

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4355059号
(P4355059)

(45) 発行日 平成21年10月28日 (2009.10.28)

(24) 登録日 平成21年8月7日 (2009.8.7)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 35/10 (2006.01)	GO 1 N 35/06 D
GO 1 N 1/00 (2006.01)	GO 1 N 1/00 I O 1 K

請求項の数 2 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平11-230026	(73) 特許権者	591003013
(22) 出願日	平成11年8月16日 (1999.8.16)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公開番号	特開2000-88865 (P2000-88865A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公開日	平成12年3月31日 (2000.3.31)		E AKTIENGESSELLSCHAF
審査請求日	平成18年6月7日 (2006.6.7)		T
(31) 優先権主張番号	98115395.0		スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
(32) 優先日	平成10年8月17日 (1998.8.17)		グレンツァーヘルストラツセ１２４
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100066692
			弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100080263
			弁理士 岩本 行夫
		(74) 代理人	100072822
			弁理士 森 徹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分注動作の監視装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

先端が容器（１３）内の第２液体（１４）中に浸漬された分注針（１２）からの第１液体の吐出しを監視する方法において、

光源（１８）から発せられる光ビーム（１９）によって第２液体（１４）が照射され、光ビーム（１９）が容器（１３）を通過し、更に第２液体（１４）の、容器の一方の内壁から反対側の内壁へ延在する領域を通過し、

第２液体（１４）から発せられる光ビーム（１９）が受光器（２０）によって受光され、受光器（２０）は受光した光の強度に関連する強度信号（Ｕ）を出力信号によって発生し、

測定された強度信号（Ｕ）が連続的に測定され且つ記憶され、

評価されたデータが強度信号（Ｕ）の前記記憶された測定値から由来し、前記データは予め判明している閾値と比較されてその結果の信号を発生する方法。

【請求項 2】

先端が容器（１３）内の第２液体（１４）中に浸漬された分注針（１２）からの第１液体と気泡の吐出しを監視する方法において、

光源（１８）から発せられる光ビーム（１９）によって第２液体（１４）が照射され、光ビーム（１９）が容器（１３）を通過し、更に第２液体（１４）の、容器の一方の内壁から反対側の内壁へ延在する領域を通過し、

第２液体（１４）から発せられる光ビーム（１９）が受光器（２０）によって受光され

、受光器（２０）は受光した光の強度に関連する強度信号（Ｕ）を出力信号によって発生し、

測定された強度信号（Ｕ）が連続的に測定され且つ記憶され、

評価されたデータが強度信号（Ｕ）の前記記憶された測定値から由来し、前記データは予め判明している閾値と比較されてその結果の信号を発生する方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、分注動作の監視装置、特に先端が第２液体中に浸漬された分注針からの第１液体の吐出しを監視する装置に関するもので、前記装置は光ビームによって第２液体を照射し得る光源、および第２液体から放射する光ビームを受光して受光した光の強度に相当する出力信号を発生する受光器を有する。

10

【０００２】

【従来の技術】

例えば、通過する目的物を検出するための、光源および受光器を有する遮光装置は一般に知られている。さらに、液柱内に含まれる気泡は、それらの光学的密度が液柱の光学的密度と異なることによって検出可能であることが知られている。したがって、液柱内の気泡は基本的に適当な遮光装置によって検出可能である。この目的の装置はたとえばWO-A-97/33154号明細書に記載されている。

【０００３】

20

液体解析用自動解析装置に関して、これらの液体が、分注針内への吸入およびそこからの吐出しによって、例えば、最少限１から２マイクロリットルの少量で処理されることが周知である。

【０００４】

【発明が解決しようとする課題】

解析処理において、針内の気泡発生は、そのような気泡が吐出される液体の量に強く影響し得るため、エラーの重大な原因を構成する。

【０００５】

従って本発明の主目的は、本明細書の導入部分に記載された種類の装置であって、解析誤差を防止するため高い制度で分注針内への液体の吸入およびそこからの吐出しを監視できる前記装置を得ることにある。本発明の別の目的は、この効果を非接触光学装置によって得ることである。

30

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、この目的は前記受光器が連続的に強度信号を発生するように構成された上記種類の装置によって達成され、前記装置はさらに、

前もって決定された閾値を記憶する第１記憶装置、

受光器によって発生された強度信号およびそこから誘導される評価変数を記憶する第２記憶装置、および

前記評価変数を前記閾値と比較しその結果出力信号を発生する少なくとも一つの論理回路を有する。

40

本発明による装置の好適な実施例は、従属項に記載されている。

【０００７】

本発明による装置によって得られる利点は、とくに、自動解析装置において、従来よりも実質的に一層信頼性がある測定を実施することができ、それによりそのような測定の情報内容および有用性を著しく改善し得ることである。

