

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 844014 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **844014**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
B01L 3/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.10.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.10.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.04.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

14.10.1983 US 542113

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Cetus Corporation, 1400 53rd Street, Emeryville, CA 94608, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Frankel, Arthur Edward, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Johnson, Larry James, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Wennberg, Timothy J., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kaksisuuntainen nestenäytteen käsittelyjärjestelmä.

Tvåvägssystem för hantering av vätskeprover.

Kaksisuuntainen nestenäytteen käsittelyjärjestelmä

Tämän keksinnön kohteena on laite nestenäytteiden siirtämiseksi automaattisesti useiden astioiden välillä. Tarkemmin sanottuna sen kohteena on järjestelmä nestenäytteiden siirtämiseksi useiden erillisten nesteastioiden välillä, mikä on tarpeen esimerkiksi sarjalaimennuksessa ja kun nestenäytteitä analysoidaan kemiallisesti mikrotitrauslevyillä, jolloin kussakin levyssä on vain noin yhdestä millilitran kymmenesosasta kymmeneen millilitraan nestettä. Sarjalaimennusoperaation perustana on, että näyte sekoitetaan asteittain suureneviin annoksiin jotakin laimenninta erillisissä astioissa, jotta saadaan sarja asteittain laimenevia konsentraatioita näytteestä. Eri näytekonsentraatiot voidaan sitten analysoida jonkin erityisominaisuuden määrittämiseksi. Näyte saattaa olla esimerkiksi jokin seerumi ja analyysi voidaan tehdä sen määrittämiseksi, mikä seerumin konsentraatio antaa optimaaliset tulokset reagoidessaan jonkin määrätyn aineen kanssa.

Alunperin näytteen määritys suoritettiin käsin, jolloin eri reagenssit jouduttiin sekoittamaan asianomaisissa eri koeputkissa, esimerkiksi injektioruiskua tai pipettiä käyttäen. Tällainen menettelytapa vei huomattavan paljon aikaa, kun tarvittiin paljon eri analyysyjä. Niinpä kehiteltiin koneita analyysien suorittamiseksi automaattisesti tai puoliautomaattisesti. Eräs esimerkki tällaisesta koneesta on Cetus Pro/PetteTM-järjestelmä, joka sisältyy julkaisuun "Automation of Liquid Handling in the Biological Laboratory", Weaver, J.F. et al, American Biotechnology Laboratory, joulukuu, 1983.

Eräs tämän keksinnön erityispiirteistä on se, että se tuo lisää monipuolisuutta nykyisin käytettävissä oleviin nestenäytteen käsittelyjärjestelmiin, kuten Pro/PetteTM-järjestelmään, mahdollistamalla nestettä jakavan ja siirtävän pipetinpään liikkumisen sekä pystysuorassa suunnassa että vaakasuorassa

suunnassa poikkisuuntaan levyn pituussuuntaiseen vaakasuoraan liikkeeseen nähden. Tällöin saadaan kolmiulotteinen liike pipetinpään ja minkä tahansa annetun syvennyksen välillä yhdessä tai useammassa mikrotitrauslevyssä tai pöydällä olevan yhden tai useamman syöttöletkun nesteiden välillä. Tämän suuremman liikkumisvapauden ansiosta nesteensiirrot eivät rajoitu mikrotitrauslevyn eri syvennysrivien välille. Päinvastoin nestettä voidaan siirtää yhden rivin yhdestä syvennyksestä toisessa rivissä olevaan syvennykseen samoin kuin samassa rivissä olevien eri syvennyksien välillä tai mihin tahansa annettuun syvennykseen eri levyssä. Tällöin päästään levyn syvennyksissä suurempaan valikoimaan nesteyhdistelmiä ja -konsentraatioita.

