

(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2008-528170

(P2008-528170A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.

**A61B 5/07** (2006.01)  
**A61B 1/00** (2006.01)

F 1

A 6 1 B 5/07 1 0 O  
A 6 1 B 1/00 3 2 O B

テーマコード (参考)

4 C 0 3 8  
4 C 0 6 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2007-552809 (P2007-552809)  
 (86) (22) 出願日 平成18年1月31日 (2006. 1. 31)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年9月12日 (2007. 9. 12)  
 (86) 國際出願番号 PCT/IL2006/000127  
 (87) 國際公開番号 WO2006/080024  
 (87) 國際公開日 平成18年8月3日 (2006. 8. 3)  
 (31) 優先権主張番号 60/647,790  
 (32) 優先日 平成17年1月31日 (2005. 1. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

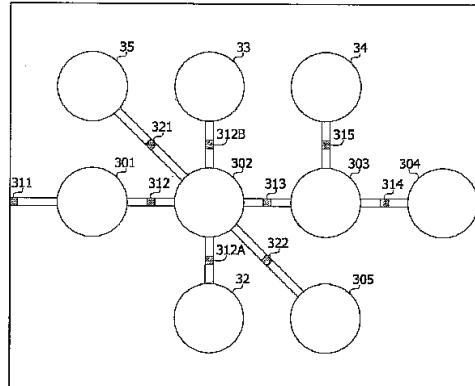
(71) 出願人 500277630  
 ギブン・イメージング・リミテッド  
 イスラエル ヨクニーム 20692 イ  
 ンダストリアル パーク ハカーメル ス  
 トリート 2  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】生体内分析用デバイス、装置および方法

## (57) 【要約】

生体内分析用デバイス、装置および方法。例えば、生体内デバイスは、生体内で採取される試料と反応できる検出試薬を貯蔵する反応チャンバ、および場合により検出試薬と試料との反応の結果として生じる化合物の少なくとも一部分に結合できる標識された物質を貯蔵する標識物質チャンバ、を含む。



300

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

流体試料中の分析物の存在を検出する生体内デバイスであって、前記流体試料を生体内で取得するための入口、検出試薬が前記流体試料中の前記分析物と反応する反応チャンバ、廃棄チャンバ、前記反応チャンバを前記廃棄チャンバに流体連通するゲート、を含んでなる生体内デバイス。

**【請求項 2】**

イメージヤを含んでなる請求項 1 に記載の生体内デバイス。 10

**【請求項 3】**

前記反応チャンバの少なくとも一部が透明であるとともに前記イメージヤの光学経路内にある請求項 2 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 4】**

前記イメージヤが C M O S イメージヤである請求項 2 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 5】**

前記イメージヤが C C D イメージヤである請求項 2 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 6】**

光検出器を含んでなる生体内デバイスであって、前記反応チャンバの少なくとも一部が透明であるとともに前記光検出器の光学経路内にある請求項 1 に記載の生体内デバイス。 20

**【請求項 7】**

前記検出試薬が抗体を含んでなる、請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 8】**

前記検出試薬が前記反応チャンバ内に固定化される、請求項 1 に記載の生体内デバイス。 。

**【請求項 9】**

前記廃棄チャンバが真空梱包される請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 10】**

前記ゲートが開門されるとき、前記廃棄チャンバと前記反応チャンバとの間の圧力勾配が流れを促進する請求項 9 に記載の生体内デバイス。 30

**【請求項 11】**

前記廃棄チャンバが吸収剤および通気孔を含む請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 12】**

前記ゲートが pH 感受性である請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 13】**

前記ゲートが熱感受性である請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 14】**

前記ゲートが電流により制御可能である請求項 1 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 15】**

前記反応チャンバが基板に埋設される請求項 1 に記載の生体内デバイス。 40

**【請求項 16】**

前記基板がシリコンウエハを含む請求項 1 5 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 17】**

前記基板が多層基板である請求項 1 5 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 18】**

前記基板に結合されるスペーサを含んでなるとともに前記スペーサが前記反応チャンバに流体連通される流路を含む請求項 1 5 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 19】**

前記基板を封止する透明カバーを含んでなる請求項 1 5 に記載の生体内デバイス。

**【請求項 20】**

50

前記ゲートが窒化シリコン層および加熱素子を含む請求項15に記載の生体内デバイス。  
。

【請求項21】

マイクロ流体装置を含んでなる請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項22】

前記反応チャンバが1マイクロリットル～100マイクロリットルの間の範囲をとる流体体積を有する請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項23】

前記反応チャンバに流体連通される試料チャンバを含んでなる請求項1に記載の生体内デバイス。

10

【請求項24】

前記試料チャンバが乾燥緩衝剤を含む請求項23に記載の生体内デバイス。

【請求項25】

前記反応チャンバに流体連通される洗浄溶液チャンバを含んでなり、前記洗浄溶液チャンバが前記反応チャンバを洗浄する洗浄溶液を含む請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項26】

反応生成物に結合するよう構成される標識物質を含んでなる請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項27】

前記標識された物質が複合抗体である請求項26に記載の生体内デバイス。

20

【請求項28】

前記複合抗体が金粒子を含む請求項27に記載の生体内デバイス。

【請求項29】

前記複合抗体がリポソーム内に統合される請求項27に記載の生体内デバイス。

【請求項30】

前記流体試料と前記検出試薬との混合を促進する混合素子を含んでなる請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項31】

前記混合素子が圧電素子を含んでなる、請求項30に記載の生体内デバイス。

30

【請求項32】

画像データを伝送する送信機を含んでなる請求項2に記載の生体内デバイス。

【請求項33】

照明光源を含んでなる請求項2に記載の生体内デバイス。

【請求項34】

前記照明光源がLEDを含む請求項2に記載の生体内デバイス。

【請求項35】

前記デバイスが自律的デバイスである請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項36】

前記デバイスが摂取可能なデバイスである請求項1に記載の生体内デバイス。

40

【請求項37】

前記デバイスが埋め込み可能なデバイスである請求項1に記載の生体内デバイス。

【請求項38】

生体内流体試料中の分析物の存在の検出方法であって、前記方法が、  
前記生体内流体試料を検出装置内に生体内で採取するステップであって、前記検出装置が  
、

前記流体試料を生体内で取得するための入口、  
検出試薬が前記流体試料中の前記分析物と反応する反応チャンバ、  
廃棄チャンバ、  
前記反応チャンバを前記廃棄チャンバに流体連通するゲート、を含んでなるステップ、  
および

50

前記流体試料中の分析物と前記検出試薬との間の反応を検出するステップ、を含んでなる方法。

【請求項 3 9】

前記分析物を前記反応チャンバに結合するため前記検出試薬を前記反応チャンバに固定化するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記検出試薬が抗体を含む請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記検出試薬が光学的に検出可能な粒子と抱合される請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記粒子が着色されたポリマー粒子である請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記粒子が蛍光特性を有する請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記廃棄チャンバ内の過剰の前記流体試料を貯蔵するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記廃棄チャンバを真空梱包するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記検出装置内の流体通過を制御するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記流体通過を制御するステップが前記ゲートの開閉を制御するステップによる請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記ゲートを既定温度に曝露するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記ゲートを既定 pH に曝露するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

流れを促進するため前記検出装置内の圧力勾配を開始するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記反応チャンバをシリコンウェハ上にエッチングするステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記反応チャンバを撮像するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記撮像するステップが固体イメージャにより実施される請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 4】

画像データを外部デバイスに無線接続を介して伝送するステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記検出するステップが、前記生体内デバイスが人の体内にある間にオンボードで実施される請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記検出装置が摂取可能なデバイス内に組み込まれる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記検出装置が埋め込み可能なデバイス内に組み込まれる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記検出装置が自律的生体内デバイス内に組み込まれる請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 9】

10

20

30

40

50

使い捨てのin vitro自動分析キットであって、  
流体試料を取得するための入口、  
検出試薬が前記流体試料中の分析物と反応する反応チャンバ、  
廃棄チャンバ、  
前記反応チャンバを前記廃棄チャンバに流体連通するゲート、を含んでなるin vitro分析  
キット。

【請求項 6 0】

イメージヤまたは光検出器を含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 6 1】

前記反応チャンバの少なくとも一部が透明であるとともに前記イメージヤまたは光検出器の光学経路内にある請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。 10

【請求項 6 2】

前記検出試薬が抗体を含む、請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 6 3】

前記検出試薬が前記反応チャンバ内に固定化される、請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 6 4】

前記廃棄チャンバが真空梱包される請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 6 5】

前記ゲートが開閉されるとき、前記検出装置を通じる流れが前記真空梱包された廃棄チャンバと前記反応チャンバとの間の圧力勾配により促進される請求項 6 4 に記載のin vitro分析キット。 20

【請求項 6 6】

前記廃棄チャンバが吸収剤および通気孔を含む請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。  
。

【請求項 6 7】

前記検出装置の少なくとも一部が基板上に埋設される請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 6 8】

前記基板がシリコンウエハである請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。 30

【請求項 6 9】

前記基板の厚さが約 0 . 5 mm である請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 0】

前記反応チャンバが前記基板上にエッティングされる請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 1】

前記基板に結合されるスペーサを含んでなるとともに前記スペーサが前記反応チャンバに流体連通される流路を含む請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 2】

前記基板を封止する透明のカバーを含んでなる請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。  
。

【請求項 7 3】

窒化シリコン層および加熱素子を含んでなる請求項 6 7 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 4】

マイクロ流体装置を含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 5】

前記反応チャンバが 1 マイクロリットル ~ 1 0 0 マイクロリットルの間の範囲をとる液体体積を有する請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 6】

前記反応チャンバに流体連通される試料チャンバを含んでなる請求項 5 9 に記載のin v 50

in vitro分析キット。

【請求項 7 7】

前記試料チャンバが乾燥緩衝剤を含む請求項 7 6 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 8】

前記反応チャンバを洗浄する洗浄溶液チャンバを含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 7 9】

反応生成物を結合するよう構成される標識物質を含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 0】

前記標識された物質が複合抗体である請求項 7 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 1】

前記複合抗体がリポソームを含む請求項 8 0 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 2】

前記粒子が酸化鉄粒子である請求項 8 0 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 3】

前記検出ユニットが巨大磁気抵抗検出器またはホール効果に基づく請求項 8 2 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 4】

前記ゲートが熱感受性である請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 5】

前記流体試料と前記検出試薬との混合を促進する混合素子を含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 6】

前記混合素子が圧電素子を含んでなる、請求項 8 5 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 7】

ディスプレイを含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 8】

照明光源を含んでなる請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 8 9】

前記照明光源がL E D を含む請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【請求項 9 0】

摂取可能なカプセルであって、

背後に検出ユニット、イメージヤおよび照明光源が配置される観察窓を含んでなり、前記検出ユニットが流体連通される反応チャンバおよび廃棄チャンバを含んでなる、カプセル。

【請求項 9 1】

前記照明光源が前記反応チャンバを照らすよう構成されるとともに前記イメージヤが前記反応チャンバの画像を取得するよう構成される請求項 9 0 に記載のカプセル。

【請求項 9 2】

画像の焦点を前記イメージヤ上に合わせる光学系を含んでなる請求項 9 0 に記載のカプセル。

【請求項 9 3】

前記照明光源が観察窓を通じて患者のG I 管を照らすよう構成されるとともに前記イメージヤが前記G I 管の画像を取得するよう構成される請求項 9 0 に記載のカプセル。

【請求項 9 4】

G I 管の流体試料中の分析物の存在を検出するための装置であって、

前記流体試料を生体内で取得するための入口、

検出試薬が前記流体試料中の前記分析物と反応する反応チャンバ、

廃棄チャンバ、

10

20

30

40

50

前記反応チャンバを前記廃棄チャンバに流体連通するゲート、  
前記G I管および前記反応チャンバの一部分を撮像するためのイメージヤ、および  
画像データを伝送するための送信機、  
を含んでなる、生体内カプセル、  
外部受信機／記録デバイス、  
ディスプレイユニットを備えた外部プロセッサ、を含んでなり、  
前記外部プロセッサが前記G I管の画像および前記反応チャンバの前記部分の画像を表示  
するよう構成される、装置。

