

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4602154号
(P4602154)

(45) 発行日 平成22年12月22日(2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日(2010.10.8)

(51) Int.Cl.

GO 1 N 35/10 (2006.01)

F 1

GO 1 N 35/06
GO 1 N 35/06D
E

請求項の数 10 外国語出願 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2005-141507 (P2005-141507)
 (22) 出願日 平成17年5月13日 (2005.5.13)
 (65) 公開番号 特開2005-326421 (P2005-326421A)
 (43) 公開日 平成17年11月24日 (2005.11.24)
 審査請求日 平成20年2月29日 (2008.2.29)
 (31) 優先権主張番号 04076436.7
 (32) 優先日 平成16年5月14日 (2004.5.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCHE
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピペットニードルで液体を分注する方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ピペットニードルと容器に入っている液体とを接触させることなくピペットニードルによりある液体容量を容器の中に分注する方法であって、

(a) ピペットニードル(11)の送達先端部(22)のところに、付着力によってその先端部に保持されている液滴(17)を形成させること、および

(b) 電気機械変換器(32)を電気的励振パルス信号(26)で励振させることにより達成される波動集束であって、その信号を電気機械変換器(32)に加えてピペットニードル(11)を、ピペットニードルの先端部のところに集束されるようそのピペットニードルの波動分散特性から計算されるある所定の波動成分をもつ、ピペットニードル中を伝播して行く機械的波動のパルスで機械的に励振させることにより達成される波動集束により、ピペットニードル(11)の送達先端部のところに機械的波動を集束させて、送達先端部からの液滴(17)の放出を引き起こすピペットニードルの先端部のところにおける集束入射波動と反射波動の重なりをつくることで、この液滴(17)を送達先端部(22)から放出させること、
を含み、

前記機械的波動のパルスは、それぞれがその個々の波動分散特性をもつ種々の伝播モードのパルスであり、これらのパルスがピペットニードル(11)の先端部のところに集束させられ、重ねられる上記方法。

【請求項 2】

前記励振パルス信号(26)がピペットニードル(11)の長さおよび波動分散特性に合うよう

10

20

にされている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記励振パルス(26)が、

(a) 実際の実験では集束パルスがつくりだされ、それによって、ピペットニードル(11)の送達先端部(22)のところに形成された、そこに付着力によって付いている液滴(17)が放出させられることになるところであるスポット(22)にシミュレーションで加えられる機械的パルスの、毛細管形状をしたピペットニードルの一部分の壁の中を通る伝播を有限差分法によりシミュレーションするステップ、

(b) 実際には機械的励振パルスがピペットニードル(11)に加えられることになるところであるスポット(24)にシミュレーションで現われる機械的パルスに対応する電気的パルス信号(25)を記録するステップ、および

(c) 実際には電気機械変換器(32)に加えられることになる励振パルス信号(26)であって、ステップ(b)で得られた記録信号(25)の時間反転により計算されるこの励振パルス信号(26)を計算するステップ、

によりつくりだされる請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ピペットニードルと容器に入っている液体とを接触させることなくピペットニードルによりある液体容量を容器の中に分注するためのマイクロピペット装置であって、

(a) 送達先端部を含む第 1 の末端部、および、正または負の圧力源に接続された第 2 の末端部を有しているピペットニードル(11)、

(b) このピペットニードル(11)と、ピペットニードルの第 2 の末端部を含むピペットニードルの第 1 の部分のところで機械的に接続されている電気機械変換器(32)（ニードルの第 2 の部分は、第 1 の部分と送達先端部までの間に延びている）、および

(c) 励振パルス信号(26)をつくりだすための電気信号発生手段(33)であって、その信号を電気機械変換器(32)に加えてピペットニードル(11)を、電気信号発生手段(33)がつくりだす、ピペットニードルの末端先端部のところに集束されるようそのピペットニードルの波動分散特性から計算されるある所定の波動成分をもつ、ニードル中を伝播して行く機械的波動のパルスで機械的に励振させ、それによってこのピペットニードルの送達先端部に形成された液滴(17)の放出を引き起こすための電気信号発生手段(33)、

を有し、

前記機械的波動のパルスは、それぞれがその個々の波動分散特性をもつ種々の伝播モードのパルスであり、これらのパルスがピペットニードル(11)の先端部のところに集束せられ、重ねられる上記装置。

【請求項 5】

前記電気信号発生手段(33)が、ピペットニードル(11)の長さおよび波動分散特性に合うようにされている励振パルス信号(26)をつくりだす、請求項 4 に記載のマイクロピペット装置。

【請求項 6】

前記電気機械変換器(32)が圧電変換器である請求項 4 に記載のマイクロピペット装置。

【請求項 7】

前記圧電変換器(32)は円筒形状であり、前記圧電変換器(32)が前記圧電変換器の径方向に偏極している請求項 6 に記載のマイクロピペット装置。

【請求項 8】

前記圧電変換器(32)は円筒形状であり、前記圧電変換器(32)が前記圧電変換器の軸方向に偏極している請求項 6 に記載のマイクロピペット装置。

【請求項 9】

前記圧電変換器(32)に加えられる励振パルス信号(26)が、ニードル(11)内で主に径方向の液体変位を引き起こすように設定されている、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のマイクロピペット装置。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記圧電変換器(32)に加えられる励振パルス信号(26)が、ニードル(11)内で主に軸方向の液体変位を引き起こすように設定されている、請求項6～8のいずれか1項に記載のマイクロピペット装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピペットニードルと容器に入っている液体とを接触させることなくピペットニードルによりある液体容量を容器の中に分注する方法に関する。 10

【0002】

本発明はさらに、ピペットニードルと容器に入っている液体とを接触させることなくピペットニードルによりある液体容量を容器の中に分注するためのマイクロピペット装置にも関する。 10

【背景技術】

【0003】

液体ピペット操作は、医用診断目的で検査されるサンプルの自動分析における1つの重要な機能である。ピペット操作の修得は、正確で、迅速で、安価で、環境に合った分析を行うための基本的な要件である。必要とされる精度で液体容量をナノリットルやマイクロリットルのオーダーでピペット操作できるピペット装置に対するニーズが存在する。 20

【0004】

非常に少量の液体容量の分注では、ピペットニードルと固体表面またはその分注される容量が加えられる他方の液体との接触が必要である。これは、分注されることになる少量の液体容量をピペットニードルに保持している付着力が、この小容量の重量よりも大きいからである。つまり重量単独では、ピペットニードルの先端部に付着力によって付いている液滴を放出させるのには充分でない。医用診断に使用される分析器の先行技術における自動ピペット装置では、分注されることになる液体の液滴がそれゆえ、サンプルまたは試薬であり得る他方の液体との接触にもっていかれ、それによってその他方の液体の中に送達される。間違った分析結果を避けるためには、容器中の液体とのこのような接触のたびにピペットニードルを洗浄する必要があるが、これは長い時間を要す。 20

