

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5855331号
(P5855331)

(45) 発行日 平成28年2月9日(2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日(2015.12.18)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N	1/10	(2006.01)	GO 1 N	1/10	H
BO 4 B	5/02	(2006.01)	GO 1 N	1/10	N
BO 4 B	11/04	(2006.01)	BO 4 B	5/02	Z
GO 1 N	1/00	(2006.01)	BO 4 B	11/04	
			GO 1 N	1/00	1 O 1 K

請求項の数 18 外国語出願 (全 26 頁)

(21) 出願番号

特願2009-166307 (P2009-166307)

(22) 出願日

平成21年7月15日 (2009.7.15)

(65) 公開番号

特開2010-25937 (P2010-25937A)

(43) 公開日

平成22年2月4日 (2010.2.4)

審査請求日

平成24年7月10日 (2012.7.10)

審判番号

不服2014-23219 (P2014-23219/J1)

審判請求日

平成26年11月14日 (2014.11.14)

(31) 優先権主張番号

12/174,336

(32) 優先日

平成20年7月16日 (2008.7.16)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(73) 特許権者

501131014

オーソークリニカル・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド
Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.アメリカ合衆国、14626-5101
ニューヨーク州、ロchester、インディゴ・クリーク・ドライブ 100
100 Indigo Creek Drive, Rochester, NY
14626-5101, U.S.A.

(74) 代理人

100088605

弁理士 加藤 公延

(74) 代理人

100130384

弁理士 大島 孝文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロ遠心チューブとしての流体吸引／分配用先端部の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの流体吸引 / 分配用部材を有する試験装置において、前記少なくとも 1 つの流体吸引 / 分配用部材は、

- a) 内部体積と流体連通している第 1 ポートと、
- b) 前記内部体積と流体連通している第 2 ポートであって、前記第 2 ポートは、前記第 1 ポートと対向している、第 2 ポートと、
- c) 前記第 1 ポートと前記第 2 ポートとの間に配された前記内部体積のサンプル用空洞部と、

d) 前記第 2 ポートと前記サンプル用空洞部との間に配された前記内部体積のシール可能な空洞部であって、当該シール可能な空洞部の縦断面が前記サンプル用空洞部の縦断面より細く、前記サンプル用空洞部の末端に接続されている、シール可能な空洞部と、
を含み、

前記サンプル用空洞部の壁部は前記サンプル用空洞部の前記末端に向かって先細になつてあり、前記シール可能な空洞部の壁部は前記流体吸引 / 分配用部材の垂直軸に平行してあり、

前記試験装置は、管部、および前記シール可能な空洞部をシールするシールデバイスを含み、

前記管部は、前記試験装置のサンプル貯蔵器から流体サンプルを吸引するため、前記第 1 ポートに取り付くように構成され、前記流体サンプルは、前記第 2 ポートを通じて前記

10

20

サンプル用空洞部内に吸引され、

空気が、前記流体吸引／分配用部材の前記内部体積の中の前記シール可能な空洞部内にさらに吸引され、

前記シール可能な空洞部の全体を融合して中実の柱体にすることによる前記シール可能な空洞部のシールにより、前記流体サンプルの吸引後に前記第2ポートをシールして流体容器を作り出し、前記シール可能な空洞部が前記シールデバイスを使用してシールされる間、前記サンプルを隔離するため空気が供給されており、

前記容器は、前記サンプル用空洞部内に前記流体サンプルを保持し、前記少なくとも1つの流体吸引／分配用部材が遠心分離機の内部に設置される能够性によりし、前記サンプル中に懸濁されている粒子を前記流体サンプルの残部から分離することを可能にする、装置。10

【請求項2】

請求項1に記載の装置において、

前記流体吸引／分配用部材の前記シール可能な空洞部は、前記シール可能な空洞部をヒートシール可能とすることができる材料から作られている、装置。

【請求項3】

請求項1に記載の装置において、

前記第1ポートの近傍にキャップが取り外し可能に取り付けられ、当該キャップは、前記第1ポート上に設置されると、当該第1ポートを開じるように構成されている、装置。

【請求項4】

請求項1に記載の装置において、

前記サンプルは、細胞懸濁液および血液のうちの少なくとも一方を含む、装置。

【請求項5】

請求項1に記載の装置において、

前記粒子は、細胞である、装置。

【請求項6】

請求項1に記載の装置において、

前記流体吸引／分配用部材の前記内部体積の中に配される分離障壁、
をさらに含む、装置。

【請求項7】

請求項1に記載の装置において、

前記サンプル用空洞部は、粒子凝集のための試薬をさらに含む、装置。

【請求項8】

請求項1に記載の装置において、

離間した複数の開口部を有する固体プレート様支持体、および、前記固体支持体の前記開口部内に配された、請求項1に記載の流体吸引／分配用部材のアレイを含む、流体吸引／分配用プレート、

をさらに含み、

前記吸引／分配用部材の各々の前記シール可能な空洞部をシールすることにより、前記部材の各々の前記第2ポートをシールして複数の流体容器を作り出すことを可能にし、前記容器の各々は、前記第2ポートがシールされる際に前記サンプルを保護するため前記シール可能な空洞部内に吸引された空気と共に、前記管部により前記サンプル用空洞部内に吸引された流体サンプルを保持するように、かつ前記サンプル中に懸濁されている粒子を前記サンプルの残部から分離することを可能にするように、構成されている、装置。40

【請求項9】

請求項8に記載の装置において、

カバーであって、前記カバーが取り付けられると、前記カバーは、前記部材の前記第1ポートの各々を閉じる、カバー、
をさらに含む、装置。

【請求項10】

10

20

30

40

50

請求項 8 に記載の装置において、

前記流体吸引 / 分配用部材の各々は、光学的に透明な材料から作られる、装置。

【請求項 1 1】

流体サンプル中の粒子を分離する方法において、

前記方法は、

a) 請求項 1 に記載の試験装置を提供し、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの流体吸引 / 分配用部材を試験装置内へ装填するステップと、

b) 管部を前記第 1 ポートに取り付けるステップと、

c) サンプルを、前記流体吸引 / 分配用部材の前記第 2 ポートを通して、前記サンプル用空洞部内へ吸引するステップと、

d) 前記第 2 ポートを通して、前記サンプルと共に、ある体積の空気を吸引するステップであって、前記空気の吸引により、前記サンプルが前記第 2 ポートから離されて前記サンプル用空洞部内に転位される、ステップと、

e) 流体容器を作り出すために前記流体吸引 / 分配用部材の前記第 2 ポートをシールするステップと、

f) 前記第 1 ポートに解放可能に係合して前記第 1 ポートを覆うように寸法付けられたキャップを用いて前記第 1 ポートを閉じるステップと、

g) 前記サンプル中の粒子を前記サンプルの残部から分離するステップと、
を含み、

前記分離された粒子およびサンプルは、前記粒子またはサンプルの検出のために、前記流体吸引 / 分配用部材の前記サンプル用空洞部の内部に保持される、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の方法において、

前記流体吸引 / 分配用部材は、計量先端部である、方法、

【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載の方法において、

前記試験装置は、臨床分析器である、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 に記載の方法において、

前記分離するステップは、遠心分離によって行なわれる、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 1 に記載の方法において、

前記シールするステップは、前記部材の前記第 2 ポートをヒートシールすることによって行なわれる、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 に記載の方法において、

(a) 流体吸引 / 分配用プレートを前記試験装置内に装填するステップであって、前記プレートは、複数の前記流体吸引 / 分配用部材を含む、ステップと、

(b) 複数のサンプルを、前記流体吸引 / 分配用部材の各々の前記第 2 ポートを通して、前記サンプル用空洞部内へ吸引するステップと、

(c) 複数の流体容器を作り出すために前記流体吸引 / 分配用部材の各々の前記第 2 ポートをシールするステップと、

(d) 前記容器の各々の中で、前記サンプル中の粒子を前記サンプルの残部から分離するステップと、

をさらに含み、

前記分離された粒子およびサンプルは、前記粒子またはサンプルの検出のために、前記流体吸引 / 分配用部材の各々の前記サンプル用空洞部の内部に保持される、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法において、

前記装填するステップは、前記流体吸引 / 分配用プレートを前記試験装置の複数の管部

10

20

30

40

50

へ取り付けることを必要とし、各前記管部は、計量機構の一部である、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 に記載の方法において、

前記吸引するステップの後に、前記部材の各々の前記第 1 ポートが蓋によって閉ざされるステップであって、前記蓋が前記第 1 ポートの上に設置されると、前記蓋は、前記部材の各々の前記第 1 ポートを閉じるように構成されている、ステップ、

をさらに含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0 0 0 1】

10

〔本願の分野〕

本願は、単一の使い捨て可能な流体吸引／分配用部材の内部でサンプル収集および遠心分離するための装置および方法に関する。

【0 0 0 2】

〔発明の背景〕

全血血清などの生物学的サンプルの試験をするための单一装置の中に「湿式」および「乾式」化学プラットフォームの両方を収容している組み合わせ臨床分析器が、現在、ほとんどの最新保健医療施設で広く使用されている。

【0 0 0 3】

いわゆる「乾式」化学システムは、一般的に、サンプル供給部、多くのサンプル容器、計量／運搬機構、および例えば米国特許第 3,992,158 号に記載されているような複数の試験読取ステーションを有するインキュベータを含む。これにより、この特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。典型的なプロトコルは、既知量のサンプルを流体吸引／分配用部材に吸引することから始まる。そしてサンプルの一定分量が、乾燥スライド要素上に分配され、この乾燥スライド要素はその後、インキュベータの中に装填される。適切なインキュベーションの後、サンプル中の少なくとも 1 つの分析対象の量または存在が、例えば電位計、反射計、または他の適当な試験デバイスを使用して決定される。

