

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4977458号  
(P4977458)

(45) 発行日 平成24年7月18日(2012.7.18)

(24) 登録日 平成24年4月20日(2012.4.20)

(51) Int.Cl.

GO1N 5/02 (2006.01)

F 1

GO1N 5/02

A

請求項の数 7 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-502797 (P2006-502797)
(86) (22) 出願日	平成16年2月11日 (2004.2.11)
(65) 公表番号	特表2006-517668 (P2006-517668A)
(43) 公表日	平成18年7月27日 (2006.7.27)
(86) 國際出願番号	PCT/SE2004/000175
(87) 國際公開番号	W02004/072622
(87) 國際公開日	平成16年8月26日 (2004.8.26)
審査請求日	平成19年1月17日 (2007.1.17)
審判番号	不服2010-12170 (P2010-12170/J1)
審判請求日	平成22年6月4日 (2010.6.4)
(31) 優先権主張番号	0300375-3
(32) 優先日	平成15年2月12日 (2003.2.12)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73) 特許権者	505231431 アッタナ アーベー
	スウェーデン、エスイー-113 47 ストックホルム、ブヨルンナスヴァ ゲン 21
(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】圧電共振器

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

共振器(29)と共にセンシングチャンバ(26)を形成する壁と、流体をセンシングチャンバ内で導くための入口および出口開口(27, 28)と、底面(34)および壁(35)を有する外方に開いた凹所(33)を含むフローセルエレメント(32)とを備える、媒質中の分析物を検出または測定するための装置用のフローセルにおいて、

前記共振器(29)の一部は前記センシングチャンバの壁の一つを構成し、第一電極(10, 110, 210, 310, 410)が前記センシングチャンバ内に配置されるように構成され、前記共振器が厚み滑りモード圧電共振器であり、前記共振器は、第一結晶表面(8, 108, 208)および第二結晶表面(9, 209)を有する水晶結晶板(7, 107, 207)を備え、前記第一結晶表面には第一電極(10, 110, 210, 310, 410)が設けられ、前記第二結晶表面には第二電極(11, 211, 311)が設けられ、

前記共振器は、前記第一電極を取り囲む周辺領域で前記凹所を覆い、フローセルを形成するように押圧力によって前記フローセルエレメントに押し当てて保持されるか、接着剤によって前記フローセルエレメントに取り付けられており、

前記第一電極が、1~5 mm<sup>2</sup>の表面積を有し、

前記第一電極の表面積は前記第一結晶表面より小さく、

前記第一電極の縁から結晶の縁までの距離は、少なくとも0.2 mmであり、

前記第一電極は、第一辺(15)および第二辺(16)を有する矩形の形状を有する表

面を持ち、

前記第一辺(15)は第二辺(16)の少なくとも0.1~10倍であり、

前記センシングチャンバは2μl未満の容積を有し、

前記第一電極の縁から前記凹所の壁(35)までの最短の距離は少なくとも0.01mであることを特徴とするフローセル。

#### 【請求項2】

前記水晶結晶板(7,107)の前記第一結晶表面および前記第二結晶表面(8,108;9)は平坦である請求項1に記載のフローセル。

#### 【請求項3】

前記水晶結晶板(207)は逆メサ型であり、すなわちそれは前記第一電極(210)が設けられる薄い中心領域を有する請求項1または2に記載のフローセル。

#### 【請求項4】

前記水晶結晶板(207)の第一結晶表面上に、前記第一電極(210)が設けられる少なくとも第一凹所(19)を有し、前記第一凹所(19)は壁(24)および底面(21)を有し、前記底面の面積は前記第一電極(210)より大きく、前記第一電極は、電極の縁(25)と凹所の壁(24)との間に距離があるように、前記凹所に配設される請求項3に記載のフローセル。

#### 【請求項5】

前記第一電極の縁(25)から前記凹所の壁(24)までの最短の距離は、少なくとも0.01mmである請求項4に記載のフローセル。

20

#### 【請求項6】

前記フローセルエレメントは、前記共振器を押し当てて保持する接触表面(36)であつて、凹所(33)の底(34)と面平行であり、かつ前記凹所を取り囲む接触表面(36)を備え、そこでは前記凹所は第一電極(410)の幾何学的形状と一致する幾何学的形状を有する請求項1に記載のフローセル。

#### 【請求項7】

請求項1~6のいずれかに記載のフローセルを備えることを特徴とする、媒質中の分析物を検出または測定するためのセンサ装置。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

30

##### 【0001】

本発明は、圧電共振器、圧電共振器を備えたフローセル、および圧電共振器を備えたセンサ配列体に関する。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

水晶振動子マイクロバランス(QCM)センサ装置は、水晶の圧電効果を利用する。そのようなシステムでは、AC電位に接続された二つの電極の間に配置された水晶は、AC電位の周波数が水晶の振動モードの共振周波数に近い場合、振動し始める。

##### 【0003】

典型的なQCMセンサ装置は、厚み滑りモード圧電センサユニットと、試料挿入ユニットと、周波数カウンタと、信号提示装置と、緩衝材および廃棄物収納体とを備える。センサの電極と相互作用することができる任意の重要な化学物質を含むことができる試料は、試料挿入ユニットによってセンサユニット内に導入される。センサユニットが圧電共振器と、センサチャンバと、チャンバに流入する流路と、発振回路とを含む。試料は圧電センサ表面との相互作用を誘発し、次に、結晶板の振動特性を監視することによって、例えば圧電共振器の周波数の変化を測定することによって、観察しうる。共振器の周波数は一般的に5~50MHzである。センサユニットによって利用される共振器は、電極および対向電極のための電気接触領域が表面に設けられた結晶板を含み、該電極は測定装置のみならず信号源(例えば交流電圧源)にも接続可能である。測定のために、圧電結晶板の片面は検査対象の試料に接触させられる。結晶は、電極表面の結合質量の増加または電極の

