

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【公表番号】特表2016-509471(P2016-509471A)
 【公表日】平成28年3月31日(2016.3.31)
 【年通号数】公開・登録公報2016-019
 【出願番号】特願2015-548022(P2015-548022)
 【国際特許分類】

C 1 2 M 1/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/545 (2006.01)
 G 0 1 N 33/547 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 M 1/00 Z N A A
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/545 A
 G 0 1 N 33/547
 C 1 2 Q 1/68 A
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月13日(2016.12.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験体の組織または生体試料から1または複数のバイオマーカ-を検出するためのキットであって、前記キットは、

(a) 1または複数のマイクロニ-ドルを含むマイクロニ-ドルデバイスであって、前記マイクロニ-ドルには、前記被験体の前記1または複数のバイオマーカ-に特異的な1または複数のプローブを共有結合により付着させており、前記1または複数のプローブは、前記バイオマーカ-に相補的なポリヌクレオチドであり、ここで、前記マイクロニ-ドルデバイスは、in situで前記被験体の前記組織と、または被験体由来の組織生検と接触し、それにより、前記1または複数のプローブが前記被験体内または前記被験体由来の前記組織生検内の前記1または複数のバイオマーカ-とin situでハイブリダイズすることを可能にするように構成されている、マイクロニ-ドルデバイスと；

(b) 前記1または複数のマイクロニ-ドルに共有結合により付着させた前記1または複数のプローブにハイブリダイズした前記バイオマーカ-を検出するための手段であって、少なくとも1つのバイオマーカ-がmRNAポリヌクレオチドである、手段とを含む、キット。

【請求項2】

前記検出するための手段は、1.66pMの濃度で前記組織または生体試料中に存在するmRNAバイオマーカ-を検出することが可能である、請求項1に記載のキット。

【請求項 3】

前記 1 または複数のプローブから前記バイオマーカーを溶出させるための手段をさらに含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のキット。

【請求項 4】

前記マイクロニードルデバイスは、前記被験体由来の前記組織生検と接触するように構成されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5】

前記 m R N A ポリヌクレオチドは、前記 1 または複数のマイクロニードルによって破壊された細胞から放出される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 6】

前記接触は、体温で起こる、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 7】

前記デバイスは、複数の異なるバイオマーカーに相補的な複数のプローブを含み、各プローブは、異なるマイクロニードルに付着されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 8】

前記デバイスは、バイオマーカーに相補的な少なくとも 1 つのプローブを含み、前記バイオマーカーに相補的な少なくとも 2 つのプローブは、2 つまたはそれより多くのマイクロニードルに付着されている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 9】

少なくとも 1 つのポリヌクレオチドプローブは、前記バイオマーカー中の多型にハイブリダイズする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 10】

前記マイクロニードル上の前記プローブに相補的な前記バイオマーカーは、定量アッセイによって検出される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 11】

前記マイクロニードル上の前記プローブに相補的な前記バイオマーカーは、P C R によって検出される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 12】

前記 P C R は、リアルタイム P C R である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 13】

1 または複数のマイクロニードルは、ポリマー、金属またはセラミックから作製される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 14】

前記 1 または複数のマイクロニードルは、ポリカーボネートであり、前記プローブは、チオール/アミノ二官能性リンカーを介して前記 1 または複数のマイクロニードルに付着されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 15】

前記 1 または複数のプローブは、D N A ポリヌクレオチドである、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 16】

前記組織または組織生検は皮膚である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 17】

第 2 のバイオマーカーを検出するための手段をさらに含み、前記バイオマーカーが D N A である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 18】

少なくとも 1 つのバイオマーカーが、皮膚疾患、自己免疫疾患または感染性疾患と関連する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 19】

少なくとも1つのバイオマーカーが、がんに関連する、請求項1～18のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 20】

前記がんが、黒色腫または非メラニン細胞皮膚がんである、請求項19に記載のキット

。

【請求項 21】

前記がんが、黒色腫である、請求項20に記載のキット。

【請求項 22】

(a) 複数のマイクロニードルを含むデバイスであって、前記複数のマイクロニードルが、バイオマーカーに特異的な第1のプローブへと共有結合または非共有結合により付着させた、少なくとも1つのマイクロニードルを含むデバイスと、

