

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-105643

(P2019-105643A)

(43) 公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
 GO 1 N 33/49 (2006.01) GO 1 N 33/49 Z 2 GO 4 5

審査請求 有 請求項の数 20 O L 外国語出願 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2019-18047 (P2019-18047)
 (22) 出願日 平成31年2月4日(2019.2.4)
 (62) 分割の表示 特願2015-518357 (P2015-518357)
 の分割
 原出願日 平成25年6月20日(2013.6.20)
 (31) 優先権主張番号 12172828.1
 (32) 優先日 平成24年6月20日(2012.6.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TWEEN

(71) 出願人 514324900
 ファブプロウス ベスローテン・フェンノ
 ートシャップ
 FABPULOUS B. V.
 オランダ、エン・エルー6229 エー・
 フェー マーストリヒト、オクフォルトラ
 ーン、55
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所
 (72) 発明者 エングベルゼン、ディーデリク・ユストウ
 ス・マリー
 オランダ、エン・エルー6229 エー・
 フェー マーストリヒト、オクフォルトラ
 ーン、55

最終頁に続く

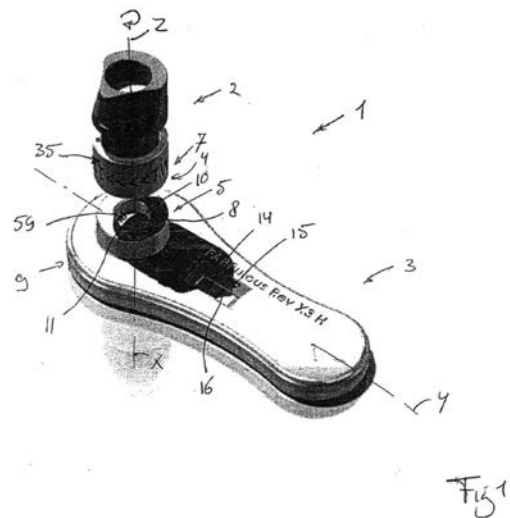
(54) 【発明の名称】 迅速検査装置および方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 血液または血液成分などのヒトまたは動物試料を検査するための検査装置を提供する。

【解決手段】 第1の部品2および第2の部品3を備え、第1および第2の部品は、第1の部品を第2の部品と結合させるために協働する第1および第2の結合要素4, 5を含み、検査装置1はさらに、試料吸収および/または吸着要素を備え、第1の部品は流体貯留部を含み、第2の部品は少なくとも1つのレセプタクルを含み、流体貯留部は、第1および第2の部品が少なくとも第1および第2の結合要素によって互いに接続するか接続させられると、流体貯留部内の液体を吸着および/または吸収要素を通しておよび/または要素に沿って押し出し、血液またはその成分などの試料を吸着および/または吸収要素からレセプタクル内に押し出し、好ましくは第2の部品内の少なくとも1つの試薬16と接触させるように、体積が減少可能である。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血液または血液成分などのヒトまたは動物試料を検査するための検査装置であって、第 1 の部品および第 2 の部品を備え、前記第 1 および第 2 の部品は、前記第 1 の部品を前記第 2 の部品と結合させるために協働する第 1 および第 2 の結合要素を含み、前記検査装置はさらに、試料吸収および/または吸着要素を備え、前記第 1 の部品は流体貯留部を含み、前記第 2 の部品は少なくとも 1 つのレセプタクルを含み、前記流体貯留部は、前記第 1 および第 2 の部品が少なくとも前記第 1 および第 2 の結合要素によって互いに接続するか接続させられると、前記流体貯留部内の液体を前記吸着および/または吸収要素を通しておよび/または前記要素に沿って押し出し、血液またはその成分などの前記試料を前記吸着および/または吸収要素から前記レセプタクル内に押し出し、好ましくは前記第 2 の部品内の少なくとも 1 つの試薬と接触させるように、体積が減少可能である、検査装置。

10

【請求項 2】

前記第 1 の部品には、その第 1 の端にまたは第 1 の端の近傍に前記第 1 の結合手段が設けられ、前記吸着および/または吸収要素は、前記第 1 の端にまたは前記第 1 の端の近傍に設けられ、前記流体貯留部は、前記吸着および/または吸収要素の前記第 1 の端と反対側に設けられる、請求項 1 に記載の検査装置。

【請求項 3】

前記第 1 および第 2 の結合要素は、前記第 1 の部品の第 1 の端が前記第 2 の部品のチャネルの入口の上方に位置決めされるように、前記第 1 の部品を前記第 2 の部品に対して解放可能に位置決めするように設計され、前記チャネルの内部に、少なくとも 1 つのフィルタが、前記入口内に、または前記入口と前記少なくとも 1 つの試薬との間に設けられる、請求項 1 または 2 に記載の検査装置。

20

【請求項 4】

前記流体貯留部は、チャンバと、前記貯留部の体積を減少させるために前記チャンバに対して可動のプランジャとを含み、少なくとも 1 つの前記吸着および/または吸収要素に向かって開口する出口が前記貯留部に設けられる、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

【請求項 5】

前記第 1 の部品にグリップが設けられ、前記グリップは、少なくとも前記チャンバおよび/または前記プランジャを含む前記第 1 の部品のハウジング部上でまたはハウジング部の周りに回転可能であり、前記グリップを回転させると、前記プランジャが前記チャンバに対して移動し、前記体積を減少させる、請求項 4 に記載の検査装置。

30

【請求項 6】

前記グリップに、少なくとも 1 つの歯と、前記歯のためのガイドトラックを有する前記ハウジング部とが設けられ、またはその逆であり、前記ガイドトラックは、前記グリップを回転させると、前記グリップが直線方向に強制的に移動するように、好ましくは前記吸着および/または吸収要素に向かってまたは当該要素から離れるように移動するように延在する、請求項 5 に記載の検査装置。

【請求項 7】

前記第 2 の部品は、好ましくは縦方向を有する検査ストリップを含み、前記少なくとも 1 つの試薬は前記ストリップ内または前記ストリップ上に供給され、前記ストリップは、前記第 2 の部品の外側から少なくとも部分的に視認可能であり、好ましくは、前記ストリップの少なくとも一部は前記少なくとも 1 つの試薬を含む、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

40

【請求項 8】

前記第 1 の部品は第 1 の縦方向を有し、前記第 2 の部品は第 2 の縦方向を有し、前記第 1 および第 2 の縦方向は、0 または 180 度とは異なる、好ましくは実質的に 90 度の相対角度で延在する、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

【請求項 9】

50

前記第 1 の部品は、実質的に円筒形の部品を含むか当該部品によって形成される第 1 の結合要素を有し、前記第 2 の部品は、前記第 2 の縦方向に対して実質的に垂直に延在して前記第 1 の結合要素とのロック、好ましくは少なくとも形状ロックおよび/または圧入ロックを形成する少なくとも部分的に円形の壁を含む第 2 の結合要素を有し、それによって、前記第 1 の縦方向において前記第 1 の結合要素を前記第 2 の結合要素に挿入して、前記第 1 の部品を前記第 2 の部品と結合させることができる、請求項 8 に記載の検査装置。

【請求項 10】

前記第 1 の部品は、前記貯留部を封止するシールを含み、前記第 1 の部品に、前記シールを突き刺すか破裂させるための要素が設けられ、それによって、前記貯留部と前記吸着および/または吸収要素との間に流体接続が形成される、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

10

【請求項 11】

前記第 1 および第 2 の部品は前記第 1 および第 2 の結合要素によって結合され、前記貯留部が最大減少体積位置にあるとき、前記吸着および/または吸収要素、ならびに前記要素と前記少なくとも 1 つの試薬との間に設けられたフィルタを介して、前記貯留部と前記少なくとも 1 つの試薬との間に流体接続が設けられ、前記流体接続は、前記貯留部からの流体、およびそこに含まれる試料成分、好ましくは少なくとも血漿で実質的に完全に充填され、前記フィルタは好ましくは、前記少なくとも 1 つの試薬と接触する前に前記血液から少なくとも血球を濾過するのに適したフィルタである、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

20

【請求項 12】

血液から少なくとも血球を、または試料から粒子を濾過するためのフィルタが設けられ、前記フィルタは、シングル、ダブル、または多層フィルタである、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

【請求項 13】

前記第 1 の部品は、前記貯留部を開けるための、かつ前記貯留部から液体を押し出すために前記貯留部の体積を制御して減少させるためのメカニズムを含む、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

【請求項 14】

血液試料を採取するための血液吸収および/または吸着要素と、好ましくは前記試料から要素を濾過して取り除くためのフィルタとを備え、前記血液吸収および/または吸着要素ならびに前記フィルタの少なくとも一方に、検査ストリップ上、検査ストリップ内または検査ストリップの前記試料の成分および/または成分と反応する反応成分が供給される、好ましくは請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の検査装置。

30

【請求項 15】

血液またはその成分などのヒトまたは動物試料を検査する方法であって、ある量の試料が、要素内および/または要素上で吸着および/または吸収され、前記要素は、片側が、液体、特に溶媒または希釈剤が入った貯留部に接続され、前記要素は、少なくとも 1 つの試薬およびフィルタを含むチャンネルに接続され、前記貯留部は、前記貯留部内の前記液体が前記要素を通しておよび/または前記要素に沿って少なくとも部分的に押し出され、その内部および/またはその上に供給された前記試料を溶解および/または希釈し、そのように希釈および/または溶解された前記試料を前記フィルタを通して少なくとも部分的に押し出すように体積が減少し、前記フィルタにおいて、少なくとも細胞が、好ましくは少なくとも血球が濾過して取り除かれ、前記フィルタを通過する希釈および/または溶解された前記試料の部分は、前記少なくとも 1 つの試薬と少なくとも部分的に接触する、方法。

40

【請求項 16】

血液を吸着および/または吸収するための前記要素は、前記貯留部に隣接して、検査装置の第 1 の部品に含まれ、前記要素は血液で実質的に飽和され、その後、前記第 1 の部品が、前記少なくとも 1 つの試薬を含む前記装置の第 2 の部品に接続され、その後、前記貯

50

留部の体積が減少し、前記液体を前記貯留部から前記要素を通して、前記第2の部品内にかつ前記第2の部品を通して押し出し、前記少なくとも1つの試薬と接触させる、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

検査用のヒトまたは動物試料を調製するための方法であって、ある量の試料が、要素内および/または要素上で吸着および/または吸収され、前記要素は、片側が、液体、特に溶媒または希釈剤が入った貯留部に接続され、前記要素は、少なくとも1つの試薬およびフィルタを含むチャンネルに接続され、前記貯留部は、前記貯留部内の前記液体が前記要素を通しておよび/または前記要素に沿って少なくとも部分的に押し出され、その内部および/またはその上に供給された前記試料を溶解および/または希釈し、そのように希釈および/または溶解された前記試料を前記フィルタを通して少なくとも部分的に押し出すように体積が減少し、前記フィルタにおいて、少なくとも細胞が、好ましくは少なくとも血球が濾過して取り除かれ、前記フィルタを通過する希釈および/または溶解された前記試料の部分は、保管および/または輸送用のレセプタクルに受けられる、方法。

10

【請求項18】

部品キットであって、

希釈液を有する第1の部品と、

検査ストリップを有する第2の部品と、

前記希釈液で希釈された血液試料から血球を濾過するためのフィルタとを備え、前記フィルタは、前記第1もしくは第2の部品内に、またはこれらの部品の一方と結合するための別個の要素として設けられ得、少なくとも血漿は前記フィルタを通過可能であるが血球は前記フィルタを通過不可能であり、前記部品キットはさらに、

20

既知の量の血液をサンプリングする可能性を提供する吸着および/または吸収要素を備え、前記要素は、前記第1もしくは第2の部品内に、またはこれらの部品の一方と結合するための別個の要素として設けられ得、これによって、前記血液の構成要素が、前記要素を通過した前記希釈液によって希釈され得る、部品キット。

【請求項19】

前記吸収および/または吸着要素に、反応成分が、特に前記検査ストリップ上、前記検査ストリップ内または前記検査ストリップの前記試料の成分および/または成分と反応する成分が供給される、請求項18に記載の部品キット。

30

【請求項20】

少なくとも2つの吸収および/または吸着要素に異なる反応成分が供給される、請求項19に記載の部品キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明は、血液を検査するための検査装置に関する。発明はさらに、血液を検査するための方法に関する。発明は特に、血液の迅速な検査のためのそのような装置および方法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

