

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3760160号
(P3760160)

(45) 発行日 平成18年3月29日(2006.3.29)

(24) 登録日 平成18年1月13日(2006.1.13)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 1/10 (2006.01)	GO 1 N 1/10 B
BO 1 L 3/00 (2006.01)	GO 1 N 1/10 N
GO 1 N 37/00 (2006.01)	BO 1 L 3/00
	GO 1 N 37/00 1 O 2

請求項の数 16 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2003-143373 (P2003-143373)	(73) 特許権者	390019585
(22) 出願日	平成15年5月21日(2003.5.21)		ミリポア・コーポレーション
(65) 公開番号	特開2004-4079 (P2004-4079A)		MILLIPORE CORPORATI ON
(43) 公開日	平成16年1月8日(2004.1.8)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ・O 1 8 2 1、ビレリカ、コンコード・ロード・ 2 9 0
審査請求日	平成15年5月21日(2003.5.21)	(74) 代理人	100067817
(31) 優先権主張番号	10/154302		弁理士 倉内 基弘
(32) 優先日	平成14年5月23日(2002.5.23)	(74) 代理人	100085774
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 風間 弘志
		(72) 発明者	ステファヌ・オリヴィエ フランス国ロシェアン、シュマン・デュ・ ローゼンミー 1 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一体型のろ過プレート

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のウェルを有し、各ウェルが、流体不透性の壁と、底部と、該底部のドレンと、支持体と、を有するトレーを含み、前記各ウェルが、該トレー内で列状に配列され、各ウェルの前記流体不透性の壁の内側が、円筒形状のウェル容積を構成し、外側が、該ウェル容積を最大化するためのハニカム模様を構成する装置。

【請求項 2】

支持体が膜である請求項 1 の装置。

【請求項 3】

複数の収集ウェルを有する収集プレートを更に含み、各収集ウェルがトレーのウェルと夫々流体連通する請求項 1 の装置。 10

【請求項 4】

トレーの各ウェルが裏側部分を有し、該裏側部分から複数の支持リブが間隔を置いて伸延され、該複数の支持リブが収集プレートの上部にトレーを支持する請求項 3 の装置。

【請求項 5】

トレーと収集プレートとの間に、収集ウェルからのガスを通気させるための間隙が形成される請求項 4 の装置。

【請求項 6】

各ウェルの裏側部分の外周部が各収集ウェルの内周部よりも小さく、各収集ウェルがトレーの各ウェルと流体連通した場合に各ウェルの外周部が収集ウェルの内部に位置決めさ 20

れる請求項４の装置。

【請求項７】

トレーが第１トレーであり、複数の第２トレーウェルを有する第２トレーを更に含み、各第２トレーウェルが流体不透性の壁と、底部と、該底部内のドレンと、支持体とを有し、第２トレー壁が該第２トレー内で、該第２トレーの寸法をＳＢＳの寸法基準に適合するよう維持しつつ容積を最大化するようにハニカム模様で配列され、第２トレーが第１トレーと流体連通する請求項１の装置。

【請求項８】

各ウェルの容積が６００マイクロリットルである請求項１の装置。

【請求項９】

支持体が各ウェルの上部からシールされる請求項１の装置。

【請求項１０】

支持体が各ウェルにヒートシールされる請求項９の装置。

【請求項１１】

複数のウェルを有し、各ウェルが、流体不透性の壁と、底部と、該底部のドレンと、支持体と、を有するトレーを含み、前記各ウェルが、該トレー内で列状に配列され、各ウェルの前記流体不透性の壁の内側が、円筒形状のウェル容積を構成し、外側が、該ウェル容積を最大化するための八角形模様を構成する装置。

