

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4988828号
(P4988828)

(45) 発行日 平成24年8月1日 (2012. 8. 1)

(24) 登録日 平成24年5月11日 (2012. 5. 11)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/53 (2006. 01)	GO 1 N 33/53 T
GO 1 N 33/543 (2006. 01)	GO 1 N 33/543 5 2 5 G
GO 1 N 37/00 (2006. 01)	GO 1 N 37/00 1 0 2

請求項の数 13 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2009-509661 (P2009-509661)	(73) 特許権者	397068274
(86) (22) 出願日	平成19年5月2日 (2007. 5. 2)		コーニング インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2009-536732 (P2009-536732A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8
(43) 公表日	平成21年10月15日 (2009. 10. 15)		3 1 コーニング リヴァーフロント プ
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/010548		ラザ 1
(87) 国際公開番号	W02008/051305	(74) 代理人	100079119
(87) 国際公開日	平成20年5月2日 (2008. 5. 2)		弁理士 藤村 元彦
審査請求日	平成22年4月21日 (2010. 4. 21)	(74) 代理人	100109036
(31) 優先権主張番号	11/431, 226		弁理士 永岡 重幸
(32) 優先日	平成18年5月9日 (2006. 5. 9)	(72) 発明者	ブラディ マイケル ディー.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 2 5
			ウッドバリー ウェッジウッドサークル
			9 7 7 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 基準領域／サンプル領域をバイオセンサに形成するためのエアゾルジェットデポジション方法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプル領域及び基準領域を含む表面を有するバイオセンサを作成する方法であって、
前記表面を反応性物質により被覆することによって前記サンプル領域を形成するステップと、

エアロゾルジェットデポジション技術を用いて前記被覆された反応性表面の所定領域に
非活性化物質を堆積させて前記基準領域を形成するステップと、
を有することを特徴とする方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、
前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて前記基準領域を形成する前記ステップ
は、

前記非活性化物質を噴霧化するステップと、
キャリアガスをを用いて前記噴霧化された非活性化物質を供給するステップと、
前記キャリアガスと前記噴霧化された非活性化物質の周囲にシースガスを注入するステ
ップと、

前記シースガスと、前記キャリアガスと、前記噴霧化された非活性化物質と、を前記被
覆された表面の前記所定領域に指向せしめるステップと、
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 3】

10

20

請求項 1 に記載の方法であって、
前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて前記表面に前記反応性物質を堆積させて、前記サンプル領域は前記バイオセンサの前記表面上に形成されることを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、
前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて前記基準領域を形成する前記ステップは、
前記堆積された非活性化物質の厚さ／均等性／撒布量を制御するステップ、
を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、
前記表面を標的分子に露出させるステップをさらに含み、
前記露出させるステップにおいては、前記標的分子は前記表面上に形成された前記サンプル領域に結合し、前記表面上に形成された前記基準領域には結合しないことを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法であって、
前記バイオセンサを送受観察 (interrogate) して、前記サンプル領域からのサンプル信号を化学的／生体分子的結合事象を検出するのに使用し、且つ前記基準領域からの基準信号を前記化学的／生体分子的結合事象の検出に悪影響を与える前記サンプル信号のスプリアス変化から参照 (reference out) するのに使用するステップをさらに含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、
前記バイオセンサを送受観察して、前記サンプル領域からのサンプル信号をセル分析評価の実行に使用し、且つ前記基準領域からの基準信号を前記セル分析評価に悪影響を与える前記サンプル信号のスプリアス変化から参照するのに使用するステップをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 8】

エアロゾルジェットデポジション技術を用いて部分的に形成された基準領域及び／又はサンプル領域を有する表面を含むバイオセンサであって、
前記基準領域及び前記サンプル領域は、
前記表面を反応性物質により被覆することによって前記サンプル領域を形成するステップと、
前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて前記被覆された反応性表面の所定領域に非活性化物質を堆積させて前記基準領域を形成するステップと、
を実行することによって、前記表面に形成されることを特徴とするバイオセンサ。

30

【請求項 9】

前記堆積された非活性化物質は 1 nm－3 0 0 0 0 0 nm の範囲の厚みを有することを特徴とする請求項 8 に記載のバイオセンサ。

40

【請求項 10】

前記堆積された非活性化物質は 1 0 μm 以上のライン幅を有することを特徴とする請求項 8 に記載のバイオセンサ。

【請求項 11】

前記堆積された非活性化物質は 1－2 5 μm の液滴直径を有することを特徴とする請求項 8 に記載のバイオセンサ。

【請求項 12】

基準領域及び／又はサンプル領域を含む表面を含み、前記表面はエアロゾルジェットデポジション技術を用いて部分的に形成され、前記表面は反応性物質により被覆され、前記

50

被覆された表面は所定領域において前記基準領域を形成するための前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて堆積された非活性化物質を含み、前記被覆された表面は前記サンプル領域である前記非活性化物質に処理されない所定領域を含む、ことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 13】

複数のウェルを含み、前記ウェルの各々はバイオセンサを含み、前記バイオセンサは基準領域及び／又はサンプル領域を含む表面を含み、前記表面はエアロゾルジェットデポジション技術を用いて部分的に形成され、前記表面は反応性物質により被覆され、前記被覆された表面は所定領域において前記基準領域を形成するための前記エアロゾルジェットデポジション技術を用いて堆積された非活性化物質を含み、前記被覆された表面は前記サンプル領域である前記非活性化物質に処理されない所定領域を含む、ことを特徴とするマイクロプレート。

10

【発明の詳細な説明】

【関連出願のクロスレファレンス】

【0001】

本出願は、本明細書に参考として組み入れられた2006年5月9日出願の「Aerosol Jet Deposition Method and System for Creating a Reference Region/Sample Region on a Biosensor」と題する米国出願番号第11/431,226号の利益を主張する。

【発明の背景】

【0002】

20

【発明の分野】

【0003】

本発明は、エアロゾルジェット直接書込技術を用いて部分的に形成されたサンプル領域及び／又は基準領域を含む表面を有するバイオセンサに関する。1実施例においては、バイオセンサはマイクロプレートのウェル内に組み込まれている。

【関連技術の説明】

【0004】

今日、バイオセンサ表面において又はその付近で生ずる化学的／生体分子的結合事象の検出を可能にするべく、バイオセンサと光学的ラベル個別検出(LID:label independent detection)送受観察(interrogation)システムが使用され得る。特に、バイオセンサと光学的送受観察システムの使用によって、バイオセンサの屈折率／光学応答における変化が測定され得る。そのバイオセンサの屈折率／光学応答によって、バイオセンサの表面において又はその付近において、化学的／生体分子的結合事象が検出される。様々な光学的送受観察システムと共にバイオセンサは、例えば、タンパク質蛋白質相互作用とタンパク質小分子相互作用とを含む種々の化学的／生体分子的結合事象を検出するのに利用されてきた。

30

【0005】

適切にこのタイプの測定を高感度に実行するためには、測定された屈折率／光学応答のスプリアス変化に起因する問題要因(例えば、温度、溶媒効果、バルクの屈折率変化、及び特定されない結合)が、制御及び／又は参照されていることが重要である。これらの問題要因を参照するのに利用できるいくつかの異なる方法が、2004年12月29日出願された「Method for Creating a Reference Region and a Sample Region on a Biosensor and the Resulting Biosensor」というタイトルの米国特許出願第11/027,509に記述されている。このドキュメントの内容は本明細書に参照として組み入れられている。

40

【0006】

米国特許出願第11/027,509号は、バイオセンサを構成するいくつかの異なった方法を開示しており、バイオセンサが光学的送受観察システムによって送受観察(interrogate)されるとき、前述の問題要因が参照される。バイオセンサを構成するこれらの方法の1つは、バイオセンサの表面の反応性領域上に基準領域を形成するのにピンプリン

