

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4293710号
(P4293710)

(45) 発行日 平成21年7月8日(2009.7.8)

(24) 登録日 平成21年4月17日(2009.4.17)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 35/10 (2006.01)	GO 1 N 35/06 C
GO 1 F 23/26 (2006.01)	GO 1 F 23/26 A
GO 1 N 35/02 (2006.01)	GO 1 N 35/02 G
GO 1 N 35/04 (2006.01)	GO 1 N 35/04 A

請求項の数 2 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2000-127593 (P2000-127593)	(73) 特許権者	591005589
(22) 出願日	平成12年4月27日 (2000.4.27)		ロッシュ ディアグノスティクス ゲゼル
(65) 公開番号	特開2000-338117 (P2000-338117A)		シャフト ミット ベシュレンクテル ハ
(43) 公開日	平成12年12月8日 (2000.12.8)		フツング
審査請求日	平成17年8月5日 (2005.8.5)		ドイツ連邦共和国、68305 マンハイ
(31) 優先権主張番号	19919305.3		ム、ザントホーフアー シュトラーセ 1
(32) 優先日	平成11年4月28日 (1999.4.28)		16
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100065226
			弁理士 朝日奈 宗太
		(74) 代理人	100098257
			弁理士 佐木 啓二
		(72) 発明者	カールーハインツ マン
			ドイツ連邦共和国、デー-82362 バ
			イルハイム、タッシローリンク 26
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 分析装置の液体移送のための方法およびデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体移送カニューレ（5）と、容器（2）に充填された分析液（4）内で該液体移送カニューレ（5）の浸入を検知するための容量性液位検知器とを備え、前記液位検知器が、信号電極、対向電極および該信号電極と対向電極とのあいだの容量の変化を検知するための検知回路（26）からなる分析装置用液体移送デバイスであって、
制御電極（15）として機能する前記液体移送カニューレ（5）が、さらに制御電極（14）を有し、該2つの制御電極（14、15）のあいだに測定部（16）が形成され、該2つの制御電極（14、15）が、
該測定部（16）を主として液体移送カニューレ（5）の内側に通すように配置され、
前記2つの制御電極のうちの少なくとも1つが、液体移送カニューレ（5）の先端部（5a）の下端縁から上方に距離をおいて配置され、
前記検知回路（26）が制御デバイス（32、36）を備え、
該制御デバイス（32、36）が、前記液体移送カニューレ（5）の測定部（16）が分析液（4）によって充填されたときに発生する抵抗（R）の変化を検知すべく構成されてなる
ことを特徴とする前記液体移送デバイス。

【請求項 2】

分析ユニットの液体移送デバイスの液体移送カニューレ（5）内への分析液（4）の吸入を制御する方法であって、

前記液体移送カニューレ（５）の、容器（２）内に充填された分析液への浸入が容量性の液位検知器によって検知され、該液位検知器が信号電極と、対向電極と、該信号電極および対向電極のあいだの容量の変化を検知する検知回路とからなり、
前記液体移送カニューレ（５）を分析液によって充填することを制御するために、液体移送カニューレ（５）の制御電極（１４、１５）間に形成された測定部（１６）の抵抗（Ｒ）における変化が制御デバイス（３２、３６）によって制御され、
前記制御電極（１４、１５）が、測定部（１６）を主として液体移送カニューレ（５）の内側に通過させるように配置され、前記制御電極の少なくとも１つ（１４）が、前記制御電極（１５）の１つを形成する液体移送カニューレ（５）の先端部（５a）の下端縁から上方に距離をおいて配置されてなる

10

ことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、液体移送カニューレと、容器に含まれた分析液内への該液体移送カニューレの液浸を検知するための容量性液位検知器とを有する分析ユニット用の液体移送デバイスであって、前記液位検知器が信号電極、対向電極および該信号電極と対向電極とのあいだの容量の変化を検知するための検知回路を有する液体移送デバイスに関する。本発明は、また液体移送カニューレ、すなわち適切に設計された液体移送カニューレ内への分析液の吸い込みを制御するために関連づけられた方法に関する。

20

【０００２】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

体液（とりわけ血液）を分析するために用いられる分析装置において、液体移送デバイスは分析液（とりわけ液体サンプルまたは試薬）を移送するために要求される。一般的な液体移送デバイスは、たとえばピペットである。ピペットは第１の容器の外でサンプルまたは試薬を吸い込み、第２の容器のみならずディスペンサに放出ために用いられ、液体移送カニューレはホースを介して容量の大きい液体のストック(stock)に接続されている。該液体のトック槽はポンプデバイスによりカニューレを介して吐出され得る。

【０００３】

本発明に関連して、一般的に液体移送デバイスとは、液体移送カニューレを用いて、あらゆる種類の液体移送作用（すなわち、液体の吸入および／または排除）を奏する分析装置において、分析液内への液浸を促進するあらゆるデバイスをいう。当該液体移送カニューレは、たとえば中空ニードルであり、中空ニードルは、通常、金属または合成樹脂から製造された薄いチューブから構成される。液体移送カニューレは以下、「カニューレ」ともいう。他の知られた形態は、使用ののち新しいものと取り換えられ得る使い捨ての投与先端部(dosing tip)である。投与先端部は、必要に応じて断面が変化する管状またはテーパ形状の形状を有することができ、金属または合成樹脂から製造され得る。

30

【０００４】

ニードルが分析液中に深く沈められるとき、比較的多量の液がニードルの外側に残っている。その結果、投与の正確さが低下され得るだけでなく、過度の液が他の液を汚染し、その後ニードルが汚染された他の液中に沈められる（これが、いわゆる「キャリーオーバー(carry-over)」である）か、または経済的でないほどに大量の洗浄液が必要となるという問題がある。

40

【０００５】

没水深さの監視を改善しうるために液体移送デバイスには、カニューレの分析液中への液浸の検知のための検知デバイスが設けられる。当該検知デバイスとしては、通常、液位検知器またはLLDが用いられる。ニードルの先端が分析液内に数ミリメートル程度液浸したとき、没水運動を停止するために、液位検知器は、カニューレを分析液中に没水させるために用いられる垂直方向駆動装置に接続されている。キャリーオーバーの問題を防止することに加えて、診断に影響を及ぼす測定誤差へと導き得る空気の吸入されないことを確

50

実にしなければならない。このため、最小の没水深さが維持されなければならない、この深さは約0.1mm～5mmであり得る。

【0006】

カニューレの垂直位置は、同時に、個々の容器内の液体のレベル（液位）の表示を与える。このため、液位検知器は、個々の容器内の液体の量の監視を測定し、たとえば試薬の供給が過多になると、試薬ボトルが交換されなければならないことを伝えるための信号を出す。

【0007】

液位検知器の構成の従来の原理は、カニューレと、該カニューレの先端に設けられた電極とのあいだの電気抵抗の測定に基づいている。カニューレと電極とは、互いに電氣的に絶縁されているため、両者のあいだの電気抵抗は、乾燥状態ではひじょうに高い。カニューレおよび電極が没水されたとき、サンプル液は導電性の接続を与え、その結果、電気抵抗が突然変化する。この信号は簡単な電子機器を用いて信頼し得る程度に検知され得る。しかしながら、この方法には、カニューレおよび電極が液中に浸入されなければならない、過度の液体が不可避免的に残るという欠点がある。キャリーオーバーおよびこれに関連して減少した正確さにかかわる叙上の問題は、使い捨ての投与先端部が用いられるときは別であるが、かかる欠点により惹起する。

