



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107765022 B

(45) 授权公告日 2023.02.17

(21) 申请号 201710700710.9

G01N 35/10 (2006.01)

(22) 申请日 2017.08.16

G01N 21/39 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C12M 1/00 (2006.01)

申请公布号 CN 107765022 A

B01L 3/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.03.06

C12M 3/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

C12M 1/36 (2006.01)

102016215240.8 2016.08.16 DE

(73) 专利权人 弗劳恩霍夫应用研究促进协会

US 2007086021 A1, 2007.04.19

地址 德国慕尼黑

US 2010265287 A1, 2010.10.21

(72) 发明人 迈克尔·克林格

JP 2009098117 A, 2009.05.07

克里斯托弗·拉斯克

US 2009086190 A1, 2009.04.02

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

JP 2005134167 A, 2005.05.26

专利代理人 薛琦 王雯吉

CN 101132734 A, 2008.02.27

(51) Int.Cl.

CN 105358958 A, 2016.02.24

G01N 35/04 (2006.01)

JP 2003121452 A, 2003.04.23

(56) 对比文件

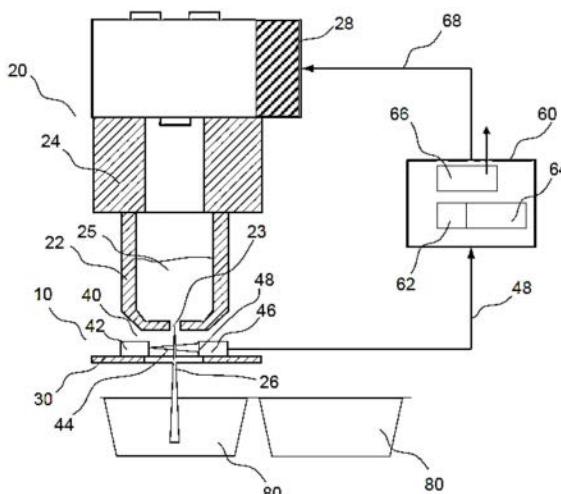
权利要求书2页 说明书8页 附图10页

(54) 发明名称

微分配装置和自动微分配方法

(57) 摘要

本发明公开了微分配装置和自动微分配方法，其中借助特定的光屏障单元，通过配量液体的光学控制，来分配来自多通道微分配装置的少量液体的方法和手段，适用于生物试验中的自动处理以及细胞和组织培养。



1. 一种用于由多通道微分配装置(20)间歇性分配的液滴或液喷束(26)的光学控制装置(10),包括:

多个光屏障单元(40),其中每个光屏障单元(40)分配给微分配装置(20)的单个相关配量通道(22),其中光屏障单元(40)呈二维阵列的形式或者一维阵列的形式规律地设置于共同的载体(30),并且光屏障单元(40)与共同的载体(30)一起构成集成的传感器板,每一光屏障单元(40)包括:

具有不均一的光束截面的光源(42)以及

具有传感器表面(48)的光传感器(46),光源(42)的成型的光束(44)投射到该传感器表面(48)上,

其中成型的光束(44)均横向于分配的液滴或液喷束(26)的传输方向行进并且比要控制的液滴或液喷束(26)宽,其特征在于:

每个光屏障单元(40)仅测量来自单个相关配量通道(22)的液滴或液喷束(26);

所述共同的载体(30)包含具有对应窗口(32)的载体框架(34),所述液滴或液喷束(26)能够穿过所述窗口(32);

并且对于每个光屏障单元(40),在所述光源(42)和所述光传感器(46)之间设置有光束成形孔或挡板,用于对不需要的光束的这些部分进行遮光。

2. 如权利要求1所述的装置,其中,每一配量通道(22)均精确地分配有一个光屏障单元(40)。

3. 如权利要求1所述的装置,其中,每一配量通道(22)均分配有两个光屏障单元(40),两个光屏障单元(40)的光束(44)之间的夹角为30°到150°。

4. 如权利要求1所述的装置,还包括:

编程的评估单元(60),至少与对应的光传感器(46)连接,用于确定落在所述传感器表面(48)上的成型的光束(44)的强度,以及

存储单元(62)和计算单元(64),用于确定,在液滴或液喷束(26)穿过时以及紧接之前或之后,强度的时间变化或强度差异。

5. 如权利要求4所述的装置,还包括:

信号装置(66),用于信号指示距可事先确定的强度的时间变化的偏差或距强度差异的偏差。

6. 如权利要求4或5所述的装置,其特征在于,所述装置还包括信号回路(68),所述信号回路(68)连接至所述微分配装置(20)上的致动器(28),用于控制或调节来自微分配装置(20)的相应的配量通道(22)的液体的分配。

7. 一种多通道微分配装置(20),用于液滴或液喷束(26)可控的间歇性分配,所述多通道微分配装置(20)包括如权利要求1-6任一项所述的光学控制装置(10)。

8. 一种用于如权利要求7所述的多通道微分配装置的配量通道上的液滴或液喷束的可控的分配的方法,包括如下步骤:

-启动配量通道上的单个的液滴或液喷束的短暂分配,

-利用具有不均一的光束截面的光束照射相应的分配的液滴或液喷束,以及

-记录由该液滴或液喷束遮暗光束的情况下,在光束的宽度上积分的强度的相应的衰减,

以及

- 自动评估相应记录的与分配相关的强度变化,以及
- 输出控制或警告信号作为评估的结果,以调节来自相应的配量通道的液体的分配和/或信号指示错误配量。

9. 如权利要求8所述的方法,具有下述标准,在启动单个液滴或液喷束的分配时,与分配相关的强度衰减的平均最大幅度表示理想配量,然而

- 与分配相关的强度衰减的减小低于预定阈值,
 - 与分配相关的强度衰减的消失,和/或
 - 与分配相关的强度变化的统计学信号方差的增大高于预定阈值,
- 在每一种情况下表示相应的配量通道处的错误配量。

微分配装置和自动微分配方法

技术领域

[0001] 本发明涉及利用多通道微分配装置 (multi-channel microdispensing device) 来可控地自动分配少量液体的方法和手段,适用于生物试验以及细胞和组织培养的自动化方法。

背景技术

[0002] 利用自动化的微分配机器人自动计量(英文为:metering) 少量液体已经被熟知。借助这种设备,液体介质,所谓的“生物液体”例如细胞悬浮液、细胞培养介质、活性物质和/或试验物质自动计量到目标容器或基体中。典型的应用是生物试验和自动化的细胞和组织培养(“单细胞技术、single cell technology”,“组织工程、tissue engineering”)。通常目标容器为用于系列测试以及用于高通量工艺的多细胞培养容器,所谓的微滴定板或多井板,通常为SBS格式。这具有多个单个容器或井(“wells”)的规则排列,大多是24或96个在一共同的载体上。在已知的微分配器中,各个目标容器通过移液机器人串行处理,或者通过多个并列的计量通道并行处理。每个计量通道通过单独可控的针或喷嘴形成在微分配装置上。

[0003] 这种多通道微分配装置的一般操作方式基于以下这样的事实,要计量的液体量通过恒压或通过单个的压力脉冲从喷嘴、移液通道尖端或针挤出。从而从喷嘴尖端分别分离液滴或液喷束或喷出物。移液通道、喷嘴或针在使用中大多放置在目标容器的上方,这样使得液滴或液喷束垂直向下落。I-DOT纳米配量技术 (“immediate drop on demand technology,按需即时下降技术”,弗劳恩霍夫生产工程与自动化研究所IPA) 是一种纳升和微升领域中用于自动处理流体 (“liquid handling”) 的高通量方法。其中液滴可反复地直接和不接触地从例如96-通道分配板计量到任意目标基体,特别是位于下方的微滴定板。作为配量板可以是例如SBS格式的96-孔微滴定板,它的特点是在井底有小穿孔。这个穿孔在那里分别形成配量喷嘴。穿孔的直径如此小,以至于穿孔中的毛细通道压比井中的液体的静压高。穿孔作为一种阈值阀。如果井中的压力通过在每个井上可气密性装配的致动器(配量头)瞬间迅速增长,液体就可以从喷嘴漏出。借助例如八倍平行的配量头,可以从接受器的一排互相并置的井中,通过他们的波纹板实现重复率上至600Hz的重复。如此实现了体积范围为10nL到100μL的通量。

[0004] 在基于另一种技术的多通道微分配装置(多点微分配系统,如赛默飞世尔科技的 MultidropTM Combi Reagent Dispenser)中,相邻的平行的移液通道尖端或空心配量针,分别通过柔性配量软通道给料。每个计量软通道都连接于一精确的带有步进马达的蠕动泵,这将待配量的液体精确地供给和配量到配量软通道。例如,每一触发的计量步骤输送体积为0.5μL的液滴或液喷束分配,具有上至20Hz的重复率。合适的计量范围为0.5μL至大约5000μL。

