

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-524521  
(P2016-524521A)

(43) 公表日 平成28年8月18日(2016.8.18)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)	
<b>BO1J</b>	<b>4/02</b>	<b>(2006.01)</b>	BO1J	4/02	B	2G052	
<b>GO1N</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	GO1N	1/00	1O1K	4F033	
<b>BO1L</b>	<b>3/02</b>	<b>(2006.01)</b>	BO1L	3/02	Z	4G057	
<b>BO5B</b>	<b>7/04</b>	<b>(2006.01)</b>	BO5B	7/04		4G068	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2016-508965 (P2016-508965)  
 (86) (22) 出願日 平成26年4月9日 (2014.4.9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月26日 (2015.11.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/033415  
 (87) 国際公開番号 W02014/172152  
 (87) 国際公開日 平成26年10月23日 (2014.10.23)  
 (31) 優先権主張番号 61/813,700  
 (32) 優先日 平成25年4月19日 (2013.4.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508147326  
 シーメンス・ヘルスケア・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10591-5098, タリータウン, ベネディクトアベニュー511  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 ジェイ・ジェイ・リー  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02038, フランクリン, デイビッドロード170

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無接触微小滴ディスペンサおよび方法

(57) 【要約】

液体堆積システムは、液体ポートを有する第1の端部、および先端を有する第2の端部を含む側壁と、先端で開き、液体ポートに流体連結された流路とを有する分注プローブを含む。システムは、ガスノズル、ノズル開口部、およびガスポートを有するマニホールドを含み、ガスノズルは、実質的に層流のガス流が進行経路を通して進むようにガス流を射出するように構成され、分注プローブの先端が進行経路内に延びる、ガス注入アセンブリを含む。液体ポートは、液体源に流体連結可能であり、ガスポートは、加圧ガス源に流体連結可能であり、それにより、液体微小滴が先端に形成される。層流のガス流は、微小滴を先端から引き離し、進行経路を通して微小滴を搬送する。

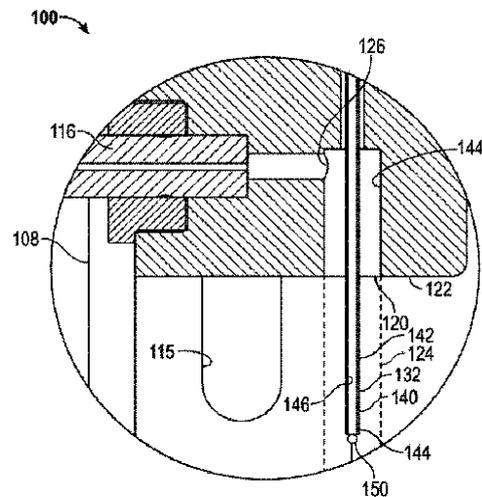


FIG. 5

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

液体堆積システムであって：

液体ポートを有する第 1 の端部、および先端を有する第 2 の端部を含む側壁と、先端で開き、液体ポートに流体連結された流路とを有する分注プローブを含む液体送達アセンブリと；

ガスノズル、ノズル開口部、およびガスポートを有するマニホールドを含み、ガスノズルは、実質的に層流のガス流が進行経路を通して進むようにノズル開口部を通して実質的に層流のガス流を射出するように構成され、マニホールドは、分注プローブの先端が少なくとも部分的に進行経路内に延びるように位置する、ガス注入アセンブリと；

を含み、

ここで、液体ポートは、液体源に流体連結可能であり、ガスポートは、加圧ガス源に流体連結可能であり、それにより、ある体積の液体が流路を通して流れるときに少なくとも 1 つの微小滴が先端に形成され、層流のガス流は、少なくとも 1 つの微小滴を先端から引き離し、進行経路を通して少なくとも 1 つの微小滴を搬送する、前記液体堆積システム。

## 【請求項 2】

分注プローブは、少なくとも部分的に、ガスノズルを通して、およびノズル開口部を通して延びる請求項 1 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 3】

ガスノズルは略円筒形であり、分注プローブは、ガスノズルと略同軸にガスノズルを通して延びる請求項 2 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 4】

先端は、実質的に層流のガス流が側壁と略平行であるように進行経路内に位置する請求項 1 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 5】

進行経路と交差するように先端の下方に幾らか離れて位置するターゲット開口部を有する低温冷却されたターゲット容器をさらに含む請求項 1 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 6】

進行経路は、ターゲット開口部内に少なくとも部分的に延びる請求項 5 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 7】

先端から分離された少なくとも 1 つの微小滴は、層流のガス流によってターゲット開口部内に注入される請求項 5 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 8】

先端とターゲット開口部との間の距離が調節可能であるようにマニホールドを可動で支持する支持体をさらに含む請求項 7 に記載の液体堆積システム。

## 【請求項 9】

無接触微小滴ディスペンサであって：

支持体と；

弁と；

ガス流が進行経路を通して進むようにガス流を射出するように構成されたガスノズルおよびノズル開口部を有するガスマニホールド；ならびに

ガスノズルに流体連結され、弁によって制御される加圧ガス供給ライン；を含む、支持体によって支持されたガス注入アセンブリと；

支持体によって支持される液体マニホールド；

進行経路内に位置する先端を有する分注プローブを含む液体送達アセンブリと；

弁に動作可能に連結された制御装置と；

該制御装置に動作可能に連結され、分注プローブに流体連結され、少なくとも 1 つの微小滴が先端に形成されるようにある体積の液体を分注プローブに送達するように構成され

10

20

30

40

50

た液体ポンプと  
を含み、

ここで、ガス流は、先端に関連付けられる微小滴に下方向の力を及ぼし、それにより、微小滴は、先端から引き離れ、ガス流によって進行経路を通して搬送される、前記無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 10】

分注プローブは、ガスノズルを通して延び、それにより、先端は、進行経路内に位置するようにノズル開口部を越えてある距離だけ延びる請求項 9 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 11】

先端の下方に幾らか離れて位置し、進行経路に交差するように位置するターゲット開口部を有するターゲット容器をさらに含み、ここで、微小滴は、実質的に層流のガス流によってターゲット開口部内に注入される請求項 9 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 12】

ターゲット容器内部の温度を所定の温度に調整する温度制御システムをさらに含む請求項 11 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 13】

温度制御システムは、ターゲット容器内部の温度を、室温よりも上または下の少なくとも一方に調整する請求項 12 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 14】

ターゲット容器は、試験管、バイアル、カートリッジ、マイクロタイタプレートのウェル、およびマイクロ流体デバイスからなる群から選択される請求項 11、12、または 13 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 15】

先端とターゲット容器との間の距離は調節可能である請求項 11 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 16】

先端の下方に幾らか離れて位置し、進行経路に交差するターゲット表面をさらに含み、ここで、微小滴は、実質的に層流のガス流によってターゲット表面上に配置される請求項 9 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 17】

ターゲット表面の温度を所定の温度に調整する温度制御システムをさらに含む請求項 16 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 18】

温度制御システムは、ターゲット表面の温度を、室温よりも上または下の少なくとも一方に調整する請求項 17 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 19】

ターゲット表面は、半導体ウェハ、電子デバイス、チップ、ガラススライド、プラスチック基板、センサ、バイオセンサ、およびマイクロアレイからなる群から選択されるデバイスの一部である請求項 16、17、または 18 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 20】

先端とターゲット表面との間の距離は調節可能である請求項 19 に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項 21】

液体試薬微小滴を分注する方法であって：

少なくとも 1 つの液体試薬微小滴を分注プローブの先端に形成する工程と；

試薬微小滴を先端から引き離すために、試薬微小滴を分注プローブの外部のガス流と接触させる工程と  
を含む前記方法。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

無接触微小滴ディスペンサであって：

複数の液体堆積システムを含み、該液体堆積システムの少なくとも2つは：

液体ポンプアセンブリと；

弁アセンブリと；

液体ポートを有する第1の端部、および先端を有する第2の端部を含む側壁と、先端で開き、液体ポンプに流体連結された流路とを有する1つまたはそれ以上の分注プローブを含む液体送達アセンブリと；

ガスノズル、ノズル開口部、および弁に連結されたガスポートを有する1つまたはそれ以上のマニホールドを含み、ガスノズルは、実質的に層流のガス流が進行経路を通して進むようにノズル開口部を通して実質的に層流のガス流を射出するように構成され、1つまたはそれ以上のマニホールドは、1つまたはそれ以上の分注プローブの先端が少なくとも部分的に進行経路内に延びるように位置するガス注入アセンブリと；

