

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4599019号
(P4599019)

(45) 発行日 平成22年12月15日(2010.12.15)

(24) 登録日 平成22年10月1日(2010.10.1)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 35/08	(2006.01)	GO 1 N 35/08	A
BO 1 J 19/00	(2006.01)	BO 1 J 19/00	3 2 1
GO 1 N 21/05	(2006.01)	GO 1 N 21/05	
GO 1 N 21/64	(2006.01)	GO 1 N 21/64	G
GO 1 N 33/48	(2006.01)	GO 1 N 33/48	E

請求項の数 7 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-544999 (P2001-544999)
(86) (22) 出願日	平成12年12月13日 (2000.12.13)
(65) 公表番号	特表2003-527580 (P2003-527580A)
(43) 公表日	平成15年9月16日 (2003.9.16)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2000/012668
(87) 國際公開番号	W02001/043875
(87) 國際公開日	平成13年6月21日 (2001.6.21)
審査請求日	平成19年12月6日 (2007.12.6)
(31) 優先権主張番号	2316/99
(32) 優先日	平成11年12月17日 (1999.12.17)
(33) 優先権主張国	スイス (CH)
(31) 優先権主張番号	534/00
(32) 優先日	平成12年3月21日 (2000.3.21)
(33) 優先権主張国	スイス (CH)

(73) 特許権者	504109610 バイエル・テクノロジー・サービス・ ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテ ル・ハフツング Bayer Technology Services GmbH ドイツ連邦共和国51368レーフエルク ーゼン
(74) 代理人	100132540 弁理士 生川 芳徳
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フローセル配列及び多重分析対象物測定のためのその利用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベースプレート(4)と、

前記ベースプレート(4)と組み合わされるボディ(6)と、

前記ベースプレート(4)と前記ボディ(6)との間に形成される複数の凹み(3)からなる配列と、

前記複数の凹み(3)からなる配列によって形成される複数のフローセルと、を有し、

前記複数の凹み(3)は、互いに流体的にシールされており、

前記複数のフローセルは、それぞれ、少なくとも1つの入口(1)と、少なくとも1つの出口(2)を有しており、

前記ベースプレート(4)は、分析面となっており、

前記ボディ(6)の外壁によって液溜め(5)が形成されており、

前記出口(2)は、前記液溜め(5)に連通しており、

前記液溜め(5)は、前記フローセルから流出する液体を受容するようになっており、

前記液溜め(5)は、前記凹み(3)の上方に位置する、

一次元又は二次元に配列された試料区画の配置構成。

【請求項 2】

請求項1に記載の配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

1種以上の分析対象物の存在によるパラメータ(計測量)の変化の検出のための少なく

10

20

とも一つの検出器と、を含み、

前記パラメータ(計測量)が、光学的、電気的、電気化学的若しくは熱的パラメータ(計測量)又は放射線からの信号である、1種以上の分析対象物を測定するための分析システム。

【請求項3】

請求項1に記載の配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

少なくとも一つの励起光源と、

ベースプレート上の少なくとも一つ以上の計測区域(d)から出る光の検出のための少なくとも一つの検出器と、

を含む、1種以上のルミネセンスを測定するための分析システム。

【請求項4】

請求項1に記載の配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

少なくとも一つの励起光源と、

1種以上の分析対象物の近くでの屈折率及び/又は1種以上のルミネセンスの変化である光学的パラメータ(計測量)の変化の検出のための少なくとも一つの検出器と、

を含む、1種以上の分析対象物を測定するための分析システム。

【請求項5】

ベースプレート(4)と、前記ベースプレート(4)と組み合わされるボディ(6)とを、それぞれ少なくとも一つの入口(1)及び一つの出口(2)を有するフローセルの配列を形成するための(空間的)凹み(3)の配列が前記ベースプレート(4)と前記ボディ(6)との間に形成されるような形式で含む、請求項1に記載の一次元又は二次元に配列された試料区画の配置構成を製造する方法であって、

そこで各フローセルの少なくとも一つの出口を、前記フローセルと流体接続された、フローセルを流出する液体を受けるように働くことができ、ベースプレートと組み合わされるボディの外壁の凹みとして形成される、液溜め(5)と結合させ、前記ベースプレート(4)と前記ボディ(6)とを、前記(空間的)凹みの異なるもの同士が互いにに対して流体シールされるような方法で組み合わせる、方法。

【請求項6】

試料及びさらなる試薬溶液を試料区画に供給し、これらの液体が、前記試料区画の一部としての、フローセルと流体接続された液溜め(5)に流れ出ることができる、請求項1に記載の配置構成又は請求項2~4のうちいずれか1項に記載の分析システムによって1種以上の液体試料中の1種以上の分析対象物を測定する方法。

【請求項7】

薬学的研究、コンビナトリアルケミストリー、臨床及び臨床前開発におけるスクリーニング法での化学的、生化学的又は生物学的分析対象物の定量及び定性、アフィニティースクリーニング及び研究における運動パラメータのリアルタイム結合研究及び測定、DNA及びRNA分析のための分析対象物の定性及び定量、ならびにゲノム又はプロテオーム差、単一スクレオチド多形の、ゲノムにおける測定、タンパク質-DNA相互作用の計測、mRNA発現及びタンパク質(生)合成の制御機構の測定、毒性発生研究及び発現プロファイルの決定、生物学的及び化学的マーカ化合物、mRNA、タンパク質、ペプチド又は小分子有機化合物の測定ならびに医薬品研究開発、ヒト及び動物の診断、農薬製品研究開発における抗体、抗原、病原体又はバクテリアの決定、症候性及び前症候性植物診断、医薬品開発及び治療薬選択における患者層別化、食品及び環境分析における病原体、有害薬剤及び細菌、サルモネラ、ブリオン及びバクテリアの決定のための、請求項1に記載の配置構成の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、試料区画の配列の一部としての、ベースプレート及びボディによって形成され

10

20

30

40

50

る試料区画ごとに少なくとも一つの入口及び出口を有し、前記ベースプレートと組み合わされると、試料区画の（幾何学的）配置構成に対応する凹み空間の配置構成を有するフローセルの一次元又は二次元配置構成に関する。この配置構成は、非常に少量の試料又は試薬を、小さなベース区域で高い量で配設することができる試料区画に供給する又はそこから取り出すことを可能にする。試料区画ごとに、各試料区画から取り出される液体を受けるための少なくとも一つの液溜めが配置構成に統合されているため、液供給及び取り出し手段の周辺マニホールドを従来技術の方法に比較して有意に簡素化することができる。

【0002】

特に診断のために試料中の1種の分析対象物を測定するために、毛管力を使用し、試料又は試薬の輸送を実施する多種の配置構成が知られるようになった。したがって、多くの場合、流体輸送のためのポンプの使用を回避することができる。米国特許第5,019,351号には、入口端及び出口端を有する反応毛管がベースプレートとカバープレートとの間に配置され、入口端が、試料を受け、その試料を試薬と混合するために割り当てられた領域と流体接続され、反応毛管が上流領域と下流領域とに分割され、反応毛管の太さが上流領域から下流領域に向かって増大するそのような装置の特別な実施態様が記載されている。この配置構成により、一定で再現可能な流動条件が反応毛管内で達成される。さらには、その特許開示には、反応毛管の出口端が、出していく液体を収集するための領域に接続されている実施態様が記載されている。このため、構造体の、入口領域を除く全構成部分が、連続通路又は毛管システム中で、共通のベースプレートと共通のカバープレートとの間に設けられている。この特許開示の本質的な技術的背景は、毛管作用による液輸送に基づく。10

【0003】

しかし、このような毛管タイプフローセルの配置構成は、特に要求される大きな所要空間のため、種々の分析対象物の測定又は種々の試料の分析のために共通の支持体上で多数の計測区域と組み合わせる用途にはほとんど適さない。したがって、米国特許第5,019,351号には、このタイプのいくつかのフローセルの配列形配置構成の示唆はない。さらには、収集領域に入った液体の取り出しは不可能である。20

【0004】

多種の分析対象物の測定のためには、現在、種々の分析対象物の測定を別個の試料区画又はいわゆるマイクロタイタプレートの「ウェル」の中で実施するような方法が主に使用されている。もっとも一般的なものは、通常は約8cm×12cmのフットプリント上で8×12ウェルのピッチ（行及び列としての幾何学的配置構成）を有し、ウェル1個を充填するのに約100マイクロリットルの量が必要であるプレート（たとえば、Corning CostarカタログNo. 3370, 1999を参照）である。しかし、多くの用途にとって、少量でしか入手することができないかもしれない必要な試料及び試薬の量を減らすためだけでなく、特に、試料中の1種以上の分析対象物の認識のための生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素が試料区画の内壁に固定化される検定に関して、拡散経路、ひいては検定時間を減らすためにも、試料の量を相當に減らすことが望ましいであろう。30

【0005】

従来のマイクロタイタプレートから導かれる、配列として配設された開放試料区画の場合、多数のウェル、たとえば、従来の96個ではなく384個（たとえば、Corning CostarカタログNo. 3702, 1999を参照）又は1536個を同じベース区域（フットプリント）上に配設することにより、個々の試料区画の容積を減らすための周知の技術的解決方法が提供された。この手法は、試料供給及び取り出しのような試料操作の必要な工程一部で、少なくとも工業規格として確立されている器具及び研究室ロボットを、さらに使用することができる利点を有する。他の公知の技術的解決方法は、従来のプレートフットプリントを廃止し、個々のウェルのサイズを特定の用途に必要とされる試料量に専用的に適合させることによって提供された。このような配置構成は、個々の試料区画の容積が部分的に数ナノリットルでしかないため、「ナノタイタプレート」の名称で知られるようになった。しかし、この技術的解決方法は、従来のマイクロタイタプレート規格に合わせて配置された40