[0005] 然而,在实际应用中,在单个的配量通道上,也就是在移液通道或针或喷嘴上,受到污染的限制或由于磨损或材料错误,可能在计量过程中出现不均匀或故障。在这种情况

下,可能出现的是,液滴不再正确地形成,以及液滴或液喷束不再准确地在理想方向上从配量喷嘴释放,理想方向优选指的是垂直地。在极端情况会出现,单个或多个触发的配量完全消失或不到达或不完全到达目标容器。这导致了错误配量。这种配量错误目前只能通过手动以及通过配量过程的抽样观察或者通过检查目标容器的配量结果来识别。问题是,在自动化高通量设备中,这样的手动控制不实际。错误配量目前必须当做系统性不确定性来看待,这显著地影响了培养结果或检查结果,降低了整个装置的产量和效率或损害了生物试验的说服力。因此,全自动系统是值得期望的,其液体配量的方式和质量能够完全监控并且评价。理想情况下液滴或液喷束的输送角度与理想方向的偏差应该可以识别并且更有利地是可以量化。同样地,对配量通道的液体释放的连续的定性和定量监测旨在使操作期间能够采取适当的措施,而不需要操作人员的手动干预。

发明内容

[0006] 基于本发明的技术问题在于,提供方法和手段,在平行多通道系统中自动化地可反复地输送液滴或液喷束,其中分配的液体的方式和质量持续地自动控制,并且必要时可以补偿设定值。

[0007] 这个技术问题通过提供按照权利要求1的装置完全解决,该装置用于由多通道微分配装置计量或分配的液滴或液喷束或喷出物的自动光学控制。按照本发明,它尤其包括至少一个,优选恰好一个,分配给微分配装置的每一配量通道即配量针或配量喷嘴的光屏障单元。按照本发明的光屏障单元包括至少一个,优选恰好一个,具有不均一的光束截面的光源,以及至少一个,优选恰好一个关联的具有传感器表面的光传感器,光源的成型的光束投射在该传感器表面上。这些直接设置在配量通道上,具体在载体上。其中光屏障单元如此设置尺寸和如此布置,在光源和光传感器之间的成型的光束基本上横向于传输方向,也就是说横向于从配量通道释放的液滴或液喷束的优选方向。按照本发明进一步地,这个垂直于传输方向的成型的光束在尺寸上至少比那里经过的要控制的液滴或液喷束宽。

[0008] 在本发明的上下文中,具有“不均一的光束截面 (inhomogeneous beam profile)”的“成型的光束 (profiled light beam)”理解为具有特别近似高斯或贝氏强度分布(高斯光束)的锥形光束。其它强度分布也是可想到的,但是光束锥优选在光轴上,即在锥形光束的中心处,具有最高的强度,并且朝向光束的边缘强度减弱。优选地,适合于制造这种光锥的光源选自发光二极管(LED)和半导体激光二极管。在第一变型中,这是基本上平面的LED光场,其中聚光透镜以已知的方式集成,即通常铸造而成。在可选实施例中,提供特定的微透镜以用于光束成形以获得光束截面;这些微透镜优选地选自非球面透镜和锥透镜。

[0009] 根据本发明,成型的光束投射到相对设置的光传感器的传感器表面上,其检测入射光束的整个光束截面,并将其强度在投射表面的范围内积分。因此,光传感器产生对应于积分的光束强度的传感器电流。

[0010] 释放的液滴或液喷束直接从设置在配量通道上的光屏障单元的光束中穿透,其结果是,光传感器在被投射的光束照射的传感器表面处记录光强度的下降。光通量的下降,即传感器处的遮蔽程度,其依赖于液滴或液喷束将光束中断在投射光束中的位置。在优选实施例中,特别是具有高斯或类似截面的强度分布的光束,最大遮光,即光通量的最大减小,发生在光束恰好沿其轴线被中断时,即在光束中心。在本发明的优选实施方案中,最大遮暗

表征分配的液滴或液喷束的理想方向或设定点位置。

[0011] 不希望受理论的束缚,该光屏障单元允许简单且同时充分精确地监测分配的液滴或液喷束的位置和方向以及液体释放的质量。通过编程的评估单元(模拟计算机或数字程序计算机),使得当液滴或液喷束通过光束时,能够根据传感器电流的时间变化评估液体输出的方式和质量与所需理想值的偏差。在最简单的情况下,该分析如下:液滴或液喷束的位置相对于理想的中心位置(理想方向)偏离越远,基于投射光锥的遮光的传感器电流的变化就越低。该功能关系在图7A-7D中以图形方式示出。

[0012] 同时,根据本发明的布置允许在光屏障单元中确定分配的液滴或者尤其是液喷束的质量,如果记录了光屏障单元的光束通过液滴或者液喷束遮蔽期间传感器电流的时间变化:在可能导致错误计量的光束干扰的情况下,在预期信号波形中存在显著的偏差。例如,这在图10A至10C中示出,其示出了不同的功能干扰的配量通道。特别是在计量液滴或液喷束通过光屏障单元的时间区间,根据本发明的信号分析的参数特别为传感器信号的时间信号变化。较大的信号方差表示喷束扰动,例如不均匀的喷束形状或喷束方向(间歇的喷束,太宽的喷束,偏转的喷束)或不均匀的液滴结构(太大,不均匀或“破碎”的液体)。

[0013] 在优选实施例中,微分配装置的每个配量通道,即每个针或喷嘴被分配给恰好一个直接分配给它的光屏障单元,该光屏障单元由光源和光传感器组成。也就是说,特别是在具有多个配量通道的多通道微分配装置中,多个配量通道优选地布置成规则的行(一维阵列)或网格(二维阵列),由光源和光传感器组成的单个光屏障单元直接分配给每个单独的配量通道。在这种情况下,多个光屏障单元一起设置在共同的载体上,优选地,多个这样的光屏障单元彼此相邻地布置,并且优选地以规则的间隔布置在行中或网格中。载体优选地直接布置在微分配装置的配量通道即针或喷嘴的末端处。这允许紧凑且同时机械地稳定集成的“传感器板”的结构,整体“传感器板”包括多个光屏障单元,多个光屏障单元布置在共同的载体上。优选地,载体或载板具有(多个)窗口,从喷嘴或针排出的液滴或液喷束可穿过该(些)窗口。

[0014] 在优选的实施例中,对于每个光屏障单元,在光源和光传感器之间设置有光束成形孔或挡板,用于对不需要的光束部分进行遮光,主要用于提高传感器信号的信号质量。孔限制从光源发出的光锥,从而使得光锥刚好覆盖光传感器的传感器表面,其中在释放的液体的穿过位置处,光锥的宽度总是比穿过的液滴或液喷束的宽度或尺寸更宽(见图12)。在这种情况下,孔可以构造为壳体或载体的一部分,其上设置有光屏障单元。这允许紧凑且同时机械稳定集成的“传感器板”的结构。

[0015] 通过单强度测量,不能容易地检测出在光束轴线方向上的液滴或液喷束与理想方向的偏差。通过智能地比较多个测量值,并且通过假设液滴或液喷束的主要数量在理想位置释放,然而也可以得出在光束的纵向方向上错误定位的结论。这是因为根据本发明,光束发散并具有锥形扩展。在优选实施例中,装置具有对应于每一配量通道的至少两个独立的光屏障单元,两个独立的光屏障单元的光束互相呈角度设置,以允许更精确地检测液滴或液喷束的位置偏差的两个空间方向。在该变型中,将至少两个,优选地是正好两个,光屏障单元直接分配给每个配量通道,两个光屏障单元分别由一个光源和一个光传感器组成。两个光屏障单元彼此布置成使得至少在与待控制的液滴或液喷束的输送方向或理想方向横向的平面中,它们的光束相互成一定角度。优选地,光束在该平面中相对于彼此的角度约为

90°, 或优选地, 光束的角度为大约为60°。在进一步的变型中,(在该平面中)光束相对于彼此的角度约为30-150°, 优选为45-135°, 更优选为60-120°。

