

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 280**

51 Int. Cl.:

G01N 1/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01991602 .2**

96 Fecha de presentación: **31.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1354185**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2003**

54 Título: **Alineación de punta de sonda para manipulador de líquido de precisión**

30 Prioridad:
24.01.2001 US 769569

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2012

73 Titular/es:
**GILSON, INC. (33.3%)
3000 West Beltline Highway
Middleton Wisconsin 53562, US;
GILSON, ROBERT E. (33.3%) y
NORTON, ROBERT (33.3%)**

72 Inventor/es:
**GILSON, ROBERT E. y
NORTON, ROBERT**

74 Agente/Representante:
DOMÍNGUEZ COBETA, Josefa

ES 2 393 280 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Alineación de punta de sonda para manipulador de líquido de precisión

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a alinear las puntas de sonda de un manipulador de líquido automatizado de precisión.

10 Descripción de la técnica anterior

En laboratorios de investigación farmacéutica, genómica y proteómica y de desarrollo de fármacos, y otras aplicaciones de biotecnología, se usan manipuladores de líquido automatizados para manipular muestras de laboratorio en una variedad de procedimientos de laboratorio. Por ejemplo, se usan manipuladores de líquido para procedimientos de ensayo de líquidos biotecnológicos y farmacéuticos, preparación de muestras, distribución de compuestos, fabricación de micromatrices y similares. Un manipulador de líquido automatizado tiene un lecho de trabajo que soporta una matriz de receptáculos de muestra. Generalmente se usan placas que contienen muestras de una pieza que tienen una matriz solidaria de muchos receptáculos o pocillos que contienen muestras. El manipulador de líquido tiene una matriz de múltiples sondas que se mueven para alinearlas con uno o más pocillos que contienen muestras para llevar a cabo operaciones de manipulación de líquido tales como añadir líquido a los pocillos.

Es deseable disminuir los volúmenes de las muestras tratadas con manipuladores de líquido automatizados. Generalmente se usan placas que contienen muestras con una superficie en planta de aproximadamente tres y medio por cinco pulgadas y que tiene una matriz X-Y de 96 pocillos en un patrón de pocillos de ocho por doce. Para aumentar el rendimiento y reducir el consumo de constituyentes de muestras, estas placas están sustituyéndose por microplacas de la misma superficie en planta pero que tienen una matriz de pocillos más pequeños, por ejemplo 384 pocillos en una matriz de dieciséis por veinticuatro. Esta tendencia continúa, y existe una necesidad de un manipulador de líquido automatizado que pueda alojar placas de microtitulación que tienen una matriz muy densa de un número muy grande de pocillos de volumen muy pequeño con volúmenes en el intervalo de nanolitros. Las microplacas de alta densidad actualmente en uso, con la misma superficie en planta que las placas usadas anteriormente, tienen 1.536 pocillos en una matriz de pocillos de treinta y dos por cuarenta y ocho.

Las placas de microtitulación con una matriz densa de pocillos pequeños, muy poco separados presentan serios problemas para un manipulador de líquido automatizado. En funcionamiento, el manipulador debe ser lo suficientemente preciso para situar cada sonda de una matriz de múltiples sondas en alineación con un número correspondiente de pocillos que contienen muestras. A medida que disminuye el tamaño y la separación de los pocillos, se vuelve más difícil para un manipulador automatizado situar de manera fiable las sondas de manipulación de líquido directamente sobre los pocillos que contienen muestras seleccionados.

Se han descrito varias técnicas para situar sondas individuales en la técnica. Por ejemplo, en el documento W091/1 6675 (Applied Biosystems, Inc.), se proporciona un bloque de plantilla fija en una superficie de trabajo y se usa como un accesorio de ubicación para calibrar la posición de una sonda. El documento US 6.132.582 (King *et al*) da a conocer un método de alineación de punta de pipeta para un manipulador de líquido de precisión que tiene una matriz de pipetas que se mueve mediante un sistema de accionamiento de sonda respecto a un lecho de ubicación que contiene pocillos de muestra. El método comprende medir la posición de una única punta de pipeta usando un sensor de punta y espacios de apoyo y usando un enderezador de punta para garantizar la posición de las otras puntas.

El margen de error en la colocación de las sondas respecto a las placas y pocillos disminuye a medida que aumenta la densidad de la matriz de pocillos. Un aspecto del problema es la ubicación y alineación precisa de las puntas de sonda. Si el grupo de sondas está desalineado, o si sondas individuales del grupo están fuera de posición respecto a otras sondas del grupo, entonces puede no ser posible situar cada sonda del grupo directamente sobre un pocillo de muestra de la placa. Lleva mucho tiempo y es difícil comprobar y recolocar manualmente las sondas para estar seguro de que están colocadas y alineadas apropiadamente. Incluso si las sondas se disponen inicialmente de manera correcta, pueden desplazarse de sus posiciones previstas después de un periodo de uso. Sería deseable proporcionar un sistema automatizado para comprobar y corregir de manera rápida y precisa la colocación y alineación de punta de sonda sin conllevar un tiempo ni una habilidad considerables del operario.

60 Sumario de la invención

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un método mejorado para alinear puntas de sonda de un manipulador de líquido de precisión. Otros objetos son proporcionar un método de ubicación de punta de sonda usando una capacidad de detección eléctrica que pueda preexistir en el manipulador de líquido; proporcionar un método de alineación de punta de sonda para detectar la desviación de una matriz de múltiples sondas; proporcionar un método de alineación de punta de sonda para detectar sondas desalineadas y para doblar una sonda

5 desalineada a una posición alineada; proporcionar un método de alineación de punta de sonda que detecte la desviación del lecho de ubicación; proporcionar un método de alineación de punta de sonda que determine un centro de dispersión de sonda para su uso como un factor de corrección para un sistema de accionamiento de sonda; y proporcionar un método de alineación de punta de sonda que sea automatizado y que no requiera tiempo ni habilidad del operario.

10 En resumen, según la invención, se proporciona un método de alineación de punta de sonda para un manipulador de líquido de precisión que tiene una matriz de sondas que se mueve mediante un sistema de accionamiento de sonda respecto a un lecho de ubicación que contiene pocillos de muestra. El método incluye insertar de manera secuencial las puntas de sonda de la matriz de sondas con el sistema de accionamiento de sonda en un pocillo de ubicación en una posición conocida en el lecho de ubicación, a continuación detectar de manera secuencial la posición de cada punta de sonda en el pocillo de ubicación, y a continuación mapear las posiciones de las puntas de sonda.

