

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2002-510392(P2002-510392A)

【公表日】平成14年4月2日(2002.4.2)

【出願番号】特願平11-504482

【国際特許分類第7版】

G 0 1 N 33/52

G 0 1 N 31/22

【F I】

G 0 1 N 33/52 B

G 0 1 N 31/22 1 2 1 G

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月8日(2005.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成17年 6月 8日

特許庁長官 小川 洋 殿

1 事件の表示

平成11年 特許願 第504482号

2 補正をする者

名 称 ロシェ ダイアグノスティックス オペレイションズ
インコーポレイテッド

3 代 理 人

住 所 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
霞山ビルディング7階 電話(3581)2241番(代表)

氏 名 (7205) 弁理士 杉 村 興 作



4 補正対象書類名 請求の範囲、明細書

5 補正対象項目名 請求の範囲、明細書

6 補正の内容 別紙の通り



明 細 書

1. 発明の名称 体液内分析物測定装置

2. 特許請求の範囲

1. 流体における分析物の存在又は濃度を検査するための検査細条において、
支持部材と、
支持部材の第1側面に配置した拡散層と、
前記拡散層上に設け、目標分析物のために選択した試薬を有する試薬層と、
前記支持部材に設けた開孔を経て前記拡散層と連通するよう前記支持部材の反対側に設けた毛細管チューブと
を具え、これにより、前記毛細管チューブ内に導入した分析物を含有する流体を前記毛細管チューブ及び前記拡散層を経て通過させ、前記試薬に接触させるようにしたことを特徴とする検査細条。
2. 前記拡散層上に設けるキャリヤ層であつて前記拡散層側とは反対側の前記試薬層の他方の側面に配置したキャリヤ層と、及び
前記キャリヤ層に設け、前記試薬の示度を観測又は測定するための開孔と
を設けた請求項1記載の検査細条。
3. 流体が前記毛細管を通過するとき、空気を排除するため前記拡散層又は試薬層に連通するよう前記支持部材に通気口を設けた請求項1記載の検査細条。
4. 流体が前記毛細管を通過するとき、空気を排除するため前記拡散層又は試薬層に連通するよう前記キャリヤ層に通気口を設けた請求項2記載の検査細条。
5. 前記毛細管チューブに、この毛細管チューブの予め選択したポイントにおいて液体の存在を電気的に検出するセンサを設けた請求項1記載の検査細条。
6. 前記毛細管チューブに連通する前記前記拡散層及び試薬層を所定容積に限定するバリヤ部材を設けた請求項2記載の検査細条。
7. 前記支持部材の表面に対して約15°～90°の範囲の角度に毛細管チューブを位置決めした請求項1記載の検査細条。
8. 前記毛細管チューブと前記試薬層との間に配置して前記毛細管チューブから前記試薬層に通過する液体から懸濁固体相材料を分離するフィルタ層を設けた請求項1記載の検査細条。

9. 前記支持部材に、前記拡散層と前記試薬層を収容する窪んだ領域を設けた請求項1記載の検査細条。

10. 分析物の存在又は濃度を検査する流体検査方法において、

支持部材と、

支持部材の第1側面に配置した拡散層と、

前記拡散層上に設け、目標分析物のために選択した試薬を有する試薬層と、

前記支持部材に設けた開孔を経て前記拡散層と連通するよう前記支持部材の反対側に設けた毛細管チューブと

を具え、これにより、前記毛細管チューブ内に導入した分析物を含有する流体を前記毛細管チューブ及び前記拡散層を経て通過させ、前記試薬に接触させるようにした検査細条を準備し、

分析物を含有する十分な量を前記毛細管チューブに導入して前記試薬層に通過させ、及び

前記試薬の示度を観測又は測定する

ことよりなることを特徴とする流体検査方法。

11. 流体内の分析物の存在又は濃度を検査するための検査細条を形成する方法において、

支持部材の一方の側面に位置決めしあつ前記支持部材の開孔を経て前記支持部材の他方の側面に連通する毛細管チューブを支持部材に設け、

前記支持部材の前記他方の側面に配置しあつ前記支持部材の前記開孔に連通する拡散層を取り付け、及び

前記拡散層に試薬層を取り付ける
ことを特徴とする検査細条形成方法。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明は、液状の人体流体、例えば、全血液中の化学的又は生化学的成分（分析物）の検査装置及び測定方法に関するものである。特に、本発明は、機器を使用して分析物の存在及び／又は濃度を測定する乾式試薬を有する検査細条に関するものである。