[0016] 在优选实施例中, 根据本发明的装置旨在用于评估, 特别是用于控制或调节微分配装置的各配量通道的分配行为, 装置包括编程的评估单元, 该编程的评估单元至少连接到对应的光传感器, 适用于通过对应的电流-电压转换器和测量放大器、高和/或带通滤波器, 以获得处理的、调节的并且优选时间分辨的信号, 该信号表示落在相应的传感器表面上的光束截面的积分强度。用于评估的信号参数是信号波形, 即脉冲长度、脉冲幅度、脉冲斜率、重复率、频谱、特别是高频分量, 优选通过合适的滤波器或通过傅里叶变换, 以及统计信号方差来确定。还可以检测偏移(英文为:offset)或偏置(英文为:bias), 该偏移或偏置可以是由于传感器处的长期漂移或光屏障单元上的光路未对准而引起的。在必要时, 这可以通过模拟测量链中的滤波器和/或通过滑动偏移补偿来补偿。

[0017] 编程的评估单元优选还包括计算单元以及存储单元, 用于确定和评估传感器表面上的光强度的时间变化和/或确定在传感器表面处的强度差, 一次在液滴或液喷束通过光束的时间点, 并且一次在紧接在该事件之前或之后的时间点(未受干扰的光束)。

[0018] 此外, 评估单元优选地具有信号或控制装置, 以信号指示在传感器处所测量的光强度的时间强度分布与预先确定的或预先存储的“理想”强度分布的偏差, 和/或用于信号指示距预先确定的或预先存储的强度差值的偏差, 和/或用于产生适当的控制信号, 特别是用于补偿识别的控制偏差。

[0019] 评估单元, 特别是与计算单元和存储单元相结合, 编程为, 用于按照此处描述的标准检查液滴或液喷束在通道上释放的位置, 处理后的传感器信号的平均最大行程即强度分布, 当液滴或液喷束穿过相应的光束时, 示出液滴或液喷束的理想位置, 并且在预定阈值之下的幅度偏差的相应减小, 示出从该理想位置排出的液滴或液喷束的偏差或方向变化。

[0020] 可选地或附加地, 编程的评估单元, 特别是与计算单元和存储单元相结合, 编程为, 旨在根据下述的标准检查在配量通道上输送的液滴或液喷束的质量:

[0021] 液滴或液喷束穿过相应的光屏障单元的光束期间, 处理的传感器信号的平均最大幅度, 即强度分布和/或

[0022] 处理的传感器信号的最小方差, 即在该时间点的强度分布示出液滴或液喷束的理想质量, 以及

[0023] 幅度降低至低于预定阈值或

[0024] 或幅度的缺失, 或

[0025] 处理后的传感器信号的方差的增加大于预定阈值

[0026] 在启动输送液滴或喷束时, 示出在微分配装置上的相应的配量通道处的错误配量。

[0027] 在优选实施例中, 根据本发明的装置还具有至少一个信号回路, 其中, 编程的评估单元, 特别是经由信号或控制装置, 连接到微分配装置上的致动器, 用于通过预设值控制液滴或液喷束从微分配装置的计量, 预设值代表所分配的液滴或液喷束的理想位置或理想质量。控制的作用是在操作期间通过合适的致动器自动补偿在相应的配量通道、针或喷嘴处释放的液体的系统性的偏差。合适的致动变量是相应的致动器或配量头处的幅度和/或压力, 其触发配量通道处的液体计量。可选的或附加的致动变量是释放的液体的释放频率。可

选的或附加的致动变量是释放的液体的释放持续时间。可选的或附加的致动变量是喷嘴几何形状。可选的或附加的致动变量是用于喷嘴或针清洁的可触发的步骤,例如借助于另外的可触发的压力波,该压力波可能从喷嘴或针排出积聚的杂质或堵塞物。合适的致动器和致动元件优选地是压电致动器,或者优选的是电磁致动器。

[0028] 本发明的基本方面也是在同一载体上的相应的光屏障单元的结构简单的整体结构,这提高了清洗性、可更换性,同时提高了测量的精度。因此不需要复杂的光学装置。评估单元的智能编程与具有成型的光束和集成的传感器表面的光屏障单元结合,提供了一种简单的但精确的测量仪器,其可靠地确定在对应的配量通道处的液体配量的质量,并且尤其可以通过适当的回路来补偿到设定状态。

[0029] 该实施例有利地允许提供完全自主的、特别是自适应的微分配装置,其允许不间断的、全自动的配量操作。这对于自动培养细胞和组织特别重要,因为经常可以避免单单由于灭菌和清洁而中断,以及单单由于操作条件特别是环境空气、放气和温度而中断,由于操作者的干涉而中断。因此,根据本发明的光学控制装置允许提供多通道微分配装置,能够在不间断的自动操作中控制和调节少量液体,尤其是液滴或液喷束。

[0030] 因此,本发明的另一目的是提供一种改进的多通道微分配装置,用于通过小体积液滴或液喷束的重复分配来自动计量纳升或微升范围内的液体,适于不间断的自动操作。这包含本发明的光学控制装置作为集成部件,特别是作为直接靠近配量通道设置的集成传感器板,其具有由同一载体支撑的多个光屏障单元设置。

[0031] 本发明还提供了一种方法,在多通道微分配装置上或通过多通道微分配装置,特别是使用根据本发明的光学控制装置,对液滴或液喷束进行可控地间歇性计量。该方法至少包括以下步骤:在第一步骤中,在微分配装置的相应的配量通道、针或喷嘴处,触发小体积的液滴或液喷束的短暂分配。

[0032] 在第二步骤中,当液体穿过相应的光束时,随时间记录传感器的光强度,该传感器具有传感器表面,该传感器表面由具有非均一性的光束截面的光束照射,光传感器相应地被分配给微分配装置的通道。在第二步骤中,借助随时间记录的光强度,进行光强度的自动评估。在第二步骤中,发出至少一个控制信号或警告信号,其用于在闭合的控制回路中控制来自微分配装置的液体的分配和/或用于信号指示微分配装置的各通道的错误配量。

[0033] 因此,本发明的目的尤其是提供一种用于来自多通道微分配装置的配量通道的液滴或液喷束的可控的输送的方法,包括以下步骤:

[0034] -启动相应的单个液滴或液喷束到配量通道的短暂输出,

[0035] -利用具有不均一的光束截面的光束照射各个释放的液滴或液喷束,并且记录由该液滴或液喷束遮暗光束的情况下,在光束的宽度上积分的强度的相应的衰减,

[0036] -自动判断相应的记录的分配相关的强度分布;以及

[0037] -输出控制或警告信号作为评估结果,以控制从相应的配量通道分配液体和/或信号指示错误配量。

[0038] 评价的标准优选地为,在启动单个液滴或液喷束的输送时,与分配相关的强度衰减的平均最大幅度,显示理想配量,然而

[0039] -与分配相关的强度衰减的减小低于预定阈值,

[0040] -与分配相关的强度衰减的消失和/或

- [0041] -与分配相关的强度变化的统计学信号方差的增大高于预定阈值
- [0042] 在每一种情况下显示相应的配量通道处的错误配量。
- [0043] 优选地,为了控制每个通道分配的液滴或液喷束,特别是其偏离理想方向的偏差,规定,释放的液体通过相应的光束时,强度信号的最大幅度表示液滴或液喷束的理想方向,并且幅度的减小,特别是相对于平均的最大幅度,表示液滴或液喷束的位置或方向的偏差。
- [0044] 在一种变型中,为了控制每个通道处释放的液滴或液喷束的质量,即特别是其偏离理想质量的偏差,规定,释放的液体通过相应的光束时,强度信号的最大幅度偏差,具体地相对于平均最大幅度,特别是在时间上的幅度的减小、或波动的信号、或启动液体释放时暂时不存在强度的幅度,都指示相应的通道处的错误配量。

附图说明

- [0045] 图1示出了本发明的具有光学控制装置的微分配装置的总体结构的示意图。
- [0046] 图2示出了按照本发明的一对光屏障单元在分配液体的观察方向上的示意图。
- [0047] 图3和图4分别示出多通道微分配装置的典型布置的示意图。
- [0048] 图5A和图5B和图6分别示出按照本发明的装置的变型的较佳实施方式的俯视示意图。
- [0049] 图7示出按照本发明的装置的成型的光束的光束截面,沿着光传感器的传感器表面的横切线的强度分布。
- [0050] 图8示出在按照本发明的装置的编程的评估单元中使用的基本的特征参数。
- [0051] 图9示出了在配量通道处的一对光屏障单元的传感器信号。
- [0052] 图10示出了类似图9的测量到的电信号。
- [0053] 图11示出图6中的按照本发明的传感器板的局部的倾斜示意图。
- [0054] 图12示出按照图5、6和11的布置的单个光屏障单元以及载体框架的俯视示意图。