、現在広く普及している研究室ロボットの廃止を要する。

【0006】

しかし、拡散経路の減少のために望まれる、個々の開放試料区画のサイズの縮小及び／又はベース面上の液層の厚さの減少とともに、検定期間中の液体蒸発の増加する影響は、ますます深刻な対処すべき問題となる。

【0007】

前記蒸発の問題は、試料出入口の開口を除き、閉鎖された試料区画を使用することによって回避することができる。

【0008】

液体試料及び／又は試薬を一回の流れで又は連続的に受けるように働くこのようなスルーフローセルは、試料区画と接触する一つの計測区域の場合には長年公知である。 10

【0009】

米国特許第5,747,274号では、少なくとも3種の梗塞マーカのいくつかの測定によって心筋梗塞を早期認識するための計測配置構成及び方法が記載されている。これらのマーカの測定は、個々の試料区画又は共通の試料区画中で実施することができ、後者の場合の開示によると、一つの共通の試料区画が連続流路として設けられ、この一つの境界がたとえば膜によって形成され、この膜に、3種の異なるマーカに対する抗体が固定化される。しかし、このタイプのいくつかの試料区画又は流路を、共通の支持体上に配設する、という示唆はない。さらに、計測区域のサイズに関しての幾何学的情報もない。

【0010】

1種以上の試料中の分析対象物測定に関して、たとえば吸光度又はルミネセンスの変化の測定の基づく光学的方法が、過去に非常に多く開発されてきた。理由は、このような方法は、試料そのものに接触することなく、また試料そのものに有意な影響を及ぼすことなく実施することができるからである。従来の計測方法、たとえば吸収又は蛍光計測は一般に、試料区画中の試料量又液体試料の区画の内壁上の計測区域の直接照射に基づく。これらの配置の欠点には、一般に、分析対象物測定のための信号が発される励起量又は励起区域の他に、周辺の有意部分が励起光によって照射を受けてしまい、それが、混乱を招くバックグラウンド信号の不都合な発生につながるおそれがある。 20

【0011】

より低い検出限界を達成するため、分析対象物の測定が、光導波路中を誘導される光に関する減衰フィールドとの相互作用に基づく、分析対象物分子の特異的認識及び結合のための生化学的又は生物学的な認識要素が導波路の表面に固定化された多種の計測配置構成が開発された。光波が、光学的により希薄な媒体、すなわちより低い屈折率の媒体によって包囲された光導波路に結合すると、その光波は、導波層の界面における全反射によって誘導される。このような配置構成では、電磁エネルギーの一部が低屈折率媒体に浸透する。この一部がエバネッセント（減衰）フィールドと呼ばれる。減衰フィールドの強さは、導波層そのものの厚さ及び導波層の屈折率とそれを包囲する媒体の屈折率との比に非常に大きく依存する。薄い導波路、すなわち、誘導される光の波長と同じ又はそれよりも小さい層厚さの場合、誘導される光の別個のモードを区別することができる。このような方法の利点として、分析対象物との相互作用は、隣接媒体中への減衰フィールドの浸透深さ（100ナノメートル程度である）に限られ、（バルク）媒体の深さからの干渉信号をおおむね避けることができる。最初に提案されたこのタイプの計測配置構成は、厚さ約100マイクロメートルから数ミリメートルまでの高度に多モード性で自立性の単層導波路、たとえば透明なプラスチック又はガラスのファイバ又はプレートに基づくものであった。 30

【0012】

米国特許第4,978,503号では、液体試料を毛管力によってキャビティに引き込む計測配置構成が開示されている。光学的に透明な側壁が自立性の多モード化導波路として設けられ、少なくともその側壁表面のうちキャビティに對面する部分（「パッチ」）に、試料からの分析対象物の認識及び結合のための生化学的認識要素が固定化されている。この配置構成の欠点として、毛管に引き込まれた液体の交換が考慮されていない。そのよう 40

な交換は、たとえば多工程検定の場合に望ましい。

【0013】

WO 94/27137には、種々の認識要素を有するパッチが自立性光学基材導波路（単層導波路）に固定化され、励起光が遠位面で内部結合され（「前面」又は「遠位端」結合）、光活性化性架橋剤を使用して横方向選択的固定化が実施される計測配置構成が開示されている。この開示によると、いくつかのパッチを共通の平行流路又は試料区画に行方に配設することができる。平行な流路又は試料区画は、導波路中を誘導される光を損なうこと为了避免するため、センサとして使用される導波路上の範囲の全長にわたって延びる。しかし、多数のパッチ及び試料区画の二次元統合の示唆はない。WO 97/35203に開示された同様な配置構成では、種々の分析対象物の測定のための種々の認識要素が、試料ならびに低分析対象物濃度及び場合によりさらに高分析対象物濃度の較正溶液のための別個の平行な流路又は試料区画に固定化されている配置構成のいくつかの実施態様が記載されている。ここでもまた、二次元配置構成の示唆は与えられていない。10

【0014】

感度を改善すると同時に大量生産で製造しやすくするために、平面薄膜導波路が提案されている。もっとも簡単なケースでは、平面薄膜導波路は、支持材料（支持体）、導波層、スーパーストレート（及び分析する試料）の三層系からなり、導波層が最高の屈折率を有している。さらなる中間層が平面導波路の動作をさらに改善することができる。

【0015】

励起光を平面導波路に内部結合する方法がいくつか公知である。もっとも初期に使用された方法は、エアギャップによる反射を減らすため、一般には液体がプリズムと導波路との間に導入される、前面結合又はプリズム結合に基づくものであった。これら二つの方法は、主に、比較的大きな層厚さの導波路、すなわち、特に自立性の導波路及び2よりも有意に小さい屈折率の導波路に適している。しかし、励起光を高い屈折率の非常に薄い導波層に内部結合させるためには、結合格子の使用がはるかに洗練された方法である。20

【0016】

光学膜導波路中を誘導される光波の減衰フィールドにおける分析対象物測定の種々の方法は、区別することができる。たとえば、適用される計測原理に基づくと、一つには蛍光、又はより一般的なルミネセンス法と、他には屈折法とに区別することができる。これに関して、表面プラズモン共振の発生のために投射される励起光の共振角が計測される量として読まれるならば、より低い屈折率の誘電層の上の薄い金属層中に表面プラズモン共振を発生させる方法を屈折法の群に含めることができる。表面プラズモン共振はまた、ルミネセンス計測において、ルミネセンスの增幅又は信号バックグラウンド比の改善に使用することもできる。表面プラズモン共振の発生ならびにルミネセンス計測及び導波構造との組み合わせの条件は、文献、たとえば米国特許第5,478,755号、第5,841,143号、第5,006,716号及び第4,649,280号に記載されている。30

【0017】

本出願では、「ルミネセンス」とは、光学的又は光学的以外の励起、たとえば電気的又は化学的又は生化学的又は熱的な励起ののちの、紫外線から赤外線までの範囲の光子の自発的放出をいう。たとえば、ケミルミネセンス、バイオルミネセンス、エレクトロルミネセンス、特に蛍光及びりん光が「ルミネセンス」に含まれる。40

【0018】

屈折計測法の場合、導波路への分子吸着又は導波路からの分子脱着から生じる有効屈折率の変化を分析対象物検出に使用する。この有効屈折率の変化は、格子カプラセンサの場合、光の、格子カプラセンサへの内部結合の結合角と格子カプラセンサからの外部結合の結合角との差違から測定され、干渉計センサの場合、干渉計の感知プランチ中で誘導される計測光と参照プランチ中で誘導される計測光との位相差違から測定される。

【0019】

前記屈折法は、さらなるマーカ分子、いわゆる分子標識を使用せずに適用することができるという利点がある。しかし、これらの標識なし法の欠点は、より低い計測原理の選択性50

のせいで、達成可能な検出限界が、分析対象物の分子量に依存してピコないしナノモル濃度範囲に限られ、それが、現代の微量分析の多くの用途、たとえば診断用途には十分ではないことである。

【0020】

より低い検出限界を達成するためには、より高い信号生成の選択性のため、ルミネセンスベースの方法がより適当であると思われる。この配置構成では、ルミネセンス励起は、より低い屈折率の媒体への減衰フィールドの浸透深さ、すなわち、媒体への浸透深さが約100ナノメートルであるとき、導波区域に近接する区域に限られる。この原理は減衰ルミネセンス励起と呼ばれている。

【0021】

近年、透明な支持材料上のわずか100ナノメートルほどの薄い導波膜に基づく屈折率の高い薄膜導波路により、感度を大幅に高めることができた。たとえばWO95/33197には、回折光学要素としてのレリーフ格子によって励起光を導波膜に結合する方法が記載されている。減衰フィールドの浸透深さ内に設けられている、発光することができる物質から等方的に発されるルミネセンスを適切な計測装置、たとえばフォトダイオード、光電子増倍管又はCCDカメラによって計測する。また、減衰的に励起された放射線のうち、導波路に逆結合した部分を、格子のような回折光学要素によって外部結合し、計測することができる。この方法は、たとえばWO95/33198に記載されている。

10

【0022】

たとえば、明細書WO96/35940には、本質的に単モード性の平面無機導波路によってルミネセンスのみに基づく多重計測を同時又は順次に実施するため、少なくとも二つの別個の導波区域が一つのセンサプラットフォーム上に設けられて、一つの導波区域で誘導される励起光が他の導波区域から分けられるようにした配置構成（配列）が考案されている。