【0 0 0 4】

一方、いわゆる「湿式」化学システムは、予め決定された容積測定量 (volumetric quantities) のサンプル、試薬、および他の流体を受容するキュベットなどの反応容器を使用する。これらサンプル、試薬、および他の流体は、アッセイを行なうために適切に計量して反応容器内に入れられる。「湿式」化学システムは、一般的に、患者のサンプル流体をサンプル供給部から反応容器へ運搬するための計量機構を含む。1 以上の反応が起こる予め決定されたインキュベーション期間の後、光測定デバイスなどの測定デバイスが、反応容器およびサンプルに一条の光線を通すために使用される。「湿式」化学システムで典型的に使用されるアッセイは、限定されるものではないが、終点反応分析 (end point reaction analysis) および反応率分析などの分光光度的吸光度アッセイ (spectrophotometric absorbance assays)、濁度測定アッセイ、比濁分析アッセイ、放射エネルギー減衰アッセイ (例えば、米国特許第 4,496,293 号、および同第 4,743,561 号に記載されているアッセイ。これにより、これら特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。)、イオン捕獲アッセイ、色彩 (color)、計量的アッセイ (metric assays)、および蛍光測定アッセイ (fluorometric assay)、ならびにイムノアッセイを含み、これら全ては、当業界で周知である。

【0 0 0 5】

湿式／乾式化学性能の臨床分析器への統合は、実験誤差を減らし、ワークフローを改善し、そして、人間の介入の必要性を制限することにより、ヒト病原体による研究室職員の汚染の危険性を減らす。湿式および乾式の化学システムの両方を利用している、市販の組み合わせ臨床分析器の一例が、Vitros 5,1 FS Chemistry System であり、これは、米国特許第 7,250,303 号、および米国特許出願公開第 2003/0026733 号にさ

20

30

40

50

らに詳細に記載されており（それぞれ、米国ニューヨーク州ロチェスターのOrtho-Clinical Diagnosticsに譲渡されている）、これら特許および特許出願公開の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0006】

進歩してきてはいるが、これらシステムは依然として、患者サンプルが臨床分析器へ送られる前に、まず微粒子成分を除去するために処理されることを必要とする。この処理ステップは相変わらず厄介で、時間がかかり、これら分析器の全体的な能率を制限している。

【0007】

この問題に取り組む試みに関連する情報が、米国特許第D 453,573号；同第4,933,291号；同第5,384,239号；同第5,722,553号；同第5,753,186号；同第6,001,310号；同第6,334,842号；同第6,601,725号；同第6,622,882号；同第7,064,823号；米国特許出願公開第2001/0019842号；同第2005/0204832号；同第2005/0208676号；同第2007/0003443号，同第2007/0017927号；国際出願PCT/AU1992/000236号、および欧州特許第743095号に見出されうる。しかしながら、これら参考文献の各々は、以下の不都合な点の1つ以上を被っている：参考文献は、臨床分析前の患者サンプルの非能率的な処理を除去するものではなく、また、サンプル収集および遠心分離の両方を可能にする流体吸引／分配用部材を記載するものでもない。

【0008】

上述の理由によって、臨床分析器による分析前のサンプル処理能率を改善するための、未だ対処されていない必要性が本分野において存在する。

【0009】

〔本願の概要〕

本発明は、サンプル収集および遠心分離の両方に使用されうる、シール可能な端部を有する流体吸引／分配用部材に関する。個々の流体部材、または複数の流体吸引／分配用部材を含むプレートのいずれかを用いて、サンプル収集および遠心分離を行なうための方法が記載される。

【0010】

一バージョンによれば、第1ポート、第1ポートと対向する第2ポート、およびキャップを含む、流体吸引／分配用部材が記載されている。このキャップは、第1ポートに取り付けられている場合、第1ポートを解放可能に閉じるように構成されている。流体吸引／分配用部材の内部体積 (internal volume) は、第1ポートと第2ポートとの間のサンプル用空洞部、および第2ポートとサンプル用空洞部との間のシール可能な空洞部を含む。シール可能な空洞部のシールにより第2ポートがシールされて、サンプル用空洞部内に流体サンプルを保持し、かつサンプル中に懸濁されている粒子をサンプル残部から分離することを可能にするように構成された容器を作り出す。

【0011】

別の態様によれば、流体吸引／分配用部材は、粒子を流体サンプル残部から分離することができる試験装置の内部に設置されるように構成されている。この装置は、臨床分析器であってよい。粒子のサンプル残部からの分離は、例えば遠心分離の結果として起こりうる。

【0012】

一態様では、サンプル用空洞部の壁部は、先細になっているのに対し、シール可能な空洞部の壁部は、流体吸引／分配用部材の垂直軸に対して平行でありうる。

【0013】

流体吸引／分配用部材のシール可能な空洞部は、ヒートシール可能 (heat-sealable) で、長さが1cm未満であることができ、壁部は2mm未満だけ離れていて流体吸引／分配用部材の垂直軸に対して平行である。

10

20

30

40

50

【0014】

一態様では、キャップは、吸引／分配用部材に取り外し可能に取り付けられている。

【0015】

吸引／分配用部材は、細胞懸濁液または血液でありうるサンプルの光学的または視覚的試験が可能であってよい。サンプル中の粒子は、赤血球でありうる。

【0016】

吸引／分配用部材は、各部材の内部体積内での凝集のために分離障壁または試薬をさらに収容できる。

【0017】

別のバージョンによれば、固体支持体に取り付けられた流体吸引／分配用部材のアレイを含む、流体吸引／分配用プレートが記載されている。吸引／分配用部材の各々は、第1ポート、および第1ポートに対向する第2ポートを含む。各流体吸引／分配用部材の内部体積は、第1ポートと第2ポートとの間のサンプル用空洞部、および第2ポートとサンプル用空洞部との間のシール可能な空洞部を含む。流体吸引／分配用部材の各々のシール可能な空洞部のシールにより、サンプル用空洞部内の流体サンプルを保持し、かつサンプル中に懸濁されている粒子のサンプル残部からの分離を可能にするように構成された、複数の容器が作り出される。

【0018】

一態様では、固体支持体は、平坦であり、流体吸引／分配用部材を支持するための手段を含むことができる。流体吸引／分配用プレートは、96個の流体吸引／分配用部材を有することができる。

【0019】

別の態様では、流体吸引／分配用部材は、固体支持体に可逆的(reversibly)に取り付けられる。

【0020】

別のバージョンでは、流体吸引／分配用プレートは、各流体吸引／分配用部材のサンプル残部から粒子を分離することができる試験装置の内部に設置されるように構成されている。この試験装置は、臨床分析器でありうる。

【0021】

サンプル残部からの粒子の分離は、遠心分離による分離の結果として起こりうる。

【0022】

流体吸引／分配用プレートのシール可能な空洞部は、ヒートシール可能な空洞部でありうる。

【0023】

別のバージョンでは、流体吸引／分配用プレートは、カバーを有し、このカバーが流体吸引／分配用プレートの第1ポート上に設置された場合、カバーは、第1ポートの各々を閉じるように構成されている。

【0024】

一態様では、プレートの流体吸引／分配用部材は、各部材の内部体積内部のサンプルの光学的または視覚的試験を可能にする。

【0025】

別の態様では、プレート上の吸引／分配用部材のアレイは、マイクロタイタープレートのウェル(wells)と整列している。マイクロタイタープレートの各ウェルは、プレート上の他のウェルの各々と異なるサンプルを保持でき、サンプルは、細胞懸濁液または血液でありうる。サンプル内部の粒子は、細胞でありうる。

【0026】

さらに別の態様では、プレート上の吸引／分配用部材は、各部材の内部体積内部での凝集のために分離障壁または試薬を収容できる。

【0027】

別の実施形態によれば、流体サンプル中の粒子を分離するための方法が記載されており

10

20

30

40

50

、この方法は、(a)流体吸引／分配用部材を装置内へ装填するステップであって、この部材は、第1ポート、第2ポート、ならびに、第1ポートおよび第2ポートと流体連通しているサンプル用空洞部を含む、ステップと、(b)サンプルを、流体吸引／分配用部材の第2ポートを通してサンプル用空洞部内へ吸引するステップと、(c)流体容器を作り出すために流体吸引／分配用部材の第2ポートをシールするステップと、(d)第1ポートに解放可能に係合して第1ポートを覆うように寸法付けられたキャップを用いて第1ポートを閉じるステップと、(e)サンプル中の粒子をサンプル残部から分離するステップと、を含み、分離された粒子およびサンプルは、粒子またはサンプルの検出のために、流体吸引／分配用部材のサンプル用空洞部の内部に保持される。

【0028】

10

装置は臨床分析器でありうる。分離するステップは、例えば遠心分離によって行なわれる。

【0029】

一態様によれば、装填するステップは、流体吸引／分配用部材を、装置の計量機構の管部(*proboscis*)に取り付けることを必要とする。

【0030】

別の態様では、流体吸引／分配用部材は、計量先端部である。

【0031】

一態様では、シールするステップは、流体吸引／分配用部材の第2ポートをヒートシールすることによって行なわれる。

20

【0032】

さらに別の実施形態によれば、複数の流体サンプル中の粒子を分離する方法が記載されており、この方法は、(a)流体吸引／分配用プレートを装置内に装填するステップであって、このプレートは、複数の流体吸引／分配用部材を含み、この部材の各々は、第1ポート、第2ポート、ならびに、第1ポートおよび第2ポートの各々と流体連通しているサンプル用空洞部を含む、ステップと、(b)複数のサンプルを、流体吸引／分配用部材の各々の第2ポートを通して、サンプル用空洞部内に吸引するステップと、(c)複数の流体容器を作り出すために流体吸引／分配用部材の各々の第2ポートをシールするステップと、(d)容器の各々の中において、サンプル中の粒子をサンプル残部から分離するステップと、を含み、粒子およびサンプルは、粒子またはサンプルの検出のために、流体吸引／分配用部材の各々のサンプル用空洞部の内部に保持される。

30

【0033】

一態様では、装置は臨床分析器である。

【0034】

分離するステップは、遠心分離により行なわれる。

【0035】

一態様では、装填するステップは、流体吸引／分配用プレートを、装置の計量機構の複数の管部に取り付けることを必要とする。

【0036】

別の態様では、流体吸引／分配用部材は、計量先端部である。

40

【0037】

別の実施形態によれば、吸引するステップの後、流体吸引／分配用部材の各々の第1ポートは、蓋によって閉ざされ、蓋が流体吸引／分配用部材の第1ポートの上に設置されると、蓋は、流体吸引／分配用部材の各々の第1ポートを閉じるように構成されている。