欧州特許出願公開第2283360号には、人の指に行った穿刺から吸収される血液をスポンジに染み込ませる、血液用の迅速検査装置が開示されている。スポンジは、ある量の希釈剤が内部に供給される円筒ホルダに挿入され、血液はスポンジから洗い流されて希釈される。次に、自身の自由端にフィルタを有するシリンダにプランジャが挿入される。プランジャがシリンダに圧入されると、希釈血液が少なくとも部分的にフィルタを通過してプランジャ内の空間に押し込まれる。フィルタは、血漿がフィルタを通過し、かつ赤血球が保持されるように、希釈血液から血球を濾過するように設計される。プランジャ内には、血漿と接触するための試薬が供給される。シリンダおよびプランジャは、試薬との反応がある場合、当該反応をシリンダを通して見ることができるよう透明である。次に、内

50

部プランジャがプランジャ内に押し下げられ、止め具がフィルタの開口に押し込まれて当該開口を閉じる。

【0003】

この公知の装置は、構成および使用が複雑である、高価である、ならびに血液をフィルタに押し通すことの制御が困難である、という不利点を有する。この装置は、高過ぎる圧力で血液をフィルタを通して圧することができ、これは血球に対する高剪断力に繋がり、濾過後に得られる血清が汚染され得る。この公知の装置のさらなる不利点は、結果が不一致であり得ることであり、これは、少なくとも、ユーザ間の変動および全血試料の濾液の不一致の結果であると思われる。

【0004】

米国特許出願公開第2004/0014203号は、緩衝液容器と、端を有する検査ストリップと、検査ストリップの当該端を保持するフィルタとを含む試料検査装置を開示している。組立てられた状態でフィルタおよび検査ストリップを保持する検査ストリップ容器が設けられる。試料を保持するための試料収集器が設けられ、これも緩衝液容器を含む。緩衝液容器が圧縮されると、緩衝液容器の弱まった部品が機能しなくなり、緩衝液が試料と接触し、その後、管腔を通過してフィルタに流れ、フィルタを通過して検査ストリップに流れる。試料を有する緩衝液がフィルタを通して抜き取られるように、フィルタは検査ストリップと直接接触している。この公知の装置では、フィルタを通る希釈試料の流れは、受動的な毛細管流動によるものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示の目的は、血液および/またはその成分等のヒトまたは動物試料を検査するための代替の装置、特に迅速検査装置を提供することである。本開示の目的は、使いやすい装置を提供することである。本開示の目的は、検査装置であって、検査装置内の圧力上昇、および血液等の試料の濾過を適切に制御して、一致した出力および検査結果をもたらすことができる検査装置を提供することである。

【0006】

ある局面では、本開示の検査装置は、第1の部品および第2の部品を含み、第1および第2の部品は、第1の部品を第2の部品と結合させるために協働する第1および第2の結合要素を有することを特徴とし得る。装置はさらに、試料吸収および/または吸着要素を含み、要素は、たとえば、第1もしくは第2の部品内に、または第1および第2の部品同士の間別の部品内に設けられ得る。第1の部品は、流体貯留部を含む。第2の部品は、フィルタから濾液を受けるための少なくともレセプタクルを含み、少なくとも1つの試薬を有利に含み得る。流体貯留部は、流体貯留部内の液体を吸着および/または吸収要素を通しておよび/または要素に沿って押し出し、血液またはその成分等の試料を吸着および/または吸収要素からフィルタおよび濾液を通してレセプタクル内に押し出すように、体積が減少可能である。設けられた場合、第1および第2の部品が少なくとも第1および第2の結合要素によって互いに接続するか接続させられると、濾液が第2の部品内の少なくとも1つの試薬と接触させられ得る。吸着および/または吸収要素は、好ましくは、たとえば指の穿刺からのたとえば血液等の試料を受ける位置にある第1の部品に含まれる。

【0007】

発明の装置は、流体を要素に押し込み、および/または要素に押し通し、血液がフィルタに押し通される前に血液を溶解および/または希釈することができる。これによって、試料、特に血球、特に赤血球を傷付けるリスクが低下し得る。貯留部、特に貯留部の体積を減少させ、それによって要素を通過する流体の量を規定する構成、および要素が、フィルタを通過する血液および流体等の試料の特定量を規定し、希釈係数が規定される。これによって、試薬との反応の精度が向上し得る。

【0008】

別の局面では、開示の装置は、第1の部品が、貯留部を開けるための、かつ貯留部から

10

20

30

40

50

液体を押し出すために貯留部の体積を制御して減少させるためのメカニズムを含むことを特徴とし得る。制御メカニズムは、流体に及ぼされる圧力が高くなり過ぎるのをよりよく防止する。メカニズムは、たとえば、グリップの回転を装置の一部の平行移動に変えて貯留部の体積を減少させる協働要素を含み得る。驚くべきことに、そのような変換メカニズムによって、貯留部の体積のあまりにも早い減少が防止され得る。

【0009】

さらに別の局面では、開示に係る装置は、第1の部品が、貯留部を封止するシールを含み、第1の部品に、シールを突き刺すか破裂させるための要素が設けられ、それによって、貯留部と吸着および/または吸収要素との間に流体接続が形成されることを特徴とし得る。

10

【0010】

シールは、シールを突き刺すか破裂させる前に貯留部内の流体が貯留部を出ることができないように、貯留部を閉止する。これによって、たとえば要素が所定位置にない時、または第1の部品が第2の部品に適切に接続されていない時に、流体が第1の部品をあまりにも早く出ることが防止される。さらに、これによって、使用前に、装置を、特に第1の部品を容易に保管することができる。

【0011】

さらなる局面では、本開示は、血液等のヒトまたは動物試料を検査するための、または検査のために調製するための方法であって、血液等のある量の試料が、要素内および/または要素上に吸着および/または吸収され、要素は、片側が、液体、特に試料のための溶媒または希釈剤、たとえば血液のための希釈剤が入った貯留部に接続されることを特徴とし得る。そして、要素は、希釈試料または濾液の保管および/または輸送用のレセプタクルに、または少なくとも1つの試薬および/またはフィルタを含むチャンネルに接続される。貯留部は、貯留部内の液体が要素を通しておよび/または要素に沿って少なくとも部分的に押し出され、その内部および/またはその上の試料を溶解および/または希釈するように、体積が減少する。そのように希釈および/または溶解された試料は少なくとも部分的にフィルタに押し通され、フィルタにおいて、特定の血球、特に赤血球等の少なくとも特定の細胞が濾過して取り除かれる。濾液としてフィルタを通過する希釈および/または溶解された試料の部分は次に、少なくとも1つの試薬と少なくとも部分的に接触させられて、試薬と反応し得る。これは、フィルタを過ぎてチャンネルに接続される部品において直接なされてもよいし、またはそれとは別個になされてもよい。そのために、濾液は、たとえば、検査用の場所に送られる容器等のレセプタクルに受けられてもよいし、後の参照用に保管されてもよいし、または他の方法で、チャンネルを含む部品とは別個に処理されてもよい。

20

30

【0012】

好ましい実施形態では、少なくとも1つの試薬が装置の第2の部品内の材料のストリップ内またはストリップ上に供給され、ストリップは、フィルタに、または少なくともフィルタが設けられるチャンバに接続される。ストリップは任意の好適な材料からなり得、たとえば、希釈流体の組合せを少なくとも1つの試薬に輸送する材料である吸収材料からなり得る。材料は、流体と試薬との反応時間を規定するために、ストリップに沿った流体の輸送速度を少なくとも部分的に規定し得る。材料は、たとえば、試薬との正確な反応をよりよく確保するために、流体の組合せから構成要素をさらに分離し得る。

40

【0013】

本開示のある局面では、検査装置に、血液試料を採取するための試料採取要素、特に血液吸収および/または吸着要素と、好ましくは試料から要素を濾過して取り除くためのフィルタとが設けられ得、血液吸収および/または吸着要素ならびにフィルタの少なくとも一方に、検査ストリップ上、検査ストリップ内または検査ストリップの試料の成分および/または成分と反応する反応成分が供給される。そのような反応成分は、たとえば、試薬、薬剤、共役剤または遮断剤であり得る。

【0014】

50

本開示のさらなる説明において、迅速検査用の装置および方法の実施形態を図面を参照して以下に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】第1および第2の部品が分離した状態の、検査装置の実施形態の斜視図である。

【図2】第1および第2の部品が結合状態にあり、貯留部が第1の位置にある、図1の装置の断面図部分である。

【図3】第1および第2の部品が結合状態にあり、貯留部が第2の減少体積位置にある、図2と比較し得る装置の断面図部分である。

【図4】部分的に透明な、図2の位置にある装置の斜視側面図部分である。

10

【図5】部分的に透明な、図3の位置にある装置の斜視側面図部分である。

【図6】指から血液を吸着および/または吸収する工程における装置の第1の部品の斜視図である。

【図7】第1の位置にある、開示の装置の代替の実施形態の断面図である。

【図8】グリップおよび貯留部が第1の位置にある、代替の実施形態の斜視側面図および断面図である。

【図9】グリップおよび貯留部が中間位置にある、図8の実施形態の斜視側面図および断面図である。

【図10】グリップおよび貯留部が第2の減少体積位置にある、図8および図9の実施形態の斜視側面図および断面図である。

20

【図11a】第1および第2の部品が結合状態にあり、貯留部が第1の位置にある、図1の装置の他の実施形態の断面図である。

【図11b】第1および第2の部品が結合状態にあり、貯留部が第2の減少体積位置にある、図11aの装置の断面図部分である。

【図12】図11の装置の第1の部品およびレセプタクルを有する断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本説明では、本発明の実施形態は一例として開示されるに過ぎない。それらは、請求項に記載の発明の範囲をいずれかの方法または形態に限定すると決して理解されるべきではない。本説明では、同一または同様の要素または特徴は、同一または同様の参照符号で示される。本説明では、異なる部品または要素を、装置の部品として、または検査のための方法で使用すると説明する。しかし、これらの部品および要素は個別に完全に開示されているとも考えられるのに対して、これらの部品または要素の異なる組合せも本明細書に開示されていると考えられる。

30

【0017】

本説明では、血液検査に関する装置および方法を説明し、血液は、赤血球の少なくとも大部分、好ましくは実質的にすべてを血液から取り出すために濾過される。フィルタは、血小板または白血球等の他の要素が、赤血球とともにまたは赤血球の代わりに血液から取り出されるまたは取り出され得るように選択され得る。さらに、他のヒトまたは動物試料が本明細書に開示される装置および/または方法において用いられてもよい。血液は一例として説明されるに過ぎない。

40

【0018】

本説明では、血液等の試料が、フィルタに押し通される前に流体で希釈されて、少なくとも1種類の細胞、特に赤血球を濾過して取り除く装置および方法を説明する。好ましくは、試料、特に血液が、要素からおよび/または要素の外に洗い流され、要素内および/または要素上に吸着および/または吸収され、要素はたとえばスポンジ状要素であるがこれに限定されない。好ましくは、流体は、当該要素に押し込まれるおよび/または押し通される前に、または当該要素に押し込まれるおよび/または押し通されるために加圧され、血液を希釈する。流体は、希釈剤とも称される希釈液であってもよいし、または採取した試料を検査するための溶媒であってもよい。要素は好ましくは、血液、特に全血等の予

50

め定められた量の試料を受けることができる要素、たとえばスポンジ状要素、毛細管要素等であり、流体がこれを通し得る。吸着および/または吸収は、要素に対する圧力差を生じさせることによって、および/または、当該要素内のおよび/または当該要素を通る毛細管効果によって、および/または、血液等の試料と要素との可逆な化学および/または物理結合によって、血液等の試料を受けるとを含むが、これに限定されないと理解されるべきである。

【0019】

図1は、迅速な血液検査を行なうための装置1を示す。装置1は第1の部品2および第2の部品3を含み、これらは、第1の部品2の第1の結合要素4および第2の部品3に設けられた第2の結合部品5によって互いに結合され得る。図1に示される実施形態では、第1の結合要素は、第2の部品2の第1の端7における円筒要素6であるか円筒要素6を含み、この円筒部は縦軸Zを有する。本実施形態における第2の結合要素5は、第2の部品3の縦方向の一方端9にまたはその近傍に形成された実質的に円筒形の壁8によって形成されるか壁8を含む。壁8は、第1の縦軸Xを有する実質的に円筒形の開口59を囲む。第2の部品3は、以下に説明するように、第1の部品から濾液等の希釈試料の少なくとも一部を受けるとするためのレセプタクルであるかレセプタクルを含む。

