

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 246**

51 Int. Cl.:

B01L 3/02 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12180943 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2561929**

54 Título: **Método para detectar la superficie de una muestra de líquido en un recipiente de muestras**

30 Prioridad:

18.08.2011 DE 102011081186

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.04.2017

73 Titular/es:

**HAMILTON BONADUZ AG (100.0%)
Via Crusch 8
7402 Bonaduz, CH**

72 Inventor/es:

**PEETZ, TORSTEN y
CERNIATO, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 609 246 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

Método para detectar la superficie de una muestra de líquido en un recipiente de muestras

5 La presente invención hace referencia a un método para detectar la superficie de una muestra de líquido en un recipiente de muestras de un dispositivo de dosificación, en particular de una máquina pipeteadora, con un dispositivo de pipeteado que se desplaza desde el recipiente de muestras y hacia el mismo, donde el dispositivo de pipeteado comprende al menos un tubo de pipeteado con pistones de pipeteado móviles y al menos una punta de pipeteado, en particular intercambiable, que puede colocarse en al menos un tubo de pipeteado, y un sensor de presión asociado a por lo menos un tubo de pipeteado, donde el método comprende los siguientes pasos:

desplazamiento de la punta de pipeteado hacia el recipiente de muestras,

10 desplazamiento del pistón de pipeteado en una dirección opuesta a la dirección de desplazamiento de la punta de pipeteado

registro de la presión reinante en la punta de pipeteado y comparación de un valor de medición de presión que representa la presión registrada, con un valor de medición deseado,

15 registro de un momento de diferencia de presión, en donde el valor de medición de presión se ubica por fuera de un rango de tolerancia determinado por el valor de medición deseado.

Un método de esa clase ya es aplicado por la parte solicitante en procesos de pipeteado automáticos en donde se utilizan máquinas para pipeteado, para detectar en qué posición una punta de pipeteado entra en contacto con la superficie de la muestra de líquido. A este respecto se remite a información en la página principal de la parte solicitante: <http://www.hamiltonrobotics.com/en-uk/hamilton-robotics/technology/liquid-level-detection/>. El fin del método conocido consiste en determinar la posición de la superficie de un líquido de muestra que debe ser pipeteado a través de la medición de la presión dentro de la punta de pipeteado. Si se determina la posición de la superficie del líquido de muestra, la punta de pipeteado puede introducirse o sumergirse en el líquido de muestra a una profundidad de inmersión determinada para a continuación aspirar líquido de muestra hacia la punta de pipeteado, mediante el pistón de pipeteado desplazable en el tubo de pipeteado. A través de la determinación previa de la posición de la superficie del líquido de muestra, de manera ventajosa, puede reducirse al mínimo una inmersión demasiado profunda de la punta de pipeteado y, con ello, el riesgo de una adherencia de líquido no deseada en la superficie externa de la punta de pipeteado. Si en el lado externo de la punta de pipeteado queda adherido demasiado líquido de muestra éste se pierde al desechar la punta de pipeteado.

30 Se ha comprobado que con el método actual no es posible detectar una capa de espuma que puede formarse por encima de la muestra de líquido en un recipiente de muestras. Dependiendo de la viscosidad del líquido de muestra, las capas de espuma de esa clase pueden estar compuestas por burbujas de espuma pequeñas y/o de mayor tamaño. En el método conocido, al incidir las puntas de pipeteado en la parte externa del líquido de las burbujas de espuma, se detecta brevemente una variación de presión que corresponde al valor de medición deseado, de manera que en el área de la burbuja de espuma o de la capa de espuma se detecta erróneamente la superficie del líquido de muestra. Puesto que en esa posición la punta de pipeteado sin embargo se encuentra aún en una capa de espuma y no en el líquido de muestra, se supone una falsa posición de la superficie del líquido de muestra, lo cual, en una inmersión subsiguiente de la punta de pipeteado puede conducir a que la punta de pipeteado no se sumerja en profundidad o se sumerja de modo insuficiente en el líquido de muestra. Debido a ello puede suceder que nada de líquido de muestra o sólo demasiado poco líquido de muestra sea aspirado, porque aún se aspira una parte de espuma. Esto tiene como consecuencia el hecho de que la cantidad efectivamente aspirada de líquido de muestra no corresponde a la cantidad predeterminada de líquido de muestra que debe ser aspirada en realidad.

45 Actualmente, una así llamada inspección de la espuma es posible sólo durante la aspiración o durante la dispensación de líquido de muestra. De este modo, sólo después de la aspiración o de la dispensación se puede llegar a una conclusión sobre la calidad del proceso de pipeteado, en particular sobre la toma de la cantidad correcta de líquido de muestra. Puesto que en el método actual, al estar presente una capa de espuma, el proceso de aspiración comienza demasiado pronto (la punta de pipeteado no se sumerge en profundidad o se sumerge de modo insuficiente en el líquido de muestra), el volumen de líquido de muestra aspirado es menor que un volumen deseado. De este modo, el proceso de pipeteado puede ser defectuoso, lo cual puede conducir a otros problemas o errores en el procesamiento y el análisis de la muestra de líquido aspirada, como por ejemplo proporciones incorrectas de la mezcla con reactivos agregados, cantidades insuficientes de líquido de muestra para poder realizar varias series de pruebas, entre otras cosas. En tanto después de la aspiración o de la dispensación se determine que ha sido utilizado un volumen de líquido insuficiente, es necesario repetir el proceso para esos recipientes de muestras o marcar el procesamiento posterior como posiblemente defectuoso.

El objeto de la presente invención consiste en optimizar aún más el método para posibilitar una detección mejorada de la superficie del líquido de muestra.

A este respecto, se sugiere que el método comprenda además el siguiente paso: determinación de si el valor de medición de presión registrado, en el caso de un registro continuo de la presión en la punta de pipeteado, durante una duración medida desde el momento de diferencia de presión, se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado.

Si con la punta de pipeteado se atraviesa una capa de espuma, una y otra vez pueden detectarse valores de medición de presión modificados, donde esos valores de medición de presión, al incidir la punta de pipeteado en una parte externa de una burbuja de espuma, se encuentran por fuera del rango de tolerancia y, después de reventarse la parte externa de la espuma, se ubican nuevamente dentro del rango de tolerancia. Tan pronto como fue perforada una parte externa de la burbuja de espuma, se establece nuevamente un equilibrio de presión entre el aire externo y el volumen interno de la punta de pipeteado, debido a al aire ambiente que sale a través del movimiento opuesto continuo entre la punta de pipeteado y el pistón de pipeteado. El cambio entre estos valores de medición de presión diferentes tiene lugar de forma relativamente breve uno después de otro, de manera que no se alcanza la duración requerida durante la cual el valor de medición registrado debe permanecer dentro del rango de tolerancia. La duración medida desde el momento de diferencia de presión generalmente debe ser lo suficientemente prolongada cuando hacia la punta de pipeteado, durante toda la duración, puede aspirarse líquido de muestra de forma continua sin que sean perforadas burbujas de espuma que podrían conducir a modificaciones correspondientes en el valor de medición de presión.