【0005】

先行技術によれば、分注されるべき液体の送達は、ピペットニードルの先端部と、この分注される液体を受け入れる容器に入っている液体との接触によってのみ達成されることがある。しかしながら一部の用途では、ピペットニードルの先端部とこの分注される液体を受け入れる容器に入っている液体とを接触させることなく液体を分注するのが望ましいことがあるが、その理由は、この場合、各分注操作の後にニードルの洗浄がもはや必要とされないと考えられるからである。これは例えば、液体サンプルのアリコートを複数の容器に入っている液体に分配しなければならない場合である。この場合アリコートを複数の容器に分配する時間は、各アリコートを分注した後ピペットニードルを洗浄する必要がないので、相当に短縮されると考えられる。 30

【0006】

図1に、非常に少量の液体アリコートの異なる複数容器への先行技術による分注動作を示す。図1に示すように、容器12に入っている液体のサンプルを採取するのに、また連続してそのサンプルのアリコートを異なる容器13および14に分注するのにピペットニードル11が使用される。このような各分注動作に対してニードル11先端部は、このアリコートを受け入れる容器13および14に入っている液体に接触しなければならない。上述した理由から、ニードル11は、このような各分注動作の後、アリコートを異なる容器に分注する前に洗浄しなければならない。図1に、ピペットニードルの洗浄位置15および16を示す。図1では、矢印は、上述した分注操作の際のピペットニードルの動きの方向を表わす。 40

【0007】

例えば液体内で圧力パルスを発生させ、このパルスが、分注されるべき液体が入っている容器の一方の末端部を閉じるノズルに向かって伝播して行くインクジェットプリンター 50

で液滴を分注することもできる。この容器内面からノズルへの変わり目における断面積の減少により、少量の液体容量が強く加速され、この結果この容器から1個の液体液滴がノズルを通して放出される。インクジェットプリンターによりつくりだされる液滴の大きさは、5ピコリットルから500ピコリットルの範囲に在り、この大きさは液体の特性およびノズルの大きさによって決まる。分注される液体の重量によってのみつくりだされる液滴はもっと大きい。重力（すなわち液滴の重量）のみにより液滴を分注するのに外径が10マイクロメーターの断面をもつピペットニードルを使用する場合、分注される液体が水溶液である場合は各液滴の大きさは30ナノリットルになると考えられる。

【0008】

インクジェットの原理により液滴を分注するのには、ノズル中での液体容量の非常に強い加速が必要である（最大 10^5 gの加速）。500ピコリットルの液滴を放出するのに必要とされるエネルギーは約 10^{-8} ジュールのエネルギーである。インクジェットプリンターで使われるタイプのノズルは、医用分析の目的でサンプルを分析する分析器のピペットニードルの一部とはなり得ない。その理由は、ピペットニードルの構造は、ピペットニードルの必要とされる十分な洗浄を必要とするだけ何回でも可能とすべきで、このピペットニードルの構造中におけるノズルの存在はこれを不可能にすると考えられるからである。ピペットニードルが満たすべきその他の要求事項は以下のとおりである。

【0009】

- ・液体容器の蓋を突き通すのに適したものでなければならない。
- ・細長い形状でなければならず、また液体容器中を深く進入するのに十分長くなくてはならない。

【0010】

ピペットニードルについてのこれらの必要とされる要件の全ては、ニードルについての重要な要件がピペットニードルの意図されている使用によって決定され、それらは変更することができないことを示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の課題は、ピペットニードルの先端部から液体液滴を非接触で分注することを可能とする、特に通常の洗浄手段で洗浄することできちんときれいにすることができるピペットニードルの使用を可能とする、また容器の蓋を突き通すのに適している上述した類の方法および装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の第1の態様によれば、上述した第1の課題は請求項1に記載の方法で解決される。好ましい実施形態は請求項2および3に記載されている。

【0013】

本発明の第2の態様によれば、上述した第1の課題は請求項4に記載の方法で解決される。好ましい実施形態は請求項5～10に記載されている。

【発明の効果】

【0014】

本発明による方法および装置は以下の利点を有する。

【0015】

・本方法は、ピペットニードルの構造中にノズルを包含させることなく非接触の液滴分注を可能とする。従ってピペットニードルの十分な洗浄が可能である。

【0016】

・本方法で達成される技術的効果の到達、特にピペットニードルの送達先端部における機械的波動の集束は、ピペットニードルの特定の形状要件を全く必要としないしましたそれに依存もしない。つまり本方法は、様々な形状や寸法のピペットニードルを使用しても上記効果を達成することが可能である。

10

20

30

40

50

【0017】

・ピペットニードルからの液滴の放出は圧電動作素子の使用により達成され、可動部品の使用を全く必要としない。

【0018】

・圧電変換器およびピペットニードル中に入っている液体をも包含する全体システムはFD Mコードによりシミュレーションすることができる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0019】**

本発明を次にその好ましい実施形態について添付の図面を参照しながら説明する。これらの実施形態は本発明の理解を助けるためのものであり、限定するものととるべきでない。

10

【0020】**本発明による非接触液体分注方法の実施形態**

以下に図2~12を参照しながら本発明による方法を説明する。この方法は、ピペットニードルと容器に入っている液体とを接触させることなくピペットニードルにより容器の中に液体容量を分注するのに適している。

【0021】

図2に示されているように、分注されることになる液滴容量に対応する液体容量17が、ピペットニードル11の内側に入っている液体に圧力をかけることによりピペットニードル先端部22のところに形成される。ピペットニードル11の先端部22に付いたこのようにして形成された液滴は付着力により保持される。以下に説明する方法を実施することにより、容量17は、容器13に入っている液体に送達され、それによってそれに加えられる液滴18として、ニードル11先端部から放出される。液滴18は、ニードル11と容器13に入っている液体とが接触することなく送達されることに注目すべきである。

20

【0022】

図3は、図2に描かれている方法による液滴18、19のそれぞれ異なる容器13、14への連続分注を図説するものである。

【0023】

本発明は、ピペットニードル11の円筒状の壁が機械的波動伝導の分散媒質であるという事実を利用するものである。このピペットニードルの波動分散特性により、ピペットニードルの第1のポイント（励振ポイント）に加えられ、ニードルの円筒状壁の中を伝播していく機械的波動は、その波動の周波数によって決まる速さでニードル先端部に向かって進んで行く。

