

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5413916号
(P5413916)

(45) 発行日 平成26年2月12日 (2014. 2. 12)

(24) 登録日 平成25年11月22日 (2013. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 35/08 (2006. 01)

GO 1 N 35/08 A

GO 1 N 37/00 (2006. 01)

GO 1 N 37/00 I O I

請求項の数 30 (全 66 頁)

(21) 出願番号 特願2010-525801 (P2010-525801)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月22日 (2008. 8. 22)
 (65) 公表番号 特表2010-539511 (P2010-539511A)
 (43) 公表日 平成22年12月16日 (2010. 12. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/010022
 (87) 国際公開番号 W02009/038628
 (87) 国際公開日 平成21年3月26日 (2009. 3. 26)
 審査請求日 平成23年8月19日 (2011. 8. 19)
 (31) 優先権主張番号 60/994, 412
 (32) 優先日 平成19年9月19日 (2007. 9. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512265308
 オブコ・ダイアグノスティクス・リミテッ
 ド・ライアビリティ・カンパニー
 OPKO DIAGNOSTICS, L L
 C
 アメリカ合衆国01801マサチューセッ
 ツ州ウォバーン、コンスティテューション
 ・ウェイ4番、スウィート・イー
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100138863
 弁理士 言上 恵一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 統合検定のための液体格納

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロ流体ネットワークを含む装置のチャネルにおいて、第1の液体を備える第1の栓および第2の液体を備える第2の栓の流れを確立することであって、該第1および第2の栓は、該第1および第2の液体と非混合性である流体によって分離されることと、

該第1の液体および/または該第2の液体のうちの少なくとも一部分を、該ネットワークの反応域に接触させることと、

該反応域の下流に配置される液体格納領域に含有される吸収材料によって該第1の液体および/または該第2の液体のうちの少なくとも一部分を吸収することであって、該格納領域は該チャネルと流体的に連絡する、ことと、

該液体格納領域の下流に配置される検出器を用いることにより該液体格納領域から流出する任意の液体を検出することと、

該チャネルにおける液体の流量を制御することと、

を含み、

該吸収作用は、該液体格納領域の上流の該チャネルを流れる該液体の流量を実質的に制御しない、方法。

【請求項 2】

前記液体の前記流量を制御することは、前記装置の出口に真空源を適用することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記液体の前記流量を制御することは、前記装置の入口に陽圧を適用することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記液体の前記流量を制御することは、前記液体格納領域の上流の該液体の該流量を制御することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 および第 2 の液体と非混合性である前記流体は、気体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記気体を前記装置の前記出口から逃すことを可能にするをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。 10

【請求項 7】

前記気体は、前記吸収材料の周囲を流れることによって、前記装置の前記出口から逃れる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記気体は、前記吸収材料の孔を通して流れることによって、前記装置の前記出口から逃れる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 1 および第 2 の液体と非混合性である前記流体は、第 3 の液体である、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 10】

前記液体格納領域に含有される吸収材料により、前記第 3 の液体を吸収することをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記装置内を流れるいずれの前記液体も、使用中に前記装置を退出しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記マイクロ流体ネットワークは、チャネル交差を全く含まない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記液体格納領域は、第 1 の親水性吸収材料と、第 2 の疎水性吸収材料とを備える、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 14】

前記第 1 および第 2 の液体は、水溶液であり、前記第 3 の液体は、疎水性である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記液体格納領域において、前記装置を流れる実質的に全ての前記液体を吸収することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記液体格納領域は、廃棄物貯蔵部である、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 17】

マイクロ流体ネットワークを含む装置であって、
該装置に関連する貯蔵部であって、該貯蔵部は、該装置の使用前には自身の中に格納される第 1 の液体試薬を含有し、第 1 のチャネルと流体的に連絡し、該第 1 の液体試薬は、格納の間、該第 1 の液体試薬と混合しない流体栓に流体的に連絡し、かつ隣接している、貯蔵部と、

該装置の使用の間、該第 1 のチャネルと流体的に連絡する、反応域と、
該反応域の下流に配置され、該装置の使用の間、該反応域と流体的に連絡する液体格納領域に含有される、吸収材料と、

該液体格納領域の下流に配置される、出口と、

該出口を該液体格納領域に流体接続する、接続チャネルと、
該液体格納領域の下流に配置される検出器であって、該液体格納領域から流出する任意の液体を検出するように適応および配列される検出器と
を備える、装置。

【請求項 18】

前記吸収材料は、前記出口を介してアクセスすることが不可能である、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

前記液体格納領域は、前記装置の使用前に該液体格納領域内に貯蔵される消毒剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 1 の栓および前記第 2 の栓は、前記装置の最初の使用前に、該装置のチャネルに格納される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記第 1 の栓および前記第 2 の栓は、前記装置の最初の使用前に、前記液体格納領域と流体連絡していない、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記検出器は、前記液体格納領域の下流で液体を検出した際に、前記チャネル内の液体の流量を制御する流体の流れの源を遮断し得るかまたは変調し得る制御システムに信号が送信されるように適応および配列される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 23】

前記反応域に関連付けられた検出器を用いて、該反応域において前記第 1 の流体および/または前記第 2 の流体に含まれる成分を検出することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記反応域は、該反応域内に固定化された第 1 の成分を含み、前記方法は、該第 1 の成分と、前記第 1 の液体に含まれる第 2 の成分との間で化学的相互作用および/または生物学的相互作用を発生させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 2 の液体は、洗浄溶液を含み、前記方法は、前記化学的相互作用および/または生物学的相互作用を発生させるステップの後に前記反応域にわたり該第 2 の液体を通過させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

前記接触させるステップおよび前記吸収するステップの間、一定圧で前記真空源を適用することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 27】

前記検出器に連絡される制御システムを含み、該検出器は、前記液体格納領域の下流における液体の検出時に信号を該制御システムに送信して、該制御システムが、前記チャネルにおける液体の流量を制御する流体流動の源を停止または変調し得るように適応および配列される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 28】

前記検出器が、前記液体格納領域と前記出口との間に配置される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 29】

前記検出器が、前記液体格納領域と前記マイクロ流体ネットワークの出口との間に配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

前記装置に導入される、前記装置に格納される及び/又は前記装置を流れる液体の実質的に全てが前記液体格納領域において吸収されるように、前記吸収材料が、前記装置とともに使用する液体の全体積よりも大きい体積を有する、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、概して、マイクロ流体システムおよびその構成要素に関し、より具体的には、化学的分析、生物学的分析、または生化学的分析を実行するための、液体格納領域を含むシステムおよびそれに関連する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

流体の操作は、化学、微生物学、および生化学等の分野で重要な役割を果たす。これらの流体は、液体または気体を含んでもよく、化学プロセスまたは生物学的プロセスに試薬、溶剤、反応剤、または洗浄剤を提供してもよい。マイクロ流体検定等の種々のマイクロ流体方法および装置は、安価で、高感度で、正確な分析プラットフォームを提供することが可能であるが、流体操作（試料導入、試薬の導入、試薬の格納、流体の分離、廃棄物の回収、オフチップ分析のための流体の抽出、および一方のチップから次のチップへの流体輸送等）は、ある程度のコストおよび正確性を付加し得る。したがって、本分野において、マイクロ流体システムのコストを低下させ、使用を単純化し、および/または流体操作を改善し得る進展が有益である。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

20

化学的分析、生物学的分析、または生化学的分析を実行するための液体格納領域を含むマイクロ流体システムおよびそれに関連する方法を提供する。一側面では、一連の方法を提供する。

【0004】

一実施形態では、マイクロ流体ネットワークを含む装置のチャンネルにおいて、第1の液体を備える第1の栓および第2の液体を備える第2の栓の流れを確立するステップであって、第1および第2の栓は、第1および第2の液体と非混合性である流体によって分離されるステップと、第1の液体および/または第2の液体のうちの少なくとも一部分を、ネットワークの反応域に接触させるステップとを含む。また、本方法は、反応域の下流に配置される液体格納領域に含有される吸収材料により、第1の液体および/または第2の液体のうちの少なくとも一部分を吸収するステップであって、格納領域は、チャンネルと流体的に連絡するステップと、チャンネルにおける液体の流量を制御するステップとを含み、吸収作用は、液体格納領域の上流のチャンネルに流れる液体の流量を実質的に変調しない。

30

【0005】

別の実施形態では、マイクロ流体ネットワークを備える装置のチャンネルにおいて、第1の液体の流れを確立するステップと、第1の液体に含有される第1の成分と、チャンネルと流体的に連絡する反応域において固定化される第2の成分との間で、化学的および/または生物学的反応を発生させるステップと、反応域を横切って洗浄溶液を通過させるステップとを含む。また、本方法は、チャンネルと流体的に連絡する液体格納領域に含有される吸収材料により、第1の液体の少なくとも一部分を吸収するステップと、チャンネルにおける液体の流量を制御するステップとを含み、吸収作用は、液体格納領域の上流のチャンネルに流れる液体の流量を実質的に変調しない。

40

【0006】

別の側面では、マイクロ流体ネットワークを含む一連の装置を提供する。一実施形態では、装置は、装置に関連する貯蔵部であって、装置の使用前にその中に格納される第1の液体試薬を含有し、第1のチャンネルと流体的に連絡する貯蔵部と、装置の使用の間、第1のチャンネルと流体的に連絡する反応域とを備える。また、本装置は、反応域の下流に配置され、かつ装置の使用の間、反応域と流体的に連絡する液体格納領域に含有される吸収材料と、液体格納領域の下流に配置される出口と、出口を液体格納領域に流体接続する接続チャンネルとを含む。

50

【 0 0 0 7 】

別の実施形態では、マイクロ流体ネットワークを含む装置は、第1のチャンネルと、第1のチャンネルと流体的に連絡する反応域とを備える。また、本装置は、装置の使用前に、液体格納領域に格納される吸収材料および消毒剤を含み、液体格納領域は、反応域の下流に配置され、かつ装置の使用の間、反応域と流体的に連絡する。

【 0 0 0 8 】

本発明の他の利点および新規の特徴は、添付の図面と併せて考慮すると、本発明の種々の非限定的実施形態に関する以下の詳細な説明から明白となるであろう。本明細書および参照することにより組み込まれる文書が、相反する、および/または一貫性のない開示を含む場合、本明細書が規制するものとする。参照することにより組み込まれる2つ以上の文書が、互いに対して相反する、および/または一貫性のない開示を含む場合は、発効日が遅い文書が規制するものとする。

(項目1)

マイクロ流体ネットワークを含む装置のチャンネルにおいて、第1の液体を備える第1の栓および第2の液体を備える第2の栓の流れを確立することであって、該第1および第2の栓は、該第1および第2の液体と非混合性である流体によって分離されることと、

該第1の液体および/または該第2の液体のうちの少なくとも一部分を、該ネットワークの反応域に接触させることと、

該反応域の下流に配置される液体格納領域に含有される吸収材料によって該第1の液体および/または該第2の液体のうちの少なくとも一部分を吸収することであって、該格納領域は該チャンネルと流体的に連絡する、ことと、

該チャンネルにおける液体の流量を制御することと、
を含み、

該吸収作用は、該液体格納領域の上流の該チャンネルを流れる該液体の流量を実質的に変調させない、方法。

(項目2)

前記液体の前記流量を制御することは、前記装置の出口に真空源を適用することを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記液体の前記流量を制御することは、前記装置の入口に陽圧を適用することを含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記液体の前記流量を制御することは、前記液体格納領域の上流の該液体の該流量を制御することを含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記第1および第2の液体と非混合性である前記流体は、気体である、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記気体を前記装置の前記出口から逃すことを可能にするをさらに含む、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記気体は、前記吸収材料の周囲を流れることによって、前記装置の前記出口から逃れる、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記気体は、前記吸収材料の孔を通して流れることによって、前記装置の前記出口から逃れる、項目6に記載の方法。

(項目9)

前記第1および第2の液体と非混合性である前記流体は、第3の液体である、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記液体格納領域に含有される吸収材料により、前記第 3 の液体を吸収することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記装置に導入される液体の全体積は、前記液体格納領域の体積より小さい、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記装置内を流れる液体の全体積は、前記液体格納領域の体積より小さい、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記装置内を流れるいずれの前記液体も、使用中に前記装置を退出しない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記マイクロ流体ネットワークは、チャンネル交差を全く含まない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記液体格納領域は、第 1 の親水性吸収材料と、第 2 の疎水性吸収材料とを備える、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記第 1 および第 2 の液体は、水溶液であり、前記第 3 の液体は、疎水性である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記液体格納領域において、前記装置を流れる実質的に全ての前記液体を吸収することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記液体格納領域は、廃棄物貯蔵部である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

マイクロ流体ネットワークを備える装置のチャンネルにおいて、第 1 の液体の流れを確立することと、

該第 1 の液体に含有される第 1 の成分と、該チャンネルと流体的に連絡する反応域において固定化される第 2 の成分との間で、化学的および/または生物学的反応を発生させることと、

該反応域を横切って洗浄溶液を通過させることと、

該チャンネルと流体的に連絡する液体格納領域に含有される吸収材料によって、該第 1 の液体の少なくとも一部分を吸収することと、

該チャンネルにおける液体の流量を制御することと

を含み、

該吸収作用は、該液体格納領域の上流の該チャンネルに流れる液体の該流量を実質的に変調させない、方法。

(項目 2 0)

マイクロ流体ネットワークを含む装置であって、

該装置に関連する貯蔵部であって、該貯蔵部は、該装置の使用前には自身の中に格納される第 1 の液体試薬を含有し、第 1 のチャンネルと流体的に連絡する、貯蔵部と、

該装置の使用の間、該第 1 のチャンネルと流体的に連絡する、反応域と、

該反応域の下流に配置され、該装置の使用の間、該反応域と流体的に連絡する液体格納領域に含有される、吸収材料と、

該液体格納領域の下流に配置される、出口と、

該出口を該液体格納領域に流体接続する、接続チャンネルと

を備える、装置。

(項目 2 1)

前記吸収材料は、前記液体格納領域の壁の間に密閉される、項目 2 0 に記載の装置。

10

20

30

40

50

(項目 2 2)

前記液体格納領域の下流に配置される検出器をさらに備える、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 3)

前記吸収材料および前記液体格納領域は、前記装置における全ての液体を吸収するように構成される、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 4)

前記吸収材料は、前記出口を介してアクセスすることが不可能である、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 5)

前記接続マイクロ流体チャネルは、少なくとも 1 c m の長さを有する、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 6)

前記装置の使用前の前記第 1 の液体の格納の間、該第 1 の液体は非混合性流体に隣接している、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 7)

前記非混合性流体は、気体である、項目 2 6 に記載の装置。

(項目 2 8)

前記非混合性流体は、疎水性液体である、項目 2 6 に記載の装置。

(項目 2 9)

前記貯蔵部は、前記装置の使用前には自身の中に格納される第 2 の液体試薬をさらに含有し、前記第 1 および第 2 の液体は、非混合性流体によって分離される、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 0)

前記液体格納領域は、廃棄物貯蔵部である、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 1)

前記貯蔵部は、前記第 1 のマイクロ流体チャネルである、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 2)

前記装置の使用前に、その中に格納される第 2 の試薬を含有する第 2 のマイクロ流体チャネルをさらに備える、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 3)

前記第 1 および第 2 のマイクロ流体チャネルは、前記装置の使用前には相互に流体的に連絡せず、該装置の使用の間、該第 1 および第 2 のマイクロ流体チャネルは相互に流体的に連絡させられる、項目 3 2 に記載の装置。

(項目 3 4)

前記第 2 の試薬は、前記反応域に配置される、項目 3 3 に記載の装置。

(項目 3 5)

前記液体格納領域は、少なくとも 2 5 0 マイクロリットルの体積を有する、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 6)

前記マイクロ流体ネットワークは、チャネル交差を全く含まない、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 7)

前記反応域は、吸収材料に関連していない、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 8)

前記液体格納領域は、前記反応域と同一平面上にある、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 3 9)

前記出口に接続される真空源をさらに備える、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 4 0)

前記装置の最初の使用の前に前記吸収材料が占める全体積であって、該吸収材料に存在する任意の孔が占める体積を含む全体積は、該液体格納領域の体積の 1 0 0 % 未満である

10

20

30

40

50

が、40%を上回る、項目20に記載の装置。

(項目41)

マイクロ流体ネットワークを含む装置であって、

第1のチャンネルと、

該第1のチャンネルと流体的に連絡する反応域と、

該装置の使用前に液体格納領域に格納される吸収材料および消毒剤であって、該液体格納領域は該反応域の下流に配置され、かつ該装置の使用の間、該反応域と流体的に連絡する、吸収材料および消毒剤と

を備える、装置。

10

【図面の簡単な説明】

【0009】

概略的であり、かつ一定の縮尺で描かれることを目的としない、添付の図面を参照して、本発明の非限定的な実施形態について一例として説明する。図中、図示された各同一またはほぼ同一の構成要素は、一般的には、単一の数字によって表される。明確にするために、当業者による本発明の理解を可能にするために図示が必要ではない場合は、全ての図で全ての構成要素が標識化されるわけではなく、示される本発明の各実施形態の全ての構成要素もまた、標識化されるわけでもない。

20

【図1】図1Aおよび1Bは、本発明の実施形態に従う流体コネクタを含むマイクロ流体装置の概略図である。

【図2】図2は、本発明の実施形態に従う、格納した試薬を含有してもよく、かつ化学的および/または生物学的反応の実行に使用可能なマイクロ流体システムのブロック図である。

【図3】図3A 3Dは、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを含み、かつ化学的および/または生物学的反応の実行に使用する格納した試薬を含有する、マイクロ流体システムの概略図である。

【図4】図4A 4Dは、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを含み、かつ化学的および/または生物学的反応の実行に使用する格納した試薬を含有する、マイクロ流体システムの概略図である。

30

【図5】図5A 5Fは、本発明の実施形態に従う、化学的および/または生物学的反応の実行に使用される流体コネクタを含むマイクロ流体装置の写真である。

【図6】図6は、本発明の実施形態に従うマイクロ流体システムのブロック図である。

【図7】図7A 7Dは、本発明の実施形態に従う、化学的および/または生物学的反応を実行するために、開放端流体装置とともに使用可能であるマイクロ流体装置の概略図である。

【図8】図8A 8Dは、本発明の実施形態に従う、開放端流体装置および流体コネクタの概略図である。

【図9】図9A 9Fは、本発明の実施形態に従う一体型流体コネクタの概略図である。
<0>

40

【図10A】図10Aおよび10Bは、本発明の実施形態に従う別の流体コネクタの概略図である。

【図10B】図10Aおよび10Bは、本発明の実施形態に従う別の流体コネクタの概略図である。

【図11A】図11Aおよび11Bは、本発明の実施形態に従う、直角に、またはマイクロ流体システムのチャンネルと同一平面上に接続可能である流体コネクタの概略図である。

【図11B】図11Aおよび11Bは、本発明の実施形態に従う、直角に、またはマイクロ流体システムのチャンネルと同一平面上に接続可能である流体コネクタの概略図である。

【図12A】図12A 12Eは、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを基材に取り

50

付けるために使用可能であるクリップを含む、流体コネクタの概略図である。

【図 1 2 B】図 1 2 A 1 2 E は、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを基材に取り付けるために使用可能であるクリップを含む、流体コネクタの概略図である。

【図 1 2 C】図 1 2 A 1 2 E は、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを基材に取り付けるために使用可能であるクリップを含む、流体コネクタの概略図である。

【図 1 2 D】図 1 2 A 1 2 E は、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを基材に取り付けるために使用可能であるクリップを含む、流体コネクタの概略図である。

【図 1 2 E】図 1 2 A 1 2 E は、本発明の実施形態に従う、流体コネクタを基材に取り付けるために使用可能であるクリップを含む、流体コネクタの概略図である。

【図 1 3】図 1 3 は、本発明の実施形態に従う、コネクタと基材との間の取り付けを固定するように、例えば、流体コネクタおよび / または基材の上に含むことができる特徴の概略図である。

10

【図 1 4】図 1 4 A 1 4 C は、本発明の実施形態に従う、蛇行領域の形式の検出区域を含む装置の概略図である。

【図 1 5】図 1 5 A および 1 5 B は、本発明の実施形態による、装置の検出区域において構成要素を検出するための光学システムの概略図である。

【図 1 6】図 1 6 は、本発明の実施形態に従う、装置の異なる検出区域において構成要素を検出するための光学システムの概略図である。

【図 1 7】図 1 7 は、本発明の実施形態に従う、光学光源と、装置の各検出区域と整合する検出器とを含む、光学システムの概略図である。

20

【図 1 8 A】図 1 8 A は、本発明の実施形態に従う液体格納領域の上面図を示す概略図である。

【図 1 8 B】図 1 8 B は、本発明の実施形態に従う、出口と流体的に連絡する液体格納領域の上面図を示す概略図である。

【図 1 8 C】図 1 8 C は、本発明の実施形態に従う、図 1 8 B の液体格納領域の側面図を示す概略図である。

【図 1 9】図 1 9 A - 1 9 C は、本発明の実施形態に従う、マイクロ流体システムの液体格納領域における液体の吸収の進行を示す。

【図 2 0】図 2 0 A - 2 0 E は、本発明の実施形態に従う、流体、およびいくつかの実施形態では、混合流体を吸収する方法を示す。

30

【図 2 1】図 2 1 A - 2 1 B は、本発明の実施形態に従う、液体格納領域における 2 つの異なる液体の吸収の進行を示す。

【図 2 2 A】図 2 2 A は、本発明の実施形態に従う、2 つの異なる種類の積層型吸収材料を含む液体格納領域の上面図を示す。

【図 2 2 B】図 2 2 B は、本発明の実施形態に従う、図 2 2 A に示す液体格納領域の側面図を示す。

【図 2 2 C】図 2 2 C は、本発明の実施形態に従う、図 2 2 A および図 2 2 B に示す液体格納領域における 2 つの異なる種類の液体の吸収を示す。

【図 2 3】図 2 3 A - 2 3 C は、本発明の実施形態に従う、複数の液体格納領域を備えるマイクロ流体システムにおける流体の吸収の進行を示す。

40

【図 2 4】図 2 4 A - 2 4 B は、本発明の実施形態に従う、液体格納領域を退出した液体の検出を示す概略図である。

【図 2 5】図 2 5 A - 2 5 F は、本発明の実施形態に従う、廃棄物域として使用する液体格納領域を含むマイクロ流体システムにおいて実行される実験の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 0】

化学的分析、生物学的分析、または生化学的分析を実行するための液体格納領域を含むマイクロ流体システムおよびそれに関連する方法を提供する。マイクロ流体装置の液体格納領域は、装置を流れる 1 つ以上の流体を捕捉する一方で、装置における気体または他の流体が領域を通過することを可能にする領域を含んでもよい。これは、いくつかの実施形

50

態では、液体を吸収するための１つ以上の吸収材料を液体格納領域に配置することによって達成され得る。この構成は、流体流から気泡を除去するため、および／または疎水性液体を親水性液体から分離するために有用であり得る。ある実施形態では、液体格納領域は、任意の液体がその領域を通過することを防止する。いくつかのこのような場合では、液体格納領域は、装置において実質的に全ての液体を捕捉し、任意の液体が装置から退出することを防止することによって廃棄物域としての役割を果たしてもよい。液体格納領域は、装置において潜在的に有害である流体にユーザが暴露されることを防止し得るため、この配置は、装置を診断ツールとして使用する場合に有用であり得る。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の側面では、マイクロ流体システムにおいて分析（例えば、免疫学的検定）を実行するための流体コネクタ、方法、および装置を提供する。いくつかの実施形態では、流路を有する流体コネクタを使用して、２つの独立チャネルの間の流体的な連絡を可能にするように、基材に形成される２つの独立チャネルを接続する。独立チャネルの一方または両方は、分析を実行するために使用可能である試薬（例えば、抗体溶液、洗浄緩衝剤、および増幅試薬）によって事前充填されてもよい。これらの試薬は、使用前に、長い期間（例えば、１年）、基材のチャネルに格納されてもよい。流体コネクタおよび基材の接続前に、流路は、試料（例えば、血液）で充填されてもよい。試料は、例えば、血液が指から流路の中へ引き込まれる（例えば、毛細管力によって）までユーザの指を刺すことによって得られてもよい。流体コネクタおよび基材のチャネルの接続時に、試料は、基材の第１のチャネル内の反応域を通過することができる。このプロセスは、試料の成分が反応域中に配置される成分と相互作用することを可能にできる。その後、第２のチャネルからの試薬は、流路を介して反応域へと流れることができ、反応域中の成分が処理される（例えば、検出可能な信号を発出するように増幅される）ことを可能にする。次いで、種々の検出方法を使用して、反応域中の成分を判断することができる。

【 0 0 1 2 】

本明細書において説明するマイクロ流体システムは、（ a ）試料をほとんどまたは全く無駄にしない少量の試料の使用、（ b ）装置に格納される化学的および／または生物学的試薬の長期安定性、（ c ）格納した試薬の間および／または試料と試薬との間の交差汚染の低減、（ d ）試料計測、（ e ）訓練を受けていないユーザにとって、装置に試料を導入するための使用の容易性、（ f ）試薬の効率的な混合、および（ g ）検定の信頼性等の１つ以上の利点により、化学的および／または生物学的反応、特に、免疫学的検定を実行するために有用であり得る。これらの利点および他の利点について、説明および図に関連してより詳細に説明する。

【 0 0 1 3 】

本明細書で説明する部品、システム、および方法は、各々が参照によりその全体が組み込まれる 2004 年 12 月 20 日に出願された、名称が「 Assay Device and Method 」である国際特許公報第 WO 2005 / 066613 号（国際特許出願第 PCT / US 2004 / 043585 号）、2005 年 1 月 26 日に出願された、名称が「 Fluid Delivery System and Method 」である国際特許公報第 WO 2005 / 072858 号（国際特許出願第 PCT / US 2005 / 003514 号）、2006 年 4 月 19 日に出願された、名称が「 Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels 」である国際特許公報第 WO 2006 / 113727 号（国際特許出願第 PCT / US 06 / 14583 号）、2008 年 5 月 1 日に出願された、名称が「 Fluidic Connector and Microfluidic Systems 」である米国特許出願第 12 / 113,503 号、および 2008 年 4 月 25 日に出願された、名称が「 Flow Control in Microfluidic Systems 」である米国特許出願第 61 / 047,923 号において説明するものと組み合わせてもよい。

【 0 0 1 4 】

図 1 は、本発明の一実施形態に従うマイクロ流体装置 10 を示す。この例示的实施形態に示されるように、装置 10 は、マイクロ流体システム 22 を含む基材 20 と、基材の 2 つの独立マイクロ流体チャネルの接続に使用可能である流体コネクタ 40 といった、2 つの取り付け可能なユニットを備える。基材 20 のマイクロ流体システム 22 は、入口 26 および出口 28 を有するチャネル 24、ならびに、入口 36 および出口 38 を有するチャネル 34 を含む。図 1 A の例示的实施形態に示されるように、チャネル 24 および 34 は接続されない。すなわち、チャネル間に流体的な連絡が存在しない。以下でより詳細に説明するように、各チャネルの中に異なる試薬を格納するため等、特定の場においては、非接続型チャネルが有利であり得る。例えば、チャネル 24 は、乾燥試薬を格納するために使用されてもよく、チャネル 34 は、湿潤試薬を格納するために使用されてもよい。チャネルを相互から物理的に分離させると、例えば、湿潤形態で格納される試薬によって生成され得る湿気から、乾燥形態で格納される試薬を保護することによって、チャネルの各々に格納される試薬の長期安定性を強化することができる。いくつかの実施形態では、試薬の物理的分離は、試薬間の混合をも防止し得る。

【0015】

図示するように、流体コネクタ 40 は、入口 46 および出口 44 を有する流路 42 を含む。流体コネクタ 40 は、例えば、入口および出口を介して基材 20 に接続することができる。接続時に、流路入口 46 は、マイクロ流体チャネル 34 の出口 38 に接続し、流路出口 44 は、マイクロ流体チャネル 24 の入口 26 に接続する。この接続は、流路 42 を介したチャネル 24 および 34 の間の流体的な連絡を引き起こす。部品の入口および出口と基材との間の接続は、流体密封シールを形成して接続点における漏出を防止してもよい。したがって、図 1 B に図示するように、流体が矢印 56 の方向に流れる場合、チャネル 34 中の流体の少なくとも一部分は、流路 42 に流れ込み、次いで、チャネル 24 に流れ込んで、選択的に、出口 28 において退出することができる。

