

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6672449号
(P6672449)

(45) 発行日 令和2年3月25日 (2020.3.25)

(24) 登録日 令和2年3月6日 (2020.3.6)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 35/10 (2006.01)	GO 1 N 35/10 D
BO 1 L 3/02 (2006.01)	BO 1 L 3/02 D
BO 1 J 4/02 (2006.01)	BO 1 J 4/02 B

請求項の数 34 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2018-501895 (P2018-501895)	(73) 特許権者	501401397
(86) (22) 出願日	平成28年7月26日 (2016.7.26)		ハミルトン・ボナドゥーツ・アーゲー
(65) 公表番号	特表2018-523120 (P2018-523120A)		スイス・CH-7402・ボナドゥーツ・
(43) 公表日	平成30年8月16日 (2018.8.16)		ヴィア・クルシュ・(番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/067747	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02017/017084		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成29年2月2日 (2017.2.2)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成30年3月9日 (2018.3.9)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	102015214566.2	(74) 代理人	100133400
(32) 優先日	平成27年7月30日 (2015.7.30)		弁理士 阿部 達彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ (DE)	(72) 発明者	ハンスペーター・ローマー
			スイス・8340・ヒンヴィール・バート
			シュトラッセ・8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少量の液体を分注するための分注装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

投与液体 (32) を分注するための分注装置 (10) であって、分注は、前記投与液体 (32) の吸引及び吐出を含んでおり、前記分注装置 (10) は、導管軌道 (K) に沿って延在する分注導管 (12) を有しており、前記分注導管内には、少なくとも部分的に固体として形成されたピストン (14) が、前記導管軌道 (K) に沿って移動できるように受容されており、それによって、前記導管軌道 (K) に沿った移動を通じて、前記投与液体に対向する投与側 (14a) において前記ピストン (14) を湿らせる作動ガス (34) の圧力が変化し、前記分注装置 (10) は、前記ピストン (14) のための移動駆動部 (20) を含んでおり、前記移動駆動部によって、前記ピストン (14) は、前記導管軌道 (K) に沿って移動するように駆動可能であり、前記分注装置 (10) は、前記移動駆動部 (20) を制御するための制御装置 (24) を有しており、前記制御装置は、前記ピストン (14) がまず、前記作動ガス (34) の圧力を上昇させる吐出方向において、前記導管軌道 (K) に沿って移動し、その後、前記作動ガス (34) の圧力を減少させる、前記吐出方向とは反対の吸引方向に移動するように、吐出動作において、前記移動駆動部 (20) を動作させるように構成されている分注装置 (10) において、

前記制御装置 (24) は、5 μ l より少ない所定の 1 回の投与量 (36) の分注のために、前記移動駆動部 (20) を動作させるように構成されており、前記移動駆動部の動作によって、前記ピストン (14) は分注方向 (P) に移動し、その際、その投与側端面 (14a) は、前記 1 回の投与量 (36) よりも 1.4 倍以上は大きい分注体積を掃引し、

10

20

引き続いて、前記ピストン（１４）は、前記分注方向（Ｐ）とは反対の逆分注方向（Ｇ）に移動し、その際、その投与側端面（１４ａ）は逆分注体積を掃引しており、前記分注方向（Ｐ）に前記ピストン（１４）を駆動するための前記制御装置（２４）の制御信号の開始と、前記逆分注方向（Ｇ）に前記ピストン（１４）を駆動するための制御信号の終了との間は、５０ｍｓ以内の時間であって、前記ピストン（１４）の前記投与側が剛体として形成され、前記ピストン（１４）の前記投与側の表面積が３～８０ｍｍ^２の間の範囲であって、前記作動ガス（３４）の体積が１８０～３０００μｌの間の範囲であることを特徴とする分注装置。

【請求項２】

前記分注方向（Ｐ）に前記ピストン（１４）を駆動するための前記制御装置（２４）の制御信号の開始と、前記逆分注方向（Ｇ）に前記ピストン（１４）を駆動するための制御信号の終了との間は、３０ｍｓ以内の時間であることを特徴とする、請求項１に記載の分注装置。

【請求項３】

前記制御装置（２４）は、５μｌより少ない所定の１回の投与量（３６）の分注のために、前記移動駆動部（２０）を動作させるように構成されており、前記移動駆動部の動作によって、前記ピストン（１４）は、開始位置から前記分注方向（Ｐ）に移動し、その際、その投与側端面（１４ａ）が、前記１回の投与量（３６）よりも１．４倍以上は大きい分注体積を掃引し、引き続いて、前記ピストン（１４）が、移動方向の反転位置から、前記分注方向（Ｐ）とは反対の前記逆分注方向（Ｇ）に移動し、その際、その投与側端面（１４ａ）は逆分注体積を掃引し、前記ピストン（１４）が、前記分注方向（Ｐ）及び前記逆分注方向（Ｇ）においてそれぞれ、前記ピストンの開始位置と前記ピストンの反転位置との間の中間地点に相当する地点に到達する時点の間は、５０ｍｓ以内の時間であることを特徴とする、請求項１または２に記載の分注装置。

【請求項４】

前記分注方向（Ｐ）及び前記逆分注方向（Ｇ）においてそれぞれ、前記ピストンの開始位置と前記ピストンの反転位置との間の中間地点に相当する地点に到達する時点の間は、３０ｍｓ以内の時間であることを特徴とする、請求項２に記載の分注装置。

【請求項５】

前記分注体積が、前記１回の投与量（３６）の５倍以上、かつ、１００倍を超えない値であることを特徴とする、請求項１から４のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項６】

前記分注体積が、前記１回の投与量（３６）の１０倍以上、かつ、１００倍を超えない値であることを特徴とする、請求項５に記載の分注装置。

【請求項７】

前記分注体積が、前記１回の投与量（３６）の３０倍以上、かつ、６０倍を超えない値であることを特徴とする、請求項５に記載の分注装置。

【請求項８】

前記逆分注体積が、前記分注体積と同じであるか、又は、前記分注体積よりも、前記１回の投与量（３６）の分だけ少ないことを特徴とする、請求項１から７のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項９】

所定の量の吐出された液体（３６）が、投与目標の表面に到達する前に、前記分注装置（１０）の分注開口部（３０）を離れているというジェットモードにおいて、５μｌよりも少ない所定の１回の投与量（３６）を吐出するために、前記制御装置（２４）が、前記移動駆動部（２０）を、所定の量の液体（３６）がピペット開口部（３０）から放出される前に、前記ピストン（１４）の移動方向を吐出方向から吸引方向に反転させるように制御するために構成されていることを特徴とする、請求項１から８のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項１０】

前記制御装置（２４）が、 $5\mu\text{l}$ より少ない所定の１回の投与量（３６）の吸引のために、前記ピストン（１４）が吸引方向に動くように前記移動駆動部（２０）を動作させるように構成されており、かつ、前記制御装置（２４）が、所定の１回の投与量（３６）が完全に吸引される前に、前記ピストン（１４）の方向転換のために前記移動駆動部（２０）を制御し、前記ピストン（１４）を吐出方向に動かすように構成されていることを特徴とする、請求項１から９のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項１１】

前記制御装置（２４）と前記移動駆動部（２０）とが、 $5\mu\text{l}$ より少ない所定の１回の投与量（３６）を分注するために、少なくとも $5000\mu\text{l}/\text{s}$ 、かつ、 $25000\mu\text{l}/\text{s}$ を超えない最高速度で、前記ピストン（１４）を動かすように構成されていることを特徴とする、請求項１から１０のいずれか一項に記載の分注装置。

10

【請求項１２】

前記制御装置（２４）と前記移動駆動部（２０）とが、 $5\mu\text{l}$ より少ない所定の１回の前記投与量（３６）を分注するために、少なくとも $10000\mu\text{l}/\text{s}$ 、かつ、 $25000\mu\text{l}/\text{s}$ を超えない最高速度で、前記ピストン（１４）を動かすように構成されていることを特徴とする、請求項１１に記載の分注装置。

【請求項１３】

前記分注装置（１０）が、前記１回の投与量（３６）の少なくとも１０倍の分注空間呼び体積を有するピペット先端部（２６）を取り外し可能に受容するように構成されていることを特徴とする、請求項１から１２のいずれか一項に記載の分注装置。

20

【請求項１４】

前記分注装置（１０）が、前記１回の投与量（３６）の少なくとも２０倍の分注空間呼び体積を有する前記ピペット先端部（２６）を取り外し可能に受容するように構成されていることを特徴とする、請求項１３に記載の分注装置。

【請求項１５】

前記分注装置（１０）が、前記１回の投与量（３６）の少なくとも５０倍の分注空間呼び体積を有する前記ピペット先端部（２６）を取り外し可能に受容するように構成されていることを特徴とする、請求項１４に記載の分注装置。

【請求項１６】

前記分注装置（１０）が、前記１回の投与量（３６）の少なくとも１００倍の分注空間呼び体積を有するピペット先端部（２６）を取り外し可能に受容するように構成されていることを特徴とする、請求項１５に記載の分注装置。

30

【請求項１７】

前記分注装置（１０）が、アリコートのために構成されていることを特徴とする、請求項１から１６のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項１８】

前記分注装置（１０）が、アリコート動作において、複数の吐出プロセスを実施するように構成されており、これらの吐出プロセスにおいては、前記分注体積と前記逆分注体積とが同じ大きさであることを特徴とする、請求項１７に記載の分注装置。

【請求項１９】

前記分注装置（１０）が、前記アリコート動作において、５から８の吐出プロセスを実施するように構成されており、これらの前記吐出プロセスにおいては、前記分注体積と前記逆分注体積とが同じ大きさであることを特徴とする、請求項１８に記載の分注装置。

40

【請求項２０】

前記分注装置（１０）が、アリコート動作において、複数の吐出プロセスを実施するように構成されており、これらの吐出プロセスにおいては、前記逆分注体積がそれぞれ、前記分注体積よりも、前記１回の投与量（３６）の分だけ小さいことを特徴とする、請求項１７に記載の分注装置。

【請求項２１】

分注方向（Ｐ）におけるピストン行程（Ｐ、Ｇ）、及び／又は、逆分注方向（Ｇ）にお

50

けるピストン行程（P、G）、及び／又は、ピストン速度、及び／又は、ピストン加速度が可変であることを特徴とする、請求項1から20のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項22】

前記制御装置（24）が、所定の $5\mu\text{l}$ より多い1回の投与量（36）を、 $1000\mu\text{l/s}$ 以下の最高速度で分注するために、前記ピストン（14）を動かすように構成されていることを特徴とする、請求項1から21のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項23】

前記移動駆動部（20）が、リニアモーター（20）を含んでいることを特徴とする、請求項1から22のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項24】