20

【0023】

本発明の本質においては、空間的に分けられた計測区域（d）（図IV）は、液体試料中の1種又は多種の分析対象物の認識のための、そこに固定化された生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素によって占有される区域によって画定されなければならない。これらの区域は、いかなる幾何学形状、たとえば点、円、矩形、三角形、橢円又は線の形態であることもできる。

30

【0024】

WO98/22799には、平面導波路の減衰フィールドで励起されるルミネセンスを測定するための計測構造のための試料区画の配置構成が発案されている。その中で、励起光を内部結合させるために使用される格子は、試料区画の側壁を形成する材料によって覆われている。したがって、内部結合条件の変化を回避することができる。しかし、これは、透明度に対する非常に高い要求、蛍光の自由及び可能な限り低い側壁材料の屈折率を伴い、これらの要件の組み合わせを同時に満たすことは困難である。

【0025】

公知の技術水準で記載されたすべての装置は、欠点として、試料又は試薬液体の交換を可能にしないか、そのような交換のために比較的複雑な配置構成、すなわち、液体試料の供給及び取り出しのための、流体シールする供給及び管接続に対するインタフェースを必要とし、特に、1回だけの作動のためのフローセルを提供するための、センサプラットフォームとして使用されるベースプレートとその上に配置されるボディとの組み合わせの自動化操作及び交換を妨げたり、複雑な技術的解決方法を必要としたりする。

40

【0026】

したがって、計測精度を否定的な方法で損なうことなく、試料溶液及び試薬の供給、ならびに流出する試料及び試薬流体の取り出しを有意に簡素化することができる、特に一次元又は二次元の配列の形態のフローセルの簡単な配置構成の必要がある。

【0027】

驚くことに今、本発明の試料区画の配置のおかげで、試料及び試薬の自動化供給及び取り

50

出しのための周辺の供給及び取り出しラインの複雑なシステムを要することなく、小さなベース区域に多数の試料区画を設けることができる事がわかった。試料区画は、それらが、試料区画を流出する液体を受けるための、たとえば試料区画外壁の凹みの形態の液溜めを備えている。同時に、十分に高い計測信号の生成のためにベースプレート上に試料区域の比較的大きなベース区域を要する場合でさえ、個々の試料区画の容積を低く維持することができる。理由は、試料区画が、試料及び試薬の供給及び取り出しのための入口及び出口の開口を除き、閉鎖されており、試料区画の高さ、すなわちベースプレートと、ベースプレートと組み合わされるボディの凹みの対向する境界との間の距離を非常に小さく、すなわち 100 μm 以下に維持することができるからである。

【0028】

この配置構成により、非常に低い試料量を投入し、一定に維持することができる。少量が可能なため、本発明の配置構成によって提供されるフローセルは、押し退け洗浄によって非常に効率的に清浄することができる。本発明の配置構成のいくつかの実施態様について以下に記載するように、分析対象物の測定のための生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素がベースプレートに固定化されるならば、分析面に通じる拡散経路が短い（もう一つの利点である）ため、拡散制御される分析対象物結合の終点に速やかに達する。また、少なくとも、本発明の配置構成の一部としてのフローセルが完全に充填される限り、分析対象物結合によって生じる信号は、供給される試料の全量に本質的に依存しないことが好ましい。フローセルは入口及び出口を除き、閉鎖されているため、液体の蒸発をおおむね避けることができ、室温を有意に超える温度ででも配置構成の作動が可能である。概して、このように、本発明は、公知の技術水準に比較して有意な利点を提供する。

【0029】

本発明の主題は、ベースプレートと、前記ベースプレートと組み合わされるボディとを、互いに対して流体シールされ、それぞれ少なくとも一つの入口及び一つの出口を有する一つ以上のフローセルの配列を形成するための凹みの配列が前記ベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような形式で含み、そこで各フローセルの少なくとも一つの出口が、前記フローセルと流体接続された液溜めと結合され、液溜めが、フローセルを流出する液体を受けるように働くことができる、一次元又は二次元に配列された一つ以上の試料区画の配置構成である。

【0030】

これにより、フローセルを流出する液体を受けるための液溜めは、ベースプレートと組み合わされるボディの外壁の凹みとして形成される。

【0031】

本発明の配置構成は、事前に供給されているかもしれない液体を取り除く必要なしに、場所を指定される多種の異なる試料及び試薬溶液を種々の試料区画に同時に供給することを考慮している。これは、固定された配管接続を要さず、たとえば、本発明の配置構成のフローセルの入口に向けることができるディスペンサの噴射を使用して実施することができる。フローセルから流出する液体を受けるための液溜めが配置構成に統合されているため、他の方法ならば必要であろう出口管及びその接続は必要とされない。したがって、種々の試料の分析のための多数のフローセルを最小限のベース区域上で統合することができる。

【0032】

試料又は試薬を多数の試料区画に同時に供給するためには、手動又は自動化試薬投入のためのマルチチャネルピペットを使用することができる。本発明の試料区画の配置構成の入口が同じピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置構成）で配設されているならば、個々のピペットは一次元又は二次元の配列に配設される。したがって、好ましくは、配置構成のピッチは、標準マイクロタイタプレートのウェルのピッチに合致する。そのため、約 9 mm の（中心間）距離での 8 × 12 ウェルの配置構成が工業規格として設けられている。たとえば同じ距離で配設された 3、6、12、24 及び 48 ウェルの小さめの配列がこの規格に準拠する。フローセルの小さめの配列として設けられた本発明の試料区画のいく

10

20

30

40

50

つかの配置構成はまた、前記フローセルの個々の入口が約9mmの距離の整数倍で位置するような方法で組み合わせることができる。

【0033】

最近、同じフットプリント上に96の整数倍のウェルとしての384個及び1536個のウェルを、相応に減らしたウェル間距離で有するプレートが使用されている。これらもまた、標準マイクロタイタプレートと呼ばれなければならない。本発明の配置構成の試料区画のピッチを、各フローセルの入口及び出口を含め、これらの規格に適合することにより、多種の市販されている研究室ピペット及びロボットを試料供給に使用することができる。

【0034】

本発明の配置構成の外寸がこれらの標準マイクロタイタプレートのフットプリントに合致することが好ましい。

【0035】

市販のマイクロタイタプレートの場合、試料供給は開放試料区画の中心で実施されるが、本発明の配置構成に関しては、物理的理由から、入口及び出口ならびに対応する入口及び出口開口は、対応するフローセルの境界、たとえば、実施例の一つで示すように、互いに反対の角点、好ましくは対角線上で対向する角点に配設することが有利である。したがって、たとえばフローセル96個の配置構成の場合の8×12セルの全配列の位置は、好ましくは、そのフットプリントに対して従来のマイクロタイタプレートのセルの位置からわずかに移動されており、それにより、再プログラミングを要することなく、標準の研究室ロボットを使用して入口及び／又は液溜めを場所指定することができる。これは、二つの主境界（軸）に対し、96ウェルピッチの場合で4.5mmの移動で達成され、相応に、384ウェルピッチの場合で2.25mmの移動で達成され、1536ウェルピッチの場合で1.125mmの移動で達成される。技術的理由（配置構成に利用しうる壁厚）により、2.25mmの移動が好ましく、本発明の配置構成は、そのプログラミングを変更することなく、384規格に合わせて設けられたロボットによって場所指定することができる。

【0036】

本発明のさらなる主題は、上述した性質で、たとえば1列に2～8個の試料区画又はたとえば1行に2～12個の試料区画があり、試料区画そのものが、フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置構成）が標準マイクロタイタプレートのウェルのピッチ（幾何学的配置構成）に合致するような形式で、標準マイクロタイタプレートの寸法を有するキャリヤ（「メタキャリヤ」）と組み合わされている配置構成である。

【0037】

試料区画の配置構成とメタキャリヤとの接続は、たとえば、1回しか使用しないためのものであるならば、接着又は接着なしでの正確な嵌め合いによって実施することができ、多数回使用するためのものであるならば、掛け止め又は挿入によって実施することができる。メタキャリヤの材料は、たとえば、成形性、金型成形性又はロール練り性を有するプラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスを含む群から選択することができる。

【0038】

このような試料区画のいくつかの行又は列はまた、フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置構成）が標準マイクロタイタプレートのウェルのピッチ（幾何学的配置構成）、すなわち、9mm（96ウェルプレートに対応）又は4.5mm（384ウェルプレートに対応、上記を参照）又は2.25mm（1536ウェルプレートに対応、上記を参照）の整数倍に合致するような方法で、一つのメタキャリヤと組み合わせることもできる。

【0039】

当然、本発明の試料区画の配置構成は、別のピッチ（幾何学的寸法）で配設することもできる。たとえば種々の試薬を順に添加したのちフローセルを流出する液体は、対応するフローセルに流体接続された液溜めに収集することができ、また、入口又は液溜めの位置で

10

20

30

40

50

排出することによって除去することができる。

【0040】

ベースプレートとそれと組み合わされるボディとの間に凹み空間を形成するためにはいくつかの技術的解決方法がある。一つの可能な配置構成では、形成するフローセルの配列のピッチ（行及び／又は列として幾何学的配置構成）を有する三次元構造をベースプレート上に形成する。ベースプレート上のこれらの構造は、たとえば、互いに隣接するフローセルの間に壁又は壁の一部、たとえばソケットを形成することができる。フローセルは、ベースプレートと適切に形成されたボディとの組み合わせによって形成される。フローセルの配列の形成、すなわち、ベースプレートとそれと組み合わされるボディとの間の凹み空間の形成のために、これらの凹みがベースプレート中に形成される。

