



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. G01N 35/10 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년02월09일 10-0681237 2007년02월05일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2005-7004221	(65) 공개번호	10-2005-0054934
(22) 출원일자	2005년03월11일	(43) 공개일자	2005년06월10일
심사청구일자	2005년03월15일		
번역문 제출일자	2005년03월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2003/012447	(87) 국제공개번호	WO 2004/036228
국제출원일자	2003년09월29일	국제공개일자	2004년04월29일

(30) 우선권주장	JP-P-2002-00282513	2002년09월27일	일본(JP)
	JP-P-2002-00324237	2002년11월07일	일본(JP)
	JP-P-2002-00326681	2002년11월11일	일본(JP)
	JP-P-2003-00161482	2003년06월06일	일본(JP)
	JP-P-2003-00161483	2003년06월06일	일본(JP)
	JP-P-2003-00161484	2003년06월06일	일본(JP)

(73) 특허권자

시마쯔 코퍼레이션  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1

프로테움 시스템즈 리미티드  
오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일즈주 노스 라이드 워털루 로드 35-41 유닛 1

(72) 발명자

하나푸사 노부히로  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

스기야마 키요히로  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

후루타 마사루  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

야마구치 료  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

아키나가 노부유키  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

미야모토 케이스케

일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

코노시다 류  
일본국 교토 604 나카교구 니시노교 쿠와바라쵸 1 시마쯔코퍼레이션 나  
이

(74) 대리인 이화익  
권태복

심사관 : 김정태

전체 청구항 수 : 총 9 항

### (54) 액체 분주를 위한 방법 및 장치

#### (57) 요약

대상물 위에 샘플이나 시약을 분주하기 위한 방법과 장치이다. 모니터부(60)에 표시된 멤브레인 등의 대상물(50)의 화상에 기초하여 대상물(50) 상의 분주위치를 분주위치 지정부(62)에서 지정하면, 분주제어부(64)는 대상물 위의 지정 분주위치가 분주소자(10)의 아래쪽에 오도록 대상물과 분주소자의 상대적 위치결정을 행하고, 분주소자(10)에 의한 분주동작을 제어한다. 분주위치정보 작성부(68)는, 분주위치 지정부(62)가 지정해 분주동작이 행해진 대상물(50) 상의 분주위치에 관한 분주위치 정보를 작성하고, 외부로 출력할 수 있다.

#### 대표도

도 4

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

샘플 또는 시약을 적하하는 분주소자를 복수개 구비한 분주기구와,

아래쪽의 화상을 판독하는 화상판독장치와,

샘플 또는 시약이 분주되는 대상물을 상면에 지지하고, 수평면 내에서 이동해서 상기 대상물을 적어도 상기 분주소자의 아래쪽의 분주위치 및 상기 화상판독장치의 아래쪽의 화상판독 위치에 위치결정하는 가동 테이블과,

상기 화상판독장치가 판독한 화상을 표시하는 모니터부와,

상기 모니터부에 표시된 상기 대상물의 화상에 기초하여 대상물 위의 분주위치를 지정하는 분주위치 지정부와,

상기 분주위치 지정부가 지정한 대상물 위의 분주위치가 상기 분주기구의 분주동작을 행하는 분주소자의 아래쪽에 오도록 상기 대상물과 분주소자의 상대적 위치결정을 행하고 상기 분주구에 의한 분주동작을 제어하는 분주제어부와,

상기 분주소자 중 분주동작을 행하는 분주소자의 선단부를 활상하는 활상장치와,

상기 분주동작을 행하는 분주소자의 변경에 따라 상기 활상장치를 이동시키는 이동기구를 구비한 액체 분주장치.

**청구항 2.**

삭제

**청구항 3.**

제 1 항에 있어서,

상기 분주위치 지정부가 지정해 분주동작이 행해지는 대상물 위의 분주위치에 관한 분주위치 정보를 작성하는 분주위치정보 작성부를 더 구비한 것을 특징으로 하는 액체 분주장치.

**청구항 4.**

제 3 항에 있어서,

상기 분주위치정보 작성부는 작성된 분주위치 정보를 외부로 출력할 수 있는 것인 것을 특징으로 하는 액체 분주장치.

**청구항 5.**

제 1 항, 제 3 항 또는 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분주위치 지정부는 상기 모니터부에 표시된 상기 대상물의 화상 위에서 분주위치를 지정하는 것인 것을 특징으로 하는 액체 분주장치.

**청구항 6.**

삭제

**청구항 7.**

삭제

**청구항 8.**

샘플 또는 시약을 적하하는 분주소자가 착탈 가능하게 되어 있는 분주기구와,

아래쪽의 화상을 관독하는 화상관독장치와,

샘플 또는 시약이 분주되는 대상물을 상면에 지지되고, 수평면 내에서 이동해서 상기 대상물을 적어도 상기 분주소자의 아래쪽의 분주위치 및 상기 화상관독장치의 아래쪽의 화상관독 위치에 위치결정하는 가동 테이블과,

상기 분주구에 의해 상기 가동 테이블 상의 소정의 위치에 분주를 행하였을 때의 상기 화상관독장치에 의한 관독 화상에 기초하여 분주위치를 검출하고, 동시에 관독된 상기 가동 테이블 상의 기준이 되는 베이스 포인트를 기초로 해서 분주위치의 교정을 행하는 교정부를 구비한 것을 특징으로 하는 분주장치.

**청구항 9.**

제 8 항에 있어서,

상기 분주기구는 분주소자를 복수개 구비하고 있으며, 상기 교정부는 분주소자의 각각에 대해서 교정을 행하는 것인 것을 특징으로 하는 분주장치.

#### 청구항 10.

테이블 상의 대상물의 화상을 판독하는 화상판독장치와,

상기 화상판독장치가 판독한 화상을 기초로 하여, 그 화상 중에서 지정된 위치의 정보 또는 검출된 위치의 정보를 그 대상물 위의 기준이 되는 복수의 레퍼런스 포인트를 기초로 하여 작성하는 위치정보 작성부를 구비하고,

상기 위치정보작성부는 레퍼런스 포인트를 기초로 하여 작성한 위치정보를 외부의 장치가 사용가능하도록 외부에 출력하는 것으로 된 위치정보 판독장치.

#### 청구항 11.

제 10 항에 있어서,

상기 화상판독장치가 판독한 화상을 표시하는 모니터부와, 상기 모니터부에 표시된 상기 대상물의 화상에 기초하여 대상물 위의 위치를 지정하는 위치지정부를 더 구비하고,

상기 위치정보 작성부는 상기 위치지정부가 지정한 대상물 위의 위치의 정보를 작성하는 것인 것을 특징으로 하는 위치정보 판독장치.

#### 청구항 12.

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

상기 화상판독장치는 대상물의 화상과 함께 상기 테이블의 화상을 판독하는 것이며,

상기 위치정보 작성부는 상기 대상물 위의 위치를 테이블 상의 기준이 되는 복수의 베이스 포인트를 기초로 해서 작성하는 것인 것을 특징으로 하는 위치정보 판독장치.

#### 청구항 13.

삭제

#### 청구항 14.

삭제

#### 청구항 15.

삭제

#### 청구항 16.

삭제

#### 청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

## 명세서

### 기술분야

본 발명은, 화학, 공업, 임상, 바이오 기술 등의 분야에서 사용되는 분석 장치에 있어서, 샘플이나 시약을 분주하기 위한 방법과 장치에 관한 것이다.

### 배경기술

대상 분자의 질량을 분석하는 목적으로, 질량분석장치에 장착된 샘플 플레이트 위에 배치된 시료에 레이저광을 조사함으로써 시료를 이온화해서 분석하는 레이저 이탈 이온화 질량분석방법이 행해지고 있다. 시료를 샘플 플레이트 위에 배치하여 작성할 때, 매트릭스를 사용하는 방법과, 사용하지 않는 방법이 있다.

매트릭스를 사용하는 방법을 비행 시간형 질량분석장치와 조합한 방법은, MALDI-TOF(매트릭스 지원형 레이저 이탈 이온화-비행 시간) 질량분석방법으로 부르고 있다. MALDI-TOF에서는, 측정 시료는 매트릭스 용액과 함께 샘플 플레이트에 적하하고, 건조후 측정을 행하고 있다.

한편, 대상 시료로서는, 생체분자를 전기영동 등에 의해 분리한 후, 멤브레인에 전사해서 고상화하고, 그 멤브레인으로 고상화된 시료에 대하여 피에조 소자에 의한 미량분주기술을 이용해서 멤브레인 상에서 각종 반응을 행해 생성하는 반응 산물을 이용해서 질량분석하는 방법이 제창되고 있다(국제공개 제 WO98/47006호 팸플릿 참조).

멤브레인 위에 전개해서 고상화된 물질을 검출하는 방법으로서, 면역 블롯법이 있다. 면역 블롯법은 일반적으로는 웨스턴 블롯법으로 불리며, 단백질 시료 등을 전기영동에 의해 전개하고, 그 후 멤브레인으로 고상화한 후에, 대상 물질에 대한 특이항체를 프로브로서 반응시켜서 그것의 존재를 검출하는 방법이다.

샘플 플레이트, 또는 샘플 플레이트 위에 멤브레인을 고정한 대상물에 피에조 소자 등에 의한 분주기구에 의해 시약이나 샘플을 분주한 후, 그 샘플 플레이트 등을 다른 장치, 예를 들면 질량분석계나 그 밖의 분석 장치, 또는 전처리장치에 옮겨서 분석이나 다음의 처리를 행한다.

샘플 플레이트나 멤브레인으로 전개한 스폿만으로 정확하게 시약이나 샘플을 분주하는 것이 우선 필요하게 된다.

분주기구에서 분주소자가 막히거나, 다른 시약이나 샘플을 분주하기 위해 분주소자(분주소자라 한다)를 교환할 수 있도록 되어 있는 것이 바람직하다. 그 때, 분주소자를 새롭게 장착하거나, 교환할 때에, 소정의 위치에서 벗어나는 일이 있다.

시약이나 샘플을 분주한 샘플 플레이트는 다음의 분석 장치나 처리장치로 옮겨졌을 때, 시약 등을 분주한 위치를 정확하게 알 필요가 있다.

대상물에 대하여 처리를 실시했을 때에 그것의 위치 정보를 알고 싶다고 하는 요청은, 액체 분주장치에 한정되지 않고 각종의 분석 장치나 처리장치에서 공통되고 있다.

샘플, 시약에 관계 없이, 액상을 사용하는 일이 많은 분석 장치의 분야에서는, 분석시에 사용하는 용액의 양을 줄이는 시도가 행해지고 있다. 이것은, 귀중한 샘플의 낭비를 생략하기 위해서나 고가의 시약의 사용량을 줄이기 위해서 뿐만 아니라, 용액 사이의 생화학적인 반응에 있어서는, 용액의 양이 적을수록 반응에 걸리는 시간이 짧을 수 있기 때문에, 실험의 처리 효율을 높이기 위해 유효한 방법이기 때문이다.

미량용액에서 반응을 실행하려면, 샘플 또는 시약을 미량으로 분주하는 분주장치가 필요하다. 미량의 액을 분주하기 위한 방법으로서, 피에조 소자 등의 압전소자를 사용한 방법이나 밸브의 개폐에 의한 방법, 용액을 국소적으로 가열해서 생기는 기포를 사용하는 방법 등, 여러가지 것이 실용화되고 있다.

미량의 액체를 원하는 용기에 분주할 때는, 압전소자라면 소자에의 전압의 부여 방식, 밸브를 사용하는 것이라면 개폐 시간 등, 다양한 파라미터의 미묘한 제어가 요구된다. 이들 파라미터를 최적화하기 위해서, 또한, 수많은 포지션에 분주할 때에는 분주시간도 장치에 걸치기 때문에, 분주할 액체방울의 형상을 모니터해서 분주기가 놓여져 있는 환경의 변화나 압전소자의 시간에 따른 변화에 대응하기 위해, 분주 헤드 선단부에 형성되는 액체방울의 화상을 촬상장치로 받아들여 모니터하는 것이 행해지고 있다.

도 16에 분주 헤드 선단부를 모니터하는 촬상장치를 설치한 종래의 분주장치를 나타낸다.

