



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106687797 B

(45) 授权公告日 2020.11.10

(21) 申请号 201580051689.3

(72) 发明人 S.克鲁夫卡 A.哈达德 J.泰勒

(22) 申请日 2015.09.16

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 毕铮 刘春元

申请公布号 CN 106687797 A

(51) Int.CI.

G01N 15/14 (2006.01)

G01N 1/40 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.05.17

(56) 对比文件

US 5736100 A, 1998.04.07

(30) 优先权数据

US 2650872 A, 1953.09.01

62/056194 2014.09.26 US

JP 2003254979 A, 2003.09.10

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 4930532 A, 1990.06.05

2017.03.24

US 2002009015 A1, 2002.01.24

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 屈海京

PCT/US2015/050492 2015.09.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/048760 EN 2016.03.31

权利要求书2页 说明书6页 附图7页

(73) 专利权人 西门子医疗保健诊断公司

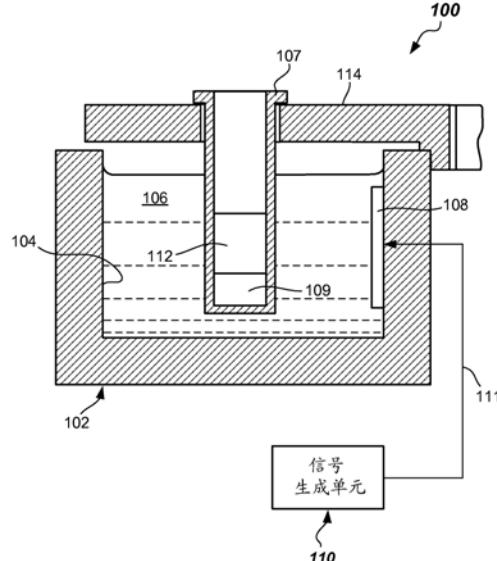
地址 美国纽约州

(54) 发明名称

相位调制的驻波混合装置和方法

(57) 摘要

公开了一种混合装置，其适配成提供自动化分析仪中的组分的混合。混合装置包括配置成包含耦合液体的贮液器、配置成以一频率驱动并且与耦合液体通信的换能器、以及配置成向换能器提供相位可调制驱动信号的信号生成单元。在一些实施例中，可以提供改进的患者样本和试剂混合。作为其它方面提供了系统和方法。



1. 一种音波混合装置，包括：

贮液器，配置成包含耦合液体；

换能器，配置成以一频率驱动并且与所述耦合液体通信；以及

信号生成单元，配置成向所述换能器提供相位可调制驱动信号，其中所述信号生成单元配置成在第一相位角度和第二相位角度之间调制所述相位可调制驱动信号的相位，所述第二相位角度与所述第一相位角度不同，并且其中所述第一相位角度和所述第二相位角度之间的调制以1Hz和50Hz之间的调制频率循环发生。

2. 权利要求1所述的音波混合装置，还包括从载体构件悬浮在所述贮液器中的反应器皿。

3. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述贮液器包括环形凹槽。

4. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元配置成以大概所述换能器的谐振频率驱动。

5. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元包括一个或多个振荡器。

6. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元包括在200KHz和4MHz之间可操作的振荡器。

7. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元配置成在0度和180度之间调节所述相位可调制驱动信号的相位。

8. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元包括相位调制器电路，所述相位调制器电路包括配置为产生调制信号的波生成器。

9. 权利要求8所述的音波混合装置，其中所述相位调制器电路包括模拟多路复用器。

10. 权利要求1所述的音波混合装置，其中所述信号生成单元包括低通滤波器。

11. 权利要求1所述的音波混合装置，其中要混合的组分是患者样本和试剂。

12. 权利要求1所述的音波混合装置，包括在分析仪装置内。

13. 一种混合组分的方法，包括：

提供包括要混合的组分的反应器皿；

向换能器提供驱动信号来以期望的频率产生振动，从而导致所述反应器皿中的驻波；以及

对所述驱动信号进行相位调制以移动所述驻波并且促进所述组分的混合，其中所述相位调制包括在第一相位角度和第二相位角度之间进行调制，并且其中所述第一相位角度和所述第二相位角度之间的调制以1Hz和50Hz之间的调制频率循环发生。

14. 权利要求13所述的方法，包括在包含耦合液体的贮液器中从载体构件悬浮所述反应器皿。

15. 权利要求13所述的方法，包括其中所述驱动信号在200KHz和4MHz之间。

16. 权利要求13所述的方法，其中要混合的组分是患者样本和试剂。

17. 一种分析仪装置，包括：

环形贮液器，配置成包含耦合液体；

换能器，配置成以一频率驱动并且与所述耦合液体通信；

载体构件，配置成使包含要混合的组分的反应器皿悬浮在所述耦合液体中；以及

信号生成单元，配置成向所述换能器提供相位可调制驱动信号，以在至少一个悬浮的

反应器皿中的要混合的组分中产生移动驻波，其中所述信号生成单元配置成在第一相位角度和第二相位角度之间调制所述相位可调制驱动信号的相位，所述第二相位角度与所述第一相位角度不同，并且其中所述第一相位角度和所述第二相位角度之间的调制以1Hz和50Hz之间的调制频率循环发生。

## 相位调制的驻波混合装置和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2014年9月26日提交的题为“PHASE-MODULATED STANDING WAVE MIXING APPARATUS AND METHODS”的美国临时申请序列号62/056,194的优先权，该美国临时申请的公开内容特此在其整体上通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明大体涉及适配成混合各种组分(诸如,液体或者液体和固体的组合)的方法和系统。

