



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101855541 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 11

(21) 申请号 200880114826. 3

(22) 申请日 2008. 10. 31

(30) 优先权数据

60/984, 432 2007. 11. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/081961 2008. 10. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02009/059110 EN 2009. 05. 07

(73) 专利权人 通用电气医疗集团生物科学公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 V·V·普洛特尼科夫

A·罗查尔斯基

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 严志军 刘华联

(51) Int. Cl.

G01N 25/20(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 8700086 A1, 1987. 01. 15,

Alan Cooper and Christopher M. Johnson.
Isothermal Titration Microcalorimetry.
《Methods in Molecular Biology》.1994, 第22
卷 137-150.

Alan Cooper and Christopher M. Johnson.
Isothermal Titration Microcalorimetry.
《Methods in Molecular Biology》.1994, 第22
卷 137-150.

审查员 王伟

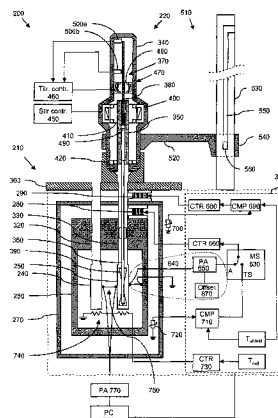
权利要求书2页 说明书8页 附图8页

(54) 发明名称

等温滴定微测热计装置和使用方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于等温滴定微测热系统的自动吸移管组件,包括吸移管外壳、注射器以及线性激励器,注射器具有滴定针,该滴定针被布置成插入到用于供给滴定剂的样品室中,线性激励器用于驱动注射器中的柱塞,滴定针可相对于外壳而旋转,并设有搅拌桨,该搅拌桨被布置成搅拌样品室中的流体,其中,所述自动吸移管组件包括用于驱动所述滴定针的旋转的搅拌电动机。本发明还提供了一种等温滴定微测热系统。



1. 一种用于等温滴定微测热系统的自动吸移管组件,包括吸移管外壳、注射器以及线性激励器,所述注射器具有滴定针,该滴定针被布置成插入到用于供给滴定剂的样品室中,所述线性激励器用于驱动所述注射器中的柱塞,所述滴定针能够相对于所述外壳而旋转,并设有搅拌桨,该搅拌桨被布置成搅拌所述样品室中的流体,其中,所述自动吸移管组件包括用于驱动所述滴定针的旋转的搅拌电动机。

2. 根据权利要求1所述的自动吸移管组件,其特征在于,所述搅拌电动机是直接驱动的电动机,具有与所述滴定针同心地布置的空心转子。

3. 根据权利要求1所述的自动吸移管组件,其特征在于,所述搅拌电动机通过旋转传动装置而驱动所述滴定针旋转。

4. 根据权利要求1所述的自动吸移管组件,其特征在于,所述注射器能够相对于所述外壳而旋转,并且所述滴定针不可旋转地附接到所述注射器上。

5. 根据权利要求4所述的自动吸移管组件,其特征在于,所述注射器可拆卸地被布置在所述吸移管外壳内的旋转框架中。

6. 根据权利要求1所述的自动吸移管组件,其特征在于,所述线性激励器包括被布置成驱动螺纹柱塞的步进电动机,所述吸移管组件还包括用于检测所述螺纹柱塞的两个预定位置的位置传感器。

7. 一种等温滴定微测热系统,具有根据权利要求1所述的自动吸移管组件。

8. 根据权利要求7所述的等温滴定微测热系统,其特征在于,包括吸移管控制器,该吸移管控制器被布置成控制所述吸移管组件的线性激励器和搅拌电动机,其中,所述线性激励器包括被布置成驱动螺纹柱塞的步进电动机,所述吸移管组件还包括用于检测所述螺纹柱塞的两个预定位置的位置传感器,并且,所述吸移管控制器被布置成记录所述螺纹柱塞的两个预定位置,并从所述步进电动机为了在所述位置之间移动所述螺纹柱塞而进行的步进数确定所述柱塞的螺距。

9. 一种包括根据权利要求1-6中任一项所述的自动吸移管组件和吸移管引导机构的微滴定测热系统,所述吸移管组件具有滴定针,该滴定针被布置成插入到用于供给滴定剂的样品室中,所述吸移管引导机构被布置成在至少两个操作位置之间引导所述吸移管组件并将所述吸移管组件引导到该两个操作位置中,其中,第一操作位置是所述滴定针插入到清洗装置中的吸移管清洗位置,第二操作位置是所述注射器插入到用于测热测量的所述样品室中的滴定位置。

10. 根据权利要求9所述的微滴定测热系统,其特征在于,所述清洗装置被布置成在完成所述吸移管组件的清洗之后容许将滴定剂填充到所述吸移管组件中。

11. 根据权利要求9所述的微滴定测热系统,其特征在于,包括以滴定剂填充位置为形式的第三操作位置,其中,所述滴定针插入到滴定剂源中。

12. 根据权利要求9所述的微滴定测热系统,其特征在于,所述引导机构为旋转的类型,并且,所述操作位置被布置在绕着所述引导组件的旋转中心的相等距离处但位于不同的角度位置,其中,所述吸移管组件沿垂直方向的移动被限制到所述操作位置的角度位置,并且,仅当所述滴定针从相应的操作位置完全收回时才允许所述吸移管组件在所述角度位置之间的旋转移动。

13. 根据权利要求9所述的微滴定测热系统,其特征在于,包括被布置成当所述吸移管

组件定位在其中一个所述操作位置时进行记录的位置传感器,其中,相关操作被所述位置传感器的状态限制。

等温滴定微测热计装置和使用方法

[0001] 相关专利的交叉引用

[0002] 本申请主张享有于 2007 年 11 月 1 日提交的美国临时专利申请第 60/984432 号的优先权；其内容通过引用而完整地结合在本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及一种微测热计 (microcalorimeter), 更具体地说, 涉及改善微测热计, 尤其是等温滴定测热计 (isothermal titration calorimeter) 的性能的特征。

背景技术

[0004] 微测热计被广泛地用于生物化学、药理学、细胞生物学以及其它的领域。测热法提供了一种用于测量生物大分子的热力学属性的变化的直接方法。微测热计通常是一种两室仪器, 其中, 将样品室中的缓冲液中的试验物质的稀释溶液的属性连续地与参照室中的相等数量的缓冲液进行比较。这两个室的例如温度或热流的属性之间的所测量的差异归因于样品室中存在着试验物质。

[0005] 一种类型的微测热计是等温滴定测热计。等温滴定测热计 (ITC) 是一种差动装置, 但在固定的温度和压力下操作, 同时样品室中的液体被连续地搅拌。滴定测热法的最普遍的应用在于分子相互作用的热力学特征。在这种应用中, 试验物质 (例如蛋白质) 的稀释溶液放置在样品室中, 并且在各种时间将小体积的包含配位体的第二稀释溶液注入样品室中, 该配位体键合到试验物质上。仪器测量由于新引入的配位体键合到试验物质上而放出或吸收的热。对于试验物质和配位体之间的特殊配对, 从多次注入实验的结果可确定属性, 例如吉布斯能量、缔合常数、焓和熵的变化以及键合的化学计量。

[0006] 虽然目前利用的 ITC 提供了可靠的键合数据结果, 但是其在药物发展的早期阶段中的广泛利用被若干因素限制: 进行键合测定所需要的相对较高的量的蛋白质 (例如, 大约 0.1 毫克 (mg) 至大约 1.0mg 的蛋白质)、进行测量所需要的时间以及使用常规的 ITC 的复杂性。由于研究中所使用的生物物质的极高的成本, 所以需要减少用于各个实验的生物物质的量。用于测热计实验的生物物质的量的减少将需要比目前可获得的测热计更精确、更灵敏且更可靠的滴定测热计。