(b) ポリメラーゼ連鎖反応のための試薬のセットとを含むキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

本発明の性格および利点についてのさらなる理解は、明細書の残りの部分および特許請求の範囲を参照することによりなされうる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

第1のマイクロニードルを含むデバイスであって、前記第1のマイクロニードルを、第1のバイオマーカーに特異的な第1のプローブへと共有結合または非共有結合により付着させたデバイス。

(項目 2)

前記第1のバイオマーカーが、ポリヌクレオチドであり、前記第1のプローブが、前記第1のバイオマーカーと相補的なポリヌクレオチドである、項目1に記載のデバイス。

(項目 3)

前記第1のバイオマーカーが、ポリペプチドである、項目1に記載のデバイス。

(項目 4)

前記第1のプローブが、前記第1のバイオマーカーに特異的な抗体である、項目1に記載のデバイス。

(項目 5)

第2のバイオマーカーに特異的な第2のプローブをさらに含み、前記第2のプローブが、前記第1のプローブと異なる、項目1に記載のデバイス。

(項目 6)

前記第2のプローブを、前記第1のマイクロニードルへと共有結合または非共有結合により付着させた、項目5に記載のデバイス。

(項目 7)

前記第2のプローブを、第2のマイクロニードルへと共有結合または非共有結合により付着させた、項目5に記載のデバイス。

(項目 8)

前記第2のバイオマーカーが、ポリヌクレオチドであり、前記第2のプローブが、前記第2のバイオマーカーと相補的なポリヌクレオチドである、項目5に記載のデバイス。

(項目 9)

前記第1のプローブが、第1のヌクレオチド多型に特異的に結合し、前記第2のプローブが、第2のヌクレオチド多型に特異的に結合する、項目5に記載のデバイス。

(項目10)

前記第2のバイオマーカーが、ポリペプチドである、項目5に記載のデバイス。

(項目11)

前記第1のプローブおよび前記第2のプローブが、各々が同じバイオマーカーの異なるエピトープに特異的な異なる抗体である、項目5に記載のデバイス。

(項目12)

前記第1のプローブを、複数のマイクロニードルへと付着させた、項目1に記載のデバイス。

(項目13)

前記第1のマイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックを含む、項目1に記載のデバイス。

(項目14)

前記第1のマイクロニードルが、ポリマーを含む、項目1に記載のデバイス。

(項目15)

前記第1のプローブを、リンカーを介して、前記第1のマイクロニードルへと付着させた、項目1に記載のデバイス。

(項目16)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目15に記載のデバイス。

(項目17)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目15に記載のデバイス。

(項目18)

前記第1のマイクロニードルが、基材上に形成されている、項目1に記載のデバイス。

(項目19)

前記第1のバイオマーカーおよび前記第2のバイオマーカーを増幅および同定するための区画をさらに含む、項目1に記載のデバイス。

(項目20)

複数のマイクロニードルを含むデバイスであって、前記複数のマイクロニードルが、バイオマーカーに特異的な少なくとも1つのプローブへと共有結合または非共有結合により付着させた、少なくとも1つのマイクロニードルを含み、前記バイオマーカーが、皮膚または眼の状態を指し示すデバイス。

(項目21)

前記バイオマーカーが、皮膚の状態を指し示す、項目20に記載のデバイス。

(項目22)

前記皮膚の状態が、皮膚がんである、項目21に記載のデバイス。

(項目23)

前記バイオマーカーが、眼の状態を指し示す、項目20に記載のデバイス。

(項目24)

前記眼の状態が、眼の炎症または眼のがんである、項目21に記載のデバイス。

(項目25)

前記バイオマーカーが、ポリヌクレオチドであり、前記少なくとも1つのプローブが、前記バイオマーカーと相補的である、項目20に記載のデバイス。

(項目26)

前記少なくとも1つのプローブが、同じバイオマーカーの異なるヌクレオチド多型に特異的な異なるポリヌクレオチドプローブを含む、項目25に記載のデバイス。

(項目27)

