkeitsbestandteil der zu pipettierenden flüssigen Probe chemisch identifizierenden Parameter ID\_LM, ein in der zu pipettierenden flüssigen Probe enthaltenes Verdünnungsmittel identifizierenden Parameter ID\_VM, einen den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter ID\_GT, ein den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette über deren Nennvolumen identifizierenden Parameter  $V_{nom}$ , einen den Pipettenspitzentyp der im Pipettiervorgang verwendeten Pipettenspitze identifizierenden Parameter ID\_ST, eine Geschwindigkeit  $v_K$  der bei diesem Pipettiervorgang oder bei dem mindestens einen Vorbenetzungsschritt durchgeführten Kolbenbewegung der Kolbenhubpipette, eine zum Pipettiervorgang vorliegende Temperatur  $T$  der Umgebung der Kolbenhubpipette oder der im Pipettiervorgang zu pipettierenden flüssigen Probe, ein zum Pipettiervorgang vorliegender Luftdruck oder Dampfdruck  $P$  der Umgebung der Kolbenhubpipette.
- Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Funktion  $n_{vb}(x)$  mindestens einen Rechenalgorithmus enthält, um der Variablen  $x$  die Anzahl  $n_{vb}$  zuzuordnen und/oder eine Datenzuordnungstabelle enthält, um der Variablen  $x$  die Anzahl  $n_{vb}$  zuzuordnen.
- Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Funktion  $n_{vb}(x)$  eine Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder

mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettiervorgang charakterisierenden Variablen  $x$  in der Weise optimiert, dass der im Luftpolster zwischen flüssiger Probe und unbewegtem Kolben der Kolbenhubpipette mittels der Vorbenetzungen erzielte Luftdruck ausreichend konstant ist, um ein Austropfen der im Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Probe zu verhindern.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Variable  $x$  den Parameterwert  $V$  des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettievolumens  $V$  beinhaltet oder durch diesen Parameterwert  $V$  gebildet ist, und wobei die Funktion  $n_{vb}(V)$ , insbesondere in Abhängigkeit vom Lösungsmittel der beim Pipettiervorgang angesaugten Probe, als linearer Zusammenhang zwischen  $n_{vb}$  und  $V$  beschrieben wird, also  $n_{vb} = a \cdot V + b$ ,  $a$  und  $b$  sind reelle Zahlen, wobei vorzugsweise der Bereich der pipettierbaren Volumina  $V$  in zwei Abschnitte unterteilt ist, in denen jeweils ein charakteristischer Parametersatz  $a$ ,  $b$  gilt, so dass im ersten Abschnitt  $V1$  bis  $V2$  von möglichen Volumina die Beziehung  $n_{vb} = a1 \cdot V + b1$  und im zweiten Abschnitt  $V2$  bis  $V3$  von möglichen Volumina die Beziehung  $n_{vb} = a2 \cdot V + b2$  gilt, und insbesondere  $a1 \neq a2$  und  $b1 \neq b2$  ist.

7. Verfahren zur Durchführung eines computergesteuerten Pipettiervorgangs mittels einer handgehaltenen computergesteuerten Kolbenhubpipette, aufweisend das Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, und aufweisend den Schritt, dass im Anschluss an das Ausführen der Sequenz der Anzahl  $n$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten automatisch der folgende computergesteuerte Schritt ausgeführt wird:

- Ansaugen eines Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere Halten dieses Probenvolumens  $V$  der flüssigen Probe in der Pipettenspitze, insbesondere für eine unbestimmte Zeitspanne oder eine bestimmte Zeitspanne. (205)

8. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei ein externes Datenverarbeitungsgerät vorgesehen ist, das eine Benutzerschnittstelleneinrichtung (z.B. Touchscreen) und eine elektronische Steuereinrichtung aufweist, und wobei die Kolbenhubpipette vorgesehen ist oder mehrere Kolbenhubpipetten vorgesehen sind, wobei eine Kolbenhubpipette jeweils eine elektronische Steuereinrichtung aufweist, wobei die Steuereinrichtungen des externen Datenverarbeitungsgeräts und der Kolbenhubpipette dazu eingerichtet sind, über eine Datenverbindung (z.B. eine Datenfernverbindung, z.B. WLAN) Daten miteinander auszutauschen, wobei die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts eingerichtet ist, mittels der Benutzerschnittstelleneinrichtung mindestens einen oder alle der genannten Parameter der Variablen  $x$  zu erfassen, insbesondere den Parameterwert  $V$  des Volumens des in dem Pipettiervorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettievolumens  $V$ , einen das Lösungsmittel der zu pipettierenden flüssigen Probe identifizierenden Parameter  $ID_{LM}$ , einen den Gerätetyp der den Pipettiervorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter  $ID_{GT}$ , und/oder einen den Pipettenspitzentyp der im Pipettiervorgang verwendeten Pipettenspitze identifizierenden Parameter  $ID_{ST}$ .