15 **Breve descripción del dibujo**

La presente invención junto con los anteriores y otros objetos y ventajas puede entenderse mejor a partir de la siguiente descripción detallada de la realización preferida de la invención ilustrada en los dibujos, en los que:

20 la figura 1 es una vista simplificada, esquemática, isométrica de un manipulador de líquido automatizado de precisión representativo con el que puede realizarse el método de la presente invención;

25 la figura 2 es una vista frontal ampliada, parcial del portador de sonda y la matriz de múltiples sondas del manipulador de líquido de precisión de la figura 1, que muestra las sondas alineadas con los pocillos de una microplaca de alta densidad;

la figura 3 es una vista en planta desde arriba del lecho de ubicación del manipulador de líquido automatizado de precisión de la figura 1;

30 la figura 4 es una vista en sección transversal, ampliada, parcial, del lecho de ubicación de la figura 3, tomada a lo largo de la línea 4-4 de la figura 3, junto con un diagrama de bloques esquemático de otros componentes del manipulador de líquido automatizado de precisión de la figura 1;

35 la figura 5 es una vista en sección ampliada de un pocillo de ubicación, que incluye una ilustración esquemática de una rutina para encontrar el desplazamiento de una punta de sonda a partir de una posición alineada nominal o ideal en una matriz de sondas;

la figura 6 es un diagrama de flujo de etapas para llevar a cabo la rutina mostrada esquemáticamente en la figura 5;

40 la figura 7 es un diagrama de flujo de una subrutina para encontrar una pared usada en la rutina de la figura 6;

la figura 8 es un diagrama que muestra los desplazamientos de punta de sonda medidos usados para detectar la desviación de soporte de sonda;

45 la figura 9 es un diagrama de dispersión que muestra una agrupación de punta de sonda con una punta de sonda desalineada;

50 la figura 10 es una vista similar a la figura 9 que muestra la corrección de la desalineación de punta de sonda, y que muestra el desplazamiento del centro de agrupación desde el centro nominal; y

la figura 11 es una vista similar a la figura 10 que muestra la corrección para el desplazamiento de centro de agrupación usando un factor de corrección global.

55 **Descripción detallada de la realización preferida**

En referencia ahora a los dibujos, e inicialmente a la figura 1, se muestra de forma simplificada, esquemática un ejemplo de un manipulador de líquido automatizado de precisión designado generalmente como 20. El manipulador 20 de líquido incluye una mesa o lecho 22 de trabajo debajo de un sistema 24 de accionamiento de sonda en X-Y-Z que porta un soporte 26 de sonda. Un lecho 28 de ubicación se soporta en la superficie del lecho 22 de trabajo. El lecho 28 de ubicación soporta varias microplacas 32 que contienen muestras de alta densidad. El soporte 26 de sonda soporta una matriz 30 de múltiples sondas de sondas 34 individuales que tienen cada una, una punta 36 de sonda. En la realización preferida de la invención, la matriz 30 incluye doce sondas 34 en un plano común, aunque podrían usarse otras matrices y números diferentes de sondas. La presente invención se refiere a alinear las puntas 36 de sonda en posiciones predeterminadas a lo largo de una línea recta orientada respecto al lecho de ubicación de manera que las puntas de sonda se mueven mediante el sistema 24 de accionamiento de forma que quedan alineadas de manera precisa con las microplacas de alta densidad 32.

El sistema 24 de accionamiento de sonda en X-Y-Z mueve el soporte 26 de sonda por encima del lecho 22 de trabajo y lo coloca con gran precisión en posiciones predeterminadas respecto al lecho 22 de trabajo. El sistema 24 incluye un conjunto 38 de accionamiento en X montado por encima y por detrás del lecho 22 de trabajo mediante soportes 40 adecuados. Un motor 42 de accionamiento en X, con un codificador 44, hace funcionar un mecanismo dentro de un brazo 46 X para mover un brazo 48 Y de lado a lado en la dirección X. Un motor 50 de accionamiento en Y, con un codificador 52, de un conjunto 54 de accionamiento en Y hace funcionar un mecanismo dentro del brazo 48 Y para mover un brazo 56 Z hacia delante y hacia atrás en la dirección Y. Un motor 58 de accionamiento en Z, con un codificador 60, de un conjunto 62 de accionamiento en Z hace funcionar un mecanismo dentro del brazo 56 Z para mover el soporte 26 de sonda hacia arriba y hacia abajo en la dirección Z. Pueden usarse codificadores lineales en lugar de los codificadores 44, 52 y 60 ilustrados.

El manipulador 20 de líquido incluye un controlador 64 programable conectado a los motores 42, 50 y 58 y a los codificadores 44, 52 y 60 u otros codificadores. El controlador 64 incluye un microprocesador y un sistema de funcionamiento que puede controlar el movimiento del soporte 26 de sonda según las instrucciones programadas guardadas en la memoria del controlador y/o comunicadas al controlador desde una fuente remota. El controlador 64 que usa señales de realimentación de posición a partir de los codificadores X, Y y Z puede colocar el soporte 26 de sonda de manera exacta y precisa, dentro de un margen de error muy pequeño en el intervalo de micrómetros.

Cada microplaca 32 incluye una matriz de muchos pocillos 66 individuales que contienen muestras. La placa 32 tiene una superficie en planta de aproximadamente tres y medio por cinco pulgadas, y las placas conocidas pueden tener una matriz X-Y de 96 pocillos en un patrón de pocillos de ocho por doce, o una matriz de 384 pocillos más pequeños en una matriz de dieciséis por veinticuatro, o una matriz de alta densidad de 1.536 pocillos de volumen de nanolitros en un patrón de pocillos de treinta y dos por cuarenta y ocho. El método de la presente invención es particularmente ventajoso cuando se usa el manipulador de líquido para dispensar volúmenes de nanolitros en pocillos de muestra pequeños de microplacas y matrices de alta densidad.

Una vista en sección transversal de una microplaca 32 de alta densidad se observa en la figura 2, junto con el soporte 26 de sonda que porta doce sondas 34 individuales. La microplaca 32 incluye treinta y dos filas que se extienden en la dirección X, teniendo cada una cuarenta y ocho pocillos 66 de muestra. Una fila 64 se observa en la figura 2. Cada pocillo 66 tiene una longitud y un ancho de 1,2 milímetros y la separación entre centros de pocillos es de 2,25 milímetros. Las sondas 34 están en centros de 9 milímetros (que abarcan cinco pocillos 66) y el diámetro de cada punta 36 de sonda es 1,1 milímetros.

Cada punta 36 de sonda puede descargar líquido en un tamaño de gota de 0,2 milímetros. El soporte 26 de sonda se mueve a la ubicación observada en la figura 2 para distribuir líquido a los doce pocillos 66 que están alineados bajo las puntas 36 de sonda. El soporte 26 de sonda se mueve a continuación mediante el sistema 24 de accionamiento de sonda en X-Y-Z para alinear las puntas 36 de sonda con otro conjunto 66 de pocillos. De esta manera pueden suministrarse a algunos o todos los pocillos 66 de la placa 32, y a algunas o todas las placas 32, volúmenes de nanolitros de líquido. Debido a que tanto el tamaño y la separación entre pocillos, como el tamaño y la separación entre sondas son pequeños, se requiere gran precisión. Para garantizar que las gotas expulsadas se dispensan en los pocillos 66 de muestra previstos, y para garantizar que las gotas caen limpiamente en los pocillos 66 de muestra, las puntas 36 de sonda deben alinearse manera precisa, y debe disponerse de información de posición de punta de sonda precisa para su uso mediante el controlador 64.