【0038】

シールするステップは、流体吸引／分配用部材の各々の第2ポートをヒートシールすることによって行なわれる。

【0039】

前述した実施形態は、個々の使い捨て可能な流体吸引／分配用部材、または複数の流体吸引／分配用部材を含む流体吸引／分配用プレートのいずれかを用いて、サンプル収集お

50

より粒子分離を行なう能力を含む、多くの利点を有する。本明細書に記載される方法は、取り扱いの誤り、および、臨床分析器による分析の前にサンプル処理に費やされる時間を減らす。したがって、本明細書に記載された流体吸引／分配用部材を用いたサンプル処理は、当業界で既知の従来方法よりも迅速である。

【0040】

本願は、この概要に開示された実施形態に制限されるものではなく、当分野における十分な技術の範囲内、かつ特許請求の範囲によって定められた範囲内の、修正および変形を含むように意図されていることが、理解されるべきである。

【0041】

〔詳細な説明〕

10

別段の定義がされていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。以下の定義は、本願の開示および特許請求の範囲を解釈するのを助けるために提供される。このセクションにおける定義が他の場合の定義と一致しない場合、このセクションに述べられる定義が、支配するであろう。

【0042】

本明細書に使用される「組み合わせ」分析器は、「乾式」および／または「湿式」化学システムの任意の組み合わせを包含することができる、少なくとも2つの化学システムを含む臨床分析器を指す。

【0043】

20

本明細書に使用される「臨床分析器」は、限定されるものではないが、臨床サンプルの「湿式」および／または「乾式」の自動化学分析のための分析器だけでなく免疫診断分析器を含む、臨床サンプルを分析することができる任意の装置を指す。「湿式」化学プラットフォームは典型的に、反応容器の中に1以上のサンプルおよび／または試薬を吸引および分配する自動流体取り扱いシステムを制御するマイクロプロセッサと、少なくとも1つのサンプル貯蔵器と、オプションの少なくとも1つの試薬貯蔵器と、少なくとも1つのインキュベータと、分光光度計などの少なくとも1つの検出器とを、含む。本願の流体吸引／分配用部材と共に使用するための典型的な分析器は、米国特許第6,096,561号、同第7,282,372号、および同第7,250,303号にさらに詳細に記載されており、これら特許全ての内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。好適な実施形態では、本明細書で使用される臨床分析器は、Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.により製造されているVITROS 5,1 FS Chemistry Systemなどの市販の分析器を指す。

30

【0044】

流体が、毛管現象および／または重力によるなどして、ある要素から別の要素へ移動できる場合、一方の要素は、もう一方の要素と「流体連通」している。要素は、直接接觸していてもよいが、直接接觸の必要はない；すなわち、前記流体が通ることができる他の要素が介在していてもよい。流体が、毛管現象および／または重力により、ある要素から別の要素へ移動できない場合、一方の要素は、もう一方の要素と「流体連通していない」。典型的に、要素は、物理的に分離されている、すなわち離隔している。

【0045】

40

本明細書に使用される「流体吸引／分配用部材」は、2つ以上のシール可能な開口部と流体連通している1つ以上の内部空洞部を収容している計量先端部などのデバイスであり、米国特許第6,797,518号に記載されているようなサンプル収集および粒子分離の両方に使用される。これによりこの特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。一実施形態では、粒子分離は、遠心分離の結果として起こる。流体吸引／分配用部材は典型的に、臨床分析器内部において、容積測定量のサンプルの吸引または分配を行なう。一実施形態では、流体吸引／分配用部材は、内部空洞部の変形を伴わずに遠心分離されうる、成型された固体材料から構成される。別の実施形態では、この材料は、生物学的サンプルの、流体吸引／分配用部材の内壁部への付着を促進しない。別の実施形態では、流体吸引／分配用部材は、典型的に押し出しブロー成型により塑性材料から作られ

50

る。流体吸引／分配用部材は、その中の吸引後、流体内容物に光学的試験を行なうことの可能な半透明または透明な特徴を好ましくは有する熱可塑性材料から作られる。一実施形態では、流体吸引／分配用部材は、ポリプロピレンまたはポリエチレンなどの成型用プラスチックから作られる。別の実施形態では、流体吸引／分配用部材は、ホモポリマー、またはポリアロマーなどの共重合体から作られ、単量体の1つは、プロピレンである。さらに別の実施形態では、流体吸引／分配用部材は、ポリエチレンテレフタレートから作られる。

【0046】

本明細書に使用される「流体吸引／分配用プレート」は、固体支持体に取り付けられた複数の流体吸引／分配用部材のアレイを指す。各流体吸引／分配用部材は、サンプル収集および粒子分離の両方のために、2つ以上のシール可能な開口部と流体連通している1つ以上の内部空洞部を含む。流体吸引／分配用プレートは典型的に、臨床分析器内部において、容積測定量の1つ以上のサンプルの吸引または分配に使用される。一実施形態では、支持体は、平坦で、矩形または正方形の形状であるが、本明細書に記載される流体吸引／分配用プレートは、任意の形状を有してよい。別の実施形態では、流体吸引／分配用プレート上の流体吸引／分配用部材は、幾列にもなって配列されており、各列は、同数の流体吸引／分配用部材を有する。別の実施形態では、流体吸引／分配用プレートは、流体吸引／分配用部材のための支持体を含む。当業者であれば、この支持体は、臨床分析器内での遠心分離およびロボットによる取り扱いを容易にするように設計されうることを、認識するであろう。一実施形態では、流体吸引／分配用部材は、固体支持体に可逆的に固定される。別の実施形態では、複数の流体吸引／分配用部材は、マイクロタイタープレートのウェルと整列するような要領で、流体吸引／分配用プレート上に配列されている。さらに別の実施形態では、プレートは、1、2、5、10、25、50、75、100、またはそれ以上の流体吸引／分配用部材の可逆的な取り付けのための複数の場所を有する。プレート上の各場所は、流体吸引／分配用部材で充填されていても、充填されていなくてもよい。

【0047】

本明細書に使用される「サンプル残部からの粒子の分離」は、サンプルの固形微粒子相からサンプルの液体相を分離することを可能にする任意の手順を指す。一実施形態では、「サンプル残部からの粒子の分離」は、流体吸引／分配用部材のシール後、流体吸引／分配用部材のサンプル用空洞部の内部で、サンプル液体相からサンプルの固形微粒子相を部分的または完全に分離することを指す。別の実施形態では、分離は、遠心分離の結果として起こる。さらに別の実施形態では、分離は、サンプルに加えられた磁性粒子に働く磁場の結果として生じる。

【0048】

本明細書に使用される用語「シール可能な空洞部」は、サンプル用空洞部と流体吸引／分配用部材の底端部との間に位置する流体吸引／分配用部材の領域であって、例えばヒートシールによるか、または本明細書に定められるようなシーラントの適用の結果として、シールされうる、流体吸引／分配用部材の領域を指す。シールの結果、サンプル用空洞部はもはや、流体吸引／分配用部材の吸引／分配用端部と流体連通しておらず、ゆえに粒子分離のための流体容器を作り出す。一実施形態では、シール可能な空洞部は、熱可塑性の溶融・融合性材料(thermoplastic melt-fusible material)から作られる。別の実施形態では、熱可塑性の溶融・融合性材料は、当業者によって知られているようなヒートシールに適当な、ポリアロマーまたは類似の熱可塑性材料である。

【0049】

本明細書に使用される「ヒートシール」は、流体吸引／分配用部材のシール可能な空洞部の壁部と共に融合させるために、その壁部に十分な熱および圧力を加えることを指す。続く硬化、すなわち融合された熱可塑性壁部の強固化および凝固化が、シール可能な空洞部の圧力抵抗性シールを作り出し、この圧力抵抗性シールは、流体吸引／分配用部材のサンプル用空洞部とシール可能な吸引／分配用端部との間の流体連通を妨げる。ヒートシール

10

20

30

40

50

ルのさらに詳細な記載は、米国特許第3,929,943号に見出されうる。これによりこの特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。別の実施形態では、ヒートシールは、流体吸引／分配用プレート上に配列された複数の流体吸引／分配用部材のシール可能な空洞部に適用される。例えば、流体吸引／分配用部材のアレイの吸引／分配用端部は、整列させられ、金属製成型カップのアレイに挿入されうる。金属製成型カップは、そのカップ内に置かれたシール可能な空洞部の壁部の溶融および融合を促進する温度まで熱せられる。

【0050】

本明細書に使用される「シール (sealing)」は、流体吸引／分配用部材の吸引／分配用端部を恒久的に閉じることを指す。一実施形態では、シールはヒートシールを指す。別の実施形態では、シールは、流体吸引／分配用部材の吸引／分配用端部を密閉式に塞ぐ、例えばプラスチックまたは接着剤といったシーラントの適用を指す。別の例では、シーラントは、流体吸引／分配用部材の吸引／分配用端部を密閉式に閉じる、底部ねじぶたなどの底部キャップであつてよい。

【0051】

本明細書に使用される「シーラント」は、本明細書に記載された流体吸引／分配用部材のシール可能な空洞部の壁部の間に連結結合を形成するために使用されうる接着剤などの任意の組成物を意味するものとする。一実施形態では、シーラントは、UV硬化性である。別の実施形態では、シーラントは、室温で硬化する。

【0052】

本明細書に使用される用語「ポリアロマー」は、通常ホモポリマーにのみ関連する結晶化度を呈する、1-オレフィンの共重合体を生成する任意の熱可塑性材料を指す。一実施形態では、ポリアロマーは、プロピレンとエチレンとのランダムブロック共重合体である。別の実施形態では、ポリアロマーは、「Tenite(登録商標) Polyallomer」という商品名でEastman Chemical Co.により販売されている、容易に融合可能な塑性材料である。

【0053】

本明細書に使用される用語「空洞部」は、記載された流体吸引／分配用部材の内部の任意の3次元の囲われた場所 (enclosure) を指す。例示的実施形態では、1つ以上の空洞部が、互いに流体連通している。