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet ist, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen  $x$  anhand der Funktion  $n_{vb}(x)$  den Wert der Anzahl  $n_{vb}$  der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln.

10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, wobei das externe Datenverarbeitungsgerät und/oder die mindestens eine Kolbenhubpipette einen Datenspeicher aufweisen, in dem die Funktion  $n_{vb}(x)$  gespeichert ist und/oder der Wert  $n_{vb}$  speicherbar ist.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, wobei die Steuereinrichtung der mindestens einen Kolbenhubpipette den Wert  $n_{vb}$  über die Datenverbindung erfasst und in einem Datenspeicher der Kolbenhubpipette abspeichert.

12. Handgehaltene Kolbenhubpipette (1) zur computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe, aufweisend  
eine elektronische Steuereinrichtung,  
eine Kolbenkammer und einen darin beweglichen Kolben,  
einen elektrischen Kolbenantrieb zum Bewegen des Kolbens,  
einen Arbeitskonus, an dem eine Pipettenspitze befestigbar ist,  
wobei die Steuereinrichtung dazu eingerichtet ist, den Kolbenantrieb zu steuern und ein Pipettierprogramm auszuführen, das die folgenden Schritte umfasst:

- Ausführen einer Sequenz der Anzahl  $n_{vb}$  von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten,

wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig aus der Pipettenspitze abzugeben,

• im Anschluss an den mindestens einen Vorbenetzungsschritt: Ausführen eines Pipettivorgangs, beinhaltend das Ansaugen eines Probenvolumens V der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere Halten dieses Probenvolumens V der flüssigen Probe in der Pipettenspitze.

13. Handgehaltene Kolbenhubpipette gemäß Anspruch 12, deren Steuereinrichtung dazu eingerichtet ist, den Wert des in dem Pipettivorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettivolumens V und/oder den Wert n\_vb über eine Datenverbindung von einem externen Datenverarbeitungsgerät (21) zu erhalten, und die einen Datenspeicher aufweist, in der der Wert V und/oder der Wert n\_vb speicherbar sind.

14. Handgehaltene Kolbenhubpipette gemäß Anspruch 12 oder 13, die eine Einkanalpipette oder eine Mehrkanalpipette ist.

15. System (200) zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette angeordnet ist, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettivorgangs mit einer flüssigen Probe dient, aufweisend mindestens eine handgehaltene Kolbenhubpipette (1) gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14, ein externes Datenverarbeitungsgerät (21), das eine Datenschnittstelleneinrichtung und eine elektronische Steuereinrichtung aufweist,

wobei die Steuereinrichtungen des externen Datenverarbeitungsgeräts und der Kolbenhubpipette dazu eingerichtet sind, über eine Datenverbindung Daten miteinander auszutauschen,

wobei die Steuereinrichtung des externen Datenverarbeitungsgeräts eingerichtet ist, mittels der Datenschnittstelleneinrichtung eine Variable x zu erfassen, insbesondere den Parameterwert V des Volumens des in dem Pipettivorgang in die Pipettenspitze anzusaugenden Pipettivolumens V, einen das Lösungsmittel der zu pipettierenden flüssigen Probe identifizierenden Parameter ID\_LM, einen den Gerätetyp der den Pipettivorgang durchführenden Kolbenhubpipette identifizierenden Parameter ID\_GT, und/oder einen den Pipettenspitzentyp der im Pipettivorgang verwendeten Pipettenspitze identifizierenden Parameter ID\_ST, und

das System dazu eingerichtet ist, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x unter Verwendung einer Funktion n\_vb(x) den Wert der Anzahl n\_vb der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln, wobei die Steuereinrichtung der mindestens einen Kolbenhubpipette dazu eingerichtet ist, die Anzahl n\_vb der Vorbenetzungsschritte über die Datenverbindung zu erfassen.