Näitä ja keksinnön muita piirteitä käsitellään yksityiskohdaisemmin seuraavassa keksinnön erään edullisen suoritusmuodon yhteydessä, joka on esitetty liitteessä olevissa piirustuksissa, joissa

kuvio 1 on perspektiivikuva tämän keksinnön tunnusmerkkien mukaisesta nesteensiirtokoneesta,

kuvio 2 on leikkauskuva edestä päin nähtynä nesteensiirtokoneesta kuvion 1 leikkausviivan 2-2 kohdalta,

kuvio 3 on leikkauskuva ylhäältä katsottuna nesteensiirtokoneesta,

kuvio 4 on leikkauskuva sivulta nesteensiirtokoneesta, kuvion 1 leikkausviivan 4-4- kohdalta, ja

kuvio 5 on suurennettu leikkauskuva sivulta pipettiyksiköstä.

Viitaten kuvioon 1, automaattiseen nesteensiirtokoneeseen kuuluu kaksi liikkuvaa pääkomponenttia, vaakasuorassa suunnassa siirreltävä pöytä 10 ja pystysuorassa suunnassa siirreltävä pääyksikkö 12. Kuten parhaiten näkyy kuvioista 4, pöytä 10 on asennettu vaakasuoraa siirtelyä varten liukulaakereilla 16 jäykille ohjaustangoille 14. Pöydän siirtäminen tapahtuu askelmoottorilla 18 pituussuuntaisten veto-osien avulla, joihin saattaa kuulua moottoriin kytketty hammaspyörä 20 ja pöy-

dän alapintaan asennettu hammastanko 22. Samoin pääyksikkö 12 on asennettu pystysuoraa siirtymistä varten liukulaakereilla 26 ohjaustangoille 24. Pääyksikön siirtyminen tapahtuu askelmoottorilla 28 toisen pituussuuntaisen veto-osan, esimerkiksi hammaspyörän 30 ja hammastangon 32 avulla.

Pääyksikkö 12 kannattaa pipettiyksikköä 34. Tähän yksikköön kuuluu yksinkertainen pipetti 36, jota voidaan siirtää vaakasuorassa tasossa suuntaan, joka on kohtisuora pöydän 10 siirtymisakselia vastaan. Pipetti on irrotettavasti kiinnitetty pääyksikköön asennuskappaleilla 38 ja liitospuikoilla 40 ja se liikkuu pystysuorassa suunnassa sen mukana. Upotusmekanismi 42 on asennettu pääyksikköön pipettiin liittyvää pystysuoraa liikettä varten. Upotusmekanismiin kuuluu upotustanko 44, joka on sovitettu pipetin 36 sisään. Tanko on kytketty käyttöpalkkiin 46 liukukappaleen 48 avulla. Palkkia 46 siirretään pystysuorassa suunnassa ohjaustankoja 50 pitkin askelmoottorin 52 ja johtoruuvien 54 käsittävän mekanismin avulla.

Tämän keksinnön ansiosta saavutettava suurempi monipuolisuus johtuu siitä, että pipettiyksikkö 36 sen lisäksi, että se liikkuu pystysuorassa suunnassa pääyksikön 12 mukana, pääsee liikkumaan vaakasuorassa tasossa suunnassa, joka on kohtisuora pöydän 10 siirtymisakselia vastaan. Kuten kuvioista 2 ja 3 näkyy, kannatinlohko 56 on sovitettu vaakasuoraa siirtymistä varten asennuskappaleiden 38 väliin sovitettua ohjaustankoparia 58 pitkin. Samoin liukukappale 48, jolle upotustanko 44 on asennettu, pääsee siirtymään pitkin käyttöpalkkiin 46 kiinnitettyä ohjaustankoa 60.

Kannattimen 56 ja sen mukana siihen asennetun pipetin 36 vaakasuora siirtyminen tapahtuu akselmoottorin 64 käyttämän johtoruuvien 62 avulla. Tämä moottori voi olla tuettu yhteen asennuskappaleista 38. Liukukappale 48, joka on kytketty kannattimeen 56 upotustangolla 44, seuraa kannattimen vaakasuoraa liikettä.