【0054】

用語「複数」は、本明細書に使用されるように、2つ以上の数量を指す。

【0055】

本明細書に使用される「粒子」は、細胞であつてよく、例えば、サンプル中に見出される細菌または赤血球または白血球である。別の実施形態では、粒子は、サンプル処理前に、サンプルに加えられる微細固形物であつてよい。これらの粒子は、ビーズの形態の不活性固形物、ビーズのようになったゲル (beaded gels)、または微小球であつてよいが、これら粒子は任意の形状を有してもよい。粒子のさらなる例は、限定されるものではないが、プラスチック粒子、セラミック粒子、カーボン粒子、ポリスチレンミクロビーズ、ラテックスビーズ、ガラスビーズ、磁気ビーズ、中空ガラス球体、金属粒子、複合組成物の粒子、微細加工またはマイクロ機械加工粒子 (microfabricated or micromachined particles) を含む。不活性粒子は、ガラスもしくはセラミックスなどの任意の適した材料、カーボンもしくはプラスチックなどの有機材料、および／または、例えばナイロン、ポリテトラフルオロエチレン (TEFLON(商標)) もしくはスチレン-ジビニルベンゼンポリマーなどの1種類以上のポリマーから、構成されうる。粒子サイズは、約0.1 μm ~ 1000 μm であつてよい。好ましくは、粒子サイズは、約1 μm ~ 約10 μm である。原理上は、任意のリガンドが、例えば、HeamらによるMethods in Enzymology Vol. 35:102-117 (1987) に記載されているような既知の技術を用いて、固相マトリクス、またはアガロースビーズ (例えばセファロース・ファルマシア) などの粒子に共有結合してよい。一般的に、ビーズは、まず、グルタルアルデヒド、カルボニルジイミダゾール (carbonyldiimidazole)、臭化シアンヒドロキシスクシンイミド (cyanogen bromide hydroxysuccinimide) であつてよい。

10

20

30

40

50

、塩化トシリ（tosyl chloride）または同種のものなどの化学薬品によって、活性化される。その後、選択されたリガンドが、ビーズに共有結合し、その結果、リガンドのその支持体に対する非常に安定した結合を生じる。

【0056】

本明細書に使用される「細胞懸濁液」は、サンプル中に典型的に見出される、液体中の細胞の混合物を指す。細胞は、真核生物または原核生物の細胞でありうる。一実施形態では、細胞は、細菌である。別の実施形態では、細胞は、病原菌である。好適な実施形態では、細胞は、血液細胞である。別の好適な実施形態では、細胞は、赤血球である。

【0057】

本明細書に使用される用語「サンプル」は、少なくとも1つの分析対象を含有すると推測される材料を指す。サンプルは、ソースから獲得されたままで直接使用されうるか、またはサンプルの特徴を改変するための前処置に統いて、使用されうる。サンプルは、血液、血漿、唾液、眼球レンズ流体（ocular lens fluid）、脳脊髄液、汗、尿、乳汁、腹水（ascites fluid）、raucous、滑液、腹水（peritoneal fluid）、羊水、または同種のものを含む生理流体など、任意の生物学的ソースに由来するものであります。サンプルは、使用前に前処置されうる。例えば、全血は典型的に、血液凝固を防ぐためにヘパリンおよび同様のものなどポリアニオンで処置される。別の例では、粘性流体が希釈されうる。処置方法は、ろ過、蒸留、濃縮、干渉成分の不活性化、および試薬の添加を含むことができる。生理流体のほかに、他の液体サンプルが使用されうる。加えて、分析対象を含有すると推測される固体材料が、サンプルとして使用されうる。いくつかの例では、固体サンプルを改変して、液体媒体を形成すること、または分析対象を放出することは有益であります。別の実施形態では、サンプルは、本明細書に定められるように、分析前または分析中にサンプルに加えられうる1種類以上の化合物を含むことが理解され、その1種類以上の化合物には、限定されるものではないが、緩衝剤、試薬、ペプチド、酵素、リガンド、リガンド結合分子、抗体、粒子、リガンド結合粒子、磁性粒子、および同様のものが含まれる。サンプルは、本明細書に定められるように、前記に定義されたような粒子を含有してよい。

【0058】

用語「分析対象」は、本明細書に使用されるように、検出または測定される、任意の化合物または組成物または存在物を指す。分析対象は、当業界で既知の臨床アッセイにより試験される、任意の、無機分子もしくは有機分子、または細胞成分、または細胞、または生物体でありうる。臨床アッセイは、分析対象の存在または不在のいずれかを試験してもよい。一実施形態では、分析対象は、少なくとも1つの、エピトープまたは結合部位またはリガンドを有する。別の実施形態では、分析対象は、任意の物質であって、この物質のための、自然発生的な結合メンバーが存在するか、またはこの物質のために結合メンバーが準備されうるような、任意の物質でありうる。さらに別の実施形態では、分析対象は、例えば、白血球、赤血球（ヘマトクリット）または血小板などの血液細胞といった細胞集団を指す。分析対象はまた、限定されるものではないが、代謝産物、毒素、無機または有機の化合物、タンパク質、ペプチド、サイトカイン、ケモカイン、酵素、アミノ酸、脂質、HDL/LDLコレステロール、トリグリセリド、多糖類、血糖、核酸、ホルモン（例えば、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、プロラクチン）、ステロイド（例えば、コルチゾールまたはテストステロンまたはエストロゲン）、ビタミン、電解質、薬剤、イオン（例えばpH測定のための）、微量金属、微生物（細菌、ウィルスまたは寄生生物、および同類のもの）、ウィルス粒子、上記の物質のいずれかの代謝産物、および上記の物質のいずれかに対する抗体を含むことができる。別の実施形態では、分析対象は、C反応性タンパク質、アルブミン、アミラーゼ、Dダイマー、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、グルタミルトランスフェラーゼ、尿素、クレアチニン、血清鉄、トランスフェリン（transferring）、前立腺特異抗原（PSA）、フェトプロテイン（AFP）、ヒト総毛性性腺刺激ホルモン（bHCG）、1-アンチトリプシン（AAT）、CA-125（CA12.5とも言う）、癌胎児性抗原（CEA）、フ

10

20

30

40

50

イブリノーゲン、または典型的に試験される、臨床サンプル中の任意の他の化合物である。用語「分析対象」は、任意の抗原性物質、ハプテン、抗体、巨大分子、およびこれらの組み合わせを含んでよい。別の実施形態では、分析対象は、酵素活性を測定することによって検出されうる酵素である。例えば、血液中での、クレアチニナーゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(S G O T)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(S G P T)活性の試験は、肝臓または心臓の障害の指標として広く使用されている。

【0059】

本明細書に使用される「リガンド」は、リガンド結合分子に結合することができる任意の分子である。一実施形態では、リガンドは、抗体のエピトープである。免疫グロブリン分子に結合し、本願に使用される粒子に共有結合されうる、例えばプロテインA、プロテインG、プロテインA/GおよびKappaLock(商標)といった、多くのリガンドも知られている(米国特許第5,665,558号も参照のこと。この特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする)。リガンドは、使用されるか、または試験される、抗体のイソタイプに結合することができる。あるいは代替的に、リガンドは、例えば、IgM抗体に対して、IgG抗IgM(IgG anti-IgM)といったブリッジ抗体(bridging antibody)を使用することができる。ゆえに、IgG抗IgM抗体が、「ブリッジ」としてリガンドに結合され、IgM抗体が、IgG抗IgM抗体に結合するであろう。

【0060】

用語「リガンド結合」は、本明細書に使用されるように、結合対のメンバーを指し、すなわち2つの異なる分子であって、その分子の一方が、化学的手段または物理的手段により、第2分子に特異的に結合している、2つの異なる分子を指す。抗原および抗体の結合対メンバーに加えて、他の結合対は、限定するものではなく例として、ビオチンおよびアビジン、炭水化物およびレクチン、相補的ヌクレオチド配列、相補的ペプチド配列、多糖類およびレクチン、エフェクターおよびレセプター分子、酵素補因子および酵素、酵素阻害剤および酵素、ペプチド配列およびその配列またはタンパク質全体に対して特異的な抗体、ポリマー酸および塩基、色素およびタンパク質結合剤、ペプチドおよび特異的タンパク質結合剤(例えば、リボヌクレアーゼ、S-ペプチド、およびリボヌクレアーゼS-タンパク質)、ならびに同様のものを含む。さらに、結合対は、例えば、組み換え技術または分子工学により作られる分析対象-類似体または結合メンバーといった、原型の結合メンバーの類似体であるメンバーを含むことができる。結合メンバーが免疫反応体(imuno reactant)である場合、その結合メンバーは、例えば、モノクロナール抗体またはポリクロナール抗体、組み換えタンパク質または組み替え抗体、キメラ抗体、上述の混合物もしくは断片、ならびに、結合メンバーとして使用するための適合性が当業者に周知である、そのような抗体、ペプチド、およびヌクレオチドの調製物でありうる。リガンド結合メンバーは、ポリペプチド親和性リガンドであってもよい(例えば米国特許第6,326,155号を参照のこと。これにより、この特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする)。一実施形態では、リガンド結合メンバーは、標識付けされている。標識は、蛍光ラベル、化学発光ラベルもしくは生物発光ラベル、酵素-抗体構造体(enzyme-antibody construct)、または当業界で既知の他の類似の適当なラベルから選択されてよい。

【0061】

本明細書に使用される「血液」は、全血、または、赤血球、白血球、血漿もしくは血清などの全血の任意の成分を広く含む。

【0062】

本明細書に使用される「遠心分離」は、回転軸の周りでの対象物の回転を指す。サンプルは、固定角ローターもしくはスイング・バケット・ローター(a fixed angle or swing bucket rotor)、または当業界で既知の任意の他のローターで遠心分離されうる。

【0063】

本明細書に使用される「STAT」は、直ちに、を意味するラテン語「statim」に由来

10

20

30

40

50

する医学用語である。したがって、「STATレーン(STAT lane)」は、患者サンプルの至急または急ぐ処理を指す。

【0064】

本明細書に使用される「緊急サンプル」は、即時の処理を必要としている任意のサンプルを指す。緊急サンプルは典型的に、緊急治療室または他の救急手当施設で収集されたサンプルを含む。例えば、緊急治療室のサンプルは、緊急治療室内の患者から採取された血液サンプルでありうる。

【0065】

「凝集」は、本明細書に使用されるように、試薬、通常は抗体または他のリガンド結合する存在物による、細胞性抗原または微粒子抗原の懸濁液のクランピングを指す（例えば、米国特許第4,305,721号、同第5,650,068号、および同第5,552,064号を参照のこと。これにより、これら特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする）。一実施形態では、試薬は、クームス試薬(Coomb's reagent)である。