【請求項 9 5】

前記カプセルが摂取可能なカプセルである請求項 9 4 に記載の装置。 10

【請求項 9 6】

前記反応チャンバ内の前記流体試料を流すステップを含んでなる請求項 3 8 に記載の方  
法。 20

【請求項 9 7】

前記ゲートがpH感受性である請求項 5 9 に記載のin vitro分析キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、概して生体内分析に、および具体的にはおそらく固体基板上の体液のマイク  
ロ流体技術を利用する生体内分析に関する。 20

【背景技術】

【0 0 0 2】

体液中または体管腔中の物質の非典型的な濃度または存在は、体の生物学的状態の指標  
となり得る。例えば、胃腸(G I)管中における高濃度の赤血球の存在は、G I管に沿う  
出血部位に応じた、種々の病態を示唆し得る。異常状態の早期の発見、同定および部位特  
定は、様々な病態を正確に診断および処置する際に決定的であり得る。 30

【0 0 0 3】

ある場合、例えば癌などの疾患は、腫瘍特異的マーカー、例えば特異抗体について、血  
流を分析することにより検出され得る。この方法の難点の1つは、血流中の抗体の出現が  
通常、早期検出は不可能といえるほど、疾患の後期に生じ得ることである。 30

【0 0 0 4】

G I管中のある病態の検出は内視鏡を使用して実施され得るが、かかる検出は胃腸管の  
上部または下部に限られ得る。それゆえ、G I管の他の部分、例えば小腸などにおける病  
態は、内視鏡によって容易に検出されるとは限らない。 40

【0 0 0 5】

疑わしい物質の存在についての体液試料のin vitro検査が実施され得る。例えば、イム  
ノアッセイが、試料中のある物質、例えば、ペプチド、タンパク質、酵素、ホルモン、ビ  
タミン、薬物、糖などの、定性的または定量的いずれかの測定に使用され得る。典型的な  
イムノアッセイにおいては、特に液状試料中の、目的の分析物またはマーカーの存在を検  
出する、もしくはその濃度を計測するために、該分析物は試料中の残りのタンパク質から  
分離される必要がある。これは典型的には、分析物を分析物用の結合成分に特異的に結合  
して、その後結合種を試料の残りから抽出する分離過程が続くことにより実施される。結合  
反応は緩徐であろうため、マーカー(分析物)用の試料および結合成分は通常、試料中に  
含まれるマーカーが結合成分と結合できるのに十分な時間インキュベートされる。かかる  
結合成分の典型例はマーカー特異的抗体、例えば当該マーカーに対する特異性を備えた  
モノクローナル抗体であり得る。しかしながら、他の種類の物質および構造もまた、結合  
成分として適格であり得る。

【0 0 0 6】

典型的には、これらのin vitro検出方法は、研究室内で煩雑かつ複雑な機械を使用して  
行われる。複雑な機械が必要であり得るのは、例えば、多重反応および/または各反応に 50

より異なる条件、および典型的には反応間での洗浄に関連し得るかかる手順の複雑な要件のためである。さらには、これらの検出方法が、*in vitro*で行われるとき、異常発生物質の起源の局在化または同定を容易に可能にするとは限らない。

#### 【0007】

多くの例において、体管腔中の異常発生物質の部位特定は、病態の同定に多大に寄与し得るとともに、ひいては同定された病態の円滑な処置に寄与し得る。

#### 【発明の開示】

##### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明のある実施形態は、例えば、例えば体液試料などの試料の分析を、典型的には内蔵型の、おそらくは使い捨ての検出装置を使用して、可能にし得る。

#### 【0009】

本発明のある実施形態に従えば、検出装置は、体液試料を反応チャンバに輸送してもよく、もしくは試料、緩衝剤または反応物を、例えば貯蔵コンパートメントから反応チャンバまたはコンパートメントへ、移送してもよい。

#### 【0010】

本発明のある実施形態に従えば、検出装置は、例えば、装置内の光学的なまたは他の変化を検出する手段を含んでもよい。検出装置は、例えば、1つまたは複数の検出ユニットを含んでもよい。

#### 【0011】

本発明のある実施形態に従えば、検出ユニットは、流体連通される2つまたは複数のチャンバまたはコンパートメントを含んでもよく、これはそれらの間にバリアまたはゲートを有してもよく、該ゲートは一方のコンパートメントから他方への流体通過を計時および/または制御することができてもよい。

#### 【0012】

本発明のある実施形態に従えば、チャンバ、例えば貯蔵チャンバなどは、第2のチャンバ、例えば廃棄チャンバなどに、通路、例えば典型的には制御可能なゲートを有する管を介して、接続されてもよい。流体は貯蔵チャンバから廃棄チャンバへ、例えばゲートが開閉されているとき、移送されてもよい。廃棄チャンバは、例えば、例えば廃棄チャンバに移送される流体を受け取るとともに保持するための、吸収性材料を含んでもよい。ある実施形態において、例えば、検出ユニット内の圧力勾配によって流体試料または液体が、例えば他のチャンバへ、移されてもよい。

#### 【0013】

本発明のある実施形態は、例えば、検出ユニットまたは装置内に圧力勾配を有することに関連し得る試料採取および流体工学的方法を含んでもよい。典型的には、検出装置またはユニット内の液体の動きは、例えば廃棄チャンバに向かう、一方向である。

#### 【0014】

本発明のある実施形態は、例えば固体支持体を伴い実行されてもよく、および/またはマイクロ流体技術を利用しててもよい。ある実施形態は、他の支持体、例えばプラスチックまたはガラス支持体などの上で実行されてもよい。ある実施形態は、人体中、すなわち、生体内での使用向けに設計または設定されてもよいが、他の実施形態は生体外または*in vitro*での使用向けに設計または設定されてもよい。

#### 【0015】

本発明のある実施形態に従うキットが「ポイントオブケア」として使用され、ケア供与者が体の試料または他の試料の分析を局部上で実施できるとともに、例えば特別な研究室のサービスを使用する必要性がなくなるといった結果を得ることができてもよい。実質的な自動分析が本発明のある実施形態に従い実施されてもよい。

#### 【0016】

ある実施形態に従えば、生体内デバイス、例えば、摂取可能なカプセル（例えば、自律生体内デバイス）は、試料採取および分析または検出装置を有し、人の体管腔、例えば胃

10

20

30

40

50

腸（G I）管に挿入（例えば、嚥下することにより）されてもよい。体管腔由来の試料は、生体内カプセルが人の体内にある間に、オンボードで採取および分析されてもよい。

【0017】

ある実施形態に従えば、採取可能なデバイスは撮像デバイスを含んでもよい。一例において、試料採取箇所は撮像デバイスのイメージャにより撮像されてもよいとともに、イメージャからの画像データは人の体外に、おそらくは他の分析結果と共に、伝送および表示される。

【0018】

ある実施形態に従えば、他の検出方法が用いられてもよいとともに、画像データ以外のデータが人の体から伝送されてもよい。

10

【0019】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスは生体内で採取される試料と反応することのできる検出試薬を貯蔵する反応チャンバ、生体内で採取される試料を貯蔵する試料採取チャンバ、試料を試料採取チャンバから反応チャンバへ移送する管、および管内の試料の通過を許可するゲートを含んでもよい。

【0020】

ある実施形態において、例えば、検出試薬は非標識であってもよく、試料採取チャンバは乾燥緩衝剤を含んでもよく、検出試薬は抗体を含んでもよく、および検出試薬は反応チャンバ内に固定化されてもよい。

20

【0021】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスはさらに、検出試薬と試料との反応の結果として生じる化合物の少なくともある部分に結合することのできる標識された物質を貯蔵する標識物質チャンバを含んでもよい。標識された物質は、例えば、複合乾燥抗体および／または液状緩衝剤中の複合抗体を含んでもよい。抗体は光学的に検出可能な粒子、例えば金粒子、着色ポリマー粒子、蛍光特性を備えた粒子、着色粒子またはリポソームに抱合されてもよい。

【0022】

ある実施形態において、例えば、検出装置はさらに、過剰の試料を貯蔵する廃棄チャンバを含んでもよい。ある実施形態において、例えば、廃棄チャンバは真空梱包されてもよい。ある実施形態において、例えば、廃棄チャンバは過剰の試料を吸収する、および／または診断デバイス中の液体を流動させる吸収剤を含んでもよい。

30

【0023】

ある実施形態において、例えば、検出装置デバイスはさらに、反応チャンバを洗浄する洗浄機構を含んでもよい。

【0024】

ある実施形態において、例えば、ゲートはpH感知ゲートおよび／または温度感知ゲートを含んでもよい。

【0025】

ある実施形態において、例えば、検出装置はさらに、試料と検出試薬との混合を促進する、混合素子、例えば圧電素子を含んでもよい。

40

【0026】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスはさらに、結合結果の少なくとも一部分を感知する生体内センサを含んでもよい。

【0027】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスはさらに、結合結果の少なくとも一部分の画像を取得する生体内イメージャを含んでもよい。

【0028】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスは自律的であってもよい。

【0029】

ある実施形態において、例えば、採取可能なデバイスは嚥下可能なカプセルを含んでも

50

よい。

【0030】

ある実施形態において、例えば撮取可能なデバイスは外部の受信機およびモニタに画像データを伝送する送信機を含んでもよい。

【0031】

ある実施形態において、例えば、方法は、生体内の液状試料を採取するステップ、採取された試料を検出試薬と生体内で反応させるステップ、標識された物質を検出試薬と試料との反応の結果として生じる化合物の少なくとも一部分に結合するステップ、および結合結果の少なくとも一部分を感知または撮像するステップ、を含んでもよい。

【0032】

本発明の実施形態は追加的なおよび／または他の利益および／または利点を提供し得る。

【0033】

本発明として見なされる主題は、本明細書の結論部分において特に指摘されるとともに明確に主張される。しかしながら、本発明は、操作の体系および方法の双方について、それらの目的、特徴、および利点と共に、以下の詳細な説明の参照により、添付図と共に読まれるとき、最良に理解され得る。

【0034】

例示の簡潔さおよび明確さのため、図に示される要素が必ずしも正確な縮尺で描画されているわけではないことは理解されるであろう。例えば、要素の一部の寸法は、明確さのため他の要素に比べ誇張され得る。さらに、適切と考えられる場合、参照数字は、対応または類似する要素を指示するため、図の間で繰り返され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0035】

以下の詳細な説明において、本発明の徹底した理解を提供するため、数々の具体的な詳細が記載される。しかしながら、本発明がこれらの具体的な詳細なしに実施されてもよいことは、当業者により理解されるであろう。他の例において、周知の方法、手順、および構成要素は、本発明を不明瞭にしないよう、詳細には記載されない。

【0036】

本発明のある実施形態は、*in vitro*分析キットとして使用され得る、典型的には1回限りの使用または部分的に使い捨ての検出デバイスに関する。本発明の他の実施形態は、典型的には生体内デバイス、例えば、ある実施形態において、自然の蠕動によって押され、胃腸（G I）管を通じ受動的または能動的に進む嚥下可能なデバイスに関する。ある実施形態は、他の体管腔、例えば血管、生殖管等を通過する生体内感知デバイスに関する。生体内デバイスは、例えば、感知デバイス、撮像デバイス、診断デバイス、治療デバイス、またはそれらの組合せであってもよい。ある実施形態において、生体内デバイスは画像センサまたはイメージャを含んでもよい。他のセンサとしては、例えば、pHセンサ、温度センサ、および圧力センサ、他の生体内パラメータまたは化合物のセンサなどが挙げられ得る。

【0037】

本発明の実施形態に従う、生体内感知デバイス、受信装置、および表示装置を含む、デバイスおよび方法は、それらの全てが参考により全体として本明細書により援用される、「*In Vivo Video Camera System*」と題される、イダン（I ddan）らに対する米国特許第5,604,531号明細書、および／または「*A Device and System for In vivo Imaging*」と題される、2001年3月8日に出願され、2001年11月1日に米国特許出願公開第2001/0035902号明細書として公開された、米国特許出願第09/800,470号明細書、および／または「*System and Method for Wide Field Imaging of Body Lumens*」と題される、2002年1月16日に出願され、2002年8月15日に米国特許出願公開第2002/0109

