

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7372245号  
(P7372245)

(45)発行日 令和5年10月31日(2023.10.31)

(24)登録日 令和5年10月23日(2023.10.23)

(51)国際特許分類 F I  
G 0 1 N 35/10 (2006.01) G 0 1 N 35/10 D

請求項の数 21 (全22頁)

(21)出願番号	特願2020-536190(P2020-536190)	(73)特許権者	523108902
(86)(22)出願日	平成30年12月27日(2018.12.27)		フォーミュラトリクス・インターナショナル・ホールディング・リミテッド
(65)公表番号	特表2021-508827(P2021-508827 A)		Formulatrix International Holding Ltd.
(43)公表日	令和3年3月11日(2021.3.11)		アラブ首長国連邦ドバイ、ドバイ・インターナショナル・ファイナンシャル・センター、ゲイト・ビルディング、ゲイト・ディストリクト、レベル13、ユニット6
(86)国際出願番号	PCT/US2018/067633	(74)代理人	100101454
(87)国際公開番号	WO2019/133683		弁理士 山田 卓二
(87)国際公開日	令和1年7月4日(2019.7.4)	(74)代理人	100131808
審査請求日	令和3年7月29日(2021.7.29)		弁理士 柳橋 泰雄
(31)優先権主張番号	62/611,261	(72)発明者	デイビッド・ウィクホルム
(32)優先日	平成29年12月28日(2017.12.28)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

自動液体移送最適化分注のための装置であって、  
 ポンプと、  
 前記ポンプと流体連結しているピペットチップとを備えており、  
 前記ピペットチップは、作動空気圧を含む導管を備えており、  
 前記導管の前記作動空気圧は、前記導管の外側の大気圧に関連しており、  
 前記作動空気圧は上限と下限を有しており、  
 前記装置は、  
 前記導管と接続している圧力センサを備えており、  
 前記圧力センサは、前記作動空気圧、前記導管の外側の前記大気圧、及び前記ピペットチップによる液体の吸引又は分注により生じる前記作動空気圧の変化を測定するように構成されており、  
 前記装置は、  
 前記ポンプ及び前記圧力センサと電氣的に連結している制御部を備えており、  
 前記制御部は、  
 前記圧力センサからの入力を受け取り、  
 前記ポンプの速度を指示して、  
 前記ピペットチップによる不明な液体の吸引と分注の間、前記ポンプの前記速度の調整により、前記作動空気圧を前記上限以下且つ下限以上に保ち、

前記装置は、

フレームに固定され、前記制御部と電氣的に通信している垂直線形アクチュエータを備えており、

前記垂直線形アクチュエータはポンプとピペットチップと動作できるように接続され、アクチュエータ主ねじに沿って前記装置を垂直に動かすアクチュエータモータと動作できるように接続されている、  
ことを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記ポンプは、

モータ、

第 2 主ねじ、

前記制御部と動作できるように接続している線形モーションガイド、

及び前記モータと動作できるように接続しているシリンジを備えることを特徴とする、  
請求項 1 の装置。

10

【請求項 3】

自動液体移送最適化分注の方法であって、

請求項 1 に記載の装置を与えるステップと、

前記ピペットチップの前記導管内の前記液体を吸引又は分注するステップと、

前記液体の吸引又は分注の間、前記ピペットチップの前記導管内の前記作動空気圧を前記作動空気圧の最大閾値以下且つ最小閾値以上の圧力レベルに制限するように、前記ポンプの速度を調整するステップと、

20

前記導管内の空気の体積を変化させるように、前記ポンプを作動するステップとを備えており、

前記空気の体積は、吸引又は分注される前記液体の所望の体積に応じる、ことを特徴とする方法。

【請求項 4】

前記方法は、

前記液体を保持する容器を与えるステップと、

吸引又は分注のため、前記ピペットチップを前記液体に挿入するステップとを備えることを特徴とする、請求項 3 の方法。

30

【請求項 5】

前記方法は、前記導管内の参照圧力を定めるステップを備えており、

前記参照圧力は、いずれかの液体が前記導管内にない間、前記導管内の圧力であることを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 6】

前記参照圧力は、前記導管内、及び前記導管の外側の大気圧と等しいことを特徴とする、請求項 5 の方法。

【請求項 7】

前記液体を吸引又は分注するステップは、前記ポンプを作動することを備えることを特徴とする、請求項 3 の方法。

40

【請求項 8】

前記圧力センサにより前記導管内の圧力を測定するステップを備える、請求項 3 の方法。

【請求項 9】

前記圧力センサの信号の行動平均を計算することにより、前記圧力センサによる測定にフィルタをかけるステップを備える、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

前記行動平均は、所定期間内のすべての測定の平均を計算することにより定まることを特徴とする、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

前記制御部は、前記導管内の前記作動空気圧を、前記作動空気圧の最大値である最大作

50

動空気圧以下の圧力に保つように作動する間、前記ポンプの前記速度を調整することを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 1 2】

前記方法は、前記ポンプが前記導管内の前記空気の体積を変化させるように作動した後、前記導管内の定常状態の圧力応答を確認するステップを備える、請求項 3 の方法。

【請求項 1 3】

前記定常状態の圧力応答を確認するステップは、前記圧力応答の勾配を経時的に測定することを備えることを特徴とする、請求項 1 2 の方法。

【請求項 1 4】

前記勾配は、以下の数式 1 の公式を用いて、所定の時間間隔の前後の圧力の差を前記時間間隔の大きさに割ることにより計算されて、

$s$  は前記圧力応答の前記勾配（時間的变化率）であり、

$n$  は、勾配の測定の開始から経過した前記時間間隔の数であり、

$P$  は圧力であり、

$t_s$  は勾配の時間間隔であることを特徴とする、請求項 1 3 の方法。

【数 1】

$$s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

10

20

【請求項 1 5】

前記ポンプはシリンジとピストンを備えており、

前記ポンプを作動するステップは、

吸引の間、前記ピストンを前記シリンジから外側に移動させること、

及び分注の間、前記ピストンを前記シリンジに向けて移動させることを備えることを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 1 6】

前記ポンプを作動するステップは、実質的に測定可能な前記導管内の圧力の変化を生じるために十分な速度で行われることを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 1 7】

前記作動空気圧は、時定数の指数関数的減衰の期間の後、以下の数式 2 により計算されて、

$P$  は前記作動空気圧であり、

$P_0$  は参照圧力であり、

$P_1$  は、ピストンの動作の終了時、及び指数関数的減衰の開始時の圧力であることを特徴とする、請求項 3 の方法。

【数 2】

$$P_\tau = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

30

40

【請求項 1 8】

前記作動空気圧が  $P$  の値に達するまで減衰するとき、前記作動空気圧を連続的に測定するステップを備えることを特徴とする、請求項 1 7 の方法。

【請求項 1 9】

前記ポンプの作動の終了は、前記作動空気圧に対して実質的に測定可能な 1 次応答を生じるためのステップ入力としての役割を果たす前記ポンプの速度の減速を伴うことを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 2 0】

前記液体を分注の前記装置に適合させるためのパラメータを定めるステップを備えるこ

50

とを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 2 1】

前記パラメータは、以下の数式 3 と数式 4 により計算されて、

$t_f$  はフィルタリングを行う行動平均の時間窓であり、

$t_s$  は勾配設定の時間窓であり、

$s_0$  は定常状態に対する勾配の閾値であり、

$c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6$  は、分注システムの形状に固有の実験的に定まる係数であることを特徴とする、請求項 2 0 の方法。

【数 3】

$$t_f = c_1 * \tau + c_2$$

$$t_s = c_3 * \tau + c_4$$

$$s_0 = c_5 * \tau + c_6$$

10

【数 4】

$$\tau = t_f - t_1$$

20

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、米国特許法 1 1 9 条 ( e ) において、「自動液体クラス分注を行う装置とその方法」という表題の 2 0 1 7 年 1 2 月 2 8 日に提出された米国仮出願 6 2 / 6 1 1 , 2 6 1 号に関連して、且つ米国仮出願 6 2 / 6 1 1 , 2 6 1 号の優先権を主張する。この出願の明細書全体が、本明細書の一部を構成するものとして援用される。

【技術分野】

30

【0002】

本発明の主題は、一般的に、液体の処理方法、特に、自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法に関する。