前記バイオマーカーが、ペプチドまたはポリペプチドであり、前記少なくとも1つのプローブが、前記バイオマーカーに特異的な抗体である、項目20に記載のデバイス。

(項目28)

前記少なくとも1つのプローブが、同じバイオマーカの異なるエピトープに特異的な異なる抗体を含む、項目27に記載のデバイス。

(項目29)

複数の異なるバイオマーカに特異的な複数のプローブを含み、前記複数のプローブを、同じまたは異なるマイクロニードルへと付着させた、項目20に記載のデバイス。

(項目30)

少なくとも2つの異なるプローブを、同じマイクロニードルへと付着させた、項目29に記載のデバイス。

(項目31)

特異的なバイオマーカに対する、少なくとも2つの同一なプローブを含み、前記少なくとも2つの同一なプローブを、1または複数のマイクロニードルへと付着させた、項目20に記載のデバイス。

(項目32)

前記マイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックを含む、項目20に記載のデバイス。

(項目33)

前記マイクロニードルが、ポリマーを含む、項目32に記載のデバイス。

(項目34)

前記プローブを、リンカーを介して、前記マイクロニードルへと付着させた、項目20に記載のデバイス。

(項目35)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目34に記載のデバイス。

(項目36)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目34に記載のデバイス。

(項目37)

前記複数のマイクロニードルが、基材上に形成されている、項目20に記載のデバイス。

(項目38)

in situで前記プローブにより捕捉された前記バイオマーカを増幅および同定するための区画をさらに含む、項目20に記載のデバイス。

(項目39)

複数のマイクロニードルを含むデバイスであって、前記複数のマイクロニードルが、バイオマーカに特異的なプローブへと共有結合または非共有結合により付着させた、少なくとも1つのマイクロニードルを含み、前記プローブが、前記プローブが前記バイオマーカを検出すると光学シグナルを発するセンサーを含むデバイス。

(項目40)

前記プローブの前記光学シグナルが、前記プローブが前記バイオマーカを検出すると増大する、項目39に記載のデバイス。

(項目41)

前記プローブの前記光学シグナルが、前記プローブが前記バイオマーカを検出すると低下する、項目39に記載のデバイス。

(項目42)

前記バイオマーカが、ポリヌクレオチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカと相補的なポリヌクレオチドである、項目39に記載のデバイス。

(項目43)

前記プローブが、同じバイオマーカの異なるヌクレオチド多型に特異的な異なるポリヌクレオチドプローブである、項目42に記載のデバイス。

(項目44)

前記バイオマーカが、ペプチドまたはポリペプチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカに特異的な抗体である、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 45)

前記プローブが、同じバイオマーカの異なるエピトープに特異的な異なる抗体である、項目 44 に記載のデバイス。

(項目 46)

複数の異なるバイオマーカに特異的な複数のプローブを含み、前記複数のプローブを、同じまたは異なるマイクロニードルへと付着させた、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 47)

少なくとも 2 つの異なるプローブを、同じマイクロニードルへと付着させた、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 48)

特異的なバイオマーカに対する、少なくとも 2 つの同一なプローブを含み、同一なプローブを、1 または複数のマイクロニードルへと付着させた、項目 39 に記載のデバイス

。

(項目 49)

前記マイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックから作製された、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 50)

前記マイクロニードルが、ポリマーを含む、項目 49 に記載のデバイス。

(項目 51)

前記プローブを、リンカーを介して、前記マイクロニードルへと付着させた、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 52)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目 51 に記載のデバイス。

(項目 53)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目 51 に記載のデバイス。

(項目 54)

in situ で前記プローブにより捕捉された前記バイオマーカを増幅および同定するための区画をさらに含む、項目 39 に記載のデバイス。

(項目 55)

(a) 複数のマイクロニードルを含むデバイスであって、前記複数のマイクロニードルが、バイオマーカに特異的な第 1 のプローブへと共有結合または非共有結合により付着させた、少なくとも 1 つのマイクロニードルを含むデバイスと、

(b) ポリメラーゼ連鎖反応のための試薬のセットとを含むキット。

(項目 56)