40

50

結合質量の損失（つまり結晶と共に振動する質量の変化）によって、検出対象の物質に対し、または試料の物理的特性の変化に対し反応する。結合質量のそのような変化は、共振器の共振周波数および／または振動振幅の変化を導く。

#### 【0004】

圧電センサは、液体試料の粘度の分析に使用することができ、特に化学的および生化学的相互作用の研究に適する。

#### 【0005】

圧電共振器によって利用される結晶板は通常、振動子水晶結晶板である。「A Novel Monolithic Piezoelectric Sensor」(Schweyerら、1997年IEEE国際周波数制御シンポジウム)は、測定目的に使用することのできる圧電センサを開示している。QCMセンサ装置では、共振器は一般的にセンシングチャンバ内に配置され、その内で試料は共振器の電極の一つ（センシング電極）に接触させられる。そのようなセンサ装置はEP0453820A2に開示されている。センシングチャンバはしばしば、試料の流動がその入口をチャンバの一端に有し、その出口を別の端に有し、それによって試料がチャンバ内を導かれる一方、チャンバ内を通過する間にセンシング電極と相互作用するように、フロースルーセル（flow-through-cell）として設計される（例えば米国特許第6196059号を参照）。改善された感度を有するQCMセンサ装置に対する要望は高まり続けている。

10

#### 【0006】

本発明の目的は、改善された感度を有するセンサ装置で使用するための共振器およびフローセルを提供することである。

20

#### 【発明の開示】

#### 【0007】

本発明の目的は、請求の範囲に記載する厚み滑りモード共振器によって達成される。

#### 【0008】

本発明はしたがって、媒質中の分析物を検出または測定するためのセンサ装置用の厚み滑りモード圧電共振器に関する。共振器は、第一結晶表面および第二結晶表面を有する水晶結晶板を備え、前記第一結晶表面には第一電極が設けられ、前記第二結晶表面には第二電極が設けられ、第一電極が $15\text{ mm}^2$ 未満の表面積を有することを特徴とする。この共振器は改善された感度を有する。

30

#### 【0009】

一実施形態では、共振器の第一電極は $10\text{ mm}^2$ 未満の表面積を有する。別の実施形態では、第一電極の表面積は少なくとも $0.05\text{ mm}^2$ であり、好ましくは $1 \sim 5\text{ mm}^2$ である。これらの実施形態の共振器はさらにいっそう改善された感度を有する。第一電極の表面積は第一結晶表面より小さいことが有利であり、第一電極は結晶面積の $0.1 \sim 90\%$ の表面積を有することが好ましい。センシング電極の縁から結晶の縁までの距離は、少なくとも $0.2\text{ mm}$ 、好ましくは $1\text{ mm}$ 、さらに好ましくは $2\text{ mm}$ である。

#### 【0010】

好適な実施形態では、第一電極の表面は、第一辺および第二辺を有する矩形の形状を有する。この表面の形状は、検出対象の物質に対するより迅速な反応を実現する。電極の矩形の形状はまた、フローセルで使用したときに、改善された流動特性およびセンサ特性を実現することも可能にする。矩形の第一辺は第二辺の少なくとも $0.1 \sim 10$ 倍であることが好ましい。

40

#### 【0011】

好ましくは、共振器の第一結晶表面は、第一電極に接続される第一接触領域を備え、第二結晶表面は、第二電極に接続される第二接触領域を備える。接触領域は、共振器の共振周波数の変化の登録を容易にする。矩形の電極を使用する場合、第一接触領域は第一電極の第二辺に接続することが好ましい。それにより、接触領域は電極を通過する流体の流動を乱さない。

#### 【0012】

50

一実施形態では、水晶結晶の第一および第二表面は平坦である。平坦な表面を持つ結晶は製造が容易であり、したがって製造が安価である。

#### 【0013】

別の実施形態では、水晶結晶は逆メサ型であり、すなわち結晶は、第一電極が設けられるその第一面に、少なくとも第一凹所を有する。逆メサ型は、他の結晶と比較して改善された振動特性を有し、したがってQCMセンサ装置の感度を改善する。第一凹所は壁および底面を有する。底面の面積は第一電極より大きく、第一電極は、電極で被覆されない底面の部分が電極の全辺を取り囲むように、凹所に配設される。電極と凹所の壁との間のこの距離は、結晶の振動の減衰を防ぎ、それによって感度が改善されることを確実にする。電極の縁から凹所の壁までの最短の距離は、少なくとも0.01mmであることが好ましい。10

#### 【0014】

本発明はまた、上述した通り共振器と共にセンシングチャンバを形成する壁と、流体をセンシングチャンバ内で導くための入口および出口開口とを備えており、共振器の一部がセンシングチャンバの壁の一つを構成し、第一電極がセンシングチャンバ内に配置されるように構成されることを特徴とする、媒質中の分析物を検出または測定するための装置用のフローセルに関する。フローセルはセンシングチャンバ内を通過する流体試料の流動特性を向上する。センシングチャンバの流動方向に垂直な断面積は、入口および出口開口の断面積の2.5倍未満であることが有利であり、入口および出口開口の断面積と同一であることが最も好ましい。センシングチャンバは2μl未満の容積を有することが好ましい。20