[0007] 此外, 利用现有技术的 ITC 来收集键合数据需要从业人员进行广泛的准备和技巧。例如, 使用现有技术的 ITC, 首先分别通过相应的室管而用参照物质和样品物质填充参照室和样品室。接下来, 用滴定剂填充 ITC 的注射器。然后, 通过通向样品室的室管而将 ITC 的针放置在样品室中, 同时将注射器装配在 ITC 的夹持器中, 使得注射器能够围绕其轴线而旋转。接下来, 使注射器与样品室对准, 使得针不与室管或样品室接触。然后, 将注射器连接到 ITC 的搅拌电动机和线性激励器上, 其中, 搅拌电动机和线性激励器也必须与样品室对准。

[0008] 通过阅读上述现有技术的过程, 应该懂得, 利用现有技术的 ITC, 这些由现有技术的 ITC 进行的键合测量的质量极大地取决于操作员的技巧和经验, 并包括相当大量的准备

时间。

[0009] 更近年来研究的现有技术的 ITC 试图简化上述准备过程。例如,在图 1 中作为 ITC 100 而部分地显示的一种这样的现有技术的 ITC 中,注射器 102、注射器夹持器 104 以及促动注射器 102 的柱塞的线性致动器 106 整合成被称为自动吸移管的单个单元。ITC 100 还包括搅拌机构,该搅拌机构包括附接到测热计主体 110 上的搅拌电动机 108。ITC 100 还包括位于注射器 102 的周围的内部磁性联轴器 112 和位于测热计主体 110 上并非常靠近搅拌电动机 108 的外部磁性联轴器 114。来自搅拌电动机 108 的旋转通过磁性联轴器 112 和 114 而传递至注射器 102。附接到注射器 102 上的是针 116 和搅拌桨 118。针 116 布置成通过室管 122 而插入到样品室 120 中,用于进行 ITC 实验。出于参照的目的,ITC 100 还包括未显示的参照室,该参照室通过参照室管而与环境大气相连通。

[0010] 以上讨论和图 1 中所描绘的现有技术设计具有某些限制。例如,因为磁性联轴器是软传动 / 柔性传动,所以在某些旋转速度和加速度下易于发生搅拌器的谐振,这对于仪器的灵敏度产生负面影响。通过采用控制旋转速度的不太灵敏的反馈机构(这导致不太稳定的旋转速度),或者通过降低旋转速度,可减少谐振。然而,不太稳定的旋转速度也减小了 ITC 的灵敏度,而较低的旋转速度阻碍了试剂的恰当混合,这减小了 ITC 的精度。

[0011] 现有技术设计的另一限制是搅拌电动机和磁性联轴器被放置得非常靠近仪器的灵敏的测量单元,并产生极大的交变磁场,该交变磁场产生电噪声,该电噪声对 ITC 的灵敏的电子电路的运行产生负面影响。因为 ITC 的传感器处理大约 10^{-9} 伏的信号,并且,电动机和磁性联轴器所产生的噪声与传感器和噪声源之间的距离成反比,所以进一步改善这种 ITC 设计的性能特征日益变得具有挑战性。如先前所述,影响新型微测热计的设计的其中一个底层因素是需要减少用于每次实验的生物物质的量。这要求更小的样品室和更短的室管,继而导致室传感器与电动机和磁性联轴器(电噪声源)之间更小的距离,这限制了仪器的灵敏度。

[0012] 本文中所描述的本发明致力于改善现有技术的 ITC 的前述特征和使用,从而提高 ITC 的灵敏度,减少测试所必需的生物物质的量,改善由 ITC 产生的结果的可靠性,并简化了 ITC 的使用。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种用于等温滴定微测热系统的新型自动吸移管组件和 ITC 系统,该吸移管组件和 ITC 系统克服了现有技术的一个或多个缺点。这通过独立权利要求中所限定的吸移管组件和 ITC 系统来实现。

[0014] 这种吸移管组件和相关的 ITC 系统的一个优势是与现有技术的 ITC 相比,可在不减小灵敏度且在显著更快的响应时间的情况下,将隔室容积减少至大约 1/7。这种 ITC 系统允许以大约 1/10 的蛋白质样品,并在每小时总共只进行大约 2 至 4 次滴定的情况下进行实验。

[0015] 除了减少与运行 ITC 实验相关的成本之外,更小的室容积还拓展了 ITC 应用的数量。例如由被称为“c 值”的参数指定可由 ITC 测量的键合亲合力的范围,该“c 值”等于键合亲合力 (K_a) 和大分子的总浓度 (M_{total}) 的乘积 ($c = [M_{total}]K_a$)。对于精确的亲合力测定,c 值必须在 1 至 1000 之间。如果使用相同量的蛋白质,那么室体积减少至 1/10 将导致 C 值

的类似的增加,并从而导致测量弱键合的能力。这种能力在尤其结合完全自动的仪器的、键合亲和力弱的药物发现的早期阶段是尤其重要的。

附图说明

[0016] 图 1 显示了现有技术的等温滴定微测热计的示意性的示例,突出显示了微测热计的自动吸移管特征;

[0017] 图 2 以横截面显示了具有引导机构的本发明的等温滴定测热计系统的一个示意性的实施例;

[0018] 图 3 以横截面显示了用于等温滴定微测热系统的自动吸移管组件的一个示意性的实施例;

[0019] 图 4 显示了图 2 中所示的 ITC 系统的截面,其中吸移管组件从样品室中收回;

[0020] 图 5a 至 5c 以透视图显示了用于等温滴定测热计系统的引导机构的一个示意性的实施例;

[0021] 图 6 以透视图显示了用于等温滴定测热计系统的引导机构的另一示意性的实施例。

具体实施方式

[0022] 图 2 示意性地显示了根据本发明的 ITC 系统 200 的一个实施例。ITC 系统 200 包括微测热计 210 和自动吸移管组件 220。微测热计 210 包括在热容量和容积的方面被设计成基本上相同的参照室 240 和样品室 250。室 240 和 250 由合适的化学惰性且导热的材料构成,例如金、铂、钽、哈斯特洛伊合金等。室 240 和 250 基本上可为任何合适的形状,但需要为相同的形状,从而可设置成完全对称的布置,而且可实现滴定剂与样品的有效混合。在公开的实施例中,室 240 和 250 的横截面为矩形,并且,横向水平方向上的横截面可以为圆形,从而导致具有圆形的面对的表面的硬币形状的室。

[0023] 为了将任何外部的热影响减少至最小,参照室 240 和样品室 250 均被第一隔热罩 260 封闭,第一隔热罩继而被第二隔热罩 270 封闭。隔热罩 260、270 可由任何合适的导热材料构成,例如银、铝、铜等。隔热罩 260、270 还可由一个或多个热互连的子罩(未显示)构成,从而为测热室 240、250 提供甚至更稳定的温度条件。

[0024] 为了控制罩 260、270 的温度,可布置热控制装置,以控制其温度。在 ITC 系统中,所述热控制装置主要用于在开始滴定实验之前设定测热计,即隔热罩 260、270 的“等温”温度。但如以下将更详细地公开的那样,所述热控制装置还可用于改善测热计的隔热性能。根据一个实施例,热控制装置由一个或多个热泵单元组成,例如基于珀尔贴效应的热电热泵装置等。其它类型的热控制装置包括被恒温地控制的液体池、机械热泵、化学加热或冷却系统等。

[0025] 在公开的实施例中,布置了第一热泵单元 280,以在第一隔热罩 260 和第二隔热罩 270 之间传递热能,并布置了第二热泵单元 290 以在第二隔热罩 270 和散热器 300 之间传递热能,该散热器与环境温度保持热接触。温度控制器 310 被布置成控制第一热泵单元 280 和第二热泵单元 290,从而获得所需的温度条件。以下将更详细地公开温度控制器 310 和相关的传感器。