10

【0020】

図1～図6および図8～図10に示される実施形態では、第2の部品3は実質的に板状であり、第1の縦軸Xに対して実質的に垂直に延在する第2の縦軸Yを有する。開口は、開放側11と反対側に底部10を有する。底部10には、内部にフィルタ12が配置される出口開口が設けられる。フィルタ12の底部10と反対側において、第2の縦方向Yに延在するチャンネル13がフィルタ12に接続する。チャンネル内には、たとえば側方流動アッセイから一般的に公知である材料からなるストリップ14が設けられ、当該材料は、たとえば、公知の検査ストリップ等においてクロマトグラフィ用途で用いられる吸収材料であってもよい。一例として、材料はたとえば、たとえば米国ミリポア社(Millipore)が提供するガラスおよび/またはセルロース繊維であってもよいし、および/または、たとえばザルトリウス社(Sartorius)が提供する、厚みが140～170μmで多孔率が90～135秒/4cmのニトロセルロースであってもよい。第2の部品3には、チャンネル13およびストリップ14に開口するウインドウ15が設けられてもよい。ウインドウ15は、第2の結合要素5から間隔を空けられている。ウインドウ15の位置には、少なくとも1つの試薬16がストリップ14内および/またはストリップ14上に供給され、少なくとも1つの試薬16と接触する血液の成分のいずれの反応も、当該少なくとも1つのウインドウ15を通して見ることができる。

20

30

【0021】

第1の部品2内に、血液吸収および/または吸着要素17が設けられる。この要素17は、たとえば、ある量の血液、特に全血を吸収するための開細胞、孔等を有する人工要素であるがこれに限定されないスポンジ状要素17によって形成され得るかスポンジ状要素17を含み得る。好ましくは、要素17の材料の種類および体積は、要素17が所定量の全血を吸収可能であるように選択される。本実施形態における要素17は、円筒部6の内部で、第1の部品2の第1の端7に位置決めされる。要素17の表面18は、図6に見られるように、血液Bがたとえば指19の穿刺から要素17によって直接吸着され得るように、第1の部品2の端部を形成し得、当該端7に自由に位置し得る。または、血液は、バイアル等の異なる血液源から吸収されてもよい。第1の部品2が第2の部品3に挿入され、第1および第2の結合要素4,5がたとえば図2および図3に示されるように結合されると、要素17がフィルタ12の真上に、好ましくはフィルタ12にごく接近して、またはさらにはフィルタ12と接触して位置決めされる。第1の要素4はたとえば第2の要素5に圧入されてもよいし、またはその逆でもよい。

40

【0022】

本実施形態では、要素17は第1の部品2内に固定される。または、要素17は、血液が染み込んだ後に第1の部品2に挿入されてもよい。

50

【 0 0 2 3 】

第1の部品2は、要素17の自由面18と反対の方を向く要素17の側に流体貯留部20を含み、第1および第2の部品2, 3が適切に接続されると、当該貯留部20からの流体はすべて、要素17およびフィルタ12を通らなければ第1の部品を出ることができない。貯留部20は、貯留部20内のある量の流体21を要素17およびフィルタ12を通して押し出すために、体積が減少可能である。これは、貯留部20を出るすべての流体が要素17に押し通され、ゆえに、要素17に吸収された血液がフィルタ12を通過する前に当該血液を希釈するという利点を有する。貯留部20は好ましくは、その自由面18と反対側に設けられる。好ましくは、第1の部品2に、最大体積と最小体積または最大減少体積との間の体積減少を誘導するためのメカニズム23が設けられる。好ましくは、貯留部20内の流体21の体積は、最大体積位置において貯留部が流体で実質的に完全に充填されるように選択される。最大減少体積を規定することによって、要素17に押し通される流体の量がこのように規定され、したがって希釈率が規定される。これによって検査精度が向上し得る。

10

【 0 0 2 4 】

貯留部が最大減少体積位置にあるとき、吸着および/または吸収要素17、ならびに要素17と少なくとも1つの試薬16との間に設けられたフィルタ12を介して、貯留部20と少なくとも1つの試薬16との間に流体接続22が設けられる。流体接続22は、貯留部20からの流体21、およびそれに含まれる血液成分で実質的に完全に充填される。フィルタ12が少なくとも赤血球を濾過して取り除くように設計される実施形態では、チャンネル13内の流体は実質的に希釈された血漿となる。メカニズム23が最大および最小体積を制御し、それによって貯留部20から押し出される流体21の量を規定するように設計される実施形態では、希釈率は良好に規定され、たとえば、1:1~1:10(フィルタを通過する流体の体積に対する血液の体積)であり得、たとえば希釈率は1:2~1:8、たとえば1:5であるがこれに限定されず、つまり、全血1に対して流体4が加えられる。希釈率はさらに、フィルタを通過する流体の体積に対する、濾液としてまたは濾液中に得られる血漿の体積と定義することもでき、これはたとえば1:1~1:20であり得るがこれに限定されない。

20

【 0 0 2 5 】

示される実施形態では、流体貯留部20は、チャンバ24と、貯留部20の体積を減少させるために当該フィルタ12に対して可動のプランジャ25とを含み得る。少なくとも1つの吸着および/または吸収要素17に向かって開口する出口26が、貯留部20の、好ましくは表面18および第2の部品3と反対の方を向く側に設けられる。プランジャ25は、縦方向Xと平行な方向Fにおいて、図2および図4に示される第1の開始位置から、図3および図5に示される第2の終了位置に移動可能である。貯留部20は基本的にプランジャ25とチャンバ24の壁との間に規定され、プランジャ25が開始位置にあるときに最大体積を有し、プランジャ25が終了位置にあるときに最小体積を有する。

30

【 0 0 2 6 】

方向Fにおけるプランジャ25の移動は、当該方向Fのみにおける平行移動であってもよい。好ましくは、メカニズム23は、流体を過圧するリスクを低下させるためにプランジャ25の可能な速度が制限されるように設計される。このために、たとえば、プランジャは、プランジャを移動させるのに比較的大きな力が必要であるように、たとえばプランジャに作用するばねによって反対方向に付勢されてもよい。代替の実施形態では、プランジャに、貯留部20から要素17に流体21を送るためのチャンネルが設けられてもよく、これによって、速度を増加させるとプランジャ25に対する逆圧が増加し、要素17に入る流体の圧力が制限される。さらなる実施形態では、要素17は、流圧が増加すると要素を通過する流体のデビット(debit)が低下し得る程度に、かつそれによってフィルタに対する流体の過度な圧力がやはり防止され得るように設計されてもよい。フィルタに対する圧力は、好ましくは、赤血球が傷付けられないようなものであるべきである。リーシス(lysis)、特に赤血球のリーシスであるがこれに限定されないリーシスは正確な検査結

40

50

果を妨げることがあり、したがって可能な限り回避すべきである。

【0027】

図2～図5に示される実施形態では、メカニズム23は、方向Fにおけるプランジャ25の移動を開始するように、および/または当該移動をプランジャ25および/またはグリップ26の少なくとも回転運動に組合せるように、またはその逆であるように設計される。示される実施形態では、第1の部品にグリップ26が設けられ、グリップ26は、少なくともチャンバ24および/またはプランジャ25を含む第1の部品2のハウジング部27上にまたはハウジング部27の周りに回転可能であり、当該グリップ26を方向Rに回転させると、貯留部の、特にチャンバ24の体積が減少する。プランジャ25は、グリップ26の回転運動によってプランジャ25も回転するように、グリップ26に直接接続されてもよいし、またはその一体部分であってもよい。示される実施形態では、プランジャはプランジャ要素によって形成される。

10

【0028】

たとえば図2～図5に示される実施形態では、グリップ26に、壁39から径方向外向きに延在する少なくとも1つの歯28と、当該歯28のためのガイドトラック29を有するハウジング部27とが設けられる。または、歯28は、グリップ26上のハウジング部27およびトラック29内に、ハウジング部27の周りに延在して設けられてもよい。ガイドトラック29は、グリップが軸Zの周りに回転するとグリップ26が直線方向Fに強制的に移動するように延在する。方向Rにおける回転は、吸着および/または吸収要素17に向かう移動をもたらす。このために、トラック29は、軸Zに対して角度で延在する少なくとも中間部30を有する。トラック29は、少なくとも部分的に、ハウジング部27の螺旋周囲部の一部として延在してもよい。実施形態では、2つ以上のそのようなトラック29および対応する歯28が存在してもよい。実施形態では、第1の端31において、トラック29に制限部32が設けられてもよく、これによって、歯28は中間部30に入るためには制限部32に押し通されなければならない。つまり、ユーザは、グリップ26を第1または開始位置から外すときに触覚的なフィードバックを得る。制限部32はさらに、グリップ26が意図せずに回転するリスクを低下させ、ゆえに、方向Fにおけるプランジャ25の意図的でない移動が防止され得る。同様に、トラック29の反対側の第2の端33に制限部34が設けられてもよく、これによって、歯28は端位置に達するためには中間部30の端において制限部34を強制的に通過しなければならず、これによってやはり端位置に達するユーザに触覚的なフィードバックが与えられる。

20

30

【0029】

特に図1、図4および図5に見ることができるよう、1つまたは複数のトラック29がハウジング部27を通して延在してもよく、これによって、たとえば射出成形によって容易に製造できる。そして、カバー35がグリップ上にかけてトラック29を覆ってもよい。カバー35は、たとえばホイルであってもよい。グリップ26およびハウジング部27に、たとえば、開始位置および/または終了位置に達したことを示す視覚インジケータ36が設けられてもよい。示される実施形態では、インジケータ36は、グリップ26およびハウジング部27にそれぞれ設けられる矢印36A、Bとして設計される。

【0030】

図2および図3に示される実施形態では、ハウジング部27に環状溝38が設けられ、この内部にグリップ26の環状壁39が延在する。環状壁39の内部にはプランジャ要素40が設けられ、プランジャ要素40は、中空であり、溝38の内壁42の内部に延在する下端41と、当該内壁42の上方に延在する上端43とを有する。下端41に、中心開口45を有する端壁44が設けられる。当該開口45内または当該開口45上にシール46が設けられる。グリップ26の上端47に上端壁48が設けられる。チャンバ24は、プランジャ要素40および上端壁48によって実質的に規定される。ハウジング部27の底部49は、第1の結合要素4に接続しているか、または第1の結合要素4を部分的に形成する。図2に示される当初の第1のまたは最大体積位置において、プランジャ要素40の下端壁44と底部49との間に空間51が設けられる。空間51内には針またはスパイ

40

50

ク等の突刺要素 5 2 が設けられ、尖端 5 3 が開口 4 5 の方を向き、シール 4 6 に直接隣接している。底部 4 9 は、フィルタ 1 2 と空間 5 1 との間に延在するチャンネル 5 0 を含む。チャンネル 5 0 は、流体を幅広く分布させるために要素 1 7 の上方で幅が広がる。少なくとも 1 つの通路 5 4 が、要素 5 2 に沿って空間 5 1 からチャンネル 5 0 内に設けられる。

【 0 0 3 1 】

第 1 の当初位置において、チャンバ 2 4 は流体 2 1 で完全に充填される。ゆえに、グリップ 2 6 を端部 4 9 に向けて動かすと、シール 4 6 が突刺要素 5 2 に押圧されて押当てられ、チャンバ 2 4 が空間 5 1 に向かって開口する。流体が貯留部 2 0 からチャンネル 5 0 に流れ込む。グリップ 2 6 をさらに動かすと、まず端壁 4 4 が底部 4 9 に押し付けられ、プランジャ要素 4 0 の動きを制限する。次にグリップをさらに動かすと、上端壁 4 7 が底部 4 9 に向かってさらに動き、チャンバ 2 4 の、およびしたがって貯留部 2 0 の体積が減少し、制御圧力下でさらに多くの流体がチャンバ 2 4 を出て空間 5 1 およびチャンネル 5 0 に押し込まれる。流体は、チャンネル 1 3 を含み得るかチャンネル 1 3 に接続し得るフィルタ 1 2 および流体接続 2 2 を介して要素 1 7 に押し込まれ、かつ押し通され、試薬 1 6 と接触する。要素 1 7 において血液は流体によって希釈され、その後、組合された流体および血液が、試薬 1 6 と接触する前にフィルタ 1 2 によって濾過される。したがって、濾液として、血漿を有する流体がフィルタを出る。グリップは固定開始位置および固定終了位置を有するため、チャンバ 2 4 を出る流体の量は良好に規定され、したがって希釈率が良好に規定される。