#### 【0015】

好適な実施形態では、フローセルは、底面および壁を有する外方に開いた凹所を含むフローセルエレメントを備え、それによって前記底面および壁は、共振器によって提供されないセンシングチャンバの壁を構成し、そこでは共振器は交換可能な部品であり、凹所を覆い、それによりフローセルを形成するように、押圧力によってフローセルエレメントに押し当てて保持される。フローセルは容易に組み立てられる数個の部品を含むだけであり、共振器は容易に取外し可能であり、使用済み共振器を新しいものとの交換が容易になるので、有利である。フローセルエレメントは、共振器をそこに押し当てて保持する接触表面であって、凹所の底と面平行であり、かつ凹所を取り囲む接触表面を備えることが好ましく、そこで凹所は第一電極の幾何学的形状と一致する幾何学的形状を有する。該表面は、フローセルエレメントと結晶表面との間の液密接触を確実にし、凹所の幾何学的形状は、センシングチャンバの流動特性をさらに改善する。別の実施形態では、フローセルは、底面および壁を有する外方に開いた凹所を含むフローセルエレメントを備え、それによって前記底面および壁は、共振器によって提供されないセンシングチャンバの壁を構成し、そこでは共振器は、凹所を覆い、それによりフローセルを形成するように、接着剤によってフローセルエレメントに取り付けられる。このフローセルは、フローセル全体がQCMセンサ装置内に挿入するのになんら技術を必要としない事前に組み立てられた交換可能な部品であるので、取扱いが非常に容易である。上記の実施形態の両方において、電極の縁から凹所の壁までの最短の距離は少なくとも0.01mmであることが好ましく、それによつてフローセルエレメントが共振器の振動を乱さないことが確保される。3040

#### 【0016】

本発明はまた、上述したフローセルを備えることを特徴とする、媒質中の分析物を検出または測定するためのセンサ装置にも関する。この装置は改善された感度を有する。

#### 【0017】

図面の簡単な記述

図1は典型的な圧電QCMセンサ装置のブロック図である。

図2は本発明の圧電共振器の図3aの線II-IIに沿った断面図である。

図3aはセンシング電極側から、つまり試料と接触する側からの本発明の一実施形態の圧電共振器の斜視図である。50

図3 bは対向電極側からの図3 aの圧電共振器の斜視図である。

図4はセンシング電極側からの本発明の別の実施形態の圧電共振器の斜視図である。

図5は本発明のさらに別の実施形態の圧電共振器の断面斜視図である。

図6は本発明の圧電共振器が配置されたフローセルの断面図である。

図7は本発明の圧電共振器およびフローセルエレメントを備えたフローセルの組立分解断面斜視図である。

図8は改善された電極および標準電極の比較グラフである。

図9は図8のグラフの下部の拡大である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0018】

本発明は、より小さいセンシング電極面積が圧電共振器の感度の大きいなる向上を導くという、驚くべき発見に基づく。本発明の圧電共振器は、液体中または流体媒質中の化学物質および/または化学反応を感知するための、図1に概略的に示すようなQCMシステムのセンサ装置に使用するように意図されている。そのようなQCMセンサシステムは、データを管理しつつ提示するためのコンピュータ(PC)1と、周波数カウンタ2と、試料挿入ユニット3と、センサ装置4と、緩衝液収納体5と、廃棄物収納体6とを備える。使用時には、液状またはガス状のベースフローが、緩衝液収納体5からセンサ装置中を通り、センサ装置4内のセンシングチャンバ内に配置された共振器を横切るように導かれ、例えば交流電圧原によってその共振周波数の振動を引き起こすようにさせる。液状またはガス状とすることのできる試料はセンサ装置4内に注入され、ベースフローによってセンシングチャンバへ先送りされる。試料はこうしてセンシングチャンバ内に試料プラグとして流入する。試料が圧電共振器を通過するときに、試料内の分析物は共振器に設けられた電極と相互作用し、よって共振器の共振周波数に変化が生じる。周波数変化は、周波数カウンタ2によって登録される。次いで試料は廃棄物収納体へ導かれる。

##### 【0019】

QCMセンサ装置で使用される典型的な共振器は、両面に電極が設けられた円形水晶結晶を含む。共振器は水晶結晶を真ん中にしたサンドイッチ構造を有する。水晶結晶の厚さは所望の共振周波数によって与えられ、その逆も然りである。結晶の両面には、例えばチタン、クロム、ニッケル、アルミニウム、またはそれらの合金の接着層を設けてよい。任意選択的接着層の上に電極が配置される。電極は導電性材であり、選択される実際の材料は用途によって異なるが、通常は金、銀、チタン、クロム、ニッケル、アルミニウム、白金、パラジウム、または金属合金である。電極材は結晶の各面で異なることができる。電極は従来、水晶結晶の直径より小さい直径の円形である。

##### 【0020】

検出対象の物質は通常、電極表面と結合する。用途によっては、試料に暴露される電極に特定の表面被覆が設けられ、その場合には検出対象の物質はそれと相互作用する。そのような表面被覆は、検出対象の物質が結合する特定の結合部位を有する。しかし場合によつては、そうしないで検出対象の物質が表面被覆から材料を除去するように表面被覆と相互作用することがある。用途によっては、検出対象の物質は電極と化学的に結合しないが、それでもなお、共振器の振動特性が変化するように電極(被覆の有無に関係なく)と相互作用する。検出対象の物質がどのように電極と相互作用するかに関係なく、検出または測定動作の結果、電極の結合質量の変化(つまり結晶と共に振動する質量の変化)が生じる。結合質量のそのような変化は、共振器の振動特性、例えば共振周波数および/または振動振幅の変化を導く。以下で、この説明において、用語「結合」とは、物質が電極と化学的に結合しないが共振器の振動特性が変化するように電極と相互作用する、検出対象と電極との相互作用をも包含すると解釈されるものとする。

##### 【0021】

共振器で使用される結晶は通常AT-カットされ、約8~25mmの直径を持つ円形または二次形状を有する。ATカット結晶は剪断運動で振動する。これは周囲の媒質へのエネルギー損失を最小化するので、液体および気体用途に有利である。厚み伸び振動モードま