前記ピストン（14）が前記リニアモーター（20）のロータであり、それによって、リニアモーターのステータ（22）の電磁界が、前記ピストンの加速及び減速のために、前記ピストン（14）と直接相互に作用し合うことを特徴とする、請求項23に記載の分注装置。

【請求項25】

前記ピストン（14）が、複数の永久磁石（18）を有しており、前記永久磁石は、前記導管軌道（K）に沿って連続して、前記導管軌道（K）に沿った分極方向と、前記導管軌道（K）に沿って直接向かい合う同種の極と、を備えていることを特徴とする、請求項24に記載の分注装置。

【請求項26】

前記分注装置が、複数の平行な分注導管（12）を有しており、前記分注導管は、ある分注導管（12）の、最も近くに位置する平行な分注導管（12）からの距離は、 12mm 以内であることを特徴とする、請求項1から25のいずれか一項に記載の分注装置。

【請求項27】

前記分注装置が、複数の平行な前記分注導管（12）を有しており、前記分注導管は、ある前記分注導管（12）の、最も近くに位置する平行な前記分注導管（12）からの距離は、 10mm 以内であることを特徴とする、請求項26に記載の分注装置。

【請求項28】

前記分注導管が、均等な行と列とが直交する格子の結合点に配置されていることを特徴とする、請求項26または27に記載の分注装置。

【請求項29】

投与液体（32）の所定の1回の投与量（36）を分注するため、すなわち吸引及び吐出を行うための分注方法であって、以下のステップ：

－作動ガスと、体積が $180\sim 3000\mu\text{l}$ の間の範囲である前記作動ガス（34）が少なくとも部分的に充填された、ピペット開口部（30）を通じてアクセス可能である分注体積（28）と、を準備するステップ、

－導管軌道（K）に沿って、分注方向（P）と、その反対の逆分注方向（G）とに動くことができるピストン（14）であって、該ピストン（14）の少なくとも投与側が剛体として形成され、該ピストン（14）の前記投与側の表面積が $3\sim 80\text{mm}^2$ の間の範囲であるピストン（14）を準備するステップ、及び、

－前記ピストン（14）を前記導管軌道（K）に沿って動かし、それによって、前記ピペット開口部（30）に対向する前記ピストン（14）の投与側端面（14a）で、前記作動ガス（34）の圧力を変化させ、それによって前記投与液体（32）を分注するステップ、

を含んでいる分注方法において、

$5\mu\text{l}$ よりも少ない1回の投与量（36）を分注するための、前記導管軌道（K）に沿った前記ピストン（14）の移動は、以下のサブステップ：

－前記ピストン（14）を、開始位置から分注方向（P）に動かし、前記1回の投与量（36）の1.4倍以上の大きさの分注体積を、前記投与側端面（14a）で掃引するサブステップと、それに続いて、

10

20

30

40

50

ー前記ピストン（１４）を逆分注方向（Ｇ）に動かすサブステップと、
を含んでおり、前記ピストン（１４）が分注方向（Ｐ）及び逆分注方向（Ｇ）においてそれぞれ、ピストンの開始位置と、ピストンの反転位置との間の中間に相当する地点に到達する時点と時点との間は、５０ｍｓ以内の時間であることを特徴とする分注方法。

【請求項３０】

前記ピストン（１４）が前記分注方向（Ｐ）及び前記逆分注方向（Ｇ）においてそれぞれ、前記ピストンの開始位置と、前記ピストンの反転位置との間の中間に相当する前記地点に到達する時点と時点との間は、３０ｍｓ以内の時間であることを特徴とする、請求項２９に記載の分注方法。

【請求項３１】

吐出の際には、所定の１回の投与量（３６）が、前記ピペット開口部（３０）から完全に放出される前に、吐出方向から吸引方向へ、前記ピストン（１４）の方向が反転することを特徴とする、請求項２９または３０に記載の分注方法。

【請求項３２】

吸引の際には、所定の１回の投与量（３６）が、前記ピペット開口部（３０）を完全に通過する前に、吸引方向から吐出方向へ、前記ピストン（１４）の方向が反転することを特徴とする、請求項２９から３１のいずれか一項に記載の分注方法。

【請求項３３】

前記ピストン（１４）が、分注方向（Ｐ）及び／又は逆分注方向（Ｇ）に、少なくとも５０００μｌ／ｓで、かつ、２５０００μｌ／ｓを超えない最高速度で動かされることを特徴とする、請求項２９から３２のいずれか一項に記載の分注方法。

【請求項３４】

前記ピストン（１４）が、前記分注方向（Ｐ）及び／又は前記逆分注方向（Ｇ）に、少なくとも１００００μｌ／ｓで、かつ、２５０００μｌ／ｓを超えない最高速度で動かされることを特徴とする、請求項３３に記載の分注方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、投与液体を分注するための分注装置に関するものであり、分注は、投与液体の吸引及び吐出を含んでおり、当該分注装置は、導管軌道に沿って延在する分注導管を有しており、当該分注導管内には、少なくとも部分的に固体として形成されたピストンが、導管軌道に沿って移動できるように受容されており、それによって、導管軌道に沿った移動を通じて、投与液体に対向する投与側においてピストンを湿らせる作動ガスの圧力が変化し、当該分注装置は、ピストンのための移動駆動部を含んでおり、当該移動駆動部によって、ピストンは、導管軌道に沿って移動するように駆動可能であり、当該分注装置は、移動駆動部を制御するための制御装置を有しており、当該制御装置は、ピストンがまず、作動ガスの圧力を上昇させる吐出方向において、導管軌道に沿って移動し、その後、作動ガスの圧力を減少させる、吐出方向とは反対の吸引方向に移動するように、吐出動作において、移動駆動部を動作させるように構成されている。

【背景技術】

【０００２】

このような分注装置は、先行技術から十分に知られている。一般的に、移動駆動部は、スピンドルドライブ又はその他のギアを有する、回転式の電動機を含んでおり、当該スピンドルドライブ又はその他のギアを用いて、ピストンは、電動機によって、機械的に運動が伝達され、導管軌道に沿って移動するように駆動され得る。この、電動機とピストンとの間における、機械的な運動伝達が有する欠点は、移動する質量が大きいこと、移動の遊びを完全には排除できないこと、ギア部材の歪み及び変形が生じ得ること、並びに、それに伴って、移動精度及び運動推進力が制限されること、である。

【０００３】

正確な量の投与液体の吸引、すなわち所望の量の投与液体を、分注装置の例えばピペッ

10

20

30

40

50

ト先端部の分注空間に吸い込むことは、一般的にはあまり困難ではない。なぜなら、吸引は、所望の量の投与液体を受容した後で、ピストンが停止している際に、ピペット先端部を投与液体のストックから引き上げることによって、常に中止できるからである。他方、正確な量の投与液体を吐出する際は、ピペット開口部から所望の量の投与液体を放出することが重要である。従って、吐出の際には、投与液体の粘性、密度及び表面張力等の影響変数が重要である。

【0004】

大量の投与液体、すなわち、 $5\mu\text{l}$ より多い量は、一般的に、分注装置の同期した動作モードにおいて分注され、当該動作モードでは、ピペット先端部、より正確には、ピストンに向けられたそのメニスカス内の投与液体は、ピストンの投与側の端面を同時に追跡する。これは、メニスカスは、ピストンが分注装置として吐出方向に移動する場合は、ピストンの投与側の端面と共に、分注装置のピペット開口部の方へ移動し、ピストンが分注装置として吸引方向に移動する場合は、ピストンの投与側の端面と共に、分注装置のピペット開口部から離れる方向に移動することを意味している。ピストンの投与側端面の移動と、投与液体のメニスカスとの間には、わずかな時間的なずれが生じ得る。なぜなら、ピストンと投与液体との間に存在する作動ガスは、まずピストン運動によって、所望の分注プロセスが実施可能である圧力レベルに到達しなければならない。これは、吸引の場合、周囲圧力に対する陰圧であり、従って、投与液体は、作動ガスの圧力と周囲圧力との圧力差によって動かされて、ピペット先端部のピペット開口部が浸されている投与液体ストックから、ピペット先端部に流入する。これは、吐出の場合、周囲圧力に対する陽圧であり、ピペット先端部に受容された投与液体は、作動ガスの圧力と周囲圧力との圧力差によって動かされて、ピペット先端部のピペット開口部を通して流出する。従って、圧縮性の作動ガスは、ガススプリングとして作用する。ピストンの移動と、ピペット先端部における投与液体のメニスカスの移動との間に、わずかではあるが存在する時間的なずれゆえに、従来の投与液体の分注を、以下において準同期動作モードと表記する。

【0005】

ピストンと投与液体との準同期移動の際における、従来の吐出では、ピペット先端部から吐出されるべき投与液体の放出は、慣性力を利用して行われる。ピストンは、所定の時間にわたり、吐出方向に移動し、ピペット先端部から押し出される投与液体の放出が所望される場合には、極めて突然に停止する。ピストン運動が行われたゆえに依然として吐出運動中である、すでに押し出された投与液体の慣性質量は、ピペット開口部における投与液体の遮断につながり、最終的に、その放出につながる。ピストン運動と、作動ガスの介入によって押し出される投与液体との間の関連は、一般的に、様々な液体クラスに関して経験的に調査され、分注装置のデータ記憶装置に保存されている。一般的に、この準同期動作モードの場合、分注方向へのピストンの移動の間に、投与側のピストン面によって掃引された体積（分注体積）は、実際に分注された投与液体の体積を5%より多く上回ることではない。従って、分注体積の、実際に分注された投与液体体積に対する比は、一般的に、1.05より大きくはない。

【0006】

慣性によって引き起こされる、ピペット開口部における液体の放出を通じて、投与液体はしばしば、望ましくない形で、ピペット先端部の外側の、ピペット開口部の領域に付着し続ける。この付着した液体が、全体的又は部分的に無制御に滴下することを回避するために、ピストンは、液体の放出の後、わずかに吸引方向に移動し、それによって、外側に付着した投与液体は、ピペット開口部を通じて、ピペット先端部に吸い戻される。

【0007】

この慣性力を利用した投与液体の吐出は、それぞれの投与液体に応じて、1回の投与量が $3\mu\text{l}$ から $5\mu\text{l}$ よりも少ない場合、もはや確実には機能しない。なぜなら、質量が小さいので、得られる慣性力は、その他の力の影響、特に表面張力の影響を、このような少量の投与液体の確実な、再現可能な放出を保証するために十分な程度に確実には、もはや克服できないからである。