50

ティングデポジション技術の利用を含んでいる。この方法は、反応性物質によりバイオセンサの表面を被覆するステップと、ピンプリンティングデポジション技術を用いてバイオセンサ上の反応性表面の所定領域に阻止／非活性化物質を堆積 (deposit) させるステップと、を含む。これらのステップが完了すると、バイオセンサは基準領域 (露出された阻止／非活性化物質) とサンプル領域 (露出された反応性物質) とを有する。したがって、分析評価が行われて、バイオセンサが送受観察されるとき、(固定された標的分子と化学的又は生化学的化合物の溶液の両方を有する) サンプル領域が得られ、そのサンプル領域は化学的／生体分子的結合事象の検出に使用され得る。そして、(固定された標的分子ではなく、化学的又は生化学的化合物溶液を有する) 基準領域から基準信号を取得することができ、その基準領域はスプリアス変化の検出に使用され得る。そのスプリアス変化は、化学的／生体分子的結合事象の検出に悪影響を与え得る。そして、サンプル信号から基準信号を差し引くことによって、“修正された” サンプル信号を得ることができる。“修正された” サンプル信号は、サンプル領域と関連づけられた測定屈折率／光学応答を示しており、スプリアス変化を生ずる問題要因が参照 (reference out) されている。

10

【0007】

この特有のピンプリンティングデポジション技術は多くの利点を有するが、以下の通り多くの損失をも有する。

【0008】

1. ピンプリンティングデポジション技術はバイオセンサ上において比較的大きい体積のインク (非活性化物質)、ストライク (strike) あたり数 n L、を使用してしまう。

20

【0009】

2. プリントされたスポットが溶液蒸着させる前の何十秒もの間、流状として残存するので、プリントされたスポットが基準領域に融合し且つ基準領域を形成してしまう。しかしながら、液体が過剰である場合、プリントされた基準領域が広がり、変形し、湿ってしまい、これにより、堆積された特徴体の均等性／精細度に悪影響を及ぼし、分析評価応答におけるノイズを増大させ、且つ異なったサイズの基準及びサンプル領域との差異を調整する光学的送受観察システムが必要となってしまう。さらに、また、プリントされたスポットが広がることによって、基準及びサンプル領域の間の遷移帯 (transition band) が広がってしまい、バイオセンサ上の有効スペースが浪費されてしまう。そのうえ、バイオセンサ／マイクロプレートが格納されつつも、蒸着されない過剰のインクにより信号／サンプル領域に広がり又はその領域を汚染してしまう。

30

【0010】

3. プリントされたスポットの直径が何百ミクロンものオーダーにあるので、サブミリメートル寸法のチェッカボード等の複雑な特徴体を形成するのが困難となってしまう。

【0011】

4. プリントされたスポットの直径は、スポットを形成中に、必ずしも一定状態を維持しない。そして、スポットが過剰に小さい場合、プリントされたスポットは吸収しない。この課題を解決するためには、新たな基準領域を作成する前に、ピンに再びインクを付けなければならない。これにより、サイクル時間が増大してしまう。

【0012】

少なくとも1つの基準領域と少なくとも1つのサンプル領域とを有する表面を有するバイオセンサを作成するのに利用できる新しいデポジション技術が必要とされる。これは本発明のデポジション装置及び方法によって満足される。

40

【発明の概要】**【0013】**

エアロゾルジェット直接書込技術を用いて、マイクロプレートの単一若しくは複数のウェル内又はアセンブル前の底部インサートの単一若しくは複数のバイオセンサ上に、非結合性基準領域及び／又は結合性サンプル領域を形成する方法とデポジション装置が開示されている。1実施例においては、ピンプリンティングデポジション技術を用いて得ることができるものよりも、より小なる体積において位置精度をより高め、基準パッドの均一性

50

を高め、インク製剤の範囲をより広げて、エアロゾルジェット直接書込技術は不活性表面上に対する阻止／非活性化溶液のより早い堆積を可能とする。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、エアロゾルジェット直接書込技術を利用して、本発明に係るバイオセンサの表面上に1つ以上の基準領域及び／又はサンプル領域を形成する典型的デポジション装置の構成図である。

【図2A】図2Aは、本発明の1つの実施例によるバイオセンサの反応性表面上に基準領域を形成するエアロゾルジェット直接書込技術の利用に適した方法のステップを示すフロー図である。

10

【図2B】図2Bは、図2Bは、本発明の第2の実施例に係るバイオセンサの表面上に基準領域及び／又はサンプル領域を形成するエアロゾルジェット直接書込技術の利用に適した方法のステップを示すフロー図である。

【図3A】図3Aは、スライド上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す写真を示している。

【図3B】図3Bは、スライド上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す写真を示している。

20

【図3C】図3Cは、スライド上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す写真を示している。

【図3D】図3Dは、スライド上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す写真を示している。

【図3E】図3Eは、スライド上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す写真を示している。

30

【図4A】図4Aは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図4B】図4Bは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

40

【図4C】図4Cは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図4D】図4Dは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット

50

直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図4E】図4Eは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図4F】図4Fは、96個のウェルマイクロプレート内のバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図5A】図5Aは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5B】図5Bは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5C】図5Cは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5D】図5Dは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5E】図5Eは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5F】図5Fは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5G】図5Gは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンを示している。

【図5H】図5Hは、異なったタイプの水溶性の非活性化インクを使用して96個のウェルマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（

10

20

30

40

50

方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンを示している。

【図6A】図6Aは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

【図6B】図6Bは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

10

【図6C】図6Cは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

【図6D】図6Dは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

20

【図6E】図6Eは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

【図6F】図6Fは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

30

【図6G】図6Gは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

【図6H】図6Hは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

40

【図6I】図6Iは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長/出力スキャンとグラフを示している。

【図6J】図6Jは、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ上の反応性表面上に基準領域を形成する(方法200aで議論するように)新規エアロゾルジェ

50

ット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために実行された実験の結果を示す2D波長／出力スキャンとグラフを示している。

【図7A】図7Aは、（後に「穴あきプレート」で組み立てられて、384ウェルのマイクロプレート形成する）底部インサート内に位置したバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術の利用について評価するために実行された実験の結果を示すグラフと2D波長スキャンを示している。

【図7B】図7Bは、（後に「穴あきプレート」で組み立てられて、384ウェルのマイクロプレート形成する）底部インサート内に位置したバイオセンサ上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術の利用について評価するために実行された実験の結果を示すグラフと2D波長スキャンを示している。

【発明の詳細な説明】

【0015】

添付図面と共に以下の詳細な説明を参照することによって、本発明がより完全に理解されるであろう。

【0016】

図1-2Aを参照すると、デポジション装置100の構成図と方法200aのフローチャートがそれぞれ示されている。その方法200aは、本発明に係るバイオセンサ106の表面112を被覆する活性物質110の上面に（1つだけ示された）基準領域102を形成するのに使用され得る。しかしながら、本発明について議論する前に、好ましいバイオセンサ106は、共鳴導波路格子（RWG:resonant waveguide grating）バイオセンサ106又は表面プラズモン共鳴（SPR:surface plasmon resonance）バイオセンサ106等のLID光学技術を実施するのに使用され得るバイオセンサであることに注意すべきである。以下のドキュメントにはこれらの典型的バイオセンサ106について説明されている。

【0017】

「Optical Assay Method and Apparatus」と題する欧州特許出願第0 202 021 A2号

「Optical Sensor for Selective Detection of Substances and/or for the Detection of Refractive Index Changes in Gaseous, Liquid, Solid and Porous Samples」と題する米国特許第4,815,843号

