



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102123786 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 25

(21) 申请号 200980132353. 4

B01F 13/00(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 07. 31

B29C 69/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

12/229, 098 2008. 08. 19 US

(56) 对比文件

US 2836979 A, 1958. 06. 03,

WO 03016832 A2, 2003. 02. 27,

CN 1326549 A, 2001. 12. 12,

JP 2003254877 A, 2003. 09. 10,

CN 200972433 Y, 2007. 11. 07,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 02. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/004428 2009. 07. 31

审查员 武立民

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/021654 EN 2010. 02. 25

(73) 专利权人 拜奥默里克斯公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 詹姆斯·克雷门特·比肖善

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 郑特强 付永莉

(51) Int. Cl.

B01F 11/00(2006. 01)

B01F 5/06(2006. 01)

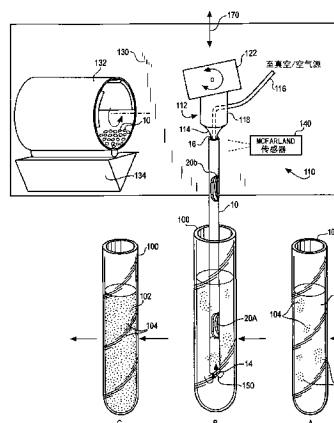
权利要求书2页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

混合移液管

(57) 摘要

一种移液管,包括具有内部通道的管体、第一端和第二端。管体向内变形以在移液管的内部通道中生成狭窄的紧缩或缝隙。当对移液管施加真空并且溶液被引入移液管时,缝隙增加溶液的速率,同时使溶液中包含的物质的块(例如菌落)逐渐变形并散开。随着变形,菌落经过缝隙,细菌溶液由于速率增加在移液管内产生的湍流而混合。通过交替改变移液管的流动方向,使细菌循环经过缝隙两次或更多次来进一步减小菌落的大小。缝隙的倾斜入口在循环反复变向期间还防止油性细菌堵塞缝隙。



1. 一种用于混合和散开菌落的混合移液管,包括:

大体圆柱形的细长的管体,其包括:具有管内径的内部通道,位于所述管体的第一端的第一开口和位于所述管体的第二端的第二开口,其中在所述管体内混合和散开菌落;

其中所述管体在所述第一端与所述第二端之间还包括向内变形部,以在所述移液管的所述内部通道内形成狭窄的类似椭圆形的缝隙,所述缝隙的一侧具有倾斜的入口,所述缝隙的另一侧具有倾斜的出口,所述倾斜的入口和倾斜的出口均包括弯曲的径向倾斜部,由此形成所述管内径与所述缝隙之间的过渡。

2. 如权利要求1所述的混合移液管,其中所述管体在所述第一端与所述第二端之间包括至少两个向内变形部,每个所述向内变形部的特征是:位于所述移液管的所述内部通道内的狭窄的缝隙,所述缝隙具有倾斜的入口和倾斜的出口,所述入口和所述出口形成所述管内径与所述缝隙之间的过渡。

3. 如权利要求2所述的混合移液管,其中所述管体包括两个所述向内变形部:邻近所述第一端的第一向内变形部,邻近所述第二端的第二向内变形部。

4. 如权利要求3所述的混合移液管,其中所述两个向内变形部的位置使所述混合移液管的所述第一端和所述第二端对称。

5. 如权利要求1所述的混合移液管,其中所述移液管是透明的。

6. 如权利要求2所述的混合移液管,其中至少一个所述缝隙的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口是对称的。

7. 如权利要求2所述的混合移液管,其中至少一个所述缝隙的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口不对称。

8. 如权利要求1所述的混合移液管,其中所述倾斜的入口和所述倾斜的出口对称。

9. 如权利要求1所述的混合移液管,其中所述倾斜的入口和所述倾斜的出口不对称。

10. 一种用于混合和散开菌落的移液管系统,包括:

电子移液器,具有真空源和尖端;

一批移液管,每个所述移液管包括:

(1) 大体圆柱形的细长的管体,该管体包括:具有管内径的内部通道,位于所述管体的第一端的第一开口和位于所述管体的第二端的第二开口,所述电子移液器的所述尖端适于适配到所述管体的所述第二端中,其中在所述管体内混合和散开菌落;