10

【0041】

もう一つの実施態様の特徴は、ベースプレート（4）とそれと組み合わされるボディ（6）との間に凹み（3）を形成するため、前記ボディ中に凹みが形成されるということである。この実施態様では、ベースプレートが本質的に平面であることが好ましい。

【0042】

フローセルの配列を形成するためにベースプレートと組み合わされるボディは、一つの工作物からなることができる。別の実施態様では、ベースプレートと組み合わされるボディは、いくつかの部品から形成され、前記ボディの組み合わせ部品は、好ましくは、不可逆的に組み合わされるユニットを形成する。

20

【0043】

ベースプレートと組み合わされるボディは、前記ボディとベースプレートとの組み合わせを容易にする補助手段を含むことが好ましい。

【0044】

配置構成は、多数、すなわち2～2000個、好ましくは2～400個、もっとも好ましくは2～100個のフローセルを含むことがさらに好ましい。

【0045】

フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置構成）は、標準マイクロタイタプレートのウェルのピッチ（幾何学的配置構成）に合致することが好ましい。

【0046】

配置構成のもう一つの実施態様の特徴は、それがカバーするトップ、たとえば箔、膜又はカバープレートによって閉鎖されるということである。

30

【0047】

フローセルの容量は、ベース区域のサイズ及び凹みの深さが変化すると、大きな範囲内で異なることができ、その結果、各フローセルの容積は、通常0.1μl～1000μl、好ましくは1μl～20μlである。このため、異なるフローセルの容積は、同様であることもあり、異なることもある。

【0048】

異なる試料又は試薬溶液を順次にフローセルに充填するのならば、先に加えられた液体及びその中に溶解した成分をできるだけ完全に押し退けるため、通常、セル容積の何倍かの量の液を適用する。したがって、フローセルに流体接続された液溜めの容量は、フローセルの容積よりも大きく、好ましくは少なくとも5倍の大きさであることが好ましい。

40

【0049】

ベースプレートと前記ベースプレートと組み合わされるボディとの間の凹みの深さは、1～1000μm、好ましくは20～200μmであることが好ましい。配列の凹みの大きさは、均一であることもできるし多様であることもでき、ベース区域は、いかなる形状、好ましくは矩形若しくは多角形又は他の幾何学形状であることができる。ベース区域の横方向寸法もまた、広い範囲で異なることができ、通常、ベースプレートと前記ベースプレートと組み合わされるボディとの間の凹みのベース面積は、0.1mm²～200mm²、好ましくは1mm²～100mm²であることが好ましい。ベース区域の角は丸められていることが好ましい。丸められた角は、流動プロフィールに好ましい方法で影響し、形成するかもしれ

50

ない気泡の除去を容易として、その形成を防ぐ。

【0050】

ベースプレート、それと組み合わされるボディ及び場合によりさらなるカバートップの材料は、実際に意図された用途の要件を満たさなければならない。具体的な用途に依存して、これらの要件は、たとえば、酸性又は塩基性の媒体、水溶液の一部としての塩、アルコール若しくは洗浄剤又はホルムアミドに暴露されたときの化学的及び物理的安定性、温度変動（たとえば -30 ~ 100 ）における安定性、ベースプレート及びそれと組み合わされるボディの可能な限り同様な熱膨張率、光学特性（たとえば非蛍光性、反射率）、機械加工性などに関連する。ベースプレートと組み合わされるボディの材料は、成形性、金型成形性又はロール練り性を有するプラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスによって形成される群から選択されることが好ましい。また、さらなる隣接するカバートップの材料は、成形性、金型成形性又はロール練り性を有するプラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスによって形成される群から選択することができる。ベースプレートに関しても、その材料は、成形性、金型成形性又はロール練り性を有するプラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスによって形成される群からの材料を含むことが好ましい。そのため、前記成分（ベースプレート、それと組み合わされるボディ、カバートップ）は、均一な材料で構成されることもできるし、異なる材料を層として又は横方向に隣接させた、材料が互いに置き換わることができる混合物又は組成物を含むこともできる。

10

【0051】

好ましい実施態様の特徴は、1種以上の分析対象物の測定のための生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素がベースプレートに固定化されているということである。

20

【0052】

もっとも簡単な固定化方法は、たとえば認識要素とベースプレートとの間の疎水性相互作用による物理的吸着からなる。しかし、これらの相互作用の程度は、媒体の組成及びその物理化学的性質、たとえば極性及びイオン強度によって強く影響されることがある。特に、多工程検定で異なる試薬を順次に添加する場合、表面上への認識要素の被着は、吸着固定化しただけでは不十分であることが多い。本配置構成の進んだ実施態様では、被着は、生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素の固定化のための、ベースプレート上への付着促進層（f）（図IV）の被着によって改善される。付着促進層（f）は、厚さ20nm未満、好ましくは20nm未満であることが好ましい。付着促進層を形成するためには、多くの材料を使用することができる。制限されることなく、付着促進層（f）は、シリコン、エポキシド、「自己組織化官能化単分子層」、官能化ポリマー及びポリマーゲルの群からの化合物を含む。

30

【0053】

好ましくは種々の選択的認識要素への結合による種々の分析対象物の同時測定の場合、横方向に分解される信号の検出によってこれらの結合イベントの記録を実施することができるならば、それは有利である。本発明の配置構成の進んだ実施態様の特徴は、生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素が別個の（横方向に分けられた）計測区域（d）に固定化されているということである。これらの別個の計測区域は、生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素を前記ベースプレート上に空間選択的に被着させることによって形成することができる。被着には多種の方法を使用することができる。一般性の制限なしに、生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素は、「インクジェットスポットティング、ピン、ペン若しくは毛管による機械的スポットティング、「マイクロコンタクトプリント」、平行又は交差マイクロチャネルに供給することにより、圧力差又は電気若しくは電磁ポテンシャルへの暴露により、計測区域を生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素と流体接触させることを含む方法の群からの一つ以上的方法によってベースプレートに被着される。

40

【0054】

前記生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素としては、核酸（DNA、RNA）

50

又は核酸類似体（たとえば、ペプチド核酸PNA）、抗体、アプタマー、膜結合するか、単離された受容体、それらの配位子、抗体に対する抗原、分子インプリントをホストするための化学合成によって生成されたキャビティ、「ヒスチジンタグ成分」によって形成される群からの成分が被着される。また、完全な細胞又は細胞断片を生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素として被着させることができる。

【0055】

本発明の配置構成は、試料中の一つの分析対象物だけでなく、2種以上の分析対象物が測定される多種の用途に向けられる。したがって、二つ以上の別個の計測区域(d)の配列がベースプレートと前記ベースプレートと組み合わされるボディとの間の凹みの領域に配設され、この計測区域の中に、同種又は異種の生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素が固定化されることが好ましい。10

【0056】

一般に、固定化される認識要素は、測定される分析対象物を可能な限り高い特異性をもって認識し、それと結合するような方法で選択される。しかし、通常、特に計測区域に固定化された認識要素の間にまだ空の場所がある場合、ベースプレートの表面への分析対象物分子の非特異的吸着が起こることを予想しなければならない。したがって、非特異的結合又は吸着を減らすため、分析対象物に対して「化学的に中性」である化合物が別個の計測区域(d)の間に被着されることが好ましい。「化学的に中性」の化合物としては、分析対象物の認識又は結合を示さず、その結果、非特異的結合が全く又は最小限しか起こらないような成分をいう。これらの化合物の選択は、分析対象物の性質に依存する。限定されることなく、前記「化学的に中性」の化合物は、たとえばアルブミン、特にウシ及びヒト血清アルブミン、ニシン精子又はポリエチレングリコールを含む群から選択されることが好ましい。20

【0057】

本発明の配置構成は、多種の異なるパラメータ（計測量）の測定に使用することができ、特にベースプレートの特定の実施態様は、実際に適用される計測方法に依存する。本発明の一つの主題は、生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素をその上に固定化されたベースプレートが、光学的、電気的、電気化学的若しくは熱的パラメータの変化の測定又は放射線の測定に働くことができる配置構成である。生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素を上に固定化されたベースプレートは光学的パラメータの変化の測定のために働くことができ、前記ベースプレートは可視又は近赤外スペクトル領域の波長の少なくとも一つの領域で透明であることが好ましい。ベースプレートは、可視又は近赤外スペクトル領域の波長の少なくとも一つの領域で透明である、ガラス又は熱可塑性若しくは金型成形性プラスチックの支持体を含むことが特に好ましい。30

【0058】

光学的検出方法のうち、導波路の減衰フィールド内の分析対象物検出に基づく方法は、改善された感度と、検出容量の、導波路に近接する減衰フィールドが浸透する層への制限とを特徴とする。したがって、ベースプレートは、連続的であるか、別個の区域に分割される光導波路を含むことが好ましい。そのため、特に好ましいものは、光導波路が、凹みに面する第一の光学的に透明な層(a)を有し、該層(a)がそれよりも低い屈折率の第二の光学的に透明な層(b)上にある光膜導波路（図IV）である配置構成である。そのため、「光学的に透明」とは、可視又は近赤外スペクトル範囲の一つ以上の励起波長における透明性をいう（この箇所及び以下）。

【0059】

光学的に透明な層(b)は、低い吸収及び蛍光を特徴とすべきであり、理想的には、吸収及び蛍光を起こさないべきである。さらには、表面粗さは低いべきである。理由は、層(b)の表面粗さは、それが導波層として層(a)に被着されたとき、いくぶん多大な程度に付着方法に依存しながらも、より高い屈折率のさらなる層(a)の表面粗さに影響するからである。層(a)の境界（界面）層における表面粗さの増大は、誘導光の散乱損失の増大につながり、それは望ましくない。これらの要求は、多種の材料によって満たされる4050