【背景技術】

【0003】

自動的な液体処理機器は、所定の容器の間において、試薬又は試料のような所定量の液体を移送するために用いられるロボットを含む。液体処理機器は、細胞生物学、ゲノム、法医学、及び薬物研究を含む様々な適用において有用である。この機器は、工程の速度、効率、及び送られる体積の精度を向上させるように、大きな範囲の体積の液体を移送する反復作業を有する人を助ける。市販されている液体処理機器の例は、限定することなく、Tecan Trading AG (スイス Mannedorf) による Freedom EVO シリーズ、ハミルトンカンパニー (ネバダ州リノ) による MicroLab VANTAGE System、及びパーキンエルマー (マサチューセッツ州ウォルサム) による JANUS ワークステーションシリーズを含む。

40

【0004】

自動的な液体処理工程の利点は、工程の処理能力と効率を増加させること、及び人的ミスがなくすることである。この利点は、上述の分野における実験結果の保全を保証するための分注工程の精度と再現性に左右される。

【0005】

良好な性能を得るため、液体処理機器の制御パラメータは、特定の種類の液体に対して

50

調整される必要がある。制御パラメータは多くてもよく、例えば、ポンプ作動の速度、ポンプにより作動する体積、液体内に浸したプローブの深さ、液体からプローブを取り除くときの遅れ、液体からプローブを取り除くときの速度を含む。

【 0 0 0 6 】

液体処理機器は、初期設定の制御パラメータを有してもよい。この制御パラメータは、水、又は水と同様の特性を有する水溶液を分注することに対して有用である。一方、この機器が、水溶液に比べて実質的に異なる特性を有する液体と共に用いられる場合、制御パラメータは、該液体の正しい分注を保証するように較正されて、且つ調整される必要がある。新しい制御パラメータの較正は、時間を消費する複雑な工程であり、一般的に、専門家により行われる。また、自動的な分注手順が作成されたとき、機器の使用者は、分注される液体に関連している一組の制御パラメータを明確に定める必要がある。制御パラメータが誤って選択されたとき、結果として生じる分注工程の精度は、要求仕様を満たすことができない。

10

【 0 0 0 7 】

これらの要求は、平均的な研究員のためのより進歩した液体処理機器の使用に対する障害として存在する。すなわち、特定の液体に対する新しい制御パラメータの較正は、時間と特殊な訓練を必要とする。また、液体処理工程のプログラムは訓練と経験を必要とする。したがって、制御パラメータの決定と選択に対して、自動的な液体処理機器の使用者の経験を単純化する必要がある。

【 0 0 0 8 】

この背景技術に関連する特許は以下を含む。

20

【 0 0 0 9 】

「液体に対する分注パラメータを選択するための方法」という表題の米国特許 8, 3 5 7, 5 4 4 号が、液体ベースの液体処理器を記載している。この液体処理器は、吸引の間、圧力を測定して、測定結果から圧力曲線を生じ得る。米国特許 8, 3 5 7, 5 4 4 号の他の態様は、測定される圧力曲線を既知の圧力曲線と比較すること、及び測定される圧力曲線と既知の圧力曲線の比較に基づいて分注パラメータ（例えば、プランジャ速度）を定めることを含む。

【 0 0 1 0 】

「投薬工程を評価するための方法と装置」という表題の米国特許 7, 6 9 4, 5 9 1 号が、シリンジと空気ベースの液体処理器を記載している。このシリンジと空気ベースの液体処理器は、吸引/分注の間、圧力を測定して、また信号が既知の値、及び予想される値から異なるとき、誤差を検出して、さらに所定の誤差を確認し得る。

30

【 0 0 1 1 】

「液体投薬工程を評価するための方法と装置」という表題の米国特許 6, 9 3 8, 5 0 4 号が、吸引又は分注の間、圧力を測定する例、及び誤差を評価するため、該圧力を、液体と一組の制御パラメータに対する所定の設定値の範囲と比較する例を記載している。

【 0 0 1 2 】

「ガスクッションの位置を変更する間の液体の制御された配分に対する方法」という表題の米国特許 6, 6 6 2, 1 2 2 号が、吸引と分注の間、圧力と時間を測定する例、及び分注工程の時間を定めて、該時間を予想される時間と比較するため、ポンプ作動のパラメータと共に分注システム内の気体の既知の体積を用いる例を記載している。

40

【 0 0 1 3 】

「液体の体積を投薬する方法、及びその方法を実行するための装置」という表題の米国特許 7, 1 9 7, 9 4 8 号が、吸引の間、ポンプの作動を含む工程を記載している。また、分注は、特定の作動圧力を与えて、且つ保つように制御される。ピペットチップに向かう液体の流れは、この工程の間、圧力の大きさに基づく計算により測定される。所望の体積が得られるとき、ポンプは、この作動圧力を減少させるように作動する。分注パラメータは吸引の結果に基づいて定まる。

【 0 0 1 4 】

50

「空気変化液体送達システム、及びそれに関連する方法」という表題の米国特許 8,096,197号が、より大きな流量を保つため、設定値を越えるようにプランジャを移動させて、プランジャを設定値に戻すことにより、粘性分注の速度を向上させるようにピペットチップの内側と外側の圧力を測定する工程を記載している。また、米国特許 8,096,197号は、圧力に基づいて、チップ内の液体の体積を経時的に測定することを記載している。

#### 【0015】

「故障モード検出において測定される液体の精度及び感度/特異性を向上させるための流体特性の推定法、及びその使用法」という表題の米国特許 7,634,367号が、吸引の間、圧力を測定する工程、及び粘性を推定するため、検出されたデータから特徴を抽出する工程を記載している。米国特許 7,634,367号は、定まる粘性に基づいて、精度を向上させるように制御パラメータを調整する。較正曲線は、既知の粘性の異なる液体を用いて形成される。不明な液体の粘性が、既知の粘性に対する圧力曲線の適合/特徴により分かり得る。吸引と抽出のステップに関連して必要な体積の大きさは、検出された粘性に基づいて修正され得る。

10

#### 【0016】

「粘性を推定するための方法」という表題の米国特許 8,307,697号が、吸引の間、粘性を推定する特定の方法を記載している。この方法は、吸引直前とプランジャ移動直後の間の圧力変化をプランジャ移動直後とプランジャ移動後の所定時間の間の圧力変化と比較することを含む。特に、米国特許 8,307,697号は、プランジャ移動の間、圧力変化の速度を測定する。また、圧力変化の速度は、プランジャ移動後、変化する。さらに、米国特許 8,307,697号は、プランジャが移動を停止した後の所定時間、圧力を測定する。測定と計算を根拠として、粘性はシステムの較正に基づいて推定される。また、方程式は、圧力の大きさに基づいて実際の粘性を定めるように較正される。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0017】

ある態様において、自動液体移送最適化分注のための装置が開示されている。一部の実施形態において、自動液体移送最適化分注のための装置は、ポンプ、及び該ポンプと流体連結しているピペットチップとを備える。このピペットチップは、大気圧に関連している作動空気圧を含む導管を備える。この作動空気圧は上限を有する。この装置は、導管と接続している圧力センサを備える。この圧力センサは、作動空気圧、大気圧、及びピペットチップによる液体の吸引又は分注により生じる作動空気圧の変化を測定するように構成されている。この装置は、ポンプ及び圧力センサと電氣的に連結している制御部を備える。この制御部は、圧力センサからの入力を受け取り、ポンプの速度を指示して、ピペットチップによる液体の吸引又は分注の間、ポンプの速度の調整により、作動大気圧を上限以下に保つ。

30

#### 【0018】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている装置は、フレーム、及び該フレームに固定されて、且つ制御部と電氣的に連結しているアクチュエータを備える。アクチュエータは、ポンプ及びピペットチップと動作できるように接続しており、且つポンプ、ピペットチップ、又はポンプとピペットチップの両方の動作を制御するように構成されている。

40

#### 【0019】

一部の場合、本明細書に記載されているポンプは、モータ、及び該モータと動作できるように接続しているシリンジを備える。

#### 【0020】

別の態様において、自動液体移送最適化分注の方法が開示されている。一部の実施形態において、自動液体移送最適化分注の方法は、本明細書に記載されている自動液体移送最適化分注のための装置を与えるステップと、ピペットチップの導管内の液体を吸引又は分注するステップと、液体の吸引又は分注の間、ピペットチップの導管内の作動空気圧を最