La figura 3 muestra el lecho 28 de ubicación, preferiblemente una placa gruesa, estable de metal tal como aluminio soportada sobre el lecho 32 de trabajo del manipulador 20 de líquido. Tres puntos 68 de nivelación y ubicación permiten la ubicación y orientación del lecho 28 de ubicación para ajustarse y fijarse de manera precisa en el lecho 22 de trabajo. El lecho 28 de ubicación incluye una estación 70 de aclarado de sonda y un sistema de postes 72 para colocar y sujetar una matriz de doce microplacas 32 de manera precisa en posiciones determinadas sobre el lecho 28 de ubicación. Las placas 32 tienen una configuración constante, conocida, y se sujetan mediante los postes 72 en posiciones fijas de manera precisa en el lecho 28 de ubicación. Por tanto, si la placa de ubicación está colocada correctamente, sin desviación, en el lecho 22 de trabajo, y si las puntas 36 de sonda están alineadas y colocadas apropiadamente, el sistema 24 de accionamiento de sonda puede colocar las puntas 36 de sonda alineadas de manera precisa con un grupo seleccionado de pocillos 66 de muestra.

Según la invención, el lecho 28 de ubicación incluye una estación de ubicación de sonda designada generalmente como 74. La estación 74 de ubicación incluye tres pocillos 76, 78 y 80 de ubicación de punta de sonda alineados en una línea recta en la dirección X a lo largo de la parte posterior del lecho 28 de ubicación. Los pocillos 76, 78 y 80 de ubicación son preferiblemente equidistantes entre sí y están separados por una distancia mayor que la longitud de la matriz 30 de sondas (figura 4). Cada pocillo 76, 78 y 80 de ubicación incluye un poste 82 conductor de la electricidad, de metal, portado por un casquillo 84 aislante alojado en un orificio que se extiende verticalmente a través del lecho 28 de ubicación. Un terminal 86 eléctrico está conectado a la parte inferior de cada poste 82 por debajo del lecho 28 de ubicación. Un pocillo 76, 78 ó 80 se forma como una abertura alineada axialmente en la parte superior de cada poste 82. Cada pocillo tiene un diámetro de aproximadamente 8 milímetros y una profundidad de aproximadamente 6 milímetros y está rodeado por una pared 88 lateral cilíndrica, circular, continua, con un grosor de

aproximadamente un milímetro. Se proporcionan áreas 90 de espacio libre rebajadas entre los pocillos 76 y 78 y entre los pocillos 76 y 80.

Al realizar el método de alineación de punta de sonda de la presente invención, las puntas 36 de sonda se insertan de manera secuencial en el pocillo 76 de ubicación mediante el sistema 24 de accionamiento y el soporte 26 de sonda. El área del objetivo proporcionado por el pocillo 76 es mucho más mayor que una punta 36 de sonda y es lo suficientemente grande para alojar una punta 36 de sonda incluso si está desalineada, por ejemplo, mediante el doblado de la sonda 34 correspondiente o variaciones en el montaje de la sonda 34 correspondiente. Después de insertar cada punta 36 de sonda en el pocillo 76 de ubicación, se detecta la posición de la punta 36 de sonda y se registra su desplazamiento respecto a una posición alineada ideal o nominal en la matriz 30. Cuando se obtiene la información de posición y desplazamiento para cada una de las puntas 36 de sonda de la matriz 30 de sondas, se usa esta información, si es necesario, para corregir la posición de cualquier punta de sonda 36 desalineada seriamente, para corregir la desviación de la matriz 30 de sondas y para permitir al controlador 64 corregir el desplazamiento de agrupación de punta de sonda al hacer funcionar el sistema 24 de accionamiento.

Una rutina para detectar la posición y desplazamiento de punta de sonda se ilustra en las figuras 5-7. Esta rutina se lleva a cabo según instrucciones programadas implementadas por el controlador 64. Tal como se observa en la figura 5, para insertar una punta 36 de sonda en el pocillo 76 de ubicación, el controlador 64 hace funcionar el sistema 24 de accionamiento para situar la punta 36 de sonda en una posición que estaría en el centro del pocillo 76 si la punta 36 de sonda estuviera alineada de manera precisa en su posición nominal en la matriz 30 de sondas. Sin embargo, la punta 36 de sonda normalmente está desplazada a cierta distancia de la posición ideal. Tal como se observa en el ejemplo de la figura 5, la punta 36 de sonda se sitúa inicialmente en la posición designada como A. La rutina de la figura 6 se realiza a continuación para medir la posición y desplazamiento de la sonda.

La rutina de medición de sonda comienza en el bloque 92 de inicio y en el bloque 94 se registra esta posición inicial A para el cálculo posterior en el transcurso de la rutina. A continuación, tal como se indica en los bloques 96 y 98, la punta 36 de sonda se mueve en la dirección Y negativa (hacia arriba tal como se observa en la figura 5) hasta que la punta de sonda entra en contacto con la pared 88 lateral del pocillo 76 de ubicación. Este contacto se detecta eléctricamente. Más específicamente, el controlador 64 está conectado tanto al soporte 26 de sonda conductor como a cada sonda 34 conductora, y está también conectado al terminal 86 eléctrico del pocillo 76 de ubicación. Una tensión CC pequeña, por ejemplo de cuatro voltios, se aplica al pocillo 76 de ubicación y las sondas 34 están al potencial de tierra. Cuando la punta 36 de sonda entra en contacto con la pared 88, la señal eléctrica resultante se usa por el controlador 64 para detectar el contacto. Una ventaja de este enfoque de detección es que el manipulador 20 de líquido puede incluir capacidad de detección eléctrica preexistente para su uso en la detección de nivel de líquido en aplicaciones en las que las sondas 34 pueden descender al interior de pocillos mayores de placas menos densas. El punto de contacto que resulta del movimiento en la dirección Y negativa se designa como B en la figura 5. En el bloque 100 se almacena esta ubicación para su uso posterior.

La subrutina preferida a la que se llama en el bloque 98 para encontrar la pared 88 se ilustra en detalle en la figura 7. Antes de llamar a la subrutina "encontrar pared", se ajusta un incremento de movimiento de punta de sonda, delta, en el bloque 96. Para el movimiento en la dirección Y negativa, se ajusta delta a 0,1 mm negativo en la dirección Y. La subrutina de la figura 7 comienza en el bloque 102 en el que la punta 36 de sonda se mueve 0,1 mm en la dirección Y negativa. Al final de este movimiento, en el bloque 104, la punta de sonda se mueve hacia arriba y hacia abajo en la dirección Z. El objetivo de este movimiento es establecer un buen contacto eléctrico entre la punta 36 de sonda y la pared 88 si la punta 36 de sonda ha alcanzado la pared 88. La presencia o ausencia de este contacto se prueba en el bloque 106 de decisión. Si no hay contacto, la subrutina vuelve al bloque 104, y continua en bucle, moviendo la punta 36 de sonda en incrementos de delta hasta que se detecta el contacto entre la punta 36 de sonda y la pared 88 en el punto B.