10

【0066】

本明細書に使用される「クームス試薬」は、以下のヒト免疫グロブリン、補体、または特異的免疫グロブリンのうちの1つに対して向けられる、動物の体内で生じた抗体の調製物を指し、例えば、クームス試験に使用される抗ヒトIgGである。

【0067】

本明細書に使用される「検出」は、光検出器を用いた、光吸収または光散乱の検出を指す（例えば、米国特許第5,256,376号、および米国特許出願公開第2004/0166551号を参照のこと。これにより、これら特許および特許出願公開の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする）。一実施形態では、検出は、生物発光または化学発光または蛍光の検出を指す（例えば、米国特許第6,596,546号を参照のこと。これにより、この特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする）。

20

【0068】

本明細書に使用される用語「搅拌」は、流体吸引／分配用部材の内容物に働く力を指し、例えば、遠心力、または磁場によって誘起された力を指す。

【0069】

30

本明細書に使用される「計量デバイス」は、本明細書で使用されるように、管部によって流体吸引／分配用部材に可逆的に取り付くことができる臨床分析器の構成要素を指す。一実施形態では、オンボード・コンピュータにより制御される計量デバイスが、臨床分析器内部の、流体吸引／分配用部材または流体吸引／分配用プレートの移動および／または運搬を調整している。

【0070】

本明細書に使用される用語「管部(proboscis)」は、個別的、または流体吸引／分配用プレートの一部として、のいずれかで、1つ以上の吸引／分配用部材に取り付く臨床分析器の構成要素を指す。一実施形態では、管部は、計量機構の一部であり、円筒形の形状であってよく、流体吸引／分配用部材の管部レセプタクル領域の内壁部に対して管部自体を気密式に挿入するよう（すなわち、管部の円筒形表面と壁部との間に実質的な空気の漏れが存在しない）要領で、1つ以上の流体吸引／分配用部材の各々の管部レセプタクル領域の内部に嵌まる。管部が流体吸引／分配用部材の各々の管部レセプタクル領域に密閉式に固定されると、計量機構を用いて、管部が各流体吸引／分配用部材の内部体積に減圧または圧力のいずれかを与え、それにより、各流体吸引／分配用部材の内部空洞部内部の既知分量の流体を移動させる。

40

【0071】

本明細書に使用される用語「分離障壁(separation barrier)」は、水不混和性で、典型的にチキソトロピーの、ゲル様またはビーズ様の材料であって、サンプルの軽い液体相に見出される密度と、サンプルの重い実質的に微粒子の相に見出される密度との間の中間

50

の密度を有する、材料を指す。例えば、分離障壁は典型的に、流体吸引／分配用部材のサンプル用空洞部の中に配され、流体吸引／分配用部材はその後サンプルで充填される。遠心分離すると、サンプルは2つの相に傾斜分離され(gradient separated)、障壁材料は、相と相との間の界面に移行する。遠心分離が完了すると、分離障壁が、分離された相の相互間に物理的および化学的な障壁を形成し、それにより、相のいかなる混合も防ぐ。分離障壁は、例えば、シリコーン流体と微細な疎水性シリカ粉末との混合物、ポリエステル材料、またはポリブタン(polybutane)などの炭化水素ゲル様材料、または、当業界で既知の任意の他の材料でありうる。分離障壁材料の組成は、米国特許第4,190,535号；同第4,101,422号；同第4,818,418号、および同第4,147,628号にさらに詳細に記載されている。これにより、これら特許の内容全体を本明細書に組み込んだものとする。

10

【0072】

本明細書に使用される用語「抗体」は、ポリクロナール抗体およびモノクロナール抗体の両方を含み；完全な分子、そのフラグメント(Fv、Fd、Fab、Fab'およびF(ab)'2フラグメントなど)、あるいは、完全な分子および／またはフラグメントの多量体または集合体であってよく；自然発生するか、または、例えば免疫化、合成もしくは遺伝子操作によって生成されてもよい。本明細書に使用される抗体または抗原は、試験されている抗体または抗原によって決まる。例えば、血液型抗原の数、および、ゆえに識別されたそれら抗原に対する抗体の数は、非常に多く、さらなる抗原および抗体が、絶えず決定されている。国際輸血学会(The International Society of Blood Transfusion)は、Blood Group Terminology 1990, Vox. Sang. 58:152-169 (1990)に赤血球抗原の非排他的リストを公表しており、限定されるものではないが、抗体および抗原A、B、D、C、c、Cw、E、e、K、Fy a、Fyb、Jka、Jkb、S、およびsを含む。

20

【0073】

本明細書に注記された前述の定義をふまえて、以下の記載は、本願のある好適な実施形態、および、化学分析前の患者サンプルの初期処理のための特定の方法論に関する。解説から容易に明らかになるであろうが、本明細書に記載された発明の概念は、患者サンプルの効果的な処理を必要とする他の方法にも適切に適用されうる。加えて、「上部」、「底部」、「側方」、「上方」、「下方」および同様のもののような用語もまた、添付の図面で使用するための便利な基準系を提供するために使用される。しかしながら、これらの用語は、別段に特記されていない限り、本発明を限定することを意図されていない。遠心分離または他の分離方法によりサンプル収集および粒子分離の両方を可能にし、それにより組み合わせ臨床分析器の湿式／乾式化学構成要素による分析の前の、サンプル処理の効率を増大させる、新規の流体吸引／分配用部材が、本明細書に記載されている。

30

【0074】

第1実施形態によれば、図1は、サンプル収集および粒子分離のためのシール可能な流体吸引／分配用部材100を示している。流体吸引／分配用部材100は典型的には、射出成型可能で、好ましくは透明な、熱可塑性材料から構成されており、その材料は、ポリプロピレン、ポリアロマー、ポリエチレンテレフタレート、ポリマーの共重合体もしくはブレンド、または当業界で既知の任意の他の適当な不活性材料などである。好ましくは、分析されているサンプルは、流体吸引／分配用部材100の内部体積の壁部に粘着せず、流体吸引／分配用部材100のこれらの表面は、サンプルまたは試薬の、流体吸引／分配用部材100の内部表面へのこのような粘着を避けるように処置されてよい。流体吸引／分配用部材100の内部体積は、約1μL～約2000μL、またはそれを超てもよい。一例では、内部体積は、約1μL～約500μLである。好適な実施形態では、流体吸引／分配用部材100は、約1μL～約300μLの内部体積を有する。流体吸引／分配用部材100の壁部の厚さは、変形することなく遠心分離に耐えることができるならば、重要ではない。典型的には、壁部は、約5mm～約0.1mm、約2mm～約0.5mm、または約1.5mm～約0.75mmの厚さを有する。図1に示すように、流体吸引／分配用部材100は、上端部でインプットポート104により、そして下端部でシール可

40

50

能なインプットポート 108 により、定められている。インプットポート 104 とインプットポート 108 との間には、サンプル用空洞部 106 を含む内部空洞部があり、サンプル用空洞部 106 は、インプットポート 104 および 108 と流体連通している。インプットポート 104 は、流体吸引 / 分配用部材 100 の内部体積から既知分量の空気を移動させるために、(この図には示されていない) 計量機構の管部に密閉式に取り付くように構成されている。一実施形態では、管部 320 は、インプットポート 104 を通って流体吸引 / 分配用部材 100 の管部レセプタクル領域 112 の中へ密閉式に入り込む。シール可能なインプットポート 108 は、インプットポート 108 を介するサンプル用空洞部 106 内への流体の吸引または分配を可能にするように構成されている。シール可能な空洞部の壁部は、ヒートシールを容易にするためにサンプル用空洞部 106 の壁部よりも薄くてよい。バージョンでは、流体吸引 / 分配用部材 100 の内部体積は、臨床分析のために必要とされる試薬で予め装填されていてよく、この試薬は、例えば、血液凝集または血液型検査のための試薬である。別の実施形態では、流体吸引 / 分配用部材 100 のサンプル用空洞部は、本明細書に定義されたような分離障壁を収容する。

【0075】

次に図 1 および図 2 を参照すると、本明細書に記載された流体吸引 / 分配用部材 100 は、つなぎ縄 (tether) 116 により部材 100 の上端部に連結されたオプションのキャップ 114 を備えて、示されている。つなぎ縄 116 は、サンプル収集または粒子分離、すなわち遠心分離を妨げない限り、いかなる長さであってもよい。例えば、つなぎ縄 116 は、約 0.5 cm ~ 約 2 cm の長さ、または約 0.5 cm ~ 約 1 cm の長さであってもよい。つなぎ縄 116 を方向 210 に曲げることにより、キャップ 114 は、インプットポート 104 内に可逆的に挿入されうる。バージョンでは、キャップ 114 は、(不図示の) 流体吸引 / 分配用部材 100 に取り付けられておらず、したがって、遠心分離前にインプットポート 104 の中に直接挿入される。インプットポート 104 上へのキャップ 114 の設置は、流体吸引 / 分配用部材 100 の遠心分離および / または取り扱いの間にサンプル用空洞部 106 内の流体がインプットポート 104 を通って流出するのを防ぐ、密閉式シールを形成する。別のバージョンでは、流体吸引 / 分配用部材 100 は、キャップを必要としない。さらに別の実施形態では、インプットポート 108 は、シール可能な空洞部 110 の中に挿入された後に硬化される、本明細書に定められたようなシーラントを用いてシールされてもよい。

【0076】

図 1、図 2、および図 3A を参照すると、本明細書に記載された流体吸引 / 分配用部材 100 は、サンプル用空洞部 106 とシール可能なインプットポート 108 との間に配されるヒートシール可能な空洞部 110 を含む。ヒートシール可能な空洞部 110 へ熱を加えると、壁部の熱可塑性材料が溶融して融合し、ゆえにシール可能なインプットポート 108 をシールする。他の方法もまた、インプットポート 108 をシールするために利用されてよい。例えば、接着剤などのシーラントが、インプットポート 108 に適用され、冷却または、例えば UV 放射に局所的に曝すなど他の手段により、硬化されてよい。別のバージョンでは、インプットポート 108 は、底部キャップ、例えば底部ねじぶた (不図示) を用いて、密閉式に閉ざされる。

【0077】

流体吸引 / 分配用部材 100 の上述の構造説明を伴って、次に、第 2 実施形態による流体吸引 / 分配用部材 100 内部でのサンプル収集および粒子分離に関する方法が記載される。