### 背景技术

[0004] 在自动化临床化学测试方法的实现中,组合液体样本(例如,患者样本)和试剂以及可能地其它过程流体。常规地,液体样本(例如,患者样本)、一个或多个过程流体(例如,纯净水)和试剂在自动化临床分析仪内诸如通过使用探针(以其它方式称为移液管)向反应器皿(例如,试管)中抽吸和分配。在用于测试患者样本中的分析物或其它组分的存在的某些临床分析仪器中,可能期望的是混合患者样本和试剂。一旦混合,各种附加处理步骤就在自动化临床分析仪内发生以隔离并且量化感兴趣的分析物(例如,核酸)。在这些处理步骤期间,可能牵涉到附加混合操作。作为该过程的部分,寻求快速且彻底的混合以便提供均质混合物。

[0005] 常规混合方法包括超声混合,其中对超声构件的频率进行调制。然而,尽管这样的方法可以导致充分混合,但是它们可能导致复杂且昂贵的系统。

[0006] 因而,期望的是可以改进组分混合的系统和方法。

### 发明内容

[0007] 根据第一方面,提供了一种混合装置。混合装置包括配置成包含耦合液体的贮液器、配置成以一频率驱动并且与耦合液体通信的换能器、以及配置成向换能器提供相位可调制驱动信号的信号生成单元。

[0008] 根据另一方面,提供了一种混合组分的方法。所述方法包括:提供包括要混合的组分的反应器皿;向换能器提供驱动信号来以期望的频率产生振动,从而导致反应器皿中的驻波;以及对驱动信号进行相位调制以移动驻波并且促进组分的混合。

[0009] 在另一方面中,提供了一种分析仪装置。分析仪装置包括:环形贮液器,配置成包含耦合液体;换能器,配置成以一频率驱动并且与耦合液体通信;载体构件,配置成使包含要混合的组分的反应器皿悬浮在耦合液体中;以及信号生成单元,配置成向换能器提供相位可调制驱动信号,以在至少一个悬浮的反应器皿中的要混合的组分中产生移动驻波。

[0010] 本发明的再其它方面、特征和优点可以通过说明数个示例实施例和实现(包括针对实施本发明所设想到的最佳模式)而从以下详细描述容易清楚。本发明还可以能够有其它和不同的实施例,并且其若干细节可以在各种方面修改,全部这些不脱离本发明的范围。

因而,附图和描述应视为在本质上是说明性的,并且不是限制性的。附图不一定按照比例绘制。本发明要覆盖落在本发明的范围内的所有修改、等同方案和可替换方案。

## 附图说明

- [0011] 图1图示了根据实施例的混合装置的部分横截面侧视图。
- [0012] 图2图示了根据实施例的包括混合装置的抽吸和分配装置的顶视图。
- [0013] 图3A图示了根据实施例的配置为产生相位可调制驱动信号的信号生成单元的框图视图。
- [0014] 图3B图示了根据实施例的去往配置为产生相位可调制驱动信号的信号生成单元的输入以及来自该信号生成单元的驱动信号的图形视图。
- [0015] 图3C图示了根据实施例的相位调制器电路的框图视图。
- [0016] 图3D图示了根据实施例的另一个相位调制器电路的框图视图。
- [0017] 图3E图示了根据实施例的信号生成单元的数字实现的框图视图。
- [0018] 图4A图示了根据实施例的具有所发起的驻波的反应器皿的部分横截面视图。
- [0019] 图4B图示了根据实施例的具有所产生的驻波的反应器皿的部分横截面视图。
- [0020] 图5图示了流程图,其图示了根据实施例的混合组分的方法。

## 具体实施方式

[0021] 至少出于以上描述的原因,实现组分(特别地临床分析物测试或分析中的一个或多个试剂和患者样本)的改进混合是合期望的。本文的发明人已经发现以下简单又有效的方式:在包含要混合的组分的反应器皿(例如,试管)内生成驻波,并且然后在反应器皿内前后移动(例如,振荡)驻波,以便彻底地混合组分。

[0022] 根据本发明的实施例,通过驱动流体地耦合到反应器皿(诸如通过耦合液体)的高频换能器在反应器皿中设立驻波(例如,竖直取向的驻波),来实现改进的混合。至换能器的驱动信号是相位可调制的以在反应器皿内横向地前后移动驻波的位置以便实现混合。

[0023] 将在本文中参照图1-5描述本发明的这些和其它方面和特征。

[0024] 如在图1中所表示的,示出了依照本发明的一个或多个实施例的音波混合装置100(后文为“混合装置”)的结构配置。混合装置100包括容器102,其包括由容器壁(例如,内部和外部容器壁以及地板)形成的贮液器104,贮液器104配置成接收并且包含耦合液体106。在一个或多个实施例中,贮液器104可以具有环形形状并且可以具有形成在其中的环形凹槽,环形凹槽可以包括敞开顶部。耦合液体106可以是功能为辅助振动(例如,压力波)向反应器皿107的传送的任何合适液体,反应器皿107悬浮在包含于贮液器104内的耦合液体106中。耦合液体106可以是诸如水之类的液体,但是也可以是凝胶(例如,超声凝胶)。

[0025] 混合装置100还包括换能器108。换能器108配置为以高频率驱动来产生与耦合液体106通信的波或其它扰动。在一些实施例中,换能器108可以以大概换能器108的谐振频率驱动。如本文中使用的“通信”意指引起或产生耦合液体106中的压力波。在一个或多个实施例中,换能器108可以沉浸在耦合液体106中,并且可以包括直接作用在耦合液体106上的一个或多个表面。在一些实施例中,换能器108可以耦合到容器102的贮液器104的容器侧壁。换能器108在一些实施例中可以是压电换能器。例如,铅、锆酸盐和钛酸盐压电(PZT)陶瓷材