102는 시약을 분주하는 분주기구로서, 그것의 하단에 노즐을 가지고, 미량의 시약을 적하할 수 있게 되어 있다. 분주기구(102)의 하부에는 X-Y 테이블(104)이 배치되어 있고, X-Y 테이블(104) 위에는 시약의 분주되는 대상물이 재치된다. X-Y 테이블(104)은 수평면 내에서 X 방향과 Y 방향으로 이동하여, 대상물의 시약 분주위치를 분주기구(102)의 노즐의 아래쪽에 위치결정한다.

106은 노즐 선단부에 형성되는 액체방울의 상태를 모니터하는 촬상장치이며, 투과 화상으로 모니터하기 위해서 촬상장치(106)와 반대측에는 광원(108)이 배치되어 있다.

목표로 하는 분주 포지션에 정확하게 분주하려면, 분주 노즐 선단부와 대상물의 거리는 짧은 쪽이 바람직하다. 그를 위해, 분주상태를 모니터링하는 촬상장치(106)은, 수평상태으로, 즉 노즐 선단부와 동일한 높이에 설치되어 있다.

또한, 대상물 위의 다수의 포지션에서 안정한 분주를 행하기 위해서, 도 16에 나타나 있는 바와 같이, 대상물은 X-Y 테이블(104) 등의 가동 테이블에 실린다.

촬상장치(106)을 수평방향으로 설치하고, 또한, X-Y 테이블(104)과 촬상장치(106) 사이의 간섭을 피하려고 하면, 촬상장치(106)를 X-Y 테이블(104)의 이동 범위 밖에 부착하지 않으면 안되어, 장치가 대형화한다.

피에조 칩을 구비한 분주장치로서는, 토출부가 아래쪽을 향하는 개구를 가지고, 그 토출부에 연결되는 공간에 충전된 액을, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 그 토출부에서 액체방울을 토출하는 피에조 칩을 구비한 분주 유닛이 있다.

그러한 분주 장치로, 피에조 칩으로부터 액을 미량분주하는 경우, 그 피에조 칩의 선단에 여분의 액이 존재하지 않아, 정확히 선단까지 액이 충전된 상태를 유지하지 않으면 의도한 액량의 액체방울을 토출시키는 것은 불가능하다.

그 때문에, 지금까지는, 분주를 시작하기 전의 테스트 분주에 있어서 피에조 칩 선단을 CCD 카메라 등으로 촬상해서 확대 표시하고, 그 화상을 보면서 메뉴얼 조작으로 충전하고, 여분의 액이 선단으로부터 새고 있으면 닦아내기라고 하는 조작을 행하고 있었다.

그러나, 종래의 메뉴얼에 의한 방법에서는, 피에조 칩에의 액체의 충전은 경험이 없으면 잘 할 수 없어, 의도한 크기의 액체방울을 만들어 내는 것이 곤란했다.

샘플 액이나 시약 액 등의 pL~μL의 미량 분주는 피라조 방식이나 실린지 방식으로 행해지고 있다.

피에조 방식의 분주장치는, 도 17에 나타나 있는 바와 같이, 선단에 토출부를 가지는 피에조 칩(302)을 구비하고 있다. 피에조 칩(302)은 토출부에 연결되는 액체 저장소를, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 토출부에서 액체방울(306)을 토출 한다. 구동부를 제어해서 일정한 크기의 액체방울을 토출하기 위해서, 피에조 분주제어부(304)가 설치되어 있고, 피에조 분주제어부(304)에서 설정된 피에조 소자 구동의 파라미터에 따라서 피에조 칩(302)로부터 액체방울(306)을 토출한다.

실린지 방식의 분주장치는, 도 18에 나타나 있는 바와 같이, 실린지 펌프(310)에 연결되는 프로브(312)로부터의 액체방울(6)의 토출을, 실린지 펌프(310)를 작동시키는 모터(314)를 구동함으로써 행한다. 프로브(312)의 선단에는 디스포저블(1회용) 칩(316)이 설치되는 일도 있다. 칩(316)은 샘플 또는 시약마다 부착된다. 실린지 펌프(310)의 동작 파라미터가 설정된 것으로 되도록, 실린지 분주제어부(318)에 의해 모터(314)의 구동을 제어함으로써, 소정의 크기의 액체방울(306)이 토출된다.

토출하고자 하는 샘플이나 시약의 점성 등의 액성에 의해 토출조건을 설정하고 있지만, 온도 등 환경조건의 변화에 의해 토출되는 액체방울의 크기는 변화한다. 또한, 액체방울이 미량이 될수록 정량성에 걸쳐 간다.

본 발명은, 분주해야 할 위치에 정확하게 분주할 수 있게 하는 것을 목적으로 하는 것이다.

(발명의 개시)

본 발명의 제 1 국면은, 분주해야 할 위치를 지정 할 수 있고, 지정한 위치에 자동적으로 분주할 수 있도록 하는 분주장치에 의해 상기 목적을 달성하는 것이다.

이 제 1 국면의 분주장치는, 샘플 또는 시약을 적하하는 분주소자를 구비한 분주기구와, 아래쪽의 화상을 판독하는 화상판독장치와, 샘플 또는 시약이 분주되는 대상물을 상면에 지지하고, 수평면 내에서 이동해서 상기 대상물을 적어도 상기 분주소자의 아래쪽의 분주위치 및 상기 화상판독장치의 아래쪽의 화상판독 위치에 위치결정하는 가동 테이블과, 상기 화상판독장치가 판독한 화상을 표시하는 모니터부와, 상기 모니터부에 표시된 상기 대상물의 화상에 기초하여 대상물 위의 분주위치를 지정하는 분주위치 지정부와, 상기 분주위치 지정부가 지정한 대상물 위의 분주위치가 상기 분주기구의 분주소자의 아래쪽으로 오도록 상기 대상물과 분주소자의 상대적 위치결정을 행하고 상기 분주기구에 의한 분주동작을 제어하는 분주제어부를 구비하고 있다.

제 1 국면의 분주장치에 따르면, 화상판독장치가 판독한 화상을 모니터부에 표시하고, 그 모니터부에 표시된 대상물의 화상에 기초하여 대상물 위의 분주위치를 지정함으로써, 분주제어부가 대상물과 분주소자의 상대적 위치결정을 행하는 분주기구에 의한 분주동작을 제어하도록 하였기 때문에, 모니터부에 표시된 화상 위에서 분주위치를 지정함으로써, 그 지정된 위치에 시약이나 샘플이 자동적으로 분주된다.

분주기구는 분주소자를 복수개 구비하고, 공통의 분주위치 또한 다른 분주위치에 복수 종류의 시약이나 샘플을 주입할 수 있도록 하여도 된다.

분주위치정보 작성부를 더 구비하고, 분주위치 지정부가 지정하여 분주동작이 행해진 대상물 위의 분주위치에 관한 분주위치 정보를 작성하도록 하여도 된다. 이에 따라, 대상물의 어느 위치에 분주가 행해졌는지를 정보로서 남길 수 있다.

또한, 분주위치정보 작성부는 작성된 분주위치 정보를 외부로 출력할 수 있는 것으로 하여도 된다. 시약이나 샘플이 분주된 대상물은, 질량분석장치 등의 분석 장치로 이송되거나, 필요에 따라서 전처리장치에 이송된다. 그때, 이송처의 분석장치나 전처리장치에서는, 분주위치정보 작성부가 작성해 출력한 분주위치 정보를 받아 들이고, 그 대상물의 분주된 위치를 파악함으로써 분주위치의 분석을 행하거나, 분주위치에 전처리를 실시하는 작업을 용이하게 행할 수 있게 된다.

분주위치 지정부는 모니터부에 표시된 대상물의 화상 위에서, 예를 들면, 커서에 의해 분주위치를 지정하도록 할 수 있다.

분주동작을 모니터해서 분주소자로부터의 토출량을 조정하기 위해서, 분주소자의 선단부를 촬상하는 촬상장치를 더 구비할 수 있다. 그 경우, 분주기구가 복수의 분주소자를 구비하고 있는 경우에는, 촬상장치는 분주소자 중에서 분주동작을 행하는 분주소자의 선단부를 촬상하도록, 분주동작을 행하는 분주소자의 변경에 따라 이동할 수 있도록 이동기구에 지지되어 있다.

본 발명의 제 2 국면은, 분주소자를 새롭게 장착하거나, 교환했을 때에도 정확한 분주동작을 행하는 것이 가능하도록 하는 것에 의해 상기 목적을 달성하는 것이다.

그 제 2 국면의 분주장치는, 샘플 또는 시약을 적하하는 분주소자가 착탈 가능하게 되어 있는 분주기구와, 아래쪽의 화상을 판독하는 화상판독장치와, 샘플 또는 시약이 분주되는 대상물을 상면에 지지하고, 수평면 내에서 이동해서 상기 대상물을 적어도 상기 분주소자의 아래쪽의 분주위치 및 상기 화상판독장치의 아래쪽의 화상판독 위치에 위치결정하는 가동 테이블과, 상기 분주기구에 의해 상기 가동 테이블 상의 소정의 위치에 분주를 행했을 때의 상기 화상판독장치에 의한 판독 화상에 기초하여 분주위치를 검출하고, 동시에 판독한 상기 가동 테이블 상의 기준이 되는 베이스 포인트를 기초로 해서 분주위치의 교정을 행하는 교정부를 구비하고 있다.

분주기구의 분주소자는 소정의 위치에 장착되도록 되어 있지만, 장착된 분주소자의 분주위치가 항상 같은 위치가 되도록 하기 위해서는, 분주소자 장착 부분에 고도의 기계가공 정밀도가 요구된다. 또한, 개개의 분주소자에는 기기차가 있다. 그 때문에, 분주위치가 소정의 위치가 되도록 분주소자의 장착을 조정하려고 하면 고도의 기계가공 정밀도와 숙련한 조정능력이 요구된다.

그러나, 제 2 국면의 액체 분주장치에서는, 분주기구의 분주소자가 착탈 가능하게 되고 있고, 분주소자에 의해 가동 테이블 상의 소정의 위치에 분주를 행했을 때의 화상판독장치에 의한 판독 화상에 기초하여 분주위치를 검출하고, 동시에 판독된 가동 테이블 상의 기준이 되는 베이스 포인트를 기초로 해서 분주위치의 교정을 행하도록 했으므로, 분주소자의 장착이나 교환에 따른 조정작업이 간단한 것으로 된다.

제 2 국면은 분주소자를 복수개 구비한 것도 포함하고 있다. 그 경우, 교정부는 각 분주소자에 대해서 교정을 행한다.

본 발명의 제 3 국면은, 액체 분주 기구의 처리를 실시한 위치에 관한 정확한 정보를 작성할 수 있게 하는 위치정보 판독장치에 의해 상기 목적을 달성하는 것이다.

그 제 3 국면의 위치정보 판독장치는, 테이블 상의 대상물의 화상을 판독하는 화상판독장치와, 상기 화상판독장치가 판독한 화상을 기초로 하고, 그 화상 중에서 지정된 위치의 정보 또는 검출된 위치의 정보를 그 대상물 위의 기준이 되는 복수의 레퍼런스 포인트를 기초로 해서 작성하는 위치정보 작성부를 구비하고 있다.

대상물 위의 지정 위치의 정보를 얻는 경우에는, 화상판독장치가 판독한 화상을 표시하는 모니터부와, 상기 모니터부에 표시된 상기 대상물의 화상에 기초하여 대상물 위의 위치를 지정하는 위치지정부를 더 구비하고, 상기 위치정보 작성부는 상기 위치지정부가 지정한 대상물 위의 위치의 정보를 작성하는 것으로 한다.



위치정보 판독장치는, 화상판독장치가 판독한 화상을 기초로 하여, 그 화상 중에서 지정된 위치의 정보 또는 검출된 위치의 정보를 그것의 대상물 상의 기준이 되는 복수의 레퍼런스 포인트를 기초로 해서 작성하도록 하였으므로, 레퍼런스 포인트를 기초로 해서 대상물 내에서의 위치 정보를 정확하게 정할 수 있다.

그리고, 대상물을 분석 장치 등에 이동시킨 경우에도, 그 레퍼런스 포인트를 기초로 해서 그 위치 정보로부터 대상물 내에서의 목적으로 하는 위치에 정확하게 위치결정할 수 있게 된다.

