

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4959367号  
(P4959367)

(45) 発行日 平成24年6月20日(2012.6.20)

(24) 登録日 平成24年3月30日(2012.3.30)

(51) Int.Cl.	F I	
GO 1 N 35/10 (2006.01)	GO 1 N 35/06	J
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00	1 O 2
GO 1 N 1/00 (2006.01)	GO 1 N 35/06	A
GO 1 N 1/38 (2006.01)	GO 1 N 1/00	1 O 1 K
B 4 1 J 2/045 (2006.01)	GO 1 N 1/28	Y
請求項の数 15 (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-40368 (P2007-40368)  
 (22) 出願日 平成19年2月21日(2007.2.21)  
 (65) 公開番号 特開2007-232719 (P2007-232719A)  
 (43) 公開日 平成19年9月13日(2007.9.13)  
 審査請求日 平成21年11月13日(2009.11.13)  
 (31) 優先権主張番号 11/307931  
 (32) 優先日 平成18年2月28日(2006.2.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390009531  
 インターナショナル・ビジネス・マシーンズ・コーポレーション  
 INTERNATIONAL BUSINESS MACHINES CORPORATION  
 アメリカ合衆国10504 ニューヨーク州 アーモンク ニュー オーチャードロード  
 (74) 代理人 100108501  
 弁理士 上野 剛史  
 (74) 代理人 100112690  
 弁理士 太佐 種一  
 (74) 代理人 100091568  
 弁理士 市位 嘉宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的検定法印刷のためのセラミック・マイクロアレイ・スポッティング・デバイス (液体をディスペンスするためのセラミック・プレート及びディスペンス方法)

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

流体をディスペンスするためのセラミック・プレートであって、  
 セラミック・ボディと、  
 前記セラミック・ボディ内にある、流体を保持するための複数の貯蔵槽供給孔と、  
 前記セラミック・ボディ内にある、出口の直径が20ミクロン~50ミクロンとされた複数のディスペンス・ノズルと、  
 前記複数のディスペンス・ノズルと直接連通している開放キャビティと、  
 前記セラミック・ボディ内にある、前記複数の貯蔵槽供給孔と前記複数のディスペンス・ノズルとを接続する複数のチャンネルであって、前記セラミック・ボディから前記流体をディスペンスするために、前記開放キャビティ内に設けた作動手段により前記複数のディスペンス・ノズル内へ前記圧力を強制的に与えて毛管力を発生させ、前記毛管力により前記複数の貯蔵槽供給孔から前記複数のチャンネルを介して前記複数のディスペンス・ノズルへと前記流体を移送する、複数のチャンネルと、  
 を含み、  
前記複数のチャンネルのうちの少なくとも1つが、少なくとも2つの前記貯蔵槽供給孔へ接続されていて、前記少なくとも2つの貯蔵槽供給孔からの前記流体を前記毛管力により導入し、 $Re < 1$ のクリーブ流で移動させることにより混合物を形成させ、前記複数のディスペンス・ノズルの少なくとも1つへ前記混合物を移送する、セラミック・プレート。

【請求項2】

前記複数の貯蔵槽供給孔、前記複数のディスペンス・ノズル、および前記複数のチャンネルが、各々、親水性の表面を有する、請求項 1 に記載のセラミック・プレート。

【請求項 3】

前記複数のチャンネルが、前記セラミック・ボディにおいて様々な高さにあるチャンネルのマトリクスを含む、請求項 1 または 2 に記載のセラミック・プレート。

【請求項 4】

前記セラミック・ボディが、円形、方形、および矩形から成る群から選択された形状を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項 に記載のセラミック・プレート。

【請求項 5】

前記複数のチャンネルの選択されたものが、前記セラミック・ボディ内にある垂直方向に延びる開口と結合した水平方向に延びる開口とを有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項 に記載のセラミック・プレート。

10

【請求項 6】

前記セラミック・ボディが、前記複数のチャンネルを形成する複数の垂直方向および水平方向に延びる開口を有する複数の焼結され積層されたグリーンシートを含み、1つの前記グリーンシートが前記複数のチャンネルを形成する前記垂直方向および水平方向に延びる開口を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項 に記載のセラミック・プレート。

【請求項 7】

前記セラミック・ボディが、前記複数のチャンネルを形成する複数の垂直方向および水平方向に延びる開口を有する複数の焼結され積層されたグリーンシートを含み、2つ以上の前記グリーンシートが前記複数のチャンネルを形成する前記垂直方向および水平方向に延びる開口を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項 に記載のセラミック・プレート。

20

【請求項 8】

セラミック・プレートから流体をディスペンスする方法であって、

複数の貯蔵槽供給孔と、複数のディスペンス・ノズルと直接連通している開放キャピティと、前記複数の貯蔵槽供給孔を前記複数のディスペンス・ノズルへと接続する複数のチャンネルであって、前記複数のチャンネルのうちの少なくとも1つが少なくとも2つの前記貯蔵槽供給孔へ接続された前記複数のチャンネルと、を含む開口を有するセラミック・ボディを設けるステップと、