。第二の光学的に透明な層(b)の材料は、ケイ酸塩、たとえばガラス若しくは石英又は好ましくはポリカーボネート、ポリイミド若しくはポリメチルメタクリレート若しくはポリスチレンを含む群の透明な熱可塑性若しくは金型成形性プラスチックを含むことが好ましい。

【 0 0 6 0 】

光学的に透明な層(a)の所与の層厚さに関して、本発明の配置構成の感度は、層(a)の屈折率と隣接媒体の屈折率の差の増大とともに、すなわち、層(a)の屈折率の増大とともに増大する。第一の光学的に透明な層(a)の屈折率は 1.8 よりも高いことが好ましい。

【 0 0 6 1 】

層(a)性質に対するもう一つの重要な要件は、層(a)中を誘導される光の伝播損失が可能な限り低くあるべきということである。第一の光学的に透明な層(a)は、 TiO_2 、 ZnO 、 Nb_2O_5 、 Ta_2O_5 、 HfO_2 又は ZrO_2 、好ましくは TiO_2 、 Ta_2O_5 又は Nb_2O_5 を含む。そのような物質いくつかの組み合わせを使用することもできる。

【 0 0 6 2 】

層(a)の所与の材料及び所与の屈折率に関して、感度は、層厚さの減少とともに、層厚さの一定の下限値まで増大する。下限値は、層厚さが、誘導される光の波長によって決定されるしきい値よりも低下するならば、光誘導のカットオフによって決定され、また、厚さがさらに減少するならば、非常に薄い層における伝播損失の観測可能な増大によって決定される。第一の光学的に透明な層(a)の厚さが 40 ~ 300 nm、好ましくは 100 ~ 200 nm であることが好ましい。

【 0 0 6 3 】

層(b)の自己蛍光を排除することができないならば、特に、ポリカーボネートのようなプラスチックを含むならば、又は層(a)における光誘導に対する層(b)の表面粗さの影響を減らすため、中間層が層(a)と(b)との間に被着されるならば、それは有利であろう。したがって、層(a)よりも低い屈折率を有し、層(a)に接する、厚さ 5 nm ~ 10000 nm、好ましくは 10 nm ~ 1000 nm のさらなる光学的に透明な層(b)(図 IV)が光学的に透明な層(a)及び(b)の間に設けられていることが本発明の配置構成のもう一つの実施態様に特徴的である。

【 0 0 6 4 】

励起光を光導波路に内部結合させるための多くの方法が公知である。自立性導波路までの比較的厚い導波層の場合、光は、内部全反射によって誘導されるような方法で適切な開口数のレンズを使用して導波路の前端(遠位端)に合焦させることができる。厚さよりも大きな幅の前面を有する導波路の場合、好ましくは円筒形のレンズが使用される。そのため、レンズは、導波路から離して配設することもできるし、導波路に直接接続することもできる。この前面結合方法は、導波層の厚さが薄めの場合にはあまり適さない。その場合、より適切な方法は、プリズムによる結合であり、プリズムは、好ましくは、中間のスペーサーなしで導波路に接続されるか、屈折率を適合させる流体によって媒介されることができる。また、光ファイバによって本発明の配置構成の光導波路に励起光を供給したり、両方の導波路をそれらの減衰フィールド同士が重複し、それによってエネルギー移動が可能になるように互いに近接させることにより、別の導波路に内部結合された光を前記配置構成の導波路に結合したりすることも可能である。したがって、本発明の配置構成の一部は、光学的に透明な層(a)に入って計測区域(d)に達する励起光の内部結合が、プリズムカプラ、減衰フィールド同士が重なり合う結合された光導波路を含む減衰カプラ、導波層の前面(遠位端)の前に配設された合焦レンズを有する前面(遠位端)カプラ及び格子カプラを含む群からの一つ以上の光学内部結合要素を使用して実施されるということである。

【 0 0 6 5 】

光学的に透明な層(a)に入って計測区域(d)に達する励起光の内部結合は、光学的に透明な層(a)に形成される一つ以上の格子構造(c)(図 IV)を使用して実施されるこ

10

20

30

40

50

とが好ましい。

【0066】

本発明のさらなる部分は、光学的に透明な層（a）の中で誘導される光の外部結合が、光学的に透明な層（a）に形成される格子構造（c）（図IV）を使用して実施されるということである。

【0067】

それにより、光学的に透明な層（a）に形成される格子構造（c）及び（c）は、同じ又は異なる周期数を有することができ、互いに対して平行又は非平行に配置することができる。

【0068】

配置構成は、格子構造（c）及び（c）を内部結合及び／又は外部結合格子として交換可能に使用できるような方法で提供することができる。

【0069】

格子構造（c）及び場合によりさらなる格子構造（c）が200nm～1000nmの周期及び3nm～100nm、好ましくは10nm～30nmの格子変調深さを有することが好ましい。

【0070】

そのため、第一の光学的に透明な層（a）の厚さに対する変調深さの比は0.2以下であることが好ましい。

【0071】

格子構造は、種々の形態（幾何学的形状）で設けることができる。格子構造（c）は、矩形、三角形又は半円形の断面のような断面を有するレリーフ格子であることもできるし、本質的に平面的な光学的に透明な層（a）で屈折率の周期的変調を有する位相又は容積格子であることもできる。

【0072】

本配置構成の進んだ実施態様の特徴は、場合により層（a）よりも低い屈折率の、たとえばシリカ又はフッ化マグネシウムのさらなる誘電層の上の好ましくは金又は銀の薄い金属層が、光学的に透明な層（a）と、固定化された生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素との間に被着されるということである。金属層及び場合によりさらなる中間層の厚さは、励起波長及び／又はルミネセンス波長で表面プラズモンを励起できるような方法で選択される。

【0073】

本配置構成の一つの実施態様に関しては、格子構造（c）は、均一な周期の回折格子であることが好ましい。

【0074】

しかし、特定の用途、たとえば異なる波長の励起光を同時に内部結合させる場合、格子構造（c）が多回折格子であるならば、それは有利であろう。

【0075】

普通、格子構造（c）及び場合によりさらなる格子構造（c）が試料区画の領域内に設けられていることが好ましい。

【0076】

しかし、たとえば、非常に少量の試料を非常に小さなベース区域に塗布しなければならないならば、格子構造（c）及び場合によりさらなる格子構造（c）が試料区画の領域の外に設けられているのは、有利であろう。

【0077】

一つの試料区画内にできるだけ多くの試料区画を設けなければならず、同時に、隣接する試料区画への誘導励起光の、誘導励起光の伝播方向への伝播をその制御された外部結合によって阻止しなければならない用途では、格子構造（c）が試料区画内に設けられ、場合によりさらなる格子構造（c）が、励起光の内部結合が実施される試料区画の外に設けられていることが好ましい。

10

20

30

40

50

【0078】

特に種々の試料区画で計測を順次に実施する場合、格子構造は、励起光が、格子構造(c)によって一つの試料区画内に内部結合され、その試料区画の中を伝播し(導波層中で誘導される)、誘導励起光の伝播方向に設けられている隣接する試料区画の下で導波層に進入し、その中に設けられた格子構造(c)によって外部結合されるような方法で配設することができる。配置構成の横移動ののち、最後に述べた格子構造(c)そのものを内部結合格子として後の計測に使用することができる。

【0079】

また、格子構造(c)及び場合によりさらなる格子構造(c)が多数又はすべての試料区画の範囲に延びる本発明の配置構成のさらなる実施態様が提供される。

10

【0080】

多数の格子構造(c)及び(c)はまた、単一試料区画内での順次に実施される計測に備えて一つの試料区画の中に配置することができる。

【0081】

配置構成の大部分の用途では、ベースプレートと組み合わされるボディの材料は、ベースプレート上のインカンバントな表面区域で、励起放射線及び場合により一つ以上の励起されるルミネセンス放射線の両方に対して、少なくとも減衰フィールドの浸透深さ内で光学的に透明であることが好ましい。

【0082】

進んだ実施態様では、ベースプレートと組み合わされるボディの材料は、ベースプレートの表面と接触させられる、励起放射線及び場合により一つ以上の励起ルミネセンス放射線の両方に対して透明である第一の層と、ベースプレートからより離れて設けられている、励起放射線及び場合により励起されるルミネセンス放射線のスペクトル範囲で吸収性である隣接層との二層系の形態で提供される。

20

【0083】

隣接する試料区画の間での励起光の光学クロストークを最小限にしなければならないならば、導波路を試料区画間の中間領域で吸収材料と接触させたときの導波を遮断又は最小限(可能な限り)にすることが有利である。格子構造(c)及び(c)による内部結合及び外部結合を試料区画内で実施するか、大きな面積の格子構造が多数の試料区画にわたって延び、大きな区域が励起光によって照射されるならば、それは特に有利である。

30

【0084】

そのような進んだ実施態様に特徴的であることは、ベースプレートと接触する層の材料が、励起放射線及び場合により励起されるルミネセンス放射線のスペクトル範囲で吸収性であるということである。

【0085】

ベースプレートと接触する層の材料が自己接着性であり、密封性であるならば、それは有利である。そのため、ベースプレートと接触する層の材料がポリシロキサンを含むことが好ましい。

【0086】

本発明の配置構成は、1種の試料中の多種の分析対象物を同時に測定するように働くことができる。したがって、一つの試料区画中に5~1000、好ましくは10~400の計測区域が設けられるならば、それは有利である。

40

【0087】

進んだ実施態様では、光学系の調節を容易にする及び/又は試料区画のための凹みを構成するベースプレートとボディとの組み合わせを容易にするため、光学的又は機械的に認識可能なマークがベースプレートに設けられることが好ましい。