たは縦モード結晶のような他の結晶の型は、エネルギー損失が大きすぎるので、検出 / 測定動作における使用にはあまり適さない。ATカット結晶上の電極はしばしば両面が金であるが、上述の通り、他の金属を使用することもできる。電極は水晶結晶板に比較して非常に薄い。当業界で公知の電極は一般的に 20 ~ 400 mm<sup>2</sup> の面積を有する。

#### 【0022】

検出 / 測定動作中の電極の結合質量の変化の結果として、結晶板の共振周波数は減少または増加し、したがって、共振周波数の変化を測定して、電極の結合質量の変化を検出することができる。用途によっては（例えば真空中の気体の分析の場合）、QCMセンサ装置の質量分解能は、単層の水素の 1 % 未満に相当する 1 pg / cm<sup>2</sup> もの低さにすることができます。

10

#### 【0023】

水晶結晶の共振周波数は、結合質量の変化とは別に、温度、圧力、結晶のカット角、機械的応力、および結晶の厚さのようなパラメータの関数である。共振周波数は結晶の厚さの平方根に反比例し、ソルベリー方程式： $f = -2f^2 \cdot m / v \cdot A$  によって得ることができる。ここで、 $f$  は共振周波数、 $m$  は水晶の密度、 $v$  は水晶内の剪断波速度、 $A$  は電極の面積、 $m$  は試料の質量である。液体用途で使用される典型的な共振周波数は、1 MHz から 50 MHz の範囲である。

#### 【0024】

液体用途で小さい結晶板を振動させることは技術的に困難である。センサ装置用に適用可能にするために、共振器は、共振器をセンサ装置のセンシングチャンバに固定する締着手段によって加わる応力に、耐えることができなければならない。また、センシングチャンバ中に導かれる液体試料によって加わる荷重にも、耐えることができなければならない。共振器はまた、センシングチャンバ内に締着されたときにも振動を可能にする振動特性を持たなければならず、結晶板は締着を可能にするサイズおよび形状を持たなければならない。

20

#### 【0025】

QCMセンサ用途に使用される従来の共振器の不十分な感度の一つの理由は、センシング電極、つまり試料と接触させられる電極のサイズに関係する。例えば神経科学および健康診断内では高い感度が要求される。

#### 【0026】

30

選択すべき電極のサイズの選択に影響する一つのパラメータは、電極表面上の活性部位の所望の量である。活性部位の個数とは、分析物を結合しうる表面上において結合可能な位置の個数を指す。非被覆金属表面におけるタンパク質吸着の研究の場合、活性部位の個数は、金属表面の面積およびタンパク質の大きさのみによって支配される。被覆金属表面における抗原抗体の相互作用の研究の場合、活性部位の個数は、表面上に固定化することのできる抗原の個数に依存する。センサ表面で利用可能な活性部位の個数は次に、センサ装置の感度範囲を決定する。

#### 【0027】

共振器の Q 値もまた、考慮に入れなければならない重要なパラメータである。高い Q 値は一般的に、以前に開示された共振器では非常に望ましい特性とみなされてきた。Q 値は、振動により失われるエネルギーに関連してシステムに貯蔵されたエネルギーの量の尺度である。これは、高い Q 値を持つ共振器では、振動を確保するためにエネルギーを結晶に供給する必要がほとんど無く、結晶は容易に連続して振動することを意味する。さらに、高い Q 値を持つ結晶は、周波数が測定されるときに、高い信号対雑音比をもたらす。高い Q 値は大きい電極面積を有することによって達成され、それが先行技術の共振器が比較的大きい電極面積を備えてきた理由である。電極面積が小さくなると、結晶がもはや振動できなくなるまで Q 値は低下する。したがって電極面積のサイズもまた、Q 値を慎重に考慮しながら選択しなければならない。

40

#### 【0028】

フローリンジストムへの結晶の取付けもまた、取付けが結晶の減衰を引き起こすことがある

50

ので、結晶の荷重に影響を及ぼす。結晶荷重はまた、どの種類（もしあれば）の媒質で電極が被覆されるか（例えば抗体、分子インプリントポリマ）、ならびに試料およびベースフローがどの型の流体であるか（空気、水溶液、油等）にも依存する。表面被覆、締着、または流体粘性によって生じる可能性のある結晶に対する荷重の増加は、動作中の結晶のQ値を低下させ、振動を維持するためにより大きい電極面積を必要とするかもしれない。

#### 【0029】

共振周波数の変化の規模は、結合質量の変化の規模に依存する。共振周波数の変化は電極の質量の変化に依存し、それは電極と検出／測定対象の物質との間の相互作用によって引き起こされるので、より小さい電極面積は結果的に高い感度をもたらすことが、今では明らかになっている。絶対尺度の結合質量の特定の変化は、電極面積が小さければ小さいほど、総結合質量に対して大きい相対変化を構成し、よって電極面積が小さければ小さいほど、電極の相対重量の変化は大きくなる。これは次に、振動周波数のより大きい変化を導く。しかし、電極の面積は、必要な活性部位の量、Q値、および結晶の荷重を考慮して選択しなければならない。液体または気体媒質中の分析物の検出または測定のためのセンシング用途において、満足のいく感度を得るために、センシング電極は、0.05から15mm<sup>2</sup>の間、好ましくは1～5mm<sup>2</sup>の表面積を持つ必要があることが明らかになっている。