【0016】

図 1 A は、マイクロ流体システム 22 を形成する 2 つの別々のチャネルのみを示すが、他の実施形態では、マイクロ流体システムは、3 つ以上の別々のチャネルを含んでもよく、基材の 3 つ以上のこのようなチャネルを接続するために、流体コネクタを使用することができる。いくつかのこのような実施形態では、流体コネクタは、基材のいくつかの異なるマイクロ流体チャネルに接続可能である複数の流路（相互接続されるか、または独立していてもよい）ならびに / または複数の入り口および / もしくは出口を有してもよい。加えて、図 1 は、同一基材上の 2 つの別々のチャネル 24 および 34 を示すが、部品 40 を、異なる基材上のチャネルを接続するために使用することができる。

【0017】

図 1 B に示すように、流体コネクタを使用する基材の 2 つの独立チャネルの接続によって形成されるマイクロ流体システムは、「開ループ」システムの一例である。本明細書で使用する際に、「開ループ」システムは、マイクロ流体システム内の流体の再循環を可能にしない。言い換えれば、マイクロ流体システム内の第 1 の位置において出発する流体部分は、その位置を離れた後に第 1 の位置を再び通らない。その代わりに、流体部分は、出口において装置から退出してもよい（例えば、流体部分がマイクロ流体システムの中で処理されるか、または使い果たされない限り）。例えば、図 1 B に図示するように、最初は位置「A」にあり、矢印 56 の方向に流れる流体部分は、流路 42 に流れ込み、次いで、チャネル 24 に流れ込み、選択的に、出口 28 において退出してもよい。しかしながら、マイクロ流体システムの設計は、流体部分がチャネル 34 に再び入り、位置「A」を再び通過することを可能にしない。同様に、最初は位置「B」にあり、矢印 56 の方向に流れる流体部分は、出口 28 から退出してもよく、この流体部分は、その部分が位置「B」を再び通ることを可能にするように、チャネル 34 または 24 に入ることができない。

【0018】

他の実施形態では、「閉ループ」システムを形成するために流体コネクタを使用することができる。本明細書で使用する際に、「閉ループ」システムは、マイクロ流体システム

内の第 1 の位置において出発する流体部分が、その位置を離れた後に第 1 の位置を再び通ることができるように、マイクロ流体システム内の流体の再循環を可能にしてもよい。例えば、図 1 B の基材 2 0 の入口 3 6 および出口 2 8 を接続するために、第 2 の流体コネクタ（例えば、流体コネクタ 4 0 と同様のもの）を使用した場合、閉ループシステムが形成される。代替として、チャンネル 2 4 および 3 4 が単一の連続チャンネルを形成するために入口 3 6 および出口 2 8 が接合されるように、マイクロ流体システム 2 2 を設計した場合、入口 3 8 および出口 2 6 への流体コネクタ 4 0 の接続は、閉ループシステムを形成する。

【 0 0 1 9 】

また、本明細書で説明する装置は、2 つ以上の流体コネクタを含んでもよいことも理解されたい。複数の流体コネクタは、1 つ以上の基材の複数のチャンネル（またはチャンネルの各部分）を接続するために有用である。2 つ以上の流体コネクタを使用する複数のチャンネルの接続は、同時にまたは連続的に実行されてもよい。

10

【 0 0 2 0 】

ある実施形態では、基材の単一マイクロ流体チャンネルの 2 つ（または 2 つ以上）の部分に接続するために、流体コネクタを使用してもよい。基材の少なくとも第 1 および第 2 の別々の（独立した）チャンネルが本明細書で説明される場合、同様の実施形態を接続するために流体コネクタを使用してもよいが、第 1 のチャンネルの少なくとも一部分は、流体コネクタを使用する接続の前に（例えば、単一の相互接続チャンネルを形成するように）第 2 のチャンネルの少なくとも一部分と流体的に連絡していることを理解されたい。

【 0 0 2 1 】

20

選択的に、以下でより詳細に説明するように、流体コネクタ 4 0 は、流路の接続時に、流体コネクタと基材との間に非流体接続を形成するように、基材の特徴 5 4 を補完する少なくとも 1 つの非流体特徴 5 2 を含んでもよい。この非流体接続は、流体コネクタと基材との間の接続の安定化に役立つことができる。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、基材 2 0 のマイクロ流体システムに流体（例えば、血液、血清、血漿、涙液、唾液、尿、精液、痰等の試料、または任意の他の関連流体）を導入するために、流体コネクタ 4 0 を使用することができる。これによって、試料が基材の少なくとも 1 つのチャンネルを迂回することを可能にできる。例えば、試料が最初に流路 4 2 に導入され、次いで、流体コネクタ 4 0 が図 1 B に示されるように基材 2 0 に接続される場合、矢印 5 6 の方向の流体流動は、流路 4 2 に含有される試料が、チャンネル 3 4 ではなくチャンネル 2 4 に流れ込むことを可能にする。このような設計は、流路 4 2 を介して送達される試料が汚染されるか、あるいはチャンネル 3 4 内の 1 つ以上の構成要素に悪影響を及ぼす場合に有用であり得る。

30

【 0 0 2 3 】

上述のように、流体は、入口 4 6（または、流体導入の目的で入口の役割を果たして得る出口 4 4）を介して流路 4 2 に導入されてもよい。流路 4 2 の全体または一部分は、流体で充填されてもよい。選択的に、流体コネクタ 4 0 は、入口 5 0 を流路 4 2 に接続する 2 次流路 4 8 を含んでもよい。この設計は、例えば、流体コネクタが基材に接続される（例えば、図 1 B に示されるように）前または後に、入口 5 0 および 2 次経路 4 8 を介した流体流路 4 2 への流体の導入を可能にすることができる。代替として、流体コネクタおよび基材の接続の前に、入口 5 0 を介して流路 4 2 に流体を導入することができる。いくつかの実施形態では、入口 5 0 および 2 次流路 4 8 を介して流路 4 2 に流体を導入した後に、入口 5 0 および 2 次流路 4 8 を封鎖することができる（例えば、プランジャにより、または任意の他の適切な方法を使用して）。この封鎖は、装置の動作中にマイクロ流体システムのチャンネル交差の数を減少させることができ、下記の理由で有利となり得る。

40

【 0 0 2 4 】

本発明のいくつかの実施形態は、例えば、マイクロ流体システム、流体流動促進源（例えば、真空）、および / または被験試料以外の分析実行に必要な 1 つ、いくつか、もしくは全ての試薬を含み得るキットの形式である。いくつかの実施形態では、キットのマイク

50

口流体システムは、図示するおよび／または本明細書で説明するもののうちの１つ以上に類似する構成を有してもよい。

【００２５】

キットは、任意の適切な形態、例えば、溶液または乾燥粉末として提供され得る試薬および／または流体を含んでもよい。いくつかの実施形態では、試薬は、以下により詳述するように、最初の使用の前にマイクロ流体システムに格納される。試薬が乾燥粉末として提供される場合、試薬は、提供され得る適切な溶剤の添加により再構成され得る。液体形態の試薬が提供される実施形態では、液体形態は、濃縮され得るか、または即時使用可能なものであり得る。流体は、マイクロ流体システムにおいて流動するように、特定の体積として提供されてもよい（または、特定の体積を有する溶液を形成するための使用説明書を含んでもよい）。

10

【００２６】

本明細書で説明するキットは、キットの使用に関する使用説明書セットをさらに含んでもよい。使用説明書は、指導効用の構成要素（例えば、指示、ガイド、警告、ラベル、注釈、FAQ（「よくある質問」）等を規定することが可能であり、一般的には、マイクロ流体システムの使用のための構成要素に関する、または構成要素に関連するおよび／もしくは構成要素のパッケージ化に関連する使用説明書を伴うことが可能である。また、使用説明書がキットの構成要素に関連することをユーザが明確に認識するような方式であれば、使用説明書は、任意の形式例えば、口述、電子、デジタル、光学、視覚等）の指示通信を含むことが可能である。

20

【００２７】

選択的に、いくつかの実施形態では、本明細書で説明するマイクロ流体システムは、装置の最初の使用の前および／または装置への試料の導入前において、格納した試薬を含有する。場合によっては、液体および乾燥試薬の片方または両方は、単一のマイクロ流体基材上に格納されてもよい。付加的または代替的に、最初の使用の前には、試薬がマイクロ流体システムと流体的な連絡しないように、試薬を別々の管に格納してもよい。格納した試薬の使用は、装置を操作するためにユーザが実行しなければならないステップの数を最小にするので、ユーザによるマイクロ流体システムの使用を単純化することができる。この単純化によって、本明細書で説明するマイクロ流体システムを、ポイントオブケア環境、具体的には、免疫学的検定の実行用に設計される装置のユーザ等の、訓練を受けていないユーザが使用することを可能にすることができる。空隙によって分離された液体栓の形式の試薬の格納が、長期間にわたって安定することが以前に実証されている（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる２００５年１月２６日に出願された、名称が「Fluid Delivery System and Method」である国際特許公報第WO2005/072858号（国際特許出願第PCT/US2005/003514号）を参照）。しかしながら、他の実施形態では、本明細書で説明するマイクロ流体システムは、装置の最初の使用の前および／または装置への試料の導入前に格納した試薬を含有しない。

30

【００２８】

本明細書において使用する際に、「装置の最初の使用の前」とは、市販後に対象のユーザが装置を最初に使用する前の１つまたは複数の時間を意味する。最初の使用は、ユーザによる装置の操作を必要とする任意のステップ（複数のステップ）を含み得る。例えば、最初の使用は、試薬を装置に導入するために密封入口を穿孔すること、２つ以上のチャネルを接続してチャネル間に流体的な連絡を引き起こすこと、試料分析前の装置の準備（例えば、装置への試薬の装填）、装置への試料の装填、装置のある領域における試料の準備、試料との反応の実行、試料の検出などの１つ以上のステップを伴ってもよい。本内容において、最初の使用は、装置の製造者が行う製造または他の準備ステップもしくは品質管理ステップを含まない。当業者は、本内容における最初の使用の意味を十分認識しており、本発明の装置が最初の使用を受けたか、または受けてないかを容易に判断することが可能である。１組の実施形態では、本発明の装置は、最初の使用後に使い捨て可能であり、

40

50

最初の使用後に装置を使用することが一般的には全く実用的ではないことから、このような装置を最初に使用した場合に特に明らかである。

【 0 0 2 9 】

図 2 は、格納した試薬を含有してもよく、かつ化学的および / または生物学的反応（例えば、免疫学的検定）の実行に使用可能であるマイクロ流体システムのブロック図 6 0 を示す。マイクロ流体装置は、例えば、1 つ以上のチャンネルおよび / または貯蔵部を含んでもよい試薬格納域 6 4 と流体的な連絡している試薬入口 6 2 を含む。また、装置は、試薬格納域 6 4 を反応域 6 8 に接続することができる流体コネクタ等の、試料装填域 6 6 を含んでもよい。試料の成分を検出するための 1 つ以上の領域（例えば、検出区域）を含んでもよい反応域は、廃棄物域 7 0 と流体的に連絡し、出口 7 2 に連結されてもよい。いくつかの実施形態では、反応域 6 8 は、免疫学的検定域である。廃棄物域は、以下でより詳細に説明する液体格納領域の形式であってもよい。

10

【 0 0 3 0 】

図 2 に示される例示的实施形態では、区画 8 0 は、試薬入口と、試薬格納域とを備え、区画 8 2 は、反応域と、廃棄物域と、出口とを備える。試薬は、区画 8 0 および 8 2 の一方または両方に格納されてもよい。例えば、1 つの特定の实施形態では、試薬は、区画 8 0 の試薬格納域 6 4 に流体（例えば、液体または気体）の形態で格納され、乾燥被膜の形式の試薬は、区画 8 2 の反応域 6 8 に格納される。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、区画 8 0 および 8 2 は、装置への試料の導入前に、相互に流体的に連絡している（例えば、試料装填域 6 6 を介して）。例えば、試料装填域 6 6 が図 1 の流体コネクタ 4 0 を含む場合、区画 8 0 および 8 2 の間の流体的な連絡を引き起こすように、流体コネクタを基材に接続することができる。その後、試料は、入口 5 0 および 2 次流路 4 8 を介して装置に導入されてもよい。

20

【 0 0 3 2 】

他の実施形態では、区画 8 0 および 8 2 は、装置への試料の導入前には、相互に流体的に連絡していない。例えば、試料装填域 6 6 が、入口 5 0 または 2 次流路 4 8 を持たない図 1 の流体コネクタ 4 0 を含む場合、流体コネクタは、まず試料で充填され、次いで、区画 8 0 および 8 2 の間の流体的な連絡を引き起こすように基材に接続されてもよい。この例では、流体的な連絡が区画 8 0 および 8 2 の間で形成される時（またはその直後）に、試料が基材のチャンネルに導入される。このような事例では、区画 8 0 および 8 2 は、装置の最初の使用の前には相互に流体的に連絡しておらず、最初の使用の時に、区画は相互に流体的に連絡させられる。

30

【 0 0 3 3 】

ブロック図 6 0 によって提示されるマイクロ流体システムは、2 つの区画 8 0 および 8 2 のみを含むが、マイクロ流体装置が、他の実施形態において追加の区画を含んでもよいことを理解されたい。加えて、試薬格納域 6 4、試料装填域 6 6、および反応域 6 8 の間の流体流動の順序は、いくつかの装置で異なってもよい。例えば、流体流動は、試薬格納域から反応域へ方向付けられてもよく、その後、試料装填域から反応域への流体流動が続く。他の配置も可能である。

40

【 0 0 3 4 】

本明細書で説明するように、化学的および / または生物学的反応で使用され得る 1 つ以上の試薬は、最初の使用の前および / または装置への試料の導入前に、装置に格納されてもよい。このような試薬は、流体、ゲル、および / または乾燥形態で格納されてもよく、格納方法は、特定の用途に依存してもよい。試薬は、例えば、液体、気体、ゲル、複数の粒子、または被膜として格納することができる。試薬は、試薬格納域の一部であり得るチャンネルの中、貯蔵部の中、表面上、および膜の中もしくは上を含むがそれらに限定されない、装置の任意の適切な部分の中に配置されてもよい。試薬は、任意の適切な方式でマイクロ流体システム（またはシステムの構成要素）と関連してもよい。例えば、試薬は、マイクロ流体システム内で、表面上に架橋結合（例えば、共有結合的またはイオンの）、

50

吸収、または吸着（物理吸着）されてもよい。場合によっては、装置のチャネルまたは貯蔵部内に液体が含有される。

【0035】

いくつかの実施形態では、乾燥試薬は、マイクロ流体装置の1つの区画に格納され、湿潤試薬は、マイクロ流体装置の第2の区画に格納される。代替として、装置の2つの別々の区画は、両方とも、乾燥試薬および/または湿潤試薬を含有してもよい。第1および第2の区画は、場合によっては、最初の使用前および/または装置への試料の導入前に相互に流体的に連絡してもよい。他の場合では、区画は、最初の使用前および/または装置への試料の導入前に、相互に流体的に連絡していない。最初の使用中、格納した試薬は、装置の1つの区画から別の区画へ通ってもよい。例えば、流体形態で格納された試薬は、第1および第2の区画が流路（例えば、流体コネクタ）を介して接続された後に、装置の第1の区画から第2の区画へ通ることができる。他の場合では、乾燥物質として格納された試薬は、流体で水和され、次いで、区画の接続時に、第1の区画から第2の区画へ通る。さらに他の場合では、乾燥物質として格納された試薬は、流体で水和されるが、区画の接続時に、1つの区画から別の区画へ通らない。

【0036】

前述のように、場合によっては、液体は、装置の貯蔵部（例えば、マイクロ流体チャネル）内に格納される。装置は、例えば、装置に関連する（例えば、装置の基材の中または上に形成される）貯蔵部を含んでもよく、貯蔵部は、装置の使用前に、自身の中に格納される第1の液体試薬を含有している。選択的に、貯蔵部は、第1のマイクロ流体チャネルと流体的に連絡してもよく、または流体的に連絡しなくてもよい。反応域は、装置の使用の間、第1のマイクロ流体チャネルと流体的に連絡してもよい。また、装置は、反応域の下流に位置し、かつ装置の使用の間、反応域と流体的に連絡する液体格納領域に関連する（例えば、含有される）吸収材料も含んでもよい。いくつかの実施形態では、装置は、装置の使用前に自身の中に配置される第2の試薬を含有する第2のマイクロ流体チャネルをさらに備える。一実施形態では、第1および第2のマイクロ流体チャネルは、装置の使用前に相互に流体的に連絡している。他の実施形態では、第1および第2のマイクロ流体チャネルは、装置の使用前に相互に流体的に連絡していないが、装置の使用の間、第1および第2のマイクロ流体チャネルは、例えば、流体コネクタを介して相互に流体的に連絡させられる。いくつかのこのような実施形態では、吸収材料および格納した液体は、装置の長期格納を強化するために、装置の使用前に別々のチャネルに保管されてもよい。選択的に、乾燥試薬等の第2の試薬を反応域に配置してもよい。第1および第2のチャネルの間の流体的な連絡が引き起こされると、格納した液体は、反応域において試薬と相互作用し得る。試薬を格納する方法および格納した試薬間の相互作用を実行する方法について、以下にさらに詳述する。

【0037】

本明細書で説明するように、いくつかの実施形態では、流体は、使用前にマイクロ流体チャネルに格納される。マイクロ流体チャネル、例えば、少なくとも2:1、または他の実施形態では少なくとも3:1、5:1、もしくは10:1のアスペクト比（長さ対平均断面寸法）を有する貯蔵部に流体を格納するステップは、チャネル形式ではない貯蔵部に流体を格納することよりも一定の利点を有し得る。例えば、マイクロ流体チャネルの大きいアスペクト比によって、複数の流体および異なる種類の流体を同時にチャネルに格納することができる。この構成によって、非混合性流体（例えば、疎水性液体または気体）により分離される水溶性液体の2つの栓等の交直流体の格納が可能になり、これは、装置において格納した流体を物理的に分離すること、および/または特定のタスクを実行するために、ある順序で特定の流体を配置することに有用であり得る。例えば、以下でより詳細に説明するように、第1の液体栓は、信号を増幅するための試薬を含んでもよく、第2の液体栓は、洗浄試薬を含んでもよく、第1および第2の栓は、反応域における1つ以上の種と液体との連続的な相互作用を可能にするように、反応域に流れてもよい。流体は、マイクロ流体チャネル（例えば、栓としての）に直列および/または並列で格納されてもよ

い。

【 0 0 3 8 】

場合によっては、格納貯蔵部として使用するマイクロ流体チャンネルによって、マイクロ流体チャンネル形式ではない格納貯蔵部に比べて、比較的小さい高さ（および／または幅）を装置が有することを可能にすることができる。小さい高さおよび／または幅は、いくつかの実施形態では、装置作製に必要な材料の量の低減、装置の小型化（例えば、持ち運び、保管、および／または複数の装置の積み重ねに有用であり得る）の向上、および／または検出器の装置との一体化の容易化（例えば、信号または光源が浸透する材料が少なくなり得る）等の一定の利点を有し得る。

【 0 0 3 9 】

また、1つ以上のマイクロ流体チャンネルに流体を格納することは、分析または検査での使用前に、試薬のオンチップ混合（例えば、基材と酵素との混合、試薬とその対応する触媒との混合、または試薬キットの個々の構成要素の混合）を実行するためにも有利であることが可能である。加えて、マイクロチャンネルに格納される流体を使用して、例えば、交点を介してこれらの流体を流動させることによって、別のマイクロ流体チャンネルに配置される試料を希釈することが可能である。希釈率は、各マイクロ流体チャンネルの流体力学的抵抗によって都合よく制御可能である。

【 0 0 4 0 】

また、試薬の格納のためのマイクロ流体チャンネルを使用することによって、混合、希釈、および培養等の分析を実行するための種々のタスクの自動化を容易にすることができる。例えば、チャンネルに流体を格納することによって、流体をチャンネルに導入するステップおよび／または反応に使用する特定の流体を組み合わせるステップを有するプロセスの数を排除または減少させ得る。

【 0 0 4 1 】

加えて、1つ以上のマイクロ流体チャンネルに流体を格納することによって、装置の出荷および／または使用中の取り扱い、操作、および／または機械的衝撃に装置が抵抗することを可能にできる。例えば、複数の水溶性試薬が、非混合性流体の栓によって分離された一連の栓の形式で格納される場合、装置は、格納した一連の栓を含有するチャンネルが小さい断面寸法を有するように設計されてもよい。例えば、ある実施形態では、格納した一連の栓を含有するチャンネルの1つ以上の断面寸法は、700ミクロン未満、500ミクロン未満、400ミクロン未満、300ミクロン未満、250ミクロン未満、200ミクロン未満、150ミクロン未満、100ミクロン未満、75ミクロン未満、50ミクロン未満、または30ミクロン未満であってもよい。一実施形態では、流体の格納に使用するチャンネルは、第1の位置において第1の断面寸法を有し、第2の位置において第2の断面寸法を有する。例えば、図3の格納域110のチャンネル112は、入口116または出口118付近でより大きい断面寸法を有してもよく、入口および出口から離れるとより小さい断面寸法を有してもよい。場合によっては、格納した流体（例えば、一連の栓）を含有するチャンネルの1つ以上の断面寸法は、流体の格納に使用しない装置のチャンネル（例えば、ある実施形態では、反応域、試料導入域、流体コネクタ、廃棄物域、入口、および／または出口に関連するチャンネル）の断面寸法よりも小さい（当然ながら、他の実施形態では、非流体格納チャンネルの断面寸法よりも大きい断面寸法を有する流体格納チャンネルも可能である）。出荷、保管、および／または使用中に装置を落とした場合、小さい断面寸法を有する格納チャンネルは、液体の栓が、各々が小気泡により分離した複数のより小さい栓に分裂する傾向を減少させ得る。このような事例では、装置からの流体損失が全く存在し得ないが、特定の一連の非混合性流体が変更し得、これは、装置の性能に影響を及ぼし得る。したがって、流体を格納するために一定の寸法を有するマイクロ流体チャンネルを使用することによって、格納されている一連の流体の安定性、ならびに使用中に実行される検査の安定性を改善することが可能になる。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明するマイクロ流体装置が、マイクロ流体チャ

10

20

30

40

50

ネル形式ではない貯蔵部であって、自身の中に含有される格納した流体を有する貯蔵部を含んでもよいことを理解されたい。

【 0 0 4 3 】

図 3 A ~ 図 3 D は、流体コネクタを含み、かつ化学的および / または生物学的反応において使用可能である格納した試薬を含有する、マイクロ流体装置の一例を示す。装置 1 0 0 は、チャンネル 1 1 2 の形式であり、かつ入口 1 1 6 および出口 1 1 8 を含む試薬格納域 1 1 0 を含む第 1 の区画 1 0 6 を含む。特定の用途に応じて、異なる試薬をチャンネル 1 1 2 に格納してもよい。例えば、免疫学的検定の実行に装置を使用する場合、チャンネルは、その中に、洗浄流体 1 2 0、抗体流体 1 2 2、洗浄流体 1 2 4、標識抗体流体 1 2 6、および洗浄流体 1 2 8 を直列に格納していてもよい。必要に応じて、追加の試薬および洗浄流体も存在してもよい。これらの試薬は、非混合性流体栓 1 3 0（気体（例えば、空気、窒素、またはアルゴン）または油（例えば、フッ化炭素または炭化水素）等の分離流体）によって相互から分離される栓（例えば、液体栓）の形式であってもよい。図 3 A では、入口 1 1 6 および出口 1 1 8 は、格納した試薬の蒸発および汚染を防止するために密閉される。

10

【 0 0 4 4 】

また、装置 1 0 0 は、入口 1 5 4、出口 1 5 6、チャンネル 1 5 8、反応域 1 6 0、および廃棄物域 1 7 4 を有する第 2 の区画 1 5 0 をも含む。廃棄物域は、以下でより詳細に説明する液体格納領域の形式であってもよい。反応域は、いくつかの検出区域 1 6 2、1 6 4、1 6 6、および 1 6 8 を含んでもよい。検出区域は、任意の適切な構成および / または配置を有してもよい。一実施形態では、検出区域の各々は、以下においてより詳細に説明するように、かつ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2 0 0 6 年 4 月 1 9 日に出願された、名称が「Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels」である国際特許公報第 W O 2 0 0 6 / 1 1 3 7 2 7 号（国際特許出願第 P C T / U S 0 6 / 1 4 5 8 3 号）において説明するような、蛇行（蛇行性）チャンネルの形式である。検出区域は、例えば、試料の異なる成分を検出するように配置されてもよく、または、陽性および / または陰性対照として使用されてもよい。場合によっては、検出区域のうちの 1 つ以上は、その中に格納された試薬を含有する。1 つの特定の実施形態では、免疫学的検定の実行に使用する装置は、一連の格納した乾燥試薬を含む。試薬は、蛇行チャンネルの表面上に物理吸着されてもよい。例えば、検出区域 1 6 2 は、陰性対照（例えば、タンパク質の付着防止することが既知である洗剤）を含んでもよく、検出区域 1 6 4 および 1 6 6 は、試料の成分に結合し得る異なる濃度の抗体（または、試料の異なる成分に結合可能である 2 つの異なる抗体）を含んでもよく、検出区域 1 6 8 は、陽性対照（例えば、試料からの判断が予期される同じ抗原）を含んでもよい。陽性対照は、定性的対照として使用されてもよく、例えば、信号が一定の閾値に到達した場合に、試験を有効と見なすことができる。付加的および / または代替的に、陽性対照は、定量化手段として使用することができ、例えば、信号の強度は、オンチップ校正プロセスの一部となり得る。

20

30

【 0 0 4 5 】

図 3 A に図示する実施形態に示すように、区画 1 5 0 内の領域のそれぞれは、相互に流体的に連絡しているが、いずれも区画 1 0 6 の構成要素のうちのいずれかとは流体的に連絡していない。ある実施形態では、以下でより詳細に説明するように、この構成がそれぞれの区画中の試薬の各々の長期格納を促進することができるため、格納した乾燥試薬を含有する区画 1 5 0 および格納した湿潤試薬を含有する区画 1 0 6 は、最初の使用の前に相互に流体的に連絡しないように構成される。

40

【 0 0 4 6 】

図 3 B に示すように、区画 1 0 6 および 1 5 0 は、流体コネクタ 1 7 8 を使用して接続することができ、区画 1 0 6 および 1 5 0 を相互に流体的に連絡させる。出口 1 1 8 および入口 1 5 4 が、図 3 A においてシール（例えば、生体適合性テープ、膜、または隔壁）で覆われる場合、この接続は、出口および入口を覆う密閉を穿孔、破断、または除去させ

50

ることができる。

【 0 0 4 7 】

流体コネクタ 1 7 8 は、試料装填のために使用されてもよく、自身の中に含有される試料 1 8 0 を含んでもよい。本明細書で説明するように、試料 1 8 0 は、適切な方法によって流体コネクタ 1 7 8 に導入されてもよく、場合によっては、区画 1 0 6 および 1 5 0 の間を流体的に連絡する前に、流体コネクタに導入される。

【 0 0 4 8 】

図 3 C に図示する実施形態に示すように、試薬格納域 1 1 0 中の流体および試料 1 8 0 は、区画 1 0 6 から区画 1 5 0 に向かって流れてもよい。流体流動は、例えば、入口 1 1 6 に陽圧を適用することによって（例えば、プランジャ、重力、またはポンプを使用して）、または出口 1 5 6 に真空源を適用することによって発生させられてもよい。いくつかのこのような実施形態では、陽圧源および/または真空源は、1 つ以上の入口および/または出口にそれぞれ接続されてもよい。