発明の背景

液状試料例えは、全血又は尿内の分析物の存在及び量を計算する多数の装置が開発されてきた。過去30年間の特許及び技術文献は、乾式試薬システム即ち、湿式化学成分を吸収剤又は吸水性媒体に吸収させ、乾燥し、後に検査試料からの流体によって復元させるシステムを含む試薬細条を利用する発明に満ちている。試薬細条は、細条に供給される生化学的流体内の特定の分析物の存在又は濃度に基づいて色が変化するインジケータを有する。これらの細条は色規準を参照することによる視覚的な、又は所定の色を検出するよう較正された又はプログラムされた機器による比色計的な読み取りを行う。これら細条のうちの若干は還元化学を使用するが、より多くのものは、酸化染料又は染料結合体を含む。細条の若干は、グルコース（ぶどう糖）をグルコン酸及び過酸化水素に酸化することができる酵素例えは、グルコース酸化酵素を含む。更に、酸化可能染料及び過酸化水素活性を有する物質を含み、過酸化水素の存在により酸化可能染料の酸化を選択的に触発することができるようしている（例えは、フィリップス氏等の米国特許第4,935,346号参照）。血液グルコースを検査するのに使用することの他に、これらの装置の実施例は、全血中のコレステロール、トリグリセリド、カルシウム、又はアルブミンの検査、及び尿中の蛋白、ケトン、アルブミン、グルコースの検査も含まれる。

酵素を基剤とする成分を組み込んだ乾式化学試薬細条は、血中グルコース濃度を測定するため数百万人もの糖尿病患者によって毎日使用されている。N I Hが後援している研究、「糖尿病合併症及び対照実験（Diabetes Complications and Control Trial）」は、血中グルコースレベルを注意深くコントロールすることによって糖尿病患者の深刻な合併症例えは、視力喪失及び腎臓障害の発生を大幅に減少することができることを実証している。多くの糖尿病患者は、食餌療法又は薬物治療に対する適正な調整を行うため、定期的に休養しなくてはならない。従って、糖尿病患者は、グルコース測定のための迅速、低価格、及び正確な試薬細条を得ることは特に重要である。検査細条における乾式化学試薬システムの実施例は、簡単であるが有効な分析実施要綱である。

今まで開発された製品において実施されている技術は、エンドユーザー及び

／又は製造業者の視点から若干の制限がある。計器に投入する比色計用細条は、比色計を汚染する恐れがある。更に、関節炎又は視覚障害を有する多くの患者は、指に滲ませた血液の液滴を比色計の細条上に小さい滴下スポットとして付着させるのは困難である。比色計から細条を外し、試料を細条上に滴下し、次に比色計に挿入することも汚染の原因となる。電気化学的細条は汚染発生に対して対策はしてあるが、製造上の困難さ及びコストの点で難点がある。

従って、現在入手しうる検査システムの制限の若干を克服する要求はある。アダムス氏等の米国特許第3, 092, 465号、マスト氏の米国特許第3, 298, 789号、及びレイ氏等の米国特許第3, 630, 957号は、生化学的試料におけるグルコースの比色測定のための標準となっている基本試薬システムについて記載している。これらの特許は、吸水性マトリックス上にフィルム層又は半透過性コーティングを形成し、例えば、赤血球のような大きめの粒子を保留し、流体を吸水性マトリックス内に浸透させる。この手法は、マトリックスに形成された染色カラーの示度に対する目視又は機器による読み取りを可能にするため洗浄したり、拭き取ったりすることによって赤血球を除去する必要がある。

ストーン氏の米国特許第3, 607, 093号には、溶液は透過性を示すが、赤血球のような固体及びタンパク質のような高分子には非透過性を示すスキンを有する血液検査用薄膜が記載されている。この薄膜は、スキンから検査表示に至るには、血液試料を付着させ、次にスキンから赤血球を拭き取ることによって使用するように記載されている。