料可以用于换能器108。可以使用一种或多种压电材料(例如,晶体元件)。换能器108可以具有任何合适形状(例如,圆形、矩形、方形等)的有效驱动面积,其足够大以在由反应器皿107保持的要混合的组分的整个体积中设立驻波。有效驱动面积可以在大约50mm<sup>2</sup>和大约1000mm<sup>2</sup>之间,或者在一些实施例中,对于要混合的组分的7mm x 7mm x 15mm体积为大约175mm<sup>2</sup>。可以使用其它类型和驱动面积的合适高频换能器。换能器108在一个或多个实施例中可以以基本上恒定的频率驱动。驱动频率( $\omega$ )可以取决于期望在反应器皿107中生成的驻波数目。例如,换能器108可以以大约200KHz或更多、大于大约500KHz或更多、大于大约1MHz或更多、或甚至大于大约1.5MHz或更多来驱动。在一些实施例中,换能器108可以例如以大约200KHz和大约4MHz之间、大约1MHz和大约3MHz之间、或者大约1.3MHz和2.6MHz之间来驱动。在一个示例中,当以大约1.72MHz驱动时,可以在具有7mm宽度的反应器皿中生成16个竖直取向的驻波。

[0026] 更详细地,混合装置100还包括信号生成单元110,其配置为在线路111中向换能器108产生相位可调制驱动信号。信号生成单元110可以配置为以大概换能器108的谐振频率驱动。信号生成单元110操作成在线路111中产生驱动信号以驱动相位可调制的换能器108。如在本文中使用的术语“相位可调制”意指驱动信号可以在相位方面主动地变化。信号生成单元110可以配置为随时间而在第一相位角度和第二相位角度之间调节(例如,调制)相位可调制驱动信号的相位,其中第二相位角度不同于第一相位角度。在一些实施例中,信号生成单元110可以配置为在大约0度和大约180度之间调节相位可调制驱动信号的相位。在给定驻波与任何相位改变的量值直接相关地前后移动的情况下,随时间的相位中的大变化被发明人发现以提供组分的快速混合。例如,180度的相位角度改变可以使驻波前后移动波的波长的一半,从而引起驻波。产生移动驻波促进了第一和第二组分(例如,患者样本109和试剂112)的某种混合。可以使用除0和180之外的其它相位角度之间的变化。

[0027] 如在图1和2中所示,反应器皿107可以接收在载体构件114中。例如,反应器皿107可以接收在形成于其中的开孔中。载体构件114可以包含数个反应器皿107,数个反应器皿107可以是同样的并且可以布置在圆形中,诸如在图2中所示。载体构件114可以通过驱动构件115旋转,驱动构件115可以以某种方式与载体构件114啮合。例如,驱动构件115可以是与齿轮齿部117啮合的齿轮,齿轮齿部117形成在载体构件114的径向内表面上。其它合适的已知驱动机构可以用于旋转载体构件114。载体构件114的旋转可以是通过诸如通过电机轴耦合到驱动构件115并且对驱动构件115进行驱动的驱动电机116的操作。载体构件114和形成贮液器104的容器102可以包括在如图2中所示的临床分析仪装置200内。

[0028] 如在图2中最佳示出的,临床分析仪装置200可以包括外壳218,外壳218可以包括其中的框架或其它支撑结构。容器102和驱动电机116可以相对于外壳218支撑。临床分析仪装置200可以接收一个或多个样本支架220(示出了多个支架),一个或多个样本支架220包含具有其中的患者样本109的样本容器222。样本支架220可以接收在例如托盘上。患者样本109可以是尿液、全血、血清或血浆、来自泌尿生殖器的棉签提取物、鼻咽、口腔或眼睛药签、脑脊髓液、精液、排便、母乳、唾液、痰液、细胞培养物、羊水、腹水、支气管肺泡灌洗(BAL)、收集介质、外周血单核细胞(PBMC)、白细胞层等等。

[0029] 机器人和耦合的移液管(笼统地由第一箭头224指明)和抽吸/分配系统(未示出)可以从样本支架220中的样本容器222抽吸患者样本109,并且移动移液管以将患者样本109

分配到由载体构件114承载的反应器皿107中。逐个地,可以将患者样本109分配给接连的反应器皿107,这些接连的反应器皿107已经旋转到与第一箭头224一致的患者样本分配位置。对于不同患者样本109的每一次新分配,新移液管尖头可以由移液管从尖头供应器225获得。任何合适的抽吸/分配系统可以用于患者样本109和各种损耗品的抽吸和分配,诸如在US 5,777,221;US 6,060,320;US 6,158,269;US 6,250,130;US 6,463,969;US 7,998,751;US 7,205,158中所述的。可以使用其它适合的抽吸/分配系统。

[0030] 一旦将患者样本109分配到反应器皿107,载体构件114就可以旋转到试剂添加位置,并且可以通过第二机器人和移液管(笼统地由第二箭头228指明)从试剂供应器226添加一种或多种试剂。在试剂添加的位置处,可以定位换能器108(在图2中以点线并且放大地示出)。换能器108可以通过来自信号生成单元110的线路111中的驱动信号来驱动,信号生成单元110可以是用于临床分析仪装置200的控制器230的部分。控制器230可以负责协调各种机器人的其它移动、载体构件114的运动、以及临床分析仪装置200的其它功能。控制器230可以包括适合用于存储编程和用于执行指令的微处理器和存储器。在一些实施例中,可能存在从第二试剂供应器229的附加试剂添加。另一个换能器可以添加在该位置处以混合来自第二试剂供应器229的所添加的试剂与之前通过换能器108的操作所混合的组分(例如,患者样本109和一个或多个试剂112)。