【 0 0 4 9 】

試料 1 8 0 は、最初に、反応域 1 6 0（図 3 C）に流れ込み、次いで、廃棄物域 1 7 4（図 3 D）に流れ込む。検出区域を通る試料の通過は、試料の 1 つ以上の成分（例えば、抗原）と反応域中の 1 つ以上の成分（例えば、抗体）との間の相互作用（例えば、結合）を可能にする。本明細書で説明するように、反応域の成分は、最初の使用の前に反応域に格納される乾燥試薬の形式であってもよい。いくつかのこのような場合では、反応域は、吸収材料と関連しない。この相互作用は、結合対錯体等の生成物を形成してもよい。場合によっては、この相互作用が単独で、マイクロ流体システムに連結される検出器によって判断される（例えば、測定される）信号を引き起こす。他の場合では、正確な信号が検出器によって判断されるために、生成物は、試薬格納域 1 1 0 からの 1 つ以上の試薬によって処置される。例えば、試薬格納域 1 1 0 に格納される試薬は、試料の抗原と相互作用する標識化抗体であってもよい。この相互作用は、生成物が標識化されること、または生成物からの信号が増幅されることを可能にすることができる。

【 0 0 5 0 】

免疫学的検定を有する 1 つの特定の実施形態では、格納域中に格納した試薬は、酵素増幅溶液および沈殿染料（例えば、ジアミノベンジジン、DAB）を含む。試薬格納域 1 1 0 からの 1 つ以上の試薬は、検出区域の各々を通過することが可能である。これらの試薬は、例えば、信号を増幅するように、および/または、図 3 D の検出区域 1 6 4 および 1 6 8 で描写されるように錯体を標識化するように、さらに結合対錯体等と相互作用してもよい。

【 0 0 5 1 】

試薬格納域中の試薬の各々の間で非混合性流体（分離流体）を保持することによって、格納した流体を試薬格納域から順に送達する一方で、格納した流体のうちのいずれかの間の接触を回避することができる。格納した試薬を分離する任意の非混合性流体は、反応域の状態を改変せずに、反応域に適用されてもよい。例えば、抗体・抗原結合が反応域の検出区域のうちの 1 つで発生した場合、発生した任意の結合に対する最小の影響を伴って、または全く伴わずに、空気を部位に適用することができる。

【 0 0 5 2 】

異なる種類の分離流体を使用して、装置において流体を分離することができる。分離流体は、親水性（例えば、水溶性）または疎水性（すなわち、油）である液体の形態、または気体（例えば、空気、窒素、酸素、アルゴン、それらの混合物等）の形態であることが可能である。分離流体の種類は、分離する流体の種類（例えば、水溶性または油ベース）、装置において実行するプロセスの種類、および/または流体を分離する時間の長さに少なくとも部分的に依存して、選択されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、分離を必要とする流体が、24 時間を上回って装置において格納される場合、例えば、いくつかの実施形態では、装置における液体（例えば、格納した試薬）と完全に非混合性である分離流体を使用することが望ましい。ある実施形態では、流体が装置に格納されるが、使

用中に装置に導入される場合、格納した試薬とわずかに混和性の分離流体を使用してもよい。場合によっては、分離流体は、フッ化炭素を含む。場合によっては、水溶性試薬に非混合性である疎水溶性流体は、わずかに水溶性である。例えば、P D M S およびポリ(トリフルオロプロピルメチルシロキサン)等の油は、わずかに水溶性である。当業者は、単純な実験、例えば、流体を混合して、分離の度合いを観察すること等によって、その溶解度パラメータに基づいて、液体および分離流体の適切な組み合わせを判断することができる。

【0053】

分離流体は、流体を分離するために、マイクロ流体チャネルにおいて任意の適切な体積および/または長さを有してもよい。例えば、一実施形態では、分離流体は、少なくとも10 pL、または他の実施形態では、少なくとも0.1 nL、少なくとも1 nL、少なくとも10 nL、少なくとも0.1 μL、少なくとも1 μL、少なくとも10 μL、もしくは少なくとも100 μLの体積を有してもよい。

【0054】

本明細書で説明するように、マイクロ流体システムに試薬を格納することにより、下流プロセス(例えば、反応域中の信号を増幅する)のために、特定の順番で試薬が分注されることを可能にすることができる。試薬への暴露の特定の時間が所望される場合では、マイクロ流体システム中の各流体の量は、試薬が下流反応域に暴露される時間量に比例してもよい。例えば、第1の試薬に対する所望の暴露時間が第2の試薬に対する所望の暴露時間の2倍であれば、チャネル中の第1の試薬の体積は、チャネル中の第2の試薬の体積の2倍であってもよい。チャネルから反応域に試薬を流す際に、一定の圧力差が適用された場合、および流体の粘度が同一または類似である場合、反応域等の特定の点における各流体の暴露時間は、流体の相対体積に比例してもよい。チャネル形状、圧力、または粘度等の因子もまた、チャネルからの特定の流体の流量を変更するために改変することができる。

【0055】

加えて、次に、試薬、特に増幅試薬を格納するというこの戦略は、広範な化学性質に適応することができる。例えば、検出器による信号の検出を可能にするために、光信号(例えば、吸光度、蛍光性、グローまたは閃光化学発光、電気化学発光)、電気信号(例えば、無電解プロセスによって生成される金属構造物の抵抗または伝導度)、または磁気信号(例えば、磁気ビーズ)を発出する種々の増幅化学性質を使用することができる。

【0056】

試薬を分離するための気体(例えば、空気)栓の使用は、マイクロ流体装置全体が多くの気泡に適合することを必要とする。気泡は、種々の方法を使用してマイクロ流体装置内で安定化および/または制御されてもよいが、本明細書で説明するある実施形態で使用される1つの特定の方法は、システムにおけるチャネル交差の数を限定するステップを含む。したがって、本明細書で説明するマイクロ流体装置は、わずか(例えば、5、4、3、または2つ未満)、1つ、またはゼロのチャネル交差を有するように設計されてもよい。本明細書において使用する際に、チャネル交差は、単一点で交差する(例えば、「Y」字を形成する)少なくとも3つのチャネル(または1つ以上のチャネルの部分)を含む。例えば、図3の装置100は、チャネル交差を全く含まず、図4の装置200は、1つのチャネル交差219しか持たない。チャネル交差を全く含まない装置は、例えば、試薬(例えば、格納した試薬)の混合を必要としない反応を実行するために有用であり得る。

【0057】

図4A~図4Dは、流体コネクタを含み、かつ化学的および/または生物学的反応で使用可能である格納した試薬を含有する、マイクロ流体装置の別の例を示す。これらの例示の実施形態に示すように、装置200は、試薬格納域204を備える第1の区画202を含む。試薬格納域は、上部分205および下部分206といった、2つの部分を有する。上部分は、それに接続される入口216を有するチャネル208と、それに接続される入口217を有するチャネル209とを含む。チャネル208および209は、上部分で分

10

20

30

40

50

離され、下部分のチャンネル 2 1 2 に接続される交差 2 1 9 で交わる。チャンネル 2 1 2 は、出口 2 1 8 に接続される。異なるチャンネルに各々が接続される 2 つの入口 2 1 6 および 2 1 7 を有する装置 2 0 0 は、例えば、2 つの試薬が装置上で別々に格納される必要があるが、使用中または使用直前に混合を必要とする反応を実行するのに有用であり得る。

【0058】

1 つの特定の実施形態では、装置 2 0 0 は、信号増幅の銀強化を使用するヒト I g G の免疫学的検定を実行するために使用される。銀塩の溶液がチャンネル 2 0 8 に格納され、ヒドロキノンの溶液がチャンネル 2 0 9 に格納される。混合時に信号増幅を生成することができるこれらの 2 つの成分は、別々のチャンネル中に位置するため、流動が両方の溶液を交差 2 1 9 に向かって駆動するまで相互に混合することができない。

10

【0059】

相互に混合される必要がない試薬は、試薬格納域の下部分 2 0 6 に格納することができる。これらの試薬は、必要に応じて、例えば、洗浄流体、抗体流体、および他の流体を含むことができる。試薬は、非混合性流体栓 2 3 0（気体（例えば、空気）または油等の分離流体）によって相互に分離される栓の形式であってもよい。図 4 A では、入口 2 1 6 および 2 1 7、ならびに出口 2 1 8 は、格納した試薬の蒸発および汚染を防止するよう密閉される。

【0060】

また、装置 2 0 0 は、入口 2 5 4、出口 2 5 6、チャンネル 2 5 8、反応域 2 6 0、および廃棄物域 2 7 4 を有する第 2 の区画 2 5 0 も含む。液体格納領域の形式であり得る廃棄物域の例については、以下でより詳細に説明する。反応域は、いくつかの検出区域 2 6 2、2 6 4、2 6 6、および 2 6 8 を含んでもよい。選択的に、1 つ以上の検出区域は、本明細書で説明するように、蛇行チャンネル領域の形式であってもよい。検出区域は、例えば、試料の異なる成分を検出するように配置されるか、あるいは陽性および / または陰性対照として使用されてもよい。場合によっては、検出区域のうちの 1 つ以上は、その中に格納された試薬を含有する。一実施形態では、免疫学的検定の実行に使用する装置は、一連の格納した乾燥試薬を含む。試薬は、検出区域の蛇行チャンネルの表面上に物理吸着されてもよい。いくつかのこのような実施形態、および / または他の実施形態では、反応域は、試薬の格納に使用する吸収材料と関連せず、すなわち、吸収材料は、反応域に位置しない。

20

30

【0061】

装置 2 0 0 が、ヒト I g G の免疫学的検定の実行に使用され、信号増幅の銀強化を使用する 1 つの特定の実施形態では、反応域の蛇行チャンネルの 1 つ以上の表面は、B S A（ウシ血清アルブミン）または T w e e n、陰性対照（例えば、タンパク質の付着防止で既知である洗剤）、試料の成分に結合し得る異なる濃度の抗体（例えば、抗ヒト I g G）、ヒト I g G、陽性対照（例えば、試料からの判断が予期される同じ抗原）等の、生体分子によって修飾される。これらの試薬は、入口 2 5 4 および出口 2 5 6 を密閉することによって、使用前に区画 2 5 0 に格納される。

【0062】

図 4 B に示すように、区画 2 0 2 および 2 5 0 は、流体コネクタ 2 7 8 を使用して接続することができ、区画 2 0 2 および 2 5 0 を相互に流体的に連絡させる。流体コネクタ 2 7 8 は、試料装填のために使用されてもよく、その中に含有された試料 2 8 0（例えば、血液）を含んでもよい。本明細書で説明するように、試料 2 8 0 は、適切な方法によって流体コネクタ 2 7 8 に導入されてもよく、場合によっては、区画 2 0 2 および 2 5 0 の間で流体的に連絡する前に、流体コネクタに導入される。

40

【0063】

図 4 C に図示する実施形態に示すように、試薬格納域 2 0 4 中の流体および試料 2 8 0 は、区画 2 5 0 に向かって流れてもよい。流体流動は、例えば、入口 2 1 6 および 2 1 7 に陽圧を適用することによって（例えば、プランジャ、重力、またはポンプを使用して）、または出口 2 5 6 に真空源を適用することによって発生してもよい。試料 2 8 0 は、最

50

初に反応域 260 (図 4C) に流れ込み、次いで、廃棄物域 274 (図 4D) に流れ込む。検出区域を通る試料の通過は、試料の 1 つ以上の成分と反応域に格納された 1 つ以上の成分との間の相互作用 (例えば、結合) を可能にする。この相互作用は、例えば、結合対錯体等の生成物を形成してもよい。試薬格納域から検出区域を越えた流体の後続流動は、生成物の標識化および / または信号増幅を引き起こし得る。

【0064】

1 つの特定の実施形態では、装置 200 は、ヒト IgG の免疫学的検定の実行に使用され、信号増幅の銀強化を使用する。流体コネクタから反応域へのヒト IgG を含有する試料の送達後に、ヒト IgG と格納した乾燥試薬である抗ヒト IgG との間の結合が起こり得る。この結合は、検出区域中で結合対錯体を形成することができる。次いで、試薬格納域 204 の下部分 206 からの格納した試薬は、この結合対錯体に流れることができる。格納した試薬のうちの 1 つは、検出される抗原 (例えば、ヒト IgG) に特異的に結合する金属コロイド (例えば、金共役抗体) の溶液を含んでもよい。この金属コロイドは、検出区域の表面上の金属 (例えば、銀) の層等の、不透明材料の沈積のための触媒表面を提供することができる。金属の層は、チャンネル 208 に格納可能である金属前駆体 (例えば、銀塩の溶液)、およびチャンネル 209 に格納可能である還元剤 (例えば、ヒドロキノン) といった、2 つの成分システムを使用することによって、形成することができる。陽圧または陰圧差がシステムに適用されると、銀塩およびヒドロキノン溶液は、最終的に交差 219 において融合し、そこで、チャンネル 212 に沿ってゆっくりと混合し (例えば、拡散により)、次いで、反応域の上を流れる。したがって、抗体・抗原結合が反応域中で発生する場合、その領域を通る金属前駆体溶液の流動は、抗体・抗原錯体と関連する触媒金属コロイドの存在により、銀層等の不透明層の形成をもたらしすることができる。不透明層は、1 つ以上の波長における光の透過率に干渉する物質を含んでもよい。マイクロ流体チャンネルに形成される任意の不透明層は、例えば、抗体または抗原を含まない領域の一部分と比較して、反応域の一部分 (例えば、蛇行チャンネル) を通る光線透過率の低減を測定することによって、光学的に検出することができる。代替として、被膜が検出区域に形成されているため、時間の関数として光線透過率の変動を測定することによって、信号を取得することができる。不透明層は、不透明層を形成しない技術と比較すると、検定の感度の増加を提供し得る。

【0065】

図 5A ~ 図 5F は、本発明の一実施形態に従うヒト IgG 免疫学的検定の実行に使用する装置の画像を示し、実施例の項でさらに詳細に説明する。

【0066】

免疫学的検定について主に説明しているが、本明細書で説明する装置が、任意の適切な化学的および / または生物学的反応に使用されてもよく、例えば、タンパク質または他の生体分子 (例えば、DNA、RNA、炭水化物) または非自然発生分子の間の親和性反応を伴う、他の固相検定を含んでもよいことを理解されたい。

【0067】

また、本明細書で説明する多くの実施形態は、2 つのチャンネルまたはチャンネルの 2 つの部分を接続するための流体コネクタの使用を含むが、本明細書の実施形態はまた、流体コネクタを使用せずに、マイクロ流体システムに試料を導入するための部品および方法も含む。例えば、いくつかの実施形態では、マイクロ流体システムに試料を導入するために、開放端流体装置 (すなわち、一方の端のみがマイクロ流体システムに接続される装置) を使用してもよい。

【0068】

図 6 は、試料導入に開放端装置を使用するステップに適合する、マイクロ流体装置のブロック図 560 を示す。マイクロ流体装置は、格納した試薬を含有してもよく、化学的および / または生物学的反応 (例えば、免疫学的検定) の実行に使用することができる。マイクロ流体装置は、例えば、1 つ以上のチャンネルおよび / または貯蔵部を含んでもよい試薬格納域 564 と流体的に連絡している試薬入口 562 を含む。また、装置は、試料入口

５６５と、試料装填域５６６と、反応域５６８とを含んでもよい。試料の成分を検出するための１つ以上の領域を含んでもよい反応域は、廃棄物域５７０と流体的に連絡していてもよく、かつ出口５７２に連結されてもよい。いくつかの実施形態では、反応域５６８は、免疫学的検定域である。廃棄物域は、以下でより詳細に説明する液体格納領域の形式であってもよい。

【００６９】

図７Ａ～図７Ｄは、図６で説明する特徴を有するマイクロ流体システムの一例を示す。マイクロ流体システム５９０は、システムに試料を導入するための開放端流体装置に適合する。図７Ａでは、流体試薬は、試薬格納域５６４に格納され、乾燥試薬は、反応域５６８に格納される。入口５６２および５６５、ならびに出口５７２は、使用前に密閉される。図７Ｂに図示する実施形態に示すように、試料入口５６５を覆うシールは、試料５９２が試料入口５６５に導入されることを可能にし、空の蛇行チャネル５９４を含んでもよい試料装填域５６６に流れ込むことができるように、穿孔、破断、または除去することができる。試料の流動は、最初は、毛細管力によって発生してもよい。選択的に、シールが試料入口５６５を覆って設置されてもよく、出口に向かった流体流動を引き起こすように、真空を出口５７２に適用することができる（図７Ｃ）。試料は、反応域５６８に流れ込み、その後、試薬格納域５６４からの格納した流体試薬が続く。図７Ｄに示すように、試薬の全ては、反応域を通過した後に、廃棄物域５７０に含有されてもよい（または、選択的に、出口を介して装置の外へ退出してもよい）。

【００７０】

本明細書で説明するように、流体（例えば、試料）は、開放端流体装置および／または流体コネクタ等の種々の装置を使用して、マイクロ流体装置に導入することができる。このような装置のいくつかの構成が図８～図１３に示されるが、本発明がこれらの構成に限定されず、他の構成および／または配置が可能であることを理解されたい。加えて、試料導入構成要素（例えば、開放端流体装置および流体コネクタ）を伴う本明細書の説明は、マイクロ流体基材への試料の導入を主に説明しているが、このような成分は、試薬（例えば、緩衝剤、増幅試薬、２部系統の成分）、気体、および粒子等の任意の適切な物質を導入するために使用することができる。

【００７１】

ポイントオブケア環境で使用する装置については、試料導入構成要素は、職業上の危険からユーザを保護するように設計されてもよい。加えて、試料取り扱いステップの複雑性は、医療実験室外の装置の使用を可能にするように最小化されてもよい。これらの因子は、試料導入構成要素の特定の設計を選択する際に考慮されてもよい。

【００７２】

開放端流体装置および流体コネクタ等の試料導入構成要素は、その中に配置された流路を有する任意の適切な部品を含んでもよい。試料導入構成要素は、一貫した、または可変性の内径を有してもよく、例えば、１０対１を上回る、５０対１を上回る、または１００対１を上回る長さ対内径の比率を有してもよい。用途に応じて、任意の直径の試料導入構成要素が使用されてもよく、多くの用途では、例えば、１ｃｍ未満、５ｍｍ未満、１ｍｍ未満、５００ミクロン未満、２００ミクロン未満、１００ミクロン未満、または５０ミクロン未満の内径を有してもよい。より大きい長さ対内径の比率を伴う試料導入構成要素は、構成要素に含有される各流体の量を視覚的に標示するのに有用であり得る。例えば、既知の内径の流体装置または流体コネクタ中の流体栓の線形的測定は、流体の体積または相対体積の正確な標示をもたらしてもよい。いくつかの実施形態では、試料導入構成要素は、管を備える。管は、異なる直径、長さ、および材料で容易に入手可能である。管は、可撓性であってもよく、半透明または透明であってもよい。管の中の流体栓は、栓の体積の標示として線形的に測定されてもよい。

【００７３】

試料導入構成要素は、管または別の形状であっても、相互に、かつ構成要素の残りの内部と流体的に連絡していてもよい２つ以上の分岐または区画を含んでもよい。いくつかの

実施形態では、管は、相互接続され得る2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の分岐を有してもよい。分岐および分岐接合点は、弁を含んでも含まなくてもよい。弁は、管の残りの部分から、1つ以上の分岐およびその中に含有された液体を一時的に隔離するために使用されてもよい。

【0074】

いくつかの実施形態では、開放端流体装置または流体コネクタ等の試料導入構成要素は、体積制御要素を含む。体積制御要素は、流体が、試料導入構成要素の流路の全体ではないが一部分を充填することを可能にすることができる。体積制御要素は、マイクロ流体システムへの導入のために、流体の特定の体積を計測するために使用することができる。一実施形態では、体積制御要素は、流体が特定の体積に到達した後に、さらなる流体が流路の内側に導入されることを阻止するように、試料導入構成要素の流路の内側に設置可能であるフリットである。試料導入構成要素中の流体（例えば、試料）の体積は、流体導入のための進入点（例えば、入口）とフリットとの間の流路の体積によって画定することができ、残りの体積は、空気によって占められてもよい。

10

【0075】

別の実施形態では、体積制御要素は、どの点まで流体が流路に導入されるべきかを標示する1つ以上の計測マークを含む。流路中の流体の体積は、ユーザによって制御されてもよい。

【0076】

さらに別の実施形態では、体積制御要素は、試料導入構成要素内の流路の直径の変化（例えば、拡大）を含む。例えば、開放端流体装置または流体コネクタは、第1端（例えば、開口部）と、第1の直径を有する流路の第1の部分と、第2端（例えば、開口部）が後に続く、第2の直径を有する流路の第2の部分とを含んでもよい。第2の直径は、第1の直径より大きくてもよい。第1の直径は、毛細管力を介して流路に流体を流れ込ませるために有利であってもよい一方で、第2の直径は、毛細管作用にあまり有利ではなくてもよい（または不適切である）。したがって、流体は、第1端を介して流路の第1の部分に進入してもよく、流体は、流路の第2の部分に到達すると、流路に進入するのをやめてもよい。本実施形態では、試料導入構成要素中の流体（例えば、試料）の体積は、流路の第1の部分の体積によって画定することができ、残りの体積（流路の第2の部分）は、空気によって占められてもよい。当業者であれば、毛細管作用に有利である、またはあまり有利ではない流路の直径を判断する方法を知っている。

20

30

【0077】

さらに別の実施形態では、体積制御要素は、試料導入構成要素の流路内のパターン化表面を含む。例えば、試料導入構成要素は、第1端（例えば、開口部）と、第1の親水性表面を有する流路の第1の部分と、第2端（例えば、開口部）が後に続く、第2の疎水性表面を有する流路の第2の部分とを含んでもよい。第1の親水性表面は、毛細管力を介して流路に親水溶性流体（例えば、水溶性流体）を流れ込ませるために有利であってもよい一方で、第2の疎水性表面は、毛細管作用にあまり有利ではない。したがって、流体は、第1端を介して流路の第1の部分に進入してもよく、流体は、流路の第2の部分に到達すると、流路に進入するのをやめてもよい。この実施形態では、試料導入構成要素中の流体（例えば、試料）の体積は、流路の第1の部分の体積によって画定することができ、残りの体積（流路の第2の部分）は、空気によって占められてもよい。1つの特定の実施形態では、流路の親水性部分は、抗凝固剤（例えば、ヘパリン、キレート剤（例えば、エチレンジアミン4酢酸、EDTA）、またはクエン酸塩）の存在によって画定され、流路の疎水性部分は、抗凝固剤の欠如（または1つ以上の疎水性分子の存在）によって画定される。流路の表面をパターン化するための方法および材料は、当業者によって既知である。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、開放端流体装置または流体コネクタ等の試料導入構成要素は、上記のもの等の体積制御要素の組み合わせを含むことができる。1つ以上の体積制御要素を含む試料導入構成要素は、毛細管力、真空の適用、陽圧の適用、または弁の使用等に

50

よる、任意の適切な方法を使用して充填することができる。

【 0 0 7 9 】

以下でより詳細に説明するように、試料導入構成要素は、種々の方法を使用して基材に接続することができる。例えば、試料導入構成要素および/または基材は、圧力嵌合、摩擦嵌合、ネジ嵌合等のネジ式コネクタ、スナップ嵌合、接着嵌合、クリップ、磁気コネクタ、または他の適切な連結機構のうちの1つ以上を含んでもよい。

【 0 0 8 0 】

図 8 A は、装置の入口（例えば、図 7 A の試料入口 5 6 5 ）に試料を導入するために使用可能である開放端毛細管 7 0 0 （例えば、開放端流体装置）の一例を示す。管 7 0 0 は、開放端 7 0 4 （例えば、装置の入口に挿入するため）を有してもよく、端 7 0 2 は、開放または閉鎖のいずれかであってもよい。図 8 B に示すように、毛細管 7 1 0 はまた、例えば、図 3 に関連して説明するように、マイクロ流体システムの 2 つのチャネル（またはチャネルの部分）を接続するために、流体コネクタとして使用することもできる。管 7 1 0 は、開放端 7 1 2 および 7 1 4 を含むことができる。「U」字形を形成するように屈曲した毛細管の使用は、2 つのチャネル（またはチャネルの各部分）の接続に使用可能である多くの可能な装置のうちの 1 つである。

【 0 0 8 1 】

図 8 A および 8 B の装置は、任意の適切な材料（例えば、ポリマーまたはセラミック）で作製可能であり、剛性または可撓性であってもよい。このような材料の非限定例として、ガラス、石英、シリコン、金属（例えば、ステンレス鋼）、PTFE（テフロン（登録商標））、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ（ジメチルシロキサン）（PDMS）、PMMA、ポリスチレン、シクロオレフィン共重合体（COC）、およびシクロオレフィンポリマー（COP）が挙げられる。管が可撓性材料で形成されるある実施形態では、管は、その最終形状で管を保持するように、十分に剛性の材料のホルダの中に設置されてもよい。例えば、図 8 C に図示する実施形態に示すように、管 7 2 0 は、管の形状を保持するように、ホルダ 7 3 0 の溝 7 3 2 の中に配置されてもよい。選択的に、ホルダを覆うためにカバー 7 3 4 が使用されてもよく、例えば、密閉すること、糊付けすること、結合すること、接着剤を使用すること、または機械的取り付け（例えば、ホルダに挟み込む）によって、ホルダに取り付けられてもよい。他の実施形態では、溝の中に管を配置する代わりに、ホルダは、管を固定するための隆起特徴（例えば、クリップ）を含んでもよい。端 7 2 2 および 7 2 4 は、マイクロ流体システムの 1 つ以上のチャネルへの接続を可能にするように露出されてもよい（図 8 D ）。

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、開放端流体装置（例えば、毛細管）または流体コネクタの一部は、熱または紫外線光への暴露時に硬化する可撓性プラスチック等の放射線感受性材料から作製可能である。所望の形状（例えば、「U」字形）に装置を折り畳むか、または屈曲させた後、適切な放射線への暴露は、毛細管にその新しい形状を保持させることができる。

【 0 0 8 3 】

さらに別の実施形態では、U字形設計を形成するように直線の毛細管を屈曲させる代わりに、開放端流体装置または流体コネクタを、その最終形状に直接製造することができる。一例は、マイクロ流体装置上への試料装填、および/またはチャネルまたはチャネルの部分の間の流体接続を可能にすることができる、湾曲形状に膨れたガラスから作製される毛細管を含む。プラスチックの射出成形または押出を含む他の製造技術および材料も使用することができる。

【 0 0 8 4 】

図 9 A ~ 図 9 F に図示する実施形態に示すように、中空の細長い体積（例えば、マイクロチャネル 8 0 4 ）を有する一体型装置 8 0 0 および 8 3 0 が、流体コネクタとして使用されてもよい。装置は、剛性であってもよく（例えば、ユーザが毛細管を屈曲させる必要性を回避するため）、選択的に、簡単な取り扱いのためのハンドル（例えば、図 9 B に示すような垂直ハンドル 8 1 0 、または図 9 E に示すような側面ハンドル 8 1 2 ）を含んで

もよい。いくつかのこのような実施形態では、U字形毛细管の管のループは、基材 8 1 6 に形成される任意の適切な寸法を有するマイクロチャネル 8 0 4 に置換することができる。マイクロチャネルの寸法は、広範囲の流体体積（例えば、1 から 1 , 0 0 0 μ L）を収容するように調節することができる。このような装置は、流体（例えば、試料）で完全に充填することができ、または、流体で部分的に充填されてもよい（例えば、流路中の流体の量を計測するために体積制御要素を使用して）。また、マイクロチャネルの寸法は、毛细管力によるチャネル中の流体の導入を可能にするように選択することもでき、または代替として、流体は、真空を使用して吸引することができる。

【 0 0 8 5 】

チャネルは、例えば、ブロック、接着被膜、またはテープであり得るカバー（例えば、カバー 8 2 0 および 8 2 2）によって覆われてもよい。図 9 A ~ 図 9 C に提示する装置は、カバー 8 2 0 と基材 8 1 6 との間の結合ステップ（例えば、接着剤の使用による）を必要としてもよい。いくつかの実施形態では、このような結合ステップは、装置の表面を覆う接着被膜（例えば、テープ）等のカバー 8 2 2 を適用することによって回避されてもよい（図 9 D ~ 図 9 F）。