50

大作動空気圧以下の圧力レベルに制限するように、ポンプの速度を調整するステップと、導管内の空気の体積を変化させるように、ポンプを作動するステップとを備える。この空気の体積は、吸引又は分注される液体の所望の体積に応じる。一部の実施形態において、本明細書に記載されている方法は、液体を保持する容器を与えるステップを備える。この液体は不明な物理的性質を有する。また、この方法は、吸引又は分注のため、ピペットチップを液体に挿入するステップを備える。一部の場合、本明細書に記載されている方法は、導管内の参照圧力を定めるステップを備えてもよい。この参照圧力は、いずれかの液体が導管内にない間、導管内の圧力である。別の実施形態において、本明細書に記載されている方法は、圧力センサにより導管内の圧力を測定するステップを備えてもよい。一部の場合、参照圧力は、導管内、及び導管の外側の大気圧と等しい。一部の場合、液体を吸引又は分注するステップは、ポンプを作動することを備える。

10

## 【0021】

本明細書に記載されている方法は、圧力センサの信号の行動平均を計算することにより、圧力センサによる測定にフィルタをかけるステップを備えてもよい。本明細書に記載されている行動平均は、所定期間内のすべての測定の平均を計算することにより定まり得る。

## 【0022】

一部の場合、本明細書に記載されている制御部は、導管内の作動空気圧を最大作動空気圧以下の圧力に保つように作動する間、ポンプの速度を調整し得る。

## 【0023】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている方法は、ポンプが導管内の空気の体積を変化させるように作動した後、導管内の定常状態の圧力応答を確認するステップを備えてもよい。一部の場合、定常状態の圧力応答を確認するステップは、圧力応答の勾配を経時的に測定することを備える。一部の場合、前記勾配は、以下の数式1の公式を用いて、所定の時間間隔の前後の圧力の差を該時間間隔の大きさで割ることにより計算される。

20

## 【数1】

$$s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

30

## 【0024】

s は圧力応答の勾配（時間的変化率）である。n は、勾配の測定の開始から経過した時間間隔の数である。P は圧力である。t<sub>s</sub> は勾配の時間間隔である。

## 【0025】

一部の実施形態において、本明細書に記載されているポンプはシリンジとピストンを備えてもよい。ポンプを作動するステップは、吸引の間、ピストンをシリンジから外側に移動させること、及び分注の間、ピストンをシリンジに向けて移動させることを備える。一部の場合、ポンプを作動するステップは、実質的に測定可能な導管内の圧力の変化を生じするために十分な速度で行われ得る。

40

## 【0026】

本明細書に記載されている作動空気圧は、時定数の指数関数的減衰の期間の後、以下の数式2により計算され得る。

## 【数2】

$$P_t = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

P は作動空気圧である。P<sub>0</sub> は参照圧力である。P<sub>1</sub> は、ピストンの動作の終了時、及び指数関数的減衰の開始時の圧力である。一部の実施形態において、本明細書に記載され

50

ている方法は、作動空気圧が P の値に達するまで減衰するとき、作動空気圧を連続的に測定するステップを備えてもよい。

【0027】

一部の実施形態において、ポンプの作動の終了は、作動空気圧に対して実質的に測定可能な1次応答を生じるためのステップ入力としての役割を果たすポンプの速度の減速を伴う。

【0028】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている方法は、液体を分注の装置に適合させるためのパラメータを定めるステップを備えてもよい。このパラメータは、以下の数式3により計算され得る。

【数3】

$$t_f = C_1 * \tau + C_2$$

$$t_s = C_3 * \tau + C_4$$

$$S_0 = C_5 * \tau + C_6$$

$t_f$  はフィルタリングを行う行動平均の時間窓である。 $t_s$  は勾配設定の時間窓である。 $s_0$  は定常状態に対する勾配の閾値である。 $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$  は、分注システムの形状に固有の実験的に定まる係数である。

【図面の簡単な説明】

【0029】

開示されている主題を一般的な用語で説明するため、参照が添付図面に対して行われる。この添付図面は、正確な比率である必要はない。

【図1】図1は、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を行うために用いられ得る液体処理機器の実施例のブロック図である。

【図2】図2は、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を行うために用いられ得る図1の液体処理機器の実施例の側面図を示す。

【図3A】図3Aは、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を用いる水溶液の吸引の間、測定される信号の実施例のグラフを示す。

【図3B】図3Bは、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を用いる水溶液の吸引の間のシステム応答の実施例のグラフを示す。

【図4】図4は、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を用いる100%のグリセロールの吸引の間、測定される信号とシステム応答の実施例のグラフを示す。

【図5】図5は、本発明の液体処理機器を用いる自動液体移送最適化分注の一般的な方法の実施例のフローチャートを示す。

【図6】図6は、本発明の液体処理機器を用いる自動液体移送最適化分注の特定の方法の実施例のフローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の主題が、添付図面を参照して後述される。この添付図面において、本発明の主題のすべてではない一部の実施形態を示す。全体を通して、同様の番号は同様の要素を参照する。本発明の主題は、多くの異なる形態で具体化されてもよく、以下の実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。正しくは、これらの実施形態は、本発明が、適用される法的要件を満足するように提供される。実際には、本発明の主題の多くの変更と他の実施形態が、当業者に想到される。本発明の主題は、この当業者に関係しており

10

20

30

40

50

、上述の記載と添付図面において示す教示の利益を有する。したがって、本発明の主題が特定の実施形態に限定されないこと、及び変更と他の実施形態が添付されている請求項の範囲内に含まれることが分かる。

#### 【0031】

一部の実施形態において、本発明の主題は、自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法を提供する。本発明の自動液体移送最適化を行う装置とその方法は、液体の特性に関わらず、また該液体の特性を予め知ることなく、液体を移送できる。本発明の自動液体移送最適化を行う装置とその方法は、この機器の使用者の経験を単純化するため、自動的な液体処理機器についての液体移送工程の所定の態様の自動化に関する。従来の自動的な液体処理機器と比べると、本発明の自動液体移送最適化を行う装置とその方法は、(1)自動的な液体処理をプログラムするとき、液体の特性を定める必要、及び(2)それぞれの処理される特定の液体に対する分注パラメータを較正する必要を減少させる、又は完全に無くす手段を提供する。

10

#### 【0032】

一部の実施形態において、本発明の自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法は、使用者により明確にプログラムされる分注工程の一部の自動的な態様により、自動的な液体処理機器の使用者の経験を向上させるために用いられ得る。例えば、自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法は、様々な液体特性に関する分注パラメータの詳細な較正を避けるために用いられ得る。したがって、自動的な液体処理機器は、分注される液体の特性を予め知ることなく、分注工程を正しく実行する。

20

#### 【0033】

従来技術において、自動的な液体処理機器の制御パラメータは、移送される液体の特性に応じて、それぞれの分注工程に対して特に較正される必要がある。これは、細心の注意を要して、且つ時間を消費する工程である。この工程は、一般的に、訓練された専門家により行われる。また、特定の液体に対する制御パラメータが較正された後、使用者は、自動的な液体処理をプログラムするとき、分注手順のそれぞれのステップで用いられる液体の種類を定めることを要求される。この不利な点と複雑さは、平均的な研究員が、通常、手動で実行される分注作業に対する自動的な液体処理を用いることを妨げる。したがって、一部の実施形態において、本発明の自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法は、これらの不利な点を減少させる、又は完全に無くすように、また液体の特性を予め知ることなく、正確且つ反復可能な分注を達成するように用いられ得る。すなわち、自動液体移送最適化分注を行う装置とその方法は、システムが直面するいずれかの液体に適合するように、制御パラメータの自動的なリアルタイム適合を可能にする。

30

#### 【0034】

図1は、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を行うために用いられ得る液体処理機器1の実施例のブロック図である。液体処理機器1は、分注装置であり、本発明の自動液体移送最適化分注の装置の実施例である。

#### 【0035】

液体処理機器1は、導管4を通してノズル3と流体連結しているポンプ2を含む。ポンプ2は、特定の体積を測定して、また機構を変更できる。ある実施例において、ポンプ2は、モータ21により駆動するシリンジ22を含むシリンジポンプである。ある実施例において、ポンプ2は、正圧及び/又は負圧(すなわち真空)の調整された源を生じる空気ポンプであってもよい。この正圧及び/又は負圧は、流量センサ(図示せず)及びバルブ(図示せず)と共に、体積を測定するために用いられ得る。ある実施例において、導管4は空気で満たされている。別の実施例において、導管4は、完全又は部分的に、水のようなシステムの液体で満たされている。この液体は、ノズル3とポンプ2の間の空気の体積を減少させる。

