



(12) **Veröffentlichung**

der internationalen Anmeldung mit der
 (87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2024/023979**
 in der deutschen Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2
 IntPatÜbkG)
 (21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2022 006 913.9**
 (86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP2022/028984**
 (86) PCT-Anmeldetag: **27.07.2022**
 (87) PCT-Veröffentlichungstag: **01.02.2024**
 (43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
 in deutscher Übersetzung: **09.01.2025**

(51) Int Cl.: **G01N 27/447 (2006.01)**

(71) Anmelder:
Hitachi High-Tech Corporation, Tokyo, JP
 (74) Vertreter:
MERH-IP Matias Erny Reichl Hoffmann
Patentanwälte PartG mbB, 80336 München, DE

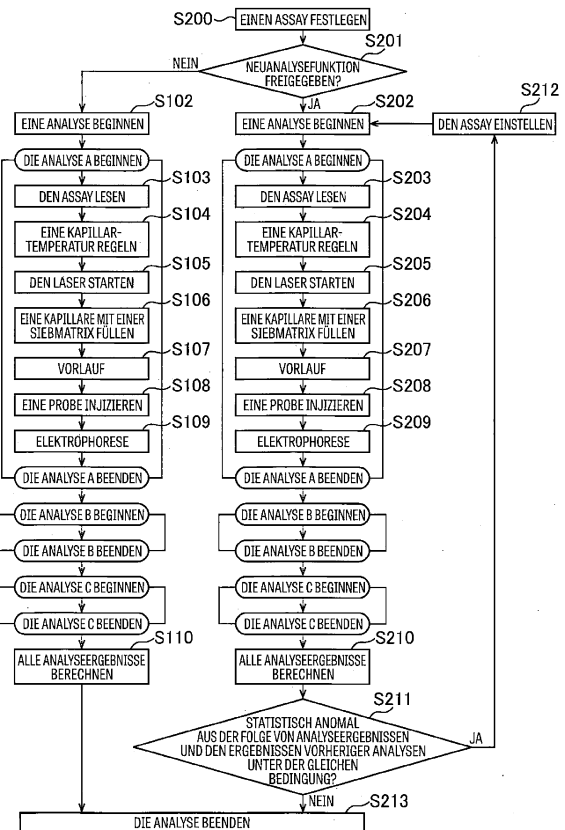
(72) Erfinder:
Terakado, Asami, Tokyo, JP; Yamazaki, Motohiro,
Tokyo, JP; Kato, Hirokazu, Tokyo, JP; Sumida,
Noriyuki, Tokyo, JP; Tanai, Hiroyuki, Tokyo, JP

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **ANALYSEVERFAHREN UND KAPILLARELEKTROPHORESEVORRICHTUNG**

(57) Zusammenfassung: Es ist eine Aufgabe der Erfindung, ein Analyseverfahren bereitzustellen, bei dem eine unnötige erneute Elektrophorese und eine unnötige erneute Probenvorbereitung verhindert werden. Zu diesem Zweck enthält die Erfindung ein Verfahren zum Analysieren von Merkmalen, die in einer Probe enthalten sind, durch Elektrophorese der Probe unter Verwendung einer Kapillare und einer Siebmatrix, wobei das Verfahren enthält: einen Leseschritt zum Lesen einer Analysebedingung; einen Siebmatrix-Füllschritt zum Füllen der Kapillare mit der Siebmatrix; einen Probeninjektionsschritt zum Injizieren der Probe in die Kapillare, die die im Siebmatrix-Füllschritt geladene Siebmatrix enthält; einen Elektrophoreseschritt zum Elektrophoresieren der Probe in der Siebmatrix, wobei die Probe im Probeninjektionsschritt injiziert wird; einen Anomaliebestimmungsschritt des statistischen Bestimmens, ob ein im Elektrophoreseschritt erhaltenes Analyseergebnis anomal ist, durch Vergleichen des Analyseergebnisses mit einem weiteren Analyseergebnis, das unter der gleichen Analysebedingung erhalten worden ist; und einen Analysebedingungs-Einstellschritt zum Einstellen der Analysebedingung, wobei, falls im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren erneut zum Leseschritt weitergeht, nachdem der Analysebedingungs-Einstellschritt ausgeführt worden ist.



Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Kapillarelektrophoresevorrichtung und ein Analyseverfahren unter Verwendung der Kapillarelektrophoresevorrichtung.

Hintergrund

[0002] In letzter Zeit ist eine Kapillarelektrophoresevorrichtung, die eine mit einer Siebmatrix, wie z. B. einem Polymergel oder einer Polymerlösung, gefüllte Kapillare aufweist, umfassend als eine Elektrophoresevorrichtung verwendet worden. Die Kapillarelektrophoresevorrichtung ermöglicht das automatische Füllen der Siebmatrix und die automatische Injektion einer Probe, was eine kontinuierliche Analyse ermöglicht, wobei sie folglich in einer Weise eingesetzt wird, dass mehrere Stücke von Elektrophoresevorrichtungen voreingestellt werden, um eine große Anzahl von Proben die ganze Nacht zu analysieren.

[0003] Eine innerhalb der Kapillare elektrophoreseierte Probe wird mit einem Laser bestrahlt, wobei das resultierende Signal durch eine Detektionseinheit, wie z. B. eine CCD-Kamera, detektiert wird. Im Fall einer hohen Konzentration der in die Kapillare injizierten Probe ist der detektierte Signalpegel jedoch entsprechend hoch, wobei, falls der Signalpegel einen Zählschwellenwert (z. B. 65.535 Zählungen) der CCD-Kamera übersteigt, das Signal gesättigt ist und eine Signalspitze nicht unterscheidbar ist. In diesem Fall hat ein Anwender in der Vergangenheit die Probe durch Verdünnung oder dergleichen neu vorbereitet oder einen Assay (Informationen zum Festlegen einer Bedingung der Analyseoperation und einer Analysebedingung) basierend auf der Erfahrung eingestellt.

[0004] In der Kapillarelektrophoresevorrichtung kann ein Fehler auftreten, d. h., die Detektionseinheit kann kein Signal detektieren oder kann nur ein extrem schwaches Signal detektieren. Wenn ein derartiger Fehler auftritt, muss der Anwender außerdem basierend auf der Erfahrung den Fehler beheben, wobei er höchstwahrscheinlich eine erneute Probenvorbereitung als eine Maßnahme auswählen musste. Der Fehler, wie z. B. keine Signaldetektion, kann jedoch zusätzlich zu einer fehlerhaften Probe durch eine Probeninjektionsstörung verursacht werden. Falls der Fehler durch die Probeninjektionsstörung verursacht wird, kann ein geeignetes Signal detektiert werden, indem vor der Probenverschlechterung sofort eine Elektrophorese ausgeführt wird, was ermöglicht, eine erneute Probenvorbereitung zu vermeiden, die für den Anwender eine schwere Belastung ist.

[0005] Die Patentliteratur 1 offenbart eine Elektrophoresevorrichtung, die einen Anwender auffordert, einen Parameter für die Probenkonzentration, die Probeninjektion oder dergleichen zu ändern, wenn ein Signal außerhalb der Skala liegt (gesättigt ist) oder wenn der Rauschabstand niedriger ist. Patentliteratur 1 offenbart außerdem, dass ein niedriger Rauschabstand eine schlechte Probeninjektion oder dergleichen angeben kann, wobei der Anwender folglich aufgefordert wird, den Probeninjektionsparameter einzustellen.

Liste der Entgegenhaltungen

Patentliteratur

[0006] Patentliteratur 1: US-Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 2020/0003728

Zusammenfassung der Erfindung

Technisches Problem

[0007] Bei bestehenden Kapillarelektrophoresevorrichtungen hat der Anwender beim Feststellen eines Fehlers, wie z. B. einer Signalsättigung, oder umgekehrt eines nicht detektierbaren Signals, keine andere Wahl als basierend auf seiner oder ihrer Erfahrung zu bestimmen, wie der Fehler zu beheben ist. Falls die Elektrophorese die ganze Nacht kontinuierlich ausgeführt wird, bemerkt der Anwender erst am frühen Morgen, dass ein Fehler aufgetreten ist, wobei, weil sich die Probe im Lauf der Zeit verschlechtert hat, es weniger wahrscheinlich ist, dass die Elektrophorese nach Lage der Dinge erneut ausgeführt wird, selbst wenn der Fehler nicht durch eine fehlerhafte Probe verursacht worden ist. In einem derartigen Fall muss der Anwender eine Probe neu vorbereiten, was zu einer Verschwendung von Zeit und Aufwand und einer wertvollen Probe führt.

[0008] Patentliteratur 1 offenbart außerdem, dass die Vorrichtung einen Probeninjektionsparameter oder dergleichen modifiziert, wenn ein Signal außerhalb der Skala liegt (gesättigt ist) oder wenn ein Rauschabstand niedriger ist, offenbart aber nicht, wie die Vorrichtung den Parameter oder dergleichen spezifisch modifiziert. Zusätzlich wird in der Patentliteratur 1 die Elektrophorese erneut mit dem modifizierten Injektionsparameter für alle Proben ausgeführt, falls z. B. der Rauschabstand für alle Daten niedrig ist, weil eine Probeninjektionsstörung oder dergleichen nur durch den Rauschabstand, d. h., nur durch die Signalhöhe, bestimmt wird. Falls jedoch der Rauschabstand für alle Daten niedrig ist, ist es wahrscheinlicher, dass anstatt der Probeninjektionsstörung eine fehlerhafte Probe oder eine fehlende Probeninjektion auftritt, wobei folglich ein derartiger niedriger Rauschabstand oft nicht einfach durch ein erneutes Ausführen der Elektrophorese

behooben werden kann. Im Ergebnis kann eine unnötige Elektrophorese ausgeführt werden, was zur Verschwendung der Siebmatrix und von Zeit führt.

[0009] Es ist eine Aufgabe der Erfindung, ein Analyseverfahren bereitzustellen, bei dem eine unnötige erneute Elektrophorese und eine unnötige erneute Probenvorbereitung verhindert werden.

Lösung des Problems

[0010] Um die Aufgabe zu lösen, enthält die Erfindung ein Verfahren zum Analysieren von Merkmalen, die in einer Probe enthalten sind, durch Elektrophorese der Probe unter Verwendung einer Kapillare und einer Siebmatrix, wobei das Verfahren enthält: einen Leseschritt zum Lesen einer Analysebedingung; einen Siebmatrix-Füllschritt zum Füllen der Kapillare mit der Siebmatrix; einen Probeninjektionsschritt zum Injizieren der Probe in die Kapillare, die die im Siebmatrix-Füllschritt geladene Siebmatrix enthält; einen Elektrophoreseschritt zum Elektrophoresieren der Probe in der Siebmatrix, wobei die Probe im Probeninjektionsschritt injiziert wird; einen Anomaliebestimmungsschritt zum statistischen Bestimmen, ob ein im Elektrophoreseschritt erhaltenes Analyseergebnis anomal ist, durch Vergleichen des Analyseergebnisses mit einem weiteren Analyseergebnis, das unter den gleichen Analysebedingungen erhalten worden ist; und einen Analysebedingungs-Einstellschritt zum Einstellen der Analysebedingung, wobei, falls im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren erneut zum Leseschritt weitergeht, nachdem der Analysebedingungs-Einstellschritt ausgeführt worden ist.

Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

[0011] Gemäß der Erfindung ist es möglich, ein Analyseverfahren bereitzustellen, bei dem eine unnötige erneute Elektrophorese und eine unnötige erneute Probenvorbereitung unterdrückt werden.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 ist eine perspektivische graphische Darstellung, die einen Überblick über eine Konfiguration einer Kapillarelektrophoresevorrichtung zeigt.

Fig. 2 ist eine Draufsicht auf die in **Fig. 1** gezeigte Kapillarelektrophoresevorrichtung.

Fig. 3 ist eine graphische Querschnittsdarstellung entlang der Linie A-A nach **Fig. 2**.

Fig. 4 ist ein Ablaufplan, der ein Analyseverfahren der ersten Ausführungsform zeigt.

Fig. 5 ist ein Ablaufplan, der ein Analyseverfahren der zweiten Ausführungsform zeigt.