Esta parte de la subrutina de la figura 7 sitúa el punto B con una precisión limitada por el tamaño de la delta inicial, 0,1 mm. Cualquier desplazamiento en exceso de la punta 36 de sonda después del contacto inicial con la pared 88 en el valor de delta máximo está perfectamente dentro del límite elástico de la sonda 34 y no provoca deformación permanente. Para aumentar la resolución de medición y conseguir una medición más precisa, en el bloque 108 y el bloque 110 la punta 36 de sonda se mueve en el sentido contrario, alejándose de la pared 88. A continuación en el bloque 112, delta se reduce a la mitad, y la subrutina vuelve al bloque 102 descrito anteriormente. Cuando se produce el contacto de nuevo, se compara en el bloque 108 el presente valor de delta con un incremento mínimo para proporcionar la precisión deseada. Por ejemplo, el valor de delta mínimo puede ser del orden de micrómetros, lo que concuerda con la precisión de posición del sistema 24 de accionamiento de sonda. Si delta es mayor que el mínimo almacenado, la subrutina vuelve de nuevo a los bloques 110, 112 y 102 y el valor de delta se disminuye de nuevo. Este bucle continúa hasta que se detecta el contacto a una resolución determinada por el valor de delta mínimo. En este punto la rutina vuelve al bloque 100 de la figura 6 en el que se almacena el valor resultante de la posición B.

La siguiente etapa es mover la punta 36 de sonda en la dirección Y positiva (hacia abajo tal como se observa en la figura 5) para encontrar otro punto de contacto con la pared 88 alineada en la dirección Y. Este punto se designa como C en la figura 5. En el bloque 114 de la figura 6, se ajusta delta a 0,1 mm en la dirección Y positiva y se llama

a la subrutina "encontrar pared" de la figura 7 en el bloque 116. La posición de ubicación C se devuelve y almacena en el bloque 118.

5 El centro de una línea entre los puntos B y C está aproximadamente en un diámetro en Y de la pared 88 circular. En el bloque 120 este punto, designado como D en la figura 5, se calcula promediando los valores de las posiciones B y C, y la punta 36 de sonda se mueve a este punto D. A continuación la punta 36 de sonda se mueve en la dirección X transversal para encontrar puntos opuestos de contacto E y F a lo largo del eje X. Se ajusta delta a la dirección X negativa en el bloque 122 y se llama a la subrutina "encontrar pared" en el bloque 124. La ubicación del punto E se devuelve y almacena en el bloque 126. De manera similar, se ajusta delta a la dirección X positiva en el bloque 128 y se llama a la subrutina "encontrar pared" en el bloque 130. La ubicación del punto F se devuelve y almacena en el bloque 132.

15 El centro de una línea entre los puntos E y F está en un diámetro en X de la pared 88 circular. En el bloque 134 este punto, designado como G en la figura 5, se calcula promediando los valores de las posiciones E y F, y la punta 36 de sonda se mueve a este punto G. Debido a que este punto D puede determinarse mediante el contacto no perpendicular de la punta 36 de sonda con la pared 88, y debido a que la línea B-C puede estar desplazada sustancialmente respecto al diámetro X de la pared 88, la punta 36 de sonda se mueve de nuevo en la dirección Y para encontrar puntos opuestos de contacto H e I a lo largo del diámetro Y para obtener una medición precisa en la dirección Y. Se ajusta delta a la dirección Y negativa en el bloque 136 y se llama a la subrutina "encontrar pared" en el bloque 138. La ubicación del punto H se devuelve y almacena en el bloque 140. De manera similar, se ajusta delta a la dirección X positiva en el bloque 142 y se llama a la subrutina "encontrar pared" en el bloque 144. La ubicación del punto I se devuelve y almacena en el bloque 146.

25 La coordenada Y del punto central G se recalcula en el bloque 148 promediando los puntos H e I en la dirección Y. El desplazamiento de la punta 36 de sonda en el punto A en la figura 5 respecto al punto central G se indica mediante la línea AG. Este desplazamiento se calcula en el bloque 150 restando las coordenadas del punto A de las coordenadas del punto G, y el desplazamiento se almacena para su uso posterior en el método de alineación de punta de sonda. La rutina termina en el bloque 152 de detención.

30 La rutina de posición y desplazamiento de sonda de las figuras 5-7 se repite para cada una de las doce puntas 36 de sonda en secuencia hasta que las coordenadas de desplazamiento se almacenan para cada una de las sondas. Estos desplazamientos almacenados se usan para determinar si el soporte 26 de sonda y la matriz 30 de sondas se están alineados o no con el eje X. La figura 8 ilustra esta etapa. En la cuadrícula de la figura 8 la línea 154 de base del eje X se interseca mediante 12 líneas que se extienden en la dirección Y. Las doce intersecciones son las doce posiciones nominales de punta de sonda. Los desplazamientos de cada una de las sondas numeradas de 1 a 12 se representan en la cuadrícula. Estos se indican mediante los círculos en la figura 8. Una línea 156 de ajuste por mínimos cuadrados se calcula para los puntos de desplazamiento, y la pendiente, o desviación, designada por el ángulo 158 se determina y compara con un ángulo de tolerancia máximo próximo a cero grados. Si la desviación del portador 26 de sonda es excesiva, el ángulo 158 es mayor que el ángulo de tolerancia mínimo, y el controlador 64 proporciona una indicación de error que incluye la cantidad de desviación que va a corregirse. El operador corrige a continuación la condición de desviación ajustando el montaje del portador 26 de sonda, alineando la línea de ajuste por mínimos cuadrados con la dirección X.

45 Si es necesario eliminar la desviación del portador de sonda, a continuación después de corregir la condición de desviación, se repite la rutina de medición de posición y desplazamiento de punta de sonda de las figuras 5-7 para todas las puntas de sonda, y se comprueba la desviación de nuevo. Si el ángulo 158 de desviación es ahora menor que el ángulo de tolerancia mínimo, entonces el método de la presente invención continúa con la corrección del error de dispersión de grupo X-Y. Los desplazamientos de posición de punta de sonda almacenados en el bloque 150 (figura 6) para las doce puntas 36 de sonda se numeran de 1 a 12 y se observan en forma de un diagrama de dispersión en el ejemplo de la figura 9. Un intervalo máximo de desplazamiento en X se indica mediante los puntos 160 y 162 en la línea 164 de posición X nominal o ideal, y un intervalo máximo de desplazamiento en Y se indica mediante los puntos 166 y 168 en la línea 170 de posición en Y nominal o ideal. Tal como se observa en el ejemplo de la figura 9, los desplazamientos para las sondas 1-9, 11 y 12 están dentro de los límites X e Y máximos, Sin embargo, el desplazamiento para la sonda 10 está más allá del límite de desplazamiento máximo en la dirección X positiva. Este desplazamiento es inaceptable porque hace imposible para el portador 26 de sonda alinear de manera fiable las doce puntas 36 de sonda de la matriz 30 de sondas con los pocillos 66 de muestra objetivo.