(2) 其中所述管体在所述第一端与所述第二端之间还包括向内变形部,以在所述移液管的所述内部通道内形成狭窄的类似椭圆形的缝隙,所述缝隙的一侧具有倾斜的入口,所述缝隙的另一侧具有倾斜的出口,所述倾斜的入口和所述倾斜的出口均包括弯曲的径向倾斜部,由此形成所述管内径与所述缝隙之间的过渡。

11. 如权利要求10所述的移液管系统,还包括包含细菌溶液的试管,所述细菌溶液包含菌落,其中所述移液管的所述第一端的开口的直径大小为,使得所述电子移液器的抽吸作用能够聚集悬浮在所述溶液中的菌落,以利用真空将所述菌落吸入所述移液管内部通道中。

12. 如权利要求10所述的移液管系统,其中所述移液管由透明材料制成。

13. 如权利要求12所述的移液管系统,还包括用于测量所述移液管内的所述细菌溶液的马克法兰浊度的仪器。

14. 如权利要求 10 所述的移液管系统,其中所述移液管的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口对称。

15. 如权利要求 10 所述的移液管系统,其中所述移液管的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口不对称。

16. 一种混合细菌溶液的方法,包括以下步骤:

(1) 提供一种用于混合和散开菌落的混合移液管,其具有大体圆柱形的细长的管体,该管体包括:具有管内径的内部通道,位于所述管体的第一端的第一开口和位于所述管体的第二端的第二开口,其中在所述管体内混合和散开菌落;

其中所述管体在所述第一端与所述第二端之间还包括向内变形部,以在所述移液管的所述内部通道内形成狭窄的类似椭圆形的缝隙,所述缝隙的一侧具有倾斜的入口,所述缝隙的另一侧具有倾斜的出口,所述倾斜的入口和所述倾斜的出口均包括弯曲的径向倾斜部,由此形成所述管内径与所述缝隙之间的过渡;

(2) 将所述混合移液管的所述第一端放入包含所述细菌溶液的容器中,以及

(3) 对所述混合移液管的所述第二端施加真空以将所述细菌溶液经过所述缝隙吸入所述移液管的所述内部通道,所述缝隙增加所述内部通道内的溶液的速率,同时使所述菌落逐渐变形并散开。

17. 如权利要求 16 所述的方法,还包括将所述溶液分配到容器中的步骤(4),然后重复步骤(3)和步骤(4)。

18. 如权利要求 16 所述的方法,由联接到所述混合移液管的所述第二端的电子移液器自动执行步骤(3)。

19. 如权利要求 16 所述的方法,还包括当根据步骤(3)溶液经过所述缝隙被保持在所述混合移液器的所述内部通道时,测量所述细菌溶液的马克法兰浊度的步骤。

20. 一种制造用于混合和散开菌落的移液管的方法,包括以下步骤:

将塑料材料挤压成型为大体圆柱形的管体,该管体包括:具有管内径的内部通道,位于所述管体的第一端的第一开口和位于所述管体的第二端的第二开口,其中在所述管体内混合和散开菌落;以及

随后,在所述管体中在所述第一端与第二端之间进而形成向内变形部,以在所述移液管的所述内部通道内形成狭窄的类似椭圆形的缝隙,所述缝隙的一侧具有倾斜的入口,所述缝隙的另一侧具有倾斜的出口,所述倾斜的入口和所述倾斜的出口均包括弯曲的径向倾斜部,由此形成所述管内径与所述缝隙之间的过渡。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其中形成所述向内变形部的所述步骤还包括形成彼此对称的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口的步骤。

22. 如权利要求 20 所述的方法,其中形成所述向内变形部的所述步骤还包括形成彼此不对称的所述倾斜的入口和所述倾斜的出口的步骤。

23. 如权利要求 1 所述的混合移液管,其中所述缝隙还包括位于细长的所述管体内的细长的内部通道。

## 混合移液管

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于混合并转移悬浮在溶液中的菌落样品的移液管。具体地,本发明涉及具有将含盐悬浮液中的菌落样品打散并同时混合的、具有模制轮廓剖面的薄壁管。管也可为足够长,以用作移液管转移系统。移液管可由透明塑料(optically clear plastic)挤压成型(extrude),在这种情况下移液管也可结合到电子探测系统中以确定混合的细菌/盐溶液的马克法兰浊度(McFarland turbidity)。