30

【0024】

このピペットニードルの上述した波動分散特性をもたらす物理的真相は以下のように説明することができる。

【0025】

ティモシェンコ梁理論 (Graff, K. F., Wave Motion in Elastic Solids, Ohio State University Press, 1975を参照されたい) に従う単純梁の場合は、そのような梁の波動分散特性により、この梁の中を伝播していく機械的波動の位相速さは、その機械的波動周波数の函数である。図18に、上述したティモシェンコ梁の波動分散特性、すなわちそのような場合位相速さが周波数の函数としてどのように変わるかを示す。図18によれば、高い周波数をもつ機械的波動は梁の中を、低い周波数をもつ機械的波動よりも速い位相速さで伝播し、またより速い集団速度をもつ。これは、高い周波数をもつ機械的波動は、低い周波数をもつ機械的波動よりも速く進むことを意味する。

40

【0026】

図19は、位置x=1m、すなわち機械的励振が加えられる梁のポイントから1mの距離のところにおける振幅=1の正弦信号の1周期に対応する横変位パルスを表わすものである。

【0027】

図19に示されている横変位パルスを得るために、梁の励振ポイントに、図20により表

50

される信号に対応する機械的励振を加えることが必要である。このような信号は、図18に示されている波動分散特性を用いて、例えばDoyle, J.F., *Wave Propagation in Structures*, Springer, New York, 1989に記載されているフーリエ変換に基づく周知の方法を用いて周波数空間でコンピュータ計算される。

【0028】

図20は、励振信号の低周波数成分は、その波動速さが遅いので最初に送出されなければならないことを示すものである。これは、機械的構造体の波動分散特性を利用してパルスを集束させる、本発明により用いられる基本原理である。すなわち比較的長いパルスが、梁の波動分散特性により、例えば本発明が提案するように液滴を放出させるのに用いることができる短いパルスに変形される。

10

【0029】

機械的波動を伝導させる媒質として梁(ビーム)の代りに円筒が使用される場合は、その励振信号をコンピュータ計算するのに必要である波動分散特性は、波動伝播に関する書物例えばGraff, K. F., *Wave Motion in Elastic Solids*, Ohio State University Press, 1975に載っている。円筒では種々の伝播モードがあり、各モードはそれ独自の波動分散特性をもっている。この特性は、所望の集束効果を得るために加えて用いることができる。この種々のモードのパルスの互いに関しての好適な時間遅れをもたらし、それによって所望の場所においてその種々のモードに対応するパルスの重なりを得ることによりさらなる集束効果が獲得可能である。

【0030】

20

本発明による方法の好ましい実施形態によれば、それぞれがその個々の波動分散特性をもつ種々の伝播モードのパルスが、ピペットニードル(11)の先端部のところに集束させられ、重ねられる。これは、例えばこの種々のモードのパルスの互いに関しての好適な時間遅れをもたらし、それによってこの種々のモードに対応するパルスの重なり、および、ピペットニードル(11)の先端部のところにおけるこれらパルスのエネルギーの集束を得ることにより達成される。

【0031】

本発明に従って、上述した機械的波動の伝導に使用されるピペットニードルの部分を図4~9に示す。この部分は毛細管様円筒形状をしている。

【0032】

30

本発明によれば、適切な機械的励振複合パルスが、液滴が放出されるところであるニードル送達先端部22からある距離のところにあるピペットニードルのポイント24のところに加えられる。この励振パルス、および、ニードル11、このニードル中の液体、および励振パルスをつくりだすための手段例えばニードルに接続された圧電変換器を有してなる機械的システムは、励振パルスが、ニードルの液滴送達先端部22に同時に到着する周波数成分をもち、それによってその先端部のところに機械的エネルギーの最大値ができるよう設定される。別の言い方をすると、この設定は、上述した機械的システムによる励振パルスの伝導により機械的波動がピペットニードルの先端部22のところに集束させられ、この集束波動のその先端部のところにおける反射により、付着力によってそこに保持されていた液滴の放出が引き起こされるようにということである。

40

【0033】

本発明によれば、ある所定液体容量をニードルから押し出し、それによってピペットニードルの送達先端部22に液体メニスカスを形成させることで液滴17がピペットニードル11の送達先端部22のところに形成される。この後、上述した機械的波動の伝導を、例えば以下のやり方のうちのどれか1つで行うことができる。

【0034】

- 1) ニードルにポイント24のところで機械的励振パルスを加える。このパルスはニードル1の円筒状の壁に主に軸方向の変位を引き起こすもので、ニードルの送達先端部22のところに集束される。このパルスのニードル送達先端部22のところにおける反射により液滴17がその先端部から放出させられる。

50

【0035】

2) ニードル11に機械的励振パルスを加える。このパルスはニードルの円筒状の壁に主に径方向の変位を引き起こすものである。ニードル11の円筒状壁とニードルの中に入っている液体との機械的カップリングにより、ニードル内の液体も変位され、この励振パルスの伝播によってニードルの送達先端部22に向かって推進される。この液体変位、および、ピペットニードルの送達先端部22のところにおける励振パルスの集束と反射により液滴17がその先端部から放出される。

【0036】

つまり上述した液体分注方法は基本的に以下を含んでなる。

【0037】

- (a) ピペットニードル11の送達先端部22のところに、その先端部に付着力によって保持されている液滴17を形成させること、および
 (b) ピペットニードル11の先端部22のところに機械的波動を集束させることにより液滴17を先端部22から放出させること。

【0038】

好ましい実施形態では、この液滴の放出は、パルス波動がピペットニードルの先端部のところに集束させられる成分をもつ励振パルスによりニードルを機械的に励振させることで達成される。ピペットニードルの送達先端部のところにおける集束入射波動と反射波動の重なりにより液滴の先端部からの放出が引き起こされる。以下に説明するように、この励振パルスの好適な波動成分は、シミュレーション法により得られる。

【0039】

本発明による方法を実施するのに好適な波動成分をもつ励振パルスの発生方法の実施形態
 本発明による方法を実施するのに好適な成分または構成をもつ励振パルスをつくりだすためには、液体で満たされたニードル、および、そのニードルと機械的に接続されている圧電作動器を有してなるシステム中のある所望の集束パルスの波動伝播が有限差分法 (FD M: Finite Difference Method) によりシミュレーションされる。その後、その所望集束パルスを得るのに好適な構成をもつ励振パルスが時間反転法により計算される。