상기 화상판독장치는 대상물의 화상과 함께 상기 테이블의 화상도 판독하는 것으로 하고, 상기 위치정보 작성부는 상기 대상물 위의 위치를 테이블 상의 기준이 되는 복수의 베이스 포인트를 기초로 해서 작성하는 것으로 할 수 있다. 이에 따라, 대상물 내에서의 목적으로 하는 위치의 정보를 베이스 포인트를 기초로 해서 정확하게 정할 수 있다. 그리고, 대상물을 일단 테이블로부터 제거하고, 다시 테이블에 부착한 경우에도, 그 베이스 포인트를 기초로 해서 그 위치 정보로부터 대상물 내에서의 원하는 위치에 정확하게 위치결정할 수 있게 된다.

위치정보 작성부는 작성한 위치 정보를 외부로 출력할 수 있는 것으로 하면, 그 대상물을 분석 장치 등 다른 장치에 이송한 경우에도, 그 위치 정보를 이용해서 목적으로 하는 위치에 정확하게 위치결정할 수 있다.

본 발명의 제 4 국면은, 액체 분주 기타의 처리를 실시한 위치에 관한 정확한 정보를 작성할 수 있도록 하는 샘플 플레이트에 의해 상기 목적을 달성하는 것이다.

그 제 4 국면의 샘플 플레이트는, 위치 정보를 정확하게 얻는데에 적합한 것으로서, 샘플 또는 시약이 분주되는 표면을 가지는 판상체이며, 그 표면 내에 위치의 기준이 되는 복수의 마크를 구비하고 있다.

그 샘플 플레이트는 샘플 또는 시약이 분주되는 표면 내에 위치의 기준이 되는 복수의 마크를 구비하고 있으므로, 샘플 플레이트 내의 분주위치의 정확한 위치 정보를 작성하는데에 바람직하다.

본 발명의 제 5 국면은, 분주장치를 소형화하는 동시에, 분주상태를 모니터할 수 있는 기구를 구비함으로써 상기 목적을 달성하는 것이다.

그 제 5 국면의 분주장치는, 샘플 또는 시약을 적하하는 노즐을 구비한 분주기구와, 샘플 또는 시약이 분주되는 대상물 상면에 지지하고, 수평면 내에서 이동해서 상기 대상물을 상기 노즐의 아래쪽으로 위치결정하는 가동 테이블과, 평면 상은 상기 가동 테이블의 이동 범위 내에 있어서, 상기 가동 테이블과 접촉하지 않는 위쪽의 위치에 부착되고, 상기 노즐의 선단부를 비스듬하게 위쪽에서 활상하는 활상장치를 구비하고 있다.

분주상태를 모니터하기 위한 활상장치를, 수평방향에서 각도를 가지게 해서 비스듬하게 위쪽에 배치하도록 한 것에 의해, 가동 테이블과 간섭하지 않고 가동 테이블의 이동 범위 내에 설치할 수 있어, 분주장치가 소형이 된다.

노즐의 선단부를 사이에 끼워 활상장치와는 반대측의 위치에 광원을 배치해도 되며, 그 경우, 그 광원은 그것이 발생하는 빛이 대상물의 표면에서 반사해 노즐의 선단부를 경유해서 활상장치에 입사하는 방향을 향하게 된다. 이와 같은 광원을 설치함으로써, 노즐 선단부에 형성되는 샘플 또는 시약의 방울을 모니터할 경우에는, 그 방울의 화상을 투과장으로 촬영할 수 있게 되어, 보다 선명한 화상을 얻어 정확한 모니터를 행하는 것이 가능하게 된다.

활상장치는 노즐의 선단부의 화상과 함께 노즐의 하부에 있는 대상물 표면의 화상도 활상하도록 설정해 둘 수도 있다. 그 경우에는, 노즐 선단부의 모니터와 함께, 대상물 표면의 상태도 모니터할 수 있게 되어, 보다 많은 정보를 얻을 수 있다. 예를 들면, 목적으로 하는 포지션에 정확하게 샘플이나 시약이 분주되고 있는지 아닌지를 확인할 수 있게 되거나, 또한 예를 들면, 샘플이나 시약이 분주되는 대상물이 막인 경우, 분주 전후의 막의 상태를 관찰하거나, 반응중의 막 상태의 시간에 따른 변화의 관찰을 하는 것도 가능하게 된다.

본 발명의 제 6 국면은, 피에조 칩에 의한 분주방법과 분주장치에 있어서, 분주 시작전에 피에조 칩 선단의 액량 조절을 쉽게 하는 것에 의해 상기 목적을 달성하고자 하는 것이다.

제 6 국면의 분주방법은, 토출부가 아래쪽을 향하는 개구를 가지고, 그 토출부에 연결되는 공간에 충전된 액을, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 그 토출부에서 액체방울을 토출하는 피에조 칩과, 상기 공간에 충전된 액의 압력 상태를 조절할 수 있는 압력제어기구와, 토출부의 화상을 활상하는 활상장치를 구비한 분주 유닛에 있어서의 분주방법에

있어서, 상기 공간에 액을 충전하기 전의 토출부의 화상을 촬상장치에 의해 취득하여 기억시켜 두고, 피에조 칩으로부터의 분주동전을 시작하기 전의 준비 단계로서, 상기 공간에 액을 충전한 후, 촬상장치에 의해 토출부의 화상을 받아들여 액 충전 전의 화상과의 차이를 구하면서 압력제어기구를 제어하여, 액이 토출부에서 나타난 후, 액 충전 전의 화상과의 차이가 없어질 때까지 액을 후퇴시키는 공정을 설치한다.

액을 피에조 칩에 충전하기 전의 피에조 칩 선단의 화상은 액이 토출부에서 나타나고 있지 않은 상태를 나타내고 있으며, 액을 피에조 칩에 충전할 때의 기준이 되는 상태이다. 그후에 피에조 칩에 액을 넣고, 압력제어기구에 의해 압력을 가해서 피에조 칩의 토출부까지 액을 공급한다. 이 상태가 액을 충전한 상태가 된다. 액의 충전 시작으로부터 피에조 칩의 토출부의 화상을 취득하고, -충전전의 화상과의 차이를 취해 간다. 압력제어기구에 의해 가압해가, 그 화상의 차이로서 토출부에서 여분 액량이 표시되는 것을 확인할 수 있으면, 거기에서 압력제어기구를 음압으로 되도록 압력제어에 피드백을 걸고, 여분 액량이 보이지 않는 위치에서 압력제어를 고정한다. 이것으로 분주동작전의 준비가 완성되고, 그 상태에서부터 토출에 의해 분주를 시작한다.

이 준비 단계의 공정을 제어장치에 의해 자동화하면, 피에조 칩에의 액의 충전을 시작하는 것만으로, 피에조 칩에 의한 분주를 할 수 있게 될 때까지 자동적으로 압력조정이 실행된다.

이 제 6 국면의 분주방법이 실행되는 본 발명의 분주장치는, 토출부가 아래쪽을 향하는 개구를 가지고, 그 토출부에 연결되는 공간에 충전된 액을, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 그 토출부에서 액체방울을 토출하는 피에조 칩을 구비한 분주 유닛과, 상기 공간에 충전된 액의 압력상태를 조정할 수 있는 압력제어기구와, 토출부의 화상을 촬상하는 촬상장치와, 촬상장치가 촬상한 화상을 기억하는 기억장치와, 상기 공간에 액을 충전하기 전의 토출부의 화상으로 기억 장치에 기억된 화상과 상기 공간에 액을 충전한 후의 화상을 비교하여, 액이 토출부에서 나타난 후, 액 충전전의 화상과의 차이가 없어질 때까지 후퇴하도록 압력제어기구를 제어하는 제어장치를 구비하고 있다.

촬상장치는 토출부의 화상을 수평방향으로부터 촬상하도록 설치되어 있으면, 피에조 칩에의 액의 충전을 더 정확하게 행할 수 있다.

종래 매뉴얼로 피에조 칩 선단의 화상을 보면서 미묘한 압력제어를 하지 않으면 안되었지만, 본 발명에서는, 피에조 칩에 액을 충전하기 전의 토출부의 화상을 촬상장치에 의해 받아들여서 기억시켜 두고, 액의 충전 시작후, 촬상장치에 의해 토출부의 화상을 받아들여서 액 충전전의 화상과의 차이를 구하면서 압력제어기구를 제어하고, 액이 토출부에서 나타난 후, 액 충전전의 화상과의 차이가 없어질때까지 액을 후퇴시키도록 했으므로, 피에조 칩 선단의 액량 조정을 용이하게 행할 수 있게 된다.

또한, 이 공정을 자동화하면, 피에조 칩에의 액의 충전을 시작하는 것만으로, 피에조 칩에 의한 분주를 할 수 있게 될 때까지 자동적으로 압력조정이 실행된다. 또한, 대기중에도 모니터를 속행하도록 하면, 항상 피에조 칩 선단의 상태를 일정하게 유지하는 것이 가능하게 된다.

본 발명의 제 7 국면은, 미량의 샘플 액이나 시약 액의 분주의 정량성을 높임으로써 상기 목적을 달성하고자 하는 것이다.

그 제 7 국면의 정량분주방법은, 분주 유닛의 토출부에서 나오는 액체방울의 화상을 취득하고, 그 화상으로부터 액체방울의 크기를 구해서 액체 방울의 분주량을 제어한다.

즉, 그 정량분주방법은, 다음 스텝 (A)에서 (C)를 구비하고 있다.

(A) 상기 토출부에서 토출된 액체방울의 화상을 취득하는 스텝.

(B) 그 받아들여진 화상에 기초하여 액체방울의 크기를 구하는 스텝.

(C) 그 구한 액체방울의 크기에 기초하여 액체방울의 분주량이 소정값이 되도록 분주 유닛의 토출구동부에의 제어신호의 파라미터를 조절하는 스텝.

이에 따라, 샘플 액이나 시약 액 등의 pL~μL의 미량분주에 있어서 정량성이 향상한다.

스텝 (B)에서 구하는 액체방울의 크기는, 예를 들면 액체방울의 직경이나 반경이다.

그 액체방울의 크기를 구하는 스텝은 화상처리를 사용한 자동계산에 의해 행할 수 있다. 그러한 화상처리 프로그램은 용이하게 입수할 수 있다. 화상처리를 사용한 자동계산을 이용하면, 빠르고 정확하게 액체방울의 크기를 구할 수 있다.

또한, 액체방울의 크기를 구하는 스텝은 화상 상에서 수동계산에 의해 행할 수도 있다. 수동계산에 의하면, 화상처리 프로그램에 필요한 비용을 삭감할 수 있다.

분주 유닛은, 선단의 토출부에 연결되는 공간에 충전된 액을, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 그 토출부에서 액체방울을 토출하는 피에조 헤드를 구비한 피에조 분주방식의 것으로 할 수 있다. 그 경우, 제어신호의 파라미터는, 피에조 소자에의 인가 전압의 크기, 인가 전압의 상승 시간, 인가 시간, 인가 전압의 하강 시간 중에서 적어도 1개를 포함하는 것으로 할 수 있다.

또한, 분주 유닛은, 실린지 펌프에 의한 분주방식의 것으로 할 수도 있다. 그 경우, 제어신호의 파라미터는, 실린지 펌프의 플런저의 스트로크, 속도, 가속 중에서 적어도 1개를 포함하는 것으로 할 수 있다.

실린지 펌프에 의한 분주방식에서는, 액체방울의 크기를 구하는 화상은, 토출부의 선단에 구슬 형태로 매달린 상태의 액체방울의 화상으로 할 수 있다.

제어신호의 파라미터를 조절하는 스텝은, 토출구동부를 제어하는 제어부에 의한 자동제어에 의해 행할 수 있다. 그 경우에는 작업자의 공정수가 적어진다.

또한, 제어신호의 파라미터를 조절하는 스텝은, 토출구동부를 제어하는 제어부에 입력함으로써 행할 수도 있다. 그 경우에는 시스템이 간단해진다.

## 실시예

도 1은 본 발명의 액체 분주장치의 일 실시예를 개략적으로 나타낸 것이다.