[0031] 驱动换能器108可以操作成在耦合液体106中产生振动,其在反应器皿107内设立驻波,如在图4B中所示。图4A图示了在换能器108以操作频率( $\omega$ )振动时向上卷入试剂112中的患者样本109,其中相位保持恒定。显然,在通过第二机器人和移液管(由第二箭头228指明)添加试剂112时,可能已经发生某种混合,因此所示出的模式仅仅说明在形成驻波时的驻波。在一些实施例中,可以是来自信号生成单元110的电压信号 $v(t)$ 的线路111中的驱动信号可以采取以下等式1的形式:

$$[0032] V(t) = A \sin(\omega t + \Theta(t)) \quad \text{等式1}$$

[0033] 其中:

[0034]  $A$ 是驱动信号的幅度(伏特),

[0035]  $\omega$ 是驱动信号频率(以Hz计),

[0036]  $t$ 是时间(以秒计),并且

[0037]  $\Theta$ 是相位角度(以度计)。

[0038] 最初,111中的驱动信号可以是纯正弦信号并且相位角度 $\Theta$ 可以为零,使得驱动信号 $V(t)$ 信号采取以下等式2的形式:

$$[0039] V(t) = A \sin(\omega t) \quad \text{等式2}$$

[0040] 当驻波432变得如图4B(例如,图示了竖直取向的驻波)中所示的那样完全形成时,那么可以对线路111中的驱动信号 $V(t)$ 进行相位调制。然而,相位调制可能不需要等待直至驻波432完全发展,并且在一些实施例中可能在它们未发展或者仅部分发展时开始。对线路111中的驱动信号进行相位调制操作成大概与已经给予线路111中的驱动信号的相位改变量( $\Delta$ 相位角度)成比例地在由混合方向箭头444示出的方向上前后移动驻波。相位角度可以例如改变从大约0度到大约180度的 $\Delta$ 相位角度。可以使用其它 $\Delta$ 相位角度。

[0041] 如图3A中所示,信号生成器单元110的一个实施例可以包括振荡器346。振荡器346可以生成正弦波347,如在图3B中所示。正弦波347可以具有如例如上文所讨论的频率。振荡

器346可以是谐波或线性类型的振荡器,其示例是柯比兹振荡器、哈特利·阿姆斯壮振荡器(还称为梅斯诺氏振荡器)、克莱普振荡器和维恩桥振荡器。在一些实施例中,振荡器346可以在幅度A方面可调节。

[0042] 信号生成器单元110可以包括相位调制器电路348,其以期望的频率( $\omega$ )接收正弦波347并且对其相位角度 $\Theta$ 进行调节,诸如根据等式1。这导致相位移位的信号351(在图3B中以点线示出)。在一个或多个实施例中,相位调制器电路348可以快速地改变相位角度 $\Theta$ ,例如有推动力地改变。例如,相位角度可以以调制频率在第一相位角度和第二相位角度之间调制。在一些实施例中,调制频率可以大于大约1Hz,以及在大约1Hz和大约50Hz之间(在相位移位之间在大约1S到大约20mS之间),或者甚至在大约5Hz和大约20Hz之间(在相位移位之间在大约200mS和大约50mS之间)。在一个或多个实施例中,输出线路349中的信号输出可以由滤波器350进行滤波。滤波器350可以是合适的低通滤波器。例如,滤波器350的截止频率可以设置成大于或等于振荡器346的期望驱动频率( $\omega$ )。取决于离开相位调制器电路348的信号的强度,输出线路349中的信号可能需要由放大器352放大。可以使用任何合适的放大器,诸如种类A、B或D种类放大器。经放大的信号是线路111中的驱动信号,其驱动换能器108以使得在反应器皿107内生成驻波。

[0043] 图3C图示了相位调制器电路348的第一实施例。在所描绘的实施例中,运算放大器353和模拟多路复用器355的组合可以用于提供经相位调制的驱动信号。运算放大器353可以作为反相器操作,从而将输入信号乘以-1,以及因而在第二线路354中将信号相位移位180度。模拟多路复用器355可以用于在直接地从第一线路356中的振荡器346(图3A)所接收的第一信号(例如,正弦波)和第二线路354中的第二经相位移位的信号之间进行调制。模拟多路复用器355可以通过任何合适的手段进行切换。例如,模拟多路复用器355可以在时间上依照来自波形生成器359的调制信号358进行切换。波形生成器359可以例如是配置在非稳态模式中的555计时器。在第一和第二线路356、354之间的切换可以是基于例如由波形生成器359生成的方波信号。波形生成器的调制频率可以如上文所述的那样选择、设置或提供。可以使用其它合适的变型。

[0044] 在另一个实施例中,如在图3D中所示,提供了从多个振荡器346A、346B接收输入的相位调制器电路348D。振荡器#1 346A可以生成第一波(例如,正弦波),而振荡器#2 346B可以生成与第一波异相的第二波(如在图3B中所示)。在一些实施例中,第二波与第一波180度异相。其它相位差异是可能的。可以包括相位同步电路360以设置和/或维持期望的相位差异。相位同步电路360在一些实施例中可以是锁相环。如之前那样,切换组件(诸如模拟多路复用器355)可以用于在来自振荡器#1和振荡器#2的输入之间进行切换。类似地,切换速率可以通过来自波形生成器359的调制信号进行控制。通过在来自振荡器#1和振荡器#2的输入之间进行切换,可以对输出线路349中的信号进行相位调制。