【０００８】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の好適な実施例を添付図面を参照して例示として一層詳細に説明する。

図１に示されたように、分注針１２は吐出されるべき第１液体１１を收容している。針１

50

2は容器13内に挿入され、その先端は第1液体11とは異なる第2液体14内に浸漬されている。吐出される液体11は第2液体14と混合するためのものである。分注針12は可撓管15に連結され、可撓管15は圧力の変動によって液体の吐出しと吸入を個々に制御することができる。分注針12は最少量1マイクロリットルのサンプル液体11を吐出する。

【0009】

可撓管15は、容積が明瞭に確定できる第1液体11上に分離気泡17を収容し、分離気泡17は第3の補助液体16から第1液体11を分離し、補助液体16は常に分注針12の上部に存在して水圧作用を呈している。針12の先端は保護気泡27を収容し、保護気泡27は第1液体11まで延長して實際上分注針12の内部を外部から分離して第1液体11の一部の突然の吐出しを防止する蓋の作用をしている。

10

【0010】

図1に示された装置は、光源18、たとえば近赤外範囲の(たとえば約900nmの波長の)光ビームを射出するLED(発光ダイオード)、ならびに関連する受光器20を有する。受光器20は電子検出回路22に接続されている。光ビーム19は比較的大きいかつ斜めのビームの形式で容器13およびその中に収容されている液体14を通過し、そこで気泡発生の際気泡壁における全反射は、受光器20によって受光される光強度の大きい変化をもたらす。いかなる干渉性の背景からの輻射をも除去するため、受光器20はスクリーン21によって外部から遮蔽されている。このようにして、針11によって第2液体14内に吐出される最少の個々の気泡でさえもそれらがゆっくり上昇する間に検出することができる。

20

【0011】

図2は、二つの異なった場合での、時間tの関数として受光器20によって得られる出力信号/強度信号の典型的な挙動を示す。意図した通常の場合、所要量の第1液体11には、液体が分注針12に収容されるとき気泡は存在しない。実線28はこの場合の出力信号Uの通常の経過を示す。吐出し操作の開始後保護気泡27の吐出しに相当する、小さい深さの第1の局部的極小値31が現れる。続く局部的極大値32は、第1液体11の吐出しに相当する。液体11が完全に分注針12から吐出されるや否や、分離気泡17の一部が続き、これにより第2の一層深い極小値33を生ずる。

30

【0012】

破線29は第2の具合の悪い場合における出力信号Uの典型的な挙動を示し、液体はほとんどまたはまったく存在しないが、主に分注針12から出る空気が第2液体14に導入される。この第2の場合、ただ一つの極小値34が現れ、その深さは第1の場合の主要極小値33の深さとほぼ同一である。實際上、曲線U対Tは形状をどのようにも大きく変化することができ、それらは図2に示された曲線28および29の形状を混合したものにそれぞれ相当する。

【0013】

図3は、検出回路22のブロック線図を示す。この回路22は、第1記憶装置41および第2記憶装置42ならびに二つの論理回路43および44を有する。検出回路22は、受光器20から測定された信号 U_n を受信し、線45上に制御信号EまたはFを出力する。

40

【0014】

記憶装置41には、図2に示された典型的な強度対時間線図に相当する基準値が記憶されている。これらの基準値は好適には閾値Sとして役立つ。

【0015】

記憶装置42には、強度値すなわち分注針12からの液体11の吐出しの途中で検出された測定値 U_n (n:連続番号)が連続的に記憶され、そこで各一連の測定値は処理時に常に利用可能である。静的変化を混乱する作用を減少するため、記憶装置42に記憶された測定値 U_n は好適には濾波された測定値で、濾波作用は例えば5個の連続した個々の値を平均することによって得られる。

【0016】

50

第1論理回路43は好適にはかつ連続的に、連続した(多分濾波された)測定値 U_n から、差値 $dU_n = U_n - U_{n-1}$ を演算する。これらの差値と時間差 dt の商すなわち dU_n / dt は、図2に示された曲線の各傾斜に相当する。これらの傾斜、とくにそれらの平均値およびそれらの時間的位置は、すでに重大な推論に帰結する。しかしながら、さらに、一連の差値 dU_n も各強度対時間線図の極小値および極大値のいずれか一方または双方を決定することができ、強度値自体も極限点(極大点または極小点)における関連する強度を決定できる。例として、図4は傾斜 $b_{12} = t_1$ と t_2 との間に含まれる極小値に対する(dU / dt)を示している。極限点に関する傾斜は第1評価変数 B_m (ここに $m = 1, 2, 3$, 等)を構成する。好適な実施例において、極限点における強度値も評価変数 B_m として使用可能である。