ある体積の液体が流路を通して流れるときに液体ポンプが少なくとも1つの微小滴を先端に形成することができるように、少なくとも2つの液体堆積システムの液体ポンプアセンブリおよび弁アセンブリを制御し、また、層流のガス流が先端から少なくとも1つの微小滴を引き離して、進行経路を通して少なくとも1つの微小滴を搬送することができるように、弁を制御する制御装置と

を含む、前記無接触微小滴ディスペンサ。

【請求項23】

制御装置は、少なくとも2つの液体堆積システムのうちの1つの液体堆積システムの液体ポンプおよび弁を、少なくとも2つの液体堆積システムのうちの別の液体堆積システムの液体ポンプおよび弁から独立して制御するように構成される請求項22に記載の無接触微小滴ディスペンサ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年4月19日出願の米国仮特許出願第61/813,700号の利益を主張するものである。上記の出願の内容全体を明示的に参照によって本明細書に組み入れる。

【0002】

本明細書で開示する発明概念は、液体の無接触分注に関し、より詳細には、無接触微小滴ディスペンサおよびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

診断、特にポイントオブケア検査の進歩は、1つまたはそれ以上の試薬を含む小型化された試験機器および1回使用の使い捨て試験デバイスの商用化および使用の大きな可能性を示している。幾つかの小型化された試験機器および1回使用の使い捨て試験デバイスでは、アッセイ試薬が、周囲温度での試薬安定性および寿命の大幅な改良を提供する乾燥試薬微小球の形態でマイクロ流体チャンネル内に組み込まれる。

【0004】

そのために、凍結乾燥試薬微小球の(lyophilized reagent microsphere)製造で使用されるデバイスおよび方法が、凍結乾燥試薬微小球に対する要求が高まるにつれてますます重要になる。凍結乾燥試薬微小球を製造するための1つの手法は、マイクロリットル未満から数マイクロリットルの体積範囲内にある液体試薬の微小滴を液体窒素含有容器内に、または液体窒素で冷却された固体表面上に分注して、試薬小滴を瞬時に凍結して試薬微小球にするというものである。凍結された試薬微小球は、次いで凍結乾燥され、またはフリーズドライおよび/またはさらに処理され、その後、例えばマイクロ流体チャンネルまたはチャンバ内に詰めることによって販売され、および/または小型化された試験デバイスと共に使用される。

【0005】

液体の小滴を表面上に堆積するために使用される現在既存のデバイスの例は、一般に、2つの大まかなカテゴリを含み、すなわち接触型と無接触型である。接触デバイスおよび方法の場合、液体の小滴を搬送する分注プローブとターゲット容器または表面との物理的接触が、分注プローブから液体の小滴をターゲット表面上にまたは容器内に輸送するために使用される。そのような接触デバイスの例は、可動の細長いピンを含み、ピンは、液体中に浸漬され、液体の小滴は、毛細管作用によって、および/または重力下で接触面に輸送される。

#### 【0006】

無接触デバイスおよび方法の場合、分注デバイスとターゲット表面との物理的接触がなされず、代わりに、例えば、シリンジベースの液体ディスペンサ、圧電インクジェットタイプのディスペンサ、またはソレノイドベースの液体ディスペンサなどによる容積式の小滴分注が利用され、これらのディスペンサは、ターゲット表面の上方に幾らか離れて位置し、表面上に試薬小滴を堆積するために使用される。無接触分注デバイスの例は、圧電インクジェットタイプのデバイス、および気泡を使用して試薬の小滴を分離するシリンジベースのデバイスを含む。

10

#### 【0007】

しかし、試薬小滴を低温冷却された(cryogenically cooled)容器内または低温冷却された表面上に分注するために既存の接触および無接触ディスペンサを使用する試みが行われるとき、当技術分野で幾つかの問題がある。例えば、液体窒素は、液体窒素に接触する試薬をほぼ瞬時に凍結するので、小滴を液体窒素内または液体窒素で冷却された表面上に分注する接触デバイスおよび方法は実用的でない。なぜなら、試薬が分注デバイスの内部で凍結し、不具合を引き起こす傾向があるからである。さらに、圧電インクジェットタイプの無接触デバイスでは、インクジェットノズルは、典型的には、試薬小滴を確実に分注するためにターゲット表面の比較的近くに位置し、その結果、試薬および/またはインクジェットノズルが液体窒素によって凍結され、それにより、そのようなデバイスは、液体窒素で冷却された容器および/または表面での使用には実用的なものでなくなり、確実なものでなくなる。

20

#### 【0008】

これらの問題を解決するために多くの試みが行われているが、どれも不十分である。例えば、(特許文献1)は、凍結乾燥試薬ペレットを低温冷却された疎水性プレート上に形成するための方法であって、液体を分注先端内に導入する工程と；先端を表面の近傍に位置する工程と；先端から表面上に小滴を分注(接触分注)する工程と；先端を表面から取り除き、それにより小滴を表面に接触させたままにする工程と；小滴を、凍結された小滴を形成するために、小滴が凍結する程度の時間にわたって表面と接触させて保つ工程とを含む方法を述べている。この方法は、接触分注方法であり、分注プローブまたはノズルが液体窒素に近い場合凍結されるという問題に対処していない。

30

#### 【0009】

別の例として、(特許文献2)は、液体試薬とガス流体を交互に経路内に吸入し、隣接する試薬小滴間に空気ギャップを生成する、無接触分注装置を述べている。分注時、この装置は、装填された経路に対して、所定の幅を有する高速の圧力パルスを加え、流体によって空気ギャップを実質的に押し潰すことなく液体を分注する。しかし、本発明の発明概念の発明者は、この方法を試験し、液体窒素および特定の試薬と共に使用されるときに最適には動作しないことを見出した。空気ギャップは、液体小滴を分注オリフィスから常には引き離すことができない；幾つかの場合には、空気ギャップからのガスが、液体試薬小滴内に吹き付けられ、小滴と共に凍結される気泡を形成し、これは、凍結された試薬小滴の最適でない形成、凍結された小滴同士の異なる試薬量、ならびに凍結された小滴の形状およびサイズのばらつきをもたらす。

40

#### 【0010】

さらに、様々な試薬が、様々な組成の蛋白質、酵素、および抗体を含み、粘性および表面張力が異なるので、試薬小滴は、様々な大きさの接着力で、分注プローブまたはノズル

50

の先端に付着する傾向がある。従来技術によって適切に対処されていない課題は、様々な試薬を取り扱い、微小滴をプローブの先端から正確に引き離し、微小滴を液体窒素容器内または液体窒素で冷却された表面上に確実に注入する ( i n j e c t ) ように構成されたディスペンサを設計することである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許出願公開第2007/0259348号

【特許文献2】米国特許出願公開第2003/0170903号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

したがって、微小滴を低温冷却された容器内または低温冷却された表面上に分注するように構成された無接触試薬微小滴ディスペンサおよび方法が当技術分野で求められている。本明細書で開示する発明概念の実施形態は、そのような無接触試薬微小滴ディスペンサおよびその使用法を対象としている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

一態様では、本明細書で開示する発明概念は、液体ポートを有する第1の端部、および先端を有する第2の端部を含む側壁と、先端で開き、液体ポートに流体連結された流路とを有する分注プローブを含む液体堆積システム ( l i q u i d d e p o s i t i o n s y s t e m ) を対象とする。また、システムは、ガスノズル、ノズル開口部、およびガスポートを有するマニホルドを含み、実質的に層流のガス流 ( l a m i n a r g a s s t r e a m ) が進行経路を通して進むようにノズル開口部を通して実質的に層流のガス流を射出するように構成され、マニホルドは、分注プローブの先端が少なくとも部分的に進行経路内に延びるように位置する、ガス注入アセンブリを有する。液体ポートは、液体源に流体連結可能であり、ガスポートは、加圧ガス源に流体連結可能であり、それにより、ある体積の液体が流路を通して流れるときに少なくとも1つの微小滴が先端に形成され、層流のガス流が、少なくとも1つの微小滴を先端から引き離し、進行経路を通して少なくとも1つの微小滴を搬送する。

【0014】

幾つかの実施形態では、分注プローブは、少なくとも部分的に、ガスノズルを通して、およびノズル開口部を通して延びることができる。ガスノズルは略円筒形でよく、分注プローブは、ガスノズルと略同軸にガスノズルを通して延びることができる。先端は、実質的に層流のガス流が側壁と略平行であるように進行経路内に位置する。低温冷却されたターゲット容器は、進行経路と交差するように先端の下方に幾らか離れて位置するターゲット開口部を有することができる。進行経路は、ターゲット開口部内に少なくとも部分的に延びることができる。幾つかの実施形態では、先端から分離された少なくとも1つの微小滴は、層流のガス流によってターゲット開口部内に注入され、幾つかの実施形態では、支持体は、マニホルドを可動に支持することができ、それにより、先端とターゲット開口部との間の距離が調節可能である。