Fig. 6 ist ein Diagramm, das eine beispielhafte Signalform in einem gesättigten Zustand zeigt.

Fig. 7 ist ein Diagramm, das eine vergrößerte Ansicht des Abschnitts in der gestrichelten Linie nach **Fig. 6** zeigt.

Fig. 8 ist ein Diagramm, das ein Bild zeigt, wenn eine Signalspitze geschätzt wird.

Fig. 9 ist ein Diagramm, das eine beispielhafte Signalform im Fall einer Probeninjektionsstörung zeigt.

Fig. 10 zeigt ein beispielhaftes Diagramm von Qualitätsdaten (EQ), wenn eine Probeninjektionsstörung auftritt.

Fig. 11 zeigt eine Tabelle beispielhafter Qualitätsdaten (EQ), wenn eine Probeninjektionsstörung auftritt.

Fig. 12 ist ein Ablaufplan, der ein Analyseverfahren der dritten Ausführungsform zeigt.

Beschreibung der Ausführungsformen

[0012] Nun wird anhand der Zeichnungen eine Ausführungsform der Erfindung beschrieben.

[0013] Zuerst wird eine Konfiguration einer Kapillarelektrophoresevorrichtung bezüglich der **Fig. 1** bis 3 beschrieben.

[0014] **Fig. 1** ist eine perspektivische graphische Darstellung, die einen Überblick über eine Konfiguration der Kapillarelektrophoresevorrichtung zeigt. Die Kapillarelektrophoresevorrichtung ist aus zwei Einheiten konfiguriert: einer Detektions-/Thermostateneinheit 150 auf der Oberseite und einer automatischen Probennehmereinheit 160 auf der Unterseite.

[0015] In der automatischen Probennehmereinheit 160 ist eine Y-Achsen-Bewegungsvorrichtung 85 auf einer Probennehmerbasis 80 angebracht, um eine Bewegung entlang der Y-Achse zu ermöglichen. Eine Z-Achsen-Bewegungsvorrichtung 90 ist auf der Y-Achsen-Bewegungsvorrichtung 85 angebracht, um eine Bewegung entlang der Z-Achse zu ermöglichen. Auf der Z-Achsen-Bewegungsvorrichtung 90 ist ein Probenablett 100 angebracht, wobei ein Siebmatrixbehälter 20, ein anodenseitiger Pufferlösungsbehälter 30, ein katodenseitiger Pufferlösungsbehälter 40 und ein Probenbehälter 50 durch einen Anwender auf das Probenablett 100 gesetzt werden. Der Probenbehälter 50 ist auf eine X-Achsen-Bewegungsvorrichtung 95 gesetzt, die auf dem Probenablett 100 angebracht ist, und kann sich folglich entlang der X-Achse auf dem Probenablett 100 bewegen. Ein Flüssigkeitszuführungsmechanismus 60 ist außerdem auf der Z-Achsen-Bewegungsvorrichtung 90 angebracht. Der Flüssigkeitszuführungs-

mechanismus 60 ist unterhalb des Siebmatrixbehälters 20 angeordnet.

[0016] Die Detektions-/Thermostatofeneinheit 150 enthält eine Thermostatofeneinheit 110 und eine Thermostatofentür 120 und kann das Innere der Thermostatofeneinheit 110 auf einer konstanten Temperatur aufrechterhalten. Die Detektions-/Thermostatofeneinheit 150 enthält ferner eine Detektionseinheit 130 hinter der Thermostatofeneinheit 110 und kann folglich einen Laser anwenden und ein während einer derartigen Laseranwendung erzeugtes Signal detektieren. Wenn eine Kapillaranordnung 10 durch einen Anwender in die Thermostatofeneinheit 110 gesetzt wird, wird eine Probe in der Thermostatofeneinheit 110 elektrophoresiert, während eine Kapillaranordnung 10 auf einer konstanten Temperatur aufrechterhalten wird. Zu diesem Zeitpunkt detektiert die Detektionseinheit 130 mit einer CCD-Kamera oder dergleichen ein Signal, das erzeugt wird, wenn die Probe mit dem Laser bestrahlt wird, während sie innerhalb der Kapillaranordnung 10 elektrophoresiert wird. Die Thermostatofeneinheit 110 weist außerdem eine Elektrode 115 zum Erden auf, wenn eine Hochspannung für die Elektrophorese angelegt ist.

[0017] Wie oben beschrieben worden ist, ist die Kapillaranordnung 10 an der Thermostatofeneinheit 110 befestigt. Der Siebmatrixbehälter 20, der anodenseitige Pufferlösungsbehälter 30, der katodenseitige Pufferlösungsbehälter 40 und der Probenbehälter 50 können durch die automatische Probennehmereinheit 160 entlang der Y-Achse und der Z-Achse bewegt werden, wobei nur der Probenbehälter 50 sogar entlang der X-Achse bewegt werden kann. Die automatische Probennehmereinheit 160 bewegt sich, um den Siebmatrixbehälter 20, den anodenseitigen Pufferlösungsbehälter 30, den katodenseitigen Pufferlösungsbehälter 40 und den Probenbehälter 50 automatisch mit der befestigten Kapillaranordnung 10 zu verbinden.

[0018] Fig. 2 ist eine Draufsicht auf die in Fig. 1 gezeigte Kapillarelektrophoresevorrichtung. Der anodenseitige Pufferlösungsbehälter 30, der auf das Probenblett 100 gesetzt ist, enthält einen anodenseitigen Waschtank 31, einen anodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 32 und einen Probeneinleitungs-Pufferlösungstank 33. Der katodenseitige Pufferlösungsbehälter 40, der auf das Probenblett 100 gesetzt ist, enthält einen Abfallflüssigkeitstank 41, einen katodenseitigen Reinigungstank 42 und einen katodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 43.

[0019] Der Siebmatrixbehälter 20, der anodenseitige Pufferlösungsbehälter 30, der katodenseitige Pufferlösungsbehälter 40 und der Probenbehälter 50 sind auf dem Probenblett 100 in einer in Fig. 2

gezeigten Positionsbeziehung angeordnet. Im Ergebnis enthalten die Anodenseiten-/Katodenseitenkombinationen, die mit der Kapillaranordnung 10 zu verbinden sind, den „Siebmatrixbehälter 20/Abfallbehälter 41“, den „anodenseitigen Waschtank 31/katodenseitigen Waschtank 42“, den „anodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 32/katodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 43“ und den „Probeneinleitungs-Pufferlösungstank 33/Probenbehälter 50“.

[0020] Fig. 3 ist eine graphische Querschnittsdarstellung entlang der Linie A-A nach Fig. 2, die einen Querschnitt der Kapillarelektrophoresevorrichtung zeigt, wobei Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „Siebmatrixbehälter 20/Abfallbehälter 41“ ist. Der Siebmatrixbehälter 20 wird in eine Führung 101 eingesetzt, die in das Probenblett 100 eingebettet ist, und darin festgelegt. Der Flüssigkeitszuführmechanismus 60 ist so angeordnet, dass sich ein in den Flüssigkeitszuführmechanismus 60 eingebauter Kolben 61 unterhalb des Siebmatrixbehälters 20 befindet. Während der Elektrophorese ist die rechte Seite der Kapillaranordnung 10 in Fig. 3 die Katodenseite, während ihre linke Seite die Anodenseite ist.

[0021] Die Kapillarelektrophoresevorrichtung wird durch einen Steuerabschnitt gesteuert. Der Steuerabschnitt enthält eine Steuerplatine 122 und einen mit der Steuerplatine 122 verbundenen Computer 123. Obwohl sich im beispielhaften Fall nach Fig. 1 die Steuerplatine 122 auf der Rückseite der Thermostatofeneinheit 110 befindet und sich der Computer 123 auf der Außenseite (Vorderseite) der Thermostatofentür 120 befindet, sind derartige Orte nicht darauf eingeschränkt. Gemäß den Anweisungen vom Computer 123 steuert die Steuerplatine 122 die Operationen der Hochspannungs-Leistungsversorgung 121, der Thermostatofeneinheit 110, der Detektionseinheit 130 und dergleichen. Der Computer 123 berechnet die Analyseergebnisse basierend auf den durch die Detektionseinheit 130 detektierten Signalen und weist einen Eingabeabschnitt zum Eingeben von Einstellungen (einschließlich einem später beschriebenen Assay) usw. der Kapillarelektrophoresevorrichtung und einen Ausgabeabschnitt (Anzeigeabschnitt), um die Analyseergebnisse und dergleichen anzuzeigen, auf. Die Analyseergebnisse können durch die Steuerplatine 122 berechnet werden.

Erste Ausführungsform

[0022] Ein Ablauf einer Folge von Analysen, die durch die Kapillarelektrophoresevorrichtung ausgeführt werden, gemäß der vorliegenden Ausführungsform wird bezüglich Fig. 4 beschrieben. Fig. 4 ist ein

Ablaufplan, der das Analyseverfahren der ersten Ausführungsform zeigt.

[0023] Zuerst verwendet ein Anwender die Eingabeinheit, um einen in der Folge von Analysen zu verwendenden Assay festzulegen (Schritt S200). Der Assay bezieht sich auf Informationen, die eine Betriebsbedingung für die Analyse und eine Analysebedingung definieren. Die Betriebsbedingung enthält die Laserleistung der Detektionseinheit 130, die Temperatur der Thermostatfeneinheit 110, einen Typ der Siebmatrix, die Spannung, die in einem später beschriebenen Vorlauf angelegt ist, und den Anwendungszeitpunkt der Spannung, die in einem später beschriebenen Probeninjektionsschritt angelegte Spannung und den Anwendungszeitpunkt der Spannung, wobei die Spannung in einem Elektrophoreseschritt angelegt ist, und den Anwendungszeitpunkt der Spannung, den Laserbestrahlungszeitpunkt und einen Abtastzeitpunkt während der Datenerfassung und dergleichen. Die Analysebedingung enthält eine durch die Datenpunkte oder die Basengröße spezifizierte Analysebreite, einen Signalhöhen-Schwellenwert, eine Basenaufzugs-Mobilitätsdatei, die festgelegt ist, um im Fall einer Sequenzierungsanalyse eine Sequenz zu lesen, eine Fragmentgröße, die beim Analysieren im Fall einer Fragmentanalyse verwendet wird, und dergleichen.

[0024] Wenn anschließend bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, legt der Anwender bei Bedarf eine Funktion zum Ausführen einer erneuten Analyse (Neuanalysefunktion) fest. Der Steuerabschnitt bestimmt, ob die Neuanalysefunktion freigegeben ist (Schritt S201), und führt, falls bestimmt wird, dass sie nicht freigegeben ist, die Schritte S102 bis S110 aus. Falls andererseits im Schritt S201 bestimmt wird, dass die Neuanalysefunktion freigegeben ist, führt der Steuerabschnitt die Schritte S202 bis S212 aus. Weil die Schritte S102 bis S110 die gleichen wie die Schritte S202 bis S210 sind, werden im Folgenden nur die Schritte S202 bis S210 beschrieben.

[0025] Wenn das Analyseverfahren im Schritt S202 begonnen wird, wird die Folge von Analysen ausgeführt. Gemäß der vorliegenden Ausführungsform ist eine Analyse als ein Prozess von der Probeninjektion bis zum Ende einer Elektrophorese durch Spannungsanwendung definiert. Mit anderen Worten, der Anwender kann nicht nur eine Analyse, sondern außerdem mehrere Folgen von Analysen vorgeben. Im Folgenden wird ein Fall, in dem drei Analysen, eine Analyse A, eine Analyse B und eine Analyse C, vorgegeben sind, beispielhaft beschrieben, wobei aber die Anzahl der Analysen nicht darauf eingeschränkt ist.

[0026] Wenn die erste Analyse, die Analyse A, begonnen wird, führt der Steuerabschnitt einen

Schritt des Lesens des Assays, der im Schritt S200 festgelegt wird, (Assayleseschritt) aus (Schritt S203).

[0027] Anschließend steuert der Steuerabschnitt die Thermostatfeneinheit 110, um einen Schritt zum Aufrechterhalten der Kapillaranordnung 10 auf einer konstanten Temperatur (Kapillartemperatur-Regelschritt) auszuführen, (Schritt S204).