10

20

30

40

50

774号明細書として公開された、米国特許出願第10/046,541号明細書、および／または「System and Method for Determining In Vivo Body Lumen Conditions」と題される、2002年1月16日に出願され、2002年8月15日に米国特許出願公開第2002/0111544号明細書として公開された、米国特許出願第10/046,540号明細書に記載される実施形態と同様であってもよい。本明細書に記載されるとおりのデバイスはコンポーネントの他の構成および設定を有してもよい。上記の公報に記載されるものなどの、例えばワークステーション内の、外部受信機／レコーダユニット、プロセッサおよびモニタが、本発明のある実施形態での使用に好適であり得る。本明細書に記載されるとおりのデバイスおよび装置は、コンポーネントの他の構成および／または他の設定を有してもよい。例えば、本発明は内視鏡、針、ステント、カテーテル等を使用して実施されてもよい。ある生体内デバイスはカプセル形をしていてもよく、もしくは他の形、例えばピーナッツ形またはチューブ、球、円錐、または他の好適な形を有してもよい。

10

## 【0038】

本発明のある実施形態は、例えば、典型的には嚥下可能な生体内デバイスを含んでもよい。他の実施形態において、生体内デバイスは嚥下可能および／または自律的である必要はないとともに、他の形または構成を有してもよい。ある実施形態は様々な体管腔、例えばGI管、血管、尿路、生殖管などの中で使用されてもよい。ある実施形態において、生体内デバイスは場合によりセンサ、イメージヤ、および／または他の好適なコンポーネントを含んでもよい。

20

## 【0039】

生体内デバイスの実施形態は典型的には自律的であるとともに典型的には内蔵型である。例えば、生体内デバイスは、全てのコンポーネントが容器、ハウジングまたはシェル内に実質的に収容されるとともに、生体内デバイスが、例えば電力を受電する、もしくは情報を伝送するためのいかなるワイヤまたはケーブルも必要としない、カプセルまたは他のユニットであるか、もしくはそれを含む。生体内デバイスは外部の受信および表示装置と通信してデータの表示、制御または他の機能を提供してもよい。例えば、電力は内蔵バッテリまたは無線受電装置により提供されてもよい。他の実施形態が他の構成および能力を有してもよい。例えば、コンポーネントは複数の部位またはユニットにわたり分配されてもよい。制御情報は外部ソースから受信されてもよい。

30

## 【0040】

図1は本発明の実施形態に従う検出ユニットおよび／または検出装置の基本モジュールの概略図である。ある実施形態において、分析または検出ユニット200は、例えば、入口21、反応チャンバ22、廃棄チャンバ24および、例えば反応チャンバから廃棄チャンバへの、および入口21から反応チャンバ22への通路を制御するためのゲート25を含んでもよい。反応チャンバ22および廃棄チャンバ24は、例えばゲート25により差し込まれる管23により接続されてもよい。図1に示される例は反応チャンバ22および廃棄チャンバ24を図示しているが、他のチャンバ、例えば貯蔵チャンバなどが、ユニット200に含まれてもよい。管23は、例えば、毛管または任意の他の好適な接続通路であってもよい。ゲート25は温度変化により（例えば、デバイスが特定の温度、例えば体温に達すると融解するワックス）、電気的命令により、または他の制御可能な方法により、作動されてもよい。ある実施形態に従えば、ユニット200内の1つまたは複数のチャンバは貯蔵チャンバであってもよいとともに、例えば、緩衝剤および／または試薬を含んでもよい。ゲート25は、「Device, System and Method for In-Vivo Sampling」と題されるとともに、国際公開第2005/113374号パンフレットの下に2005年12月1日に公開され、参照により全体として本明細書により援用される、国際特許出願第PCT/IL2005/000524号明細書に記載され得るゲーティング機構と同様であってもよい。

40

## 【0041】

ある実施形態に従えば、1種または複数のタイプの反応が反応チャンバ22内で生じて

50

もよい。例えば、基質の光学特性を変化させる能力を有する分子、例えばTMB（テトラメチルベンジジン）が標的分析物に装着されてもよい。抗体、または標的分析物用の他の結合分子は、該標的分析物が抗体に接着するとともに、試料を含有する分子・分析物が反応チャンバ22を通過するとき、該標的分析物に装着される分子が本質的に反応チャンバ22に固定化されるように、反応チャンバ22に対し固定化されてもよい。反応チャンバ22内の分子の集合により、例えば、反応チャンバ22内で光学変化が生じ得る。

#### 【0042】

本明細書および特許請求の範囲を通じて使用される用語「抗体」は、抗体の可変末端または同様の機能性を備える任意の類似体（合成ペプチドを含む）を含む抗原結合性フラグメント（Fab）などの完全ポリペプチドまたはポリペプチドの機能部分を含んでもよいことは理解されるべきである。10

#### 【0043】

一実施形態において、反応チャンバ22は、例えば、標的分析物に対し特異的な反応物であり得る造影剤を運搬するための固定化されたナノ容器を含んでもよい。既知のナノ容器は、例えば、リポソーム、コロイドソームおよび／またはポリマーソームを含んでもよい。他の既知のナノ容器が使用されてもよい。本発明の一実施形態に従えば、リポソームはリン脂質の二重層を疎水性コアの周囲に含んでもよい。別の実施形態において、リポソームは二重層を上回る層からなってもよいとともに対面する多層の脂質層で構成されてもよい。

#### 【0044】

本発明の一実施形態に従えば、複合ナノ容器、例えばリポソームは、例えば、試料および／または分析物のpHと異なるおよび／または反対のpHを有する低濃度緩衝剤中のpH感受性色で、充填されてもよい。標的分析物との反応の結果としてナノ容器の破裂が生じ得る。ナノ粒子の破裂および、例えばpH感受性色の試料への曝露により、例えば、光学的に検出可能および／または可視であり得る、色の変化が生じ得る。他の例において、ナノ容器、例えば、ポリマーソームは、基質の光学特性を変化させる能力を有する代替的または追加的分子（例えば、蛍光材料、蛍光特性を有する材料）で充填されてもよい。20

#### 【0045】

一実施形態に従えば、抗標的薬剤（例えば抗体）を備えるナノ粒子は、ナノ粒子と分析物、例えば標的分子・分析物との間の反応が反応チャンバ22内で生じ得るよう、反応チャンバ22に対し固定化されてもよい。廃棄チャンバ24は真空梱包またはさもなければ反応チャンバ22の圧力より低くあり得る圧力で梱包されてもよいとともにゲート23は当初は閉じられていてもよい（例えば圧力勾配を促進する）。一実施形態において反応チャンバ22は当初は例えばナノ容器を保護し得るとともに長期間の貯蔵能力を提供し得る液体で充填されてもよい。反応チャンバ22は大気圧および／または試料採取される生体内液の圧力で包装されてもよい。検出ユニットを操作するため、ゲート25が開かれてもよいとともに、反応チャンバ22と廃棄チャンバ24（廃棄チャンバ24は真空梱包されてもよい）との間の圧力勾配が、貯蔵液を反応チャンバ22から毛管23を通じ廃棄チャンバ24へと、かつ分析される試料を反応チャンバ22へと入口21を通じ、流動させてもよい。分析物、例えば反応チャンバ22内の試料中に存在する標的分子の集合により、例えば、反応チャンバ22内でナノ粒子の破裂および／または光学変化が生じ得る。別の実施形態において、廃棄チャンバ24内の真空は、例えば、吸収剤および、例えば貯蔵液の吸収による廃棄チャンバ24からの過剰な空気を放出するための通気孔に置き換えられてもよい。他の例において、2つ以上の廃棄チャンバ24およびゲート25が单一の反応チャンバ22と連結され、例えば、複数の試料が反応チャンバ22に引き込まれ得るようにしてよい。ゲート25の各々が別個に制御され、ゲートの各々が別個の時間に作動され得るようにしてよい。あるいは2つ以上のゲート25が同時に作動され、より多量の試料を引き込んでもよい。反応チャンバ22、廃棄チャンバ24、ゲート25、および管23の他の構成が利用されてもよい。30

#### 【0046】

50

20

30

40

50

図2は本発明の実施形態に従う代替の検出ユニット201および／または代替の検出装置の基本モジュールである。本発明のこの実施形態に従えば、検出ユニット201は、2つ以上の廃棄チャンバ24およびゲート25、例えば対応するゲート25A、25B、25Cを備える廃棄チャンバ24A、24B、24Cを含んでもよく、これは例えば単一の反応チャンバ22と連結されてもよい。1本または複数の管23は、廃棄チャンバ24A～Cの各々と反応チャンバ22との間の通過を促進する。追加的チャンバ、例えば、基質チャンバ26、洗浄溶液チャンバ27および／または他のチャンバもまた検出ユニット201に含まれてもよいとともに管23を介して反応チャンバ22と接続されてもよい。廃棄チャンバ24A～Cの各々は入口21、またはその内容物の少なくとも一部を反応チャンバ22に配置するよう設計され得る1つまたは複数のチャンバ、例えば基質チャンバ26、洗浄溶液チャンバ27、または他のチャンバと連結されてもよい。複数の入口21が使用されてもよい。廃棄チャンバ24A～Cはゲート25A～Cと共に、反応チャンバ22への流入およびそこからの流出を開始するための流動および制御機構を提供してもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0047】

ある実施形態において、1つまたは複数の反応チャンバ22が検出ユニット201内に含まれてもよい。例えば、反応チャンバ22はその上に固定化された検出試薬、例えば、腫瘍特異的抗体を有してもよい。固定化された試薬は標的分析物（例えば、分析により測定されるべき、試料中の目的の物質）または、標識された分析物、例えば、例えれば疾患を検出するための、分析物・色化合物に接合されるマーカーとして使用され得るタンパク質（例えば、腫瘍マーカー）の結合能を有してもよい。ある実施形態において、固定化された試薬は標識された分析物、例えれば分析物・色化合物の結合能を有してもよい。ある実施形態において、反応が生じた後、例えば、少なくとも既定量の標識されたまたは標識されていない分析物が1つまたは複数の反応チャンバ22内の検出試薬と結合した後、試料が、これは、例えれば、非結合成分を含有し得るが、管23のうちの1本を通じて1つまたは複数の廃棄チャンバ24A～Cに移送されてもよい。

#### 【0048】

本発明の一実施形態に従えば、試料中の酵素の存在が測定されてもよい。当初は抗体または他の結合分子は反応チャンバ22に対し固定化されてもよい。ゲート25Aを作動または開門することで生体内液および／または分泌物の試料、例えれば酵素、例えれば胃液中のペプシンを含み得る試料の引き込みを促進してもよい。酵素、例えれば試料中に存在する標的ペプシンは固定化された抗体に接着してもよいとともに、標的酵素それ自体として反応チャンバ22に対し固定化されてもよい。次にチャンバ26内に貯蔵される標的酵素用の基質が、廃棄チャンバ24Bと連結されるゲート25Bおよび基質チャンバ26と連結されるゲート25Dを開門することにより反応チャンバ22を通過してもよい。基質チャンバ26から着色された基質を導入するとき、典型的には可視の酵素・基質相互作用が反応チャンバ22内で生じ得る。典型的には、反応が生じた後、光学変化が反応チャンバ22内で検出され得る。典型的には変化速度は固定化および／または結合された酵素の量に比例するであろう。試料は、これは、例えれば、非結合成分を含有し得るが、洗浄溶液チャンバ27内に貯蔵される洗浄溶液をゲート25Eおよび25Cを通じて廃棄チャンバ24Cに輸送することにより洗い流されてもよい。非結合成分を洗い流すことにより、結合酵素の光学的な検出および計測が促進される。

#### 【0049】

ある実施形態に従えば、1つまたは複数の廃棄チャンバ24A～Cは、反応チャンバ22と真空梱包された廃棄チャンバ24A～Cとの間のゲート25A～Cのうちの1つが作動することにより試料が反応チャンバ22に入口21から移送されること、および、例えれば少なくとも2つのチャンバ間の圧力勾配により、反応チャンバ22の内容物が対応する廃棄チャンバ24A～Cに移送されることが促進され得るよう、真空梱包されてもよい。他の実施形態に従えば、1つまたは複数の廃棄チャンバ24A～Cは、吸収性材料、例えれば、セルロースまたは吸収パッドまたは他の多孔性材料を含んでもよく、これは試料を反

応チャンバ22から移送するのを補助し得る。廃棄チャンバ24A～Cは、例えば過剰な空気の放出を可能にして吸収を補助する小さい穴により、通気されてもよい。ある実施形態に従えば、管23は、例えば、管23の毛管特性および／または管23の適切なコーティング、例えば疎水性コーティングの適用により、試料の廃棄チャンバ24への移送を補助してもよい。