前記複数の貯蔵槽供給孔内へ前記流体を供給するステップと、

30

前記開放キャピティ内に、圧力を発生させるための作動手段を設けるステップと、

前記開放キャピティ内の前記作動手段により前記複数のディスペンス・ノズル内へ圧力を強制的に与えて、前記開口内で毛管力を発生させるステップと、

前記毛管力により前記複数の貯蔵槽供給孔から前記複数のチャンネルへ前記流体を導入し、前記少なくとも2つの前記貯蔵槽供給孔から1つの前記チャンネル内へ導入された前記流体を、 $Re < 1$ のクリープ流で移動させることにより混合物を形成させるステップと、

出口の直径が20ミクロン～50ミクロンの前記複数のディスペンス・ノズル内へ、前記毛管力によって前記流体および前記混合物を移送するステップと、

前記複数のディスペンス・ノズルから基板の上へと前記流体および前記混合物の液滴を同時にディスペンスするステップと、

40

を含む、方法。

【請求項 9】

前記開口が親水性の表面を有する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記複数のチャンネルが、前記セラミック・ボディにおいて様々な高さにあるチャンネルのマトリクスを含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記作動手段が、プランジャである、請求項 8 ～ 10 のいずれか 1 項 に記載の方法。

【請求項 12】

前記セラミック・ボディが、円形、方形、および矩形から成る群から選択された形状を有

50

する、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記複数のチャネルの選択されたものが、前記セラミック・ボディ内にある垂直方向に延びる開口と結合した水平方向に延びる開口とを有する、請求項 8 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記セラミック・ボディが、前記複数のチャネルを形成する複数の垂直方向および水平方向に延びる開口を有する複数の焼結され積層されたグリーンシートを含み、1つの前記グリーンシートが前記複数のチャネルを形成する前記垂直方向および水平方向に延びる開口を有する、請求項 8 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記セラミック・ボディが、前記複数のチャネルを形成する複数の垂直方向および水平方向に延びる開口を有する複数の焼結され積層されたグリーンシートを含み、2つ以上の前記グリーンシートが前記複数のチャネルを形成する前記垂直方向および水平方向に延びる開口を有する、請求項 8 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、試験試薬 (reagent) に関し、更に具体的には、生物学的相互作用あるいは化学的相互作用またはそれら両方を試験する際に用いる、試薬の複数のマイクロアレイ液滴をスライド上に同時にディスペンス (分配) するためのデバイスおよび方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

製薬および医療の業界において、様々な異なる試薬について多数の試験を行うことがしばしば必要となる。これらの試験には、化学サンプル、生物サンプルの分析、薬品の相互作用、薬品の作用、疾病および病気のための試験、診断用の試験等が含まれる。かかる多数の試験では、多数のサンプルを単一の動作で分析しなければならない。既存の試験、ならびに、新しい試験および薬品発見の双方のために、需要は増え続けており、多数サンプルリングのスループットに対する要求は高いままである。これが特に当てはまるのは、試薬  $A_1 - Z_n$  等の試薬の組み合わせの際限ない可能性を試験し (ここで、 $n$  はミリオンのオーダーである)、新しい薬品の発見および試験手順の研究開発において用いる場合である。

30

【0003】

様々な化学サンプルおよび生物サンプルを供給するために、プラスチック製のウェル・プレートを用い、ウェル内でこれらの物質を接触および相互作用させることは周知である。例えば、市販のプラスチック製カード・アレイは、96および384のウェルを含み、直系は典型的に約3mmから約4mmであり、深さは約1.27cm (約1/2インチ) である。しかしながら、プラスチック製のウェル・プレートは、高価な化学物質あるいは試薬またはそれら両方を大量に使い、同時に得られるデータ・ポイントが極めて少ないという点が望ましくないことがわかっている。更に、プラスチック製ウェル・プレートは押し出し成形 (extrusion) によって形成されるので、アレイ内の孔の直径および位置の精度は、新しい技術のために必要な微小孔および微小チャネルを製造するのに充分ではない。ウェル開口の直径および位置が正確に仕様のとおりではない場合、化学物質および試薬をウェル開口内に導入するのに用いる分析機器およびウェル開口を走査するための機器の双方の精度が、不正確となる。このため、プラスチック製ウェル・プレートのこの分野への拡大は限られている。

40

【0004】

現在利用可能な技術では、コンピュータ支援走査デバイスの速度のため、多数のサンプルを一度の動作で走査することができる。例えば、微小流体走査デバイスを用いて、ウェル・プレート内の所与の体積におけるウェル開口数を増やすことで、多数の研究プロセスを統合し、単一の従来のチップ・サイズのデバイスに小型化することができる。従って

50

、ウェル・プレートにおいて所与の体積内に形成する微小孔および微小チャネルをもっと小型化して数を増やすことが、いまだ求められている。微小孔および微小チャネルを小型化して数を増やすことで、分析または試験の間に用いる高価な化学物質あるいは試薬またはそれら両方の消費を減らし、これによって、製造コストを削減し、サンプル・スループットが増大し、分析の高速化のために最終的な結果が速くなり、高い性能および成功が得られ、様々な利用可能な機器によって、広範囲の統合および容易な自動化が可能となる。かかる微小デバイスが特に有用であるのは、多数の少量ずつの試薬をガラス製の試験スライドにディスペンスする（すなわち「マイクロスポッティング（microspotting）」）場合である。次いで、これを乾燥させて、後に診断あるいは実験またはそれら両方に用いる。