これらのドキュメントの内容は本明細書に参照として組み入れられている。

【0018】

図1は典型的デポジション装置100の基本構成を示しており、そのデポジション装置100はエアロゾルジェット直接書込技術を用いて、活性物質110上の（複数の）所定領域に非活性化物質108を堆積させることができる。活性物質110は、（場合によってはエアロゾルジェット直接書込技術によって）予めバイオセンサ106の表面112上に堆積されている（図2Aのステップ202aと204aを参照）。この実施例では、バイオセンサ106がマイクロプレート116のウェル114内に設置されているものとして示されている。デポジション装置100は、噴霧化チャンバ118、デポジションヘッド120、ノズル122、可動シャッター機構124（機械的シャッター124、空気弁124）、及びプロセッサ126を有する。噴霧化チャンバ118は開口部128を有し、その開口部128を介して噴霧化チャンバ118は非活性化物質108を受け入れることができる。また、噴霧化チャンバ118は、当該噴霧化チャンバ118内において噴霧トランスデューサ130（例えば、超音波トランスデューサ130、空圧式トランスデューサ130、音響ホーン130）を有し、その噴霧化トランスデューサ130は非活性化物質108の一部を噴霧化する。さらに、噴霧化チャンバ118はインレットチューブ134を有し、インレットチューブ134を介して流動ガス132（キャリアガス132）を受け入れることができる。噴霧化チャンバ118はアウトレットチューブ136を有し

、アウトレットチューブ136を介してキャリアガス132と噴霧化された非活性化物質108とを放出することができる。

【0019】

噴霧化チャンバ118（及び特にアウトレットチューブ136）に接続されたデポジションヘッド120は流動キャリアガス132／噴霧化された非活性化物質108を受け入れる。デポジションヘッド120は通路140を有し、シースガス138が通路140を介して注入されるので、シースガス138は噴霧化された非活性化物質108とキャリアガス132の周囲を流れる。シースガス138は、噴霧化された非活性化物質108／キャリアガス132周囲にジャケットを形成することによって、噴霧化された非活性化物質108／キャリアガス132を平行となし且つ集中させる上で役立っている。

10

【0020】

デポジションヘッド120に接続されるノズル122によって、流動シースガス138、及び流動キャリアガス132／噴霧化された非活性化物質108は、バイオセンサ106の反応性表面110／112の上面の所定領域102（基準領域102）に向かって指向される（図が実寸図示したものでないことに注意すべきである）。1つのシナリオにおいては、デポジション装置100は定位置を維持しつつ、プラットフォーム144によって前後に移動されるバイオセンサ106の（複数の）所定領域102上にノズル122が噴霧化された非活性化物質108を堆積させることができる。プロセッサ126はプラットフォーム144の前後方向の運動を制御するようプログラムされている。例えば、プロセッサ126はコンピュータ援用設計（CAD:computer-aided design）の作成済みのツールパスを実行して、プラットフォーム144の前後方向の運動を制御することができる。また、プロセッサ126はシャッター機構124の移動を制御するようにプログラムされており、非活性化物質108の堆積が可能となされ又は阻止されるので、非活性化物質108は基準領域102になる予定の所定領域にのみ堆積される。別のシナリオでは、デポジション装置100が移動するものの、固定されたバイオセンサ106の（複数の）所定領域上にノズル122が噴霧非活性化物質108を堆積させることも可能である。どちらか一方のシナリオが成立した場合、バイオセンサ106は基準領域102（露出された阻止／非活性化物質108）とサンプル領域104（露出された活性物質110）を有する。

20

【0021】

代替実施例においては、デポジション装置100はエアロゾルジェット直接書込技術を用いて非反応性表面112の1つ以上の所定領域上に非活性化物質108を堆積させることによって1つ以上の基準領域102を形成することができる（図2Bのステップ202bを参照）。そして、デポジション装置100はエアロゾルジェット直接書込技術を用いて非反応性表面112の1つ以上の所定領域上に活性物質110を堆積させることによって1つ以上のサンプル領域104を形成することができる（図2Bのステップ204bを参照）。エアロゾルジェット直接書込技術の代わりに周知の溶液化学的技術を用いて非反応性表面の1つ以上の所定領域112上に反応性物質110を堆積させることができることに注意すべきである。

30

【0022】

この点においては、分析評価が実行され、且つバイオセンサ106が送受観察されたとき、（固定された標的分子と化学的又は生化学的化合物溶液の両方を有する）サンプル領域104からサンプル信号を取得することができる。そのサンプル領域104は化学的／生体分子的結合事象の検出に使用される（代替の実施例では、セルに基づいた分析評価が実行され得る）。そして、基準信号が（固定された標的分子ではなく、化学的又は生化学的化合物溶液を有する）基準領域142から得られ、基準領域142はスプリアス変化を検出するために使用され、スプリアス変化は化学的／生体分子的結合事象の検出に悪影響を与え得る。そして、サンプル信号から基準信号を差し引くことによって、“修正された”サンプル信号が得られる。“修正された”サンプル信号はサンプル領域104に関連づけられた測定屈折率／光学応答を示しており、サンプル領域104においてスプリアス変化を

40

50

生ずる問題要因が参照されている。バイオセンサ 106 を送受観察するのに利用される光学的送受観察システムは、(2004 年 12 月 29 日に出願の) 米国特許出願番号第 11 / 027, 547 と (2005 年 7 月 20 日に出願の) 米国特許出願番号 60 / 701, 445 に開示されている。これらのドキュメントの内容は本明細書に参照として組み入れられている。

【0023】

この特定アプリケーションで利用され得る典型的デポジション装置 100 は、Optomec 社によって製造され、「The Maskless Meso-Scale Material Deposition SystemTM(M³DTM)」という商標名の下で販売されている。

【0024】

この特定のデポジション装置 100 は、方法 200 a に応じて使用されるとき、(例えば) 多数の性能 / 及び利点を有し、そのいくつかを以下に示す。

【0025】

1. エアロゾルジェット直接書込技術においては、周知のピンプリンティングデポジション技術より 100 倍少ない非活性化物質 108 が消費される。

【0026】

2. 堆積された非活性化物質 108 はピンプリンティングデポジション技術によって堆積させられる非活性化物質より 10 - 100 倍も速く乾燥する。したがって、エアロゾルジェット直接書込技術によって形成された基準領域 102 において、特徴体の精細度 / 均等性が改善される。

【0027】

3. 溶媒蒸着後の堆積された非活性化物質 108 の厚さを、特徴体の均等性に対する影響を最小としつつ、1 nm - 3000000 nm の範囲で変えることができる。そして、堆積された非活性化物質 108 の液滴直径は直径 1 - 25 nm であり、且つその体積は 10 - 15000 fL である。

【0028】

4. エアロゾルジェット直接書込技術は、インクを使用することで基準領域 102 を形成でき、それは、(バッファが噴霧化され得る限りにおいて) 均等性又は精細度の変化を最小としつつ、種々のバッファ及び / 又は溶媒に基づいている。また、この技術によって、384 個のウェルのマイクロプレートという形態でバイオセンサ 102 上の小なる基準領域 102 が、ジメチルスルホキシド (DMSO: di-methyl sulfoxide) 等の展着剤又は界面活性剤を加えなくとも、形成され得る (図 6 A - 6 J を参照)。

【0029】

5. 堆積された非活性化物質 108 の幅を 10 μm 程度の狭小となすことができる。したがって、エアロゾルジェット直接書込技術によって、隣接又は重複するラインを有する (複数の) 基準領域 102 を数百ミクロンの寸法で形成できる。

【0030】

6. エアロゾルジェット直接書込技術は非接触である。したがって、ピンプリンティングデポジション技術と比べ、バイオセンサ 106 がダメージを受けず且つ物理的に変形されない。