### 背景技术

[0002] 迅速并准确地处理医院病人的样本对诊断疾病和使用正确的杀菌药物是至关重要的。目前,微生物学家收集病人的样本并将它们放在充满介质的皮氏培养皿中。然后在温度受控的环境下温育培养皿。当菌落变得在皮氏培养皿中可见时,用棉签、金属棍或其他器具从皮氏培养皿移走一些或全部的菌落,并插入充满盐溶液的试管中。然后通常通过手使菌落与试管中的盐溶液混合。随后将混合物放在仪器中,温育并检测细菌在各种药物类型和浓度下的生长。然后找出最有效的药物。

[0003] 本申请的受让人已经开发出在 O' Bear 等人的美国专利 5,869,005 中描述的一种用于容置细菌/盐溶液混合物的测试卡,和在 Fanning 等人的美国专利 5,762,873 中描述的处理用于微生物识别和敏感测试(susceptibility testing)的测试卡的分析仪器。Bishop 等人的美国专利 5,697,409 中描述了组合在专利'873 的仪器中的稀释和移液工作站。'873 专利的仪器由受让人商业化为“Vitek 2”仪器,且该仪器在前述段落描述的充满盐的试管中的菌落的手动混合离线进行之后,接收大量试管。

[0004] 许多菌落具有油性成分并且仅部分溶解,在盐溶液中会留下小块(small clump)。这些小块会影响分析仪器的效率。如上所述,目前实验室技术员通过用棉签或其他器具从皮氏培养皿移走菌落来配制溶液。然后将药签插入充满盐的试管中,并贴靠管壁旋转以挤压并混合菌落溶液。此过程缓慢且难以实现自动化。可以用机械混合方法来改进菌落混合,例如使用超声换能器(ultrasonic transducer)或使用旋转球(spining ball),但是使用这些方法而传递到细菌的动能会破坏细菌,由此影响敏感测试的结果。所以,这些方法不适用本申请。

[0005] 其他关联的现有技术包括 Miyake 等人的美国专利 5,147,162 和 Hansen 等人的美国公布文献 2008/0072664。

### 发明内容

[0006] 在第一方案中,描述了一种用于混合细菌溶液的单件式、低成本的移液管。该移液管适合与用于诊断病人样品的自动化仪器的系统相关地使用。

[0007] 移液管包括具有内部通道的管体、第一端和第二端。移液管的第一端的开口的直径的大小为,使得关联的电子移液器的抽吸作用能够易于聚集溶液中悬浮的菌落以利用真空将菌落吸入移液管的内部通道。在开口之上,管体向内变形以在移液管的内部通道形成

狭窄的紧缩或缝隙。当对移液管施加真空并且细菌溶液被吸入移液管时，缝隙增加细菌溶液的速率，同时使菌落逐渐变形并散开。随着变形的菌落经过缝隙，细菌溶液由于增加速率在移液管内生成的湍流而混合。通过交替改变移液管的流动方向，使细菌循环通过缝隙两次或更多次来进一步减小菌落的大小。通向缝隙的倾斜的开口在循环反复变向期间还防止油性细菌堵塞缝隙。缝隙开口增大了从狭窄的、紧缩的轮廓（缝隙的“出口”）到管内径的尺寸和过渡，使得菌落可以挣脱并因此变得更均匀地散布在盐溶液中。

[0008] 缝隙的入口和出口无需形状对称。在一个可能实施例中，它们是对称的。另外，在一个实施例中，混合移液管中的第二缝隙接近移液管的另一开口端。在这个实施例中，整个移液管是对称的 - 两个缝隙邻近两个开放端，每个缝隙具有通向缝隙的入口和出口，并且这些入口和出口可以对称或不对称。

[0009] 混合移液管尖端的工作原型已经证明，在充满盐的试管中混合菌落样品的可行性。混合细菌溶液的过程可通过将混合尖端连接到电控移液器而容易地实现自动化。

[0010] 本混合移液管设计也可应用于需要将难溶物质混合在溶液中的廉价和简单方法的其他工业领域。

[0011] 在另一方案中，描述了一种移液管系统，其包括具有真空源和尖端的电子移液器和一批移液管。每个移液管包括大体圆柱形的细长的管体，该管体包括：具有管内径的内部通道；位于管体的第一端的第一开口以及位于管体的第二端的第二开口。电子移液器的尖端适于适配到管体的第二端中。管体在第一端与第二端之间还包括向内变形部，以在移液管的内部通道内形成狭窄的缝隙，缝隙的一侧具有倾斜的入口，另一侧具有倾斜的出口，倾斜的入口和出口形成管内径与窄缝隙之间的过渡。倾斜的入口和出口可以对称或不对称。