10

**【 0 0 0 5 】**

従って、直径が100ミクロンのオーダである何千という多数のウェル、および、ウェル内で選択したウェルを異なるレベルで接続するチャネルを有し、少量の試薬を特に試験スライド上にディスペンスするための微小デバイスに対する要望が、今なお存在する。

**【 発明の開示 】****【 発明が解決しようとする課題 】****【 0 0 0 6 】**

従来技術における問題および欠点に留意した上で、本発明の目的は、微小ウェルおよび微小チャネルを有する微小デバイス、ならびに、それを形成するための方法を提供することである。

20

**【 0 0 0 7 】**

本発明の別の目的は、所望の仕様に個別化される、微小デバイスにおける微小ウェルおよび微小チャネルのアレイを提供することである。

**【 0 0 0 8 】**

本発明の別の目的は、多数の個別化グリーンシート（greensheet）の貼り合わせあるいは焼結またはそれら両方を行うことによって、セラミック微小デバイスに微小ウェルおよび微小チャネルのアレイを設けることである。

**【 0 0 0 9 】**

本発明の別の目的は、基板表面全体に試薬をディスペンスするために、何千もの多数のウェルおよびデバイス内で選択したウェルを異なるレベルで接続するチャネルを有する微小デバイス、およびかかる微小デバイスを製造する方法を提供することである。

30

**【 0 0 1 0 】**

本発明の別の目的は、単位面積当たり複数の試薬液滴によってスライドをマイクロスポッティングするための微小デバイス、およびかかる微小デバイスを製造する方法を提供することである。

**【 0 0 1 1 】**

本発明の別の目的は、コストを削減し、ディスペンスする試薬の量を最小限に抑え、単一の処理動作で試験することができるサンプル/試薬の数を増やし、診断用にスライドをマイクロスポッティングする場合に使用が容易で効率的である微小デバイス、およびかかる微小デバイスを製造する方法を提供することである。

40

**【 課題を解決するための手段 】****【 0 0 1 2 】**

当業者には明らかである上述および他の目的は、本発明において達成される。本発明は、第1の態様において、流体をディスペンスするためのセラミック・プレートに関する。セラミック・プレートは、複数の貯蔵槽供給孔、複数のディスペンス・ノズル、複数のディスペンス・ノズルと直接連通している開放キャピティ、および複数のチャネルを有するセラミック・ボディを含む。チャネルは、貯蔵槽供給孔をディスペンス・ノズルに接続し、セラミック・ボディから流体をディスペンスするために、開放キャピティから複数のディスペンス・ノズル内へ与えられる圧力に基づく力を受けて複数の貯蔵槽供給孔から複数のディスペンス・ノズルへと流体を移送する。

50

## 【0013】

セラミック・ボディは、好ましくは、親水性の材料を含み、これは、所望の仕様を満たすために、水平方向、垂直方向、またはそれらの組み合わせでボディ内に存在する様々な開口を製造することができる。また、セラミック・ボディは、円形、方形、および矩形を含むがこれらには限定されないいずれかの所望の形状に製造することができる。セラミック・プレートにおいて、各チャンネルを単一の貯蔵槽供給孔に接続するか、または、2つ以上の貯蔵槽供給孔に接続して、2つ以上の流体を移送において混合した後にかかる混合物をディスペンスすることができる。同様に、各チャンネルは、単一のディスペンス・ノズルに接続するか、または2つ以上のディスペンス・ノズルに接続して、流体の液滴を基板上にディスペンスすることができる。これらのチャンネルは、水平方向、垂直方向、またはそれらの組み合わせで、セラミック・ボディ内に存在することができる。開放キャビティは、複数のディスペンス・ノズル内に圧力を与えるための作動手段を受容するように適合されている。

10

## 【0014】

別の態様において、本発明は、セラミック・プレートから流体をディスペンスする方法に関する。この方法は、多数の開口を有するセラミック・ボディを設けるステップを含む。これらの開口は、複数の貯蔵槽供給孔と、複数のディスペンス・ノズルに直接連通している開放キャビティと、複数の貯蔵槽供給孔を複数のディスペンス・ノズルへと接続する複数のチャンネルと、を含む。複数の貯蔵槽供給孔内に、少なくとも1つの流体を供給する。そして、開放キャビティから複数のディスペンス・ノズル内へ圧力を強制的に与えて、開口内で力を発生させる。これは、好ましくは、毛管力である。その際に、毛管力によって、複数の貯蔵槽供給孔から複数のチャンネルを介して複数のディスペンス・ノズル内へと流体を移送し、ノズルからの流体の液滴を基板の上にディスペンスさせる。

20

## 【0015】

この態様では、好ましくは、セラミック・ボディが親水性の材料であり、開放キャビティ内に、圧力を発生させるための作動手段 (actuating means) を設ける。各チャンネルを単一の供給孔に接続して、かかる供給孔における流体をディスペンス・ノズルに移送して、基板の上にディスペンスすることができる。あるいは、チャンネルを少なくとも2つの供給孔に接続して、かかる供給孔から受容した液体をチャンネルにおいてよく混合することができ、これによって、かかる混合物を、1つのディスペンス・ノズルまたは2つ以上のディスペンス・ノズルへと移送し、混合物の液滴を基板の上にディスペンスする。