60 Según la presente invención, el sistema 24 de accionamiento de sonda se usa por el controlador 64 para corregir esta desalineación de punta de sonda medido. El sistema 24 de accionamiento inserta de nuevo la punta 36 de sonda desalineada en el pocillo 76 de ubicación, y a continuación mueve la punta de sonda en la dirección del desplazamiento excesivo detectado. En el ejemplo de la figura 9, la punta de sonda numerada con 10 se inserta en el pocillo 76 de ubicación y se mueve en la dirección X positiva contra la pared 88. El movimiento es lo suficientemente grande para superar el límite de deformación elástica de la sonda 34, y la sonda 34 se deforma y se dobla de manera que la punta 36 de sonda se mueve en la dirección X negativa respecto a las otras puntas de sonda de la matriz 30 de sondas. Después de este movimiento de doblado, se repite la rutina de medición de posición y desplazamiento de punta de sonda de las figuras 5-7 para la punta 36 de sonda realineada, y, si es

necesario, se repite el proceso de deformación de sonda hasta que la punta de sonda desalineada está dentro de los límites de desplazamiento máximo. Esta posición corregida de la sonda numerada con 10 puede observarse en la figura 10.

- 5 Cuando las doce sondas están en una agrupación aceptable, apretada dentro de los intervalos 160, 162, 166 y 168 de desplazamiento máximos del diagrama de dispersión (figura 9), a continuación se calcula un factor de corrección global para su uso por el controlador 64 al hacer funcionar el sistema 24 de accionamiento de sonda. La figura 10 muestra los doce puntos de desplazamiento antes de la corrección. Los desplazamientos en X máximo y mínimo (sondas 6 y 12) se promedian, y los desplazamientos en Y máximo y mínimo (sondas 9 y 11) se promedian para proporcionar las coordenadas de desplazamiento en X e Y para el centro del grupo de agrupación dispersado. En el ejemplo de la figura 10, el centro está en el punto 172, y este centro está desplazado del centro 174 nominal o ideal por la línea 176 de desplazamiento. En lugar de intentar mover o recolocar físicamente las puntas 36 de sonda para centrar la matriz 30 de sondas agrupada, el desplazamiento 176 se almacena por el controlador 64 como un factor de corrección global. Cuando el controlador 64 mueve el soporte de sonda 24 a una posición deseada sobre el lecho 28 de ubicación, las coordenadas X e Y objetivo se modifican por el factor 176 de corrección global. Como resultado la agrupación dispersada se recoloca de manera eficaz a una posición corregida indicada gráficamente en la figura 1 en la que se observa que el centro 174 nominal y el centro 172 de agrupación de la figura 10 coinciden en el punto 178.
- 10
- 15
- 20 La información de desplazamiento de punta de sonda almacenada se usa también para comprobar la alineación del lecho 28 de ubicación en el lecho 22 de trabajo del manipulador 20 de líquido. La punta 36 de sonda más a la izquierda (figura 4) se inserta en el pocillo 80 de ubicación, y la rutina de medición de posición de las figuras 5-7 se lleva a cabo para obtener las coordenadas de desplazamiento para la sonda izquierda en el pocillo 80 de ubicación. La punta 36 de sonda más a la derecha (figura 4) se inserta en el pocillo 78 de ubicación, y la rutina de medición de posición de las figuras 5-7 se lleva a cabo de nuevo para obtener las coordenadas de desplazamiento para la sonda derecha en el pocillo 78 de ubicación. Debido a que las posiciones reales de las sondas izquierda y derecha se conocen respecto al pocillo 76 de ubicación central, las coordenadas de desplazamiento en Y de las puntas 36 de sonda en los pocillos 78 y 80 de ubicación separados lateralmente se comparan con las coordenadas de desplazamiento en Y de las mismas puntas 36 de sonda en el pocillo 76. Si se detecta una discrepancia, se determina que el lecho 28 de ubicación se ha desviado sobre el lecho 22 de trabajo. El controlador 64 proporciona un mensaje de error que incluye la información necesaria para que el operador reajuste la posición del lecho 28 de ubicación y corrija la condición de desviación de lecho de ubicación.
- 25
- 30
- 35 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a los detalles de la realización de la invención mostrada en el dibujo, el objetivo de estos detalles no es limitar el alcance de la invención tal como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Método de alineación de punta de sonda para un manipulador (20) de líquido de precisión que tiene una matriz (30) de sondas que se mueve mediante un sistema (24) de accionamiento de sonda respecto a un lecho (28) de ubicación que contiene pocillos (66) de muestra, comprendiendo dicho método realizar las siguientes etapas:
5
insertar de manera secuencial las puntas (36) de sonda de la matriz (30) de sondas con el sistema (24) de accionamiento de sonda en un pocillo (76) de ubicación en una posición conocida en el lecho (28) de ubicación; y
10
detectar de manera secuencial la posición de cada punta (36) de sonda en el pocillo (76) de ubicación; y
mapear las posiciones de las puntas (36) de sonda.
15
2. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 1, incluyendo dicha detección mover la punta (36) de sonda para que entre en contacto con puntos separados (B, C; E, F; H, I) en una pared (88) lateral del pocillo (76) de ubicación, y detectar el contacto entre la punta (36) de sonda y la pared (88) lateral.
20
3. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 1, que comprende además recubrir las posiciones mapeadas de las puntas (36) de sonda para obtener la dispersión de punta de sonda.
4. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 3, que comprende además encontrar un centro (172) de la dispersión de punta de sonda y almacenar el centro como un factor (176) de corrección global para el sistema (24) de accionamiento de sonda.
25
5. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 3, que comprende además seleccionar las posiciones de punta de sonda para identificar cualquier punta de sonda excesivamente desalineada;
30
usar el sistema (24) de accionamiento de sonda para situar cualquier punta (36) de sonda identificada en contacto con una parte rígida del lecho (28) de ubicación; y
accionar la sonda identificada contra la parte rígida para doblar la sonda identificada a una posición alineada.
35
6. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 5, en el que la parte rígida empleada en las etapas de uso y accionamiento es el pocillo (76) de ubicación.
7. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 1, que comprende además comprobar las posiciones mapeadas de las puntas (36) de sonda para el desvío de la matriz (30) de sondas.
40
8. Método de alineación de punta de sonda según la reivindicación 1, que comprende además:
45
usar las puntas (36) de sonda con posiciones mapeadas para situar dos puntos (78, 80) de ubicación separados en el lecho (28) de ubicación y comparar los dos puntos (78, 80) de ubicación separados con las posiciones mapeadas para detectar la desviación del lecho (28) de ubicación.