4는 분주기구인 프린트 헤드이며, 시약 등을 분주하는 피에조 소자를 구비한 4개의 분주소자(10-1~10-4)이 일렬로 나란하게 장착되어 있다. 분주소자(10-1~10-4)의 위치는 고정되어 있다. 분주소자(10-1~10-4)로부터의 분주량을 제어하기 위해서, 분주소자(10-1~10-4)에 걸리는 압력을 조정하기 위한 압력제어부(7)가 장치 본체의 전방면에 부착되어 있으며, 분주소자(10-1~10-4) 내의 압력을 조정하는 손잡이(8)가 각 분주소자(10-1~10-4)에 대응해서 4개 배열되어 있다.

분주하고자 하는 샘플 플레이트를 테이블과 함께 화상으로서 받아들이기 위해서 화상판독장치로서 스캐너(6)가 배치되어 있다. 스캐너(6)의 위치도 고정되어 있다.

테이블(2)은 수평면 내에서 이동할 수 있는 가동 테이블이며, 그 테이블(2) 위에는, 나중에 도 2를 참조해서 나타낸 것과 같이 샘플 플레이트(50)가 소정의 위치에 재치되어 있다. 테이블(2)은 평면 내에서 이동하고, 분주시에는 샘플 플레이트(50)의 지정된 위치를 분주소자(10-1~10-4)의 아래쪽으로 위치결정하고, 화상을 판독시에는 테이블(2) 상의 촬상해야 할 부분을 스캐너(6)의 아래쪽으로 위치결정한다.

분주소자(10-1~10-4)로부터 분주를 할 때에, 선단부의 화상을 받아들여, 분주의 모양을 모니터하기 위해서 촬상장치로서 CCD 카메라(5)가 배치되어 있다. CCD 카메라(5)는, 설치 스페이스를 억제하기 위해서, 비스듬하게 위쪽에서 분주소자(10-1~10-4)의 선단부의 화상을 받아들이도록 부착되어 있다. 분주소자(10-1~10-4)는 서로 다른 액을 분주하는 것이며, 샘플 플레이트(50) 등의 소정의 분주위치가 아래쪽으로 위치결정된 분주소자(10-1~10-4)가 분주동작을 행한다. 분주동작을 행하는 분주소자(10-1~10-4)가 바뀌었을 때에, 그 동작을 행하는 분주소자(10-1~10-4)의 화상을 받아들이도록, 카메라(5)는 분주소자(10-1~10-4)의 배열에 평행하게 이동할 수 있도록 부착되어 있다.

테이블(2), 프린트 헤드(4), 카메라(5) 및 스캐너(6)는 본체(9a)와 덮개(9b)로 이루어지는 케이스 내에 수납되고, 케이스의 덮개(9b)는 샘플 플레이트(50)의 교환시 등에, 수시로 열 수 있게 되어 있다.

도 2는 테이블(2) 위에 배치된 샘플 플레이트 등을 나타낸 것이다.

2장의 샘플 플레이트(50)가 각각 소정의 위치에 고정되어 재치할 수 있게 되어 있다. 52는 멤브레인(50)으로, 샘플 플레이트(50) 위에 부착되어, 이 분주장치에서 시약이나 샘플이 분주되는 것이다. 멤브레인(52)에 고상화된 시료는, 예를 들면 SDS(도데실 황산 나트륨) 폴리아크릴아미드 겔 전기영동이나 그 밖의 크로마토그래피에 의해 일차원 방향으로 분리되어서 전개된 단백질, 펩티드, 당, 지질, 핵산 등의 분자 또는 그들의 혼합물이다.

멤브레인(52)에의 시료의 고상화는, 겔 기타의 영동매체에 시료를 전개시킨 후, 멤브레인(52)에 전사함으로써 행할 수 있다.

이러한 고상화에 사용되는 멤브레인의 재질로서는, PVDF(polyvinylidene difluoride), 니트로셀룰로오스, 나이론(등록상표) 또는 그것의 파생물 등을 들 수 있다.

멤브레인(52) 위에 전개해서 고상화된 스폿 내의 물질을 검출하기 위해, 멤브레인(52)에 고상화된 시료성분에 분주소자(10-1~10-4)로부터 소화액이나 추출액을 분주할 수 있다.

또한, 대상분자에 결합하는 프로브가 되는 물질을 분주할 수도 있다. 그러한 프로브로서는, 대상분자가 항원일 경우에는 항체를 사용한다. 일반적으로는, 대상분자와 특이적으로 반응하는 생체물질을 사용할 수 있다. 또한, 몇개의 항체나 생체물질을 조합해서 사용할 수도 있다.

시약의 분주는, 멤브레인(52) 상의 스폿이 존재하는 영역에만 행하도록 하는 것이 바람직하다. 그것에 의해, 시약의 낭비를 줄이는 것이 가능하다.

대상물질을 광학적으로 검출할 수 있게 하려면, 분주하는 시약으로서 대상물질과 특이적으로 반응하는 프로브를 포함하는 1차 시약과, 프로브와 반응한 후의 대상물질을 발색시키는 2차 시약을 사용할 수 있다. 그 경우, 분주소자(10-1~10-4) 중 어느 하나로부터 우선 1차시약을 분주하고, 그후 1차시약을 분주한 영역 위에 분주소자(10-1~10-4)의 다른 것으로부터 2차시약을 분주한다. 그러한 2차시약으로서, 발색시약이나 형광시약을 사용할 수 있다.

또한, 대상분자에 프로브를 반응시킨 후, 그것을 적당한 수단에 의해 검출하는 방법으로서, 발색시약이나 형광시약을 분주하는 것 이외에, 금속이온을 반응시키거나, 또는 이들 방법을 조합할 수 있다. 그러한 방법으로서, 금 콜로이드 표지항체를 사용하는 방법이나, 금속 이온에 친화성을 가지는 단백질 등을  $Ni^{2+}$  킬레이트 효소 등을 이용하여 형광반응에 도입하는 방법이 있다.

복수의 분주소자(10-1~10-4)가 설치되어 있기 때문에, 테이블(2)에 의해 샘플 플레이트(50) 상의 분주위치를 이동시킴으로써, 분주소자(10-1~10-4)를 교체하여 복수의 시약을 분주할 수 있다.

각 샘플 플레이트(50)에는 복수의 마크 b가 설치된다. 그들 마크 b는 샘플 플레이트(50) 위에 부착된 멤브레인(52) 상의 분주위치를 정보로서 작성할 때의 기준이 되는 레퍼런스 포인트이다. 이 예에서는 거의 사각형의 4개의 모퉁이에 레퍼런스 포인트(25b)가 설치되어 있고, 멤브레인(52)의 화상과 함께 그들의 레퍼런스 포인트 b도 스캐너(6)에 의해 받아들인다. 샘플 플레이트(50)의 1개의 모서리는, 샘플 플레이트(50)의 방위를 나타내기 위해서 잘라져 있다.

테이블(2) 위에 설치된 영역(54)은, 분주소자(10-1~10-4)에 의한 분주 테스트를 행하기 위한 테스트 프린트부로서 설정된 영역이다. 거기에도 여과지가 부착되어 있어, 테스트 프린트시의 분주상태를 CCD 카메라(5)로 확인할 수 있도록 되어 있다.

테이블(2) 위에 설치된 영역(56)은, 분주소자(10-1~10-4)의 메인テナンス부로서, 스폰지(57)가 설치된다. 분주소자(10-1~10-4)의 선단에 액이나 오염물이 부착된 경우에, 이 메인テナンス부가 분주소자(10-1~10-4) 아래로 이동시되어, 그 스폰지(57)에 의해 분주소자(10-1~10-4)의 선단에 붙은 액이나 오염물이 없어지도록 되어 있다.

또한, 테이블(2)의 표면에는 테이블(2) 위에 배치되는 샘플 플레이트(50)의 위치의 기준이 되는 베이스 포인트로서 마크 a가 설치되어 있다. 마크 a는, 분주위치를 정보로서 추출하는 경우의 기준이 되는 것이며, 또한 스캐너(6)로 취득한 화상 상의 위치와 테이블(2)의 움직임을 맞추는 기준이 되는 것이다. 헤드(4)에 있어서의 각각의 분주소자(10-1~10-4)는 같은 구조이다.

미량분주방식에 사용하는 액체 분주장치의 일례는, 위에 서술한 피에조 소자에 의한 분주방식의 것이다. 그러한 액체 분주 장치에서는, 선단의 토출부에 연결되는 공간에 충전된 시약을, 피에조 소자를 구비한 구동부에 의해 가압함으로써 그 토출 부에서 액체방울을 토출한다. 그 경우, 제어신호의 파라미터는, 피에조 소자에 의한 인가 전압의 크기, 인가 전압의 상승 시간, 인가 시간, 인가 전압의 하강시간 중에서 적어도 1개를 포함할 수 있다.

이것과 유사의 액체 분주장치로서, 잉크젯 방식의 액체토출장치에서 사용하고 있는 액체토출소자를 구비한 것도 사용할 수 있다.

미량분주방식에 사용하는 액체 분주장치의 다른 예로서, 실린지 펌프에 의한 분주방식의 장치도 사용할 수 있다. 그 경우, 제어신호의 파라미터는, 실린지 펌프의 플런저의 스트로크, 속도, 가속 중에서 적어도 1개를 포함할 수 있다.

분주소자로서, 피에조 소자를 내장한 피에조 칩(10)을 구비한 분주기구의 일례를 도 3을 이용하여 상세하게 설명한다.

하단에 토출구를 갖고 상단에 중공침(16)을 가진 액체토출부로서의 피에조 칩(10)이, 나사(29)에 의해, 액체 분주장치의 칩 지지부(31)에 착탈 가능하게 부착되어 있다. 피에조 칩(10)은 나사(29)를 느슨하게 함으로써 제거할 수 있고, 나사(29)를 체결함으로써 고정할 수 있다. 피에조 칩(10)을 착탈하면, 분주위치의 어긋남이 생긴다. 그 때문에, 후술하는 바와 같이, 본 실시예에서는 테이블(2) 상의 베이스 포인트 a를 기준으로 하여 분주위치를 교정한다.

분주액 용기(20)는 1회용 사용 가능한 것이며, 하단과 상단에 개구를 갖고, 하단 개구가 덮개(15)에 의해 닫혀 내부에 분주액을 수용하는 용기이다. 하단 개구의 덮개(15)은 탄성체 세프탐으로서, 피에조 칩(10)의 중공침(16)에 의해 관통할 수 있고, 또한, 그 관통한 중공침(16)을 분리하면 그 관통구멍을 탄성에 의해 막을 수 있는 탄성부재에 의해 구성되어 있다. 덮개(15)를 구성하는 탄성부재는, 예를 들면 고무이다.

용기(20)를 칩(10) 위에 장착하고, 중공침(16)에 의해 하단개구의 덮개(15)를 관통해서 장착한 상태에서, 용기(20)의 상부로부터 에어 도입 헤드(30)를 부착할 수 있도록 되어 있다. 에어 도입 헤드(30)는, 용기(20) 내의 압력을 조정하고, 칩(10)으로부터의 액의 토출량을 조정하는 것이다.

에어 도입 헤드(30)의 선단부에는 실 부재(32)이 설치된다. 실 부재(32)는 예를 들면 O링이다. 에어 도입 헤드(30)를 용기(20)에 대하여 가압함으로써, 실 부재(32)는 용기(20)의 개구부의 내측면과 접촉해서 용기(20)의 개구부를 기밀로 유지해서 봉지하고, 에어 도입 헤드(30)에 압력제어기구로부터 보내지는 에어에 의해 용기(20) 내의 압력을 제어할 수 있게 된다.

에어 도입 헤드(30)를 착탈 가능하게 장착하기 위해서 아암 기구를 구비하고 있다. 아암 기구는 아암(33)과 록(36)을 구비하고, 에어 도입 헤드(30)는 아암(33)의 일단부에서 지지되어 있다. 아암(33)은 그것의 기단부가 핀(34)에 의해 액체 분주장치 본체에 회전 가능하게 지지되어 있다. 록(36)은 핀(38)에 의해 아암(33)에 회전 가능하게 지지되고 있어, 기단부에는 낚시바늘(40)이 설치되어 있다. 낚시바늘(40)은 액체 분주장치 본체에 고정된 볼록부(35)와 걸어맞추어, 용기(20)를 칩(10) 위에 장착한 상태에서 록크할 수 있도록 되어 있다.