フェッター氏の米国特許第3, 552, 928号には、血液分離を行う分離剤として或る水溶性塩基及びアミノ酸を試薬形成体に使用することが記載されている。しかし、赤血球のような固体の大部分が生物学的流体から除去されると、検査サイトで背景色がすくなくなるため、検査試薬によって生ずる色彩変化を分かれにくくなる。

フィリップス氏等の米国特許第4, 935, 346号には、全血試料を装置に供給し、試料の色付き成分の存在で示度表示が展開されるシステムが記載されている。示度表示における色の測定は、2個の明確に異なる波長で色付き血液成分の存在からの干渉を排除する。

ターミネロ氏等の米国特許第4, 774, 192号には、マトリックスを試料中の赤血球を濾過するために使用する非対称材料により形成する。この非対称材料は、一方の側面から他方の側面まで密度勾配があり、流体から赤血球を徐々に分離する。

カステイノ氏等の米国特許第5, 456, 835号には、ポリプロピレン繊維及びポリエーテルスルフォン繊維のようなリガンド（配位子）変化重合体フィルムによって形成したフィルタを使用することが記載されている。

ボーゲル氏等の米国特許第4, 477, 575号には、材料の厚さによって血液分離を行うガラス繊維材料を使用することが記載されている。血液はガラス繊維の一方の側面に供給し、他方の側面から流入物を流出させる。この流体を分析物の検出を行う他の層に機器する。

マチヨー氏等の米国特許第5, 451, 350号には、試料流体をマルチゾーン検査装置に分配する吸収チャンネルを使用することが記載されている。チャルトン氏等の米国特許第5, 208, 163号には、血液を装置の種々のチャンバに分配する毛細管チャンネルを使用することが記載されている。

上述の特許は参考のために本明細書に記載した。

上述の参考文献の従来技術の装置及び方法は、血液分析の有効性に程度にばらつきがあり、また複雑性及びコストの点でもばらつきがある。

本発明の目的は、従来技術の装置に比べて性能を改善し、またコスト及び複雑性を減少する改良した装置及び方法を得るにある。

本発明の他の目的は、試料採取及び投入が容易であり、かつ製造が容易な検査細条を得るにある。

本発明の他の目的は、患者が指先以外の「非慣習的な」人体部位を使用して体液試料を採取することができる検査用形態を得るにある。

更に、本発明の他の目的は、分析を行うのに使用する体液の量を制限することによって微量滴定する手段を得るにある。

更に、本発明の他の目的は、計量した体液を検査領域に移送する手段を得るにある。

更に、本発明の他の目的は、電子計器によって読み取るよう使用して1個又は

それ以上の分析物のため体液を分析することができる乾式化学試薬を有する検査細条を得るにある。

上述の目的及び他の目的は以下に説明する本発明による装置、方法及びシステムによって達成することができる。

発明の開示

本発明の一つは、多孔質マトリックスを使用することによって分析物の存在又は濃度を測定するため体液を検査する方法である。1997年10月16日に発行された国際特許出願公開第WO 97/38126号には、微細多孔質マトリックス材料を使用し、本発明における使用に適当な微量滴定のコンセプトが記載されており、この国際特許を参考のために本明細書で記載した。

本発明の他の発明は、計器の汚染の問題を排除し、簡単な構造の比色計用デザインにより製造の困難さ及び製造コストを大幅に減少する体液を含有する装置である。

本発明の好適な実施例においては、装置は、体液試料を採取し、この採取体液試料を分析用試薬薄膜に付着させる毛細管システムにより構成する。試料を採取する毛細管チューブを使用することによって、患者は指以外部位から試料を採取することができ、従って、体液試料を抽出することが可能なサンプリング部位の数が増大する。この装置は、親水性毛細管の芯材又は拡散材料に連通する親水性毛細管チューブにより構成し、この拡散材料を吸収性試薬薄膜に連通させる。試薬薄膜は分析物の存在又は濃度を示すことができる示度試薬システムをしみ込ませる。