10

#### 【0030】

図2に示す本発明の圧電共振器は、第一結晶表面8および第二結晶表面9を有する水晶結晶板7を備える。第一結晶表面には、15mm<sup>2</sup>未満、好ましくは10mm<sup>2</sup>未満の表面積を有する第一電極10、つまりセンシング電極が設けられる。第二結晶表面9には、第二電極、つまり対向電極が設けられる。センシング電極10は、少なくとも0.05mm<sup>2</sup>の表面積を持つことが好ましく、1から5mm<sup>2</sup>の間であることが最も好ましい。図2に示すように、センシング電極は、結晶表面積より小さい表面積を有する。センシング電極は動作中に締着手段によって妨害されなければならないので、センシング電極を取り囲む周辺領域は、結晶を測定セル内に保持するためにフローセルエレメントまたは他の締着手段への取付け用に意図されている。センシング電極の表面積は、結晶表面積の約0.1～90%に及ぶ必要がある。センシング電極の縁から結晶の縁までの距離は少なくとも0.2mm、好ましくは1mm、より好ましくは2mmとすべきである。

20

#### 【0031】

30

第二結晶表面上の対向電極11は、第一結晶表面8上の少なくともセンシング電極の面積を完全に含むことが好ましい。しかし、対向電極は、センシング電極面積全体が活性であることを確実にするために、センシング電極より大きくすることが好ましい。これはまた、電極を相互に対し多少変位させることが許され、したがって製造が非常に高精度である必要が無いので、製造上の理由においても有利である。

#### 【0032】

40

QCMセンサ装置の感度に影響する別のパラメータは、フローセル内の流体試料の流動特性であることが明らかになっている。試料がセンシング電極を通過するときにセンシングチャンバで発生する試料流の流動の乱れは、感度の低下を引き起こすことがある。フロースルーセルを有するQCMセンサ装置では、試料は通常共振器結晶の片側から、または上から、センシングチャンバに供給される。試料が片側からチャンバに流入する場合、結晶の反対側から流出し、したがって電極表面の上を平行に流動する。試料が上から（垂直に、または斜めに）流入する場合、試料は電極表面と平行に、または斜め上向きにチャンバから流出することができる。

#### 【0033】

50

これまで公知のフロースルーセルQCMセンサでは、センシングチャンバの幅は、試料がそこを通ってセンシングチャンバに供給される試料流路の幅に比較して、非常に大きい。したがって、試料流がセンシングチャンバ内を導かれるときに、それは電極表面の上で拡大し、その結果、未定義の流動特性が引き起こされる。流動状態の変化は、流速の低下、乱流の増加、圧力変動、および混合を含むかもしれない。これらの状況は、試料プラグ

の分散および希釈を導き、それは次にあまり明確でない周波数変化を導く。多くの用途において、例えば検出用途および動力測定において、QCMセンサ装置のセンシングチャンバにおける試料分散が低いことは非常に重要である。大きいセンシングチャンバの別の欠点は、電極表面上で圧力変化が発生し、その結果、周波数信号におけるノイズレベルが増加するかもしれないことである。

#### 【0034】

したがって本発明の一つの好適な実施形態のさらなる目的は、フローセルで使用したときに、改善された流動特性を提供する共振器を見出すことである。この好適な実施形態は、QCMセンサ装置の流路に適合するように調整された形状の電極を有する共振器に関係する。該電極は次いで、試料入口に面する電極の縁が試料入口の幅と等しいか、それよりわずかに小さくなるように形成される。これは、全てのサイズの電極に有利である。（図3aおよび3bに示すような）円形電極の場合、直径は試料入口の直径よりわずかに小さくする必要がある。フローセルが入口および出口のそれと同様の断面積を持つことを可能にする寸法を有する共振器は、センサ装置の流動特性を大きく改善する。次に、これは分散を低減し、センサ装置の感度を高める。

#### 【0035】

図3aおよび3bは、図2に示した圧電共振器の斜視図を示す。図3aでは、共振器はセンシング側から、つまり試料と接触するように意図された側から見られている。図3bでは、共振器は対向電極側から見られている。共振器の結晶板7には小さい円形電極10、つまりセンシング電極が第一面8に設けられる。共振器には、第3b図に示すように第二面9に対向電極11が設けられる。電極10、11の双方は、QCMセンサ装置の電気接点と接続するための接触領域12、13を持つことが好ましい。

#### 【0036】

しかし、センシング電極表面のさらにいっそう好適な形状は矩形または方形である。図4は、第一面108（センシング側）に矩形の電極110が設けられた結晶板107を含む共振器を示す。図4に示すような共振器がフローセル内に装着されるときに、電極110は、フローセルの試料入口および流入する試料プラグの方向に向けられる、直線状縁14を有する。ベースフロー内に注入され、それによって運ばれる試料の試料プラグの流動パターンは、流路の壁に近い流速が常に流路の中央の速度より低いので、放物線状の形状になることが避けられない。流動方向に垂直な直線状の電極縁14は、電極の幅全体がすぐにかつ同時に試料プラグと接触するので、結果的により迅速なセンサ応答を導き、その結果としてより明確な周波数変化を生じる。加えて、各平行流動画分はセンシングチャンバを通る間同一電極長を通過するので、試料の平行な流動画分は全て、等時間、センサ電極と相互作用する。（図4のように）電極に矩形の形状を使用する場合、矩形は、第一辺15および前記第一辺に垂直な第二辺16を有するように定義される。矩形は当然ながら、二対の平行な辺を有する。この説明を簡単にするために、各対の一辺だけ、つまり異なる対の辺に属する第一辺15および第二辺16だけを論じる。これらの第一および第二辺は、そのような対における辺のいずれでもよい。共振器がフローセル内に装着されるときに、第一辺15は試料入口の方向に、流動方向に対して垂直に向けられ、第二辺16は試料の流動方向に平行に延びる。第一辺15と第二辺16との間の比率は、辺の一方の長さがもう一方の辺の長さの0.1~1.0倍であることが好ましい。したがって、試料が電極を長さ方向に通過するように、第一辺は（図4に示す例のように）第二辺より短くすることができるが、代替的に第一辺15を第二辺より長くすることができ、それによって試料は電極を横方向に通過する。図4に示す例では、第二辺は第一辺の4.3倍である。矩形または方形の電極は、それらのサイズに関係なく、全ての電極に有利である。

