

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5050859号
(P5050859)

(45) 発行日 平成24年10月17日(2012.10.17)

(24) 登録日 平成24年8月3日(2012.8.3)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 35/10 (2006.01) GO 1 N 35/06 A
 GO 1 N 35/06 H

請求項の数 3 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2008-1051 (P2008-1051)	(73) 特許権者	000002369
(22) 出願日	平成20年1月8日(2008.1.8)		セイコーエプソン株式会社
(65) 公開番号	特開2009-162635 (P2009-162635A)		東京都新宿区西新宿2丁目4番1号
(43) 公開日	平成21年7月23日(2009.7.23)	(74) 代理人	100095728
審査請求日	平成22年11月26日(2010.11.26)		弁理士 上柳 雅誉
		(74) 代理人	100107261
			弁理士 須澤 修
		(74) 代理人	100127661
			弁理士 宮坂 一彦
		(72) 発明者	花岡 幸弘
			長野県諏訪市大和3丁目3番5号 セイコーエプソン株式会社内
		(72) 発明者	▲高▼城 富美男
			長野県諏訪市大和3丁目3番5号 セイコーエプソン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分注方法および分注装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料を分注する分注装置であって、
 試料供給口を有するリザーバ流路と、前記リザーバ流路から分岐する第1の分岐流路及び第2の分岐流路と、前記リザーバ流路において前記第1の分岐流路及び第2の分岐流路よりも下流側に設けられた開口とを含む分注チップと、
 前記試料供給口に接続可能なソケット部と、
 前記ソケット部に前記分注チップを接続した場合に、前記試料供給口を介して前記リザーバ流路を加圧する加圧機構と、
 前記開口を開閉可能な開閉手段と、を含み、
 前記第1の分岐流路及び第2の分岐流路はキャピラリ流路であり、
 前記第1の分岐流路及び第2の分岐流路の先端を閉鎖する閉鎖部材をさらに含み、
 前記閉鎖部材は、前記先端から取り外し可能であり、気体を透過しかつ前記試料を透過させない材料から構成されている、
 分注装置。

【請求項2】

請求項1に記載の分注装置において、さらに、
 前記閉鎖部材により前記先端を閉鎖した状態において、閉鎖された前記先端側から前記第1の分岐流路及び第2の分岐流路を吸引する吸引手段を含む、
 分注装置。

【請求項 3】

試料を分注する分注方法であって、
 前記試料を試料供給口からリザーバ流路に導入することと、
 前記試料供給口を介して前記リザーバ流路を所定の圧力で加圧することによって分岐流路に前記試料を充填することと、
 前記試料供給口を介して前記リザーバ流路を前記所定の圧力よりも強い圧力で加圧して、前記分岐流路から前記試料を吐出させることを含み、
 前記試料を充填することは、さらに、
 気体を透過しかつ前記試料を透過させない閉鎖部材によって前記分岐流路の先端を閉鎖した状態で、前記分岐流路を前記閉鎖部材側から吸引することを含み、
 前記試料を吐出させることは、前記閉鎖部材を前記先端から取り外した状態で前記リザーバ流路を加圧する、
 分注方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液体試料を簡易かつ高精度に分注するための分注方法および分注装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、生体検査装置における血液などの試料の分注には、吸引ピペットとディスペンサが用いられていたが、吸引ピペットは2～3 μ lの試料の分注には適しているものの、それ以下の量の試料の分注ではCV(変動係数:Coefficient of variation)が大きいため、行うことができなかった。一方、採血にランセットを用いた場合の1回の採血量の総量は数 μ l程度であり、この採血量で多数の検査項目の検査を行うためには、数 μ lレベルよりも高精度の分注精度が必要になる。このような分注精度は、従来の吸引ピペットとディスペンサでは実現できなかった。

20

【0003】

特許文献1には、高精度の分注システムが提案されている。この分注システムは、システム流路内に分注流体と気体を順次導入し、気体の導入により形成されたエアギャップを介して分注流体に圧力パルスを加えることにより、微量の液体を非接触で分注できるようにしたものである。また、特許文献2には、簡易な構成で被検査液を高精度に秤量できるようにした秤量チップが提案されている。この秤量チップは、チップ本体に、リザーバ流路である第1流路と、第1流路から分岐する第2流路が形成されており、第1流路に流れる被検査液を毛細管力により第2流路に吸引し充填することにより、第2流路の容積に応じた量の被検査液を秤量することができる。秤量後、第1流路に残留している被検査液を残液吸収部材によって吸い取った後、第2流路の下流側を減圧するかもしくは上流側を加圧することにより、被検査液が第2流路から吐出される。

30

【特許文献1】特表2005-516220号公報

【特許文献2】特開2007-101240号公報

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、特許文献1の分注システムは、流体および気体の供給量や圧力パルスをシステム制御により調整するため、流体吸引(入力)サブシステムや圧力サブシステム、液体切替サブシステムなどを備えた複雑なシステム構成になっていた。また、特許文献2の秤量チップは、第1流路に被検査液を流すだけで第2流路に被検査液を導入して精度良く秤量することができるものの、第2流路からの被検査液の吐出先は秤量チップ内の減圧ポート内であり、秤量部である第2流路から秤量チップ外にある試料受け部に非接触で直接分注するための構成は提案されていなかった。

50

【 0 0 0 5 】

以上の問題点に鑑みて、本発明の課題は、簡易な構成により、液状の試料を高精度に分注でき、且つ、秤量部から試料受け部に非接触で直接分注できる分注方法および分注装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