具体实施方式

- [0055] 本发明通过下面的实施例和附图进一步说明:
- [0056] 图1示出了本发明的具有光学控制装置的微分配装置的总体结构的示意图。为了清楚表示,此处示出多个配量通道(英文为:dosing channel,也可称为:给药通道、计量通道等)之一。微分配装置20的每个配量通道22均包括驱动器或配量头24。计量头适于向配量通道22中的液体25施加反复的压力脉冲,以将液体从喷嘴23挤出。配量通道22的出口或者喷嘴23的正下方放置有按照本发明的光学装置10。这主要包括被支撑的光屏障单元40,光屏障单元40具有用于产生成型的光束44的光源42,成型的光束44被投射到传感器46的传感器表面48上。光源42和传感器46共同构成光屏障单元40,微分配装置20的每一配量通道22至少设有一光屏障单元40。尤其是在多通道的实施方式中,多个光屏障单元40设置在共同的载体30上,构成按照本发明的光学装置10。光屏障单元40的光束44如此定位,就是它被可从微分配装置20输送的液滴或液喷束26横向打断。在这种情况下,成型的光束44在此处比穿过的液滴或液喷束26更宽,也就是说,更广。液滴或液喷束26优选沿着重力向量在垂直方向上垂直地移动。来自微分配装置20的可释放的液体25分配量到槽(英文为:trough)或井(英文为:well)80。这优选地是具有多个相邻规则地布置的槽或井80的微滴定板(英文为:

microtiter) 或多井板(英文为:multi well plate) 的组成部分。每一光屏障单元40的传感器46的信号通过一相应的导线48传递给评估单元60, 评估单元60编程为使得在液滴或液喷束26流过成型的光束44时, 传感器46的传感器表面上的光强度的偏差与之前收集的强度值比较和/或与事先设定的强度值或强度的时间变化比较, 以评价配量质量、配量方向、和/或错误配量。对此, 编程的评估单元60优选地具有关联设置的存储光强度的测量值的存储单元62以及计算单元64。这与信号装置66连接, 信号装置66特别适用于信号指示从可事先确定的理想值, 尤其是可事先确定的时间强度分布或可事先确定的强度变化至错误配量的偏差。优选地, 设定回路68, 通过回路68可以将至少一个控制信号(致动变量)从编程的评估单元60传递到微分配装置20上的至少一个致动器28, 致动器28控制相应的配量通道22的液体计量的一个或多个参数, 并且尤其地, 根据探测到的液体释放的质量自动调节。在说明性的实施方式中, 致动器28是压力控制装置, 其确定来自配量通道22的液体25传递时的压力加载的幅度和频率。

[0057] 图2示出了按照本发明的一对光屏障单元40在分配液体26的观察方向上的示意图。每一种情况下, 光源42产生具有不均一性的光束锥44, 尤其是高斯强度曲线, 光束锥44投射到设置在对面的传感器46的传感器表面48。与第二个相同的光屏障单元40一起, 形成两个基本垂直交叉走向的光束44, 用于更好地确定流过的液滴或液喷束26的位置。

[0058] 图3和图4分别示出多通道微分配装置20的典型布置的示意图, 每一微分配装置20具有平行的多个配量通道22, 配量通道22采用彼此平行的喷嘴或针的形式。在每一种情况下, 至少一个包括光源42和光传感器46的光屏障单元设置在载体上, 直接位于每个配量通道22的尖端。载体30在示意的实施方式中设计为连续板, 在每一种情况下, 其在分配的液滴或液喷束的通过点处具有窗口32。

[0059] 图5A和图5B和图6分别示出按照本发明的装置的变型的较佳实施方式的俯视示意图, 其作为集成的传感器板, 具有多个光屏障单元40以及多个窗口32, 多个光屏障单元40位于一共同的载体30上且彼此平行、互相规则地相间隔, 每一光屏障单元40包括一个光源42和一个关联的光传感器46, 窗口32用于释放的液滴或液喷束的穿过。

[0060] 图7示出按照本发明的装置的成型的光束的光束截面, 沿着光传感器的传感器表面的横截线的强度分布。其中在传感器布置上优选地设置为, 光束强度在入射光锥的整个宽度上积分。测得的光强度对应于示出的曲线下方面积的积分。对于不中断的光束(没有液体的释放或不存在液体)记录最高的强度(图7A)。如果释放的液体恰好穿过成型的光束的光轴, 也就是说在中间(即理想位置), 则会观察到光强度的最大的衰减(图7B)。随着液滴距理想位置的偏差(即位移)不断增大, 暂时的遮暗会较小地衰减, 也就是在液滴穿过成型的光束时, 强度衰减更小(图7C和7D), 这在位置确定和质量评价时会考虑到。

[0061] 图8示出了基本的特征参数, 这些参数在按照本发明的装置的编程的评估单元中, 在相应的传感器信号的时间变化上, 会考虑到以确定液体计量的质量。示出的是反比例于传感器电流的信号电压的时间变化:高电压示出了在传感器表面的较小的光束强度。在释放的液滴或液喷束打断光束时, 记录了一个电压上升(a)。电压上升(a)直接表明了液体配量的质量, 尤其是在液喷束释放时, 这里的质量, 尤其是液喷束的平均度会得到评价。如图7A至7D所示, 信号幅度的高度(b), 尤其表明分配的液滴或液喷束的位置。同时如果对理想方向上正确配量的信号幅度(b)有足够的信息和假设, 可以得出关于液体释放的质量的其

他结论。这里信号变化的过程和长度(c)也表明液体释放的方式和质量。

[0062] 图9示出了在配量通道处的一对光屏障单元的传感器信号,光屏障单元具有基本上互相直角设置的光束。(灯箱1=实线,灯箱2=点线)。测量结构:在配量通道下方,位于在三维空间方向可调的X-Y-Z-台上的探测单元的结构。借助配量针的阴影投射来将针的位置调整到光轴:针首先悬挂在光屏障中-以传感器信号的减小来识别-并且然后向上抬高至光屏障的光束锥的上边缘。每一种情况下,在光束理想的中间横越时(图9A),或液喷束从理想位置偏移时,也就是错误配量时(图9B和图9C),信号均示出三次触发的液体释放。图9D示出了信号幅度与液喷束的位置或偏移的相关性。图9A至图9D示出液喷束偏移大约90°的情况,也就是说横向于第一光屏障单元的光束,以及大约0°的情况,也就是沿着第二光屏障单元的光束的光学轴。尽管液喷束严格沿着第二光屏障单元的光束的长轴偏移,也会发生,如图9D所示,在第二单元中信号幅度的跌落(如虚线所示)。图9E至图9H示出对角线偏移下的相同的试验过程,其中液喷束的偏移与第一光屏障单元的光束呈45°,并且与第二光屏障单元的光束呈45°。

[0063] 图10示出了类似图9的测量到的电信号。图10A示出了在释放的液喷束中央的基本上未经损耗的理想光束曲线。图10B至图10C示出了各有缺陷的喷射方式不同的配量通道。计量的液体的质量,即连续性和体积恒定性在图10B至图10C中减少了。这归结为错误配量。图10D示出了通过信号方差确定的信号质量的相关性。用于评价光束质量的决定性的参数为信号变化(在实际中:峰值的噪声)。

[0064] 图11示出图6中的按照本发明的传感器板的局部的倾斜示意图:光源42和相对放置的光传感器46以SMD的方式附加到载体30上,该载体30同时纠正电接触和打印轨道。载体30还包括其他的用于信号调整的电子元件38,其以SMD的方式施加或者以混合工艺集成到载体30上。在示出的实施方式中,载体30包括一个具有对应的窗口32的载体框架34,液滴或液喷束能够穿过该窗口。载体框架34还作为光束遮暗孔隙,用于改善传感器46的信号质量的。

[0065] 图12示出按照图5、6和11的布置的单个光屏障单元以及载体框架34的俯视示意图,光屏障单元包括光源42和相对放置的具有传感器表面48的光传感器46,载体框架3具有窗口32,液滴或液喷束26能够穿过该窗口32。载体框架34还作为光束遮暗孔隙,用于改善传感器46的信号质量。由孔隙产生的光束宽度A总是大于穿过那里的液滴或液喷束26的宽度。尺寸A表示孔隙宽度。它的大小大概是期望的光束或液滴直径(尺寸B)的2到3倍。传感器46和LED-光源42布置的间距为大约2至4毫米。在优选的作为集成传感器板的实施例中,按照图6和图11,对于I-DOT微分配系统,尺寸A是大约0.6毫米,在优选的作为集成传感器板的布置中,按照图5A和图5B,对于多滴微分配系统,尺寸A是大约1毫米。