【0008】

この点において容量性の液位検知器は優れている。液中へのカニューレの浸入のための検知信号は、交流電源を含む電子式回路を経由して2つのセンサー電極のあいだの電気容量の変化によって与えられる。第1の電極は、通常、カニューレ自体（金属から製造されるか、または導電性を有するように金属化された合成樹脂から製造される）であり、交流電源（信号電極）の熱端子(hot terminal)に接続されている。通常接地されている対向電極は、従来のデバイスの液体容器の外側に設けられている（容器の底の下側および容器の側壁の回りに部分的に設けられている）。この電極は、通常、容器支持部の一部である。カニューレの先端が液中に浸入すると、信号電極と対向電極とのあいだの容量は変化するが、これは液体の導電性および誘電特性に帰する。

【0009】

かかるタイプの液位検知器は、ヨーロッパ特許出願公開第0164679号公報、米国特許第4,818,492号明細書およびヨーロッパ特許出願公開第0355791号公報に記載されている。かかる公報にはより詳細な説明が含まれており、本明細書にそれらの完全な開示が盛り込まれている。

【0010】

容量性の液位検知器の根本的な問題は、流体中に浸入した際の容量の変化が、たとえば、接続ケーブルと増幅器の入力部との「干渉容量(interfering capacitance)」などの他の避けられない容量と比較してきわめて小さいことである。それゆえ、有用な信号と干渉信号との比率は小さい。これによる特定の問題は、干渉容量の一部が一定でなく、時間関数として比較的急激に変化し得ることである。運動している物体（すなわち、自動化された分析システムの一部、該システムを用いている人の手や体の一部）によって惹起される容量性の干渉の場合に、この問題が惹起する。複数の運動する要素を有する全自動の分析装置の場合、かかる干渉は実際上避けられない。

【0011】

ヨーロッパ特許出願公開第0355791号は、膜(membrane)が接触する際に基準信号を調整し、ニードルのその後の下向きの運動のあいだ固定された基準信号に対する差異を検知することによって、この種の特定の問題（蓋を閉塞している膜による干渉）に言及している。この方法は特定の問題に向けられている。基準信号の固定と液面の検知とのあいだで変化する干渉容量は検知における誤差へと導く。

【0012】

米国特許第4,818,492号明細書に記載された液面検知器は、ブリッジ回路の助けでリードの干渉容量のために補償している。他の容量性の干渉は、これによって解消され

10

20

30

40

50

ないが、この特定の形態における不適切な検知へと導く虞がある。

【0013】

干渉に対して改善された抵抗と、より信頼できる操作性を有する液位検知器を有する分析装置用液体移送デバイスはヨーロッパ特許出願公開第0555710号公報から知られている。この公報は、液体移送カニューレを含み、電圧ホロワ回路に接続された補償回路を経由した能動的なシールドを有する同軸状電極の形態を提案している。その有利な改良において、追加の遮蔽電極が一定のポテンシャルの対向電極として機能している。

【0014】

能動的に遮蔽し、基準電極を伴う当該同軸状の形態（とりわけ、3軸の形態）は、特に調整や修正をすることなく、かつ周辺の装置の構造上の細部から独立して、液体の充填量および誘電特性やカニューレにより到達され得る装置内のすべての位置での液位の検知を促進する。信号の経路は、ニードル先端から容量的に液面へ、そして液面に沿った概念上の導電体に沿うこの点から容量的な信号経路を経由して、付随する基準電極まで導き、その結果、液柱の下部は無視できる効果を奏するので、これは正しい。それゆえ液位検知器は、先端近傍における容量の変化に対してきわめて鋭敏に反応するので、環境上の影響はそれほど検知を歪曲することはない。

【0015】

しかしながら、液体移送ニードルの先端の近傍における極端に良好な感度が不利でもあり得ることが分かった。なぜなら、ニードルの先端がまだ液体の実際の表面に達していないときでさえ、先端近傍のすべての湿ったフィルムは、圧縮性のファームフルード(firm fluid)として検知されるからである。これを回避するために、予測し得る充填レベルでの引き続く変位または複数の挿入、圧力測定もしくは確からしさ(plausibility)のチェックなどの特別の複雑なエラー校正策が開発されることができ、適用される。

【0016】

とくに、フォームまたは石鹸の泡状の構造は、液面の検知を歪曲し得る液体のフィルムを構成し得る。かかる構造は、比較的短寿命であり、液体移送ニードルの貫通によって破壊されるとは限らない。かかるフォーム層または石鹸の泡状の構造は、たとえば血清プラスマの抽出用の血液サンプルの遠心操作のあいだ、薬のラックパック(rack-pack)の輸送のあいだ、ストレプタヴィディン(streptavidin)によって被覆されたいわゆるビーズの懸濁または攪拌によって純血種のサンプルを振り動かすときに起こる。このタイプのフォーム層は、通常、2～5mmの厚さである。容器のカラー部に形成された泡は、薄い液体移送カニューレによっては多くの場合はじかれない。

【0017】

追加の温度依存性の抵抗によってフォームを認識する課題を解決している容量的な液位検知器を備えた液体移送デバイスは、1999年5月6日付で出願公開されたヨーロッパ特許出願公開第0913671号公報において提案されている。

【0018】

液体移送のあいだに起こるさらなる問題は、もし移送された液体が投与されないか、または正しく投与されないならば、エラーによって不適切な分析結果を出すことが無意識に起こりうるという事実にある。この理由は液体上のフォーム層または石鹸の泡状の構造にあるばかりでなく、たとえばカニューレの機械的な欠陥、カニューレの閉塞または容器の底にカニューレが突き当たることにもある。

【0019】

カニューレの機械的な欠陥は、もし使い捨ての投与先端が用いられるならば、決定的である。かかる機械的な欠陥は射出成形によって発生し、アットランダムにしか機械的な欠陥の検査をすることができない。使い捨ての投与先端の全数チェックは可能でない。したがって、溝や孔などの欠陥のある使い捨ての投与先端が知らず知らずに用いられ、正しくない投与および誤った分析結果で頂点に達する(culminate)という危険性が基本的に存在する。

【0020】

カニューレによる液体の吸い込みのあいだに発生するクロット(clot)とも記載される閉塞、またはカニューレの容器の底部への突き当たりは、原則として検知することができる。液体を吸い上げようとする試みにおいて、高真空がカニューレ内で確立しているという事実に基づき、しかしながら、かかる欠陥を検知するための真空測定装置の余分なコストは比較的高い。投与を制御するためにとくにコストがかかる方法は、血液銀行用の免疫学的分析(immunology-analyzer)の場合に知られており、あらゆる投与操作がビデオカメラおよび画像処理によって制御される。

【0021】

容量性の液位検知器については、投与の制御は現在のところ知られていない。投与を制御するために液体が放出されるとき、容量性の液位測定から入手できる信号を使用することは実際には想像される。しかしながら、信号の高さおよび形状は、たとえば容器の形状、容器のタイプ、充填高さ、伝導性の環境などの個々のパラメータに依存しているため、比較的不確かである。多数開のピペット操作の後の液体の吐出のあいだの信号の制御は、きわめて困難であり、種々の信号の形状のために信頼できない。また、泡と液体との区別がほとんどできないことは、容量性の液位検知の場合は決定的である。

【0022】

2つの電極から構成された検知器が、気泡を検知するための測定部を形成している液体チャンネル内に配列された液体を分析するための装置は、米国特許第5,005,434号明細書およびヨーロッパ特許出願公開第0527059号公報から知られている。しかしながら測定部は、いずれの場合も液体移送カニューレの上部に設けられるという欠点を有している。