#### 【0037】

図3a、3b、および4に示すように、第一結晶表面8、108には、第一電極10、110（センシング電極）に接続された第一接触領域12、112が設けられ、第二結晶表面9には、第二電極（対向電極）に接続された第二接触領域13が設けられる。接触領域はQCMセンサ装置の電気接点に容易に接続することができ、それによって振動周波数

10

20

30

40

50

の変化、およびしたがってセンシング電極の質量変化を登録することができる。図4に示した実施形態では、第一接触領域12、112は、第一電極110の第一辺16に、つまり試料流の流動方向に平行な辺の一つに接続される。それにより、接触領域はセンシングチャンバの外に配置されるので、接触領域はフローセル内の試料流を乱さない。

#### 【0038】

一部の実施形態(図2、3a、3b、および4に示すような)では、共振器に使用される水晶結晶7、107は平坦な表面を有する。平坦な結晶は、その単純な形状のため、他の結晶より製造が容易であり、したがってより安価である。

#### 【0039】

別の実施形態(図5に示す)では、共振器に使用される水晶結晶207は逆メサ型である。つまり結晶は、より厚い周辺領域18によって取り囲まれた薄い中心領域17を有する。したがって、逆メサ型はフローセル内の固定に非常に強く耐えることができ、かつ、薄い中心領域においては材料の厚みが小さいため、優れた振動特性を有する。電極210、211は薄い中心領域17に配置される。逆メサは、両面または片面に凹所を持つことができる。凹所は平坦な底を有し、壁は傾斜するか、あるいは直線状である。したがって、逆メサの薄い中心領域17は、凹所の平坦な底から構成される。図5は、両面に凹所19、20を有する逆メサを示す。第一電極210は、第一結晶表面208の第一凹所19に設けられ、第二電極211は第二結晶表面209の第二凹所20に設けられる。凹所は両方とも平坦な底面21、22および傾斜壁23、24を有する。逆メサ構造は、より高い共振周波数したがってより高い感度を持つ、より薄い結晶を得るために使用される。結晶の周辺領域18は薄い中心領域17より高い機械的強度を有するので、結晶の機械的安定性も逆メサ構造によって保証される。

10

20

#### 【0040】

センシング電極210(第一電極)が設けられる第一凹所19の平坦な底21の表面積は、電極210の表面積より大きい。電極210は、電極によって被覆されない底面の部分が電極を取り囲むように、凹所19内に配置される。したがって、電極の全周に電極縁25から凹所の壁23までは距離がある。

30

#### 【0041】

電極縁から凹所の壁までの最短の距離は少なくとも0.01mmとすべきである。この距離は、結晶振動の減衰を回避することを確実にする。

#### 【0042】

本発明はまた、媒質中の分析物を検出または測定するための装置で使用するためのフローセルにも関する。図6は、そのようなフローセルの断面図を示す。フローセルは、センシングチャンバ26を形成する壁と、流体をセンシングチャンバ内、および上述した実施形態の任意の共振器29を通過させるように導く入口および出口開口27、28とを備える。共振器29は、それがセンシングチャンバ26の壁の一つを構成するようにフローセルに配設され、かつ第一(センシング)電極310がチャンバの内部に位置するように配置される。共振器は、締付けねじ、圧締、または接着剤のような適切な手段によって、フローセルに係合することができる。フローセルは、センサ装置の一体化された構成部品とすることができます、あるいはセンサ装置内に挿入することのできる別個の着脱自在の部品とすることができます。

40

#### 【0043】

流動方向に垂直なセンシングチャンバの断面積は、入口および出口開口27、28の断面積の2.5倍未満であり、それによってフローセル内の流動特性が改善される。最も好ましくは、試料流がセンシングチャンバ内の通路によって全く影響されないように、該断面積は入口および出口開口の断面積と同一とする。特徴的な流路寸法、すなわち円管の場合の入口および出口の直径は、0.75mm以下であることが好ましい。これは結果的に試料の分散を低下し、次により明確な周波数の変化を導く。

#### 【0044】

共振器29で構成されないフローセルの壁30、31は、異なる部品から組み立てること

50

ができる。しかし、好適な実施形態（図7に示す）では、フローセルは、外方に開いた凹所33を含むフローセルエレメント32を備える。凹所は底面34および壁35を有し、それによって前記底面および壁は、共振器29によって提供されないセンシングチャンバの壁を構成する。この実施形態では、共振器は交換可能な部品であり、それは凹所を覆い、こうしてフローセルの一つの壁を形成するように、押圧力によってフローセルエレメントに押し当てて保持される。代替例として、共振器は接着剤によってフローセルエレメントに取り付けることができる。その場合、フローセル全体が交換可能な部品である。フローセルエレメントは接触表面36を備え、共振器がそれに対して保持される。接触表面36は、凹所33の底面34に対し平行平面であり、凹所を取り囲む。流動特性を改善するために、凹所はセンシング電極410の形状と一致する幾何学的形状を有する。電極縁425から凹所の壁35までの最短の距離は少なくとも0.01mmであることが好ましく、それによって電極410の自由振動が確保される。共振器が逆メサ型である場合、共振器29は、平坦な接触表面36が共振器の厚い周辺領域18に対して当接されるように、フローセルに配設することが好ましい。一部の用途では、接触表面36を共振器の底21に対して当接させることが適切であるかもしれない。