[0026] 参照室管 320 和样品室管 330 分别提供了通向参照室 240 和样品室 250 的入口, 以供给参照流体和样品流体、滴定流体, 室的清洗等。在所公开的实施例中, 室管 320 和 330 均基本上垂直地穿过隔热罩和散热器, 从而提供与室 240 和 250 的直接连通, 并且, 室管 320 和 330 在第一隔热罩 260 的空腔中各支撑其相应的室 240 和 250。

[0027] 自动吸移管组件 210 包括吸移管外壳 340、注射器 350 以及线性激励器 370, 注射器 350 带有被布置成插入到样品室 250 中的用于供给滴定剂的滴定针 360, 线性激励器 370 用于驱动注射器 350 中的柱塞 380。滴定针 360 可相对于外壳 340 而旋转, 并设有搅拌桨 390, 该搅拌桨布置成搅拌样品室 250 中的样品流体, 以实现滴定剂和样品流体的有效混合。自动吸移管组件 210 还包括用于驱动滴定针 360 的旋转的搅拌电动机 400。

[0028] 在图 2 所公开的实施例中, 搅拌电动机 400 是一种直接驱动的电动机, 其具有被布置成与注射器 350 和滴定针 360 同心的空心转子 410。注射器 350 在其上端由搅拌电动机 400 支撑, 以进行旋转, 并在下端由轴承 420 支撑。示意性地公开了搅拌电动机 400 和轴承 420 包括滚珠轴承, 但可以使用能够为滴定针 360 提供平滑且低摩擦的旋转的任何其它类型的轴承、衬套等。

[0029] 在图 2 所公开的实施例中, 注射器 350 被布置成可相对于外壳 340 而旋转, 并且, 滴定针 360 不可旋转地附接到注射器 350 上。在一个备选的实施例中 (图中未显示), 针 360 可相对于注射器 350 而旋转, 而注射器 350 相对于吸移管外壳 340 而静止。图 3 显示了一个备选的实施例, 其中, 注射器 350 可拆卸地布置在吸移管外壳 340 内的旋转框架 430 中, 旋转框架 430 可旋转地由电动机 400 和轴承 420 支撑。在所公开的实施例中, 注射器 350 通过盖子 440 而被保持在旋转框架 430 中, 盖子通过螺纹等而可拆卸地附接到旋转框架 430 上。通过除去盖子 440, 可更换带有滴定针 360 的注射器 350。

[0030] 在图中未显示的一个备选的实施例中, 搅拌电动机 400 通过诸如传动皮带装置、传动轮装置等的旋转传动装置而驱动滴定针旋转。在这种装置中, 可将驱动电动机放置在离测热室甚至更大的距离处。

[0031] 搅拌电动机由 ITC 系统的搅拌控制器 450 控制。搅拌控制器是常规的 BLDC。线性致动器由 ITC 系统的滴定控制器 460 控制。搅拌控制器 450 和滴定控制器 460 可布置在吸移管组件 220 中, 并继而连接到 ITC 控制系统 (未详细显示), 或者其可以为 ITC 控制系统的集成部分。

[0032] 在公开的实施例中, 线性激励器 370 包括步进电动机 470, 该步进电动机被布置成驱动螺纹柱塞 380, 该螺纹柱塞同轴地延伸穿过空心转子 480 的孔并进入注射器 350 中, 其中, 其可旋转地附接到吸移管尖端 490 上, 该吸移管尖端抵着注射器 350 的内壁而密封, 以容许从注射器 350 排出精确体积的滴定液体。吸移管组件还包括用于检测螺纹柱塞 380 的两个预定位置的位置传感器 500a、500b。线性激励器 370 可以是能够以足够的精度进行受控制的线性运动的任何其它类型。这种设计容许注射器不取决于吸移管组件 220 的主体 340 而旋转; 同时, 线性激励器 370 可驱动螺纹柱塞 380。

[0033] 在 ITC 系统中, 滴定控制器 460 被布置成控制吸移管组件 220 的线性激励器。根据一个实施例, 滴定控制器 460 使用位置传感器 500a、500b, 以用于检测螺纹柱塞的两个预定位置, 并且滴定控制器 460 被布置成记录螺纹柱塞 380 的这两个预定位置, 并从步进电动机 470 为了在所述位置之间移动螺纹柱塞 380 而进行的步进数确定柱塞 380 的螺纹螺距。

然后,吸移管控制器使用如此确定的螺纹柱塞的螺距,以提高排出小体积的滴定剂时的滴定吸移管的精度。

[0034] 在公开的实施例中,吸移管组件外壳 340 用作搅拌电动机 400 的定子和线性激励器 470 的安装底座。外壳 340 还可包括用于将吸移管组件相对于样品室管精确地定位的附接段。

[0035] 具有被布置在注射器 350 的上端或注射器 350 之上的集成的搅拌电动机 400 的自动吸移管组件 220 不仅增加了搅拌电动机 400 (即,交变电磁场的来源) 和位于测热计的热芯和 / 或其附近的灵敏的电子电路之间的距离,而且还容许减少操作搅拌电动机 400 所需要的功率量。也就是说,由于搅拌电动机 400 放置在吸移管组件 220 上,所以搅拌电动机 400 的尺寸不像将搅拌电动机放置在测热计外壳上的现有技术的 ITC 那样由样品室和参照室之间的空间确定 (图 2)。这样,在现有技术中,室管突出穿过磁性耦合的搅拌器的旋转中心。因此,搅拌机构的尺寸下限由室管之间的空间确定。因此,可显著地减小本发明的搅拌电动机的尺寸,例如减小至现有技术的 ITC 中所找到的搅拌电动机的尺寸的 1/5,从而导致显著地减小操作 ITC 所需要的功率量,例如与用于驱动常规已知的 ITC 的 100 瓦相比,为大约 2 瓦。

[0036] 将搅拌电动机的尺寸减少至现有技术的 ITC 的搅拌电动机的尺寸的五分之一,将搅拌电动机放置在吸移管上,使得搅拌电动机处于离测热计的灵敏的电子电路大约 50 毫米或更远的距离处,以及去除磁性联轴器,这些关闭了存在于常规使用的 ITC 中的磁场。因此,本文中所公开的搅拌电动机的安置方式所导致的较低功率、较低热量、较低电力以及较低噪声和较低振动提高了本发明的 ITC 的灵敏度。此外,所公开的实施例还排除了磁性联轴器,该磁性联轴器是额外的交变电磁场的来源。

[0037] 这些改进减少了在灵敏的电子电路中所感应的电噪声,这继而有助于改进测热计的灵敏度,由此可显著地减少样品室和参照室的容积。减少样品室和其相应的室管的尺寸继而减少了用于每次实验的生物物质的量。

[0038] 以下,表 1 代表现有技术的 ITC 和本发明的 ITC 的室管以及试验室和参照室的某些关键尺寸。如表 1 中所示,本发明的 ITC 将搅拌电动机直接放置在吸移管组件上,而不是将其定位在测热计主体上,从而容许使用较小体积的试验物质,因而减少了与执行测热计实验相关的成本。

[0039]

表 1

	现有技术的 ITC	本发明的 ITC
管内径	2.6 mm	2.0 mm
室管长度	72 mm	40.5 mm
室管容积	382.0 ml	127.0 ml
室内径	22.0 mm	11.0 mm
室厚度	3.7 mm	2.2 mm
室容积	1400 ml	200 ml

[0040]