本発明の更に他の発明は、試料の容積を制限する微量滴定のコンセプトを使用し、従って、検査の精度を向上することである。毛細管芯材及び／又は薄膜は射出成形した毛細管及びハンドルで境界を限定し、これにより、試料の吸収のための容積を限定する。ユーザーは、毛細管チューブを試料に連通させることによって血液試料を毛細管に供給し、またチューブを伝わって薄膜を濡らす。流体は毛細管拡散層／フィルタから薄膜に通過する。検査をしている分析物の存在／濃度の読み取り又は測定は、薄膜に含浸させた試薬の反射率の変化を検出することによって行う。マトリックス部材における適正な乾式化学反応システムを有する本

発明による装置の実施例は、電子計器で読み取り又は測定できる検査細条に使用する。

本発明の一つの発明は、流体における分析物の存在又は濃度を検査するための検査細条において、支持部材と、支持部材の第1側面に配置した拡散層と、前記拡散層上に設け、目標分析物のために選択した試薬を有する試薬層と、前記支持部材に設けた開孔を経て前記拡散層と連通するよう前記支持部材の反対側に設けた毛細管チューブとを具え、これにより、前記毛細管チューブ内に導入した分析物を含有する流体を前記毛細管チューブ及び前記拡散層を経て通過させ、前記試薬に接触させるようにしたことを特徴とする。隨意に、この細条は、前記拡散層上に設けるキャリヤ層であって前記拡散層側とは反対側の前記試薬層の他方の側面に配置したキャリヤ層と、及び前記キャリヤ層に設け、前記試薬の示度を観測又は測定するための開孔とを設ける。

本発明の他の発明は、分析物の存在又は濃度を検査する流体検査方法において、支持部材と、支持部材の第1側面に配置した拡散層と、前記拡散層上に設け、目標分析物のために選択した試薬を有する試薬層と、前記支持部材に設けた開孔を経て前記拡散層と連通するよう前記支持部材の反対側に設けた毛細管チューブとを具え、これにより、前記毛細管チューブ内に導入した分析物を含有する流体を前記毛細管チューブ及び前記拡散層を経て通過させ、前記試薬に接触させるようにした検査細条を準備し、分析物を含有する十分な量を前記毛細管チューブに導入して前記試薬層に通過させ、及び前記試薬の示度を観測又は測定することとなることを特徴とする。

更に本発明の他の発明は、流体内の分析物の存在又は濃度を検査するための検査細条を形成する方法において、支持部材の一方の側面に位置決めしつつ前記支持部材の開孔を経て前記支持部材の他方の側面に連通する毛細管チューブを支持部材に設け、前記支持部材の前記他方の側面に配置しつつ前記支持部材の前記開孔に連通する拡散層を取り付け、及び前記拡散層に試薬層を取り付けることを特徴とする。この方法は、隨意に、前記拡散層側とは反対側で前記試薬層にキャリヤ層設け、及び前記キャリヤ層に前記試薬層の示度を観察又は測定する開孔を設ける。好適には、この方法は、前記キャリヤ層、前記試薬層、及び前記拡散層を

予め組み立て、及びこの予め組み立てた層を前記支持部材に取り付ける。

上述したところは、本発明による装置及び方法の上位概念的特徴を述べた。これらの装置及び方法を以下に添付図面につき詳細に説明する。

本発明装置は以前に入手できた大部分の装置よりも、一層簡単で、製作するのが一層容易で、安価である。糖尿病を管理するため、一日に何回も行われる血糖値検査に依存する糖尿病患者にとって、装置の使用が簡単であることは特に重要である。多くの糖尿病患者にとって、血糖値を監視することに関連する費用も、特に、収入が一定している高齢者の糖尿病患者にとって重要である。ここに開示する本発明の実施例に基づく種々の形態、及び種々の使用方法は糖尿病患者にとって、一層、価格的に有利である。この使用が容易なこと、及び血液試料を採取する能力は血液試料を抽出する身体の慣例の位置以外の位置を使用する手段を提供する。これにより、患者は血液試料採取位置として、常に指先を使用する必要を無くする。これ等の装置の便利さは推薦された検査の規定の手順に従順に従う患者数を容易に増大させ、糖尿病患者の全体の健康を向上させることになる。

ここに、基本的に血液を参照して説明するが、本発明の種々の実施例を利用して、尿、唾液等の血液以外の流体を分析することができる。本発明に使用する膜はポリエーテルスルホンポリマが好適であり、このポリマ材料は Gelman 膜のように、注型して、一侧に微孔質のスキン、他側に多孔性マトリックスを本来的に有するようにしたものである。しかし、マトリックスの一側に微孔質の遮断層フィルムを積層することによって、マトリックスの一側に必要な遮断層を形成して、一侧には遮断層スキンが無く、均一な多孔性を有するマトリックス層、又は膜も採用することができる。