Preferentemente, se predetermina la duración durante la cual el valor de medición de presión registrado se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado, donde el valor de medición deseado preferentemente puede ser regulado. Del mismo modo, la duración predeterminada puede ser regulada. El valor de medición deseado, como valor umbral para el valor de medición de presión, y la duración, a modo de ejemplo, pueden ser determinados en función de los líquidos que deben aspirarse y en función de sus propiedades. En el caso de muestras de líquido que tienden en mayor medida a la formación de espuma, por ejemplo, la duración puede ser más prolongada que en el caso de un líquido que apenas tiende a la formación de espuma.

La posición de la superficie de la muestra de líquido, preferentemente, se determina una vez transcurrida la duración predeterminada, preferentemente en base a los valores de medición para el momento de diferencia de presión, para el momento de la duración transcurrida y para valores de posición asociados, en particular verticales, de la punta de pipeteado, de forma relativa con respecto al recipiente de muestras. De este modo, la superficie de la muestra de líquido puede determinarse de forma precisa y la punta de pipeteado, con el fin de una aspiración de líquido, puede ser desplazada a la posición deseada (profundidad de inmersión) por debajo de la superficie de la muestra de líquido.

Preferentemente, el método comprende además el paso: cuando el valor de medición de presión, durante la duración predeterminada, asume un valor por fuera del rango de tolerancia del valor de medición deseado, nuevo registro de un siguiente momento de diferencia de presión, en donde el valor de medición de presión se ubica por fuera del rango de tolerancia determinado por fuera del valor de medición deseado y nueva medición de la duración, durante la cual el valor de medición de presión se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado. Gracias a ello se garantiza que en el caso de la perforación de varias burbujas de espuma el momento de diferencia de presión y la duración se midan nuevamente una y otra vez, de manera que la duración generalmente dentro de una capa de espuma nunca alcance el valor predeterminado, tal como éste debería alcanzarse en la muestra de líquido.

Se sugiere que como valor de medición de presión se utilice una derivación, en particular la primera derivación de los valores de presión efectivamente registrados en la punta de pipeteado. Los valores de elevación determinados a través de la primera derivación, de los valores de presión efectivamente registrados, posibilitan llegar a una buena conclusión sobre variaciones de presión intensas o reducidas que son medidas en la punta de pipeteado. Cuando esas variaciones de presión llegan a ser reducidas, la primera derivación, como valor de medición de presión, se desplaza dentro del rango de tolerancia, permaneciendo dentro de ese rango de tolerancia durante la duración predeterminada. Preferentemente, en el método se utiliza la cantidad de la derivación calculada.

Preferentemente, la velocidad del movimiento del dispositivo de pipeteado, así como de la punta de pipeteado hacia el recipiente de muestras y la velocidad del movimiento del pistón de pipeteado en dirección opuesta esencialmente son las mismas. Esto conduce al hecho de que, al alcanzar y sumergirse en el líquido, en la punta de pipeteado se mide una presión negativa esencialmente constante, la cual también apenas se encuentra sujeta a variaciones. Es posible que las dos velocidades del dispositivo de pipeteado y del pistón de pipeteado sean diferentes. Sin embargo, esto conduce a una presión negativa ascendente o descendente en la punta de pipeteado, la cual debe ser considerada durante la evaluación.

La duración desde el momento de diferencia de presión se mide mediante un contador. Se sugiere además que el contador se reinicie a un valor inicial antes de medir nuevamente la duración, preferentemente a cero.

La duración predeterminada y/o el valor de medición deseado pueden ser o pueden estar regulados en función de al menos una propiedad del líquido que debe ser aspirado o dispensado.

- 5 El valor de medición de presión que se ubica por fuera del rango de tolerancia del valor de medición deseado, preferentemente, indica una presión negativa reinante en la punta de pipeteado.

10 La invención hace referencia además a un método para aspirar líquido desde un recipiente de muestras de un dispositivo de dosificación, en particular de una máquina pipeteadora, con un dispositivo de pipeteado que se desplaza desde el recipiente de muestras y hacia el mismo, donde el dispositivo de pipeteado comprende al menos un tubo de pipeteado con pistones de pipeteado móviles dentro y al menos una punta de pipeteado, en particular intercambiable, que puede colocarse en al menos un tubo de pipeteado, y un sensor de presión asociado a por lo menos un tubo de pipeteado, donde el método para aspirar tiene lugar a continuación del método para detectar la superficie de la muestra de líquido, antes descrito, donde éste comprende al menos uno de los siguientes pasos:

15 después de la determinación de la posición de la superficie de la muestra de líquido, movimiento de la punta de pipeteado hacia una posición por encima de la superficie de la muestra de líquido y en esa posición soplado o dispensación del contenido de la punta de pipeteado retornando a los recipientes de muestra a través del desplazamiento del pistón de pipeteado en dirección hacia el recipiente de muestras;

detención del movimiento del pistón de pipeteado;

desplazamiento de la punta de pipeteado en la posición de la superficie de la muestra de líquido;

20 desplazamiento de la punta de pipeteado hacia dentro de la muestra de líquido, en particular a una profundidad de inmersión predeterminada;

detención del movimiento del la punta de pipeteado;

aspiración de una cantidad predeterminada de líquido a través del desplazamiento del pistón de pipeteado en la dirección que se aleja del recipiente de muestras;

25 detención del movimiento del pistón de pipeteado; y

desplazamiento de la punta de pipeteado llenada con líquido desde el recipiente de muestras.

Un dispositivo de control para un dispositivo de dosificación, en particular máquinas de pipeteado, puede estar equipado para activar el dispositivo de dosificación según al menos uno de los métodos antes presentados, para detectar la superficie de una muestra de líquido y/o para aspirar líquido.

30 Además, un dispositivo de dosificación, en particular una máquina de pipeteado, con un dispositivo de pipeteado que se desplaza desde el recipiente de muestras y hacia el mismo, donde el dispositivo de pipeteado comprende un tubo de pipeteado con un pistón de pipeteado que se desplaza dentro y una punta de pipeteado, en particular intercambiable, que puede colocarse en un tubo de pipeteado, y un sensor de presión, puede presentar un dispositivo de control como el descrito anteriormente.