少なくとも 1 つのマイクロニードルを、異なるバイオマーカに特異的な第 2 のプローブへと共有結合または非共有結合により付着させた、項目 55 に記載のキット。

(項目 57)

ホルダーをさらに含む、項目 55 に記載のキット。

(項目 58)

前記バイオマーカが、ポリヌクレオチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカと相補的なポリヌクレオチドである、項目 55 に記載のキット。

(項目 59)

前記プローブが、同じバイオマーカの異なるヌクレオチド多型に特異的な異なるポリヌクレオチドプローブである、項目 58 に記載のキット。

(項目 60)

前記試薬のセットが、ポリメラーゼ酵素、緩衝液、および対照試料を含む、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 1)

その使用のための指示書をさらに含む、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 2)

複数の異なるバイオマーカーに特異的な複数のプローブを含み、前記複数のプローブを、同じまたは異なるマイクロニードルへと付着させた、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 3)

少なくとも 2 つの異なるプローブを、同じマイクロニードルへと付着させた、項目 6 2 に記載のキット。

(項目 6 4)

特異的なバイオマーカーに対する、少なくとも 2 つの同一なプローブをさらに含み、同一なプローブを、1 または複数のマイクロニードルへと付着させた、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 5)

前記マイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックから作製された、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 6)

前記マイクロニードルが、ポリマーを含む、項目 6 5 に記載のキット。

(項目 6 7)

前記プローブを、リンカーを介して、前記マイクロニードルへと付着させた、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 6 8)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目 6 7 に記載のキット。

(項目 6 9)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目 6 7 に記載のキット。

(項目 7 0)

in situ で前記プローブにより捕捉された前記バイオマーカーを増幅および同定するための区画をさらに含む、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 7 1)

前記プローブが、前記プローブが前記バイオマーカーを検出すると視覚的シグナルを発生するセンサーを含む、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 7 2)

生体試料との接触により、皮膚の状態に由来する 1 または複数のバイオマーカーを検出または抽出する、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 7 3)

生体試料との接触により、眼の状態に由来する 1 または複数のバイオマーカーを検出または抽出する、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 7 4)

前記試薬のセットが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応用である、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 7 5)

被験体における in situ の組織または生体試料から 1 または複数のバイオマーカーを検出するための方法であって、(a) マイクロニードルを、前記被験体の組織または生体試料と接触させることであって、前記マイクロニードルを、プローブのセットへと付着させており、前記プローブが、前記 1 または複数のバイオマーカーに in situ で結合することと、(b) 前記プローブに結合した前記 1 または複数のバイオマーカーを検出することを含む方法。

(項目 7 6)

前記 1 または複数のバイオマーカーが、ポリヌクレオチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカーと相補的なポリヌクレオチドである、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記プローブが、同じバイオマーカーの異なるヌクレオチド多型に特異的な異なるポリヌクレオチドプローブである、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記 1 または複数のバイオマーカーが、ペプチドまたはポリペプチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカーに特異的な抗体である、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記プローブが、同じバイオマーカーの異なるエピトープに特異的な異なる抗体である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

複数の異なるバイオマーカーに特異的な複数のプローブを含み、前記複数のプローブを、同じまたは異なるマイクロニードルへと付着させた、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 8 1)

少なくとも 2 つの異なるプローブを、同じマイクロニードルへと付着させた、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

特異的なバイオマーカーに対する、少なくとも 2 つの同一なプローブを含み、同一なプローブを、1 または複数のマイクロニードルへと付着させた、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記マイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックを含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記マイクロニードルが、ポリマーを含む、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記プローブを、リンカーを介して、前記マイクロニードルへと付着させた、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記検出することが、前記 1 または複数のバイオマーカーを、検出可能な標識と接触させることを含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記検出可能な標識が、フルオロフォアである、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記検出することが、前記バイオマーカーを増幅することを含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記マイクロニードル上の前記プローブに結合した前記バイオマーカーが、ポリメラーゼ連鎖反応により検出される、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記マイクロニードル上の前記プローブに結合した前記バイオマーカーが、ポリヌクレオチドでタグ付けされた二次抗体および前記ポリヌクレオチドタグの PCR 増幅により検出される、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記バイオマーカが、低分子または代謝産物であり、前記プローブが、前記バイオマーカに特異的なリガンドである、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 9 4)