【請求項１２】

支持体が膜である請求項１１の装置。

【請求項１３】

複数の収集ウェルを有する収集プレートを更に含み、各収集ウェルがトレーのウェルと夫々流体連通する請求項１１の装置。

【請求項１４】

トレーの各ウェルが裏側部分を有し、該裏側部分から複数の支持リブが間隔を置いて伸延され、該複数の支持リブが収集プレートの上にトレーを支持する請求項１３の装置。

【請求項１５】

トレーと収集プレートとの間に、収集ウェルからのガスを通気させるための間隙が形成される請求項１４の装置。

【請求項１６】

各ウェルの裏側部分の外周部が各収集ウェルの内周部よりも小さく、各収集ウェルがトレーの各ウェルと流体連通した場合に各ウェルの外周部が収集ウェルの内部に位置決めされる請求項１４の装置。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明はろ過プレートに関する。

【０００２】

【従来の技術】

化学あるいは生化学分析用の、多数の個別ウェルあるいは反応チャンバを持つ試験プレートが実験室ツールとしてよく知られている。これらのツールは多様な目的及び分析に用いられ、例えば米国特許第４，７３４，１９２号や同第５，００９，７８０号、並びに第５，１４１，７１９号に例示されるようなものがある。微孔質膜フィルタ及びそうした微孔質膜フィルタを収納したろ過装置は、最近開発された多くの細胞及び組織培養法並びに分析法にとって、中でもウィルス学や免疫学の分野において特に有益なものとなっている。分析法で使用するマルチウェルプレートでは、膜に流体を通す駆動力を付加するための真空が膜の裏側にしばしば用いられる。マイクロプレートフォーマットはピペット操作、洗浄、シェーク操作、検出、保管等のプレート処理のために好都合なものである。

【０００３】

マルチウェルプレート分析を同時に行なうために、代表的には９６のウェルを備えたるろ過

10

20

30

40

50

プレートが用いられる。マルチウェル生成物の場合は各ウェルの底部に膜を配置する。膜は生化学反応物あるいは化学反応物をろ過あるいは支持するべく選択した特定の性質を持っている。DNAシーケンシング、PCR産物浄化、プラスミド調製、薬物スクリーニング、サンプル結合及びサンプル溶出のような高スループット用途では一貫して且つ有効に機能する生成物が要求される。

【0004】

“Multiscreen”（商標名）としてミリボア社より市販入手することができる。そうしたろ過装置の1つは、吸着材、ろ過材あるいは粒状物装填用の96個のウェルを有している。このろ過装置のアンダードレンには、液滴を容易に釈放させるための非親和性スプレーが塗布される。詳しくは、“Multiscreen”はろ液収集用の注ぎ口を含み、この注ぎ口が、液滴の配向のみならず液滴の大きさも制御する。アンダードレンがないと膜の下側全体を横断する非常に大きな液滴が形成され、この大きな液滴が個々のウェルを汚染する恐れがある。膜へのアクセスはこのアンダードレンを除去して行なうが、分析結果は濡れた膜とアンダードレンとの間に液体が収集されることによる影響を受けやすい。膜の平面度も、使用する測定法によっては問題となる場合がある。“Multiscreen”は、液体取り扱い装置、積み上げ装置、把持装置、バーコード読み取り機などの自動ロボット機器とも相性が悪い。

10

【0005】

市販製品の非一様性に鑑み、SBS、即ちSociety for Biomolecular Screeningがマイクロプレートの特定寸法基準を公表した。詳しくは、マイクロプレート寸法が製造者毎に異なるとマイクロプレートを自動化実験設備で使

20

【0006】

【特許文献1】

米国特許第4,734,192号

【特許文献2】

米国特許第5,009,780号

【特許文献3】

米国特許第5,141,719号

30

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

解決しようとする課題は、SBSの基準に合致し、尚且つウェル容積を最大化し、真空及び高速遠心分離に互換性のあるマルチプレートフォーマットを提供することである。

他の課題は、高い遠心負荷にも耐え得る高い剛性を有する一体デザインのマルチプレートフォーマットを提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、複数のウェルを有するプレートあるいはトレイ及び、これら複数のウェルの各々と流体連通するドレンを含むマルチプレートフォーマット用に特に設計された実験室装置が提供される。プレートは一体型に設計され、非常に高い遠心負荷を受けることができるよう剛性を高めるハニカム構造を有する。このプレート設計形状では、SBSのフォーマットを尚満たしつつ、ウェル容積及び作用ろ過面積も最大化される。