【0031】

7. 適用されたインク量が制御されるので、マイクロプレート / バイオセンサの格納中に、広がる可能性はるかに少ない。

【0032】

図 3 A - 3 E を参照すると、第 1 の実験の結果を示す様々な写真が示されており、その第 1 の実験は、スライド上の反応性表面上に基準領域が形成する (方法 200 a で議論するように) 新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために行われた。この実験では、スライド (特にコーニング社の ultra-GAPSTM slides) は、10 分間、イソプロパノール (IPA: isopropanol) 対 N-メチル 2-ピロリジニル (NMP: N-methyl-2-pyrrolidinoone) が 9 対 1

10

20

30

40

50

である溶液とエチレン - アルト - 無水マレイン酸 (EAM:ethylene-alt-maleic anhydride) との 1 mg/mL 溶液に浸され、続いて、無水エタノール中ですすがれ、そして、窒素流下で乾燥されることによって作成された。EMA は活性物質 110 である。

【0033】

次に、1つのスライド304が、エアロゾルジェット直接書込技術を利用するデポジションシステム100 (特にThe Maskless Meso-Scale Material Deposition SystemTM(M³DTM)) の下に載置されて、濾過された100mMのホウ酸塩緩衝剤 (100mM Borate Buffer) 中に溶解されたO, O' -ビス (- アミノプロピル) ポリエチレングリコール (O, O' -bis(2-aminopropyl)polyethylene glycol) 1900 (PEG1900DA) (非活性化物質108) がスライドの所定領域102 (基準領域102) に堆積された。この場合、重複するライン (幅50 - 150 μm) を25 μmのピッチでラスタ充填 (raster fill) することによって、堆積システム100はPEG1900DA (非活性化物質108) を堆積させた。別のスライド302が周知のプリンティング技術を利用する装置の下で載置されて、濾過された100mMのホウ酸塩緩衝剤中に溶解されたPEG1900DA (非活性化物質108) がスライドの所定領域102 (基準領域102) に堆積された。

【0034】

次に、Cy3 - ストレプトアビジン (Cy3-Streptavidin) は、スライド302及び304を50 μg/mLのCy3 - ストレプトアビジン (Cy3-Streptavidin) とPBS緩衝剤に浸し、次に、スライド302及び304をエタノールアミン (ethanolamine) 溶液 (ホウ酸塩緩衝剤中の200mM) で洗浄することによって、プリントされたスライド302及び304の露出された反応性表面104上において、固定された。PEG1900DA (非活性化物質108) と共に被覆される基準領域102によっては、Cy3 - ストレプトアビジンは結合又は固定化されない。その後、ビオチン (biotin) 溶液がスライド302及び304に加えられた。

【0035】

そして、スライド302及び304はAxon GenePix 4000B蛍光スキャナ内に画像化された。図3Aと3B (従来技術) はピンプリントされた長方形108の蛍光スキャン (15 x 30のスポット配列) を示しており、そのピンプリントされた長方形108は、スライド302上の長方形の基準領域102 (写真の中心部分を参照) と関連づけられている。これらの写真において、Cy3 - ストレプトアビジン固定化後の蛍光画像が左に示され、Cy3 - ストレプトアビジン固定化前の蛍光画像が右に示されている。対照的に、図3Cと3Dはエアロゾルジェット直接書き込みされた長方形108 (150 μmのライン幅、25 μmのラスタピッチ) の蛍光スキャンを示している。エアロゾルジェット直接書き込みされた長方形108はスライド304上の長方形の基準領域102 (フォトの中心部分を参照) と関連づけられる。これらの写真において、Cy3 - ストレプトアビジン固定化後の蛍光画像が左に示され、Cy3 - ストレプトアビジン固定化前の蛍光画像が右に示されている。

【0036】

図3Aと3B (従来技術) に示されたピンプリントされた基準領域102の端部は波打っており、阻止及び非阻止領域からゆるやかに形成転位している。そのうえ、ピンプリントされた基準領域102は被膜/阻止領域において水平方向において不均一となっている。その不均一性は、重複するプリントスポットの隣接した列間において、融合が乏しいために生じた結果である。これは望ましくない。対照的に、図3Cと3Dに示されたエアロゾルジェット堆積された基準領域102はより鋭い端部を有し、且つピンプリントされた基準領域102と比べて同程度の阻止効率により優れた均等性を示した。

【0037】

図3Eに示された写真は、エアロゾルジェット直接書込技術によって形成されたいくつかの異なった特徴体を示している。例えば、左から右まで示されている特徴体は、0.5 mm x 0.5 mmのチェッカボード、幅0.5 mmのストライプ、3 mm x 1.5 mmの長方形、及び幅150 μmの離散的なラインを含んでいる。これらの異なった特徴体の形

成は、 $\sim 225\text{ }\mu\text{m}$ 直径の重複スポット上に堆積させるピンブリントングデポジション技術を利用しては困難であろう。しかしながら、エアロゾルジェット直接書込技術によって形成される特徴体の阻止効率はピンブリントングデポジション技術によって形成される特徴体の阻止効率に匹敵する。

【0038】

図4A-4Fを参照すると、第2の実験の結果を示す様々な2D波長／出力スキャンとグラフが示されており、第2の実験は、96個のウェルを有するマイクロプレート内におけるバイオセンサ106上の反応性表面の上面に基準領域を形成する（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンブリントング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために行われた。この実験では、96個のウェルを有する2つのマイクロプレート（特に96-well Corning Epic™ microplates）は、これらを10分間aminopropylsilanesquixane（“APS”、Gelest）（5% vol/vol）の水溶液中に浸漬被覆し、濾過された脱イオン化（DI:de-ionized）水ですすぎ、続いて無水エタノールで別にすすぎ、そして、窒素流下で乾燥することによって、作成された。その後、Tecan洗浄ロボットが使用されて、IPA対NMPが9：1である1mg/mLのEMAの溶液を用いて10分間、バイオセンサ106が被覆された。そして、マイクロプレートは無水エタノールですすがれて、真空遠心分離機により乾燥された。

【0039】

次に、1つのマイクロプレートがエアロゾルジェット直接書込技術を利用するデポジションシステム100（特に、The Maskless Meso-Scale Material Deposition System™(M³D™)）の下に載置されて、バイオセンサ106のうちの1つの所定領域102（基準領域102）に対してホウ酸塩緩衝剤中で溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）が堆積された。この場合、重複するライン（幅 $\sim 50-150\text{ }\mu\text{m}$ ）を $25\text{ }\mu\text{m}$ のピッチでラスタ充填（raster fill）することによって、堆積システム100はPEG1900DA（非活性化物質108）を堆積させた。別のマイクロプレートが周知のプリンティング技術を利用する装置の下に載置されて、ホウ酸塩緩衝剤中に溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）がバイオセンサ106のうちの1つの所定領域102（基準領域102）に堆積された。

【0040】

次に、ストレプトアビジン（streptavidin）が、20分間ホウ酸塩緩衝剤（100mM、pH9）中の100uMのストレプトアビジンの溶液にそれらを露出することによって、マイクロプレート内のバイオセンサ106の反応性表面104上に固定され、それに続いて、PBSバッファ洗浄（PBS buffer wash）、エタノールアミノ（ethanolamine）（ホウ酸塩緩衝剤中の200mM、pH9）を用いた阻止／洗浄が行われ、そして、PBSバッファ洗浄によってさらに洗浄された。そして、マイクロプレートはウェルによって位置づけられたPBSの溶液中で1時間培養された。PEG1900DA（非活性化物質108）と共に被覆される基準領域102によって、ストレプトアビジンが結合又は固定化されない。

