



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111565828 A

(43)申请公布日 2020.08.21

(21)申请号 201880085940.1

(22)申请日 2018.12.27

(30)优先权数据

62/611,261 2017.12.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.07.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/067633 2018.12.27

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/133683 EN 2019.07.04

(71)申请人 富默乐有限公司

地址 美国马萨诸塞州贝德福德市

(72)发明人 大卫·维克霍姆

拉斯莫斯·林德布勒姆

(74)专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

代理人 崔玥

(51)Int.Cl.

B01F 1/00(2006.01)

B01F 15/00(2006.01)

B01F 15/02(2006.01)

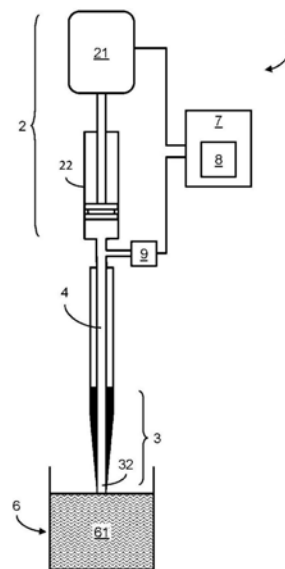
权利要求书2页 说明书13页 附图5页

(54)发明名称

自动液体转移优化吸移设备及方法

(57)摘要

本发明公开了一种自动液体转移优化吸移设备和方法。即,液体处理设备包括经由导管供应喷嘴(即,吸移管吸头)的泵、一个或多个压力传感器和电子控制器,并且其中吸移管吸头浸没在液体中。此外,一种自动液体转移优化吸移的方法包括致动泵以移动指定体积的液体,然后在完成泵致动后使系统停留到稳定状态的步骤。



1. 一种用于自动液体转移优化吸移的设备,包括:

泵;

吸移管吸头,所述吸移管吸头与所述泵流体连通,所述吸移管吸头包括具有相对于环境压力的工作气压的导管,所述工作气压具有上限阈值;

压力传感器,所述压力传感器连接至所述导管,所述压力传感器适于测量所述工作气压、所述环境压力以及由通过所述吸移管吸头抽吸或分配液体引起的所述工作气压的变化;以及

控制器,所述控制器与所述泵和所述压力传感器电连通,其中,所述控制器接收来自所述压力传感器的输入,指挥所述泵的速度,并且在由所述吸移管吸头抽吸或分配液体期间通过调节所述泵的速度来将所述工作气压保持在所述上限阈值处或低于所述上限阈值。

2. 根据权利要求1所述的设备,还包括:

框架;以及

致动器,所述致动器固定到所述框架上并且与所述控制器电连通,所述致动器在操作上连接到所述泵和所述吸移管吸头并且适于控制所述泵、所述吸移管吸头或两者的运动。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述泵包括:

马达;以及

注射器,所述注射器在操作上连接到所述马达。

4. 一种自动液体转移优化吸移的方法,包括:

提供根据权利要求1的设备;

抽吸或分配在所述吸移管吸头的所述导管中的液体;

调节所述泵的速度,以在所述液体的抽吸或分配期间将所述吸移管吸头的导管中的所述工作压力限制为等于或小于最大工作压力值的压力水平;

致动泵以移走所述导管中的空气体积,所述空气体积对应于待抽吸或分配的液体的体积。

5. 根据权利要求4所述的方法,还包括:

提供容纳所述液体的容器,所述液体具有未知的物理属性;以及

将所述吸移管吸头插入所述液体中以进行抽吸或分配。

6. 根据权利要求4所述的方法,还包括确定所述导管中的参考压力,所述参考压力是在所述导管中不存在任何液体期间所述导管中的压力。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述参考压力等于所述导管内和所述导管外的环境压力。

8. 根据权利要求4所述的方法,其中,抽吸或分配所述液体包括致动所述泵。

9. 根据权利要求4所述的方法,还包括利用所述压力传感器监测所述导管内的压力。

10. 根据权利要求9所述的方法,还包括步骤:通过计算所述压力传感器信号的移动平均值来滤波由所述压力传感器所得的测量值。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中,所述移动平均值通过计算在一段时间内的所有先前测量值的平均值来确定。

12. 根据权利要求4所述的方法,其中,在致动期间,所述控制器调节所述泵的速度以将所述导管中的工作压力保持在等于或小于所述最大工作压力值的压力水平。

13. 根据权利要求4所述的方法,还包括在所述泵已经被致动以移走所述导管中的所述空气体积之后,确认所述导管内的稳态压力响应。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,确认所述稳态压力响应包括测量所述压力响应随着时间的斜率。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中,所述斜率使用以下公式通过将时间间隔之前和之后的压力差除以所述时间间隔的持续时间来计算:

$$s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

其中s是压力响应的斜率(时间变化率),n是从斜率测量开始经过的时间间隔的数量,P是压力,以及 t_s 是时间间隔的斜率。

16. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述泵包括注射器和活塞,并且其中,致动所述泵包括在抽吸期间将所述活塞从所述注射器向外移动,以及在分配期间将所述活塞移动到所述注射器中。

17. 根据权利要求4所述的方法,其中,致动步骤以足够的速度进行以在所述导管内产生基本能够测量的压力变化。

18. 根据权利要求4所述的方法,其中,在一个时间常数的指数衰减周期之后,所述工作压力被计算为:

$$P_\tau = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

其中 P_τ 是所述工作压力, P_0 是所述参考压力, P_1 是所述活塞运动结束和所述指数衰减开始时的压力。

19. 根据权利要求18所述的方法,还包括随着所述工作压力的衰减而连续地监测所述工作压力直至达到所述值 P_τ 的步骤。

20. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述泵致动通过所述泵的速度的减速度来终止,所述减速度用作阶跃输入以产生所述工作压力的基本上能够测量的一阶响应。

21. 根据权利要求4所述的方法,还包括确定参数以使所述液体适于所述吸移设备的步骤。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述参数是由以下公式计算的参数:

$$t_f = c_1 * \tau + c_2$$

$$t_s = c_3 * \tau + c_4$$

$$S_0 = c_5 * \tau + c_6$$

其中 t_f 是移动平均滤波时间窗口, t_s 是斜率确定时间窗口, S_0 是稳态的斜率阈值,以及 c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 和 c_6 是针对特定吸移系统设计的经验确定系数。

自动液体转移优化吸移设备及方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据《美国法典》第35卷第119(e)条,本申请涉及并要求美国临时专利申请No.62/611,261的优先权,该临时专利申请标题为“自动液体类吸移设备和方法”,于2017年12月28日提交,通过引用将其全部公开内容并入本文。

技术领域

[0003] 本公开的主题总体上涉及液体处理方法,并且更具体地涉及自动液体转移优化吸移设备和方法。

背景技术

[0004] 自动液体处理仪器包括机器人,该机器人用于在指定容器之间转移特定量的液体(例如试剂或样品)。液体处理仪器可用在多种应用中,该多种应用包括细胞生物学、基因组学、法医学和药物研究。这些仪器帮助人类在广泛的体积范围内重复地传输液体,以提高操作的速度和效率,以及输送体积的精度和准确度。市售的液体处理仪器的示例包括但不限于由瑞士的门内多夫镇的帝肯贸易公司(Tecan Trading AG)提供的Freedom EVO系列、由美国内华达州雷诺市的汉密尔顿公司(Hamilton Company)提供的MicrolabVANTAGE系统和由美国马萨诸塞州沃尔瑟姆市的珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)提供的JANUS工作站系列。

[0005] 自动化液体处理过程的优点包括提高生产量和操作效率以及消除人为错误。这些优点取决于吸移操作的准确性和可重复性,以确保上述领域中的实验结果的完整性。

[0006] 为了获得良好的性能,液体处理仪器的控制参数必须因液体的特定类型而调整。控制参数可以很多,示例包括泵致动的速率、由泵致动的体积、探针浸入液体的深度、从液体中移出探针的延迟、以及从液体中移出探针的速度。