40

【0009】

本発明の好ましい実施例によれば、ろ過用の膜のような支持体を具備するマルチウェルプレートあるいはマルチウェルトレーにして、各ウェルが注ぎ口において終端し、注ぎ口を出る流体が、スぺーサを必要とすることなく収集プレートあるいはその他に送られるマルチウェルプレートあるいはマルチウェルトレー（以下、単にプレートとも称する）が提供される。プレートは、SBSの基準に適合しつつ、各ウェルの容積を最大化し、また、プレートのオリフィス出口と収集プレートとの間の距離を最小化して公差汚染を最小化ある

50

いは回避するような形態のものとされる。収集プレートの相当するウェルを覆って位置付けた場合、各ウェルからのガスを装置外に通気させるペントが設けられる。

【0010】

【発明の実施の形態】

先ず図1を参照するに、マルチウェル装置が示され、取り外し自在の随意的な保護カバー5と、96ウェルプレートあるいはウェルトレー10（以下、プレート10とも称する）を有している。96ウェルプレートでの配列構成が例示されるが、ウェル数は96に限定されるものではなく、384、1536あるいはもっと少ないあるいは多い数のウェルを使用する標準マルチウェルフォーマットも本発明の範囲内に含まれる。単数あるいは複数のウェルは流体不透性の壁を備え、好ましくは円筒形状を有するが、その他の形状のものとする 것도できる。複数のウェルを使用する場合、各ウェルは、各ウェルの上部及び底部が平坦あるいは実質的に平坦となるよう、相互に連結され且つ一様に配列され、深さが一様であることが好ましく、各ウェル配列は、プレート10の外周部分に位置付けられない各ウェルが8つの別の他のウェルで囲まれるよう、ウェルの平行列と、平行カラムとを含むことが好ましい。プレート10は全体に四角形であるが、寸法的にSBSの基準を満たすその他の形状も本発明の範囲内のものである。

10

【0011】

本発明の装置を構成するために好適な材料には、ポリカーボネート、ポリエステル、ナイロン、PTFE樹脂及びその他のフルオロポリマー、アクリリック及びメタクリリック樹脂及びコポリマー、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリルスルホン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、塩素化ポリ塩化ビニル、ABS及びそのアロイ及び混合物、ポリオレフィン、好ましくは、直鎖状低密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、超高分子量ポリエチレン及びそのコポリマーのようなポリエチレンや、ポリプロピレン及びそのコポリマー、メタロセン生成ポリオレフィンが含まれる。好ましいポリマーはポリオレフィン、特に、ポリエチレン及びそのコポリマー、ポリスチレン及びポリカーボネートである。

20

【0012】

図示される実施例ではプレート10は複数のウェル12を含み、各ウェルは膜のような基材あるいは支持体、即ち膜あるいはフィルタ111をシールする表面を有する開放上部及び底部を有する。ウェルの底部形状から、フィルタ111は真空移行操作によるなどしてウェル上部からウェル内部に挿通させることが好ましい。この場合、ウェルの底部を覆うに十分な寸法を有しウェルの壁にシールするディスクを切断加工によるなどして形成し、真空を使用してこのディスクを各ウェル12の内側に移動させる。次いでこのディスクの周囲部分に、好ましくはホットプローブその他を接触してヒートシールすることによりウェルの壁にシールする。好適なシール技法は米国特許第6,309,605号に記載される。図10を参照するに、シール表面を有するシール装置が示され、加熱したシール表面がフィルタの上面と接触状態に持ち来たされ、その熱エネルギーが周囲のフィルタ部分及びウェル材料に移行されている。この熱エネルギーによりフィルタ材料あるいはウェル材料の何れかあるいは両方が軟化あるいは溶融され、融合して一体の液密シールを形成する。このプロセスは、フィルタ材料あるいはウェル材料の何れかあるいは両方が熱可塑性材料から形成される場合に使用することができる。シール表面はフィルタ表面のごく一部でありしかも構造的に連続していることから、フィルタの環状部分あるいは周囲部分がウェルにシールされると、フィルタと、ウェルと、ウェル底部の開口との間に液密シールが形成される。図10にはフィルタ111をウェルの一部にシールし、ウェル12とウェル12の底部の開口75との間の全ての流体がフィルタ111を通過するようにするプロセスにおけるシール装置71が示される。図示されるように、シール装置71はシール装置の中心から半径方向外側に離間し、装置の最下方の突出部を構成するシール表面76を有する。