#### 【0045】

逆メサ型の共振器と共に使用するためのフローセルエレメントは代替的に、上述したフローセルエレメント32と同一の、ただし凹所を含まない形状を持つようにしてもよい。したがってフローセルエレメントは、共振器の厚い周辺領域18に対して当接するように意図された平坦な表面を有し、かつ試料のための入口および出口開口を有する。そうすると、平坦なフローセルエレメントの表面、共振器の平坦な底21および壁24は、センシングチャンバ26を構成する。

#### 【0046】

本発明はまた、上述したフローセルを備えた、媒質中の分析物を検出または測定するためのセンサ装置にも関する。したがって、使用されるフローセルは本発明の共振器を含む。

#### 【0047】

本発明の共振器は、液体試料の粘性の分析用のQCMセンサ装置で使用することができ、化学的および生化学的相互作用の研究に特に適している。圧電センサを後者の目的に使用する場合、試料に暴露される電極には、試料と相互作用する特定の表面被覆が施される。そのような表面被覆された圧電センサは、例えば表面科学、生物工学研究、および医薬品開発内で使用することができる。他の用途として、環境汚染物質、生物化学兵器、および不法薬剤、例えば麻薬物質または能力改善薬（ドーピング）のような、有害ガスまたは物質の検出用のセンサを挙げることができる。当該技術の用途の第三の領域は健康診断であり、ヒトの血液または他の体液の分析によって、様々な病気について患者を検査するためにセンサを使用することができる。

#### 【実施例】

#### 【0048】

1mm×4mmの小さい矩形のセンシング電極付きの圧電円形水晶結晶（10MHz、ATカット）に対し、ウシ血清アルブミン（BSA）の1mg/mlリン酸緩衝食塩水（PBS）溶液の液滴（20μl）を塗布し、それを室温で乾燥させた。その後、電極の形状に一致する矩形の形状（5mm×1.5mm）のフローチャンバを持つ、スウェーデン国ストックホルムのAttana ABによって提供されたAttana 100QCMシステム内に、該結晶を挿入した。電極およびフローチャンバは、電極の短辺が流動方向に垂直になるように向き付けた。

#### 【0049】

第一電極を100μl/分の流量のPBS溶液の連続流に暴露させた。50μlの脱イオン水の試料プラグを、スウェーデン国PartilleのScantec研究所によって提供されたVicicroマトグラフィ八方向注入弁によって、流れの中に挿入した。水試料の挿入後、周波数の変化を監視した。データを図8および図9に破線で提示する。

10

20

30

40

50

**【0050】**

次に、直径4.5mmの円形の金センサ電極付きの標準円形結晶(10MHz、ATカット)を同様に、1mg/mlのPBSのBSA溶液の液滴(20μl)で処理した。次いで結晶を、第一電極の形状に一致する円形形状(直径5mm)のフローチャンバを持つAttana 100QCMシステム内に挿入した。電極を100μl/分の流量のPBS溶液の連続流に暴露させた。水試料の挿入後、周波数の変化を監視した。データを図8および図9に実線で表示する。

**【0051】**

挙動における二つの明確な相違、つまり(1)センサの感度の大きい相違、および(2)二つの設計の流体工学および分散現象の相違による周波数応答曲線の形状の相違、を観察することができる。10

**【0052】**

図8のグラフは、標準電極の周波数応答のピークが36Hzであるのに対して、小さい電極のピークは430Hzであることを示す。このように、小さい(4mm<sup>2</sup>)電極におけるPBS溶液と脱イオン水との間の相違の測定における感度は、標準(15.9mm<sup>2</sup>)電極の感度よりずっと高く、感度の増加は10倍を超えた。

**【0053】**

図8および9はまた、矩形電極のピークと円形電極のピークとの間のピーク形状の相違をも示す。これは主に、電極形状が異なることによりもたらされた結果である。

**【0054】**

流路内およびセンシングチャンバ内をプラグ流が通過する理想的なセンサシステムでは、応答の形状は、時間零における周波数の段状の上昇で始まり、30秒後に段状の低下で終わる、完全な方形となるはずである。そのような理想的なシステムは存在しない。層状システム内の流動は放物線の形状を取り、それは半径方向および軸方向の拡散と共に、試料プラグと連続的に流れる緩衝液との界面における混合を必然的に導くからである。混合は主として試料プラグの始めおよび終りで発生し、これらの領域における試料濃度の希釈を導く。該現象はしばしば分散と呼ばれる。20

**【0055】**

矩形および円形の電極の二つのグラフの比較は、矩形電極を使用するシステムが、円形のものよりずっと理想的システムに近いことを示す。グラフの詳細な分析は、試料のセンシング表面への導入による相違が、どちらかと言えば無視できるほど小さいことを示す。しかし、試料プラグがチャンバから出るときの挙動の相違は極めて顕著である。理想的プラグがチャンバから出るときまで、30秒間、矩形システムはその最大周波数変化の約1%の信号を示す。円形システムの応答は同じ時間にその最大周波数の39%を維持し、それによってかなりの遅れがあり、それは測定の品質をかなり損ねるかもしれない。30

**【0056】**

これらの分析システムで発生するかもしれない他の現象は、局所的乱流および不規則な流動パターンである。不規則な流動パターンは、例えば流動が円形フローチャンバに流入するときに発生する、特徴的な流動寸法(例えば断面積)の急激な変化に流動がさらされる領域で形成され得る。断面積の変化はセンシングチャンバ内の局所的圧力降下を引き起こし、おそらく結果的に局所的微小渦流および流動の全体的不規則性をもたらし、それは次に上述した理想的状態からのずれを増大させる。円形システムからの応答の不規則な形状は、この種の現象が円形システムで発生していることを示唆する。矩形電極を持つセンサシステムの場合、断面積の変化はかなり少なく、したがって該システムからの応答は予想外の不規則性を含まない。40