【0088】

本発明のさらなる主題は、

前記実施態様のいずれかの配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

50

1種以上の分析対象物の存在によるパラメータ（計測量）の変化の検出のための少なくとも一つの検出器と、を含み、

前記パラメータ（計測量）が、好ましくは、光学的、電気的、電気化学的若しくは熱的パラメータ（計測量）又は放射線からの信号である、1種以上の分析対象物を測定するための分析システムである。

【0089】

また、本発明の主題は、

前記実施態様のいずれかの配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

少なくとも一つの励起光源と、

10

ベースプレート上の少なくとも1種以上の計測区域（d）から出る光の検出のための少なくとも一つの検出器と、

を含む、1種以上のルミネセンスを測定するための分析システムである。

【0090】

好ましいものは、

前記実施態様のいずれかの配置構成と、

前記配置構成の試料区画に対する試料又は試薬の場所指定供給のための手段と、

少なくとも一つの励起光源と、

1種以上の分析対象物の近くでの屈折率及び／又は1種以上のルミネセンスの変化であることが好ましい光学的パラメータ（計測量）の変化の検出のための少なくとも一つの検出器と、

20

を含む、1種以上のルミネセンスを測定するための分析システムである。

【0091】

分析システムの可能な実施態様の特徴は、計測区域（d）への励起光の投射が表面又は透過照射構造で実施されるということである。

【0092】

特定の用途に関して、計測区域（d）への励起光の投射と、計測区域（d）からの計測光の検出とがベースプレートの反対側で実施されるならば、それは有利である。

【0093】

より多くの用途に関して、計測区域（d）への励起光の投射と、計測区域（d）からの計測光の検出とがベースプレートの同じ側で実施されることが好ましい。

30

【0094】

特別な実施態様の特徴は、計測区域（d）への励起光の投射と、計測区域（d）からの計測光の検出とが共焦点配置構成で実施されるということである。

【0095】

光膜導波路を含む本発明の試料区画の配置構成を有する本発明の分析システムのもう一つの実施態様に関して、一つの（共通の）波長の励起光線が、前記励起波長の励起光を光学結合要素によって光学的に透明な層（a）に内部結合するための共鳴角によって画定される共通面に位置することが好ましい。

【0096】

40

多数の計測区域からの信号を同時に検出するためには、好ましくは、CCDカメラ、CCDチップ、フォトダイオードアレイ、アバランシェダイオードアレイ、マルチチャネルプレート及びマルチチャネル光電子増倍管によって形成される群から選択される少なくとも一つの横方向に分解する検出器を信号検出に使用することが好ましい。

【0097】

本発明は、伝送された光束を成形するためのレンズ若しくはレンズ系、光束を偏向させ、場合によりさらに成形するための平面若しくは湾曲ミラー、光束を偏向させ、場合によりスペクトル分離するためのプリズム、光束の部分をスペクトル選択的に偏向させるためのダイクロイックミラー、伝送される光の強さを調整するためのニュートラルフィルタ、光束の部分をスペクトル選択的に透過させるための光学フィルタ若しくはモノクロメータ又

50

は励起若しくはルミネセンス光の別個の偏光方向を選択するための偏光選択要素を含む群の光学部品が、一つ以上の励起光源とベースプレートとの間に前記実施態様のいずれかの配置構成の一部として設けられている及び／又は前記ベースプレートと一つ以上の検出器との間に設けられていることを特徴とする分析システムを含む。

【0098】

光励起は連続的に実施することができる。しかし、励起光は、1 fs～10分の間隔のパルスで投射されることが好ましい。

【0099】

分析システムの進んだ実施態様の特徴は、計測区域からの発光が時間分解的に計測されることである。

10

【0100】

利用しうる励起光を参照するため、光源の位置での励起光、拡大後の励起光若しくは個々のビームに分割された後の励起光、又は一つ以上の別個の計測区域の位置からの励起波長の散乱光及び格子構造(c)若しくは(c')によって外部結合された励起波長の光を含む群の光信号を計測することが好ましい。

【0101】

発光の測定のための計測区域と参照信号の測定のための計測区域とが同一であることが特に好ましい。

【0102】

本発明の分析システムの一つの実施態様では、発光の投射及び検出をすべての計測区域で同時に実施する。もう一つの実施態様の特徴は、励起光の投射及び一つ以上の計測区域からの発光の検出を一つ以上の試料区画で順次に実施する。また、順次に実施される励起光の投射及び一つ以上の計測区域からの発光の検出を一つの試料区画の中で数回実施することも可能である。

20

【0103】

そのため、順次に実施される励起及び検出は、ミラー、偏向プリズム及びダイクロイックミラーからなる群の可動光学部品を使用して実施することが好ましい。

【0104】

特に、順次に実施される励起及び検出は、本質的に焦点及び角度保存的なスキャナを使用して実施することが好ましい。

30

【0105】

順次に実施される励起及び検出の分析システムのもう一つの実施態様の特徴は、前記実施態様のいずれかの配置構成が順次に実施される励起及び検出のステップの間で動かされるということである。

【0106】

本発明のさらなる主題は、ベースプレートと、

前記ベースプレートと組み合わされるボディとを、それぞれ少なくとも一つの入口及び一つの出口を有するフローセルの配列を形成するための(空間的)凹みの配列が前記ベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような形式で含む、そこで一次元又は二次元に配列された試料区画の配置構成を製造する方法であって、各フローセルの少なくとも一つの出口を、前記フローセルと流体接続された、フローセルを流出する液体を受けるように働くことができる液溜めと結合させ、前記ベースプレートと前記ボディとを、前記(空間的)凹みの異なるもの同士が互いに対し流体シールされるような方法で組み合わせる方法である。

40

【0107】

この方法の可能な実施態様として、ベースプレート及びそのベースプレートと組み合わされるボディは、不可逆的に結合することができる。そのため、ベースプレートと、ベースプレートと組み合わされるボディは、接着することが好ましい。

【0108】

そのため、少なくとも励起波長で可能な限り高い透明度を特徴とし、励起条件下で可能な

50

限り蛍光性が弱い、理想には蛍光を示さない接着剤が好ましい。しかし、励起光が一つの試料区画に限定されなければならない用途では、接着剤が励起波長、たとえば黒で吸収性であるが、同じく可能な限り蛍光性が弱い、理想には蛍光を示さないならば、それもまた有利であろう。さらには、ベースプレートと組み合わされるボディの材料の場合と同様な材料要件、すなわち、たとえば酸性若しくは塩基性媒体、水溶液の一部としての塩、アルコール又は洗剤又はホルムアルデヒドに暴露したときの化学的及び物理的安定性ならびに温度安定性が接着剤にも当てはまる。当然、接着剤は、結合される材料の化学的表面性質に同時に適合されなければならない。また、分析対象物及び／又は固定化された認識要素との化学反応が起こってはならない。

【0109】

10

分析対象物測定のための生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素が、前記ボディと組み合わされる前のベースプレートに被着されるならば、必要な接着剤硬化方法と前記認識要素の安定性との適合性を考慮しなければならない。これは一般に、非常に短い波長のUV線（たとえば280nm未満）、特に長めの時間（たとえば2時間超）必要とされる場合の高温（たとえば100超）の適用を硬化に要する接着剤を排除する。そのため、要件は一般に、タンパク質、たとえば抗体が認識要素として使用される場合、核酸を認識要素として組み合わせる場合によりも厳しい。

【0110】

ベースプレート及びそれと組み合わされるボディはまた、たとえば、その本体に設けられた適切な手段、たとえばかぎ付きフックによって可能になる掛け止めによって又は設けられた案内路に挿入することによって可逆的に結合することもできる。ベースプレートと前記ボディとの結合方法の選択に本質的な規準は、それが達成されたのち、隣接する試料区画が互いに対して流体シールされるということである。流体シールは、場合により、成形性のシール材料を使用することによって支持することができる。たとえば、前記ボディは、二又はより多数の部品（層）の系として設けることができ、ベースプレートに面する層が弾性材料によって形成されることもできるし、ガスケット（「Oリング」）をシールのために使用することもできる。また、隣接する試料区画間の隔壁（ベースプレートと接触させる）中の凹みの形態の拡散隔膜の適用をこの目的に意図することができる。

20

【0111】

本発明の一部は、試料及び場合によりさらなる試薬溶液を試料区画に供給し、これらの液体が、フローセルと流体接続された、前記試料区画の一部としての液溜めに入ることができる前記実施態様のいずれかの配置構成によって1種以上の液体試料中の1種以上の分析対象物を測定する方法ならびに前記実施態様のいずれかの分析システムである。

30

【0112】

方法の進んだ実施態様の特徴は、1種以上の分析対象物の測定のための生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素が前記配置構成のベースプレートに固定化され、励起光が前記ベースプレート上の計測区域に向けられ、前記計測区域から出る光が少なくとも一つの検出器によって検出されるということである。

【0113】

このため、ベースプレートが、連続的であるか、別個の区域に分割された光導波路を含み、励起光が、光学結合要素を使用して前記導波路に投射され、前記導波路と光学的に相互作用する計測区域からの計測光が一つ以上の検出器によって検出される方法が好ましい。

40

【0114】

特に好ましいものは、前記導波路が、第一の光学的に透明な層（a）を有し、該層（a）がそれよりも低い屈折率の第二の光学的に透明な層（b）上にある光膜導波路として設けられ、さらに、励起光が、光学的に透明な層（a）中に形成された一つ以上の格子構造によって光学的に透明な層（a）に内部結合され、誘導波として、その上に設けられた計測区域まで送られ、さらに、発光することができる分子からの、前記誘導波の減衰フィールドで発生したルミネセンスが一つ以上の検出器によって検出され、1種以上の分析対象