上記課題を解決するために、本発明の分注方法は、

リザーバ流路および当該リザーバ流路から分岐する複数の分岐流路を有する分注チップから、試料を複数の試料受け部に分注する分注方法であって、

前記試料を前記リザーバ流路に所定量導入する試料導入工程と、

前記リザーバ流路における前記試料の上流側と下流側との間に差圧を発生させ、当該差圧によって、前記リザーバ流路に導入した前記試料を前記リザーバ流路に沿って各分岐流路の分岐位置を経由して移動させることにより、各分岐位置から前記各分岐流路に前記試料を充填する試料充填工程と、

前記分岐流路の先端が外部に連通された状態で前記リザーバ流路を加圧し、前記各分岐流路に充填されている試料を、前記各分岐流路の先端から対応する前記試料受け部に向けて吐出させる試料吐出工程を行うことを特徴とする。

【 0 0 0 7 】

このように、本発明では、試料をリザーバ流路内で走行させて複数の分岐流路の入り口（分岐流路とリザーバ流路との分岐位置）を順次通過させることにより、各分岐流路に試料を流入させてその容積分の試料を充填することができる。そして、充填後にリザーバ流路内を加圧することにより、充填された試料を各分岐流路の先端から一気に吐出させて、各分岐流路から対応する試料受け部に向けて飛ばすことができる。つまり、分岐流路に試料を充填することでその容積分の試料を計量することができるので、分岐流路の容積を分注量や分注精度に対応させるだけで、高精度な分注を簡易に行うことができる。また、計量部である各分岐流路から各試料受け部に非接触で試料を飛ばすことができるので、分注経路における試料の汚染を抑制できる。

【 0 0 0 8 】

前記分岐流路はキャピラリ流路であり、前記試料充填工程では、前記分岐流路に前記試料を毛細管力により吸い込んで充填するとよい。このように、キャピラリ流路を用いれば、分岐位置を試料が通過した瞬間に毛細管力で試料が吸い込まれるので、吸引装置などを用いなくても分岐流路に試料を充填できる。

【 0 0 0 9 】

本発明において、前記試料充填工程では、前記試料が水性液体である場合には、前記分岐流路の内面を親水面とし、且つ、当該内面に前記分岐流路の先端側において接続されている面を撥水面とすることにより、前記試料を前記分岐流路に吸い込んで保持し、前記試料が油性液体である場合には、前記分岐流路の内面を撥水面とし、且つ、当該内面に前記分岐流路の先端側において接続されている面を親水面とすることにより、前記試料を前記分岐流路に吸い込んで保持するとよい。このようにすれば、試料が分岐流路に流れ込みやすいので、分岐流路の吸引力を高めることができる。また、分岐流路の先端から試料が流れ出しにくいので、試料を分岐流路内に保持できる。

【 0 0 1 0 】

本発明において、前記試料充填工程では、気体を透過し且つ前記試料を透過させない閉鎖部材により前記分岐流路の先端を閉鎖した状態で、前記分岐流路を前記閉鎖部材側から吸引し、前記試料吐出工程では、前記閉鎖部材を前記先端から取り外してから前記リザーバ流路を加圧するとよい。このようにすれば、分岐流路の先端側を試料を透過させない部材で閉鎖したまま分岐流路内に試料を導入できるので、導入した試料が分岐流路の先端側から流出せず、分岐流路内に保持される。

【 0 0 1 1 】

本発明において、前記複数の分岐流路のそれぞれの容積を、前記複数の試料受け部への

10

20

30

40

50

前記試料の分注量に応じて決定するとよい。このようにすれば、分岐流路の容量や寸法精度を調整するだけで高精度な分注を実現できる。

【 0 0 1 2 】

本発明において、前記試料吐出工程では、前記リザーバ流路に矩形波状の圧力パルスを加えるとよい。このようにすれば、各分岐流路に充填された試料が飛び散らずにきれいな液滴状になって吐出される。

【 0 0 1 3 】

また、上記課題を解決するために、本発明の分注装置は、

リザーバ流路および当該リザーバ流路から分岐する複数の分岐流路を有する分注チップと、

前記リザーバ流路に設けられた試料供給口または前記リザーバ流路における前記試料供給口の上流側に接続可能な加圧手段と、

前記リザーバ流路における各分岐流路の分岐位置よりも下流側に設けられた外部との連通部分を開閉する開閉手段を備え、

前記複数の分岐流路のそれぞれの先端を外部に連通可能であり、且つ、当該先端を前記複数の試料受け部に対応して配置可能であることを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

本発明では、このような構成により、リザーバ流路に試料を導入した後、その上流側と下流側に差圧を発生させることができるので、差圧によって試料をリザーバ流路内で走行させて複数の分岐流路の入り口（分岐流路とリザーバ流路との分岐位置）を順次通過させることができる。これにより、各分岐流路に試料を流入させてその容積分の試料を充填することができる。また、充填後には、リザーバ流路の下流側が閉鎖され分岐流路の先端が外部に連通された状態でリザーバ流路内を加圧することにより、充填された試料を分岐流路の先端から一気に吐出させ、各分岐流路に対応する試料受け部に向けて飛ばすことができる。つまり、分岐流路に試料を充填することでその容積分の試料を計量することができるので、分岐流路の容積を分注量や分注精度に対応させるだけで、高精度な分注を簡易に行うことができる。また、計量部である分岐流路から試料受け部に非接触で試料を飛ばすことができるので、分注経路における試料の汚染を抑制できる。