[0028] Anschließend startet der Steuerabschnitt einen Laser der Detektionseinheit 130 (Schritt S205).

[0029] Weiterhin steuert der Steuerabschnitt die automatische Probennehmereinheit 160 und den Kolben 61, um einen Schritt zum Füllen der Kapillaranordnung 10 mit der in dem Siebmatrixbehälter 20 enthaltenen Siebmatrix auszuführen (Siebmatrix-Füllschritt) (Schritt S206). Der Siebmatrix-Füllschritt wird nun ausführlicher beschrieben. Zuerst bewegt sich die automatische Probennehmereinheit 160, so dass die Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „Siebmatrixbehälter 20/Abfallbehälter 41“ ist. Anschließend wird ein Kapillarkopf 11, der das anodenseitige Ende der Kapillaranordnung 10 ist, in den Siebmatrixbehälter 20 eingesetzt, wobei ein Ladekopf 12, der das katodenseitige Ende der Kapillaranordnung 10 ist, in den Abfallflüssigkeitstank 41 eingesetzt wird. In diesem Zustand bewegt sich der im Flüssigkeitszuführmechanismus 60 eingebaute Kolben 61 nach oben, wobei die im Siebmatrixbehälter 20 enthaltene Siebmatrix durch den Kapillarkopf 11 in die Kapillaranordnung 10 eingespeist wird. Falls die Kapillaranordnung 10 vor der Flüssigkeitszufuhr mit der Siebmatrix gefüllt worden ist oder falls die Siebmatrix ausreichend in die Kapillaranordnung 10 eingespeist worden ist und im Übermaß verbleibt, wird die Siebmatrix aus dem Ladekopf 12 in den Abfalltank 41 entleert.

[0030] Anschließend führt der Steuerabschnitt einen Vorlauf aus (Schritt S207). Spezifisch bewegt sich zuerst die automatische Probennehmereinheit 160, so dass die Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „anodenseitige Elektrophorese-Pufferlösungstank 32/katodenseitige Elektrophorese-Pufferlösungstank 43“ ist. Anschließend wird der Kapillarkopf 11 in den anodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 32 eingesetzt, während der Ladekopf 12 in den katodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 43 eingesetzt wird. In diesem Zustand legt die Hochspannungs-Leistungsversorgung 121 eine Hochspannung an die Kapillaranordnung 10 an. Der Vorlauf ist der gleiche wie die Elektrophorese nach der Probeninjektion, die später beschrieben wird, wird aber vor der Probeninjektion ausgeführt, um die Elektrophoreseleistung zu stabilisieren.

[0031] Danach führt der Steuerabschnitt einen Schritt des Injizierens der in den Probenbehälter 50 gesetzten Probe in die Kapillaranordnung 10 (Probeninjektionsschritt) aus (Schritt S208). Spezifisch bewegt sich zuerst die automatische Probennehmereinheit 160, so dass die Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „Probeneinleitungs-Pufferlösungstank 33/Probenbehälter 50“ ist. Anschließend wird der Kapillarkopf 11 in den Probeneinleitungs-Pufferlösungstank 33 eingesetzt, während der Ladekopf 12 in den Probenbehälter 50 eingesetzt wird. In diesem Zustand legt die Hochspannungs-Leistungsversorgung 121 eine Hochspannung an die Kapillaranordnung 10 an. Im Ergebnis wird die negativ geladene Probe vom Ladekopf 12 in die Kapillaranordnung 10 injiziert.

[0032] Es kann ein Reinigungsschritt ausgeführt werden, um den Kapillarkopf 11 und den Ladekopf 12, die beiden Enden der Kapillaranordnung 10 entsprechen, vor oder nach dem Siebmatrix-Füllschritt oder dem Probeninjektionsschritt zu reinigen. In diesem Fall bewegt sich zuerst die automatische Probennehmereinheit 160, so dass die Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „anodenseitige Reinigungstank 31/katodenseitige Reinigungstank 42“ ist. Anschließend wird der Kapillarkopf 11 in den anodenseitigen Reinigungstank 31 eingesetzt, während der Ladekopf 12 in den katodenseitigen Reinigungstank 42 eingesetzt wird. Die Kapillaranordnung 10 wird während einiger Sekunden in diesem Zustand belassen, was es möglich macht, ihre beiden Enden zu reinigen.

[0033] Anschließend führt der Steuerabschnitt einen Schritt des Anlegens einer Spannung an die Kapillaranordnung 10 aus, in die die Probe injiziert worden ist, um die Probe zu elektrophanieren (Elektrophoreseschritt) (Schritt S209). Spezifisch bewegt sich zuerst die automatische Probennehmereinheit 160, so dass die Anodenseiten-/Katodenseitenkombination, die mit der Kapillaranordnung 10 verbunden werden soll, der „anodenseitige Elektrophorese-Pufferlösungstank 32/katodenseitige Elektrophorese-Pufferlösungstank 43“ ist. Anschließend wird der Kapillarkopf 11 in den anodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 32 eingesetzt, während der Ladekopf 12 in den katodenseitigen Elektrophorese-Pufferlösungstank 43 eingesetzt wird. In diesem Zustand legt die Hochspannungs-Leistungsversorgung 121 eine Hochspannung an die Kapillaranordnung 10 an. Im Ergebnis ist eine Hochspannung an die Kapillaranordnung 10 auf der Katodenseite angelegt, damit ein Strom durch die Elektrode 115 über den katodenseitigen Pufferlösungsbehälter 40 und den anodenseitigen Pufferlösungsbehälter 30 zur Masse fließt, so dass eine Elektrophorese ausgeführt wird. Im Elektro-

phoreseschritt wird die Probe, die aufgrund der Molekularsiebwirkung der Siebmatrix durch die Kapillaranordnung 10 in Molekülgrößenordnung strömt, durch die Detektionseinheit 130 detektiert. Die Spannungsanwendung durch die Hochspannungs-Leistungsversorgung 121 und die Signaldetektion durch die Detektionseinheit 130 werden während eines vorgegebenen Zeitraums fortgesetzt, der in dem im Schritt S200 festgelegten Assay definiert ist.

[0034] Wenn die Elektrophorese während eines vorgegebenen Zeitraums im Schritt S209 ausgeführt worden ist, ist die erste Analyse, die Analyse A, abgeschlossen, wobei die zweite Analyse, die Analyse B, begonnen wird. In der Analyse B werden die Schritte S203 bis S209 wie bei der vorherigen Analyse A außerdem ausgeführt. Wenn die Analyse B abgeschlossen worden ist, wird die dritte Analyse, die Analyse C, begonnen. In der Analyse C werden die Schritte S203 bis S209 wie bei den Analysen A und B außerdem ausgeführt.

[0035] Wenn die Folge von Analysen, die die Analysen A, B und C enthält, abgeschlossen ist, berechnet der Steuerabschnitt alle Analyseergebnisse (Schritt S210). Falls die Neuanalysefunktion im Schritt S201 nicht freigegeben ist, endet das Verfahren, sobald alle Analyseergebnisse berechnet sind, (Schritt S213).

[0036] Falls im Schritt S201 die Neuanalysefunktion freigegeben ist, führt der Steuerabschnitt, sobald alle Analyseergebnisse berechnet worden sind, einen Schritt (Anomaliebestimmungsschritt) aus, um basierend auf den berechneten Analyseergebnissen an der Folge von Analysen und den Ergebnissen vorheriger Analysen, die unter der gleichen Bedingung (dem gleichen Assay) ausgeführt worden sind, statistisch zu bestimmen, ob ein anomales Analyseergebnis enthalten ist, (Schritt S211). Falls z. B. das Ergebnis der Analyse B einen signifikant kleineren Wert als jedes der Ergebnisse der anderen Analysen A und C aufweist, wird das Ergebnis der Analyse B als statistisch anomal bestimmt. Ein signifikant kleiner Wert unter Werten mehrerer Analyseergebnisse kann z. B. als ein Ausreißer bestimmt werden, der durch den Smirnov-Grubbs-Test erhalten wird.

[0037] Die für die Bestimmung im Schritt S211 verwendeten Analyseergebnisse enthalten zusätzlich zu den durch die Detektionseinheit 130 detektierten Signalhöhendaten Qualitätsdaten. Bei der Fragmentanalyse beziehen sich die Qualitätsdaten auf EQ, das die maximale Basenlänge innerhalb eines Bereichs angibt, der eine Basentrennung ermöglicht, während sich bei der Sequenzierungsanalyse die Qualitätsdaten auf QV 20CRL beziehen, das die maximale kontinuierliche Basenlänge mit dem durchschnittlichen QV-Wert (Basenaufzugs-Zuverlässigkeit) von mehr als 99 % in einem Fenster von 20 bp

der decodierten Sequenz angibt, wobei das Fenster von der Seite der kurzen Basen zur Seite der langen Basen verschoben worden ist.

[0038] Falls im Schritt S211 bestimmt wird, dass ein statistisch anomales Analyseergebnis enthalten ist, führt der Steuerabschnitt einen Schritt zum Erzeugen eines neuen Assays für die objektive Analyse (erster Assayeinstellschritt) aus (Schritt S212). Das Erzeugen des neuen Assays bedeutet das Einstellen des Assays, der anfänglich festgelegt worden ist.

[0039] Anschließend kehrt der Steuerabschnitt zum Schritt S202 zurück und beginnt für die Analyse mit einem anomalen Ergebnis eine erneute Analyse. Falls z. B. der Gegenstand der Anomalie die Analyse B ist, betreibt der Steuerabschnitt die Hochspannungs-Leistungsversorgung 121 usw. basierend auf dem eingestellten Assay für die Analyse B, wobei er eine der Analyse B entsprechende Probe in die Kapillaranordnung 10 injiziert und nur für die Analyse B erneut analysiert. Wenn die erneute Analyse abgeschlossen ist, werden die Analyseergebnisse erneut im Schritt S210 berechnet, wobei im Schritt S211 bestimmt wird, ob die Ergebnisse statistisch anomal sind. Falls im Schritt S211 bestimmt wird, dass die Ergebnisse nicht anomal sind, endet das Analyseverfahren (Schritt S213).

[0040] Wie oben beschrieben worden ist, stellt die Kapillarelektrophoresevorrichtung gemäß der vorliegenden Ausführungsform den Assay selbst ein, wobei sie eine erneute Analyse ausführt, falls die Ergebnisse der Folge von Analysen eine Anomalie enthalten. Selbst wenn eine Probeninjektionsstörung auftritt, kann deshalb ein geeignetes Signal detektiert werden, indem sofort eine Elektrophorese ausgeführt wird, bevor sich die Probe verschlechtert. Dies macht es möglich, eine erneute Probenvorbereitung zu vermeiden, die dem Anwender eine schwere Belastung auferlegt.

Zweite Ausführungsform

[0041] Falls gemäß der ersten Ausführungsform im Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, wird der erste Assayeinstellschritt ausgeführt, wobei aber gemäß der zweiten Ausführungsform der erste Assayeinstellschritt nicht ausgeführt wird, selbst wenn im Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, wobei eine erneute Analyse mit dem gleichen Assay ausgeführt wird. Weiterhin wird gemäß der zweiten Ausführungsform ungleich zur ersten Ausführungsform die Signalsättigung basierend auf den durch die Detektionseinheit 130 detektierten Signalthöhendaten bestimmt, wobei, falls das Signal gesättigt ist, ein zweiter Assayeinstellschritt zur erneuten Analyse mit einem neuen Assay ausgeführt wird. Weiterhin wird gemäß der

ersten Ausführungsform die Probeninjektionsstörung nur im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt, wobei aber gemäß der zweiten Ausführungsform die Probeninjektionsstörung nicht nur im Anomaliebestimmungsschritt, sondern außerdem in einem Schritt des Vergleichens der Signalthöhendaten mit einem Schwellenwert (Signalthöhen-Bestimmungsschritt) bestimmt wird.

[0042] Der Ablauf einer Folge von Analysen, die durch die Kapillarelektrophoresevorrichtung ausgeführt werden, gemäß der vorliegenden Ausführungsform wird nun bezüglich **Fig. 5** beschrieben. **Fig. 5** ist ein Ablaufplan, der das Analyseverfahren der zweiten Ausführungsform zeigt.