【0041】

光学的送受観察システム（特に、コーニング社、Epic™ reader instrument）がマイクロプレート内のバイオセンサ106に対して送受観察した。2Dスキャンはビオチン溶液がウェルの各々に加えられる前後において実行された。図4Aと4B（従来技術）は、1個のバイオセンサ106のピンブリントされたイントラウェル送受観察の2D波長スキャンと出力スキャンを、それぞれ示している（基準領域102が左側にあって、サンプル領域104が右側にある）。これらのスキャンにおいては、波長と出力の両方において不均一性を容易に見られることができる。また、プリントされた基準領域102からのいくつかの浸出を見ることができる。

【0042】

対照的に、図4Cと4Dは、1つのバイオセンサ106のエアロゾルジェットで堆積されたイントラウェル送受観察の2D波長スキャンと出力スキャンを、それぞれ示してい

る（基準領域102が右側にあり、サンプル領域104が左側にある）。これらのスキャンにおいては、基準領域102からの浸出が少量であったこと並びに基準領域102とサンプル領域104とは波長が類似し且つ出力が均一であることが分かる。その上、ピンプリントされた特徴と比べると、エアロゾルジェットにより直接書き込まれた特徴体は、優れた波長性と出力均一性を示し、より直線的であり、より鋭利な端部を有していることが分かる。

【0043】

図4Eと4Fに示されていたグラフは、基準領域102を有するバイオセンサ106を用いて実行された分析評価のイントラウェルの参照された時間トレースを示しており、基準領域102は周知のピンプリンティングデポジション技術（図4Eを参照）及び新規エアロゾルジェット直接書込技術（図4Fを参照）により形成された。両ケースに対するストレプトアビジンへのf-ビオチン（f-biotin）の結合のイントラウェルの参照時間トレースは、同程度の結合信号（~20 pm）を有し、どちらの場合も、時間トレースは、ベースラインと結合読取りの間、信号ドリフトが低減されることを示した。

【0044】

図5A-5Hを参照すると、第3の実験の結果を示す様々な2D波長と出力スキャンが、示されており、その実験は、（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために行われ、異なったタイプの水溶性非活性化インクを用いて、96個のウェルのマイクロプレート内のバイオセンサ106上の反応性表面の上面に基準領域102が形成された。この実験では、PEG1900DA（非活性化物質108）が100 mMホウ酸塩中で溶解された試験（図5A-5B及び図5E-5Fを参照）とPEG1900DA（非活性化物質108）が50 nMのTris中で溶解された試験（図5C-5D及び図5G-5Hを参照）とを除いて第2の実験と同様な方法で、96個のウェルを有するマイクロプレートが、作成されて且つ送受観察された（図5A-5B及び図5E-5Fを参照）。図5A-5Dに示されるように、エアロゾルジェット直接書込技術によって形成された（非活性化物質108と関連づけられた）基準領域102は、被膜均等性と特徴体の精細度について顕著な差異を示さなかった。対照的に、図の5E-5H（従来技術）で見られるように、周知のピンプリンティングデポジション技術によって形成された（非活性化物質108と関連づけられた）基準領域102は、被膜均等性と特徴体精細度について顕著な差異を示した（特にPEG1900DAが50 nMのTrisで溶解されたとき）。ピンプリンティングデポジション技術と比べると異なったタイプの水溶性非活性化インク108を使用することとなると、エアロゾルジェット直接書込技術は多くの柔軟性を有することを、これらの結果は、示している。

【0045】

図6A-6Jを参照すると、第4の実験の結果を示す様々な2D波長／累乗スキャンとグラフが、示されており、その実験は、（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術と公知のピンプリンティング技術の利用についてその有効性を評価し且つ両者を比較するために行われ、384個のウェルのマイクロプレート内にあるバイオセンサ106の上の反応性表面の上面に基準領域が形成された。この実験では、以下の違いを除いて第2の実験で作成された96ウェルのマイクロプレートと同じ方法で、384ウェルのマイクロプレート（特に、384-well Corning Epic™ microplates）は、作成され且つ送受観察された。（1）1つの384ウェルのマイクロプレートが、100 mMホウ酸塩で溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）を堆積させた新規エアロゾルジェット直接書込技術を利用することによって作成され（図6A-6Bを参照）、（2）別の384ウェルのマイクロプレートは、100 mMホウ酸塩で溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）を堆積させたピンプリンティング技術を利用することで作成され（図6C-6Dを参照）、（3）別の384ウェルのマイクロプレートは、2 vol. % DMSO及び100 mMホウ酸塩中に溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）を堆積させたピンプリンティング技術を利用することによって、作成

された（図 6 E－6 F を参照）。

【0046】

示されているように、384 ウェルのマイクロプレートが、PEG1900DA（非活性化物質108）が100mMボレートで溶解された新規エアロゾルジェット直接書込技術を利用することによって作成されたとき、基準領域102は、明確な特徴体と均一被覆を有した（図 6 A－6 B を参照）。しかし、PEG1900DA（非活性化物質108）が100mMホウ酸塩で溶解されたピンプリンティング技術を利用することによって作成された384 ウェルのマイクロプレートでは、基準領域102には、明確な特徴体又は均一被覆を有しなかった（図 6 C－6 D を参照）。この問題を是正するために、ピンプリンティング技術を利用することによって、384 ウェルのマイクロプレートは作成されることができ、PEG1900DA（非活性化物質108）は100mMボレート及び2 vol. % DMSO内で溶解される（図 6 E－6 F を参照）。DMSOなしでプリントされた基準領域102と比べると、2 vol. % DMSOを用いて100mMホウ酸塩緩衝剤内で溶解されたPEG1900DAを使用して形成された基準領域102は、かなり改良された均等性を示した（図 6 C－6 D を参照）。しかしながら、図 6 E－6 F に示された基準領域102は、境界において広い「浸出」領域を示し、その「浸出」領域はDMSO湿潤剤の付加に起因する。

【0047】

図 6 G－6 H に示されていたグラフ／スキャンは、基準領域102（PEG1900DA／100mMホウ酸塩）を有するバイオセンサ106を用いて実行された分析評価のイントラウェルの参照された時間トレース及び2Dバインディングマップを、それぞれ示しており、その基準領域102エアロゾルジェット直接書込技術によって形成された。そして、図 6 I－6 J（従来技術）に示されていたグラフ／スキャンは、基準領域102（PEG1900DA／100mMホウ酸塩／2%DMSO）を有するバイオセンサ106を用いて実行された分析評価のイントラウェルの参照された時間トレース及び2Dバインディングマップを、それぞれ示しており、その基準領域102はピンプリントデポジション技術によって形成された。図 6 Gと6 I に示されているように、両方のケースに対するストレプトアビジンに結合するf-ビオチンのイントラウェルの参照時間トレースは、同程度の結合信号（～14 pm）を有し、どちらの場合も、示された時間トレースは、ベースラインと結合読取りの間、信号ドリフトが低減されていることを示した。

【0048】

図 7 A－7 B を参照すると、第5の実験の結果を示すグラフと2D波長スキャンが、それぞれ示されており、（方法200aで議論するように）新規エアロゾルジェット直接書込技術の利用について評価するために実行され、（「穴あきプレート」で組み立てられて、384-well Corning Epic™ microplateを形成することができる）底部インサート内に設けられたバイオセンサ106の反応性表面の上面に基準領域102が形成された。この実験では、バイオセンサ106を有する底部インサートは10分間APS（5% vol/vol）の水溶液でそれを浸漬被覆し、濾過された脱イオン水でそれをすすぎ、続いて、無水エタノールで別にすすぎ、窒素流下で乾燥することによって作成された。底部インサートは、IPA：NMPが9：1であるのEMA（活性物質110）の1mg/mL溶液を用いて、10分間被覆され、無水エタノールですすぎ、窒素流の下に乾燥された。そして、底部インサートは新規エアロゾルジェット直接書込技術を利用するデポジションシステム100（特にThe Maskless Meso-Scale Material Deposition System™(M³D™)）の下に載置され、各バイオセンサ106の所定領域102（基準領域102）に対してホウ酸塩緩衝剤中で溶解されたPEG1900DA（非活性化物質108）が堆積された。特に、重複するライン（幅～50－150 μm）を25 μmのピッチでラスタ充填（raster fill）することによって、堆積システム100はPEG1900DA（非活性化物質108）を堆積させた。この実験では、デポジション装置100はバイオセンサ106の正確に半分を覆う基準領域102を形成することが可能であった。これは、ウェルの壁部の存在に関連付けられた物理的制限がなかったからである。