[0045] 在其它实施例中,配置为向换能器108提供相位可调制驱动信号以产生移动驻波432(图4B)的信号生成单元310可以整体数字地实现。例如,如图3E中所示,信号生成单元310可以包括与直接数字合成器370通信的数字信号处理器(DSP)365。通信可以是通过任何合适的通信协议,诸如SPI、I<sup>2</sup>C等。DSP 365可以向直接数字合成器370提供操作频率 $\omega$ 和调制频率。例如可以使用来自模拟设备的AD9833芯片。在一些实施例中,可以使用可编程波形生成器以替代直接数字合成器370。可以使用信号生成单元的其它合适的全数字实现。

[0046] 图5图示了诸如在临床分析仪装置(例如,临床分析仪装置200)中的反应器皿(例如,反应器皿107)中混合组分(例如,患者样本109和试剂112)的方法。方法500包括在502中提供包括要混合的组分(例如,患者样本109和试剂112)的反应器皿(例如,反应器皿107)。

[0047] 方法500还包括在504中向换能器(例如,换能器108)提供驱动信号(例如,在线路111中)来以期望的频率(例如,以频率 $\omega$ )产生振动,从而导致反应器皿中的驻波(例如,驻波432)。

[0048] 方法500包括在506中对驱动信号进行相位调制以移动驻波并且促进组分的混合。相位调制可以使用一个或多个振荡器(例如,振荡器346、346A、346B)和相位调制器电路(例如,相位调制器电路348、348D)来实现。

[0049] 尽管在本文中参照具体实施例说明和描述了本发明,但是本发明不意图限于所示出的细节。相反,可以在权利要求的等同方案的范围和程度内并且在不脱离本发明的情况下在细节方面做出各种修改。