[0043] Zuerst verwendet ein Anwender die Eingabeinheit, um einen Assay festzulegen, die in der Folge von Analysen verwendet werden soll, (Schritt S200).

[0044] Anschließend legt der Anwender bei Bedarf eine Neuanalysefunktion fest. Der Steuerabschnitt bestimmt, ob die Neuanalysefunktion freigegeben ist (Schritt S201), wobei er, falls sie nicht freigegeben ist, die Schritte S103 bis S109 in **Fig. 4** der ersten Ausführungsform für alle Analysen ausführt, (Schritt S100), sobald die Analyse begonnen worden ist, (Schritt S102). Falls andererseits die Neuanalysefunktion im Schritt S201 freigegeben ist, führt der Steuerabschnitt die Schritte S202 bis S209 in **Fig. 4** der ersten Ausführungsform für alle Analysen aus (Schritt S300), sobald die Analyse begonnen worden ist (Schritt S202). Wenn alle Folgen der Analysen abgeschlossen worden sind, berechnet der Steuerabschnitt die Ergebnisse aller Analysen (Schritt S210). Falls die Neuanalysefunktion im Schritt S201 nicht freigegeben ist, endet das Analyseverfahren, sobald alle Analyseergebnisse berechnet worden sind (Schritt S213).

[0045] Falls die Neuanalysefunktion im Schritt S201 freigegeben ist, führt der Steuerabschnitt, sobald alle Analyseergebnisse berechnet worden sind, einen Schritt zum Bestimmen aus, ob ein Signal gesättigt ist, (Signalsättigungs-Bestimmungsschritt) (Schritt S301). Die durch die Detektionseinheit 130 im Elektrophoreseschritt detektierten Signalthöhendaten werden im Signalsättigungs-Bestimmungsschritt verwendet.

[0046] **Fig. 6** ist ein Diagramm, das eine beispielhafte Signalform in einem gesättigten Zustand zeigt, und **Fig. 7** ist ein Diagramm, das den Abschnitt in gestrichelten Linien nach **Fig. 6** vergrößert zeigt. In den **Fig. 6** und **7** ist die horizontale Achse in Einheiten der Anzahl von Datenpunkten der CCD-Kamera, während die vertikale Achse in Einheiten von RFU für die Signalthöhe (Signalintensität) ist. Wie in den **Fig. 6** und **7** gezeigt ist, ist es weniger wahrschein-

lich, dass eine Signalspitze visuell identifiziert wird, sobald das Signal gesättigt ist.

[0047] Falls im Schritt S301 bestimmt wird, dass das Signal gesättigt ist, führt deshalb der Steuerabschnitt einen Schritt zum Schätzen einer Spitze einer Signalwellenform (Signalspitzen-Schätzschritt) aus (Schritt S302). Zu diesem Zeitpunkt nähert der Steuerabschnitt die Spitze durch Anpassen mit der Gauß-Funktion, der Lorentz-Funktion oder dergleichen von einem Randabschnitt einer signalgesättigten Signalform und einer Signalform vor oder nach der Spitze an.

[0048] Fig. 8 ist ein Diagramm, das ein Bild bei der Schätzung einer Signalspitze zeigt. Wie durch die gestrichelte Linie nach Fig. 8 gezeigt ist, wird die Signalthöhe durch eine Spitzenapproximation geschätzt, während sie aufgrund der Sättigung unsichtbar gewesen ist.

[0049] Anschließend führt der Steuerabschnitt basierend auf der im Schritt S302 geschätzten Spitze des gesättigten Signals einen Schritt zum Einstellen des Assays aus, um eine Signalsättigung zu verhindern, (zweiter Assayeinstellschritt), (Schritt S303).

[0050] Der zweite Assayeinstellschritt wird nun mit einem spezifischen Beispiel beschrieben. Es wird angenommen, dass eine Signalsättigung auftritt, wenn eine ursprüngliche Probeninjektionsspannung unter Verwendung eines nicht eingestellten Assays 1,6 kV beträgt. Die durch Anpassen an die Gauß-Funktion im Schritt S302 geschätzte Spitzensignallintensität wird als 50.000 RFU angenommen. Es wird weiter angenommen, dass der Anwender eine ungesättigte Signalthöhe von 20.000 RFU als einen Zielwert festlegt. Wenn die Detektionseinheit 130 eine CCD-Kamera enthält, sollte die ungesättigte Signalthöhe etwa die Hälfte des Zählschwellwerts oder weniger betragen (z. B. etwa 30.000 oder weniger, wenn der Zählschwellwert 65.535 Zählungen beträgt), wobei der Anwender irgendeine Signalthöhe als den Zielwert innerhalb dieses Bereichs festlegen kann.

[0051] Falls 20.000 RFU als die ungesättigte Signalthöhe festgelegt sind, bestimmt der Steuerabschnitt einen Einstellfaktor von 0,4 aus 20.000 RFU geteilt durch 50.000 RFU. Der Steuerabschnitt multipliziert die ursprüngliche Probeninjektionsspannung mit diesem Einstellfaktor, d. h., $0,4 \times 1,6$ kV, um eine neue, eingestellte Probeninjektionsspannung von 0,64 kV zu erhalten. Im Ergebnis erzeugt der Steuerabschnitt einen neuen Assay mit einer geänderten Probeninjektionsspannung von 0,64 kV.

[0052] Obwohl der Assay durch das Ändern der Probeninjektionsspannung in dem spezifischen Beispiel eingestellt worden ist, kann der Assay durch das

Ändern anderer Analysebedingungen als der Probeninjektionsspannung, wie z. B. des Probeninjektionszeitpunkts (Spannungsanlegezeitpunkts), des Laserbestrahlungszeitpunkts und der Laserleistung, eingestellt werden. In jedem Fall stellt der Steuerabschnitt den Assay durch das Multiplizieren des Parameterwerts der ursprünglichen analytischen Bedingung mit dem gleichen Einstellfaktor ein.

[0053] Sobald der Assay eingestellt ist, kehrt der Steuerabschnitt zum Schritt S202 zurück, wobei er eine erneute Analyse basierend auf dem eingestellten Assay ausführt. Folglich wird die Spitze automatisch geschätzt und wird eine erneute Analyse basierend auf dem neuen Assay ausgeführt, selbst wenn der Anwender die Signalspitze aufgrund der Signalsättigung nicht visuell überprüfen kann, was es möglich macht, Daten zu erfassen, während eine Signalsättigung vermieden wird, ohne die Elektrophorese unnötig zu wiederholen. Im Ergebnis ist es möglich, eine Verschwendung der Siebmatrix und von Zeit zu vermeiden.

[0054] Falls anschließend im Schritt S301 bestimmt wird, dass das Signal nicht gesättigt ist, führt der Steuerabschnitt einen Schritt des Bestimmens aus, ob die Signalthöhe kleiner als ein vorgegebener Schwellenwert ist (Signalthöhen-Bestimmungsschritt), (Schritt S304). Falls die Signalthöhe kleiner als der Schwellenwert ist, kann die Probeninjektionsstörung auftreten.

[0055] Fig. 9 ist ein Diagramm, das eine beispielhafte Signalform in dem Fall einer Probeninjektionsstörung zeigt. In Fig. 9 ist die horizontale Achse in Einheiten der Anzahl von Datenpunkten, während die vertikale Achse in Einheiten von RFU ist. Wie in Fig. 9 gezeigt ist, werden nur die Basenlinien ausgegeben, wobei kein durch die Probe verursachtes Signal beobachtet wird. Obwohl in Fig. 9 kein Signal beobachtet wird, kann es einen Fall eines Signals geben, das teilweise extrem niedrig ist. Der in dem Signalthöhen-Bestimmungsschritt verwendete Schwellenwert wird in Anbetracht des Rauschens z. B. auf 100 RFU gesetzt. Der Schwellenwert kann basierend auf einem Rauschabstand anstelle der Signalthöhe bestimmt werden.

[0056] Falls im Schritt S304 bestimmt wird, dass die Signalthöhe kleiner als der Schwellenwert ist, führt der Steuerabschnitt einen Schritt (Anomaliebestimmungsschritt) des statistischen Bestimmens basierend auf den Ergebnissen der Folgen von Analysen usw. aus, ob ein anomales Analyseergebnis enthalten ist, (Schritt S305).

[0057] Fig. 10 zeigt ein beispielhaftes Diagramm von Qualitätsdaten (EQ), wenn eine Probeninjektionsstörung auftritt, und Fig. 11 ist eine beispielhafte Tabelle von Qualitätsdaten (EQ), wenn eine Probe-

ninjektionsstörung auftritt. **Fig. 11** zeigt die Daten, die durch 24-maliges Wiederholen der Analyse mit der Kapillaranordnung 10 mit vier Ladeköpfen 12 erhalten worden sind. In **Fig. 11** sind die vier Ladeköpfe 12 als CH1, CH2, CH3 und CH4 dargestellt. In **Fig. 10** werden die gleichen Daten wie in **Fig. 11** verwendet, wobei alle Daten ungeachtet der vier Ladeköpfe 12 linear dargestellt werden. Während das meiste der Daten von der Analyse 1 bis zur Analyse 24 etwa zwischen EQ 450 und EQ 535 liegt, zeigen einige Daten EQ 0. Null ist ein Beispiel für einen Ausreißer, wobei statistisch bestimmt wird, dass die Daten von CH4 in der Analyse 2, CH2 in der Analyse 9 und CH3 in der Analyse 22 wahrscheinlicher eine Probeninjektionsstörung zeigen, weil sie signifikant kleiner als die anderen Daten in der Folge sind. Der Ausreißer kann unter Verwendung des Smirnov-Grubbs-Tests bestimmt werden.

[0058] In dieser Weise wird durch das Vergleichen einzelner Daten mit anderen Daten, um zu bestimmen, ob die Daten statistisch anomal sind, anstatt die Daten mit einem einzigen Schwellenwert zu vergleichen, die Genauigkeit der Fehlerbestimmung verbessert. Falls z. B. alle Daten eine geringe Signalthöhe zeigen, ist eine erneute Elektrophorese keine effektive Maßnahme, weil es wahrscheinlich ist, dass es anstatt der Probeninjektionsstörung irgendeinen anderen Fehler, wie z. B. eine fehlerhafte Probe oder eine fehlende Probeninjektion, gibt. Falls jedoch die Signalthöhe nur bei einigen der Daten gering ist, gibt es wahrscheinlich eine Probeninjektionsstörung, wobei eine erneute Elektrophorese eine effektive Maßnahme ist. Der Steuerabschnitt analysiert deshalb nur die Proben für die Analyse 2, die Analyse 9 und die Analyse 22 erneut. Der für eine derartige erneute Analyse verwendete Assay kann der gleiche wie der anfangs festgelegte Assay sein. Dies ist so, weil, falls die Probeninjektionsstörung durch Luftblasen verursacht wird, die Luftblasen sogar durch eine erneute Elektrophorese unter den gleichen Bedingungen entfernt werden können, was zu einer normalen Probeninjektion führt.

[0059] Gemäß der vorliegenden Ausführungsform werden die Ergebnisse einer bestimmten Analyse mit den Ergebnissen anderer Analysen verglichen, die in einer Folge von Analysen enthalten sind, die 24-mal ausgeführt worden sind (Analyse 1 bis Analyse 24), um statistisch zu bestimmen, ob die Ergebnisse anomal sind. Die Ergebnisse einer bestimmten Analyse können jedoch anstatt mit den Ergebnissen der Folge von Analysen außerdem mit den Ergebnissen vorheriger Analysen verglichen werden, die unter der gleichen Bedingung (dem gleichen Assay) ausgeführt worden sind, um statistisch zu bestimmen, ob die Ergebnisse anomal sind.

[0060] Falls im Schritt S304 bestimmt wird, dass im Ergebnis der erneuten Elektrophorese die Signalthöhe gleich dem oder höher als der Schwellenwert ist, endet das Analyseverfahren (Schritt S213).