Kuten parhaiten on esitetty kuvion 5 yksityiskohtaisessa kaavamaisessa leikkauskuvassa, upotustangon 44 pystysuora liike pipetin suutinosaan 35 nähden muuttaa pipettisuuttimen porauksen sisällä olevaa ilmatilavuutta aiheuttaen sen, että neste imeytyy pipetin sisään tai suihkuu siitä ulos. Tangon ja pipettisuuttimen yläpään väli on tehty ilmatiiviiksi tiivistysrenkaalla 66, jota pitää paikallaan metallirengas 68 ja jousi 70. Pipettisuutin 35 muodostaa mäntäosan 72, joka vastaa muodoltaan kannatinlohkoon 56 tehtyä lieriömäistä osaa. Jousi 70 pidättää tällä tavoin pystysuunnassa pipettisuutinta 35 niin että kärkeä asetettaessa pipettisuutin 35 pääsee liukumaan kappaleessa 56 josta 70 vasten. Tämä mahdollistaa sen, että pipettisuuttimen 35 nokkaan 82 voidaan luotettavasti sovittaa hieman erikokoisia kärkiä, ja varmistaa sen, että kärkien avoimet päät ovat samalla korkeudella pöytään 10 ja sille sovitettuun titrauslevyyn nähden.

Pöytään 10 kuuluu kaksi työasemaa 74 ja 76, joihin voidaan sijoittaa vastaavasti kaksi levyä. Toinen levyistä voi olla tavanomainen titrauslevy 78, jossa on sarja syvennyksiä nestenäytteitä varten. Toinen levy 80 taaemmassa työasemassa 76 voi olla kärkilevy, joka sisältää samanlaisen sarjan kuppeja, joissa on kertakäyttöpipetinkärkiä. Tyypillinen titrauslevy voi sisältää 96 syvennystä 12 x 8 sarjana. Edullisesti levy 78 voi olla sijoitettu etummaiseen työasemaan 74 poikkisuuntaan tai pituussuuntaan pöytään 10 nähden.

Viitaten taas kuvion 5 yksityiskohtaiseen sivukuvaan, kunkin pipettisuuttimen 35 alapää tai nokkaosa 82 on suipennettu tai muuten muotoiltu ulkopinnaltaan sellaiseksi, että se ottaa vastaan asetettavan pipetinkärjen 84 sisäpinnan ja kitkakiinnittää sen. Tällaisen kitkakiinnityksen tarkoituksena on muodostaa niiden väliin ilmatiivis liitos. Pipetin 36 pää työntyy kärkilevyn 80 jossakin kuppisivissä olevaan kärkeen 84 ja tarttuu siihen pääyksikön 12 laskeuduttua akselmoottorin 28 vaikutuksesta, kun pöytä 10 on tuonut jonkin kärkien 84

rivin pipetin kohdalle. Kärkilevyllä 80 olevien kuppien seinämät on sovitettu keskittämään kärjet 84 niin että ne tarttuvat pipetin 36 suippenevaan päähän 82.

Kärjen 84 myöhempi irrottaminen pipetistä tapahtuu kärjen-irrottimella. Kärjenirrottimeen kuuluu tanko 86, joka on sovitettu kannatinlohkon 56 ja kärjen 84 yläolakkeen väliin. Tanko 86 on kytketty sitä kannattavaan pariin pystysuorassa suunnassa siirrettäviä tankoja 88, jotka on asennettu pääyksikköön 12. Nämä tangot siirtyvät käyttöelinparin, esimerkiksi solenoidien 90 avulla, jotka on asennettu pääyksikölle. Kun solenoidit 90 eivät ole toiminnassa, irrotustanko 86 pysyy kuviossa 5 esitetyssä yläasennossa. Solenoidien käynnistyminen siirtää tankoa pystysuorassa suunnassa alaspäin työntämään kärkeä 84 alaspäin ja irrottamaan sen kitkakiinnityksestä pipettisuuttimen 35 päästä 82. Haluttaessa voidaan solenoidien 90 asemesta käyttää askelmoottori- ja johtoruvi-järjestelmää.