#### 【0050】

ある実施形態において、検出ユニット200および／または検出ユニット201を製造するのに好適な材料は、それを通過し得る溶液に対し安定であってもよい。

#### 【0051】

ある実施形態に従えば、検出ユニット200および／または201は、例えば、検出試薬または検出試薬に対するリンカーを結合し得る又はそれらを結合すべく誘導体化されるコーティングといった、特別な特性と結合し得るおよび／または特別な特性でコートされる材料を含んでもよい。追加的または代替的に、ある実施形態において、材料は、実質的に標的マーカーまたは分析物に結合し得ないよう選択および／または改変されてもよい。ある好ましい材料は、例えば、本発明の実施形態に従うアッセイ方法においてその結合が「背景」信号を増加させる傾向を有し得る他の成分（例えば、色または他の標識）と、結合しなくともよい、またはさもなければ相互作用しなくともよい。シリコン、石英ガラスおよび真正プラスチック材料は、本発明のある実施形態に従う検出ユニット200および／または201またはそれらの部品の構築に使用され得る材料の例である。他の鉱物または材料、例えば、セラミック、金属、紙、半金属、半導体材料、セメントなどが使用されてもよい。追加的または代替的に、ゲル（例えば、ゼラチン）、リポ多糖類、ケイ酸、アガロースポリアクリルアミドおよびニトロセルロース由来のある物質がタンパク質のチャンバへの装着および／または固定化のために使用されてもよい。多種多様な有機および無機高分子が、天然および合成の双方とも、チャンバおよび／または管材料として用いられてもよい。高分子材料は、例えば意図される使用に応じて、剛体、半剛体、または非剛体の、不透明、半透明、または透明の構造を形成してもよい。例えば、光学的または可視的検出素子を含むユニットまたは装置は一般に、少なくともある部分は、かかる検出を可能にするか、もしくは少なくとも促進するため透明材料から製作され得る。

#### 【0052】

ある実施形態に従えば、検出試薬は検出ユニット200および／または201の構造に、例えば反応チャンバ22の壁または床に、固定化されるか、もしくは付着されてもよい。ある実施形態において、反応チャンバ22の壁または床はその上に検出試薬を付着する能力を有するよう誘導体化されるか、さもなければ処理されてもよい。他の実施形態において、検出試薬は、特定の種類の分子を直接固定化できる、もしくはその上に結合分子の別の層が官能基を介して装着されていることで、露出した結合分子が特定の標的分子を結合することが可能な、例えば抗原-抗体結合事象が起こることが可能な官能基（例えば、アミノ基または酸性基）を有し得る材料のコーティングを介して反応チャンバ22の少なくとも部分上に付着されてもよい。

#### 【0053】

ある実施形態に従えば、ゲート25は、例えば、1個または複数のポンプまたはスイッチ、例えばマイクロスイッチ、マイクロポンプ、マイクロ電気機械システム（MEMS）スイッチ、MEMSポンプ、NEMS（ナノ電気機械システム）などを含んでもよく、これは例えば内部ループまたはオンボード電子制御器を使用して、もしくは外部操作者により、自動的に制御され得る。

#### 【0054】

ある実施形態に従えば、ゲート25は、可溶性または可融性材料、例えば、ワックス、ゲル、ヒューズ等を含んでもよい。例えば、ゲート25は、例えばゲート25の構築におけるpHまたは温度感受性材料の使用による、pH依存的様式または温度依存的様式で開閉されてもよい。ある実施形態において、ゲート25は時間依存的様式で開閉されてもよい；例えば、ゲート25は部分的にまたは実質上全体的に反応チャンバ22内の液状試料

10

20

30

40

50

により、例えば既知のまたは計算された反応速度論に応じて、溶解されてもよい。ゲート 25 の実質的な溶解により、反応チャンバ 22 から廃棄チャンバ 24 への実質的に妨害のない試料の通過があり得る。

#### 【0055】

ある実施形態に従えば、ゲート 25 は熱プラグ (thermal plug) を含んでもよい。例えば、例えば室温または周囲温度から体温までの、温度の変化によりゲートまたはプラグ材料（例えば、温度感受性ヒドロゲル）が膨張または収縮して、その場所から押し出されるか、もしくは押しやられ、それにより検出ユニット 200 内の 2 つのチャンバ間の通路が開閉してもよい。

#### 【0056】

図 3 は本発明の実施形態に従う検出装置 300 の概略図である。検出装置 300 は、例えば、1 個または複数の検出ユニット 200 および / または 201 を含んでもよい。検出装置 300 は追加の好適な検出ユニットおよび / またはコンポーネントを含んでもよい。

#### 【0057】

ある実施形態に応じ、ガラス、シリコンまたは他の好適な材料のチップまたはウエハ 30 が一組の反応および / または貯蔵チャンバおよび一組の対応する廃棄チャンバを含んでもよいとともに本明細書に記載され得る。反応および / または貯蔵チャンバおよび廃棄チャンバは本明細書に記載され得るとおり 1 本または複数の管および / または制御可能なゲートを通じ接続されてもよい。ゲートは制御可能な様式で、例えば、ゲート材料を通じ、または、試料材料を通じ電流を発生させることにより、ゲートを制御する化学的方法または他の方法（例えば、スイッチ）または通路を遮断するために好適な他の材料を使用することにより、pH 感知ゲートを使用することにより、温度感知ゲートを使用することにより、または本明細書に記載され得ると同様に、開門および / または閉門されてもよい。

#### 【0058】

ある実施形態において、例えば、試料チャンバ 301 は乾燥緩衝剤、例えば、シグマアルドリッヂ (Sigma-Aldrich) (www.SigmaAldrich.com) から入手可能な乾燥リン酸緩衝剤 P3288 を含んでもよい。入口 311、および例えば入口ゲートが、試料チャンバ 301 を開いて試料が試料チャンバ 301 に入ることができるようにしてよい。一例において、試料チャンバ 301 は真空梱包されて生体内環境からの試料の引き込みを促進してもよい。例えば、腔内試料が採取されてもよいとともに、試料チャンバ 301 内の乾燥緩衝剤を溶解してもよく、それにより結合反応に適切な溶液が得られる（例えば、所望の pH、塩濃度などが得られる）。次にゲート 312 または 312A が開門されることで、例えば、真空梱包された廃棄チャンバ 302 を露出させて緩衝試料を反応チャンバ 302 に通すよう流动させてもよい。反応チャンバ 302 は、例えば、反応チャンバ 302 の上または中に固定化される、検出試薬を含んでもよい。緩衝試料中の分析物および / または標的マーカーは検出試薬に結合してもよいとともに反応チャンバ 302 内に付着するようになってもよい。

#### 【0059】

ある実施形態において、貯蔵チャンバ 304 からの適切な緩衝剤がゲート 314 を通過してもよいとともに真空梱包され得る貯蔵チャンバ 303 へと入ってもよい。貯蔵チャンバ 303 は、例えば、標識された検出粒子、例えば、複合抗体を含んでもよい。検出粒子は好適な標識、例えば、金粒子、着色粒子、着色高分子粒子、蛍光標識および / または蛍光特性を備えた粒子、リポソーム、蛍光材料を含有するリポソーム、着色材料を含有するリポソーム、着色標識、磁気標識、磁化可能な標識、放射性標識、酸化鉄粒子などと抱合される抗体であり得、複合体は凍結乾燥されるとともに乾燥貯蔵され診断キットのための長期保管期限を可能にする。

#### 【0060】

標識された粒子の緩衝剤への分散が貯蔵チャンバ 303 内で生じることが可能な規定の期間後、ゲート 313 およびゲート 322 が開門されて反応チャンバ 302 内の緩衝試料が標識された検出粒子を反応チャンバ 302 へと流动させ廃棄チャンバ 305 内に吸収さ

10

20

30

40

50

れることを可能にしてもよい。標識された検出粒子は分析物または標的マーカーの結合能を有してもよい；従って、標識された粒子は反応チャンバ302内の固定化された検出試薬に結合され得るマーカー分子または化合物を結合してもよい。ある実施形態において、チャンバ303から反応チャンバ302への緩衝標識検出粒子の実質上の連続流を、例えば、反応チャンバ302を追加的な廃棄チャンバ33に接続するゲート312Bを開門することにより、確保してもよい。第2の結合反応、例えば標識された粒子の予め結合された分析物またはマーカーへの結合が、反応チャンバ302内で生じてもよい。

#### 【0061】

ある実施形態において、本明細書に記載される手順は結果として、例えば、マーカーまたは標的分析物が腔内試料中に存在した場合に限り反応チャンバ302内の検出可能な標識の結合をもたらし得る。反応チャンバ302は感知デバイス、例えば電荷結合素子（C C D）イメージヤ、相補型金属酸化膜半導体（C M O S）イメージヤ、光検出器、生体内イメージヤなどの視野内にあってもよい。従って、可視的に検出可能な標識の濃度がイメージヤにより撮像または検出されてもよい。一例において、イメージヤ上に検出装置の少なくとも部分の画像の焦点を合わせるための、光学系、例えば、1個または複数のレンズ、フィルタ、プリズム等を含む光学系。ある実施形態において、反応チャンバ302の内容物の少なくとも一部分の画像が受信デバイス、例えば患者の体外の外部受信機／レコーダユニットに、伝送されてもよい。他の感知デバイスが本発明の実施形態に応じて使用されてもよい。例えば、非光学検出器またはセンサ、例えば、蛍光検出器、放射線検出器、電荷検出器、磁場変化検出器などが使用されてもよい。ある実施形態において、例えば、ホール効果または巨大磁気抵抗（G M R）検出器またはセンサが使用され、例えば、磁化粒子で標識される抗体の存在および／または濃度を検出してもよい。

10

20

30

#### 【0062】

ある実施形態において、圧電素子またはユニットがデバイス内に装着または統合されて混合を改良してもよく、および／または結合反応時間を低減してもよい。

#### 【0063】

ある実施形態において、検出装置300は好適な流体工学装置構築技術を使用して製造されてもよい。ある実施形態において、例えば装置300は、そのなかの圧力勾配が、例えば流体を装置300のチャンバ間で輸送するため利用され得るように構築されてもよい。例えば、本発明のある実施形態は、参照により全体として本明細書により援用される、「Apparatus and Method for Propelling Fluids」と題される、カプラン（Kaplan）らに対する米国特許第6,453,928号明細書に記載される1つまたは複数の実施形態、コンポーネント、デバイスおよび／または方法（例えば、流体的方法、流体輸送方法など）と併用されてもよい。ある実施形態において、例えば、流体は、クロマトグラフィ法、ウィッキング（wicking）、架橋（bridging）、または他の好適な方法を使用して、チャンバを通じ輸送されてもよい。

30

#### 【0064】

ある実施形態において、反応および／または流体通過は、例えば、反応チャンバを加熱することによる、反応チャンバを振動させることによる、または同様の、好適な技術を利用して促進されてもよい。加熱が、例えば、電気および／または化学ベースの加熱方法を利用して実施されてもよい。振動は、例えば、圧電結晶、圧電素子またはコンポーネント、および／または磁歪材料（例えば、ターフェノールD（T e r f e n o l - D））を利用することにより、引き起こされてもよい。他の好適な加熱または振動方法が使用されてもよい。

40

#### 【0065】

ある実施形態において、液体を一方のコンポーネントから他方のコンポーネントへ輸送するための推進力は、ゲートが開門および／または作動されると液体を吸引するであろう真空により促進されてもよい。他の実施形態において液体および／または流体は、ゲートが作動されると吸引により一方のチャンバから他方へ引き込まれてもよい。他の例において液体をチャンバ外へ追い出すための圧力が生成されてもよく（例えば、時宜に即した様

50

式で)、例えばチャンバ内の電気分解反応を使用してそれによりチャンバ内の生成ガスはチャンバ内の圧力を上昇させ得るとともに、そうして、例えば液体をチャンバ外へ追い出してもよい。他の好適な方法が本発明の実施形態に従い使用されてもよい。

#### 【0066】

生体内感知デバイス、例えば摂取可能な生体内撮像デバイスについて、典型的な装置は1マイクロリットル未満から数百マイクロリットルまでの範囲をとり得る、典型的には1~10マイクロリットルの範囲内のチャンバ寸法を伴う、薄層技術に基づいてもよい。他の好適な寸法およびサイズが使用されてもよい。