10

20

30

40

50

【0008】

上述の分注装置と区別されるのは、いわゆる「ディスペンサー」であり、これは、一般的に、投与液体を専ら吐出すものであり、吸引することはできない。ディスペンサーは一般的に、吐出されるべき投与液体を、供給導管を通じて、ディスペンサーのピストンによって変化し得る投与空間と流体接続されたストックから得ている。

【0009】

上述の分注装置と区別されるのは、さらに、ピストンの投与側端面が、分注されるべき投与液体と直接接触しているような分注装置である。ピストンと投与液体との間には、作動ガスが存在しない。

【0010】

このような分注装置では、ピストンと投与液体との動きが直接連結しているので、このような分注方法は、専門的には、「Positive Displacement（容積式）」という英語の概念で表される。作動ガスにおける圧縮性の省略は、理論的に実現可能な分注精度を高めるものの、実際には、他の箇所に困難をもたらす。一方では、吸引の際に、分注体積内にガスが含まれることを、完全に確実に排除することはできないので、容積式分注の際にも、ガス又は空気の泡が、吸引される投与液体内に生じる可能性があり、それは、実現可能な分注精度に対して不利に作用する。他方では、容積式分注の際に得られる分注精度は、投与液体に泡を形成する傾向がある場合には、極めて低くなる。加えて、分注ピストンを投与液体で湿らせるので、分注されるべき投与液体を交換すべき場合は、ピペット先端部だけではなく、ピペット先端部と共に分注ピストンも交換しなければならず、これは、高い取り付け費用と、その後に生じる高い費用とを意味する。

【0011】

それとは異なり、ピストンと投与液体との間の作動ガスを用いる、同属の分注装置の分注方法は、専門的には「空気置換式」と表されるが、当該作動ガスは、必ずしも空気でなくとも良く、窒素のような不活性ガス、又は、準不活性ガスであっても良い。この分注方法では、分注ピストンは、気柱、特に空気柱によって、投与液体から持続的かつ完全に分離されている。

【0012】

本発明に係る分注装置は、システム液の柱をピストンとして用いる分注装置とも区別される。このようなシステム液は、ある程度の汚染リスクを前提としている。なぜなら、システム液、すなわち、いわゆる液体ピストンの一部が、分注されるべき投与液体内に到達することを、しばしば排除できないからである。本発明に係る分注装置のピストンは、汚染のリスクを回避するために、少なくとも部分的に、好ましくは完全に、個体として形成されている。部分的にのみ固体として形成する場合は、ピストンの、少なくとも投与液体の方向を示す投与側の端面が、個体として形成され、それによって、液体から液体への伝達が防止される。

【0013】

特許文献1からは、リニアモーターで駆動されるピストンを有する分注装置が知られている。当該分注装置は、リニアモーターのステータとピストンとの間で運動を伝達するギアを用いていない。

【0014】

同様に、特許文献2からは、リニアモーターで駆動されるピストンを有する分注装置が知られている。

【0015】

特許文献3からは、断面図で認識可能なピストン形状に基づき、及び、ピストンが吸引の前にピペットの下端に移動し、投与液体を変更する場合には、ピペット及びピストンを交換しなければならないという記載に基づき、明確に「容積式」の原則で機能する分注装置が知られており、当該分注装置では、ピストンが、ピストンを駆動するリニアステッピングモーターによって、ロッドの運動伝達下で吐出方向に数10 μm 、急激に動かされることで、投与液体の液滴が、ジェットモードにおいて、ピペット先端部から放出され得る

。急激なピストン運動は、代替的に、圧電アクチュエータによって生じさせることが可能である。

【0016】

ピストンを急激に、わずかに数10 μm だけ吐出方向に移動させることによって、ピストンは、分注装置に受容された投与液体に衝突し、投与液体の液滴を、ピペット開口部を通して投与目標の方向に放出する。特許文献3の記載によると、放出される液滴の量は、ピペット開口部の大きさ、ピストンの移動経路、移動に必要な時間の長さ、に依存する。特許文献3に記載された吐出方法では、約100 n lの液滴が得られるということになっている。より小さな液滴は、ピペット開口部よりも小さな開口部を有する開口プレートを、実際のピペット開口部の前に設置することによって得られる。

10

【0017】

特許文献3に記載されたジェットモードは、吐出された液体が、弾道飛行又は落下することによって、投与目標に到達する吐出方法である。すなわち、吐出された液体は、投与目標に到達し、飛行又は落下において距離を進める前に、ピペット開口部を完全に離れている。

【0018】

本発明は、投与液体の所定の1回の投与量を分注するため、すなわち吸引及び吐出を行うための分注方法にも関するものであり、以下のステップを含んでいる。

ー作動ガスと、少なくとも部分的に作動ガスが充填された、ピペット開口部を通じてアクセス可能である分注体積と、を準備するステップ、

20

ー導管軌道に沿って、分注方向と、その反対の逆分注方向とに動くことができるピストンを準備するステップ、及び、

ーピストンを導管軌道に沿って動かし、それによって、ピペット開口部に対向するピストンの投与側端面で、作動ガスの圧力を変化させ、それによって投与液体を分注するステップ。

【0019】

上述の、同属の分注装置に関する説明は、同じく、同属の分注方法にも当てはまる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

30

【特許文献1】国際公開第2011/083125号

【特許文献2】特開2012-167968号公報

【特許文献3】米国特許第2001/0016358号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明の課題は、「空気置換式」原則に従って機能する同属の分注装置が、ピストンを分注プロセスの間に投与液体と接触させずに、5 μl より少ない所定の1回の投与量を、繰り返し正確に分注できるようにする技術的教示を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

40

【0022】

本発明によると、本課題は、ピストンが鞭状に動くことができる、同属の分注装置によって解決される。

【0023】

本発明に係る分注装置のピストンの、鞭状の可動性は、分注の際のピストン運動の様々な具体的な特徴に表出している。

【0024】

本発明の第1の態様によると、ピストンの鞭状の可動性は、制御装置が、5 μm より少ない所定の1回の投与量の分注のために、移動駆動部を以下のように動作させるように構成されていることによって実現している。すなわち、移動駆動部の動作によって、ピスト

50

ンが分注方向に移動し、その際、その投与側端面が、1回の投与量よりも1.4倍以上は大きい分注体積を掃引し、引き続いて、ピストンが、分注方向とは反対の逆分注方向に移動し、その際、その投与側端面は逆分注体積を掃引し、分注方向にピストンを駆動するための制御装置の制御信号の開始と、逆分注方向にピストンを駆動するための制御信号の終了との間では、50ms、好ましくは30msより長い時間は経過していない。

【0025】

この態様は、ピストン運動を制御する制御信号を考慮しており、ピストンは、慣性質量と、摩擦と、一般的に時間差、及び、制御信号によって予め決定された目標の動きからピストンの現在の動きがある程度逸脱することによる外部の影響と、に基づいて、当該制御信号に従う。目標の動きに十分正確に従っているピストンの制御は、すでに、以下に詳細に記載する本発明の成果につながり、本発明によって追及される効果を実現している。

10

【0026】

実際のピストン運動に基づいて、ピストンの鞭状の動きは、本発明の第2の態様によると、制御装置が、5 μ lより少ない所定の1回の投与量の分注のために、移動駆動部を以下のように動作させるように構成されていることによって実現している。すなわち、移動駆動部の動作によって、ピストンが開始位置から分注方向に移動し、その際、その投与側端面が、1回の投与量よりも1.4倍以上は大きい分注体積を掃引し、引き続いて、ピストンが、移動方向の反転位置から、分注方向とは反対の逆分注方向に移動し、その際、その投与側端面は逆分注体積を掃引し、ピストンが、分注方向及び逆分注方向においてそれぞれ、ピストンの開始位置とピストンの反転位置との間の中間地点に相当する地点に到達する時点の間では、50ms、好ましくは30msより長い時間は経過していない。

20

【0027】

第2の態様は、第1の態様からは独立しており、本発明の発明思想の独立した実現を表している。第1の態様と第2の態様とを組み合わせ、分注装置で実現することも可能である。

【0028】

ピストンが、「中間地点」、すなわち分注方向から逆分注方向への移動方向の反転を伴う（移動方向の反転位置）、ピストンの開始位置と死点との間の区間の中間点から、死点に到達し、また、中間地点まで戻ってくるために必要とする時間を考慮することによって、分注プロセスにとって重要ではない、ピストンの現在の動きの、ピストンの目標の動きからの逸脱がフェードアウトされる。この逸脱は、例えばピストン運動の終わりあたりに、停止位置に戻る際に、オーバーシュートの形で生じ得る。この、場合によって生じ得るオーバーシュートは、分注プロセス終了時における実際のピストンの停止の確認を困難にする可能性がある。しかしながら、これまでに行われた実験によると、オーバーシュートは、分注される投与液体の量に何ら影響を与えないので、運動終了時のピストンの運動挙動に関する深い議論は行わなくても良い。鞭状のピストン運動によって得られる分注成果にとって決定的なのは同様に、上述した、ピストンが、その分注方向の移動の間に、中間地点から、その移動の死点に到達し、その後、その逆分注方向の移動の間に、再び中間地点に到達するために必要とする時間的間隔である。

30

【0029】

ピストンの移動は、ピストンの任意の基準点を用いて、例えば投与側のピストン面を用いて把握され得る。

40

【0030】

本発明によって提案されたピストンの動きの進行が、投与液体に与える作用については、依然として完全には解明されていない。しかしながら、解明モデルは、分注されるべき所定の1回の投与量よりも多い分だけ、分注方向にピストンが移動することで、投与液体の慣性力、表面張力、付着及び凝集力に反して、その移動を所望の分注方向に誘導するために必要な励起又は始動エネルギーが、分注されるべき投与液体に伝達されることを前提としている。

【0031】

50

ピストンが、分注方向とは反対の逆分注方向に移動し、その際にピストンが一般的に、再び別の、好ましくは実際に分注されるべき1回の投与量よりも大きい体積を掃引することで、その前に励起された投与液体の分注運動が再び「無励起化」される。

【0032】

従って、非常に短く鋭い圧力インパルスが、ピストンから、作動ガスを介して、投与液体に伝達される。

【0033】

驚くべきことに、ピストンによってその移動の際に掃引される体積である分注体積と逆分注体積とは、同じ大きさであり得る。従って、ピストンは、分注プロセス終了時には、再び開始位置に存在し得る。それにも関わらず、1回の投与量が分注される。