【0040】

上述した波動伝播をシミュレーションするためには、液体で満たされた、圧電変換器に機械的に接続された軸対称型円筒の場合についてFDMコードが書き込まれる。このFDMコードは、文献 : Tobias F. Leuteneggerの卒業論文、標題「時間反転数値シミュレーション法を用いた円筒状構造体中の欠陥の検出 [Detection of defects in cylindrical structures using a time reverse numerical simulation method]」(Swiss Federal Institute of Technology [Zurich, Switzerland] において提出された卒業論文、第14833号、2002年) に記載されているコードに基づくものである。

【0041】

このFDMコードは、二次中心差分、いわゆる空間と時間におけるディスクリート化(非連続化)をするのに用いられている交差グリッド [staggered grid] でプログラムされている。液体は、音波伝導性流体としてモデル化されている。このように、システム全体の挙動をシミュレーションすることができる。このFDMコードにより、所望のエネルギー集束に必要な励振パルスが、時間反転法を利用してコンピュータ計算される。この方法の原理は、ピペットニードルの一部分 (この一部分は毛細管様円筒形状をしている) が示されている図4~12を参照にして以下のように説明される。

【0042】

- ・ ピペットニードルを用いた実際の実験がFDMコードで記載 / シミュレーションされる。
 機械的励振パルスがニードルに加えられるところであるスポット24、および、この機械的パルスが集束させられるべきところであるスポット22が画定される。

【0043】

- ・ このFDMコードで、実際の実験ではこの機械的パルスが集束させられるべきところであるスポット22のところに1つの所望集束パルス21が励振パルスとして加えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

・この機械的波動の伝播が、実際の実験では機械的励振パルスがニードルに加えられるところであるスポット24をこの励振パルスが通過するまでに亘る時間間隔に亘ってシミュレーションされる。

【 0 0 4 5 】

・全ての方向における変位が、実際の実験では機械的励振パルスがニードルに加えられるところであるスポット24のところである時間間隔に亘って信号25として記録される。

【 0 0 4 6 】

・実際の実験では機械的パルスが集束させられるべきところであるスポット22のところに所望の集束パルス21を得るためにには、この記録信号25が時間に関して反転されて、実際の実験では機械的励振パルスがニードルに加えられるところであるスポット24のところに加えられなければならない励振信号である信号26がつくりだされる（図7～9を参照されたい）。

10

【 0 0 4 7 】

上述した計算の結果得られるものが、圧電変換器に加えられることになる電気信号26である。この信号は、函数発生器により発生される。大きい方の表面に電極をもつ（径方向電場）、径方向に偏極した圧電性円管は主に径方向の変位を発生する。大きい方の表面に電極をもつ（径方向電場）、軸方向に偏極した圧電性円管は主に軸方向の変位を発生する。つまりピペットニードルにおける所望の変位の発生は、好適な圧電変換器を選択することで得ることができる。

20

【 0 0 4 8 】

図17に、ニードルの円筒状本体中における波動伝播のシミュレーション、および、そのシミュレーションにおいて記録された信号の時間反転により、上述のようにして得られた励振パルス信号26の波動形状の一例を示す。つまりこの励振パルス信号26の取得には、その円筒状本体の全波動伝播挙動、使用された周波数範囲における全ての波動伝播モード、およびそれらの周波数に依存する伝播速さが考慮に入れられている。

【 0 0 4 9 】

励振パルスによりピペットニードルに加えられるエネルギーを集束させるのに好適な波動成分をもつ励振パルス信号26をつくりだす方法は以下のように説明される。説明を単純化するために、また理解するのを容易にするために、この方法を、単純な空の円筒の形状をした、液体の入っていない、電気機械変換器とは機械的にカップリングされていない単純化されたピペットニードルのケースについて説明する。このケースに対して、前述した場合のFDMコードが書き込まれ、このシミュレーションに対して使用される。中心周波数0.5MHz、1.2MHzおよび2.7MHzのそれぞれ5つの周期を有してなる3つのハニング[Hanning]パルスが左右対称的に重ねられて、図10に示す所望のパルス21が形成されるが、このパルスは、ニードルに加えられた励振パルスが集束させられた結果のものであるべきである。シミュレーションでは、この所望パルス21が、実際の実験では機械的パルスが集束せられるべきところであるスポット22のところに加えられ、実際の実験では機械的励振パルスがニードルに加えられるところであるスポット24のところで、図11に示す信号25が記録される。記録信号25の時間反転、および、好適な時間窓によるその信号の一部分の選択により、励振パルス26が得られる。この時間窓は、最初に到着して来るパルスだけが考慮されるが、既に反射したものは考慮されないように選ばれる。このようにして得られた励振パルス26がニードルのスポット24のところに加えられ、これにより図12に示す所望の集束パルス21が得られる。

30

【 0 0 5 0 】

図11および12の標記中にあるnおよびmの意味は以下のとおりである。

【 0 0 5 1 】

nは方位波動数であり、波動の方位特性に関しての波動モードを表わす。

【 0 0 5 2 】

n=0は、波動モードが軸対称性をもつことを意味する。

40

50

【 0 0 5 3 】

$n=1$ は、変位が円周において1つの極大と1つの極小をもっていることを意味する。

【 0 0 5 4 】

$n=2$ は、変位が円周において2つの極大と2つの極小をもっていることを意味する。

【 0 0 5 5 】

与えられた波動数 n のモードは、それが出現する順番に $m=1$ 、 $m=2$ などと番号が付けられる。

【 0 0 5 6 】

毛細管様円筒例えば図4～9に示されているピペットニードルの一部分の場合、低周波数においては、 $n=0$ 、 $m=1$ の第1のモードと、 $n=0$ 、 $m=2$ の第2のモードのみが存在し、これらはいずれも軸対称性である。第1のモードはねじれモードである。十分に低い周波数においては、第2のモードは軸モードである。 $n=0$ 、 $m=3$ の第3のモードは周波数2.7MHzで現われる。

10

【 0 0 5 7 】

毛細管の左末端部の全前面表面における径方向および軸方向の変位が記録される。図11には、毛細管の左末端部の内側直径のところにおける軸方向の変位だけが描かれている。

【 0 0 5 8 】

最も好適な励振信号を得るためにには、毛細管の左末端部の全前面表面についての変位を記録するのが有利であると考えられるが、その表面の2～3カ所における変位を記録することで十分であると思われる。