30

40

【0013】

シール装置の最下方の残余部分を構成するフェース77はフィルタ111と接触しないよ

50

う窪んでいる。シール表面 7 6 はウェル 1 2 に収納したフィルタ 1 1 1 の表面と接触状態に持ち来たされる。シール表面 7 6 の下方のフィルタ部分にシール装置 7 1 からの熱エネルギーが移行され、フィルタ及びあるいはウェルの、シール表面の下方の部分が熱エネルギーを吸収して軟化あるいは溶融する。フィルタが多孔質であることから、フィルタの、シール表面よりも下方の部分がつぶれて非多孔質化され、シール表面の下方のウェル部分に熱接着する。このようにして、ウェル底部の開口の周囲で膜とウェルとの間に液密シールが形成される。ポリマーシールを使用することもできる。

【0014】

限定するものではないが、好適な膜形式にはニトロセルロス、セルロースアセテート、ポリカーボネート、ポリプロピレン、P V D F 微孔質膜、P E S あるいは、ポリスルホン、P V D F、セルロースその他から作製したような限外ろ過膜が含まれ得る。各ウェルは 1 つ以上のその他のウェルと関連付けされたそれと同じかあるいは相違し得るフィルタ 1 1 1 を各々収納しあるいは関連付けされる。各フィルタは関連するウェルの底部と同じ大きさを有することが好ましい。

10

【0015】

図 4 及び図 5 を参照するに、本発明のプレート 1 0 のハニカム構造が示される。各ウェル 1 2 は各ウェル 1 2 間の剛性の壁が、壁 1 1 A、1 1 B、1 1 C、プレートの縁部に位置付けた ウェル 1 2 A、1 2 B、1 2 C によって最も良く示されるように、八角形あるいはハニカム模様を形成するような形に配列される。ハニカム模様は マルチウェル装置 に優れた剛性及び平坦性を提供し、真空力が不十分になりがちな限外ろ過用途において代表的に必要とされる遠心分離に関わる、比較的強い力に対する適合性を与える。

20

【0016】

本発明のウェルでは、隣り合う各壁を共有する各壁 1 1 が従来のプレートにおけるそれよりも薄い、言い換えると各ウェルが接近し、各ウェルの容積が、同じ大きさの従来のプレートのそれよりも大きい設計形状を有する。ハニカム構造の場合、こうした設計形状を 剛性 あるいは強度を犠牲にすることなく実現することができる。例えば 9 6 ウェルプレートでは従来の単一のウェル容積は 4 8 0 マイクロリットルであるが、本発明では 6 0 0 マイクロリットルとなる。加えて、本発明ではウェル底部の直径は、従来のそれが 7 . 2 m m であるのに対し 8 m m となり、作用ろ過面積は 2 3 % 増加する。

【0017】

図 6 ～図 8 に示されるように、各ウェルはウェル底部の好ましくは中心に位置付けて形成したドレン 3 3 を有する。ドレンはウェル内の流体（通常はろ液）を排出させ、また恐らくは収集プレートによるなどして収集させるようにする。

30

【0018】

図 4 には各ウェル 1 2 の裏側部分、即ち底部 1 8 から間隔を置いて伸延する複数の支持リブ 1 6 も示される。図示される好ましい実施例では各ウェルの底部 1 8 の外周部から等間隔で 4 つの支持リブ 1 6 が伸延されるが、もっと少ないあるいは多い支持リブを異なる間隔で伸延させることもできる。図 7 に最も良く示されるように各ウェルの底部 1 8 の周囲部分は、ウェルを収集プレートと関連付ける際に底部 1 8 が収集プレート内にうまく座るよう、ウェル 1 2 の周囲部分よりも小さいことが好ましい。プレート 1 0 は支持リブ 1 6 により収集プレート上に支持され、従来、プレートを収集プレートに支持させる場合に必要とされたスペーサあるいは支持フレームは不要である。