【0049】

図7A-7Bに示されているように、このプロセスはピンプリンティングデポジション技術で可能で場合よりもはるかに優れた均等性と精細度をもたらした（例えば、図4A-4Bと5E-5Hを参照）。また、イントラウェルの参照時間トレースと2Dバインディングマップは、スプリアス信号のドリフトの大部分が参照されたことを示し、且つ基準領域102における阻止は、適切であり均一であったことを示している。ストレプトアビジンに対するf-ビオチンの検知された結合応答は、前の実験よりかなり高い～50pmであったが、これは非活性化物質108及びデポジション技術についての差異というよりもむしろ反応性高分子層の化学的性質に関連していると信じられている。

【0050】

これらの実験のすべてが活性物質110としてEMAを使用し且つ非活性化物質108としてPEG1900DAを使用した。しかしながら、EMA物質110とPEG1900DA物質108は、使用され得る唯一の物質でない。使用できた異なった活性物質110の実施例は、無水物（anhydride）グループ、活性エステル（active esters）、マレイミド（maleimide）グループ、エポキシド（epoxides）、アルデヒド（aldehydes）、イソシアン酸塩（isocyanates）、イソシアン酸塩（isothiocyanates）、塩化スルホニル（sulfonyl chlorides）、炭酸塩（carbonates）、イミドエステル（imidoesters）、又はアルキルハライド（alkyl halides）である物質を含むが、これらに限定されない。そして、使用できた異なった非活性化物質108の実施例は含むが、これらに限定されない。アミノエタノール（EA:ethanolamine）、エチレンジアミン（EDA:ethylenediamine）、トリス ヒドロキシメチルアミノエタン（tris:tris hydroxymethylaminoethane）、ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）アミン若しくはジアミン、又は非アミン含有試薬を、含むが、これらに限定されない。

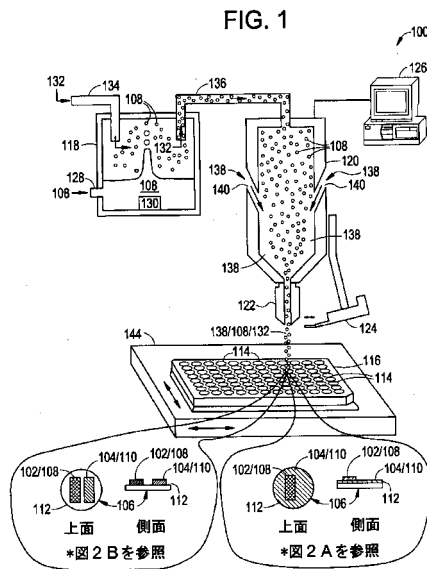
【0051】

本発明の複数の実施例が、添付された図面に示され且つ上記詳細な説明で記載されているが、本発明は開示された実施例に限定されず、以下の請求項で詳しく説明され且つ画定された本発明の趣旨から逸脱することなく、多数の配列換え、修正、及び代替が可能であることを理解すべきである。