【0023】

もし電極間の測定部が液体で充填されているならば、気泡検知器だけが正しい液体移送を示す。これは、投与量がカニューレの容積より大きいことを要求するため、数マイクロリットルの領域内の僅かな量の液体の投与が可能でないか、またはつぎの投与において排出される量より多い量の液体が吸い上げられたときだけ可能となる。後者は、キャリーオーバーの可能性が高い、投与の正確さが低いという欠点を有しており、そのうえ面倒なカニューレの洗浄が必要となる。

【0024】

さらなる不利な点は、もし気泡検知器が液体の存在を認識したときでさえ、検知されていない気泡がカニューレ先端の下端と気泡検知器とのあいだに存在し得るのであり、不正確な投与へと導く。加えて従来の気泡検知器は、使い捨ての投与先端の使用のためには適していない。なぜなら、移送された分析液と接触しなければならないため、使い捨ての投与先端を交換することによって達成されたキャリーオーバー効果をなくすることができないからである。さらに、液中のカニューレの浸入が検知されたときの信号の一般的に小さい変化によりとくに困難である非容量性の液位制御が、叙上の2つの文献に詳細に述べられている。

【0025】

米国特許第5,045,286号明細書から液位検知器が知られており、液中へのカニューレ先端の浸入が、該先端の下端での導電性を測定することによって検知される。しかしながら、この方法は比較的遅く、先端が当該先端の外側で導電フィルムを形成している泡に浸入したときに不正確な投与へと導き得る。なぜなら、液体が吸い上げられていないことをシステムが認識していないからである。

【0026】

米国特許第5,855,851号明細書から容量性の液位検知器が知られており、このものはカニューレ先端の近傍に追加の導電性測定部(conductivity measurement)を有している。先端が液中にあまりにも深く没水していて洗浄しなければならないか否かをチェックするために、導電性は先端の外側で当該先端の下端の直上で測定される。この知られたデバイス、気泡がカニューレ内に吸い込まれた否かを認識できず、望まれない液体が外側に存在しているか否かを認識しているにすぎない。

【0027】

本発明の目的は、ヨーロッパ特許出願公開第0555710号公報から知られた、能動的に補償された電極と対向電極として作用する遮蔽電極とを備えた3軸配列の容量性の液位検知器を、圧縮性のソリッドな液体と泡または液体フィルムとを信頼できる程度に区別でき、少量の投与の場合に空気または液体が吸い上げられたか否かをチェックできるように構成することである。

【0028】

【課題を解決するための手段】

最初に述べたタイプの容量性の液位検知器を備えた液体移送デバイスの場合の目的は、液体移送カニューレが2つの制御電極を有し、該2つの制御電極のあいだに測定部が形成され、該2つの制御電極が、該測定部を主として液体移送カニューレの内側に通すように配置され、前記2つの制御電極のうちの少なくとも1つが、液体移送カニューレの先端の下端縁から上方に距離をおいて配置され、前記検知回路が制御デバイスを備え、該制御デバイスが、前記液体移送カニューレの測定部が分析液によって充填されたときに発生する抵抗の変化を検知すべく構成されてなるという事実から達成される。

10

【0029】

本発明は、カニューレが分析液中に浸入したか否かを制御し、空気または液体が液体移送カニューレ内を吸い上げられたか否かをチェックするために、液体疎カニューレの液体チャンネル内に存在し、適切に機能しているときに分析液によって充填された測定部の電気抵抗または対応する導電性が検知されるとのアイデアにもとづいている。本明細書において測定部とは、カニューレに含まれた分析液を貫く導電路である。かかる電路は検知領域としてリニアまたは3次元状に構成され、始点および終点（すなわち、端子部）は、2つの制御電極である。

20

【0030】

分析液の導電性は空気の導電性より高いので、このように測定部が空気を貫くかまたは分析液を貫くか否かが検査され得る。もし本発明にしたがって測定部が主としてニードルの内側を通過し、制御電極の少なくとも1つがニードルの先端の下端上にあるならば、制御デバイスが泡内へのニードルの浸入を検知し得ることを保証する。なぜなら、泡は測定部のひじょうに増大された導電性へと導き得ないからである。それゆえ測定部は、容量性の液位検知器によって検知された液体内の没水をチェックし、検査するために用いられ、カニューレ内の空気の取り込みを認識する。

30

【0031】

原則として、容量性の液位検知器とは組み合わせない、測定部だけによる分析液の導電性のチェックは、分析液内への没水および気泡の認識のために用いることができる。しかしながらかかる構成は、多くの適用例が検知速度に関する要望を満足させるためには、あまりにも遅い。本発明の測定部による遅いチェックと鋭敏に応答する容量性の液位検知器との組み合わせは、2つの検知の可能性の利点を組み合わせるものである。

【0032】

本発明は、取り出したとき、そして液体を吐出したときの測定部の抵抗値を監視することによって、液体移送カニューレを備えた液体移送の質的な制御を可能にする。多数回のピペティングでは、カニューレ内に吸い上げられ、別々の泡によって分割された個々の液体のステージ(stage)が特定され得る。なぜなら、別々の泡が測定部の抵抗値を変化させているからである。液体移送の質的な制御は、分析液が取り出されるか、または吐出される投与速度が知られている場合に可能であり、測定部の抵抗値が変化するまで経過している時間が測定される。

40

【0033】

空気の取り込み、いわゆるクロットによる液体チャンネルの閉塞または容器底部への投与カニューレの突き当たりなどのカニューレの欠陥は検知され得る。なぜなら、分析液が測定部に到達しないか、または測定部を充填しないので、その抵抗値が変化しないからである。それゆえ本発明は、質的な投与制御が可能であるので、分析液がカニューレ内に取り込

50

まれているか、またはカニユーレによって吐出されているかがチェックされ得るという利点がある。そのうえ、移送された分析液の質的な投与制御が可能である。さらなる利点は、泡が信頼し得る程度に検知され、分析液の表面が確実に検知されることができ、その結果、液体の移送が常に正確であるとの事実にある。投与ニードルの閉塞を示すために、厄介な真空の測定が不必要である。したがって、本発明は当業者が長年にわたり達成に努力してきた目的を達成したのである。

【0034】

好ましいさらなる特徴によれば、液体移送カニユーレ、とりわけニードルの先端が制御電極のうちの1つを形成することが提案されている。もしカニユーレが制御電極のうちの1つを形成するならば、製造にかかわる費用および測定部の抵抗を測定するために必要な技術的な努力が減少される。この場合制御電極は、対応する配線のレイアウトおよびカニユーレの適切な材料によってカニユーレのいかなる点に位置づけられ得る。もし先端が制御電極を形成するのであればとくに有利である。なぜなら、測定部がほとんど先端に隣接して通過するからである。

10

【0035】

他の有利な特徴は、測定部が、液体移送カニユーレが分析液中に没水するときではなく、分析液が液体移送カニユーレ内を吸い上げられるときのみに分析液を完全に通過するように先端の下端から離間して配列され得ることである。その結果、分析液中に没水された液体移送カニユーレによる液体移送の正確な制御ができる。なぜなら、制御電極間の測定部は、分析液が取り出されたときだけ抵抗値を変化させるからである。

20

【0036】

カニユーレの全長にわたって被覆することは、測定部には必要ではない。可能な限り小さい投与量の制御を促進するために、測定部がカニユーレの最小の長さだけ被覆し、先端から離れすぎていない個所に設けられることが望まれる。