16. Computerprogramm, insbesondere zum Betreiben einer handgehaltenen, computergesteuerten Kolbenhubpipette, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettivorgangs mit einer flüssigen Probe dient, insbesondere zur automatischen Vorbenetzung der Innenseite einer Pipettenspitze, die am Arbeitskonus der Kolbenhubpipette angeordnet ist, wobei das Computerprogramm Befehle umfasst, die bei der Ausführung des Computerprogramms durch den Zentralprozessor mindestens einer elektrischen Steuereinrichtung diesen Zentralprozessor veranlassen, die folgenden Schritte auszuführen,

• Erfassen des mindestens eines Parameterwertes der den Pipettivorgang charakterisierenden Variablen x;  
• Zugriff auf einen Datenspeicher, in dem eine Funktion n\_vb(x) gespeichert ist, die eine Anzahl n\_vb von einem oder mehreren Vorbenetzungsschritten in Abhängigkeit von einer den Pipettivorgang charakterisierenden Variablen x angibt,

• Ermitteln der der Variablen x zugeordneten Anzahl n\_vb von Vorbenetzungsschritten aus der Funktion n\_vb(x);  
• Bereitstellen zumindest des Wertes n\_vb für die Datenverarbeitung durch die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette, insbesondere Übertragen zumindest des Wertes n\_vb an die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette;

• optional: Ausführen eines Vorbenetzungsschritts oder einer Sequenz der Anzahl n\_vb von mehreren Vorbenetzungsschritten,

wobei ein Vorbenetzungsschritt jeweils beinhaltet, dass von der Kolbenhubpipette eine elektrisch getriebene Kolbenbewegung durchgeführt wird, um ein Probenvolumen in die Pipettenspitze aufzunehmen, und anschließend eine inverse Kolbenbewegung durchgeführt wird, um das Probenvolumen zumindest teilweise oder vollständig aus der Pipettenspitze abzugeben;

• optional: im Anschluss an den mindestens einen Vorbenetzungsschritt: Ausführen eines Pipettivorgangs, beinhaltend das Ansaugen eines Probenvolumens V der flüssigen Probe in die Pipettenspitze und insbesondere

Halten dieses Probenvolumens V der flüssigen Probe in der Pipettenspitze, insbesondere für eine unbestimmte Zeitspanne oder eine bestimmte Zeitspanne von insbesondere mindestens 30 Sekunden.

17. Datenverarbeitungsgerät, das insbesondere das genannte externe Datenverarbeitungsgerät ist, aufweisend:

- eine Datenschnittstelleneinrichtung, insbesondere Benutzerschnittstelleneinrichtung, und
- eine elektronische Steuereinrichtung,

wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet ist, über eine Datenverbindung Daten mit der Steuereinrichtung einer Kolbenhubpipette auszutauschen, insbesondere der handgehaltenen Kolbenhubpipette gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14, die der computergesteuerten Durchführung eines Pipettiervorgangs mit einer flüssigen Probe dient,

wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts eingerichtet ist, mittels der Datenschnittstelleneinrichtung mindestens einen Parameter einer Variablen x zu erfassen, und

wobei die Steuereinrichtung des Datenverarbeitungsgeräts dazu eingerichtet ist, aus dem mindestens einen oder allen der genannten Parameter der Variablen x den Wert der Anzahl n<sub>vb</sub> der Vorbenetzungsschritte zu ermitteln und für die Datenverarbeitung durch die Steuereinrichtung der Kolbenhubpipette bereitzustellen und/oder über die Datenverbindung an die Kolbenhubpipette zu übertragen.