20

【 0 0 5 9 】

図11は、図5のスポット22のところにパルス21を加えた結果であり、図5のスポット24に到達して来る4つの異なるモードのパルスを示すものである。この4つのパルスは異なる集団速度をもっている。それゆえ、図11に示されているように、これらのパルスは、毛細管の左末端部の前面表面に異なる時間点に到達する。この前面表面に到達して来る最も遅いパルスは、毛細管様円筒の左末端部で1回、右末端部で1回既に反射されている。図11に示されているパルスを基に励振パルスを形成させる場合は、このパルスは考慮に入れられるべきでない。従ってこのパルスを形成させるのに使用される時間窓は、 $t=0$ 秒から凡そ $t=0.9 \times 10^{-4}$ 秒まで延びているべきである。この窓内にある図11に示されているパルスの一部分の時間に関しての反転により励振パルス26（図8に示されている）が得られ、これの伝播が図9のスポット22のところにパルス21をもたらす。励振パルス26をつくりだす際には、シミュレーションにより得られる毛細管の左末端部の前面表面における軸方向および径方向の両方の変位を考慮に入れることが重要である。添付の図面では軸方向変位のみが描かれている。

30

【 0 0 6 0 】

上述した励振パルス26は4つのパルスから構成される。図12に、励振パルス26に対応する機械的励振がスポット24のところに加えられた場合の毛細管様円筒の右末端部22のところに現われる6つのパルスを示す。この6つのパルスは励振パルス26の4つのパルスから生じるもので、その理由は、2MHzを超えると2つの伝播モードがあるからである。

40

【 0 0 6 1 】

上述した6つのパルスの内の4つが、図12の灰色部分に示されている集束パルス21を形成する。図12にはこの灰色部分の外側にある2つのその他のモードも描かれている。この2つのモードは望ましいものではないがパルス26による励振によって同時につくりだされたもので、これらは毛細管様円筒の右末端部22のところに異なる時間点に到達する。このモードはピペットニードルの先端部からの液滴の放出を妨害するものではなく、その理由は、これらが、液滴を放出するのに使用される所望パルス21の時間窓の外側にあるからである。

【 0 0 6 2 】

上述した方法は、機械的パルスの集束方法の単純化された1つの例に過ぎない。ピペットニードルの送達先端部から液滴を放出させるためには、毛細管様円筒（ピペットニード

50

ル)の挙動のみならず、機械的パルスを加えるのに使用される圧電変換器の挙動もシミュレーションされる。ニードルの内側にある液体の挙動をシミュレーションすることの重要性は毛細管様円筒および圧電変換器の挙動をシミュレーションすることよりも低いが、その理由は、上述した方法による液滴の放出方法に対するニードル中の液体の影響は小さいからである。

【0063】

上述した種類の好適なFDMコードは、圧電変換器により毛細管様円筒に加えられる機械的パルスの伝播についての毛細管様円筒および圧電変換器の挙動のシミュレーションを行うのにも利用できる。シミュレーションに圧電変換器の挙動についてのシミュレーションが含まれる場合は、図11に示されている変位に対応する電圧が記録されることになる。

10

【0064】

上述した分注方法を実施するのに好適な励振パルス、特に後に記載する種類のマイクロピペット装置中の電気機械変換器を励振させるのに好適な励振パルスをつくりだすための上述した方法は基本的には以下を含んでなる。

【0065】

(a) 実際の実験では集束パルスがつくりだされ、それによって、ニードルの送達先端部のところに形成された、そこに付着力によって付いている液滴を放出させることになるところであるスポットにシミュレーションでは加えられる、毛細管様円筒形状をしたピペットニードルの一部分の壁の中を通る機械的パルスの伝播を有限差分法によりシミュレーションすること、

20

(b) 実際にはこの機械的励振パルスがピペットニードルに加えられることになるところであるスポットにシミュレーションでは現われる機械的パルスに対応する電気的パルス信号を記録すること、および

(c) 実際には圧電変換器に加えられることになる、ステップ(b)で得られた記録信号の時間反転により計算される励振パルス信号を計算すること。

【0066】

本発明による非接触液体分注装置の第1の実施形態

図13および14を参照して以下本発明によるマイクロピペット装置の第1の実施形態を説明する。このマイクロピペット装置は、ピペットニードルと容器に入っている液体とを接觸させることなくピペットニードルによりある液体容量を容器の中に分注するのに適している。

30

【0067】

図13に示すように、本発明によるマイクロピペット装置は、ピペットニードル11、ニードルホルダー31、電気機械変換器32、電気的信号を発生させるための発生器33、ニードル11と、正圧源または負圧源とを接続する管路35とニードル11とを流体連通する接続部品34、ニードルホルダー31を移送するための移送システム36、およびシステム全体の操作を制御するための制御ユニット37を有してなる。

【0068】

ニードル11は、送達先端部22で終端するその一部分に亘っては実質的に一定の断面をもち、その一部分は、ニードル11の全長の半分超に亘って延びている。

40

【0069】

電気機械変換器32は、例えばピペットニードル11に機械的に接続された圧電変換器である。この圧電変換器は1個以上の圧電素子を有している。

【0070】

移送システム36は、ニードルホルダー31を運ぶアーム38を有している。

【0071】

図13はまた自由表面47を有する液体48が入っている容器41も示している。

【0072】

図14に、アーム38、ニードルホルダー31、電気機械変換器32、およびニードル11の一部分の断面図を示す。

50

【 0 0 7 3 】

信号発生器33は励振パルス信号を発生し、この信号を圧電変換器32に加えてピペットニードル11を励振ポイント24のところで励振パルス26で機械的に励振させるが、この励振パルスは、ニードル11中を伝播し、その末端先端部22のところに集束する（図8および9に示されている）。この機械的励振によって液滴のニードル11先端部22からの放出が引き起こされる。

【 0 0 7 4 】

好ましい実施形態では、励振パルス26の波動成分は、実質的に一定の断面をもつニードル11のその一部分の長さおよび波動伝播特性に適するようにつくられる。

【 0 0 7 5 】

好ましい実施形態では、圧電素子は径方向に偏極している。

【 0 0 7 6 】

別の好ましい実施形態では、圧電素子は軸方向に偏極している。

【 0 0 7 7 】

好ましい実施形態では、圧電変換器32に加えられる励振パルス信号26の波動成分は、ニードル内液体の主に径方向変位を引き起こすようなものである。

【 0 0 7 8 】

別の好ましい実施形態では、圧電変換器32に加えられる励振パルス信号26の波動成分は、ニードル内液体の主に軸方向変位を引き起こすようなものである。

【 0 0 7 9 】

図13および14を参照して説明したマイクロピペット装置の上述した全実施形態では、ニードル11の励振ポイント24のところに加えられる励振信号26は、図4～12を参照にして上述した方法によりつくりだされる。