【0015】

さらなる態様では、本明細書で開示する発明概念は、支持体と弁を含む無接触微小滴ディスペンサを対象とする。さらに、ディスペンサは、ガス流が進行経路を通して進むようにガス流を射出するように構成されたガスノズルおよびノズル開口部を有するガスマニホルドと、ガスノズルに流体連結され、弁によって制御される加圧ガス供給ラインとを含む、支持体によって支持されたガス注入アセンブリを含むことがある。また、ディスペンサは、支持体によって支持された液体マニホルドを含む液体送達アセンブリと、進行経路内に位置する先端を有する分注プローブと、弁に動作可能に連結された制御装置と、制御装置に動作可能に連結され、分注プローブに流体連結され、少なくとも1つの微小滴が先端

10

20

30

40

50

に形成されるようにある体積の液体を分注プローブに送達するように構成された液体ポンプとを含むことができる。ガス流は、先端に関連付けられる微小滴に下方向の力を及ぼすことができ、それにより、微小滴は、先端から引き離れ、ガス流によって進行経路を通して搬送される。

【0016】

幾つかの実施形態では、分注プローブは、ガスノズルを通して延びることができ、それにより、先端は、進行経路内に位置するようにノズル開口部を越えてある距離だけ延びる。さらに、ターゲット容器は、先端の下方に幾らか離れて位置し、進行経路に交差するように位置するターゲット開口部を有することがあり、それにより、微小滴は、実質的に層流のガス流によってターゲット開口部内に注入される。幾つかの実施形態では、温度制御システムは、ターゲット容器内部の温度を所定温度、例えば室温よりも上または下の少なくとも一方に調整することができる。幾つかの実施形態では、ターゲット容器は、試験管、バイアル(vial)、カートリッジ、マイクロタイタプレートのウェル、およびマイクロ流体デバイスからなる群から選択され、および/または先端とターゲット容器との間の距離は調節可能である。幾つかの実施形態では、ターゲット表面は、先端の下方に幾らか離れて位置し、進行経路に交差することがあり、微小滴は、実質的に層流のガス流によってターゲット表面上に配置される。温度制御システムは、ターゲット表面内部の温度を所定温度、例えば室温よりも上または下の少なくとも一方に調整することができる。ターゲット表面は、例えば、半導体ウェハ、電子デバイス、チップ、ガラスライド、プラスチック基板、センサ、バイオセンサ、およびマイクロアレイからなる群から選択されるデバイスの一部でよい。先端とターゲット表面との間の距離は、調節可能である。

10

20

【0017】

さらに別の態様では、本明細書で開示する発明概念は、(a)少なくとも1つの液体試薬微小滴を分注プローブの先端に形成する工程と；(b)試薬微小滴を先端から引き離すために、試薬微小滴を分注プローブの外部のガス流と接触させる工程とを含む、液体試薬微小滴を分注する方法を対象とする。

【0018】

さらなる態様では、本明細書で開示する発明概念は、(1)複数の液体堆積システムを含み、液体堆積システムの少なくとも2つは、(a)液体ポンプアセンブリと；(b)弁アセンブリと；(c)液体ポートを有する第1の端部、および先端を有する第2の端部を含む側壁と、先端で開き、液体ポンプに流体連結された流路とを有する1つまたはそれ以上の分注プローブを含む液体送達アセンブリと；(d)ガスノズル、ノズル開口部、および弁に連結されたガスポートを有する1つまたはそれ以上のマニホールドを含み、ガスノズルは、実質的に層流のガス流が進行経路を通して進むようにノズル開口部を通して実質的に層流のガス流を射出するように構成され、1つまたはそれ以上のマニホールドは、1つまたはそれ以上の分注プローブの先端が少なくとも部分的に進行経路内に延びるように位置するガス注入アセンブリと；(e)ある体積の液体が流路を通して流れるときに液体ポンプが少なくとも1つの微小滴を先端に形成することができるように、少なくとも2つの液体堆積システムの液体ポンプアセンブリおよび弁アセンブリを制御し、また、層流のガス流が先端から少なくとも1つの微小滴を引き離して、進行経路を通して少なくとも1つの微小滴を搬送することができるように、弁を制御する制御装置とを含む無接触微小滴ディスペンサを対象とする。制御装置は、少なくとも2つの液体堆積システムのうちの1つの液体堆積システムの液体ポンプおよび弁を、少なくとも2つの液体堆積システムのうちの別の液体堆積システムの液体ポンプおよび弁から独立して制御するように構成される。

30

40

【0019】

本明細書で開示する発明概念を当業者が作成および使用するのを支援するために、添付図面および概略図を参照する。これらの図面は、正確な縮尺で描かれることを意図されず、また図面中、一貫性のために、同様の参照番号は同一または同様の要素を表すことを意図される。見やすくするために、あらゆる図面においてあらゆる構成要素に符号を付してはいない。図面の幾つかの特徴および幾つかの図は、明瞭および簡明にするために

50

誇張されて、正確でない縮尺で、または概略的に図示されている。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】本明細書で開示する発明概念による無接触試薬微小滴ディスペンサの実施形態の斜視図である。

【図2】図1の無接触試薬微小滴ディスペンサの側面図である。

【図3】図2の線3-3に沿って取った断面図である。

【図4】図3の線4に沿って取った拡大部分断面図である。

【図5】図4の線5に沿って取った拡大部分断面図である。

【図6】本明細書で開示する発明概念によるマルチチャネル無接触試薬微小滴ディスペンサの実施形態を示す図である。

10

【図7】本明細書で開示する発明概念による無接触試薬微小滴分注の方法の実施形態を示す図である。

【図8】本明細書で開示する発明概念による凍結試薬微小球の実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書で開示する発明概念の少なくとも1つの実施形態を詳細に説明する前に、発明概念は、以下の説明に記載される、または図面に示される構成要素または工程または方法の構成の詳細および配置にそれらの用途を限定されないことを理解されたい。本明細書で開示する発明概念は、他の実施形態も可能であり、または様々な様式で実践もしくは実施することが可能である。また、本明細書で採用される語句および用語は、説明の目的のものであり、本願に開示されて特許請求される発明概念を制限するものとみなすべきでないことを理解されたい。

20

【0022】

発明概念の実施形態の以下の詳細な説明において、幾つかの具体的な詳細が、発明概念をより完全に理解できるように記載される。しかし、本明細書で開示する発明概念を、これらの具体的な詳細を伴わずに実施することもできることを当業者は理解されよう。なお、よく知られている特徴は、本開示を不要に複雑化するのを避けるために、詳細には述べていない。

【0023】

本明細書で使用する際、用語「備える」、「含む」、「有する」、またはそれらの任意の他の語形変化は、非排他的な包含を網羅することが意図される。例えば、要素の列挙を含むプロセス、方法、物品、または装置は、それらの要素のみに必ずしも限定されず、明示的に列挙されていない、またはそこに本来的に存在する他の要素を含むこともある。

30

【0024】

明示的に異なると述べられていない限り、「または」は、包含的「OR」を表し、排他的「OR」ではない。例えば、条件AまたはBは、以下のいずれかによって満たされる：Aが真（または存在する）かつBが偽（または存在しない）、Aが偽（または存在しない）かつBが真（または存在する）、およびAとBの両方が真（または存在する）。

【0025】

さらに、「a」または「an」の使用は、本発明における実施形態の要素および構成要素を表すために採用される。これは、単に便宜上、発明概念の全般的な意味を与えるために採用されるものである。そのような記述は、「1つ」または「少なくとも1つ」を含むものとして読まれるべきであり、単数形はまた、そうでないことが意図されていることが明らかでない限り、複数も含む。

40

【0026】

さらに、本明細書で使用する際、「一実施形態」への任意の言及は、その実施形態に関連して説明される特定の要素、特徴、構造、または特性が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。本明細書中の様々な箇所における「一実施形態では」という語句の出現が、必ずしも全て同じ実施形態を表すわけではない。

50

## 【 0 0 2 7 】

最後に、本明細書で使用する際、「約」、「ほぼ」、および「実質的に」などの修飾語句は、修飾されている項目が、指定された正確な値に限定されず、例えば測定誤差、製造公差、様々な部品に及ぼされる応力、摩耗および破断、ならびにそれらの組合せによって引き起こされるそこからの幾らかのわずかな変動または偏差を含むことを表すことが意図される。