10

【0017】

積分値 A が別の評価変数を得るため使用される。このため、図2による強度対時間線図によって画定される面が決定される。図4は図2の線図に相当する各線図を示す。積分値 A_m は、時間 t_1 に始まり所定時間 t 後に終点 t_3 に終わる各線図曲線上方の面に相当する。積分値 A_{tot} は、上記の点 t_1 および時間 t によって画定される関連する長方形の面に相当する。これらの各積分値の比率 A_m / A_{tot} は付加的评价変数を構成する。

【0018】

第2論理回路44において、各評価変数は第1記憶装置41において利用し得る閾値と比較される。下記に記載される基準が満足されるや否や、論理回路44は終了信号 E またはエラー信号 F を線45上に発生する。

20

【0019】

好適な実施例において、論理回路43, 44および記憶装置41, 42は、それらがゼロ点調節を実施し得るように構成されている。

【0020】

検出回路22は通常のように、たとえば演算増幅器を使用する、個々の回路から構成することができる。しかしながら、好適な実施例において、検出回路22は関連する記憶装置を含むプログラム制御処理装置であり、論理回路43, 44は特殊な直列に接続されるプログラムルーチンによって実現される。

【0021】

この点において、図5は検出回路22の全機能を示すきわめて簡単な流れ図を示している。受光器20によって発生された強度値 U_n は、記憶装置42に未処理データとして記憶される。第1処理段階において、それらは上記評価変数 B_m , A_m / A_{tot} を演算するのに役立つ。その後、基本的に二つの決定段階が、主として第1評価変数 B_m が記憶された閾値 S によって決定される状態に相当するか否か、また積分値の比率 A_m / A_{tot} が別の閾値 S_m を超過していないかを決定するために、実施される。もし決定がエラーのない分注の状態に相当すると回答するならば、正の終了信号が発生する。そうでなければ、エラーが発生しているかも知れず、この場合エラー信号 F が得られる。このエラー信号 F は、ハードストップ信号または分注工程の反復をトリガする。

30

【0022】

本発明による装置を完全に作動するため、閾値 S は比較し得るサンプルによって前もって決定されるものと理解される。さらに、ゼロ点調節が少なくとも各初期化の後に必要である。これにより、第2液体14の容積差および透明度差、液体11および/または14の屈折率および/または粘性の差、容器13の容積差のような、外乱要因を除去または最小にする。

40

【0023】

本発明による装置の有利な特性は、主として、多数の一連の測定結果の知的評価よりなる、ほぼ動的の原理の結果である。さらに、二つの異なった種類の値、すなわち一つは傾斜 dU_n / dt およびもう一つは積分値 A 、が使用されることは重要である。起り得るエラーを検出する可能性は、それによりいちじるしく増大する。

【0024】

50

光源 18 および受光器 20 の物理的構造に関連する、ならびに検出回路 22 による信号の処理に関連して様々な変形態様は、記載された発明の範囲内において可能である。そのような変形態様はたとえば選択された構造またはそれぞれ使用された光の波長、または比較されるデータの選択および検出、基本的流れ図等に適用される。

【0025】

以上、要するに分注動作の監視装置、特に先端が第2液体 14 に浸漬された分注針 12 からの第1液体 11 の吐出しを監視する装置を以上で説明した。装置は、その通路が第1液体 11 の通路の横断方向である光ビーム 19 の光源 18、および実際に受光した光の強度に相当する出力信号を発生する光ビームの終点における受光器 20 を有する。受光器 20 は測定された信号 U_n に相当する強度信号を発生するように構成されている。

10

【0026】

装置はさらに前もって決定された閾値 S を記憶する第1記憶装置 41、測定された信号 U_n に相当する瞬間的な強度信号およびそこから発生される評価変数 B_m , A_m / A_{tot} の第2記憶装置 42、および評価変数 B_m , A_m / A_{tot} を閾値と比較して、最終結果信号 E , F を発生することが可能な少なくとも一つの論理回路 43, 44 を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による装置の基本的構造。