[0007] 液体处理仪器可以具有一组默认的控制参数,这对吸移具有与水非常相似特性的水或水溶液是很有用的。然而,如果仪器要使用的液体与水溶液相比具有实质上不同特性的液体,则必须校准和调整控制参数以确保这样的液体的准确和精确的吸移。新控制参数的校准是复杂且耗时的过程,并且通常由专家执行。此外,要求仪器的用户明确地指定与待吸移的液体相关联的控制参数组,同时编写自动化吸移协议。如果不正确地选择控制参数,则所产生的吸移操作的准确度和精度可能无法满足要求的规格。

[0008] 这些要求成为普通实验室工作人员使用先进液体处理仪器的障碍。即,对特定液体的新控制参数的校准需要时间和特殊训练。此外,液体处理操作的编程需要培训和经验。因此,在控制参数的确定和选择方面,需要简化自动液体处理仪器的用户体验。

[0009] 与此背景技术相关的专利包括以下:

[0010] 标题为“选择用于液体的吸移参数的方法”的美国专利No.8,357,544。’544专利描述了基于液体的液体处理器,其中液体处理器可以测量整个抽吸过程中的压力,并由测量结果生成压力曲线。’544专利的其它方面包括将测得的压力曲线与已知的压力曲线进行比

较,以及基于测得的压力曲线与已知的压力曲线的比较来确定分配吸移参数(例如,柱塞速度等)。

[0011] 标题为“评估给料操作的方法和设备”的美国专利No.7,694,591。’591专利描述了注射器和基于空气的液体处理器,该专利能够在整个抽吸/分配过程中监测压力,如果信号不同于已知和预期值,则检测错误,并且识别某些错误。

[0012] 标题为“评估液体给料操作的方法和装置”的美国专利No.6,938,504。’504专利描述了监测整个抽吸或分配过程中的压力的示例,并将其与用于液体和控制参数组的预定设定点范围进行比较以评估误差。

[0013] 标题为“在移置气垫时控制液体比例的方法”的美国专利No.6,662,122。’122专利描述了一个示例,该示例监测整个抽吸和分配过程中的压力和时间,并使用吸移系统内的已知的气体体积以及泵致动的参数来确定吸移操作的时间并将其与预期时间进行比较。

[0014] 标题为“计量液体体积的方法和用于执行该方法的设备”的美国专利No.7,197,948。’948专利描述了一种过程,该过程包括在抽吸期间泵的致动,并且其中控制分配以施加和保持特定的工作压力。在整个该过程中,通过基于压力测量值的计算来监测进入吸移管吸头的液体流量。当达到期望的体积时,泵被致动以降低该工作压力。基于抽吸的结果来确定分配参数。

[0015] 标题为“空气移走液体输送系统及相关方法”的美国专利No.8,096,197。’197专利描述了一种过程,该过程是监测吸移管吸头内部和外部压力以通过将柱塞移动超过设定点以保持较大的流率,然后将其移回到设定点来提高粘性吸移的速度。而且,’197专利描述了基于随着时间变化的压力监测吸头中的液体体积。

[0016] 标题为“估计流体特性并使用它们来提高计量流体的精度/准确度并提高检测故障模式的灵敏度/特异性”的美国专利No.7,634,367。’367专利描述了在抽吸期间监测压力以及从感测数据提取特征以评估粘度的过程。’367专利是基于确定的粘度的,并调整控制参数以提高准确度/精度。使用已知粘度的不同流体来生成校准曲线。通过将压力曲线/压力曲线的特征与已知粘度的那些特征拟合,可以找到未知流体的粘度。相对于抽吸和提取步骤所需的体积量可以基于检测到的粘度来校正。

[0017] 标题为“评估粘度的方法”的美国专利No.8,307,697。’697专利描述了在抽吸期间评估粘度的具体方法。该方法包括将从刚抽吸(环境)前和紧接在柱塞运动后的压力变化,与紧接在柱塞运动后的压力变化和柱塞运动后的某一固定时间之间的压力变化进行比较。具体地,’697专利测量柱塞运动期间的压力变化速率和柱塞运动之后的压力变化速率。’697专利还测量了在柱塞停止移动后的固定时间的压力。基于测量和计算,基于系统的校准来评估粘度。接下来,基于这些压力测量结果,校准方程以确定实际粘度。

发明内容

[0018] 在一方面,公开了一种用于自动液体转移优化吸移的设备。在一些实施例中,一种用于自动液体转移优化吸移的设备包括泵;与泵流体连通的吸移管吸头,该吸移管吸头包括具有相对于环境压力的工作气压的导管,该工作气压具有上限阈值;连接到导管的压力传感器,压力传感器适于测量工作气压、环境压力以及由通过吸移管吸头抽吸或分配液体引起的工作气压的变化;以及与泵和压力传感器电连通的控制器,其中控制器接收来自压

力传感器的输入、指挥泵的速度、并且在由吸移管吸头抽吸或分配液体期间通过调节泵的速度来将工作气压保持在上限阈值或低于上限阈值。

[0019] 在一些实施例中,本文所述的设备还包括框架;以及致动器,该致动器固定到框架并且与控制器电连通,致动器在操作上连接到泵和吸移管吸头并且适于控制泵、吸移管吸头或两者的运动。

[0020] 在一些情况下,本文所述的泵可包括马达;以及在操作上连接到马达的注射器。

[0021] 在另一方面,本文公开了一种自动液体转移优化吸移的方法。在一些实施例中,自动液体转移优化吸移的方法包括:提供本文所述的用于自动液体转移优化吸移的设备;抽吸或分配吸移管吸头的导管中的液体;调节泵的速度以在液体的抽吸或分配期间将吸移管吸头的导管中的工作压力限制为等于或小于最大工作压力值的压力水平;致动泵以移走导管中的空气体积,空气体积对应于待抽吸或分配的液体的体积。在一些实施例中,本文所述的方法还包括:提供容纳液体的容器,该液体具有未知的物理属性;以及将吸移管吸头插入液体中以进行抽吸或分配。在一些情况下,本文所述的方法还可包括确定导管中的参考压力,该参考压力是在导管中不存在任何液体期间导管中的压力。在其它实施例中,本文所述的方法还可包括用压力传感器监测导管内的压力。参考压力在一些情况下等于导管内和导管外的环境压力。在一些情况下,抽吸或分配液体包括致动泵。

[0022] 本文所述的方法还可包括通过计算压力传感器信号的移动平均值来对来自压力传感器的测量值进行滤波的步骤。本文所述的移动平均值可通过计算一段时间内所有先前测量值的平均值来确定。

[0023] 在一些情况下,本文所述的控制器可以在致动期间调节泵的速度,以将导管中的工作压力保持在等于或小于最大工作压力的压力水平。

[0024] 在一些实施例中,本文所述的方法还可包括在泵已被致动以移走导管中的空气体积之后,确认导管内的稳态压力响应。在一些情况下,确认稳态压力响应包括测量压力响应随着时间的斜率。在一些情况下,斜率使用以下公式通过将时间间隔之前和之后的压力差除以时间间隔的持续时间来计算:

$$[0025] \quad s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

[0026] 其中s是压力响应的斜率(时间变化率),n是从斜率测量开始经过的时间间隔的数量,P是压力,以及 t_s 是时间间隔的斜率。

[0027] 在一些实施例中,本文所述的泵可包括注射器和活塞,并且其中致动该泵包括在抽吸期间将活塞从注射器向外移动,以及在分配期间将活塞移动到注射器中。致动步骤在一些情况下可以以足够的速度进行,以在导管内产生基本能够测量的压力变化。

[0028] 在一个时间常数的指数衰减周期之后,本文所述的工作压力可以计算为:

$$[0029] \quad P_t = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

[0030] 其中 P_t 是工作压力, P_0 是参考压力, P_1 是活塞运动结束和指数衰减开始时的压力。在一些实施例中,本文所述的方法可包括随着工作压力的衰减而连续地监测工作压力直至达到值 P_t 的步骤。