35 El dispositivo de dosificación puede comprender además una unidad de manejo, en la cual pueden regularse los parámetros que deben utilizarse para los métodos antes mencionados, como por ejemplo el valor de medición deseado y/o la duración predeterminada.

40 Además, el dispositivo de dosificación puede estar diseñado para controlar el movimiento del dispositivo de pipeteado, del pistón de pipeteado y de otros componentes, como por ejemplo para controlar un posicionador horizontal y similares.

A continuación, la invención se describirá haciendo referencia a las figuras añadidas y mediante una forma de ejecución, de forma no restrictiva.

La figura 1, en un diagrama esquemático, muestra la determinación de la superficie de una muestra de líquido, según el estado del arte;

La figura 2, en las subfiguras a) y b), muestra el movimiento del dispositivo de pipeteado y del pistón de pipeteado durante el método para determinar la superficie (figura 2a), así como el desarrollo esquemático asociado de los valores de medición de presión (figura 2b).

5 La figura 3, en un diagrama esquemático, muestra el método de acuerdo con la invención para determinar la superficie del líquido de muestra.

La figura 4, en un diagrama esquemático, muestra el método de acuerdo con la invención para determinar la superficie del líquido de muestra, cuando sobre el líquido se encuentran presentes burbujas de espuma.

La figura 5, en las subfiguras a) a f), muestra de forma esquemática y simplificada el método para aspirar con el método previo para determinar la superficie del líquido de muestra.

10 Los diagramas representados en las figuras muestran el desarrollo de las respectivas curvas de forma muy simplificada y esquemática, para poder explicar el principio del método. Las representaciones se basan en datos reales, pero se representan aquí de forma generalizada.

15 La figura 1 es un diagrama, en donde la presión medida mediante un sensor de presión no representado a continuación, en la punta de pipeteado (valor A/D), se representa como línea continua 10. La línea punteada fina 12 representa la primera derivación, así como la función de cantidad de la primera derivación (valor diferencial A/D) de la curva de presión continua 10. La línea punteada gruesa 14 representa un valor umbral para la primera derivación, así como para su cantidad. Si se sobrepasa ese valor umbral 14 desde la cantidad de la primera derivación (diferencial), el cual es el caso en el ejemplo, por ejemplo en 240ms, una señal 16 representada aquí con líneas y puntos, para la detección de una variación de presión en la punta de pipeteado, se coloca preferentemente de 0 en 20 1. Cabe señalar que esa línea 16 de puntos y líneas, sin referencia a las abscisas y a las ordenadas del diagrama, se representa de forma estrictamente cualitativa.

25 La presión medida según la curva 10 y/o la curva 12 de la cantidad de la primera derivación pueden utilizarse en el método como los así llamados valores de medición de presión. Preferentemente, la curva 12, es decir la función de derivación (función de cantidad de la derivación) se utiliza como valor de medición de presión. Dentro del contexto de la solicitud, el valor umbral 14 representa el valor de medición deseado, donde un rango de tolerancia asociado se ubica por debajo del valor de medición deseado. El así llamado momento de diferencia de presión es el momento en el cual el valor de medición de presión, es decir en este caso la curva 12, supera o atraviesa el valor de medición deseado, es decir en este caso la curva 14, en particular desde abajo. Este momento de diferencia de presión, del modo antes mencionado, se ubica en este ejemplo aproximadamente en 240ms.

30 En el método para determinar la superficie de un líquido de muestra en un recipiente de muestras, una punta de pipeteado 20, tal como se muestra estrictamente de forma esquemática en la figura 2, se desplaza hacia abajo con una velocidad v_s , en la dirección del líquido de muestra no representado. Al mismo tiempo, un pistón de pipeteado 22 asociado, colocado por debajo en un tubo de pipeteado 24, se desplaza con una velocidad v_k en la dirección opuesta, es decir, hacia arriba. Gracias a ello se alcanza una aspiración generalmente constante de aire ambiente, mientras que la punta de pipeteado 20 se encuentra aún por encima de la muestra de líquido. La presión medida en 35 la punta de pipeteado 20, debido al aire ambiente que sale, corresponde aproximadamente a la presión del aire ambiente. Tan pronto como la punta de pipeteado 20 alcanza la superficie de la muestra de líquido nada de aire ambiente puede continuar saliendo, de manera que en la punta de pipeteado 20 puede detectarse una presión negativa. Esa variación de presión puede denominarse también como golpe de presión, el cual en la figura 1 se determina aproximadamente en 230 a 245 ms. En el método, la punta de pipeteado 20 y el pistón de pipeteado 24 se desplazan respectivamente en un tramo ΔZ en dirección opuesta, donde ΔZ , según la velocidad v_s , así como v_k , puede ser diferente o igual. Las curvas de presión que resultan cualitativamente en base a las distintas velocidades 40 10-1, 10-2 y 10-3 pueden observarse en la figura 2b). En el método para determinar la superficie del líquido de muestra, la punta de pipeteado 20 y el pistón de pipeteado 22, de manera preferente, se desplazan con la misma velocidad, es decir $v_s = v_k$, de manera que resulta un desarrollo cualitativo según la curva 10-2 (figura 2c). Cabe señalar que el tubo de pipeteado 24 y el pistón de pipeteado 22, de manera preferente, forman parte de un dispositivo de pipeteado superordinado, como por ejemplo una máquina de pipeteado, y que la punta de pipeteado 20, como artículo desechable, se encuentra acoplada de forma separable al tubo de pipeteado 24.

50 Tan pronto como en el método conocido ha sido detectado el golpe de presión antes mencionado y la señal 16 (figura 1) ha sido fijada en su valor activado, preferentemente 1, se asume que ha sido alcanzada la superficie de la muestra de líquido. La posición determinada para la punta de pipeteado 20, de forma relativa al recipiente de muestras fijo, se utiliza entonces como información sobre la ubicación de la superficie del líquido de muestra. De manera que en base a esa información de posición puede calcularse una profundidad de inmersión de la punta de pipeteado, para poder aspirar una cantidad determinada de líquido de muestra sin que la punta de pipeteado deba sumergirse con demasiada profundidad en el líquido de muestra, impidiendo así una adherencia excesiva de líquido 55 de muestra en el lado externo de la punta de pipeteado 20.

Durante la determinación de la superficie del líquido de muestra se ha comprobado que el método anterior, diseñado en base a la detección de una única variación de presión, es decir del primero de los golpes de presión, no ha conducido en todos los casos a resultados correctos, en particular en casos en los cuales sobre la superficie del líquido se ha formado aún una capa de espuma.