Jotta konetta voidaan käyttää täyttöoperaatioihin yhtä hyvin kuin nesteen siirtoihin, kannatinlohkoon 56 voidaan asentaa syöttöputki 91. Tämän putken pää päättyy tarkasti määrättyyn kohtaan pipetin 36 pään viereen. Se voidaan esimerkiksi sijoittaa pipetin edelle sellaisen välimatkan päähän, joka on yhtä suuri kuin kahden mikrotitrauslevyssä olevan syvennyksen väli. Putken 91 loitompi pää on liitetty (ei-esitettyyn) tarkkuusannostuspumppuun, joka puolestaan on liitetty syvennyksiin syötettävien reagenssien syöttöön.

Kunkin askelmoottorin 18, 28, 52 ja 64 samoin kuin solenoidien 90 toimintaa ohjaa jokin sopiva mikroprosessori 92. Mikroprosessorin perustoimena on ohjata kunkin näistä osista toimintajaksoa ja siten pöydän 10, pääyksikön 12, pipettiyksikön 34 ja kärjenirrotustangon 86 liikkeitä toisiinsa nähden nesteen siirtämiseksi etutyöasemassa 74 olevan levyn 78 yhdestä syvennyksestä saman levyn toiseen syvennykseen. Vaihtoehtoisesti pöydälle 10 voidaan sijoittaa kolmaskin työasema

ja nesteen siirto voi tapahtua näissä kahdessa työasemassa olevan kumman tahansa levyn minkä tahansa syvennyksen välillä. Tällainen toinen levy 98 on esitetty kuviossa 4. Kun askelmoottorit aikaansaavat ennalta määrätyn pyörinnän saatuaan niihin tulleen signaalin, liikkuvien osien tarkka asemointi saadaan aikaan esimerkiksi ohjaamalla sopivasti toimintapulssien tai muiden mikroprosessorin antamien signaalien lukumäärää tai kestoja.

Sen lisäksi että mikroprosessori 92 ohjaa näitä liikkuvia osia, se myös valvoo niiden liikettä sopivasti asetettujen tuntoelinten avulla. Kuten esimerkiksi kuviossa 1 on esitetty, pöydän 10 tuntoelinjärjestelmään voi kuulua levy 94, joka on kiinnitetty pöydän sivuun ja ulkonee siitä, ja asemanilmaisim 96, joka havaitsee, milloin levy 94 eli siis pöytä 10 kulkee ennalta määrätyn vertailupisteen kautta siirtymisradallaan. Joka kerran kun pöytä kulkee tämän pisteen kautta, asemanilmaisim 96 lähettää mikroprosessoriin 92 signaalin, jonka vaikutuksesta mikroprosessori saa uuden tiedon pöydän asemasta. Siten jos askelmoottorilta 18 sattuisi jäämään väliin jokin toimintapulssi pöydän siirtymisen aikana tai jos mikroprosessorissa 92 oleva pulssinlaskin ei täsmäisi pöydän aseman kanssa, virhe ei siirry seuraaviin toimintajaksoihin.

Asemanilmaisimen 96 lisäksi pöydän liikeradan vastakkaisiin päihin voidaan sovittaa kaksi rajatuntoelintä 98. Näiden tuntoelinten lähettämä signaali osoittaa, että pöytä on lähestymässä liikeratansa päätekohtaa, ja se antaa mikroprosessorille 92 ohjeen keskeyttää virran syöttö askelmoottoriin 18 tai suorittaa jokin muu vastaava korjaustoiminto. Samanlaisia tuntoelinjärjestelmiä voidaan sovittaa ohjaamaan pääyksikön 12, käyttötangon 46 ja kannatinlohkon 56 liikettä.

Automaattisen nesteensiirtokoneen perustoimintana on poimia kärki levyltä 80, työntää se johonkin levyssä 78 olevista syvennyksistä, vetää vähän nestenäytettä tästä syvennyksestä, työntää kärki jossakin muussa syvennyksessä olevaan rea-

genssiin, kallistaa upotusosaa nesteen sekoittamiseksi, asettaa kärki ruiskuttamaan ulos kaiken nesteen ja sitten palauttaa kärki levyille 80, kuten yksityiskohtaisemmin on selitetty edellä mainitussa julkaisussa.