[0041] 根据一个实施例,微滴定测热系统 200 设有吸移管引导机构 510,该吸移管引导机构布置成在至少两个操作位置之间引导吸移管组件 220。第一操作位置是吸移管清洗位置 580,其中,滴定针 360 插入在清洗装置中(参见图 5a-5c),并且,第二操作位置是滴定位置 560,在该位置,将注射器插入到用于测热测量(calorimetric measurements)的样品室 250 中。在图 2 的实施例中,引导机构 510 包括支撑吸移管组件 220 的吸移管臂 520 和基本上垂直的引导杆 530。吸移管臂 520 通过套管 540 而可移动地附接到引导杆 530 上,但其绕着引导杆的运动由引导杆 530 中的引导槽 550 和引导销 560 限制,该引导销从套管 540 的内表面突出并装配在引导槽 550 中。所公开的引导机构 510 是旋转的类型,并且,操作位置被布置在绕着引导组件的旋转中心的相等距离处但位于不同的角度位置,其中,吸移管组件 220 沿垂直方向的移动被限制到操作位置的角度位置,并且,仅当滴定针 260 从相应的操作位置完全收回时才允许吸移管组件 220 在角度位置之间的旋转移动。图 4 显示了引导机构 510,其处于吸移管组件 220 从滴定位置,即从样品室 250 中完全收回的位置。在这个位置,引导机构 510 将吸移管臂 520 的可能的移动限制到向下进入到滴定位置的垂直运动,或到达另一操作位置的旋转运动。在带有两个操作位置的微滴定测热系统 200 中,清洗装置 600 可被布置成,在完成吸移管组件的清洗之后,容许将滴定剂填充到吸移管组件 220 中。作为备选,可通过例如注射器中的专用填充口等的其它装置来进行吸移管的填充。

[0042] 图 5a 至 5c 显示了具有吸移管引导机构 510 的微滴定测热系统 200 的一个实施例的示意性的透视图,该吸移管引导机构被布置成向着三个不同的操作位置 560、570、580 引导吸移管组件 220 并从三个不同的操作位置 560、570、580 引导吸移管组件 220。根据一个实施例,第三操作位置是滴定剂填充位置 570,其中,滴定针 360 插入在滴定剂源 590 中。图 5a 显示了吸移管组件 220 处于滴定位置 560 时的状态下的引导机构 510。图 5b 显示了介于滴定位置 560 和填充位置 570 之间的状态下的引导机构 510。图 5c 显示了吸移管组件 220 的滴定针 360 处于填充位置 570 时的状态下的引导机构 510。如图 4a 至 5c 中公开的那样,与特定操作位置 560、570、580 相关联的垂直引导槽 550 可布置成针对将要进行的操作而将吸移管组件 220 定位在预定的高度。

[0043] 图 6 显示了引导机构 510 的另一实施例,其中,引导杆 530 中的引导槽被同轴的外部引导套管 610 替代,该外部引导套管带有相应的用于引导臂 520 的引导路径 620。

[0044] 根据一个实施例,微滴定测热系统 200 包括一个或多个未显示的位置传感器,这些位置传感器被布置成当吸移管组件 220 定位在一个或多个操作位置 560、570、580 时进行记录,其中,相关联的运行由位置传感器的状态限制。传感器例如可被布置成当吸移管组件 220 处于用于滴定 560 的正确位置时进行记录,并且,测热系统 200 可被布置成防止滴定操作的起动,除非所述传感器确认吸移管组件 220 处于正确位置。

[0045] 再次参照附图,引导机构 510 确保吸移管组件 220 恰当地对准和定位在样品室 250 等中。吸移管组件 220 的所有元件(注射器、针、搅拌桨、柱塞、线性激励器、空心转子)和引导机构 510 优选在制造过程中精确地对准,并且在仪器的使用期间不需要任何额外的对准。预设的工厂对准显著地改善了仪器的可使用性和可靠性,相当大地减少了实验的准备时间的量,并使得测量的质量不取决于使用者的技巧。引导机构 510 还能够使得吸移管组件 220 恰当地定位在清洗装置 600 中,以用于清洗和干燥注射器,并例如用于用滴定剂填充注射器。

[0046] 一种利用本文中所公开的 ITC 装置的示范性方法包括在注射器的深度和宽度方面的非手动对准,以用于填充滴定剂,清洗吸移管以及将滴定剂运送到注射器中。

[0047] 一种用于操作本发明的 ITC 装置的示范性方法包括使用引导机构 510 来定位吸移管,以用滴定剂填充注射器(见图 5c)。在这个位置,带有搅拌桨的针的末端被放置在滴定剂中。注射器的柱塞从其下位置移动至其上位置,从而用滴定剂填充注射器。使用辅助注射器通过室管而用样品溶液填充样品室。使用引导机构,将吸移管移动至用于进行实验的位置(见图 5a)。激活用于进行实验的程序。与用于实验的程序一致的是,搅拌电动机的转子使注射器、针和搅拌桨以指定的速度旋转,从而能够恰当地混合试剂。与用于实验的程序一致的是(例如,当达到某一温度和/或平衡时),线性激励器使柱塞移动,并将滴定剂注入到样品溶液中。根据程序设定,可间断地(一步一步地)或连续地进行注入。测热计连续地测量并记录与试剂的相互作用相关联的放热/吸热对时间的关系。根据所建立的算法,可对结果进行分析。

[0048] 再次参看图 2,温度控制器 310 被布置成根据预定的控制模式而控制第一热泵单元 280 和第二热泵单元 290。温度控制器 310 由功能模块示意性地公开,并且其可被设计成电子电路,基于 CPU 的控制器中的软件或其组合。在公开的实施例中,热控制器 310 可通过模式选择模块 630 而在两个操作模式之间进行切换:

[0049] ● 等温模式

[0050] ● 热设定模式

[0051] 在等温模式中,热控制器 310 被布置成控制第一热泵 280,以减小样品室 250 和第一隔热罩 260 之间的温度差。样品室 250 和第一隔热罩 260 之间的温度差由与温度控制器 310 进行通信的温度传感器装置 640 记录。在公开的实施例中,温度传感器装置 640 是一种差动热电偶,当两个记录点之间存在温度差时,该温度传感器装置给出非零的信号,并且,来自热电偶的输出连接到温度控制器 310 中的前置放大器 650。来自前置放大器 650 的输出被模式选择模块 630 指引至第一热泵控制器模块 660,该第一热泵控制器模块响应于来自前置放大器 650 的信号而控制第一热泵 280。通过这种布置,第一热泵控制器 660 将试图补偿在样品室 250 和第一隔热罩 260 之间的任何热差,从而在测热计 210 达到补偿的隔热状态。为了补偿隔热性能中的较小的系统漂移,可对来自前置放大器 650 的信号应用偏离

参数 670。偏离参数 670 可在测热计 210 的校准期间设定。在等温模式中,温度控制器 310 被布置成控制第二热泵 290,以将第二隔热罩 270 保持在由参数 T_{shield} 限定的预定温度。第二热泵 290 的控制由第二热泵控制器模块 680 进行,该第二热泵控制器模块接收来自第二比较器模块 690 的输出,其中,将 T_{shield} 与由第二隔热罩热传感器 700 记录的第二隔热罩的当前温度进行比较。

[0052] 在温度设定模式中,温度控制器 310 被布置成控制第一热泵 280 和第二热泵 290,以将第一隔热罩 260 和第二隔热罩 270 置于由温度 T_{shield} 限定的预定温度。这种模式主要用于将测热计 210 置于即将运行 ITC 实验的温度下。在这种模式中,第一比较器模块 710 将 T_{shield} 与由第一隔热罩热传感器 720 记录的第一隔热罩的当前温度进行比较,并且,由模式选择模块 630 将第一比较器模块 710 的输出指引至第一热泵控制器 660。以与等温模式中相同的方式控制第二热泵 290。热设定模式还可被用作备用模式,以在测热计 210 中保持恒定温度。

[0053] 温度控制器 310 还可包括用于控制室加热元件 740 的室温度控制器模块 730,室加热元件 740 被布置成根据由参数 T_{cell} 设定的预定温度而加热样品室 240 和参照室 250。室加热元件 740 主要用于精细地调节室 240、250 的温度。