**【図面の簡単な説明】****【0057】**

【図1】典型的な圧電QCMセンサ装置のブロック図である。

【図2】本発明の圧電共振器の図3aの線I-I - II-IIに沿った断面図である。

【図3】図3aセンシング電極側から、つまり試料と接触する側からの本発明の一実施形50

態の圧電共振器の斜視図である。図3 bは対向電極側からの図3 aの圧電共振器の斜視図である。

【図4】センシング電極側からの本発明の別の実施形態の圧電共振器の斜視図である。

【図5】本発明のさらに別の実施形態の圧電共振器の断面斜視図である。

【図6】本発明の圧電共振器が配置されたフローセルの断面図である。

【図7】本発明の圧電共振器およびフローセルエレメントを備えたフローセルの組立分解断面斜視図である。

【図8】改善された電極および標準電極の比較グラフである。

【図9】図8のグラフの下部の拡大である。

【図1】

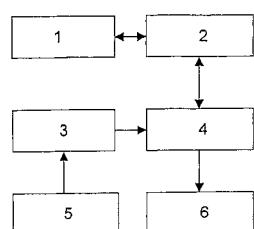


Fig. 1

【図2】

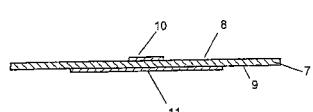


Fig. 2

【図3】

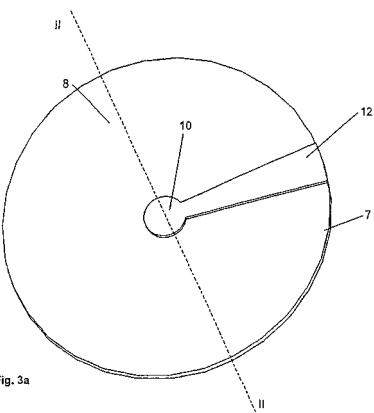


Fig. 3a

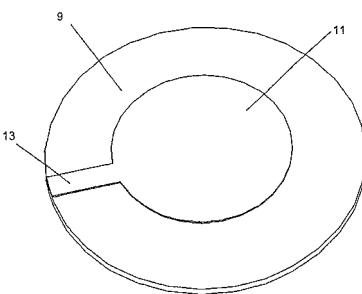


Fig. 3b

【図4】

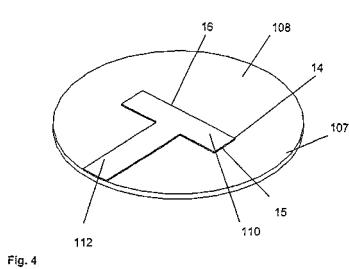


Fig. 4

【図6】

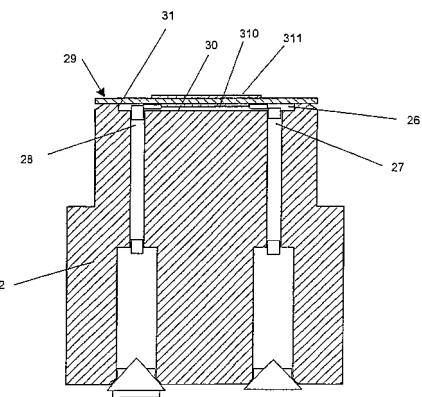


Fig. 6

【図5】

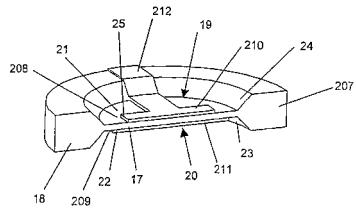


Fig. 5

【図7】

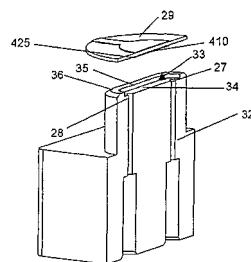
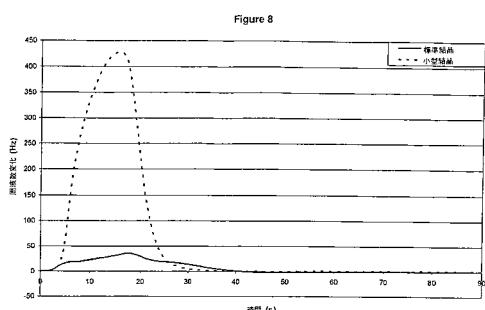
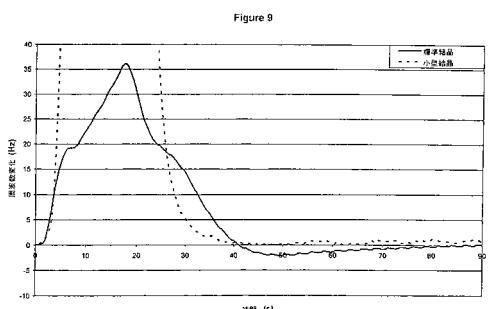


Fig. 7

【図8】



【図9】



---

フロントページの続き

(72)発明者 アーストラブ , テオドア  
スウェーデン , エスイー 112 69 ストックホルム , グルッベンスリングン 33  
(72)発明者 スミス , ジャン  
スウェーデン , エスイー 118 60 ストックホルム , リングヴァーゲン 88  
(72)発明者 アンダーソン , ヘンリク  
スウェーデン , エスイー 172 72 サンドビベルグ , トゥレガタン 70

合議体

審判長 岡田 孝博  
審判官 信田 昌男  
審判官 小野寺 麻美子

(56)参考文献 特開2001-13054 (JP, A)  
特開平8-75629 (JP, A)  
特開平6-88779 (JP, A)  
特開2002-246874 (JP, A)  
英国特許出願公開第2238907号明細書 (GB, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G01H  
G01M  
G01N  
G01V