40

#### 【0036】

ノズル3は開口部32を有する。液体は、この開口部32を通して吸い上げられる、又はノズル3から排出される。ある実施例において、ノズル3は液体処理機器1に固定され

50

ている。別の実施例において、ノズル 3 は、取り外し及び使い捨て可能なピペットチップのような取り外し可能なノズルであってもよい。したがって、ノズル 3 はピペットチップ 3 と呼称される。ある実施例において、液体処理機器 1 は、導管 4 内の 1 つ以上の圧力センサ 9 を含む。圧力センサ 9 は、導管 4 及び / 又はピペットチップ 3 内の空気圧及び / 又は液圧を測定するために用いられる。液体処理装置 1 は電気制御部 7 を含む。この電気制御部 7 は最適化アルゴリズム 8 を含んでもよい。電気制御部 7 及び / 又は最適化アルゴリズム 8 は、圧力センサ 9 からの情報を処理して、ポンプ 2 (例えば、シリンジポンプ) の作動を制御するために用いられ得る。

#### 【 0 0 3 7 】

また、容器 6 が、液体処理機器 1 のピペットチップ 3 に対して設けられている。容器 6 は大量の液体 6 1 を保持している。液体処理機器 1 において、ピペットチップ 3 の開口部 3 2 は、液体 6 1 を吸引又は分注し得るため、液体 6 1 に挿入される。

#### 【 0 0 3 8 】

液体処理機器 1 のような自動的な液体処理装置による分注工程 (例えば、吸引又は分注) の実行を管理する制御パラメータの集合が存在する。この制御パラメータは、ポンプ作動の速度、ポンプ作動が完了するときと液体 6 1 からピペットチップ 3 を取り除くときとの間の遅れ、及び液体 6 1 からピペットチップ 3 を取り除くときの速度を含んでもよい。制御パラメータは、反復可能且つ誤差がない液体の分注を保証するため、特定の液体の特性に適合するように調節されて、且つ最適化される必要がある。したがって、一部の実施形態において、本発明の液体処理機器 1 と方法は、分注される液体 6 1 の特性を予め知ることなく、分注性能を最大化するため、分注制御パラメータをリアルタイムで調整するように、センサデータの分析を与える。特に、液体処理機器 1 と方法は、液体処理工程の間、誤差のない吸引と分注を保証して、工程が完了するときの時間を予測するため、ピペットチップ (例えば、ピペットチップ 3) 内の空気圧の 1 次システム応答を認識する。

#### 【 0 0 3 9 】

本発明の液体処理機器 1 と方法は、分注工程の失敗を示す所定の誤差を検出できる。実験室において、特定の液体を用いるための液体処理器のプログラムの経験がない使用者が、最小の訓練により、本発明のアルゴリズムが組み込まれている自動的な液体処理器を容易且つ直感的に取り扱うことができる。すなわち、特定の液体を用いるための液体処理器のプログラムの経験がない使用者が、最小の訓練により、本発明のアルゴリズム (例えば、最適化アルゴリズム 8) が組み込まれている本発明の液体処理機器 1 と方法を容易且つ直感的に取り扱うことができる。

#### 【 0 0 4 0 】

図 2 は、本発明の自動液体移送最適化分注の方法を行うために用いられ得る図 1 の液体処理機器 1 の実施例の側面図を示す。図示するように、液体処理機器 1 は、限定することなく、ポンプ 2、(図 1 において) ポンプ 2 と繋がる導管 4 と密閉接続している上述のようなピペットチップ 3、電気制御部 7、最適化アルゴリズム 8、圧力センサ 9、及びポンプ 2 とピペットアセンブリを垂直に移動させ得る垂直線形アクチュエータ 5 を含む。

#### 【 0 0 4 1 】

特に、図 2 は、ポンプ 2 の実施例の詳細を示す。すなわち、実施例において、ポンプ 2 はシリンジポンプであってもよい。このシリンジポンプは、限定することなく、主ねじ 2 4 を駆動するモータ 2 1、線形モーションガイド 2 3、及びシリンジ 2 2 を含む。垂直線形アクチュエータ 5 は、限定することなく、アクチュエータ主ねじ 5 3 を駆動するアクチュエータモータ 5 1、アクチュエータ線形モーションガイド 5 2、及び液体処理機器 1 の固定フレーム 5 4 に取り付けられているすべての要素を含み得る。

#### 【 0 0 4 2 】

図 2 の液体処理機器 1 は、図 1 に示すように、電気制御部 7 と接続され得る。例えば、電気制御部 7 は、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、パーソナルコンピュータ、マイクロプロセッサ、又は他のプログラム可能なデータ処理機器であってもよい。電気制御部 7 は、ソフトウェア命令を記憶、解釈、及び / 又は実行する処理能力、及び液体処理機器

1の全体工程の制御を与える役割を果たす。電気制御部7及び/又は最適化アルゴリズム8は、上述の電氣的機能及び他の機能を行うため、限定することなく、信号の生成、信号の受信、信号の処理、動作コマンドの送信、及び/又は情報若しくはデータの処理ができる。

#### 【0043】

図1, 2の液体処理機器1のような空気変化分注装置は、マス、容量、及び抵抗を含む2次システムとして理論的にモデル化され得る。2次システムは、容量及びマスの慣性のようなばねの形態である2つのエネルギー蓄積要素を含み、2次微分方程式によりモデル化され得る。2次システムの応答は、システムにおける構成要素の特性に応じる一方、理解される事象である。例えば、2次電気システムは、インダクタ、キャパシタ、及び抵抗器を含んでもよい。このシステムにおいて、エネルギーはキャパシタとインダクタに蓄積され得る。分注装置において、「マス」はピペットチップ内の液体の体積を参照する。また、「容量」はピペットチップ内の液体とポンプとの間の圧縮可能な空気の体積を参照する。さらに、「抵抗」は、ピペットチップ3の開口部32を通る液体の制限された流量を参照する。この装置は、(1)圧縮可能な空気の体積の容量、及び(2)液体の慣性の2つのモードでエネルギーを蓄積し得る。

10

#### 【0044】

図3A, 3B, 4は、本発明の自動液体移送最適化分注を行う装置(例えば、液体処理機器1)と方法を用いる液体の吸引の間、測定される圧力応答の実施例のグラフである。図3Aは、水の吸引の間、測定される圧力応答のグラフ300を示す。また、図3Bは、水の吸引の間、測定される圧力応答のグラフ310を示す。さらに、図4は、100%のグリセロールの吸引の間、測定される圧力応答のグラフ400を示す。

20

#### 【0045】

図3Aのグラフ300と図4のグラフ400を参照して、本発明の自動液体移送最適化分注を行う装置(例えば、液体処理機器1)と方法の一部の態様が説明される。図3Bのグラフ310は、以下に詳細に説明される。図3Aにおいて、グラフ300は、装置が作動している間、密閉されている空気の体積の圧力応答800を示す。所望の体積に対するシリンジポンプ2の作動が完了した後、圧力応答800は、定常状態802に戻るように、指数関数的減衰801を示す。特に、圧力応答800は、大きな振動が定常状態周りになく、定常状態802に収まる。この結果は、液体処理機器1が過減衰2次システムであることを示しており、また、慣性質量(例えば、ピペットチップ3に出入りする液体の運動量)の影響が抵抗と容量の影響に比べて無視できることを示す。したがって、液体処理装置1は、ピペットチップ3における液体61と、ピペットチップ3の開口部32を通る液体の制限された流量との間の圧縮可能な空気の体積の形態である容量と抵抗を含む1次システムとして、より単純にモデル化され得る。ポンプ2の作動は、1次システムに対する入力とみなされ得る。

30

#### 【0046】

本明細書に記載されている方法の目的に対して、この装置(すなわち、図1, 2の液体処理機器1)により実行される液体の吸引又は分注は、2段階に分かれ得る。第1段階の間、ポンプ2はピペットチップ3内の空気の体積を変化させるように作動する。この空気の体積は、ピペットチップ3の内外を移動する液体61の所望の体積に応じる。導管4内の空気の圧縮率により、ピペットチップ3の内外の液体の移動はポンプ2の作動を遅れさせる。したがって、ポンプ2が作動を完了するとき、導管4内の空気は、圧縮又は膨張状態にあり、機器の外側の大気圧に関連している圧力又は真空の形態であるエネルギーを蓄積している。これにより、液体がピペットチップ3の内外を移動し続ける。このとき、第2段階は、所望の体積のポンプの作動が完了すると、開始して、導管4内の空気圧が機器の外側の空気圧との平衡状態に収まるまで、継続する。このとき、液体は、ピペットチップ3の内外を移動することはない。このとき、吸引又は分注は完了する。また、ピペットチップ3は液体61から取り除かれ得る。