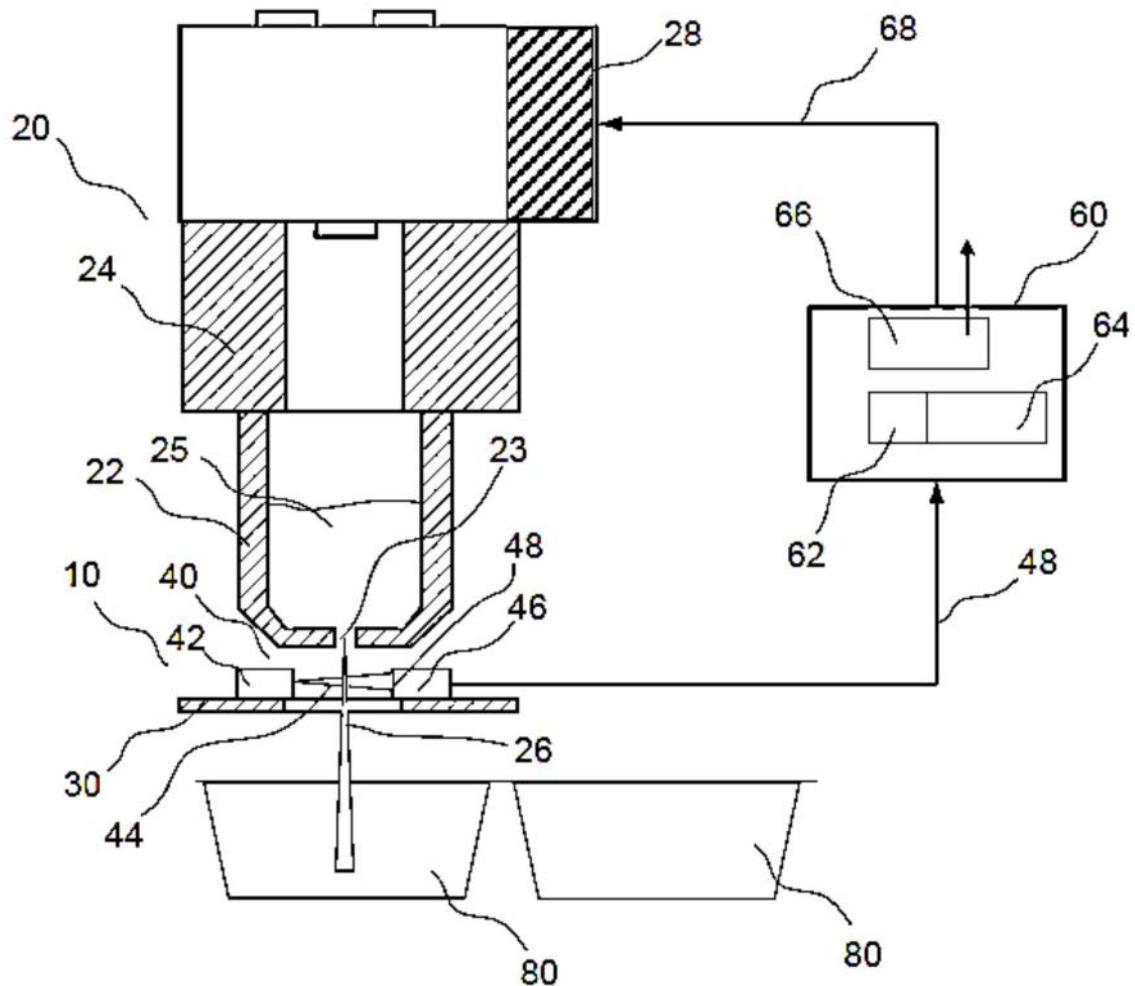


图1

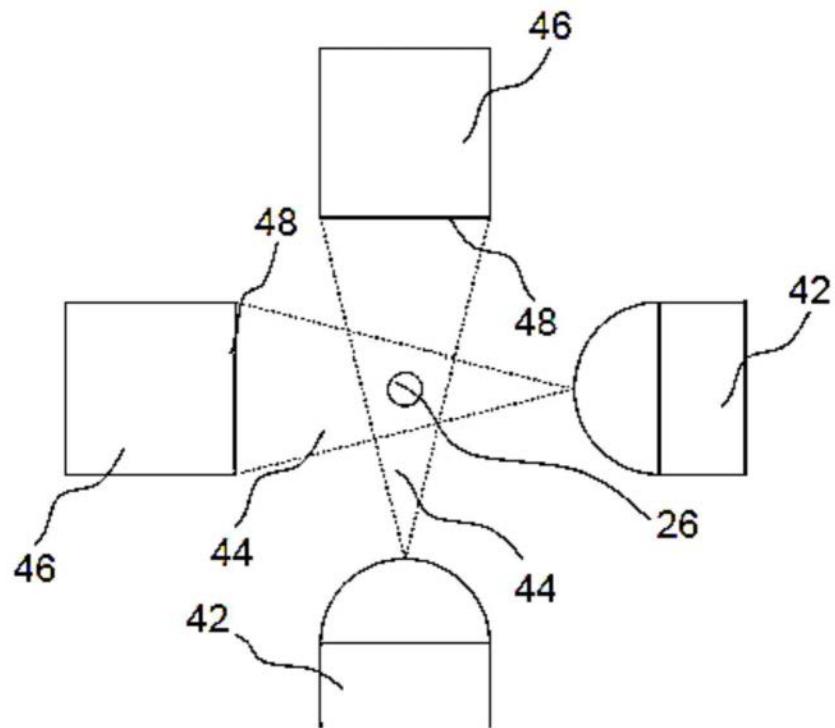


图2

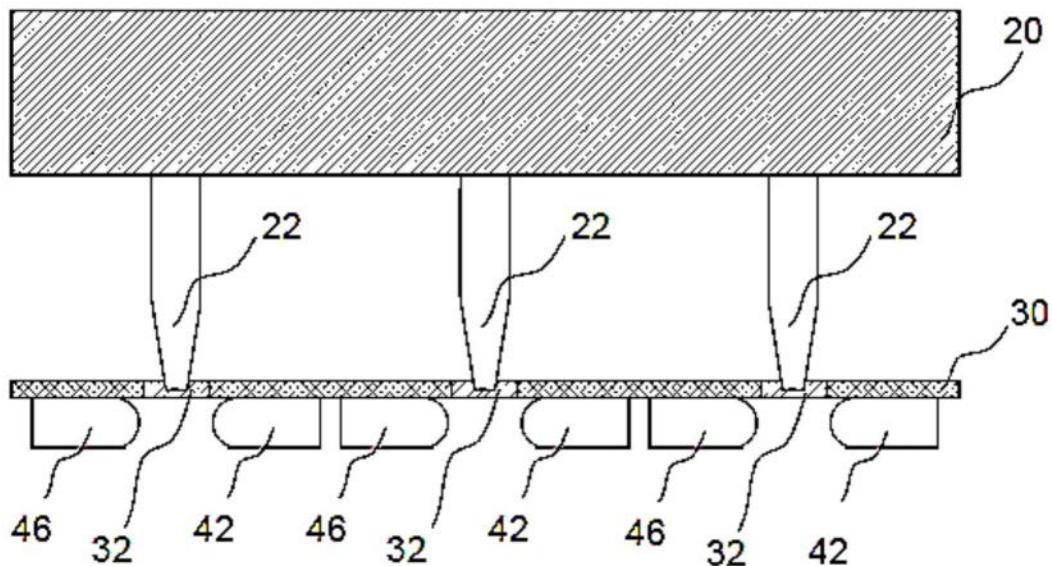


图3