Dritte Ausführungsform

[0061] Gemäß der zweiten Ausführungsform wird, falls im Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, eine erneute Analyse unter Verwendung des gleichen Assays ausgeführt, wobei, falls im Anomaliebestimmungsschritt nach der erneuten Analyse außerdem ein anomales Analyseergebnis gefunden wird, die erneute Analyse unter Verwendung des gleichen Assays wiederholt wird. Gemäß der dritten Ausführungsform wird jedoch, falls im ersten Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, eine erneute Analyse unter Verwendung des gleichen Assays ausgeführt, während, falls außerdem im zweiten Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, ein erster Assayeinstellschritt ausgeführt wird. Zusätzlich wird gemäß der dritten Ausführungsform eine erneute Analyse unter Verwendung des eingestellten Assays ausgeführt, wobei, falls sogar im dritten Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, ein Schritt ausgeführt wird, um eine Anzeige auszugeben, um den Anwender aufzufordern, die Probe erneut vorzubereiten, (Neuvorbereitungs-Anzeigeschritt).

[0062] Ein Ablauf einer Folge von Analysen, die durch die Kapillarelektrophoresevorrichtung ausgeführt werden, gemäß der vorliegenden Ausführungsform wird nun bezüglich **Fig. 12** beschrieben. **Fig. 12** ist ein Ablaufplan, der das Analyseverfahren der dritten Ausführungsform zeigt. In **Fig. 12** sind jedoch die Schritte S200, S102, S100, S110, S302 und S303 in **Fig. 5** (zweite Ausführungsform) weggelassen. Im Folgenden werden nur die Unterschiede zur zweiten Ausführungsform beschrieben.

[0063] Wenn im Schritt S305 ein statistisch anomales Analyseergebnis im ersten Anomaliebestimmungsschritt gefunden wird, stellt der Steuerabschnitt den Assay nicht ein, wobei er zum Schritt S202 zurückkehrt und basierend auf dem anfänglich festgelegten Assay eine erneute Analyse ausführt. Falls im Schritt S305 außerdem im zweiten Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, führt der Steuerabschnitt einen ersten Assayeinstellschritt aus (Schritt S306).

[0064] Nun wird der erste Assayeinstellschritt mit einem spezifischen Beispiel beschrieben. Es wird angenommen, dass, wenn eine ursprüngliche Probeninjektionsspannung unter Verwendung eines nicht

eingestellten Assays 1,6 kV beträgt, ein statistisch anomales analytisches Ergebnis angegeben wird. Es wird weiter angenommen, dass z. B. ein Wert von 10 als ein Einstellfaktor zum Erhöhen der Signalstärke festgelegt wird. In diesem Fall multipliziert der Steuerabschnitt die ursprüngliche Probeninjektionsspannung mit dem Einstellfaktor, d. h., $10 \times 1,6$ kV, um eine neue, eingestellte Probeninjektionsspannung von 16 kV zu erhalten. Im Ergebnis erzeugt der Steuerabschnitt einen neuen Assay mit einer aktualisierten Probeninjektionsspannung von 16 kV.

[0065] Obwohl der Assay gemäß dem spezifischen Beispiel durch das Ändern der Probeninjektionsspannung eingestellt worden ist, kann der Assay durch das Ändern anderer Analysebedingungen als der Probeninjektionsspannung eingestellt werden, wie z. B. des Probeninjektionszeitpunkts (Spannungsanlegezeitpunkts), des Laserbestrahlungszeitpunkts und der Laserleistung. In jedem Fall stellt der Steuerabschnitt den Assay durch das Multiplizieren des Parameterwerts der ursprünglichen analytischen Bedingung mit dem gleichen Einstellfaktor ein.

[0066] Wenn der Assay im ersten Assayeinstellschritt eingestellt wird, kehrt der Steuerabschnitt zum Schritt S202 zurück, wobei er eine erneute Analyse basierend auf dem eingestellten Assay ausführt. Falls im Schritt S305 sogar im dritten Anomaliebestimmungsschritt ein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird, ist es wahrscheinlich, dass anstatt einer Probeninjektionsstörung eine fehlerhafte Probe auftritt. Der Steuerabschnitt führt deshalb einen Schritt des Ausgebens einer Anzeige, um die erneute Probenvorbereitung zu veranlassen, auf dem Anzeigeabschnitt aus (Neuvorbereitungs-Anzeigeschritt) (Schritt S307), wobei das Verfahren endet (Schritt S213). Obwohl dies in **Fig. 12** nicht gezeigt ist, endet das Verfahren außerdem (Schritt S213), wenn im Schritt S305 kein statistisch anomales Analyseergebnis gefunden wird.

[0067] Gemäß der vorliegenden Ausführungsform ist es möglich, die Probeninjektionsstörung durch das automatische Ausführen einer erneuten Analyse zu beheben, während eine erneute Probenvorbereitung so weit wie möglich vermieden wird. Obwohl gemäß der dritten Ausführungsform eine erneute Analyse einmal unter Verwendung des gleichen Assays und einmal unter Verwendung des eingestellten Assays ausgeführt wird, kann jede erneute Analyse mehrmals ausgeführt werden, solange wie sich die Probe nicht verschlechtert.

[0068] Obwohl die Erfindung hier mit den ersten bis dritten Ausführungsformen beschrieben worden ist, ist die Erfindung nicht darauf eingeschränkt, wobei verschiedene Modifikationen vorgenommen werden können.

[0069] Es kann z. B. die statistische Bestimmung unter Verwendung von Signalhöhendaten vorgenommen werden, obwohl eine statistische Bestimmung unter Verwendung von Qualitätsdaten (EQ) im Anomaliebestimmungsschritt gemäß der zweiten Ausführungsform ausgeführt wird. Gemäß einem Beispiel der Bestimmung unter Verwendung der Signalhöhendaten werden, wenn die meisten Signalhöhendaten jeweils etwa 10.000 RFU betragen, Signalhöhendaten von etwa 300 RFU als anomal bestimmt. Weiterhin kann im Anomaliebestimmungsschritt eine statistische Bestimmung unter Verwendung sowohl der Qualitätsdaten als auch der Signalhöhendaten ausgeführt werden.

[0070] Die Kapillarelektrophoresevorrichtung der ersten Ausführungsform bestimmt statistische Anomalien, um eine erneute Analyse zum Beheben einer Probeninjektionsstörung auszuführen, wobei die Kapillarelektrophoresevorrichtungen der zweiten und der dritten Ausführungsform jeweils eine erneute Analyse ausführen, um zusätzlich zur Probeninjektionsstörung eine Signalsättigung zu beheben. Die Kapillarelektrophoresevorrichtung kann jedoch eine sein, die keine Probeninjektionsstörung behebt, sondern nur eine Signalsättigung behebt.

Liste der Bezugszeichen

10	Kapillaranordnung
11	Kapillarkopf
12	Ladepfopf
20	Siebmatrixbehälter
30	anodenseitiger Pufferlösungsbehälter
31	anodenseitiger Waschtank
32	anodenseitiger Elektrophorese-Pufferlösungstank
33	Probeneinleitungs-Pufferlösungstank
40	katodenseitiger Pufferlösungstank
41	Abfallflüssigkeitstank
42	katodenseitiger Reinigungstank
43	katodenseitiger Elektrophorese-Pufferlösungstank
50	Probenbehälter
60	Flüssigkeitszufuhrmechanismus
61	Kolben
80	Probennehmerbasis
85	Y-Achsen-Bewegungsvorrichtung
90	Z-Achsen-Bewegungsvorrichtung
95	X-Achsen-Bewegungsvorrichtung
100	Probentablett

101	Führung
110	Thermostatfeneinheit
115	Elektrode
120	Thermostatofentür
121	Hochspannungs-Leistungsversorgung
122	Steuerplatine
123	Computer
130	Detektionseinheit
150	Detektions-/Thermostatfeneinheit
160	automatischen Probennehmereinheit

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 2020/0003728 [0006]

Patentansprüche

1. Verfahren zum Analysieren von Merkmalen, die in einer Probe enthalten sind, durch Elektrophorese der Probe unter Verwendung einer Kapillare und einer Siebmatrix, wobei das Verfahren umfasst: einen Leseschritt zum Lesen einer Analysebedingung; einen Siebmatrix-Füllschritt zum Füllen der Kapillare mit der Siebmatrix; einen Probeninjektionsschritt zum Injizieren der Probe in die Kapillare, die die im Siebmatrix-Füllschritt geladene Siebmatrix enthält; einen Elektrophoreseschritt zum Elektrophoresieren der Probe in der Siebmatrix, wobei die Probe im Probeninjektionsschritt injiziert wird; einen Anomaliebestimmungsschritt zum statistischen Bestimmen, ob ein im Elektrophoreseschritt erhaltenes Analyseergebnis anomal ist, durch Vergleichen des Analyseergebnisses mit einem weiteren Analyseergebnis, das unter der gleichen Analysebedingung erhalten worden ist; und einen Analysebedingungs-Einstellschritt zum Einstellen der Analysebedingung, wobei, falls im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren erneut zum Leseschritt weitergeht, nachdem der Analysebedingungs-Einstellschritt ausgeführt worden ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, das ferner umfasst: einen Signalsättigungs-Bestimmungsschritt zum Bestimmen, ob das im Elektrophoreseschritt detektierte Signal gesättigt ist; und einen Signalspitzen-Schätzschritt zum Schätzen einer Spitze einer Signalform, wenn im Signalsättigungs-Bestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Signal gesättigt ist, wobei im Analysebedingungs-Einstellschritt die Analysebedingung basierend auf der im Signalspitzen-Schätzschritt geschätzten Spitze auf eine Analysebedingung eingestellt wird, unter der kein Signal gesättigt ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei, selbst wenn im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren zum Leseschritt weitergeht, während der Analysebedingungs-Einstellschritt nicht ausgeführt wird, während, falls im Anomaliebestimmungsschritt erneut bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren zum Leseschritt weitergeht, nachdem der Analysebedingungs-Einstellschritt ausgeführt worden ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, das ferner umfasst einen Neuvorbereitungs-Anzeigeschritt zum Ausgeben einer Anzeige, um eine erneute Vorbereitung der Probe zu veranlassen, wobei nach dem Weitergehen zum Leseschritt, nachdem der

Analysebedingungs-Einstellschritt ausgeführt worden ist, falls im Anomaliebestimmungsschritt bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, das Verfahren zum Neuvorbereitungs-Anzeigeschritt weitergeht.

5. Kapillarelektrophoresevorrichtung, die umfasst: eine Kapillare, die mit einer Siebmatrix gefüllt werden soll; eine Leistungsversorgung, die eine Spannung an die Kapillare anlegt, um eine Probe zu elektrophoresieren; und eine Detektionseinheit, die ein Signal detektiert, wenn ein Laser auf die Probe angewendet wird, die in der Kapillare elektrophoresiert wird; und einen Steuerabschnitt, der die Operationen der Leistungsversorgung und der Detektionseinheit steuert und ein Analyseergebnis berechnet, wobei der Steuerabschnitt: das berechnete Analyseergebnis mit einem weiteren Analyseergebnis vergleicht, das unter der gleichen Analysebedingung erhalten worden ist, und folglich statistisch bestimmt, ob das berechnete Analyseergebnis anomal ist; und wenn bestimmt wird, dass das berechnete Analyseergebnis anomal ist, die analytische Bedingung einstellt und die Leistungsversorgung und die Detektionseinheit unter der eingestellten Analysebedingung betreibt und eine erneute Analyse ausführt.

6. Kapillarelektrophoresevorrichtung nach Anspruch 5, wobei, wenn das durch die Detektionseinheit detektierte Signal gesättigt ist, der Steuerabschnitt eine Spitze einer Signalform schätzt und die Analysebedingung basierend auf der geschätzten Spitze auf eine Analysebedingung einstellt, unter der kein Signal gesättigt ist.

7. Kapillarelektrophoresevorrichtung nach Anspruch 6, wobei, wenn das durch die Detektionseinheit detektierte Signal gesättigt ist, der Steuerabschnitt eine Anlegebedingung der Spannung an die Kapillare durch die Leistungsversorgung während der Injektion der Probe oder eine Anwendungsbedingung des Lasers durch die Detektionseinheit einstellt und folglich die Intensität des durch die Detektionseinheit detektierten Signals verringert.