[0031] 在一些实施例中,泵的致动是通过泵的速度的减速度来终止,该减速度用作阶跃

输入以产生工作压力的基本上能够测量的一阶响应。

[0032] 在一些实施例中,本文所述的方法还可包括确定参数以使液体适于吸移设备的步骤。参数可以通过以下公式计算:

$$[0033] \quad t_f = c_1 * \tau + c_2$$

$$[0034] \quad t_s = c_3 * \tau + c_4$$

$$[0035] \quad S_0 = c_5 * \tau + c_6$$

[0036] 其中 t_f 是移动平均滤波时间窗口, t_s 是斜率确定时间窗口, s_0 是稳态的斜率阈值,以及 c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 和 c_6 是针对特定吸移系统设计的经验确定系数。

附图说明

[0037] 因此,已经概括地描述了本公开的主题,现在将参考附图,附图不一定按比例绘制,并且其中:

[0038] 图1示出了可用于执行本公开的自动液体转移优化吸移方法的液体处理设备的示例的框图;

[0039] 图2示出了图1的液体处理设备的一个实例的具体示例的侧视图,该液体处理设备可用于执行本公开的自动液体转移优化吸移方法;

[0040] 图3A和图3B示出了在使用本公开的自动液体转移优化吸移方法进行抽吸水溶液期间的测量信号和系统响应的示例的曲线图;

[0041] 图4示出了在使用本公开的自动液体转移优化吸移方法抽取100%甘油期间的测量信号和系统响应的示例的曲线图;

[0042] 图5示出了使用本公开的液体处理设备的自动液体转移优化吸移的一般方法的示例的流程图;以及

[0043] 图6示出了使用本公开的液体处理设备的自动液体转移优化吸移的具体方法的示例的流程图。

具体实施方式

[0044] 现在将在下文中参考附图更全面地描述本公开的主题,在附图中示出了本公开的主题的一些实施例但不是全部实施例。相同的数字始终表示相同的元件。本公开的主题可以以许多不同的形式来体现,并且不应被解释为限于本文阐述的实施例;相反,提供这些实施例是为了使本公开满足适用的法律要求。实际上,本公开的主题所属领域的技术人员将想到本文阐述的本公开的主题的许多修改和其他实施例,其受益于在前述描述和相关联的附图中呈现的教导。因此,应当理解,本公开的主题不限于所公开的具体实施例,并且旨在将修改和其它实施例包括在所附权利要求的范围内。

[0045] 在一些实施例中,本公开的主题提供了一种自动液体转移优化吸移的设备和方法。本公开的自动液体转移优化设备和方法能够转移液体,而与液体的属性无关,并且不需要这种液体属性的现有知识。本公开的自动液体转移优化设备和方法涉及使自动液体处理仪器上的液体转移操作的某些方面自动化以简化此类仪器的用户体验。与传统的自动液体处理仪器相比,本公开的自动液体转移优化设备和方法提供了手段以减少或完全消除:

[0046] (1) 当对自动液体处理器编程时指定液体属性的必要性,以及

[0047] (2) 校准用于要处理的每种特定液体的吸移参数的必要性。

[0048] 在一些实施例中,本公开的自动液体转移优化吸移设备和方法可用于通过使吸移操作的一些方面自动化来改善自动液体处理仪器的用户体验,该吸移操作的一些方面可另外由用户明确地编程。例如,自动液体转移优化吸移设备和方法可用于绕开与各种液体属性相关的吸移参数的精细校准,使得自动液体处理仪器可以准确且精确地实施吸移操作,而不需要待吸移的液体的属性的现有知识。

[0049] 在当前技术的情形下,自动液体处理仪器的控制参数必须根据待转移液体的属性就每次吸移操作进行具体校准。这是一个精密且耗时的过程,该过程通常必须由培训过的专家来执行。此外,在对用于特定液体的控制参数校准之后,当对自动液体处理器进行编程时,用户需要指定吸移方案的每个步骤中使用的液体类型。这种不便和复杂性可能阻止普通实验室工作人员使用自动液体处理器来执行他们的吸移任务,该吸移任务通常手动实施。因此,在一些实施例中,本公开的自动液体转移优化吸移设备和方法可用于减少或完全消除这些不便,并且在没有液体属性的现有知识的情况下实现准确且可重复的吸移。即,自动液体转移优化吸移设备和方法使得能够自动实时地适配控制参数以适合系统遇到的任何液体。

[0050] 图1是可用于执行本公开的自动液体转移优化吸移方法的液体处理设备1的示例的框图。液体处理设备1是吸移装置,并且是本公开的自动液体转移优化吸移设备的示例。

[0051] 液体处理设备1包括经由导管4与喷嘴3流体连通的泵2。泵2能够计量特定的体积并且可以在机构方面改变。在一个示例中,泵2是注射泵,该注射泵包括由马达21驱动的注射器22。在一个示例中,泵2可以是产生正压和/或负压(即,真空)的调节源的空气泵,其与流量传感器(未示出)和阀(未示出)一起可以用于计量体积。在一个示例中,导管4填充有空气。在另一个示例中,导管4可以全部地或部分地填充有系统液体,例如水,该系统液体减少喷嘴3和泵2之间的空气体积。

[0052] 喷嘴3具有孔口32,通过该孔口液体被吸入喷嘴3或从喷嘴3被喷射出。在一个示例中,喷嘴3可以永久地固定到液体处理设备1。在另一个示例中,喷嘴3可以是可移除的喷嘴,例如可移除的和一次性的吸移管吸头。因此,喷嘴3在下文中被称为吸移管吸头3。在一个示例中,液体处理设备1包括在导管4中的一个或多个压力传感器9。压力传感器9用于测量导管4和/或吸移管吸头3中的气压和/或液体压力。液体处理设备1还包括电子控制器7,该电子控制器还可以包括优化算法8。电子控制器7和/或优化算法8可以用于处理来自压力传感器9的信息并且控制泵2(例如,注射泵)的致动。

[0053] 进一步地,设置有相对于液体处理设备1的吸移管吸头3的容器6。该容器6保存一定量的液体61。在液体处理设备1中,吸移管吸头3的孔口32插入液体61中,使得孔口能够抽吸或分配液体61。

[0054] 存在控制参数的集合,其控制通过自动液体处理装置(例如液体处理设备1)的吸移操作(例如抽吸或分配)的执行。这样的控制参数可以包括泵致动的速率、泵致动的完成和从液体61中移除吸移管吸头3之间的延迟、以及从液体61中移除吸移管吸头3的速率。控制参数必须进行调制和优化以适合特定液体的属性,以确保该液体吸移的可重复且无误差。因此,在一些实施例中,本公开的液体处理设备1和方法提供对传感器数据的分析以实时调整吸移控制参数,以便在没有被吸移的液体61的属性的现有知识的情况下最大化吸移

性能。更具体地,液体处理设备1和方法在液体处理操作期间识别吸移管吸头(例如,吸移管吸头3)中的气压的一阶系统响应,以便确保无误差的抽吸和分配,并且预测操作将完成时的时间。

[0055] 本公开的液体处理设备1和方法可以允许检测某些误差,这些误差将指示失败的吸移操作。在实验室环境中,在对液体处理器进行编程以与特定液体一起使用方面无经验的用户可以容易地和直观地、在最少培训的情形下使用自动液体处理器进行工作,在该自动液体处理器上实现了本文讨论的算法。即,对液体处理器进行编程以与特定液体一起使用方面无经验的用户可以容易地和直观地、在最少培训的情形下利用本公开的液体处理设备1和方法来工作,该在设备1和方法中已经实现的本文讨论的算法(例如,优化算法8)。

[0056] 现在参考图2,其是图1所示的液体处理设备1的一个实例的具体示例的侧视图,其可用于执行本公开的自动液体转移优化吸移方法。如图所示,液体处理设备1包括但不限于泵2、与通向泵2的导管4密封连接的如上所述(图1中)的吸移管吸头3、电子控制器7、优化算法8、压力传感器9、以及可使泵2和吸移管组件垂直移动的垂直线性致动器5。

[0057] 特别地,图2示出了泵2的一个示例的更多细节。即,在该示例中,泵2可以是注射泵,该注射泵包括但不限于驱动导向螺杆24的马达21、线性运动导向件23和注射器22。垂直线性致动器5可以包括但不限于驱动致动器导向螺杆53的致动器马达51、致动器线性运动导向件52,并且全部附接到液体处理设备1的固定框架54。