【 0 0 1 5 】

本発明において、前記分岐流路はキャピラリ流路であるとよい。このように、キャピラリ流路を用いれば、分岐位置を試料が通過した瞬間に毛細管力で試料が吸い込まれるので、吸引装置などを用いなくても分岐流路に試料を充填できる。

【 0 0 1 6 】

より具体的には、本発明において、前記開閉手段は、前記連通部分に着脱可能な蓋部材または前記連通部分に取り付けられた弁装置であるとよい。このような開閉手段であれば、簡易な構成でリザーバ流路に取り付けることができる。

【 0 0 1 7 】

より具体的には、本発明において、前記加圧手段は、前記試料供給口に着脱可能なシリンダおよび当該シリンダ内を移動可能なピストンであるとよい。このような加圧手段であれば、簡易な構成で加圧を行うことができ、手動で加圧を行うことも可能である。

【 0 0 1 8 】

本発明において、前記試料が水性液体である場合には、前記分岐流路の内面が親水面であり、且つ、当該内面に前記分岐流路の先端側において接続されている面が撥水面であり前記試料が油性液体である場合には、前記分岐流路の内面が撥水面であり、且つ、当該内面に前記分岐流路の先端側において接続されている面が親水面であるとよい。このようにすれば、試料が分岐流路に流れ込みやすく、分岐流路の吸引力を高めることができる。また、分岐流路の先端から試料が流れ出しにくいので、試料を分岐流路内に保持できる。

【 0 0 1 9 】

本発明において、前記複数の分岐流路の先端を閉鎖する閉鎖部材を備え、当該閉鎖部材は前記先端から取り外し可能であり、気体を透過し且つ前記試料を透過させないように構

10

20

30

40

50

成されているとよい。また、具体的には、前記閉鎖部材は P T F E 膜であるとよい。さらに、本発明において、前記閉鎖部材により閉鎖された前記先端側から前記分岐流路を吸引する吸引手段を備えているとよい。このようにすれば、閉鎖部材で分岐流路の先端を閉鎖したまま先端側から分岐流路内を吸引することができる。よって、分岐流路内に確実に試料を吸引できる。また、吸引した試料を確実に分岐流路内に保持できる。

【 0 0 2 0 】

本発明において、前記複数の分岐流路のそれぞれの容積は、前記複数の試料受け部への前記試料の分注量に応じて決定されているとよい。このようにすれば、分岐流路の容量や寸法精度を調整するだけで高精度な分注を実現できる。

【 0 0 2 1 】

本発明において、前記加圧手段は、前記リザーバ流路に矩形波状の圧力パルスを印加可能に構成されているとよい。このようにすれば、各分岐流路に充填された試料を飛び散らせずにきれいな液滴状にして吐出させることができる。

【 0 0 2 2 】

より具体的には、本発明において、前記分注チップは、板状のチップ本体と、当該チップ本体の表面から突出する複数のノズルを備え、当該ノズルは、前記チップ本体における前記分岐流路の配置に対応して形成されており、前記ノズルの先端面に前記分岐流路が開口している。このように、分注チップの表面にノズルを形成すれば、分注操作時の位置決めが容易である。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 3 】

本発明では、試料をリザーバ流路内で走行させて複数の分岐流路の入り口（分岐流路とリザーバ流路との分岐位置）を順次通過させることにより、各分岐流路に試料を流入させてその容積分の試料を充填することができる。そして、充填後にリザーバ流路内を加圧することにより、充填された試料を分岐流路の先端から一気に吐出させて試料受け部に向けて飛ばすことができる。つまり、分岐流路に試料を充填することでその容積分の試料を計量することができるので、分岐流路の容積を分注量や分注精度に対応させるだけで、高精度な分注を簡易に行うことができる。また、計量部である分岐流路から試料受け部に非接触で試料を飛ばすことができるので、分注経路における試料の汚染を抑制できる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 2 4 】

以下、本発明を適用した分注装置および分注方法の実施の形態について説明する。

【 0 0 2 5 】

（第 1 実施形態 / 分注装置の構成）

図 1 は、本実施形態の分注装置 1 の斜視図、図 2 は分注装置 1 の断面図である。分注装置 1 は、分注チップ 10 と、その一端に着脱可能な加圧用のシリンダ機構 20（加圧手段）と、分注チップ 10 の他端に着脱可能な流路閉鎖用のストッパ 30（開閉手段）を備えている。

【 0 0 2 6 】

分注チップ 10 は、細長い板状のチップ本体 11 に、このチップ本体 11 を長手方向に貫通する一本のリザーバ流路 12 を直線状に形成し、さらに、このリザーバ流路 12 から分岐して下方に延びる多数のキャピラリ流路 13（分岐流路）を互いに平行に形成し、各キャピラリ流路 13 の先端 13 a を外部に連通させたものである。チップ本体 11 は、ガラスあるいはアクリルなどの樹脂により形成されている。キャピラリ流路 13 は、リザーバ流路 12 の上流側から下流側までの区間に一定間隔で接続されて 1 列に並んでおり、リザーバ流路 12 にすだれ状に接続されている。

【 0 0 2 7 】

チップ本体 11 の長手方向側の両端面には、リザーバ流路 12 の両端が開口している。上流側の開口 12 a は試料供給口として用いられ、この開口からリザーバ流路 12 に液状の試料 2 が供給される。すなわち、開口 12 a は、血液などの試料を、患者の皮膚などが