10

【0034】

従って、本発明によると、ピストンの「変位均衡」は重要ではない。むしろ実験が示すところによると、実際に分注される投与液体量は、時間に関して積分されたピストンの目標の動きに依存する。ピストンの目標の動きは、例えば、各目標時点における、導管経路に沿ったピストンの目標地点の形で、すなわち、目標の地点－時間曲線によって表現され得る。ピストンの目標の動きは、制御装置の制御信号に依存するので、実際に分注される投与液体量は、時間に関して積分された、制御信号の時間依存性の推移に依存する。同様に、実際に分注される投与液体量は、時間に関して積分されたピストンの現在の動きに依存する。ピストンの現在の動きもまた、各現在時点における、導管経路に沿ったピストンの現在地点の形で、すなわち、現在の地点－時間曲線によって表現され得る。ピストンの現在の動きを用いた場合の積分極限は、中間地点を通るピストンの両方の通過である。

20

【0035】

つまり、上述の経時的に変化する変数であるピストンの目標の動き、制御信号、ピストンの現在の動き、の内の1つを、時間に関するグラフにする場合、移動の開始と移動の終了との間で、グラフの下側に位置する面が、実際に分注された投与液体量の大きさとなる。分注された投与液体量に関する評価変数として、ピストンの現在の動きを用いる場合、該当する移動の開始は、中間地点の最初の通過であり、該当する移動の終了は、当該中間地点の第2の通過である。

【0036】

その際、ピストン又はその投与側端面によって掃引された体積は、分注の間の端面形状が変化しないと仮定した場合の、ピストン行程と乗じた、投与側端面の導管軌道に直交する投影面への投影の表面積である。好ましくは、ピストンの少なくとも投与側端面が、固体として形成されているので、この仮定は現実的である。

30

【0037】

その際、「分注方向」とは、吸引の際の、ピペット先端部等の分注装置の分注空間への投与液体の吸い込みをもたらす、ピストンの移動方向を表している。吐出の場合は、分注装置の分注空間、例えばやはりピペット先端部からの、投与液体の放出をもたらす、ピストンの移動方向が、それによって表される。「逆分注方向」は、ピストンの、それぞれの分注方向とは反対の移動方向である。

【0038】

本発明において、1回の投与量は、具体的な既知の投与量を分注するという目的を有して分注プロセスが行われる場合、予め決定されている。この1回の投与量は、分注装置への手動の入力によって、又は、分注装置へのデータ伝送によって、又は、手動で入力された、及び／若しくは、記憶装置に保存された分注装置に関するデータを用いた計算によって、予め決定され得る。

40

【0039】

ピストンの投与側端面によってまず掃引される分注体積は、所定の1回の投与量だけではなく、付加的に、それぞれ分注されるべき投与液体のパラメータ、及び／又は、投与側ピストン面と投与液体との間における作動ガスの体積に依存し得る。基本的には有効であることには、投与液体の粘性（回転粘度計を用いて、室温20℃、大気圧1013.25h

50

Paで測定した)が高ければ高いほど、分注体積の1回の投与量に対する比は大きい。同様に、作動ガスの体積が大きければ大きいほど、分注体積の1回の投与量に対する比は大きい。好ましくは交換可能なピペット先端部において、一般的に、ピストンと投与量との間の構造によって決定される作動ガス体積は、180 μ lを下回らず、3000 μ lを超過し得ない。

【0040】

その場合、例えば、分注体積は、1回の分注量の1.5倍以上になり得る。しかしながら、1回の投与量よりも明らかに大きくなることもあり得る。例えば、低い励起エネルギーが、一般的に狭いピペット開口部を通して流れる投与液体を加速させるために十分である場合、1回の投与量の5倍になり得る。あまり上手に動かすことのできない投与液体は、分注方向におけるピストン運動と、その際、投与側端面によって掃引される、1回の投与量の10倍以上の分注体積とによって、動かされ得る。ピストン運動が、好ましくは、高い体積速度で、時間単位当たり投与側端面によって掃引される体積として実施されるので、分注体積の増大と共に、5 μ lより少ない、非常に少ない1回の投与量の分注の繰り返し精度は上昇する。従って、分注体積は、好ましくは、1回の投与量の25倍以上になり得る。

10

【0041】

実験が示すところによると、特に頻繁に分注されるべき水性溶液のクラスに関して、すなわち、本発明では、20℃の室温において、1013.25 hPaの大気圧で、回転粘度計を用いて測定された、0.8 mPa sから10 mPa sの範囲の粘性を有する液体のクラスに関して、1回の投与量の10倍から60倍の間、好ましくは10倍から25倍の間の分注体積が、際立った投与成果につながる。1回の投与量の10倍から25倍の間の分注体積も、上述の粘性範囲から外れる粘性を有する投与液体に関して、傑出した投与成果を供給する。

20

【0042】

分注体積の上限は、ピストンが、その投与側端面で分注体積を掃引するために必要とする時間が長いゆえに、1回の投与量よりも多くがピペット開口部を通して移動するという場合の分注体積である。試験が示すところによると、100倍より多い分注体積は、5 μ lより少ない投与量の有意義な分注をもはや許容しない。

【0043】

ここで、明確にしておくべきことに、本発明に係る構成を有する分注装置は、上述したようにピストンが大きく移動するものの、投与液体の所定の1回の投与量のみを、吐出の際にも吸引の際にも、そのピペット開口部を通過させている。過剰に投与又は分注し、その後で逆方向に修正することは行われない。本発明では、投与液体は、分注プロセスの間、所望の分注方向においてのみ移動する。本発明に係る分注プロセスは、逆分注方向におけるピストン運動が終了する際に完了する。

30

【0044】

逆分注体積は、アリコートの際ですら、分注体積と同じであり得る。とは言え、アリコート動作における吐出プロセスの数が増大すると、ガス柱が、分注装置の分注空間に受容された投与液体のピペット開口部付近のメニスカスと、ピペット開口部との間に形成され、さらなる吐出プロセスの精度が阻害され得る。

40

【0045】

従って、逆分注体積は、1回の投与量の分だけ、分注体積よりも小さくて良い。それによって、受容された投与液体のピペット開口部付近のメニスカスが、実施された吐出プロセスにも関わらず、可能な限り一定の地点に残存し、好ましくは、可能な限りピペット開口部の付近に残存することが保証され得る。従って、逆分注体積もまた、上述の記載によると、1回の投与量よりも大幅に小さくて良い。

【0046】

しかしながら、まず、ピストンを、逆分注方向において、分注プロセス開始時のピストン開始位置に戻し、その後再び、分注方向において、1回の投与量の分だけ調整すること

50

も可能である。この調整のための動きは、分注プロセスの間のピストン運動よりもはるかにゆっくりと行われるので、分注プロセスにはもはや含まれない。

【0047】

少ない投与量の分注プロセスに関する適正な分注体積及び逆分注体積は、所定の1回の投与量の場合、実験によって容易に決定され得る。

【0048】

従って、本発明では、すでに先行技術に関連して記載した準同期分注動作とは異なり、非同期の分注動作が利用される。当該分注動作では、ピストン運動の重要部分は、投与液体の運動とは相関しない。上述の準同期分注動作の場合は、単に、ピストン及び投与液体の同一方向の運動の間に、時間差が存在しているのみであるが、ここに記載する非同期分注動作の場合、1つかつ同一の時点又は1つかつ同一の時間的間隔において、ピストンと投与液体との、互いに反対方向の動きが生じるか、又は、ピペット開口部を通る投与液体の動きが、ピストンがその逆分注方向の動きを完了させ、再び停止した後で初めて生じ得る。

10

【0049】

従来のように、比較的ゆっくりとしたピストン運動によって、投与液体を吸入及び／又は排出する代わりに、本発明に係る分注装置では、高速のピストン運動によって、圧縮性作動ガスに圧力インパルスを形成しており、当該圧力インパルスは、非圧縮性の投与液体に伝達され、当該投与液体において、より多い量の投与液体からの、少ない1回の投与量の分離につながり得る。分注方向及び逆分注方向におけるピストン運動ゆえに、当該圧力インパルスは、周囲の雰囲気と比較して、立上りエッジ及び立下りエッジを含んでいる。吸引の場合、一般的に、立下りパルスエッジが、時間的に、立上りパルスエッジよりも先行するが、吐出の場合は、まさにその反対となる。吸引の際は、陰圧インパルスが形成され、吐出の際は、陽圧インパルスが形成される。

20

【0050】

しかしながら、吐出プロセスにおいて、投与液体の1回の投与量が、ピペット開口部を通過するように動き始めるのがいつであるかとは無関係に、大部分の吐出プロセスに共通しているのは、吐出の際に、ピストンが移動方向を反転するように制御され、一般的に、所定の液体体積がピペット開口部から放出される前に、ピストンの移動方向が実際に反転するということである。それによって、5 μ l よりも少ない、所定の1回の投与量の吐出が、ジェットモードで実現し得る。

30

【0051】

5 μ l よりも少ない1回の投与量をジェットモードで吐出するという有利な実施形態によると、制御装置は、所定の量の液体がピペット開口部から放出される前に、ピストンの移動方向を吐出方向から吸引方向に反転させるように、移動駆動部を制御するために構成されていて良い。その後、所定の量の液体が、ピペット開口部から放出される。これもまた、鞭状のピストン運動の表出である。

【0052】

対応することが、吸引動作にも有効であるが、吸引動作では、ジェットモードは生じ得ない。従って、制御装置は、付加的又は代替的に、5 μ l より少ない所定の1回の投与量の吸引のために、ピストンが吸引方向に動くように移動駆動部を動作させるために、及び、所定の1回の投与量が完全に吸引される前に、ピストンの方向を反転させ、それによって、ピストンが吐出方向に動くように、移動駆動部を制御するために構成されていても良い。

40

【0053】

ピストン運動が十分に速い場合、投与液体の所望の1回の投与量が、完全にピペット開口部を通過する前に、分注方向及び逆分注方向におけるピストン運動が完全に終了することも起こり得る。従って、ピストン速度は同様に、重要な影響変数であり得る。

【0054】

本発明のさらなる観点によると、ピストンの鞭状の可動性は、同属の分注装置の場合、

50

移動駆動部がリニアモーターを含んでいること、及び、制御装置と移動駆動部とが、 $5\mu\text{l}$ より少ない所定の1回の投与量を分注するために、少なくとも $5000\mu\text{l}/\text{s}$ 、好ましくは少なくとも $10000\mu\text{l}/\text{s}$ 、かつ、 $25000\mu\text{l}/\text{s}$ を超えない最高速度でピストンを動かすように構成されていること、によってもたらされる。