[0058] 图2的液体处理设备1可以以图1所示的方式连接到电子控制器7。电子控制器7可以是(例如)通用计算机、专用计算机、个人计算机、微处理器或其它可编程的数据处理设备。电子控制器7用于提供处理能力,例如存储、解释和/或执行软件指令,以及控制液体处理设备1的整体操作。电子控制器7和/或优化算法8能够但不限于生成信号、接收信号、处理信号、发送运动命令和/或处理任何信息或数据,以便执行本文所述的电子功能以及任何其它功能。

[0059] 排气吸移装置,诸如图1和图2的液体处理设备1,在理论上可被建模为包括质量、电容和电阻的二阶系统。二阶系统包括两个能量存储元件,通常以弹簧的形式作为电容和质量的惯性,并且可以用二阶微分方程建模。二阶系统的响应大大地取决于系统中的组件的性质,但是这是可以理解的现象。例如,二阶电气系统可以包括电感器、电容器和电阻器。在这种系统中,能量可以存储在电容器和电感器中。在吸移装置中,“质量”指的是吸移管吸头内的液体体积,“电容”指的是吸移管吸头中的液体与泵之间的可压缩空气体积,并且“电阻”指的是通过吸移管吸头的孔口的流体的受限流动。这种装置可以以两种模式存储能量:(1)在可压缩空气体积电容中,和(2)在液体的惯性中。

[0060] 图3A、图3B和图4是在使用本公开的自动液体转移优化吸移设备(例如,液体处理设备1)和方法抽吸液体期间测量的压力响应的示例的曲线图。更具体地,图3A示出了曲线图300,图3B示出了在抽吸水期间测量的压力响应的曲线图310,图4示出了在抽吸100%甘油期间测量的压力响应的曲线图400。

[0061] 现在参考图3A的曲线图300和图4的曲线图400,说明了本公开的自动液体转移优化吸移设备(例如,液体处理设备1)和方法的一些方面。图3B的曲线图310将在下面更详细地说明。在图3A中,曲线图300示出了在设备致动期间封闭的空气体积的压力响应800。在完成用于期望体积的注射泵2的致动之后,压力响应800在返回到稳态条件802时表现出指数

衰减801。特别地,压力响应800停留到稳态条件802,关于稳态没有显著振荡。该结果示出了液体处理设备1是过阻尼二阶系统,这表明与电阻和电容的影响相比,质量惯性(例如,进入或离开吸移管吸头3的流体的动量)的影响是可忽略的。因此,液体处理设备1可以更简单地被建模为一阶系统,该一阶系统包括电容和电阻,该电容和电阻分别以可压缩空气体积形式在吸移管吸头3中的液体61和通过吸移管吸头3的孔口32的受限流动的液体之间。泵2的致动可以看作是一阶系统的输入。

[0062] 为了描述本文所公开的方法,由这种装置(即,图1和图2的液体处理设备1)实施的液体的抽吸或分配可分成两个阶段。在第一阶段,泵2被致动以移走吸移管吸头3中的空气体积,该空气体积对应于将移入或移出吸移管吸头3的液体61的期望体积。由于导管4中的空气的可压缩性,移入或移出吸移管吸头3的液体将滞后于泵2的致动。因此,在泵2完成其致动时,导管4中的空气将以压缩或膨胀状态存在,从而具有相对于仪器外部的环境压力以压力或真空形式存储的能量,由此导致液体继续移入或移出吸移管吸头3。第二阶段在完成期望体积的泵致动后开始,并且持续直到导管4中的气压停留至与仪器外部的的气压平衡,此时液体不再移入或移出吸移管吸头3。此时抽吸或分配完成并且吸移管吸头3可以从液体61移除。

[0063] 在吸移操作过程中,装置内的封闭空气体积相对于系统外部环境压力的压力或真空在本文将被称为“工作压力”。在系统内部相对于系统外部处于真空的特定情况下,如在抽吸过程中,工作压力将被指定为“负工作压力”。在系统内相对于系统外部处于升高的压力的特定情况下,如在分配过程中,工作压力将被指定为“正工作压力”。

[0064] 在吸移操作的第一阶段期间,泵2被致动,并且工作压力的变化在导管4内的空气体积中增大。如果允许工作压力增长太多,则可能发生误差导致不准确的吸移体积。在抽吸过程中,负工作压力有可能变得很剧烈,使得吸移管吸头3内的压力下降到被抽吸的液体61的蒸汽压力之下,导致液体61蒸发并在吸移管吸头3中产生气泡。这种类型的误差可以被称为“气穴”,并导致被转移体积的准确度很低。在分配过程中,吸移管吸头3内的液体61应该被允许平稳地和黏合地流出吸移管吸头3。如果正工作压力太剧烈,则吸移管吸头3中心的液体61可以比覆盖于吸移管吸头3内壁的液体更快地流动,导致液体处理设备1内的加压空气逸出吸移管吸头3而不是逸出全部期望体积的液体。这种类型的误差可以被称为“隧穿”,这也导致被转移体积的准确度低。

[0065] 在吸移操作的第一阶段期间,本文公开的一些方法涉及通过限制导管4中的工作压力来限制存储在电容中的能量,同时该工作压力在泵致动期间由压力传感器9测量,以免引起吸移误差。通过在吸移操作的第一阶段期间限制导管4内的空气体积的工作压力,可以避免气穴或隧穿,而无论被抽吸或分配的液体61的属性如何。可以通过在吸移操作的第一阶段期间调节泵致动的速率来限制工作压力。

[0066] 在吸移操作的第二阶段期间,本文公开的一些方法涉及预测和确认工作压力停留到与液体处理设备1外部的环境压力平衡的正确时间,这意味着液体不再离开或进入吸移管吸头3并且吸移操作完成。如果在工作压力停留到稳定状态之前将吸移管吸头3从液体61中移除,则可能发生吸移体积误差,因为与由泵致动的体积相对应的液体总体积没有从吸移管吸头3中完全抽吸或分配。如果在已经达到平衡之后吸移管吸头3保持在液体61中一段时间,则降低了操作的效率。因此,本文所述的方法包括以及时地确认已经达到平衡状态,

使得吸移操作的执行可以有效地进行。

[0067] 在一些实施例中,如下描述了在吸移操作的第一阶段期间限制工作压力的方法。在一个示例中,现在再次参考图3A的曲线图300和图4的曲线图400,本文所述的方法在抽吸或分配之前开始于参考压力803 (P_0) 的测量。例如,参考压力804可以是当导管4中不存在液体时导管4中的压力。参考压力803在注射泵2被致动之前的一段时间测量,但是可以在吸移管吸头3被降低到液体61中之前或之后测量。

[0068] 本文所述的方法继续进行泵2的致动以移走吸移管吸头3中的空气体积,该空气体积与待抽吸或分配的液体的期望体积相关联。泵致动的初始控制参数,例如泵速,对于任何吸移操作都是相同的,而与待转移的液体61无关。优选地,用于泵致动的默认控制参数提供足够的泵送速率,以在任何吸移操作期间产生工作压力的基本上可测量的变化。在一个实施例中,初始控制参数可以基于要抽吸或分配的液体的体积来确定。

[0069] 在泵致动期间,液体处理设备1内的工作压力被监测。较低粘度的液体通常在流经吸移管吸头3的孔口32时具有较小的阻力,因此当吸移这些液体时,工作压力在泵致动期间不能显著地增加。较高粘度的液体在流经吸移管吸头3的开口或孔口32时将趋于具有更大阻力,并且因此在泵致动期间工作压力可以增加至引起吸移误差的水平。如果在泵致动期间工作压力接近预定阈值804 (见曲线图400),则泵2的运动减慢或停止以防止工作压力增大到上述误差可能发生的点。泵2的致动被控制使得工作压力不超过预定阈值。