【 0 0 8 6 】

図 9 A および図 9 D に図示するように、装置 8 0 0 および 8 3 0 は、流体が流路に導入されること、および / またはマイクロ流体システムのチャネル（またはチャネルの部分）の間の流体的な連絡を可能にすることができる、アクセスポート 8 0 6 および 8 0 8（例えば、入口および出口）を含んでもよい。アクセスポートは、マイクロ流体システムのポートによる密封の形成を可能にするように、任意の適切な形状を有することができる。図 9 に図示する実施形態に示すように、ポートは、マイクロ流体装置の円錐開口を補完する円錐形を有してもよい。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、流体コネクタがマイクロ流体装置（例えば、図 1、3、および 4 に示される装置）に接続されると、システムにおいて流体流動を引き起こすように、真空が装置の出口に適用される。これらの実施形態では、真空は、補完ポートの間のシールの質を強化してもよい。

【 0 0 8 8 】

流体コネクタの別の例を、図 1 0 A および図 1 0 B に示す。図 1 0 A および図 1 0 B に図示する実施形態では、流体コネクタ 8 5 2 は、2 つの部品 8 5 0 を組み立てることによって整備される。流体コネクタ 8 5 2 は、剛性基材 8 5 8 内の流路 8 5 5 の実装を示すが、他の実施形態では、蛇行チャネル構成を含む任意の幾何学的形状を使用することができる。入口および出口ポート 8 6 2 および 8 6 4 は、マイクロ流体チップの円錐開口とともに気密シールを形成するように、円錐突起部 8 6 5 の一部であってもよい。以下でより詳細に説明するように、スナップ式機構または非円錐嵌合等の、より精巧な接続システムを実装することができる。流体コネクタは、所望であれば、ユーザの簡単な取り扱いを可能にするように最適化することができる（設計へのハンドルの追加を含む）。

【 0 0 8 9 】

本明細書で説明するいくつかの実施形態では、流体コネクタは、基材のマイクロチャネルの直上に位置するアクセス穴に流体コネクタのポートを挿入することによって、マイクロ流体装置（例えば、その中に配置されたマイクロ流体チャネルを含む基材）に接続される。結果として、流体コネクタの流路は、図 1 1 A に示すように、基材のマイクロチャネルの平面に対して直角の平面内であってもよい。しかしながら、いくつかの用途では、マイクロチャネルネットワークと同一の平面内に流体コネクタを設置すること（例えば、側面接続を使用して）の利点がある。この構成の 1 つの利点は、マイクロ流体装置の観察に利用可能な領域を最大化すること（例えば、高度並列検定のために）であってもよい。別の利点は、相互の最上部上に多数の装置を積層することを可能にする一方で、各装置が流体分注器または他の器具にアクセス可能となることを可能にすることであってもよく、これは、器具の格納スペースを節約することができる。いくつかのこのような実施形態では

、流体コネクタ 872 は、基材 880 の端部分 876 に接続されてもよい。他の場合では、流体コネクタは、90 ~ 180 度の間または 0 ~ 90 度の間の角度で基材に接続されてもよい。したがって、本明細書で説明する流体コネクタは、任意の適切な構成で基材に接続されてもよい。

【0090】

流体コネクタとマイクロ流体基材との間で良好な（例えば、流体密封の）シールを形成することの信頼性および単純性は、ポイントオブケア環境で使用するための装置の決定的な設計側面である。その点について、流体コネクタは、ユーザがマイクロ流体基材の上に装置を挿入するのに役立つように、追加の特徴を含むことができる。例えば、一実施形態では、流体コネクタは、取り付け時に流体コネクタと基材との間に非流体接続を形成するように、基材の特徴を補完する少なくとも 1 つの非流体特徴を含む。非流体補完特徴は、例えば、流体コネクタの突出特徴、およびマイクロ流体基材の対応する補完空洞であってもよく、ユーザが流体コネクタを基材に整合させるのに役立つことができる。また、これらの誘導特徴は、装置を定位置に維持するのに役立つこともできる。他の事例では、基材は、流体コネクタの空洞を補完する突出特徴を含む。

10

【0091】

図 12A ~ 図 12E は、接続を形成するように 2 つの構成要素をスナップ留めすることによってマイクロ流体基材への流体コネクタの取り付けを可能にする実施形態を図示する。スナップ式機構が構成要素間の良好な密閉を可能にしてもよく、かつユーザが診断的検査の取り扱いを誤る可能性を減少させてもよい。この構成は、ポイントオブケア診断を伴う用途に特に有用であり得る。流体コネクタを基材にスナップ留めしている間にユーザが経験する音および / または感触は、構成要素の取り付け成功のためのガイドまたは制御として使用することができる。

20

【0092】

図 12A に図示するように、流体コネクタ 900 は、相互に対して両方の半分を閉鎖する際に流路 912 を形成する 2 つの同一の第 1 の部分 910（1 つしか示されていない）を含むことができる。他の事例では、流体コネクタは、その中に配置された流路 912 を含む単一の一体部品を含む。流路の端部分 916 および 918（例えば、入口および出口）は、基材の特徴を補完してもよい特徴 922 および 924 を介して、マイクロ流体基材（図示せず）に接続されてもよい。また、流体コネクタは、クリップ 934 を挿入するための開口部 930 も含んでもよい。クリップは、2 つ以上のスナップ特徴（例えば、くぼみ）936 および 938 を含んでもよく、これらの特徴は、任意の適切な材料（例えば、ポリマー）で形成されてもよく、クリップおよび / または基材の材料と同一または異なる材料で形成されてもよい。特徴 938 は、クリップを第 1 の部分 910 に接続するために使用されてもよく、特徴 936 は、クリップをマイクロ流体基材に接続するために使用されてもよい。このような特徴は、クリップが流体コネクタおよび / または基材に不可逆的に取り付けられることを可能にしてもよい。図 12B は、クリップの拡大図を示す。他の実施形態では、流体コネクタは、直接的に 910 の一部となり得るスナップ特徴を伴って製造することができ、例えば、流体コネクタは、クリップ 934 を使用せずに特徴 936 を含んでもよい（図示せず）。

30

40

【0093】

図 12C に図示する実施形態に示すように、クリップが開口部 930 に挿入されると（例えば、特徴 938 が開口部 930 に交わる時）、クリップは、流体コネクタの部分 910 に取り付けられてもよい。同様に、図 12D に図示するように、流体コネクタは、基材への流体コネクタの取り付け（図 9E）を引き起こすように、マイクロ流体基材 940 の一部分に挿入されてもよい。スナップ特徴は、流体コネクタをマイクロ流体基材における正しい位置に誘導することができる。以下でより詳細に説明するように、基材への流体コネクタの取り付けは、可逆的または不可逆的であってもよい。取り付けは、流路 912 を介して、基材の位置 942 における第 1 のチャンネルと基材の位置 944 における第 2 のチャンネル（または第 1 のチャンネルの一部分）との間の流体的な連絡を引き起こすことが

50

できる。本明細書で説明するように、流体コネクタは、取り付けの前または後に試料を充填してもよい（例えば、端部分 9 1 6 または 9 1 8 を介して）。

【 0 0 9 4 】

図 1 2 A ~ 図 1 2 E に関して説明するスナップ式機構の代案として、図 1 3 に図示するように、ジップタイ機構を使用して流体コネクタをマイクロ流体基材に取り付けることができる。図 1 3 は、特徴 9 6 2（例えば、くぼみ）を含む部分 9 6 0 を補完する、特徴 9 5 6（例えば、突起部）を含む構成要素 9 5 5 を示す。構成要素 9 5 5 は、流体コネクタの一部であってもよく、部分 9 6 0 は、マイクロ流体基材の一部であってもよい。場合によっては、構成要素 9 5 5 は、その中に配置された流路 9 5 8 を含む。

【 0 0 9 5 】

図 9、10、12、および 13 に示すもの等の、部品および基材を接続するための特徴は、流体コネクタおよび基材に関連して説明されているが、このような特徴は、装置の他の部品を接続するためにも使用されてもよい。例えば、このような特徴は、開放端流体装置および基材、基材およびカバー、および / または装置の複数の基材層等の構成要素を接続するために使用されてもよい。

【 0 0 9 6 】

基材の特徴を補完する少なくとも 1 つの特徴を備える部品（例えば、流体コネクタ）を伴う、本明細書で説明する実施形態では、特徴は、部品と基材との間の可逆的な接続を形成するように設計されてもよい。このような実施形態は、例えば、再利用可能な装置に有用であり得る。他の実施形態では、このような補完特徴は、部品と基材との間の不可逆的な接続を形成する。不可逆的な接続は、部品および基材を一体化して接続させてもよい。本明細書において使用する際に、「一体化して接続される」という用語は、2 つ以上の物体を参照する時に、通常の使用プロセス中に相互から分離されない、例えば、手動で分離することができない物体を意味し、分離は、工具を少なくとも使用すること、ならびに / あるいは構成要素のうちの少なくとも 1 つに損傷を引き起こすこと、例えば、接着剤または工具を介して共に締結された構成要素を破断、剥離、または分離することを必要とする。不可逆的な接続を形成する特徴を含む装置は、例えば、1 回限り使用の（例えば、使い捨て）装置に有用であり得る。このような装置は、ユーザが接続後に装置において実行される化学および / または生物学的反応に干渉できないように、不可逆的な接続を形成してもよい。

【 0 0 9 7 】

図 1 2 および図 1 3 に図示する例は、流体コネクタとマイクロ流体基材との間に 3 つ以上の接続（例えば、流体または非流体接続）を含む。この特性は、追加接続（例えば、非流体接続）点が機械的応力（例えば、ユーザの取り扱いによる）および衝撃（例えば、装置の不適正な使用）に対する取り付けの安定性を増加させることができるため、有用であり得る。加えて、各追加接続点が流体コネクタと基材との間の接触域を増加させることができる一方で、流体コネクタと基材との間に流体密封シールを形成するステップと関連する領域は不変のままとなることができる。代替として、単一の非流体接続は、良好な密閉特性の産生に十分であってもよい。

【 0 0 9 8 】

本明細書で説明する多くの実施形態は、単一流路を有する試料導入構成要素（例えば、流体コネクタ）を含むが、試料導入構成要素は、2 つ以上の流路および / または分岐流路を含んでもよいことを理解されたい。例えば、図 1 2 E に図示する実施形態に示すように、流体コネクタ 9 0 0 は、選択的に、入口 9 4 7 を流路 9 1 2 に接続する 2 次流路 9 4 6 を含んでもよい。この設計は、例えば、流体コネクタ 9 0 0 が基材に接続された後に、入口 9 4 7 および 2 次経路 9 4 6 を介した流体流路 9 1 2 への流体の導入を可能にすることができる。代替として、流体は、流体コネクタおよび基材の接続前に、入口 9 4 7 を介して流路 9 1 2 に導入することができる。

【 0 0 9 9 】

加えて、本明細書で説明する流体コネクタ等の試料導入構成要素は、生物学的実体から

10

20

30

40

50

流体試料を受容するために使用される１つ以上の試料採取要素を含んでもよい。試料採取要素は、例えば、針または綿棒の形式であってもよい。試料採取要素は、試料導入構成要素に可逆的または不可逆的に取り付けられてもよい。場合によっては、試料採取要素は、生物学的構成要素を穿刺することができる。例えば、図１２Ｅに図示する実施形態に示すように、流体コネクタ９００は、ヒト皮膚等の成分を穿刺するために使用され得る、例えば、中空の鋭い先端（例えば、針）の形式の（滅菌）試料採取要素９４８を含んでもよい。この構成は、試料採取要素が生物学的成分から流体試料を受容することを可能にすることができ、生物学的実体から流路９１２への流体の移動（例えば、毛細管力による）を可能にすることができる。流体が入口９４７に導入された後、２次流路９４６は、例えば、流路９４６の形状を補完する形状を有してもよい構成要素９４９を使用して、封鎖することができ、この封鎖は、流動のための流路が１つしかないように、流体が２次流路に再進入することを防止することができる。また、この配置は、ユーザが試料採取要素９４８にさらに暴露されることを防止することもできる。

10

【０１００】

別の実施形態では、試料を取得するために、構成要素９４９（選択的に流路を含む）を使用することができ、２次流路９４６への構成要素の挿入時に、試料を構成要素から流路９１２へ移動させることができる。ある実施形態では、構成要素の挿入は、流動のための流路が１つしかないように、流体が２次流路に再進入することを防止する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、試料導入構成要素は、１次流路に直接接続される試料採取要素を含む。例えば、図１０に図示する実施形態では、マイクロ流体基材の特徴を補完してもよい円錐突起部８６５は、生物学的成分の穿刺を可能にすることができる、端における試料採取要素を含んでもよい。また、試料採取要素は、本明細書で説明する開放端流体装置（例えば、図８Ａに示すような）および／または他の流体コネクタ（例えば、図８Ｂ）の一部として存在してもよい。

20

【０１０２】

特に、装置において化学および／または生物学的反応（例えば、免疫学的検定）を実行する時に、流体コネクタとともにマイクロ流体装置を使用することについていくつかの利点がある。したがって、本明細書で説明する装置は、（ａ）試料をほとんどまたは全く無駄にしない少量の試料の使用、（ｂ）装置に格納される化学的および／または生物学的試薬の長期安定性、（ｃ）格納した試薬の間および／または試料と試薬との間の交差汚染の低減、（ｄ）試料計測、（ｅ）訓練を受けていないユーザにとって、装置に試料を導入するための使用の容易性、（ｆ）試薬の効率的な混合、および（ｇ）検定の信頼性等の、１つ以上の利点を有してもよい。いくつかの実施形態では、装置は、上記に列挙する利点の全てを有する。

30

【０１０３】

流体コネクタ（ならびに開放端流体装置）は、化学的および／または生物学的反応を実行するために必要とされる試料の体積に一致する内部体積を有するように設計することができるため、試料をほとんどまたは全く無駄にしない少量の試料を使用することができる。このことは、システムの死体積の量を低減することができる。選択的に、上述のように、流体コネクタおよび開放端流体装置は、特定の体積の試料の収集を可能にするように、１つ以上の体積制御要素を含むことができる。

40

【０１０４】

本明細書で説明する装置は、ポイントオブケア用途に使用されてもよく、最初の使用の数ヶ月（または数年）前に製造することができる。最初の使用の前に装置の中で構成要素の格納を必要とするいくつかの実施形態では、製造時に導入される全ての生体分子および試薬が、長期間にわたって安定することが重要である。例えば、反応域中で、捕捉抗体をマイクロチャネルの表面に物理吸着することができ、安定剤（例えば、トレハロース）を使用して乾燥形態で安定させることができる。

【０１０５】

50

空隙によって分離された液体栓の形式の試薬の格納が、長期間にわたって安定したことが以前に実証されている（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる2005年1月26日に出願された、名称が「Fluid Delivery System and Method」の国際特許公報第WO2005/072858号（国際特許出願第PCT/US2005/003514号）を参照）。

【0106】

液体および乾燥試薬の両方は、単一のマイクロ流体基材上に格納されてもよい。本明細書で説明するように、いくつかの実施形態では、特定の環境（例えば、格納）条件によっては、試薬を含有するチャンネルが相互に流体的に連絡している場合に、水蒸気の輸送が湿潤試薬を乾燥させ、乾燥分子を水和させ得るため、液体試薬を含有するチャンネルは、乾燥試薬を含有するチャンネルと流体的に連絡していない。このことは、ある装置上に格納される全ての試薬の長期安定性に影響を及ぼすことができる。同様に、いくつかの実施形態では、装置の使用前に、格納した液体試薬は、液体格納領域に関連する吸収材料と流体的に連絡していない。物理的に分離され（例えば、異なるチャンネル中にある）、かつ湿潤試薬と流体的に連絡していない乾燥試薬および/または吸収材料を含む、流体コネクタおよびマイクロ流体基材の使用を伴うシステムは、マイクロ流体装置の使用時のみに流体的な連絡を可能にすることができる。この構成は、長期格納のために試薬の安定性を強化することができる。しかしながら、他の実施形態では、液体および乾燥試薬は、相互に流体的に連絡して格納することができる、および/または液体試薬は、装置の使用前に吸収材料と流体的に連絡することができる（例えば、短期格納）。

【0107】

本明細書で説明するマイクロ流体装置の別の利点は、格納した試薬の間および/または試料と試薬との間の交差汚染の低減であってもよい。交差汚染は、ある実施形態では、試薬の栓が巻き込まれ得るマイクロ流体チャンネルの間の交差において発生し得る。これらの試薬は、同じ交差を流れ過ぎる後続試薬を汚染し得る。流体コネクタの使用は、マイクロチャンネルネットワークを大幅に単純化し、装置上の交差の数、ひいては潜在的な交差汚染の問題を低減するか、または未然に防ぐことができる。

【0108】

試料計測は、多くのマイクロ流体用途にとって別の重要な要件である。しばしば、これはオフチップで実行され、体積全体が装置の内部に流れることを望んで、正確な試料体積がチップ上に装填される。本明細書で説明する流体コネクタにより、マイクロ流体装置の内部に導入可能である試料の体積を正確に測定することができ、試料の体積全体を装置の反応域に送ることができる。

【0109】

本明細書で説明するように、試料導入構成要素（例えば、流体コネクタおよび開放端流体装置）のいくつかの設計は、訓練を受けていないユーザによって使用することができる（例えば、図8 図13に関連して説明する実施形態を参照）。これらの構成要素は、試料装填手順を促進するように、かつマイクロ流体基材への流体コネクタの簡単な取り付けを可能にするように設計することができる。このような装置は、訓練を受けていないユーザによるポイントオブケア環境で特に有用であってもよい。

【0110】

本明細書で説明するシステムおよび方法の別の利点は、装置上の試薬の効率的な混合を含んでもよい。効率的な混合の一例は、触媒（例えば、貴金属）による還元剤（例えば、ヒドロキノン）による銀イオンの還元に基づく銀強化学反応に関連して、本明細書で説明されている。免疫学的検定を伴う実施形態では、2次抗体は、金コロイド（触媒）で標識化することができる。銀イオンおよびヒドロキノンの混合物の存在下で、金コロイドの表面に銀の複数の層を生成することができ、コロイドのサイズを増加させる。約10分間の増幅後、コロイドのサイズは、例えば、約1,000倍増加することができ、光学装置で観察することができる銀の粒子を表面上で生じる。良好な増幅結果（例えば、背景の増幅をほとんど含まない大きな信号増幅）を達成するために、例えば、分離したチャンネルまた

は容器の中で、増幅試薬を別々に格納し、使用の直前のみに混合することができる。マイクロ流体装置において、チャンネルの断面寸法は、小さくてもよく、流動は、層流であってもよく、これは、混合が主に拡散によって発生することを意味し、一般的には不十分で遅い。しかしながら、流路が基材のマイクロチャンネルの断面寸法よりも比較的大きい断面寸法（したがって、比較的大きい体積）を有してもよい。したがって、ある実施形態では、各流体コネクタは、カオス混合器としての役割を果たすことができ、2つ以上の試薬の混合を有意に向上させることができる。上述の例では、この混合は、増幅化学反応の再現性を向上させることができる。

【0111】

本明細書で説明するいくつかの実施形態では、マイクロ流体装置は、使用時（例えば、流体コネクタおよび基材の取り付け時）に、5つ、4つ、3つ、2つ、または1つ未満のチャンネル交差を伴う単一の相互接続チャンネルのみを含む。流体がマイクロ流体チップを横断して移動するために1つしか可能な流路がないため、最小限の交差を伴うか、交差を伴わない単一チャンネルに基づくレイアウトに信頼性があってもよい。これらの構成では、装置において行われる化学的および/または生物学的反応の信頼性は、多くの交差を有する設計と比較して多いに向上される。各交差（例えば、3方向以上の交差）において、流体が間違っただチャンネルに進入する可能性があるため、この向上が発生する。チャンネル交差なしで試料を装填する能力は、流体が間違っただチャンネルに進入する危険性を排除することができる。交差が製品開発において考慮しなければならない危険因子を示す場合があるため、各相互接続における正しい流体挙動を保証するように、制御（オンチップ、または外部点検に基づく）を設定しなければならない。本明細書で説明するある実施形態では、このような追加の制御の必要性を軽減することができる。

【0112】

上述のように、試薬は、種々の方法を使用してマイクロ流体装置に格納することができる。このような方法は、少なくとも部分的に、試薬が格納される形態（例えば、乾燥または湿潤）、マイクロ流体システム内のチャンネルの構成（例えば、チャンネルが相互接続されるか、または接続されないか）、格納の時間の長さ、および/または特定の用途に依存してもよい。

【0113】

図2を再び参照すると、いくつかの実施形態では、第1の試薬（または一連の試薬）は、試薬格納域64のチャンネルまたは貯蔵部の中等の、基材に形成される第1のチャンネルの中に配置される。第2の試薬（または一連の試薬）は、免疫学的検定域68のチャンネルまたは貯蔵部の中等の、基材に形成される第2のチャンネルの中に配置されてもよい。場合によっては、第1および第2のチャンネルは、試薬を配置する間に、相互に流体的に連絡していない。第1および/または第2の試薬は、最初に、チャンネルの中で試薬を流し、次いで、チャンネルの任意の入口および/または出口を密閉することによって、それらのそれぞれのチャンネルの中に配置されてもよい。

【0114】

第1および/または第2の試薬は、それらのそれぞれのチャンネルの中に配置された後に、実質的に改変されてもよい。例えば、場合によっては、第1および/または第2の試薬は、チャンネルの中で試薬を流した後に乾燥させられる。選択的に、乾燥試薬は、例えば、検定の実行中に非特異的吸収を低減してもよい。第3の試薬（例えば、遮断薬）で処置されてもよい。乾燥試薬は、マイクロ流体チャンネルの1つ以上の入口および/または出口を密閉することによってチャンネルに格納されてもよい。

【0115】

場合によっては、試薬は、マイクロ流体チャンネルシステムの完全な加工の前にチャンネルの中に配置される。例えば、包囲チャンネルを有するように設計されているシステムが、まだ完全に包囲していないチャンネルを有する場合は、マイクロ流体チャンネルシステムは完成していない。チャンネルの少なくとも1つの部分が完全に包囲された断面を有する場合、また

はチャンネル全体がその入口および／または出口を除く全長に沿って完全に包囲されている場合に、チャンネルは閉鎖されている。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態では、1つ以上の試薬は、検出区域（例えば、図3の検出区域162、164、166、および168）に試薬の液滴を設置することによって、基材の検出区域上に配置される。基材は、隣接する検出区域にわたる水溶性試薬の拡散を防止することができる疎水性材料で形成されてもよい。検出区域における試薬は、乾燥させられてもよく、カバーは、チャンネルシステムの加工を完成させるように基材に隣接して設置されてもよい。後に、チャンネルの任意の入口および／または出口を密閉することができる。

【 0 1 1 7 】

別の実施形態では、1つ以上の試薬は、カバー上に配置され（例えば、パターン化される）、次いで、カバーは、基材に形成されるマイクロ流体チャンネルシステムを包囲するために使用される。カバー上の試薬は、マイクロ流体システム内のある領域と整合してもよい。例えば、1つの特定の実施形態では、試薬（例えば、抗体）は、図3の検出区域162、164、166、および168と一致する配置（例えば、形状および寸法）でパターン化される。試薬は、乾燥させることができ、次いで、カバーは、試薬がマイクロ流体システムの検出区域の中に配置されるように、基材に対して密閉することができる。カバーは、例えば、生体適合性接着剤（例えば、基材上で調製される）であることが可能であり、ポリマー（例えば、PE、COC、PVC）または無機材料から作製可能である。いくつかの用途では、カバーの材料および寸法は、カバーが水蒸気に対して実質的に不透過性となるように選択される。他の実施形態では、カバーは、非接着性であることが可能であるが、熱、レーザエネルギー、または超音波エネルギーの直接適用によってマイクロ流体基材に熱的に結合されてもよい。チャンネルの任意の入口および／または出口は、装置に試薬を導入した後に密閉することができる（例えば、入口および／または出口を覆って接着剤、膜、または隔壁を設置することによって）。

【 0 1 1 8 】

湿潤試薬は、一般的には、システムのチャンネルが完全に覆われた後にマイクロ流体システムに格納される。システムに格納される流体試薬は、チャンネルの入口に導入されてもよく、少なくとも部分的にチャンネルを流体で充填した後に、例えば、流体を保持するように、および外部源からの汚染を防止するように、チャンネルの入口および／または出口を密閉することができる。

【 0 1 1 9 】

場合によっては、マイクロ流体システムに格納される1つ以上の流体は、容器（例えば、カートリッジまたは管）からマイクロ流体システムへ移動させられる。容器は、例えば、両方と混合しない第3の流体によって分離される2つ以上の異なる流体を含有してもよい。任意の数の異なる流体が容器に含有されてもよい。例えば、一実施形態では、容器は、試薬溶液栓を含み、その後空気栓が続く、その後洗浄溶液栓が続く管である。追加の空気栓は、第2の洗浄溶液栓から第1の洗浄溶液栓を分離してもよい。液体栓は、管の中でそれらの相対位置を保持してもよく、間隔を置いた空気栓によって相互に接触できないようにされてもよい。マイクロ流体システムに流体を送達するための部品および方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる2005年1月26日に出願された、名称が「Fluid Delivery System and Method」である国際特許公報第WO2005/072858号（国際特許出願第PCT/US2005/003514号）でさらに詳細に説明されている。

【 0 1 2 0 】

線形順序で流体栓を含有する容器を使用すると、特定の順序で容器からマイクロ流体システムへの流体の導入を可能にすることができる。次いで、これらの流体は、特定の順序でマイクロ流体システムに（例えば、試薬格納域に）格納することができる。流体を含有するチャンネルの入口および／または出口は、例えば、流体を保持するように、および外部源からの汚染を防止するように、密閉することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

試薬は、種々の時間にわたってマイクロ流体システムに格納することができる。例えば、試薬は、1時間以上、6時間以上、12時間以上、1日以上、1週間以上、1ヶ月以上、3ヶ月以上、6ヶ月以上、1年以上、または2年以上、格納されてもよい。選択的に、マイクロ流体システムは、格納を延長するために、適切な方式で処置されてもよい。例えば、その中に含有される格納試薬を有するマイクロ流体システムは、真空密閉され、暗室環境で格納され、および/または低温（例えば、0度以下）で格納されてもよい。格納の長さは、使用する特定の試薬、格納した試薬の形態（例えば、乾燥または湿潤）、基材およびカバー層の形成に使用する寸法および材料、基材およびカバー層を接着する方法、ならびに装置が全体として処置または格納される方法等の、1つ以上の因子に依存する。

10

【 0 1 2 2 】

本明細書で説明するように、特に反応域内のマイクロ流体チャネルまたは貯蔵部の異なる区画は、それぞれ、チャネルまたは貯蔵部に格納することができる異なる種（例えば、捕捉分子）で修飾することができるため、マイクロチャネルのチャネルを通して移動する試料は、種の各々において連続して移動することができる。マイクロ流体チャネルの区画は、例えば、図2～図7および図14～図17に関連して本明細書で説明するような、検出区域（例えば、蛇行チャネル領域）であってもよい。いくつかの実施形態では、これらの区画は、直列に接続される。他の実施形態では、区画は、並列に接続される。さらに他の実施形態では、装置は、直列および並列に接続される区画の組み合わせを含んでもよい。直列に（および/または並列に）接続される検出区域を含む実施形態では、試料の複数の成分は、チャネルの検出区域の各々において個々に検査することができる。検出区域は、用途に依存して異なる構成を有してもよく、例えば、検出区域は、以下でより詳細に説明するように、貯蔵部（支柱の配列によって支持されてもよい）または蛇行チャネル領域の形式であってもよい。ある実施形態では、装置は、複数の（例えば、少なくとも2つ、4つ、6つ、8つ、10つ、またはそれ以上）区画を含み、各区画は、化学的および/または生物学的反応を受けることができる（または、陰性対照と同様に、試料の特定の構成要素に対して反応しなくてもよい）化学的および/または生物学的種を備える。1つの区画中の化学的および/または生物学的種は、別の区画の種と同一である（例えば、同一種および濃度）か、または異なってもよい（例えば、異なる種および/または濃度）。