Kuten edellä mainittiin, tämä keksintö tuo lisää joustavuutta tähän perustoimintaan. Koska pipetti pääsee liikkumaan kahden toisiaan vastaan kohtisuoraan, pöytään 10 nähden vaakasuoraan suuntaan samoin kuin siihen nähden pystysuoraan suuntaan, nestettä voidaan siirtää mistä tahansa levyssä 78 olevasta syvennyksestä mihin tahansa toiseen tuossa levyssä olevaan syvennykseen ja myös mihin tahansa syvennykseen tai astiaan pöydällä olevassa toisessa levyssä.

Alan asiantuntijat ymmärtävät, että tämä keksintö voidaan toteuttaa muissakin erityissuoritusmuodoissa poikkeamatta sen hengestä tai olennaisista tunnusmerkeistä. Tässä selitetty suoritusmuoto on sen vuoksi katsottava kaikissa suhteissa keksintöä valaisevaksi eikä sitä rajoittavaksi. Esimerkiksi kun termiä "askelmoottori" on käytetty kuvaamaan pöydän, pääyksikön ja pipettiyksikön edullista moottorikäyttölaitetta, on selvää, että muitakin tarkkoja asetteluelimiä voidaan käyttää kuten esimerkiksi tasavirtaservomoottoreita. Keksinnön ala onkin määritelty liitteenä olevissa patenttivaatimuksissa eikä niinkään edellä olevassa selityksessä ja kaikki mahdolliset vastaavat muutokset on katsottava tämän keksinnön alaan kuuluviksi.

Patenttivaatimukset

1. Kone ainakin osan nestenäytteestä siirtämiseksi automaattisesti yhdestä astiasta toiseen, t u n n e t t u siitä, että se käsittää:

- pääyksikön, joka on siirrettävissä ylä- ja ala-asentojen välillä pitkin pystysuoraa akselia,
- elimet mainitun pääyksikön liikuttamiseksi pitkin mainittua pystysuoraa akselia,
- ainakin yhden pipettiyksikön, joka on asennettu mainittuun pääyksikköön liikkumaan sen mukana, mainitun pipettiyksikön käsittäessä pipettisuuttimen, jossa on riippuva pää kärkien vastaanottamiseksi, mainitun pipettisuuttimen sisään sovitetun upotusosan ja elimet mainitun upotusosan liikuttamiseksi mainitun pipettisuuttimen sisällä mainitun suuttimen sisätilan muuttelunsa ja siihen liittyen kärjenkannattimen,
- elimet mainitun pipettiyksikön liikuttamiseksi mainittuun pääyksikköön nähden pitkin vaakasuoraan akselia,
- pöydän, joka on asennettu mainitun pääyksikön alapuolelle siirtymään pitkin vaakasuoraa akselia, joka on kohtisuora mainitun pipettiyksikön vaakasuoraa liikeakselia vastaan, mainitun pöydän käsittäessä ainakin kaksi työasemaa välimatkan päässä toisistaan sen siirtymisakselilla vastaavasti ainakin yhtä levyä varten, jossa on useita syvennyksiä,
- elimet mainitun pöydän liikuttamiseksi pitkin mainittua vaakasuoraa akselia mainitulla pöydällä olevassa kummassa tahansa mainituissa työasemassa sijaitsevassa levyssä olevan minkä tahansa syvennyksen asettamiseksi mainitun pipetin kohdalle, ja
- elimet kunkin pääyksikköä, pipettiyksikköä, upotusosaa ja pöytää varten tarkoitetuista siirtoelimistä ohjaamiseksi nestenäytteen siirtämisen aikaansaamiseksi ainakin yhdestä johonkin mainituista asemista asennetussa levyssä olevasta syvennyksestä ainakin yhteen toisessa mainituista työasemista sijaitsevaan syvennykseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nesteensiirtokone, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi kärjen ir-