[0070] 在一些实施例中,当工作压力达到阈值时,泵2的运动可以完全停止。当泵2停止时,例如在泵停止时间805处 (见曲线图400),当液体进入或离开吸移管吸头3时,工作压力将立即开始衰减。当工作压力衰减至超过下阈值806 (见曲线图400) 时,泵2的致动可以再次开始。在一些情况下,泵2的致动可以暂停和恢复多次,以便完成输送期望体积所需的泵2的完全致动,而不超过工作压力上限阈值。上限阈值和下阈值的值与特定吸移装置和吸移管吸头3的设计有关,并且可以凭经验确定。

[0071] 在一个示例中,泵2的速度通过控制回路来调节,该控制回路将工作压力作为输入,并且将泵速度作为输出。在该示例中,如果在泵致动期间工作压力接近上限阈值,则泵2的速度通过控制回路来调节,以便将工作压力保持达上限阈值或低于上限阈值。这种控制模式可以允许更快地执行吸移操作。

[0072] 当泵2已经移走抽吸或分配相关液体体积所需的空气体积时,泵2停止。值得注意的是,泵2不应该被致动以移走比与待抽吸或分配的液体的期望体积相关联的体积更多的体积。

[0073] 吸移操作的第二阶段在泵2完成对于期望体积的致动时开始,例如在泵致动完成时间807。泵致动的停止是改变至一阶系统的输入,将输入从某个正值或负值调整为零。如果泵运动以足够的减速度停止,则输入的变化可以被评估为阶跃输入。一阶系统对阶跃输入响应由时间常数参数来表征,这是在信号和能量系统模型的研究中理解的原理。时间常数是描述系统响应于输入变化的速度的时间段。时间常数通常被认为是在向系统输入阶跃后系统达到稳态响应的63.2% (等于 $1-1/e$) 所需的时间段。5个时间常数的周期被认为是纯一阶系统达到稳态响应的99.3%所需的时间,在这一点,系统通常可以被认为已经达到稳态。因此,如果可以实时确定一阶系统对阶跃输入的响应的时间常数,则可以合理地预测系统达到稳定状态所需的时间。如果系统响应于阶跃输入的变化幅度是已知的,则可以

实时地确定时间常数。系统响应于阶跃输入的从正值或负值到零的变化幅度可以被确定为在阶跃输入之前测量的系统响应与已知的稳态平衡响应于零输入之间的差。

[0074] 在吸移操作期间,从泵2停止致动的时间开始,工作压力在返回到稳态条件802时以指数形式(即,指数衰减801)衰减。在本文公开的一些方法中,实时确定指数衰减中的该压力响应的时间常数,以便预测达到稳态条件802所需的时间,在这一点处认为完成了抽吸或分配。这是可能的,因为工作压力的变化幅度可以被确定成使用在吸移操作开始之前测量的参考压力803 (P_0) 作为平衡值,以及通过使用在泵2停止致动时测量的工作压力作为特征一阶响应的初始值。通过测量该衰减压力响应的时间常数,可以推断出响应停留到稳态平衡的时间。这样,不管被抽吸或分配的液体61的属性如何,压力响应提供足够的信息以预测吸移操作何时将完成。

[0075] 就液体处理设备1而言,在抽吸或分配的第二阶段期间,多种因素可以影响压力响应的指数衰减。主要因素包括要抽吸或分配的液体61的属性、吸移设备的几何形状和设计以及吸移管吸头3的几何形状和设计。一些因素可能具有在吸移操作之间变化的微小影响,例如在任何给定时间内吸移管吸头3中的液体体积。在液体处理设备1之外的环境因素,例如温度、环境压力和湿度,也可以影响压力响应。当被认为是一阶系统时,吸移系统的独特考虑是当液体存在于处于稳态条件802的吸移管吸头3中时封闭空气体积810的残余真空。如果例如在抽吸操作之后液体在吸移管吸头3中处于稳态平衡,则轻微的负工作压力(即相对于吸移管吸头3外部环境压力的真空)存在于处于稳态下的液体处理设备1中,该轻微的负工作压力将液体61保持在吸移管吸头3中。该残余真空的大小取决于吸移管吸头3中的液体体积、该液体的密度和吸移管吸头3的设计以及液体处理设备1内部的空气体积。因此,残余真空和最终稳态响应的大小可以随操作而变化。

[0076] 由于液体处理设备1的独特考虑,在一个实施例中,时间常数(τ)从其通常接受的定义修改以适合特定吸移系统设计的特征。在一个示例中,时间常数被定义为压力响应达到稳态响应的40%所需的时间段。为了计算一个时间常数的时间段之后的工作压力的目的,稳态被认为等于在操作之前测量的环境参考压力。在一个示例中,在注射器活塞完成其运动所需体积(在泵致动完成时间807)时,工作压力测量结果记录为 P_1 ,并且时间记录为 t_1 。在一个时间常数(P_τ)的时间段之后的工作压力水平通过下式计算:

$$[0077] \quad P_\tau = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

[0078] 此处

[0079] P_0 是在泵致动之前测量的参考压力(参考压力803),以及

[0080] P_1 是在泵致动结束和工作压力的指数衰减801开始时测量的压力。

[0081] 工作压力在其衰减(指数衰减801)时被连续地监测,直至达到 P_τ 的值,此时将时间记录为 t_τ 808。然后,时间常数 τ 被计算为 t_1 和 t_τ 之间的差:

$$[0082] \quad \tau = t_\tau - t_1$$

[0083] 在一个示例中,在阶跃输入之后达到稳定状态之前经过的多个时间常数周期必须与时间常数定义一起修改以适合具体的吸移系统设计的特征。继续以上示例,在根据一个实施例的系统中,利用在40%衰减到稳态时确定的时间常数,可以在10个时间常数的周期之后实现稳态。时间常数定义的参数和达到稳态的多个时间常数彼此约束,并且可以基于系统设计而变化。这些参数可以凭经验确定。

[0084] 由于对系统的许多上述影响,即使对于利用相同控制参数抽吸的相同液体,压力响应也可以在操作之间有略微变化。为了克服这个方面并提高所公开方法的可靠性,可以通过监测压力响应随着时间的变化率来确定稳态预测。在一个示例中,在一定时间间隔内计算压力响应变化率。通过将每个时间间隔之前和之后的压力差除以该时间间隔的持续时间,如下计算变化率S。

$$[0085] \quad s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

[0086] 此处

[0087] s是压力响应的变化率,

[0088] P是在具体时间间隔测量的压力,

[0089] n是从压力响应变化率测量开始起经过的时间间隔的数量,以及

[0090] t_s 是时间间隔的变化率。

[0091] 在一个示例中,当压力响应的变化率下降到阈值以下时,意味着压力响应在一段时间内变化很小,可以确认该系统已经达到稳态。因此,根据本公开的方法的一个实施例,必须满足两个条件以确保吸移操作的完成:系统必须在泵致动完成时间807之后等待10个时间常数的周期,以及系统必须通过等待直到压力响应的变化率下降到阈值以下以确认压力响应已经达到稳态条件802。图3B示出了这个原理,此处,曲线图310中的曲线850示出了工作压力的斜率,该工作压力的斜率由系统在图3A的曲线图300中示出的相同的200uL水抽吸期间计算出的。图3B中的曲线图310与图3A中的曲线图300同步,并且示出了与关键参数(诸如时间常数时间808、预测结束时间809和确认结束时间802)相关的斜率(变化率)响应的特征。当斜率降到某个阈值以下时,从该斜率测量值确定确切的结束时间802。另外,在一个示例中,通过计算压力传感器信号的移动平均值来滤波来自压力传感器9的测量值。优选地,来自压力传感器9的压力测量值被以恒定的数据速率连续地生成。通过计算当前测量的某个时间窗口内的所有先前测量的平均值来确定移动平均值。优选地,滤波的压力信号的输出是在以上压力响应变化率计算中被考虑的压力值。