10

20

30

40

50

ら直接あるいは試料採取具を介して導入することが可能な構成である。本実施形態におけるリザーバ流路12は円形断面の流路であり、皮膚の上に滲出した血液などの液滴の表面に開口12aを直接接触させることにより、毛細管力によって血液を開口12aからリザーバ流路12内に吸い込むことができる。また、開口12aは、リザーバ流路12内を加圧するための圧力印加口として兼用される。すなわち、開口12aには、後述するシリンダ機構20を着脱することができるので、シリンダ機構20からリザーバ流路12内に加圧気体を導入することができる。一方、下流側の開口12bにはストッパ30を着脱することができるので、リザーバ流路12を外部に連通させたり閉鎖したりできるようになっている。

【0028】

チップ本体11の下面11aには、キャピラリ流路13が延びる位置および方向に合わせてノズル14が1列に突出形成されている。各ノズル14の先端面14aには、キャピラリ流路13の先端13aが開口している(図2における領域Aの拡大図参照)。チップ本体11の下面11aからの各ノズル14の突出寸法は一定ではなく、本実施形態では、3種類の長さのノズル14(14A~14C)が設けられている。最も短いノズル14Aはリザーバ流路12の上流側に形成されており、中間の長さのノズル14Bはリザーバ流路12の中央部分に接続されており、最も長いノズル14Cは下流側に形成されている。

【0029】

キャピラリ流路13は円形断面の直線状の流路である。各キャピラリ流路13の内径Dは同一であるが、その流路長Lは、キャピラリ流路13ごとに異なってもよいし、同一であってもよい。本実施形態では3種類の長さのキャピラリ流路13(13A~13C)が形成されている。リザーバ流路12の上流側に接続されたキャピラリ流路13Aの流路長が最も短く、中央部分に接続されたキャピラリ流路13Bの流路長が2番目に短く、下流側に接続されたキャピラリ流路13Cの流路長が最も長い。上記ノズル14A~14Cの突出長さは、これらのキャピラリ流路13A~13Cの流路長に応じた長さである。

【0030】

本実施形態の分注装置1では、各キャピラリ流路13に血液などの試料2を充填することにより、試料2を計量して分注する。つまり、キャピラリ流路13の容積によって分注量が決まるので、各キャピラリ流路を、目標とする分注量および分注精度に応じた容積になるように設計し、製造されている。本実施形態では、キャピラリ流路13の内径Dが一定であるので、各キャピラリ流路13の容積は流路長に応じた大きさとなっている。例えば、キャピラリ流路13(13A~13C)の内径を0.16mmとし、最も短いキャピラリ流路13Aの流路長を1mmにすることにより、このキャピラリ流路13Aの容積が20nLとなる。つまり、本実施形態のキャピラリ流路13Aは、20nLずつ試料2を計量して分注することができる。また、キャピラリ流路13B, 13Cは、20nLよりも多い所定の分注量ずつ試料2を計量して分注できる。

【0031】

また、本実施形態の分注チップ10には、異なる容積のキャピラリ流路13A~13Cが混在して形成されているが、これらは、分注位置に対応した配置でチップ本体11に形成されている。分注装置1は、例えば、図1、図2に示すようなターゲット3に向けて試料2の液滴を吐出し、ターゲット3の表面に設けられた複数の試料受け部4に試料2を分注する。このターゲット3には、試料受け部4として、分注すべき液量が異なる複数の試料受け部4A~4Cを1列に並べた列が、複数列形成されている。例えば、本実施形態では、各列に、3種類の分注量の試料受け部が並んで形成されている。分注チップ10におけるノズル14A~14Cの配置すなわちキャピラリ流路13A~13Cの配置は、ターゲット3における試料受け部4A~4Cの配置に対応した配置になっている。従って、ターゲット3をノズル14の下方に移動させて位置決めすることにより、各ノズル14(14A~14C)を、それぞれ、適切な試料受け部4(4A~4C)に対向させて配置することができる。

【0032】

10

20

30

40

50

各キャピラリ流路 1 3 の内面 1 3 b は、充填された試料 2 が分注後に流路内に残らないようにするために、可能な限り平滑に仕上げられている。また、内面 1 3 b には親水加工がなされ、親水面になっている。これにより、水性液体である血液などの試料 2 がリザーバ流路 1 2 を流れてキャピラリ流路 1 3 とリザーバ流路 1 2 との分岐位置 1 3 c に到達すると、試料 2 は、分岐位置 1 3 c において親水面である内面 1 3 b に沿ってキャピラリ流路 1 3 の内部へ流れ込む。つまり、内面 1 3 b を親水面にすることにより、毛細管力によるキャピラリ流路 1 3 内への試料 2 の吸引が促進される。一方、キャピラリ流路 1 3 の先端 1 3 a に接続されるノズル 1 4 の先端面 1 4 a には疎水加工がなされており、先端面 1 4 a は疎水面になっている。これにより、キャピラリ流路 1 3 に吸引された試料 2 が流路内を流れてキャピラリ流路 1 3 の先端 1 3 a に到達したときに、この試料は、先端面 1 4 a が疎水面であるために先端面 1 4 a に沿ってノズル 1 4 の外側へ流れ出さず、キャピラリ流路 1 3 の内部に保持される。

10

【 0 0 3 3 】

このように、本実施形態では、キャピラリ流路 1 3 の内面 1 3 b と、内面 1 3 b にキャピラリ流路 1 3 の下流側（先端側）において接続されている先端面 1 4 a の表面仕上げを試料 2 の種類に応じて適切な仕上げにすることにより、キャピラリ流路 1 3 への試料の吸引力および保持力を高めている。例えば、試料 2 が油性液体である場合には、親水面と疎水面の配置を逆にすることにより、同様の作用効果が得られる。