【 0 0 8 0 】上述した装置で使用されるピペットニードルの例

図15に示すピペットニードルの寸法は以下のとおりである。

【 0 0 8 1 】呼び寸 大きさ(mm)

A1	69
L1	86
L2	5
L3	9
D1	0.9
D2	1.5
D3	3
D4	5
L4	13.5
L5	0.5
D5	0.6

図15に示されているピペットニードル11の実施形態では、ニードルの先端部22は示されているとおりの円筒形状をしており、この先端部は直径D5をもつと示されている。図16に示されている別のピペットニードルの実施形態は同様の形状と寸法をもつが、ニードルの先端部は鋭利な末端部を有しており、これは容器の蓋を突き通るのに適している。

【 0 0 8 2 】

本発明の好ましい実施形態を特定の用語を用いて説明してきたが、そのような説明は説明のためだけのものであって、本発明の精神または特許請求の範囲を逸脱することなく変更や変形を加え得ることは理解されるべきである。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 8 3 】**

【図1】容器12からピペットニードル11で採取された液体サンプルのアリコートを複数の

10

20

30

40

50

容器13、14に分注する先行技術による方法を模式的に示すものである。

【図2】容器12からピペットニードル11で採取された液体サンプルのアリコートを別の容器13に分注する本発明による方法の原理を模式的に示すものである。

【図3】図2に描かれている方法による、液滴18、19のそれぞれ異なる容器13、14への連続分注を模式的に示すものである。

【図4】ある所望の集束機械的パルス21が、実際の実験では集束パルス21が生ずるべきところであるピペットニードル11のポイント22のところに励振パルスとして加えられるシミュレーションのステップを模式的に示すものである。ポイント22は、ニードル11の液滴送達先端部である。

【図5】図4のポイント22のところに加えられる機械的パルスの、実際の実験では所望の励振ポイントであるポイント24に向かっての波動伝播23に対応するさらなるシミュレーションのステップを模式的に示すものである。ポイント24は、実際の実験では機械的励振パルスが加えられるニードル11のポイントである。

【図6】図5に描かれている波動伝播23の結果図5のポイント24に到達する機械的パルスに対応する信号25が記録されるさらなるシミュレーションのステップを模式的に示すものである。

【図7】励振パルス26をつくりだすための、記録信号25の時間反転を模式的に示すものである。

【図8】励振パルス26の、ニードル11の励振ポイント24においての印加、および、そのパルスの、ニードル11のポイント22に向かっての伝播27を模式的に示すものである。

【図9】図8に描かれている伝播27の結果ポイント22に到達する所望の集束機械的パルス21を模式的に示すものである。

【図10】ニードル11中に入っている液体を考慮に入れないと、またニードル11と機械的に接続されている電気機械変換器がない単純化された構成で、ニードル11のポイント22に到達すべき所望の集束機械的パルス21の波動形状の一例を示すものである。このようなパルス21は、図4に描かれているタイプのシミュレーションで使用される。

【図11】図5に描かれているタイプのシミュレーションのステップにおいて、上の図10の説明で述べた条件下において機械的パルス21がポイント22のところに加えられた場合ポイント24のところで記録される信号25の波動形状の一例を示すものである。

【図12】信号26がニードル11のポイント24のところに加えられた場合にニードル11のポイント22に到達する所望の集束機械的パルス21の波動形状の一例を示すものであり、この信号26は、図7に描かれている方法のステップにより、上の図10の説明で述べた条件下において、図11に示されている信号25から得られる。

【図13】本発明によるマイクロピペット装置の第1の実施形態の構成のブロック線図を示すものである。

【図14】図13に示されているブロック線図の一部分の拡大図を示すものである。

【図15】図1中のピペットニードル11の第1の実施形態の形状および寸法を模式的に示すものである。

【図16】図1中のピペットニードル11の第2の実施形態の形状および寸法を模式的に示すものである。

【図17】励振パルス信号26の波動形状の一例を示すものである。

【図18】ティモシェンコ梁の波動分散特性を示すものである。

【図19】ティモシェンコ梁のある与えられたポイントにおける所望の横変位パルスを描いたものである。

【図20】図19に示されている横変位パルスを得るために、ティモシェンコ梁の励振ポイントに加えられる機械的励振パルスを描いたものである。

【符号の説明】

【0084】

11 ピペットニードル

12 容器

10

20

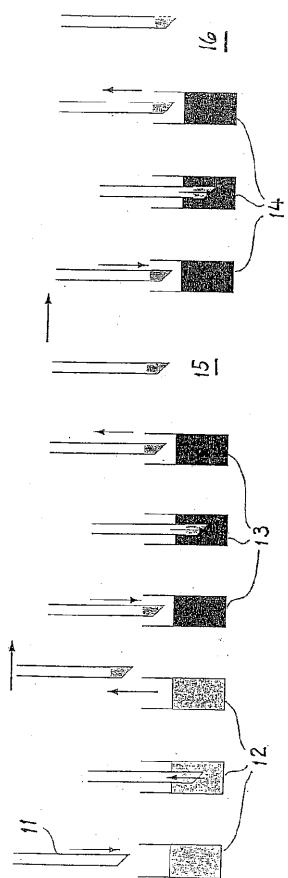
30

40

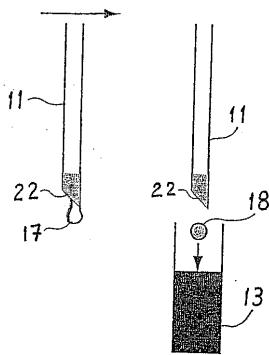
50

- 13 容器
14 容器
15 ピペットニードル11の洗浄位置
16 ピペットニードル11の洗浄位置
17 ニードル11の先端部により保持されている液滴 / 液滴容量
18 液滴
19 液滴
21 ニードル11の先端部のところにおける集束パルス
22 ピペットニードルの液滴送達先端部 / 機械的波動が集束されるところであるピペット
ニードルのスポット 10
23 ピペットニードル中の波動伝播
24 ピペットニードルの励振ポイント
25 励振ポイント24における記録信号
26 信号25 / 励振パルス / 励振パルス信号から誘導された時間反転信号
27 ピペットニードル中の波動伝播
31 ニードルホルダー
32 電気機械変換器 / 圧電変換器
33 電気的励振信号発生器
34 接続部品
35 管路 20
36 移送システム
37 制御ユニット
38 移送システムのアーム
41 容器
47 容器41中の液体48の自由表面
48 容器中の液体。