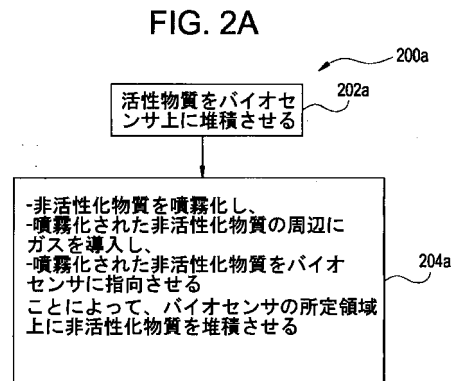
10

20

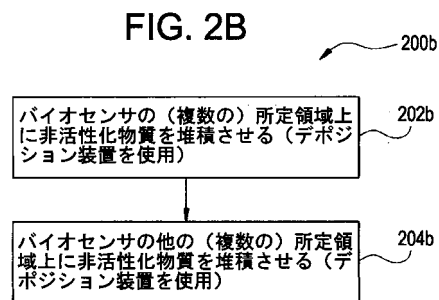
【図 1】



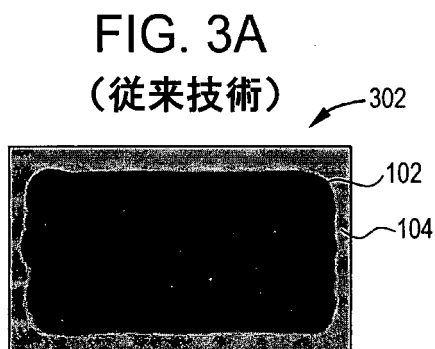
【図 2 A】



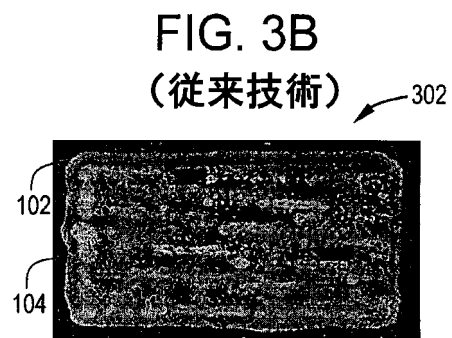
【図 2 B】



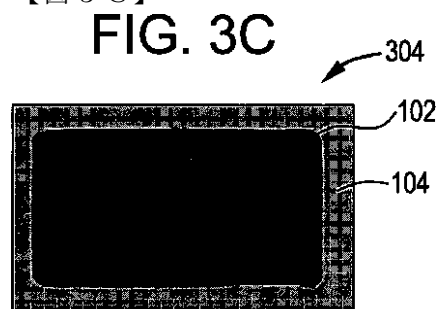
【図 3 A】



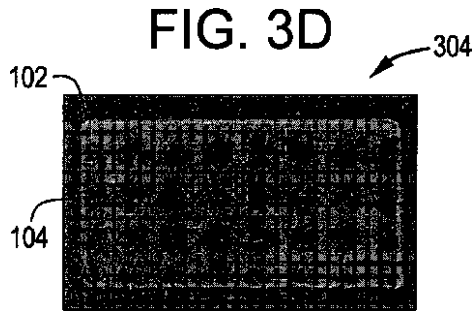
【図 3 B】



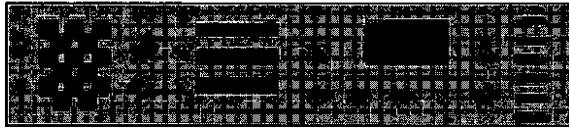
【図 3 C】



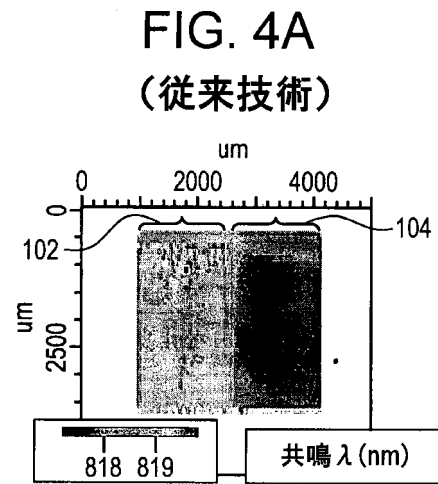
【図 3 D】



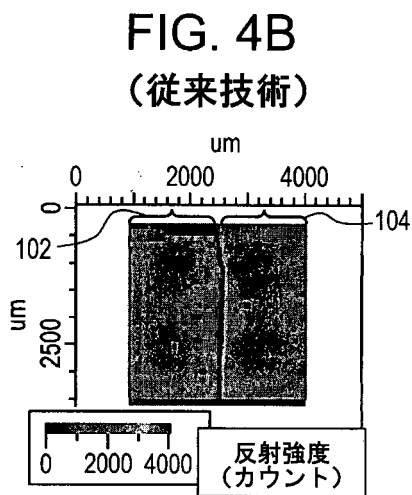
【図 3 E】



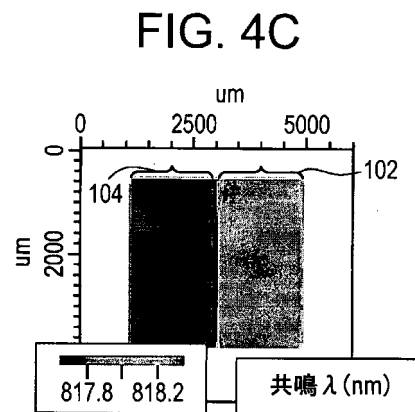
【図 4 A】



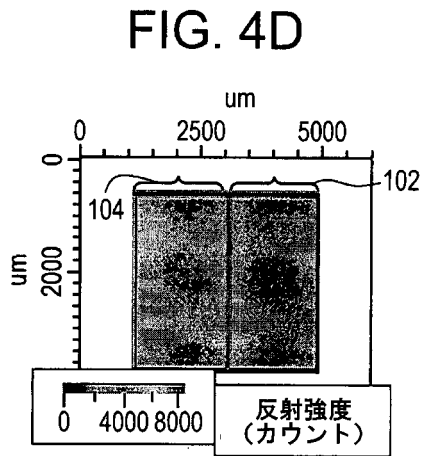
【図 4 B】



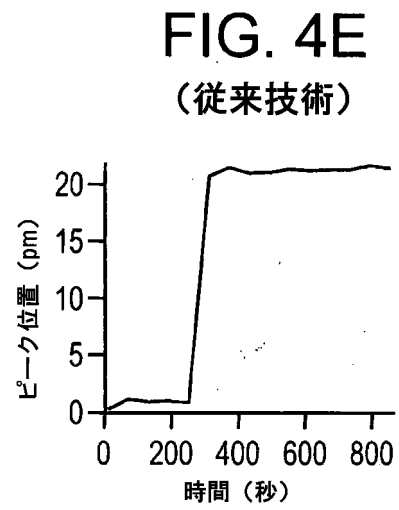
【図 4 C】



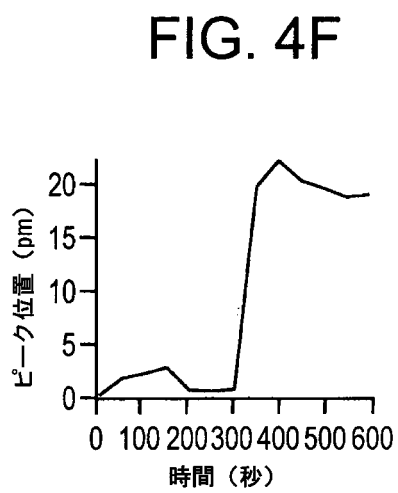
【図 4 D】



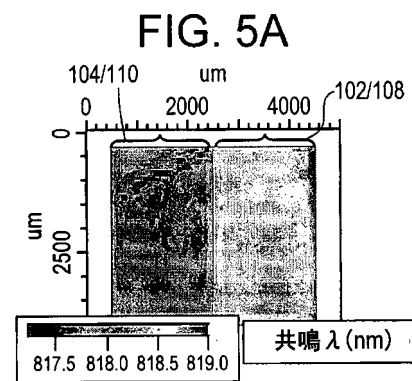
【図 4 E】



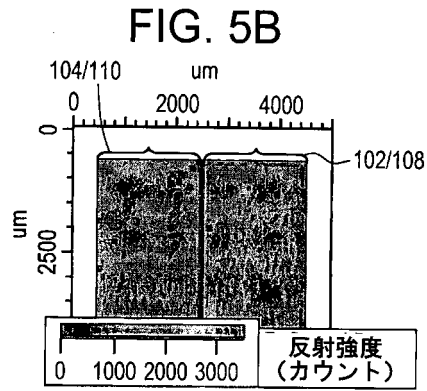
【図 4 F】



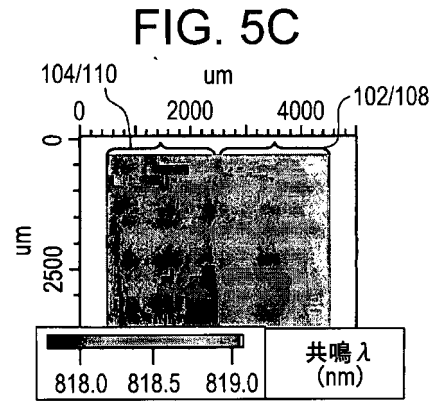
【図 5 A】



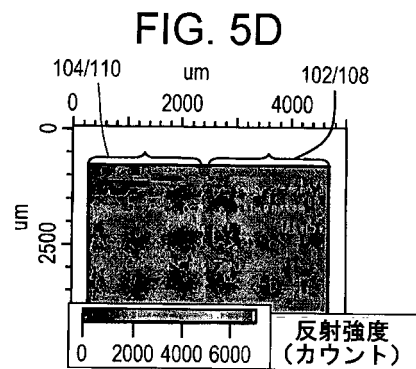
【図 5 B】



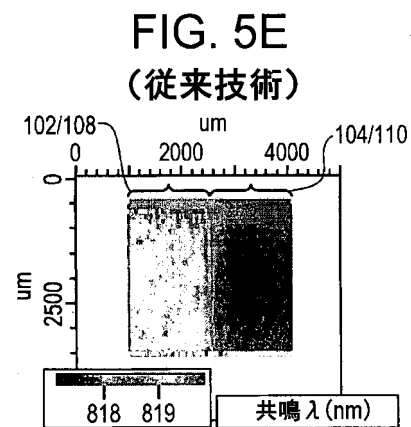
【図 5 C】



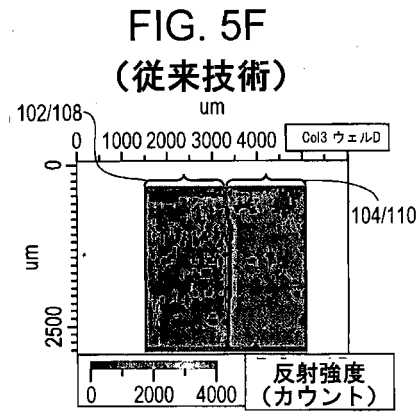
【図 5 D】



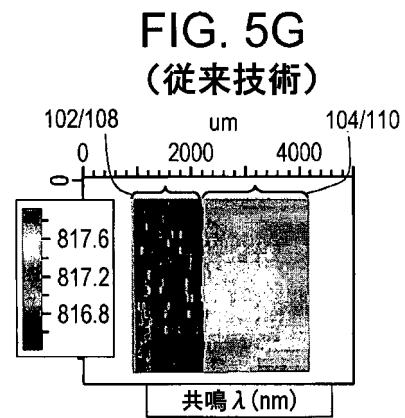
【図 5 E】



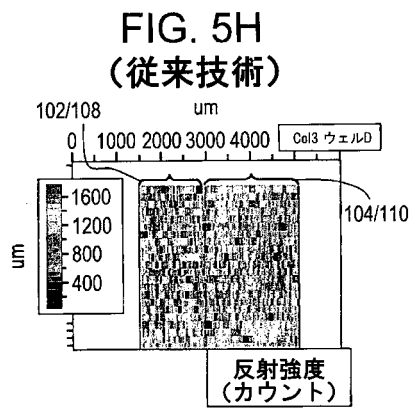
【図 5 F】



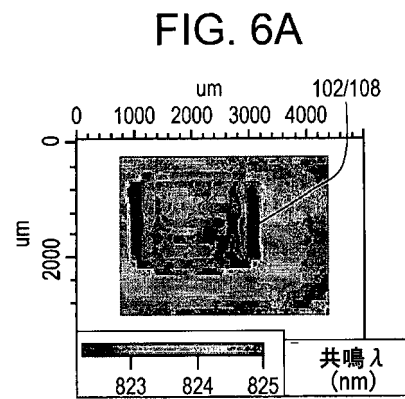
【図 5 G】



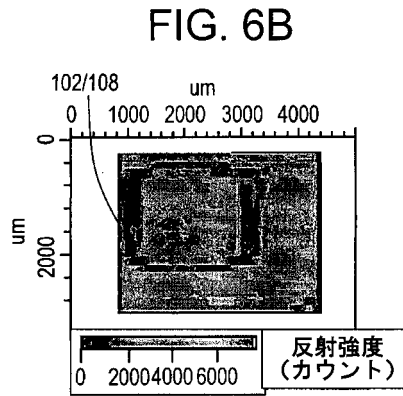
【図 5 H】



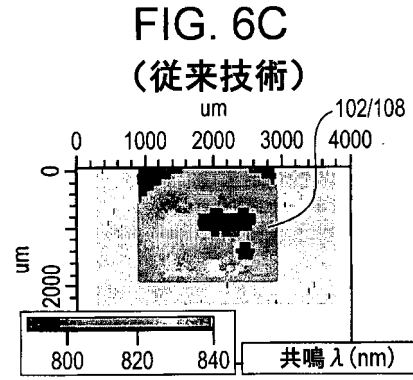