【0055】

上述の観点によると、ピストンの移動速度は、同様に、鞭状のピストン運動の特徴である。その際、ピストンの体積速度、すなわちピストンの投与側端面によって時間単位当たりには掃引される体積は、ピストン又はピストンロッドの移動線速度よりも重要である。ピストン面がより大きいピストンの場合、同じ体積を掃引するためには、より短い行程で十分であるが、当該体積に関して、より小さいピストン面を有するピストンは、より長い行程を必要とする。従って、体積速度の増大を実現するためには、より小さなピストン面を有するピストンよりも、より大きなピストン面を有するピストンを、ただ導管経路に沿って動かせば良いであろう。とは言え、ピストンが移動を開始するのに必要な始動力、例えば静摩擦を克服するために必要な始動力は、ピストンの大きさと共に、著しく増大するので、 $5\mu\text{l}$ より少ない1回の投与量の分注に関して、ピストンは、ピストン面が大きくなるにつれて、ますます制御困難になる。

【0056】

本発明は、好ましくは、そのピストンが、 3mm^2 から 80mm^2 のピストン面を有している分注装置に関するものであり、つまり、ピストン面は、ピストン面が円形の場合、 2mm から約 10mm の直径を有している。複数の分注導管を、行及び列の形状を有する格子に、可能な限り小さい格子幅で配置することを可能にするために、本発明は、特に好ましくは、そのピストンが 3mm^2 から 20mm^2 のピストン面を有する分注装置に関し

【0057】

例えば $25000\mu\text{l}/\text{s}$ よりも大きいような、高いピストン最高速度では、依然として、分注空間への、又は、分注空間からの液体の移動が生じるが、一般的に1回の投与量は、複数の部分体積において、爆発又は噴霧の形で放出及び／又は受容される。これは、ここで議論されている、 $5\mu\text{l}$ より少ない1回の投与量を、極めて正確に分注するためには、許容できない。基本的には、ピストン速度が増大すると共に、所定の投与液体量が、望ましくないことに、複数の部分量で分注される傾向が増大することが認識され得る。現在の認識状態によると、すでに定義したように、少なくともピストンの最高速度が約 $10000\mu\text{l}/\text{s}$ である場合の、水性の投与液体に関しては、分注される液体量の正確性及び再現性に関して、極めて傑出した結果が得られる。

【0058】

ピストン速度に関する印象を挙げる。好ましくは、ピストンは、その分注方向及び逆分注方向の動きに関して、中間地点から、再びこの中間地点に到達するまで、 30ms より少ない、好ましくは 20ms より少ない、極めて好ましくは、 16ms より少ない時間を要する。 $1\mu\text{s}$ のミリ秒の範囲における移動時間すら考えられる。対応することは、ピストンを分注方向に駆動する制御信号の開始から、ピストンを逆分注方向に駆動する制御信号の終了までの、制御信号の持続時間にも有効である。当該制御信号に関して、特に少ない1回の投与量を分注するためには、 1ms までの信号持続時間が可能である。

【0059】

分注方向及び逆分注方向における完全なピストン移動と、それに伴う、投与側端面によって掃引される分注体積が $30\mu\text{l}$ で、掃引された逆分注体積が $29\mu\text{l}$ の場合の、水性の投与液体の $1\mu\text{l}$ の1回の投与量とは、円形のピストン面と、 4.3mm の直径とを有するピストンによって、問題なく、約 15ms で行われ得る。

【0060】

しかしながら、鞭状のピストン運動の運動学的な側面は、実現可能なピストンの最高速度だけではなく、移動駆動部が、ピストンを所望のピストン速度にまで加速する、及び／又は、所望のピストン速度からブレーキをかけるために必要な時間的間隔にも基づいてい

る。従って、制御装置と移動駆動部とは、好ましくは、ピストンを、少なくとも $2 \times 10^6 \mu\text{l/s}^2$ 、好ましくは少なくとも $6 \times 10^6 \mu\text{l/s}^2$ 、特に好ましくは少なくとも $8 \times 10^6 \mu\text{l/s}^2$ 、かつ、 $5 \times 10^7 \mu\text{l/s}^2$ を超えない加速度で、導管軌道に沿って移動するように加速及び／又は減速させるために構成されている。ピストン面として記載された、好ましいピストンの大きさに関する上述の説明が有効である。

【0061】

全く驚くべきことに、さらに、ここで提案された本発明に係る分注装置を用いた、投与液体、特に水性の投与液体の分注は、それぞれ用いられるピペット先端部から独立していることが明らかになっている。同じ分注パラメータで、1つかつ同一の投与液体に関して、様々なピペット先端部を有する1つかつ同一の分注装置において、常に同じ分注成果が繰り返し得られる。特に、分注成果は、それぞれ分注装置に連結されたピペット先端部の分注空間の呼び体積から独立している。

10

【0062】

本出願において、分注装置の分注空間が問題となる場合、好ましくは、分注空間が分注導管と一体的に構成され得るとしても、交換可能なピペット先端部の分注空間が想定される。

【0063】

従って、専ら投与液体及び分注プロセスの衛生に関する膨大な利点に基づいて、分注装置は、好ましくは、ピペット先端部を取り外し可能に受容するように構成されている。本発明に従う鞭状のピストン運動で機能する、ここで提示された分注装置は、まさに $5 \mu\text{l}$ よりも少ない1回の投与量に関して、ピペット先端部とは無関係に分注成果を得ているので、本発明に係る分注装置では、その分注空間呼び体積が所定の1回の投与量よりもはるかに大きいピペット先端部が用いられ得る。分注装置に取り外し可能に連結され得るピペット先端部は、1回の投与量の少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、特に好ましくは少なくとも50倍、最も好ましくは少なくとも100倍の、分注空間呼び体積を有することが可能である。

20

【0064】

例えば $300 \mu\text{l}$ までの分注空間呼び体積を有する、このような大きなピペット先端部は、 $5 \mu\text{l}$ より少ない1回の投与量だけではなく、 $1 \mu\text{l}$ より少ない、約 50 nl までの1回の投与量も繰り返して吐出することが可能であり、それによって、本発明に係る分注装置の有利なアリコート動作が可能になる。従って、大量の投与液体が、一度に吸引可能であり、多数の吐出プロセスを経て、非常に小さい投与量においても、その間に新たに吸引することなく放出され得る。

30

【0065】

すでに説明したように、本発明に係る分注装置を用いて、非常に高速なアリコート動作が可能であり、当該アリコート動作では、複数の吐出プロセスが実施され、これらの吐出プロセスにおいては、分注体積と逆分注体積とがそれぞれ同じ大きさである。分注空間に受容される投与液体のピペット開口部付近のメニスカスが、吐出精度にネガティブな影響を与える程度にピペット開口部から離れてしまう前に、当該吐出プロセスの数は、好ましくは5から8であることが、有効であると証明されている。

40

【0066】

略任意の複数の直接連続する吐出プロセスを有する、可能な限り正確なアリコートのために、分注装置は、アリコート動作において、複数の吐出プロセスを実施するように構成されており、当該吐出プロセスでは、逆分注体積がそれぞれ、1回の投与量の分だけ、分注体積よりも小さい。この場合、ピペット開口部付近のメニスカスの位置は、アリコートの間に概ね変化しない。

【0067】

それぞれ分注されるべき1回の投与量を、意図的に変更するために、本発明の有利なさらなる発展形態によると、分注方向におけるピストン行程、及び／又は、逆分注方向におけるピストン行程、及び／又は、ピストン速度、及び／又は、ピストン加速度が可変であ

50

ることが規定されている。一般的に、これらのパラメータは、1つ又は複数の分注プロセスに関して設定される。当該パラメータは、後続の分注プロセスに関して、別の1回の投与量が望まれる場合、2つの分注プロセスの間で変更され得る。当該パラメータの内少なくとも1つを設定するために、分注装置は、キーボード及び／又はタッチスクリーン及び／又はマウス等の入力装置を有し得る。

【0068】

ここで提案された分注装置のさらなる利点は、当該分注装置を用いて、上で強調された、 $5\mu\text{l}$ よりも少ない1回の投与量が、繰り返し、正確に分注され得るということだけではなく、分注装置が、基本的に、すでに記載した、 $5\mu\text{l}$ よりも多い1回の投与量の正確な分注を可能とする準同期分注動作においても動作可能であるということにもある。従って、制御装置は、ピストンを、所定の $5\mu\text{l}$ よりも多い1回の投与量を、 $1000\mu\text{l}/\text{s}$ を超えない最高速度で分注するために動かすように構成され得る。この、 $1000\mu\text{l}/\text{s}$ を超えないピストンの最高速度において、投与液体は、必要に応じてわずかな時間差を有して、ピストンと同じ方向に移動し、ピストンを追跡する。ピストンによって掃引された分注体積は、実際に分注された投与液体体積に略一致する。ここでもやはり、好ましくは、上述の、ピストン面を通じて表されたピストンの寸法が有効である。

10

【0069】

本発明に係る分注装置を、同期又は準同期分注動作においても、非同期分注動作においても、動作させる可能性によって、1つかつ同一の本発明に係る分注装置は、 100nl から $100\mu\text{l}$ の範囲、好ましくは 100nl から $1000\mu\text{l}$ の範囲で選択可能な1回の投与量を、呼び体積である所定の1回の投与量に対して2%を超えない体積差で、再現可能に分注するように構成され得る。従って、本発明に係る分注装置は、最大分注体積として、最小分注体積の 10000 倍を分注することが可能である。その際、自明のことながら、例えば上述の下限である 100nl をさらに下回る可能性があることを排除すべきではない。上に挙げた分注体積の範囲に関しては、分注装置の機能性がいずれにしても保証されている。

20

【0070】

好ましくは、移動駆動部はリニアモーターを含んでいる。リニアモーターの使用によって、十分な運動推進力、すなわち十分に高い、実現可能なピストンの加速と、十分に高い、実現可能なピストンの移動速度と、が保証され得る。

30

【0071】

基本的に、リニア駆動部は、ピストンの移動駆動部として、ロッド及び／又はギアを介して、共に動くようにピストンに接続されたロータを有し得る。しかしながら、それによって、望ましくないことに、ピストンと共に移動する質量と、克服すべき摩擦とを増大させてしまう。従って、可能な限り高い運動推進力を供給するためには、ピストン自体がリニアモーターのロータであり、それによって、リニアモーターのステータの電磁界が、ピストンの加速及び減速のために、ピストンと直接相互に作用し合うことが好ましい。

【0072】

ピストン自体が、リニアモーターのロータとして用いられる場合、分注方向及び逆分注方向における完全なピストン運動に関する上述の移動時間は、有利なことに、さらに短縮され得る。その場合、分注プロセスの分注運動及び逆分注運動における完全なピストン運動は、 15ms より短い、好ましくは 12ms より短い時間で行われ得る。