50

物の濃度がこれらのルミネセンス信号の強さから測定される方法である。

【0115】

励起光を内部結合させるための格子構造(c)及び導波層中を誘導される光の外部結合のためのさらに設けられた格子構造(c')を有する配置構成の場合、内部結合は、格子構造(c')によって外部結合された励起光を、そのまま又はミラー若しくはプリズムによる光線偏向ののち、場合によって適切なレンズによる合焦ののち、增幅器に接続された検出器、たとえばフォトダイオードに向けることによって最適化することができる。そのため、励起光は、全幅(導波層の面で誘導される励起光の伝播方向に対して直角な寸法)に沿って外部結合され、検出器の感光区域に合焦することが好ましい。この検出器によって生成される外部結合された光の信号がその最大値に達するとき、最適な内部結合が達成される。

10

【0116】

(1) 等方向に発されたルミネセンス又は(2)光学的に透明な層(a)に内部結合され、格子構造(c)によって外部結合されるルミネセンス又は両部分(1)及び(2)を含むルミネセンスを同時に計測することが特に好ましい。

【0117】

本発明の方法の一部は、前記ルミネセンスの生成のため、発光染料又は発光性ナノ粒子をルミネセンス標識として使用し、これを励起されることができ、300nm～1100nmの波長で発光するということである。

20

【0118】

ルミネセンス標識は、分析対象物に結合されるか、競合検定では、分析対象物類似体に結合されるか、多工程検定では、固定化された生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素の結合相手の一つ又は生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素に結合されることが好ましい。

【0119】

方法のもう一つの実施態様の特徴は、第一のルミネセンス標識と同様な又は異なる励起波長の第二又はそれ以上のルミネセンス標識及び同様な又は異なる発光波長が使用されるということである。そのため、第二又はそれ以上のルミネセンス標識が、第一のルミネセンス標識と同じ波長で励起されるが、他の波長で発光することができるが好ましい。

30

【0120】

加えられる発光染料の励起スペクトルと発光スペクトルとが重なり合わないか、部分的にしか重なり合わないならば、それは特に有利である。

【0121】

方法のもう一つの実施態様の特徴は、供与体として働く第一の発光染料から受容体として働く第二の発光染料への電荷又は光エネルギーの移動が分析対象物の検出に使用されるということである。

【0122】

本発明のさらに別の実施態様の特徴は、1種以上のルミネセンスの測定の他に、計測区域における有効屈折率の変化が測定されるということである。

40

【0123】

方法の進んだ実施態様では、ルミネセンスの一つ以上の測定及び/又は励起波長における光信号の測定が偏光選択的に実施される。

【0124】

1種以上のルミネセンスは、励起光の偏光とは異なる偏光で計測することが好ましい。

【0125】

本発明の一部は、抗体又は抗原、受容体又は配位子、キレート化剤又は「ヒスチジンタグ成分」、オリゴヌクレオチド、DNA又はRNAストランド、DNA又はRNA類似体、酵素、酵素補因子又は阻害薬、レクチン及び炭水化物を含む群の1種以上の分析対象物の同時又は順次に実施される定量又は定性のための、前記実施態様のいずれの方法である。

【0126】

50

方法の可能な実施態様の特徴は、試験される試料が、天然の体液、たとえば血液、血清、血漿、リンパ液又は尿又は組織液又は卵黄であるということである。

【0127】

他の実施態様の特徴は、試験される試料が、光学的に濁った液体又は表面水又は土壤又は植物抽出物又はバイオ若しくはプロセスプロセスであるということである。

【0128】

試験される試料はまた、生物学的組織から採取することができる。

【0129】

本発明のさらなる主題は、薬学的研究、コンビナトリアルケミストリー、臨床及び臨床前開発におけるスクリーニング法での化学的、生化学的又は生物学的分析対象物の定量及び定性、アフィニティースクリーニング及び研究における運動パラメータのリアルタイム結合研究及び測定、特にDNA及びRNA分析のための分析対象物定性及び定量ならびにゲノム又はプロテオーム差、たとえば单一ヌクレオチド多形の、ゲノムにおける測定、タンパク質-DNA相互作用の計測、mRNA発現及びタンパク質(生)合成の制御機構の測定、毒性発生研究及び発現プロフィールの決定、特に生物学的及び化学的マーカ化合物、たとえばmRNA、タンパク質、ペプチド又は小分子有機(メッセンジャー)化合物の測定ならびに医薬品研究開発、ヒト及び動物の診断、農薬製品研究開発における抗体、抗原、病原体又はバクテリアの決定、症候性及び前症候性植物診断、医薬品開発及び治療薬選択における患者層別化、食品及び環境分析における病原体、有害薬剤及び細菌、特にサルモネラ、プリオン及びバクテリアの決定のための、上記実施態様のいずれかの方法の使用である。10

【0130】

例

本発明の主題を限定することなく、本発明の配置構成を図面で例示する。

【0131】

例1

本発明の試料区画の配置構成が積み重ね可能であり、それらが、ベースプレート4が周囲と接したときの汚染を防ぐための手段を含むならば、それは有利である。

【0132】

図Iの配置構成は、ベースプレート4及びそれと組み合わされるボディ6を含む。ボディは、ボディをベースプレートと組み合わせたのち、入口1及び出口2を有するフローセルを形成するための(三次元)凹み空間を形成する凹み3を有している。凹み3は、いかなる幾何学形状のベース区域を有することもでき、たとえば直角であることができる。角は丸められていることが好ましい(図示せず)。入口1及び出口2の直径及び断面積は、同一であっても異なってもよく、液添加のための入口開口と三次元凹み3への入口との間ならびに(三次元)凹み空間3とこのフローセルに流体接続された液溜め5への入口との間で一定のままであることもできるし変化することもできる。30

【0133】

フローセルを充填するために必要な試料及び試薬の量を減らすためには、大きめの直径のピペット先端を入口に挿入できるような方法で入口区分1が広げられるならば、また、入口区分が、凹み3への進入のための狭い開口を除き、その下端を閉じられるならば、それは有利であろう。後の入口開口をさらに入口区分1内の低い圍壁(図示せず)によって包囲することができる。たとえば、軟質な弾性材料の円錐形(先細り)ピペット先端をボディ6の硬めの壁材料に押し当て(特に入口1の壁に関して)、それにより、シール機能を提供するならば、隣接する液溜め5に対する入口1のさらなるシールを達成することができる。40

【0134】

充填工程で大きめのピペット先端の使用を可能にするために、液溜め5のピッチ(行及び列としての幾何学的配置構成)が、凹み3及び入口1の関連する入口開口を含むフローセルのピッチに対して、入口開口が常に縁又は凹み3の角に位置する(図Iに示す)ような50

方法で移動しているが、液溜め 5 に対する壁（ボディ 6 の一部として）が次のフローセルに向かう方向に移動しているならば、それはさらに有利であろう。この配置は、流れのない死に容積を凹み 3 内で避け、同時に、必要な液量を低く維持するのに役立つことができる。

【 0 1 3 5 】

充填工程を容易にするため、入口 1 は、たとえば、この入口に挿入された先端が凹み 3 の入口開口に向けて案内されるような円錐形（先細り）にすることができる。挿入はさらに、（円錐形の）入口開口中の、凹み 3 の方向に前記入口開口に向かうさらなる機械的に構成された補助、たとえば溝又は波形によって容易にすることができる。さらには、入口の壁における同心環構造をセンタリングのための補助として設けることができる。

10

【 0 1 3 6 】

さらには、供給される液体の表面張力を減らし、それにより、フローセルの壁との接触角を減らす洗剤のような成分を供給試料及び試薬溶液に添加することが、充填工程を容易にし、充填工程での気泡の発生を阻止することができる。同じ目的のため、ボディ 6 の壁そのものを化学的又は物理的表面処理、たとえばプラズマ処理によって、接触角が減少し、ひいては濡れ性が改善するような方法で改質するならば、それは役立つことができる。

【 0 1 3 7 】

同じく、隣接するフローセルの入口 2 及び出口 1 が示されている（この断面図で）。フローセルの入口及び出口は、凹みのベース区域の対向する角の点、本質的に矩形のベース区域の場合、たとえば対角線の終点に常に位置することが好ましい。

20

【 0 1 3 8 】

より一定の充填及び充填速度ならびにベースプレート 4 の表面湿潤を可能にするため（図 I に対して直角の断面における放物状流動プロフィールを避けるため）、凹み 3 が図の紙面に対して直角な方向に深さを増すならば、すなわち、流動断面が矩形又は橢円形ではなく、縁に向けて拡大するならば、有利であろう。したがって、断面分布内でより均一の流動速度を達成することができ、境界領域における死に容積の形成を再び減らすことができる。

【 0 1 3 9 】

例 2

図 II は、液溜め 5 が、ベースプレート 4 とで組み合わされるボディの外壁の凹みとして設けられている本発明の配置構成のもう一つの実施態様を示す。この実施態様のおかげで、フローセルを流出する液体は、液溜め 5 に入ることができるが、液溜めが液出口の部位で側壁の上縁まで充填されない限り、フローセルに逆流することはできない。

30

【 0 1 4 0 】

例 3

図 III は、液溜め 5 が上で閉じられている、図 I の配置構成の変形態様を示す。結果的に、同じく液体は蒸発によって液溜めから逃げることはできない。この変形は、さらなるカバートップ、たとえば箔、隔膜又はカバーブレートを使用することにより、本発明の配置構成を完全に、特に安全に流体シールできるような、さらなる利点を伴う。これは、たとえば、使用後に本発明の配置構成からの生物学的又は化学的に危険な分子又は液体の脱出を阻止しなければならないならば、特に重要かつ有利である。