## 【 0 0 2 8 】

本明細書で開示する発明概念の実施形態は、一般に、表面などのターゲット上への、またはコンテナ ( c o n t a i n e r ) やバイアル内への液体 ( 例えば、試薬 ) 微小滴の無接触、高精度、およびマイクロリットルスケールの分注のための方法および装置を対象とする。例えば、コンテナは、低温冷却された容器 ( 例えば液体窒素を含む容器 ) でよく、表面は、低温冷却された ( 例えば液体窒素で冷却された ) 剛性または軟性表面でよい。本明細書で開示する発明概念は、半導体デバイス製造で使うことができ、この例では、表面は、ウェハの一部でよい。本明細書で開示する発明概念はまた、センサ、バイオセンサ、またはマイクロアレイ上への小滴の無接触分注を提供するための診断機器に組み込むこともできる。表面は、半導体ウェハ、電子デバイス、チップ、ガラス基板、例えばガラススライド、またはプラスチック基板の一部でよい。コンテナは、試験管、バイアル、カートリッジ、マイクロタイプレートのウェル、またはマイクロ流体デバイスでよい。

## 【 0 0 2 9 】

実施形態では、本明細書で開示する発明概念による微小滴ディスペンサおよび分注方法は、進行経路を通して進むパルスおよび層流のガス流を提供するためのガスノズルと、進行経路内に位置する先端を有する分注プローブとを利用することができ、それにより、層流のガス流が、分注プローブの先端に付着する液体試薬微小滴に下方向への力を加えて、微小滴を先端から引き離し、分離された微小滴を、低温冷却されたターゲット容器に注入する。本明細書で使用する際、層流のガス流は、実質的に直線の進行経路を通して進むガスまたはガス混合物を含む。本明細書で開示する発明概念は、表面またはターゲット容器内部の温度を調整するために適切なハードウェア/ソフトウェアを提供されて、表面またはターゲット容器内部の温度を室温よりも高く、室温で、または室温未満で保つ。例えば、温度制御システムが使用される。温度制御システムは、例えば、表面またはターゲット容器に関連付けられた1つまたはそれ以上の熱交換器と、表面またはターゲット容器内部の温度を決定するための1つまたはそれ以上の温度センサと、1つまたはそれ以上の温度センサからの入力に基づいて1つまたはそれ以上の熱交換器を調整するための制御装置とを有することができる。

## 【 0 0 3 0 】

幾つかの実施形態では、分注プローブは、ガスノズルを通して延びることができ、それにより分注プローブの先端は、ガスノズルの外部で、進行経路内に位置する。例えば、分注プローブの先端は、ガスノズルを少なくとも1~2ミリメートル越えて位置し、それでも層流のガス流の一部の中にあり、微小滴を先端から引き離すのに十分な力を微小滴に加える。さらに、低温冷却された容器内に、または低温冷却された表面上に微小滴を分注するために分注プローブが利用されるとき、先端は、低温冷却された容器のターゲット開口部の上方に幾らか離れて位置し、例えば分注プローブ内の液体 ( 例えば試薬 ) が凍結するのを防止すべきである。幾つかの実施形態では、分注プローブおよびガスノズルは、低温冷却されたターゲット容器の上方に可動に支持され ( 例えば、互いに可動、および/またはターゲット容器に対して可動 )、それにより、進行経路内のプローブの先端の位置は、先端からの微小滴の分離を最適化するためにノズル開口部に対して調節され、また、先端とターゲット容器のターゲット開口部との間の距離は、例えば、先端でのまたは分注プローブ内部での液体試薬の凍結を防止するように調節される。微小滴は、進行経路を通して進む層流のガス流によってターゲット容器内に案内または注入される。本明細書で開示する発明概念に従って生成される凍結試薬微小球は、サイズおよび形状が実質的に均一であり、当業者によって理解されるように、凍結乾燥されて、および/または他の方法で処理

10

20

30

40

50

されて、試験デバイス内に組み込まれる。

【0031】

次に図面を参照し、特に図1～5を参照すると、本明細書で開示する発明概念による無接触微小滴ディスペンサ100の実施形態が、液体堆積システム101と、制御装置106と、液体堆積システム101をターゲット容器110の上方に幾らか離して支持する任意選択の支持体108とを含むことができる。凍結乾燥試薬微小球を形成するための無接触微小滴ディスペンサ100を本明細書で述べる。しかし、無接触微小滴ディスペンサ100を、液体の水滴の多くの他のタイプの高精度無接触分注のために使用することができることを理解されたい。例えば、無接触微小滴ディスペンサ100は、表面上またはパイアル内への微小滴の無接触分注のために使用することができる。さらに、無接触微小滴ディスペンサ100によって分注される液体は、試薬を含まなくてもよい。例えば、無接触微小滴ディスペンサ100によって分注される液体は、水性有機溶剤ベースの化学物質、ポリマー液体、生物学的液体、液体薬剤 (pharmaceutical agent liquid)、およびそれらの混合物でよい。

10

【0032】

液体堆積システム101は、ガス注入アセンブリ102と、液体送達アセンブリ104とを含む。

【0033】

ガス注入アセンブリ102は、ガスノズル114を有するガスマニホルド112を含むことができる(図5参照)。加圧ガス供給ライン116が、ガスノズル114に流体連結される。

20

【0034】

ガスマニホルド112は、任意の所望の様式で支持体108と可動に関連付けられ、それにより、支持体108は、ガスマニホルド112を、ターゲット容器110の上方に幾らか離して支持することができる。ガスマニホルド112とターゲット容器110との間の距離は、望むように垂直方向で調節される。例えば、細長いスロット115が支持体108に形成され、1組のねじ118が、スロット115を通して、ガスマニホルド112に形成されたねじ付き開口部(図示せず)内に挿入され、それにより、ガスマニホルド112は、支持体108とターゲット容器110に対して摺動可能に可動であり、ガスマニホルド112は、止めねじ118を締めることによって、ターゲット容器110の上方で任意の所望の高さで固定される。ガスマニホルド112は、任意の所望の支持体、例えば支持体108と関連付けられ、それにより、ガスマニホルド112の位置は、例えば伸縮式の支持体(telescoping support)、サーボ、水圧もしくは油圧アーム、ねじ付きガイドロッド、またはそれらの組合せなどによって、ターゲット容器110に対して垂直またはZ方向で調節される。幾つかの実施形態では、例えば2次元、または3次元、またはそれよりも多くの次元で移動するように構成されたロボットアームまたは可動アームとして支持体108を実装することによって、ガスマニホルド112の位置を3次元全てで調節可能にすることができることを理解されたい。

30

【0035】

ガスマニホルド112は、以下で述べるように、加圧ガスのパルスを受け取り、加圧ガスのパルスを方向付けるのに十分な強度および耐久性を有する任意の所望の材料から構成される。例示的な材料は、プラスチック、金属、合金、非金属、樹脂、およびそれらの組合せを含む。

40

【0036】

ガスノズル114は、任意の所望の様式でガスマニホルド112に形成され、ノズル開口部120を含むことができ、ノズル開口部120は、ガスマニホルド112の底面122に交差する(図5)。また、ガスノズル114は、以下に述べるように液体送達アセンブリ104の分注プローブを摺動可能に受け入れるように構成された開口部(図示せず)を含むこともでき、例えば、任意選択の止めねじ119を使用して任意の所望の位置に分注プローブを固定することができる。

50

## 【0037】

ガスノズル114は略円筒形状として示されているが、圧縮ガスの流れを平行化して(collimate)、ノズル開口部120から層流のガス流を射出または放出し、それにより層流のガス流が進行経路124を通して進み、望ましくは進行経路124に沿って最小限にのみ分散するように構成されているという条件の下で、任意の所望の形状、サイズ、断面、および寸法を有することができることを理解されたい。例えば、進行経路124は、ノズル開口部120とターゲット容器110の間の距離を少なくとも部分的にまたは実質的に完全にまたぐことができ、および/または以下に述べるようにターゲット容器110のターゲット開口部に交差することもできる。

## 【0038】

加圧ガス供給ライン116は、ノズル開口部120の上方の任意の点にあるガスノズル114に流体連絡するガスポート126を介してガスノズル114に流体連絡することができ、それにより、圧縮ガスが、ガスノズル114内に注入または他の形で導入される。例えば、ガスポート126は、加圧ガス供給ライン116に流体連結され、ガスポート126を通る加圧ガスの流れは、弁128(図1)によって制御される。例えば、弁128は、選択的に、ある体積の加圧ガスがガスノズル114内に導入されるように開かれ、ガスノズル114内への加圧ガスの供給を切断するように閉じられる。幾つかの実施形態では、弁128は、制御ライン125を介して制御装置106に動作可能に連結され、それにより、制御装置106は、望むように(例えば、所定の時間量にわたって、または所定の持続時間もしくはパルスにわたって弁128に制御信号を提供することによって)弁128を開閉することができる。弁128は、例えば、ソレノイド、ボール弁、もしくはゲートとして、または任意の他の所望の様式で実装される。