#### 【0067】

ここで前記薄層技術に基づくマイクロ流体検出装置の概略平面図および断面図を示す図4Aおよび4Bに参照がなされる。ある実施形態において、検出装置600は製造が比較的容易であってもよく、および/または検出装置600を通じ移送される試料用の最小限の通過空間を必要としてもよい。かかるマイクロ流体検出装置600は、およそおよび/または約0.5mmの典型的な厚さを伴うシリコンウエハまたはガラスのスラブまたはプラスチックのスラブまたは任意の他の好適な材料で作製される基板63を含んでもよいが限定はされなくともよい。他の寸法が使用されてもよい。カバー61またはスペーサ62は基板63に結合または接着されてもよいとともに本明細書に記載される1つまたは複数の材料、材料の組合せ、または当該技術分野において周知の任意の好適な材料で製造されてもよい。基板は多層基板であってもよい。ある実施形態において、チャンバおよび/または通路の寸法は、取り扱いの容易さおよび機械的安定性と合致して、アッセイに必要とされる試料の量を低減するよう、可能な限り小さくてもよい。寸法は、例えば、特性寸法の約10ミクロンから約1000ミクロンまでの範囲をとってもよい。例えば、約1マイクロリットルから約100マイクロリットルまでの、液体体積が本発明のある実施形態に従う装置を通じ移送されてもよい。他のサイズおよび体積が使用されてもよい。

10

20

30

40

#### 【0068】

ある実施形態において、マイクロ流体検出装置600は様々なマーカーまたは標的薬剤を検出するため使用されてもよい。図4Aおよび4Bにおけるマイクロ流体検出装置600は、例えば、例えばプラスチックまたはガラスまたは任意の他の好適な透明材料から製作され得るカバー層61を含んでもよいとともにスペーサ62に膠着または結合されてもよい。カバー層61は、例えば、生体内デバイスが、例えば摂取可能な生体内デバイスにとって、所望の移送先に到達し得る時のみ開門され得るゲートを作り出すpH感受性または温度感受性材料で封止され得る、対応する開口601Aおよび601Bを有してもよく、カバーは、生体内で開き得るよう特定の温度、例えば体温またはセ氏36度の温度で溶解するパラフィン材料で作製されてもよい。別の例において、ゲートは、生体内デバイスが例えば酸性の胃に到達し得る時のみ溶解し得るゼラチンまたは同様のpH感受性材料により製作されてもよい。さらに別の例において、ゲートは、ゲートが加熱器(例えばコイルおよび/または加熱素子603Aまたは603Bがバッテリまたは帯電したコンデンサのように電源に操作可能に接続され得る熱伝導材料、例えばアルミニウム、およびコイル603Aおよび603Bを所望の時間または場所で操作し得る制御器で構築されてもよい)で加熱される時融解し得るワックスまたはポリ塩化ビニリデン(PVDC)のようなプラスチックで封止されてもよい。流路602および反応チャンバ672A~Cは、例えば当該技術分野において周知の方法を使用して好適なスリットをスペーサ62内に切ることにより、形成されてもよい。スペーサ62を下の基板63および上のカバー61に結合または膠着することにより、流体連絡602および反応チャンバ672A~Cの双方を作り出す、中空の流路が形成されてもよい。より多くのまたはより少ないチャンバが使用されてもよい。ある実施形態において試料をチャンバに流動させるための推進力は毛管力であってもよい。かかる場合において、空気は、例えば入口開口601Aと共に開かれ得る穴601Bを通じて、放出されなければならない。

#### 【0069】

ここで本発明の別の実施形態に従う前記薄層技術に基づくマイクロ流体検出装置600

50

Aの断面図を示す図4Cに参照がなされる。図4Cにおいて、本明細書に記載され得たとおり生体内試料が穴601を通じて試料チャンバ612に入ることを促進するため使用され得る1つまたは複数のゲート621を備える1つまたは複数の真空梱包された廃棄チャンバ662の付随する1つまたは複数の貯蔵チャンバ612。あるいは、貯蔵チャンバ612は真空梱包されてもよいとともに生体内試料が開口601を通じて入ること、および1つまたは複数の試料チャンバ612内に貯留することを可能にするため開門され得るゲートを含んでもよい。

## 【0070】

ある実施形態において、基板63は、標準的な酸化技術を使用して、片側または両側、例えば62Bと向かい合う面に成長させた酸化層パッドを備えたシリコンで作製されてもよく、標準的な低圧化学気相蒸着(LPCVD)技術を使用して酸化層上に窒化シリコン層が形成されてもよい。他の技術が使用されてもよい。チャンバおよび/または空洞、例えば廃棄チャンバ662および反応チャンバ672が、当該技術分野において周知の標準的なシリコンリソグラフィおよびエッチング方法を使用することにより形成されてもよい。約1ミクロンのアルミニウムの層または電気抵抗性材料の別の好適な層が適用されてもよい。当該技術分野において周知のリソグラフィ法を使用することにより、反応チャンバ672の直下に電熱器が形成されてもよい。廃棄チャンバ682への出口を備えたスペーサ62Bが標準的な薄層技術を使用して生産されてもよい。シリコンウエハ63を、真空化されたチャンバ内のスペーサ62Bおよびカバー61Bに膠着または結合することにより、無気の、または真空梱包された廃棄チャンバ682がゲート692と共に形成されてもよい。ゲート692の加熱器は脆弱な窒化シリコンに熱的に結合されてもよく、窒化薄層を加熱することで封止層を破壊するであろう機械的応力が作り出されるとともにゲートが開門され、例えば反応チャンバ672からの空気または試料が廃棄チャンバ682に動くことができてもよい。

10

20

30

40

## 【0071】

シリコンの上側に例えばカプトン(Kapton)(登録商標)またはPVDCのような高分子封止層または任意の他の好適な封止層が使用され得る。この封止層はまた、アルミニウムまたは上記に記載されるとおりの他の熱的加熱器でコーティングされるとともにスペーサ62Aに結合されてもよい。乾燥緩衝剤、凍結乾燥された複合リポソーム、または任意の他の抱合および/または固定化された抗原または標的薬剤のような様々な分析材料が反応チャンバ672および試料チャンバ612の双方に適用され得る。最終的なアセンブリはカバー61Aをスペーサ62Aに、およびカバーを備えたスペーサ62Aおよび封止層をシリコンウエハ63に、膠着または結合することにより作り出される。好ましい実施形態において、最終的な結合はまた、真空下で、貯蔵チャンバ612および反応チャンバ672を真空梱包されたチャンバに変えることで、作製される。別の実施形態において4セット以上のチャンバが平行して生産されてもよい。本発明の一実施形態に従えば、2つ以上の貯蔵チャンバ612が使用されてもよいとともに2つ以上の反応チャンバ672が試料中の異なる分析物を実質上同時に試験するため使用されてもよい。例えば、複数および/または行列状の貯蔵チャンバ612、反応チャンバ672、および廃棄チャンバ662および682が単一の検出ユニット601内に含まれてもよい。

## 【0072】

好ましい実施形態において1つまたは複数の貯蔵チャンバ612は乾燥または凍結乾燥された抗体複合体を備えた乾燥緩衝剤を含んでもよい。複合体は金粒子に基づいてもよい。検出物質(例えば、蛍光材料)で充填される他の着色粒子、リポソームまたはポリマーソームが使用されてもよい。他の実施形態において酸化鉄または他の常磁性粒子が使用されてもよい。各チャンバは異なる分析物または異なる疾患に反応する異なる抗体または標的薬剤を有してもよい。1つまたは複数の反応チャンバ672は、結合反応が前記試薬とチャンバ612から入る試料中に存在し得る集合分析物との間で生じ得るよう、反応チャンバ672のチャンバ壁に固定化される試薬を含んでもよい。

## 【0073】

50

複数の貯蔵チャンバ 612 のうちの 1 つは参照または較正として作用してもよいとともに、例えば、標準的な抗体 - 抗原複合体を既定濃度で貯蔵 612 において参照として働くよう含んでもよい。

#### 【0074】

好ましい実施形態において検出装置 600 は生体内デバイス、例えば摂取可能な撮像デバイスの一部であり得る。摂取可能な撮像デバイスが嚥下されるとともに胃に進入すると、ゲート 601A および 601B を含んでなるゼラチンが胃液と接触し得るとともに溶解し得る。結果として胃液が開口 601 を通じ入り得るとともに 1 つまたは複数の試料チャンバ 612 に到達し得る。これらの試料チャンバ 612 内に貯蔵される緩衝剤が溶解され、試料中に存在し得る標的薬剤と複合体との間の反応を可能にしてもよい。既定時間で、1 つまたは複数のゲート 622 における加熱素子 603A および 603B が作動されてもよいとともに 1 つまたは複数のゲート 622 を開門してもよい。検出粒子を含有する溶液（例えば、標的 - 抗体 - 色複合体）が 1 つまたは複数の試料チャンバ 612 から 1 つまたは複数の反応チャンバ 672 へ移送され、標的 - 抗体複合体の 1 つまたは複数の反応チャンバ 672 の固定化された試薬との反応を可能にしてもよい。反応が完遂されるまでの別の期間の後、ゲート 692 の開口により反応チャンバ 672 からの液体が 1 つまたは複数の廃棄チャンバ 682 に吸い込まれることが可能となってもよい。1 つまたは複数の反応チャンバ 672 内で生じ得る反応は結果として試料中の分析物の存在および / または濃度の指標をもたらす。既定濃度で標準的な抗体 - 抗原複合体を含有したチャンバ 612 、例えば基準反応チャンバの下に位置する反応チャンバ 672 の壁の色の変化が既知の濃度の色の変化を表示してもよい。基準反応チャンバ 672 の色の変化の強度を他の反応チャンバ 672 における色の変化と比較することにより、定量データを得ることができる。

10

20

30

#### 【0075】

場合により、混合素子、例えば、圧電素子が検出デバイスに追加されて混合を促進してもよい。

#### 【0076】

ある実施形態において、1 つまたは複数の反応チャンバ 672 、またはその一部分が、例えば、光学経路内または光検知器の視野内における、イメージヤまたは撮像センサ、例えば、1 つまたは複数の画像を取得し得る、生体内イメージヤであってもよい。追加的または代替的に、1 つまたは複数の反応チャンバ 672 またはその内容物、またはその一部分が非光学センサまたは検出器に曝露され、例えば、常磁性粒子が複合体内で使用されるときに磁場中で変化することにより、例えば分析物の存在を検出または感知してもよい。

#### 【0077】

図 5 は本発明の実施形態に従う生体内感知装置 400 の概略図である。装置 400 の 1 つまたは複数のコンポーネントが、本明細書に記載されるデバイスおよび / またはコンポーネントまたは本発明の実施形態に応じた他の生体内デバイスと併用されるか、もしくは操作可能に連結されてもよい。

#### 【0078】

ある実施形態において、装置 400 は生体内デバイス、例えば、センサ、例えば、イメージヤ 146 、1 つまたは複数の照明光源 142 、電源 145 、および送信機 141 を有する摂取可能なデバイス 140 を含んでもよい。ある実施形態において送信機 141 はトランシーバに置き換えられてもよく、および / または受信機は摂取可能なデバイス 140 内に含まれて外部ソースからのコマンドを受信してもよい。ある実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は嚥下可能なカプセルを使用して実装されてもよい。別の実施形態において摂取可能なデバイス 140 は最小侵襲的技術により挿入されるインプラントであってもよいが他の種類のデバイスまたは好適な実装が使用されてもよい。

40

#### 【0079】

患者の体外には、例えば、外部受信機 / レコーダ 112 があってもよく、これは 1 つまたは複数のアンテナ（またはアンテナ素子）を含んでもよいか、もしくはそれと連結されてもよく、場合によりアンテナアレイとして配置されてもよい。受信機 / レコーダ 112

50

は摂取可能な生体内デバイス140により伝送される信号、例えば、画像データ、感知データ、制御データなどを伝える信号を受信してもよい。受信機／レコーダ112は、例えば、受信データをメモリユニットまたはストレージユニット内に保存してもよい。他の実施形態において受信機／レコーダ112は送信機ならびに情報を受信するとともに摂取可能なデバイス140に伝送する受信機および／またはトランシーバを含んでもよい。

#### 【0080】

追加的に、患者の体外には、例えば、ストレージユニット119、プロセッサ114、およびモニタ118があつてもよい。ある実施形態において、例えば、プロセッサ114、ストレージユニット119および／またはモニタ118はワークステーション117、例えば、コンピュータまたはコンピューティングプラットフォームとして実装されてもよい。ワークステーション117は無線または有線リンクまたは接続を通じて受信機／レコーダ112に接続されてもよい。ワークステーション117は受信機／レコーダ112により受信および／または記録されるデータを受信機／レコーダ112から受信してもよい。ある実施形態において、ワークステーション117は、実質上リアルタイムで、および／または受信機／レコーダ112が摂取可能な生体内デバイス140からのデータを受信および／または記録し続けながら、受信機／レコーダ112からデータを受信してもよい。