에어 도입 헤드(30)는 아암(33)에 열린 구멍에 슬라이드 가능하게 삽입되고, 스프링(41)에 의해 에어 도입 헤드(30)를 용기(20)의 방향으로 밀어내도록 가압된다. 에어 도입 헤드(30)의 기단부는 아암부(33)으로부터 돌출하여, 그 부분에 플랜지(45)가 설치됨으로써 에어 유입 헤드(30)가 아암(33)로부터 빠져 나오는 것이 방지되고 있다. 에어 유입 헤드(30)의 기단부는 배관(44)을 거쳐서 압력제어기구에 접속되어 있다.

록(36)을, 핀(38)을 중심으로 낚시바늘(40)이 볼록부(35)와 걸어맞추어지는 방향으로 가압하기 위해서 아암(33)과 록(36) 사이에는 압축 상태의 코일 스프링(42)이 삽입되어 있다.

아암(33)과 액체 분주장치 본체의 사이에는 스프링(43)이 걸려 있으며, 스프링(43)은 아암(33)을 여는 방향(도면에서는 시계 주위의 방향)으로 인장하도록 가압하고 있다.

도 3의 기구에 있어서, 용기(20)를 장착하는 경우에는, 용기(20)를 칩(10) 위에 두고, 아래쪽으로 눌러 중공침(16)으로 세프탐(15)을 관통하여, 용기(20) 내의 용액에 중공침(16)을 담근다. 에어 도입 헤드(30)는 아암(33)에 지지되어 있기 때문에, 아암(33)을 도면에서 반시계 방향으로 회동시킴으로써, 에어 도입 헤드(30)가 용기(20)의 개구부에 장착되고, 용기(20)와 에어 도입 헤드(30)가 실 부재(32)에 의해 기밀을 유지해서 접속된다. 또 이때, 낚시바늘(40)은 볼록부(35)와 걸어

맞추어져 아암(33)이 록크되고, 아암(33)이 열리도록 시계 방향으로 회동하는 것이 방지된다. 에어 도입 헤드(30)는 스프링(41)에 의해 용기(20)의 방향으로 눌러도록 가압되어 있으므로, 아암(33)을 록크한 상태에서 용기(20)와 헤드(30)의 기밀 접촉이 유지된다.

이 상태에서 칩(10)으로부터 액의 토출을 행할 수 있게 된다. 용기(20)를 분리하는 경우에는, 록(36)을 아암(33)의 방향으로 누른다. 록(36)은 핀(38)을 중심으로 도면에서 시계 방향으로 회전하고, 낚시바늘(40)과 볼록부(35)의 걸림이 해제되어, 아암(33)은 스프링(43)의 힘에 의해 도면에서 시계방향으로 회전하며, 에어 도입 헤드(30)가 용기(20)로부터 떨어진다.

이 상태에서는 에어 도입 헤드(30)는 아암 기구와 함께 핀(34)을 중심으로 회동하기 위해서, 에어 도입 헤드(30)과 용기(20)의 사이가 크게 열려, 에어 도입 헤드(30)의 쉴재(32)나, 용기(20)의 주변의 청소 등의 메인テナンス가 쉬워진다.

또한, 이렇게 아암 기구를 이용하여 에어 도입 헤드(30)를 용기(20)에 대하여 착탈할 수 있게 하면, 용기(20)의 착탈, 및 용기(20)에의 에어 도입 헤드(30)의 착탈을 용이하게 행할 수 있게 된다.

도 1로 되돌아가 CCD 카메라(5)에 관하여 설명한다.

샘플, 시약에 관계 없이, 액상을 사용하는 많은 분석장치의 분야에서는, 분석시에 사용하는 용액의 양을 줄이는 시도가 행해지고 있다.

이것은, 귀중한 샘플의 낭비를 줄이기 위해서나 고가의 시약의 사용량을 줄이기 위해서 뿐만 아니라, 용액 사이의 생화학적 반응에 있어서는, 용액의 양이 적을수록 반응에 걸리는 시간이 짧기 때문에, 실험의 처리 효율을 높이기 위해서 유효한 방법이기 때문이다.

미량용액으로 반응을 실행하려면, 샘플 또는 시약을 미량으로 분주하는 분주장치가 필요하다. 미량의 액을 분주하기 위한 방법으로서, 실시예의 피에조 소자 등의 압전소자를 사용한 방법 이외에, 밸브의 개폐에 의한 방법, 용액을 국소적으로 가열해서 생기는 기포를 사용하는 방법 등, 여러가지 것이 실용화되고 있다.

미량의 액체를 원하는 위치에 분주할 때는, 압전소자이면 소자에의 전압을 가하는 방법, 밸브를 사용하는 것이라면 개폐 시간 등, 다양한 파라미터의 미묘한 제어가 요구된다. 이들 파라미터를 최적화하기 위해, 또한, 수많은 위치에 분주할 때에는 분주시간도 길어지기 때문에, 분주하는 액체방울의 형상을 모니터해서 분주기가 놓여져 있는 환경의 변화나 압전소자의 시간에 따른 변화에 대응하기 위해서, 분주소자 선단부에 형성되는 액체방울의 화상을 촬상장치에서 받아들여서 모니터 하는 것이 바람직하다. CCD 카메라는 그러한 촬상장치의 일례이다.

분주상태를 모니터하기 위한 CCD 카메라(5)를 수평방향으로부터 각도를 두어 비스듬하게 위쪽에 배치하도록 함으로써, 가동 테이블(2)과 간섭하지 않고 가동 테이블(2)의 이동 범위 내에 설치 할 수 있어, 분주장치가 소형이 된다.

분주소자 선단부를 사이에 끼워 CCD 카메라(5)와는 반대측의 위치에 광원을 배치해도 되며, 그 경우, 그 광원은 그것을 발생시키는 빛이 대상물인 샘플 플레이트(50)의 표면에서 반사해 분주소자 선단부를 경유해서 CCD 카메라(5)에 입사하는 방향을 향할 수 있다. 이러한 광원을 설치함으로써, 분주소자 선단부에 형성되는 샘플 또는 시약의 액체를 모니터하는 경우에는, 그 방울의 화상을 투과광으로 촬영 할 수 있게 되어, 보다 선명한 화상을 얻어서 정확한 모니터를 행할 수 있게 된다. 또한, 이 광원을 분주의 타이밍과 동기시켜서 점등함으로써, 액체방울을 정지 화상과 같이 받아들일 수 있다.

CCD 카메라(5)는 분주소자 선단부의 화상과 함께 분주소자의 아래쪽에 있는 샘플 플레이트 표면의 화상도 촬상하도록 설정해 둘 수 있다. 그 경우에는, 분주소자 선단부의 모니터와 함께, 샘플 플레이트 표면의 상태도 모니터할 수 있게 되어, 보다 많은 정보를 얻을 수 있다. 예를 들면, 목적으로 하는 위치에 정확하게 샘플이나 시약을 분주할 수 있는지 아닌지를 확인할 수 있게 되거나, 또한 예를 들면 샘플이나 시약이 분주되는 대상물이 막인 경우, 분주 전후의 막의 상태를 관찰하거나, 반응중의 막 상태의 시간에 따른 변화의 관찰을 하는 것도 가능하게 된다.

이 분주장치의 용도로서, 예를 들면 PVDF(polyvinylidene difluoride)막과 같은 고상에 시약을 분주하는 것을 들 수 있다. PVDF 막에는, 크로마토그래피에 의해 전개한 스폿이 전사되어 있으며, 그 스폿을 발색 시키기 위해서, 시약이 분주된다. 그와 같은 고상으로서 사용할 수 있는 것으로서는, PVDF막 이외에, 니트로 셀룰로오스나 나이론(등록상표) 등도 사용할 수 있다.

도 4는 도 1의 장치의 기능을 블록도로서 나타낸 것이다.

60은 스캐너 등의 화상판독장치(6)가 판독한 화상을 표시하는 모니터부이다. 분주위치 지정부(62)는 모니터부(60)에 표시된 멤브레인 등의 대상물(50)의 화상에 기초하여 대상물(50) 상의 분주위치를 지정하기 위한 것이다. 분주제어부(64)는 분주위치 지정부(62)가 지정한 대상물 위의 분주위치가 분주소자(10)의 분주소자의 아래쪽으로 오도록 대상물과 분주소자의 상대적 위치결정을 행하고, 분주소자(10)에 의한 분주동작을 제어하는 것이다. 분주소자(10)가 피에조 소자를 구비한 것인 경우에는, 분주제어부(64)는 압력제어부(7)에 의해 분주소자(10) 내의 압력을 조정하고, 분주제어 유닛(66)에 의해 피에조 소자에의 전압인가를 제어해서 피에조 소자로부터 액을 토출한다.

분주위치정보 작성부(68)는, 분주위치 지정부(62)이 지정하여 분주동작이 행해진 대상물(50) 상의 분주위치에 관한 분주위치 정보를 작성하는 것이다. 분주위치정보 작성부(68)는 작성된 분주위치 정보를 외부로 출력할 수 있다.

대상물(50)에는 도 2에 나타낸 것과 같이 대상물 내의 위치의 기준이 되는 레퍼런스 포인트 b를 복수개 설치해 두고, 화상판독장치(6)가 대상물(50)의 화상과 함께 레퍼런스 포인트 b의 화상도 판독하도록 한다. 이에 따라, 분석 위치정보 작성부(68)는 분석 위치지정부(62)가 지정한 대상물(50) 상의 위치를 복수의 레퍼런스 포인트 b를 기초로 해서 작성할 수 있고, 대상물을 일단 분리하여, 다시 테이블(2)에 부착한 경우에도 스캐너(6)로 화상을 취득하면, 레퍼런스 포인트 b를 기초로 정확하게 위치결정할 수 있게 된다. 또한, 대상물(50)을 분석 장치 등에 이동시킨 경우에도, 그 레퍼런스 포인트 b를 기초로 해서 그 분주위치 정보로부터 대상물(50) 내에서의 분주 위치에 정확하게 위치결정할 수 있게 된다.

대상물을 지지하는 테이블(2)은 테이블 구동기구(65)에 의해 구동되어 평면 내에서 이동하고, 분주제어부(64)에 의해 지시된 소정의 위치에 위치결정된다. 테이블(2) 위에는, 기준이 되는 베이스 포인트 a를 복수개 설치해 두고, 화상판독장치(6)가 대상물(50)의 화상과 함께 베이스 포인트 a의 화상도 판독하도록 하고, 분석 위치정보 작성부(68)는 대상물(50) 상의 위치를 복수의 베이스 포인트 a를 기초로 해서 작성할 수 있는 것으로 할 수 있다. 이에 따라, 대상물(50) 내에서의 분주위치 정보를 베이스 포인트 a를 기초로 해서 정확하게 정할 수 있게 된다.

샘플 또는 시약을 적하하는 분주소자(10)는 착탈 가능하게 되어 있어, 분주소자(10)의 분주위치를 교정하기 위한 교정부(72)를 구비하고 있다. 교정부(72)는, 분주소자(10)에 의해 테이블(2) 상의 소정의 위치에 분주를 행했을 때의 화상판독장치(6)에 의한 판독 화상에 기초하여 분주위치를 검출하고, 동시에 판독한 테이블 상의 기준이 되는 베이스 포인트를 기초로 하여 분주위치의 교정을 행한다. 교정을 위한 분주는, 예를 들면 도 2에 나타낸 테이블(2) 상의 시약 등을 분주하면 발색하는 것과 같은 멤브레인(53)에 의한 3개의 점으로 나타낸 것과 같은, 미리 정해진 복수의 위치에서 행한다. 이 교정은, 분주소자를 장착할 때마다 행한다.

상기의 실시예는 분주장치에 본 발명을 적용한 경우를 예로 들어 설명하고 있지만, 구하려고 하는 위치 정보는 분주위치의 정보에 한정되지 않고, 멤브레인이나 영동매체 등의 화상을 화상판독장치에서 읽어내고, 그 화상 중의 스폿 등 검출된 위치의 정보를 작성하는 경우에도 본 발명을 마찬가지로 적용할 수 있다.

제 5 국면의 분주장치의 일 실시예에 관하여 설명한다.