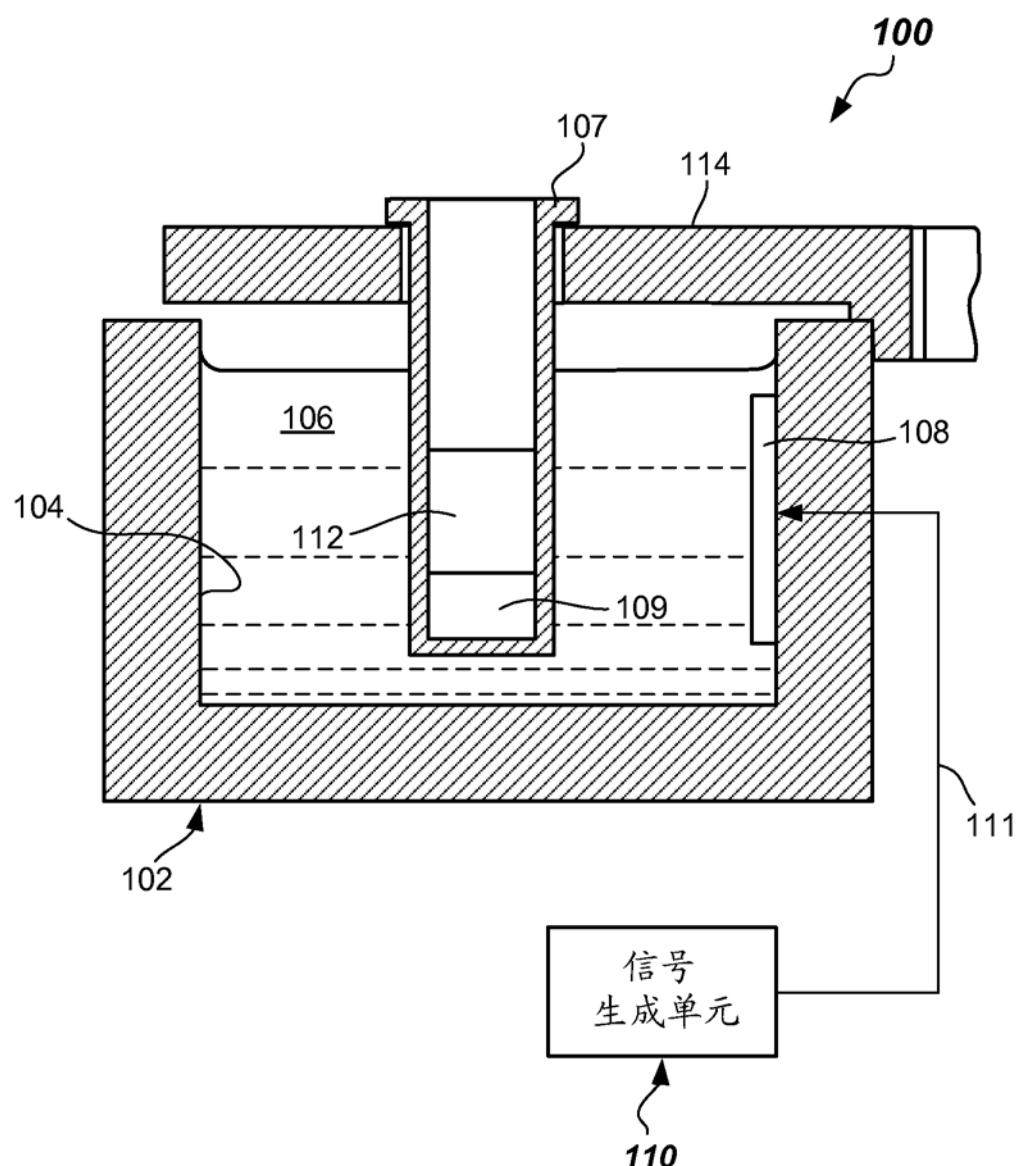


图 1

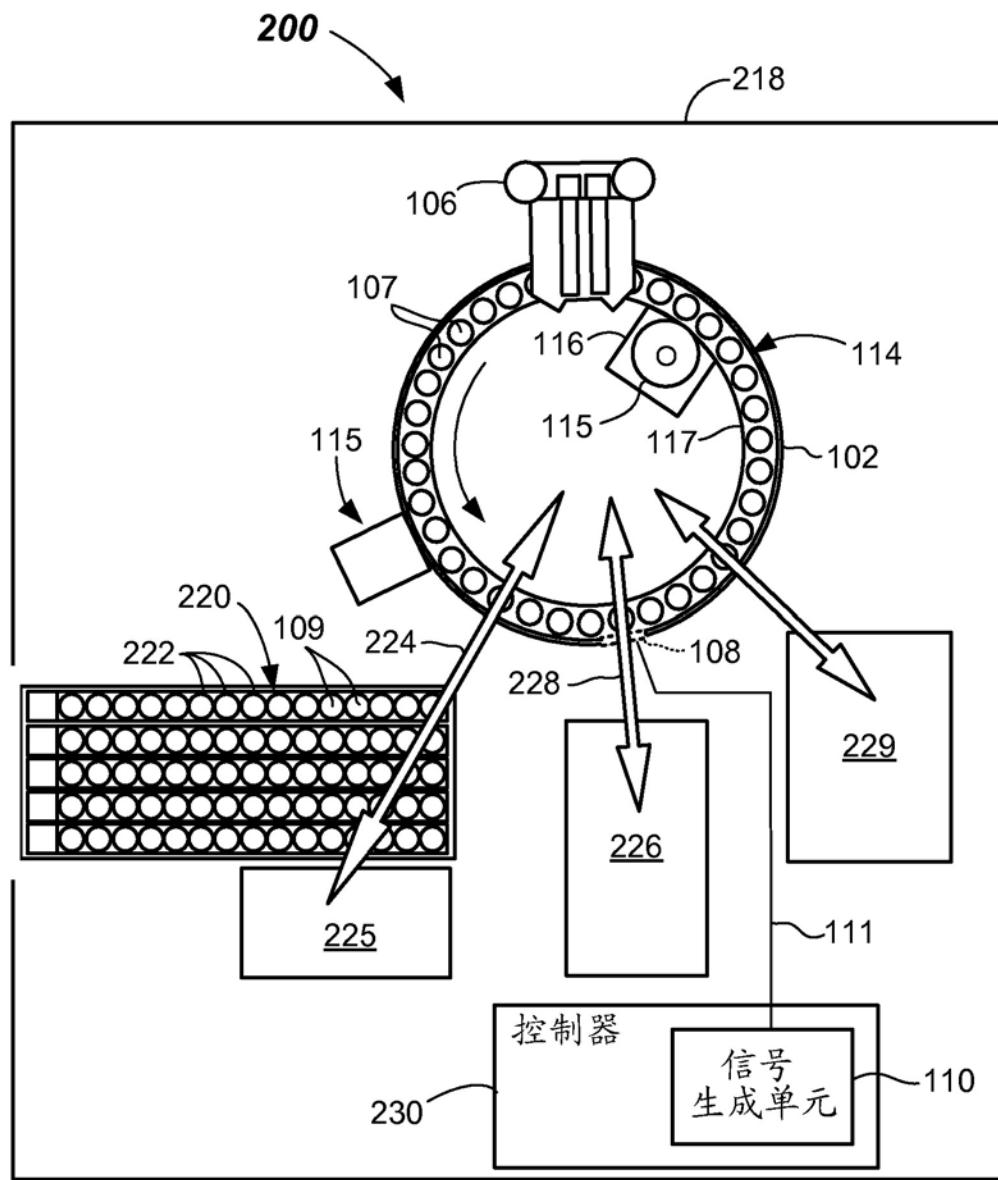


图 2

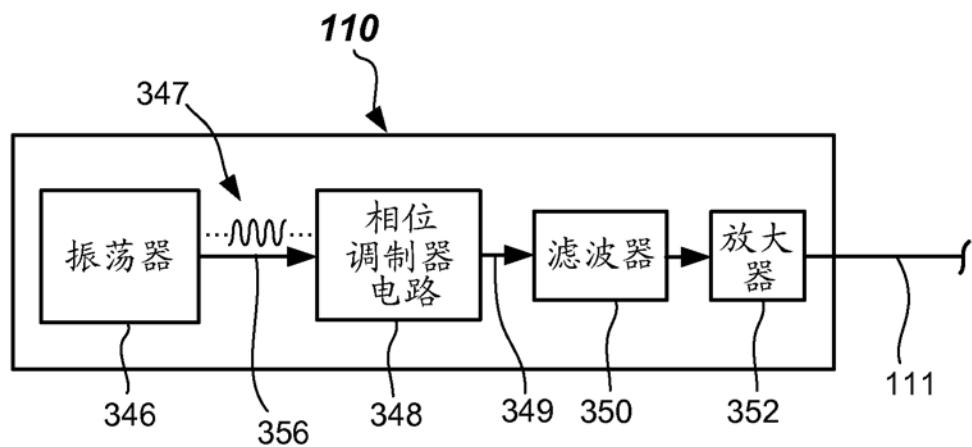