[0012] 在另一方案中，提供一种制造移液管的方法，其包括以下步骤：

[0013] 将塑料材料挤压成型为大体圆柱形的管体，该管体包括：具有管内径的内部通道，位于管体的第一端的第一开口，位于管体的第二端的第二开口；以及

[0014] 在管体中在第一端与第二端之间进而形成变形部，以形成移液管的内部通道内的狭窄的缝隙，缝隙的一侧具有倾斜的入口，另一侧具有倾斜的出口，倾斜的入口和出口形成管内径与窄缝隙之间的过渡。

## 附图说明

[0015] 图 1 是根据优选实施例的混合移液管的立体图。

[0016] 图 2 是图 1 的移液管的正视图。

[0017] 图 3 是图 1 和图 2 的移液管的垂直剖视图。

[0018] 图 4 是沿图 2 的线 4-4 截取的剖视图。

[0019] 图 5 是示出移液系统用来从试管吸取包含菌落的溶液的图 1- 图 4 的混合移液管的示意图。

[0020] 图 6 是示出样本和菌落被吸入图 5 的移液管的视图。样本中的菌落通过移液管的混合结构被混合成更均匀的混合物。

[0021] 图 7 是示出将样本和菌落分配回试管的视图。

## 具体实施方式

[0022] 现在参考附图,图 1 是根据优选实施例的混合移液管 10 的立体图。图 2 是移液管 10 的正视图,图 3 是移液管 10 的垂直剖视图,图 4 是沿图 2 的线 4-4 截取的剖视图。

[0023] 移液管 10 是具有圆柱形壁 30 的、大体圆柱形的细长的管体 12 的形式。壁 30 限定了具有管内径 D 的内部通道 13。移液管具有第一端 14、第二端 16、位于管体 12 的第一端的开口 18 和位于管体 12 的第二端的第二开口 19。

[0024] 圆柱形壁 30 在第一端 14 与第二端 16 之间包括至少一个向内变形部 20。在示出的实施例中,设置有两个变形部 20A 和 20B,其中之一邻近第一端 14 而另一个邻近第二端 16。如图 3 和图 4 中最佳示出的,变形部 20 是通过利用工具使壁 30 的一部分 32 向内变形而成,使得在移液管的内部通道 13 内形成狭窄的紧缩或缝隙 22。缝隙 22 的一侧具有由壁 30 的弯曲的径向倾斜部 24A 限定的倾斜的入口。缝隙 22 在缝隙的另一侧还具有由弯曲的径向倾斜部 24B 构成的倾斜的出口。通向缝隙 22 的倾斜的入口和出口形成管内径 D 与狭窄的缝隙 22 之间的过渡。在示出的实施例中,倾斜的入口和出口是对称的(如图 3 所示),但是这不重要,入口可具有一种倾斜的形状而出口可具有另一种不同的倾斜的形状,以例如在缝隙 22 之上的移液管的内部通道 13 中提供更大的涡旋状态和混合。例如,倾斜角度可不同以在分配时形成在一个方向上的湍流作用(抽吸)和其他作用。例如,这种不对称可通过改变缝隙 22 的内部(朝向中间)的表面 24 的角度或形状来实现。

[0025] 如图 1-图 3 所示,在第一端与第二端之间具有两个向内的变形部 20A 和 20B,且每个向内变形部 20 的特征是:位于移液管 10 的内部通道 13 中的狭窄的缝隙 22,如图 3 最佳示出地缝隙具有倾斜的入口和倾斜的出口,倾斜的入口与出口形成管内径与窄缝隙之间的过渡。移液管也可具有额外的变形区域。图 2 的设计的优点是移液管是对称的或为“双端的(double ended)”,挑选哪端并插入移液器并不重要。

[0026] 图 5 是示出电子移液器系统 110 用来将包含菌落 104 的样本混合在包含于试管 100 内的盐溶液中的图 1-图 4 的混合移液管 10 的示意图。试管 100 由任何适当的结构支撑或装载,这并不重要,因此在此被省略。菌落 104 初始在试管中有某种程度的结块(clump)。一次移动一个试管到移液器系统 110 之下的位置。移液器系统 110 包括旋转的移液器 112,该移液器 112 具有紧紧适配到移液管 10 的开口端中的尖端 114。移液器 112 具有连接至真空源的管 116。该管连接至移液器 112 的通道 118。移液器 112 如箭头 120 所示地上、下移动,并绕箭头 122 所示的轴线旋转。滚筒 132 包含用于移液器 112 的一批移液管 10。可动的板 134 放置在滚筒 132 底部的槽(未示出)之下。滚筒 132 和移液器 112 的结构和操作可遵照 Bishop 等人的美国专利 5,697,409 中详细描述移液工作站,其内容通过引用结合到本发明中。另外,移液器系统的细节不是特别重要,并可基于 Bishop 等人的'409 专利在较大的范围内进行变化。