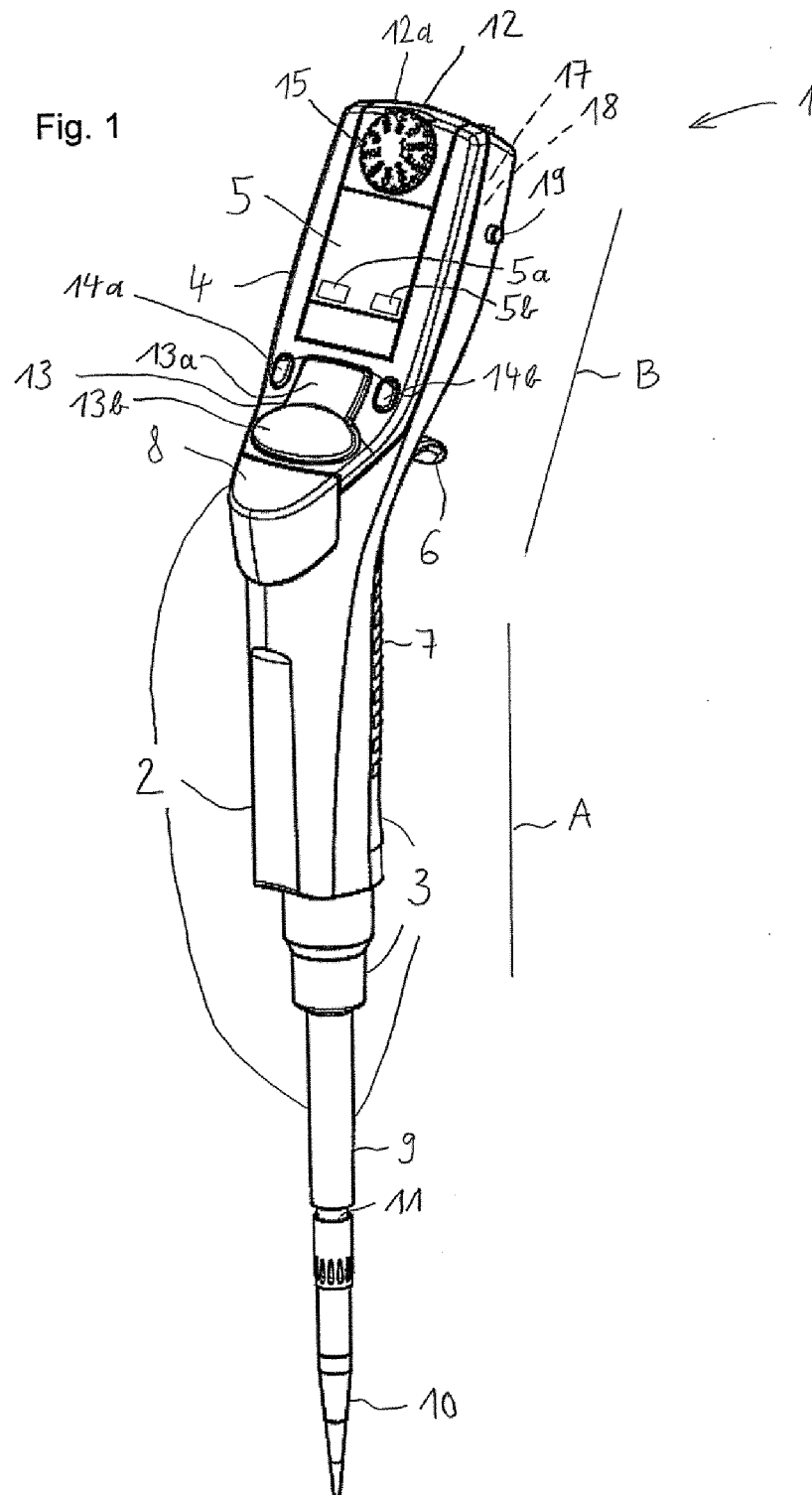




Fig. 2

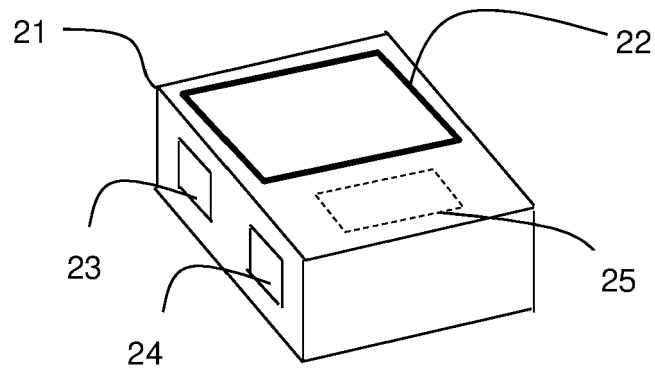