40

【0019】

更に、この構成によれば、真空分離あるいは遠心分離の間、収集プレートを通気する空気を通すバントが提供される。詳しくは、ウェルの底部 1 8 の外周部を、この底部 1 8 と収集プレートの上部との間に図 8 に示すような小さい間隙 1 9 が生じるよう、収集プレートの内周部よりも若干小さくなるように注意深く選択する。間隙 1 9 はウェルが円筒形状である場合は環状であるが、収集プレートウェル 1 1 2 からガスを通気させるためには充分なものである。

【0020】

50

プレート10の周囲と収集プレート110との間には、収集プレートウェル112からのガスを図8に矢印で示すように更に通気するための間隙21も形成される。図7に最も良く示されるように、プレート10の周囲部分には肩部34と、このろ過プレート10を収集プレート110上に位置決め及び支持させた場合に収集プレート110の周囲部分を越えて延びるスカート36とを有する。間隙21はこのスカート36と、収集プレート110の外周壁との間に形成される。

【0021】

本発明の形態のろ過プレート10によれば、マルチウェルろ過プレートを図9に示すように互いに積層することが可能である。本発明のこの特徴は、プレートを好都合に貯蔵するために、あるいは多数のろ過を実施する間に使用することができる。例えば、順次するプレートに性質の異なる膜を使用することで各膜に特定の成分を保持させるようにすることができる。かくして、最初のあるいは上部のプレートが微細ろ過膜を有し、底部のプレートが限外ろ過膜を有するようにすることができる。

10

【0022】

【発明の効果】

SBSの基準に合致し、尚且つウェル容積を最大化し、真空及び高速遠心分離に互換性のあるマルチプレートフォーマットが提供され、高遠心負荷にも耐え得る高剛性を有する一体デザインのマルチプレートフォーマットが提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に従うマルチウェル装置及びカバーの斜視図である。