【 0 0 3 2 】

実施形態では、グリップは、少なくともプランジャ要素の平行移動を得て貯留部の体積を減少させるために、ハウジング部に対して回転するように設計されてもよく、そのような回転時、特にシール 4 5 を刺した直後は、回転しても当該平行移動が得られないか非常に制限された程度しか得られないように間隔が与えられてもよく、これによって、グリップのさらなる回転によって体積がさらに減少してさらなる平行移動がもたらされる前に、第 1 の部品内の、特にシール 4 5 の上方の圧力解放および / または圧力均等化が可能になる。

【 0 0 3 3 】

チャンバ 2 4 の上端壁にさらなる開口 5 5 が設けられ、さらなるシール 5 6 によって閉止されてもよい。この開口を通してチャンバが充填されてもよく、および / または添加物がチャンバ 2 4 またはその内部の流体に添加されてもよい。これは、シール 5 6 を開口 5 5 の上に位置決めする前に、またはシールを通してそのような添加物を注入することによって、行うことができる。

【 0 0 3 4 】

図 7 には発明の装置 1 の代替の実施形態が開示され、ここでは、同一または同様の部分または特徴について、図 1 ~ 図 6 で使用したのと同じまたは同様の参照符号によって部分または特徴が参照される。本実施形態は、第 1 の実施形態と実質的に異なる部分に関してのみ説明する。

【 0 0 3 5 】

図 7 において、第 2 の部品 3 は、第 1 の部品 2 の軸 X と実質的に平行に延在する縦方向 Y を有する。ストリップ 1 4 は、当該縦方向 Y に延在するチャンネル 1 3 内を、フィルタ 1 2 から少なくとも試薬 1 6 または各試薬 1 6 まで延在する。第 2 の部品 3 は実質的に円筒形であってもよく、図 7 の仮想線で示されるように、たとえば手の 2 本の指同士の間または支持部 5 9 の開口 5 8 内に第 2 の部品 3 を支持するために、部品 3 の周りに延在するフランジ 5 7 が設けられてもよく、第 2 の部品 3 の一部はこれを通り得るがフランジ 5 6 は通過不可能である。本実施形態では、グリップ 2 6 は、貯留部 2 0 の体積を減少させるために、図 2 ~ 図 6 に関連して上記で説明したように、または直線方向 F のみに可動であるように設計されてもよい。図 1 ~ 図 6 の第 2 の部品 3 の構成とともに使用可能な後者の実施形態では、プランジャ 2 5 は自由に可動であってもよく、制限された断面を有するチャンネル 5 0 を通して貯留部を出る流体は、プランジャの移動速度を制限するために

、プランジャに対する反力を提供し得る。図7に示される実施形態では、グリップの壁39はハウジング部27の溝38の内部を摺動し得、溝38の内壁および外壁42および61が実質的に気密であるように、摺動シール60が当該内壁および外壁に接して壁39の両側に設けられる。ハウジング部27の端部49の近傍の外壁61を通して、小さい断面を有する穴62が設けられ、これによって、溝38の内部に閉じ込められた空気は制限されたデビットを有する当該開口62を通してしか追い出すことができないため、プランジャ25が端位置に向かって圧され得る速度がやはり制限される。溝38内の空気はエアクッションまたはばね要素として作用し、プランジャ25に対する反力を提供する。内壁42の上方のグリップ26内の空間64を空気に晒すために、同様の開口63がグリップ26に設けられてもよい。

10

【0036】

図7に示される実施形態では、チャンネル50の上方の貯留部20の側面にシール46が設けられる。貯留部20の内部には、突刺要素52が設けられ、プランジャ25に接続され、先端53がシール46の方を向いている。グリップ26をプランジャ25で方向Fに押し下げると、要素52がシール46を貫通してチャンネル50に入り込む。たとえばハウジング部の外壁61の上端と、グリップ26の外壁部66の(図7に示される位置にある)対向下端とによって規定される、プランジャ25の開始位置と終了位置との間のメカニズム24および/または走行経路65は、端53が要素17に達する前に停止されるようなものであってもよい。要素52は、要素52とチャンネル50の壁との間に少なくとも1つの通路54が形成され、流体21が当該通路を通してまたはチャンネル50内の要素52に沿って通過できるように、チャンネル50とはサイズおよび/または形状が異なる断面を有してもよい。示される実施形態では、断面は、たとえばプラス記号の形状であってもよい。

20

【0037】

図7の実施形態では、試薬とチャンネル13内および/またはストリップ14を流れる流体との間に少なくとも視覚的な反応があるときに、少なくとも単数または複数の試薬16が部品3の壁66, 67を通して見ることができるよう、第2の部品3は少なくとも部分的に透明材料からなり得る。示される実施形態では、第2の部品3は外壁66および内壁67を含み、後者がチャンネル13を規定する。ストリップ14は、スペーサ要素68によって壁67から間隔を空けて保持される。実施形態では、少なくとも外壁66は省略されてもよい。

30

【0038】

図1~図7に示される実施形態の部品は代替の実施形態に組合され得ることが明らかであり、当該組合せおよび置換は、異なる部品が個別に開示されているように、本明細書に開示されていると考えられる。特に、組合された装置1内の、本明細書に開示される第1および第2の部品2, 3はさらに、個別におよび/または部品キットの部品として開示されていると考えられるべきである。そのような部品キットには、指またはそのような身体部分を穿刺し、当該要素17内および/または当該要素17内上に吸着および/または吸収されるいくつかの血液を抜き取るための、ランセットまたは突刺もしくは穿刺要素が含まれてもよい。

40

【0039】

図8~図10は、本開示の装置1の代替の実施形態を示す。図8~図10の記述では、主に上述の実施形態との相違点について述べる。同一または同様の部品および機能は、同一または同様の参照符号によって参照される。当該実施形態は、主にグリップおよび貯留部が変更されている点で、第1の部品2において述べた先の実施形態と主に異なる。

【0040】

図8~図10の実施形態では、プランジャ25は比較的小さい断面D1を有するチャンネル20Aを含み、チャンネル20Aは、チャンバ51の側面の端25Aにおいて、たとえば断面D2を有する幅広部分20Bを有してもよい。プランジャ25の端25Bの上方のグリップ26内に、断面D3を有する貯留部20の部分20Cが設けられてもよい。チャネ

50

ル20A、幅広部分20Bおよび貯留部部分20Cはともに、装置が第1の位置にあるときに貯留部20の体積を有効に規定する。プランジャの下端25Aにおいて、幅広部分20Bはシール45によって閉止される。グリップ26にも、閉止された開口55が設けられてもよい。チャンネル20Aは、好ましくは、当該チャンネル20Aを通る流れが制限されるような断面D1を有する。これによって、貯留部20の部分20Cからの流体の流れを制限することができる。

【0041】

本実施形態では、グリップ26およびハウジング部27の両方が、ハウジング部27および/またはグリップ26に対してプランジャを液密封止するために、プランジャ25の周りに延在するリングS等のシールを含む。実施形態では、空気が当該シールを過ぎて逃げるように、プランジャとハウジング部との間のリングの代わりにたとえばルアーロック等の他のシールが用いられてもよい。ここでも、先端53を有する突刺要素52が空間51内に設けられる。図8に示される第1の位置において、先端53はシール45にごく近接している。要素52の周りの、チャンネル50内への開口70は、チャンネル50を流れる流体の速度が高くなり過ぎないようにするものである。

10

【0042】

本実施形態においても、ハウジング部27およびグリップ26に、少なくとも1つの歯28およびそれと協働するガイドトラック29が設けられる。ガイドトラック29はここでも、ハウジング部および/またはグリップの一部の周りの実質的な螺旋であるように、軸Zに対して主として角度で延在する中間部30を有する。ここでも、第1および第2の端31, 33に、上述のような制限部32, 34が同じ目的で設けられてもよい。本実施形態では、第1の端31と中間部30との間にトラック29の部分30Aが存在し、部分30Aは、第1の端31に隣接して軸Zと実質的に平行に延在する第1の部分30Bと、第1の部分30Bと中間部30との間を、当該軸Zに対して実質的に垂直に、または当該第1の部分30Bに対して少なくとも角度をなして延在する第2の部分30Cとを含む。ここでも、グリップ26を回転させると、図8に示されて図2と比較され得る第1の位置と、図10に示されて図3と比較され得る第2の位置との間の、ハウジング部27に対するグリップ26のおよび/またはプランジャ25の平行移動が最終的にもたらされ、貯留部20の体積が減少し、予め定められた量の流体が貯留部20から要素17に押し通される。しかし本実施形態では、少なくとも1つの歯28が、中間部30に入る前に部分30Aを通過しなければならない。歯28が第1の部分30Bにあるとき、グリップ26は、当該第1の部分30Bの長さと同じ距離にわたって方向Zにおいて平行移動し、要素52によってシール45を突き刺す。歯28は、部分30Bの端において、図9に示されるように、第1の部分30Bに対して角度をなして延在する第2の部分30Cの壁部と係合するため、当該平行移動は少なくとも一時的に停止される。これによって、貯留部内の、および/または突き刺されたシール45の上方での圧力均等化および/または圧力解放が可能になる。この位置では、プランジャ25は、自身の下端25Aが空間51の底部に接した状態で移動可能である。

20

30

【0043】

この位置から、グリップ26をハウジング部27に対してさらに回転させると、歯が第2の部分30Cを通過して中間部30に入り、上述のようにグリップ26がプランジャ25に対してさらに平行移動する。これによって貯留部20の体積がさらに減少し、予め定められた量の流体が貯留部を出て要素17およびフィルタ12を通過して押し出される。

40

【0044】

本実施形態では、チャンネル20Aは、グリップの貯留部部分20Cから流れる流体のための流れ制限部として作用し得、これによって、プランジャおよびグリップの平行移動の可能な速度が、ゆえに流体が要素17を通過してフィルタ12に入る流れの可能な速度がさらに制限され得る。さらに、チャンネル20Aによって、プランジャ25が、シール45が要素52の上にかつ空間51の底部に接した状態でまず押されてから、多量の流体が貯留部部分20Cからチャンネル20A内にかつ要素17に押し込まれ、流体の一部が空間5

50

1の内部に閉じ込められることが確実に防止される。チャネル20Aのさらなる効果は、プランジャ25およびグリップ26を伸ばして、上述の実施形態において提供されたのと同様の貯留部の体積を提供することであり得、これは、上述の実施形態と比較して、第2の位置に達するためにさらに長い平行移動が必要であるという利点を有し得る。

【0045】

開示の実施形態では、フィルタ12は単体フィルタでもよいし、または異なる特性を有する異なる層からなる層状フィルタでもよい。示される実施形態では、フィルタ12はたとえば4つの層を有してもよく、このうち少なくとも2つの外側層69が幅広の多孔支持層であり、外側層同士の間層のうち少なくとも一方の層がより小さい孔を有するフィルタ層70であってもよく、赤血球は、より小さい孔を有する当該フィルタ層を通過することができない。層同士の間層のうち他方の層71は、たとえば、フィルタ層70よりも幅広の、かつ外側層60と同一またはより小さい孔を有し得るため、より小さい孔を有するフィルタ層70に流体が入る前に当該流体を予め濾過することができる。他の実施形態では、たとえば、使用する試料の性質、所望の濾過能力、およびフィルタを通る流体の所望の流れ、および/またはフィルタ12の両側における流体の所望のデビットおよび圧力に依存して、異なる濾過および/または支持特性を有する異なる数の単数および/または複数の層が用いられてもよい。一例として、実施形態におけるフィルタ12のみが、約3~3.1 μm よりも大きい粒子を保持するような孔径を有する繊維フィルタ材料からなる2つの外側層69と、約1 μm よりも大きい粒子を濾過して取り除くための孔径を有する第1の中間フィルタ層70と、これも約3~3.1 μm よりも大きい粒子を濾過して取り除くための孔径を有する第2の中間層71とを含んでもよい。フィルタ材料は、たとえば外側層69および第2の中間層71にはグレード141、第1の中間層70にはグレード121等の、米国Ahlstrom社が製造しているようなバインダのないガラスフィルタ紙等の液体濾過材料であってもよい。フィルタ12のこれらのサイズおよび材料、ならびに構成は一例として与えられるに過ぎず、開示を制限するものと決して理解されるべきではない。