10

#### 【0081】

送信機141は電波を使用して動作してもよいが、ある実施形態において、摂取可能なデバイス140が内視鏡内にあるか、もしくはそこに含まれる場合のものなど、送信機141は、例えば、ワイヤ、ケーブル、光ファイバーおよび／または他の好適な方法を介して、データを伝送／受信してもよい。他の既知の無線伝送方法が使用されてもよい。送信機141は、例えば、送信モジュールまたはサブユニットおよび受信モジュールまたはサブユニット、または統合トランシーバまたは送信機141および受信機196を含んでもよい。

20

#### 【0082】

摂取可能なデバイス140は典型的には自律的な嚥下可能能力セルであつてもよく、もしくはそれを含んでもよいが、摂取可能なデバイス140は他の形を有してもよいとともに嚥下可能および／または自律的である必要はない。摂取可能なデバイス140の実施形態は典型的には自律的であるとともに、典型的には内蔵型である。例えば、摂取可能なデバイス140はカプセルまたはインプラント、もしくは全てのコンポーネントが実質的に容器またはシェル内に収容されるとともに、摂取可能なデバイス140が、例えば、電力を受電する、もしくは情報を伝送するために、いかなるワイヤまたはケーブルも必要としない、他のユニットであつてもよい。ある実施形態において、摂取可能なデバイス140は自律的かつ遠隔制御不可であつてもよい；別の実施形態において、摂取可能なデバイス140は部分的または全体的に遠隔制御可能であつてもよい。

30

#### 【0083】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス140は外部受信および表示装置（例えば、ワークステーション117またはモニタ118）と通信してデータの表示、制御または他の機能を提供してもよい。例えば、電力は内蔵バッテリ、帯電したコンデンサまたは任意の他の内部電源、または電力を受電できる無線装置を使用して摂取可能なデバイス140に提供されてもよい。他の実施形態が他の構成および能力を有してもよい。例えば、コンポーネントが複数の部位またはユニットにわたり分配されてもよいとともに、制御情報または他の情報が外部ソースから受信されてもよい。

40

#### 【0084】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス140は生体内ビデオカメラ、例えば、イメージヤ146を含んでもよく、これは摂取可能なデバイス140がG I管腔を通過する間に例えばG I管の画像をキャプチャするとともに伝送し得る。他の管腔および／または体腔が摂取可能なデバイス140により撮像および／または感知されてもよい。ある実施形態において、イメージヤ146は、例えば、電荷結合素子（C C D）カメラまたはイメ

50

ージャ、相補型金属酸化膜半導体（C M O S）カメラまたはイメージャ、固体カメラまたはイメージャ、線形撮像センサ、線撮像センサ、フルフレーム撮像センサ、「オンチップカメラ」撮像センサ、デジタルカメラ、スチールカメラ、ビデオカメラ、または他の好適なイメージャ、カメラ、または画像取得コンポーネントを含んでもよい。

#### 【0085】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス140内のイメージャ146は送信機141に操作可能に接続されてもよい。送信機141は画像を、例えば、外部のトランシーバまたは受信機／レコーダ112に（例えば、1つまたは複数のアンテナを通じ）伝送してもよく、これはプロセッサ114および／またはストレージユニット119にデータを送り得る。送信機141はまた制御能力を含んでもよいが、制御能力は別個のコンポーネント、例えばプロセッサ147内に含まれてもよい。送信機141は、画像データ、他の感知されたデータ、および／または他のデータ（例えば、制御データ）を受信デバイスに伝送できる任意の好適な送信機を含んでもよい。送信機141はまた、例えば外部のトランシーバからの、信号／コマンドの受信能を有してもよい。例えば、ある実施形態において、送信機141は、おそらくチップスケールパッケージ（C S P）に提供される、超低出力無線周波数（R F）高帯域幅送信機を含んでもよい。

#### 【0086】

ある実施形態において、送信機141はアンテナ148を介して送信／受信してもよい。送信機141および／または摂取可能なデバイス140内の別のユニット、例えば制御器またはプロセッサ147は、制御能力、例えば、1つまたは複数の制御モジュール、処理モジュール、摂取可能なデバイス140の制御用、摂取可能なデバイス140の動作モードまたは設定の制御用、および／または摂取可能なデバイス140内での制御操作または処理操作の実施用の電気回路および／または機能性を含んでもよい。ある実施形態に従えば、送信機141は、例えば、アンテナ148を通じ、または異なるアンテナまたは受信素子を通じ、信号（例えば、患者の体外からの）を受信し得る受信機を含んでもよい。ある実施形態に従えば、信号またはデータは摂取可能なデバイス140内の別個の受信デバイスにより受信されてもよい。

#### 【0087】

電源145は1個または複数のバッテリまたは電池を含んでもよい。例えば、電源145は酸化銀バッテリ、リチウムバッテリ、高密度エネルギーを有する他の好適な電気化学電池などを含んでもよい。他の好適な電源が使用されてもよい。例えば、電源145は外部電源（例えば、電磁場発生器）から電力またはエネルギーを受け取ってもよく、これは摂取可能な生体内デバイス140に電力またはエネルギーを伝送するため使用され得る。

#### 【0088】

ある実施形態において、電源145は摂取可能なデバイス140に対し内部にあってもよく、および／または、例えば、電力を受電するため、外部電源へ結合する必要がなくてもよい。電源145は電力を摂取可能なデバイス140の1つまたは複数のコンポーネントに連続的に、実質上連続的に、または非離散的様式またはタイミングで、または周期的様式、断続的様式、またはその他の非連続的様式で、提供してもよい。ある実施形態において、電源145は電力を摂取可能なデバイス140の1つまたは複数のコンポーネントに、例えば、必ずしもオンデマンドではなく、または必ずしもトリガ事象もしくは外部起動または外部刺激があつてのことではなく、提供してもよい。

#### 【0089】

場合により、ある実施形態において、送信機141はプロセシングユニットまたはプロセッサまたは制御器を含み、例えば、イメージャ146により生成される信号および／またはデータを処理してもよい。別の実施形態において、プロセシングユニットは摂取可能なデバイス140内の別個のコンポーネント、例えば、制御器またはプロセッサ147を使用して実装されてもよく、もしくはイメージャ146、送信機141、または別のコンポーネントの統合部品として実装されてもよく、もしくは必要とされなくてもよい。プロセシングユニットは、例えば、中央演算処理装置（C P U）、デジタル信号プロセッサ（

10

20

30

40

50

D S P )、マイクロプロセッサ、制御器、チップ、マイクロチップ、制御器、電気回路、集積回路( I C )、特定用途向け集積回路( A S I C )、または任意の他の好適な多目的または特異的プロセッサ、制御器、電気回路または回路を含んでもよい。ある実施形態において、例えば、プロセシングユニットまたは制御器は送信機 1 4 1 に埋設されるか、もしくはそれと統合されてもよいとともに、例えば、A S I C を使用して実装されてもよい。

#### 【 0 0 9 0 】

ある実施形態において、イメージヤ 1 4 6 は生体内画像を、連続的に、実質上連続的に、または非離散的様式で、例えば、必ずしもオンデマンドではなく、または必ずしもトリガ事象もしくは外部起動または外部刺激があってのことではなく；または周期的様式、断続的様式、またはその他の非連続的様式で、取得してもよい。

10

#### 【 0 0 9 1 】

ある実施形態において、送信機 1 4 1 は画像データを連続的に、または実質上連続的に、例えば、必ずしもオンデマンドではなく、または必ずしもトリガ事象もしくは外部起動または外部刺激があってのことではなく；または周期的様式、断続的様式、またはその他の非連続的様式で、取得してもよい。

20

#### 【 0 0 9 2 】

ある実施形態において、撮取可能なデバイス 1 4 0 は 1 つまたは複数の照明光源 1 4 2 、例えば 1 つまたは複数の発光ダイオード( L E D )、「白色 L E D 」、単色 L E D 、有機 L E D ( O - L E D )、薄膜 L E D 、電界発光層またはコンポーネント、有機電界発光( O E L )層またはコンポーネント、または他の好適な光源を含んでもよい。照明光源 1 4 2 は、例えば、撮像および／または感知されている体管腔または体腔を照らしてもよい。任意選択の光学系 1 5 0 が、例えば、1 個または複数の光学素子、レンズ、複合レンズアセンブリ、拡大レンズ、光学フィルタ、プリズム、回折格子、平面鏡、曲面鏡、凹面鏡または素子、凸面鏡または素子、反射面、反射素子、光トンネル、迂回光素子、集光素子、または任意の他の好適な光学素子を含め、場合により撮取可能なデバイス 1 4 0 に含まれてもよい。光学系 1 5 0 は、例えば、反射光の焦点をイメージヤ 1 4 6 上に合わせる、照明光の焦点を合わせる、および／または他の光の処理操作を実施するのを補助し得る。

20

#### 【 0 0 9 3 】

ある実施形態において、照明光源 1 4 2 は連続的に、または実質上連続的に、例えば、必ずしもオンデマンドではなく、または必ずしもトリガ事象もしくは外部起動または外部刺激があってのことではなく、照らしてもよい。ある実施形態において、例えば、照明光源 1 4 2 は、所定の 1 秒間当たりの回数( 例えば、2 または 4 回 )を、実質上連続的に、例えば、2 時間、4 時間、8 時間、または同様の時間の間；または周期的様式、断続的様式、またはその他の非連続的様式で、照らしてもよい。

30

#### 【 0 0 9 4 】

ある実施形態において、撮取可能なデバイス 1 4 0 のコンポーネントは、例えば、カプセル形の、楕円形の、または他の好適な形を有する、ハウジングまたはシェル内に封入されてもよい。ハウジングまたはシェルは実質的に透明または半透明であってもよく、および／または実質的に透明または半透明であり得る 1 つまたは複数の部分、窓またはドーム( 例えば、ドーム形窓 )を含んでもよい。例えば、撮取可能なデバイス 1 4 0 内の 1 つまたは複数の照明光源 1 4 2 は透明または半透明部分、窓またはドームを通じて体管腔を照らしてもよい；かつ、体管腔から反射される光が撮取可能なデバイス 1 4 0 に、例えば、同一の透明または半透明部分、窓またはドームを通じて、または、場合により、別の透明または半透明部分、窓またはドームを通じて、進入してもよいとともに、光学系 1 5 0 および／またはイメージヤ 1 4 6 により受光されてもよい。ある実施形態において、例えば、光学系 1 5 0 および／またはイメージヤ 1 4 6 は、体管腔から反射される光を、それを通じて照明光源 1 4 2 が体管腔を照らすのと同一の窓またはドームを通じて、受光してもよい。

40

#### 【 0 0 9 5 】

50

データプロセッサ 114 は、機器 140 から外部受信機 / レコーダ 112 を介して受信されるデータを分析してもよいとともに、ストレージユニット 119 と通信して、例えば、フレームデータをストレージユニット 119 に、およびそこから、移送してもよい。データプロセッサ 114 が分析されたデータをモニタ 118 に提供してもよく、ここでユーザ（例えば、医師）はデータを閲覧またはさもなければ使用し得る。ある実施形態において、データプロセッサ 114 はリアルタイムプロセシング用および / または後に実施および / または閲覧するべきポストプロセシング用に構成されてもよい。制御能力（例えば、遅延、タイミング等）が機器 140 の外部である場合、好適な外部デバイス（例えば、データプロセッサ 114 もしくは送信機またはトランシーバを有する外部受信機 / レコーダ 112 など）が 1 つまたは複数の制御信号を機器 140 に伝送してもよい。10

#### 【0096】

モニタ 118 は、例えば、1 つまたは複数のスクリーン、モニタ、または好適な表示ユニットを含んでもよい。モニタ 118 は、例えば、機器 140 によりキャプチャおよび / または伝送される 1 つまたは複数の画像または画像のストリーム、例えば、G I 管または他の撮像された体管腔または体腔の画像を表示してもよい。追加的または代替的に、モニタ 118 は、例えば、制御データ、場所または位置データ（例えば、機器 140 の場所または相対的な場所を記述または指示するデータ）、方位データ、および様々な他の好適なデータを表示してもよい。ある実施形態において、例えば、画像およびその位置（例えば、撮像されている体管腔に対する）または場所がモニタ 118 を使用して表されてもよく、および / またはストレージユニット 119 を使用して保存されてもよい。採取された画像データおよび / または他のデータを保存および / または表示する他の装置および方法が使用されてもよい。20