40

#### 【0047】

50

分注工程の間、システムの外側の大気圧に関連している装置内の密閉されている空気の体積の圧力又は真空は、「作動空気圧」と呼称される。システムの外側に関連しているシステムの内側の真空の場合、吸引の間、作動空気圧は「負の作動空気圧」と定められる。システムの外側に関連しているシステムの上昇した真空の場合、分注の間、作動空気圧は「正の作動空気圧」と定められる。

【0048】

分注工程の第1段階の間、ポンプ2は作動する。また、作動空気圧の変化は、導管4内の空気の体積において増大する。作動空気圧が増大し過ぎてもよい場合、誤差が生じて、不正確な分注される体積を生じ得る。吸引の間、ピペットチップ3内の圧力が、吸引される液体61の蒸気圧よりも下がるように、負の作動空気圧が大きくなり得る。これにより、液体61は蒸発して、ピペットチップ3内に気泡を生じる。この種類の誤差は、「キャビテーション」と呼称され、移送される体積の精度が低下する。分注の間、ピペットチップ3内の液体61が、滑らかに、且つ凝集して、ピペットチップ3から流れ得る。正の作動空気圧が大きくなりすぎると、ピペットチップ3の中央の液体61は、ピペットチップ3の内壁を覆う液体よりも速く流れ得る。これにより、液体処理機器1内の加圧された空気は、液体の所望の体積よりもピペットチップ3を避ける。この種類の誤差は、「トンネリング」と呼称され、移送される体積の精度が低下する。

10

【0049】

本発明の一部の方法は、分注工程の第1段階の間、ポンプ作動中、圧力センサ9により測定されるように、導管4内の作動空気圧を制限することにより、容量に蓄積されるエネルギーを制限することに関連する。これにより、分注の誤差を生じない。分注工程の第1段階の間、導管4内の空気の体積の作動空気圧を制限することにより、キャビテーション又はトンネリングは、吸引又は分注される液体61の特性に関わらず、防がれ得る。作動空気圧は、分注工程の第1段階の間、ポンプ作動の速度を調整することにより、制限され得る。

20

【0050】

本発明の一部の方法は、分注工程の第2段階の間、作動空気圧が液体処理機器1の外側の大気圧との平衡状態に収まる正しい時間を予測して、確認することに関連する。これは、液体がピペットチップ3から出入りしないこと、及び分注工程が完了することを示す。作動空気圧が定常状態に収まる前に、ピペットチップ3が液体61から取り除かれるとき、ポンプにより作動する体積に応じる液体の全体体積がピペットチップ3から完全に吸引又は分注されるため、分注する体積の誤差が生じ得る。平衡状態に達した後、ピペットチップ3が液体61に常に残る場合、ピペットチップ3は工程の効率を低下させる。したがって、本発明の方法は、平衡状態への到達を適時確認することを備える。これにより、分注工程の実行は効率的に進み得る。

30

【0051】

一部の実施形態において、分注工程の第1段階の間、作動空気圧を制限する方法が以下に記載される。ある実施例において、図3Aのグラフ300と図4のグラフ400を再び参照して、本明細書の方法は、吸引又は分注の前の参照圧力803 ( $P_0$ )の測定から始まる。例えば、液体が導管4内にないとき、参照圧力804は導管4内の圧力であってもよい。参照圧力803は、シリンジポンプ2が作動する前に測定される一方、ピペットチップ3が液体61に向けて下がる前後に測定され得る。ある実施形態において、参照圧力803は、信号のノイズの影響にフィルタをかけるため、複数の測定の平均として計算され得る。

40

【0052】

本発明の方法は、吸引又は分注される所望の体積に関連しているピペットチップ3内の空気の体積を変化させるようにポンプ2の作動を進める。ポンプ速度のようなポンプ作動の初期制御パラメータは、移送される液体61に関わらず、いずれの分注工程でも同じである。好ましくは、ポンプ作動に対する初期設定の制御パラメータは、いずれかの分注工程の間、作動空気圧における実質的に測定可能な変化を生じるために十分なポンプ速度を

50

与える。ある実施形態において、初期設定の制御パラメータは、吸引又は分注される液体の体積に基づいて定まり得る。

【 0 0 5 3 】

ポンプ作動の間、液体処理機器 1 内の作動空気圧は測定される。より小さな粘性の液体は、一般的に、ピペットチップ 3 の開口部 3 2 を通る流れに対して小さな抵抗を有する。したがって、作動空気圧は、ポンプ作動の間、この液体を分注するとき、大きく増加できない。より大きな粘性の液体は、ピペットチップ 3 の開口部 3 2 を通る流れに対して大きな抵抗を有する傾向がある。したがって、作動空気圧は、ポンプ作動の間、分注誤差を生じる段階まで増加し得る。作動空気圧が、ポンプ作動の間、所定の閾値 8 0 4 ( グラフ 4 0 0 を参照 ) に達するとき、ポンプ 2 の動作は、作動空気圧が、上述の誤差が生じ得る点になることを防ぐように遅れる、又は止まる。ポンプ 2 の作動は、作動空気圧が所定の閾値を超えないように制御される。

10

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態において、ポンプ 2 の動作は、作動空気圧が閾値に達するとき、完全に止まり得る。ポンプ 2 が止まるとき、例えばポンプ停止時間 8 0 5 ( グラフ 4 0 0 を参照 ) において、作動空気圧は、液体がピペットチップ 3 を出入りするよう減衰し始める。ポンプ 2 の作動は、作動空気圧が下限 8 0 6 ( グラフ 4 0 0 を参照 ) を越えて減衰するとき、再開し得る。一部の場合、ポンプ 2 の作動は、作動空気圧の上限を超えることなく、所望の体積を送達するために必要なポンプ 2 の作動をすべて完了するため、複数回、休止且つ再開され得る。上限と下限の値は、特定の分注装置およびピペットチップ 3 の形状に

20

【 0 0 5 5 】

ある実施例において、ポンプ 2 の速度は制御ループにより調整される。制御ループは、作動空気圧を入力とみなして、ポンプ速度を出力とみなす。この実施例において、作動空気圧が、ポンプ作動の間、上限に達するとき、ポンプ 2 の速度は、作動空気圧を上限以下に保つため、制御ループにより調整される。この制御モードにより、分注工程をより速く実行できる。

【 0 0 5 6 】

ポンプ 2 は、関連している液体の体積を吸引又は分注するために必要な空気の体積を変化させたとき、止まる。ポンプ 2 は、吸引又は分注される液体の所望の体積に関連する体積よりも大きな体積を変化させるように作動しないことに留意することが重要である。

30

【 0 0 5 7 】

分注工程の第 2 段階は、ポンプ 2 が所望の体積に対する作動を完了したとき、例えばポンプ作動完了時間 8 0 7 において開始する。ポンプ作動の停止は、1 次システムに対する入力の変化であり、一部の正又は負の値から 0 までの入力を調整する。ポンプ動作が十分な減速により止まるとき、入力の変化はステップ入力として推定され得る。ステップ入力に対する 1 次システムの応答は、時定数パラメータにより特徴づけられる。この原理は、信号及びエネルギーシステムのモデルの検討において分かる。時定数は、システムが入力の変化に

応答する速度を示す時間である。時定数は、一般的に、システムが、システムに対するステップ入力後の定常状態応答の (  $1 - 1/e$  に等しい ) 63.2% に達するために必要な時間とみなされる。5 つの時定数の時間は、純粋な 1 次システムが定常状態応答の 99.3% に達するために必要な時間とみなされる。この定常状態応答の 99.3% において、システムは、一般的に、定常状態に達しているとみなされ得る。したがって、ステップ入力に対する 1 次システム応答の時定数がリアルタイムで定まるとき、システムが定常状態に達するために必要な時間は合理的に予測され得る。ステップ入力に対するシステム応答の変化の大きさが知られている場合、時定数はリアルタイムで定まり得る。正又は負の値から 0 までのステップ入力に対するシステム応答の変化の大きさは、ステップ入力の前に測定されるシステム応答と、0 入力に対する既知の定常状態の平衡応答との間の差として定まり得る。

40

【 0 0 5 8 】

50

分注工程の間、ポンプ 2 が作動を止めたときから、定常状態 8 0 2 に戻るとき、作動空気圧が指数関数的に減衰（すなわち、指数関数的減衰 8 0 1）する。一部の実施形態において、指数関数的減衰における圧力応答の時定数は、定常状態 8 0 2 に達するために必要な時間を予測するため、リアルタイムで定まる。このとき、吸引又は分注は完了とみなされる。これは、作動空気圧の変化の大きさが、分注工程が始まる前に測定された参照圧力 8 0 3（ $P_0$ ）を平衡値として用いて、またポンプ 2 が作動を止めたとき、測定された作動空気圧を 1 次応答の特性の初期値として用いることにより定まり得るため、可能である。この減衰する圧力応答の時定数を測定することにより、応答が定常な平衡状態に収まる時間が推定され得る。このように、吸引又は分注される液体 6 1 の特性に関わらず、圧力応答は、分注工程が完了したとき、予測するために十分な情報を与える。