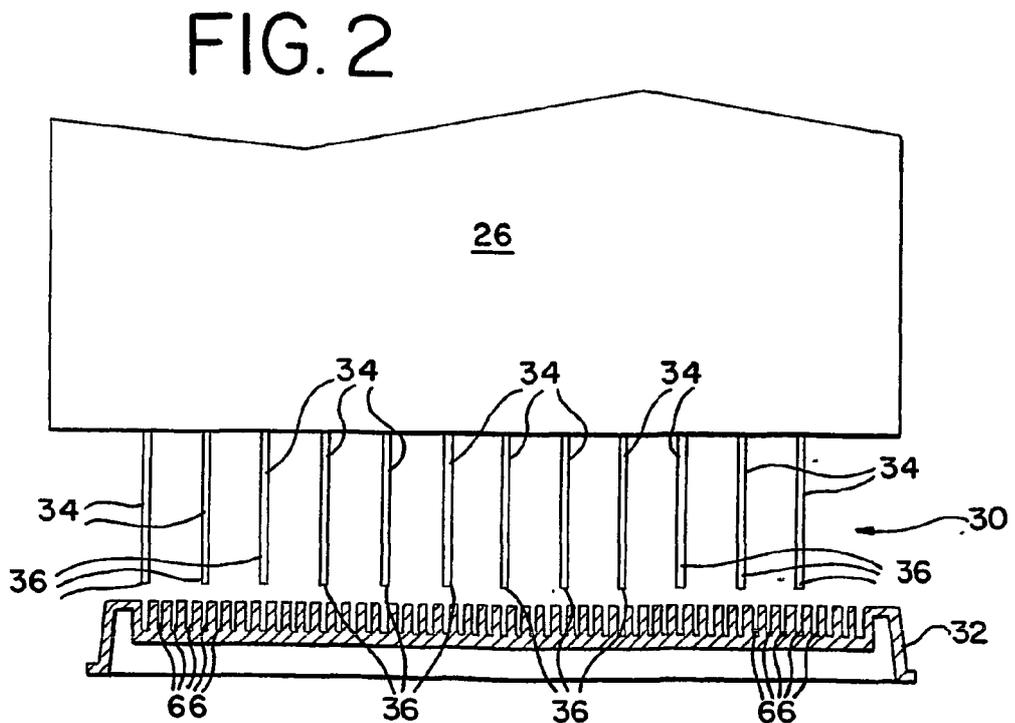
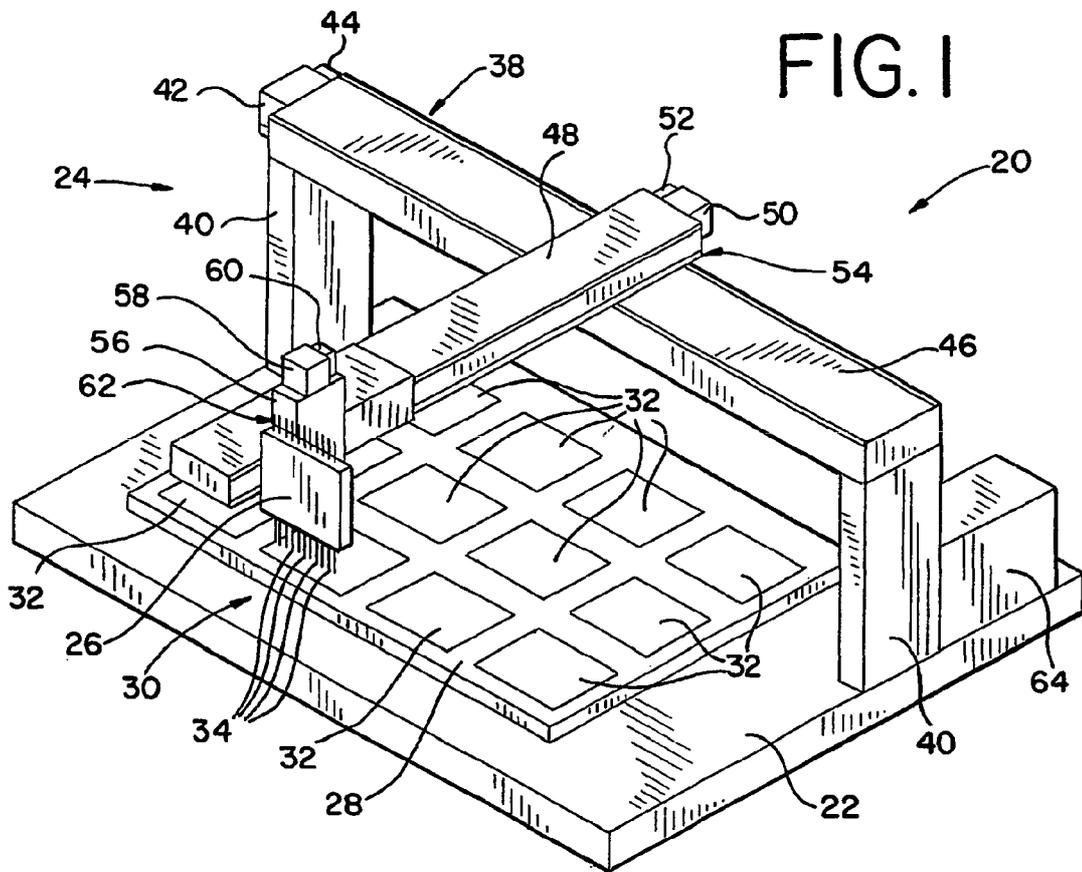
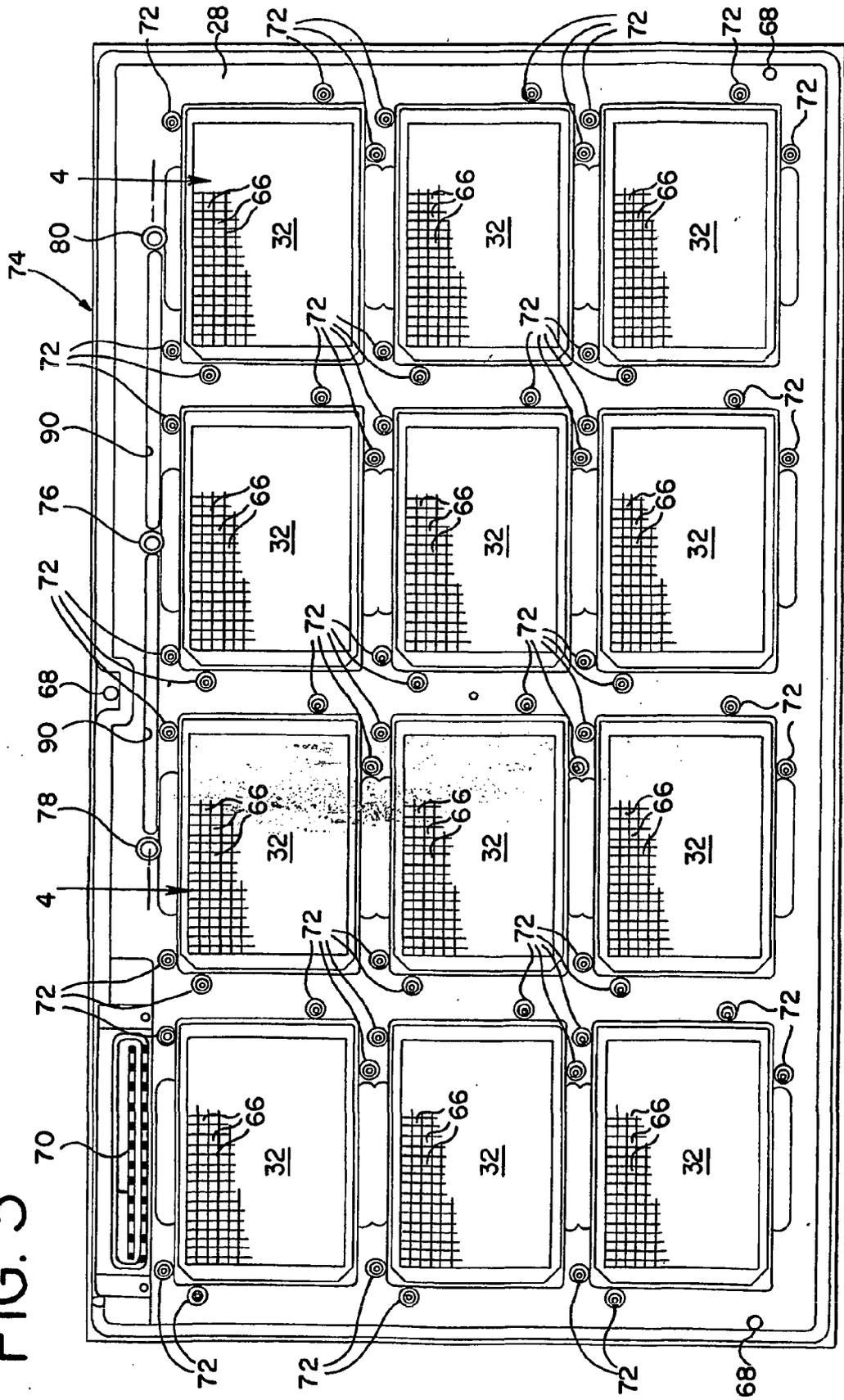