【0037】

もし、測定部の下端がカニユーレ先端の下端上に配列されるならば好ましい。その結果、湿った下部制御電極や、分析液に対してすでに反応している測定部を有することなく分析液中にカニユーレを僅かに没水することができ、その結果、取り出された気泡は信頼し得る程度に検知され得る。測定部の下端は先端の下端上0.5 mm～5 mmであることが好ましい。

30

【0038】

信頼し得る程度に少量の分析液を制御し得るためには、測定部の抵抗値の変化が発生する前に、多くの分析液が液体移送カニユーレ内を吸い上げられないように測定部が先端に隣接していると有利である。さらなる有利な特徴によれば、測定部の上端が先端の上0.5 mm～30 mmの範囲で該先端に隣接していることが好ましい。

【0039】

本発明の容量性の液位検知器との組み合わせにおける測定部の追加の導電性の測定は、原則として、すべての容量性の液位検知器に関して有利であるが、液体移送カニユーレの容量が接地に対して測定されているか否か、または液体移送カニユーレが同軸状の電極構造体の一部であるか否かに依存する。一般的に測定部の制御は、容量性の液位検知器が、サンプル、ローター、試薬容器、静電荷など周囲の容量の変化に対して極端に敏感であり、とくに液体移送カニユーレの先端のまわりの容量の変化に対してとくに極端に敏感であるように構成されるならば、常に有利である。これに対して測定部の制御は、もし検知された液体自体の大部分が信号経路に取り込まれるならば、泡の認識の際に実質的な利点を有することはない。なぜなら、この場合、泡の形成が液面の検知に実質的に影響を及ぼさないからである。

40

【0040】

本発明は、それゆえ、ヨーロッパ特許出願公開第0555710号公報の同軸状の電極構造体を備えていることが好ましい。同軸状の電極構造体の場合、電圧ホロウ回路および／または対向電極としての遮蔽電極に接続され、液体移送カニユーレの先端領域に延びる補

50

償電極を有することが有利である。

【0041】

第1の好ましい追加の特徴は、液体移送カニユーレが同軸状の電極構造体の一部であり、該液体移送カニユーレが、液体移送カニユーレに加えて、該液体移送カニユーレを取り囲み、該液体移送カニユーレと絶縁された少なくとも1つの同軸状の電極を有してなる事実にある。追加の有利な構成上の特徴は、同軸状の電極構造体が信号電極を取り囲む遮蔽電極を有しており、該遮蔽電極が一定のポテンシャルで存在し、対向電極として作用するという事実にある。

【0042】

さらなる有利な特徴は、検知回路が交流電源および電圧ホロワ回路を有し、該電圧ホロワ回路の入力部および出力部が、信号電極および補償電極を構成している同軸状の電極構造体の近傍の2つの電極に接続され、その結果、信号電極と補償電極とのあいだの電位差はなく、信号電極と補償電極とのあいだの容量が補償されることである。さらなる有利な特徴によれば、同軸状の電極構造体の第1の電極は液位検知器の信号電極であり、電圧ホロワ回路の入力部に接続され、信号電極に隣接する同軸状の電極構造体の第2の電極は電圧ホロワ回路の出力部に接続されている。

【0043】

信号電極としての液体移送カニユーレが電圧ホロワ回路に接続され、補償電極としての隣接する同軸状の電極が電圧ホロワ回路の出力部に接続され得ることが有利である。

【0044】

【発明の実施の形態】

図1に示された液体移送デバイス1は、複数の容器2の1つから分析液を除去し、当該分析液を他の容器内に移送する。複数の容器2はローター3または他の種類の移動自在の容器サポートの上に位置づけられている。実際には、自動式の分析装置は、通常、複数の容器サポートを備えている。容器の容量は、たとえば約400マイクロリットル～40ミリリットルの範囲であり、移送量は約10～100マイクロリットルであり、分割(resolution)の量は約0.25マイクロリットルである。37℃における培養のために、液体は培養ローター上のマイクロキュベット(micro-cuvette)内で調剤され、それによって充填レベルが決定されなければならない。

【0045】

約0.4mmの内径を有する液体移送カニユーレ5は、垂直カラム7を有するカニユーレ運搬デバイス6上に設けられる。該垂直カラム7は、図示されていない垂直ドライブと、旋回アーム8とによって上下に移動され得る。このようにしてカニユーレ5は旋回円9に沿って種々の場所に位置づけられ、複数の容器2の1つの中に下降され得る。このような液体移送デバイスは知られており、たとえば、適切な駆動機構についてはヨーロッパ特許出願公開第0408804号公報に言及されている。

【0046】

図2は、第1の液体移送カニユーレ5を貫いた破断図であり、該第1の液体移送カニユーレ5は本発明のニードルとして形成される。第1の液体移送カニユーレ5は、2つの同心状のチューブ10、11を備えている。当該2つの同心状のチューブ10、11は、いずれも金属または導電性の合成樹脂から製造され、かつ絶縁材料12によって互いに絶縁されている。チューブ10、11は、カニユーレ5の先端部5aの領域の方向に延びており、これによって外側のチューブ10は下端において真っ直ぐに延びるアドオンピース13を有している。

【0047】

外側のチューブ10は、分析液中へのカニユーレ5の浸入(液浸)を検知するための容量性の液位検知器の信号電極を形成している。カニユーレ5は、モータ駆動により分析液の方向に下降する。先端部5aが液体または泡と接触すると、容量性の液位検知器は導電性の媒体との接触を認識する。最小の浸入深さを達成するためにドライブがさらに動きつづけるので、先端部5aは十分に浸入される。ついで投与ポンプ(dosing pump)が、カニ

10

20

30

40

50

ューレ 5 の内部に含まれた補助流体によって分析液から特定の体積だけ吸い上げる。当該補助流体は空気またはシステム流体であり得る。システム流体を用いるとき、または多数回のピペット操作を行う場合、もし小量の分離した気泡が吸い上げられた個々の液体層間に存在するならば、有利である。

【0048】

内側のチューブ 11 の下端がカニューレ 5 の先端部 5a の下端部の上で終端している。内側のチューブ 11 および外側のチューブ 10 の下部は、いずれも制御電極 14、15 を形成している。制御電極 14、15 のあいだには、測定部 16 が形成されている。制御電極 14、15 は、吸い上げられた分析液によって検知され得るように導電接続されている。

10

【0049】

カニューレ 5 が分析液中に浸入され、分析液が投与ポンプによって吸い上げられると、分析液が取り出されたか否かが、測定部 16 を介してチェックされる。もし下降運動中にカニューレ 5 が液面に到達しておらず、泡内で停止していると、主として空気が内部に吸入される。その結果、測定部 16 に沿って制御電極 14、15 のあいだに引き起こされた導電性は分析液が取り出されたときの導電性より低いので、分析液または泡のいずれが吸い上げられたかを決定することができる。また、分析液を投与した際に発生し得る他のエラー源は、この方法で測定部 16 によって認識され得る。

【0050】

液体移送カニューレ 5 は同軸状の電極構造体 11 の一部であることが好ましい。ヨーロッパ特許出願公開第 0555710 号公報およびヨーロッパ特許出願公開第 0913671 号公報には、同軸状の電極構造体と、電子回路と、利点および可能な置換体と、変形とが言及されている。

20

【0051】

図 3 に示された、液体移送カニューレ 5 の同軸状の電極構造体 18 の実施例は、能動的なシールドの補償電極として作用する同軸状の電極 19 と、シールドとして機能する対向電極 20 とを備えている。個々の電極のあいだには、絶縁材料 12 が存在している。もし必要であれば、当該絶縁材料は誘電体(dielectricium)であってもよい。カニューレ 5 の外側は保護コーティング 21 が被覆される。該保護コーティングは、たとえば絶縁材料から構成される。