## 【0039】

加圧ガス供給ライン116は、例えば、加圧容器もしくはタンク、または圧縮機など、任意の所望の加圧ガス源(図示せず)に流体連結可能である。加圧ガス供給ライン116を介してガスノズル114に供給される加圧ガスは、例えば、窒素、アルゴン、大気、またはそれらの組合せなど、微小滴ディスペンサ100によって分注される特定の液体または試薬に対して実質的に不活性の任意の所望のガス(またはガスの混合物)でよい。以下に述べるように、任意の所望の体積の圧縮ガスが、1つまたはそれ以上の液体微小滴を引き離してターゲット容器110内に注入するために層流のガス流を生成するのに十分な圧力でガスノズル114に供給される。1つまたはそれ以上の圧力調整器(図示せず)または他のデバイスが、例えば、弁128の上流または下流で加圧ガス供給ライン116に流体連結される。

## 【0040】

液体送達アセンブリ104は、液体ポンプ134(図2)に流体連結可能な液体マニホールド130(図2)および分注プローブ132(図2)を含むことができる。

## 【0041】

液体マニホールド130は、ガスマニホールド112と同様に実装され、ガスマニホールド112の上方に支持体108によって調節可能に支持され、それにより、図4に示されるように、分注プローブ132は、少なくとも部分的にガスノズル114を通して、少なくとも部分的に進行経路124内に(例えば摺動可能に)延びる。液体マニホールド130は、ガスマニホールド112から幾らか離れて位置し、それにより、液体マニホールド130とガスマニホールド112との間の距離は、以下に詳細に述べるように、ターゲット容器110内への微小滴の注入を最適化するように望むように調節される。さらに、幾つかの実施形態では、液体マニホールド130とガスマニホールド112は、一体構成要素として実装される。

## 【0042】

液体マニホールド130は、ガスマニホールド112と同様に支持体108に可動に関連付けられ、それにより、液体マニホールド130の位置は、支持体108および/またはターゲット容器110に対して垂直またはZ方向で調節される。例えば、液体マニホールド13

10

20

30

40

50

0は、支持体108に形成された細長いスロット115を通して、および液体マニホルド130に形成されたねじ付き開口部（図示せず）を通して挿入される止めねじ136によって、支持体108に可動に関連付けられて、垂直方向で液体マニホルド130の位置を調節し、止めねじ136を締めることによって任意の所望の位置で液体マニホルド130を固定することを可能にする。幾つかの実施形態では、液体マニホルド130は、例えば、上述したように、ガスマニホルド112と同様に3次元全てで調節可能である。

#### 【0043】

分注プローブ132は、第1の端部138と、第2の端部140と、第1の端部138から第2の端部140に延びる側壁142とを有することがあり、また、例えば、分注プローブ132を通して実質的に第1の端部138から第2の端部140に延びる流路146（図5）を有することがある。例えば、第2の端部140は、先端144で終端することがあり、流路146は、第2の端部140の先端144で開いていることがある。

10

#### 【0044】

分注プローブ132は、（例えば、18～29の間で変化するゲージを有する）ステンレス鋼ニードル、ステンレス鋼管、ポリテトラフルオロエチレンニードルもしくは管、またはポリテトラフルオロエチレンライニングステンレス鋼管（polytetrafluoroethylene-lined stainless steel tube）として実装され、または、例えば、微小滴ディスペンサ100と共に使用される試薬に関して実質的に不活性の任意の他の適切な材料から構成される。幾つかの実施形態では、分注プローブ132の表面張力および/または他の特性を変更するために、分注プローブ132、流路146、側壁142、および/または先端144は、1つまたはそれ以上の材料または物質でライニングまたはコーティングされる。

20

#### 【0045】

第1の端部138は、任意の所望の様式で液体マニホルド130に関連付けられ、流路146に流体連絡することができる。第1の端部は、試薬取込みライン（reagent intake line）148（図2）を介して液体ポンプ134に流体連結可能であり、それにより、以下に述べるように、ある体積の液体が、液体ポンプ134によって流路146を通してポンプされる。幾つかの実施形態では、任意選択の取付具（fitting）または液体ポート（符号なし）を使用して、試薬取込みライン148を第1の端部138に流体連結することができる。

30

#### 【0046】

側壁142は、例えば約0.050インチ（または1.27mm）～約0.1325インチ（または0.3366mm）の間の外径など、任意の所望の外径を有することができる。さらに、側壁142は、例えば約0.0085インチ（または0.216mm）～約0.003インチ（または0.0762mm）の間の厚さなど、任意の所望の厚さを有することができる。流路146は、実質的に円筒形または任意の他の所望の断面を有することができ、例えば約0.136インチ（または3.429mm）～約0.00725インチ（または0.184mm）の間の内径など、任意の所望の内径を有することができる。

#### 【0047】

分注プローブ132によって画定される流路146は、先端144で開いていることがあり、したがって、液体試薬などの液体が流路146を流れるときに、少なくとも1つの微小滴150が先端144で生じる。少なくとも1つの微小滴150が、液体（例えば試薬）の表面張力や、少なくとも1つの微小滴150と流路146、先端144、および/または側壁142との間の接着タイプの力など、任意の所望の様式で先端144と関連付けられる。微小滴150は、例えば、実質的に球形を有することがあり、約0.3マイクロリットル～約3マイクロリットルの間の体積など、任意の所望の体積を有することがある。当業者には理解されるように、側壁142の厚さが小さければ小さいほど、微小滴ディスペンサ100の精度は高くなる（例えば、微小滴150の体積をより正確に調節することができる）。

40

#### 【0048】

50

さらに、先端 144 が実質的に平坦な先端 144 (側壁 142 に対して垂直に延びる) として示されているが、本明細書で開示する発明概念の幾つかの実施形態では、先端 144 は、側壁 142 に対して垂直でない角度で延びることがあり、または、第 1 の角度を有する第 1 の部分と、第 1 の部分に交差する第 2 の角度を有する第 2 の部分とを有することがある。本開示の利益を有する当業者によって理解されるように、側壁 142 に対する先端 144 の形状および/または角度は、様々な液体および/または試薬に応じて変えることができる。

#### 【0049】

当業者には理解されるように、先端 144 の形状および角度、側壁 142 の厚さおよび外径、流路 146 の内径、ならびに分注プローブ 132 が構成される材料は、使用される液体試薬の化学的組成、密度、および表面張力、ならびに重力と相俟って、微小滴 150 と先端 144 を関連付ける接着剤の量および/または表面張力を決定することにより、微小滴 150 の体積および形状に個別のおよび/または複合の効果を及ぼすことがある。幾つかの実施形態では、微小滴 150 の体積および形状の信頼性および一貫性に関する最適な結果は、微小滴 150 と先端 144 の接触面積を最小にすることによって実現され、これは、上記の因子の 1 つまたは複数を操作することによって実現される。例えば、側壁 142 の厚さ、先端 144 の形状、流路 146 の内径、流路 146 の表面張力、および/または使用される試薬の 1 つまたは複数を変えることができる。

10

#### 【0050】

分注プローブ 132 は、ガスノズル 114 を通って少なくとも部分的に、または実質的に完全に延びることができ、それにより、第 2 の端部 140 は、ノズル開口部 120 を越えて延び、先端 144 は、少なくとも部分的に進行経路 124 内に位置し、したがって、進行経路 124 を通って進む層流のガス流が、先端 144 に関連付けられる、または付着する微小滴 150 (図 5) に対して下方向の力を及ぼして、微小滴 150 を先端 144 から引き離す。先端 144 は、ターゲット容器 110 の上方で、約 1 cm ~ 約 3 cm の間 (それらの間の任意の範囲および部分範囲を含む) の距離、または約 2 cm の距離など、幾らか離れて位置する。当業者には理解されるように、先端 144 とターゲット容器 110 の間の任意の距離が実現され、それにより、分注プローブ 132 内部の液体試薬および/または先端 144 に関連付けられる微小滴 150 は凍結せず、また、微小滴 150 は、例えば、先端 144 とターゲット容器 110 の間の進行経路 124 を通って進むときに、実質的に球形に安定する。

20

30

#### 【0051】

図 1 ~ 5 に示される実施形態では、分注プローブ 132 は、ガスノズル 114 と実質的に同軸に、および実質的に平行に延びるものとして図示され、したがって、進行経路 124 は、分注プローブ 132 の側壁 142 と実質的に平行であり、また、層流のガス流は、分注プローブ 132 および先端 144 に実質的に平行に移動する。幾つかの実施形態では、先端 144 がノズル開口部 120 の下に少なくとも部分的に延びる、および/または層流のガス流の進行経路 124 内に少なくとも部分的に位置するという条件の下で、分注プローブ 132 は、ガスノズル 114 と同軸でなく、および/またはガスノズル 114 に対して任意の所望の角度に角度を付けることを理解されたい。