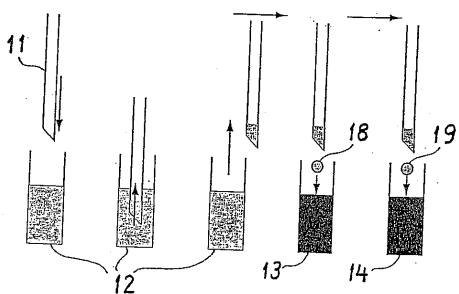
【図1】



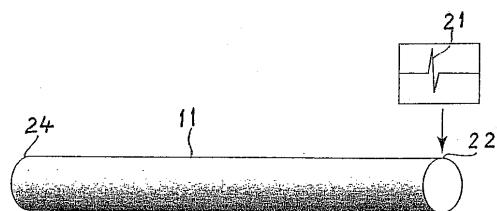
【図2】



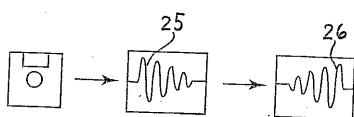
【図3】



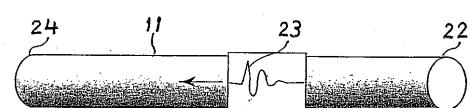
【図4】



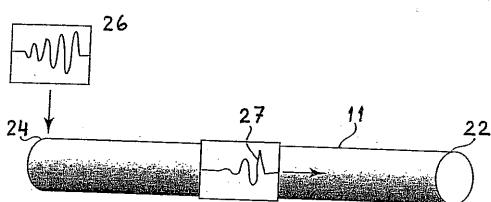
【図7】



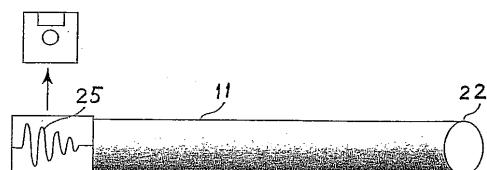
【図5】



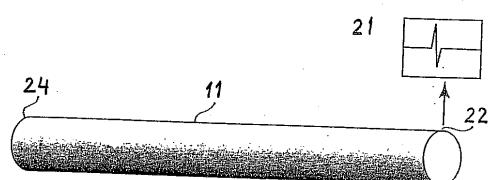
【図8】



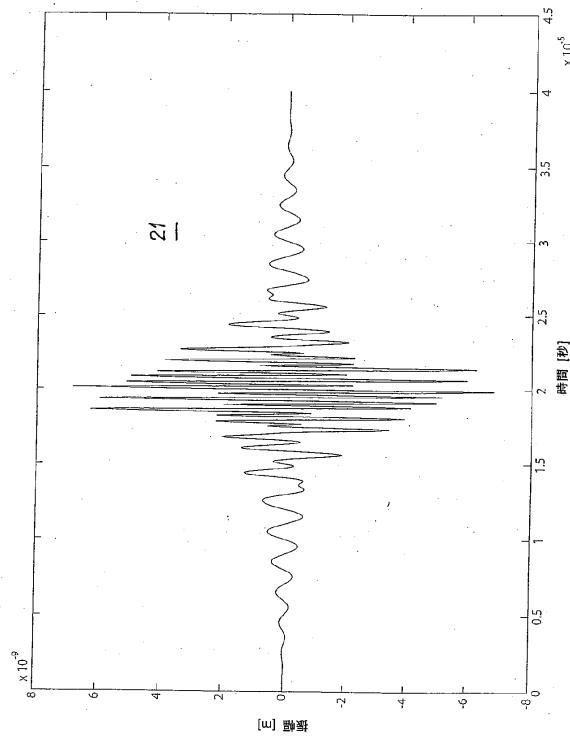
【図6】



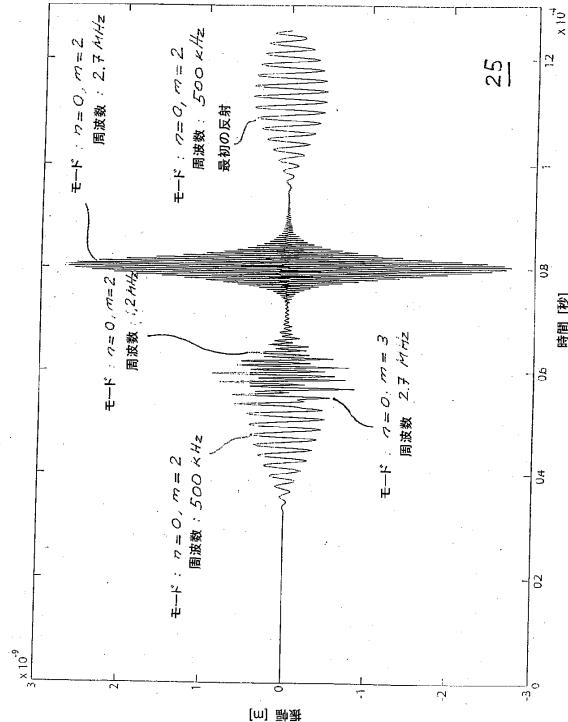
【図9】



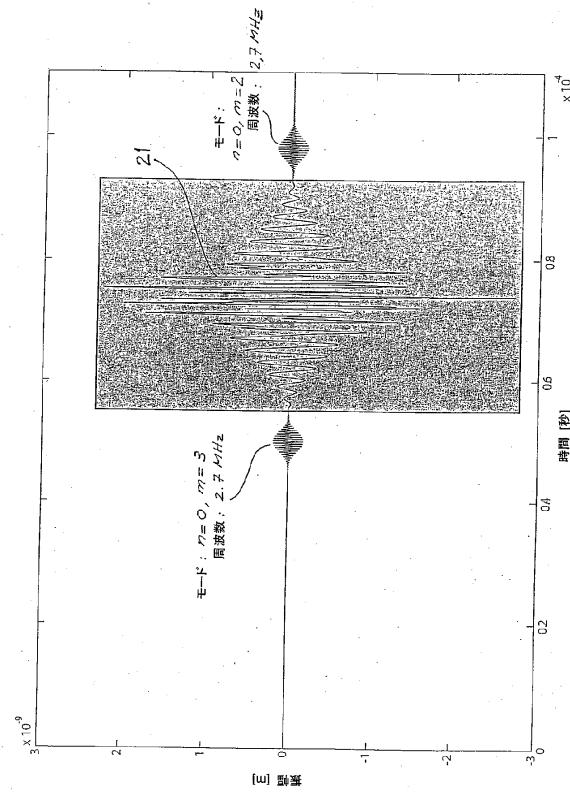
【図 10】



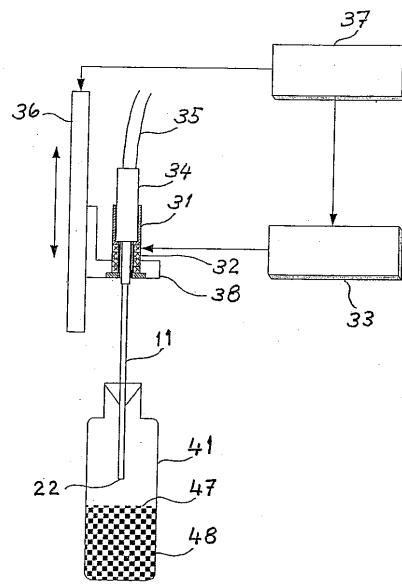
【図 11】



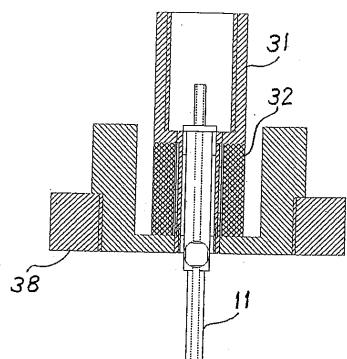
【図 12】



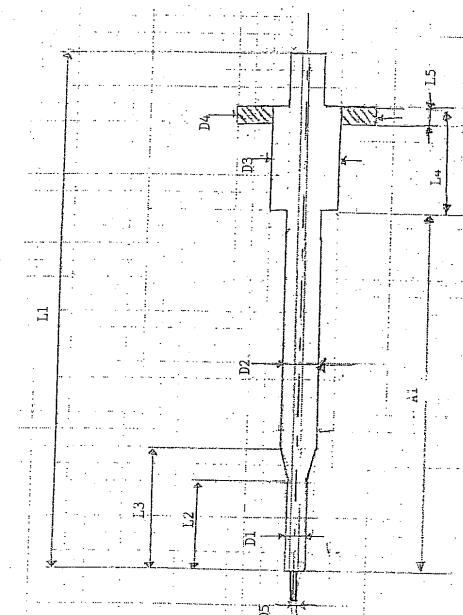