【0078】

図 3B を参照すると、計量機構 350、より詳細には臨床分析器の管部 320 に取り付けられた場合の流体吸引 / 分配用部材 100 が示されている。管部は、分析器の計量機構の構成要素を形成している。適切なロボット命令が、計量システムに、管部 320 を流体吸引 / 分配用部材 100 のインプットポート 220 と整列させるように指示する。適切な整列の後、計量システムは、管部 320 を、開口インプットポート 220 を通して流体吸

引／分配用部材 100 の管部レセプタクル領域 112 の中へ密閉式に挿入する。インプットポート 108 は、その後、サンプル 330 中に浸漬される。計量機構 350 の管部 320 は、流体吸引／分配用部材 100 の内部体積内部に制御された量の負圧を作り出す。インプットポート 104 を通る空気 310 の続く転位が、流体吸引／分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 内への、定められた分量のサンプル 330 の移動 343 を促進する。吸引されるサンプルの分量は、サンプル用空洞部 106 内部の利用可能な体積によって決まる。一例では、約 1 μL ~ 約 1000 μL の間の一定分量 (aliquot) のサンプル 330 が、吸引される。別の例では、約 1 μL ~ 約 300 μL の一定分量のサンプル 330 が、吸引される。さらに別の例では、約 1 μL ~ 約 50 μL のサンプル 330 が、流体吸引／分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 の中へ吸引される。

10

【0079】

図 3C を参照すると、サンプル用空洞部 106 内へのサンプル 330 の吸引が完了した後、流体吸引／分配用部材 100 のインプットポート 108 は、サンプル 330 から取り除かれる。計量機構 350 の管部 320 は、再び、流体吸引／分配用部材 100 の内部体積の内部に制御された量の負圧を作り出し、この負圧により、空気 347 の小さな気泡がインプットポート 108 を通って吸引され、吸引されたサンプル 345 をインプットポート 108 から離してサンプル用空洞部 106 内へ適切に転位させる。管部 320 と流体吸引／分配用部材 100 の管部レセプタクル領域 112 との間の気密シールを維持することにより、サンプルは、インプットポート 108 のヒートシール前は、サンプル用空洞部 106 内部に保持される。この手順は、確かなシールと、分析前の吸引されたサンプル 345 のあらゆる温度上昇の制限との、両方を確実にする。

20

【0080】

図 3D を参照すると、流体吸引／分配用部材 100 のインプットポート 104 は、管部 320 が流体吸引／分配用部材 100 の管部レセプタクル領域 112 の中に密閉式に挿入されたままである間に、ヒートシールデバイス 353 内に設置される。その後、シール可能な空洞部 110 の壁部の熱可塑性材料が、その溶融温度まで急速に熱せられる。そのポリマーが溶融温度まで熱せられるべき速度は、上記で本明細書に組み込まれた米国特許第 3,929,943 号に詳細に記載されているように、ポリマーの固有粘度、シール可能な空洞部 110 の壁部の厚さおよび直径によって決まる。加熱の最大期間は、約 1 秒～約 30 秒、または 5 秒～約 20 秒、または約 10 秒～約 15 秒でありうる。ヒートシールデバイスは、タンクステン電球または石英灯などの高強度ラジエントヒーター (high-intensity radiant heater) でありうる。代替的に、誘導加熱器または超音波加熱器、または当業界で既知の任意の他の手段などのマイクロ波加熱器が利用されうる。溶融温度は、約 200 ~ 約 350 でありうるが、流体吸引／分配用部材 100 の熱可塑性特性によって決まる。ヒートシール可能な空洞部 110 の壁部が熱せられた後、その壁部は、プレス 357 によって方向 362 にプレスされ、壁部を共に押し付けて開口端部をシールする。バージョンでは、プレス 357 の端部は、流体吸引／分配用部材 100 のインプットポート 108 を覆うように嵌まるカップ 364 の形態に成形されており、インプットポート 108 を融合および成型してシールされた端部 355 にすることを容易にする。バージョンでは、金属プレス 357 は、適切な溶融温度まで熱せられ、シール可能なインプットポート 108 に直接適用される。シール後、インプットポート 108 は、融合された熱可塑性材料の凝固化を促進するために急速に冷却され、ゆえに密閉式にシールされた流体容器またはキュベットを生成する。その後、プレス 357 および計量デバイス 320 は、取り外される。

30

【0081】

図 3E ~ 図 3G を参照すると、キャップ 367 は、インプットポート 104 を覆うように挿入されうる。その後、流体吸引／分配用部材 360 は、臨床分析器の遠心分離機の固定角ローターまたはスイング・バケット・ローター内にロボットにより設置され、垂直軸 365 の周りで方向 370 に回転させられる。ポート 355 は、密閉式にシールされ、前述されたヒートシール処置により圧力抵抗性にさせられる。それにより、吸引されたサン

40

50

プル 345 が垂直軸 365 の周りを遠心分離している間、サンプル用空洞部 106 内部に留まることを確実にする。吸引されたサンプル 345 の微粒子相に働く遠心力の結果、サンプル内部の粒子が流体吸引 / 分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 の底部で蓄積してペレット 375 になる。遠心分離後、閉ざされたキャップ 367 は取り外されて、サンプルの上澄み 380 が臨床分析器の「湿式」および / または「乾式」化学構成要素のいずれかへの提供のために収集される。

【0082】

シールされる流体吸引 / 分配用部材 100 はまた、流体吸引 / 分配用部材 100 内部の流体内容物の光学的試験を可能にする透明な塑性材料から作られてもよい。サンプルの流体内容物の光学的読取 (optical reading) に関する詳細は、米国特許第 6,013,528 号、および同第 5,846,492 号にさらに詳細に記載されている。これにより、これら特許の各々の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。一例では、流体吸引 / 分配用部材の壁部は、蛍光リガンドの励起に必要とされる波長の電磁放射線、および、続く蛍光発光に特徴的な波長の電磁放射線を透過させることができる。

【0083】

別のバージョンによれば、流体吸引 / 分配用部材 100 は、本明細書で定められたような分離障壁材料で予め装填されていてよく、この分離障壁材料は、例えば遠心分離といった粒子分離の間、サンプルの液体相からの微粒子相の分離を容易にする。

【0084】

当業者は、記載された実施形態は、多くの方法で変更され、かつ依然として本願の意図される範囲に含まれることができると認識するであろう。例えば、本明細書に記載される流体吸引 / 分配用部材 100 は、ある連続の一部として使用ことができ、第 2 流体吸引 / 分配用部材 100 が、第 1 流体吸引 / 分配用部材 100 で処理された、遠心分離されたサンプルの上澄み 380 を収集するために使用される。例えば、患者由来の血液をヘパリン化したもののなどのサンプルが、第 1 流体吸引 / 分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 の中に吸引されうる。シール可能な空洞部 106 のシール後、一定分量が、遠心分離され、サンプル用空洞部 106 の底部で血液細胞をペレットにする。その後、第 2 流体吸引 / 分配用部材 100 が、第 2 流体吸引 / 分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 の中に血清上澄み 380 を吸引するために使用されうる。第 2 流体吸引 / 分配用部材 100 のシール可能な空洞部 110 のシールは、追加の処理のために臨床分析器の湿式 / 乾式構成要素までロボットにより運搬されうる反応容器を作り出す。一バージョンでは、流体吸引 / 分配用部材 100 は、臨床分析のための 1 種類以上の試薬でサンプル用空洞部を予め装填することを可能にする管部 320 を有する計量機構 350 に取り付けられてよく、この試薬とは、例えば、凝集用試薬、すなわち抗ヒト免疫グロブリン (クームス試薬)、または血液型検査のための他の試薬である。サンプルを試薬と混合することは、適當な容器への吸引および分配を繰り返すことによって達成され、続いて、さらなる処理のために流体吸引 / 分配用部材 100 のサンプル用空洞部 106 の中に均質化された混合物を吸引することができる。

【0085】

十分な技能を有する者には容易に明らかとなるであろうが、さらに詳細に記載されるように、以下の記載は例示であり、したがって、例えば、ラテックスまたはアガロースビーズおよび同様のものなどの様々な粒子に取り付けられる分子をリガンド結合することを含むイムノアッセイの処理のために、流体吸引 / 分配用部材 100 を使用する可能性がある。免疫グロブリン分子に結合し、粒子に共有結合されうる、例えばプロテイン A、プロテイン G、プロテイン A / G、Kappalock といった、多くのリガンドが知られている。一実施形態では、粒子は、例えばリガンド結合する存在物を表すバクテリオファージに結合されうる（例えば米国特許第 6,979,534 号を参照のこと。これにより、この特許の内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする）。

【0086】

一バージョンによれば、流体吸引 / 分配用部材 100 と共に用いられるアッセイは、磁

10

20

30

40

50

気ビーズなどの磁性粒子を含むことができる。磁性粒子は、サンプルと共にサンプル用空洞部 106 の中に吸引されうる。シール可能な空洞部 110 のシール後、粒子は、遠心分離がない場合、サンプル用空洞部に隣接して強力な磁石を単に配することにより、前述されたように、サンプルの残りの部分から分離される。細胞分離などの目的のために、細胞に磁性を与えることができる多くの方法が当業界で知られている。例えば、ビオチン化された抗体、または特定の細胞型の特徴を示す表面抗原に特異な他のリガンド結合分子と共に、細胞がインキュベートされうる。その後、添加のストレプトアビジン結合磁気ビーズ (Invitrogen/ Dynal Biotech) が、ビオチン化された抗体に結合し、それにより細胞に磁性を与え、したがって磁場を使用した細胞分離を施すことができる。磁気ビーズの制御された運搬の記載は、米国特許第 7,217,561 号に開示されており、これにより、この特許の内容全体を本明細書に組み込んだものとする。本発明に使用される細胞はまた、当業界で既知の標識抗体を使用してタグ付けされてもよい。例えば、標識抗体は、蛍光団結合抗体であってよい。凝集は、凝集された細胞から発光された蛍光の検出によって監視されうる。