10

20

【0046】

図11aは、第1の部品2が第2の部品3上に配置される装置1を示す発明に係るさらなる実施形態を示しており、装置は第1の部品2の第1の位置にあるとして描かれている。図11bは、プランジャが突刺要素52に押し付けられた、当該第1の部品2の第2の位置にある装置1を示す。ここで、第2の部品3は、図1に示される第2の部品3と同様または同一である。グリップ26はここでも、グリップ26から径方向外向きに延在して第2の部品2のハウジング部27の内側で溝および/またはトラック29と係合する少なくとも1つの歯28を介して、軸Zの周りに回転するように設計される。第1の部品を第1の位置から第2の位置にするためには、プランジャ40が第1の位置と第2の位置との間を動くように、グリップ26を180度以上、好ましくは270度以上、より好ましくは少なくとも360度以上回転させなければならない。これによって、特にグリップ26は終了位置に達する前にユーザによって解放されて再び握られなければならないため、プランジャ40が第1の位置と第2の位置との間を動く平均速度が低下する。

30

【0047】

すべての実施形態において、第2の部品は、たとえば放射、照射、視覚または他の方法によって、試薬によるものとは異なる態様で保管および/または輸送および/または処理および/または検査するために濾液を受けるためのレセプタクルを含み得るかレセプタクルによって形成され得る。濾液はたとえば、当該レセプタクル80において冷凍保存されてもよい。図12は、一例としてのみ、第2の部品3がバイアル80として示される実施形態を示す。この例では、バイアル80は、上記の実施形態で説明したのと同じ態様で第1の部品2を受けるためのホルダ部81を含む。ホルダ部81内には、少なくともフィルタ12が設けられる。ホルダ部81には好ましくは第2の結合手段が設けられ、ホルダ部81は好ましくは、蓋82でバイアル80の上を閉止でき、ホルダ部81を捨てることができるように、バイアル80から取外し可能である。第1の部品2はたとえば、図11の

40

50

第 1 の部品 2 に対応する第 1 の部品 2 であってもよい。しかし、図 2 または図 3 の第 1 の部品等の、異なる好適な第 1 の部品 2 が用いられてもよい。

【 0 0 4 8 】

本開示の装置および方法によって、従来の方法および装置よりも迅速かつ正確に試料の検査を行うことができる。これは、生命に関わる健康問題等の、即時介入を必要とする異常があるか否かを検査して検出された際に非常に重要であり得る。本開示の装置によって、検査を行なう人物に係わりなく、試料に加えられる圧力が良好に制御され、正確かつロバストな、信頼性のある検査結果を支援する。装置の操作は単純かつ直感的であるため操作時の誤りが防止され、これは特に生命に関わる状況において極めて重要であり得る。装置、特にフィルタを有する第 1 の部品は、当該技術において公知のすべての種類の検査プラットフォームとともに使用可能であるため、普遍的に適用可能である。希釈率は、たとえば、貯留部の異なる体積、グリップの 2 つの極端な位置同士の間異なる走行経路を規定することによって、および / または吸着および / または吸収要素 1 7 を異なる容量を有する異なる要素 1 7 に置換えることによって、正確に規定され得、かつ容易に適合され得る。たとえばトラックを調整することによって、たとえば中間部の角度および / または制限部および / または部分 3 0 A の設計および位置を修正することによって、グリップの回転と貯留部の体積の減少との割合を調整して、装置のプランジャのチャンネル部および / または他のチャンネルおよび / または開口のように、貯留部からの流体の流れを調整することができる。

10

【 0 0 4 9 】

代替の実施形態では、第 1 の部品は上述のように設計されてもよく、回転グリップの代わりに、第 1 の位置にあるプランジャ 4 0 がたとえば付勢要素としてのばねによって突刺要素 5 2 に向かって付勢されることによって、シール 4 5 が突刺要素 5 2 に近づく。プランジャ 4 0 を第 1 の位置に維持するためのロック要素が設けられてもよい。ロック要素を解放することによってプランジャが解放され得、付勢要素の付勢力が除かれてプランジャが前方に押され、シール 5 が突刺要素 5 2 上で突き刺され、その後チャンバの体積が減少し、上述の実施形態と同様に、流体が要素 1 7 に押し通される。付勢要素は好ましくは、第 2 の端位置に向けて実質的に均一の力をプランジャに与え、それによって好ましくは、流体は、十分迅速な検査を提供するが血球のリーシスがない十分高い実質的に一定の流れで、要素 1 7 を通っておよび / または要素 1 7 を過ぎてフィルタ 1 2 に押し通される。

20

30

【 0 0 5 0 】

プランジャをフィルタ 1 2 および / または要素 1 7 に向けて前方に動かすために回転するグリップ 2 6 を有する実施形態では、1 つまたは複数のトラック 2 9 は、十分な長さおよび角度にわたって延在し、グリップ 2 6 をハウジング部 2 7 に対して実質的な角度にわたって、好ましくはユーザが回転時に自身の手の位置を動かさなければならないような軸 Z の周りの角度にわたって、回転させなければならない。これによって、プランジャの速度が高過ぎること、および / またはチャンバ 2 4 の体積があまりにも早く減少することがさらに防止される。1 つまたは複数のトラック 2 9 は好ましくは、少なくとも 1 8 0 度を超えて、より好ましくは軸 Z の周りを少なくとも 2 7 0 度よりも大きい角度を超えて延在する。グリップ 2 6 が軸 Z の周りを回転しなければならない角度は、たとえば約 3 6 0 度以上であってもよい。これによって、プランジャが端位置同士の間を動く平均速度が低下する。

40

【 0 0 5 1 】

開示される装置では、フィルタ 1 2 は、部品 3 の壁 1 0 0 の上に載っているか壁 1 0 0 の上方に設けられ、その壁の内部にチャンネル 2 2 のチャンネル部 2 2 A が設けられる。このチャンネル部 2 2 A、すなわちチャンネル 2 2 は、検査ストリップ 1 4 の端 1 0 2 に隣接した空間 1 0 1 に開口する。ゆえに、フィルタ 1 2 を出る濾液はチャンネル 2 2 を通って当該空間 1 0 2 に入り、当該空間内でストリップ 1 4 の当該端 1 0 2 と係合する。ストリップ 1 4 の端 1 0 2 は、壁 1 0 0 から延在する壁 1 0 3 と、第 2 の部品 3 の底部 1 0 5 のストリップ端 1 0 2 の反対側に設けられた支持部 1 0 4 との間に保持されることによって、第 2

50

の部品 3 内に保持され得る。壁 100 はフィルタに対する十分な支持を提供し得、フィルタを検査ストリップ 14 とは別に保つ。チャンネル部 22A は、濾液の流れを空間 101 内に、かつ検査ストリップ端 102 上に集め得る。

【0052】

たとえば図 1 ~ 図 12 を参照して述べたような本開示に係る装置 1 の実施形態において、さらに、たとえば国際出願公開第 W O 2 0 0 9 / 1 3 9 6 3 2 号、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 7 5 1 6 7 号または米国特許第 4 4 7 7 5 7 5 号から公知であるような生体試料、たとえば特に血液試料を検査するための同様の装置において、試料吸収および/または吸着要素 17 には、たとえば要素 17 内および/または要素 17 上に、検査ストリップ 14 上、検査ストリップ 14 内または検査ストリップ 14 の試料の成分および/または成分と反応する反応成分が供給されてもよい。そのような反応成分は、たとえば、試薬、薬剤、共役剤または遮断剤であってもよい。同様にまたは付加的に、そのような反応成分は、装置 1 内に存在する場合、フィルタ内および/またはフィルタ上に設けられてもよい。反応成分は、検査ストリップ内および/または検査ストリップ上の試料の成分および/または成分との成分であると少なくとも理解されるべきであり、これは、そのような試料成分と化学的および/または物理的に相互に作用すること、および/またはそのような試料成分の結合部位に結合することを含み得るがこれらに限定されない。

10

【0053】

ある実施形態では、反応成分は、血液試料中の血漿濃度、すなわち、試料中、特に赤血球中の血漿と細胞との割合を求めるための試薬であってもよい。これは、たとえば割合の異常を認識する際に用いることができ、これは、男性では通常、試料中の約 49 ~ 59 % 血漿体積であり、女性では約 54 ~ 64 % である。この割合は、検査ストリップ内および/または検査ストリップ上の検査結果を評価する際に用いることができる。そのような活性化合物は、たとえば、グリセルアルデヒド 3 - リン酸 (G 3 P) 等の、任意の非ヒトタンパク質または化合物であってもよい。

20

【0054】

ある実施形態では、反応成分は、緩衝液と混合されて試料の希釈率を求めるための制御因子であってもよく、それによって、検査ストリップ上でまたは少なくとも濾過後に希釈率を求めることができ、検査結果を必要であればそのような希釈率に対して補正することができる。これは、好ましくは、上述のような血漿濃度を求めるための試薬と組合されてもよい。

30

【0055】

ある実施形態では、反応成分は、吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上で吸収および/または吸着されて血液試料の凝固を防止する抗凝固剤であってもよい。これは、試料採取の直後に検査が、特に濾過が行なわれない場合に有利であり得る。そのような反応成分は、たとえば EDTA、ヘパリンまたはクエン酸塩であってもよい。

【0056】

ある実施形態では、反応成分は、濾液の赤色着色が減少または防止されるように試料の赤血球のさらなるリーシスを防止または少なくとも減少させるのに適した抗リーシス剤であってもよい。

40

【0057】

ある実施形態では、反応成分は、たとえば血液または血清または血漿中の試料の成分と反応および/または結合するための共役体であってもよい。試料のそのような成分は、たとえば、酸塩基 (A B) 共役体、タンパク質等であってもよい。そのような反応成分を吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に供給することによって、(反応) 活性成分のインキュベーション時間を長くすることができ、反応の結合および/または有効性が向上し得る。そのような反応成分はたとえば、求めるべき抗体のそれぞれの標的抗原と反応する任意の抗体または抗原であってもよい。以下に与えられる例では、そのような抗体は、たとえばマウス抗 H - F A B P 抗体であってもよい。

50

【0058】

ある実施形態では、反応成分は、試料の成分と接続および/または反応して、当該成分と、試薬等の検査ストリップ上の活性成分との好ましくない(さらなる)反応の可能性を遮断し得る遮断剤であってもよい。遮断剤はたとえば、試料の成分の結合部位に結合して、他の成分が後でそのような結合部位に結合できないようにし得る。別の例では、遮断剤は、試料の成分と結合および/または反応して、それによって、これらの成分をフィルタによって濾過して取り除くことができるか、またはそうでなければ検査ストリップおよび/または当該検査ストリップの試薬等の反応成分に達することを防止する。そのような反応成分はたとえば、求めるべき抗原または抗体と交差反応する標的に対する抗体または抗原であってもよく、たとえば、すべてのFABPのH-FABPと構造的に最も同様であると考えられるB-FABPに対するものであるが、これに限定されない。

10

【0059】

ある実施形態では、反応成分は、たとえば濾過前に赤血球を凝集させるためのたとえば小麦胚芽凝集素(WGA)等の凝集剤であってもよい。より大きな凝集赤血球を濾過すると、より小さい抵抗を有し得る、孔径がより大きいフィルタを使用することが可能になり得る。これによって圧力が、およびしたがってリーシス(のリスク)が低下し、より急速な濾過が可能になって濾過時間が短縮される。

【0060】

ある実施形態では、反応成分は、トリスHCl、EGTA、SDS、トリトンXまたは同様の公知のリーシス剤等のリーシス剤であってもよい。そのような実施形態では、フィルタは省略されてもよいし、または、たとえば濾過前に供給される活性成分によって試料の他の成分を結合させた後にそのような成分を濾過して取り除くために用いられてもよい。そのようなリーシス剤は、たとえばDNAを検査する際に有利であり得る。