20

【 0 1 2 3 】

信号定量化を単純化するために、各検出区域（例えば、蛇行チャネル領域）は、システムのマイクロ流体チャネルの断面寸法と比較して、比較的広い面積を有してもよい。例えば、検出区域は、 0.1 mm^2 以上、 0.2 mm^2 以上、 0.4 mm^2 以上、 0.6 mm^2 以上、 0.8 mm^2 以上、または 1 cm^2 以上の面積を有してもよい。面積は、例えば、 0.1 mm^2 から 0.3 mm^2 の間、 0.2 mm^2 から 0.4 mm^2 の間、 0.4 mm^2 から 0.6 mm^2 の間、または 0.5 mm^2 から 1 cm^2 の間であってもよい。検出区域の異なる割合が、光学的検出経路を備えてもよい。例えば、検出区域の面積の少なくとも20%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも80%が、光学的検出経路を備えてもよい。検出区域が及ぶ面積は、各軸に沿った検出区域の最外点によって制約される長方形の面積によって画定されてもよい。検出区域で発出される信号は、広い面積にわたって均一に広げられてもよく、したがって、光学的読み出し装置の整合を単純化する。

30

40

【 0 1 2 4 】

図14A～図14Cに図示する実施形態に示すように、装置1000は、いくつかの検出区域1012、1014、1016、および1018を有する反応域1010を含んでもよい。これらの検出区域の各々は、それぞれ、蛇行領域1012 A、1014 A、1016 A、および1018 Aの形式であってもよい（図14B）。蛇行領域は、いくつかのチャネル区画1024を含む。蛇行領域は、マイクロ流体チャネル1020を介して、相互に接続することができる（すなわち、相互に流体的に連絡している）。例えば、矢印1028の方向に、チャネル1020の中を流れる流体は、連続的に蛇行領域を通

50

って流れることができる。

【0125】

本明細書で説明するように、各蛇行領域中の蛇行チャネルの表面は、特定の用途のために、1つ以上の生体分子（例えば、格納した試薬の形式の）で修飾することができる。オンチップ品質管理を提供するために、蛇行領域1018 Aは、検定の陰性基準を提供するように、BSAまたはTween 20等のブロッキング溶液で修飾することができる。同様に、蛇行領域1012 Aは、陽性対照で修飾することができる。これらの標準の選択は、成功した検定の完了後に、陰性標準が信号を標示せず（または非常に弱い背景信号を標示する）、陽性信号が明確な信号を示すようなものであってもよい。概して、各蛇行領域において固定化される試薬/生体分子の選択は、実行する特定の検査によって管理される。例えば、血清中の総ヒトIgGの測定のために、抗ヒト抗体を蛇行領域1014 Aおよび1016 Aで物理吸着することができる。

10

【0126】

図14Cは、蛇行領域で化学的および/または生物学的反応を実行した後の蛇行領域を示す概略図である。陰性対照として使用される蛇行領域1018 Bは、弱い信号を有し、薄い灰色に見える。試料の構成要素を判断するために使用可能である物理吸着試薬を含んだ蛇行領域1014 Bおよび1016 Bは、検出可能な信号（例えば、灰色の被膜）を含んでもよい。陽性対照として使用される蛇行領域1018 Bは、強い信号（例えば、黒い被膜）を含んでもよい。

20

【0127】

図14A～図14Cは、本明細書で説明するマイクロ流体装置において実行可能である多重検定の一例を示す。他の実施形態では、試料の追加の成分の検出を可能にするように、追加の蛇行領域（直列および/または並列に接続されてもよい、5、8、10、15、または20以上の蛇行領域）を装置上に含むことができる。

【0128】

検出区域（例えば、蛇行領域）で化学的および/または生物学的反応を実行した後、信号が検出区域に現れてもよい。信号の種類および強度は、標識の選択および/または使用される増幅化学反応に依存してもよい。一実施形態では、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる2004年12月20日に出願された、名称が「Assay Device and Method」である国際特許公報第WO2005/066613号（国際特許出願第PCT/US2004/043585号）で説明されているもの等の、単純な検出器によって検出することができる信号を発出するために、銀強化化学反応を使用することができる。

30

【0129】

2つ以上の化学的および/または生物学的反応（例えば、多重検定）が装置上で実行される時、各検出区域にわたって検出器を移動させることによって、信号取得を実行することができる。代替的な手法では、単一の検出器が、検出区域の各々で信号を同時に検出することができる。別の実施形態では、分析器が、例えば、多数の並列光学センサ/検出器を含むことができ、検出器の各々は、検出区域と整合し、読み取り器の電子機器に接続される（例えば、図15Aおよび図15B）。図15Aおよび図15Bは、静止時（図15A）および測定中（図15B）の光学システム1050を図示する。図15Aに図示する実施形態に示すように、光学システム1050は、検出区域1062、1064、および1066を含む検出域1060を有する装置1054を含む。また、光学装置は、光源1072、1074、および1076の配列を備える部品1070、ならびに、検出器1082、1084、および1086の配列を備える部品1080も含む。いくつかの実施形態では、部品1070および1080は、分析器を形成するように組み合わせられる。光源および検出器は、装置の検出区域と整合してもよい。測定中、光学光源1072、検出区域1062、および検出器1082の間の光学経路1092は、検出区域中の信号の判断を可能にする。並列光学経路1094および1096は、それぞれ、検出区域1064および1066中の信号の同時判断を可能にすることができる。

40

50

【0130】

分析器の内部は、システムの各光学経路間の干渉なしで、全検出区域中の同時読み出し（例えば、信号の検出または判断）を可能にするように設計することができる。例えば、図16に図示する実施形態では、システム1100は、相互および検出区域1062と整合する光源1072および検出器1082を含む。加えて、光源1074は、検出区域1064および検出器1084と整合することができ、光源1076は、検出区域1066および検出器1086と整合することができる。光源および検出器は、制御ユニット1098（例えば、マイクロプロセッサ）と電気通信していてもよい。いくつかの実施形態では、1つ以上の光学フィルタを、検出器と検出区域との間に配置することができる。付加的および/または代替的に、各検出器は、光の異なる波長をフィルタにかけるための電子フィルタを含んでもよい。光学経路間のクロストークをさらに低減するために、各光源からの光を、各光学経路について異なる周波数で変調することができ、すなわち、光学経路1092、1094、および1096の各々は、異なる波長の光を含んでもよい。光源1072によって生成される電子信号は、例えば、電子フィルタを使用することによって、隣接する光源1074および1076から発生する雑音信号と区別することができる。異なる手法では、読み出しは、隣接する光源から発生する雑音信号を連続的に回避するように実行することができる。各検出区域に光源・検出器の対を使用することは、光学構成要素が比較的単純および/または安価である時に有利であってもよい。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、1つ以上の光学構成要素は、検出区域間で共有することができる。例えば、図17に図示する実施形態では、システム1120は、相互および検出区域1062と整合する、検出器1072および光学要素1122（例えば、光ファイバ等の収集光学素子）を含む。同様に、システムは、検出区域1064と整合する検出器1074および光学要素1124、ならびに検出区域1066と整合する検出器1076および光学要素1126を含む。光学要素は全て、光学スイッチ1130と、アバランシェフォトダイオードまたは光電子増倍管等の共通光検出器1132とに、接続されてもよい。共通検出器は、検出区域のそれぞれで信号を検出する（例えば、連続的に）ために使用されてもよい。各検出区域からの光は、各検出区域の下で整合することができる光学要素によって収集することができる。

20

【0132】

種々の判断（例えば、測定、定量化、検出、および適格化）技術を使用してもよい。判断技術は、光透過率、光吸収度、光散乱、光反射、および視覚技術等の光学を用いた技術を含んでもよい。判断技術はまた、フォトルミネセンス（例えば、蛍光発光）、化学発光、生物発光、および/または電気化学発光等の発光技術を含んでもよい。当業者であれば、使用する判断技術に従ってマイクロ流体装置を修正する方法を知っている。例えば、判断に使用する化学発光種を含む装置については、不透明および/または暗い背景が好適であり得る。金属コロイドを使用する判断については、透明な背景が好適であり得る。さらに、任意の適切な検出器が、本明細書で説明する装置とともに使用されてもよい。例えば、単純化した光学検出器、ならびに従来の分光光度計および光学読み取り器（例えば、96ウェル板読み取り器）を使用することができる。

30

40

【0133】

いくつかの実施形態では、判断技術は、伝導度を測定してもよい。例えば、伝導性材料、例えば、無電解沈積金属の沈積を測定するために、マイクロ流体チャネルの一部分の対向端に設置される微小電極を使用してもよい。より多数の金属の個別粒子が成長し、相互に接触するにつれて、伝導度は増加し、その部分上に沈積された導体材料、例えば金属の量の標示を提供してもよい。したがって、伝導度および抵抗は、被分析物濃度の定量的尺度として使用されてもよい。

【0134】

別の分析技術は、前駆体がチャネルから退出するまで前駆体がマイクロ流体チャネルに進入する時間から、前駆体の変化する濃度を測定するステップを含んでもよい。例えば、

50

銀塩溶液を使用する場合（例えば、硝酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、または酢酸塩）、銀感受性電極は、前駆体がチャネルを通過する際のチャネル中の銀の沈積による、銀濃度の損失を測定することが可能であってもよい。

【0135】

異なる光学検出技術は、反応（例えば、検定）結果を判断するための多数の選択肢を提供する。いくつかの実施形態では、透過率または吸光度の測定は、光源から発光されるのと同じ波長で光を検出できることを意味する。光源は、単一の波長で発光する狭帯域光源となり得るが、また、多くの不透明材料が広範囲の波長を効果的に遮断することができるため、一連の波長にわたって発光する、広帯域光源であってもよい。システムは、最低限の光学装置（例えば、単純化した光学検出器）で操作されてもよい。例えば、判断装置は、光電子増倍管を含まなくてもよく、回折格子、プリズム、またはフィルタ等の波長選択器を含まなくてもよく、カラムネータ等の光を指向またはカラム化するための装置を含まなくてもよく、または拡大光学素子（例えば、レンズ）を含まなくてもよい。これらの特徴の排除または削減によって、装置が安価になり、かつ強固になる。

10

【0136】

一実施形態では、光源は、例えば、1,000 Hzの周波数においてパルス変調することができる。パルス変調した光源に一致するために、検出器は、同じ周波数において動作するフィルタを含んでもよい。パルス変調した光源を使用することによって、システムは外因性光源に対して感受性が低くなり得ることが分かっている。したがって、検定は、既存の技術の使用を非実用的にし得る白昼を含む種々の光条件下で、実行してもよい。実験結果は、パルス変調した光源およびフィルタを使用することによって、試験が実行される光条件にかかわらず、結果が一貫していることを示す。

20

【0137】

光源は、LED（発光ダイオード）またはレーザダイオードであってもよい。例えば、654 nmで発光するInGaAlP赤色半導体レーザダイオードを使用してもよい。光検出器は、光源によって発光される光の透過を検出することが可能な任意の装置であってもよい。光検出器の一種は、700 nmにおいてピーク感度を有するフォトダイオードと、増幅器と、電圧調節器とを含む光集積回路（IC）である。光源がパルス変調される場合、光検出器は、選択した周波数ではない光の効果を除去するように、フィルタを含んでもよい。複数および隣接する信号が同時に検出されると、各検出区域に使用される光源は、その隣接する光源の周波数とは十分に異なる周波数において変調することができる。この構成では、検出器は、（その属性光源と比較して）一致する熱さのフィルタと調和し、それにより、隣接する光学ペアからの干渉光を回避することができる。

30

【0138】

本明細書で説明するように、反応域の蛇行チャネルは、整合時に蛇行チャネルの2つ以上の隣接区画を通して、検出器が単一信号を測定することができるよう、検出器と整合するように構成および配置されてもよい。いくつかの実施形態では、検出器は、蛇行チャネルの第1の区画から測定される信号の第1の部分が、蛇行チャネルの第2の区画から測定される信号の第2の部分と同様となるように、蛇行チャネルの領域の少なくとも一部分内で、および蛇行チャネルの2つ以上の区画を通して、信号を検出することが可能である。いくつかのこのような実施形態では、信号が蛇行チャネルの2つ以上の区画の一部として存在するため、検出器と検出区域との間の的確な整合の必要性がない。

40

【0139】

精度の必要性がない、検出区域（例えば、蛇行領域）を覆う検出器の位置決めは、顕微鏡、レンズ、および整合台等の外部（場合により高価な）機器が必要とされないため（しかし、ある実施形態では使用されてもよい）、有利である。その代わり、整合は、目測で、またはユーザによる整合ステップを必要としない低コスト方法によって、実行することができる。一実施形態では、蛇行領域を備える装置は、単純なホルダの中（例えば、装置と同じ形状を有する空洞の中）に設置することができ、測定域は、検出器の光線の中に自動的に配置することができる。例えば、個々のチップの変動、ホルダの中のチップの正確

50

な場所、および装置の正常な使用法によって引き起こされる不整合に関して考えられる原因は、測定域の寸法と比較して、ごくわずかである。結果として、蛇行領域は、光線内にとどまることができ、検出は、これらの変動によって中断されない。

【0140】

検出器は、検出区域（例えば、蛇行領域を含む）の全体または一部分内で信号を検出してもよい。言い換えれば、蛇行領域の異なる量が光学検出経路として使用されてもよい。例えば、検出器は、検出区域の少なくとも15%内、検出区域の少なくとも20%、検出区域の少なくとも25%、検出区域の少なくとも50%内、または検出区域の少なくとも75%（しかし検出区域の100%未満）内で信号を検出してもよい。場合によっては、検出区域の100%が、検出器による検出（例えば、肉眼による透明チャンネル中の検出）に使用される。検出区域が光学検出経路として使用される面積はまた、例えば、チャンネルが加工される材料の不透明性（例えば、チャンネルの全体または一部分が透明であるかどうか）、チャンネルの一部分を覆ってもよい（例えば、保護カバーの使用を介する）不透明材料の量、および/または検出器および検出区域のサイズに依存してもよい。

10

【0141】

一実施形態では、反応によって発出される信号は、検出区域全体にわたって（例えば、蛇行チャンネル領域全体にわたって）均一である。つまり、検出区域（例えば、蛇行チャンネル領域）は、化学的および/または生物学的反応を実行する際に（および、例えば、検出器による検出時に）、その領域中で単一の均一信号の発出および/または検出を可能にしてもよい。蛇行チャンネル領域で反応を実行する前に、蛇行チャンネルは、例えば、検出/判断される単一種（および種の濃度）を含んでもよい。種は、蛇行チャンネルの表面に吸収されてもよい。別の実施形態では、信号は、蛇行領域の部分のみにわたって均一であってもよく、1つ以上の検出器は、その部分の各々の内で異なる信号を検出してもよい。ある事例では、2つ以上の検出区域を直列に接続することができ、各検出区域は、異なる種を検出/判断するために使用することができる。

20

【0142】

いくつかの実施形態では、化学的および/または生物学的反応は、結合を伴う。異なる種類の結合が、本明細書で説明する装置で発生してもよい。「結合」という用語は、生化学、生理学、および/または薬学的相互作用を含む、相互親和性または結合能力を呈する分子の対応する対の間の相互作用、一般的には、特異的または非特異的結合または相互作用を指す。生物学的結合は、タンパク質、拡散、糖タンパク質、炭水化物、ホルモン、および同等物を含む、分子のペア間で発生する相互作用の種類を定義する。具体例として、抗体/抗原、抗体/ハプテン、酵素/基質、酵素/阻害物質、酵素/補助因子、結合タンパク質/基質、担体タンパク質/基質、レクチン/炭水化物、受容体/ホルモン、受容体/エフェクタ、核酸の相補鎖、タンパク質/核酸抑制物質/誘導物質、リガンド/細胞表面受容体、ウイルス/リガンド等が挙げられる。

30

【0143】

場合によっては、不均一反応（または検定）がチャンネル中で発生してもよい。例えば、結合パートナーは、チャンネルの表面と関連してもよく、相補的結合パートナーは、流体相で存在してもよい。「結合パートナー」という用語は、特定の分子との結合を受けることができる分子を指す。生物学的結合パートナーは例であり、例えば、タンパク質Aは、生体分子IgGの結合パートナーであり、その逆もまた同様である。同様に、抗体は、その光源の結合パートナーであり、その逆もまた同様である。他の場合では、均一反応がチャンネル中で発生してもよい。例えば、両方の結合パートナーが流体相で（例えば、2流体層流システムで）存在することができる。蛇行チャンネルシステムで実行可能な一般的な反応の非限定例として、化学反応、酵素反応、免疫に基づいた反応（例えば、抗原・抗体）、および細胞に基づいた反応が挙げられる。

40

【0144】

本発明の別の実施形態では、特定の臨床検査を行うために開発されたマイクロ流体装置は、検査特有の情報（例えば、検査名、バッチ特有データ、および有効期限）で標識化さ

50

れる。試料導入構成要素等の、システムの1つ以上の構成要素は、患者特有の情報で印を付けられる（例えば、物理的または電子的に）ように設計される。マイクロ流体装置（例えば、選択的に他の（例えば、電子）構成要素と接続した、マイクロ流体基材）への試料導入構成要素の取り付け時に、患者の情報は、装置および装置上で実行される特定の検査に結び付けることができる。場合によっては、例えば、使い捨てマイクロ流体装置（例えば、上記のようなジップタイまたはスナップ式機構）への試料導入構成要素の永久取り付けを伴うある実施形態については、2組の情報（試料導入構成要素からの情報およびマイクロ流体装置からの情報）を分離することができない。このことは、マイクロ流体装置上に患者の情報を追加するための安全な方法を提供することができる。例えば、一実施形態では、マイクロ流体装置は、検査特有の情報（例えば、検査名、検査校正のためのデータ、バッチ名、および番号）で標識化され、試料導入構成要素は、患者の身元を指すコード（例えば、バーコード）を含有する標準サイズのステッカーを収容することができる表面を含む。

10

【0145】

上述のように、本発明の別の側面は、装置において1つ以上の液体を含有および/または捕捉するための液体格納領域を伴う。液体格納領域の例は、図18A～図23Bに図示する実施形態において示される。

【0146】

図18Aに図示する実施形態に示すように、本明細書で説明するマイクロ流体システムは、吸収材料1208をその中に含有している液体格納領域1206を含んでもよい。吸収材料は、マイクロ流体システムにおける少なくとも1つの液体を吸収することができ、選択的に、一定の流体が吸収されずにそこを通過可能になるように設計されてもよい。図示するように、液体格納領域は、マイクロ流体チャネル1210および1212と流体的に連絡してもよい。いくつかのこのような実施形態では、液体格納領域は、開口部1214および1216を含み、これらの開口部によって、流体は、例えば、流体流動の方向に応じて、液体格納領域を流入および/または流出可能になってもよい。

20

【0147】

流体は、任意の適切な方式で液体格納領域を流入および/または流出してもよい。例えば、一実施形態では、チャネル1210および1212における流体は、矢印1218の方向に流れる。別の実施形態では、チャネル1210および1212における流体は、矢印1220の方向に流れる。さらに別の実施形態では、チャネル1210における流体は、矢印1218の方向に流れ、チャネル1212における流体は、矢印1220の方向に流れる。さらなる実施形態では、チャネル1210における流体は、矢印1218の方向に流れるが、流体は、開口部1216を通過して液体格納領域から流出することを妨げられてもよい（例えば、弁または開口部1216に位置する他の構成要素の使用によって）。また、流体流動の他の組み合わせも可能である。さらに、1つ以上の吸収材料が液体格納領域に関連し得るが、いくつかの実施形態では、流体流動の速度を制御および変動するために吸収材料を使用しない。流体流動の制御を伴う方法について以下でより詳細に説明する。

30

【0148】

図18Aの液体格納領域は、2つだけのマイクロ流体チャネルと流体的に連絡しているように示されるが、任意の適切な数のマイクロ流体チャネルが、液体格納領域と関連してもよい。例えば、少なくとも1、2、3、5、8、10、または20個のチャネルが、本明細書で説明する液体格納領域と流体的に連絡してもよい。

40

【0149】

図18Bに図示する実施形態に示すように、液体格納領域1206は、出口1224の付近に配置され、液体格納領域および出口は、少なくとも1つのマイクロ流体チャネル1212によって分離される。したがって、流体は、矢印1218の方向に、液体格納領域から出口の側に流れてもよい。他の実施形態では、液体格納領域は、マイクロ流体チャネルの端部に位置し、出口は、液体格納領域の一部である。例えば、出口は、液体格納領域

50

に配置されてもよい（図示せず）。上記構成では、液体格納領域は、図３～図７に関連して説明する廃棄物域等の、廃棄物域として使用されてもよい。いくつかのこのような実施形態では、液体格納領域１２０６は、反応域、試薬格納域、および／または試料装填域の下流に配置されてもよく、液体格納領域を使用して、マイクロ流体システムに流れる流体流における１つ以上の液体を含有、吸収、または捕捉する。場合によっては、液体の吸収を実行する一方で、流体流から気泡を除去し、出口における気体の放出がもたらされる。選択的に、装置における流体流動を制御するために、真空源を出口と接続してもよい。

【０１５０】

マイクロ流体チャネル１２１２、つまり、液体格納領域を出口から分離する接続マイクロ流体チャネルは、例えば、少なくとも０．１mm、少なくとも１mm、少なくとも１cm、少なくとも３cm、少なくとも５cm、または少なくとも１０cm等の任意の適切な長さを有してもよい。マイクロ流体チャネル１２１２は、直線、蛇行、または任意の他の適切な形状を有してもよい。場合によっては、マイクロ流体チャネル１２１２の一部分は、以下でより詳細に説明するように、検出域として使用可能な蛇行領域を含む。

【０１５１】

加えて、例えば、図１８Ｂに図示する実施形態に示すように、出口から分離する液体格納領域に吸収材料が配置されるいくつかの実施形態では、吸収材料は、装置外部の大気と直接接触しない。いくつかのこのような実施形態では、吸収材料は、出口を介してアクセス不可能である。この配置は、場合によっては、吸収材料からの液体の蒸発を低減もしくは防止し、および／または液体のユーザへの暴露を低減する。場合によっては、この配置を、入口における陽圧の適用、出口における真空の適用、重力、毛細管力、またはそれらの組み合わせ等の、吸収以外の流体流動の手段と組み合わせることができる。ある実施形態では、装置の材料および／または寸法に固有の力（吸い上げ力および毛細管力等）の代わりに、陽圧または真空の適用等の外部源を使用して、流体流動を制御することが可能である。したがって、いくつかのこのような実施形態では、吸収材料は、以下でより詳細に説明するように、装置の流体流動を制御または変調するためのウィックとして使用されない。

【０１５２】

しかしながら、他の実施形態では、装置における流体流動は、流体流動の駆動の主要源として吸収材料を使用することによって、制御および／または変調されてもよい。流体流動の制御および／または変調は、特に、液体格納領域の一部として出口を有する液体格納領域に吸収材料が含有される実施形態（例えば、吸収材料が、出口を介して装置外部の大気と直接接触する実施形態）において強化されることができ、これは、液体が吸収材料から蒸発することが可能であり、それによって吸い上げ作用が強化されるからである。あるこのような実施形態では、吸収材料は、例えば、出口から突出することによって、マイクロ流体システムを越えて延出してもよい。また、装置における流体流動は、例えば、マイクロ流体システムを越えて吸収材料を延出させずに、流体流動の駆動の主要源として吸収材料を使用することによって、実質的に蒸発せずに吸い上げ作用によって制御および／または変調されてもよい。

【０１５３】

場合によっては、液体格納領域１２０６は、装置における実質的に全ての液体を含有、吸収、または捕捉することによって、任意の液体が装置から退出しないように構成および配置される。すなわち、マイクロ流体システムに導入および／または格納される実質的に全ての液体は、装置の使用後に、液体格納領域に最終的に至る。この配置によって、装置に含有される液体にユーザが暴露される、および／またはその液体によってユーザが感染される可能性を低下させることが可能である。いくつかのこのような実施形態では、液体格納領域は、以下でより詳細に説明するように、液体、液体の成分、または液体と接触するマイクロ流体システムの一部を中和、反応、変性、消毒、および／または滅菌する消毒材料をさらに含む。実質的に全ての液体には、例えば、マイクロ流体システムにおける９５％を上回る任意の液体、一実施形態または他の実施形態では、マイクロ流体システム

における 97% を上回る、99% を上回る、または 99.9% を上回る任意の液体が含まれてもよい。システムにより捕捉されない任意の残りの液体には、反応部における結合反応に関連し得る液体のわずかな部分、および / または弁または装置に配置される他の構成要素例えばマイクロ流体チャネルの表面上に残る液体の液滴または被膜)に残る任意の液体が含まれてもよい。

【0154】

液体格納領域は、マイクロ流体システムにおける少なくとも 1 つの液体を捕捉または吸収してもよいが、場合によっては、液体格納領域は、装置を流れる任意の空気または他の気体が吸収材料 1208 により捕捉されないように構成される。この構成によって、空気または他の気体が出口 1224 から逃れることが可能になる。いくつかの実施形態では、検出器 1226 が、液体格納領域と出口 1224 との間に配置され、吸収材料 1208 により捕捉されなかった任意の液体の存在を検出する。このような検出については、以下でより詳細に説明する。

【0155】

本明細書における説明の大部分は、マイクロ流体システムにおける液体廃棄物を捕捉するための廃棄物域として使用する液体格納領域に関するが、液体格納領域が、マイクロ流体システムにおける任意の適切な位置に配置されてもよいこと、ならびに本発明がこの点に限定されないことを理解されたい。例えば、他の実施形態では、液体格納領域は、試薬入口域、試料格納域、試料装填域、反応域、または出口のうちの 1 つ以上に配置されてもよい。液体格納領域は、上記領域 (例えば、反応域) のうちの 1 つの上部、下部、同一表面上に配置されてもよい。例えば、試料装填域および / または試薬入口域に配置される液体格納領域は、液体 (例えば、試料または試薬) が装置に導入された後に、装置における液体を格納するのに有用であり得る。いくつかの実施形態では、入口における陽圧の適用または出口における減圧によって、液体格納領域に含有される液体が、マイクロ流体システムの他の部分に流入することが可能になる。

【0156】

図 18C は、液体格納領域 1206 の側面図を示す。この例示的实施形態に示すように、液体格納領域 1206 は、大型貯蔵部の形式である。しかしながら、液体格納領域は、装置における 1 つ以上の液体を含有、捕捉、または吸収するための任意の適切な構成を有してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、液体格納領域は、それに関連する吸収材料を有するマイクロ流体チャネルの一部である。加えて、液体格納領域は、任意の適切な形状を有してもよい。例えば、上から見ると、液体格納領域は、円形、湾曲状、4 角形、長方形、3 画形、楕円形、または不規則形状であってもよい。液体格納領域に関連する吸収材料は、液体格納領域の形状と類似の形状を有してもよく、または他の実施形態では、液体格納領域の形状とは異なる形状を有してもよい。例えば、液体格納領域は、4 角形でもよく、格納領域に配置される吸収材料は円形であってもよい。この配置によって、吸収材料により吸収されない任意の流体が、液体格納領域の縁に沿って吸収材料の周囲に流れることを可能することができる。

【0157】

液体格納領域は、任意の適切な寸法を有してもよい。例えば、液体格納領域は、隣接するマイクロ流体チャネルの高さと同一の高さを有してもよく、または他の実施形態では、隣接するマイクロ流体チャネルの高さよりも小さいまたは大きい高さを有してもよい。例えば、液体格納領域の平均高さとは異なる高さのマイクロ流体チャネルの平均高さとの比率は、例えば、一実施形態では 1:20 を上回ってもよく、または他の実施形態では、1:10、1:5、1:2、1:1、2:1、4:1、6:1、10:1、20:1、30:1、または 50:1 を上回ってもよい。液体格納領域の平均高さは、20 ミクロンを上回ってもよく、または他の実施形態では、40 ミクロン、80 ミクロン、100 ミクロン、150 ミクロン、200 ミクロン、300 ミクロン、500 ミクロン、1 mm、2 mm、または 5 mm を上回ってもよい。

【0158】

また、液体格納領域は、液体を含有、吸収、または捕捉するための任意の適切な体積も有してもよい。液体格納領域は、例えば、0.1マイクロリットルを上回る、1マイクロリットルを上回る、10マイクロリットルを上回る、20マイクロリットルを上回る、50マイクロリットルを上回る、75マイクロリットルを上回る、100マイクロリットルを上回る、250マイクロリットルを上回る、500マイクロリットルを上回る、または1000マイクロリットルを上回る体積を有してもよい。