40

【0073】

ピストン自体をロータとして、分注導管内に可能な限り正確に配置し、可能な限り定められた通りに加速及び移動させることを可能にするためには、ピストンが複数の永久磁石を有していると有利であり、当該永久磁石は、導管軌道に沿って連続して、導管軌道に沿った分極方向と、導管軌道に沿って直接向かい合う同種の極と、を備えている。このように配置された永久磁石は、まさに同種の極が向かい合う場所に、非常に正確な磁界を形成し、当該磁界は、ホールセンサによる正確な位置検出だけではなく、ピストン側の磁界を、可変の、特に可動のステータ側の磁界に、効果的に連結することも可能にする。

50

【0074】

分注装置の作業効率を高めるために、分注装置が、複数の平行な分注導管を有すると規定しても良い。当該分注導管は、すでに示唆したように、好ましくは均等な行と列とが直交する格子の結合点に配置されている。その際、ピストンの駆動のためにリニアモーターを使用することによって、すでに詳細に述べた高い運動推進力だけではなく、複数の分注導管を空間的に密に配置することも可能になっている。ある分注導管の、最も近くに位置する平行な分注導管からの距離は、好ましくは12mmより大きくなく、特に好ましくは10mmより大きくない。その際、この距離は、格子寸法と同じである。

【0075】

分注装置は、分注精度を高めるために、ピストン運動を制御するように構成され得る。好ましくは、ピストン運動は、作動ガスの圧力に応じて制御される。そのために、分注導管は圧力センサを備えていて良く、当該圧力センサは、ピストンの投与側端面と分注されるべき投与液体との間における作動ガスの圧力を検出するために、配置かつ構成され得る。好ましくは、圧力センサは、データを伝達するように制御装置に接続されているので、制御装置は、ピストン運動を、圧力センサの検出信号に応じて制御することができる。圧力センサは好ましくは、マイクロ秒の範囲において、好ましくはサブマイクロ秒の範囲において、圧力を検出するように構成されており、それによって、上述した鞭状のピストン運動の正確な制御までも可能になる。

【0076】

本発明のさらなる態様によると、冒頭に挙げられた技術的な課題は、同属の方法によっても解決される。当該方法では、5μmよりも少ない1回の投与量を分注するための、導管軌道に沿ったピストンの移動は、以下のサブステップ：

- －ピストンを、開始位置から分注方向に動かし、その際、1回の投与量の1.4倍以上の大きさの分注体積を、投与側端面で掃引するサブステップと、それに続いて、

- －ピストンを逆分注方向に動かすサブステップと、

を含んでおり、ピストンが分注方向及び逆分注方向においてそれぞれ、ピストン開始位置と、分注方向から逆分注方向に移動方向を反転させるピストンの反転位置との中間に相当する地点に到達する時点と時点との間で、50msより長い、好ましくは30msより長い時間は経過しない。

【0077】

制御側では、冒頭に挙げられた技術的な課題は、同属の方法によっても解決される。当該方法では、5μlよりも少ない1回の投与量を分注するための、導管軌道に沿ったピストンの移動は、以下のサブステップ：

- －ピストンを、開始位置から分注方向に動かすために、制御信号を生成し、その際、1回の投与量の1.4倍以上の大きさの分注体積を、投与側端面で掃引するサブステップと、それに続いて、

- －ピストンを逆分注方向に動かすための制御信号を生成するサブステップと、

を含んでおり、ピストンを分注方向に動かすための制御信号の開始と、ピストンを逆分注方向に動かすための制御信号の終了との間で、50msより長い、好ましくは30msより長い時間は経過しない。

【0078】

好ましくは、上述の境界の間で、20msより長い、特に好ましくは15msより長い時間は経過しない。

【0079】

本発明に係る方法を説明するために、当該方法を実施するように構成された分注装置に関する上述の記載が参照される。さらに、本発明に係る分注装置の、上述の態様は、上述の本発明に係る方法のさらなる発展形態におけるプロセスの進行の開示としても理解されるべきであり、また、その逆も然りであることが指摘される。

【0080】

好ましくは鞭状のピストン運動を実現するために、ピストンの逆分注方向の移動の制御

10

20

30

40

50

は、ピストンの分注方向の移動の制御の直後に行われ、やはり不可避の新たな静摩擦の克服を伴う、移動の反転の死点における不可避の停止を除いて、これらの移動の間に、ピストンが動かずに停止する段階は存在しない。

【0081】

本発明に係るさらなる態様によると、ピストンの鞭状の動きは、分注プロセスの間に、ピストンが、投与液体がピペット開口部を通るように動く方向とは逆の方向に移動することによって実現され得る。好ましくは、この反対方向の移動である、一方でのピストンの移動と、他方でのピペット開口部を通る投与液体の移動とは、ピストンの移動が反転した後で行われる。ここでもまた、対応して構成された分注装置に関する上述の説明が参照される。

10

【0082】

この、ピストンと投与液体との反対方向の移動は、必ずしも行われなければならないものではないということが指摘される。ピストン速度及びピストン加速度が十分に高い場合は、逆分注方向のピストン運動が、投与液体がピペット開口部を通過するように動き始める前に終了していても良い。

【0083】

投与液体が、ピストンの分注方向への移動の間に、ピペット開口部を通過するように動いたかどうかとは関係無く、吐出の際には、所定の1回の投与量が、ピペット開口部から放出される、又は、ピペット開口部を完全に離れる前に、吐出方向から吸引方向へ、ピストンの方向を反転させることができる。

20

【0084】

対応することは、すでに詳細に記載した通り、吸引にも当てはまる。吸引の際、ピストンの吸引方向から吐出方向への方向の反転は、所定の1回の投与量が、完全にピペット開口部を通過する前に、行われ得る。

【0085】

鞭状のピストン運動のさらなる態様は、やはりすでに詳細に示したように、ピストンの、導管軌道に沿った移動の間の最高速度にある。鞭状のピストン運動を得るために、ピストンは、有利には、分注方向及び／又は逆分注方向に、少なくとも $5000\text{ }\mu\text{l/s}$ 、好ましくは少なくとも $10000\text{ }\mu\text{l/s}$ で、かつ、 $25000\text{ }\mu\text{l/s}$ を超えない最高速度で動かされる。ピストン面を通じて表された、上述の好ましいピストンの大きさが有効である。

30

【0086】

同様に、鞭状のピストン運動の態様は、加速及び／又は減速にあり、それによって、ピストンは、所望のピストン速度に到達するか、又は、ピストン速度から減速する。当該方法の好ましい実施形態によると、ピストンは、分注方向及び／又は逆分注方向において、少なくとも $2 \times 10^6\text{ }\mu\text{l/s}^2$ 、好ましくは少なくとも $6 \times 10^6\text{ }\mu\text{l/s}^2$ 、特に好ましくは少なくとも $8 \times 10^6\text{ }\mu\text{l/s}^2$ の加速度で、導管軌道に沿って動くように加速及び／又は減速される。 $5 \times 10^7\text{ }\mu\text{l/s}^2$ を超える加速度では、 $25000\text{ }\mu\text{l/s}$ より高いピストン速度の場合と同じく、分注されるべき量の液体が、望ましくないことに噴霧される危険がある。

40

【0087】

好ましくは、本発明に係る分注方法は、アリコート動作において、投与液体の吸引の後に、複数の吐出プロセスが、それぞれ $5\text{ }\mu\text{l}$ より少ない吐出された1回の投与量で、間にさらなる吸引を挟まずに続くように構成されている。好ましくは、吸引の後で、新たに投与液体が吸引される前に、10から3000の吐出プロセスが続く。3000の吐出プロセスが、間に吸引を挟まずに可能なのは、なぜなら、当該方法は、 $300\text{ }\mu\text{l}$ の分注空間呼び体積を有する、完全に充填されたピペット先端部から、正確に繰り返される100n1の1回の投与量の吐出を許容するからである。

【0088】

好ましくは、ピストンは、分注、特にアリコートの際に、逆分注方向において、ピスト

50

ン開始位置に戻るよう動くか、又は、分注方向においてピストン開始位置の向かい側に変位した終了位置に動かされ、この変位は、それぞれ投与側ピストン面で乗じられ、分注された1回の投与量に相当する。

【0089】

鞭状のピストン運動のすでに記載した態様の全てに共通しているのは、先行技術とは異なり、例えば吐出の際に、逆分注方向、すなわち吸引方向におけるピストンの移動によって、投与液体がピペット開口部を通過してピペット先端部に流入するように移動することにはならないということである。

【0090】

以下に、本発明を、任意の図面を用いて詳細に説明する。示されているのは以下の図である。

10

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】図1aは本発明に係る吐出方法が行われる本発明に係る分注装置の吐出開始前の基本位置にある状態を示した図であり、図1bは図1aの分注装置がピストンの分注運動が完了しピストンが下死点に位置している状態を示した図であり、図1cは1 μ lの1回の投与量の吐出のためのピストン運動が完了した後の図1a及び図1bに係る分注装置を示す図である。

【図2】制御信号の経時的推移と、図1aから図1cの分注プロセスの、制御信号によってもたらされるピストン運動と、を示す概略的なグラフである。

20

【図3】図2の、制御信号のみを示した描写である。

【図4】図2の、ピストンの地点-時間曲線のみを示した描写である。

【発明を実施するための形態】

【0092】

図1aから図1cでは、本発明に係る分注装置が共通して、参照符号10で表されている。当該分注装置は、分注導管12を含んでおり、当該分注導管は、直線状の導管軸として構成された導管軌道Kに沿って延在するシリンダによって形成されている。当該分注導管12には、ピストン14が、導管軌道Kに沿って動くことができるように受容されている。

【0093】

30

ピストン14は、2つのエンドキャップ16を含んでおり（見やすさを考慮して、図1の下側のエンドキャップにのみ、参照符号を付している）、これらのエンドキャップの間には、複数の永久磁石18（この例では、3つの永久磁石18）が受容されている。永久磁石18は、導管軌道Kに沿って選択的な磁界を得るために、導管軸Kに沿って分極しており、互いに向かい合う同種の極で、対を成して配置されている。この配置の結果、ピストン14を始点とする磁界が生じ、当該磁界は、導管軸Kの周囲に可能な限り同形に、すなわち導管軸Kに関して略回転対称になっており、当該磁界は、導管軸Kに沿って、磁界強度の高い勾配を有しているので、同種ではない分極区域が、導管軌道Kに沿って選択的に、交互に交代する。従って、例えばホールセンサー（図示せず）によって、導管軸Kに沿ったピストン14の位置検出の際に、高い位置分解が得られ、外側磁界のピストン14への非常に効率的な連結が得られる。