도 5는 동 국면의 분주장치의 일 실시예를 나타낸 것이다. 시약(또는 샘플)을 분주하는 분주기구(102)는, 그 하단에 노즐을 가지고, 미량의 액을 적하할 수 있게 되어 있다. 분주기구(102)의 하부에는 가동 테이블로서의 X-Y 테이블(104)이 배치되고 있고, X-Y 테이블(104) 위에는 시약이 분주되는 대상물이 재치된다. X-Y 테이블(104)은, 대상물을 지지하는 면을 도면에서 지면 수직방향(Y 방향)으로 구동하는 Y 구동기구(104Y)와, Y 구동기구(104Y)에 부착되고, 대상물을 지지하는 면을 도면에서 횡 방향(X 방향)으로 구동하는 X 구동기구(104X)를 구비하고 있다. X-Y 테이블(104)의 대상물 지지면은 그 Y 구동기구(104Y)와 X 구동기구(104X)에 의해 수평면 내에서 Y 방향과 X 방향으로 이동하고, 지지면 위에 재치된 대상물을 분주기구(102)의 노즐의 아래쪽에 위치결정한다.

촬상장치(106)는 예를 들면 CCD 카메라이며, 촬상장치(106)의 수광 축(110)이 수평방향으로부터 각도  $\theta$ 를 가지도록, 촬상장치(106)는 분주기구(102)의 노즐 선단부의 비스듬하게 위쪽에 부착되어 있다. 촬상장치(106)는 분주기구(102)의 노즐 선단부에 형성되는 액체방울의 화상을 취하도록 설정되어 있다.

촬상장치(106)가 부착되어 있는 위치의 평면 상의 위치는, X-Y 테이블(104)의 이동 범위 내에 있지만, X-Y 테이블(104)이 그 이동 범위 내에서 이동해도 촬상장치(106)와 접촉하지 않도록, 촬상장치(106)의 부착 위치는 X-Y 테이블(104)의 위쪽으로 설정되어 있다.

촬상장치(106)의 수광 축(110)과 수평면이 이루는 각도  $\theta$ 에는 적당한 범위가 존재한다.  $\theta$ 는 적어도 촬상장치(106)가 X-Y 테이블(104)과 간섭하지 않을 정도의 크기를 가지고, 분주기구(102)의 노즐 선단에 형성되는 샘플 또는 시약의 액체방울의 화상을 받아들이는데도 지장이 없는 범위로 설정된다. 그러한 각도  $\theta$ 로서는, 15~45도 정도가 적당하다.

노즐 선단을 사이에 끼워서 촬상장치(106)와 반대측의 위치에서, X-Y 테이블(104)의 위쪽에는, 광원(108)이 부착되어 있어, 촬상장치(106)가 투과광으로 촬상할 수 있게 되어 있다.

도 6에 나타난 것과 같이, 광원(108)로부터 발생한 빛(112)이 X-Y 테이블(104) 상의 대상물(114)의 표면에서 반사하고, 분주기구(102)의 노즐(120)의 선단부에 형성된 액체방울(122)을 경유하여, 촬상장치(106)의 수광 축(110)을 따라 촬상장치(106)에 입사하도록, 광원(108), 촬상장치(106), 노즐(120) 및 대상물(114)의 상대적인 위치 관계가 설정되어 있다.

촬상장치(106)의 피사계 심도는, 노즐 선단부의 액체방울(122) 및 그 아래에 있는 대상물(114)의 표면에도 초점이 맞도록 설정되어 있는 것이 바람직하다. 이에 따라, 노즐 선단부의 액체방울(122)의 상태와, 대상물(114)의 표면의 상태를 동시에 화상으로서 받아들여 모니터링할 수 있다.

이 분주장치의 용도로서, 예를 들면 PVDF(polyvinylidene difluoride)막과 같은 고상으로 시약을 분주하는 것을 들 수 있다. PVDF 막에는, 박층 크로마토그래피에 의해 전개한 스폿이 전사되고 있으며, 그 스폿을 발색시키기 위해서, 시약이 분주된다. 그러한 고상으로서 사용할 수 있는 것으로서는, PVDF막 이외에, 니트로셀룰로오스나 나이론(등록상표) 등도 사용할 수 있다.

X-Y 테이블(104)을 이동시켜서 다수의 분주위치에서 노즐 선단으로부터 시약이나 샘플의 분주를 반복한다. 그 때, 노즐 선단으로부터 적하하는 액체방울의 형상을 모니터링할 때에, 노즐(120)로부터의 액체방울(122)의 적하 시작으로부터 촬상장치(106)가 화상을 받아들이는 타이밍을 일정하게 함으로써, 그들 액체방울을 같은 타이밍의 화상으로서 처리 할 수 있게 된다.

그러한 화상의 받아들임을 실현하는 1가지 방법으로서, 광원(108)으로서 스트로보를 사용하여, 촬상장치(106)는 연속해서 촬상하도록 하고, 노즐(120)로부터의 적하 시작으로부터 스트로보를 점등시킬 때까지의 시간을 일정하게 하는 방법을 들 수 있다. 이에 따라 다수의 액체방울을 같은 타이밍으로 촬상해서 액체방울의 형상을 모니터링하는 것이 용이해진다. 이러한 액체방울 형상의 모니터링, 다수 반복되는 액체방울의 형상이 일정하게 되도록, 샘플이나 시약을 분주하는 분주기구의 피에조 소자에의 인가 전압이나 밸브의 개폐 등을 제어하는데에도 이용할 수 있다.

광원(108)은 스트로보에 한정되지 않고, 연속해서 발광하는 것이어도 되며, 그 경우에는 촬상장치(106)쪽에서 액체방울(122) 적하 시작으로부터 일정한 시간에 화상을 받아들이도록 제어를 행하면 된다.

도 7은 제 6 국면의 일 실시예의 분주장치를 개략적으로 나타낸 것이다. 201 은 피에조 칩에 의한 분주기구로서, 나중에 나타낸 도 8에 도시되어 있는 것과 같은 피에조 칩이 설치되어 있다. 203은 그 피에조 칩에서 토출된 액체방울로서, 분주기구(201)의 하부에 지지된 용기나 플레이트 등의 타깃(205)에 분주된다. 분주기구(201)의 선단에 어떤 토출부의 화상을 받아들여서 모니터링하기 위해서 촬상장치로서 CCD 카메라(204)가 배치되어 있다. CCD 카메라(204)는 토출부의 상태와 함께, 토출되는 액체방울(203)도 동시에 촬영할 수 있다. 촬영장치로서는 CCD 카메라에 한정되지 않고, 다른 카메라를 이용하여도 된다.

CCD 카메라(204)는 분주기구(1)의 선단부를 수평방향으로부터 촬상한다. 수평으로부터 경사를 갖고 비스듬하게 위방향으로부터 촬상해도 좋지만, 토출부의 선단의 상태를 더 정확하게 모니터링하려면, 수평방향으로부터 촬상하는 것이 바람직하다.

분주기구(201)의 선단부의 화상을 보다 정확하게 받아들이기 위해서, 본 실시예에서는 투과광으로 촬영할 수 있도록, CCD 카메라(204)의 광축 상에는, 분주기구(1)의 선단부를 끼워서 CCD 카메라(204)와 반대측에 광원(202)이 배치되어 있다. 광원(202)으로서의 시간적으로 연속된 빛을 발광하는 것이어도 되지만, 본 실시예로서는 스트로보를 사용한다. 스트로보의 경우, 액체방울(203)이 분주기구(201)로부터 토출되는 타이밍과 동기해서 발광하도록 설정할 수 있고, 그 경우에는 카메라(204)를 연속해서 작동시키고 있는 경우에도, 스트로보(202)가 발광한 경우에만 선명한 화상이 받아들여진다. 그 선명한 화상은, 순차적으로 토출되는 액체방울(203)의 화상이 같은 타이밍으로 받아들여진 것이기 때문에, 마치 정지 화상과 같은 정보를 얻을 수 있다. 그 때문에, 액체방울(203)의 상태를 모니터링하는 것이 적합하다.



206은 분주제어 유닛으로서, 분주기구(201)의 피에조 소자에 전압을 인가함으로써 토출을 행한다. 또한, 스트로보(202)의 발광하는 타이밍은, 분주제어 유닛(206)에 의해 분주기구(201)의 피에조 소자에의 전압인가의 타이밍에 동기시켜 분주기구(201)로부터의 액체방울 토출의 일정시간 후에 발광하도록 제어된다.

208은 압력제어기구이며, 분주기구(201)의 액체를 충전하는 공간인 저장소에 충전된 샘플이나 시약 등의 토출액이 항상 일정한 압력을 유지하도록 유지하는 것이다. 압력제어기구(208)는, 본 발명에 있어서 토출동작 시작전의 토출부 선단의 액체 표면을 조정하기 위해서도 사용된다.

207은 제어 컴퓨터이며, 분주제어 유닛(206)을 제어해서 분주동작을 제어하는 동시에, CCD 카메라(204)가 촬상한 화상을 기억하는 기억장치를 구비하고, 분주기구(201)에 있어서의 피에조 칩의 저장소에 액체를 충전하기 전의 토출부의 화상으로 기억장치에 기억된 화상과 저장소에 액체를 충전한 후의 화상을 비교하여, 액체가 토출부에서 나타난 후, 액체 충전전의 화상과의 차이가 없어질 때까지 후퇴하도록 압력제어기구(208)를 제어하는 제어장치의 기능도 실현하고 있다.

도 8은 분주기구(201)에 있어서의 피에조 칩의 일례를 개략적으로 나타낸 것이다.

피에조 칩는, 저장소(232)로부터 선단의 토출부(230)의 구멍에 연결되는 유로를 구비하고 있으며, 저장소(232) 또는 유로에 있는 액체를, 피에조 소자를 구비한 구동부(234)에 의해 가압함으로써 토출부(230)로부터 액을 토출 한다. 피에조 소자의 구동은, 분주제어 유닛(6)에 의해 제어된다. 저장소(232)의 샘플이나 시약이 감소한 경우에도 일정한 압력상태를 유지하도록, 저장소(232)에는 압력제어기구(208)가 접속되어 있다.

분주제어 유닛(206)이 피에조 소자의 구동을 제어하는 파라미터는, 피에조 소자에의 인가 전압의 크기, 인가 전압 상승 시간, 인가 시간, 인가 전압 하강시간의 모두, 또는 그 중에서 적어도 1개이다.

도 9에 의해, 본 실시예에서 분주동작 시작전의 토출부 선단부의 액체 표면상태를 조정하는 동작을 설명한다. 본 실시예는 제어 컴퓨터(7)에 의해 자동적으로 조정을 행하는 경우를 설명하고 있지만, 이 동작을 토출부 선단부의 화상을 보면서 매뉴얼로 행할 수도 있다.

분주를 시작하기 전에, 우선 용액 충전을 실행한다. 피에조 칩 선단은 CCD 카메라(204)의 화상을 받아들이는 것으로 확인할 수 있다.

제어 컴퓨터(7)에 의해 피에조 칩에의 용액 충전을 지시하면, 제어 컴퓨터(207)는 우선 CCD 카메라(204)로 충전전의 피에조 칩 선단의 화상을 취득해 유지한다. 이 화상을 화상 (a)라고 한다.

다음에, 제어 컴퓨터(207)는, 압력제어기구(208)을 제어해 용액을 가압해서 피에조 칩 선단 방향으로 밀어낸다. 이때, 제어 컴퓨터(7)는 CCD 카메라(204)를 이용하여 피에조 칩 선단의 화상을 정기적으로 받아들여, 먼저 받아들인 충전전의 화상 (a)과의 차이를 취한다. 그 차이에 변화가 있으면 용액이 피에조 칩 선단에서 여분으로 나가고 있는 것이 되므로, 그 상태를 감지하면, 압력제어에 피드백을 걸어 간다. 이 사이도 제어 컴퓨터(207)는 CCD 카메라(204)를 이용하여 피에조 칩 선단의 화상을 정기적으로 받아들이고 있으며, 먼저 취한 충전전의 화상 (a)와의 차이를 치하는 동작을 계속하고 있다. 압력제어에 정기적으로 피드백을 걸어가, 여분 액량이 없어진 것을 화상의 차이로부터 감지하는 것으로 피드백을 멈추고, 그 상태를 유지한다.