30

## 【0016】

更に別の態様では、本発明は、流体をディスペンスするためのセラミック・プレートの形成に関する。この方法は、複数のグリーンシートを設けるステップと、かかる複数のグリーンシートの第1、第2、第3、および第4の組のグリーンシートに、第1、第2、第3、および第4の組の開口をそれぞれ形成するステップと、を含む。これらの開口を有するグリーンシートを互いに位置合わせして積み重ねて、第1の組の開口が複数の貯蔵槽供給孔を形成し、第2の組の開口が複数のディスペンス・ノズルを形成し、第3の組の開口が複数のディスペンス・ノズルと直接連通した開放キャビティを形成し、第4の組の開口が複数の貯蔵槽供給孔を複数のディスペンス・ノズルに接続する複数のチャンネルを形成するようにする。次いで、これらの積み重ねて位置合わせしたグリーンシートを互いに貼り合わせて、流体をディスペンスするための本発明の焼結セラミック・プレートを形成する。焼結プロセスは、全ての層を溶解して、別個の接着 (bonding) プロセスが必要でないようにする。

40

## 【0017】

本発明のこの態様では、好ましくは、第1、第2、第3、および第4の組の開口が材料除去技法によって形成され、より好適には、パンチ・ツールを用いてグリーンシートに開口をパンチングする。パンチ・ツールは、好ましくは、少なくとも2つの異なるサイズ直径の交互のパンチを有するパンチ・ヘッドを有し、本発明のセラミック・プレートを形成する。マイクロスポッティングのための本セラミック・プレートを形成する際に、グリー

50

ンシートに形成した第1、第2、第3、および第4の組の開口は、単一のグリーンシートにおいて垂直方向または水平方向に備わっているか、または、異なるグリーンシートにおいて、垂直方向、水平方向、または垂直/水平方向の組み合わせで備わっている場合がある。

【0018】

新規であると考えられる本発明の特徴、および、本発明の特徴的な要素については、特許請求の範囲に具体的に述べる。図面は、例示の目的のためのみであり、縮尺どおりとは限らない。しかしながら、本発明自体は、構成および動作方法の双方について、添付図面と関連付けて、以下の詳細な説明を参照することによって、最も良く理解されよう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の好適な実施形態を説明する際に、図面の図1から図7を参照する。図面において、同様の番号は本発明の同様の構造体を示す。

【0020】

本発明は、マイクロスポッティング・デバイスおよびかかるマイクロスポッティング・デバイスを製造する方法を対象とする。本発明の各マイクロスポッティング・デバイスは、好適には、共に焼結された多機能マイクロアレイ・スポッティング・デバイスであり、流体表面を作動させるための単一の大きいキャピティと、少なくとも1つの流体（すなわち試薬）または異なる貯蔵槽内の多数の異なる流体を受容し保持するための多数の貯蔵槽供給孔と、貯蔵槽供給孔からの流体を受容するための多数の異なる流体チャンネルと、チャンネルに接続された、少量の流体のマルチアレイを、好ましくは後に使用するためのガラス試験スライドである基板上にディスペンスするための多数の異なるマイクロスポッティング流体ディスペンス・ノズルと、を有する。本マイクロスポッティング・デバイス内に設けられた流体は、生物学的試薬あるいは化学的試薬またはその両方を含む流体を含むことができるが、これには限定されず、実験および診断の双方に用いるために、その多数の組み合わせを試験する。

【0021】

一態様において、各流体チャンネルは、単一の貯蔵槽供給孔に接続して、供給孔内の流体が流体チャンネルを介して導入されて移動し、次いで流体を試験スライド上にディスペンスさせるためのマイクロスポッティング・ノズル内へと導入することができるようになっていいる。あるいは、2つ以上の貯蔵槽供給孔を単一のチャンネルに接続して、2つの貯蔵槽からの流体を単一のチャンネル内に導入して、クリープ（creep）流で移動する際に混合し（好ましくは約  $Re < 1$  のクリープ流）、次いで混合物を試験スライド上にディスペンスするための単一のマイクロスポッティング・ノズル内に導入することができるようになっていいる。

【0022】

本マイクロスポッティング・デバイスは、好ましくは、親水性の材料（例えばアルミニウム・マグネシウム・シリケート・ガラス）で形成され、その親水性の層を介して毛管力によって流体の自己供給流を可能とし、マイクロスポッティング・ノズルからの制御された流体のディスペンスを可能とする。あるいは、マイクロスポッティング・デバイスは、いずれかの材料で形成して、これによって、いったん、貯蔵槽供給孔、ディスペンス・ノズル、およびチャンネルのための開口を形成したら、例えば、かかる開口の表面を親水性の材料で被覆すること等で、これらの開口に親水性の表面を与えることができる。

【0023】

各貯蔵槽供給孔は、充分な量の流体を保持するために充分なサイズであるので、本マイクロスポッティング・デバイスは、貯蔵槽当たり多数の流体液滴を制御された方法でディスペンスすることができるという利点がある。マイクロスポッティング・デバイスの単一の大きいキャピティは、多数のマイクロスポッティング・ノズル内にある流体表面を作動させるための作動手段（例えばプランジャ）を受容するように適合されている。多数のマイクロスポッティング・ノズル内で流体表面を作動させることによって、マイクロスポッ

10

20

30

40

50

ティング・デバイスは、スライドに接触することなく、各マイクロスポッティング・デバイスからスライド上へと少量の流体をディスペンスすることができる。マイクロスポッティング・ノズルから試験スライド上へと流体の液滴をディスペンスすることは、連続的に、または、所定の間隔または時間に、離散的なモードで実行することができる。