#### 【0097】

典型的には、機器 140 は個別部分における画像情報を伝送してもよい。各部分は典型的には画像またはフレームと対応してもよい；他の好適な伝送方法が使用されてもよい。例えば、ある実施形態において、機器 140 は半秒毎に 1 回画像をキャプチャおよび / または取得してもよいとともに、画像データを外部受信機 / レコーダ 112 に伝送してもよい。他の一定および / または可変キャプチャ速度および / または伝送速度が使用されてもよい。30

#### 【0098】

典型的には、記録および伝送される画像データはデジタルカラー画像データを含んでもよい；代替の実施形態において、他の画像フォーマット（例えば、モノクロ画像データ）が使用されてもよい。ある実施形態において、画像データの各フレームは 256 行を含んでもよく、各行は 256 ピクセルを含んでもよいとともに、各ピクセルは既知の方法に従い色および明度についてのデータを含んでもよい。他の実施形態に従えば、 $320 \times 320$  ピクセルイメージが使用されてもよい。ピクセルサイズは 5 ~ 6 ミクロンの間であってもよい；他の好適なサイズが使用されてもよい。ある実施形態に従えば、ピクセルには各々マイクロレンズが装填されてもよい。例えば、ベイヤ（Bayer）カラーフィルタが適用されてもよい。他の好適なデータフォーマットが使用されてもよいとともに、他の好適な数またはタイプの行、列、配列、ピクセル、サブピクセル、ボックス、スーパーピクセルおよび / または色が使用されてもよい。40

#### 【0099】

場合により、機器 140 は、イメージヤ 146 などのセンサの代わりに、またはそれに加えて、1 個または複数のセンサ 143 を含んでもよい。センサ 143 は、例えば、機器 140 の周囲の 1 個または複数の属性値または特性値を感知、検出、測定および / または計測してもよい。例えば、センサ 143 は、pH センサ、温度センサ、電気伝導センサ、圧力センサ、または任意の他の既知の好適な生体内センサを含んでもよい。

#### 【0100】

50

ある実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は、例えば、長楕円形、楕円形、または球形カプセルであってもよく、および／または嚥下可能および／または自律的であってもよい；他の寸法および／または形状が使用されてもよい。他の実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は皮下埋め込み用に調整される多量の分析セットを備えた平坦なインプラントであってもよい。

#### 【0101】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は分析または検出装置 110 を含んでもよい。検出装置 110 は、ウエハまたはチップ、例えばシリコン、ガラスまたはプラスチックウエハの一部であってもよく、もしくはその上に構築されてもよい。検出装置 110 は、例えば、例えば腔内の液体または細胞または組織の、試料を採取することにより、生体内環境を試料採取してもよい。生体内試料、および／または試料が含まれ得る任意のマーカーは、検出装置 110 内に含まれ得る検出試薬と反応させててもよい。マーカーと検出試薬との間の反応は光学的に可視であってもよいとともに、例えば、イメージヤ 146 により、撮像されてもよい。イメージヤ 146 により取得される画像は検出装置 110 内の反応に関連するデータを含んでもよい。画像は送信機 141 により受信機／レコーダ 12 に伝送されてもよいとともに、例えば、ワークステーション 117 を使用して、処理および表示されてもよい。

10

#### 【0102】

ある実施形態において、検出装置 110 はイメージヤ 146 の視野内の摂取可能な生体内デバイス 140 内に、例えば、摂取可能な生体内デバイス 140 の窓またはドームの下に、位置または定置されてもよい。ある実施形態において、例えば、イメージヤ 146 は反応結果の少なくとも一部分の画像、または検出装置 110 の反応チャンバの少なくとも一部分の画像を取得できてもよい。他の実施形態において、例えば、イメージヤ 146 は体管腔の画像を取得できてもよい。いまだ他の実施形態において、例えば、イメージヤ 146 は体管腔の一部分および反応結果の一部分ならびに反応チャンバの一部分の双方を示す画像を取得できてもよい。

20

#### 【0103】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は、例えば、本明細書に記載されるとおりの、他の好適な検出手段を含んでもよいとともに、画像データを伝える信号以外の信号が送信機 141 により伝送されてもよい。

30

#### 【0104】

ある実施形態において、摂取可能なデバイス 140 は場合により、外部送信機からの信号を受信できる、受信機 196、例えば、有線または無線（例えば、RF）受信機を含んでもよい。受信信号は、例えば、制御信号またはコマンドを含み、例えば、検出装置 110 の 1つまたは複数のゲート、管および／もしくはチャンバを開閉するか、検出 110 の混合素子を作動または作動解除するか、またはその他検出装置 110 を制御してもよい。

40

#### 【0105】

ある実施形態において、マーカーまたは標的分析物は抗原決定基、例えば、細胞、例えば癌性細胞、ウイルス、細菌、真菌、他の寄生虫を有する抗原；または体管腔中に存在する抗体、例えば、ウイルスまたは細菌の攻撃に応答して、または腫瘍または他の病態の存在に応答して産生される抗体を含んでもよい。ある実施形態において、マーカーはさらに、物質、例えば、検出試薬に対し親和性を有する、化学的または生物学的決定基を含んでもよい。検出試薬は、例えば、マーカーの結合能を有する分子または化合物であってもよい。例えば、検出試薬はタンパク質、例えば、抗体、核酸、または他の生体または合成高分子を含んでもよい。他の好適な物質または材料が使用されてもよい。

#### 【0106】

ある実施形態において、反応は検出装置 110 内で起こってもよく、これは試料中のマーカーに接着する第 1 の（例えば、典型的には着色された）検出試薬、および第 2 の（例えば、典型的には固定化された）検出試薬に接着するマーカー - 色化合物を含み得る。他のタイプの反応が生じてもよい。ある実施形態において、マーカー - 色化合物の第 2 の試

50

薬への接着は可視的な（例えば、着色された、またはさもなければ光学的には見えない）マーキングを形成してもよい。ある実施形態において、可視的反応は、例えば、第2の固定化された検出試薬とのマーカー-色化合物反応を利用する妊娠検出キットと同様であつてもよい。ある実施形態において、他の検出方法、例えば、凝集手順が使用されてもよい。

#### 【0107】

ある実施形態において、典型的には癌マーカー、例えば、癌胎児性抗原（CEA）またはCA-19.9または類似物がG I管液内で、例えば、標識された抗体を検出試薬として使用して、検出されてもよい。ある実施形態において、異なるタイプのペプシン、および異なるタイプのガストリンが胃内で検出されてもよい。例えば、ペプシン酵素により消費される着色された材料を使用して、または抗体／抗原反応を使用することによる。ある実施形態において、一酸化窒素（NO）が、例えば、呈色またはpH感知試薬を使用して、検出されてもよい。他の材料または物質が感知および／または使用されてもよい。

10

#### 【0108】

ある実施形態において、例えば、ゲートは加熱されて収縮および／または膨張および／または融解し得る素子および／または材料を含み、それによりチャンバ間の通路または管を開通または閉塞するとともに当該通路または管を通じての流体の通過を可能および／または不可能にしてもよい。かかる素子または材料は、例えば、ヒューズ、リード、ワックス、酸化または窒化シリコン、気泡、電気分解により產生される泡、および／または他の好適な物質を含んでもよい。

20

#### 【0109】

ある実施形態において、ゲートの開門および／または閉門は、例えば、外部コマンドに応答して；および／または受動的な、例えば、特定の環境条件、例えば、温度、pH、湿度、圧力などに反応して、作動されてもよい。

#### 【0110】

本明細書に記載の部分は、例証的な目的から、ゲートに関するが、本発明の実施形態はこの点について限定されない；例えば、ゲートは、開かれ得る、および／または閉じられ得る管または通路、有効または無効になり得る管または通路、バリア、可溶性素子、半可溶性素子、導入または除去され得る遮断素子、導入または除去され得る停止または閉鎖素子、バルブ、一方向または両方向ゲートまたはバルブ、一方向または両方向管または通路などを含んでもよく、もしくはそれを使用して実装されてもよい。

30

#### 【0111】

図6Aは本発明の実施形態に従う診断分析の方法を描くフローチャートである。ある実施形態において、生体内デバイスが使用される（例えば、自律的生体内デバイス、嚥下可能なカプセル、インプラントまたは同様のもの）。前記実施形態において方法の1つまたは一部または全ての操作が生体内で、および／または生体内デバイスが患者の体内にある間に実施されてもよい。ある実施形態において、例えば、1つまたは複数の操作が生体内で実施されてもよいとともに、1つまたは複数の操作がin vitroまたは生体外で実施されてもよい。

40

#### 【0112】

ボックス502に示されるとおり、流体試料（例えば、G I管由来の試料）が生体内で収集または採取されてもよい。

#### 【0113】

ボックス504に示されるとおり、生体内試料は第1の検出試薬と反応させて、例えば、試料中に存在すれば、マーカーの第1の検出試薬との結合を得てもよい。ある実施形態において、第1の検出試薬は標識されなくてもよいとともに、特定の場所、例えば、生体内感知または撮像デバイス内の反応チャンバに付着されてもよい。

#### 【0114】

ボックス506に示されるとおり、典型的には標識された粒子は分析物および／またはマーカーと第1の検出試薬との化合物と反応させてもよい。これは、例えば、標識された

50

粒子をマーカーと第1の検出試薬との典型的には固定化された化合物に結合することにより実施されてもよい。

【0115】

ボックス508に示されるとおり、標識された粒子のフラッシングまたは洗浄が洗浄溶液チャンバおよび廃棄チャンバのゲートを開門することにより実施されことで、過剰な非結合の標識された粒子が廃棄チャンバに流され得るようにしてよい。

【0116】

ボックス510に示されるとおり、標識された粒子の固定化された化合物への結合が、例えば、標識を撮像またはさもなければ感知することにより検出され、それにより試料中のマーカーの存在および／または濃度が示されてもよい。

10

【0117】

ここで本発明の別の実施形態に従う分析方法を描くフローチャートを示す図6Bに参照がなされる。

【0118】

ボックス602に示されるとおり、試料（例えば、GI管由来の試料）が生体内で収集または採取されてもよい。

【0119】

ボックス604に示されるとおり、試料は基質の光学特性を変化させる能力を有する分子と反応させてもよい。

【0120】

ボックス606に示されるとおり、抗体、または標的分析物用の他の結合分子が反応チャンバに固定化され得ることで、標的分析物は抗体に接着し得るとともにそれに装着される分子は分子・分析物含有試料が反応チャンバ22を通過するとき、本質的に反応チャンバに固定化されるであろう。

20

【0121】

ボックス608に示されるとおり、試料を伴う分子は反応チャンバへと流されてもよいとともに反応チャンバ22内の分子の集合が引き起こされてもよく、例えば、反応チャンバ内の光学的变化が、例えば、標識を撮像またはさもなければ感知することにより検出され、それにより試料中のマーカーの存在および／または濃度が示されてもよい。

【0122】

ボックス610に示されるとおり、光学的变化が、例えばイメージャによりキャプチャされる画像、光検出器の出力、または他の好適な手段により、検出されてもよい。in vitroの適用について光学的变化は人間の目により検出されてもよい。

30

【0123】

他の検出方法、例えば、磁場変化検出器を使用する磁性粒子の検出が使用されてもよい。他の好適な操作が使用されてもよい。

【0124】

図6Cは本発明の実施形態に従うin vitro分析方法を描くフローチャートである。ある実施形態において、方法の1つまたは一部または全ての操作がin vitro、生体外、患者の体外で、医師の診察室で、研究室で、または同様の場所で実施されてもよい。ある実施形態において、例えば、1つまたは複数の操作が生体内で実施されてもよいとともに、1つまたは複数の操作がin vitroまたは生体外で実施されてもよい。

40

【0125】

ボックス712に示されるとおり、試料貯留器と試料採取チャンバとの間の第1のゲートが開門され、それにより試料が試料採取チャンバに引き込まれることが可能となってよい。

【0126】

ボックス714に示されるとおり、試料採取チャンバと試料貯留器との間の第1のゲートが閉門され、それにより試料採取を停止する（例えば、試料の採取を終了する）とともに試料採取チャンバを試料貯留器から隔離してもよい。