【0159】

吸収材料は、液体格納領域の体積と本質的に同一の体積を有してもよく、または、格納領域の体積よりも小さい体積を有してもよい。例えば、液体の吸収前（および／または装置の最初の使用の前）に吸収材料が占める全体積であって、材料に存在する任意の孔が占める体積も含む全体積は、液体格納領域の体積の100%未満であってもよいが、20%、40%、60%、80%、または90%を上回ってもよい。場合によっては、吸収材料の全体積は、液体格納領域の体積の80%、60%、40%、20%、またはさらに10%未満である。有利には、液体格納領域の体積未満の体積を有する吸収材料を伴ういくつかの実施形態では、一定の流体は、吸収材料を通して流れる一方で、他の流体は、吸収材料の周囲を流れることが可能である。また、格納領域の体積よりも大きい体積を有する吸収材料も可能である。

【0160】

場合によっては、液体格納領域の体積および／または吸収材料の体積は、装置とともに使用（例えば、格納、導入等）される液体量を上回るように設計される。例えば、いくつかの実施形態では、装置に導入される、装置に格納される、および／または装置を流れる液体の全体積は、液体格納領域の体積未満である。いくつかのこのような実施形態では、装置において導入、格納、および／または流れる実質的に全ての液体は、液体格納領域に吸収されることができる。別の実施形態では、マイクロ流体チャネル、入口、および液体格納領域以外の装置の他の領域の組み合わせ体積は、液体格納領域の体積および／または吸収材料の体積未満である。

【0161】

種々の吸収材料を、本明細書で説明する装置に使用してもよい。吸収材料の材料および構成は、吸収される流体、マイクロ流体システムの形成に使用する材料との適合性、液体格納領域の構成、または他の要因に少なくとも部分的に依存してもよい。吸収材料は、例えば、中実材料、多孔性材料、または粒子、粉末、もしくはゲルの形式であってもよい。ある実施形態では、繊維、セルロース（例えば、紙）、綿、またはその同等物等の吸収材料は乾燥させられる。吸収材料には、ポリ（ジメチルシロキサン）、ポリプロピレン、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリビニリデンフルオライド、エチレン酢酸ビニール、スチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスルホン、ポリカーボネート、およびデキストラン等のポリマーが含まれる。ある実施形態では、吸収材料は、単一層の材料、多層の材料、粒子、ビード、塗膜、または被膜の形式である。吸収材料は、親水性、疎水性、またはそれらの組み合わせであってもよい。

【0162】

一実施形態では、吸収材料は、液体格納領域と関連する前に事前成形される。例えば、材料は、液体格納領域と適合する形状に切断されてもよい。別の実施形態では、吸収材料は、液体格納領域と関連した後、その形状を帯びる。1つの特定の実施形態では、吸収材料は、液体格納領域と関連する前に第1の形式であり、液体格納領域と関連した後、第2の形式である。例えば、流体形式のゲル前駆体は、液体格納領域に流入してもよく、ここでゲルを形成するとともに、液体格納領域に配置される。場合によっては、吸収材料は、液体格納領域の壁の間で密封される。吸収材料は、装置の使用前に、または他の実施形態では、装置の使用の間、液体格納領域に含有されてもよい。材料に応じて、吸収材料は、装置の使用前に乾燥形態であってもよい。

【0163】

図19A～図19Cは、本発明の別の実施形態に従う、非混合性流体を含む液体格納領

10

20

30

40

50

域の使用を示す。図 19 A に図示する実施形態に示すように、液体格納領域 1206 は、吸収材料 1208 を含み、吸収材料 1208 は、液体および非混合性流体を含む液体流における少なくとも 1 つの液体を吸収するように構成されてもよい。1 つの特定の実施形態では、流体流は、流体 1236 の非混合性栓により相互に分離される栓 1230 の形式の水溶性液体を含む。流体流が矢印 1218 の方向にチャンネル 1210 に流れると、水溶性栓 1230 は、その相互分離を維持する。したがって、第 2 の流体と非混合性である第 1 の流体の流動が確立される。しかしながら、流体流が開口部 1214 を介して液体格納領域 1206 に進入すると、水溶性栓は、親水性吸収材料の形式の吸収材料 1208 によって吸収される（図 19 B）。気体または疎水性液体の形式であり得る非混合性流体 1236 は、吸収材料 1208 によって吸収されない。これらの非混合性流体は、矢印 1238 の方向に、吸収材料の側面部分の周囲を移動することができ、開口部 1216 を介して液体格納領域から退出してもよい。付加的におよび / または代替的に、非混合性流体は、断面図から分かるように、吸収材料の上側部分および / または下側部分の周囲を移動してもよい。他の実施形態では、非混合性流体 1236 は、吸収材料 1208 を通って移動してもよく、選択的に、開口部 1216 において液体格納領域から退出してもよい。例えば、非混合性流体 1236 は、吸収材料の孔を貫通可能である気体の形式であってもよい。出口は、チャンネル 1212 の下流に位置してもよく、非混合性流体は、装置を退出してもよいが、液体試薬は、液体格納領域に捕捉される。

【0164】

場合によっては、非混合性流体 1236 は、気体形態であり、実質的に全ての水溶性液体は、液体格納領域に吸収される。図 19 C に図示する実施形態に示すように、液体格納領域 1206 および吸収材料 1208 は、吸収材料が液体で飽和することなく、装置における実質的に全ての液体を吸収するように設計されてもよい。これは、一実施形態では、装置とともに使用する液体の全体積よりも大きい体積を有するように液体格納領域および / または吸収材料を設計することによって達成されてもよい。この構成によって、任意の液体が装置を退出する可能性を低下させることができる。全ての液体が吸収された後、チャンネル 1210 は、空になってもよく、空気 1240 を含んでもよい。

【0165】

別の実施形態では、図 19 A ~ 図 19 C に示す液体格納領域等の液体格納領域は、試薬格納域において、またはその付近に配置される。例えば、1 つの特定の実施形態では、図 19 A の領域 1246 は、試薬格納域の形式である。試薬格納域に格納される試薬は、液体格納領域の下流に位置する反応域に到達するために、液体格納領域を通過する必要がある。場合によっては、試薬格納域は、気体または疎水性液体等の非混合性流体によって相互に分離される栓の形式の、格納する水溶性試薬を含む。上述のように、これらの非混合性流体は、水溶性試薬の栓が、格納中および / またはマイクロ流体システムへの導入時に相互作用することを防止することができる。しかしながら、後に、使用の間、水溶性液体との間の相互作用を可能にするように、チャンネルから非混合性流体を除去することが望ましい。1 つのこのような実施形態では、疎水性液体により分離される栓の形式である水溶性液体を含む流体の流れは、液体格納領域を通過して流れる。吸収材料 1208 が親水性吸収材料である上述の実施形態とは違って、この場合の吸収材料は、疎水性吸収材料であってもよい。疎水性材料は、疎水性液体のみを吸収してもよく、水溶性液体が通過することを可能にする。場合によっては、水溶性液体は、相互に混合する一方で、吸収材料を通過する。次いで、液体試薬は、装置の反応域または別の領域に進むことが可能である。

【0166】

図 20 A ~ 図 20 E に図示する実施形態に示すように、場合によっては、第 1 の流体 1237 および第 2 の流体 1239 は、マイクロ流体チャンネル 1210 に格納され、例えば、第 1 および第 2 の流体と非混合性である流体 1241 の栓の両側に格納される。吸収材料 1208 を含有する流体構造 1207 を通って矢印 1218 の方向に一連の流体が流れた後（図 20 A ~ 図 20 C）、非混合性流体 1241 は、吸収材料によって保持されることができ、第 1 および第 2 の流体は相互に混合して、混合物 1243 を形成することが可

能になる(図20D)。例えば、混合物1243は、活性(または反応性)混合物であってもよく、これは、吸収材料を含有する構造の上流または下流で使用することができる。場合によっては、第1および第2の流体は、水溶液であってもよく、非混合性流体は、疎水性液体または気体であってもよい。例えば、一実施形態では、第1の流体は、ヒドロキノンを含有する溶液であり、第2の流体は、銀塩を含有する水溶液である。別の実施形態では、第1の流体は、基材を含有する溶液であり、第2の流体は、基材に特有である酵素を含有する溶液である。非混合性流体は、疎水性吸収材料により吸収される疎水性液体であってもよい。選択的に、第1の流体と第2の流体との混合は、矢印1220の方向において、流体構造1207(図20E)に流体が逆流することによって促進可能である。流体構造1207の寸法は、チャンネル1210の寸法よりも大きくなり得るため、通常、層流によるマイクロチャンネルに見られる混合の制限は、緩和され得る(例えば、カオスの混合は、流体が流体構造において逆行する間に発生し得る)。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、液体格納領域は、その中に含有される2つ以上の種類の吸収材料を含むことができる。例えば、図21Aおよび図21Bに図示する実施形態では、液体格納領域1206は、第1の吸収材料1250を含み、第1の吸収材料1250は、親水性液体を吸収してもよく、疎水性液体を吸収し得る第2の吸収材料1252に隣接して配置される。非混合性流体1236(例えば、疎水性液体または気体)により分離される栓1230の形式の水溶性試薬が液体格納領域に流れると、水溶性液体は、吸収材料1250によって吸収されることができる。非混合性流体1236が疎水性液体である場合、これらの液体は、例えば、図21Bに示すように、吸収材料1252によって吸収されることができる。水溶性液体の吸収は、矢印1256の方向に延出し、疎水性液体の吸収は、矢印1258の方向に延出する。液体が、液体格納領域に留まる一方で、マイクロ流体システムに含有される気体は、吸収材料を通過するか、吸収材料の周囲を通過し、気体は、開口部1216において液体格納領域を退出する。

20

【0168】

他の実施形態では、液体格納領域は、格納領域内の相互の上に配置される2つ以上の種類の吸収材料を含んでもよい。例えば、図22A~図22Cに図示する実施形態に示すように、第1の吸収材料1250、例えば、親水性吸収材料と、第2の吸収材料1252、例えば、疎水性吸収材料とは、液体格納領域1206において相互の上に配置される。したがって、図22Cに示すように、水溶性試薬(例えば、栓1230の形式)は、液体格納領域の下部付近、または下部において吸収されることができ、疎水性液体は、その領域の上部付近、または上部において吸収されることができる。当然ながら、他の実施形態では、吸収材料は、相互に対して他の構成で配置されることが可能である。例えば、場合によっては、第1および第2の吸収材料を交互にすることによって、相互の上に積層されてもよく、または相互のそばで積層されてもよい。他の場合では、第1および第2の吸収材料は、液体格納領域において、相互に編み込み、結び付け、または混合されてもよい。

30

【0169】

図23A~図23Cに図示する実施形態に示すように、本明細書で説明するマイクロ流体システムは、複数の液体格納領域を含んでもよい。場合によっては、液体格納領域は、相互に隣接して配置される。複数の液体格納領域(例えば、2、3、4、5つ等の格納領域)は、直列および/または並列で接続されてもよい。複数の液体格納領域は、同一の吸収材料を含んでもよく、または、例えば、異なる液体を吸収する異なる吸収材料を含んでもよい。図23Aに図示するように、第1の液体格納領域1206は、第1の吸収材料1208を含み、第2の液体格納領域1266は、第2の吸収材料1268を含有する。液体格納領域は、チャンネル1212を介して相互に流体的に連絡する。1つの特定の実施形態では、第1の吸収材料1208は、水溶性液体を吸収し、第2の吸収材料1268は、疎水性液体を吸収する。水溶性液体は、栓1230の形式であってもよく、その各々は、非混合性流体1236(例えば、疎水性液体)によって相互に分離される。矢印1218の方向に流れ、かつ開口部1214を介して第1の液体格納領域に進入すると、疎水性液

40

50

体は、第1の吸収材料1208によって吸収されないが、代わりに、矢印1238の方向に吸収材料の周囲を流れる。しかしながら、水溶性液体は、吸収材料1208によって吸収される。図23Cに図示するように、水溶性液体は、第1の液体格納領域に留まる一方で、疎水性液体は、開口部1216を介して第1の液体格納領域を退出し、チャンネル1212を通して第2の液体格納領域に流入する。疎水性液体は、本質的に疎水性であり得る第2の吸収材料1268によって吸収される。いくつかのこのような実施形態では、液体格納領域およびその中に含有される吸収材料は、装置における実質的に全ての液体を吸収するように構成されてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、装置における液体の本質的にいずれもが、使用中または使用後に装置を退出しない。

【0170】

本明細書で説明するように、流体は、入口に陽圧を適用することによって（例えば、プランジャ、重力、またはポンプを使用して）、重力、毛細管作用、装置の出口に真空源を適用することによって、およびそれらの組み合わせによって等、任意の適切な方法によってマイクロ流体システムにおいて流れてもよい。選択的に、流体流動は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる2008年4月25日に出願された、名称が「Flow Control in Microfluidic Systems」である米国特許出願第61/047,923号において説明する方法によって制御されてもよい。いくつかの実施形態では、マイクロ流体システムを流れる液体の流量は、上述の方法のうちの1つ以上によって制御され、液体格納領域と関連する吸収材料によって液体を吸収する作用は、流量を実質的に変調しない。ある実施形態では、吸収作用は、液体格納領域の上流もしくは下流に位置する領域において、および/または反応域の外部に位置する領域において流れる液体の流量を実質的に変調しない。例えば、流体の流量が、吸収以外の源（例えば、ポンプ、重力、毛細管作用、真空源等）によって絶えず制御される場合、吸収作用は、流体の流量を実質的に変調しない。マイクロ流体システムにおいて（例えば、液体格納領域において）任意の吸収が存在する場合、源により提供される結果として生じる流量は、吸収量よりも大幅に大きくなり得る。ある実施形態では、非吸い上げ源により提供される流量は、吸い上げ源により提供される流量よりも、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも70倍、または少なくとも100倍大きてもよく、他の全ても同等である。ゆえに、吸収がマイクロ流体システムにおいて発生しても、吸収は、流体流量に実質的に寄与しない。したがって、いくつかの実施形態では、マイクロ流体システムにおける流体の体積流量は、吸収に起因して実質的に改変されない。あるこのような実施形態では、流体の流量が、吸収により実質的に変調されないため、液体格納領域およびそれに関連する吸収材料は、存在する場合、吸収材料のサイズおよび寸法を考慮する必要の無い種々の構成および配置で構成されてもよい。装置の動作方法は、装置の設計および使用に柔軟性を提供する。

【0171】

さらに、いくつかの実施形態では、一連の非混合性流体（例えば、疎水性液体、フッ素化液体、または気体により分離された水溶性試薬の交互の栓）が液体格納領域に到達する場合、全ての流体が吸収材料によって吸収されるわけではない。例えば、吸収材料が親水性である場合（例えば、親水性被膜紙から作製される場合）、吸収材料は、水溶性試薬を選択的に吸収し、場合によっては、吸い上げによる流動作用に対して寄与を提供する。（吸い上げによる流動作用に対する寄与は、上述のように、非吸い上げ機構による流動作用に比べると小さくなり得る）。しかしながら、装置の動作中、液体格納領域に到達する流体は、代替として、水溶性および非水溶性である。非水溶性流体が液体格納領域に到達すると、非水溶性流体は、親水性吸収材料によって吸収されず、吸い上げによる流動作用に寄与しない。したがって、流体流動を生成するために液体格納領域の吸収性を使用する能力は、一種類の作動液体（例えば、水溶性試薬）に限定され、吸い上げ機構は、残りの流体（例えば、非水溶性流体）の流体流動を駆動する際に非活性である。本内容において、流動制御の代替源（例えば、吸い上げ以外による流動作用源）は、装置の適切な動作のために必要であり得る。

10

20

30

40

50

【0172】

前述のように、いくつかの実施形態では、本明細書で説明するマイクロ流体システムにおける液体の流量は、吸収以外（例えば、吸収材料による吸い上げ以外）の方法によって制御される。いくつかのこのような実施形態では、液体格納領域は、反応域の外部に配置されてもよい。場合によっては、液体格納領域は、反応域の下流（例えば、装置の出口付近）に配置され、装置における液体の流量は、本明細書で説明する方法によって制御される。1つの特定の実施形態では、流量は、装置の出口に真空源を適用することによって制御される。装置を使用する方法は、例えば、マイクロ流体システムの反応域に液体を接触させるステップと、液体格納領域に含有される吸収材料で液体の少なくとも一部分を吸収するステップと、液体の流量を制御するステップとを含んでもよい。あるこのような実施形態では、吸収作用は、液体格納領域の上流を流れる液体の流量を実質的に変調しない。例えば、第1の液体部分が液体格納領域における吸収材料によって吸収されると、液体格納領域の上流（または、他の実施形態では、液体格納領域の下流）を流れる第2の液体部分は、第1の液体部分の吸収後に、第1の液体部分の吸収前と同一流量で流れる。第1および/または第2の液体部分は、液体の連続流であってもよく、または液体栓の形式であってもよい。マイクロ流体システムにおける液体の流量を吸収作用により変調不可能にすることによって、流量は、単一の外部源（例えば、ポンプまたは真空源）によって正確に制御されることができる。この制御は、特に、特定の時間の間、反応域に特定の量の試薬を流す等の、マイクロ流体装置内の時限的プロセスを実行するために有用である。

10

【0173】

20

1つの特定の実施形態では、一連の反応/結合および洗浄ステップは、液体格納領域における液体の吸収と組み合わせられ、吸収作用は、流量を実質的に変調しない。例えば、方法は、少なくとも1つのマイクロ流体チャネルを含むマイクロ流体ネットワークを備える装置における第1の液体の流れを確立するステップと、第1の液体に含有される第1の成分と、マイクロ流体チャネルと流体的に連絡する反応域において固定化される第2の成分との間の化学的および/または生物学的反応を引き起こすステップとを含んでもよい。次に、洗浄溶液が、反応域を通過してもよい。第1の液体および/または洗浄溶液の全部または一部分は、液体格納領域に含有される吸収材料に吸収されてもよく、液体格納領域は、反応域の外部（例えば、下流）に配置されてもよい。いくつかのこのような実施形態では、装置における1つ以上の液体の流量は、液体格納領域の上流で流れる液体の流量を吸収作用が実質的に変調しないように、吸収以外の方法で制御されてもよい。流量の制御は、例えば、ポンプもしくは装置の入口に陽圧を提供する他の構成要素を使用して、装置の出口に位置する真空源によって、および/または他の方法によって、実行されてもよい。

30

【0174】

前述のように、消毒剤は、いくつかの実施形態では、液体格納領域に関連してもよく、選択的に、その中に含有される吸収材料に関連してもよい。消毒剤は、微生物、細胞、タンパク質、化合物、またはこのような成分を含有するマイクロ流体システムの一部等の成分を中和、反応、変性、消毒、および/または滅菌するために使用されてもよい。種々の消毒剤を使用してもよく、これは、装置とともに使用する特定の種類の試薬および試料に少なくとも部分的に依存してもよい。適切な消毒剤の判断に使用し得る他の要因には、例えば、吸収材料（存在する場合）とのその適合性、マイクロ流体システムの形成に使用する材料との適合性、システムと一体型であり得る任意の構成要素、およびユーザに対する潜在毒性（例えば、消毒剤がシステムから漏出する場合）が含まれる。

40

【0175】

消毒剤は、固体、粉末、液体、ゲル、またはその同等物等の任意の適切な形態であることが可能である。例えば、液体消毒剤は、ゲル形態の吸収材料と関連してもよく、乾燥消毒剤は、乾燥吸収材料と関連してもよい。当然ながら、消毒剤と吸収材料と他の組み合わせも可能である。消毒剤は、吸収材料の全部もしくは一部分のみ、および/または液体格納領域の全部もしくは一部分のみと関連してもよい。

50

【 0 1 7 6 】

消毒剤の非限定例として、アルコール（例えば、エタノールおよびイソプロパノール）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ハロゲン（例えば、クロラミン、塩素、次亜塩素酸塩（例えば、漂白剤）、およびヨウ素）、酸化剤（例えば、2 酸化塩素、過酸化水素、オゾン、過酢酸、過マンガン酸カリウム、およびペルオキソー硫酸カリウム）、フェノール成分（例えば、フェノール、O - フェニルフェノール、クロロキシレノール、ヘキサクロロフェン、およびチモール）、第 4 級アンモニウム化合物（例えば、塩化ベンザルコニウム）、酸、塩基、および塩が挙げられる。

【 0 1 7 7 】

一実施形態では、錯化剤、弱酸、弱塩基、弱酸化剤、および弱還元剤等の添加剤を液体格納領域（例えば、廃棄物格納領域）に添加して、ユーザおよび / または環境に暴露される可能性のある毒性化学物質（例えば、重金属、酸化種もしくは還元種、酸性種もしくはアルカリ性種、アジド、シアン化物、またはその同等物）を不活性化することが可能である。このような実施形態は、装置の安全使用を改善してもよい。

【 0 1 7 8 】

したがって、本明細書で説明する装置は、一実施形態では、第 1 のマイクロ流体チャネルと、第 1 のマイクロ流体チャネルと流体的に連絡する反応域と、装置の使用前に液体格納領域に格納される（選択的に、吸収材料と関連する）消毒剤とを含んでもよい。場合によっては、液体格納領域は、反応域の下流に配置され、装置の使用の間、反応域と流体的に連絡する。装置は、装置の使用前にその中に配置される第 2 の試薬を含有する第 2 のマイクロ流体チャネルをさらに備えてもよい。いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 のマイクロ流体チャネルは、装置の使用前に相互に流体的に連絡する。しかしながら、他の実施形態では、第 1 および第 2 のマイクロ流体チャネルは、装置の使用前に相互に流体的に連絡しない。いくつかのこのような実施形態では、装置の使用の間、第 1 および第 2 のマイクロ流体チャネルは、例えば、流体コネクタを使用することによって相互に流体的に連絡させられてもよい。場合によっては、液体格納領域は、反応域に配置されないが、反応域の上流および / または下流に配置される。例えば、1 つの特定の実施形態では、液体格納領域は、廃棄物域として使用される。

【 0 1 7 9 】

選択的に、液体格納領域は、検出器、弁、膜、ポンプ、被膜、またはその同等物等の 1 つ以上の構成要素に関連してもよい。このような構成要素は、液体格納領域の開口部、格納領域内、格納領域の上部または下部、液体格納領域に隣接して、または任意の他の適切な位置に配置されてもよい。場合によっては、このような構成要素は、液体格納領域の下流に配置される。

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態では、液体格納領域は、液体格納領域および / または液体格納領域に隣接する領域における流体の存在または不在を検出可能である検出器に関連する。例えば、図 2 4 A および図 2 4 B に図示する実施形態に示すように、マイクロ流体システム 1 3 0 0 は、吸収材料 1 3 0 8 を含有する液体格納領域 1 3 0 6 を含む。また、システムは、マイクロ流体チャネル 1 3 2 0 の検出域 1 3 1 6 に隣接して配置される検出器 1 3 1 2 も含む。場合によっては、マイクロ流体チャネル 1 3 2 0 の一部分は、検出器と整合可能であり、かつ検出域として使用可能である 1 つ以上の蛇行領域を含む。検出器は、例えば、光源 1 3 1 2 - A および読み取り器 1 3 1 2 - B、または任意の他の適切な構成を含んでもよい。この例示の実施形態に示すように、検出器は、液体格納領域と装置の領域 1 3 2 4 との間に配置される。いくつかの実施形態では、領域 1 3 2 4 は、装置の出口である。しかしながら、他の実施形態では、領域 1 3 2 4 は、第 2 の格納領域、格納域、反応域、またはその同等物であってもよい。

【 0 1 8 1 】

検出器 1 3 1 2 は、任意の液体、またはマイクロ流体チャネル 1 3 2 0 に存在する特定の種類の液体の存在を検出するために使用されてもよい。例えば、一実施形態では、検出

10

20

30

40

50

器は、液体格納領域から流出する任意の液体を検出する。この配置は、例えば、液体格納領域内に液体を捕らえるように設計される装置に有用であり得る。このような装置は、例えば、ユーザに対する材料の暴露を防止することが望ましい毒性材料、感染性材料、または他の潜在的に有害である材料を伴う用途において使用されてもよい。これらの実施形態および他の実施形態では、検出域 1316 における液体または特定の種類の液体の検出時に、信号を制御システム（図示せず）に送信してもよく、制御システムは、システムにおける流体流動を停止または変調することができ（例えば、真空源またはポンプ）、それによって液体が装置から退出することを防止する。

【0182】

図 24A に図示する実施形態に示すように、液体格納領域 1306 の上流に位置するマイクロ流体チャネル 1328 は、非混合性流体 1332（例えば、気体）により相互に分離される液体試薬 1330 を含有する。矢印 1340 の方向に試薬が流れると、液体試薬は、開口部 1442 を介して液体格納領域に進入し、液体格納領域に吸収される（図 24B）。一実施形態では、非混合性流体は、吸収材料によって吸収されず、開口部 1444 を介して液体格納領域から退出する。しかしながら、他の実施形態では、非混合性流体は、吸収材料によって吸収されてもよい。場合によっては、液体試薬の部分 1331 は、開口部 1444 を介して液体格納領域を退出する。その部分が検出域 1316 に到達すると、検出器 1312 は、液体の存在および/または識別を検出することができる。任意の適切な検出器を流体の判断に使用することが可能であることを理解されたい。いくつかの実施形態では、図 16 および/または図 17 に関連して説明する配置は、液体格納領域に

【0183】

いくつかの実施形態では、本発明のシステムは、マイクロ流体であってもよいが、ある実施形態では、本発明は、マイクロ流体システムに限定されず、他の種類の流体システムに関してもよい。本明細書において使用する際に、「マイクロ流体」とは、1 mm 未満の断面寸法および少なくとも 3 : 1 の長さ対最大断面寸法の比率を有する、少なくとも 1 つの流体チャネルを含む装置、装置、またはシステムを指す。

【0184】

チャネルの「断面寸法」（例えば、直径）は、流体流動の方向と垂直に測定される。本発明の構成要素中の大部分の流体チャネルは、2 mm 未満、場合によっては 1 mm 未満の最大断面寸法を有する。1 組の実施形態では、本発明の実施形態を含有する全ての流体チャネルは、マイクロ流体であるか、または 2 mm または 1 mm 以下の最大断面寸法を有する。別の組の実施形態では、本発明の実施形態を含有するチャネルの最大断面寸法は、750 ミクロン未満、500 ミクロン未満、200 ミクロン未満、100 ミクロン未満、50 ミクロン未満、または 25 ミクロン未満である。場合によっては、チャネルの寸法は、流体が部品または基材を通して自由に流れることが可能となるように選択されてもよい。また、チャネルの寸法は、例えば、チャネル中の流体のある体積または線形流量を可能にするようにも、選択されてもよい。当然ながら、チャネルの数およびチャネルの形状は、当業者に既知の任意の方法によって変動させることができる。場合によっては、2 つ以上のチャネルまたは毛細管を使用してもよい。

【0185】

本明細書において使用する際に、「チャネル」とは、流体の流動を少なくとも部分的に方向付ける、部品（基材）の上または中の特徴を意味する。チャネルは、任意の断面形状（円形、楕円形、三角形、不規則形状、正方形もしくは長方形、台形、またはその同等物）を有することができ、被覆型または非被覆型であることが可能である。完全に被覆された実施形態では、チャネルの少なくとも 1 つの部分が、完全に包囲された断面を有することができ、または、チャネル全体が、その入口および出口を除くその全長に沿って完全に包囲されてもよい。また、チャネルは、少なくとも 2 : 1、より一般的には、少なくとも 3 : 1、5 : 1、または 10 : 1 以上のアスペクト比（長さ対平均断面寸法）を有してもよい。開放チャネルは、概して、流体輸送の制御を促進する特性、例えば、構造的特性（

細長いくぼみ)および/または物理的もしくは化学的特性(疎水性対親水性)、または流体に力(例えば、含有力)を及ぼすことができる他の特性を含む。チャンネル内の流体は、チャンネルを部分的または全体的に充填してもよい。開放チャンネルを使用するいくつかの場合では、流体は、例えば、表面張力(例えば、凹面または凸面メニスカス)を使用して、チャンネル内で保持されてもよい。