【0024】

本発明の理解を容易にするため、かつ、本発明をいずれの点でも限定しないため、図1から図4は、本発明のマイクロスポッティング・デバイス100の一実施形態を示す。このマイクロスポッティング・デバイスは、複数のマイクロ・ウェルおよびマイクロ・チャンネルを含み、これらは、互いに接続されて、デバイス全体に存在し、単一の大きいキャビティ、貯蔵槽供給孔、流体チャンネル、および、少量の流体を基板上にディスペンスするためのマイクロスポッティング・ノズルを形成する。基板は、好ましくは、診断用あるいは実験用またはそれら両方のためのガラス試験スライドである。本マイクロスポッティング・デバイスは、デバイス全体に存在するマイクロ・ウェルおよびチャンネルの様々なマトリクス（縦横に並んでいるもの）を製造することによって、所望の仕様に合わせて個別化することが可能であることは認められ理解されよう。

10

【0025】

マイクロスポッティング・デバイス100は、複数のグリーンシートから形成するのが好適である。例えば、図2はグリーンシート層1から9を示し、これによって、各グリーンシート層は、結果として所望の焼結微小デバイス構造が得られる仕様を満たすようにカスタマイズされている。グリーンシートは、好ましくは、アルミノ・マグネシウム・シリケート・ガラス等を含むがこれには限定されない親水性のセラミック材料から構成される。各グリーンシートの厚さは、微小デバイスの所望の仕様によって変動し得るが、好ましくは3ミルから30ミルまでの範囲である。微小デバイス構造全体の厚さは、いずれかの所望の量とすることができるが、好ましくは1mm未満として、現在のマクロ分野の研究

20

【0026】

各グリーンシートに、マイクロスポッティング・デバイスのマイクロ・ウェルおよびチャンネルを形成するために、多数の垂直方向および水平方向の開口を形成する。これらの垂直および水平の開口は、好ましくは、重複パンチング（すなわちニブリング）によってグリーンシートから材料をパンチングすること、レーザ・ドリル、電子ビーム・ドリル、サンドブラスト、および高圧液体ジェット加工等、材料除去技法によって、グリーンシートに形成する。任意に、グリーンシートをパンチングする場合、グリーンシートの下面に剛性の支持膜を設けて、グリーンシートおよびパンチングした開口における歪みを防ぐことができる（例えばエンボシング、ピア・ブレイクアウト等）。剛性の支持膜は、十分な剛性を有するいずれかの材料（例えば金属膜）から構成することができ、グリーンシートの下面に設ける場合、かかるグリーンシートに、パンチング・プロセス中に追加の強度を与えて、グリーンシートおよび結果として得られるパンチングした開口の双方を、有害な損傷から保護する。

30

【0027】

図7を参照すると、垂直および水平の開口をグリーンシートを貫通してパンチングする場合、パンチ・ツール200に、ダイ・セット内の少なくとも2つの異なるパンチ・サイズを一体化して、本マイクロスポッティング・デバイスを形成することができる。例えば、第1のパンチ201は第2のパンチ202よりも直径が大きい。これによって、各パンチはその隣接したパンチとは異なるサイズを有する。これは、本マイクロスポッティング・デバイスを製造する際のスループットを増大させるので有利である。

40

【0028】

異なるパンチ・サイズを用いて、各グリーンシート内に垂直および水平の双方の開口を形成し、これによって、かかるパンチング・ツール200を用いて、効率的かつタイムリーな方法で、単一のグリーンシートに異なるサイズの開口を設けることができる。例えば、図2は、グリーンシート層2を示す。これは、第1のパンチ・サイズ開口12と、第2

50

のもっと小さいパンチ・サイズ開口14との組み合わせを有する。これらのパンチングした開口12、14は、少なくとも2つの異なるパンチ・サイズを備えた単一のパンチ・ツールを用いて、重複パンチ・プロセスによって形成することができる。その際に、異なるパンチ・サイズを有するパンチ・ツールは、好ましくは、各グリーンシート内で異なるサイズの開口をパンチングするため、異なるサイズのパンチを交互に用いて、所望のパンチ・アレイ・パターンおよびシーケンスをプログラミングする。水平の開口を形成する際に、プログラムは、更に、異なるパンチ・サイズを重複パンチングして、各グリーンシート内で異なる幅（および長さ）の水平チャンネル開口を形成することを含むことができる。あるいは、グリーンシート内の異なるサイズの開口は、重複パンチ技法を用いて単一のパンチ・サイズを用いて設けることができる。

10

**【0029】**

本発明によれば、単一のパンチを用いるか、または異なるサイズの複数のパンチを用いるかに関わらず、水平の開口は、グリーンシート内の概ね矩形の開口であり、滑らかまたは粗いものとすることができるが、グリーンシート内の垂直の開口は、円形、矩形、滑らか、粗い、またはそれらの組み合わせとすることも可能である。各垂直開口の直径は20ミクロン以上とすることができ、垂直開口は20ミクロン以上の幅、および20ミクロンより大きい長さとするすることができる。しかしながら、製造において用いる直径は、最終的には、特定の用途および技術的な変数に依存することは認められよう。その変数は、例えば、マイクロスポッティング・デバイス内に供給される流体の粘度、かかる流体の表面張力あるいは界面活性またはその両方、流体の所望の量、ならびに、所望の流量、流体の毛管作用あるいは強制流動またはその両方等である。