图 3A

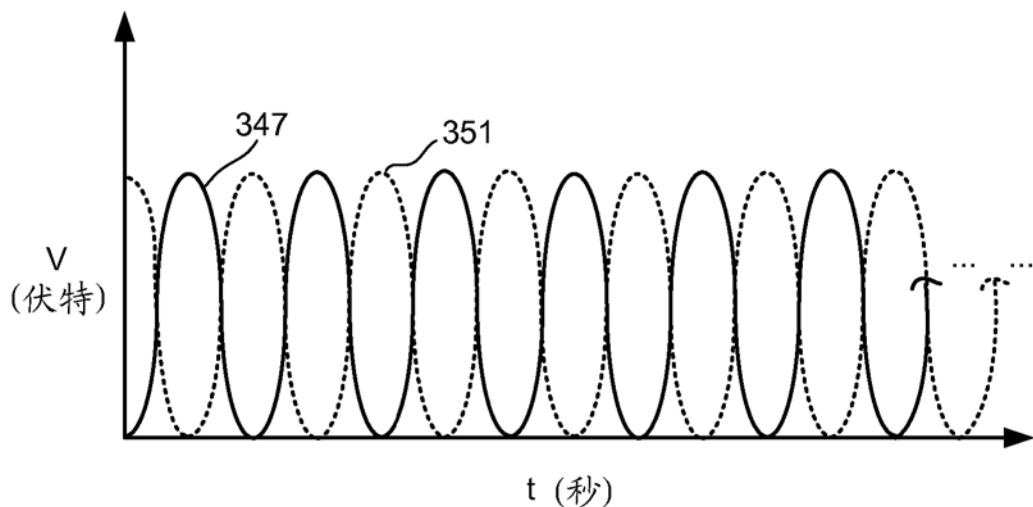
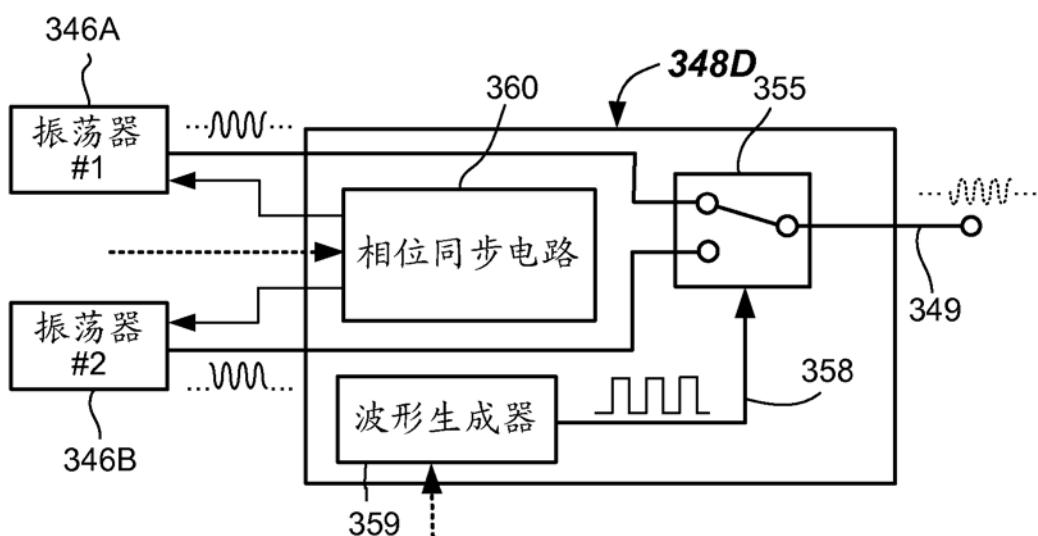
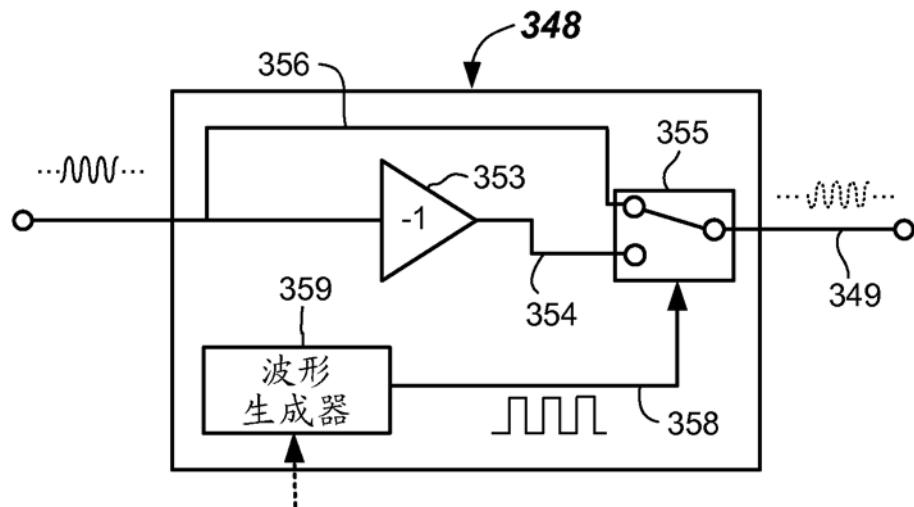