[0092] 在一个示例中,上述参数(例如,移动平均滤波器的时间窗口、压力响应变化率计算的时间间隔、以及对于确认稳定状态的压力响应变化率阈值)被确定为时间常数 τ 的函数。不管被抽吸或分配的液体61的属性如何都能使得实现最优系统响应。例如,非常粘稠的液体衰减到稳定状态将具有相对长的时间常数和很长的相关指数。在接近该衰减结束时,压力响应将非常缓慢地变化,因此必须在长时间段内测量变化率以便获得足够的分辨率。相比之下,水溶液将具有相对短的时间常数,并且将非常快地、可能比测量粘性液体的变化率的时间段更快地达到稳态。如果粘性液体抽吸的最佳参数用于确定水溶液抽吸的稳定状态,则操作将不会非常有效。如果水溶液抽吸的最佳参数(包括测量变化率的短时间段)用于确定粘性液体的稳定状态,则可能很早就错误地确定稳定状态,导致不准确的吸移结果。

[0093] 在一个示例中,上述参数被确定为具有经验确定系数的时间常数 τ 的线性函数。这些系数可以针对特定系统设计进行校准,并且取决于包括泵2与吸移管吸头3之间的空气体积、吸移管吸头3的尺寸和设计以及泵致动的参数的因素。上述参数通过以下公式计算:

[0094] $t_f = c_1 * \tau + c_2$

[0095] $t_s = c_3 * \tau + c_4$

[0096] $S_0 = c_5 * \tau + c_6$

[0097] 此处

[0098] t_f 是移动平均滤波器时间窗口，

[0099] t_s 是压力响应变化率确定时间间隔，

[0100] s_0 是对于稳态的压力响应变化率阈值，以及

[0101] c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 和 c_6 是针对特定吸移系统设计的经验确定系数。

[0102] 在一些实施例中，可以以与上述方式类似的方式从时间常数导出附加的控制参数，诸如在已经达到稳态响应之后从液体61移除吸移管吸头3的速度。此外，在一些实施例中，用于分配操作的控制参数可以从相关的抽吸操作期间确定的时间常数导出。

[0103] 现在参考图5，根据简单的配置，使用本公开的液体处理设备1描述自动液体转移优化吸移的方法500的示例的流程图。方法500可用于模仿和优化人工操作手动吸移管的方式。方法500可以包括但不限于以下步骤。

[0104] 在步骤510，提供了自动液体转移优化吸移设备。例如，提供了图1和/或图2中所示的液体处理设备1。

[0105] 在步骤515，使用电子控制器7和/或优化算法8，控制泵2以将工作压力限制在安全界限内，作为在没有液体属性的现有知识的情况下确保精确无误差吸移的方式。

[0106] 在步骤520，使用电子控制器7和/或优化算法8，致动泵2以移走抽吸或分配相关液体体积所需的空气体积。

[0107] 在步骤525，使用电子控制器7和/或优化算法8，在泵2的致动之后，吸移管吸头3内的压力响应被视为一阶系统响应。即，基于“动态”确定的时间常数值对结束时间的预测；并且当压力响应的变化率下降到特定阈值以下时确认该预测。

[0108] 现在参照图6，方法600的流程图描述了使用本文所述的液体处理设备1的自动液体转移优化吸移的具体方法。方法600可以包括但不限于以下步骤。

[0109] 在步骤610，提供了自动液体转移优化吸移设备。例如，提供了图1和/或图2中所示的液体处理设备1。

[0110] 在步骤615，提供待处理的液体的容器，并且其中液体的属性是未知的。例如，提供容纳一定量的液体61的容器6，其中液体61的物理属性是未知的。

[0111] 在步骤620，自动液体转移优化吸移设备的吸移管吸头插入用于抽吸或分配的液体中。例如，在电子控制器7和/或优化算法8的控制下，液体处理设备1的吸移管吸头3插入用于抽吸或分配的液体61中。

[0112] 在步骤625，确定参考压力。例如，使用电子控制器7和/或优化算法8，在液体61的抽吸或分配之前确定参考压力，其中，参考压力等于在任何抽吸或分配操作之前导管4内和导管4外的环境压力。

[0113] 在步骤630，自动液体转移优化吸移设备的泵被致动用于液体的抽吸或分配。例如，在电子控制器7和/或优化算法8的控制下，液体处理设备1的泵2被致动用于液体61的抽吸或分配。更具体地，当泵2是注射泵时，注射泵的活塞在抽吸期间向外移动（即，远离吸移管吸头3），并且其中注射泵的活塞在分配期间向内移动（即，朝向吸移管吸头3）。此外，在该

步骤中,以足够的速度进行泵致动以在导管4内产生基本可测量的压力变化。

[0114] 在步骤635,监测导管内的压力响应。例如,电子控制器7和/或优化算法8用于监测来自压力传感器9的读数,从而监测液体处理设备1的导管4内的压力响应。

[0115] 在步骤640,确定自动液体转移优化吸移设备的工作压力。例如,使用电子控制器7和/或优化算法8,确定液体处理设备1的导管4的工作压力。

[0116] 在步骤645,通过控制自动液体转移优化吸移设备的泵的移动速度,将工作压力保持在预定界限内。例如,在电子控制器7和/或优化算法8的控制下,通过控制液体处理设备1的泵2的移动速度,将管道4中的工作压力保持在预定界限内。

[0117] 在步骤650,在将抽吸或分配相关液体体积所需的空气体积移走之后,停止泵的致动。例如,在电子控制器7和/或优化算法8的控制下,当泵2在吸移管吸头3中已经移走了与正被抽吸或分配的液体61的期望体积对应的空气体积时,停止泵2的致动。因此,当泵2的致动停止时,液体仍可被抽吸或分配直至达到平衡(即,稳定状态)。此外,泵致动的停止是利用泵2的速度的充分减速度来完成的,以作为阶跃输入,从而产生对工作压力的基本上可测量的一阶响应。

[0118] 在步骤655,确认自动液体转移优化吸移设备的导管内的稳态压力响应。例如,使用电子控制器7和/或优化算法8,通过测量压力响应随着时间的斜率来确认液体处理设备1的导管4内的稳态压力响应。

[0119] 现在再次参照图5和图6,在自动液体转移优化吸移的方法500和/或方法600的整个步骤中,液体转移过程由电子控制器7和/或优化算法8监测和自动调节,以确保无误差操作以及预测和确认完成过程所需的时间,以获得最大的准确性、精确性和效率。通过利用压力响应变化率来确认过程结束时的稳定状态,该方法较不易受由环境条件、流体属性的正常差异和系统部件的物理变化引起的变化的影响。

[0120] 在一些实施例中,本公开的液体处理设备1和方法500、方法600可以简化自动吸移设备的用户体验,并且通过使这种设备能够在没有液体属性的现有知识的情况下吸移任何液体,而降低进入使用自动吸移设备的障碍。例如,与传统的自动液体处理仪器相比,本公开的液体处理设备1和方法500、方法600提供了一种手段来减少或完全消除(1)当对自动液体处理器进行编程时指定液体属性的必要性,以及(2)校准用于将要处理的每种特定液体的吸移参数的必要性。

[0121] 遵循长期存在的专利法惯例,当在本申请包括权利要求书中使用时,术语“一”、“一个”和“该”是指“一个或更多个”。因此,例如,提及“一个主题”包括多个主题,除非上下文明确地相反(例如,多个主题),等等。

[0122] 在整个说明书和权利要求书中,术语“包括(comprise)”、“包括(comprises)”和“包括(comprising)”以非排他性的意义使用,除非上下文另有要求。同样,术语“包括”及其语法变体旨在是非限制性的,使得列表中的项目的叙述不排除可被取代或添加到所列项目的其他类似项目。

[0123] 对于本说明书和所附权利要求书来说,除非另有说明,否则表示说明书和权利要求书中所用的量(amounts)、大小、尺寸、比例、形状、配方、参数、百分比、量(quantities)、特性和其它数值的所有数字在所有情况下都应理解为被术语“约”修饰,即使术语“约”可能没有明确地与所述值、量或范围一起出现。因此,除非相反地指出,否则在以下说明书和所