도 10은 제 7 국면의 일 실시예의 방법이 적용되는 장치를 개략적으로 나타낸 것이며, 피에조 방식의 분주장치를 사용하여, 액체방울의 크기를 자동적으로 구하고, 일정하게 하는 제어도 자동적으로 행하는 경우를 나타낸 것이다.

피에조 칩(302)으로부터 토출되는 액체방울(306)의 화상을 받아들이기 위해서, 촬상장치로서, 피에조 칩(302)으로부터 토출되는 액체방울(6)을 향한 CCD 카메라(320)가 설치되어 있다. 322는 CCD 카메라(320)가 받아들인 화상을 기억하는 화상기억부이다. CCD 카메라(320)에 의한 화상의 받아들임은, 액체방울(6)이 토출되는 타이밍과 동기시키거나 또는 비동기로 받아들인다.

324는 화상처리부이며, 화상처리부(324)는 화상기억부(322)에 기억되어 있는 화상을 2치화나 윤곽추출 등의 화상처리를 실시해서 그 액체방울의 직경이나 반경 등의 크기를 구하고, 분주량을 계산한다. 화상처리부(324)가 화상처리하는 액체방울의 화상은, CCD 카메라(320)에서 액체방울의 토출과 동기시켜 받아들인 화상의 경우에는, 각각의 액체방울에 대해서

토출로부터 동일한 시간에서의 화상이다. 비동기로 받아들인 경우에는, 하나의 화상에 대하여 CCD 카메라(320)에 의해 시계열로 복수의 화상이 받아들이지만, 그 중에서 각 액체방울에 대해서 같은 장소를 통과하는 액체방울의 화상을 채용해서 화상처리부(324)에서 화상처리한다.

326은 화상처리된 액체방울의 화상을 표시하는 화상처리부이다. 또한, 화상처리부(324)에서 화상처리되어 구해진 분주량은 피에조 분주제어부(304a)로 보내진다. 피에조 분주제어부(304a)에서는 다음으로 토출되는 분주량(액체방울(6)의 크기)이 미리 설정된 설정값과 같아지도록 피에조 칩(302)의 구동을 제어해 간다.

피에조 칩(302)으로서는, 예를 들면 도 11에 나타난 것과 같이, 선단의 토출부(330)의 구멍에 연결되는 액체 저장소(332)를, 피에조 소자를 구비한 구동부(334)에 의해 가압함으로써 토출부(330)에서 액을 토출한다. 액 저장소(332)의 샘플이나 시약이 감소한 경우에도 일정한 압력상태를 유지하도록, 액체 저장소(332)에는 가압부(도시 생략)가 접속되어 있다.

피에조 분주제어부(304a)가 피에조 칩(2)의 구동을 제어하는 파라미터는, 도 12에 나타난 것과 같이, 피에조 소자에의 인가 전압의 크기  $V_0$ , 인가 전압 상승 시간  $t_1$ , 인가 시간  $t_2$ , 인가 전압 하강시간  $t_3$ 의 모두, 또는 그중에서 적어도 1개이다.

도 13에 본 실시예의 동작을 정리해서 나타낸다.

미리 설정된 피에조 칩 제어 파라미터로 피에조 칩(302)의 구동을 제어하고, 액체방울(6)을 토출한다. 그 액체방울(306)의 화상을 CCD 카메라(320)가 액체방울의 토출과 동기해서 또는 비동기로 받아들이고, 화상기억부(322)에 기억한다. 화상처리부(324)는 화상기억부(322)에 기억되어 있는 화상을 2치화나 윤곽추출 등의 화상처리를 실시해서 그 액체방울의 직경이나 반경 등의 크기를 구하고, 분주량을 계산한다. 피에조 분주제어부(304a)는 그 분주량이 소정의 값인 경우에는, 피에조 칩 제어 파라미터를 변경하지 않고, 피에조 칩(302)의 구동을 반복해 간다. 그러나, 그 분주량이 소정의 값이 아닌 경우에는, 피에조 칩 제어 파라미터를 변경하고, 피에조 분주제어부(304a)는 다음부터 토출되는 분주량이 소정의 값과 같아지도록 피에조 칩(302)의 구동을 제어한다.

도 14는 다른 실시예의 방법이 적용되는 장치를 개략적으로 나타낸 것이며, 실린지 펌프에 의한 분주장치를 사용하여, 액체방울의 크기를 자동적으로 구하고, 일정하게 하는 제어도 자동적으로 행하는 경우를 나타낸 것이다.

실린지 펌프(310)에 연결되는 프로브(312)로부터의 액체방울(6)의 토출을, 실린지 펌프(310)를 작동시키는 모터(314)를 실린지 분주제어부(318a)에 의해 제어해서 구동함으로써 행한다. 프로브(312)의 선단에는 디스포저블 칩(316)이 설치된다.

액체방울(306)의 화상을 받아들이는 CCD 카메라(320), 화상기억부(322), 화상처리부(324), 및 화상표시부(326)는 도 10에 도시된 것과 같다.

실린지 분주제어부(318a)는, 화상처리부(324)로부터 액체방울(306)의 직경이나 반경 등의 액체방울의 크기에 관한 데이터를 받아들이고, 다음부터 토출되는 액체방울(306)의 크기가 미리 설정된 설정값과 같아지도록 모터(314)의 구동을 제어해 간다.

실린지 분주제어부(318a)가 모터(314)의 구동을 제어하는 파라미터는, 플런저의 스트로크, 속도, 가속도의 모두 또는 그중의 적어도 1개이다.

도 15에 나타난 것과 같이, 실린지 방식으로 수백 nL ~ 수  $\mu$ L의 분주량의 액체방울(306)을 용기(340)나 플레이트(342)로 분주할 경우에는, 디스포저블 칩(316)의 선단(디스포저블 칩(316)을 사용하지 않는 경우에는 프로브(312)의 선단)에 액체방울(306)이 구슬 형태로 매달리므로, 그 상태의 액체방울(6)을 CCD 카메라(320)에 의해 화상으로서 파악하고, 화상처리부(322)에서, 2치화나 윤곽추출 등의 화상처리를 실시하여, 액체방울의 직경 또는 반경을 구하여, 분주량을 계산한다. 실린지 분주제어부(318a)는, 모터(14)의 구동을 제어할 때, 요청된 액체방울(306)의 크기에 해당하는 액량이 원하는 분주량보다 많으면 플런저를 되돌리고, 부족하면 플런저를 가압함으로써, 분주량을 실시간으로 제어하여, 프로브 또는 디스포저블 칩의 액체방울(306)을 용기(340) 또는 플레이트(342)에 분주한다.

본 발명을 실린지 펌프에 의한 분주방식에 적용하는 경우, 칩(316)으로서 디스포저블의 칩이며 칩 안에 필터나 담체를 지지하고 있는 칩을 이용하여 분주하는 경우에도 완전히 동일하게 적용할 수 있다.

## 산업상 이용 가능성

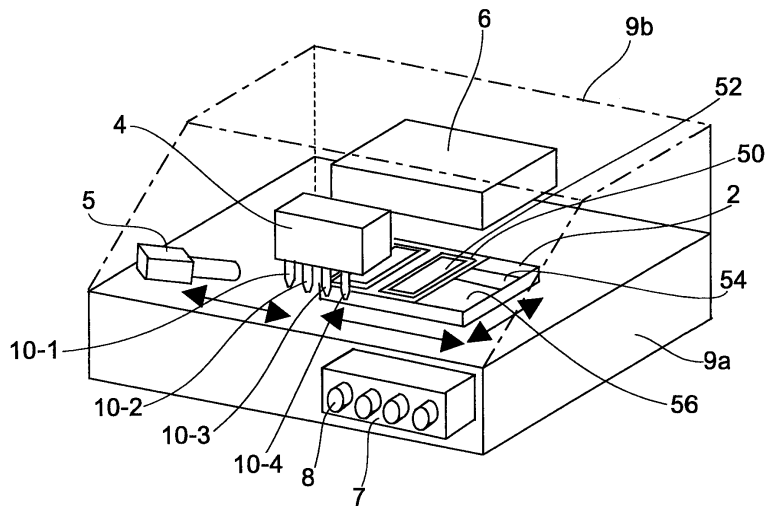
본 발명의 액체 분주장치는, 예를 들면, 멤브레인 위에 전개해서 고상화된 물질을 질량분석 등의 시료로 하기 때문에 멤브레인 위에 시약 등을 분주하기 위한 방법 및 장치 등으로서 이용할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

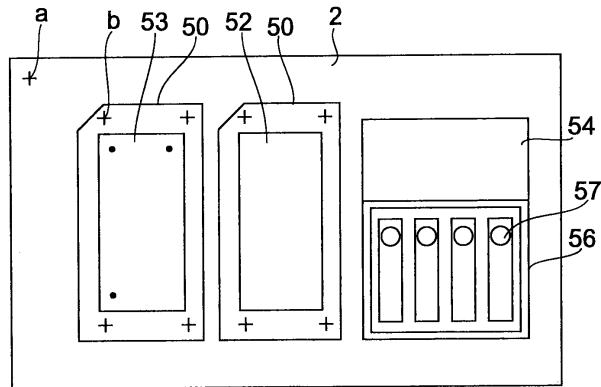
- 도 1은 분주장치의 일 실시예를 개략적으로 나타낸 사시도이다.
- 도 2는 동 실시예에 있어서 샘플 플레이트 등이 배치된 테이블의 상면을 나타낸 평면도이다.
- 도 3은 동 실시예에 있어서의 분주기구를 나타낸 단면도이다.
- 도 4는 동 실시예를 기능으로서 나타낸 블록도이다.
- 도 5는 제 5 국면의 분주장치의 일 실시예를 나타낸 정면도이다.
- 도 6은 동 실시예에 있어서의 노즐 선단부 부근을 나타낸 개략정면도이다.
- 도 7은 제 6 국면의 일 실시예를 개략적으로 나타낸 블록도이다.
- 도 8은 동 장치에 있어서의 피에조 칩의 일례를 개략적으로 나타낸 단면도이다.
- 도 9는 동 실시예의 동작을 나타낸 흐름도이다.
- 도 10은 제 7 국면의 일 실시예의 방법이 적용되는 장치를 개략적으로 나타낸 블록도이다.
- 도 11은 동 장치에 있어서의 피에조 칩의 일례를 개략적으로 나타낸 단면도이다.
- 도 12는 동 실시예에 있어서의 제어 파라미터를 나타낸 파형도이다.
- 도 13은 동 실시예의 동작을 나타낸 흐름도이다.
- 도 14는 동 국면의 다른 실시예의 방법이 적용되는 장치를 개략적으로 나타낸 블록도이다.
- 도 15는 동 실시예에 있어서의 분주양식을 나타낸 프로브 선단부의 정면도이다.
- 도 16은 제 5 국면의 분주장치에 대응한 종래의 분주장치를 나타낸 정면도이다.
- 도 17은 종래의 피에조 방식의 분주장치를 개략적으로 나타낸 블록도이다.
- 도 18은 종래의 실린지 방식의 분주장치를 개략적으로 나타낸 블록도이다.