40

#### 【0052】

液体ポンプ 134 は、例えば、シリンジポンプまたは高精度蠕動ポンプなど高精度マイクロリットルスケールポンプとして実装され、分注プローブ 132 の流路 146 に所望の液体体積を送達するように構成される。液体ポンプ 134 は、試薬取込みライン 148 を介して分注プローブ 132 の第 1 の端部 138 に流体連結可能であり、制御ライン 125 a を介して制御装置 106 に動作可能に連結されるように構成され、それにより、制御装置 106 は、1 つまたはそれ以上の制御および/またはパワー信号を液体ポンプ 134 に供給することができる。幾つかの実施形態では、制御装置 106 は、所定の持続時間を有する制御信号またはパルスを液体ポンプ 134 に提供することができ、望むように液体ポンプ 134 をオンおよびオフに切り替える。さらに、幾つかの実施形態では、制御装置 1

50

06は、第1の期間には第1の速度または出力体積で液体ポンプ134を操作することができ、次いで第2の期間には第2の速度または出力体積で液体ポンプ134を操作することができ、第1の速度または出力体積は、第2の速度または出力体積よりも実質的に大きい。これらの実施形態では、制御装置106は、好ましくは、液体ポンプ134が第2の速度で動作される間に弁128が開かれるように、液体ポンプ134を通じた液体の分注を弁128の動作と同期させるように構成される。

#### 【0053】

液体ポンプ134はまた、液体リザーバまたはタンク（図示せず）など任意の所望の液体源に流体連結され、それにより、液体ポンプ134は、液体源から、ある体積の任意の所望の液体試薬または他の液体を引き出し、少なくとも1つの微小滴150を先端144に形成することによって分注プローブ132を通して液体体積を分注することができる。

10

#### 【0054】

制御装置106は、液体ポンプ134などの液体ポンプと制御ライン125aを介して動作可能に連結されるように構成される。さらに、制御装置106は、制御ライン125を介して弁128に動作可能に連結されるように構成され、それにより、制御装置106は、例えば弁128と液体ポンプ134の動作を制御することによって、微小滴ディスペンサ100の動作を制御することができる。制御装置106は、任意の所望のアナログまたはデジタルデバイスとして実装され、協働してまたは独立して機能する1つまたはそれ以上の処理装置を含むことができ、幾つかの実施形態では、少なくとも1つの処理装置に動作可能に連結された1つまたはそれ以上の非一時的なコンピュータ媒体に記憶された処理装置実行可能コードを実行する。さらに、幾つかの実施形態では、制御装置106は、フィールドプログラマブルゲートアレイ、特定用途向け集積回路、デスクトップコンピュータ、ワークステーション、ラップトップ、ポータブルワイヤレスデバイス、スマートフォン、およびそれらの組合せなど、ハードウェアデバイスとして実装され、および/または、コンピュータネットワークを介してデータおよび/または1つまたはそれ以上の信号を交換することによって液体ポンプ134および/または弁128と通信することができる。

20

#### 【0055】

ターゲット容器110は、低温冷却されたコンテナ、例えば真空フラスコまたはデュワー瓶などとして実装され、蓋152と、低温クーラントチャンバ154とを有することがある。ターゲット容器110は、支持体108と関連付けられ、またはガス注入アセンブリ102がターゲット容器110の上方に位置するという条件の下で支持体108とは別個でもよく、それにより、進行経路124は、例えばガス注入アセンブリ102とターゲット容器110の間に延びる。

30

#### 【0056】

図1に示されるように、蓋152は、ターゲット開口部156と、任意選択の通気孔158とを含むことがある。ターゲット開口部156は、任意の所望のサイズおよび形状を有することができ、先端144の下方に位置し、先端144から幾らか離れて位置し、それにより、例えば、ターゲット開口部156は進行経路124（図4）に交差する。幾つかの実施形態では、進行経路124を通過して進む層流のガス流は、少なくとも1つの微小滴150をターゲット開口部156を通して低温クーラントチャンバ154内に向ける、または注入することができる。幾つかの実施形態では、進行経路124は、ターゲット容器110および/またはターゲット開口部156内に少なくとも部分的に延びることができる。さらに、幾つかの実施形態では、進行経路124は、ターゲット開口部156で、またはターゲット容器110の上方で幾らか離れて終端してもよい。

40

#### 【0057】

任意選択の通気孔158は、任意の所望の形状およびサイズを有することができ、例えば、低温クーラントチャンバ154からの任意の蒸発された低温クーラントおよび/またはターゲット開口部156を通過してターゲット容器110に入る層流のガス流からの任意のガスを換気するように構成される。幾つかの実施形態では、通気孔158を省略するこ

50

とができ、ターゲット開口部 156 が通気孔として機能することができる。

【0058】

低温クーラントチャンバ 154 は、任意の所望の体積の液体窒素または任意の他の所望の低温クーラントを含むように構成され、当業者には理解されるように、任意のサイズおよび断面を有することができる。幾つかの実施形態では、低温クーラントチャンバ 154 は、実質的に凹形の底部 159 を有することができ、微小滴ディスペンサ 100 によって低温クーラントチャンバ 154 内に注入される微小滴 150 の凍結を最適化する。

【0059】

任意選択の温度制御システム（図示せず）が、ターゲット容器 110 に動作可能に連結され、それにより、温度制御システムは、ターゲット容器 110 内部の温度を制御することができ、例えば、そのような温度を室温よりも高く、室温で、または室温未満で保つことができる。温度制御システムは、例えば、ターゲット容器 110 内部で、ターゲット開口部 156 で、および/またはターゲット開口部 156 のすぐ上で、およびそれらの組合せでの温度を検出するように位置する 1 つまたはそれ以上の温度センサ（図示せず）を有することができる。

10

【0060】

本明細書で開示する発明概念の幾つかの実施形態では、ターゲット容器 110 を省略することができ、液体窒素で冷却された固体表面、または他の低温冷却された固体表面が代わりに実装され、その表面上に、微小滴 150 が微小滴ディスペンサ 100 によって分注されることを理解されたい。さらに、微小滴ディスペンサ 100 を使用して、テストデバイス（図示せず）上に微小滴 150 を分注することができる。

20

【0061】

動作時、微小滴ディスペンサ 100 は、一般に以下のように動作することができる。液体試薬など任意の所望の液体を液体ポンプ 134 に供給することができる。液体ポンプ 134 は、流路 146 に流体連結され、制御装置 106 によって起動されて、所定の体積の液体試薬を分注プローブ 132 内にポンプし、それにより、所定の体積を有する液体試薬微小滴 150 が先端 144 に生成され、先端 144 に付着または他の形で関連付けられる。

【0062】

制御装置 106 は、液体ポンプ 134 を停止することができる。微小滴 150 を先端 144 で安定させるのに十分な所定の時間量、例えば 1、2、3、4、または 5 ミリ秒の後、制御装置 106 は、弁 128 に制御信号を提供して、ある体積の加圧ガスをガスノズル 114 を通してパルスすることができ、それにより、ガスノズル 114 は、ガスの流れを平行化し、ノズル開口部 120 を通して、および進行経路 124 を通して層流のガス流を射出する。所定の時間量は、液体の粘性、ならびに分注プローブ 132 および/または先端 144 のパラメータに依存する。所定の時間量は、上記の例示的な範囲よりも大きいことも小さいこともある。幾つかの実施形態では、進行経路 124 を通って進む層流のガス流は、実質的に側壁 142 に平行に進み、先端 144 にある微小滴 150 に下方向の力を加える。力の量は、微小滴 150 を先端 144 から引き離すのに十分なものであり、また、層流のガス流によってターゲット容器 110 のターゲット開口部 156 内に微小滴 150 を搬送または注入するのに十分なものである。微小滴 150 は、例えば、ターゲット容器 110 内に注入される前に、進行経路 124 を通って進むときに実質的に球形で安定することができる。

30

40

【0063】

微小滴 150 がターゲット容器 110 の低温クーラントチャンバ 154 に入ると、微小滴 150 は、実質的に瞬時に凍結して、試薬微小球 160（図 8）となる。このようにして、複数の液体試薬微小滴 150 が凍結されて、試薬微小球 160 を形成することができる。所望の数の凍結した試薬微小球 160 が形成されたとき、試薬微小球 160 は、例えば、ターゲット容器 110 から取り出され、フリーズドライされ、試験デバイスと共に実装される。