被験体における *in situ* の組織または生体試料から 1 または複数のバイオマーカを検出するための方法であって、(a) マイクロニードルデバイスを、前記被験体の組織または生体試料と接触させることであって、前記マイクロニードルデバイスが、前記 1 または複数のバイオマーカに特異的な 1 または複数のプローブを含み、少なくとも 1 つのプローブが、前記プローブが前記バイオマーカを検出すると視覚的シグナルを発するセンサーを含むことと、(b) 前記視覚的シグナルに基づき、バイオマーカを検出することを含む方法。

(項目 9 5)

前記 1 または複数のバイオマーカが、ポリヌクレオチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカと相補的なポリヌクレオチドである、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記プローブが、同じバイオマーカの異なるヌクレオチド多型に特異的な異なるポリヌクレオチドプローブである、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記 1 または複数のバイオマーカが、ペプチドまたはポリペプチドであり、前記プローブが、前記バイオマーカに特異的な抗体である、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記プローブが、同じバイオマーカの異なるエピトープに特異的な異なる抗体である、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 9)

複数の異なるバイオマーカに特異的な複数のプローブを含み、前記複数のプローブを、同じまたは異なるマイクロニードルへと付着させた、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

少なくとも 2 つの異なるプローブを、同じマイクロニードルへと付着させた、項目 9 9 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

特異的なバイオマーカに対する、少なくとも 2 つの同一なプローブをさらに含み、同一なプローブを、1 または複数のマイクロニードルへと付着させた、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記マイクロニードルが、ポリマー、金属、またはセラミックから作製された、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記マイクロニードルが、ポリマーを含む、項目 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記プローブを、リンカーを介して、前記マイクロニードルへと付着させた、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記リンカーが、チオール/アミノ二官能性リンカーである、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記リンカーが、ポリ(エチレングリコール)リンカーである、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

in situ で前記プローブにより捕捉された前記バイオマーカを増幅および同定するためのシステムをさらに含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記検出することが、前記1または複数のバイオマーカーを、検出可能な標識と接触させることを含む、項目94に記載の方法。

(項目109)

前記検出可能な標識が、フルオロフォアである、項目108に記載の方法。

(項目110)

前記検出することが、前記バイオマーカーを増幅することを含む、項目94に記載の方法。

(項目111)

前記マイクロニードル上の前記プローブに結合した前記バイオマーカーが、ポリメラーゼ連鎖反応により検出される、項目94に記載の方法。

(項目112)

前記マイクロニードル上の前記プローブに結合した前記バイオマーカーが、ポリヌクレオチドでタグ付けされた二次抗体および前記ポリヌクレオチドタグのPCR増幅により検出される、項目94に記載の方法。

(項目113)

前記バイオマーカーが、低分子または代謝産物であり、前記プローブが、前記バイオマーカーに特異的なリガンドである、項目94に記載の方法。

(項目114)

前記1または複数のバイオマーカーが、皮膚の状態と関連する、項目94に記載の方法。

(項目115)

前記1または複数のバイオマーカーが、眼の状態と関連する、項目94に記載の方法。

(項目116)

前記マイクロニードルが、前記マイクロニードルの表面積を増大させるようにエッチングされている、項目94に記載の方法。

(項目117)

細胞外マトリックスを破壊することが可能な作用物質でコーティングされた複数のマイクロニードルを含む組成物。

(項目118)

前記作用物質が、酵素である、項目117に記載の組成物。

(項目119)

前記酵素が、セリンプロテアーゼ、チオールプロテアーゼ、MMP、パパイン、ヒアルロニダーゼ、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、トリプシン、キモトリプシン、アルファ-キモトリプシン、アルファ-アミラーゼ、DNアーゼ、コラゲナーゼ、およびスチラインからなる群から選択される、項目117に記載の組成物。

(項目120)

前記酵素が、ヒアルロニダーゼである、項目117に記載の組成物。

(項目121)