【 0 0 3 4 】

シリンダ機構 2 0 は、シリンダ 2 1 およびピストン 2 2 を備えている。シリンダ 2 1 は、円筒部 2 3 の一端を閉鎖面 2 4 によって閉鎖し、閉鎖面 2 4 の中央から円柱状のノズル部 2 5 を突出させ、さらに、このノズル部 2 5 の先端に板状のソケット部 2 6 を形成した形状である。ノズル部 2 5 は円筒部 2 3 と同軸上に延びており、ノズル部 2 5 の中央を通るように空気排出孔 2 7 が形成されている。ソケット部 2 6 は、チップ本体 1 1 の長手方向側の端部よりも一回り大きい形状であり、その先端側には、チップ本体 1 1 の長手方向側の端部がぴったりと嵌まる形状の凹部 2 6 a が形成されている。空気排出孔 2 7 の一端側はシリンダ 2 1 内に開口しており、他端側は凹部 2 6 a 内に開口している。

20

【 0 0 3 5 】

凹部 2 6 a に、チップ本体 1 1 の長手方向側の端部のうち、上流側の開口 1 2 a が形成された端部を嵌めこんで、チップ本体 1 1 の側端面を凹部 2 6 a の内面に押し付けると、チップ本体 1 1 の側端面に開口している開口 1 2 a と、凹部 2 6 a の内面に開口している空気排出孔 2 7 が連通される。この状態でピストン 2 2 を閉鎖面 2 4 側へ押し込むことにより、シリンダ 2 1 内の空気が空気排出孔 2 7 からリザーバ流路 1 2 へ供給される。

30

【 0 0 3 6 】

ストッパ 3 0 は、シリンダ 2 1 に類似した形状であり、シリンダ 2 1 における円筒部 2 3 よりも細い円筒部の先端を閉鎖面により閉鎖して、その中央から円柱部を突出させ、円柱部の先端に、シリンダ 2 1 におけるソケット部 2 6 とほぼ同一形状のソケット部 3 1 を形成したものである。ソケット部 3 1 の先端には、チップ本体 1 1 の長手方向側の端部がぴったり嵌まる形状の凹部 3 1 a が形成されている。ストッパ 3 0 における凹部 3 1 a の内面には、空気排出孔 2 7 に相当する開口は設けられていない。凹部 3 1 a に、チップ本体 1 1 の長手方向側の端部のうち、下流側の開口 1 2 b が形成された端部を嵌めこんで、チップ本体 1 1 の側端面を凹部 3 1 a の内面に押し付けると、リザーバ流路 1 2 の下流側端部である開口 1 2 b が、凹部 3 1 a の内面によって閉鎖される。なお、ストッパ 3 0 の形状はこのようなものに限定されず、開口 1 2 b を閉鎖する蓋体として使用できればどのような形状であってもよい。また、ストッパ 3 0 に代えて、弁装置などを開口 1 2 b に取り付けて開閉可能にしてもよい。

40

【 0 0 3 7 】

（分注方法）

次に、上記構成の分注装置 1 を用いた分注方法について、図 3、図 4 を参照しながら説明する。

50

(1) 試料導入工程

まず、図 3 (a) に示すように、分注チップ 1 0 からシリンダ機構 2 0 とストッパ 3 0 をとり外しておく。そして、リザーバ流路 1 2 に、開口 1 2 a から、血液などの試料 2 を所定量導入する。例えば、試料 2 が血液である場合には、患者の皮膚上にランセットなどにより血液を滲出させ、滲出した液滴に開口 1 2 a を接触させて、毛細管力により試料 2 をリザーバ流路 1 2 内に吸い込ませる。

【 0 0 3 8 】

(2) 試料充填工程

続いて、図 3 (b) に示すように、シリンダ機構 2 0 のソケット部 2 6 に、分注チップ 1 0 における開口 1 2 a が形成された側の端部をはめ込んで、開口 1 2 a と空気排出孔 2 7 とを連通させる。なお、この段階では、下流側の開口 1 2 b は外部と連通させておく。この状態でピストン 2 2 をシリンダ 2 1 内にゆっくりと押し込むと、リザーバ流路 1 2 における試料 2 の上流側にシリンダ 2 1 内の気体が徐々に導入される。これにより、試料 2 の上流側が加圧されるので、試料 2 の液滴は、下流側に向かって移動開始する。

【 0 0 3 9 】

試料 2 の液滴は、リザーバ流路 1 2 と多数のキャピラリ流路 1 3 との各分岐位置 1 3 c を順次通過するが、通過時に、移動する液滴からキャピラリ流路 1 3 内に試料 2 が毛細管力により瞬間的に吸い込まれ、キャピラリ流路 1 3 が試料 2 で充填される。試料 2 の移動に伴って多数のキャピラリ 1 3 が順次充填されてゆく過程を図 4 を参照しながら説明する。図 4 (a) では、試料 2 の液滴はリザーバ流路 1 2 の最も上流側にあるので、まだ、どのキャピラリ流路 1 3 も充填されていない。試料 2 の液滴がリザーバ流路 1 2 の中央付近まで進むと、図 4 (b) に示すように、液滴よりも上流側のキャピラリ流路 1 3 にはすでに充填完了しているが、下流側のキャピラリ流路 1 3 にはまだ試料 2 が充填されていない。そして、図 4 (c) に示すように、試料 2 の液滴が全てのキャピラリ流路 1 3 よりも下流側に到達した状態では、全キャピラリ流路 1 3 への充填が完了している。よって、ここで一旦シリンダ機構 2 0 による加圧を止める。