## 도면

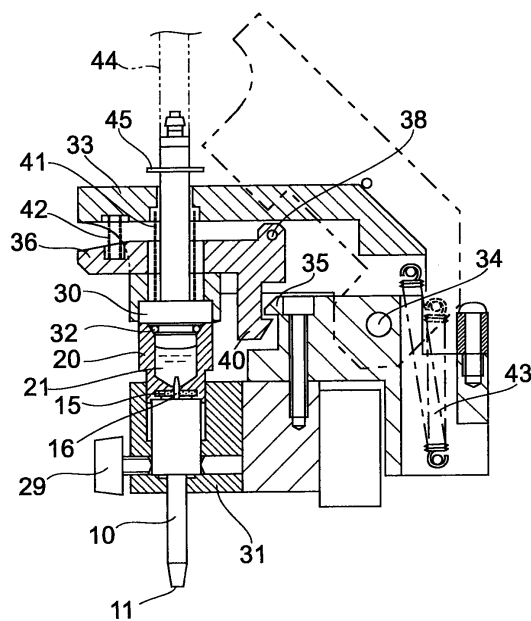
도면1



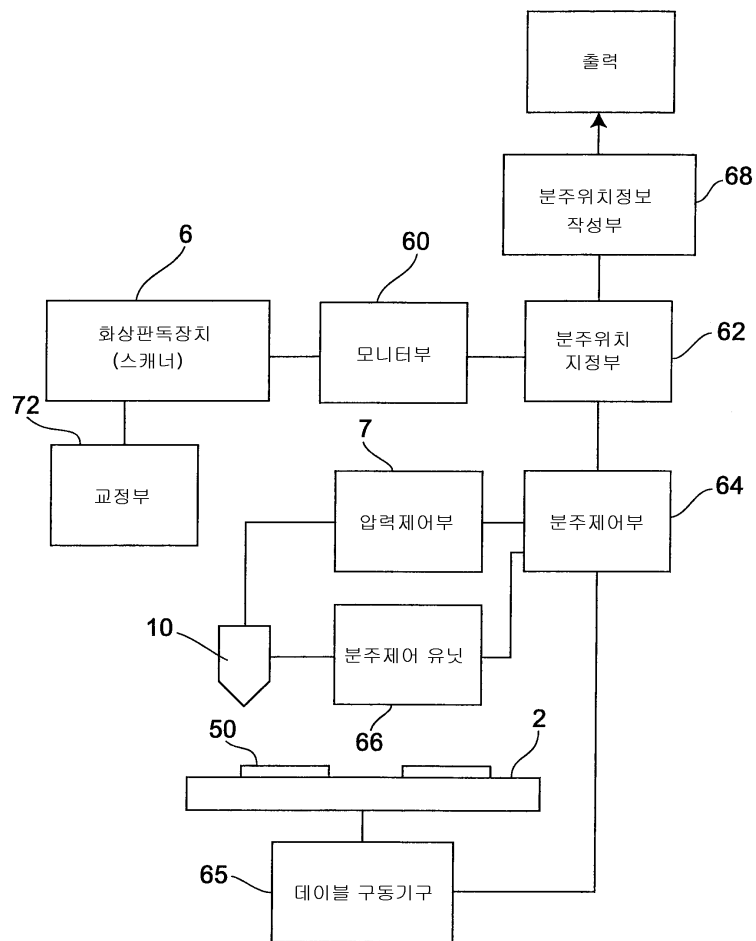
도면2



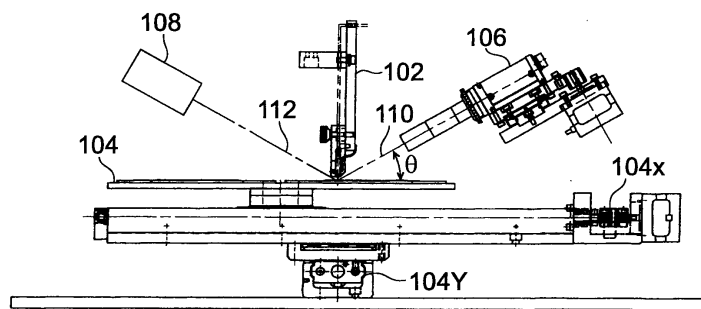
도면3



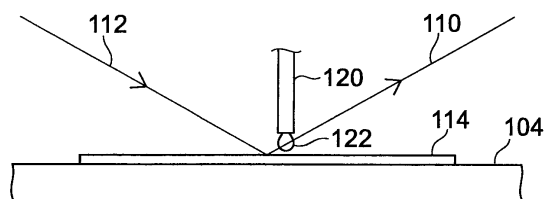
도면4



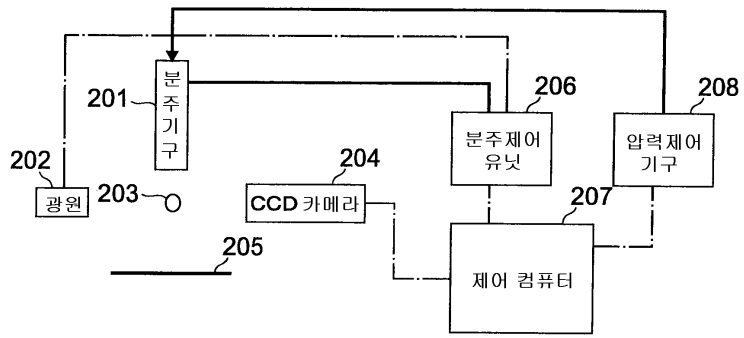
도면5



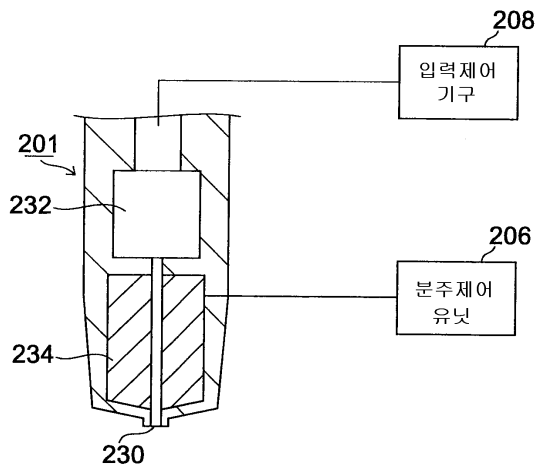
도면6



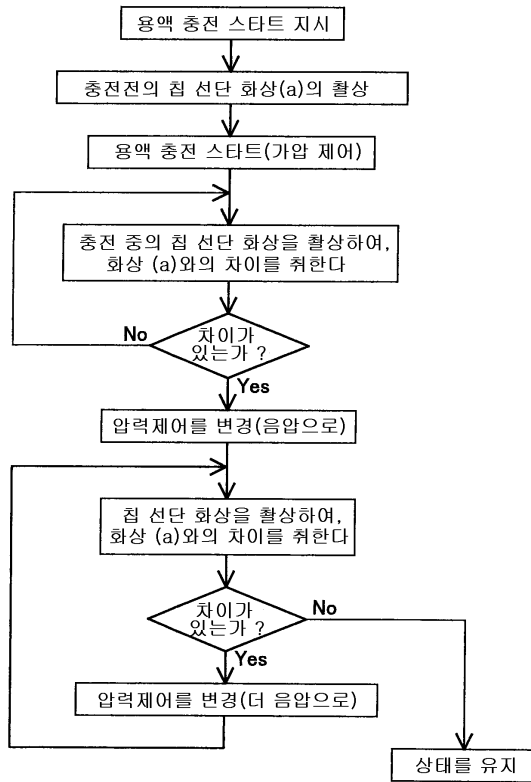
도면7



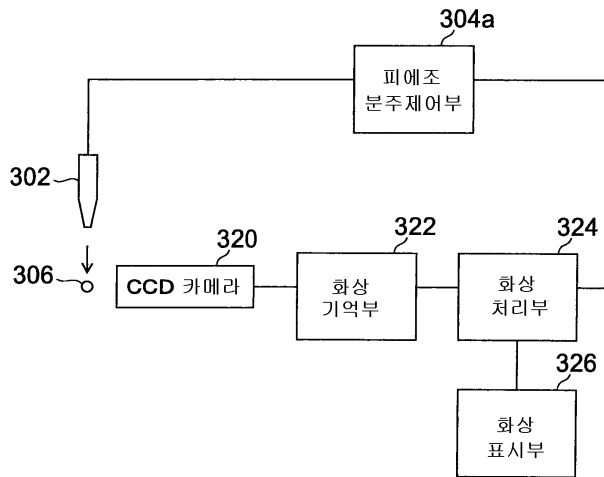
도면8



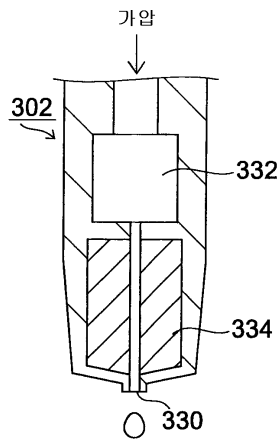
도면9



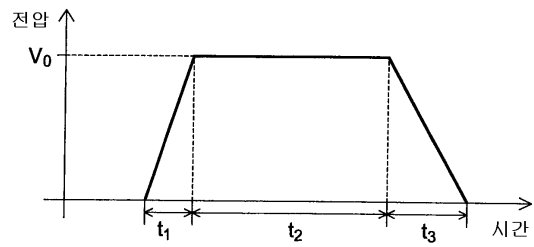
도면10



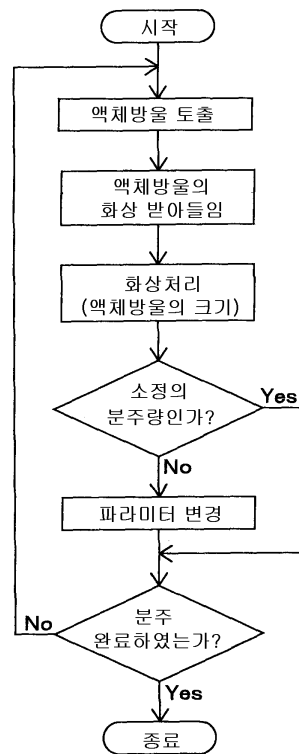
도면11



도면12

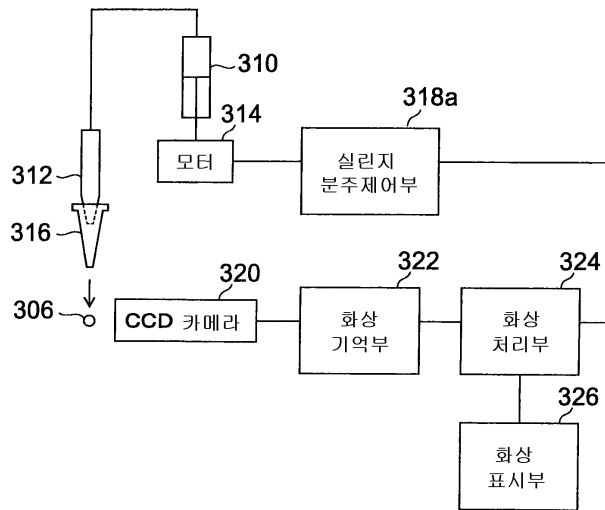


도면13

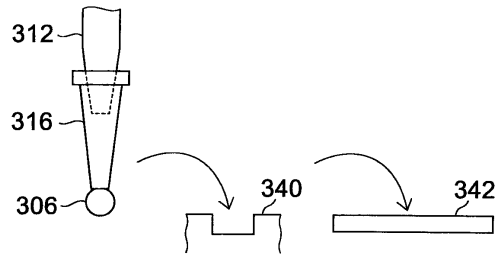




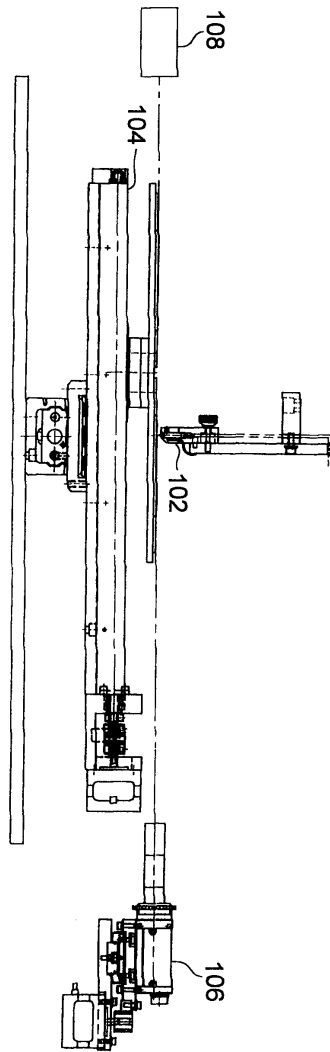
도면14



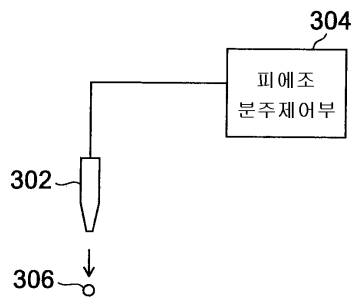
도면15



도면16



도면17



도면18