【0186】

マイクロ流体基材は、マイクロチャンネルを形成するために適切な任意の材料で加工することができる。材料の非限定例として、ポリマー(例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリ(ジメチルシロキサン)、およびシクロオレフィン共重合体(COC))、ガラス、石英、およびシリコンが挙げられる。当業者であれば、例えば、その剛性、それを通過させられる流体に対するその不活性(例えば、流体による分解が存在しない)、特定の装置を使用する温度におけるその頑丈性、および/または光に対するその透明性/不透明性(例えば、紫外および可視領域中)に基づいて、適切な材料を容易に選択することができる。いくつかの実施形態では、基材の材料および寸法(例えば、厚さ)は、基材が水蒸気に対して実質的に不透過性となるように選択される。

10

【0187】

場合によっては、マイクロ流体基材は、上記に列挙されるもの等の2つ以上の材料の組み合わせから構成される。例えば、装置のチャンネルは、第1の材料(例えば、ポリ(ジメチルシロキサン))で形成されてもよく、第2の材料(例えば、ポリスチレン)に形成されるカバーが、チャンネルを密閉するために使用されてもよい。別の実施形態では、装置のチャンネルは、ポリスチレンまたは他のポリマーで形成されてもよく(例えば、射出成形によって)、生体適合性テープが、チャンネルを密閉するために使用されてもよい。マイクロ流体チャンネルまたはチャンネルの部分を密閉するために、接着剤の使用、糊付け、結合、材料の積層、または機械的方法(例えば、締め付け)によるものを含むが、それらに限定されない、種々の方法を使用することができる。

20

【0188】

本明細書にするマイクロ流体システムは、化学的および/または生物学的反応あるいは他のプロセスを実行するために、任意の適切な体積を有してもよい。マイクロ流体システムの体積全体は、例えば、任意の試薬格納域、反応域、液体格納領域、廃棄物域、ならびに任意の流体コネクタおよびそれに関連するマイクロ流体チャンネルを含む。いくつかの実施形態では、少量の試薬および試料を使用し、マイクロ流体システムの体積全体は、例えば、10ミリリットル未満、5ミリリットル未満、1ミリリットル未満、500マイクロリットル未満、250マイクロリットル未満、100マイクロリットル未満、50マイクロリットル未満、25マイクロリットル未満、10マイクロリットル未満、5マイクロリットル未満、または1マイクロリットルである。他の実施形態では、比較的大量の試薬および/または試料を使用してもよく、マイクロ流体システムの体積全体は、例えば、1マイクロリットルを上回るか、5マイクロリットルを上回るか、10マイクロリットルを上回るか、25マイクロリットルを上回るか、50マイクロリットルを上回るか、100マイクロリットルを上回るか、250マイクロリットルを上回るか、500マイクロリットルを上回るか、1ミリリットルを上回るか、5ミリリットルを上回るか、または10ミリリットルを上回る。

30

40

【0189】

下の実施例は、本発明のある実施形態を例示するが、限定するものとして解釈されるように意図されず、本発明の全範囲を例示するわけではない。

【0190】

(実施例1)

(基材におけるマイクロ流体チャンネルの加工)

マイクロ流体チャンネルシステムを加工するための方法について説明する。

【0191】

チャンネルシステムのレイアウトを、コンピュータ支援設計(CAD)プログラムで設計

50

し、図3および図4に図示する。SU8フォトリジスト(MicroChem, Newton, MA)で作製されたマスクを使用するラピッドプロトタイピングによって、マイクロ流体装置を、ポリ(ジメチルシロキサン)Sylgard 184(PDMS, Dow Corning, Dinstrelec, Switzerland)で形成した。マスクは、シリコンウエハ上で生産し、PDMSに陰性パターンを複製するために使用した。マスクは、免疫学的検定域中のチャンネルを画定する約 $50\mu\text{m}$ の厚さ(高さ)を伴う1つのレベル、ならびに試薬格納域および廃棄物域を画定する約 $250\mu\text{m}$ の第2の厚さ(高さ)といった、2つのレベルのSU8を含有した。マスクは、(トリデカフルオロ-1,1,2,2-テトラヒドロオクチル)トリクロロシラン(ABC-R, Germany)でシラン化した。PDMSを、製造業者の指示に従って混合し、マスク上に注いだ。重合化(4時間、 65°)後、PDMSの複製をマスクから剥がし、尖らせた縁を伴う黄銅管(直径 1.5mm)を使用してPDMSからアクセスポートを打ち抜いた。流体ネットワークを完成させるために、スライドガラス、シリコンウエハ、ポリスチレン表面、PDMSの平坦スラブ、または接着テープ等の、平坦な基材をカバーとして使用し、PDMS表面に対して設置した。カバーは、ファン・デル・ワールス力によって定位置に担持するか、または接着剤を使用してPDMSに固定した。

10

【0192】

他の実施形態では、射出成形によってマイクロ流体チャンネルをポリスチレンで作製した。この方法は、当業者に既知である。

【0193】

20

(実施例2)

(マイクロ流体システムに試薬を格納するステップ)

この実施例は、マイクロ流体システムに乾燥試薬および液体試薬を格納するための方法について説明する。

【0194】

乾燥試薬および湿潤試薬を、図3～図5および図14に示すマイクロ流体システムに格納した。乾燥試薬を格納するために、生体分子の滴を基材の検出区域上に設置した。30分後、溶液を除去し、タンパク質で修飾された基材の表面を緩衝剤で洗い流した。表面を圧縮窒素で20秒間乾燥させ、次いで、基材をカバーに対して密閉した。カバーは、ポリスチレンの板(PDMS基材の場合)(NUNC Omnitray, VWR, Switzerland)または生体適合性接着剤(ポリスチレン基材の場合)のいずれかであった。生体適合性接着剤を使用した時、カバーの適用前にアクセス穴を取得するように、ポリスチレン基材にドリルで穴を開けた。異なる手法では、射出成形機の空洞の内部の支柱を使用することによって、射出成形プロセス中に、熱可塑性物質に穴を形成した。マイクロ流体チャンネルの表面を親水性にするように、および表面を遮断してマイクロチャンネルの壁上のタンパク質の非特異的吸収を回避するように、試薬格納域および免疫学的検定域のマイクロチャンネルを含む、マイクロチャンネルの全てを、ブロッキング緩衝剤(Tween 20および/またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中のBSA)で充填した。ブロッキング溶液を吸引により除去し、装置を真空下において室温で乾燥した。

30

【0195】

40

マイクロ流体システムに湿潤試薬を格納するために、免疫学的検定用の試薬溶液を、最初に別々容器(例えば、96ウェル板のウェル、または遠心分離管)の中で調製した。管の後部に接続された手動操作型注射器により、2次管(0.2mm の内径を伴うポリエチレン)の中へ、連続的液体栓の間の空気スペースが後に続く液体栓として、試薬を連続的に吸引した。

【0196】

管の出口ポートをチャンネルの入口の中へ接続することによって、試薬をマイクロ流体システム(実施例1で説明した方法によって加工された)の試薬格納域のチャンネルに格納した。流体は、毛細管力によって、チャンネルの出口に減圧(例えば、真空)を適用することによって、または管の入口に陽圧を適用することによって(注射器プランジャを使用して

50

）、管からチャネルへ流れた。試薬は、チャネルの試薬格納域中に存在した。

【0197】

次いで、入口および出口を覆って生体適合性接着剤を設置することによって、チャネルの入口および出口を密閉した。ポリスチレン基材の場合、カバーで修飾された表面とは反対の表面上に、この第2のテープを適用した。この密閉は、大気条件による分解/変性から、格納した試薬を保護した。

【0198】

試薬は、定量免疫学的検定での試薬の使用によって検査されるように、分解/変性することなく3ヶ月間マイクロ流体チャネルに格納された。この実施例は、乾燥試薬および液体試薬（タンパク質を含む）の両方を、マイクロ流体チャネルに長期間格納できることを示す。

10

【0199】

（実施例3）

（開放端毛细管を使用して試料を装填することによって、免疫学的検定を実行するステップ）

この実施例は、開放端毛细管を使用して試料を装填し、マイクロ流体基材上に格納された試薬を使用することによって、免疫学的検定を実行可能であることを示す。

【0200】

実施例1で説明した方法を使用して、図7のマイクロ流体システムを加工した。このシステムは、試薬格納域、試料装填域、免疫学的検定域、および廃棄物域といった、4つの区画を含んだ。実施例2で説明した方法を使用して、試薬格納域を、全血液中の総ヒトIgGの検出のための免疫学的検定の実行に必要とされる試薬、つまり抗体溶液、洗浄緩衝剤、および増幅試薬（酵素基材または銀増幅試薬）で事前に充填した。これらの試薬は、空隙によって相互に分離された一連の液体栓として装填された即時使用可能な水溶液として提示された。

20

【0201】

ドナーからの血液の試料を取得し、毛细管力によって（または、他の実験では、管の他方の端に適用された陰圧を使用して、毛细管に試料を吸引することによって）試料を毛细管（例えば、図8Aに示されるような）の中へ装填した。毛细管の出口を、基材の試料装填ポートに嵌合し、プランジャで毛细管の端に向かって管内のフリットを移動することによって、試料をマイクロ流体システムに導入した。マイクロ流体基材の試薬入口が以前に密閉されていたため、試料の流動は、自動的に、通気された装置の出口に向かって、マイクロ流体チャネルの内部で方向付けられた。毛细管は定位置に残され、フリット（試料で濡れている）は気密シールの役割を果たした。

30

【0202】

基材に試料を導入した後、入口および出口ポートを覆うシールを除去した。システムの出口における真空の適用は、試薬格納域内に並ぶ試薬の順番によって事前定義された順序にしたがって、免疫学的検定域への1つおよび複数の試料の送達をもたらした。免疫学的検定域から退出する全ての流体は、最終的に廃棄物域の内部に格納された。検定の完了後、標的被分析物に特有の信号が、免疫学的検定域で観察可能であった。

40

【0203】

（実施例4）

（流体コネクタを使用して試料を装填することによって、免疫学的検定を実行するステップ）

この実施例は、流体コネクタを使用して試料を装填し、マイクロ流体基材上に格納された試薬を使用することによって、免疫学的検定を実行可能であることを示す。

【0204】

実施例1で説明した方法を使用して、図5のマイクロ流体システムを加工した。装置300は、格納した湿潤試薬を含有する区画302と、格納した乾燥試薬を含有する区画350とを含む。実施例2で説明した方法を使用して、免疫学的検定域360を物理吸着分

50

子で事前に加工した。免疫学的検定域は、T w e e nでパターン化された（P B S中のT w e e nの溶液を使用する）第1の検出区域3 6 2と、抗ヒトI g Gでパターン化された（P B S中の抗ヒトI g Gの溶液を使用する）第2および第3の検出区域3 6 4および3 6 6と、パターン化したヒトI g Gを含む（P B S中のヒトI g Gの溶液を使用する）第4の検出区域3 6 8とを含んだ。

【0205】

試薬格納域3 0 4を、全血液中の総ヒトI g Gの検出のための免疫学的検定の実行に必要とされる試薬で事前に充填した（実施例2で説明した方法を使用して）。試薬は、一連の液体栓の形式で充填され、液体栓の各々は、気体スーサによって分離された。試薬格納域の下部分3 0 6の中の試薬は、（免疫学的検定域への導入の順番で）3つの緩衝洗浄剤、金コロイドで標識化された抗ヒトI g Gの1つの栓、3つの緩衝洗浄剤、および6つの水洗浄剤であった。試薬格納域の上部分3 0 5は、増幅溶液として使用される、無電解銀沈積用の溶液を含有した。これらの溶液は、チャネル3 0 8に格納された銀塩と、チャネル3 0 9に格納されたヒドロキノンとを含んだ。これらの溶液は、使用前に別々に保管された。図5 Aでは、以前に密閉されていた入口3 5 4および出口3 1 8が、この段階では非密閉であった。

【0206】

健常ドナーからの静脈血の試料を取得し、毛細管力によって（または、他の実験では、管の他方の端に適用された陰圧を使用して、毛細管に試料を吸引することによって）試料を流体コネクタの中へ装填した。適切な長さの毛細管を選択すること（および毛細管の内部体積を把握すること）によって、流体コネクタを既知の所定の体積の試料（15 μ L）で充填した。（この試料の体積は、真空源が-15 k P aに設定された後に、試料培養を10分間持続するのに十分であった。）流体コネクタの一方の端が試薬格納域の出口3 1 8に嵌入し、他方の端が免疫学的検定域に至る入口3 5 4に嵌入するように、流体コネクタを屈曲させた（図5 B参照）。流体コネクタは、区画3 0 2と3 5 0との間の流体接続を可能にした。図5 Aでは、以前に密閉されていた入口3 1 6および3 1 7ならびに出口3 5 6が、この段階では非密閉であった。

【0207】

システムの出口3 5 6における真空源3 9 0（-15 k P a）の適用によって、検定を開始した。試料は、検出区域3 6 2、3 6 4、3 6 6、および3 6 8を含む免疫学的検定域に進入し（図5 C）、区画3 0 2からの格納した試薬が後に続く（図5 D）。区画3 0 2からの格納した試薬は、反応域中のあらゆる残留非結合試料を洗い流した（図5 D）いくつかの洗浄試薬（例えば、緩衝剤）、ならびに、抗体溶液および増幅試薬を含んだ。

【0208】

検定の完了後、関連の被分析物に特有の光信号（金属銀の灰色がかかった被膜）が、免疫学的検定域の検出区域3 6 4、3 6 6、および3 6 8で観察可能であった（図5 E）。上述のような検出区域中の一連の物理吸着生体分子を使用して、検定の終了時に以下の結果が観察された。1）T w e e n（タンパク質の付着の防止で既知である洗剤）で修飾された検出区域が内部陰性基準の役割を果たすため、この検出区域には信号がない（検出区域3 6 2）、2）試料からのヒトI g Gの結合を反映する、抗ヒトI g Gで修飾された検出区域中の濃度依存性信号（検出区域3 6 4および3 6 6）、および3）内部陽性基準の役割を果たす、ヒトI g Gで修飾された検出区域中の一定信号（検出区域3 6 8）。これらの観察が予期された。

【0209】

図5 Fに示すように、流体コネクタおよび真空源の除去後、信号は、装置の免疫学的検定域で永久に結合されたまま残り、直接観察し、データ記憶のために使用することができた。

【0210】

この実施例は、全血液の試料中の総ヒトI g Gを検出するために、試料を含有する流体コネクタによって接続される、その中に含有された格納した試薬を有するマイクロ流体シ

10

20

30

40

50

ステムを使用できることを実証する。

【0211】

(実施例5)

(液体格納領域において液体を吸収するステップ)

この実施例は、全血液中の総ヒトIgGを検出するために免疫学的検定を実行するために、廃棄物格納領域形式の液体格納領域を含むマイクロ流体システムの加工および使用について説明する。後述する検定は、固相検定の多くの可能な形式の中のほんの一例であり、タンパク質、他の生体分子(例えば、DNA、RNA、および炭水化物)、または非自然発生分子の間の親和性反応を伴う他の固相検定に当てはめることが可能である。

【0212】

実施例1に説明した材料および方法を使用して、マイクロ流体装置をPDMSで加工した。装置の写真を図25A~図25Fに示す。マイクロチャネルネットワークの設計は、図4Aの廃棄物域274が図25Aに示す円形液体格納領域1410の形式であったこと以外は、図4A~図4Cに示す設計と類似であった。液体格納領域1410は、直径が3.3mmで深さが350ミクロンの円形空洞であった。

【0213】

反応域1430の検出区域に整合するポリスチレンディッシュ(NUNC Omnitray, VWR, Switzerland)の表面上に生体分子をパターン化した。反応域は、Tweenでパターン化された(PBS中のTweenの溶液を使用する)第1の検出区域1432と、抗ヒトIgGでパターン化された(PBS中の抗ヒトIgGの溶液を使用する)第2および第3の検出区域1434および1436と、パターン化したヒトIgGを含む(PBS中のヒトIgGの溶液を使用する)第4の検出区域1438とを含んだ。

【0214】

試薬格納域1420および反応域1430をブロッキング緩衝剤で充填して、その領域の表面を親水性にし、その領域の壁上のタンパク質の非特異的吸収を回避した。ブロッキング溶液を吸引により除去し、その領域を真空中において室温で乾燥した。

【0215】

液体格納領域空洞に配置された被膜紙(Waterman #1 (VWR, Switzerland))の30mmの円板を切断することによって、液体選択性吸収パッドを入手した。次いで、ポリスチレン基材に対してPDMSを密閉した。この構成では、PDMSとポリスチレン基材との間で被膜紙をカプセル化した。

【0216】

本実施例では、装置1400における検出は、銀強化に基づく信号増幅によって達成された。この選択は、信号の増幅のために混合する前に、2つの増幅試薬が装置内に個々に格納可能であるというシナリオを例示するように引き起こされた。(他の実験では、増幅試薬が一連の試薬として格納されるが、混合を必要としない図3A~図3Dに示す装置を使用して類似の検定を実行した。使用する増幅試薬は、沈殿染料DABであった)。

【0217】

試薬格納域1420を、全血液中の総ヒトIgGの検出のための免疫学的検定の実行に必要とされる試薬で事前に充填した(実施例2で説明した方法を使用して)。試薬は、一連の液体栓の形式で充填され、液体栓の各々は、気体スパーサによって分離された。試薬格納域の下部分1426の中の試薬は、(免疫学的検定域への導入の順番で)3つの緩衝洗浄剤、金コロイドで標識化された抗ヒトIgGの1つの栓、3つの緩衝洗浄剤、および6つの水洗浄剤であった。試薬格納域の上部分1425は、増幅溶液として使用される無電解銀沈積用の溶液を含有した。これらの溶液は、チャネル1448に格納された銀塩と、チャネル1449に格納されたヒドロキノンとを含んだ。これらの溶液は、使用前に別々に保管された。図25Aでは、以前に密閉されていた入口1454および出口1456は、この段階では非密閉であった。

【0218】

健常ドナーからの静脈血の試料をヘパリン化管において収集し、毛細管力によって（または、他の実験では、管の他方の端に適用された減圧を使用して、毛細管に試料を吸引することによって）試料を流体コネクタ 1 4 8 0 の中へ装填した。適切な長さの毛細管を選択すること（および毛細管の内部体積を把握すること）によって、流体コネクタを既知の所定の体積の試料（ $15\ \mu\text{L}$ ）で充填した。（この試料の体積は、真空源が $-15\ \text{kPa}$ に設定された後に、試料培養を 10 分間持続するのに十分であった。）流体コネクタの一方の端が試薬格納域の出口 1 4 5 6 に嵌入し、他方の端が免疫学的検定域に至る入口 1 4 5 4 に嵌入するように、流体コネクタを屈曲させた（図 2 5 B 参照）。流体コネクタは、マイクロ流体システムの区画 1 4 8 2 と 1 4 8 4 との間の流体接続を可能にした。図 2 5 A では、以前に密閉されていた入口 1 4 9 0 および 1 4 9 2 ならびに出口 1 4 9 4 が、この段階では非密閉であった。

10

【0219】

システムの出口 1 4 9 4 における真空源 1 4 9 6（ $-15\ \text{kPa}$ ）の適用によって、検定を開始した。試料は、検出区域 1 4 3 2、1 4 3 4、1 4 3 6、および 1 4 3 8 を含む反応域に進入し（図 2 5 C）、区画 1 4 8 2 からの格納した試薬が後に続く（図 2 5 D）。区画 1 4 8 2 からの格納した試薬は、反応域中のあらゆる残留非結合試料を洗い流した（図 2 5 D）いくつかの洗浄試薬（例えば、緩衝剤）、ならびに抗体溶液および増幅試薬を含んだ。

【0220】

試薬が反応域を通過すると、試薬は、廃棄物域の形式である液体格納領域 1 4 1 0 に進入した。液体格納領域を、反応域 1 4 3 0 と出口 1 4 9 4 との間に配置した。図 2 5 C に示すように、液体試薬 1 4 9 8（例えば、過剰試料、格納した試薬、および緩衝剤）は、液体格納領域内の吸収材料によって吸収された。追加の液体が格納領域に進入するにつれて、吸収は増加した（図 2 5 C ~ 図 2 5 F）。液体試薬を分離する気体スペースは、液体格納領域（および吸収材料の周囲）を通過し、出口 1 4 9 4 で退出した。しかしながら、液体格納領域または装置を退出する液体は観察されなかった。

20

【0221】

検定の完了後、関連の被分析物に特有の光信号（金属銀の灰色がかかった被膜）が、反応域の検出区域 1 4 3 4、1 4 3 6、および 1 4 3 8 で観察可能であった（図 2 5 E）。上述のような検出区域中の一連の物理吸着生体分子を使用して、検定の終了時に以下の結果が観察された。1）Tween（タンパク質の付着防止で既知である洗剤）で修飾された検出区域が内部陰性基準の役割を果たすため、この検出区域には信号がない（検出区域 1 4 3 2）、2）試料からのヒト IgG の結合を反映する、抗ヒト IgG で修飾された検出区域中の濃度依存性信号（検出区域 1 4 3 4 および 1 4 3 6）、および 3）内部陽性基準の役割を果たす、ヒト IgG で修飾された検出区域中の一定信号（検出区域 1 4 3 8）。これらの観察が予期された。

30

【0222】

流体コネクタおよび真空源の除去後、信号は、直接観察またはデータ格納のためにデータに永久に結合されたまま残った（図 2 5 F）。

【0223】

40

本発明のいくつかの実施形態について本明細書で説明および例示したが、当業者であれば、機能を実行するため、および／または、本明細書で説明する結果および／または利点のうちの 1 つ以上を取得するための、種々の他の手段および／または構造を容易に想定し、このような変形および／または修正の各々は、本発明の範囲内であると見なされる。さらに概して、当業者であれば、本明細書で説明する全てのパラメータ、寸法、材料、および構成が、例示的となるように意図されており、実際のパラメータ、寸法、材料、および／または構成が、本発明の教示が使用される 1 つまたは複数の特定の用途に依存することを容易に理解するであろう。当業者であれば、日常的な程度にすぎない実験を使用して、本明細書で説明する本発明の具体的実施形態の多くの同等物を認識するか、または確認することが可能となるであろう。したがって、前述の実施形態が、ほんの一例として提示さ

50

れ、添付の請求項およびその同等物の範囲内で、本発明が、具体的に説明および請求するものは他の方法で実践されてもよいことを理解されたい。本発明は、本明細書で説明する各個々の特徴、システム、部品、材料、キット、および/または方法を対象とする。加えて、2つ以上のこのような特徴、システム、部品、材料、キット、および/または方法の任意の組み合わせは、このような特徴、システム、部品、材料、キット、および/または方法が相互に非一貫性でなければ、本発明の範囲内に含まれる。

【0224】

本明細書で定義および使用するように、全ての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文献中の定義、および/または定義された用語の通常の意味を支配すると理解されたい。

【0225】

本明細書および請求項で使用する際に、単数形の不定冠詞は、反対の意味で他に明確に示されない限り、「少なくとも1つの」を意味すると理解されたい。

【0226】

また、反対の意味で他に明確に示されない限り、2つ以上のステップおよび行為を含む、本明細書で請求される任意の方法において、方法のステップまたは行為の順番は、必ずしも方法のステップまたは行為が記載される順番に限定されないことも理解されたい。

【0227】

請求項中ならびに上記の明細書中で、「備える」、「含む」、「持つ」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「担持する」、「から構成される」、およびその同等物等の、全ての移行句は、無制約である、すなわち、「～を含むが、それに限定されない」を意味すると理解されたい。「～から成る」および「本質的に～から成る」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に記載されるように、それぞれ、限定的または半限定的な移行句となるものである。