【 0 0 4 0 】

(3) 試料吐出工程

次に、図 3 (c) に示すように、ストッパ 3 0 のソケット部 3 1 に、分注チップ 1 0 における開口 1 2 b が形成された側の端部をはめ込んで、開口 1 2 b を閉鎖する。なお、図 3 (c) では、充填されずに余った試料 2 がリザーバ流路 1 2 の下流側に残っているが、ストッパ 3 0 を取り付ける前にこれをリザーバ流路 1 2 から排出しておいてもよい。そして、リザーバ流路 1 2 の下流側を閉鎖した状態で、さらにシリンダ機構 2 0 を作動させる。上記試料充填工程では、ピストン 2 2 をゆっくり押し込んでリザーバ流路 1 2 に微圧を加えたが、上記試料充填工程よりも強い圧力でリザーバ流路 1 2 を加圧する。そのため、ピストン 2 2 を、上記試料充填工程よりも高速で作動させる。これにより、各キャピラリ流路 1 3 から試料 2 が一気に吐出されて各ノズル 1 4 の先端面から飛び出し、試料受け部 4 まで飛ばされる。

【 0 0 4 1 】

(本実施形態の効果)

以上説明したように、本実施形態では、リザーバ流路 1 2 に試料 2 を導入し、その後にシリンダ機構 2 0 を作動させて試料 2 の上流側に微圧を加えることにより試料 2 の液滴をリザーバ流路 1 2 内で走行させ、各キャピラリ流路 1 3 とリザーバ流路 1 2 との分岐位置 1 3 c を順次通過させる。これにより、各キャピラリ流路 1 3 に、各キャピラリ流路 1 3 の容積分の試料 2 を充填できる。そして、充填後にリザーバ流路 1 2 の下端側を閉鎖してリザーバ流路 1 2 をさらに加圧することにより、充填された試料をキャピラリ流路の先端から一気に吐出させて試料受け部 4 に向けて飛ばすことができる。つまり、キャピラリ流路 1 3 の容積を分注量や分注精度に対応させるだけで、高精度な分注を簡易に行うことができる。このような簡易な構成で、例えば、20 n l 程度の分注量ずつ試料 2 を分注できるので、ランセットなどで採血可能な数 μ l 程度の血液を、少なくとも十数項目の検査用

10

20

30

40

50

に分注できる。また、計量部であるキャピラリ流路 1 3 から試料受け部 4 に非接触で試料を飛ばすことができるので、分注経路における試料 2 の汚染を抑制できる。

【 0 0 4 2 】

また、本実施形態では、キャピラリ流路 1 3 の内面 1 3 b を親水面にすることにより、水性液体である血液などの試料 2 を、この親水面に沿ってキャピラリ流路 1 3 の内部へ流れ込みやすくしている。よって、毛細管力によるキャピラリ流路 1 3 内への試料 2 の吸引が促進されている。また、キャピラリ流路 1 3 の先端 1 3 a に接続されるノズル 1 4 の先端面 1 4 a を疎水面にすることにより、キャピラリ流路 1 3 に充填された試料が、キャピラリ流路 1 3 の先端側からノズル 1 4 の外側へ流れ出しにくいので、キャピラリ流路 1 3 内に試料 2 を保持できる。

10

【 0 0 4 3 】

また、本実施形態では、各ノズル 1 4 からの分注量が、キャピラリ流路 1 3 の容積によって一義的に決まる。よって、分注チップ 1 0 に、分注量および分注位置に応じた容積および配置でキャピラリ流路 1 3 を形成することにより、様々な分注量の試料をそれぞれ異なる分注位置に一度に分注できる。

【 0 0 4 4 】

(第 2 実施形態)

次に、第 2 実施形態の分注装置および分注方法について説明する。なお、第 1 実施形態と同一の部分については説明を省略し、異なる部分のみ説明する。図 5 は、本実施形態の分注装置 1 0 0 により行われる分注方法の説明図である。本実施形態の分注装置 1 0 0 における分注チップ 1 1 0 の外形は上記分注チップ 1 0 とほぼ同じであるが、この分注チップには、リザーバ流路 1 1 2 と、リザーバ流路 1 1 2 から分岐する複数の分岐流路 1 1 3 が形成されている。本実施形態における分岐流路 1 1 3 の内面およびノズル 1 1 4 の先端面には、親水処理あるいは撥水処理が施されていない。その代わりに、本実施形態の分注チップ 1 1 0 は、各ノズル 1 4 の先端を閉鎖するための閉鎖部材である P T F E 膜 (ポリテトラフルオロエチレン膜) 1 1 5 を備えている。P T F E 膜 1 1 5 は、分注チップ 1 1 0 の使用開始前に、予めチップ本体 1 1 1 におけるノズル突出面 (本実施形態では、下面) 側に取り付けられており、全てのノズル 1 1 4 の先端面に貼り付けられて分岐流路 1 1 3 を閉鎖している。この P T F E 膜 1 1 5 は、チップ本体 1 1 1 から取り外し可能になっている。