40

【 0 1 4 1 】

すべての記載した例に関して、ボディ 6 は、一つの部品又は好ましくは不可逆的にユニットに組み合わされるいくつかの部品からなることができる。

【 0 1 4 2 】

例 4

図 IV は、ベースプレートが、生物学的又は生化学的認識要素がその上に固定化された光膜導波路として設けられている本発明の配置構成を例示する。この図で、「g」は、前記例にしたがってベースプレートとボディ 6 とを組み合わせることによって形成されるフローセルの境界壁を指定する。したがって、「g」は、図 I ~ III では標識「6」に対応する

50

。

【 0 1 4 3 】

少なくとも可視又は近赤外スペクトル領域の一部で透明である層(b)の上に、まず、薄い中間層(b)が被着され、次に、層(b)及び(b)の屈折率よりも大きい屈折率の層(a)が被着されている。層(a)及び(b)もまた、少なくとも可視及び近赤外スペクトル範囲の一部で透明である。格子構造(c)及び(c)は、層(b)中の、被着されると上に位置する層の中に移されるレリーフ格子の形態で設けられている。そして、付着促進層(f)が層(a)に被着され、これが、固定化される生物学的若しくは生化学的又は合成的な認識要素の付着を改善することができる。提供された例では、認識要素は、この実施態様では格子構造(c)及び(c)の上及びそれらの間に配設することができる別個の(横方向に離間した)計測区域(d)に固定化されている。この例では、ベースプレートは、最後にボディ(g)(図I~IIIの指定の「6」に対応)と組み合わされる。10

【 0 1 4 4 】

例 5

図Vは、全部で1列6個で6列のフローセルを形成するため、ベースプレート及びそれと組み合わされるボディのコラム状配置構成(例2の配置構成)そのものが共通のキャリヤ(「メタキャリヤ」)に挿入された配置構成を示す。コラム状のベースプレート4とそれと組み合わされるボディ6とがいっしょになって挿入モジュール7を形成し、これがメタキャリヤ8に挿入される。20

【 0 1 4 5 】

図示する例では、メタキャリヤは、マイクロタイタプレートのフットプリントを有する。入口1(この図では分解せず)に向かう入口開口9が96ウェルの標準マイクロタイタプレートのピッチ(行及び列としての幾何学的配置構成)と適合する、すなわち、常に9mmの整数倍の間隔(この例では、コラム内の入口の間隔9mm、隣接コラム間の入口の間隔18mm)で配置されるような方法で配置されている。挿入モジュールごとメタキャリヤを適切に移動させると、液溜め5の幾何学的配置構成が相応に標準の96ウェルマイクロタイタプレートのピッチと適合する。

【 0 1 4 6 】

図示する例では、メタキャリヤは、6個までの挿入モジュールを受けることができるような実施態様で提供されている。しかし、挿入モジュールのための場所は空のままであってもよい。30

【 0 1 4 7 】

場合により同じく自動化された方法でのメタキャリヤへの挿入モジュールの挿入は、機械的補助、たとえば機械的限界点若しくは壁、センタリングのための補助、たとえば機械的ガイド又は光学マークによって容易にすることができる。

【 0 1 4 8 】

試料区画の配置構成とメタキャリヤとの接続は、1回しか使用しないためのものであるならば、たとえば接着又は接着なしでの正確な嵌め合いによって実施することもできるし、多數回使用するためのものであるならば、たとえば掛け止め又は適切に形成されたマウントへの挿入によって実施することもできる。40

【 0 1 4 9 】

図示する例は、挿入モジュール7を取り付け機構によって導入し、計測の実施後、再び取り出すことができる再使用可能なメタキャリヤの実施態様を示す。

【 0 1 5 0 】

好ましくは、フローセルの行又は列を有する挿入モジュール7ならびにメタキャリヤの対応する受け入れ場所は、挿入モジュールが挿入されるとき、その一つの向きだけが可能になるような形態で提供される。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 一つのフローセルの入口及び出口ならびに隣接フローセルの一部を含む部分断

50

面図を示す。

【図2】 本発明の配置構成のもう一つの実施態様の、図Iに対応する部分断面図を示す。

【図3】 本発明の配置構成のさらに別の実施態様の、図Iに対応する部分断面図を示す。

【図4】 ベースプレートとして光膜導波路を有する実施態様の、ベースプレートに限定した部分断面図を示す。

【図5】 たとえば1列6個で6列のフローセルを形成するため、ベースプレート及びそれと組み合わされるボディのコラム状配置構成(図IIの配置構成)そのものが共通のキャリヤ(「メタキャリヤ」)に挿入された配置構成を示す。 10

【符号の説明】

- 1 入口
- 2 出口
- 3 凹み
- 4 ベースプレート
- 5 液溜め
- 6 ボディ

【図1】

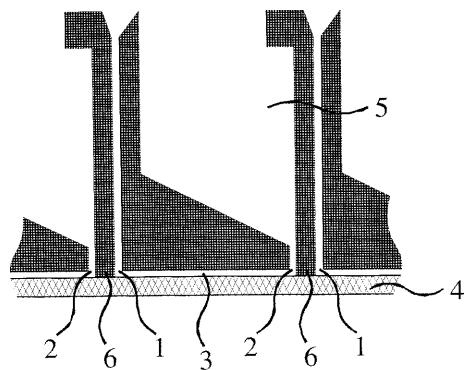


Fig 1

【図2】

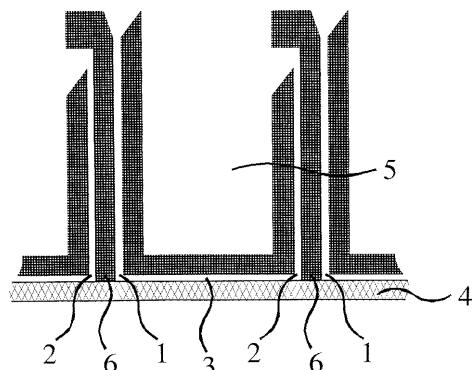


Fig 2

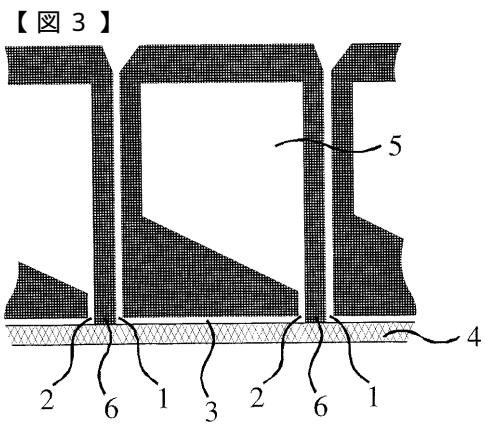


Fig 3

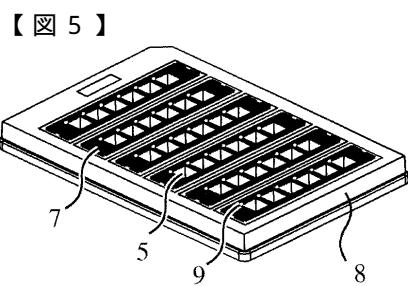


Fig 5

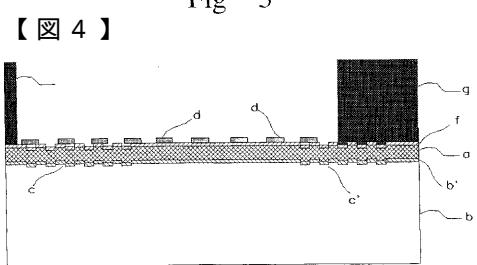


Fig 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
G 0 1 N 35/02	(2006.01)	G 0 1 N 35/02	F
G 0 1 N 37/00	(2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 1
		G 0 1 N 37/00	1 0 2

- (72)発明者 シュールマン・マーダー, エヴェリーネ
スイス国、ツェーハー - 5 0 8 9 ツァイヒエン、タールヒューベル 1
- (72)発明者 アーベル, アンドレアス・ペー
スイス国、ツェーハ - - 4 0 5 4 バーゼル、ロットベルクシュトラーセ 1 6 ア-
- (72)発明者 ポップ, マルティン・アー
スイス国、ツェーハ - - 4 0 5 3 バーゼル、ブルンマットシュトラーセ 1 1
- (72)発明者 ドゥフェネク, ゲルト・エル
ドイツ国、7 9 1 8 9 パート・クロツィングン、エツマッテンヴェーク 3 4
- (72)発明者 エーラート, マルクス
スイス国、ツェーハ - - 4 3 1 2 マグデン、イム・ブリューエル 6
- (72)発明者 クレスバッハ, ゲルハルト・エム
ドイツ国、7 9 2 1 9 シュタウフェン、ブルクハルデンヴェーク 6
- (72)発明者 パウラク, ミヒヤエル
ドイツ国、7 9 7 2 5 ローフェンブルク、アンデルスバッハシュトラーセ 5
- (72)発明者 シェーラー - ヘルナンデツ, ナニア・ゲー
スイス国、ツェーハ - - 4 4 6 0 ゲルターキンデン、オクセンガッセ 1 5
- (72)発明者 シック, エギンハルト
ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、ノルドシュワベナー・シュトラーセ 9

審査官 森 竜介

- (56)参考文献 国際公開第97/001087(WO, A1)
特表平11-505610(JP, A)
特開平02-028559(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/08
B01J 19/00
G01N 21/05
G01N 21/64
G01N 33/48
G01N 35/02
G01N 37/00