本発明は微小滴定容積制御を行っても、行わなくとも乾燥化学試薬システムを使用する種々の機構を提供する。乾燥化学成分、及び微小滴定の原理は以下に説明するが、上に援用した国際公開番号第 97/38126 に記載されており、次に説明する装置の実施例とは独立したものである。

本発明においては、検査区域の幾何学形状を制御する好適な方法は毛管心部、又は展開層、及び膜、又は試薬層を成型部分に型押しし、即ち圧縮し、毛管心部、及び膜の一部を成型部分に開口させ、検査区域は圧縮しないままにする。この成

型部分は毛管、支持部材、任意のハンドル、及び好適には毛管心部、及び膜を収容する成型された凹形区域を具える。この圧縮された区域を 3-M 等級 415 アクリル圧力検知接着剤のような接着剤によって、成型部分に緊締し、両側を完全に接合した検査区域を生ぜしめ、この区域の外の流れを防止する。膜、又は試薬層検査区域への試料の進入の唯一の方法は毛管、及び毛管心部、又は展開層を通じて行われる。毛管心部、及び膜と一緒に押圧することにより、毛管心部、及び膜を成型部分に型押しし、毛管心部、及び膜の一部をガスケット開口内に押圧し、ガスケット開口外の材料を圧縮することにより、この材料を変形させ、圧縮された部分内の厚さを 80%～90%だけ減少させる。

成型部分内の毛管を通じて、流体試料は毛管心部、及び膜の微小滴定帯域に入る。本発明装置の構造から明らかのように、血液試料、又は身体の流体試料は、入手できる血液、又は流体に毛管の突出端を接触させることによって、使用者によって、捕集される。このようにして、使用者は身体上の任意の希望する位置で血液試料を生ぜしめることができ、次に、この血液試料に毛管を接触させることにより、この血液試料を集める。本発明は、使用者が血液の液滴、又は身体の流体の液滴を形成し、この液滴をストリップ上に、又は孔、又は開口内に、この液滴を落下させ、又は設置する必要を無くすることができる。更に、本発明は血液試料、又は身体の流体の検査試料を適切な容積にするように懸念する事がない。使用者が本発明装置の毛管を血液、又は流体の液滴に接触させる時、本発明は適切な量の試料を充填し、充填を停止する。使用者が残っている過剰な血液、又は流体と、完全に湿潤した毛管端部とを見ることができる限り、使用者は十分な試料が装置内に採取されたと確信することができる。本発明装置の毛管は身体に接触するが、この装置が一回だけの使用であり、廃棄できる性質のため、他の装置が汚染されることは無く、毛管の反対側を読み取るメタのため、メタの汚染も無くすることができる。

毛管の内径に湿潤剤を加え、血液の流れを容易にしてもよい。高分子量重合体油は湿潤剤として良好に作用する。好適な材料は United Chemical Technologies からのジメチルシロキサン部品番号 PS073 である。型押しした親水性印刷インキである BSI Corporation 社の Photolink (商標名) の親水性表面処理によって、

又はセルロース系射出成型部片を使用することによって、同一の効果を達成することができる。これ等の材料は同じように良く作用する。

検査試薬を含浸させる前、含浸中、又は含浸後、試薬層膜、及び／又は毛管心部展開層に分離剤を含浸させることができる。全体の血液を赤血球細胞と、比較的透明な流体とに分離するためのマトリックスの能力を増大するように、特定の化合物を選択する。前に説明したように、好適なマトリックス材料は Gelman 社からの微孔質ポリエーテルスルホン、及びセルロース、及びガラス材料である Ahlstrom 1281 又は Ahlstrom 1660 から成る。

膜、又は毛管心部に含浸できく展開剤はポリビニルスルホン酸(PVSA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリスチレンスルホン酸(PSSA)、ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel の商標名で市販)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリアクリル酸(PAA)、水溶性塩、シトарат、ホルメート、スルフェート、アミノ酸、くえん酸、フィチン酸、リンゴ酸から選択される。その化学的な成分には全体の血液を赤血球細胞と、比較的透明な流体とに分離するのを助ける同等の材料を包含する。