20

**【0030】**

再び図1および図2のデバイスを参照すると、マイクロスポッティング・デバイス100は、複数のグリーンシートすなわちグリーンシート1から9に、異なる形状およびサイズの多数の垂直および水平の開口を設けることによって製造する。例えば、これらの開口には、ほぼ中央の開口10を有するグリーンシート、および、複数の供給孔を有する他のまたは同一のグリーンシートが含まれ、これは、中央開口10の周囲または隣接する側方のいずれかにある大きい供給孔12および小さい供給孔16の双方を含むことができる。他のグリーンシートには、複数のスポッティング孔開口が設けられており、これは、中央開口の下に対応する位置に、大きいスポッティング孔14および小さいスポッティング孔19を含むことができる。更に、グリーンシートには、チャンネル20、22、24およびそれに対する接続部18を形成するため、水平開口ならびに垂直開口またはその両方を設ける。

30

**【0031】**

いったんグリーンシートに様々なサイズおよび形状の複数の所望の垂直および水平な開口を設けたら、グリーンシートを積み重ね、積層し、共に焼結して、焼結マイクロスポッティング・デバイス100を形成する。複数のグリーンシートは、セラミック微小デバイス構造100を形成するための熱、圧力、および時間を含む、従来のプロセスで積層することができる。好適な積層圧力は800psi未満であり、温度は90 未満であり、積層時間は5分未満である。更に好適には、積層圧力は300psiから2000psiの範囲であり、温度は60 から90 の範囲であり、積層時間は1分間から5分間の範囲である。グリーンシートの積層体の貼り合わせが完了すると、次いで、積層したグリーンシートを従来のプロセスで焼結して、本発明のマイクロスポッティング・デバイスを形成する。焼結プロセスおよび条件は、最適な材料およびグリーンシートを形成するために用いるバインダ（結合剤）システムに依存することは認められ理解されよう。

40

**【0032】**

図1および図2を参照すると、グリーンシートを互いに積層および位置合わせして、中央開口（複数の開口）10、大きい供給孔12、小さい供給孔16、大きいスポッティング孔14、小さいスポッティング孔19、および接続部18を有するチャンネル20、22、24が、対応するグリーンシートにおいて、位置合わせをして積層されるようにし、次

50

いでこの積層体を貼り合わせし焼結して、マイクロスポッティング・デバイス100を形成する。その際に、位置合わせした中央開口(複数の開口)10が、単一の大きいキャピティ110を形成し、好ましくは、これが、デバイスのほぼ中央に位置する。大きい供給孔12は、小さい供給孔16と組み合わせられて、流体(複数の流体)を受容し保持するための、大きい部分120および小さい部分160を有する貯蔵槽供給孔を形成する。大きいスポッティング孔14および小さいスポッティング孔19は、マイクロスポッティング・デバイス100のマイクロスポッティング・ノズル140、190を形成し、チャンネル20、22、24は、それらの接続部18と共に、接続部180を有する流体チャンネル120、122、124を形成する。これは、貯蔵槽供給孔120、160からデバイス100のマイクロスポッティング・ノズル140、190に流体を運ぶ。

10

**【0033】**

本発明のマイクロスポッティング・デバイス100において、マイクロスポッティング・ノズル140、190は、単一の大きいキャピティ110および流体チャンネル120、122、124の双方と連通している。1つの流体または複数の異なる流体は、貯蔵槽(reservoir)供給孔の大きい部分120内に導入され、貯蔵槽供給孔120、160の双方の部分内に保持される。貯蔵槽供給孔のもっと小さいまたは下部の部分160は、流体チャンネルの接続部分180に連通しており、部分180は、デバイス100の流体チャンネル120、122、124に接続して、少なくとも1つの貯蔵槽供給孔から流体(複数の流体)を受容する。

**【0034】**

20

図3において、マイクロスポッティング・ノズルのアレイに示すように、各マイクロスポッティング・ノズル140、190は、単一のチャンネルに接続されている。一方、この単一チャンネルは、少なくとも1つの貯蔵槽供給孔(チャンネル120、122によって示す)に接続され、あるいは、2つ以上の貯蔵槽供給孔(接続チャンネル155によって示す)に接続されている。これらのチャンネルは、図3の実線によって示すように、x、y平面において水平方向にある場合があり、または、それらは、全体的に、またはその一部が、図3に点線で示すz方向に垂直にある場合がある。すなわち、マイクロスポッティング・デバイスのチャンネルは、デバイス内で同じレベル(層)にあるか、または、それらはマイクロ・デバイス内で異なるレベルにある場合がある。その際に、チャンネルは、チャンネル120および122等、同じグリーンシート内でパンチングすることができ、これによって、かかるチャンネルを互い違いに配置し、互いに分離することができる。この態様では、デバイスは、単一チャンネルに接続した単一供給孔を有する。あるいは、チャンネル120および122は、同じレベル内で相互に接続することができ、ディスペンスの前に、チャンネル内の2つ以上の供給孔からの2つ以上の流体を混合することを可能とする。