【図2】強度対時間特性線図。

【図3】受光器に接続された電子回路のブロック線図。

【図4】強度積分

20

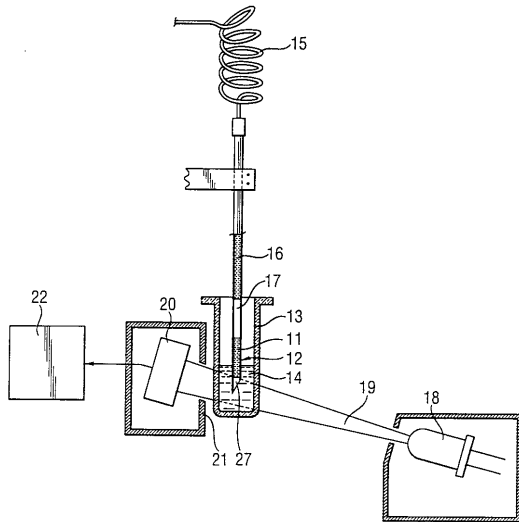
【図5】流れ線図。

【符号の説明】

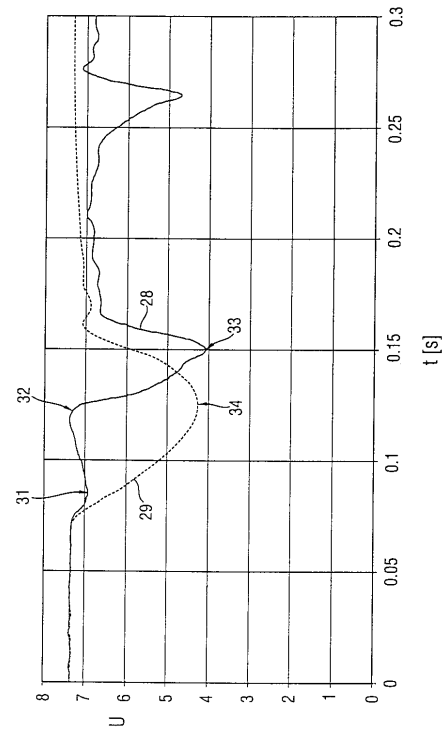
- 11 第1液体
- 12 分注針
- 13 容器
- 14 第2液体
- 15 可撓管
- 16 補助液体
- 17 分離気泡
- 18 光源
- 19 光ビーム
- 20 受光器
- 21 スクリーン
- 22 電子検出回路
- 27 保護気泡
- 28, 29 出力信号 U
- 33, 24 信号極小値
- 41, 42 記憶装置
- 43, 44 論理回路

30

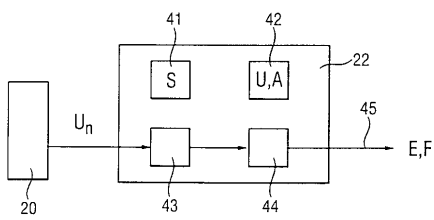
【図 1】



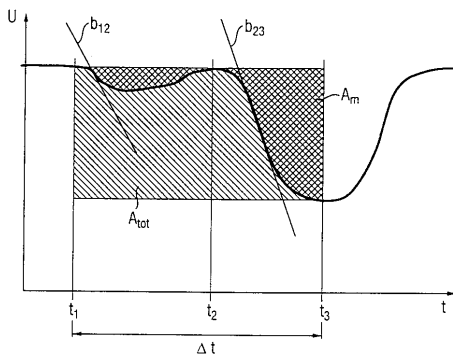
【図 2】



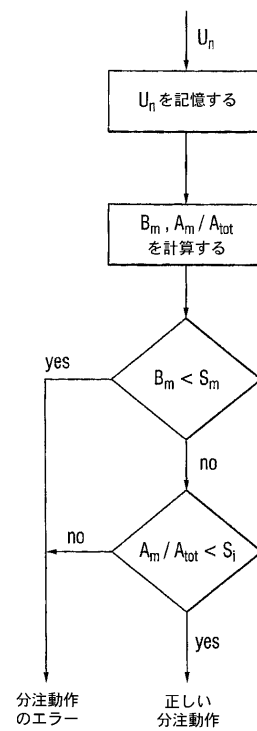
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

- (72)発明者 クラウディウス ブルクハルト
スイス国 ルツエルン, バムベルクシュトラーク 3 6
- (72)発明者 フリッツ ゲードル
スイス国 ロトクロイツ, シェーンゲルント 2 0
- (72)発明者 レト ゼーホルツアー
スイス国 イメンゼー, エイフリシュトラーク 1 6

審査官 高 見 重雄

- (56)参考文献 特開昭57-208461(JP, A)
特表平10-506998(JP, A)
実開平06-007054(JP, U)
特開昭54-164176(JP, A)
実開平05-002055(JP, U)
国際公開第97/033154(WO, A1)
特開平03-025351(JP, A)
特開平08-136438(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/10
G01N 1/00