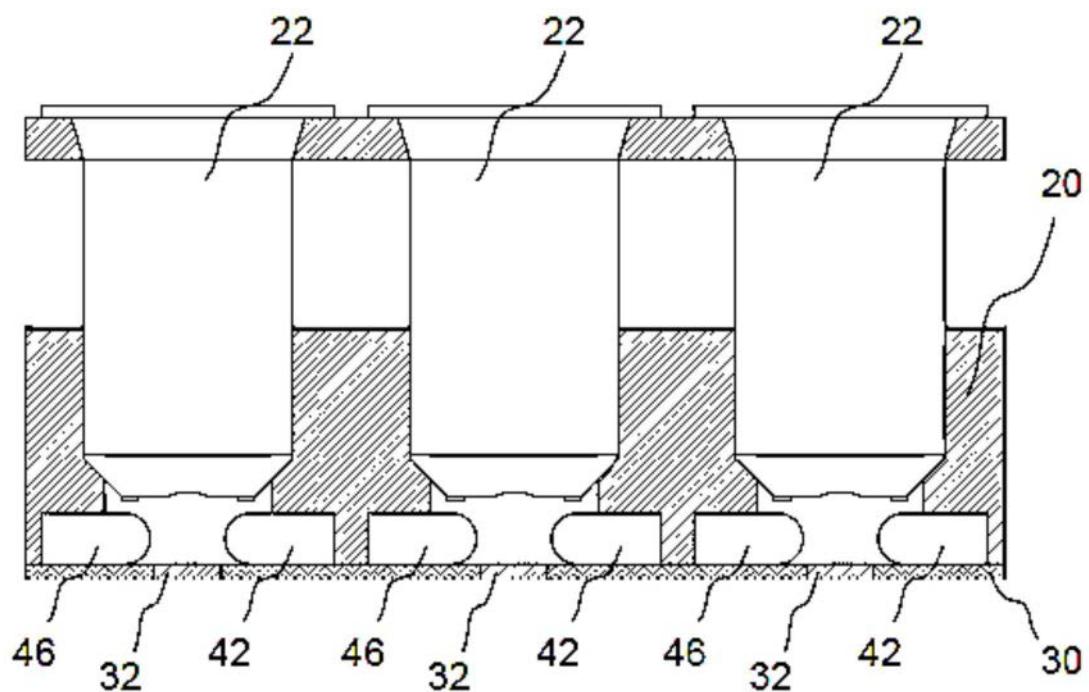


图4

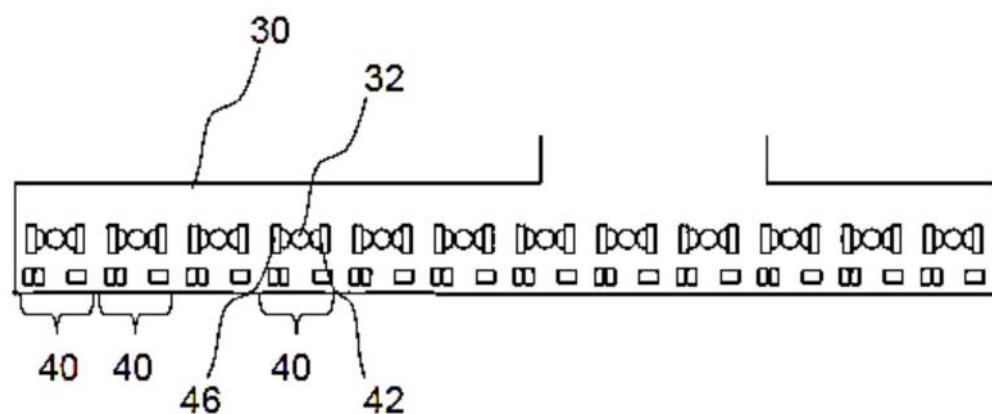


图5A

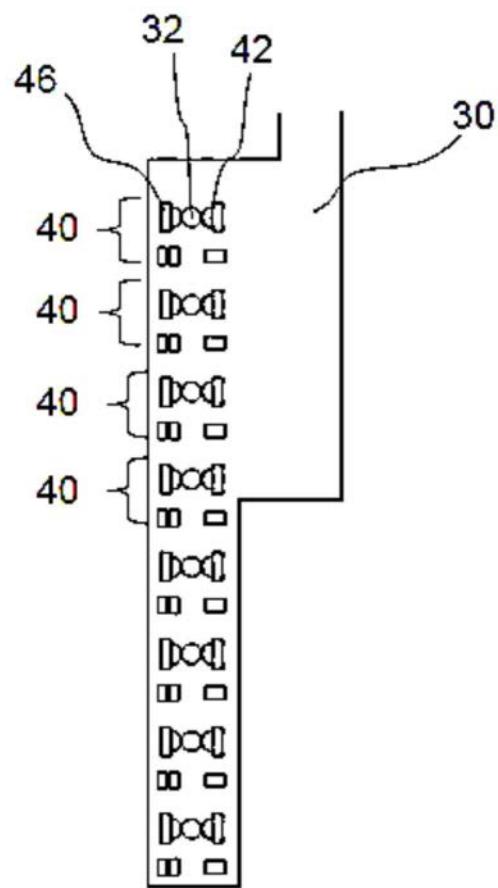


图5B

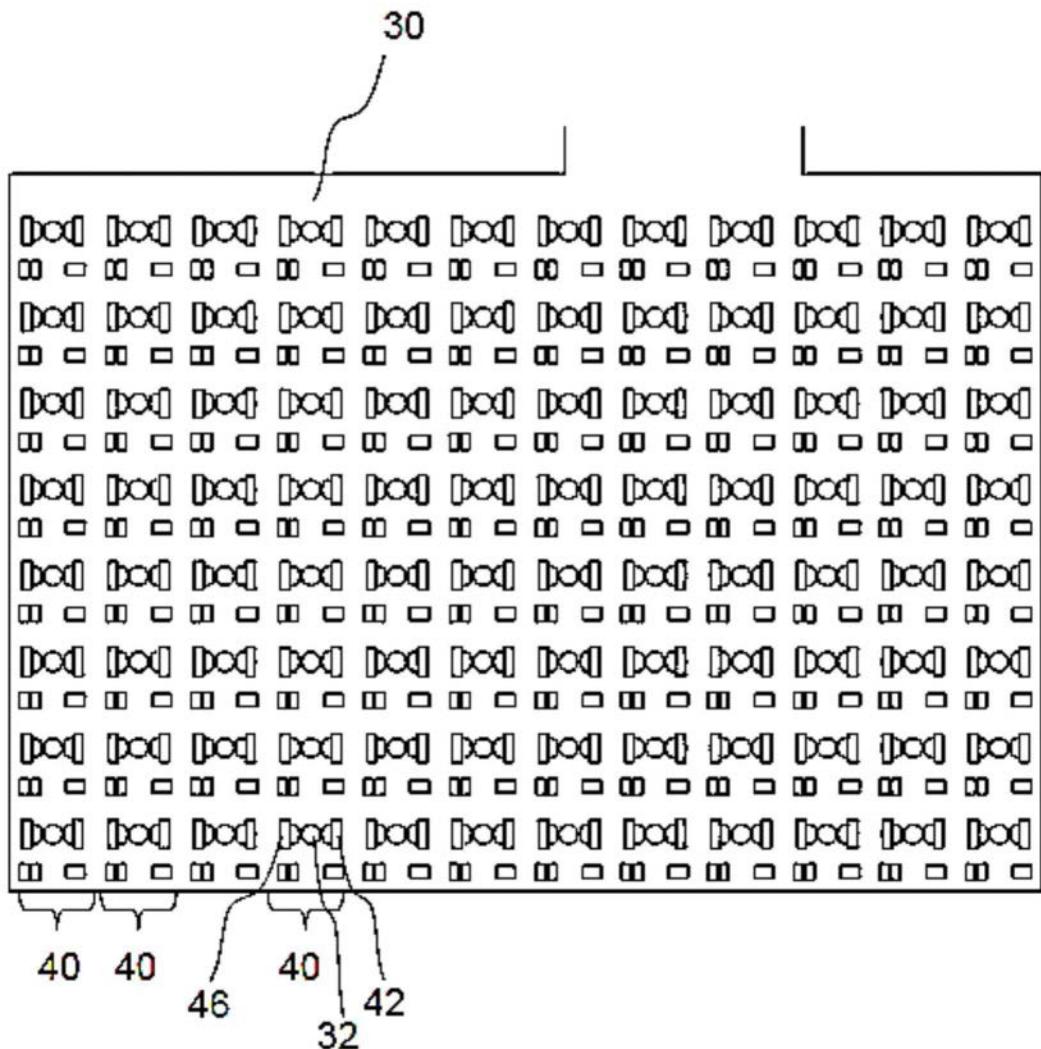