8. Kapillarelektrophoresevorrichtung nach Anspruch 5, wobei, wenn bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, der Steuerabschnitt eine Anlegebedingung der Spannung an die Kapillare durch die Leistungsversorgung während der Injektion der Probe oder eine Anwendungsbedingung des Lasers durch die Detektionseinheit einstellt und folglich die Intensität des durch die Detektionseinheit detektierten Signals erhöht.

9. Kapillarelektrophoresevorrichtung nach Anspruch 5, wobei, selbst wenn bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, der Steuerabschnitt die Probe unter der gleichen Analysebedingung erneut analysiert, wobei er, falls bestimmt wird, dass ein Ergebnis der erneuten Analyse erneut anomal ist, die Probe unter der eingestellten Analysebedingung erneut analysiert.

10. Kapillarelektrophoresevorrichtung nach Anspruch 5, die ferner umfasst einen Anzeigeabschnitt, der ein Analyseergebnis anzeigt, wobei der Steuerabschnitt eine Anzeige, um die erneute Probenvorbereitung zu veranlassen, an den Anzeigeabschnitt ausgibt, wenn bestimmt wird, dass das Analyseergebnis anomal ist, selbst wenn die Probe unter der eingestellten Analysebedingung erneut analysiert wird.

Es folgen 12 Seiten Zeichnungen

FIG. 1

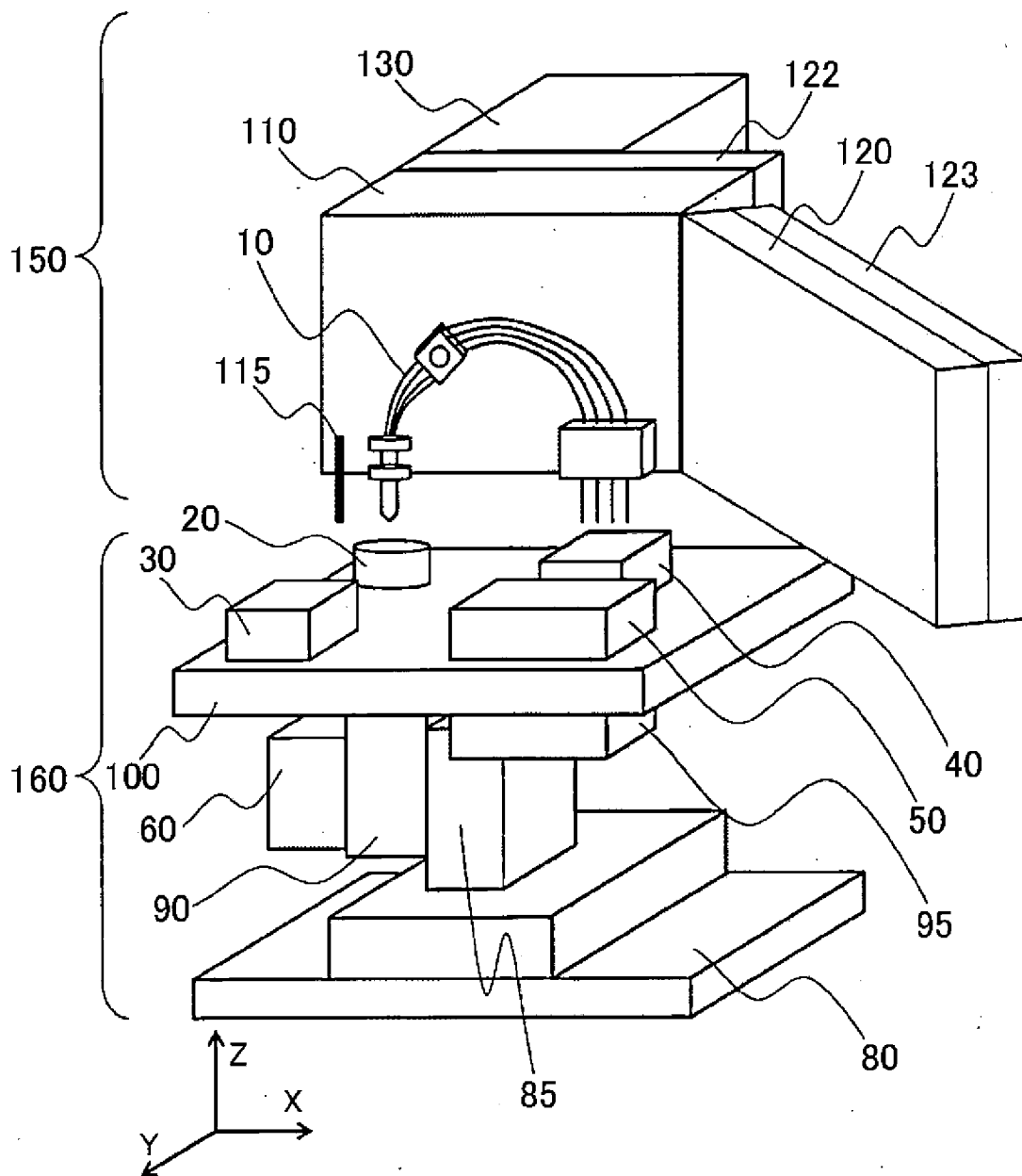


FIG. 2

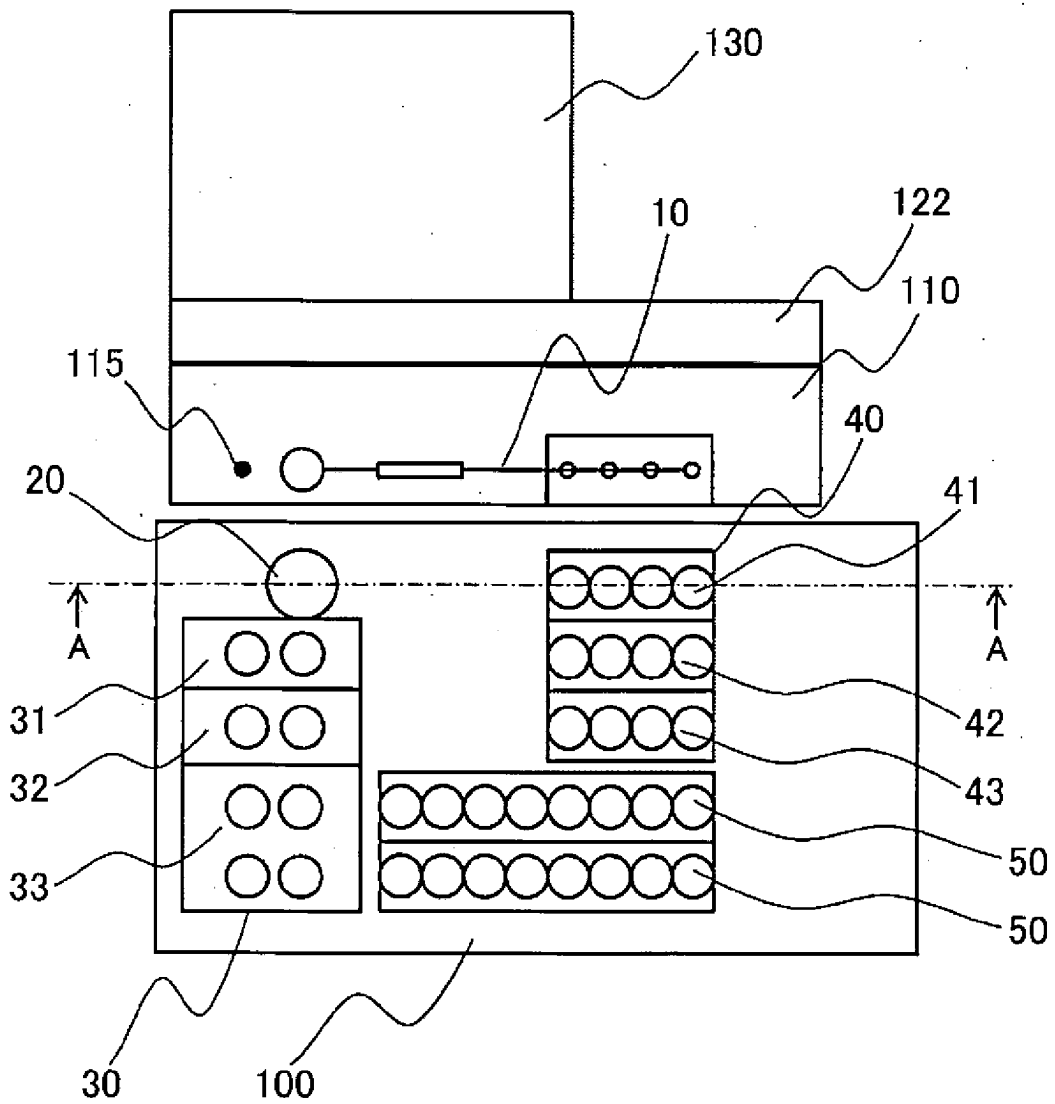


FIG. 4

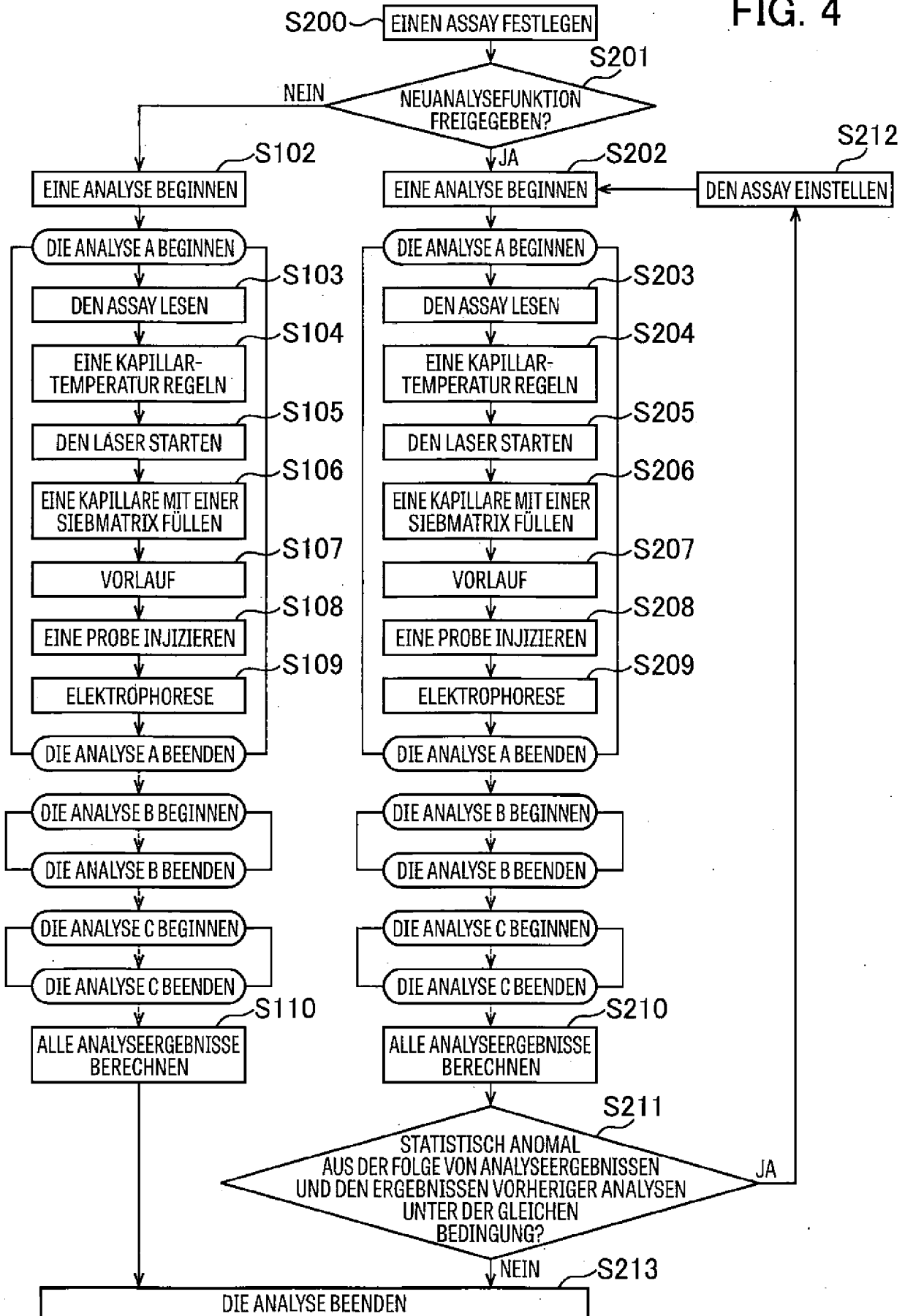


FIG. 5

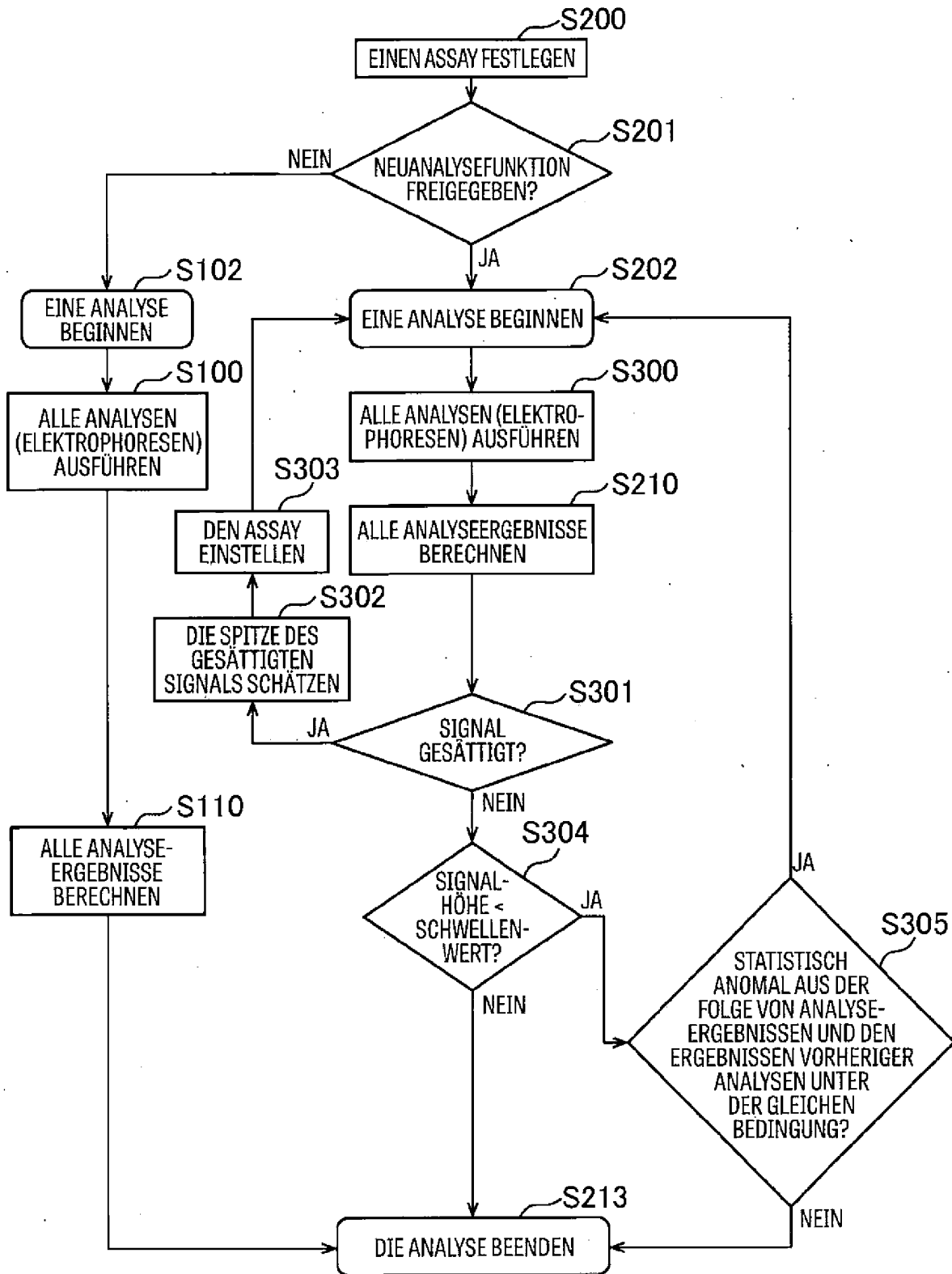


FIG. 6

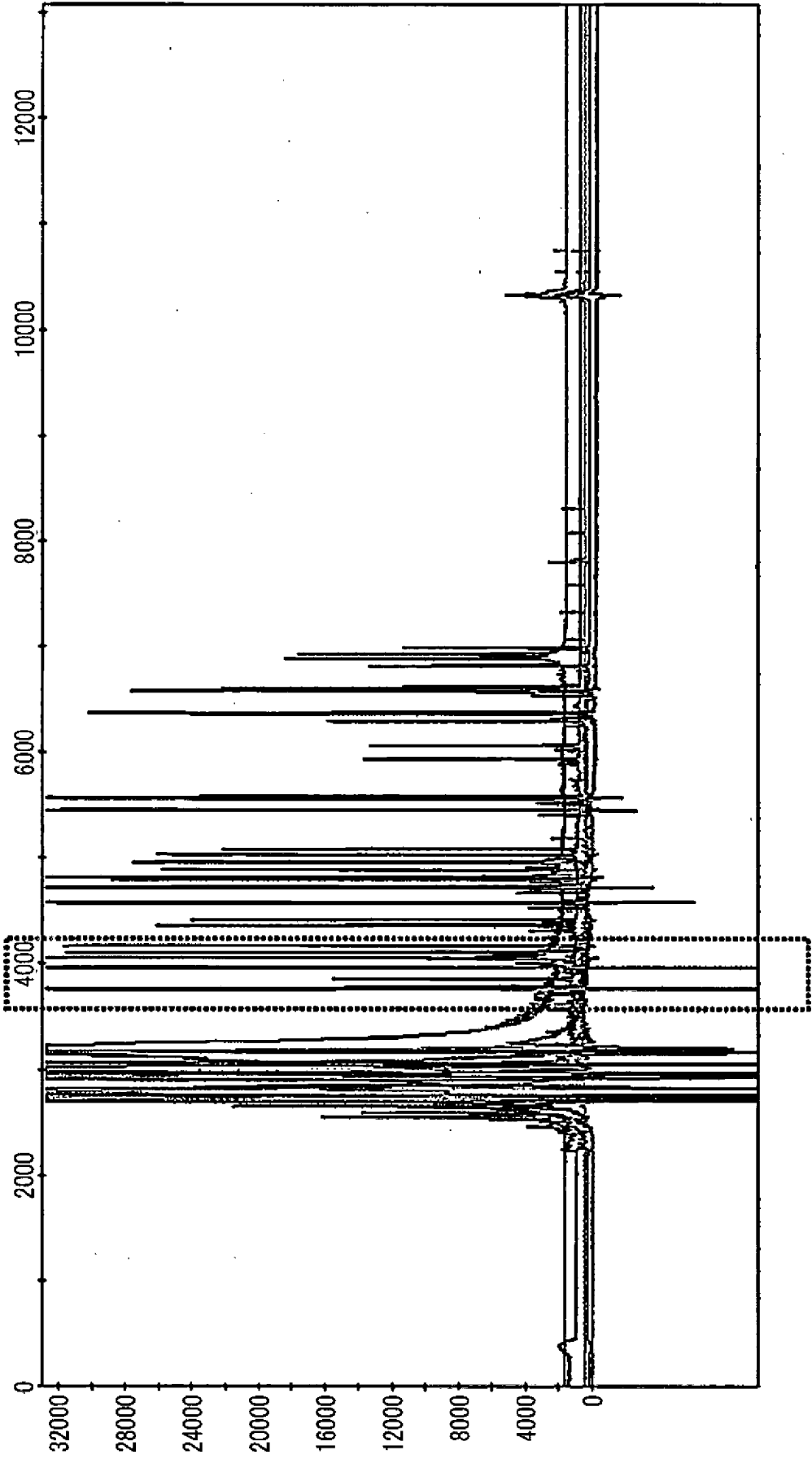


FIG. 7

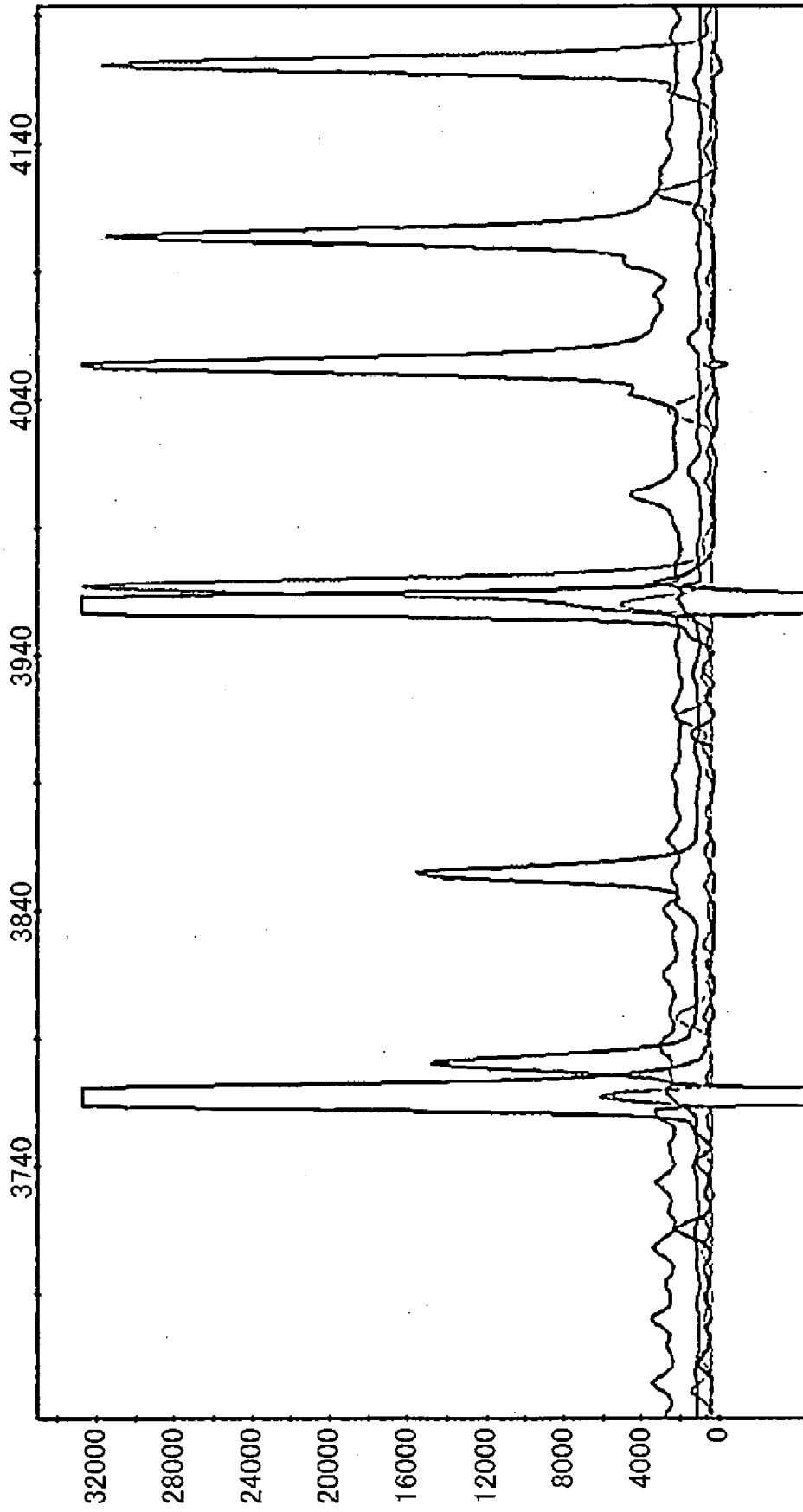


FIG. 8

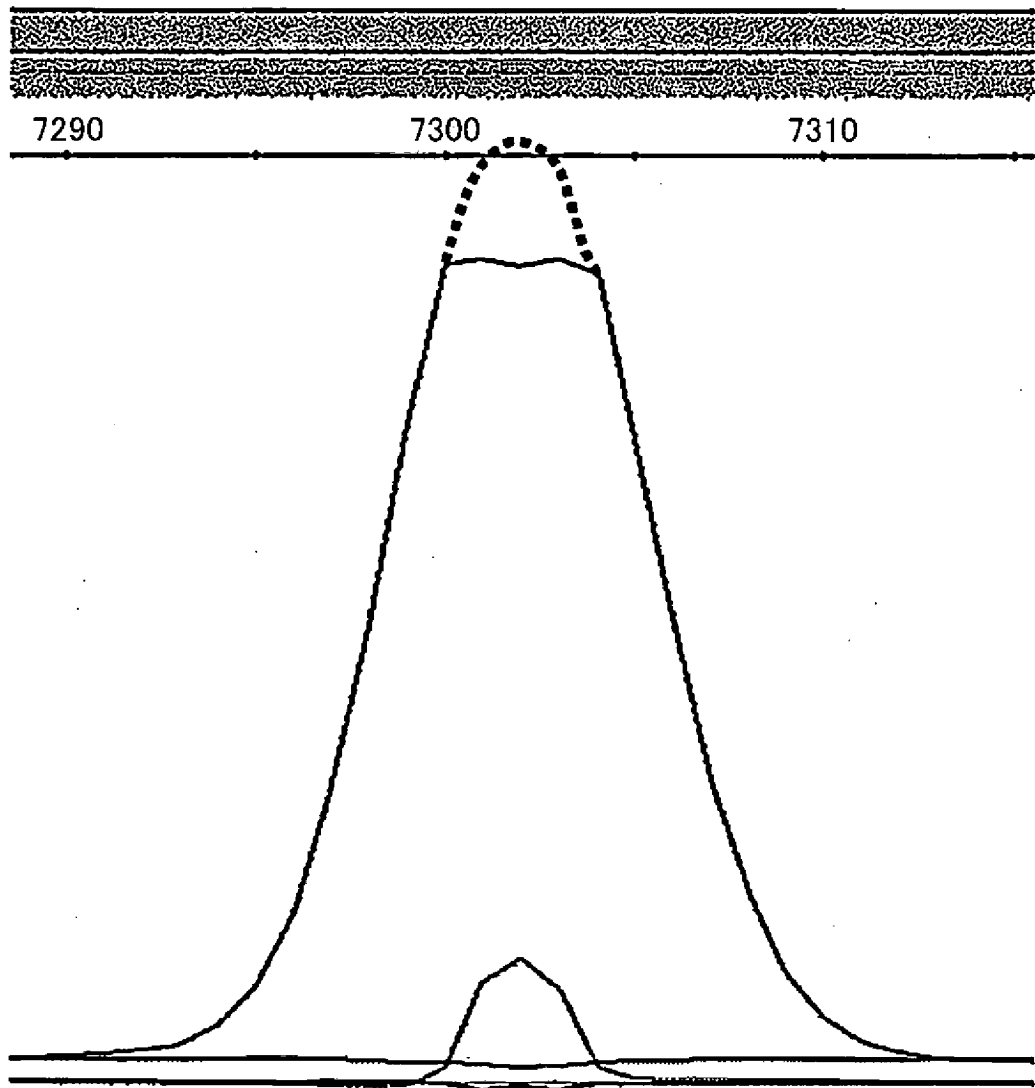