20

【図2】 本発明に従うマルチウェル装置の斜視図である。

【図3】 本発明に従うマルチウェル装置の裏側の斜視図である。

【図4】 本発明の裏側の部分拡大斜視図である。

【図5】 本発明のマルチウェル装置の裏側の一部の断面図である。

【図6】 本発明のマルチウェル装置の4つのホイールを示す平面図である。

【図7】 本発明のマルチウェル装置の一部分の断面図である。

【図8】 本発明に従う収集プレート上に位置決めしたろ過プレートの一部分の部分断面斜視図である。

【図9】 本発明に従う、積層した2枚のろ過プレートの断面図である。

【図10】 本発明のマルチウェル装置に支持体をシールするための方法及び装置を示す断面図である。

30

【符号の説明】

5 保護カバー

10 トレー

12 A、12 B、12 C ウェル

11、11 A、11 B、11 C 壁

16 支持リブ

18 底部

33 ドレン

19、21 間隙

40

34 肩部

36 スカート

71 シール装置

75 開口

76 シール表面

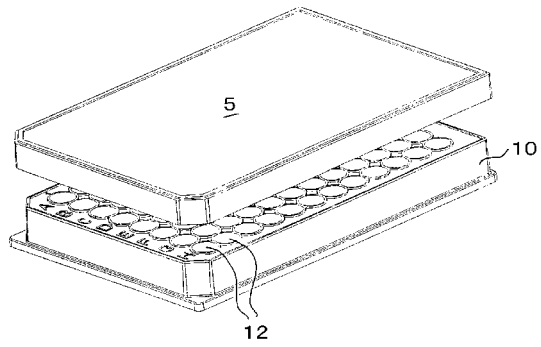
77 フェース

110 収集プレート

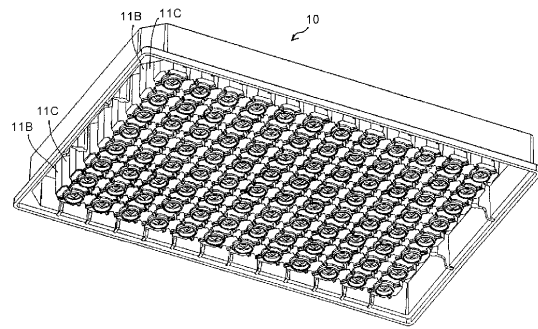
111 フィルタ

112 収集プレートウェル

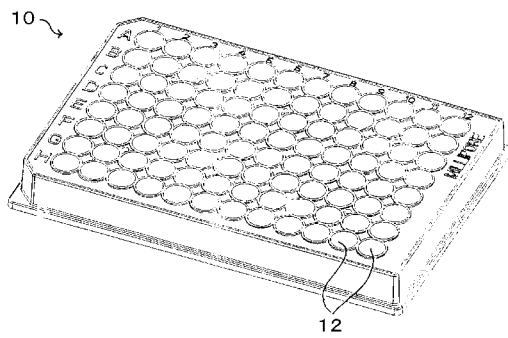
【図 1】



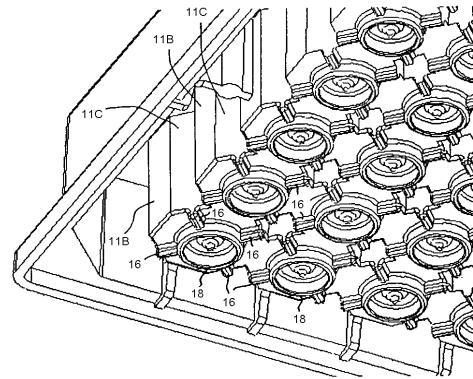
【図 3】



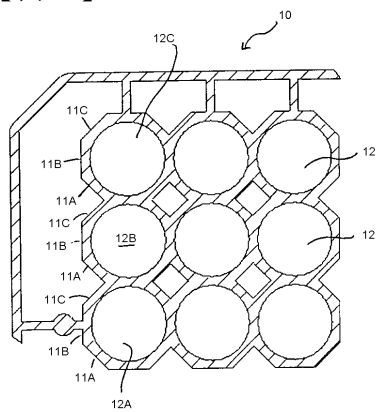
【図 2】



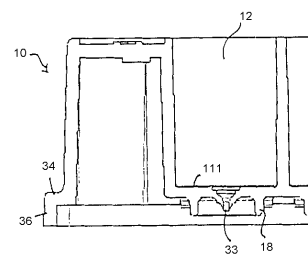
【図 4】



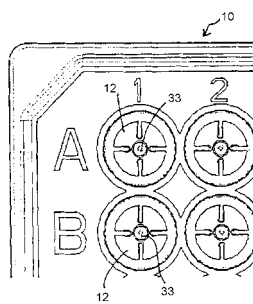
【図 5】



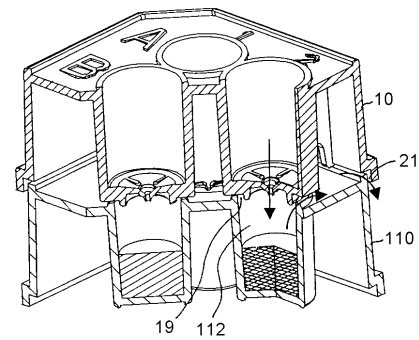
【図 7】



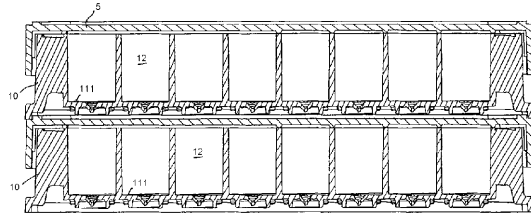
【図 6】



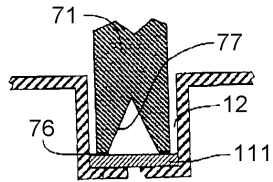
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

審査官 山村 祥子

- (56)参考文献 特開平02-187110 (JP, A)
国際公開第01/078896 (WO, A1)
西独国特許出願公開第4143409 (DE, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 1/10
B01L 3/00