[0027] 为了使试管 100 中存在的菌落 104 完全混合,试管从位置 A 移动到位置 B。在位置 B,移液器 112 从滚筒 132 中挑选一个移液管 10,使得移液器的尖端 114 插入移液管 10 的一端。然后如在位置 B 所示,移液管下降进入试管 100 中。

[0028] 移液管开口 14 和 19 的直径明显大于传统的移液管尖端,从而使得电子移液器系统 110 的抽吸作用能够易于聚集悬浮在溶液 102 中的菌落 104 上。随着在移液管上抽吸真空,如箭头 150 所示地溶液 102 和菌落 104 被吸入移液管 10。溶液 102 和菌落 104 被吸入移液管中,并移动经过变形部 20A 向上邻近上变形部 20B 的高度。缝隙 22(图 4)通过“文

丘里”效应增加菌落的速率,同时使菌落逐渐变形、分散或以其它方式散开。随着变形的菌落经过缝隙 22,细菌溶液与在变形部 20A 之上在移液管 10 内部由速率增加而产生的湍流混合。通过交替改变移液器的流动方向以使细菌反向循环通过缝隙并进入试管 100,并可以重复这个过程两次或更多次来进一步减小细菌颗粒的大小。由于弯曲的倾斜壁 24A 和 24B 而形成的通向缝隙 22 的倾斜入口也防止在循环反转期间油性细菌 (oily bacteria) 堵塞窄缝隙 22。缝隙 22 的开口增大了从狭窄的类似椭圆形的轮廓 (图 4) 到管内部直径 D (如图 3 指示的) 的尺寸和过渡,使得细菌颗粒可以挣脱。(在本文献中所使用的术语“椭圆形”并不是严格的精确意义,而是作为粗略的近似来描述当移液管的壁 32 相对于实际的壁 30 变形时由缝隙 22 限定的高度扁平的通道,如图 4 所示)。

[0029] 在混合过程期间,根据移液管的直径和长度以及试管中的溶液体积,可以将试管中的许多溶液吸入到移液管的内部,可以是 50% 或更多。参见图 6。移液器系统的控制器随后释放真空,进入移液管的上开口中的气流使得移液管 10 内的溶液体积向下回流到试管中。参见图 7。向下经变形部 20A 回到试管中的溶液流进一步实现混合。图 6 和图 7 的循环可根据需要重复。当溶液被真空保持在移液管 10 中时,移液管可上升到设置在系统 110 中的马克法兰传感器 140 的高度。马克法兰传感器 140 测量移液管中的溶液的浊度。马克法兰传感器 140 的细节在本领域是公知的,因此省略讨论。使用马克法兰传感器需要由透明材料,例如玻璃或透明塑料材料制成的移液管。

[0030] 再参考图 5,执行移液混合之后,试管前进到位置 C。在位置 C (或在下游处理位置) 对试管执行溶液的马克法兰测试。然后另一试管移动到移液器 112 之下的位置并重复此操作。一组中的所有试管已经混合之后,则在处理仪器中温育试管。在一个示例中,试管放在装载盒 (cassette) 中进入 Vitek2 仪器,并且样本如以上参考的 Fanning 等人的' 873 专利所描述的自动加载到测试卡中。

[0031] 用于制造移液管的优选方法是,将塑料材料挤压成型为大体圆柱形的管体 10,该管体包括:具有管内径的内部通道 13;位于管体的第一端的第一开口和位于管体的第二端的第二开口。管体在第一端与第二端之间还形成有至少一个向内的变形部 20,以在移液管的内部通道内形成狭窄的缝隙 22。这个形成步骤可用工具在塑料材料仍然相对较热时在塑料材料上执行。可替换地,塑料材料可以冷却并硬化,然后对于形成变形部的区域施加局部加热以软化材料,并随后用工具向内形成变形部。如图 3 所示,缝隙 22 的一侧具有倾斜的入口,另一侧具有倾斜的出口,倾斜的入口和出口形成管内径与窄缝隙之间的过渡。