30

【0052】

信号電極として機能する外側のチューブ 10 は、補償電極 19 および遮蔽電極 20 によって周辺全体にわたって半径方向に取り囲まれており、当該電極に対して固定される。これにより、同軸状の電極は先端部 5a を除いて液体移送カニューレ 5 の実質的な長さに沿って軸方向に延びる同軸状の電極構造体 18 の固定された部分である。その結果、外側のチューブ 10 と取り囲んでいる電極とのあいだには、相対的な運動は起こらない。補償電極 19 および遮蔽電極 20 は、ニードル移送デバイスによって液体移送カニューレ 5 に沿って上下に動かされるか、あるいは容器が、液体移送カニューレ 5 に向かう方向に分析液に沿って上昇されたり、降下されたりする。

【0053】

40

液体移送カニューレ 5 と分析液とのあいだの相対的な運動のあいだ、補償電極 19 を介した能動的遮蔽により、信号電極として機能する外側の電極は、一般的に遮蔽されており、その結果、カニューレの長さ全体は、その環境内のすべての 4 導電部と導電接続されているわけではないが、下端において僅かな距離だけ突出している本質的に遮蔽されていない先端部 5a とは導電接続される。したがって、容量または容量の変化は、容量性の液位検知のために適切である部位のみで検知される。

【0054】

図 4 に本発明の液体移送カニューレ 5 が示されている。当該カニューレ 5 は、使い捨ての投与先端の形をとって構成される。その構造は図 2 に示されたカニューレ 5 の構造と対応しているが、先端に向かうにつれて先細りになる形状に形成されている点で異なってい

50

る。当該カニューレは合成樹脂からなる3つの同心状の層からなり、その外側の層10および内側の層11は導電性を備えており、外側層と内側層とのあいだのセンター部は絶縁材料12から構成されている。また、層10および11の下部は、いずれも制御電極14および15を形成しており、該制御電極14および15のあいだに測定部16が形成される。該測定部16は先端部5aの下部から離間しており、カニューレ5の長手方向の領域上を延びている。

【0055】

図5には、システム液22および気泡23のある投与の場合の図2のカニューレ5が示されている。この場合も、測定部16は分析液の取り込みを制御するためばかりでなく、システム液22および気泡23を検知するために用いられ得る。これは図6に示されている。すなわち、泡56から吸い込まれた気泡24だけが測定部16の導電性の低下を引き起こし、その結果、制御電極14および15間の導電性をチェックしている検知回路は、分析液の代わりに該泡が吸い上げられたことを検知し得る。

10

【0056】

図7は液体移送カニューレ5を備えた検知回路の概略を示しダイアグラムである。該液体移送カニューレ5は図3に示したものと対応する。検知回路26の2つの信号を評価する制御回路を備えた移送デバイス6の概略が示されている。第1の信号27は容量性の液位検知の信号であり、第2の信号28はカニューレ5の先端5aに隣接して配列された測定部16による投与制御の信号である。カニューレ5は、ホース36を介して図示されていない投与ポンプに接続されている。

20

【0057】

カニューレ5が下降すると、スイッチ29および30が開放し、その結果、容量性の液位検知は導電性の測定のために低インピーダンス負荷抵抗R2によって妨げられない。100kHzの周波数での容量性の液位検知のための励磁電圧が、約100kΩの高インピーダンス抵抗R1を介してカニューレ5の外側のチューブ10に印加される。内側のチューブ11との電氣的接続は誘導(induction)を介して容量的である(すなわち、内側のチューブ11は外側のチューブ10と電氣的に接続されている)。カニューレ5が浸入されると、先端部5aにおける四両は急激に変化し、その結果、抵抗R1における電圧は振幅および位相が変化する。この変化は、前置増幅器33、位相整流器34およびローパスフィルター35によって直流電圧に変換され、容量性の液位検知の信号を形成する第1の信号27として制御回路25に供給される。

30

【0058】

容量性の液位検知が、カニューレ5が泡または欠点に関係しうる液体と接触したことを検知したのち、カニューレ5は制御回路25および位相デバイス6による最小の侵入深さを保証するために、さらに数ミリメートルだけ下降する。そののち、測定部16による制御がなされ、第1のスイッチ29および第2のスイッチ30が閉じる。

【0059】

内側のチューブ11が、第1のスイッチ29によって第2の発生器32と接続されている。測定部の導電性の検知のための第2の発生器32は、第1の発生器31よりかなり低い低周波を発生する。この周波数は約1kHzである。抵抗R2は、第2のスイッチ30によって測定部16に加えられる。低周波数および低抵抗R2の浮遊の結果、容量性の誘導は無視され得る(すなわち、導電性の測定が促進される)。

40

【0060】

第1のスイッチ29および第2のスイッチ30が閉じられたのち、もし欠陥がなければ取り込まれる分析液を測定部16が完全に通過し得る程度の小量を吸い上げるために、図示されていない投与ポンプが駆動される。もし導電性の分析液が先端部5aの測定部16内に吸い上げられると、該導電性の分析液が制御電極14および15のあいだに導電部を形成する。取り込まれた分析液中の電流は、測定部16を介して第2の発生器32から接地(ground)まで流れる。

【0061】

50

測定部 16 の導電性に比例する抵抗 R 2 における電圧降下は、前置増幅器 33、位相整流器 37 およびローパスフィルター 38 によって直流電圧に変換される。投与制御を実行するために、直流電圧は第 2 の信号 28 として制御回路 25 に供給される。もし測定部 16 が十分な高導電性を有していると、これは分析液が吸い上げられたことを意味する。一方、吸入後に測定部 16 の抵抗値が高すぎ、空気または泡が吸い上げられているなどのエラー状態が存在するばあい、カニューレ 5 の浸入が妨げられるか、またはホース 36 が漏れを有する。エラー状態を検査するために、カニューレ 5 は段階的(step by step)または連続的に下降し、これによって、吸い込みと測定部 16 の導電性の制御とが規則的かつ連続的に行われる。

【0062】

10

図 8 は、液体移送カニューレ 5 が分析液 4 に向かって下降する際のローパスフィルター 35 の出力時の信号（第 1 の信号）27 のタイムダイアグラムを示している。先端部 5a は、時間（t）が $t = 0$ のときに、分析液 4 の表面からある距離だけ離間して位置づけられる。下降運動が継続されると、カニューレの移送速度は毎秒約 1000 ステップとなる。なお、1 ステップは 0.2 mm である。これによって、電圧がある速度でもって変化したか否かが 1 ミリ秒の規則的な時間間隔で調べられる。図中、サンプリング時間 57 が垂直方向の破線で示されている。

【0063】

時間 t_1 において信号における急速な遷移減少(transient reduction)へと導く干渉が発生する。かかる干渉は、たとえば、静電干渉または突発的に発生する泡によって引き起こされ得る。しかしながら、カニューレ 5 の下降運動は、信号レベルの急激な低下によって停止されない。むしろ、特定の値が干渉にさきだち最後に測定された基準値以下のままであるか否かが、この事象につづいて複数回の繰り返し（たとえば 3 回）調べられる。もし、そうでない（たとえば、泡が破壊し、先端 5a が再度空气中に位置づけられる）場合、下降運動が継続される。なぜなら、先端 5a が分析液中に飛び込んでいないことが認識されているからである。