表示試薬混合物は検体の存在を検出し得ることが必要である。一般に、検体は特定のオキシダーゼと反応し、過酸化水素を発生する。この強力な酸化物質は指示薬と反応し、着色最終製品を生ずる。オキシダーゼ酵素はグルコースオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、ウリカーゼ、アルコールオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、又はグリセロ磷酸塩オキシダーゼの内の一つである。例として、及び好適な実施例は配合として、グルコースオキシダーゼを有するが、他のオキシダーゼ酵素を利用するためには必要な配合の変化は当業者には明らかである。微孔性膜（ポリエーテルスルホン）にコーティングを行う時、好適な発色を生ずる指示薬は 3,3-ジメチルアミノ安息香酸(DMAB)を組み合わせた 3-メチル-2-ベンゾチアゾールヒドラゾンヒドラクロライド(MBVTH)、3,5-ジクロロ-2-ハイドロキシベンゼンスルホン酸(DCHBS)、4-アミノアンチピリン(4-AAP)(4mg/ml)及び 5-オキソ-1-(p-スルホフェニル)-2-ピロゾリン-3-カルボキリル酸(OPSP)、4-AAP 及び n-(m-トリル)-ジエタノールアミン(NDA)、2,2' - アジン-ジ(3-エチルベンジアゾリン)スルホン酸(ABTS)、4AAP(4mg/ml)及び 4-メトキシナフト

ール、ピロガロールレッド (PGR)、プロモピロガロールレッド(BPR) 、アシッドグリーン 25(AG)、MBTH 及び8-アニリン- ナフタレンスルホネート(ANS), 又はN-(3- スルホプロピル) アニリン及びMBTH、又はその他既知の通常の種々の検体用染料システムから選択される。

上述の試薬はメータによって読み取ることができる化学物質を生ずる。分離試薬、表示試薬、オキシダーゼ酵素、ペルオキシダーゼ酵素、ヘマトクリット調整剤、緩衝剤、及び染料システムと共にキレート化剤は試薬層を形成する膜マトリックスに含浸させる。

試験結果の精度に影響を及ぼすヘマトクリット値の結果は試験装置 1 個について、実質的に 1 個である。本発明の次の実施例は全体の血液のヘマトクリット値の変化を補正するために使用することができる。付加的なセンサを加えて、機器を設計することができる。これ等のセンサは電気接点、又は光源、及びアナログ信号発振回路、又はアナログ信号調整回路に接続した信号受信部（センサ）にすることができる。これ等の付加的センサを具体化して、一方のセンサは毛管のチャネルの始めを、他方のセンサはチャネルの終わりを検査して、検査装置の毛管を検査することができる。全血液を毛管に加える。両センサ間に血液が移動する際、全血液の流入する流れのタイミングを定める。血液が毛管の全長を移動する時間は血液のヘマトクリット値の表示である。この情報を使用して、ヘマトクリットケベルによって生ずる機器の誤った読みのずれを補正する。

ここに開示する本発明の種々の態様は図面、及び次の説明によって明らかである。

図 1 に毛管テストストリップ 1 を示し、この毛管テストストリップ 1 は 5 個の構成部分から成る。第 1 の部分は射出成型毛管 2 と、支持部材 3 とであって、この支持部材 3 は毛管 2 と、ハンドル部 15 と、通気孔 8、9 と、溝孔、又は凹所 16 とを具える。第 2 の構成部分は展開層、又はフィルタ層 4 であって、膜、又は試薬層 5 に連通する。この試薬層膜 5 は接着層 7 によって支持層 6 に取り付けられている。

図 2 は射出成型された毛管 2 と、支持部材 3 との詳細な斜視図であって、支持部材 3 はそれに成型された毛管 2 と、ハンドル区域 15 と、通気孔 8、9 と、溝