20

30

【 0 0 4 5 】

また、この分注装置 1 0 0 は、通気性がある P T F E 膜 1 1 5 越しに分岐流路 1 1 3 の内部を吸引するための吸引装置 1 1 6 を備えている。吸引装置 1 1 6 は、例えば、図 5 (b) に示すように、P T F E 膜 1 1 5 ごと全ノズル 1 4 の先端を囲んで密閉するための密閉部 1 1 7 と、この密閉部 1 1 7 により囲まれた内部空間に接続された減圧装置 1 1 8 などを備えている。密閉部 1 1 7 は、通気性がない膜体や壁体などにより構成される。なお、ノズル 1 4 の先端を閉鎖するための閉鎖部材は P T F E 膜 1 1 5 に限定されず、液状の試料 2 を透過させず気体は透過させる構造の膜や蓋部材などであればよい。

【 0 0 4 6 】

この分注装置 1 0 0 では、試料充填工程および試料吐出工程を、以下のように行う。

40

(1) 試料導入工程

まず、図 5 (a) に示すように、P T F E 膜 1 1 5 が全ノズル 1 4 の先端面を塞いでいる状態で、第 1 実施形態と同様に、リザーバ流路 1 1 2 に試料 2 を充填する。

【 0 0 4 7 】

(2) 試料充填工程

続いて、図 5 (b) に示すように、シリンダ機構 2 0 を実施形態 1 と同様に分注チップ 1 1 0 の上流側の端部に装着し、リザーバ流路 1 1 2 とシリンダ機構 2 0 とを連通させる。そして、密閉部 1 1 7 によって全ノズル 1 4 の先端を囲んで密閉し、密閉部 1 1 7 により囲まれた密閉領域に減圧装置 1 1 8 を接続する。なお、リザーバ流路 1 1 2 の下流側は、第 1 実施形態と同様に外部と連通させておく。

50

【 0 0 4 8 】

本実施形態では、この状態で第1実施形態と同様にシリンダ機構20を作動させてリザーバ流路112に微圧を加え、試料2の液滴の上流側と下流側との間に差圧を発生させて、試料2の液滴をリザーバ流路112の下流側に向かって移動させる。それと同時に、減圧装置118を作動させてノズル14の先端側の密閉領域を減圧し、通気性があるPTFE膜115越しに、分岐流路113を吸引する。減圧装置118は、試料2の液滴がリザーバ流路112を移動している間は作動を継続し、分岐流路113を先端側から吸引し続ける。これにより、試料2の液滴がリザーバ流路112における各分岐流路113の分岐位置を通過する際に、分岐流路113の先端側からの吸引力によって試料2が瞬間的に吸い込まれ、分岐流路113が充填される。全分岐流路113への充填が終了したら、シリンダ機構20による加圧を止めると共に、減圧装置118を停止させる。PTFE膜115は防水性を備えているので、分岐流路113に充填された血液などの試料2はPTFE膜115を透過せず、分岐流路113内に保持される。

10

【 0 0 4 9 】

(3) 試料吐出工程

本工程では、図5(c)に示すように、PTFE膜115をノズル14の先端からはがして除去する。そして、第1実施形態と同様に、ストッパ30によりリザーバ流路112の下流側を閉鎖し、シリンダ機構20を作動させてリザーバ流路112を加圧する。これにより、図5(d)に示すように、各分岐流路113から試料2が吐出され、試料受け部4に非接触で分注される。

20

【 0 0 5 0 】

本実施形態では、以上のような構成により、分岐流路113の先端側から吸引して分岐流路113内に試料2を導入できるので、分岐流路113に毛細管力が働かなくても試料2を確実に充填できる。また、分岐流路113の先端を防水性のある素材で塞いでいるので、吸引した試料を確実に分岐流路113内に保持できる。なお、分岐流路113を毛細管力が働く形状にして、毛細管力と吸引力によって試料2を充填するようにしてもよい。また、複数の分岐流路の断面積や形状、あるいは分岐流路内面の表面処理をそれぞれ異ならせて、一部の分岐流路のみ毛細管力が働くようにしてもよい。この場合、毛細管力が働かない分岐流路のみにPTFE膜を設けて吸引するようにしてもよい。

30

【 0 0 5 1 】

(改変例)

(1) 上記各実施形態では、複数のキャピラリ流路113あるいは113の断面形状を同一にして流路長を変えることにより各キャピラリ流路における試料2の充填量を調整していたが、断面積を変えることにより充填量を調整してもよい。

【 0 0 5 2 】

(2) 分注チップやリザーバ流路の形状は、上記各実施形態の形状に限定されない。図6(a)は改変例の分注チップ200におけるリザーバ流路212の説明図、図6(b)はこの分注チップ200におけるノズル214の配置を示す説明図である。なお、図6では、分注チップの上部を省略して内部の流路構造を表示している。分注チップ200は、薄板状の正方形のチップ本体211に、9本のキャピラリ流路213が3本ずつ3列に並んで形成されている。また、チップ本体211には、キャピラリ流路213の配置に合わせて、9個のノズル214が形成されている。分注チップ200では、これらのキャピラリ流路213を1本のリザーバ流路212でつなぐために、リザーバ流路212をS字状に形成している。このようにすれば、リザーバ流路212に試料2を流すだけで、平面状に並んだ複数列の試料受け部に一度に分注できる。また、図7(a)は上記実施形態のような直線状のリザーバ流路が形成された分注チップの内部構造を示す説明図であるが、これを図7(b)に示す分注チップ300のように筒状に湾曲させてもよい。このような分注チップ300を用いれば、円形に配置された複数の試料受け部に、一度に試料2を分注することができる。