20

【0064】

時間 t_2 において、信号レベルは再度急激に低下し、ひきつづいてなされた複数のサンプリング 57 のあいだ低レベルのままである。これは、先端部 5a が分析液 4 中に飛び込んだか、または浸入によって除かれていない分析液上の泡の中に位置づけられてことを示している。液体移送カニューレによる分析液 4 内への過度の飛び込みを防止するために可能な限りできるだけ短い時間内になされなければならない決定は、容量性の液位検知器だけからの信号を用いてなされ得ない。たとえ没水運動が停止されても、つぎの 3 または 4 のさらなる検査間隔および可能な決定条件が満足される（すなわち、信号の急激な落ち込みが、特定の閾値に対する信号の積分およびトリガ、トリガ信号に先立つ基準値との比較、および干渉を防止するための複数のサンプリングの積分によって認識される）ならば、先端部 5a が実際に高密度の流体中に飛び込んだか否かを決定することはできない。

30

【0065】

この問題を解決するために小量が吸入され、測定部 16 の抵抗用の基準である信号 28 が用いられており、それに類似した時間の進展に伴う抵抗値の変化が図 9 に示されている。時間 t_1 における干渉について、測定部 16 は作用しない。なぜなら、分析液 4 がまだ吸い上げられていないからである。

40

【0066】

時間 t_3 において分析液が吸い上げられる。図 9 から、測定部 16 の抵抗が減少することは明らかである。ただし、これは測定部 16 が実際に吸い上げられた分析液 4 を通過するときだけである。たとえば、はじけない泡の場合、信号は破線で示された別の経路をたどることになる。したがって、たとえば下向きの運動が時間 t_2 または t_3 において停止した液体移送カニューレ 5 が分析液中に飛び込んだか否かが、時間 t_4 における測定部 16 の抵抗の測定によって区別されることができ、その結果、液体移送が開始され得るか、新たな下降運動が開始され得るか、または下降運動が継続され得る。正確な液体移送のために

50

、投与カニューレが液体の外に取り出されことができ、すでに吸い上げられた液体が吐出されることができ、そして投与カニューレは、投与を完結するために前に見出された位置に再度移動する。

【0067】

その変形は、ひじょうに敏速な測定が要求され、液体移送に先立って測定部16を用いたその後の検査のための時間がないという臨界的な時間への適用にはきわめて興味深く、没水動作の停止に引き続いて液体移送を開始することをもたらすのである。たとえば時間 t_3 で容量性の検査が完了した。測定部16における測定が、液体移送のあいだ実行された。もし、抵抗の測定が、時間 t_3 において液体移送カニューレ5が分析液中に没水されていないことを示すなら、これは分析システムに送信され、サンプルの測定結果が遡及的に捨てられるか、または信号が操作者に直ちに投与に問題がある旨の警報を発する。この方法で、高いスループットが達成され得る。浮遊容量による容量性の液位検知器との干渉を回避するために、制御電極14、15の配列は低容量でなければならない。これによる有利な実施例は制御電極14、15を設けるか、または遮蔽電極と、補償電極とのあいだに、その容量が電圧ホロワ回路によって補償された少なくとも1つのリードを設けることを提案する。

10

【0068】

測定部16は、信号電極と制御電極とのあいだに形成され得る。この場合、測定部16に対して分離していないリードが必要とされる。なぜなら、たとえば液体移送カニューレ、遮蔽電極または同軸状の電極がリードして用いられ得るからである。これは、検知されている信号に対するさらなる容量性の干渉を回避する。

20

【0069】

制御電極14、15は、表面を突出することがなく、平滑でなければならず、適切に機械的に取り付けられ、電氣的に接続されなければならない。また当該制御電極には、撥水性のナノコーティング(nano-coating)が設けられ得る。当該制御電極は、ニードル5aの先端近傍の凹所もしくは開口部または耐化学薬品性の成形材料の型内に挿入され得る。

【0070】

図10および11は図2のカニューレ5の製造方法を示している。予め製造された金属チューブ10、11が互いに同心状に組み立てられる。金属チューブ10、11の下端に配列された投与口とほぼ同一の直径を有する金属ワイヤ39が、金属チューブ10、11を貫いて供給される。金属チューブ10および11のあいだの間隙40は、溶融することができるか、焼結しうる非導電性のパウダーまたは粒子によって充填される。このばあいの金属ワイヤ39は、金属チューブ10、11の半径方向の位置決めのために機能し、間隙40内に充填された材料が、投与口に入り込むことを防止する。金属チューブ10、11は垂直方向に加熱され、間隙40内の材料を溶融し、硬化し、その結果絶縁材料12が形成される。

30

【0071】

硬化した絶縁材料12は、間隙40内の所定の高さに達する。間隙40は完全に充填される必要はない。多くの適用例において、もし金属チューブ10、11の下端が、完全に充填されている間隙なしに絶縁材料12によって互いに位置づけられる。冷却後、金属ワイヤが引き出され、その結果、図11のカニューレ5が得られる。投与口への損傷を防止するために、金属ワイヤ39が延伸され得る。その結果、該金属ワイヤの直径が減少する。必要があれば、投与口の内側はホーニング加工またはこれと類似の方法によって平滑にされる。

40

【0072】

図12～15は、図4の使い捨ての投与先端の形をとった液体移送カニューレ5の製法を示している。この場合、多数の要素からなる射出成形によって3つの層が製造される。

【0073】

図12は金型41を示しており、該金型内には適切な寸法のマンドレル42を備えている。まず、内側の導電層11が、金型41とマンドレル42とのあいだの凹所内のスリップ

50

4 3を用いて射出され、これによって、ワイパー(wiper) 4 4が形成される。導電性の合成樹脂の層 1 1が硬化すると、マンドレル 4 2が金型 4 2から部分的に引き出され、さらなるスリップ 4 5 (図 1 3 参照) によって充填され、図 1 3 に示されるような絶縁層 1 2を形成する。絶縁層 1 2が硬化すると、マンドレル 4 2は再び金型 4 1から引き出され、図 1 4 に示されるように、層 1 0が導電性の合成樹脂からスリップ 4 6を用いて射出される。硬化ののち、金型が開かれ、図 1 5 に示されるように仕上げられたカニューレがマンドレル 4 2から抜き取られる。

【0 0 7 4】

【発明の効果】

能動的に補償された電極と対向電極として作用する遮蔽電極とを備えた3軸配列の容量性の液位検知器を、圧縮性のソリッドな液体と泡または液体フィルムとを信頼できる程度に区別でき、少量の投与の場合に空気または液体が吸い上げられたか否かをチェックできるように構成された分析装置の液体移送のための方法およびデバイスが提供され得る。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施の形態にかかわる分析装置の液体移送デバイスを示す斜視図である。

【図 2】本発明の第 1 の液体移送カニューレを示す破断図である。

【図 3】本発明の第 2 の液体移送カニューレを示す破断図である。

【図 4】本発明の使い捨ての投与先端の形をとった第 3 の液体移送カニューレを示す説明図である。

【図 5】システム流体を備えた図 2 の液体移送カニューレを示す説明図である。

【図 6】泡を吸い上げた場合の図 5 の液体移送カニューレを示す説明図である。

【図 7】検知回路の略図が組み込まれた同軸状の電極構造体を示す破断図である。

【図 8】容量性の液位検知器のタイムダイアグラムである。

【図 9】測定部のタイムダイアグラムである。

【図 1 0】図 2 の液体移送カニューレの製法を示す説明図である。

【図 1 1】図 2 の液体移送カニューレの製法を示す説明図である。

【図 1 2】図 4 の液体移送カニューレの製法の第 1 工程を示す説明図である。

【図 1 3】図 4 の液体移送カニューレの製法の第 2 工程を示す説明図である。

【図 1 4】図 4 の液体移送カニューレの製法の第 3 工程を示す説明図である。

【図 1 5】図 1 2 ～ 1 4 の液体移送カニューレの説明図である。

【符号の説明】

- 1 液体移送カニューレ
- 2 容器
- 3 ローター
- 4 分析液
- 5 液体移送カニューレ
- 5 a 先端
- 6 輸送デバイス
- 7 垂直カラム
- 8 旋回アーム
- 9 旋回円
- 1 0 外側のチューブ
- 1 1 内側のチューブ
- 1 2 絶縁材料
- 1 3 アドオンピース
- 1 4 制御電極
- 1 5 制御電極
- 1 6 測定部
- 1 8 同軸状の電極構造体