【図 6 A】



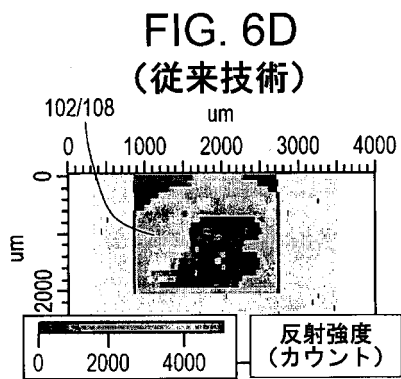
【図 6 B】



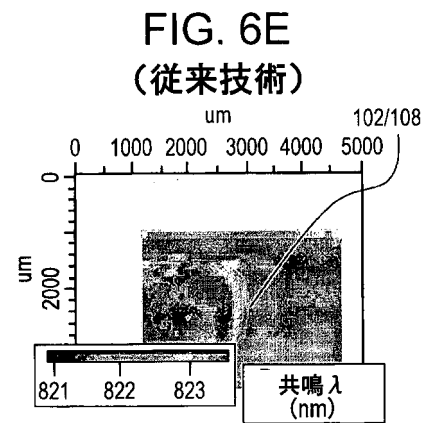
【図 6 C】



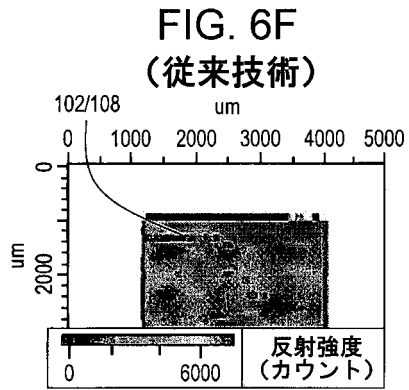
【図 6 D】



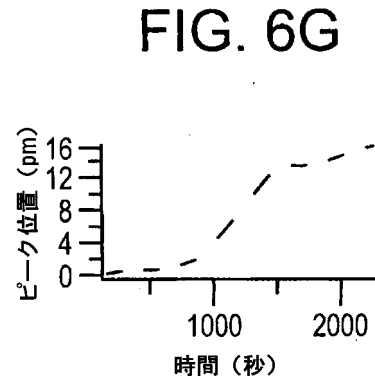
【図 6 E】



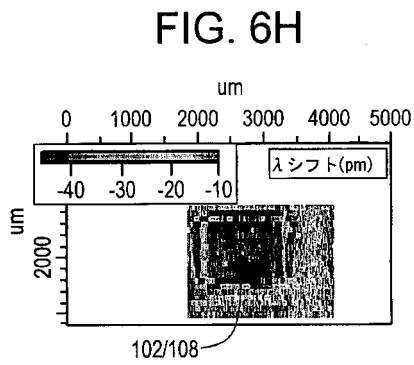
【図 6 F】



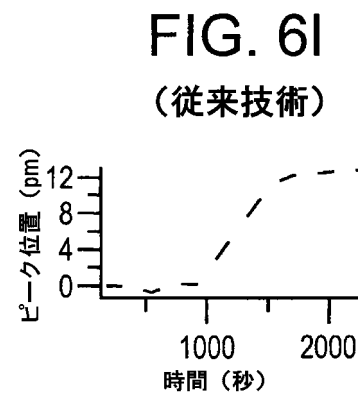
【図 6 G】



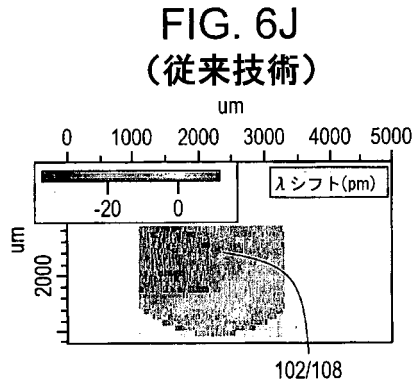
【図 6 H】



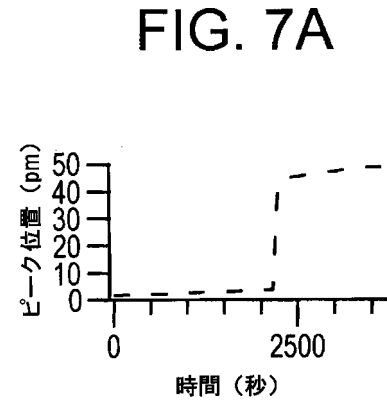
【図 6 I】



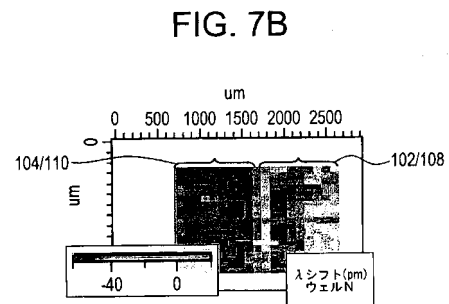
【図 6 J】



【図 7 A】



【図 7 B】



フロントページの続き

- (72)発明者 ピーナスキー ジョン エス.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14845 ビッグフラッツ カウンティラインドライブ 2
730
- (72)発明者 ピーターソン リチャード シー.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14903 エルミラハイツ ランスロットレーン 208
- (72)発明者 ヤン ヨンシェン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14870 ペインティドポスト ウッズエッジドライブ 2
38

審査官 三木 隆

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0197493 (US, A1)
特開2004-286599 (JP, A)
国際公開第2005/068654 (WO, A1)
実開平06-012961 (JP, U)
特表2008-527333 (JP, A)
MARQUEZ GREGORY J, MATER RES SOC SYMP PORC., 2001年11月26日, V698, P.Q5.2.1-Q5
.2.7

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/53
G01N 33/543
G01N 37/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)