孔 1 6 とを有する。試料は毛管 2 内に灯心を昇るように上昇する。毛管 2 と、支持部材 3 とを成型するのに使用することができる材料はその濡れ性（親水性）について選択する。これ等の材料としてはポリカーボネート、セルロース、及びアルケン酸化物との共重合体として用意されたポリジメチルシロキサンのような湿潤剤を組み合わせ、又は加えたポリカーボネート、セルロースが含まれる。これ等の材料は米国、Bristol, PA の United Chemical Technologies, Inc. によって市販されている。毛管の内径寸法は十分な試料が毛管現象で装置内に吸引されるように選択され、試料流体の形式、及び特定の試料流体の毛管吸引に適切な内側寸法に応じて、0.025mm (0.001 インチ) より小さい値から、2.5mm(0.1 インチ) までの範囲である。

図 3 は展開層、又はフィルタ層 4 を示す。この層は液体試料を装置内に吸引し、試薬層膜 5 まで試料を移送する強力な毛管作用を有する。層 4 の材料は 3 個の有効な目的を達成し得るように選択される。その第 1 は、毛管作用を生じ、毛管内に試料を吸引するのを助けることである。これにより、捕集された試料の管を空にし、試料を試薬層膜 5 上に分散させる。第 2 の機能は、試料のためのフィルタ機構、又は前処理機構である。十分な毛管作用を生ずると立証された材料は、Ahlstrom 1281, 1960、及び 1961 である。これ等の材料は米国 Mt. Holly Springs, PA の Ahlstrom Filtration によって市販されている。展開層 4 の第 3 の利点は明るいフィルタとなることである。即ち、暗い材料を使用するとき光が試薬層膜 5 上に露光するのを防止する。

図 4 は接着層 7 によって支持層 6 に取り付けた試薬層膜 5 を示す。製造中、この半組立体を使用して、膜試薬層 5 を支持し、脆弱な膜 5 の保護を行う。膜 5 は、それに加えられた試薬表示システム混合物を有し、検体の存在、又は濃度を表示する。膜は Pall Gelman Science の Supor200 のポリエステルスルホンが好適である。支持層 6 は厚さ 0.127mm(0.005 インチ) のポリスチレンで作るのが好適である。しかし、膜、又は試薬層 5 は適切な材料で作ることができ、支持層、又は支持材料 6 は広範囲の重合体、又はシート材料で作ることができる。接着剤 7 は膜 5 を支持層 6 に取り付け、上記半組立体を支持部材 3 に取り付けるために使用する。接着剤 7 をまず支持層 6 に加える。支持層 6 が透明でない材料の場合に反

応を見るようにするか、又は検査される検体を十分に検知し、表示するため、加えた試薬システムが酸素に接近することが必要な場合、このストリップにテスト窓 10 を明ける。

図 5 は、試験窓すなわち孔 10 を持つ実施例を説明している反対側から見たキャリヤ層 6 及び皮膜 5 のサブアセンブリを示す図である。

図 6 は、図 2 から図 5 までに示す全コンポネントをばらばらにして、それらをどのように寄せ集めて図 1 のデバイスが形成されるかを示す分解図である。接着剤 7 はキャリヤ層 6 及び皮膜 5 を支持部 3 に着けるのに使われる。

図 7 は、毛細管 5 及び支持部 18 の代替配列を示す図である。支持部 18 はダムすなわち障壁 11 及び 12 を持ち、それらは標本の吸収のために境界を形成する拡散層／フィルタ 4 及び皮膜 5 を変形させるのに使われる。それらの障壁は予め定められた体積測定空間を創造し精確な測定を可能にするマイクロ滴定体積を供給する。この変形は図 8 に示す拡散層／フィルタ 17 を創造する。

図 8 は、障壁 11 及び 12 に合致する形に変形された後の拡散層／フィルタ 17 を示す図である。この層は、エレメント 17 を形成するために試薬層 5 と積層された拡散層 4 をともに含むことができる。或いは障壁 11 と 12 の間に適合するよう試薬層 5 の大きさを更に小さくすることができ、従ってそれは拡散層 4 と共に変形されることはない。