Fig. 3

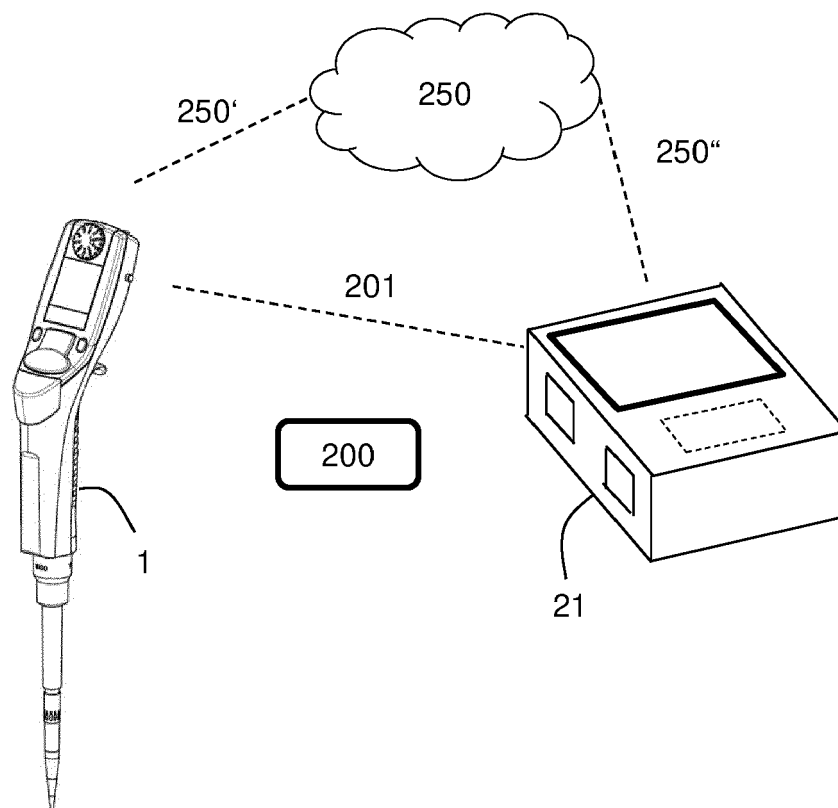


Fig. 4

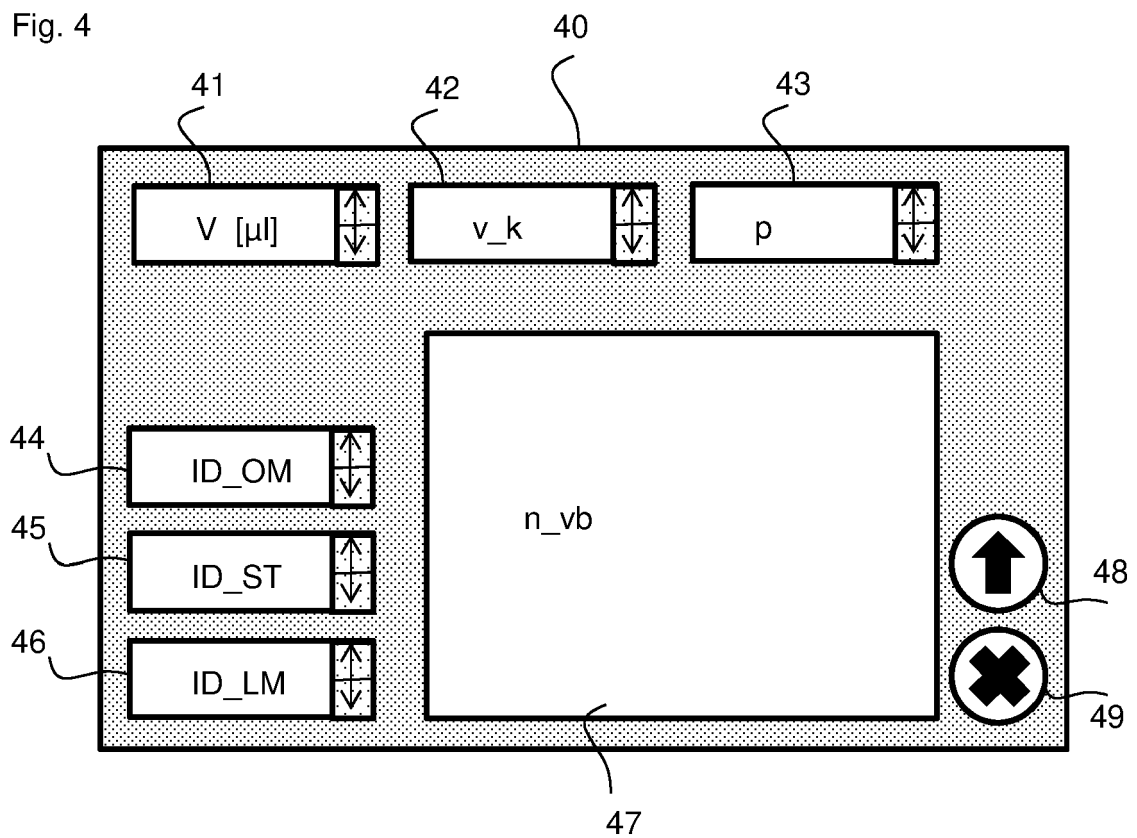