图6

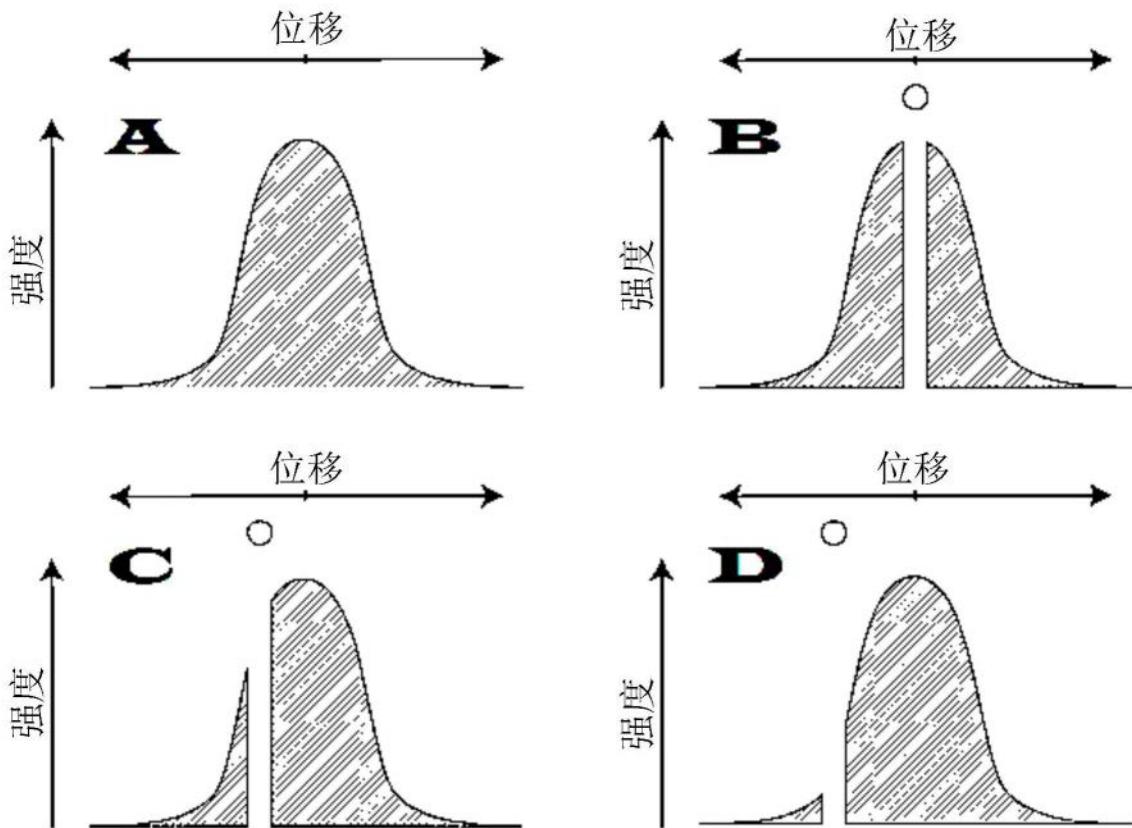


图7

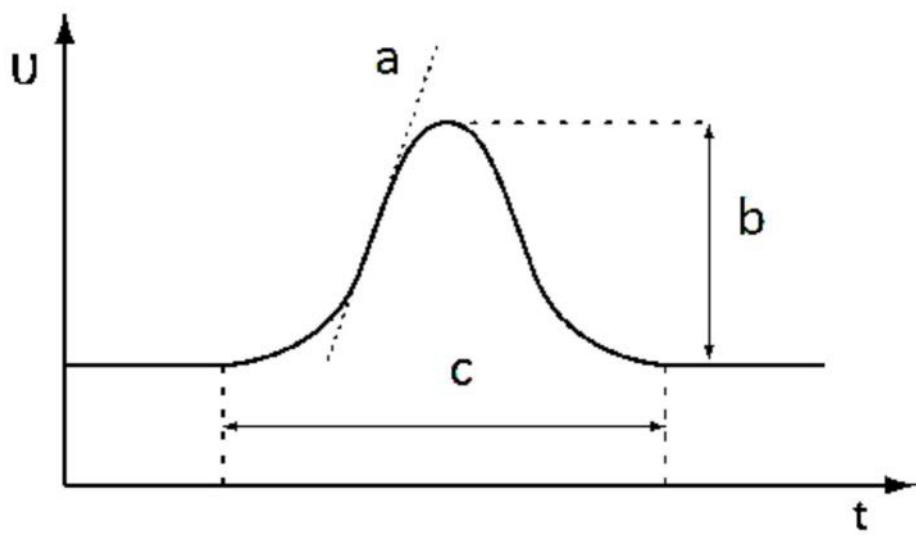


图8

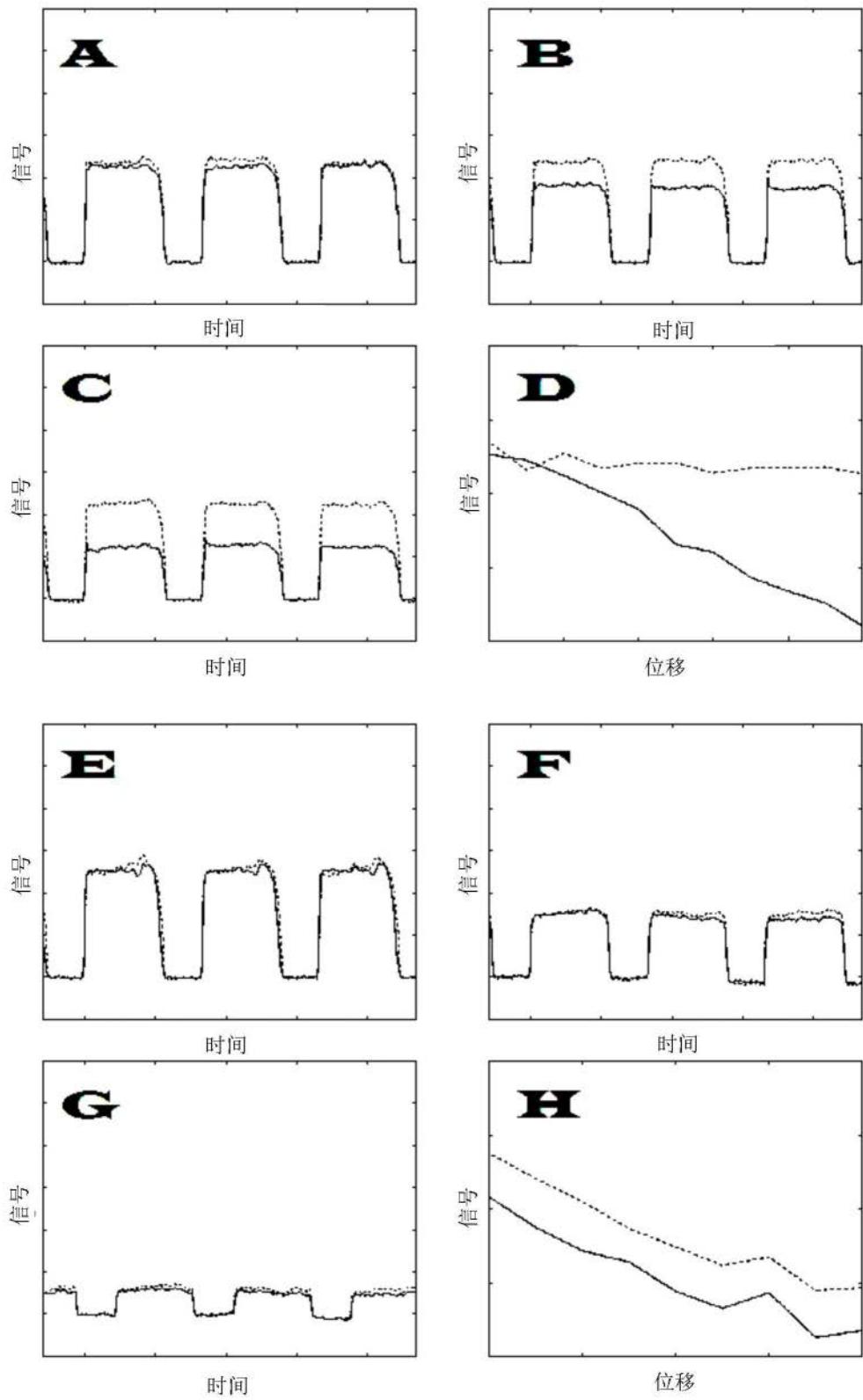