30

**【0035】**

例えば、第1および第2の供給孔が、第1および第2のチャンネルを介して相互に接続する場合、かかるチャンネルが接続する点は、ディスペンスされた流体が混合し始める箇所である。次いで、これらの流体は混合し始めて、ついには、この混合物が、かかるチャンネルが接続されている対応する小さい出口マイクロスポッティング・ノズル190に達し、混合物を液滴で基板上にディスペンスするようになっている。チャンネルが多数の貯蔵槽供給孔に接続されているか、または単一の供給孔に接続されているかには関わらず、これらのチャンネルは、好ましくは、各グリーンシート内で重複してパンチングして、それらを全体的に水平に、部分的に水平に、および、部分的に垂直に(すなわち接続部180)形成することができ、または、それらが、マイクロスポッティング・デバイス内で水平部分に接続された垂直傾斜部分を有するように形成することができる。

40

**【0036】**

デバイス100の単一の大きいキャピティ110は、好ましくは空気圧である圧力をマイクロスポッティング・ノズル140、190内に強制的に導入するための作動手段を受容するように適合されて、貯蔵槽供給孔120、160に流体を供給した場合に、各マイクロスポッティング・ノズル内に存在する流体の表面を空気圧が作動させるようになって

50

おり、これが次いで、デバイスの毛管作用を開始させ、貯蔵槽からの流体をチャンネル内に導入してこれを通過させ、マイクロスポッティング・ノズル内へと引き込み、基板表面（例えば試験スライド表面）全体に流体液滴のマイクロアレイを同時にディスペンスさせる。大きいキャピティ110からの圧力をかけた空気の各力によって、流体の液滴は、マイクロスポッティング・デバイス100から基板上へとディスペンスされる。ディスペンス・マイクロスポッティング・ノズル出口190は、直径が好ましくは50ミクロン未満であり、更に好適には20ミクロン（またはもっと小さい）から50ミクロンまでであり、これによって、基板の単位表面積当たりの流体、または混合物または複数の流体のディスペンスまたは多数の液滴が可能となる。

【0037】

図4から図6を参照すると、マイクロスポッティング・デバイスは、円形、方形、矩形等、いずれかの所望の形状として、マクロ試験機器への一体化を容易にすることができる。例えば、図4は、矩形を有するマイクロスポッティング・デバイス100Aの上面図を示す。このマイクロスポッティング・デバイス100Aは、マイクロスポッティング・ノズル140、190を有するそのほぼ中央に、単一の大きいキャピティ110を有する。この単一の大きいキャピティは、ほぼ矩形のパターンで示す。しかしながら、キャピティは、カスタマイズした仕様を満たすようないずれかの所望の形状を有することができることは認められよう。キャピティ110の対向する側に、第1の供給孔アレイおよび第2の供給孔アレイがあり、流体または複数の流体を受容し保持する。各開口は、垂直方向および水平方向にパンチングした開口の双方を含み、円形、方形、矩形等を含むがこれらには限定されない様々な形状を有することができる。

【0038】

図5および図6は、代替実施形態を示す。これによって、円形のマイクロスポッティング・デバイス100Bを製造する。図5は、図2の層3全体の円形デバイスの上面図を示し、図6は、図2の層5全体の上面図を示す。本発明のこの実施形態に示すように、マイクロスポッティング・ノズル140、190（大きい部分140のみ示す）は、デバイス内の円形パターンにある。また、貯蔵槽供給孔120、160（下部160のみ示す）は、円形マイクロスポッティング・ノズルを全体的に取り囲む円形パターン内に設けられている。図6は、円形の同じx-y平面内に形成された多数のチャンネル120、121、122、123等を示す。これらのチャンネルの最も内側の端部は、マイクロスポッティング・ノズルを形成するための開口14に対応する。すなわち、層内のデバイスの中央に最も近い各チャンネルの端部は、マイクロスポッティング・ノズルを形成するための開口として用いられる。また、図6には、デバイス100B内でチャンネルが異なるレベルで設けられ、これによって接続部180が貯蔵槽を下にあるチャンネル（図示せず）に接続することも示されている。

【0039】

従って、本発明は、少量の流体または流体の混合物を、基板、好ましくは、後に乾燥させて診断あるいは実験またはそれら両方に用いることができる試験スライド上にディスペンスするため、所望の仕様を満たすように個別化することができるマイクロスポッティング・デバイスを提供するという利点がある。別の利点は、マイクロスポッティング・デバイスが、制御され、一貫し、反復可能な方法で、単位面積当たり液体の多数の液滴を基板上にディスペンスさせることができることである。本マイクロスポッティング・デバイスは、実質的にいかなるクロストーク（混線）も回避する。なぜなら、マイクロスポッティング・デバイス本体内にチャンネルの相互接続が埋められているからである。本発明のマイクロスポッティング・デバイスは、コストを削減し、ディスペンスされる試薬の量を最小限に抑え、単一の処理動作で試験することができるサンプル/試薬の数を増やし、更に、ガラス・スライドをマイクロスポッティングする場合に使用が容易かつ効率的であり、これによって、単一ガラス・スライド上において、迅速で多数のサンプル・ポイント試験を可能とする。

【0040】

本発明について、特定の好適な実施形態に関連付けて具体的に説明してきたが、前述の説明に鑑みて、当業者には、多くの代替、変形、および変更が明らかであることは明白である。従って、添付の特許請求の範囲は、かかる代替、変形、および変更を、本発明の真の範囲および精神内に該当するものとして包含することが考えられる。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】本発明のマイクロポッティング・デバイスの断面図を示す。