40

【 0 0 5 3 】

50

上記実施形態では、開口 1 2 a を試料供給用あるいは圧力印加用に兼用していたが、別々の開口を設けてもよい。例えば、開口 1 2 a を圧力印加用として用いて、開口 1 2 a よりも下流側に、試料供給用の開口を設けてもよい。

【 0 0 5 4 】

上記実施形態では、試料吐出工程においてシリンダ機構 2 0 を作動させてリザーバ流路 1 2 を加圧していたが、このとき、リザーバ流路 1 2 において発生する圧力変動が数百ミリ秒以下の矩形波状の圧力パルスとなるようにシリンダ機構 2 0 を作動させるとよい。このようにすると、各分岐流路 1 1 3 に充填された試料 2 が飛び散らずにきれいな液滴状になって吐出される。なお、矩形波状の圧力パルスを加えるためには、シリンダ 2 1 内あるいはリザーバ流路 1 2 に連通された圧力発生室内に圧電振動子を設け、圧電振動子の駆動信号として矩形波パルスを与えればよい。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 5 】

【 図 1 】 本発明の第 1 実施形態に係る分注装置の斜視図である。

【 図 2 】 本発明の第 1 実施形態に係る分注装置の断面図である。

【 図 3 】 本発明の第 1 実施形態に係る分注方法の説明図である。

【 図 4 】 キャピラリ流路への試料の充填過程を示す説明図である。

【 図 5 】 第 2 実施形態に係る分注装置により行われる分注方法の説明図である。

【 図 6 】 変更例の分注チップの説明図である。

【 図 7 】 変更例の分注チップの説明図である。

20

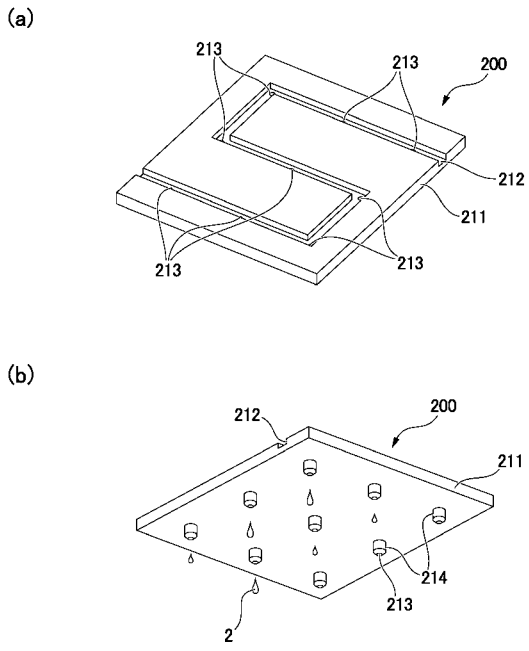
【 符号の説明 】

【 0 0 5 6 】

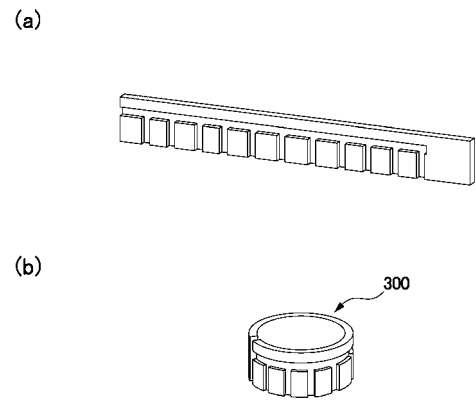
1 ... 分注装置、 2 ... 試料、 3 ... ターゲット、 4 ... 試料受け部、 1 0 ... 分注チップ、 1 1 ... チップ本体、 1 1 a ... 下面、 1 2 ... リザーバ流路、 1 2 a ... 開口（試料供給口）、 1 2 b ... 開口、 1 3 , 1 3 A , 1 3 B , 1 3 C ... キャピラリ流路（分岐流路）、 1 3 a ... 先端、 1 3 b ... 内面、 1 3 c ... 分岐位置、 1 4 , 1 4 A , 1 4 B , 1 4 C ... ノズル、 1 4 a ... 先端面、 2 0 ... シリンダ機構（加圧手段）、 2 1 ... シリンダ、 2 2 ... ピストン、 2 3 ... 円筒部、 2 4 ... 閉鎖面、 2 5 ... ノズル部、 2 6 ... ソケット部、 2 6 a ... 凹部、 2 7 ... 空気排出孔、 3 0 ... ストップ（開閉手段、蓋部材）、 3 1 ... ソケット部、 3 1 a ... 凹部、 1 0 0 ... 分注装置、 1 1 0 ... 分注チップ、 1 1 1 ... チップ本体、 1 1 2 ... リザーバ流路、 1 1 3 ... 分岐流路、 1 1 4 ... ノズル、 1 1 5 ... P T F E 膜（閉鎖部材）、 1 1 6 ... 吸引装置（吸引手段）、 1 1 7 ... 密閉部、 1 1 8 ... 減圧装置、 2 0 0 ... 分注チップ、 2 1 1 ... チップ本体、 2 1 2 ... リザーバ流路、 2 1 3 ... キャピラリ流路、 2 1 4 ... ノズル、 3 0 0 ... 分注チップ、 D ... 内径、 L ... 流路長

30

【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

審査官 長谷 潮

- (56)参考文献 特表2002-504677(JP,A)
特開2006-132991(JP,A)
特開2005-114430(JP,A)
特開2002-357616(JP,A)
特表2004-518106(JP,A)
特開2007-101240(JP,A)
国際公開第2008/096492(WO,A1)
特開2008-281500(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00 - 37/00
G01N 1/00 - 1/44