[0032] 由前述可理解的是已经描述了混合细菌溶液的方法,其包括以下步骤:

[0033] (1) 提供一种混合移液管 10,其具有大体圆柱形的细长的管体 12,该管体包括:具有管内径的内部通道 13,位于管体的第一端 14 的第一开口 18 和位于管体的第二端 16 的第二开口 19;

[0034] 其中管体在第一端与第二端之间还包括向内的变形部 20,以在移液管的内部通道 13 内形成狭窄的缝隙 22,该缝隙的一侧具有倾斜的入口,另一侧具有倾斜的出口,倾斜的入口和出口 (由弯曲的倾斜部 24 构成) 提供管内径与狭窄的缝隙之间的过渡;

[0035] (2) 将混合移液管 10 的第一端 14 放在包含细菌溶液的容器 100 中 (图 5),以及

[0036] (3) 对混合移液管的第二端 16 施加真空 (图 5、图 6),以将细菌溶液经过缝隙 22 吸入移液管的内部通道 13 中,缝隙增加内部通道 13 内的溶液 102 的速率,同时使菌落 104

逐渐变形并散开。

[0037] 在一个实施例中,该方法还包括步骤(4):将溶液分配到容器中(图7),并随后重复步骤(3)和(4)至少两次。

[0038] 在一个实施例中,由联接到混合移液管的第二端16的电子移液器112自动执行步骤(3)。

[0039] 在一个实施例中,该方法还包括以下步骤:当根据步骤(3)使溶液经过缝隙22被保持在混合移液管的内部通道时,测量细菌溶液的马克法兰浊度。

[0040] 可以对公开的实施例的细节进行变化。例如,可设置不同的倾斜部角度、轮廓形状和不同的变形部数量。这些替换构造可改变湍流的具体特性,但是混合原理仍然相同。在所有这些实施例中,狭窄的椭圆形缝隙通常挤压并打散菌落,并且溶液/菌落经过缝隙22的加速产生混合湍流,而径向倾斜过渡部24防止堵塞。本混合移液管设计也可应用于需要将难溶物质混合在溶液中的廉价且简单方法的其他工业领域。有关本发明范围的所有问题参考随附权利要求来解答。