10

20

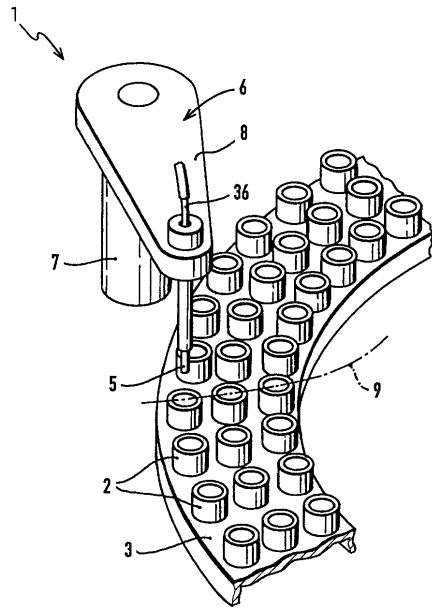
30

40

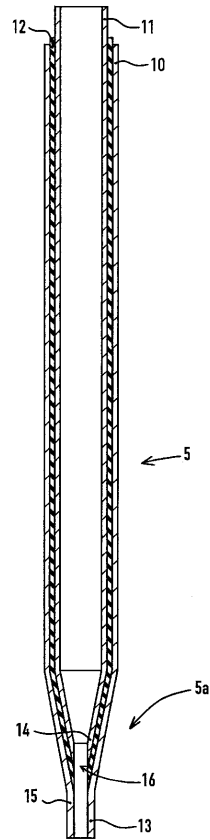
50

1 9	同軸状の電極	
2 0	外側の電極	
2 1	対向電極	
2 2	システム流体	
2 3	気泡	
2 4	バブル	
2 5	制御回路	
2 6	検知回路	
2 7	第 1 の信号	
2 8	第 2 の信号	10
2 9	第 1 のスイッチ	
3 0	第 2 のスイッチ	
3 1	第 1 の発生器	
3 2	第 2 の発生器	
3 3	前置増幅器	
3 4	位相整流器	
3 5	ローパスフィルター	
3 6	ホース	
3 7	位相整流器	
3 8	ローパスフィルター	20
3 9	金属ワイヤ	
4 0	間隙	
4 1	金型	
4 2	マンドレル	
4 3	スリップ	
4 4	ワイパー	
4 5	スリップ	
4 6	スリップ	
5 6	泡	
5 7	走査時間	30
5 8	別の経路	
U	電圧	
t	時間	
R	抵抗	
R 1	抵抗	
R 2	抵抗	