10

【0059】

液体処理機器 1 の場合、吸引又は分注の第 2 段階の間、様々な要因が圧力応答の指数関数的減衰に悪影響を及ぼし得る。主な要因は、吸引又は分注される液体 6 1 の特性、分注装置の形状、及びピペットチップ 3 の形状を含む。一部の要因は、一時的に、ピペットチップ 3 内の液体の体積のような分注工程の間で変化する小さな影響を有してもよい。温度、大気圧、及び湿度のような液体処理機器 1 の外部の環境要因は、圧力応答に影響を及ぼし得る。分注システムの特有の検討は、1 次システムとみなすと、液体が、定常状態 8 0 2 において、ピペットチップ 3 にあるとき、密閉されている空気の体積の残留真空 8 1 0 である。液体が、定常な平衡状態のピペットチップ 3 内にあるとき、例えば、吸引工程の後、僅かな負の作動空気圧（すなわち、ピペットチップ 3 の外側の大气圧に関連している真空）が定常状態の液体処理機器 1 にある。これにより、液体 6 1 をピペットチップ 3 内に保つ。この残留真空の大きさは、ピペットチップ 3 内の液体の体積、液体の密度、ピペットチップ 3 の形状、液体処理機器 1 の内側の空気の体積に依る。したがって、残留真空と最終的な定常状態の応答の大きさが工程ごとにより得る。

20

【0060】

ある実施形態において、液体処理機器 1 の特有の検討により、時定数（ $\tau$ ）は、特定の分注システムの形状の特性に適合するように、一般的に受け入れられている定義から変更される。ある実施例において、時定数は、定常状態の応答の 40% に達する圧力応答に必要な時間として定まる。時定数の時間後の作動空気圧を計算する目的に対して、定常状態は、工程の前に測定される大気の参照圧力に等しいとみなされる。ある実施例において、シリンジピストンが（ポンプ作動完了時間 8 0 7 において）所望の体積に対する動作を完了するとき、作動空気圧の大きさは  $P_1$  として記録される。また、時間は  $t_1$  として記録される。時定数（ $P$ ）の時間後の作動空気圧のレベルは以下の数式 4 により計算される。

30

【数 4】

$$P_{\tau} = P_1 - 0.4 * (P_1 - P_0)$$

$P_0$  はポンプ作動前に測定される参照圧力（参照圧力 8 0 3）である。

$P_1$  は、ポンプ作動の終了時、及び作動空気圧の指数関数的減衰 8 0 1 の開始時に測定される圧力である。

40

【0061】

作動空気圧は、 $P$  の値に達するまで減衰（指数関数的減衰 8 0 1）するとき、連続的に測定される。この時間は  $t_{\tau}$  8 0 8 として記録される。時定数  $\tau$  は、以下の数式 5 により、 $t_1$  と  $t_{\tau}$  の差として計算される。

【数 5】

$$\tau = t_{\tau} - t_1$$

50

## 【 0 0 6 2 】

ある実施例において、ステップ入力が、特定の分注システムの形状の特性に適合するように、時定数の設定と併せて変更されることが必要である後、定常状態の前に通過する複数の時定数の時間に達する。上述の実施例を続けると、ある実施形態に記載のシステムにおいて、定常状態に対する40%の減衰において定まる時定数により、10の時定数の時間の後、定常状態に達し得る。時定数の定義のパラメータ、及び定常状態に達するための複数の時定数は、互いに結び付けられ、システムの形状に基づいて変わり得る。これらのパラメータは実験的に定まり得る。

## 【 0 0 6 3 】

システムにおける上述の複数の影響により、圧力応答は、同じ制御パラメータにより吸引される同じ液体に対して工程ごとに僅かに変わり得る。この態様を克服して、本発明の方法の信頼性を向上するため、定常状態の予測は、圧力応答の変化率を経時的に測定することにより確認され得る。ある実施例において、圧力応答の変化率は所定の時間間隔にわたって計算される。変化率  $s$  は、以下の数式6のように、それぞれの時間間隔の前後の圧力の差を該時間間隔の大きさで割ることにより計算される。

## 【数6】

$$s = \frac{P_n - P_{n-1}}{t_s}$$

$s$  は圧力応答の変化率である。

$P$  は特定の時間間隔において測定される圧力である。

$n$  は、圧力応答の変化率の測定の開始から経過した時間間隔の数である。

$t_s$  は時間間隔の変化率である。

## 【 0 0 6 4 】

ある実施例において、圧力応答が所定の時間にわたって僅かに変化するように、圧力応答の変化率が閾値を下回るとき、システムは定常状態に達したことを確認され得る。したがって、本発明の方法の実施形態によれば、2つの条件が、分注工程の完了を保証するため、満たされなければならない。この条件は、システムが、ポンプ作動完了時間807後の10の時定数の時間、待機しなければならないこと、及び圧力応答が、圧力応答の変化率が閾値を下回るまで待機することにより定常状態802に収まることを確認しなければならないことである。図3Bは原則を示す。この原則において、グラフ310の曲線850は、図3Aのグラフ300に示す同じ200 $\mu$ Lの水の吸引の間、システムにより計算される作動空気圧の勾配を示す。図3Bのグラフ310は、図3Aのグラフ300と同期して、時定数の時間808、予測される終了時間809、確認された終了時間802のような主要パラメータに関する応答の勾配(変化率)の特徴を示す。確認された終了時間802は、勾配が所定の閾値を下回るとき、この勾配の測定から定まる。また、ある実施例において、圧力センサ9からの測定は、圧力センサの信号の行動平均を計算することによりフィルタをかけられる。好ましくは、圧力センサ9からの圧力測定は、一定のデータレートで連続的に行われる。行動平均は、現在の測定の所定の時間窓における以前の測定の平均を計算することにより定める。好ましくは、フィルタをかけられた圧力信号の出力は、上述の圧力応答の変化率の計算において考慮される圧力の値である。

## 【 0 0 6 5 】

ある実施例において、上述のパラメータ(例えば、行動平均フィルタの時間窓、圧力応答の変化率の計算の時間間隔、及び定常状態を確認するための圧力応答の変化率の閾値)は、時定数の関数として定められる。これにより、吸引又は分注される液体61の特性に関わらず、最適なシステム応答を可能にする。例えば、非常に粘性のある液体は、相対的に大きな時定数、及び定常状態に対して関連している非常に大きな指数関数的減衰を有

する。この減衰の終了間近において、圧力応答は徐々に変化する。したがって、変化率は、十分な分解能を得るため、長時間にわたって測定される必要がある。比較すると、水溶液は、相対的に小さな時定数を有して、非常に早く、おそらく変化率が粘性のある液体に対して測定される時間よりも早く定常状態に収まる。粘性のある液体の吸引の最適なパラメータが、水溶液の吸引に対する定常状態を定めるため、用いられる場合、工程は効率的ではなくなる。変化率が測定される小さな時間を含む水溶液の吸引の最適なパラメータが、粘性のある液体に対する定常状態を定めるために用いられる場合、定常状態は誤って非常に早く定められ、不正確な分注の結果をもたらす。

【 0 0 6 6 】

ある実施例において、上述のパラメータは、実験的に定まる係数を有する時定数 の線形関数として定められる。この係数は、特定のシステム形状に対して較正され、ポンプ 2 とピペットチップ 3 の間の空気の体積、ピペットチップ 3 の大きさや形状、及びポンプ作動のパラメータを含む要素に応じてよい。上述のパラメータは、以下の数式 7 により計算される。

【 数 7 】

$$t_f = C_1 * \tau + C_2$$

$$t_s = C_3 * \tau + C_4$$

$$s_0 = C_5 * \tau + C_6$$

$t_f$  は行動平均フィルタの時間窓である。

$t_s$  は圧力応答の変化率を定める時間間隔である。

$s_0$  は定常状態に対する圧力応答の変化率の閾値である。

$C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$  は、特定の分注システムの形状に固有の実験的に定まる係数である。

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態において、液体 6 1 から取り除かれるピペットチップ 3 の速度のような追加の制御パラメータが、定常状態の応答に達した後、上記と同様の方法で、時定数から導かれ得る。また、一部の実施形態において、分注工程に対する制御パラメータは、関連している吸引工程の間に定まる時定数から導かれ得る。