5 Para mejorar el método para determinar la superficie del líquido de muestra, tal como se representa en la figura 3, después de la detección de una primera diferencia de presión o golpe de presión (en el ejemplo aproximadamente 170ms, indicada con la línea I), se mide además el desarrollo de la presión en la punta de pipeteo y la función de derivada del mismo y, preferentemente su función de cantidad. Además, después del primer golpe de presión se determina la duración, durante la cual el valor o la cantidad de la derivación, es decir, el valor de medición de presión, se ubica por debajo del valor de medición deseado 14. Preferentemente, dicha duración se determina a través de un contador que en particular comienza con cero y después aumenta de manera incremental. Tan pronto como la cantidad de la derivación se eleva nuevamente por encima del valor deseado 14, tal como sucede varias veces en el rango de 170-195ms, el contador se fija cada vez nuevamente en cero y la duración se mide nuevamente desde el momento en el cual la función de derivación o su función de cantidad asume nuevamente un valor por debajo del valor de medición deseado, es decir, dentro del rango de tolerancia. Los gradientes de presión múltiples, tal como se representan en la figura 3 en el rango de aproximadamente 170-195ms (entre las líneas I y LL), se derivan del hecho de que la punta de pipeteado, en una capa de espuma, atraviesa varias burbujas de espuma y sus partes externas del líquido unas tras otras, donde cada vez que la punta de pipeteado incide en una parte externa de una burbuja de espuma se impide la salida de aire ambiente, detectándose una presión negativa breve en la punta de pipeteado. Esa presión negativa disminuye sin embargo de inmediato, tan pronto como es atravesada la parte externa de la burbuja y aire ambiente puede salir otra vez hacia la punta de pipeteado, debido al movimiento opuesto del pistón de pipeteado, tal como ya se ha explicado anteriormente con respecto a la figura 2.

Tan pronto como la punta de pipeteado ha alcanzado la superficie del líquido de muestra y se ha sumergido un poco en el líquido de muestra, en la punta de pipeteado se regula una presión negativa esencialmente constante (curva 10 a partir de unos 195ms, indicado con LL para el nivel líquido). La curva de presión 10 se aplana, de manera que los valores ascendentes determinados, representados en la función de cantidad 12 de la derivación, adoptan igualmente valores más reducidos, los cuales se ubican por debajo del valor de medición deseado 14. Cuando los valores de medición de presión (derivación de los valores de medición) durante una duración predeterminada que se representa a través de la flecha 18, permanecen por debajo del valor de medición deseado 14 (hasta la línea II), con gran seguridad puede partirse del hecho de que la punta de pipeteado se encuentra en el líquido de muestra y del hecho de que en el último golpe de presión determinado, es decir, en la última superación del valor de medición 14, ha sido alcanzada la superficie del líquido de muestra (en LL).

Si después del momento II se detiene el movimiento de la punta de pipeteado hacia dentro del líquido de muestra y también el movimiento del pistón de pipeteado en la dirección opuesta, esto conduce a un aumento de la presión en la punta de pipeteado, porque la presión negativa allí reinante es compensada a través del líquido de muestra afluyente. Ése es el caso en el ejemplo de la figura 3, a partir del momento 250ms. Sin embargo, ese desarrollo de la curva no es esencialmente importante para la aplicación práctica en el marco de un método para la aspiración de líquido de muestra, porque el método para determinar la superficie del líquido de muestra puede finalizar en el momento II, así como brevemente después del mismo, ya que la superficie ha sido detectada en el momento LL.

40 Debido a la velocidad v_s conocida, con la cual la punta de pipeteado desciende en la dirección del líquido de muestra, debido a la duración medida y debido a información de ubicación de la punta de pipeteado registrada igualmente de manera preferente, puede determinarse la ubicación de la superficie del líquido de muestra y puede almacenarse para la siguiente aspiración de líquido de muestra.

45 El ejemplo de la figura 4 muestra el desarrollo de la curva de presión 10 y las cantidades de la derivación 12 asociadas en un caso en el cual burbujas de espuma de mayor tamaño se encuentran por encima de la superficie del líquido de muestra. Cada vez que la punta de pipeteado entra en contacto con la parte externa de las burbujas de espuma de mayor tamaño, la presión en la punta de pipeteado desciende brevemente y se determina un golpe de presión. A continuación, la presión asciende nuevamente a un valor que esencialmente corresponde a la presión ambiente, porque aire ambiente puede salir hacia la punta de pipeteado. Tan pronto como se ha atravesado la capa de espuma, en este caso después de seis golpes de presión (poco antes de la indicación temporal de 600ms), la presión negativa en la punta de pipeteado permanece esencialmente constante durante un período más prolongado, debido a las velocidades v_s y v_k preferentemente iguales. La superficie del líquido de muestra se determina en LL y la duración predeterminada, durante la cual los valores de medición de presión (derivaciones, así como sus cantidades) 12 permanecen por debajo del valor de medición 14, se mide entre los momentos LL y II (flecha 18).

55 En el caso de una capa de espuma con burbujas de espuma de menor tamaño resulta un desarrollo de la curva algo diferente, con varios golpes de presión consecutivos, muy seguido unos detrás de otros, donde entre dos golpes de presión (burbujas de espuma) siempre puede salir sólo poco aire ambiente, de manera que la presión no aumenta tan intensamente, como en el caso de las burbujas de espuma de mayor tamaño. No obstante, también en esos casos pueden determinarse de forma segura los momentos LL y II, puesto que la función de derivación (función de

cantidad) 12 excede una y otra vez el valor deseado 14 dentro de distancias muy cortas y la duración (así como el contador asociado) se reinicia nuevamente cada vez.

Mediante las figuras 5 a) a f) se explica a modo de ejemplo el método para aspirar líquido de muestra con la utilización del método para determinar la superficie del líquido de muestra.

5 En la figura 5 se representan de forma simplificada y esquemática la punta de pipeteado 20, el pistón de pipeteado 22 y el tubo de pipeteado 24. Por debajo de la punta de pipeteado 20 se indica un recipiente para muestras 26 en donde se encuentra líquido de muestra 28. La superficie 30 del líquido de muestra que debe ser determinada, debido a motivos estrictamente ilustrativos, está realizada como una línea negra gruesa. Por encima de la superficie 30 se encuentra una capa de espuma 32 representada de forma simplificada, la cual está formada por burbujas de espuma individuales 34 con sus respectivas partes externas de las burbujas 36.