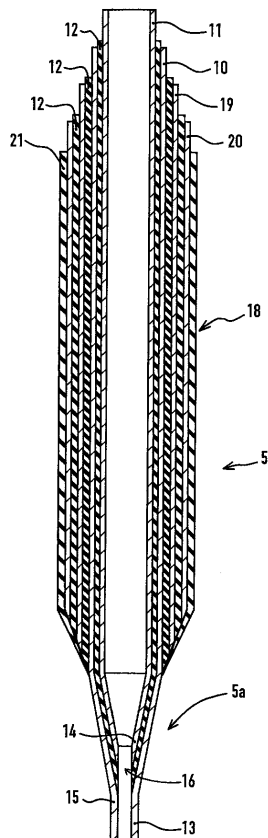
【図 1】



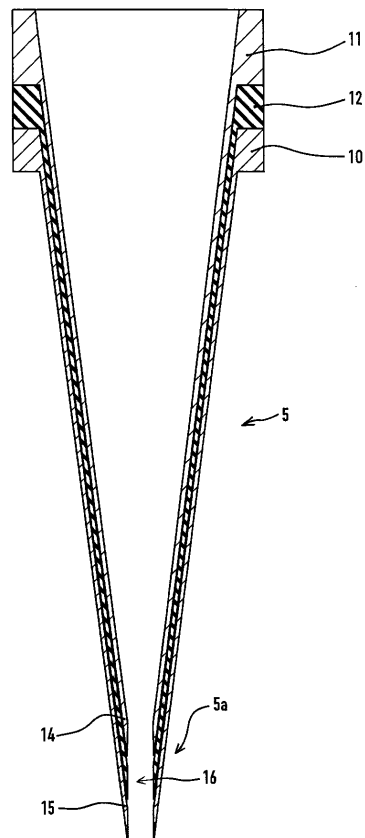
【図 2】



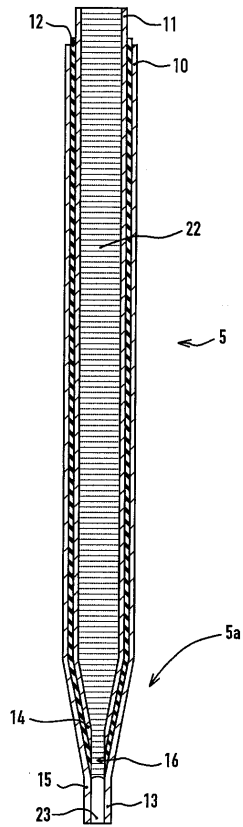
【図 3】



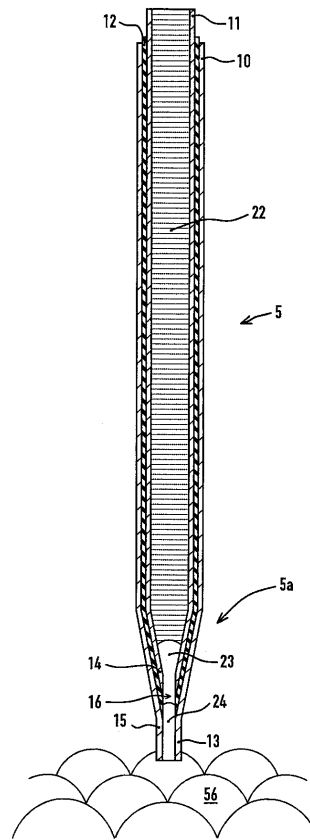
【図 4】



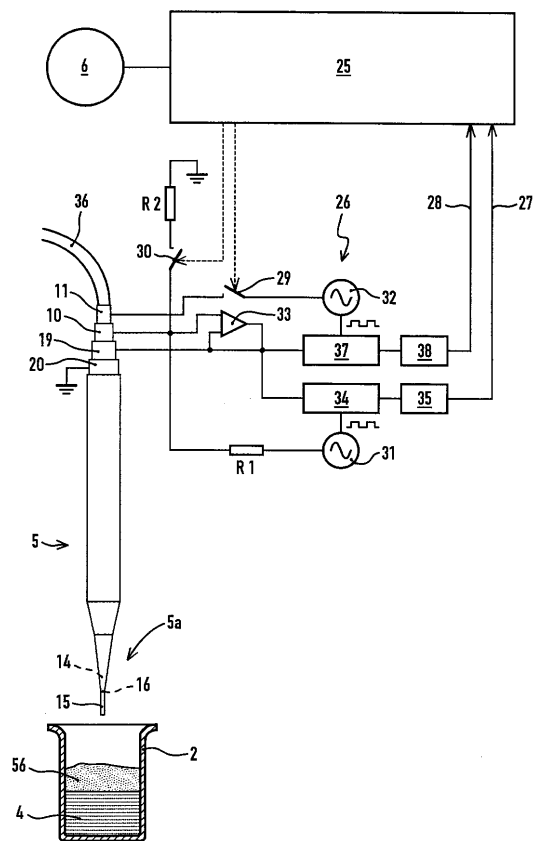
【図 5】



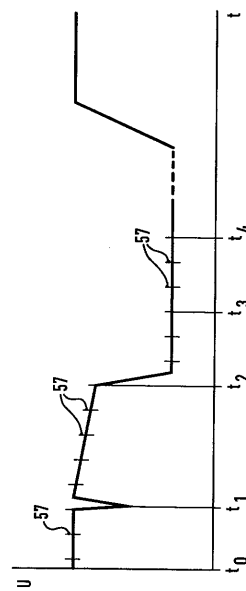
【図 6】



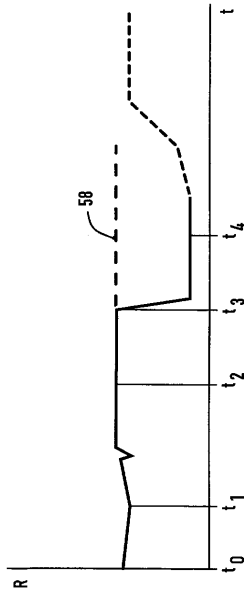
【図 7】



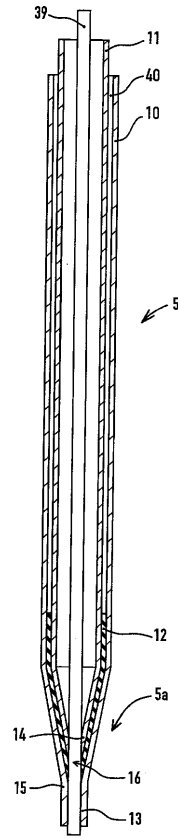
【図 8】



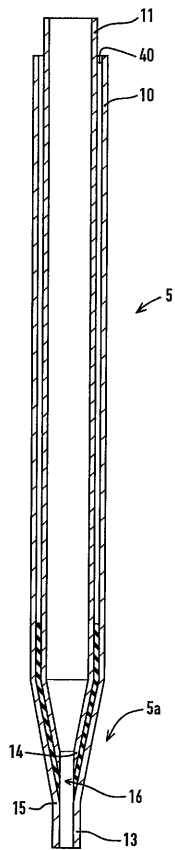
【図 9】



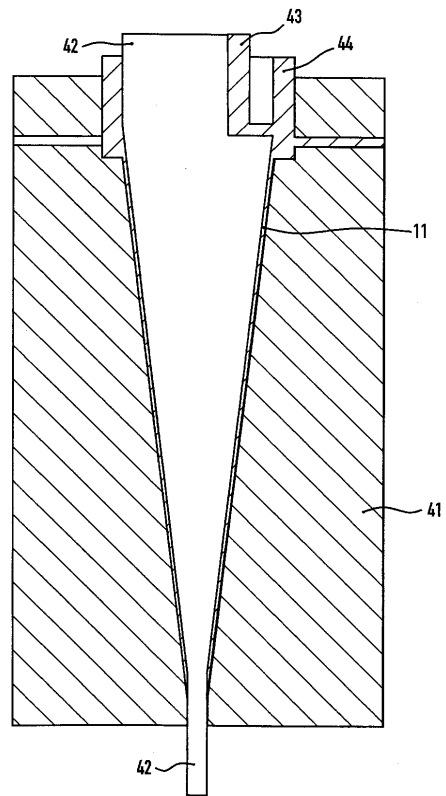
【図 10】



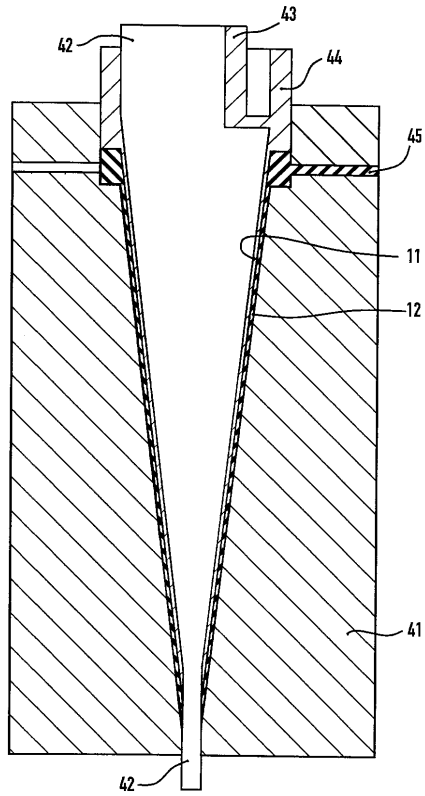
【図 11】



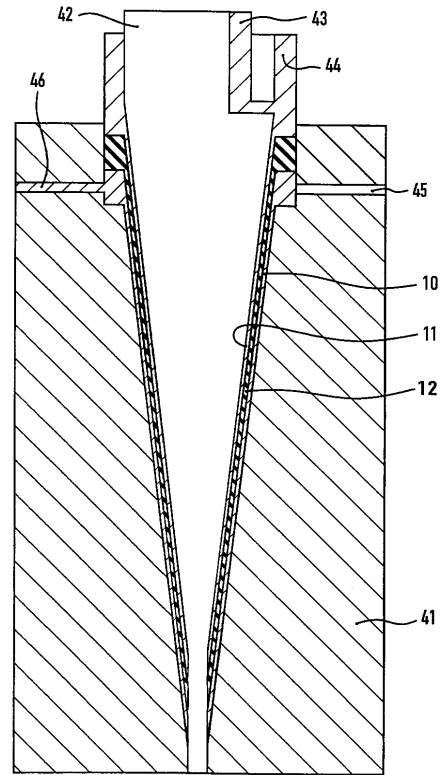
【図 12】



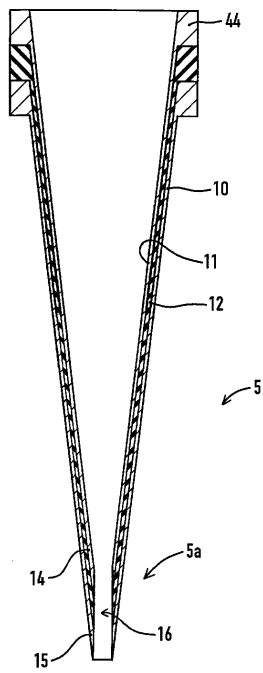
【図 13】



【図 14】



【図 15】



フロントページの続き

(72)発明者 シュテファン ザットラー

ドイツ連邦共和国、デー 8 2 3 1 9 シュタルンベルク、ケンプター シュトラーセ 4

審査官 森 竜介

(56)参考文献 欧州特許出願公開第00555710 (EP, A1)

特公平07-081996 (JP, B2)

米国特許第5005434 (US, A)

特開平2-61557 (JP, A)

特開平1-242967 (JP, A)

特開平5-215755 (JP, A)

実開平5-77765 (JP, U)

特開平7-213927 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00-37/00