【0087】

第 3 実施形態によれば、図 4 (A) および図 4 (B) は、複数のサンプルの、自動制御および高いスループットの分析をより受けやすい流体吸引 / 分配用部材組立体構成を図示している。図 4 (A) は、流体吸引 / 分配用プレート 400 を示しており、この流体吸引 / 分配用プレート 400 上には、96 個の、図 1 の流体吸引 / 分配用部材 100 が、12 個の流体吸引 / 分配用部材 425 を 8 列に並べることにより配列されている。図 4 (B) は、固体支持体 414 に取り付けられた 12 個の流体吸引 / 分配用部材 425 の列 420 を示す、プレート 400 の断面図を描いている。バージョンでは、この取り付けは、可逆的であってよい。吸引 / 分配用部材 425 の各々は、インプットポート 404、固体支持体 414 に取り付けられた管部レセプタクル領域 412、サンプル用空洞部 406、シール可能な空洞部 410、およびシール可能なインプットポート 408 を含む。図 5 は、流体吸引 / 分配用プレート 400 のシール可能なインプットポート 408 が、どのようにマイクロタイタープレート 500 のウェル 510 と整列できるかを図示している。

【0088】

流体吸引 / 分配用部材の流体吸引 / 分配用プレート 400 の上述の構造説明に伴い、第 4 実施形態による流体吸引 / 分配用プレート 400 を使用するサンプル収集および粒子分離に関する方法が次に記載される。

【0089】

図 6 A を参照すると、図 4 (B) の流体吸引 / 分配用部材 425 の列 420 の断面図が描かれており、シール可能なインプットポート 408 がマイクロタイタープレート 500 のウェル 510 と整列させられている。適切なロボット命令が、計量機構 603 に、管部 605 を流体吸引 / 分配用プレート 400 のインプットポート 404 と整列させるように指示する。適切な整列後、計量システムは、管部 605 を、開口インプットポート 404 を通して流体吸引 / 分配用部材 425 の管部レセプタクル領域 412 の中に密閉式に挿入する。

【0090】

図 6 B および図 6 C を参照すると、計量機構はその後、流体吸引 / 分配用部材 425 のシール可能なインプットポート 408 をマイクロタイタープレート 500 のウェル 510 と整列させて、各ウェル 510 内部のサンプル 607 の中にシール可能なインプットポート 408 を浸す。計量機構 603 の管部 605 は、流体吸引 / 分配用部材 425 の各々の内部体積の内部に制御された量の負圧を作り出す。続いて起こる、インプットポート 404 を通る空気 601 の転位が、移動 643 を促進する。この移動 643 とは、定められた分量のサンプル 607 を、流体吸引 / 分配用部材 425 の各々のサンプル用空洞部 406 の中へ移動されることである。各流体吸引 / 分配用部材 425 内部の吸引されたサンプルの分量は、サンプル用空洞部 406 内部の利用可能な体積によって決まる。一例では、サンプル 607 の 0.1 ~ 1000 μL の一定分量が、吸引される。別の例では、サンプル

10

20

30

40

50

607の0.1~300μLの一定分量が、吸引される。さらに別の例では、サンプル607の0.1~50μLが、流体吸引／分配用部材425の各々のサンプル用空洞部406の中に吸引される。

【0091】

次に図6Dを参照すると、シール可能なインプットポート408は、ウェル510内のサンプル607から取り除かれる。ここでも、計量機構603の管部605は、流体吸引／分配用部材425の各々の内部体積の内部に制御された量の負圧を及ぼす。続いて、列402の流体吸引／分配用部材の内部空洞部内部の空気が方向625へ転位することにより、吸引されたサンプル620がサンプル用空洞部406の中へ適切に移動させられ、かつ、シール可能なインプットポート408のヒートシールの前に、測定された量の空気610が、シール可能なインプットポート408を通してシール可能な空洞部410中へ吸引される。この手順は、吸引されたサンプル620の加熱を回避し、確かなシールを確実にする。

【0092】

図6Eに示されているように、シール可能な空洞部410の壁部はその後、ヒートシールデバイス640の列を用いて、適切な溶融温度まで熱せられる。ヒートシール可能な空洞部410の壁部が熱せられた後、その壁部は、プレス630によって方向635にプレスされ、壁部と共に押し付けてシール可能なインプットポート408の開口端部をシールする。バージョンでは、プレス630の端部は、シール可能なインプットポート408を覆うように嵌まるカップ645の形態に成形されており、それにより、図6Fに示されているように、インプットポート408を融合および成型してシールされた端部650にすることを容易にする。バージョンでは、シール可能な空洞部410の壁部の溶融および融合のために、金属プレス630が、適切な溶融温度まで熱せられ、シール可能なインプットポート408に直接適用される。シール後、シール可能なインプットポート408は、融合された熱可塑性材料の凝固化を促進するために急速に冷却され、ゆえに密閉式にシールされた流体容器またはキュベットを生成する。プレス630および管部605はその後、取り外される。

【0093】

図6G～図6Iを参照すると、オプションの蓋660が、流体吸引／分配用プレート400上に設置され、流体吸引／分配用部材のインプットポート404を密閉式にシールする。蓋660は、吸引されたサンプル620が各流体吸引／分配用部材のサンプル用空洞部406から漏れ出すことを防ぎ、また、吸引されたサンプル620の相互汚染を防ぐ。流体吸引／分配用プレート400はその後、遠心分離機の固定角ローターまたはスイング・バケット・ローターの中にロボットにより設置されて、吸引されたサンプル内部の粒子をサンプルの残りの部分から分離するのに必要とされる時間の間、垂直軸365の周りを方向370に回転させられる。遠心分離の終結で、吸引されたサンプル620内部の粒子が、サンプル用空洞部406の底部でペレット670を形成する。蓋660はその後、取り外されて、上澄み680が、収集されて、臨床分析器の湿式／乾式構成要素へ提供されることができる。

【0094】

代替バージョンでは、サンプル用空洞部406は、本明細書に定められたように、分離障壁材料で予め装填されて、遠心分離の間、吸引されたサンプル620の微粒子相を液体相から分離することを容易にすることができます。別のバージョンでは、サンプル用空洞部406は、試薬で予め装填されていてもよく、この試薬とは、例えば、凝集もしくは血液型検査のための試薬、またはイムノアッセイのための、本明細書に定められたような様々な粒子に取り付けられる抗体である。さらに別のバージョンでは、プレートの流体吸引／分配用部材の内部の吸引されたサンプル620は、磁性粒子を収容し、この磁性粒子は、当業界で周知のプロトコルにしたがって、このプレートを強力な磁石の上に設置することにより、吸引されたサンプル620の残りの部分から分離されうる。

【0095】

10

20

30

40

50

前記されたように、流体吸引／分配用部材のプレート内のサンプルの、本明細書に記載された処理は、救急手当施設でのS T A Tサンプルを迅速に処理するための自動化を特に受けやすい。サンプル処理は、臨床分析器の専用コンピュータ構成要素において動作する適切なソフトウェア・プログラムによって制御されうる。バージョンでは、流体吸引／分配用部材のプレートの固体支持体414は、ロボットによる扱いを容易にするための付属物、および遠心分離用の適切なアダプターをさらに含む。

【0096】

本明細書における開示は、本開示の1つ以上の流体吸引／分配用部材を有するパッケージ・ユニットを含み、いくつかの実施形態では様々な試薬の容器を含む、キット形式をも提供する。キットはまた、以下のアイテムの1つ以上を収容してもよい：緩衝液、使用説明書、および、陰性対照または陽性対照。キットは、本明細書に記載された方法を実行するために適する比率で一緒に混合される試薬の容器を含んでもよい。試薬容器は好ましくは、本方法を実行するときに測定ステップを不要にする単位量で試薬を収容する。キットは、試薬で予め装填された流体吸引／分配用部材をさらに含んでもよい。

10

【0097】

本発明は、その好適な実施形態を参照して特に示され記載されてきたが、以下の添付の特許請求の範囲によって網羅される発明の意図される範囲から逸脱することなく、形態および詳細における様々な変更が施されることは、当業者によって理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0098】

20

【図1】図1は、一実施形態にしたがって作られた流体吸引／分配用部材の断面図を示している。

【図2】図2は、図1の流体吸引／分配用部材のキャップの動きを図示している。

【図3A】図3Aは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図3B】図3Bは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図3C】図3Cは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図3D】図3Dは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

30

【図3E】図3Eは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図3F】図3Fは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図3G】図3Gは、第2実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図1の流体吸引／分配用部材の連続断面図を示している。

【図4】図4(A)は、第3実施形態にしたがう流体吸引／分配用部材のアレイを含む流体吸引／分配用プレートの図を示している。図4(B)は、図4(A)のプレートの流体吸引／分配用部材の列の断面図を示している。

40

【図5】図5は、マイクロタイタープレートとの、図4(A)の流体吸引／分配用部材のアレイの整列を図示している。

【図6A】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引／分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

【図6B】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引／分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

【図6C】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引／分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

【図6D】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引／分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

50

【図6E】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引/分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

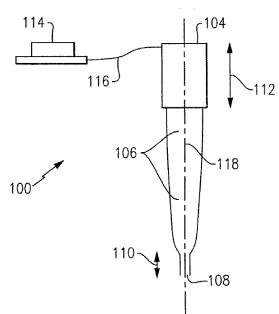
【図6F】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引/分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

【図6G】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引/分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

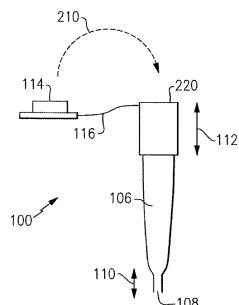
【図6H】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引/分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