10 Tal como ya se ha explicado haciendo referencia a la figura 2a), la punta de pipeteado 20 se desplaza con una velocidad v_s hacia recipientes para muestras 26 fijos (en dirección Z hacia abajo). El pistón de pipeteado 22 se desplaza de forma opuesta (hacia arriba) con una velocidad v_k en la dirección Z, de manera que durante el desplazamiento de la punta de pipeteado 20 hacia el recipiente para muestras 26 aire ambiente es aspirado o succionado hacia la punta de pipeteado 20.

15 La figura 5a) muestra el estado correspondiente al momento I representado en las figuras 3 y 4, donde la punta de pipeteado 20 da contra una primera burbuja de espuma 34-1, así como con la parte externa 36-1. En ese momento, la extremo inferior de la punta de pipeteado se encuentra en una posición I correspondiente, referido a la dirección vertical Z. La figura 5b) ilustra la perforación de varias burbujas de espuma 36 durante otro descenso de la punta de pipeteado. Al mismo tiempo, el pistón de pipeteado se desplaza en dirección opuesta, nuevamente hacia arriba. Debido a la perforación de varias burbujas de espuma 36 se detectan los golpes de presión explicados anteriormente. La figura 5c) muestra el estado hacia el momento II según las figuras 3 y 4, en donde la punta de pipeteado estaba sumergida en el líquido de muestra 28 durante un período determinado y líquido de muestra había sido aspirado. Cuando la duración determinada ha transcurrido y también el valor de medición de presión se ha mantenido por debajo del valor de medición deseado, puede determinarse con exactitud la posición de la superficie del líquido de muestra. En este ejemplo, la ubicación de la superficie 30, así como la posición de la punta de pipeteado, en la cual ésta entra en contacto con la superficie, se indica con la referencia LL.

20 Si se determina la posición de la punta de pipeteado 20, en donde ésta entra en contacto con la superficie 30 (LL), la punta de pipeteado 20 se desplaza nuevamente hacia arriba en la dirección Z y el líquido de muestra alojado es dispensado nuevamente hacia los recipientes de muestras 26 a través del movimiento opuesto del pistón de pipeteado 22 (figura 5d). Preferentemente, la punta de pipeteado se desplaza nuevamente a la posición I, en donde, de acuerdo con la figura 5a), ha sido detectado el primer golpe de presión. A continuación, la punta de pipeteado se desplaza nuevamente en la dirección Z, hacia abajo, junto con el pistón de pipeteado 22 que ahora no se desplaza, hacia los recipientes de muestras 26, sumergiéndose en el líquido de muestra. De este modo, la misma se desplaza a una profundidad o posición III que esencialmente corresponde a un valor que se calcula en base a la posición LL y a una profundidad de inmersión predeterminada (figura 5e). De manera simplificada, también la posición III puede denominarse como profundidad de inmersión. La profundidad de inmersión puede seleccionarse en función del volumen de líquido que debe ser aspirado, es decir que cuanto más líquido debe ser aspirado, tanto más grande es la profundidad de inmersión. Después de que ha sido alcanzada la profundidad de inmersión III, el movimiento de la punta de pipeteado 20 se detiene y el pistón de pipeteado 22 se desplaza hacia arriba en la dirección Z, para aspirar la cantidad deseada de líquido de muestra hacia la punta de pipeteado 20 (figura 5f). Generalmente, la profundidad de inmersión III se selecciona de manera que, después de la aspiración de la cantidad de líquido deseada, sólo una pequeña parte de la punta de pipeteado 20 se encuentra en el líquido de muestra, es decir, por debajo de la superficie 30, de manera que la menor cantidad posible de líquido de muestra permanece adherida en el lado externo de la punta de pipeteado. Tan pronto como ha sido aspirada la cantidad de líquido deseada, la punta de pipeteado se desplaza desde el recipiente de muestras en la dirección Z, hacia arriba, encontrándose detenido el pistón de pipeteado 22, de manera que la cantidad de líquido aspirada permanece en la punta de pipeteado 20, se transporta hacia otro recipiente de muestras y desde allí puede ser dispensada.

30 Durante todo el transcurso de la aspiración de una cantidad de líquido determinada desde un recipiente de muestras, con una determinación previa de la superficie del líquido de muestra, por consiguiente, la punta de pipeteado se posiciona dos veces en la dirección del líquido de muestra, la primera vez para detectar correctamente la superficie de líquido y la segunda vez (después del soplado), para aspirar solamente el volumen de líquido deseado.

35 El método aquí presentado para determinar la superficie de un líquido de muestra (figuras 3, 4 y 5 a - c) puede aplicarse como método previo a un método para aspirar líquido de muestra (figuras 5e y f), donde como paso intermedio o de unión (figura 5d) es necesario un vaciado o soplado de la punta de pipeteado.