【図2】図1のマイクロポッティング・デバイス構造を形成するための様々な多層化および処理ステップの断面図を示す。

【図3】図1および図4に示すマイクロポッティング・デバイスのマイクロポッティング・ノズル・アレイの部分上面図を示す。

10

【図4】矩形を有する本発明のマイクロポッティング・デバイスの上面図を示す。

【図5】円形を有する本発明の別のマイクロポッティング・デバイスを形成するために用いる図2内の異なる層の上面図を示す。

【図6】円形を有する本発明の別のマイクロポッティング・デバイスを形成するために用いる図2内の異なる層の上面図を示す。

【図7】本発明のマイクロポッティング・デバイスを形成するために用いるパンチ・ツールの上面図を示す。

【符号の説明】

【0042】

20

10、100 マイクロポッティング・デバイス

110 開放キャビティ

120、160 貯蔵槽供給孔

122、124 流体チャネル

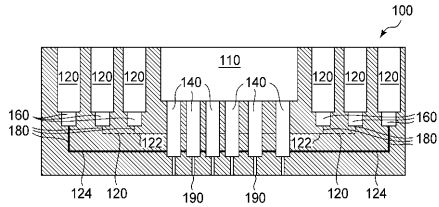
140、190 マイクロポッティング・ノズル

180 接続部

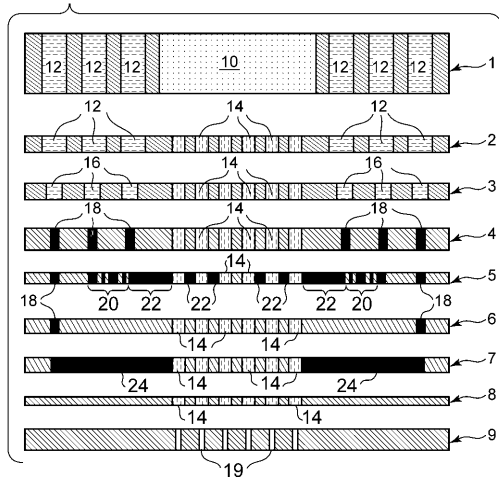
12、14 開口

18 接続部

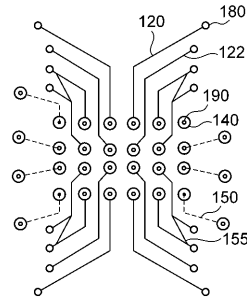
【 図 1 】



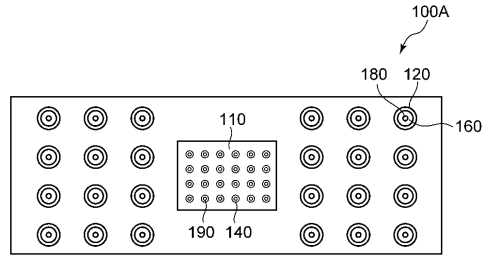
【 図 2 】



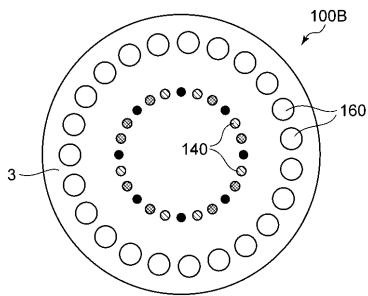
【 図 3 】



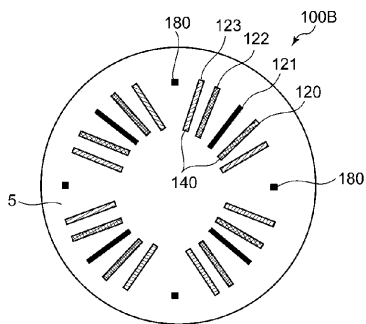
【 図 4 】



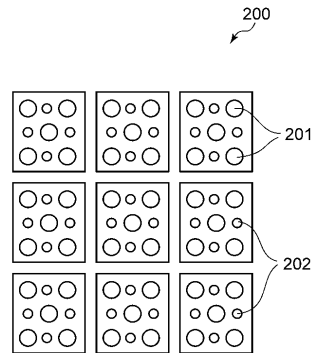
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
B 4 1 J 2/055 (2006.01) B 4 1 J 3/04 1 0 3 A  
B 4 1 J 2/135 (2006.01) B 4 1 J 3/04 1 0 3 N

(74)代理人 100086243

弁理士 坂口 博

(72)発明者 ゴヴィンダラヤン・ナタラヤン

アメリカ合衆国 1 2 6 0 3 ニューヨーク州ボキプシー リージェンシー・ドライブ32

審査官 土岐 和雅

(56)参考文献 特表2003-508767(JP,A)  
特開2003-072071(JP,A)  
特開平03-207664(JP,A)  
国際公開第2005/032448(WO,A1)  
特表2002-500946(JP,A)  
特表2003-507737(JP,A)  
特表2003-517591(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 1 / 0 0 ~ 1 / 4 4、3 3 / 4 8 ~ 3 3 / 9 8、3 5 / 0 0 ~ 3 7 / 0 0、B 4 1 J 3  
/ 0 0