20

【0061】

吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に活性成分を供給することによって、活性成分は初期段階で試料と接触して相互作用し得、そのような成分をフィルタの下流に供給する場合と比べて、試料との接触が確実に相対的に長くなる。これによって、好適に延長されたインキュベーション時間が提供され得る。吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に活性成分を供給することによって、活性成分は濾過前に試料と接触し得、それによって、活性成分は、赤血球および/または白血球等の濾過して取り除かれ得る試料の成分と相互に作用し得る。吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に活性成分を供給することによって、活性成分は乾燥状態で供給され得、緩衝液から分離され得、それによって、たとえばより長い時間保存され得る。単数または複数の活性成分はたとえば乾燥されてもよく、たとえば凍結乾燥されてもよいがこれに限定されない。吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に活性成分を供給することによって、たとえば要素上で互いに反応しない活性成分等の任意の数の活性成分が供給され得るか、または要素内および/または要素上の分離した位置に供給され得る。吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に活性成分を供給することによって、装置1は、他の面では標準的な装置であり得る装置に検査特異的要素を交換または供給することによって、特異的検査に容易に適合され得る。同様におよび/または付加的に、そのような活性成分はフィルタに加えられてもよい。

30

40

【0062】

吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上に供給される当該反応成分または少なくとも1つのそのような反応成分は、代替的におよび/または付加的に、フィルタ内および/またはフィルタ上の緩衝液中に供給された成分と反応し得る。

【0063】

装置内で、特に吸収および/または吸着要素内および/または当該要素上で、異なる反応成分が組合されてもよい。吸収および/または吸着要素は、スポンジ状要素等の、流体試料を保持可能な要素を含むと少なくとも理解されるべきであり、毛細管要素、バイアル等を含んでもよい。

50

【0064】

開示に係る装置または部品キットに、異なる吸収および/または吸着要素が設けられてもよく、異なる反応成分が供給されてもよく、それによって、装置またはキットは、少なくとも吸収および/または吸着要素に依存して、異なる検査に使用可能である。そのようなキットにおいて、たとえば、1つの吸収および/または吸着要素に、検査が直ちに行なわれない場合に使用される、反応成分としての抗共役体と、即座の検査に使用され得る、そのような抗共役体のない第2の吸収および/または吸着要素とが設けられてもよい。キットにおいて、たとえば、1つの吸収および/または吸着要素に遮断剤が設けられても設けられなくてもよく、それによって、どの吸収および/または吸着要素を使用するかに依存して、同じ検査ストリップを2つの異なる検査に使用することができる。

10

【0065】

以下に実験を説明し、説明に係る装置、部品キットおよび方法の使用を説明する。

本発明の装置に、第1の部品を用いて得られる血漿または任意の他の濾液、たとえば尿、糞便、唾液、体組織等のヒトまたは動物の排泄物であるがこれらに限定されない濾液中の化学もしくは生物学的物質または微生物等の分析物の定量的、半定量的または定性的な存在を検出するための、すなわち判断するための試薬が設けられてもよい。試薬は、当該試薬に対する反応物が検出可能な量で濾液中に存在する場合に、試薬と濾液との識別可能な反応を得ることができるよう血漿および/または濾液と接触させられる限り、いずれの好適な位置および形態で供給されてもよい。それは、上述のようにストリップ上にあってもよいが、さらに、または代わりに、流体中、要素17内、フィルタ12内、チャンネル13の壁上、またはその組合せにおいて、完全にまたは部分的に供給されてもよい。さらに、試薬が濾液中に化合された場合にのみ反応が起こり得るように、多成分試薬である試薬を使用してもよい。

20

【0066】

たとえばヘリコバクターピロリ菌等の外来抗原(有機体)、または病理状態もしくは疾患を示す未変性の抗原に対する抗体の存在を示し得る試薬を使用してもよい。

【0067】

また、たとえば腫瘍の存在を立証することができるかまたは確かなものにすることができる抗原等の、抗原が存在するはずである程度または限界値を超過する等の抗原の存在を示す、または凝固因子の過剰または欠乏を示す試薬を使用することも可能である。

30

【0068】

さらに、たとえばビタミンの存在を確定することができる試薬を適用することも可能である。

【0069】

閾値または限界値を超過するかまたはそれに達していないことにより、その超過が患者にとって有害であるか否かを示すことができる試薬をさらに使用することもできる。そのような試薬は、その限界値を超過しているかまたはそれに達していないことを示す試薬と有利に組み合わせることができる。さらに、物質、たとえば、最適な機能に対し、たとえば望ましくない副作用により超過する可能性のある最適な血中濃度に依存する薬剤等、たとえば薬剤または毒物の治療域血中濃度を確定することができる試薬を適用することもできる。また、上述した試薬の組合せを適用することも可能である。当然ながら、これら試薬および適用は例示的なものに過ぎず、限定的に解釈されるべきではない。

40

【0070】

本説明において、「試薬」もしくは「複数の試薬」という用語または同様の文言は、抗体または酵素を含むと少なくとも理解されるべきであり、これは、抗体または酵素に基づく検査が適用可能であることを意味する。

【0071】

抗原、化学試薬、酵素、化学マーカー等、いくつかの試薬および他のマーカーを適用することができる。試薬およびマーカーを用いて、心臓、肝臓、腎臓または他の臓器の問題、糖尿病等のグルコース異常、コレステロール異常、1つ以上のホルモンまたはサイトカ

50

インの欠乏、一般的な診断パラメータ等、インフルエンザ、マラリア、肝炎、H I V、炎症、M S、M E等のウイルス性または細菌性異常、ならびに特に既存のおよび/または潜在的な健康問題に対する他の指標を示すことができる。この文脈における逸脱とは、期待され得る正常値からの逸脱と理解されるべきであり、その逸脱は、問題の患者に対し、これらの値が、医師に対して、たとえば薬剤、流体もしくは栄養物の投与によりまたは外科的介入により、さらなる検査または介入が必要であることを示すかまたは示すべきであるようなものである。

【0072】

発明を決して限定するものではない試薬の例には、たとえば、H T L V Iおよび/またはI I、インフルエンザ等のウイルスの抗体、または心臓または心血管の問題、心臓発作（心筋梗塞）および/または脳卒中等の臓器機能に対するマーカ、モノクローナル抗体、ループス性抗凝固因子感受性または非感受性試薬等の凝固試薬、P S A抗原、H B S - 1、H L A抗体、ヘモグロビン測定値のH b A (1 c)またはG l y H bがある。

10

【0073】

試薬16の実施形態の第1の実施例では、H - F A B Pの実証に好適な2つのH - F A B P抗体（Hycult社）をストリップ14に塗布した。貯留部20内に、当該流体21として、ある量の希釈液（緩衝剤）を供給した（たとえば300マイクロリットル）。ある量の血液、たとえば30マイクロリットルの血液が要素17によって吸収された。グリッパ26の、およびしたがってプランジャ要素40の移動によって、180マイクロリットルの緩衝剤が要素およびフィルタに押し通され、75マイクロリットルの希釈血漿が得られ、これをストリップ14によって分析した（血漿を約7回有効に希釈した）。この血漿を試薬16と接触させた結果、試薬H - F A B P錯体がストリップ上に蓄積し、中間色から特有の色に、この場合は赤色に変色し、これは窓を通して外側から明確に視認可能であった。これによって、血中のH - F A B Pレベルが4.4 ng / mlの閾値よりも高いことが分かった。静脈収集によって抜き取られ検査機関で検査された全血の対照測定値から、血液が、実際に当該閾値を上回る値を有することが分かった。

20

【0074】

以下、腎臓機能、肝臓、および/または脳卒中のためのマーカを検出するための特に好ましい実施形態を説明する。

【0075】

この特に好ましい実施形態は、特に、体内組織または体液の試料中のF A B Pの定量的、半定量的または定性的検出に適用可能である。脂肪酸結合タンパク質（F A B P）は、特定の組織の損傷に対する早期マーカとして公知のタンパク質であり、そこでは、各組織の型がそれ自体のF A B P型によって特徴付けられる。F A B Pは、脂肪酸の細胞内結合に関与する15 k D a細胞質タンパク質であり、9個の異なるアイソフォームで表され、それらの各々は、それが最初に表現された組織にちなんで命名されている。それらは、

- 心臓F A B P（H - F A B Pまたは心臓型）、
- 肝臓F A B P（L F A B Pまたは肝臓型）、
- 腸F A B P（I - F A B Pまたは小腸型）、
- 回腸F A B P（I L B Pまたは回腸型）、
- 脳F A B P（B - F A B Pまたは脳型）、
- 脂肪細胞F A B P（A - F A B Pまたは脂肪細胞型）、
- 上皮/表皮F A B P（E - F A B Pまたは上皮細胞型）、
- 精巣F A B P（T - F A B Pまたは精巣型）、および
- ミエリンF A B P（M - F A B Pまたは神経細胞型）

である。

30

40

【0076】

これまで、5～6分未満で十分正確な結果を提供可能なF A B P用の迅速検査はない。F A B Pの迅速な確定により、心疾患または心発作等の特に生命に関わる状況における組織損傷の迅速な診断および適切な治療の早期開始がもたらされ得る。特定のF A B Pの量

50

の測定値を、特に、排他的ではないが、心筋損傷（H - F A B P）、肝障害（L - F A B P）、腎障害（L - F A B Pおよび/またはH - F A B P）、腸障害（I - F A B P、I L B Pおよび/またはL - F A B Pを含む）、脳障害（B - F A B Pおよび/またはH - F A B P）の診断に、かつ脂質代謝、糖尿病、炎症性疾患、多発性硬化症、アテローム性硬化症、癌および移植後の組織拒絶反応に対する一連の疾患の診断に、かつA M I、急性肺塞栓症および/または重大な敗血症および/または敗血性ショックを有する患者の予後指標および/またはリスク層化に適用することができる。

【0077】

本発明により、動物またはヒト患者に発生する可能性のある各アイソフォームでの上記F A B Pの基本的に任意のものの検出が可能になり、検出は、所望の特異性に関連して、好ましくは、免疫学的アッセイに基づき、かつ好ましくは血液中で行われる。

10

【0078】

F A B Pを検出するための免疫学的アッセイは、原則として当業者に公知であり、そのようなアッセイは、本発明で使用するのに好適である。利用可能な免疫学的アッセイの一例は、サンドイッチE L I S Aの形態をとる（Pelser MMAL, 2004, "Fatty acid-binding protein as plasma marker for tissue injury." Thesis University of Maastricht, Netherlands ISBN 90-9018161-X, Chapter 3, p. 43-51; Wodzig KWH, Pelser MMAL, van der Vusse GJ, Roos W, Glatz JFC. One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein. Ann Clin Biochem 1997;34:263-8）。全持続時間が45分のこのアッセイは、商用の（Hycult Biotechnology社）最も高速であり、十分に特異的かつ高感度なH - F A B P E L S Aである。このアッセイでは、2つの異なるモノクローナル抗体を使用し、その各々が、H - F A B Pの異なるエピトープに向けられる。これらモノクローナル抗体のうち的一方は、捕捉抗体として作用し、検出表面に付着/固定化する。他方の抗体は、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（H R P）と共役し、検出抗体として働く。このアッセイに適用されるモノクローナル抗体については、ほかの場所により詳細に記載されている（Pelser MMAL, 2004, Chapter 3, p. 43-51およびChapter 4, p. 53-67; Roos W, Eymann E, M Symannek, Duppenhaler J, Wodzig KWH, Pelser MMAL, Glatz JFC. "Monoclonal antibodies to human heart fatty acid-binding protein." J Immunol Methods 1995; 183:149-53参照）。検出は、捕捉抗体/H - F A B P / 検出抗体錯体の形成の後、色原体テトラメチルベンジジン（T M B）等のH R P特異酵素基質を使用して行われ得る。T M Bは、H R Pによる転化後に、青色反応生成物を提供し、これを、450nmでの吸収を測定することによって分光光度法で検出することができる。

20

30

【0079】

当業者は、本発明の局面において上記検出原理に対する多くの変形を用いることができることを理解するであろう。

【0080】

ゆえに、H - F A B P以外の他のF A B P型に対する抗体を用いて、このタンパク質の他のアイソフォームを検出することができる。また、抗体とF A B Pとの結合に対し他のエピトープを使用することができる。エピトープに対する抗体がすでに利用可能な特定のF A B Pの他のエピトープに対する抗体の開発、または他のF A B Pアイソフォームとの特異結合を示す抗体の開発は、当業者の範囲内にあり、ここで詳細に説明する必要はない。

40

【0081】

本発明の局面において試薬として適用可能な抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体であり得る。好ましくは、モノクローナル抗体が使用される。抗体は、完全免疫グロブリンかまたはそのフラグメントを含むことができ、免疫グロブリンを、I g A、I g D、I g E、I g G 1、I g G 2 a、I g G 2 bおよびI g G 3、I g M等、異なるクラスおよびアイソタイプから選択することができる。そのフラグメントは、F a b、F vおよびF (a b) 2、F a b 等を含むことができる。さらに、所与のF A B Pに対す