附权利要求中阐述的数值参数不是并且不必是精确的,而是可以根据需要是近似的和/或更大或更小的,从而反映公差、转换因子、四舍五入、测量误差等,以及本领域技术人员已知的其它因素,这取决于本公开的主题寻求获得的期望特性。例如,当提及值时,术语“约”可以意指包括在一些实施方案中与指定量的 $\pm 100\%$,在一些实施方案中 $\pm 50\%$,在一些实施方案中 $\pm 20\%$,在一些实施方案中 $\pm 10\%$,在一些实施方案中 $\pm 5\%$,在一些实施方案中 $\pm 1\%$,在一些实施方案中 $\pm 0.5\%$,和在一些实施方案中 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合于进行所公开的方法或采用所公开的组合物。

[0124] 此外,当与一个或多个数字或数值范围结合使用时,术语“约”应理解是指所有这样的数字,包括范围内的所有数字,并且通过将边界扩展到所给出的数值以上和以下来修改该范围。通过端点表述的数值范围包括该范围内所包含的所有数值,例如,整数,包括其分数(例如,表述1至5包括1、2、3、4和5,以及其分数,例如,1.5、2.25、3.75、4.1等)和该范围内的任何范围。

[0125] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过说明和实施例相当详细地描述了前述主题,但是本领域技术人员应当理解,在所附权利要求的范围内可以实施某些变化和修改。