【図 13】



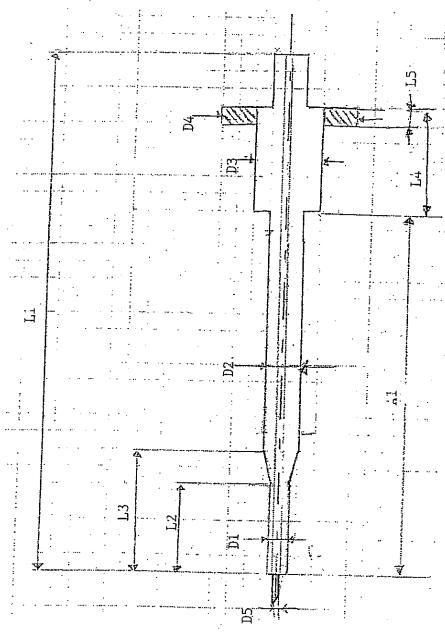
【図14】



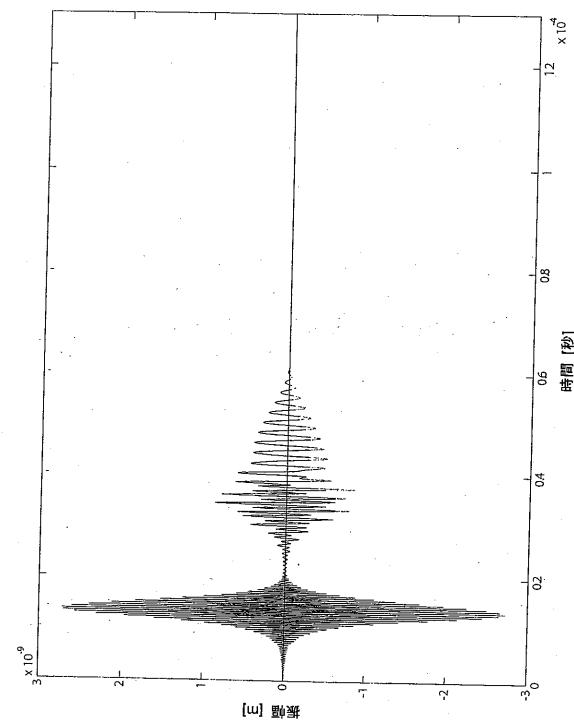
【図15】



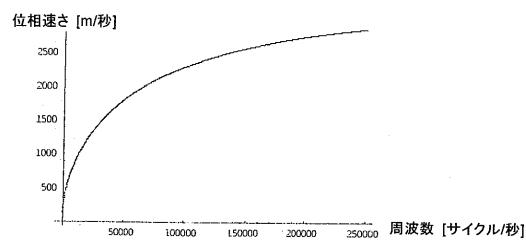
【図16】



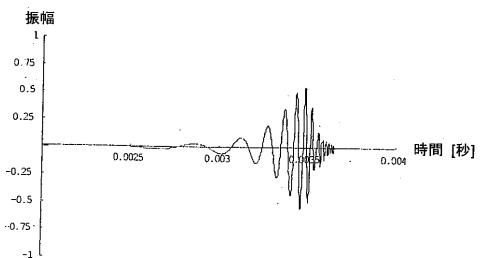
【図17】



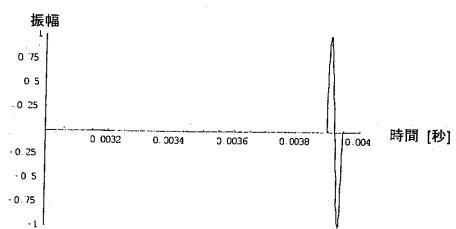
【図18】



【図20】



【図19】



フロントページの続き

(72)発明者 ヨーグ デュアル

スイス国 シーエイチ - 8126 ズミコン , ヴァルデッグ 10 アー

(72)発明者 オリビエ エルセンハンス

スイス国 シーエイチ - 5643 シンズ , ヘーエンヴェーク 1

(72)発明者 フランク メイ

スイス国 シーエイチ - 8055 チューリッヒ , ガットシュトラーセ 74

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 特開2003-50244 (JP, A)

特許第3341023 (JP, B2)

特開2004-114462 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/10

G01N 1/00