50

## 【0064】

当業者には理解されるように、先端144とターゲット容器110を離隔する距離、および先端144とノズル開口部120を離隔する距離は、先端144での微小滴150の生成を最適化するように、および凍結試薬微小球160のサイズおよび形状を最適化するように調節され、したがって、凍結試薬微小球160は、サイズおよび形状が実質的に均一であり、それと同時に、ディスペンサプロブ132内部で液体試薬が凍結するのを防止する。さらに、ガスノズル114に供給される加圧ガスの体積および/または圧力も同様に、例えば、先端144からの微小滴150の分離、およびターゲット容器110のターゲット開口部156内への微小滴150の注入を最適化するように調節される。

## 【0065】

次に図6を参照すると、幾つかの実施形態では、本明細書で開示する発明概念による液体微小滴ディスペンサ100aは、複数の液体堆積システム101と共に実装され、より高いスループットのために複数プロブ（または複数チャネル）ディスペンサ（例えば4プロブディスペンサ）を形成する。これは、例えば、当業者によって理解されるように、2つ以上のポンプ（本明細書では液体ポンプアセンブリとも呼ぶ）134、弁（本明細書では弁アセンブリとも呼ぶ）128、および/または複数の分注プロブ132a~nを含む2つ以上の液体堆積システム101を含み、所与の時間内に生成される微小滴150の数を増加させることによって行われる。液体微小滴ディスペンサ100aは、上で論じたようにポンプ134と弁128を同時に制御するための共通の制御装置106を含むことができ、ポンプ134および/または弁128は、一体にスレーブされる（例えば共通の制御ライン）、または個別の制御ラインを独立して使用する。例えば、液体微小滴ディスペンサ100aは、凍結乾燥試薬微小球の生成機能を高めるために使用することができる。この実施形態では、各分注プロブ132a~nまたは分注プロブ132a~nのグループを同時に、または独立して動作させることができる。例えば、ポンプ134および弁128は、微小滴150毎に異なる液体体積を提供するように操作することができ、または異なるタイプの液体を同時に分注することもできる。

## 【0066】

当業者には理解されるように、本明細書で開示する発明概念による微小滴ディスペンサ100または100aは、単一の分注プロブ132、2つ以上の分注プロブ132a、または複数の分注プロブ132など、任意の所望の数の分注プロブ132（またはチャネル）と共に実装される。例えば、各分注プロブ132は、液体ポンプ134など別個の液体ポンプに連結可能でよくもしくは連結されてよく、同じ液体試薬小滴を分注することができ、または2つ以上の分注プロブ132が、2つ以上の液体ポンプに連結可能でよくもしくは連結されてよく、および/または同じもしくは異なるターゲット容器内に2つ以上の異なる試薬小滴を分注することができる。

## 【0067】

次に図7を参照して、本明細書で開示する発明概念による凍結試薬微小球160を製造するために微小滴ディスペンサ100を使用する例示的な方法170を述べる。

## 【0068】

工程172で、制御装置106は、液体ポンプ134を起動させることができ、それにより、所定の体積の液体試薬がディスペンサプロブ132内にポンプされ、少なくとも1つの微小滴150が先端144に生成される。

## 【0069】

工程174で、制御装置106は、液体ポンプ134を停止させることができる。幾つかの実施形態では、液体ポンプ134を停止するのではなく、制御装置は、例えば液体ポンプ134をより低速で動作させることができることを理解されたい。

## 【0070】

工程176で、制御装置は、上述したように液体ポンプ134を停止した後に所定の時間量待機することができ、それにより、微小滴150が先端144で安定することができる。

10

20

30

40

50

## 【0071】

工程178で、制御装置106は、所定の時間量にわたって弁128を開放することができ、それにより、加圧ガスのパルスがガスノズル114に供給され、層流のガス流としてノズル開口部120から射出される。層流のガス流は、微小滴150を先端144から射出する、吹き飛ばす、取り外す、または他の方法で分離させることができる。加圧ガスのパルスは、1、2、3、4、5、または6ミリ秒にわたって供給され、微小滴150を先端144から解放するように調節される。層流のガス流は、例えば、分離された微小滴150をターゲット容器110のターゲット開口部156内に案内または注入することができる。

## 【0072】

微小滴150がターゲット容器110内に注入された後、制御装置は、工程172～178を1回または複数回繰り返すことができ、それにより、所望の数の微小滴150がターゲット容器110内に注入され、所望の数の凍結試薬微小球160がターゲット容器110内で生成される。凍結試薬微小球160は、ターゲット容器110から望むように取り出され、例えば、フリーズドライされるおよび/またはさらに処理される。

## 【0073】

本明細書で開示する工程は、同時に、または任意の所望の順序で実施することができ、例えば、人間によって、または機械によって、およびそれらの組合せで実施することができることを理解されたい。例えば、本明細書で開示する工程の1つまたは複数省略することができる、1つまたはそれ以上の工程を1つまたはそれ以上のサブ工程にさらに分割することができる、2つ以上の工程またはサブ工程を単一の工程に組み合わせることもできる。さらに、幾つかの実施形態では、1つまたはそれ以上の工程を1回または複数回繰り返すことができ、そのような繰返しは、順次に行われても、他の工程またはサブ工程を間に挟んでもよい。さらに、1つまたはそれ以上の工程またはサブ工程を、例えば、本明細書で開示する工程の前、後、または間に実施することもできる。

## 【0074】

当業者には理解されるように、本明細書で開示する発明概念による微小滴ディスペンサの適用は、液体の取扱いに関わる任意の分野に及ぶことができる。例えば、本明細書で開示する発明概念による無接触液体微小滴ディスペンサを使用して、マイクロタイプレートのウェル内に試薬および/または試料を正確に送達することができる。理解されるように、本明細書で開示する発明概念による無接触液体微小滴ディスペンサのディスペンサプローブは、典型的には、複数のウェル内に同じ試薬または試料を堆積する前には洗浄されない。なぜなら、無接触分注が、ディスペンサプローブの汚染を回避するからである。

## 【0075】

以上の説明から、本明細書で開示する発明概念が、上記の目的を実現し、本明細書で述べた利点、ならびに本明細書で開示する発明概念に固有の利点を達成するのによく適用されていることが明らかである。本明細書で開示する発明概念の実施形態を本開示の目的で説明してきたが、多くの変更を施すことができ、それらは、当業者には容易に想到され、本明細書で開示し、添付の特許請求の範囲で定義する発明概念の範囲内で達成されることが理解されよう。