FIG. 3



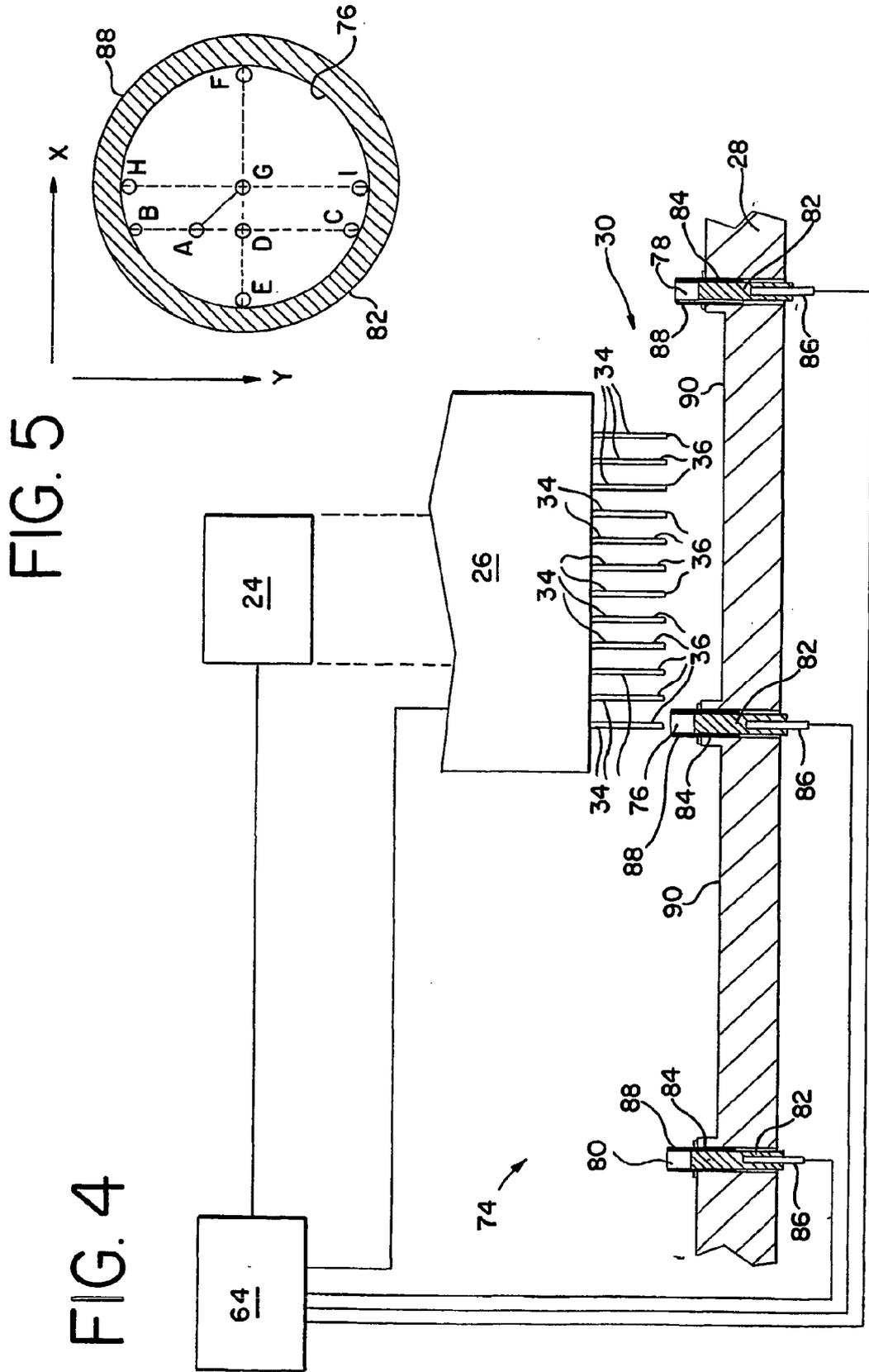


FIG. 7

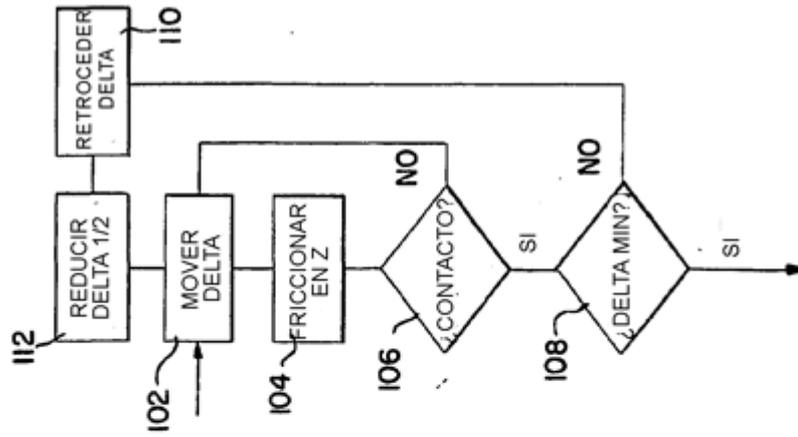


FIG. 6

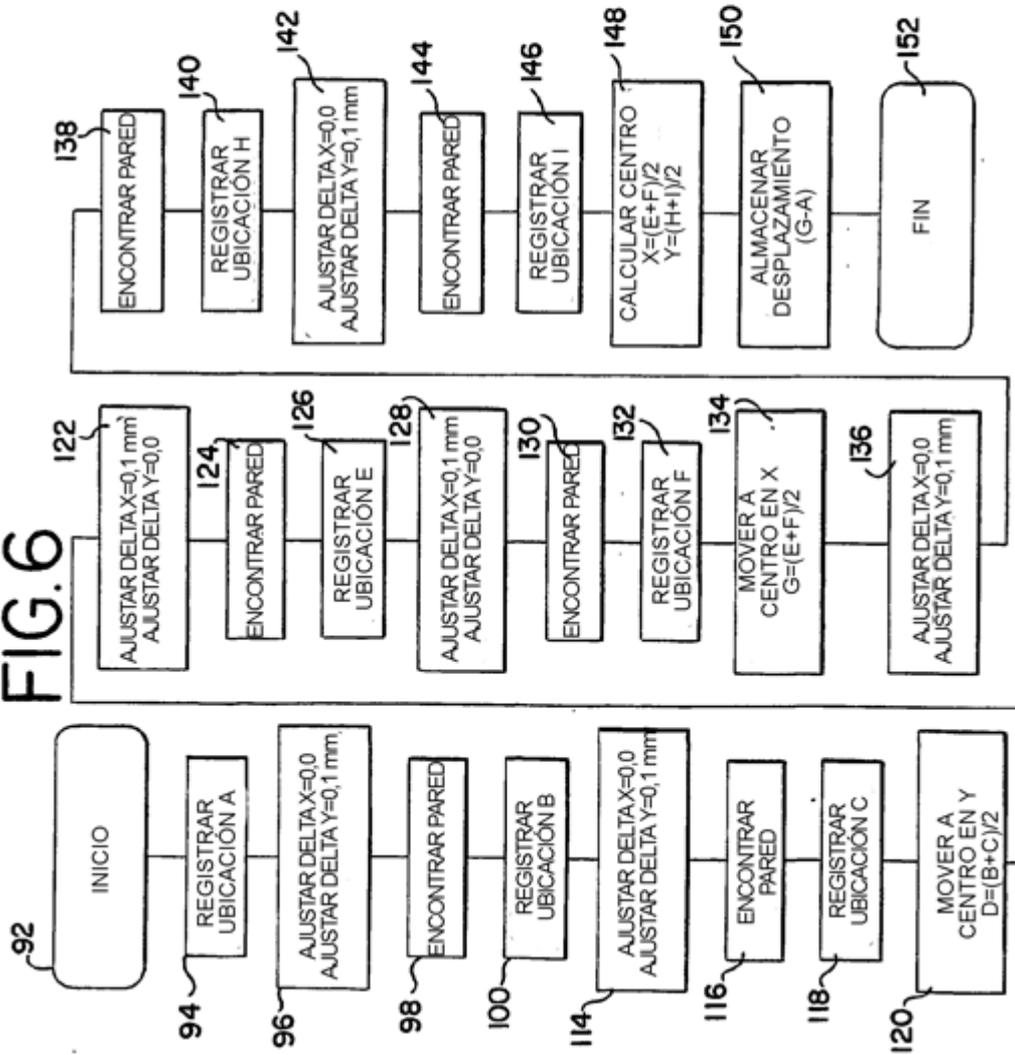