被験体の組織内の1または複数のバイオマーカーを検出するための方法であって、(a)マイクロニードルを、前記被験体の前記組織と、*in situ*で接触させることであって、前記組織が、細胞外マトリックスを含み、前記マイクロニードルを、プローブのセットへと共有結合により付着させており、前記プローブが、バイオマーカーに*in situ*で結合することと、(b)前記細胞外マトリックスを破壊することを含む方法。

(項目122)

前記細胞外マトリックスを、酵素活性により破壊する、項目121に記載の方法。

(項目123)

前記細胞外マトリックスを破壊することが、超音波エネルギーを、前記細胞外マトリックスへと適用することを含む、項目121に記載の方法。

(項目124)

前記細胞外マトリックスを、電位により破壊する、項目121に記載の方法。

(項目125)

被験体の *in situ* の組織から1または複数のバイオマーカーを検出するための方法であって、(a) マイクロニードルを、前記組織と接触させることであって、前記組織が、細胞膜を含み、前記マイクロニードルを、プローブのセットへと付着させており、前記プローブが、バイオマーカーに *in situ* で結合することと、(b) 前記細胞膜を破壊することを含む方法。

(項目126)

前記細胞膜を、酵素活性により破壊する、項目125に記載の方法。

(項目127)

前記細胞膜を破壊することが、超音波エネルギーを、前記細胞膜へと適用することを含む、項目125に記載の方法。

(項目128)

前記細胞膜を、電位により破壊する、項目125に記載の方法。

(項目129)

マイクロニードルデバイスを調製する方法であって、

(a) 無機塩を含む溶液を得ることと、

(b) プローブおよびマイクロニードルを、前記溶液へと添加することと、

(c) 前記溶液内で前記プローブを前記マイクロニードルへとコンジュゲートさせることとを含む方法。

(項目130)

前記無機塩が、塩化ナトリウムである、項目129に記載の方法。

(項目131)

前記無機塩の濃度が、2.5 M未満である、項目129に記載の方法。

(項目132)

被験体における1または複数のバイオマーカーを検出するための方法であって、マイクロニードルデバイスを、前記被験体の皮膚または眼組織と接触させることを含む方法。

(項目133)

前記1または複数のバイオマーカーが、皮膚または眼の状態に係る、項目132に記載の方法。

(項目134)

前記バイオマーカーが、ポリヌクレオチドである、項目132に記載の方法。

(項目135)

前記バイオマーカーが、前記被験体の血液中に存在する、項目132に記載の方法。

(項目136)

被験体における1または複数のバイオマーカーを検出するための方法であって、マイクロニードルデバイスを、前記被験体の皮膚毛細血管と接触させることを含む方法。

(項目137)

前記マイクロニードルデバイスを、前記被験体の血液試料と接触させることをさらに含む、項目136に記載の方法。

(項目138)

1または複数のポリヌクレオチドバイオマーカーを被験体における *in situ* の組織から検出するための方法であって、術中手順の間に、マイクロニードルデバイスを、前記被験体の前記組織と接触させることを含む方法。

(項目139)

前記組織が、脳、心臓、乳房、肝臓、膵臓、脾臓、膀胱、胃、肺、子宮、子宮頸部、前立腺、腎臓、腸、虫垂、甲状腺、および結腸からなる群から選択される臓器に由来する、項目138に記載の方法。

(項目140)

前記被験体の前記組織が、良性組織を含む、項目138に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記被験体の前記組織が、悪性と疑われる組織を含む、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記マイクロニードルデバイスが、悪性組織および前記悪性組織に隣接する良性組織に接触する、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記マイクロニードルデバイスが、悪性組織に隣接する良性組織に接触する、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記マイクロニードルデバイスが、腫瘍に接触する、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

腫瘍のサージカルマージンを決定することをさらに含む、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記被験体から得られる基準組織から 1 または複数のバイオマーカーを検出することをさらに含む、項目 7 5、9 4、1 2 1、1 2 5、1 2 9、1 3 2、1 3 6、または 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記ポリマーが、熱可塑性ポリマーである、項目 1 4 に記載のデバイス。

(項目 1 4 8)

前記熱可塑性ポリマーが、ポリカーボネート、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリエチレン、およびポリプロピレンからなる群から選択される、項目 1 4 に記載のデバイス。