5 En las figuras se representa respectivamente sólo una punta de pipeteado como ejemplo. Un dispositivo de pipeteado (máquina de pipeteado), mediante el cual puede ejecutarse el método para determinar la superficie y para la aspiración, comprende sin embargo por lo general varios tubos de pipeteado con puntas de pipeteado colocadas de forma separable en los mismos, de manera que al mismo tiempo pueden tomarse varias muestras de líquido desde varios recipientes de muestras. Cabe señalar además que la disposición del pistón de pipeteado en el tubo de pipeteado se trata de una representación puramente esquemática, donde no se han representado detalles de la construcción. Lo mismo aplica también para el acoplamiento, preferentemente separable, entre la punta de pipeteado y el tubo de pipeteado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para detectar la superficie (30) de una muestra de líquido (28) en un recipiente de muestras (26) de un dispositivo de dosificación, en particular de una máquina pipeteadora, con un dispositivo de pipeteado que se desplaza desde el recipiente de muestras y hacia el mismo, donde el dispositivo de pipeteado comprende al menos un tubo de pipeteado (24) con pistones de pipeteado (22) móviles y al menos una punta de pipeteado (20), en particular intercambiable, que puede colocarse en al menos un tubo de pipeteado (24), y un sensor de presión asociado a por lo menos un tubo de pipeteado (24), donde el método comprende los siguientes pasos:
- desplazamiento de la punta de pipeteado (20) hacia el recipiente de muestras (26),
- 10 desplazamiento del pistón de pipeteado (22) en una dirección opuesta a la dirección de desplazamiento de la punta de pipeteado (20),
- registro de la presión reinante en la punta de pipeteado (20) y comparación de un valor de medición de presión (12) que representa la presión (10) registrada, con un valor de medición deseado (14),
- registro de un momento de diferencia de presión (I, LL), en donde el valor de medición de presión (12) se ubica por fuera de un rango de tolerancia determinado por el valor de medición deseado (14),
- 15 caracterizado porque el método comprende además el siguiente paso:
- determinación de si el valor de medición de presión (12) registrado, en el caso de un registro continuo de la presión (10) en la punta de pipeteado (20), durante una duración (18) medida desde el momento de diferencia de presión (I, LL), se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado (14).
- 20 2. Método según la reivindicación 1, donde se predetermina la duración (18), durante la cual el valor de medición de presión (12) registrado se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado (14), donde el valor de medición (14) preferentemente puede ser regulado.
3. Método según la reivindicación 2, donde la posición de la superficie (30) de la muestra de líquido (28) se determina después de la duración predeterminada (18), preferentemente en base a los valores de medición para el momento de diferencia de presión (I, LL), para el momento de la duración transcurrida (18, II) y para valores de posición asociados, en particular verticales, de la punta de pipeteado (20), de forma relativa con respecto al recipiente de muestras (26).
- 25 4. Método según una de las reivindicaciones 2 ó 3, el cual comprende además el paso:
- cuando el valor de medición de presión (12), durante la duración predeterminada (18), asume un valor por fuera del rango de tolerancia del valor de medición deseado (14), nuevo registro de un siguiente momento de diferencia de presión (I, LL), en donde el valor de medición de presión (12) se ubica por fuera del rango de tolerancia determinado por fuera del valor de medición deseado (14) y nueva medición de la duración (18), durante la cual el valor de medición de presión (12) se ubica dentro del rango de tolerancia del valor de medición deseado (14).
- 30 5. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde como valor de medición de presión (12) se utiliza una derivación, en particular la primera derivación de los valores de presión reales registrados (10) en la punta de pipeteado (20), donde preferentemente se utiliza la cantidad de la derivada.
- 35 6. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde la velocidad (v_s) del movimiento del dispositivo de pipeteado, así como de la punta de pipeteado (20) hacia el recipiente de muestras (26) y la velocidad (v_k) del movimiento del pistón de pipeteado (24) en dirección opuesta esencialmente son las mismas.
- 40 7. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde la duración (18) desde el momento de diferencia de presión (I, LL) se mide mediante un contador.
8. Método según la reivindicación 4 y 7, donde el contador, antes de la nueva medición de la duración (18), se reinicia en un valor inicial, preferentemente cero.
- 45 9. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde la duración predeterminada (18) y/o el valor de medición deseado (14) pueden regularse en función de al menos una propiedad del líquido que debe ser aspirado o dispensado (28).

10. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde el valor de medición de presión (12) que se ubica fuera del rango de tolerancia del valor de medición deseado (14) representa una presión negativa reinante en la punta de pipeteado (20).

5 11. Método para aspirar líquido (28) desde un recipiente de muestras (26) de un dispositivo de dosificación, en particular de una máquina pipeteadora, con un dispositivo de pipeteado que se desplaza desde el recipiente de muestras y hacia el mismo, donde el dispositivo de pipeteado comprende al menos un tubo de pipeteado (24) con pistones de pipeteado (22) móviles dentro y al menos una punta de pipeteado (20), en particular intercambiable, que puede colocarse en al menos un tubo de pipeteado (24), y un sensor de presión asociado a por lo menos un tubo de pipeteado (24), donde el método para aspirar tiene lugar a continuación del método para detectar la superficie (30) de la muestra de líquido (28), según una de las reivindicaciones 1 a 10, donde éste comprende al menos uno de los siguientes pasos:

después de la determinación de la posición (LL) de la superficie (30) de la muestra de líquido (28), movimiento de la punta de pipeteado (20) hacia una posición (I) por encima de la superficie (30) de la muestra de líquido (28) y en esa posición (I) soplado o

15 dispensación del contenido de la punta de pipeteado (20) retornando a los recipientes de muestra (26) a través del desplazamiento del pistón de pipeteado (22) en dirección hacia el recipiente de muestras (26);

detención del movimiento del pistón de pipeteado (22);

desplazamiento de la punta de pipeteado (20) en la posición (LL) de la superficie (30) de la muestra de líquido (28);

20 desplazamiento de la punta de pipeteado (20) hacia dentro de la muestra de líquido (28), en particular a una profundidad de inmersión (III) predeterminada;

detención del movimiento de la punta de pipeteado (20);

aspiración de una cantidad predeterminada de líquido (28) a través del desplazamiento del pistón de pipeteado (22) en la dirección que se aleja del recipiente de muestras (26);

25 detención del movimiento del pistón de pipeteado (22);

desplazamiento de la punta de pipeteado (20) llenada con líquido (28) desde el recipiente de muestras (26).