40

【0094】

エンドキャップ16は、例えば米国コネチカット州ノーウォークにあるエアポートコーポレーション社によって販売されているピストンの材料として知られているような、好ましくは低摩擦の、グラファイトを含む材料から形成されている。当該材料によって生じるわずかな摩擦を、可能な限り完全に使い切るために、分注導管12は、好ましくはガラスシリンダとして形成されているので、ピストン14が導管軌道Kに沿って動く際に、グラファイトを含む材料は、極めて低摩擦に、ガラス表面を摺動する。

【0095】

従って、ピストン14は、リニアモーター20のロータを形成しており、リニアモータ

50

ー 20 のステータは、分注導管 12 を取り囲むコイル 22（ここでは、例として 4 つのコイルのみが示されている）によって形成されている。

【0096】

明確に指摘すべきことに、図 1 a から図 1 c は、単に、本発明に係る分注装置（10）の概略的な縦断面図を示しているに過ぎず、基準として理解されるべきものではない。さらに、複数の部材は、例えば 3 つの永久磁石 18 に 4 つのコイル 22 といったように、任意の部材の数で示されている。実際には、永久磁石 18 の数も、コイル 22 の数も、図示された数より多くても良いし、少なくとも良い。

【0097】

リニアモーター 20、より正確に言うと、そのコイル 22 は、信号を伝達するようにコイル 22 に接続された制御装置 24 によって制御される。コイルに給電するため、及び、コイルによって磁界を形成するための電流の伝達も、信号とみなされる。

10

【0098】

分注導管 12 の投与側端部 12 a には、従来の方法で、ピペット先端部 26 が取り外しできるように取り付けられている。ピペット先端部 26 と、分注導管 12 の投与側長手方向端部 12 a との接続も、同様に、概略的に示されているに過ぎない。

【0099】

ピペット先端部 26 は、その内側で、分注空間 28 を画定しており、当該分注空間は、連結部からは離れた長手方向端部 26 a において、専らピペット開口部 30 を通じてアクセス可能である。

20

【0100】

図 1 に示された吐出プロセスの例では、分注空間 28 に、投与液体 32 が受容されている。これは、同一の分注装置 10 による、準同期分注動作における、従来の吸引プロセスを通じて行われる。

【0101】

ピストン 14 と投与液体 32 との間には、ピストン 14 と投与液体 32 との間で力を伝えるために用いられる作動ガス 34 が、持続的に存在する。

【0102】

作動ガス 34 は、ピペット先端部 26 が完全に空の場合にも、ピストン 14 と投与液体 32 との間に配置されている。なぜなら、ピペット先端部 26 は、投与液体の吸引のために、対応する投与液体ストックに浸されており、この状態において、少なくともピペット開口部 30 には、投与液体のメニスカスが存在しているからである。従って、作動ガス 34 は、分注装置 10 の分注プロセスに関係のあるあらゆる状態において、持続的に、完全に、ピストン 14 と投与液体 32 との間に存在しており、これらを互いに分離している。

30

【0103】

より正確に言うと、作動ガス 34 は、ピストン 14 の投与側端面 14 a との間に存在しており、当該端面は、当該例では、導管軌道 K に関して軸方向において、投与開口部 30 の方を向いたエンドキャップ 16 の端面によって形成されている。

【0104】

図 1 a に示された状態から出発して、以下に、本発明に係る分注装置 10 の吐出プロセスと、実施される吐出方法とを記載する。

40

【0105】

本出願の発明思想の中心点は、ピストン 14 の鞭状の動きである。この鞭状の動きは、すでに詳細に記したように、様々な特徴に表出しており、これらの特徴はそれぞれ、先行技術に対する自身の発明思想を示している。

【0106】

供給された好ましいリニアモーター 20 によって、ピストン 14 は、巨大な運動推進力でもって、導管軸 K に沿って動かされ得る。約 $1\ \mu\text{l}$ の投与液体 32 のような、非常に少量の液体を吐出するために、ピストン 14 は、まず投与開口部 30 に向かって分注方向（ここでは吐出方向）に、迅速に動かされる。制御装置 24 は、リニアモーター 20 のコイ

50

ル22を制御し、それによって、ピストン14は、ピストン14の投与側端面14aが行程Pに沿って、所定の1回の投与量36（図1cを参照）の数倍、例えば20倍を掃引する程度に大きい行程Pを実施する。ピストンは、図1bに示された位置では、その分注方向の動きの下死点に存在しており、その後すぐに、ピストン14は、逆分注方向（矢印Gを参照）に移動するように駆動される。ここでは、逆分注方向は吸引方向であり、吸引方向において、ピストン14の動きが、ピストン14と投与液体32との間の作動ガス34の圧力の低下をもたらす。

【0107】

ピストン14の分注方向の動きの持続は、10msに満たない。ピストン14がその下死点に到達する際、ピペット先端部26からは、まだ一部も、投与液体32は離れていない。

10

【0108】

ピストンは、分注方向において、例えば約 $10000\mu\text{l}/\text{s}$ の最高速度で動き、 $8\times 10^6\mu\text{l}/\text{s}^2$ までの加速度で加速し、再び減速する。とは言え、この最高速度は、短時間のみ生じるものである。これは、ピストンが、その投与側端面14aが分注運動の間に、1回の投与量36の約20倍の体積、すなわち約 $20\mu\text{l}$ を掃引するという上述の場合において、この分注運動のために約6msから8msを必要とするということを意味している。

【0109】

投与液体32は、ここでは、このピストン運動を追跡するには不活性すぎる。その代わりに、ピストン14によって、圧力上昇パルスが、作動ガス34を通じて、ピペット先端部26内の投与液体32に伝達される。図1bに示された描写から出発して、ピストン14は、可能な限り迅速に、逆分注方向に戻るよう加速し、逆分注方向への移動行程Gは、この場合、分注方向の動きの行程Pよりも小さいので、端部側のピストン面14aが、逆分注方向への動きの間に、掃引された分注体積よりも1回の投与量36の分だけ小さい逆分注体積を掃引する。

20

【0110】

しかしながら、必ずしもそうでなくても良い。逆分注体積は、分注体積と同じ大きさであっても良い。しかしながら、1回の投与量36の分だけ減少した逆分注体積は、ピペット開口部付近のメニスカスの位置が分注後にも変わらないので、特にアリコート動作において有利である、という利点を有している。

30

【0111】

図1cに示された、分注プロセス終了後の分注装置10の最終位置において、投与側端面14aは、結果として生じた行程Hの分だけ、図1aの開始位置から離れており、図示された例では、結果として生じた行程Hと乗じられたピストン14のピストン面は、1回の投与量36に相当する。

【0112】

逆分注方向の動きも、上述の最高速度で行われるので、この動きも、約6msから8msを必要とする。静摩擦限界を克服することによって生じ得る、付加的な下死点での滞留時間と、ピストン14の目標位置の周囲で場合によって生じ得る、ピストン14の移動のオーバーシュートとを含めると、図1cに示したような最終位置に到達するまでのピストン運動は全体で、約14msから30msで行われる。

40

【0113】

分注方向から逆分注方向にピストンの移動が反転した後でようやく、所定の1回の投与量36が液滴の形状で、ピペット開口部30から放出される。この液滴は、延長されたと考えられる導管軌道Kに沿って、ピペット開口部30の下側に置かれた、容器又はウェル等の投与対象まで移動する。

【0114】

ピペット先端部26は、1回の投与量を大幅に上回る分注空間呼び体積を有し得る。

【0115】

50

ピストン 14 の逆分注方向の移動は、やはり迅速に行われるので、投与側端面 14 a から、分注体積 28 内の投与液体 32 には、減圧パルスが伝達される。

【0116】

分注方向におけるピストン運動の圧力上昇パルスは、圧力インパルスの急勾配の立上りエッジを形成し、その急勾配の立下りエッジは、逆分注方向におけるピストン運動の減圧パルスを形成している。各ピストン運動が時間的に短ければ短いほど、各ピストン運動に割り当てられた圧力変更パルスのエッジは急勾配になる。これら 2 つの反対の意味で作用する圧力変更パルスは、急勾配のエッジを有する「硬い」圧力パルスを決定することができる。

【0117】

このように形成された「硬い」圧力インパルスの衝突は、極めて正確に再現可能な分注成果につながる。

【0118】

驚くべきことに、ここで提示された分注プロセスは、選択されたピペット先端部 26 の大きさとは無関係に、特に吐出に関するものである。同じ上述のピストン運動は、約 50 μ l の分注空間呼び体積の、明らかに比較的小さいピペット先端部の場合でも、同じ作動ガスと同じ投与液体とが、引き続き分注パラメータを変更せずに用いられるという前提で、正確に同じ結果につながるであろう。

【0119】

従って、本発明に係る分注装置と、本発明に係る分注方法とは、ピペット先端部 26 に受容された大きな投与液体 32 のストックから液体をアリコートするために極めて適している。また、多くのアリコート周期にわたって、分注装置 10 の分注挙動は、条件が同じであれば変化しない。従って、本発明に係る分注装置 10 の分注挙動は、分注導管 12 に連結されたピペット先端部 26 の充填度とも無関係である。

【0120】

図 1 c に示唆されているように、圧力センサ 38 は、分注導管 12 内部における圧力、すなわち投与液体 32 と、ピストン 14 の投与側端面 14 a との間における作動ガス 34 の圧力を検出することが可能であり、信号線を通じて、制御装置 24 に伝達することができる。従って、対応して高速の圧力センサ 38 を用いる場合、上述の鞭状のピストン運動を実施するために、作動ガス 34 の圧力に依存するピストンの動きを制御することさえ可能である。

【0121】

このピストンの動きは、慣性質量ゆえに、動きを根拠付ける制御信号に、完全に正確に従うことはできない可能性がある。原動力が大きい位置において、つまり移動方向が分注方向から逆分注方向に反転する際、また、ピストンが停止する際にも、ピストンはオーバーシュートする傾向を有し得る。疑わしい場合、決定的なのは、動きを根拠付ける制御信号であり、当該制御信号は、目標となる動きのイメージである。

【0122】

図 2 には、概略的に、かつ、単に例示的に、制御信号の経時的推移 40（実線）と、ピストン 14 の運動の経時的推移 42（破線）と、が示されており、これらは、図 1 a から図 1 c の分注プロセスにおいて存在し得るものである。

【0123】

分注プロセス開始の際のピストンの現在位置、すなわち図 1 c に示されたピストン位置は、図 2 では、ゼロ点ラインとして選択されている。

【0124】

図 2 のグラフの x 座標は、時間をミリ秒の単位で示しており、10 ms ごとのグリッドが選択されている。

【0125】

y 座標は、体積をマイクロリットルの単位で示しており、ピストン 14 の地点-時間曲線 42 に関して、y 座標軸の体積は、ピストン 14 の投与側端面 14 a によって掃引され