50

**【0127】**

ボックス716に示されるとおり、試料採取チャンバと反応チャンバとの間の第2のゲートが開閉され、例えば、試料が反応チャンバに移動することが可能になってもよい。

**【0128】**

他の実施形態において、記載され得たとおりの検出装置600Aおよび600および/または検出ユニット300、201、および200は、診断キット内に実装され、医師の診察研究室、緊急治療室向けに、または他の臨床適用において、in vitroで使用されてもよい。in vitro診断キットは典型的にはデータ、制御、および内部バッテリにより提供され得る電力の表示を提供する表示装置を含む机上用ハウジング型または携帯セットに収容されてもよい。

10

**【0129】**

他の好適な操作または操作のセットが使用されてもよい。

**【0130】**

本発明の特定の特徴が本明細書に説明および記載されてきたが、多くの変更、置換、変形、および均等物がここで当業者には考え付くであろう。それゆえ、添付の特許請求の範囲が本発明の真の趣旨の範囲内に入るように全てのかかる変更および変形を網羅することを意図していることは理解されるべきである。

**【図面の簡単な説明】****【0131】**

【図1】本発明の実施形態に従う検出ユニットの概略図である。

20

【図2】本発明の別の実施形態に従う代替の検出ユニットの概略図である。

【図3】本発明の実施形態に従う検出装置の概略図である。

【図4A】本発明の実施形態に従う前記薄層技術に基づくマイクロ流体検出装置の平面概略図である。

【図4B】本発明の別の実施形態に従う前記薄層技術に基づくマイクロ流体検出装置の断面概略図である。

【図4C】本発明の実施形態に従うマルチレベル検出装置の概略図である。

【図5】本発明の実施形態に従う生体内感知デバイスおよび装置の概略図である。

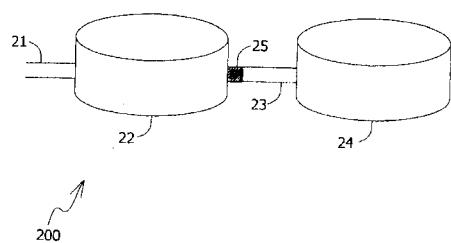
【図6A】本発明の実施形態に従う生体内分析方法を描くフローチャートである。

【図6B】本発明の別の実施形態に従う生体内分析方法を描くフローチャートである。

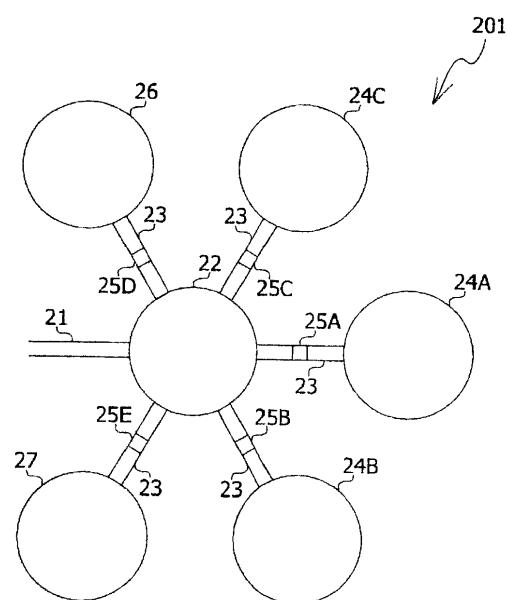
30

【図6C】本発明の実施形態に従うin vitro分析方法を描くフローチャートである。

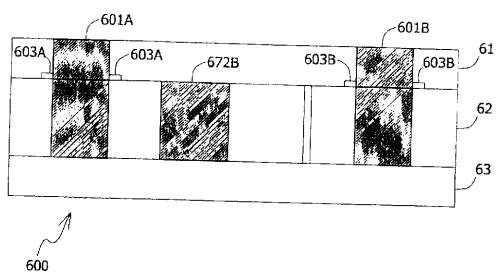
【図 1】



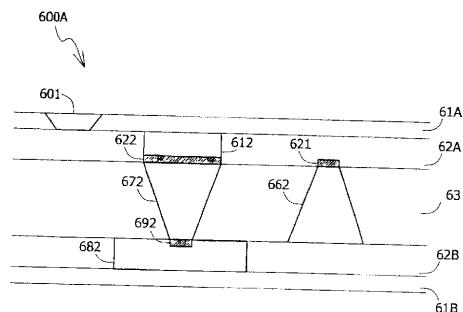
【図 2】



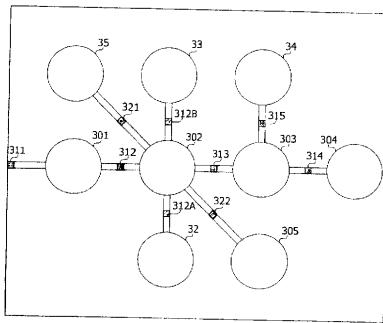
【図 4 B】



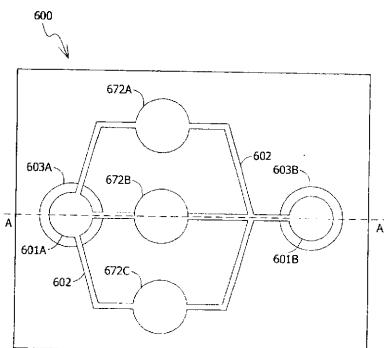
【図 4 C】



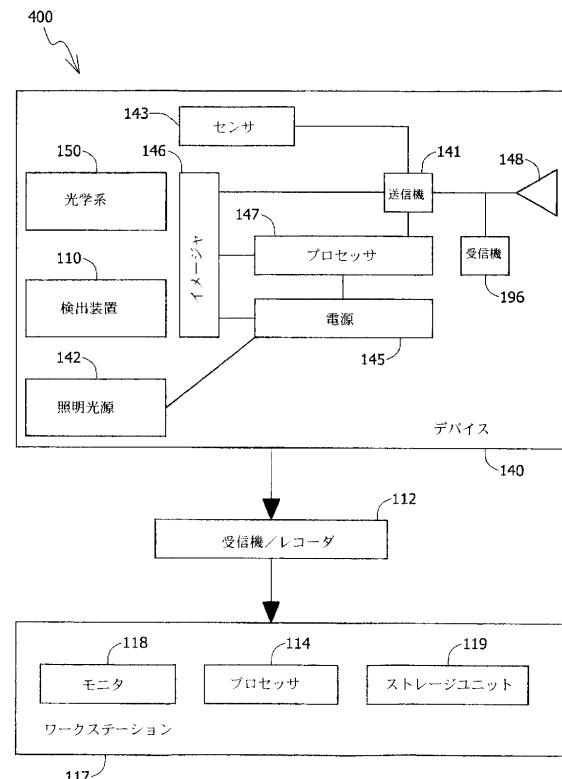
【図 3】



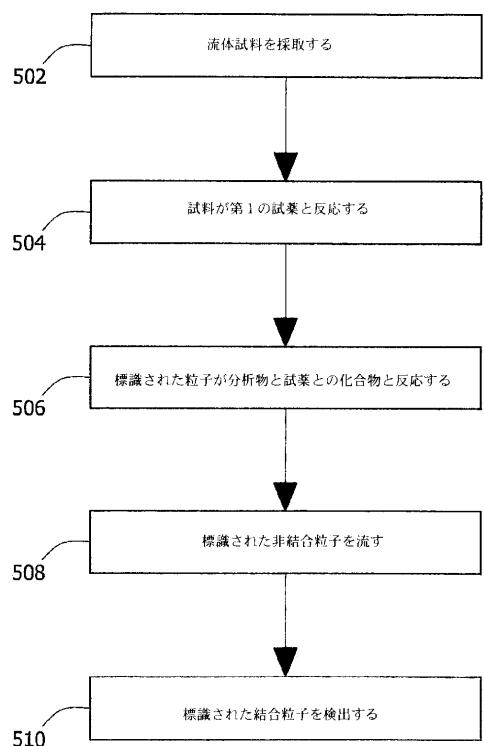
【図 4 A】



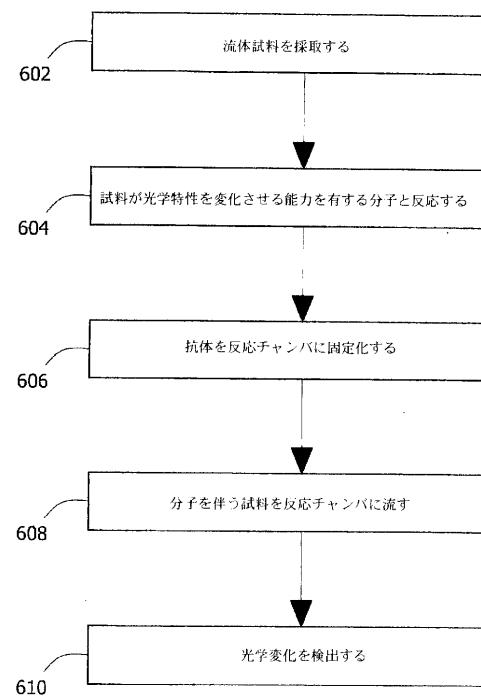
【図 5】



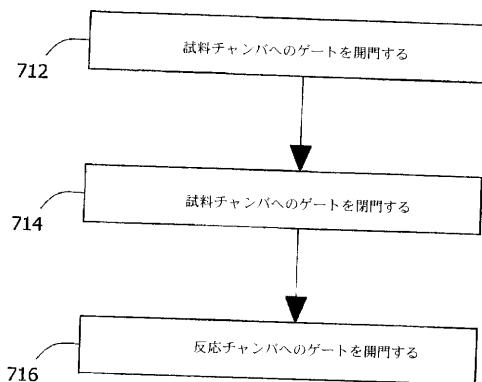
【図 6 A】



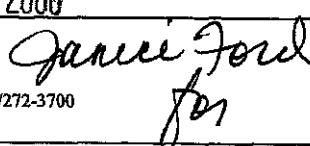
【図 6 B】



【図 6 C】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL06/00127												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61B 5/00(2007.01);G01N 21/00(2007.01)														
USPC: 600/310;422/82.05 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) U.S. : 600/310,322,342,473,476,104,109,160;422/82.05-85.11;356/300														
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)														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,043,080 A (LIPSHUTZ et al) 28 March 2000 (28.03.2000), column 13, line 56 - column 19, line 24.</td> <td>1-6,8-10,15-19,21-23,25,26,30,31,35-37,59-61,63-65,67-72,74-76,78,79,85-89</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,993,378 A (LEMELSON) 30 November 1999 (30.11.1999), see the entire document</td> <td>1-95</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/014227 A1 (GIVEN IMAGING, LTD.) 19 February 2004 (19.02.2004), see the entire document.</td> <td>1-95</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,043,080 A (LIPSHUTZ et al) 28 March 2000 (28.03.2000), column 13, line 56 - column 19, line 24.	1-6,8-10,15-19,21-23,25,26,30,31,35-37,59-61,63-65,67-72,74-76,78,79,85-89	A	US 5,993,378 A (LEMELSON) 30 November 1999 (30.11.1999), see the entire document	1-95	A	WO 2004/014227 A1 (GIVEN IMAGING, LTD.) 19 February 2004 (19.02.2004), see the entire document.	1-95
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 6,043,080 A (LIPSHUTZ et al) 28 March 2000 (28.03.2000), column 13, line 56 - column 19, line 24.	1-6,8-10,15-19,21-23,25,26,30,31,35-37,59-61,63-65,67-72,74-76,78,79,85-89												
A	US 5,993,378 A (LEMELSON) 30 November 1999 (30.11.1999), see the entire document	1-95												
A	WO 2004/014227 A1 (GIVEN IMAGING, LTD.) 19 February 2004 (19.02.2004), see the entire document.	1-95												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* 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 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														
Date of the actual completion of the international search 30 October 2006 (30.10.2006)		Date of mailing of the international search report <b>04 DEC 2006</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 Eric F. Winakur  Telephone No. 571/272-3700												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

---

フロントページの続き

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

(72)発明者 ラビノビツ,エリシャ

イスラエル国, 34992 ハイファ, アンダ アミール ストリート 4

F ターム(参考) 4C038 CC02 CC03 CC06 CC08 CC09

4C061 AA03 BB02 CC06 JJ19 LL02 NN01 NN03 PP01 UU03 UU06