【 0 0 6 8 】

図 5 を参照して、自動液体移送最適化分注の方法 5 0 0 の実施例のフローチャートが、単純な構成にしたがって、本発明の液体処理機器 1 を用いて記載されている。この方法 5 0 0 は、人が手動ピペットを操作する方法を模倣して、最適化するために用いられ得る。この方法 5 0 0 は、限定することなく、以下のステップを含んでもよい。

【 0 0 6 9 】

ステップ 5 1 0 において、自動液体移送最適化分注を行う装置が与えられる。例えば、図 1 及び / 又は図 2 に示す液体処理機器 1 が与えられる。

【 0 0 7 0 】

ステップ 5 1 5 において、電気制御部 7、及び / 又は最適化アルゴリズム 8 を用いて、ポンプ 2 は、液体の特性を予め知ることなく、正確な誤差のない分注を保証する方法として、作動空気圧を安全限度内に制限するように制御される。

【 0 0 7 1 】

ステップ 5 2 0 において、電気制御部 7、及び / 又は最適化アルゴリズム 8 を用いて、ポンプ 2 は、関連している液体の体積を吸引又は分注するために必要な空気の体積を変化

10

20

30

40

50

させるように作動する。

【0072】

ステップ525において、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8を用いて、ポンプ2の作動後のピペットチップ3内の圧力応答は、1次システム応答として扱われる。すなわち、終了時間の予測は、時定数の値に基づいて行われる。この時定数の値は「臨機応変に」定められる。また、圧力応答の変化率が所定の閾値を下回るとき、予測は確認される。変化率と、関連している閾値とを測定するためのパラメータは、時定数の値の関数として定められる。

【0073】

図6を参照して、方法600のフローチャートが、本明細書の液体処理機器1を用いて、自動液体移送最適化分注の特定の方法を記載している。この方法600は、限定することなく、以下のステップを含んでもよい。

【0074】

ステップ610において、自動液体移送最適化分注を行う装置が与えられる。例えば、図1及び/又は図2に示す液体処理機器1が与えられる。

【0075】

ステップ615において、処理される液体の容器が与えられる。また、液体の特性は不明である。例えば、多量の液体61を保持する容器6が与えられる。また、液体61の物理的性質は不明である。

【0076】

ステップ620において、自動液体移送最適化分注を行う装置のピペットチップが、吸引又は分注のため、液体に挿入される。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8の制御の下、液体処理機器1のピペットチップ3が、吸引又は分注のため、液体61に挿入される。

【0077】

ステップ625において、参照圧力が定められる。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8を用いて、参照圧力が液体61の吸引又は分注の前に定められる。参照圧力は、吸引又は分注工程の前の導管4内と導管4の外側の大気圧と等しい。

【0078】

ステップ630において、自動液体移送最適化分注を行う装置のポンプは、液体の吸引又は分注に対して作動する。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8の制御の下、液体処理機器1のポンプ2は、液体61の吸引又は分注のため、作動する。特に、ポンプ2がシリンジポンプであるとき、シリンジポンプのピストンは、吸引の間、外側に（すなわち、ピペットチップ3から離れて）移動する。また、シリンジポンプのピストンが、分注の間、内側に（すなわち、ピペットチップ3に向けて）移動する。さらに、このステップにおいて、ポンプ作動は、実質的に測定可能な導管4内の圧力の変化を生じるために十分な速度において行われる。

【0079】

ステップ635において、導管内の圧力応答は測定される。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8は、圧力センサ9から値を測定するため、また液体処理機器1の導管4内の圧力応答を測定するために用いられる。

【0080】

ステップ640において、自動液体移送最適化分注を行う装置の作動空気圧は定められる。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8を用いて、液体処理機器1の導管4の作動空気圧が定められる。

【0081】

ステップ645において、作動空気圧は、自動液体移送最適化分注を行う装置のポンプの動作の速度の制御を通して、所定の限界内に保たれる。例えば、電気制御部7、及び/又は最適化アルゴリズム8の制御の下、導管4内の作動空気圧は、液体処理機器1のポンプ2の動作の速度の制御を通して、所定の限界内に保たれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 2 】

ステップ 6 5 0 において、ポンプの作動は、関連している液体の体積を吸引又は分注するために必要な空気の体積の変化の後、止まる。例えば、電気制御部 7、及び / 又は最適化アルゴリズム 8 の制御の下、ポンプ 2 の作動は、ポンプ 2 が、吸引又は分注される所望の液体 6 1 の体積に応じるピペットチップ 3 内の空気の体積を変化したとき、止まる。したがって、ポンプ 2 の作動が止まるとき、液体は、平衡状態（すなわち、定常状態）に達するまで、吸引又は分注され得る。また、ポンプ作動の停止は、実質的に測定可能な作動空気圧に対する 1 次応答を生じるためのステップ入力として作用するように、ポンプ 2 の速度の十分な減速により行われる。

## 【 0 0 8 3 】

ステップ 6 5 5 において、自動液体移送最適化分注を行う装置の導管内の定常状態の圧力応答が確認される。例えば、電気制御部 7、及び / 又は最適化アルゴリズム 8 を用いて、液体処理機器 1 の導管 4 内の定常状態の圧力応答が、圧力応答の勾配を経時的に測定することにより確認される。

## 【 0 0 8 4 】

図 5 , 6 を再び参照して、自動液体移送最適化分注の方法 5 0 0 及び / 又は方法 6 0 0 のステップの間、液体移送工程は、誤差のない工程を保証するため、及び最大の精度と効率に対して工程を終了するために必要な時間を予測且つ確認するため、電気制御部 7、及び / 又は最適化アルゴリズム 8 により測定されて、自動的に調整される。この方法は、工程の終了時における定常状態を確認するため、圧力応答の変化率を利用することにより、環境条件、液体特性の通常の差、システム構成要素の物理的分散により生じる変化の影響を受けにくい。

## 【 0 0 8 5 】

一部の実施形態において、本発明の液体処理機器 1 と方法 5 0 0 , 6 0 0 は、液体の特性を予め知ることなく、この装置がいずれかの液体を分注できるようにすることにより、自動分注を行う装置の使用者の経験を単純化して、自動分注を行う装置を用いるための障壁を低下し得る。例えば、従来の自動液体処理機器と比べると、本発明の液体処理機器 1 と方法 5 0 0 , 6 0 0 は、( 1 ) 自動的な液体処理をプログラムするとき、液体の特性を定める必要、及び ( 2 ) それぞれの処理される特定の液体に対する分注パラメータを較正する必要を減少させる、又は完全に無くす手段を提供する。

## 【 0 0 8 6 】

長期間の特許法条約に従って、「ある」及び「所定の」という用語は、請求項を含む本発明において用いられるとき、「1 つ以上」を示す。したがって、例えば、「主題」は、文脈が明確に反しない限り（例えば、複数の主題など）、複数の主題を含む。

## 【 0 0 8 7 】

本明細書及び請求項を通して、「備える」という用語は、文脈が他を必要とする場合を除いて、非排他的な意味で用いられる。同様に、「含む」という用語、及び「含む」の文法的な変形は、限定されないことを目的としている。したがって、リスト内の項目を記述することは、列挙された項目の代わりになる、又は追加され得る他の項目を除外しない。

## 【 0 0 8 8 】

本明細書及び添付されている請求項の目的に対して、他の指示がない限り、本明細書及び請求項で用いられる量、大きさ、寸法、比率、形状、定式、パラメータ、割合、数、特性、及び他の数値のすべての表現は、すべての場合、「約」という用語が、値、量、又は範囲と共に明確に表現されないとしても、「約」という用語により修飾されると分かる。したがって、反対の指示がない限り、以下の明細書及び添付されている請求項に記載されている数字のパラメータの集合は、強いらる必要がない一方、本発明の主題により得られるように求められる所望の特性に応じて、適切、及び / 又は要求に対して大きく、又は小さくなる反射の公差、変換係数、数字の丸め、測定誤差など、及び当業者に知られている他の要素である。例えば、「約」という用語が、値を参照するとき、一部の実施形態において、所定の量に対して  $\pm 100\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$

10

20

30

40

50

、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.1\%$ を含むことを示し得る。したがって、この変化は、本発明の方法を行う、又は本発明の構成を用いることに適切である。

【0089】

また、「約」という用語は、1以上の数字又は数字の範囲に関して用いられるとき、範囲内のすべての数字を含み、すべての数字を参照して理解されて、また数値より大きな、または小さな境界を広げることにより、範囲を調整する。端点により数字の範囲を記載することは、範囲に含まれるすべての数字、例えばすべての整数を含み、また小数（例えば、1, 2, 3, 4, 5を含む1~5の記述、及び例えば、1.5, 2.25, 3.75, 4.1などの小数）を含み、さらに該範囲内のいずれかの範囲を含む。