FIG. 9

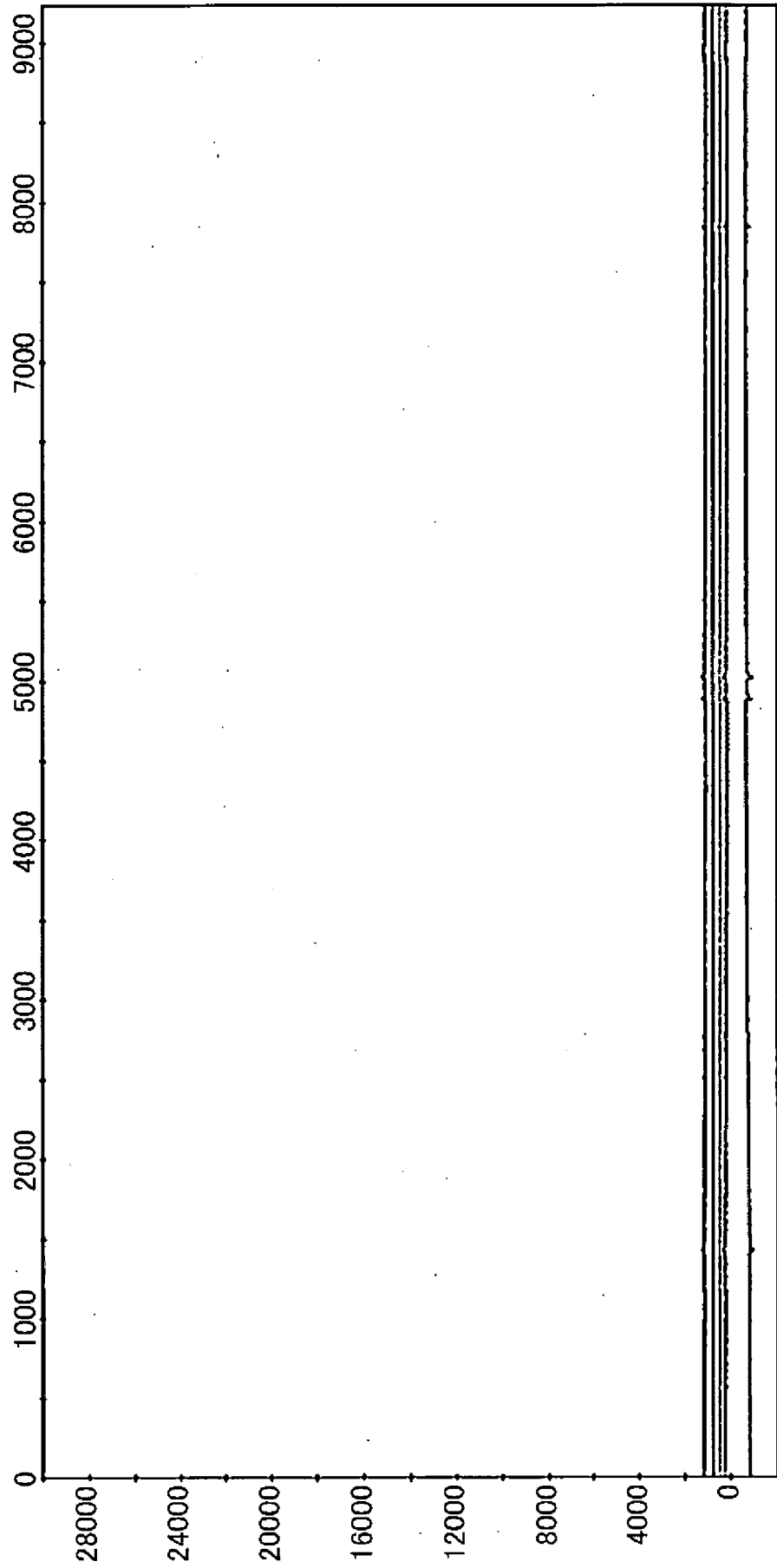


FIG. 10

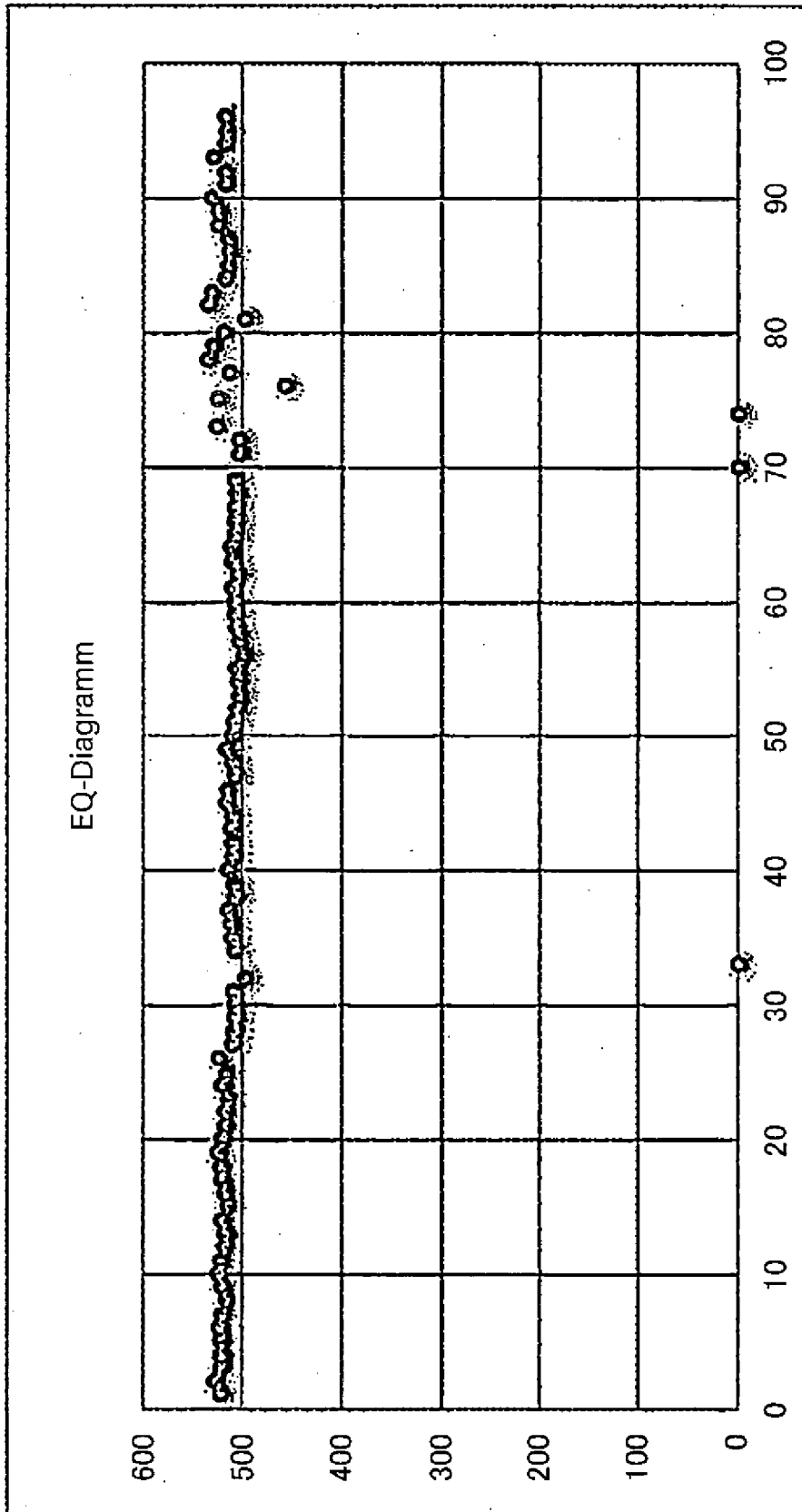


FIG. 11

		CH1	CH2	CH3	CH4
ANALYSE	1	521	516	516	527
ANALYSE	2	528	523	511	0
ANALYSE	3	522	511	509	525
ANALYSE	4	522	509	506	458
ANALYSE	5	521	508	503	513
ANALYSE	6	524	508	505	535
ANALYSE	7	521	509	507	529
ANALYSE	8	516	497	499	519
ANALYSE	9	521	0	503	498
ANALYSE	10	524	508	507	535
ANALYSE	11	522	510	507	530
ANALYSE	12	517	512	508	518
ANALYSE	13	518	515	510	515
ANALYSE	14	520	508	505	513
ANALYSE	15	515	509	510	515
ANALYSE	16	517	515	512	525
ANALYSE	17	521	510	508	524
ANALYSE	18	522	510	508	530
ANALYSE	19	524	512	507	518
ANALYSE	20	520	511	506	518
ANALYSE	21	517	516	508	529
ANALYSE	22	518	515	0	517
ANALYSE	23	515	508	504	516
ANALYSE	24	520	510	503	517

FIG. 12