图9

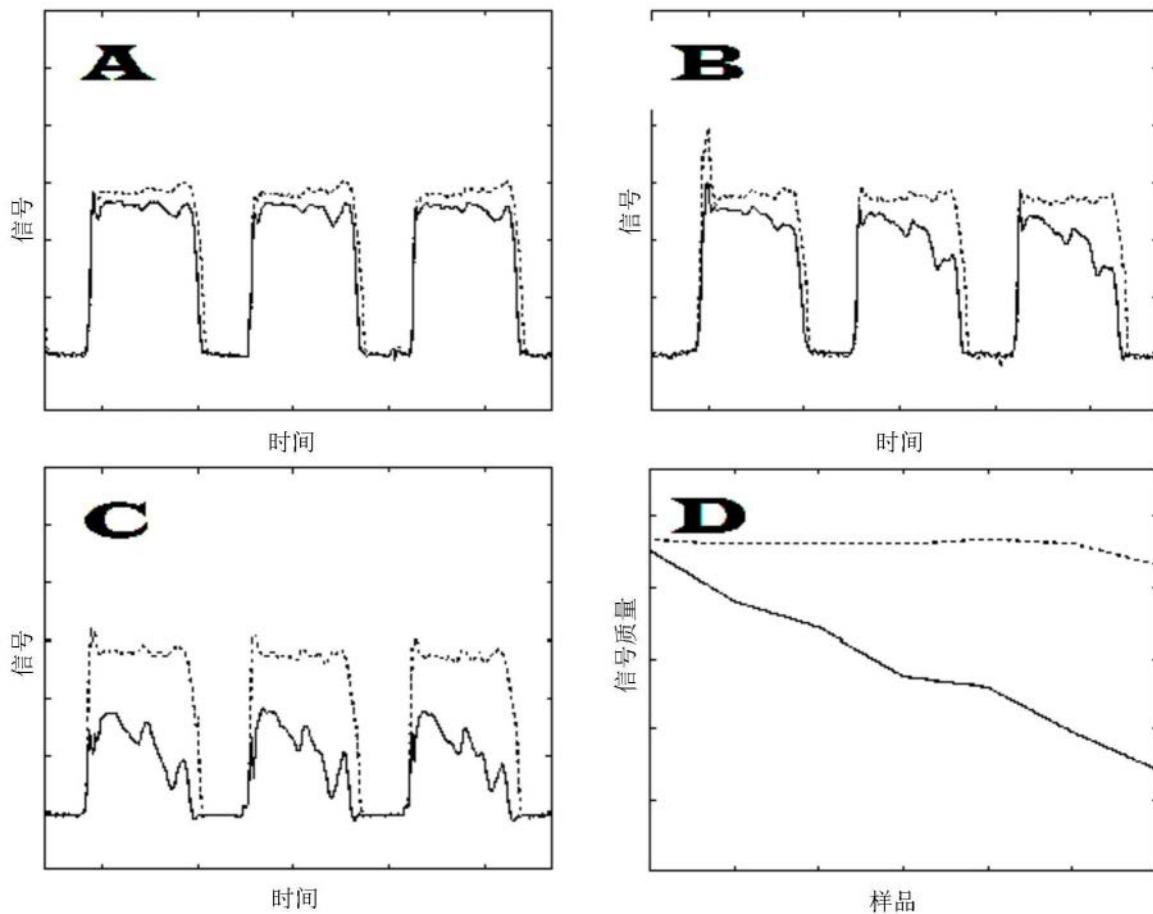


图10

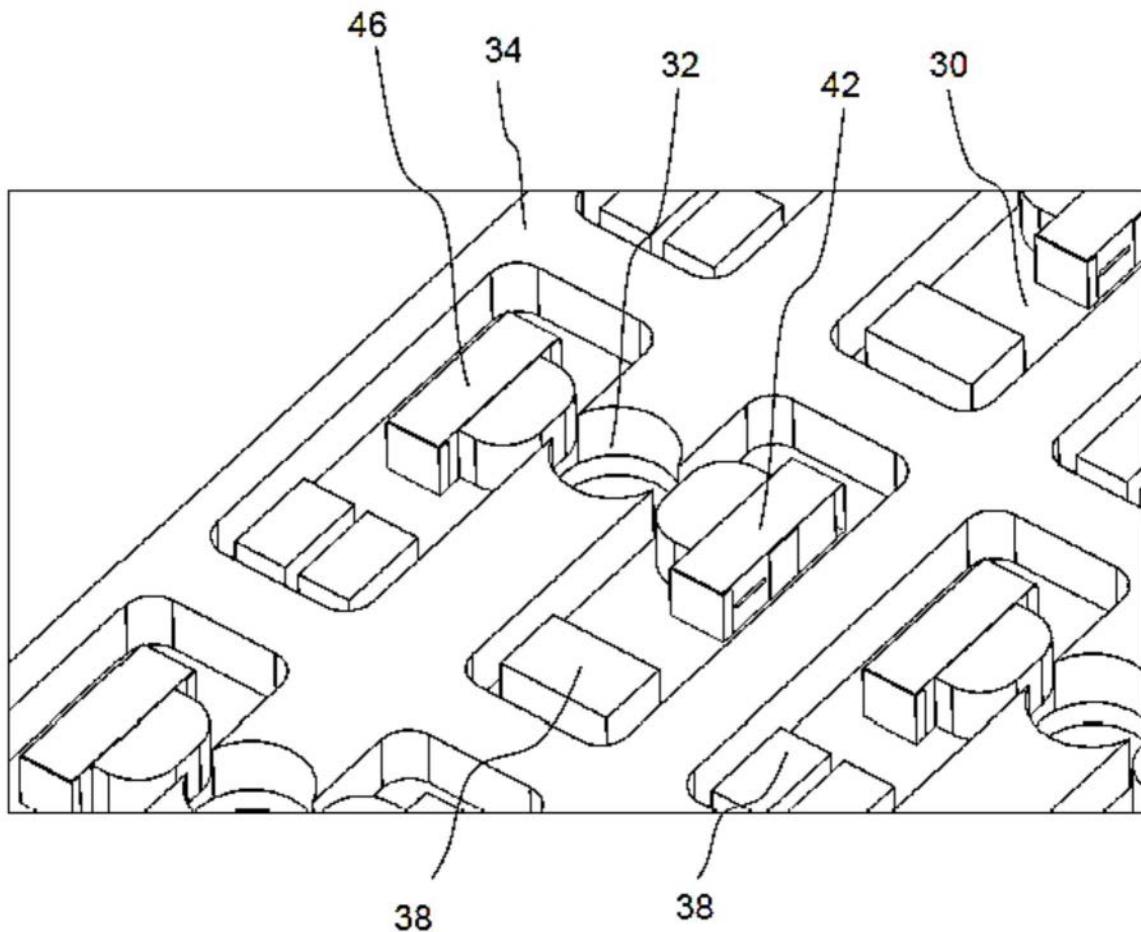


图11

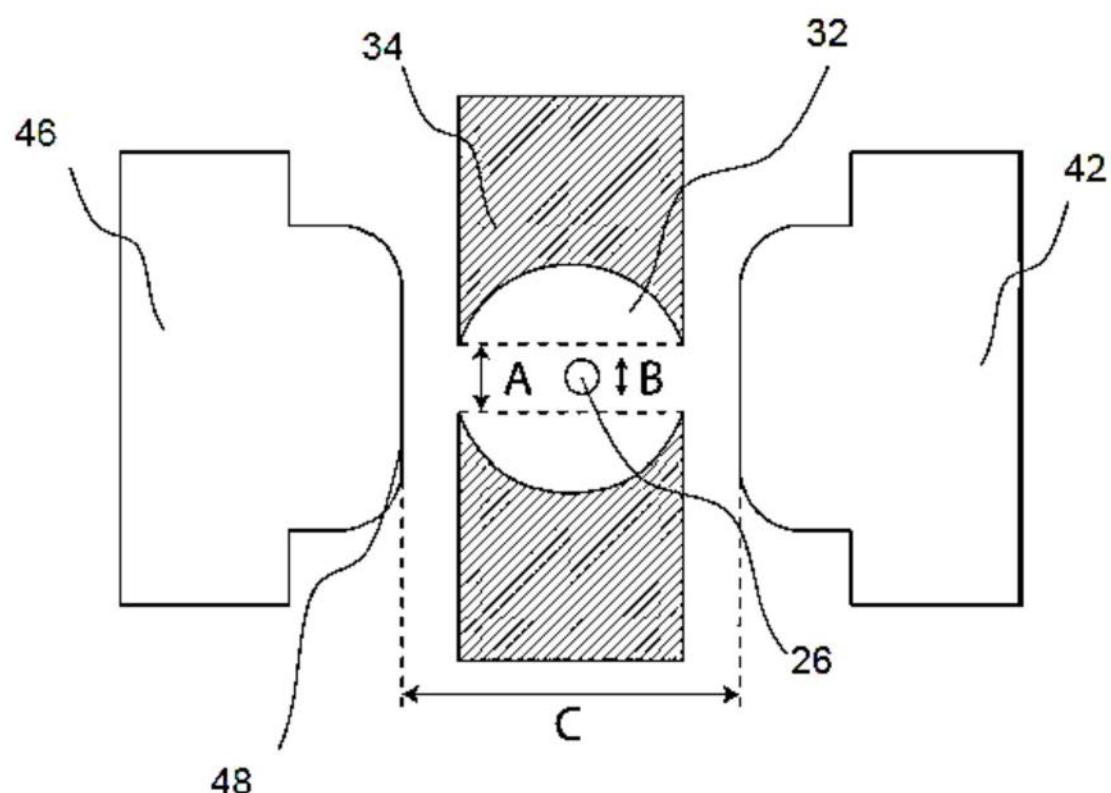


图12