【図6I】第4実施形態にしたがうサンプル収集および遠心分離の方法を表す、図4(A)の流体吸引/分配用部材のアレイの連続断面図を示している。

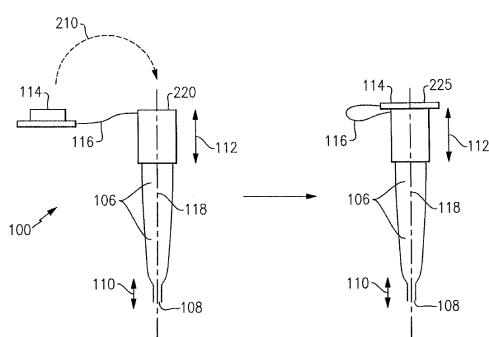
【図1】



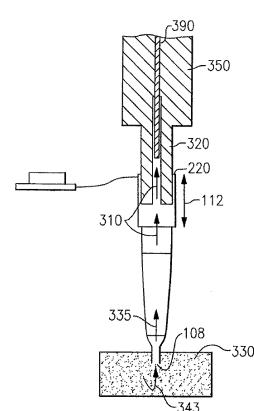
【図3A】



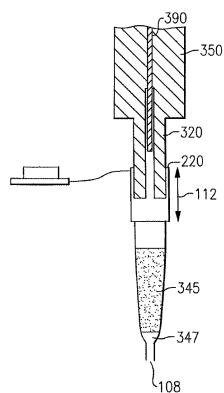
【図2】



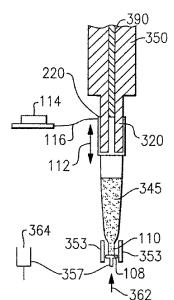
【図3B】



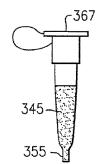
【図3C】



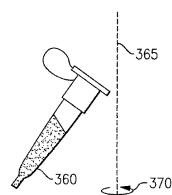
【図3D】



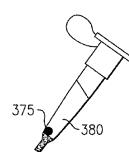
【図3E】



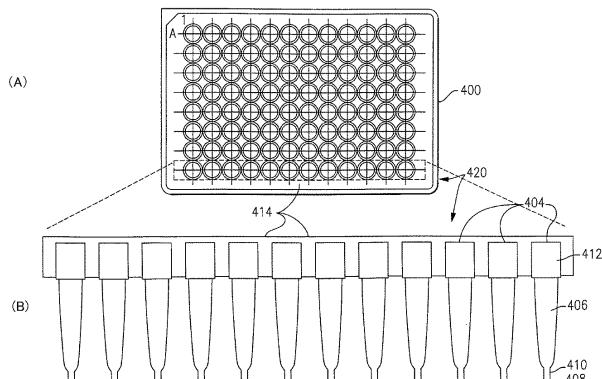
【図3F】



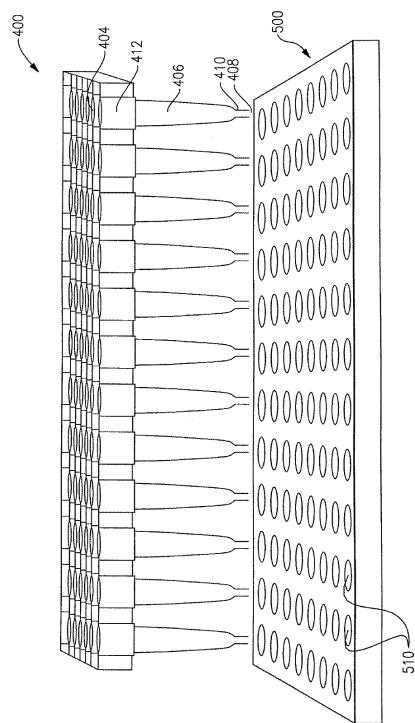
【図3G】



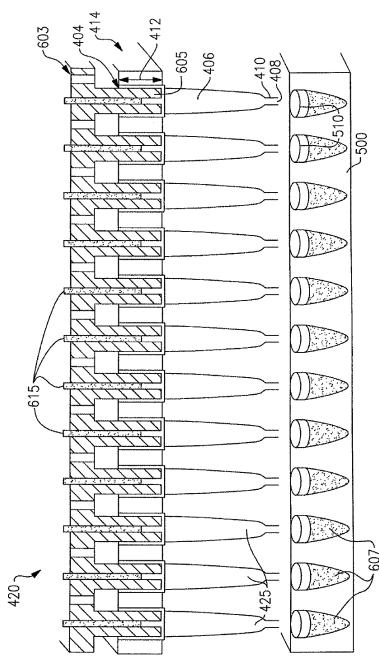
【図4】



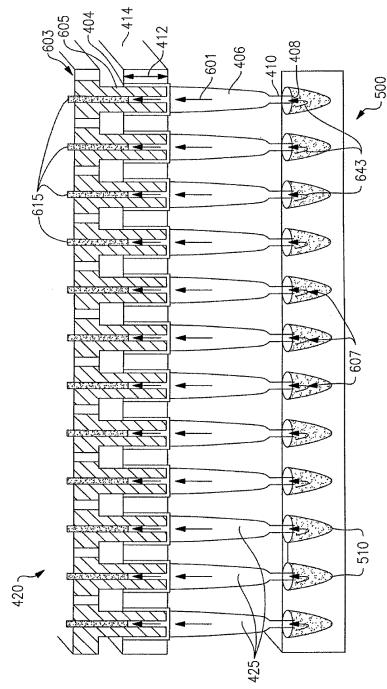
【図5】



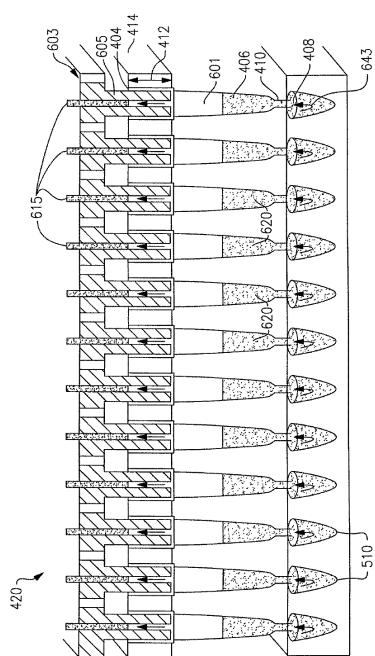
【図 6 A】



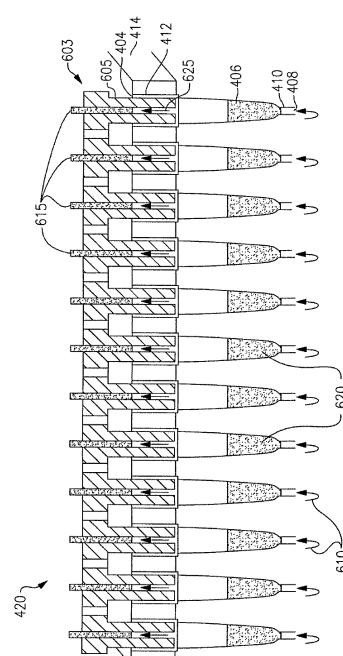
【図 6 B】



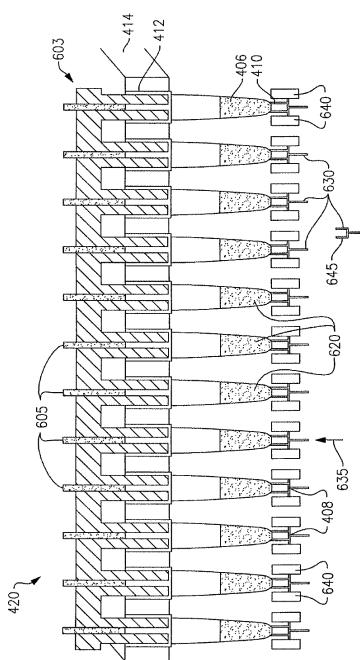
【図 6 C】



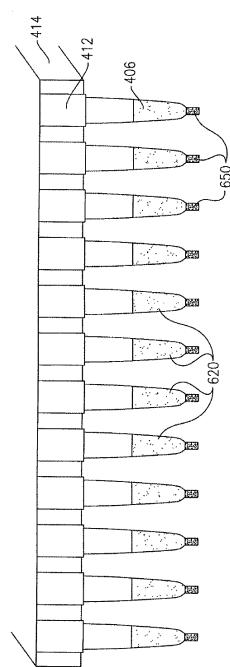
【図 6 D】



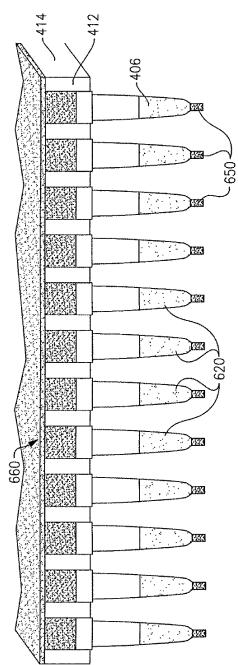
【図 6 E】



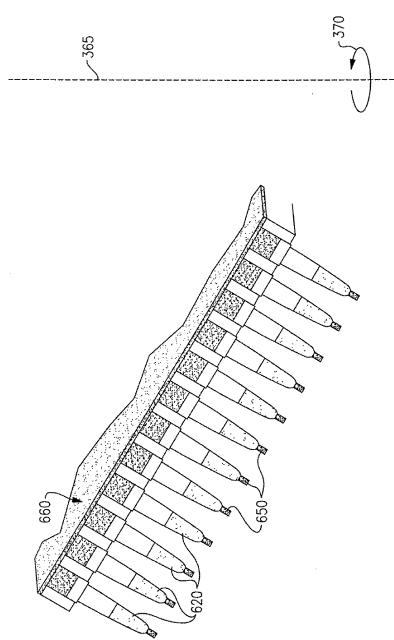
【図 6 F】



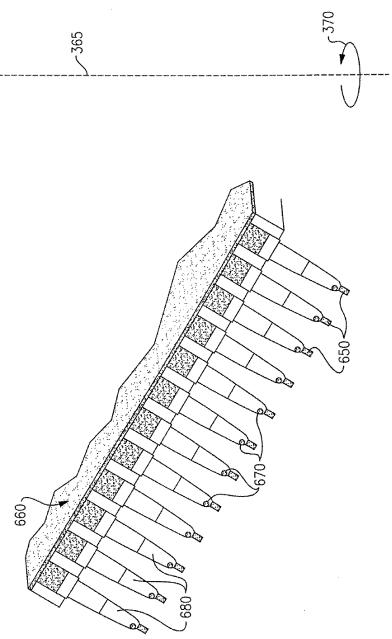
【図 6 G】



【図 6 H】



【図6Ⅰ】



フロントページの続き

(72)発明者 デビッド・エイ・ヘブナー

アメリカ合衆国、14450 ニューヨーク州、フェアポート、イースト・ポイント 119

合議体

審判長 郡山 順

審判官 松本 隆彦

審判官 高見 重雄

(56)参考文献 特開平7-83936(JP,A)

特開2002-196011(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N1/00-1/44

G01N33/48-33/98

G01N35/00-37/00

B01L1/00-11/00

B04B5/02