Fig. 5

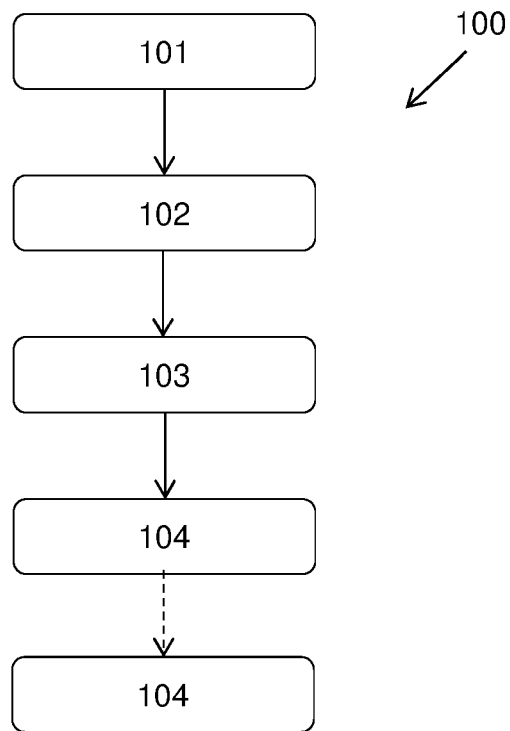
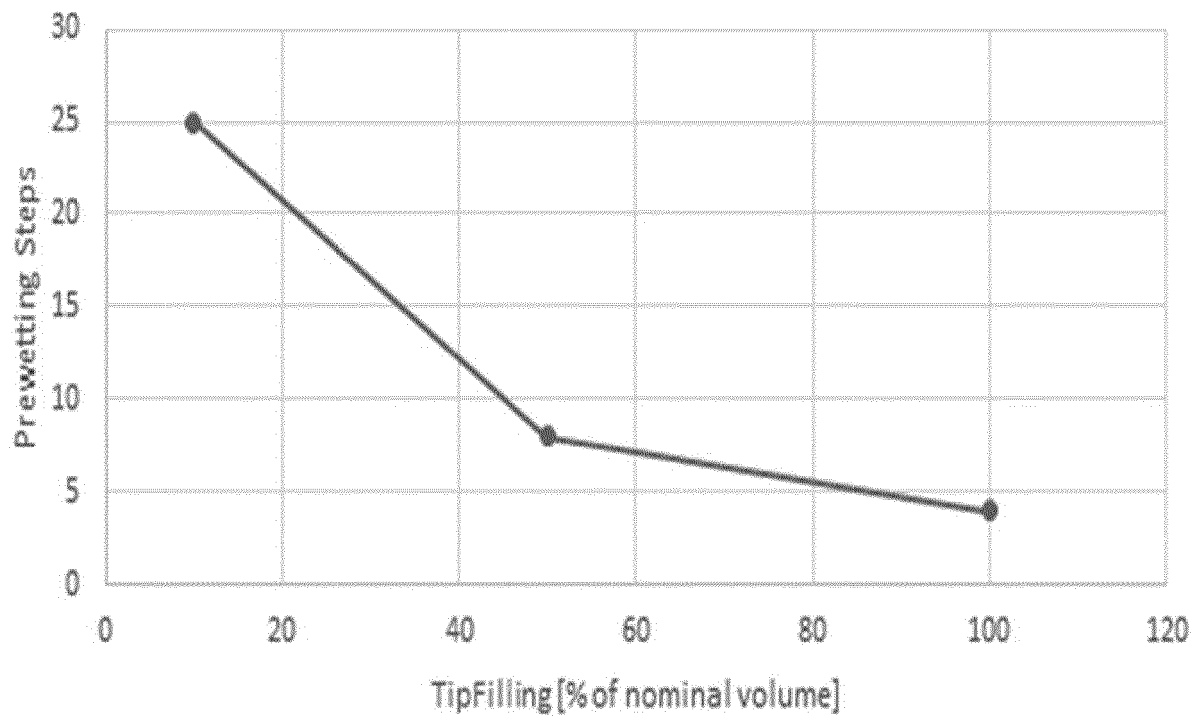