FIG. 8

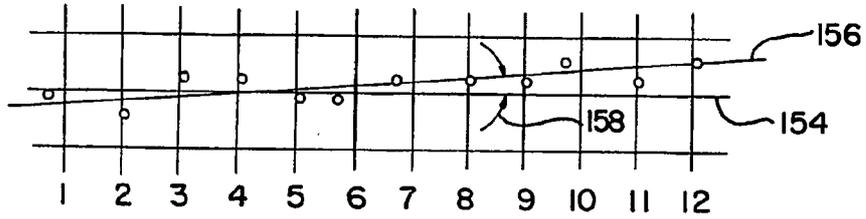


FIG. 9

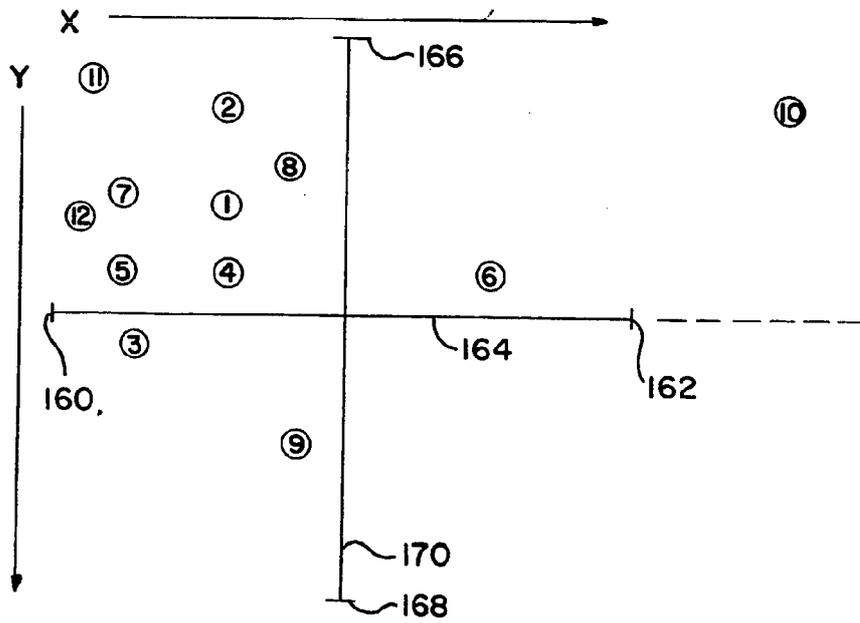


FIG. 10

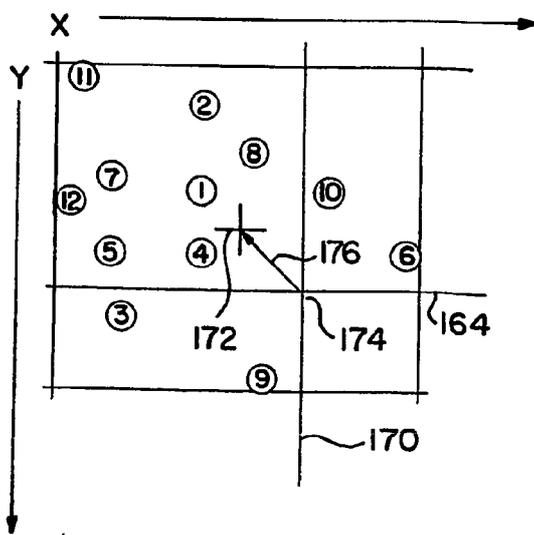


FIG. 11