10

20

30

40

50

た体積を表している。

【0126】

グラフ40の制御信号は、電気信号ではあるが、ピストン14の目標の地点－時間曲線と解釈され得るものであり、従って、同様に、ピストン14の投与側端面14aによって掃引された目標体積という意味で、マイクロリットルの単位で記載され得る。

【0127】

制御信号40は、矩形信号であり、時間 $t = 0\text{ ms}$ の時点で、 $0\text{ }\mu\text{ l}$ から $-20\text{ }\mu\text{ l}$ にまで、つまり1回の投与量36の20倍、変化する。マイナス符号は、移動方向から生じている。ピストン14の投与側端面14aが、ピペット開口部30の方へ移動する際に掃引される体積はマイナスであり、ピペット開口部から離れる方に移動する際に掃引される

10

【0128】

5ms後には、矩形制御信号40は $-1\text{ }\mu\text{ l}$ まで戻るので、制御信号40は、すでに図1aから図1cに関連して記載したように、 $20\text{ }\mu\text{ l}$ の目標分注体積と、 $19\text{ }\mu\text{ l}$ の目標逆分注体積とを示しており、これらは5ms以内に掃引されるべきである。

【0129】

ピストン40は、矩形制御信号40に自然に正確に従うことはできない。なぜなら、矩形制御信号は、制御信号40の立下りエッジ（分注体積を示す）と立上りエッジ（逆分注体積を示す）とに従うために、略無限の高速運動を必要とし得るからである。

20

【0130】

克服されるべき摩擦力と、やはり克服されるべき慣性質量、及び、例えば作動ガスに加えられるべき仕事といった、その他の付加的な影響と、によって、ピストン14は、0msにおいて制御信号が開始した後、約1msで動き始めるが、ピストン14がその移動方向を迅速に反転させる下死点に到達するためには、さらに約4msを必要とする。

【0131】

これは、ピストン14は、制御信号40が $-1\text{ }\mu\text{ l}$ の最終値に到達した際に、その下死点に到達するということを意味している。

【0132】

慣性質量ゆえに、分注方向におけるピストン運動は、わずかにオーバーシュートするので、投与側端面14aは、移動方向の反転が行われるまでに、制御信号40によって実際に指示された $-20\text{ }\mu\text{ l}$ だけではなく、実際に約 $-22.5\text{ }\mu\text{ l}$ を掃引することが可能である。

30

【0133】

図2の曲線42から認識されるように、ピストン14は、約8msの時点でその目標位置に到達するが、著しくオーバーシュートし、制御信号の開始後、実際に約29ms後に初めて、その目標最終位置に到達し、停止する。

【0134】

しかしながら、図示された、逆分注方向におけるピストン運動の終了近くのオーバーシュートは、実際に分注される投与液体量には、何ら影響を与えない。

40

【0135】

図3には、制御信号曲線40のみが新たに示されている。すでに概略的に言及したように、制御信号40の積分は、分注方向におけるピストン運動をもたらす制御信号（部分）の開始から、逆分注方向におけるピストン運動をもたらす制御信号（部分）の終了までの時間にわたって、このように制御された分注プロセスにおいて実際に分注された投与液体量の大きさである。当該積分は、制御信号40によって、上述の時間制限内に画定された面に相当する。この面は、図3では、面44として斜線で示されている。この面は、制御信号40が出発している、体積のゼロ線まで到達している。従って、制御信号が実際にゼロ線まで戻っているか、又は、1回の投与量36の分だけ分注方向に変位して終了しているかは、些細なことである。

50

【0136】

制御信号40によって画定される面44と、実際に分注される投与液体量との間の正確な関係は、様々な液体クラスに関して、非常に容易に、経験的に確定され、データ記憶装置に保存される。

【0137】

図4には、制御曲線40は示されておらず、ピストン14の地点-時間曲線42のみが示されている。参照符号46及び48は、 $0\mu\text{l}$ であるピストン14の開始位置と約 $-22.5\mu\text{l}$ である移動方向の反転点との間における、ピストン14の「中間地点」を示している。従って、中間地点は約 $-11.25\mu\text{l}$ になる。

【0138】

分注方向への移動に際する中間地点の通過と、逆分注方向への移動の間の中間地点の新たな通過との間における、例えばピストン14の基準点としての投与側ピストン面14aの地点-時間曲線によって表される、ピストン14の地点-時間曲線の時間的積分もまた、ピストン運動で実際に分注された1回の投与量36の大きさである。この積分によって形成された面は、図4において、面50として斜線で示されている。面50の表面積は、図3の面44の表面積と同様に、実際に分注された1回の投与量36の大きさである。しかしながら、面50の表面積と実際に分注された1回の投与量36との間の関係は、面44の表面積と1回の投与量36との間の関係と異なっても良い。この関係も、様々な液体クラスに関して、容易に、経験的に決定され、分注装置のデータ記憶装置に保存される。

【0139】

従って、 $5\mu\text{l}$ より少ない、非常に少量の1回の投与量36が、数 $100\mu\text{l}$ という大きな分注体積を分注することが可能である分注装置と同じ分注装置10を用いて、極めて高い再現精度で分注される。

【符号の説明】

【0140】

- 10 分注装置
- 12 分注導管
- 12a 投与側端部
- 14 ピストン
- 14a 投与側端面
- 16 エンドキャップ
- 18 永久磁石
- 20 リニアモーター
- 22 コイル、ステータ
- 24 制御装置
- 26 ピペット先端部
- 26a 長手方向端部
- 28 分注空間、分注体積
- 30 分注開口部、ピペット開口部
- 32 投与液体
- 34 作動ガス
- 36 1回の投与量
- 38 圧力センサ
- 40 制御信号
- 42 ピストン14の地点-時間曲線
- 44 面
- 46 開始位置
- 48 反転位置
- 50 面

10

20

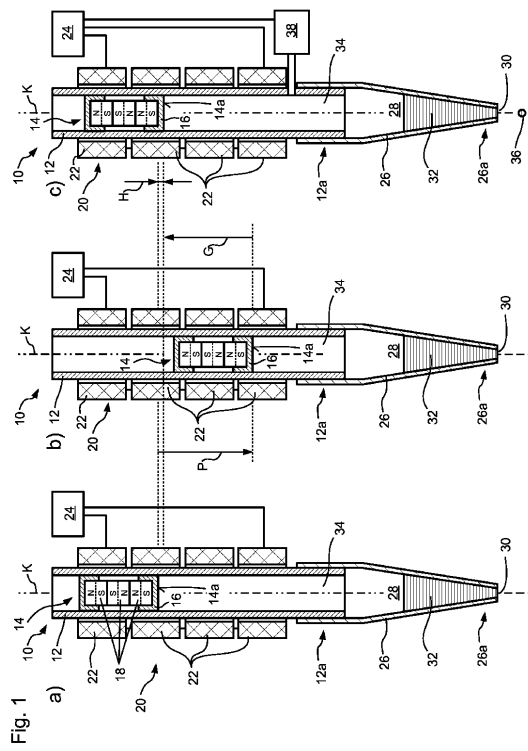
30

40

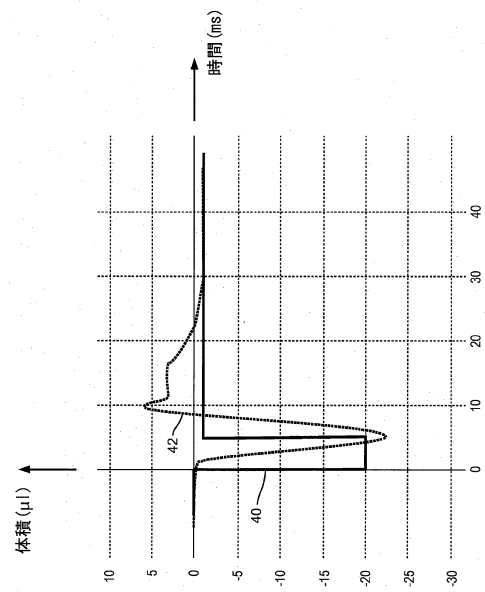
50

G 逆分注方向
H 行程
P 分注方向
K 導管軌道

【図 1】



【図 2】



【図 3】

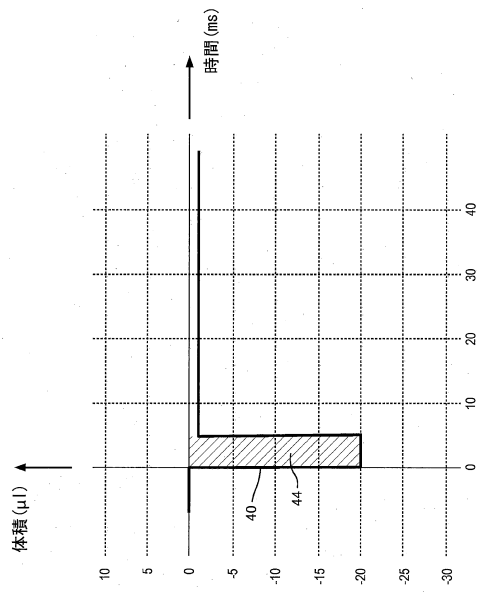


Fig. 3

【図 4】

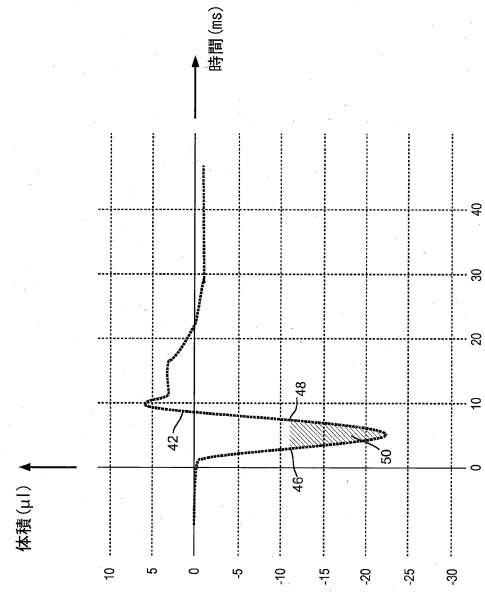


Fig. 4

フロントページの続き

(72)発明者 フリードリーン・ギゼル
スイス・８１３４・アドリスヴィル・ツヴェンギヴェーク・６

審査官 島田 保

(56)参考文献 米国特許出願公開第２００６／００７１９７３（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１３－５１６６１８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１１／０８３１２５（ＷＯ，Ａ１）
特開２００９－２１０３５４（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－０２５９５３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 3 5 / 0 0 - 3 7 / 0 0
G 0 1 N 1 / 0 0 - 1 / 4 4