[0054] 参数 T_{shield} 、 T_{cell} 和偏差可通过热控制器的专用用户接口(未显示)或例如通过运行于计算机 760 上的测热计用户接口等进行设定。在 ITC 实验的期间用于感测样品室 250 和参照室 240 之间的温度差的测热传感器 750 可例如通过前置放大器 770 而连接到计算机 760 上。

[0055] 关于以上的描述,应该认识到本发明的零件的最佳尺寸关系,包括尺寸、材料、形状、形式、功能和操作方式、组装和使用的变化,对于本领域中的技术人员而言都被认为是显而易见的,并且,本发明应包含与图中所示和说明书中所述的关系等同的所有关系。因此,前述应被认为仅是说明本发明的原理。另外,由于本领域中的技术人员将容易想到许多修改和改变,所以并不需要将本发明限制在所显示和所描述的精确构造和操作上,所有合适的修改和等同均被认为落入本发明的范围内。

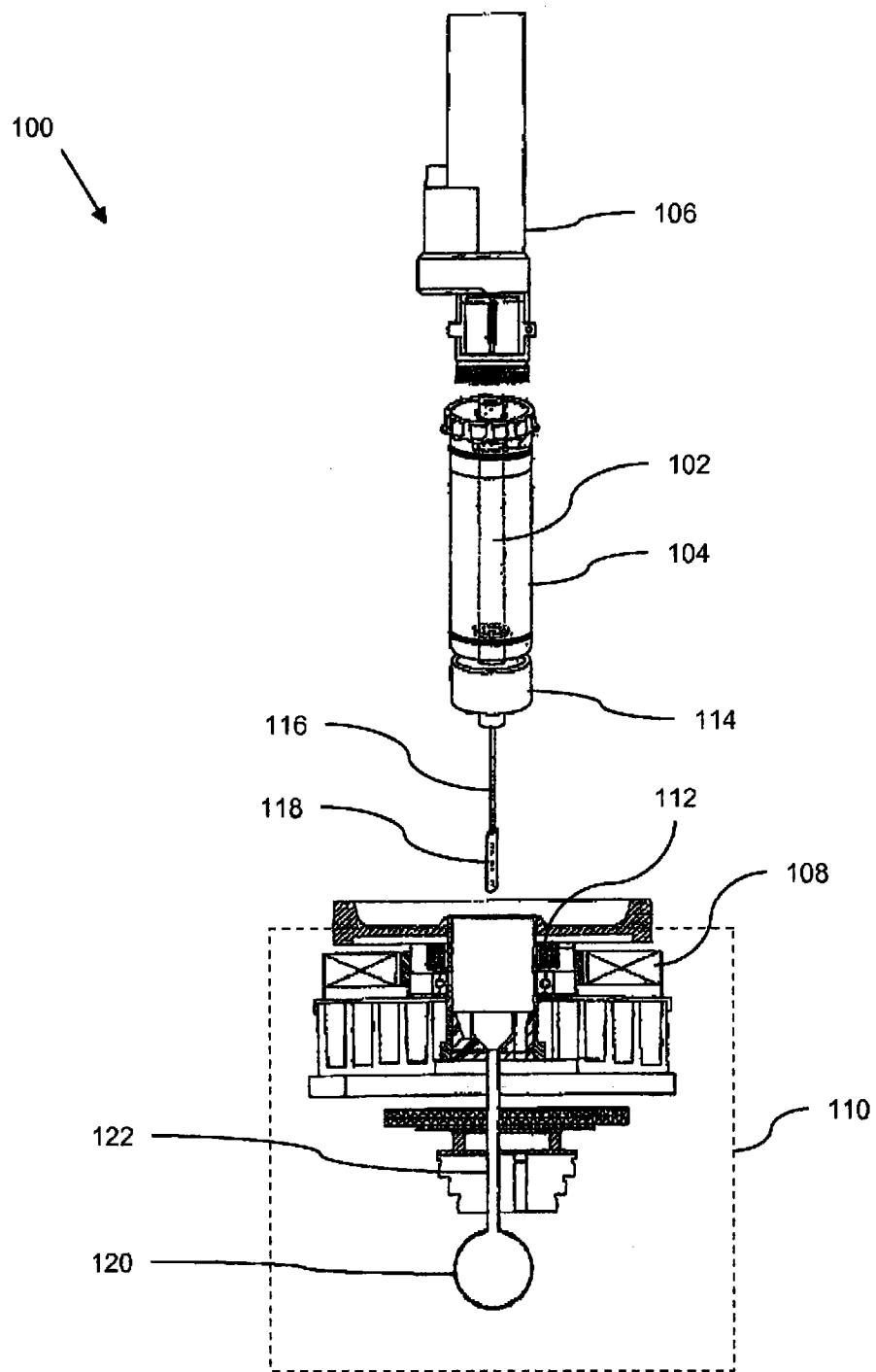


图 1

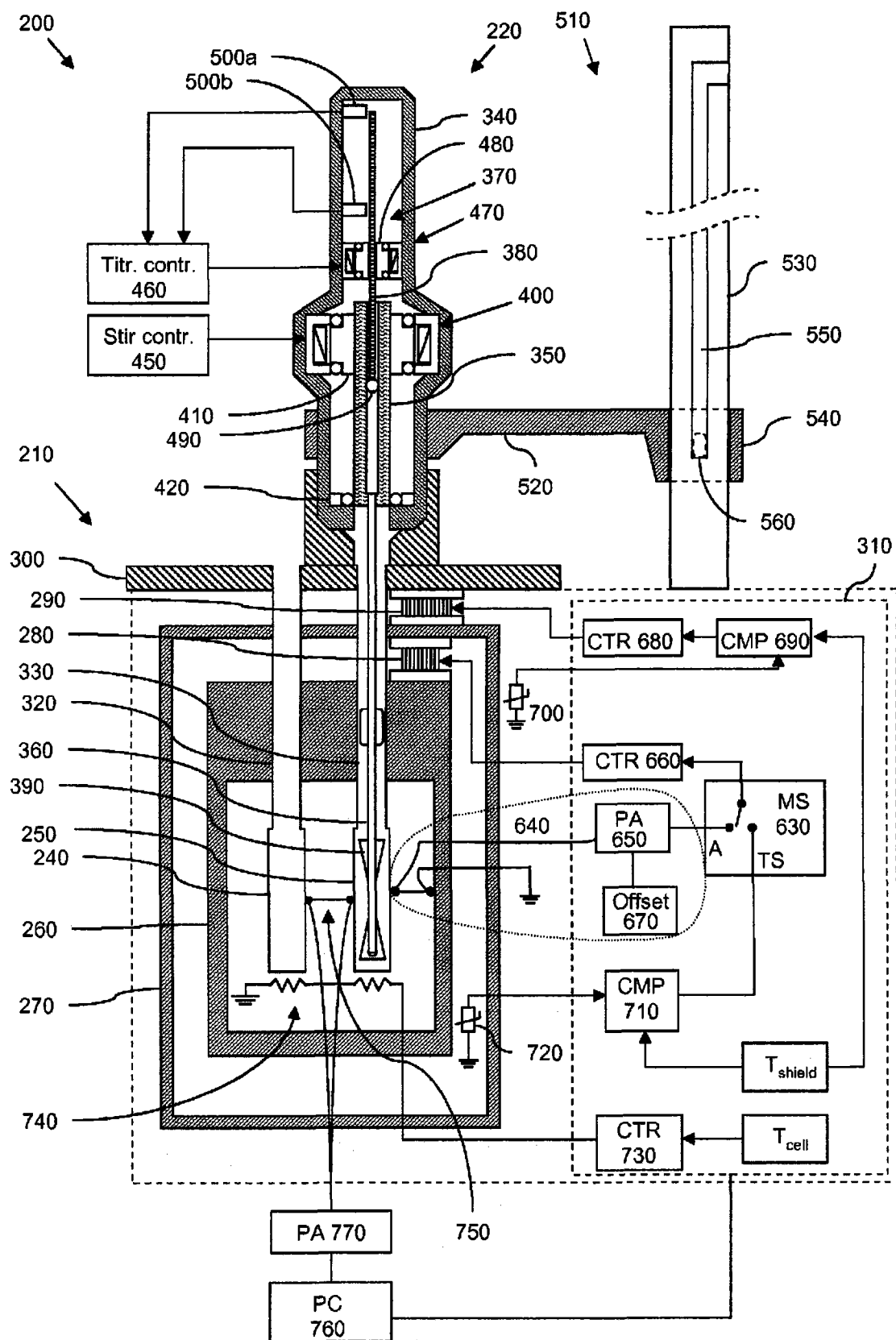


图 2

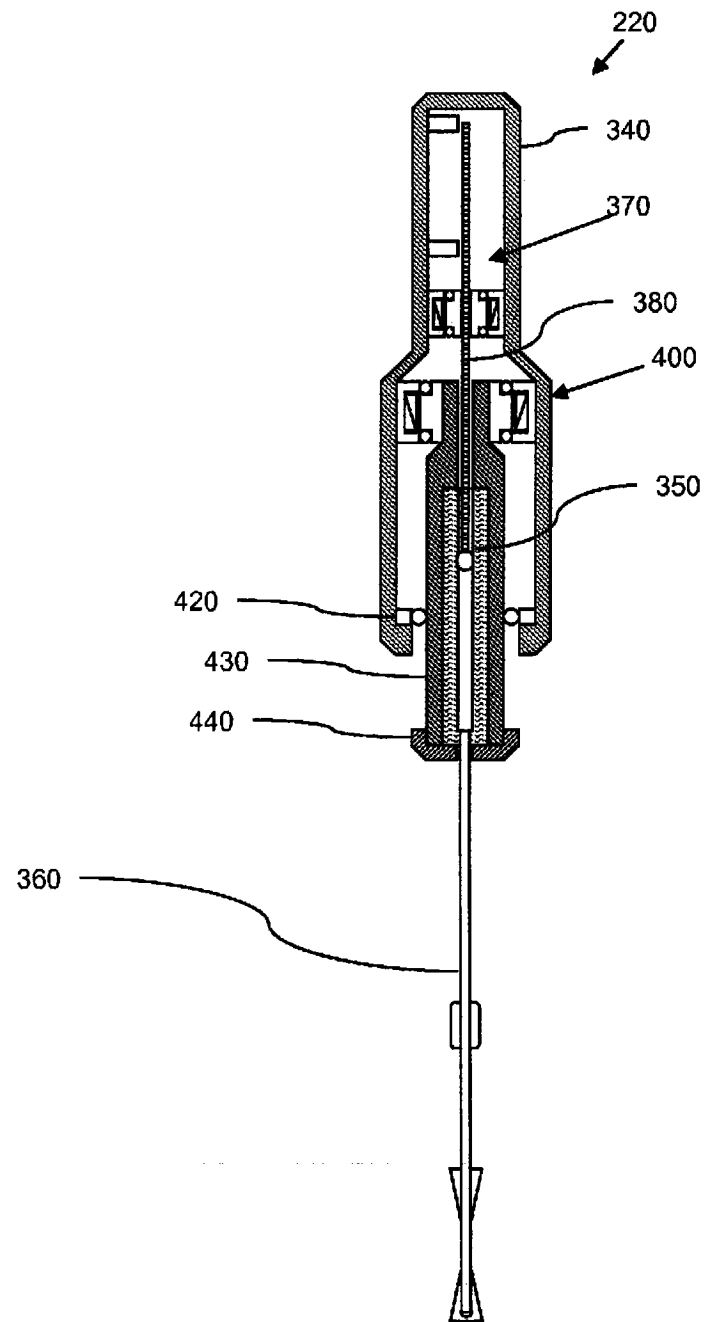


图 3

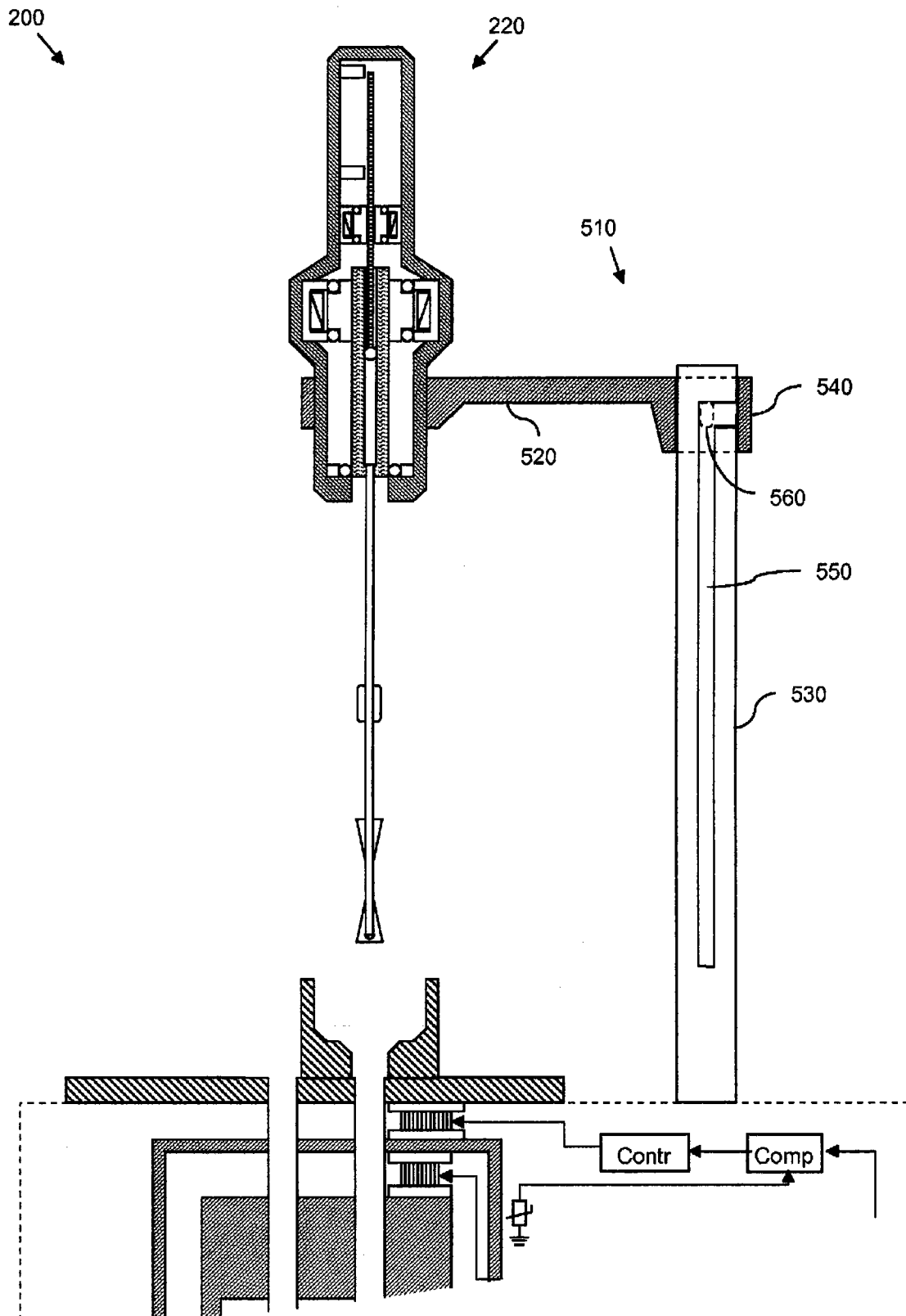


图 4