50

る結合親和力が維持される限り、免疫グロブリンまたはそのフラグメントの凝集体、重合体および共役体を好適に適用することができる。

【0082】

本明細書で共通して試薬16と称される要素は、通常、捕捉抗体によって形成される。この捕捉抗体は、捕捉抗体が血漿と直接接触するか直接接触可能であるように、ストリップの表面および/または内部に付着し得る。ストリップ14は、チャンネル13を完全に、またはその一部のみを充填し得る。または、ストリップ14は、第2の部品3のチャンネル13が開放されるように省略されてもよく、その場合、試薬16はチャンネル13の壁に付着し得るか、またはたとえばチャンネル13の内部に流体または固体の形態で供給され得る。固体面への捕捉抗体の付着は、たとえば、ビオチン-(ストレプト)アビジン結合によ

10

【0083】

好ましくは、試薬担持ストリップは、その多孔性により、フィルタ12の通過後の希釈血漿の取込みを支持する。多孔性とは、希釈血漿等の流体を輸送するための毛細管チャンネルまたは孔を有すると理解され得るが、これに限定されない。好ましくは、試薬担持ストリップ14は、希釈および分離されたプラズマのほとんどを、またはさらにはその大部分を取込むことができる。液相で存在するFABPは、好ましくは、検出抗体と錯体する形態で存在する。試薬担持ストリップ14が毛細管流を支持することが非常に好ましく、それによって、血漿が、毛細管力の影響下で多孔性の試薬担持要素14内に引き込まれ、その結果、固定化試薬(すなわち、固定化捕捉抗体)と接触する。血漿は、たとえば部分的にストリップの下を流れ、当該毛細管力によって検査ストリップ内に吸引され得る。

20

【0084】

好ましくは、本発明のFABP検査は、LFIA(側方流動免疫学的アッセイ: Lateral Flow Immuno Assay)またはサンドイッチELISAの形態であり、さらに、捕捉抗体へのFABPの結合を検出するための検出抗体が使用される。FABPへの検出抗体の結合は、原則的に、捕捉抗体へのFABPの結合の前、その間またはその後に発生し得る。好ましくは、まず、検出抗体が生体試料中に存在するFABPに結合することが可能であり、次いで、この錯体が、固体化したまたは固体化すべき捕捉抗体に結合することができる。これを達成するために、検出抗体を、発明の装置1のチャンバ24内の希釈流体に非常に好適に加えることができる。代替の実施形態では、抗体を、既知の量の血液が吸着および/または吸収される(好ましくは多孔性の)要素17に加えることができる。そのような要素17は、スポンジの形態をとり得、検出抗体は、希釈流体が要素17に押し通される前に、サンプリングされた血液と直接混合し得るよう

30

【0085】

別の代替の実施形態では、抗体を、フィルタ12に、またはチャンネル13内に、または好ましくはストリップ14に加えることができる。検出抗体が、FABPに対する結合が発生するかまたは可能である条件下で血液または血漿と均一に混合することが重要である。固体化される、かつ最初に液相のFABPと反応することができる捕捉抗体が適用される実施形態では、この捕捉抗体を、希釈液に、血液採取要素もしくは血液採集要素に、またはフィルタ12による分離後の血漿に加えることも可能である。実際には、最終結果により、捕捉抗体/FABP/検出抗体の固体化錯体が得られる限り、すべてのあり得る組合せまたは順序が可能である。明らかに、たとえば、1つのAbのみが使用される、サンドイッチ型ではない、他のELISA原理を使用することも可能である。

40

【0086】

検出抗体は、金コロイドまたは銀コロイド、ラテックス(または炭素)、ストレプトアビジン、ビオチン、マイクロスフェア、ラテックスビーズ、ペルオキシダーゼ、ストレプトアビジン標識ホスファターゼ(HRP)、ホスファターゼ、アルカリホスファターゼ(AP)、発色標識、蛍光標識、燐光標識、化学発光標識、二次抗体、

50

または成功した結合の検出を確認することができる任意の他の好適な標識等の任意の適切な検出標識で標識化され得る。任意の二次抗体は、上記標識のうちのいずれかを含み得る。

【0087】

好ましくは、金コロイドが使用され、それは、洗浄段階が不要であり、簡単な一段階検査が得られるためである。金コロイドは、直径が10nm~100nmであり吸光係数が非常に高い離散粒子からなる。金コロイドは、固体面で濃縮する場合、赤色として非常に容易に視覚的に観察することができる。したがって、好ましくは、捕捉抗体は、捕捉抗体が血漿と接触するように、好ましくはストリップ14等の装置1の任意の要素の表面に認識可能なパターンで付与され、その表面を、装置の外側から少なくとも部分的に観察することができる。

10

【0088】

当業者は、本発明において、少なくとも側方流動の適用が想定されることを理解するであろう。当業者はまた、一次検査と並んでかつ平行して二次検査を行うことができ、それによって第2のFABPが検出されるかまたは対照反応が提供されることも理解するであろう。このために、たとえば、第2の試薬は第1の試薬と同一または同様の態様で適用され得る。他の用途では、フィルタ12は第1の部品の直下に適用することができ、濾液は異なるレセプタクルに、たとえば後の参照用に濾液を保管および/または発送するためのレセプタクル等を含むがこれに限定されないレセプタクルに受けられ得る。これはたとえば、バイアル、容器、吸着および/または吸収要素または他の好適な手段であってもよい。

20

【0089】

発明に係る検査で使用可能な生体試料は、原則的に血液に限定されない。また、組織試料、または尿、糞便、唾液、涙液、粘液、痰、精液、頸管分泌物、脳脊髄液、嘔吐物、鼻分泌物、汗、羊水または母乳の試料等、他の生体試料を検査することも可能である。

【0090】

さらなる局面において、本発明は部品キットを提供し、その構成要素は、好ましくは合わせて包装される。発明に係るキットは、好ましくは以下を含む。

- 希釈液を有する第1の部品（たとえば発明に係る装置1の第1の部品2であり、上述の希釈液21を含むチャンバ24を含み、好ましくは図示されるような単数または複数の第1の結合要素を有する）、
- 検査ストリップを有する第2の部品（たとえば発明に係る装置1の第2の部品3であり、図示されるような試薬16および単数または複数の第2の結合要素を有するチャンネル13を含む）、
- 希釈液で希釈された血液試料から血球を濾過するためのフィルタ（たとえばフィルタ12）であり、これは、第1もしくは第2の部品内に、またはこれらの部品の一方に結合するための別個の要素として設けられてもよく、少なくとも血漿はこれを通過可能であるが、赤血球は通過不可能であり、さらに、
- 既知の量の血液をサンプリングする可能性を提供する吸着および/または吸収要素（たとえばスポンジ状要素17）であり、これは、第1もしくは第2の部品内に、またはこれらの部品の一方に結合するための別個の要素として設けられてもよい。この要素を適用して、既知の量の血液試料（典型的に約30または60μLの血液、ただしこの量は変動してもよい）を装置1内に投入することができ、それによって、血液構成要素が、それを通過する希釈液によって希釈され得る。

30

40

【0091】

部品キットは、さらに以下を含んでもよい。

- FABPの第1のエピトープと特異的に結合可能な捕捉抗体（試薬16）。捕捉抗体は、有利には、装置1の外側から観察することができるチャンネル13またはストリップ14の表面内または表面上において固体化する形態であり得る。H-FABPの検出のために捕捉抗体として使用されるのに好適な抗体は、抗ヒトモノクローナル抗体H-FABP

50

67D3 (たとえばオランダ、ウーデンのHycult Biotechnology社から入手可能)である。好適な表面は、毛細管作用を有する多孔部であり、それは、たとえば側方流動検出に適用することができる。

- 任意に、第1エピトープとは異なるFABPの第2エピトープと特異的に結合可能な検出抗体であり、両抗体は、FABPに対する互いの結合に対し好ましくないように実質的に影響を与えることはない。検出抗体は、希釈液中に供給され得る。希釈液中の検出抗体の適切な濃度は、5~20 μ g/Lである。検出抗体はさらに、第2の部品内に、たとえばストリップ14内またはストリップ14上に供給されてもよい。H-FABPの検出のために検出抗体として使用されるのに好適な抗体は、抗ヒトモノクローナル抗体H-FABP 66E2 (たとえばオランダ、ウーデンのHycult Biotechnology社から入手可能)である。

10

【0092】

部品キットにおいて、要素17に、上述のような1つ以上の反応成分が供給されてもよい。実験の実施形態では、グリセルアルデヒド3-リン酸が要素17に加えられ、これによって、血漿/試料体積比の評価、および試料のHct値の判定が可能になった。

【0093】

発明に係る装置および検出システムの適用により、ポイント・オブ・ケア (point-of-care: POC) 迅速検査、すなわち、血漿中のH-FABPの検出のために、一般開業医によって、救急車で、病院で、または家庭用検査として使用される迅速検査が提供される。

20

【0094】

患者からの血液の試料中のFABPを検出する方法は、好ましくは以下のステップを含む。

- 上述した本発明の装置を提供するステップ、
- 既知の量の血液を当該吸着および/または吸収要素に投入するステップ、
- 希釈液を当該要素に押し通して血液試料を希釈するステップ、
- 希釈した当該血液試料を部分的に当該フィルタに押し通すことによって血漿から(赤)血球を分離するステップ、
- 当該フィルタを通過した血漿と試薬との反応を促進するステップ。実施形態では、これは、当該血液または血漿中のFABPを、当該検出抗体および捕捉抗体のうちの少なくとも一方と、抗体とFABPとの間に特異結合が発生する条件下で接触させることを意味し得る。さらに、
- 特異結合を検出するステップ。

30

【0095】

この処理に対する実施形態の様々な変更は、上で詳細に説明している。

次に、本発明を、発明を決して限定しない以下の実施例によって例示する。

【0096】

実施例

ポイント・オブ・ケア (POC) 迅速検査 (血漿中のH-FABPの検出のために、一般開業医の診療室で、救急車で、病院で、または家庭用検査として使用される検査) の展

40

開
本検査は、濃度の増大の存在の免疫化学的確定を可能にする。検査は、血漿中の $> 4 \mu$ g/Lの心臓型脂肪酸結合タンパク質 (H-FABP) を検出するように設計され、本明細書で説明した装置と組み合わされた。血液試料を採取して肯定的な検査結果が得られるまでの時間は60秒未満であり得る。

【0097】

本実施形態は、上述しかつ本発明者らが想定する部品キットを詳細に説明する。本実施形態は以下を含む。

- 希釈液 (たとえば、50mMのリン酸ナトリウム、0.137Mの塩化ナトリウム、0.0027Mの塩化カリウム、0.05%のTween 20、0.05%のProclin 300、pH

50

6) を含む貯留部、

- 規定量の血液を収集するためのスポンジ、
- 血漿および血球を分離するための血液フィルタ、ならびに
- 濾液中の H - F A B P の検出のための検査ストリップ。

【0098】

部品キットはさらに、血液試料を提供するために指先に切込みを入れるランセット（指穿刺器）、または血液を抜き取るか試料を得るための他の手段を含んでもよい。

【0099】

スポンジを指の切傷に適用して、または他の方法で適用して、血液試料からスポンジ内に約 30 μ L の血液を投入した。装置 1 の貯留部からの希釈液を、血液が希釈されるように要素に押し通した。希釈液が要素を通過する圧力、および希釈液が要素と接触する比較的大きな表面は、血液を希釈液中に溶解するのに寄与し得る。

10

【0100】

その後、希釈した血液試料をフィルタに押し通した。希釈血液をフィルタから無理に押し出し、それによって、血液が血液フィルタから押し出されるのに対して、赤血球は阻止されて要素 17 および / またはフィルタ 12 内に残った。血漿は、第 2 の部品のチャンネル 13 内において血液フィルタの他方の側で収集された。血液試料中に存在する F A B P は、本質的に、ストリップの第 1 の部品（共役パッド）内に存在する金共役モノクローナル抗体 m A b d e t e c t に対して瞬時に結合して、F A B P - m A b d e t e c t - 金錯体を形成する。