【図1A】

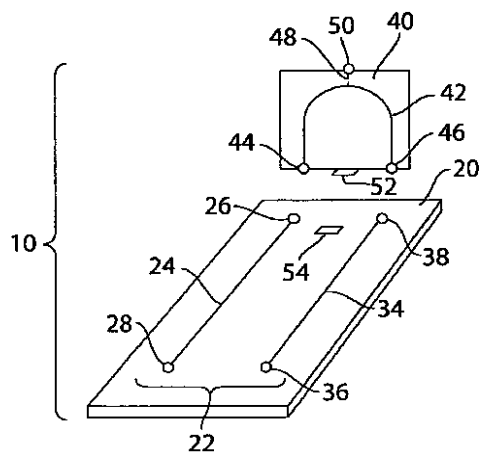


Fig. 1A

【図1B】

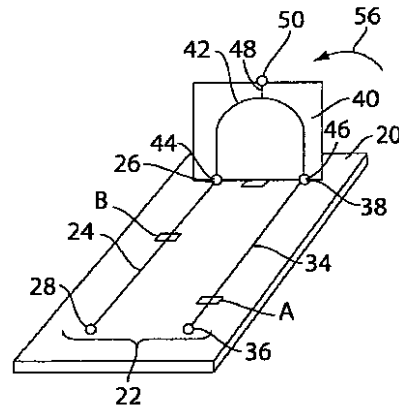


Fig. 1B

【図2】

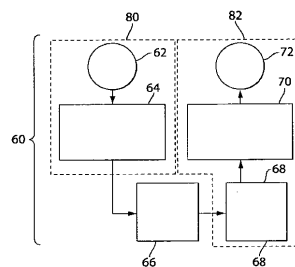


Fig. 2

【図 3 A】

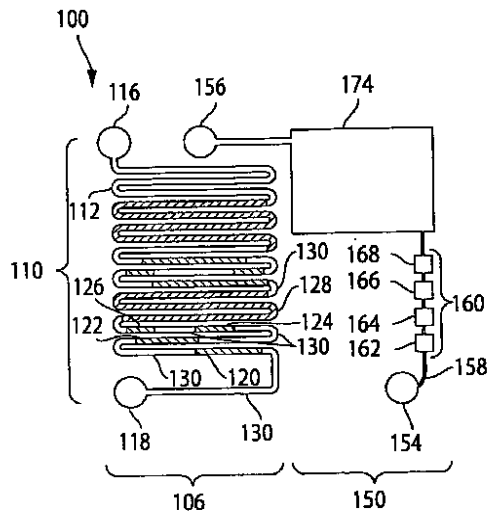


Fig. 3A

【図 3 B】

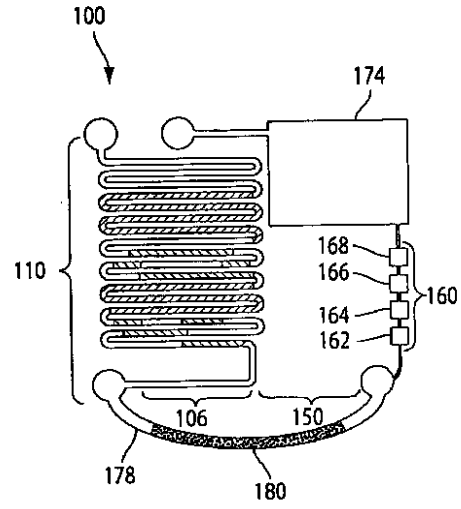


Fig. 3B

【図 3 C】

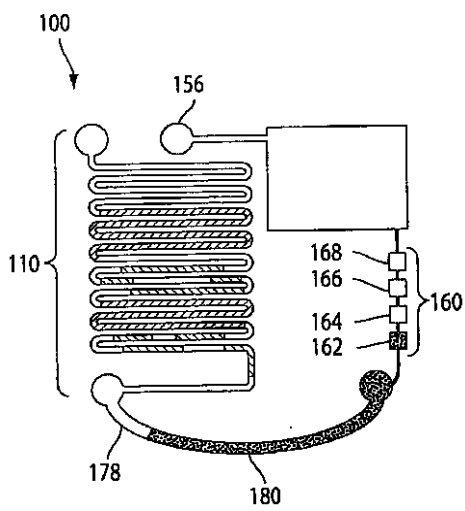


Fig. 3C

【図 3 D】

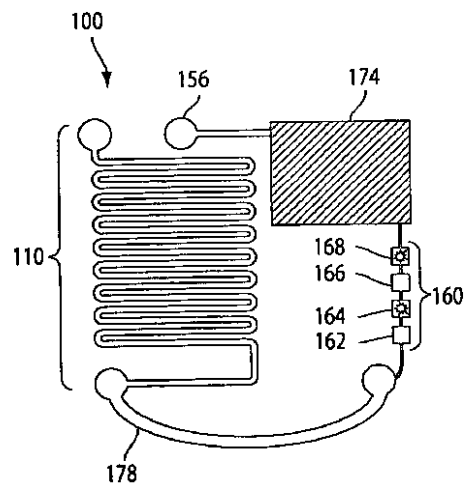


Fig. 3D

【 図 4 A 】

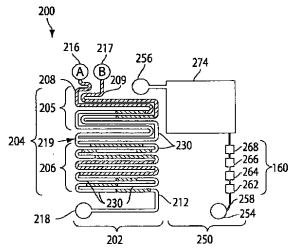


Fig. 4A

【 図 4 B 】

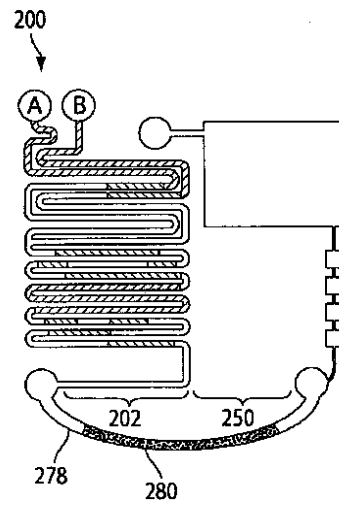


Fig. 4B

【 図 4 C 】

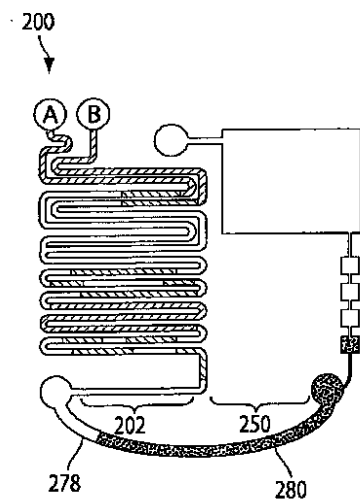


Fig. 4C

【 図 4 D 】

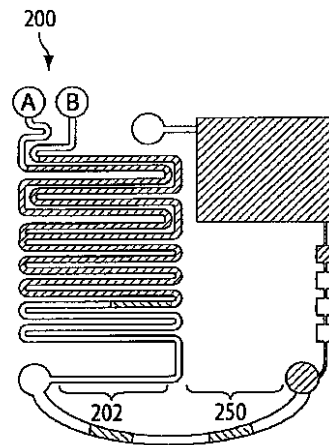


Fig. 4D

【図 5 A】

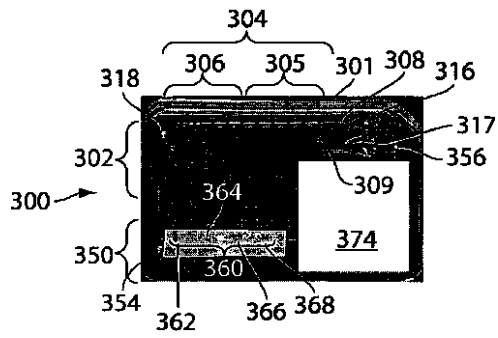


Fig. 5A

【図 5 B】

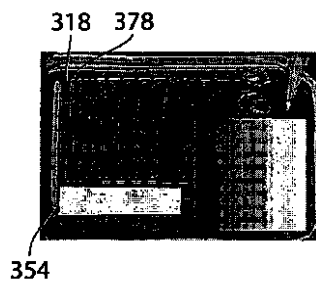


Fig. 5B

【図 5 E】



Fig. 5E

【図 5 F】

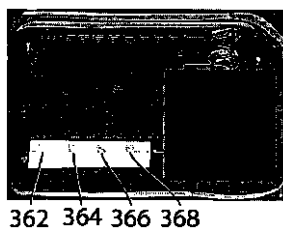


Fig. 5F

【図 5 C】

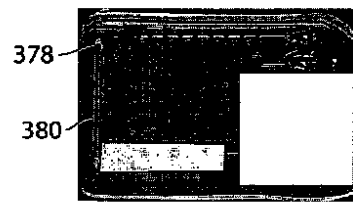


Fig. 5C

【図 5 D】

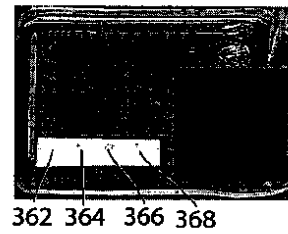


Fig. 5D

【図 6】

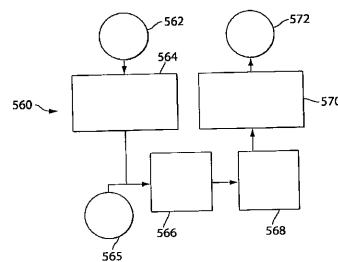


Fig. 6

【図 7 A】

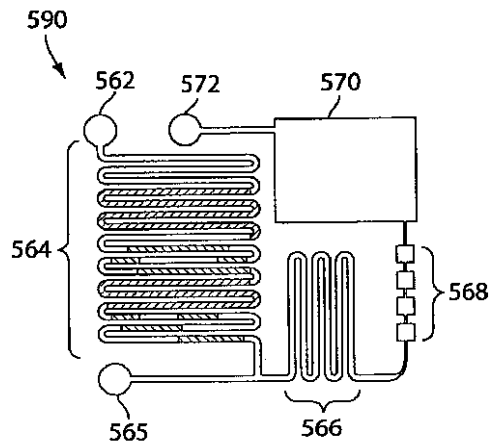


Fig. 7A

【図 7 B】

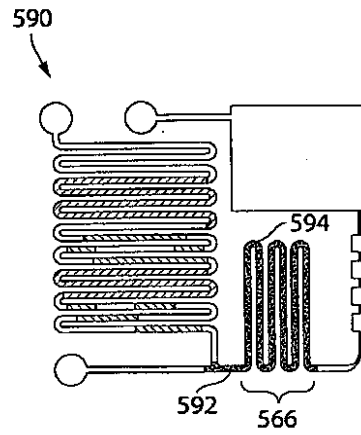


Fig. 7B

【図 7 C】

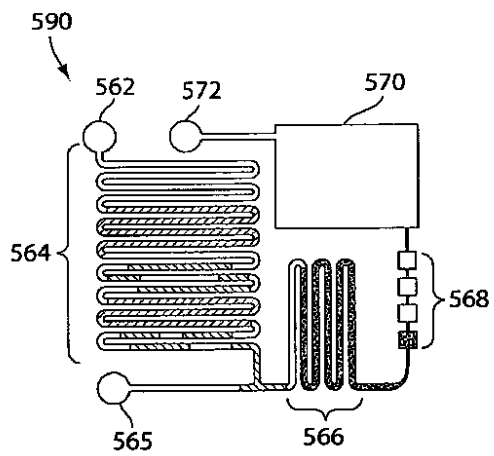


Fig. 7C

【図 7 D】

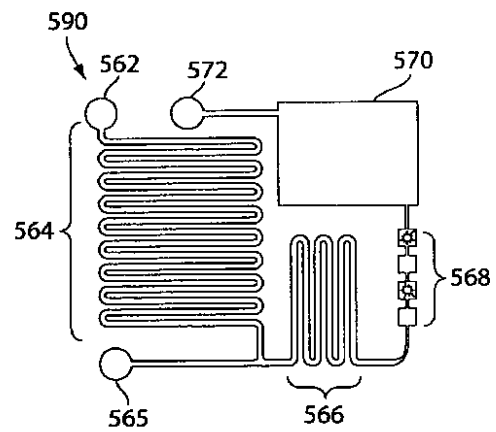


Fig. 7D

【図 8 A】

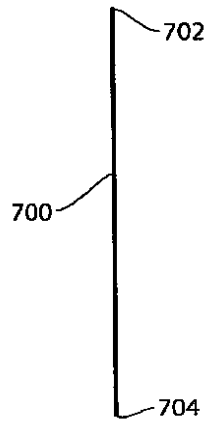


Fig. 8A

【図 8 B】

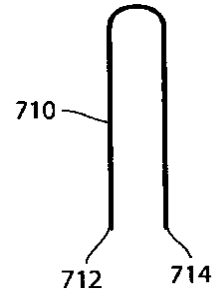


Fig. 8B

【図 8 C】

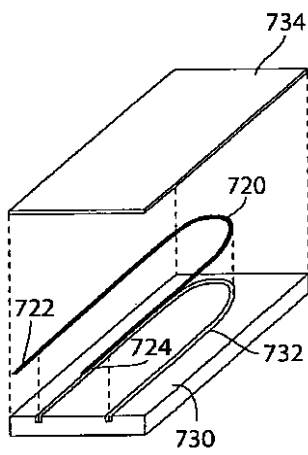


Fig. 8C

【図 8 D】

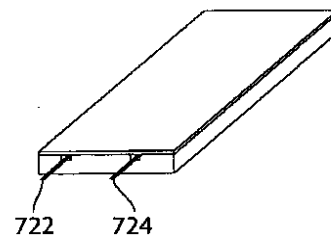


Fig. 8D

【図 9 A】

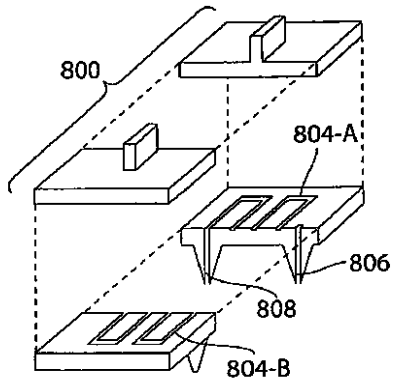


Fig. 9A

【図 9 B】

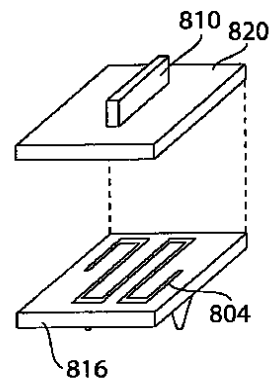


Fig. 9B

【図 9 C】

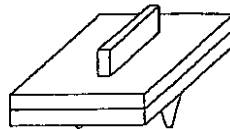


Fig. 9C

【図 9 D】

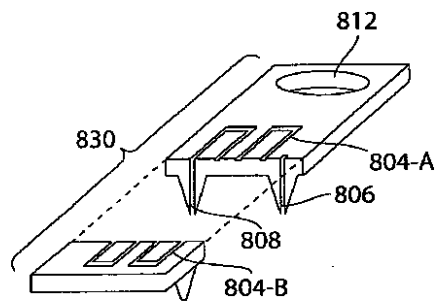


Fig. 9D

【図 9 E】

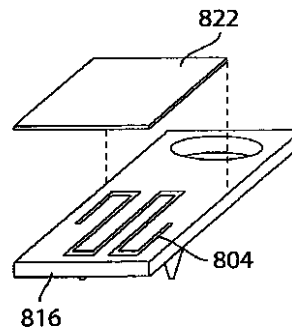


Fig. 9E

【図 9 F】

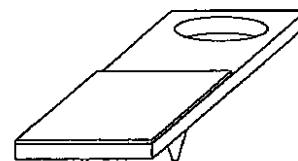


Fig. 9F

【図 10 A】

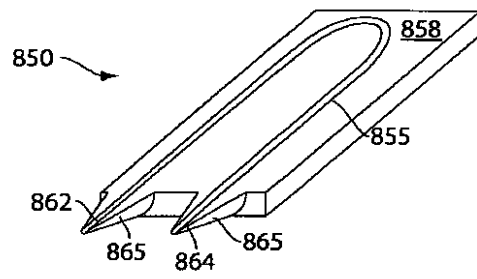


Fig 10A

【図 10 B】

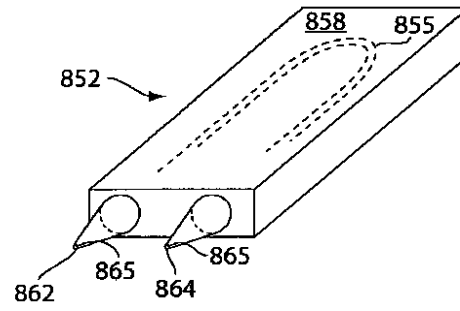


Fig 10B

【図 11 A】

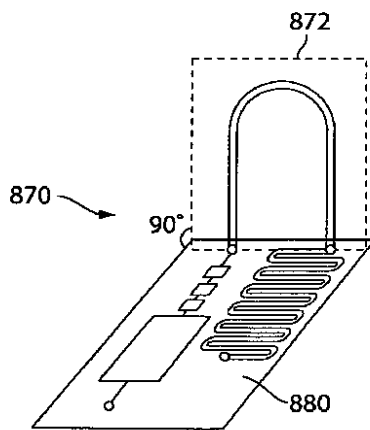


Fig 11A

【図 11 B】

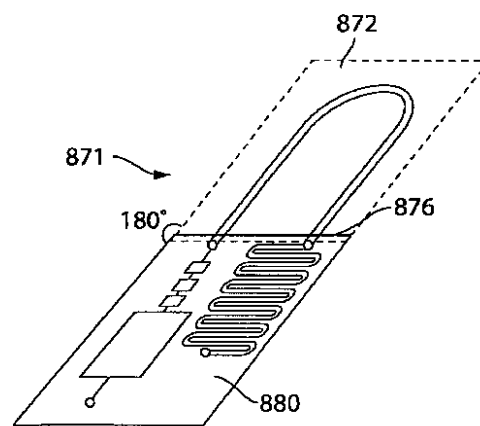


Fig 11B

【図 12 A】

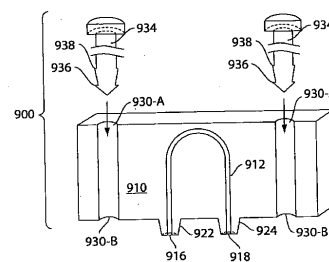


Fig. 12A

【図 12 B】

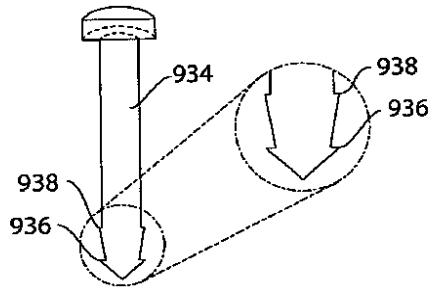


Fig. 12B

【図 12 C】

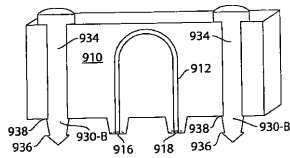


Fig. 12C

【図 12 D】

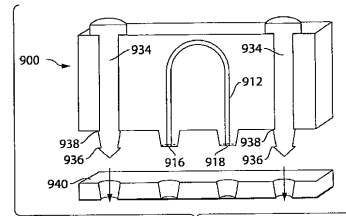


Fig. 12D

【図 12 E】

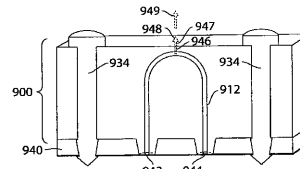


Fig. 12E

【図 13】

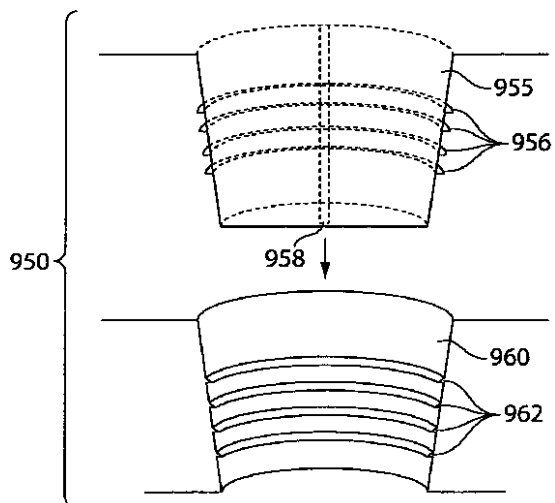


Fig. 13

【図 14 A】

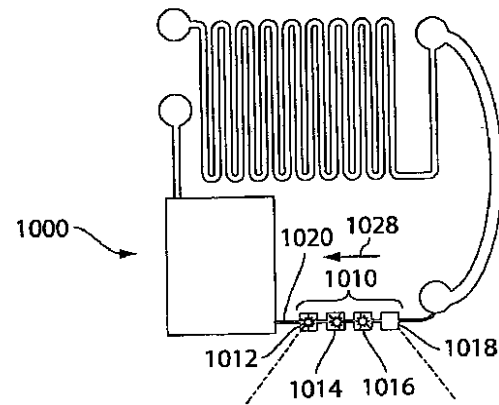


FIG. 14A

【図 14 B】

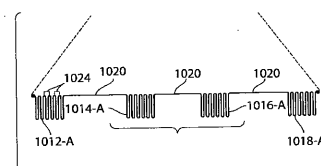
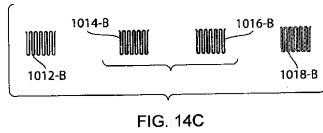
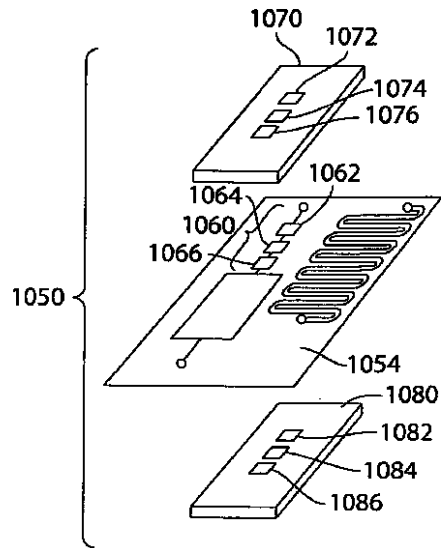


FIG. 14B

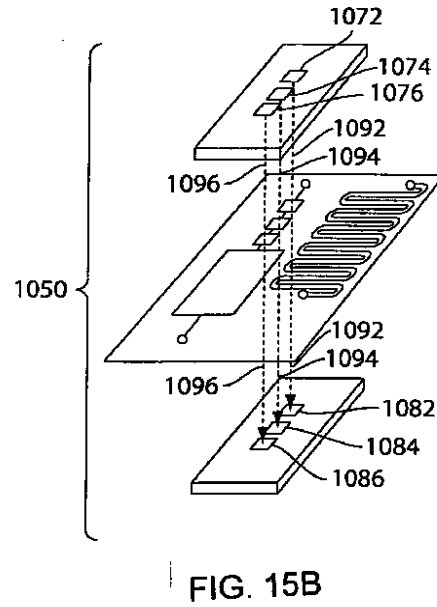
【図 14 C】



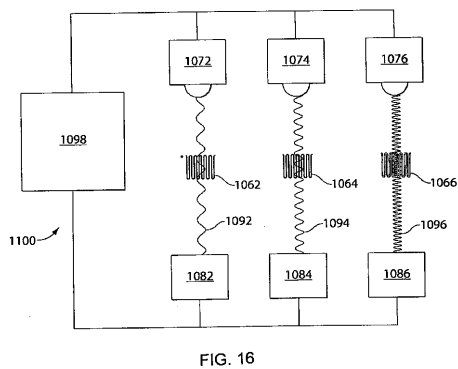
【図 15 A】



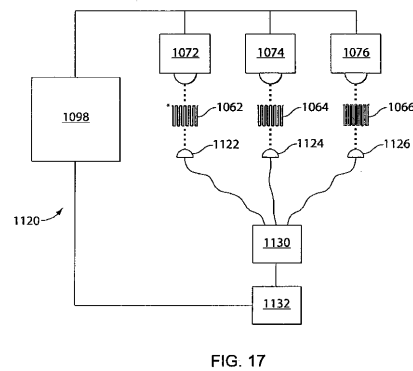
【図 15 B】



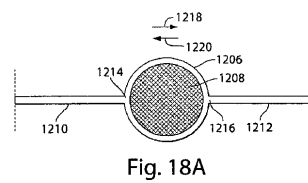
【図 16】



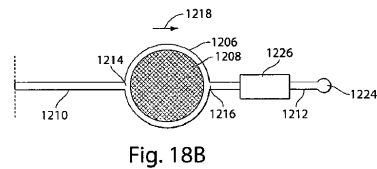
【図 17】



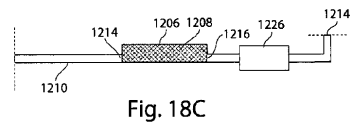
【図 18 A】



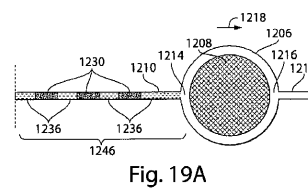
【図 18 B】



【図 18 C】



【図 19 A】



【図 19 B】

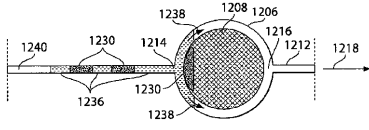


Fig. 19B

【図 19 C】

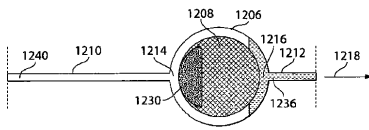


Fig. 19C

【図 20 A】

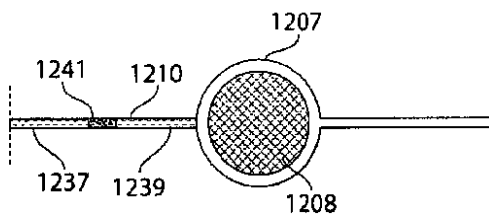


Fig. 20A

【図 20 D】

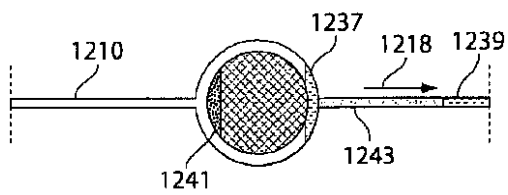


Fig. 20D

【図 20 E】

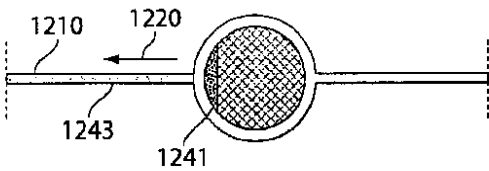


Fig. 20E

【図 20 B】

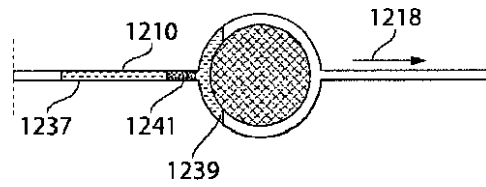


Fig. 20B

【図 20 C】

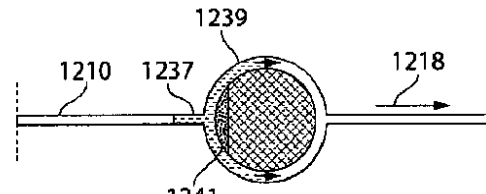


Fig. 20C

【図 21 A】

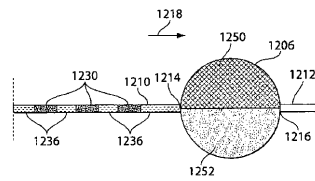


Fig. 21A

【図 21 B】

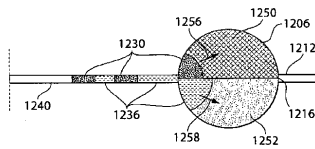


Fig. 21B

【図 22 A】

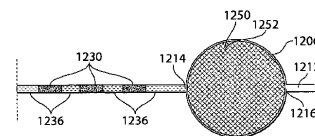


Fig. 22A

【図 2 2 B】

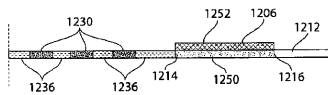


Fig. 22B

【図 2 2 C】

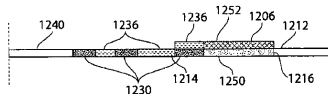


Fig. 22C

【図 2 3 A】

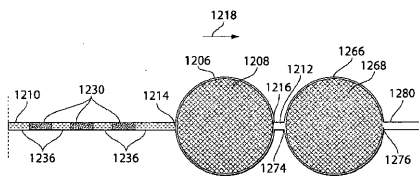


Fig. 23A

【図 2 3 B】

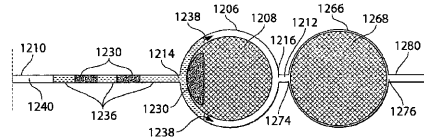


Fig. 23B

【図 2 3 C】

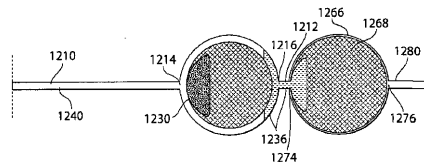


Fig. 23C

【図 2 4 A】

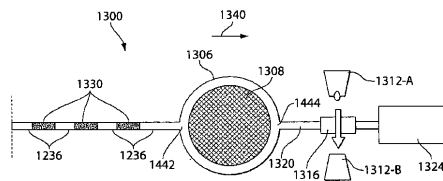


Fig. 24A

【図 2 4 B】

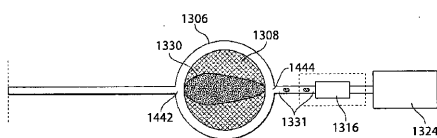


Fig. 24B

【図 2 5 B】

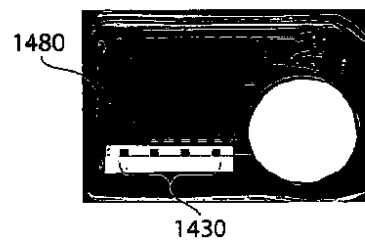


Fig. 25B

【図 2 5 A】

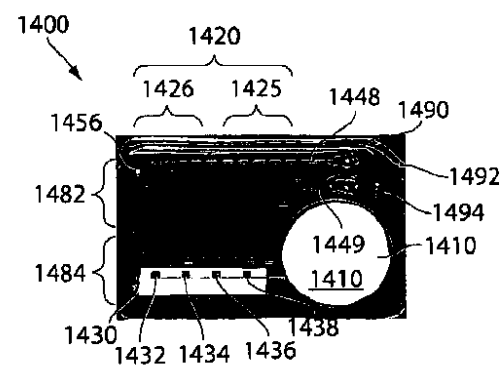


Fig. 25A

【図 2 5 C】

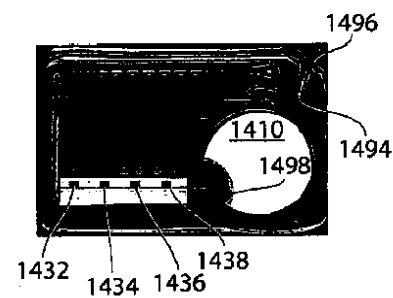


Fig. 25C

【図 25 D】

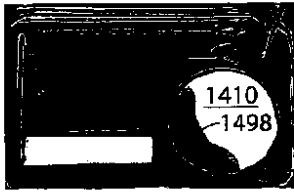


Fig. 25D

【図 25 F】

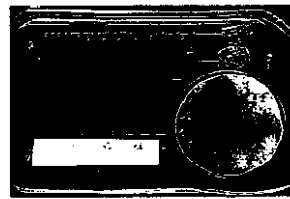


Fig. 25F

【図 25 E】

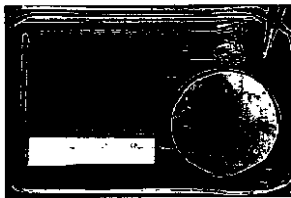


Fig. 25E

フロントページの続き

(74)代理人 100132252

弁理士 吉田 環

(72)発明者 リンダー, ピンセント

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02140, ケンブリッジ, ウォールナット アベニュー 8

(72)発明者 スタインミラー, デイビッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, ウォーカー コート 2
ナンバー1

(72)発明者 テイラー, ジェイソン

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 03087, ウィンダム, フェイス ロード 15

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 国際公開第2006/101851(WO, A1)

特開平03-223674(JP, A)

特表平01-502526(JP, A)

特開2006-329901(JP, A)

特表平03-501160(JP, A)

特表2008-538077(JP, A)

特開2007-051881(JP, A)

特開2005-003637(JP, A)

特表2007-524851(JP, A)

米国特許出願公開第2003/0185713(US, A1)

特表平06-509424(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00-37/00