Fig. 1

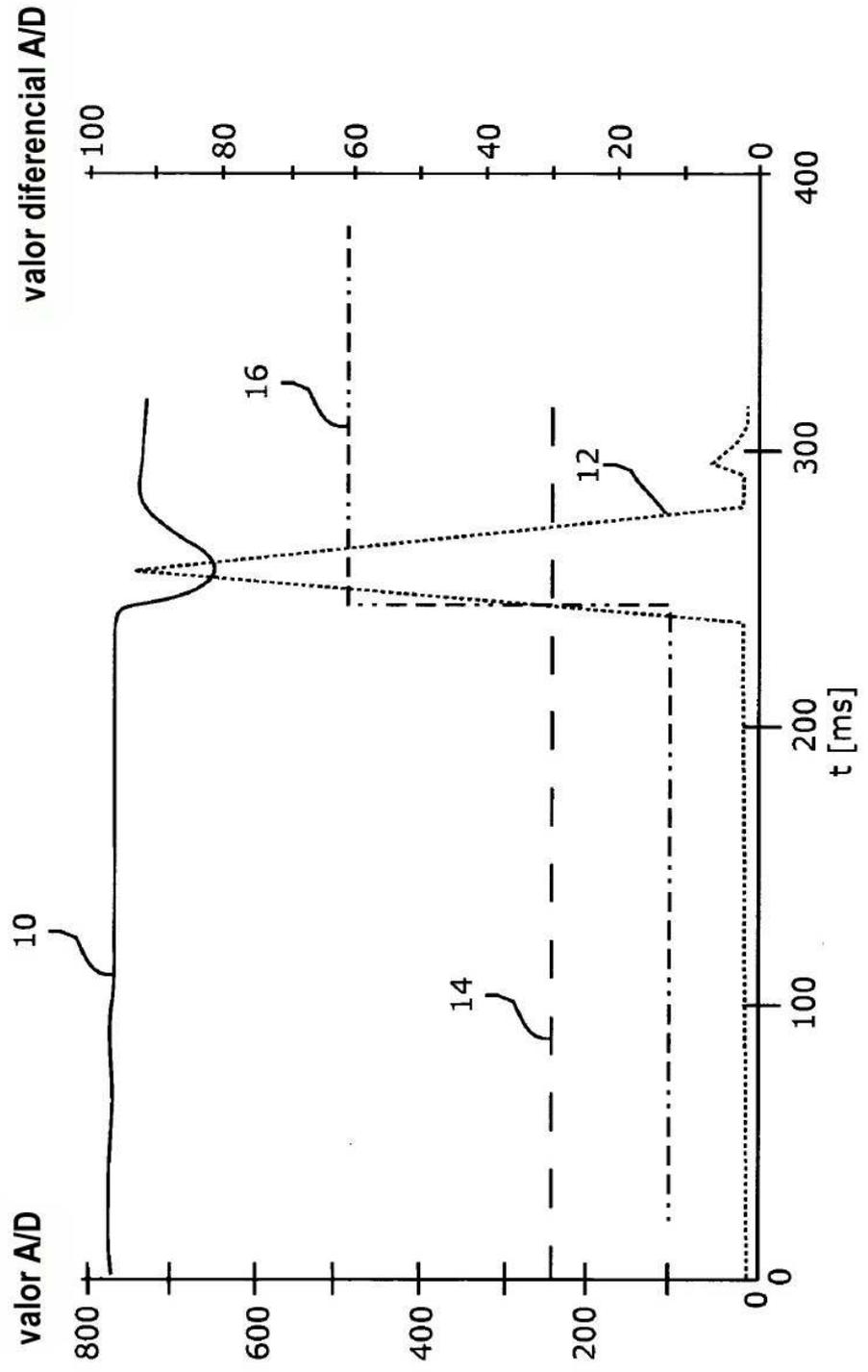
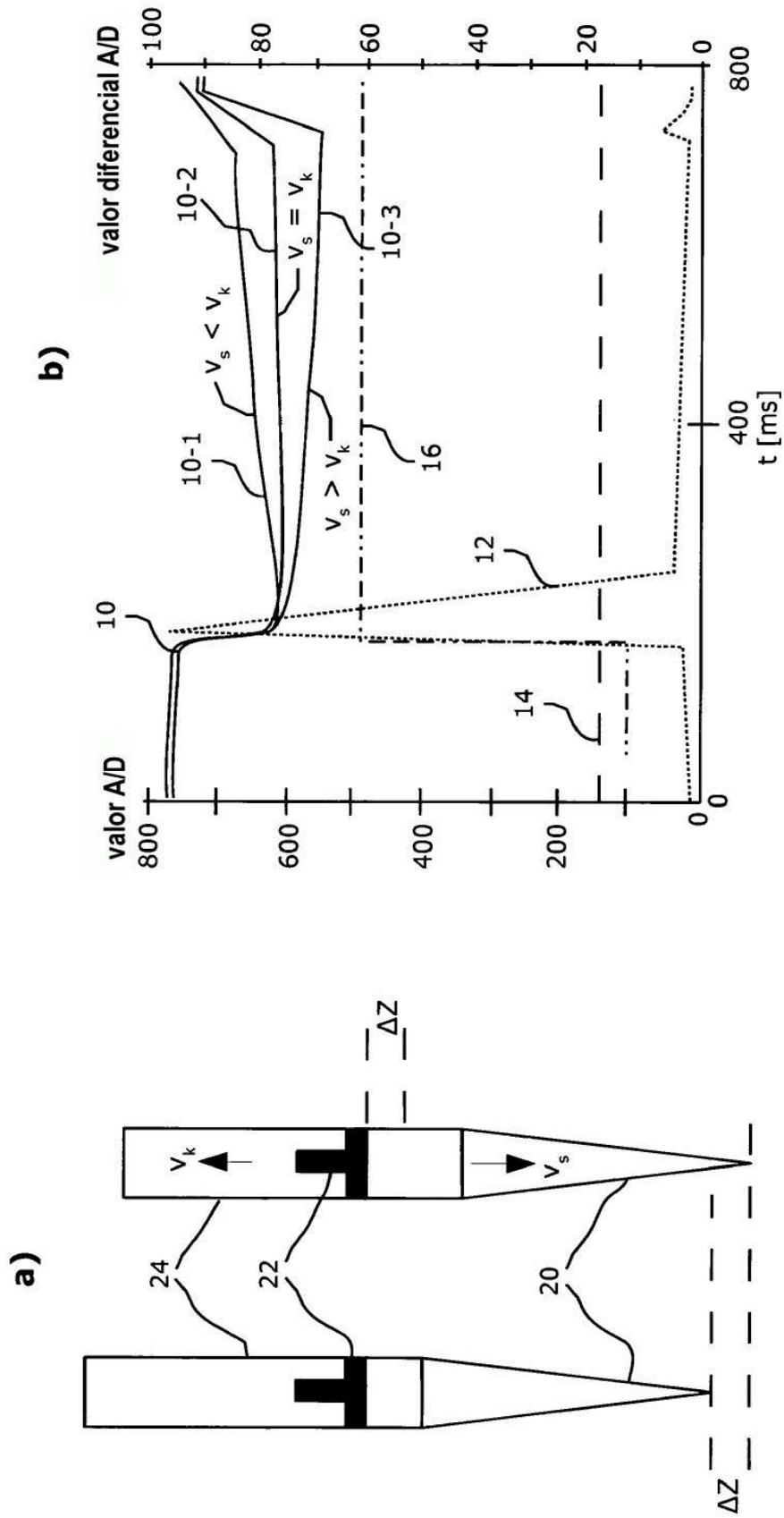