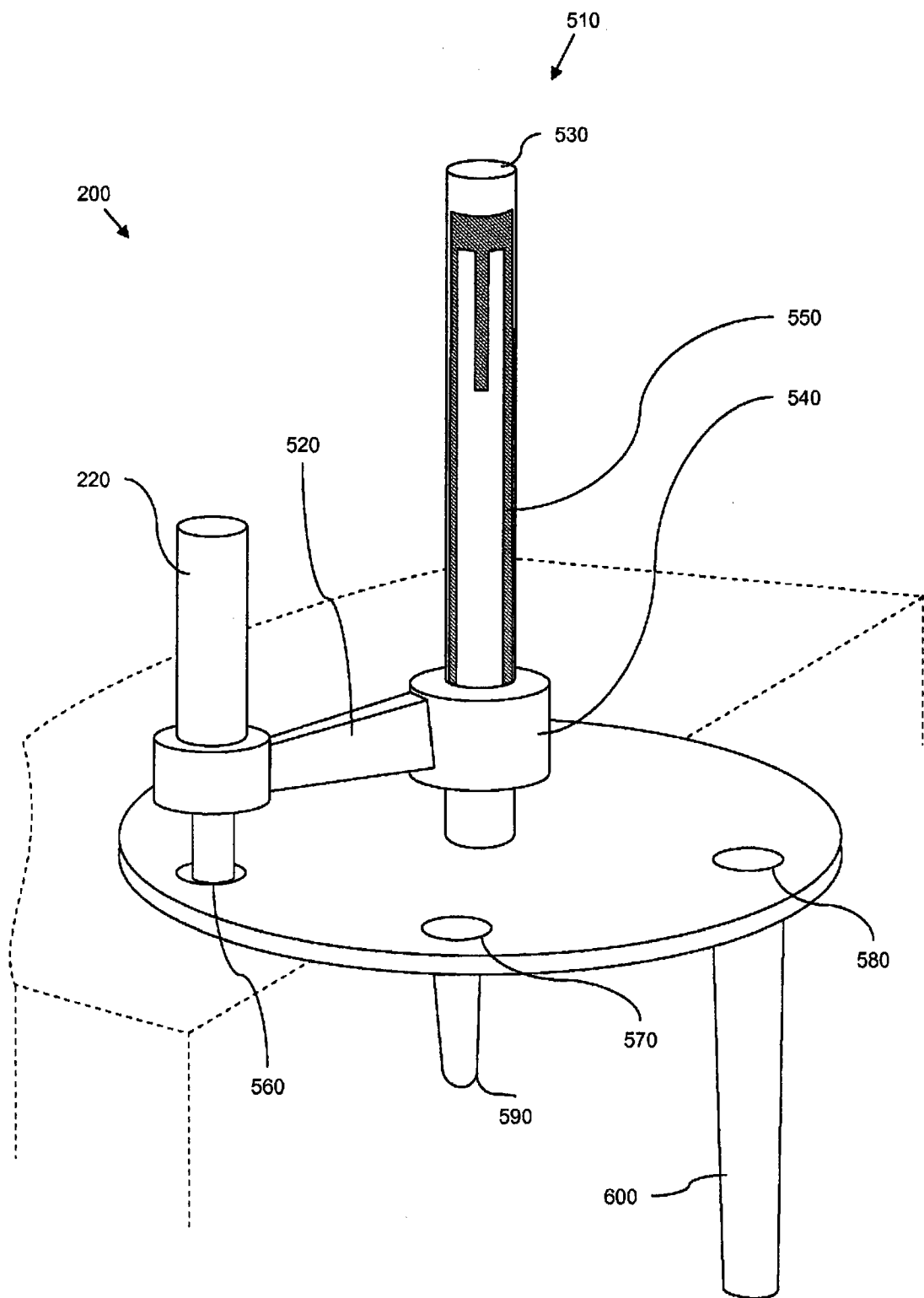


图 5a

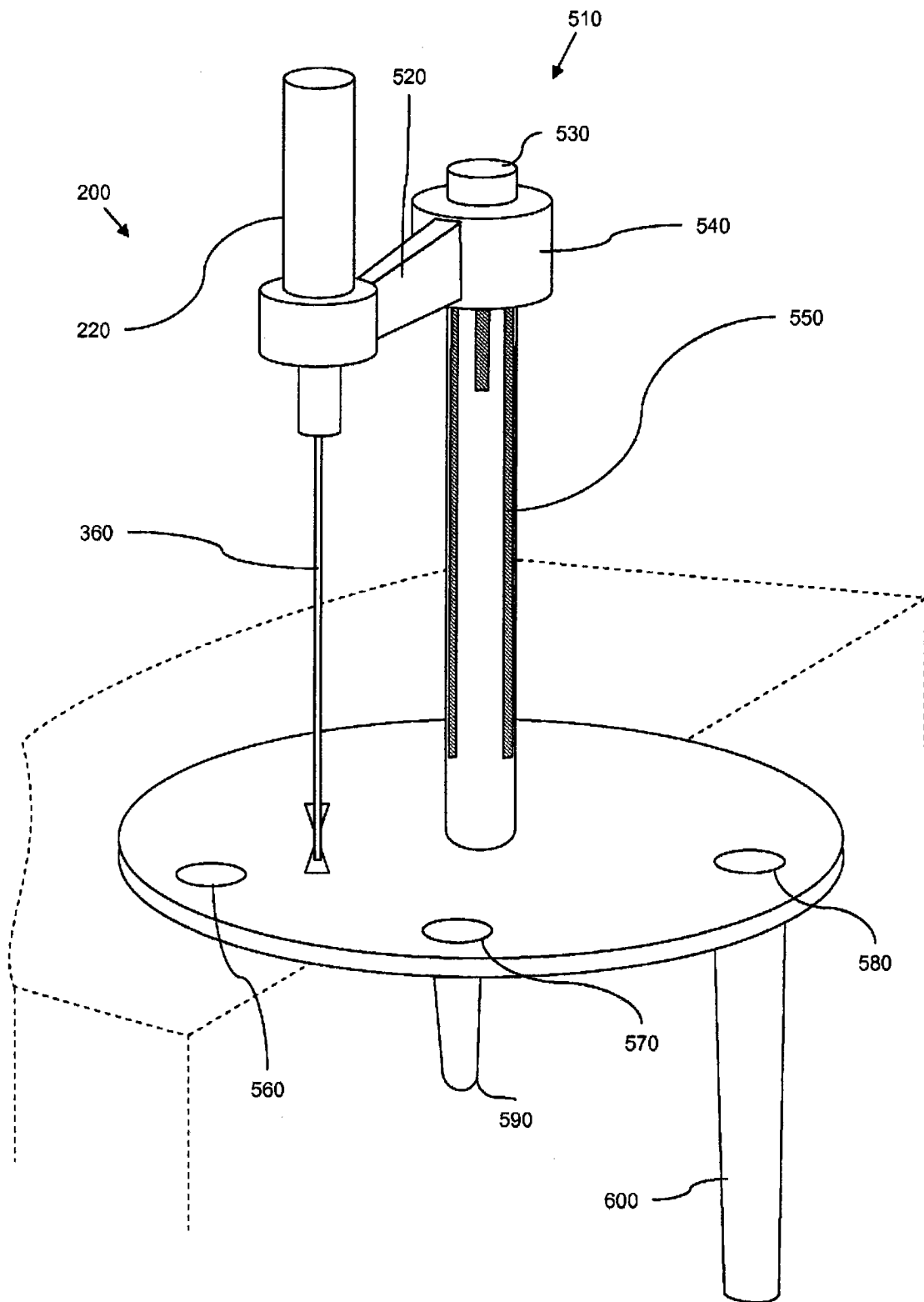


图 5b

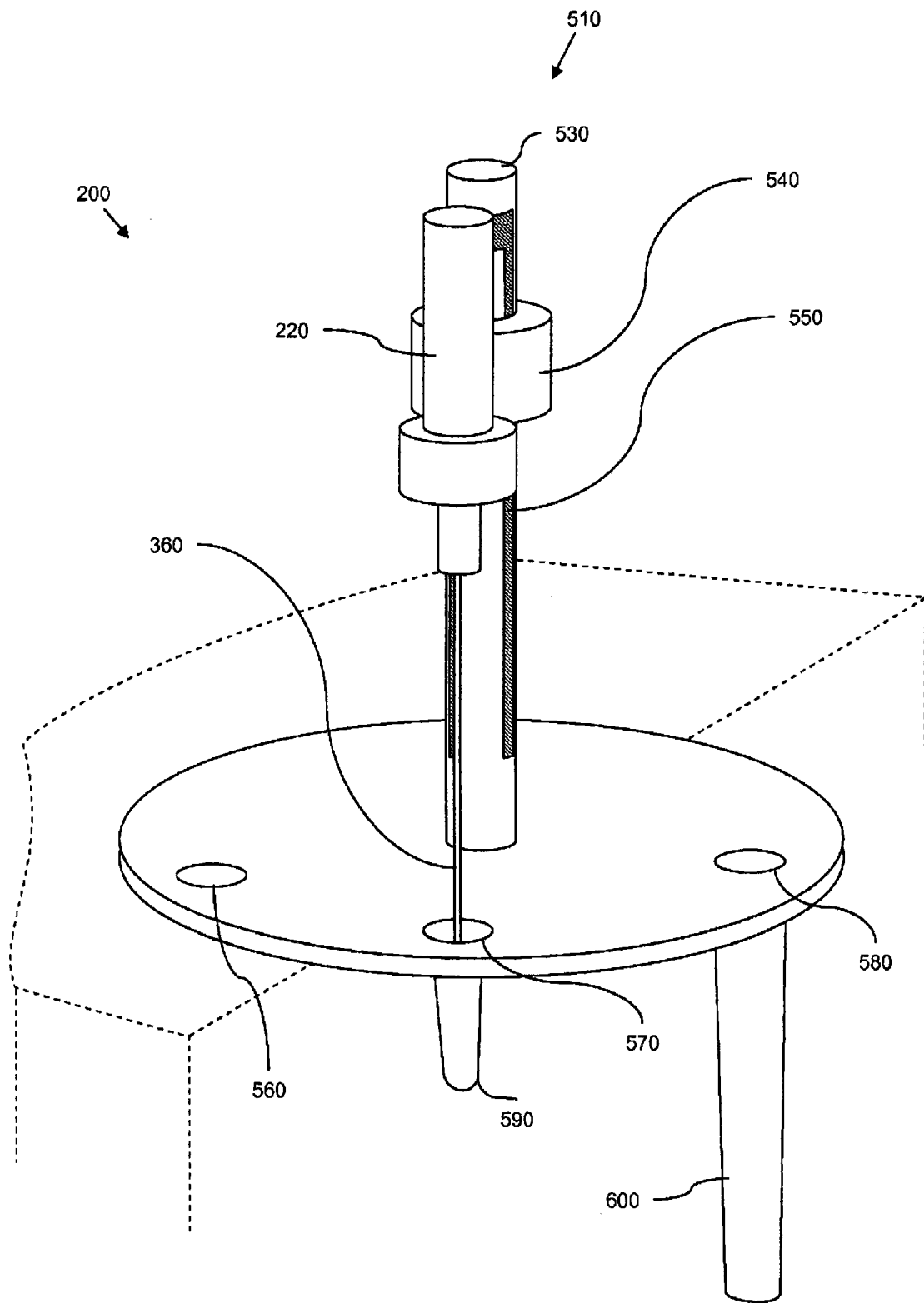


图 5c

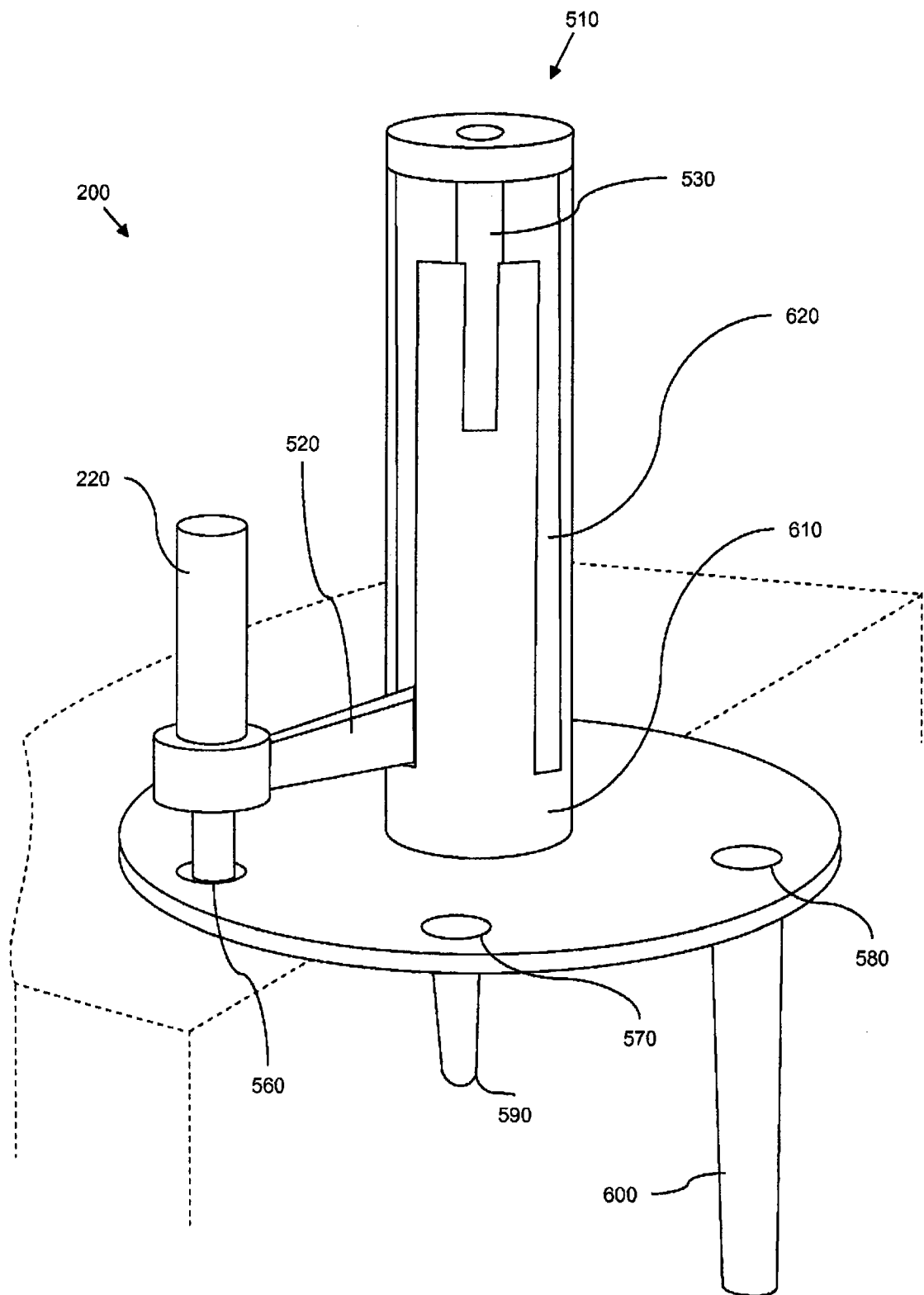


图 6