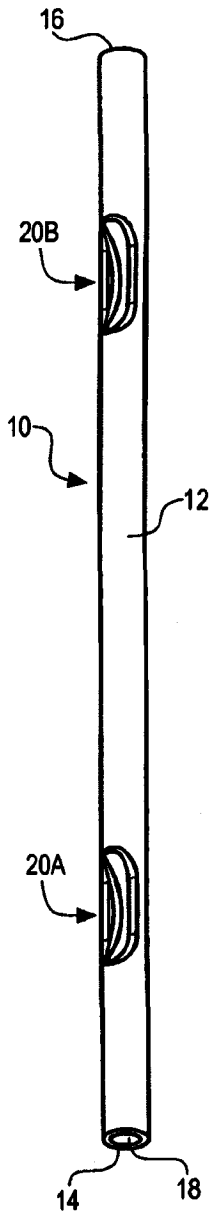


图 1

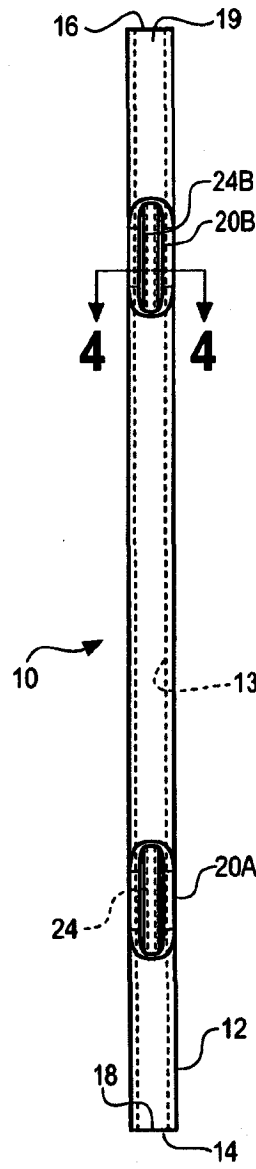


图 2

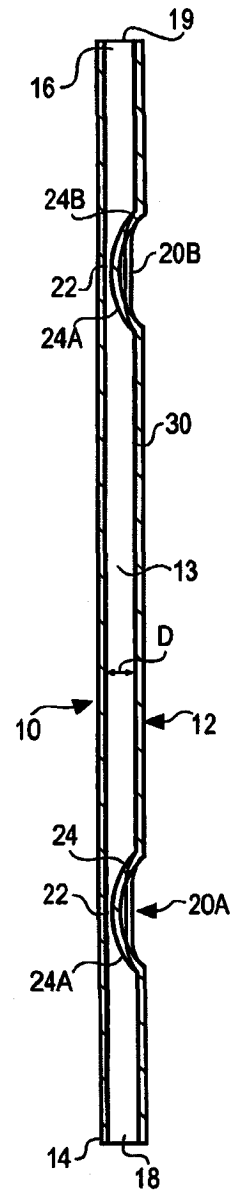


图 3

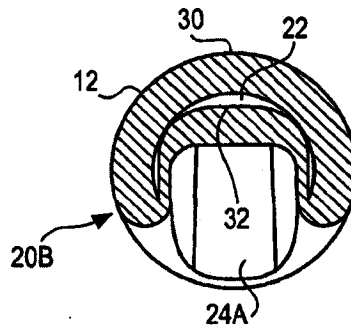