rottimen, joka on asennettu mainittuun pääyksikköön mainitun pipettisuuttimen mainittuun riippuvaan päähän sovitettun kärjen irrottamiseksi, ja että mainitut ohjauselimet lisäksi aikaansaavat mainitun kärjenirrottimen ja mainittujen siirtoelinten koordinoitun ohjauksen kärjen korvaamiseksi mainitun pipetin päässä toisella kärjellä, joka on valmiina jossakin kupissa mainittuun kolmanteen työasemaan tai mainittuun pöytään asennetun levyn kupissa nesteensiirtovaiheiden välillä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittuun kärjenirrottimeen kuuluu tanko, joka on sovitettu ainakin osan mainitusta riippuvasta päästä viereen ja se on liikuteltavissa alaspäin kertakäyttökärkien työntämiseksi irti mainitusta päästä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että siihen kuuluu lisäksi ainakin yksi vetoelin mainitun tangon liikuttamiseksi alaspäin.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittu pääyksikön siirtoelin käsittää askelmoottorin ja pituussuuntaisen vetoelimen, jotka kytkee toisiinsa askelmoottorin ja mainitun pääyksikön.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittu upotusosaa liikuttava osa käsittää askelmoottorin ja johtoruuvin, joka kytkee toisiinsa mainitun askelmoottorin ja mainitun upotusosan.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittuun pöytää liikuttavaan osaan kuuluu askelmoottori ja pituussuuntainen vetoelin, joka kytkee mainitun askelmoottorin ja mainitun pöydän toisiinsa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittuun pipettiyksikköä liikuttavaan elimeen

kuuluu askelmoottori ja johtoruuvi, jotka kytkee mainitun askelmoottorin ja mainitun pipettiyksikön toisiinsa.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että mainittu ohjauselin käsittää elimet ainakin jonkin mainitun pääyksikön, pipettiyksikön, upotusosan ja pöydän käsittävistä osista aseman valvomiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kone, t u n n e t t u siitä, että siihen kuuluu jakeluputki, joka on asennettu mainitulle pipettiyksikölle ja päättyy ennalta määrättyyn sijaintiin mainitun pipetin mainittuun riippuvaan päähän nähden.



FIG. 1.