【0090】

上述の主題が、明確性のため、図と実施例により詳細に記載される一方、所定の変更と修正が、添付されている請求項の範囲内で実施され得ることが、当業者により分かる。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

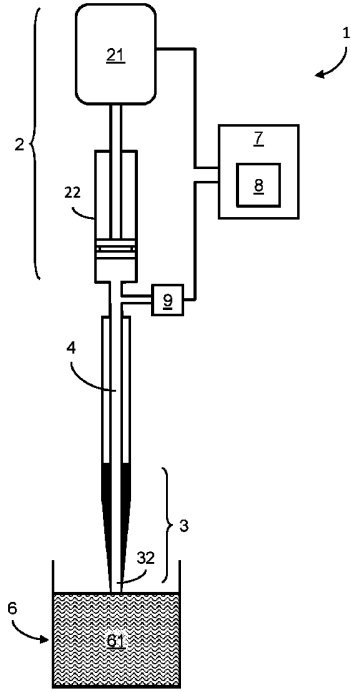


FIG. 1

【図 2】

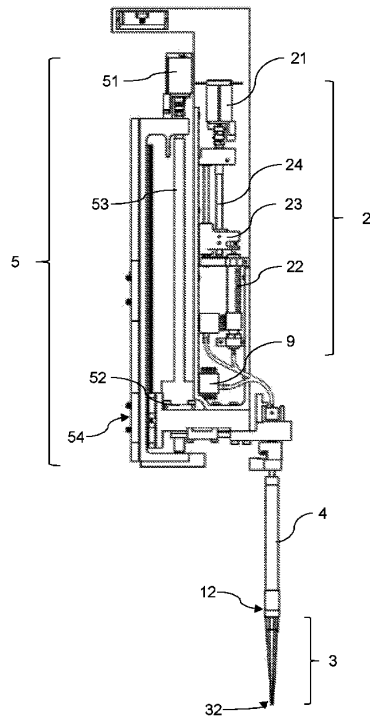
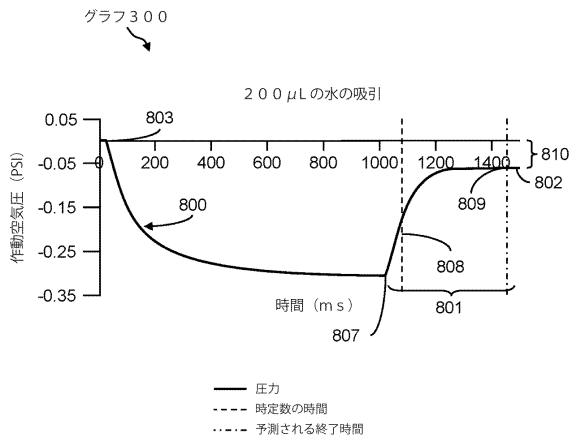
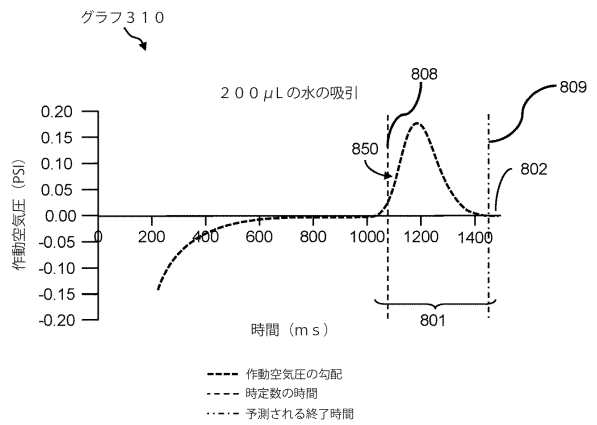


FIG. 2

【図 3 A】



【図 3 B】



10

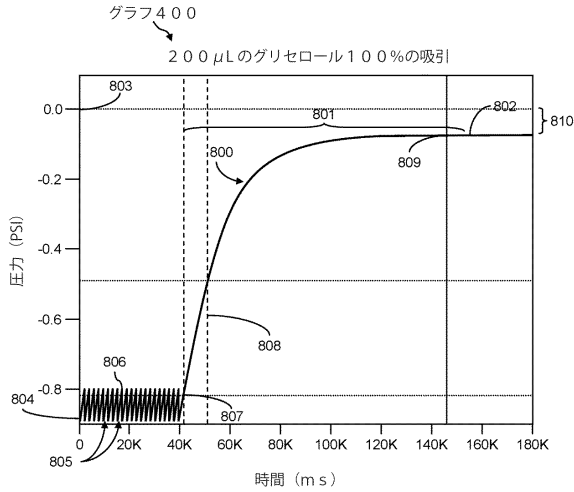
20

30

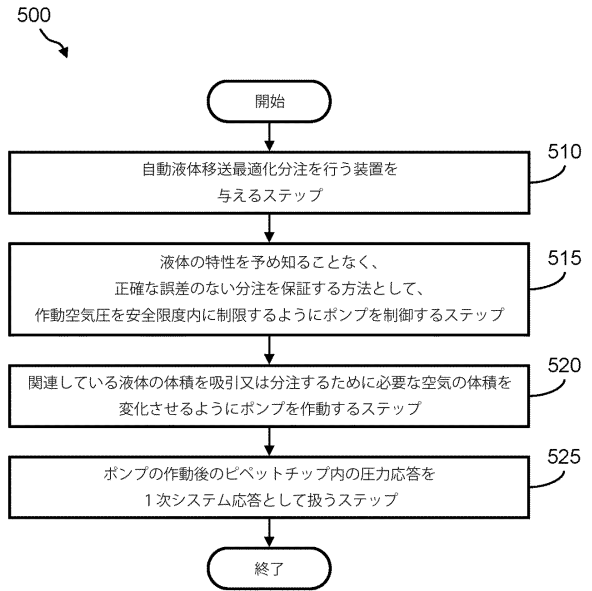
40

50

【図4】



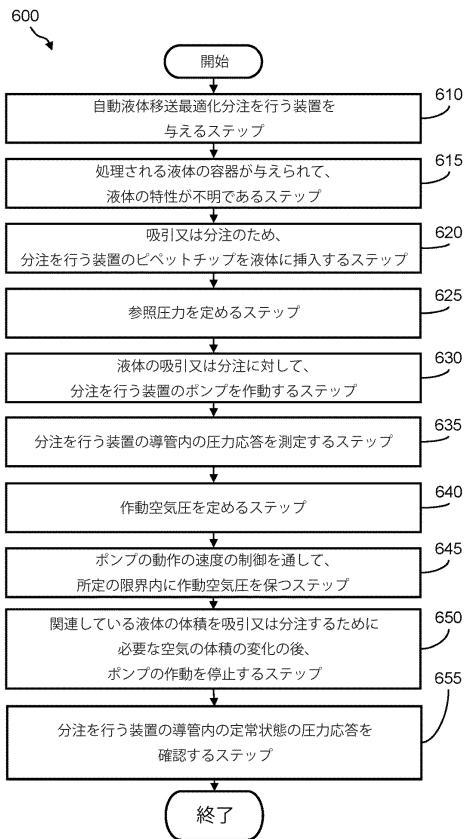
【図5】



10

20

【図6】



30

40

50

## フロントページの続き

アメリカ合衆国01730マサチューセッツ州ベッドフォード、ディアンジェロ・ドライブ10番  
、フォーミュラトリックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ラスマス・リンドブロム

アメリカ合衆国01730マサチューセッツ州ベッドフォード、ディアンジェロ・ドライブ10番  
、フォーミュラトリックス・インコーポレイテッド内

審査官 佐野 浩樹

(56)参考文献

特開2002-018800(JP,A)

特開2001-221805(JP,A)

特表2007-511776(JP,A)

米国特許出願公開第2013/0073243(US,A1)

特開2002-139506(JP,A)

特表2003-533701(JP,A)

特開2009-210351(JP,A)

米国特許出願公開第2007/0177986(US,A1)

特開2001-091524(JP,A)

米国特許出願公開第2011/0111506(US,A1)

特開平01-216268(JP,A)

特開2005-161307(JP,A)

米国特許出願公開第2014/0373596(US,A1)

国際公開第2016/182034(WO,A1)

特表2005-527827(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 1/00 - 1/44、35/00 - 37/00