图 4

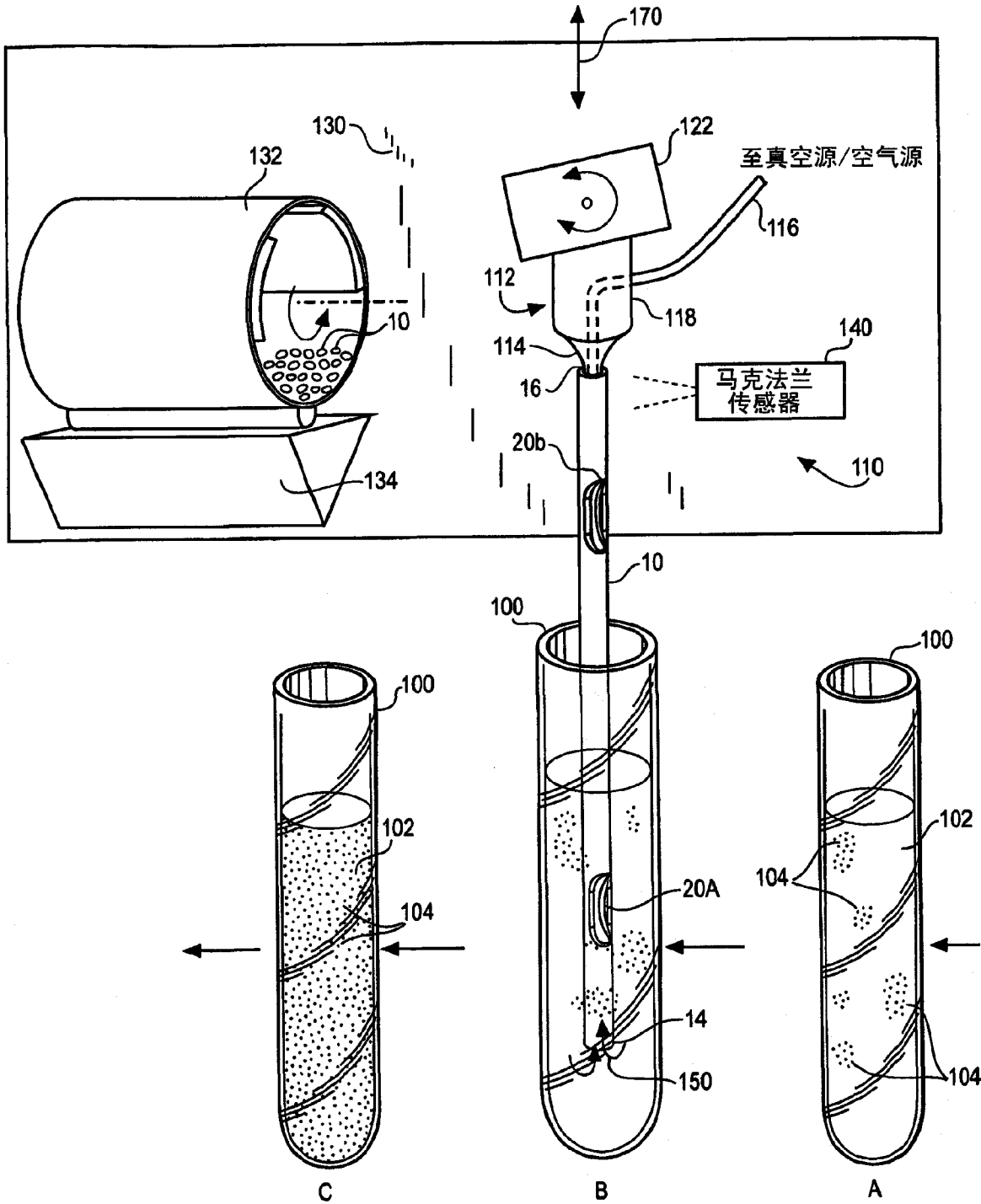


图 5

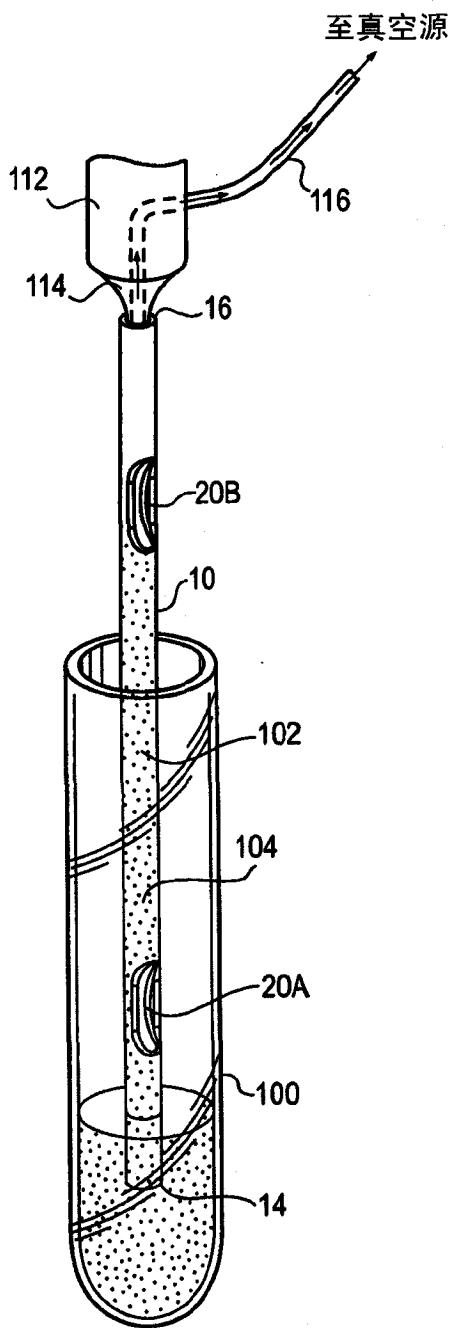


图 6

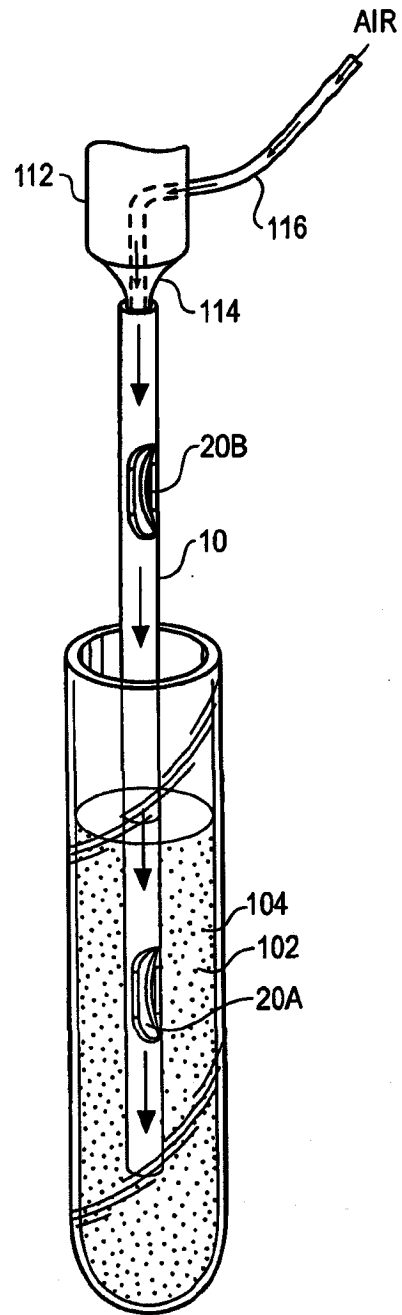


图 7