Fig. 6





## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung  
EP 20 15 2459

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	Eppendorf: "Eppendorf Xplorer and Xplorer plus. Operating manual", 16. Februar 2016 (2016-02-16), Seiten 1-96, XP055713666, Gefunden im Internet: URL:https://www.eppendorf.com/product-media/doc/en/147635_Operating-Manual/Eppendorf_Liquid-Handling_Operating-manual_Xplorer-Xplorer-plus.pdf [gefunden am 2020-07-10] * 5.9.2 Aspirating liquid; Seite 34 * * 5.19.9 Setting adjustment (liquid type: Ethanol and Glycerol); Seite 56 * * 3.5 RFID chip; Seite 17 *	1-15	INV. B01L3/02
X	Eppendorf: "Eppendorf Xplorer / Eppendorf Xplorer plus Adjustment", 1. Januar 2015 (2015-01-01), Seiten 1-26, XP055713898, Gefunden im Internet: URL:https://www.eppendorf.com/product-media/doc/en/147629_Operating-Manual/Eppendorf_Liquid-Handling_Adjustment_Xplorer-Xplorer-plus.pdf [gefunden am 2020-07-10] * 2.3 Liquid type Ethanol 75% 2.4 Liquid type Glycerol 50%; Seite 9 *	1-15,17	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01L
X	EP 0 999 432 A2 (EPPENDORF GERAETEBAU NETHALER [DE]) 10. Mai 2000 (2000-05-10) * Absätze [0017] - [0066]; Ansprüche 1-22; Abbildungen 1-6 *	12-15,17	
Y		1-11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 13. Juli 2020	Prüfer Pessenda García, P
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)



## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung  
EP 20 15 2459

5

10

15

20

25

30

35

40

45

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
Y	Kornelia Ewald: "Liquid handling No. 1 Using liquid handling systems in the laboratory", 1. Januar 2006 (2006-01-01), Seiten 1-9, XP055713892, Gefunden im Internet: URL: <a href="https://www.dia-m.ru/upload/iblock/525/47-eppendorf.pdf">https://www.dia-m.ru/upload/iblock/525/47-eppendorf.pdf</a> [gefunden am 2020-07-10] * das ganze Dokument *	1-11	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
Y	Kornelia Ewald ET AL: "Influence of physical parameters on the dispensed volume of air-cushion pipette", 1. Juni 2015 (2015-06-01), Seiten 1-4, XP055713891, Gefunden im Internet: URL: <a href="https://handling-solutions.eppendorf.com/liquid-handling/pipetting-facts/pipette-calibration/detailview/news/influence-of-physical-parameters-on-the-dispensed-volume-of-air-cushion-pipette/">https://handling-solutions.eppendorf.com/liquid-handling/pipetting-facts/pipette-calibration/detailview/news/influence-of-physical-parameters-on-the-dispensed-volume-of-air-cushion-pipette/</a> [gefunden am 2020-07-10] * das ganze Dokument *	1-11	
Y	A. Björn Carle ET AL: "Best practices for the use of micropipets", American Laboratory, 1. Juni 2014 (2014-06-01), Seiten 1-4, XP055712330, Gefunden im Internet: URL: <a href="https://dlwfulxu79s6d2.cloudfront.net/wp-content/uploads/2014/08/Best-Practices-for-the-Use-of-Micropipets.pdf">https://dlwfulxu79s6d2.cloudfront.net/wp-content/uploads/2014/08/Best-Practices-for-the-Use-of-Micropipets.pdf</a> [gefunden am 2020-07-07] * das ganze Dokument *	1-11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>Den Haag</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>13. Juli 2020</b>	Prüfer <b>Pessenda García, P</b>
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 Patentedokument, 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)

55

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

EP 20 15 2459

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.

13-07-2020

10	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
	EP 0999432	A2	10-05-2000	DE	19850841 A1	25-05-2000
				EP	0999432 A2	10-05-2000
15				JP	2000234948 A	29-08-2000
				US	6778917 B1	17-08-2004
	-----					
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						

EPO FORM P0461

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