20

【0101】

フィルタからたとえば約 20 ~ 40 mm の距離において、多孔ストリップには、ヒト心臓 F A B P 型に対する、量が約 200 ng のモノクローナル抗体 67D3（オランダ、ウーデンの Hycult Biotechnology 社）（「二次抗体」m A b c a p t u r e と称される）が固定化され、その抗体は、m A b d e t e c t によって認識されるものとは異なるヒト心臓型 F A B P に対するエピトープを認識する。

【0102】

同様に、フィルタから約 20 ~ 40 mm の距離にある多孔部には、別のタンパク質（たとえば、対照または基準または第 2 の検査タンパク質）に対するモノクローナル抗体が固定化される。多孔部の全長および体積（すなわちサイズ）は、好ましくは、希釈血漿試料のかなりの部分（約 60 μ L）が多孔部に吸収されるようなものである。

30

【0103】

多孔部内への血漿の吸収の後、F A B P - m A b d e t e c t - 金錯体は、心棒の透明なまたは開放した壁を通して視認可能なカラーバンドの形成の下で、多孔部上で固定化された二次モノクローナル抗体 m A b c a p t u r e と結合する。このカラーバンドの強度は、血液試料中の F A B P の濃度に応じて増大する。元の血液試料中の F A B P 濃度が < 4.5 μ g / L である場合、いかなるカラーバンドも視認されない。

【0104】

同様に、血液中に存在する別のタンパク質が、上述した心棒の下端から 10 mm の距離において多孔部上で固定化される特異抗体と結合し、希釈液に、そのタンパク質の別のエピトープに対する金共役抗体も供給される場合、この錯体は、心棒の下端から 10 mm の距離において多孔部上にカラーバンドとして視認可能である。この反応を、検査における血漿の存在に対する対照として、およびしたがって適切な実現として使用することができる。対照を提供するための別の方法は、ストリップ 14 上に抗マウス A b を対照反応として適用することである。誤った否定的な検査結果を排除するために、遊離 m A b 検出を検出して、H - F A B P を検出するために用いた共役 m A b 検出が依然として不変であるか否かを確認した。

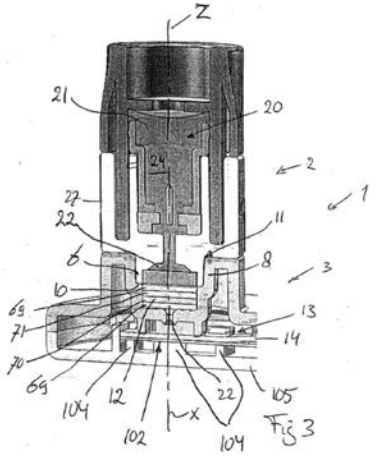
40

【0105】

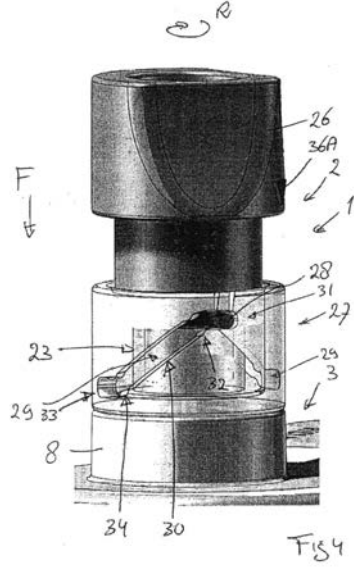
発明は、本明細書で説明した装置および方法の例に決して限定されない。請求項によって定義される発明の範囲内で多くの修正および変更が可能である。たとえば、説明した部

50

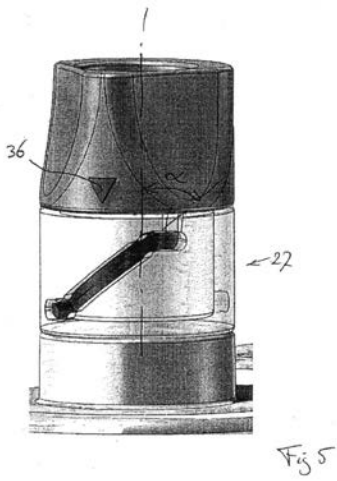
【 図 3 】



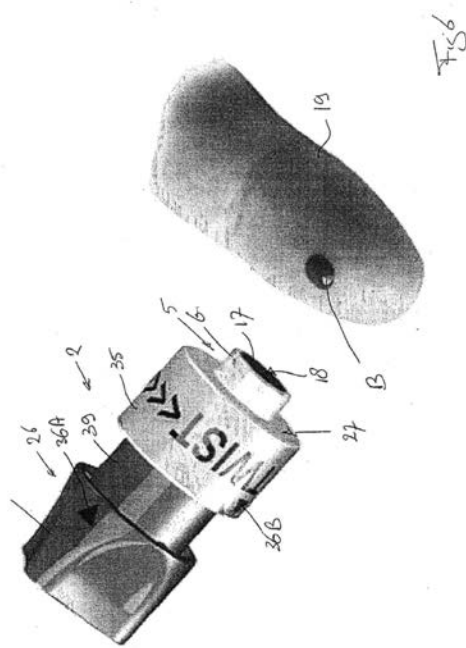
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

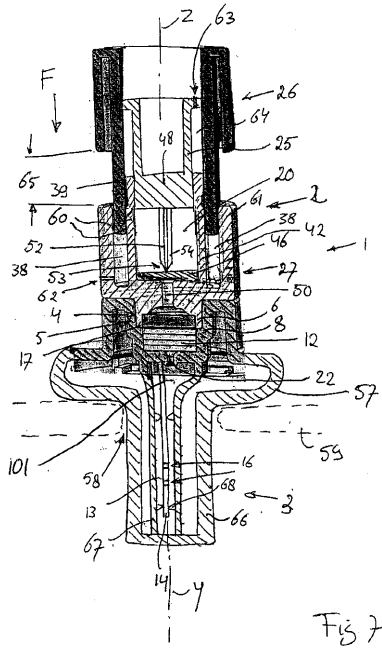


Fig 7

【 図 8 】

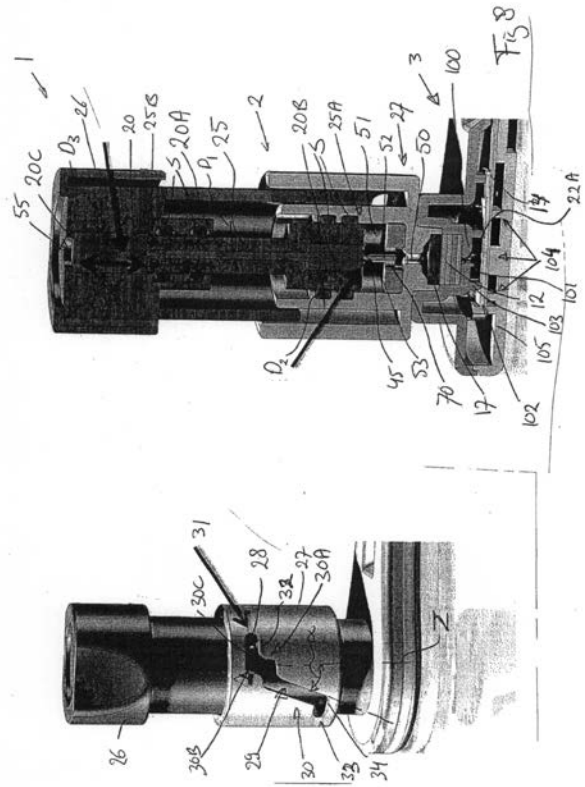
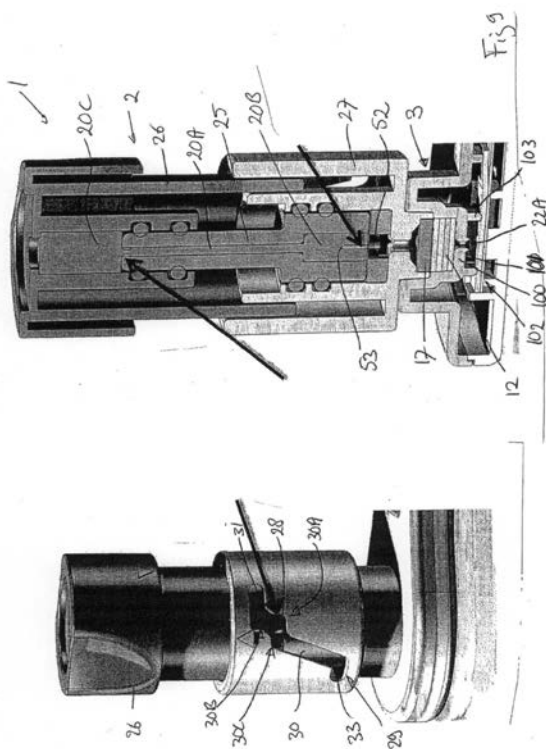
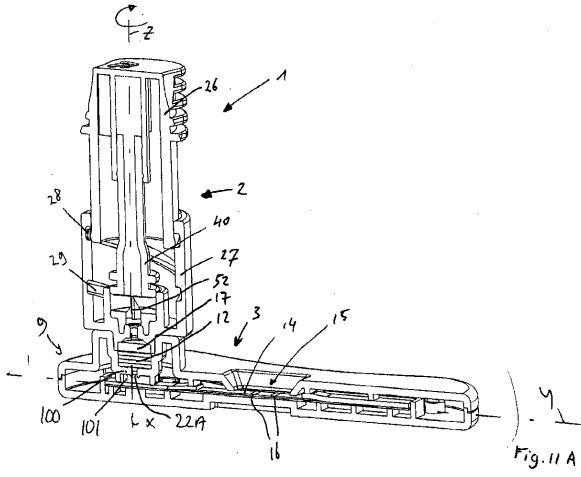


Fig 8

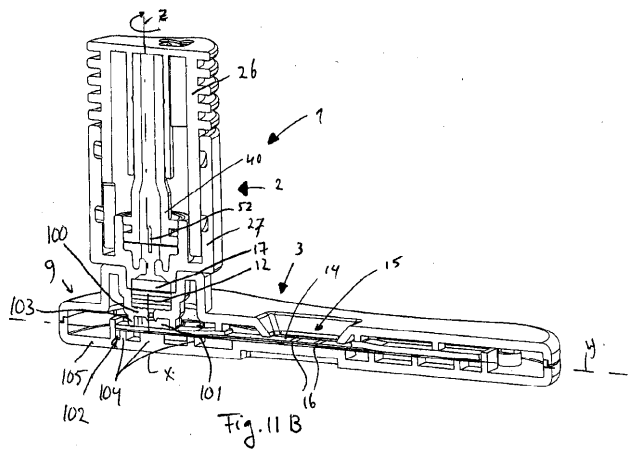
【 図 9 】



【 図 1 1 a 】



【 図 1 1 b 】



【 図 1 2 】

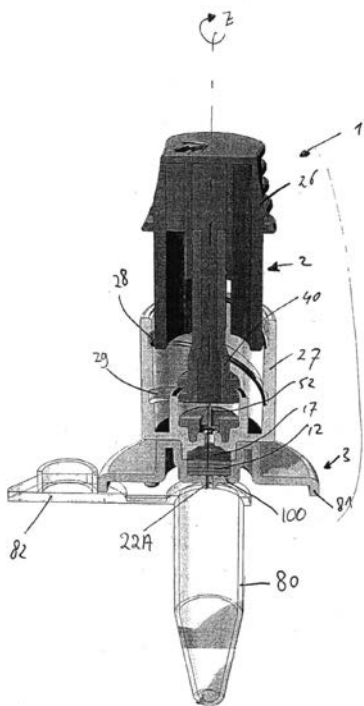


Fig. 12

フロントページの続き

(72)発明者 モーレン, ロニー・ヨハネス・クネゴンダ

オランダ、エン・エル - 6 2 2 9 エー・フェー マーストリヒト、オクフォルトラーン、 5 5

(72)発明者 ゼイス, ジョン・ケネト

オランダ、エン・エル - 6 2 2 9 エー・フェー マーストリヒト、オクフォルトラーン、 5 5

Fターム(参考) 2G045 AA02 AA06 AA13 AA25 AA28 BA13 BB04 BB29 CA02 CA25
CA26 CB03 CB04 CB07 CB08 CB11 CB12 CB14 CB21 DA36
DA45 DA48 DA54 DA69 FA18 FA29 FB01 FB03 FB17 GA05
GC10 GC12 HA06 HA10 HA13 HA14 JA07

【外国語明細書】

2019105643000001.pdf