Fig. 2



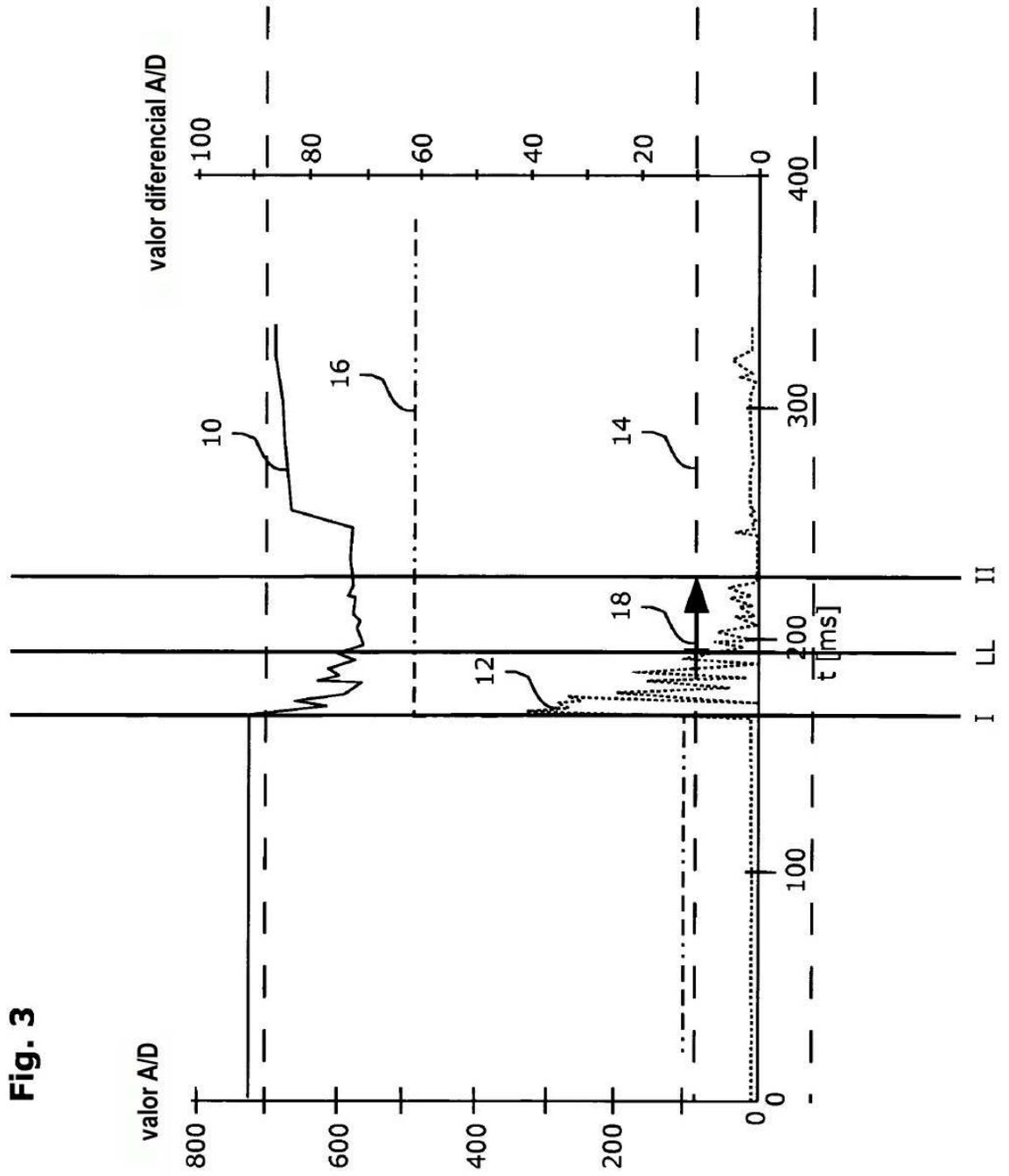


Fig. 3

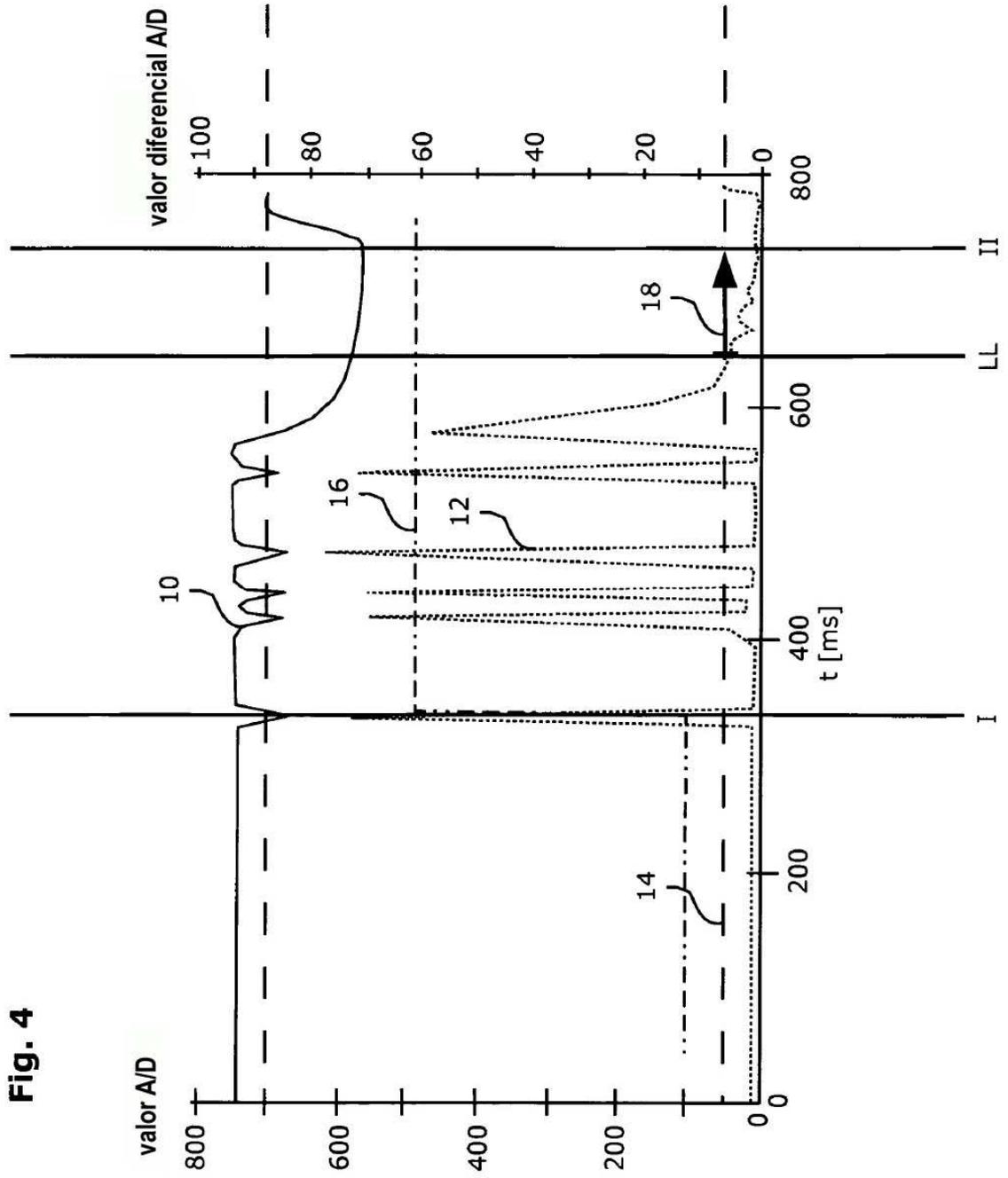


Fig. 4

Fig. 5