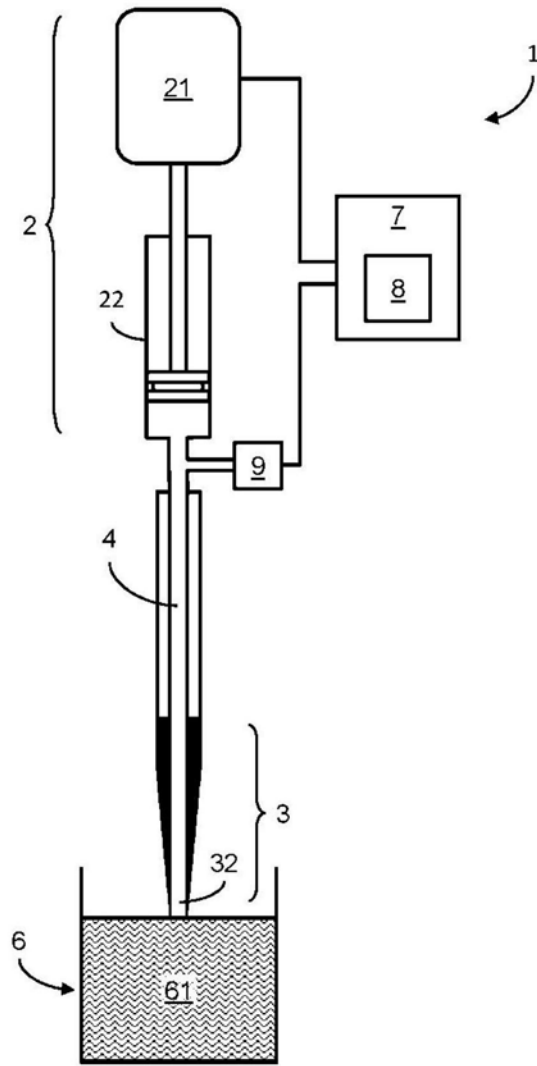


图1

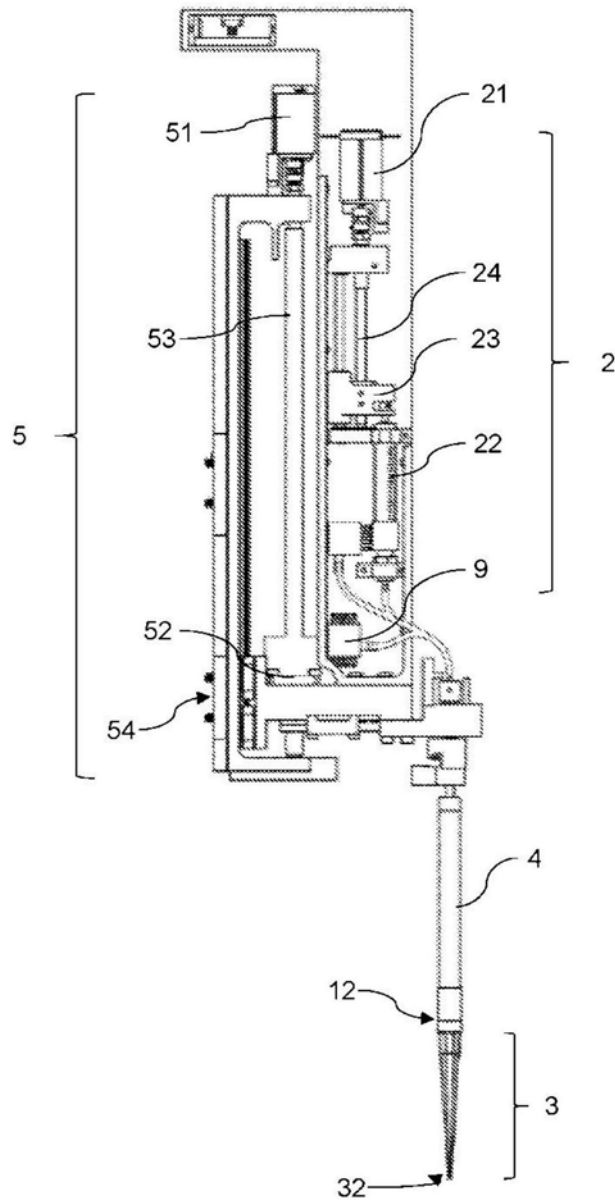


图2

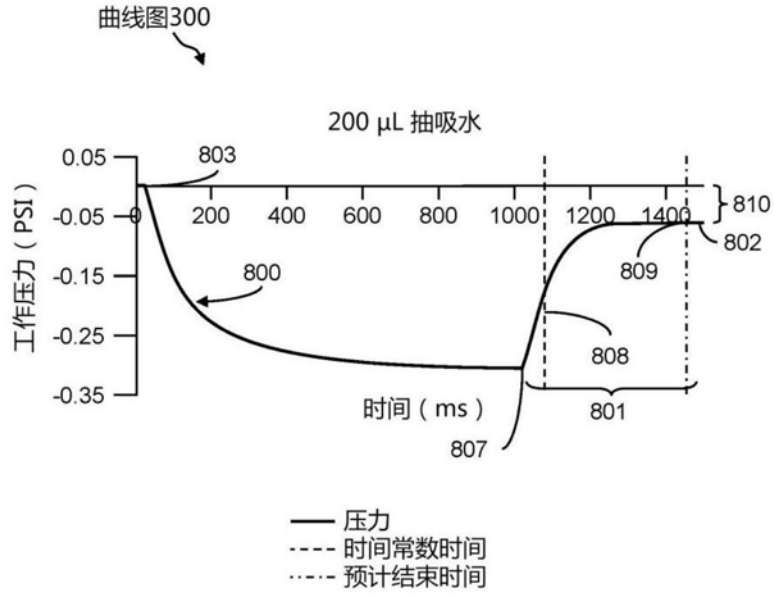


图3A

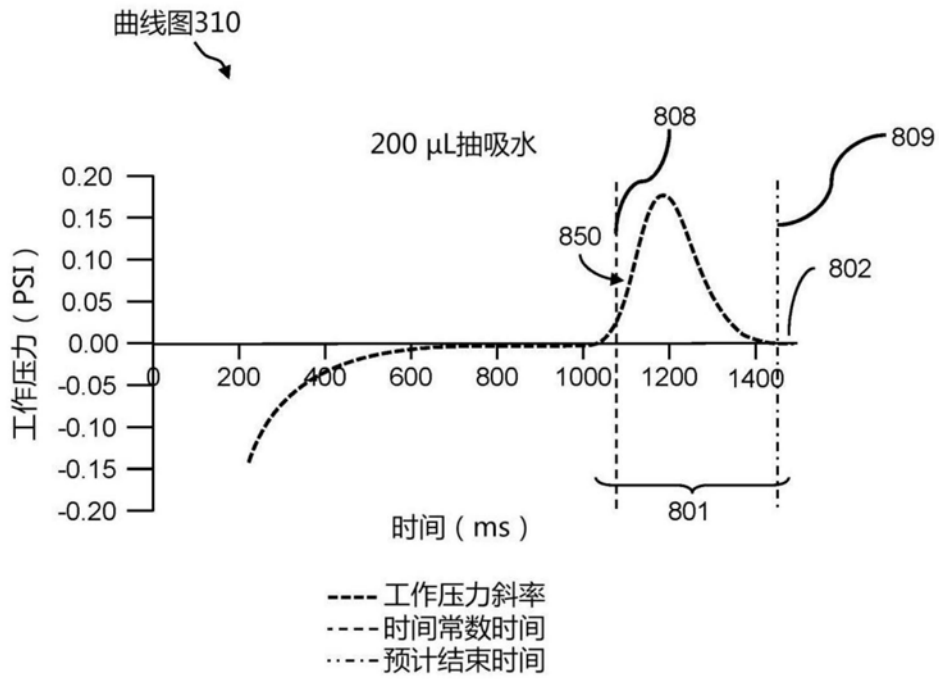


图3B

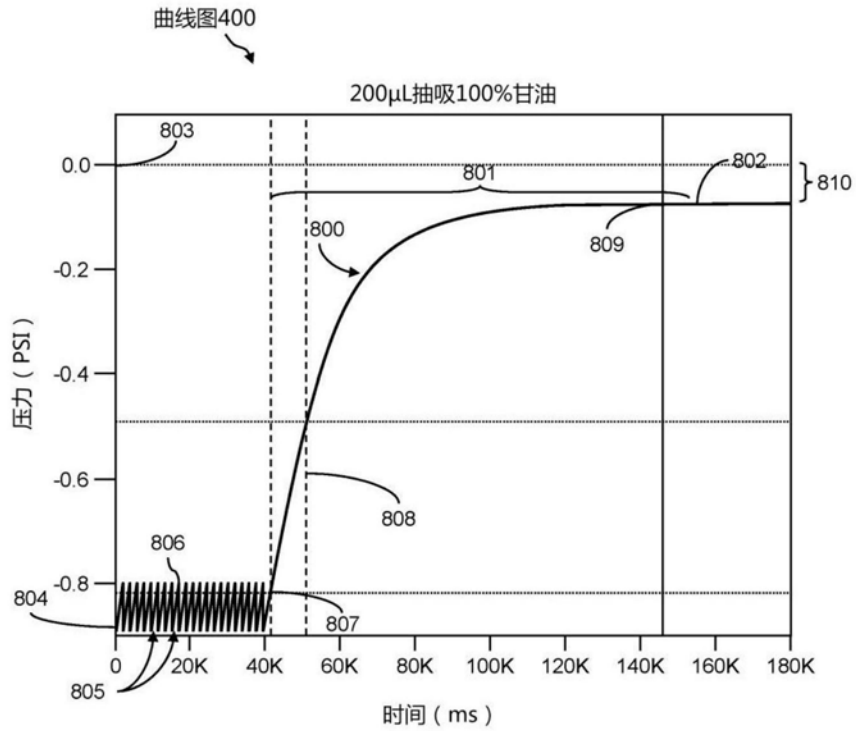


图4

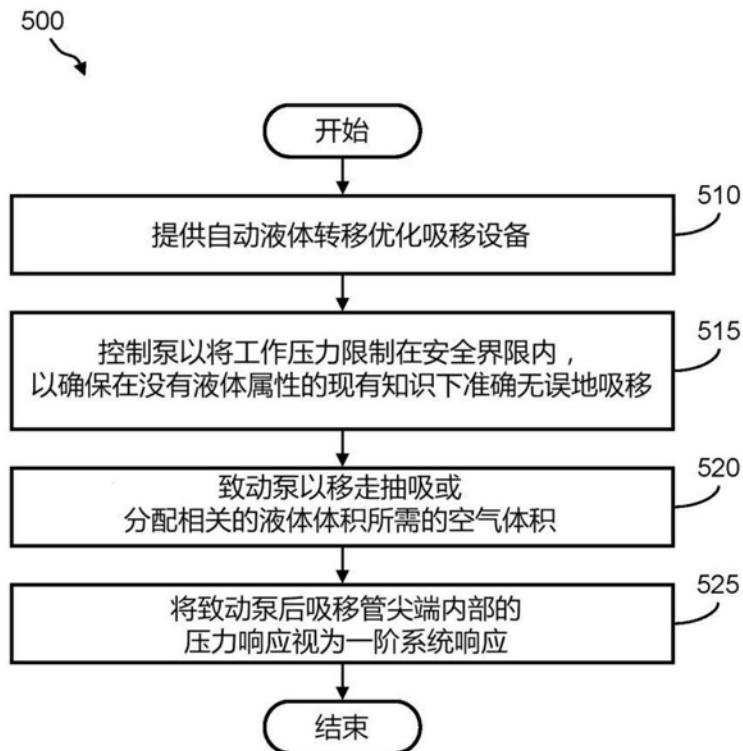


图5

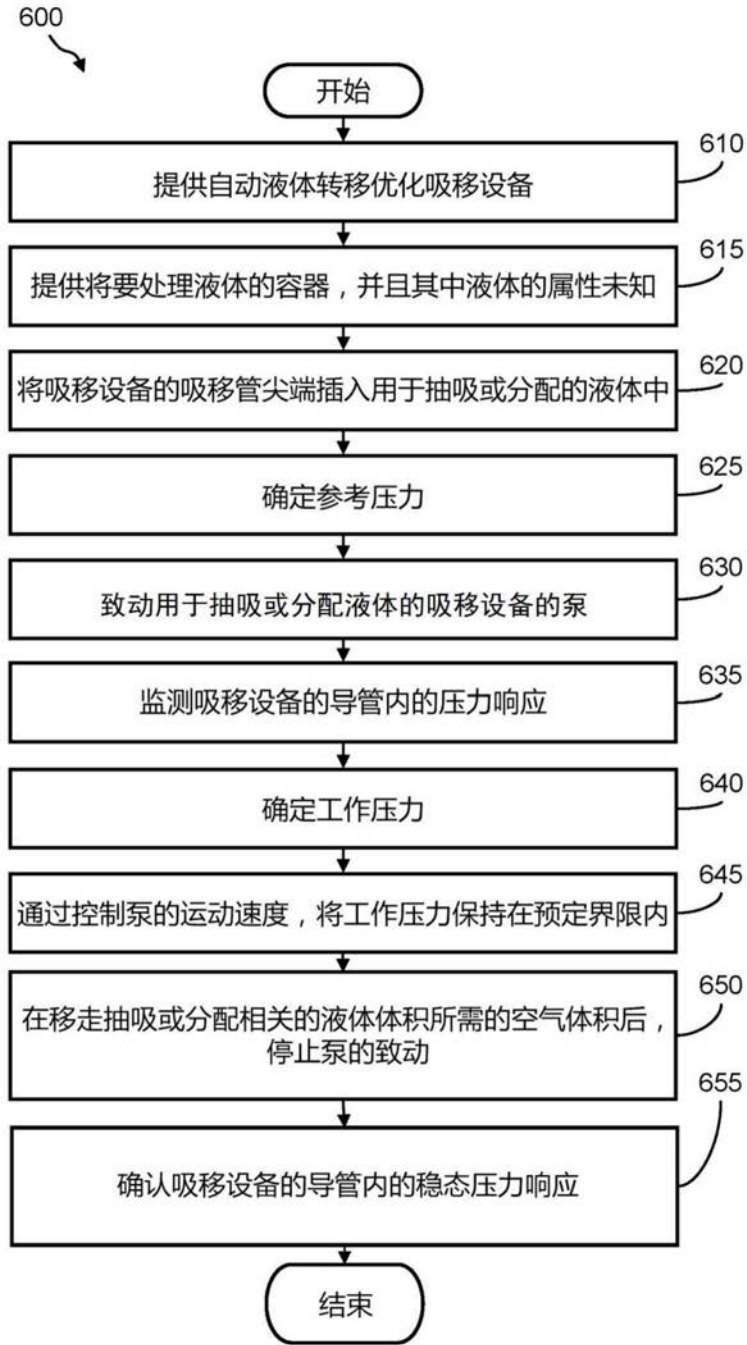


图6