图 3B



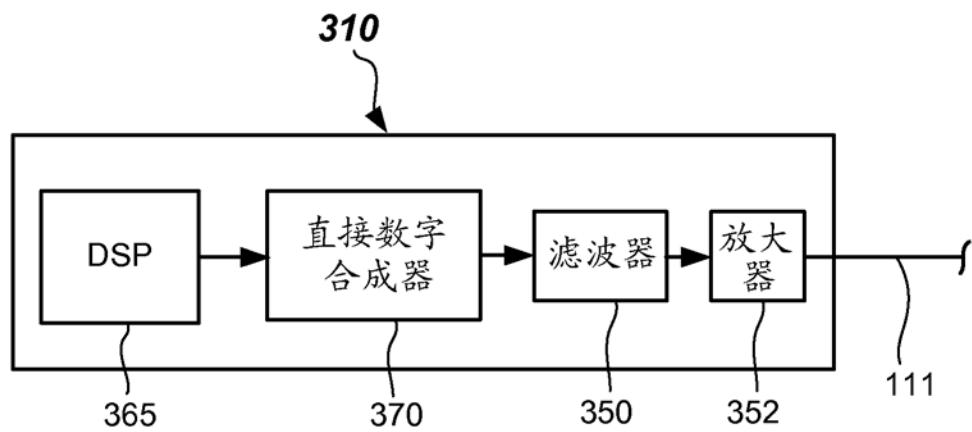


图 3E

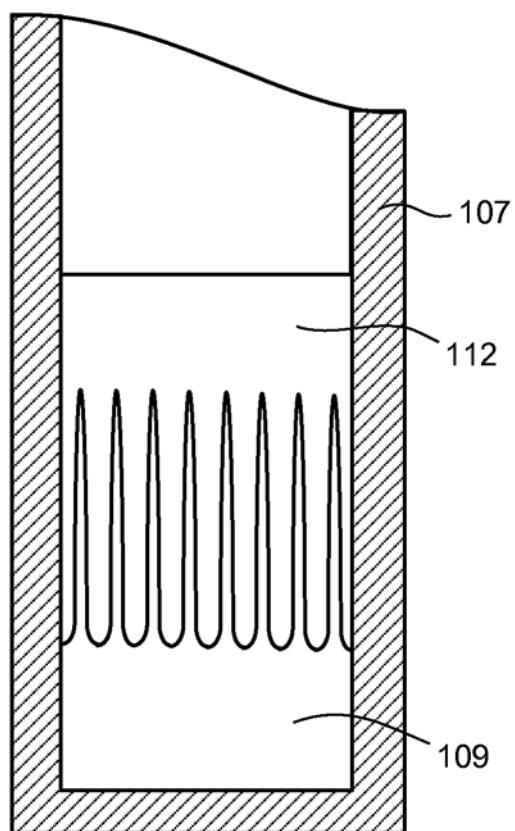


图 4A

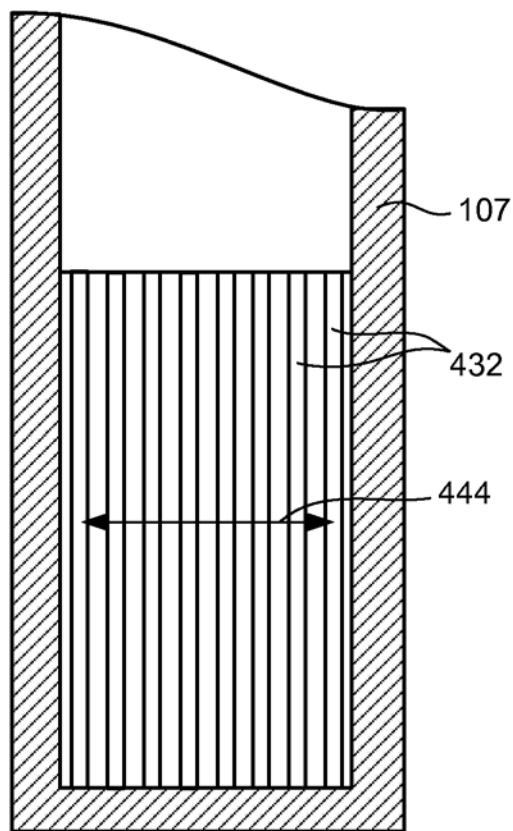


图 4B

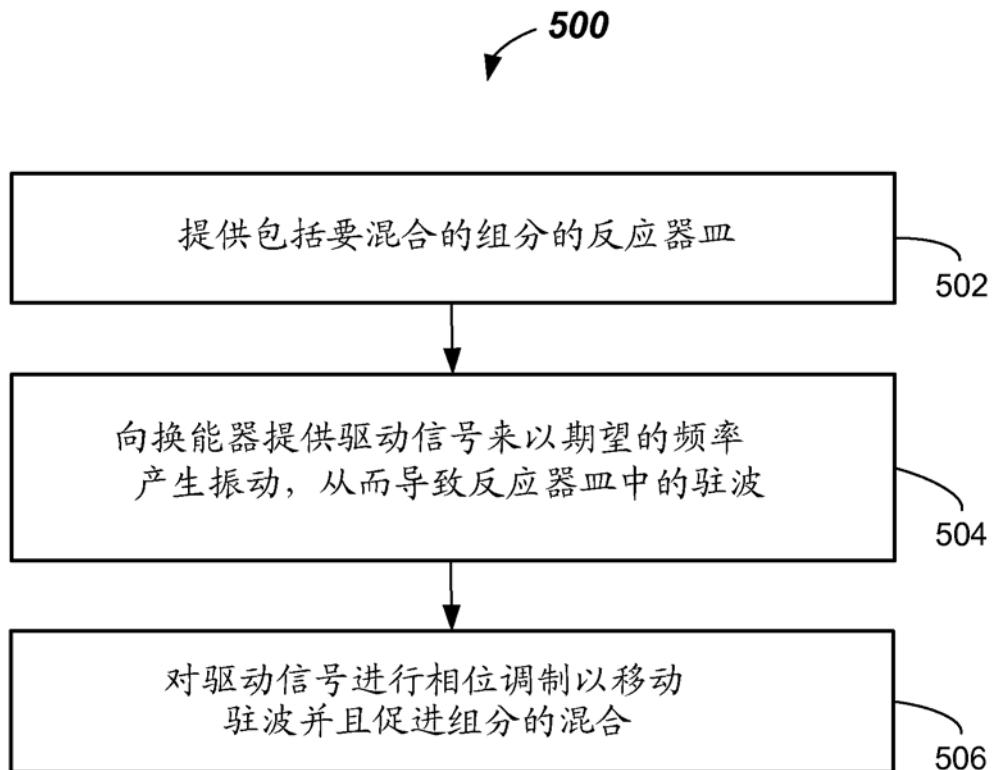


图 5