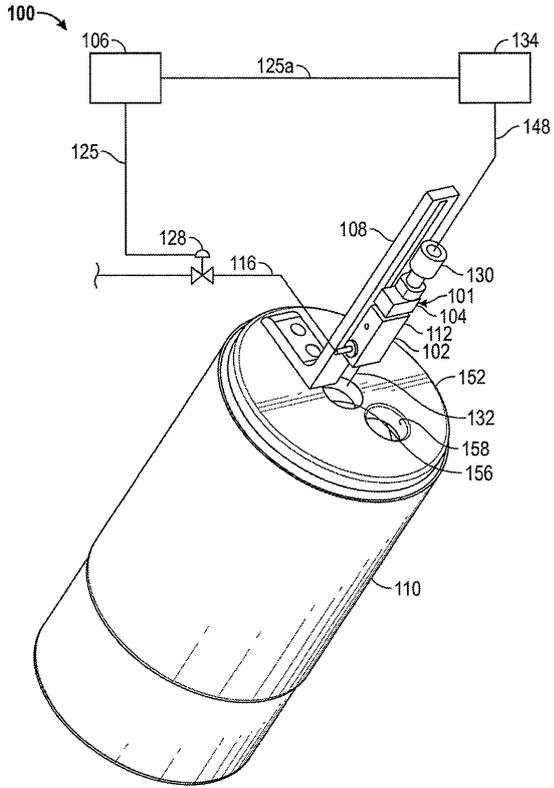
10

20

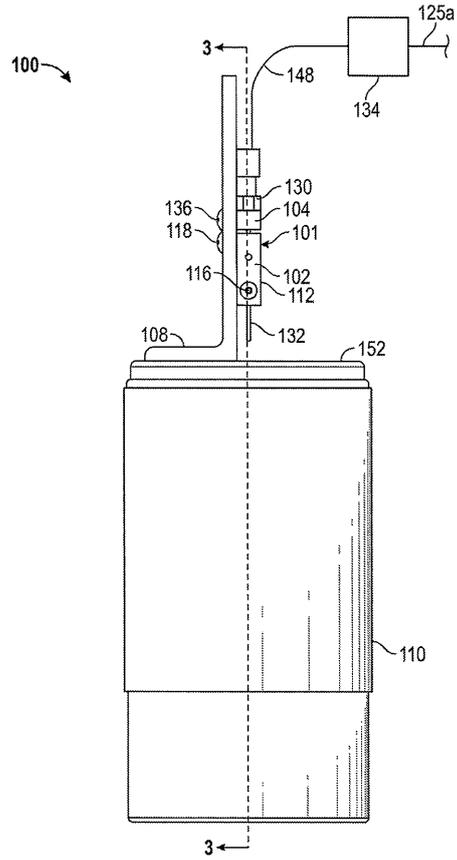
30

40

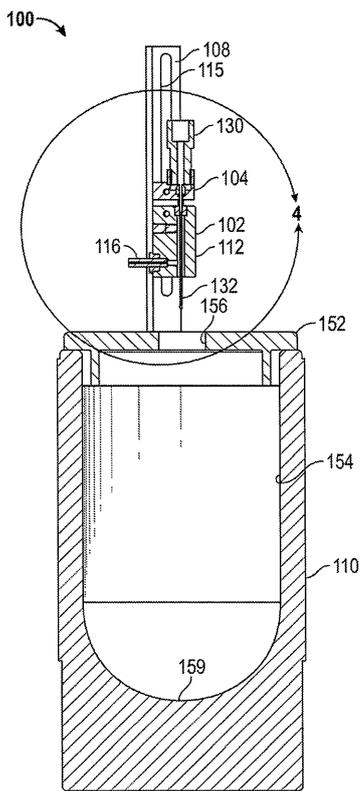
【 図 1 】



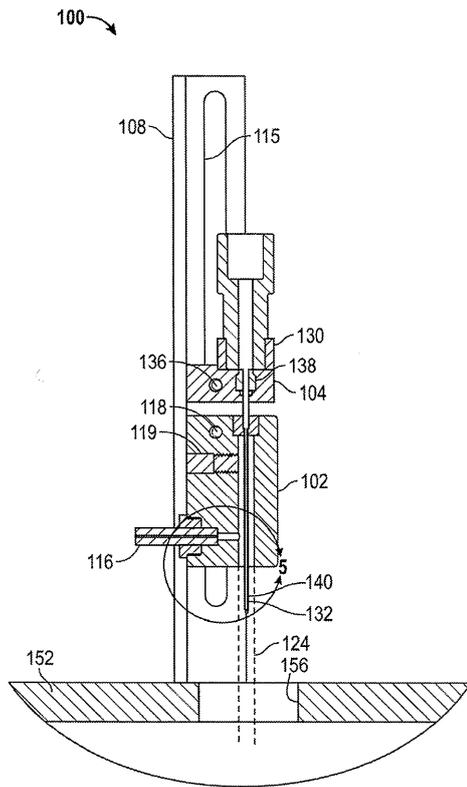
【 図 2 】



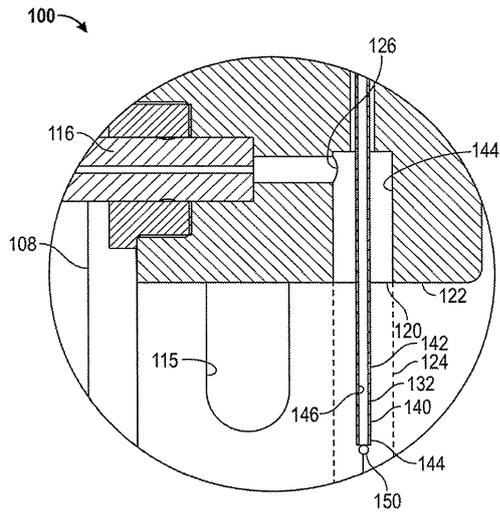
【 図 3 】



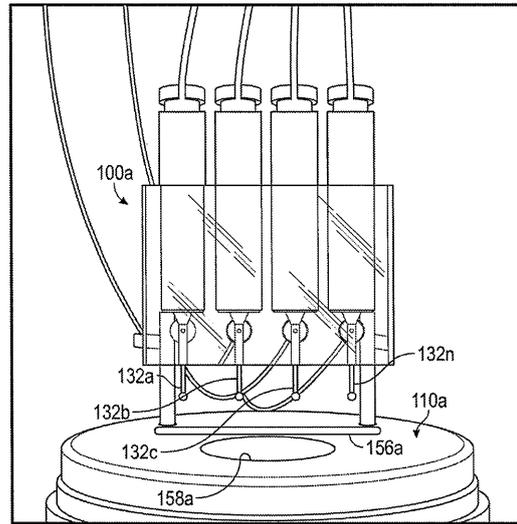
【 図 4 】



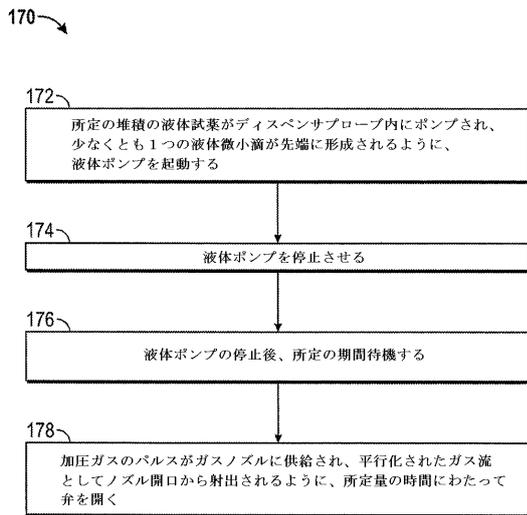
【 図 5 】



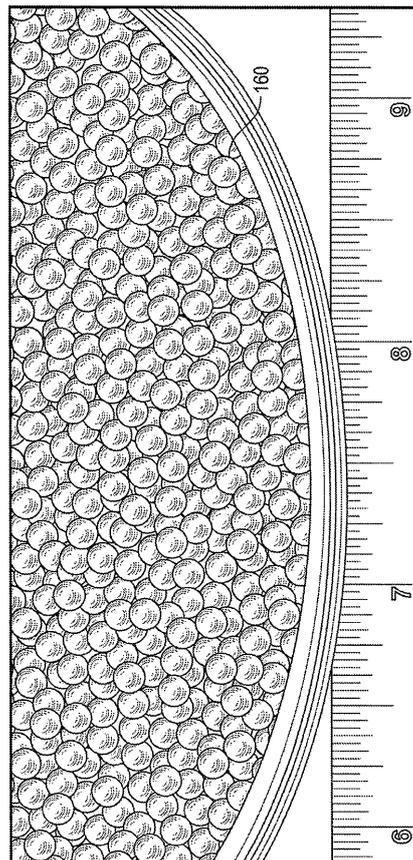
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/33415

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C12M 1/34; C12Q 3/00; G01N 1/00 (2014.01) USPC - 435/286.5, 287.1; 436/50 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C12M 1/34, 1/36; C12Q 1/00, 3/00; G01N 1/00 (2014.01) USPC - 435/286.1, 286.5, 287.1; 436/8, 50 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C, B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); ProQuest; Google Scholar; American Chemical Society; liquid, delivery, dispense, port, tip, gas, injection, manifold, nozzle, droplet, cryogenic, chip, semiconductor, wafer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2010/0248362 A1 (DURACK, G et al.) 30 September 2010; figures 2, 22, 135; paragraphs [0781], [0792], [0794]-[0796], [0798]-[0800], [0807], [0823], [0880]-[0881], [1040]-[1042], [1133], [1142]-[1143], [1179]-[1180]	1-4, 9-13, 14/11-13, 15-18, 21-23 — 5-8, 19/16-18, 20/19/16-18
Y	US 7,372,566 B2 (VESEY, G et al.) 13 May 2008; figure 1; column 7, lines 52-56; column 10, lines 48-55	5-8
Y	US 7,824,856 B2 (MONFORTE, J) 02 November 2010; column 34, lines 15-29	19/16-18, 20/19/16-18
A	US 2010/0143948 A1 (GABRIN, M et al.) 10 June 2010; entire document	1, 9, 21-22
A	US 8,158,359 B2 (LEAMON, JH et al.) 17 April 2012; entire document	1, 9, 21-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 06 August 2014 (06.08.2014)		Date of mailing of the international search report <b>25 AUG 2014</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ノーマンド・ピー・デスマレイズ  
アメリカ合衆国ロードアイランド州02864 .カンバーランド .ルーズベルトロード95

(72)発明者 ジェームズ・イー・ラスムッセン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02762 .ブレインビル .オークドライブ14

(72)発明者 エリック・コーデン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02054 .ミリス .スプリングストリート122

Fターム(参考) 2G052 CA18 CA29 DA24 EB08  
4F033 QB03X QB12Y QB13Y QC04 QD03 QD11 QD19 QD24 QE14 QE20  
QF07Y QF08X  
4G057 AB21 AB36 AB38  
4G068 AA02 AA04 AB11 AB15 AC02 AC05 AD17 AD47 AE06 AF01  
AF31 AF36