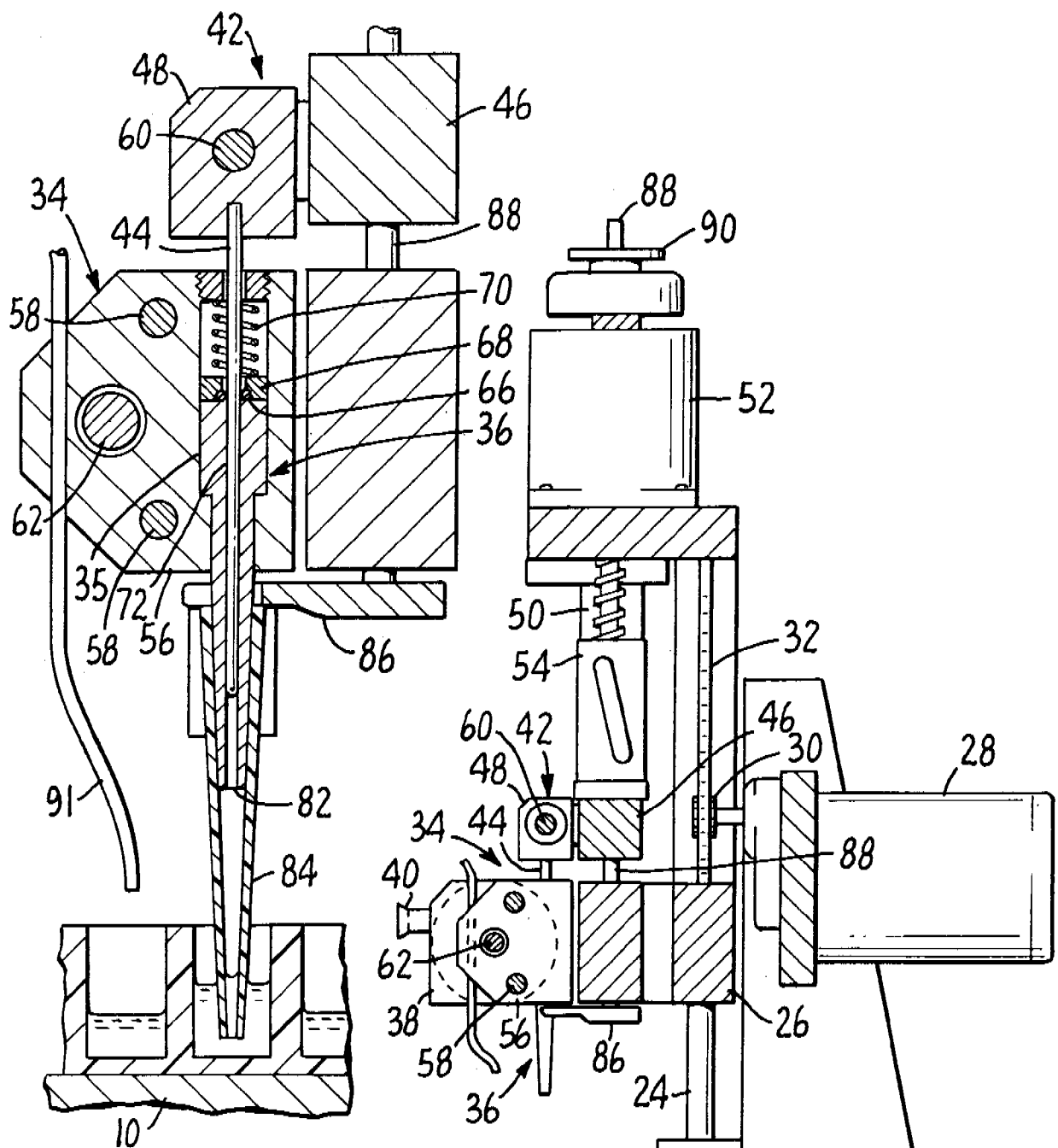


FIG. 5.

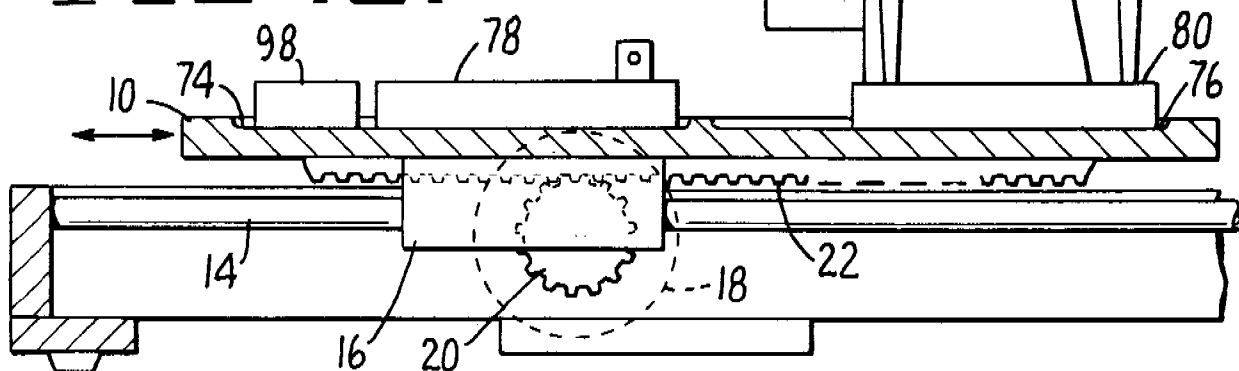


FIG. 4.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3'772'154 (C 12 K 1/04) ja P 4'265'855 (G 01 N 1/04)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP _____

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

15/8-90 (22)

Allekirjoitus