図 9 は、上述の用途のために毛細管の中へ成形されたセンサー 19 及び 20 を持つ毛細管試験ストリップを示す図である。

一般的には、図 6 に示すような皮膜素材すなわち試薬層 5 は、その厚さが通常は約 0.003" ないし 0.007" の範囲にある。多くの試験デバイスでは約 0.004" ないし 0.005" の厚さが好適である。図 6 に示すキャリヤ層 6 は、大抵の応用分野で約 0.005" から約 0.012" の厚さを持つ重合体ストリップを通常は持つであろう、そして用いられる重合体ストリップのタイプに依存して約 0.007" ないし 0.008" の厚さが好適である。キャリヤ層 6 は透明な層が好適で、それによりメーターの汚染の可能性なしにキャリヤ層 6 を通して試薬層 5 がメーターにより読み取られることができる。図 2 の射出成形された毛細管 2 及び支持部 3 もまた、約 0.005" から約 0.020" までの厚さを持つことができ、約 0.010" ないし 0.015"

の厚さが好適である。毛細管2及び支持部3は、単一ユニットとして成形されるのが好適であるが、別々に成形されてから相互に圧着されることもできる。毛細管2は任意の所望の形状すなわち円形、矩形、正方形、橢円形、等々とすることができる、またそれは、所望の量の標本流体をデバイス中へ又は試薬層に注入するのに層4及び5（又は17）と共に機能する限りにおいて、支持部又はストリップの端又は側で管端開口と同じように埋め込まれることから、好適には支持部又はストリップの表面から例えば支持部の表面に対し約15°ないし90°の角度で延びることに至るまでの、支持部又はストリップの中又は上の任意の位置に所在することができる。該毛細管は典型的には長さが0.2"で、約7マイクロリットル(μL)より少ない標本サイズを供給する内径をもつであろうが、それは1μLないし5μLを好適とし、2μLないし4μLを更に好適とし、約3μLを最も好適とする。

当業者は、本発明により組み立てられた試験ストリップの全体の厚さが所望の用途により変動する、ということを認識するであろう。アセンブルされたデバイスの全体の厚さは約0.006"から約0.040"までの範囲であることができる。種々の層を積層することにより得られる強さにより、更に薄く層化した素材が用いられて十分な強度が得られよう。しかし、本発明による試験ストリップの全体の厚さは、十分な量の吸収を供給するために必要且つ所望のマトリクス項の厚さによっても定められるであろう。形は平坦であるには及ばないのであって、製造上の効率のために望ましい他の形、例えば円筒形であってよいし、又はユーザーが取扱に容易な他の形であってもよい。

拡散層／フィルタ17及び皮膜5が圧縮されて図7及び図8におけるような射出成形された毛細管及び支持部18となるときには、約0.005"ないし0.012"の厚さを持つ複合素材は、障壁11及び12で約0.001"又はそれより薄い厚さに圧縮され、それは典型的には約0.0005"より薄いのが好適である。同時に体積測定開口に突き出ているマトリクス層の部分は当初の全厚又はそれに近い厚さのままであろう。

本発明のデバイスは個別の用途や器械又はメーターでの用途のために便宜のサイズ及び形状の試験ストリップに便宜的に造られて、試験ストリップの供給する

色又はその他の表示を測定するのに適合させられている。

分析物を含む流体を転送し固体の転送を阻止するのに有益な素材の一例は、複合セルローズ又はグラス纖維のマトリクス、例えば Ahlstrom から部品番号 1661 又は 1662 として市販されているもの、特に全血液を赤血球とほぼ透明な流体とに分離するものである。全血液は毛細管に与えられ、マトリクス素材に注入される。標本を集めるのに毛細管を用いることは、患者に非指先位置からの標本の収集を許容し、それにより、体液の標本をそこから抽出するところの可能な標本収集サイトの数を増やす。標本ウィックとしては赤血球はグラス纖維又はその他のマトリクス纖維に付着し、透明な流体は垂直に移動して乾いた試薬の存在する皮膜試験領域に達する。皮膜中の試薬は全血液の流体コンポネントにより再水和され、関心のある 1 種又はそれ以上の数の分析物の存在及び濃縮を示すことが可能となる。マトリクス又は皮膜にしみ込ませる分離剤は赤血球の分離を助けることができ、ほぼ透明な流体を残りの領域に注入できるようとする。マイクロ滴定と結合するこの構成及び上述の方法は精確な試験デバイスを造りだすであろう。

以下に示すのは、本発明のデバイスの製作及び使用の一例である。

実例 —— グルコース試験

実例A : 試験用試薬

<u>試薬 1a</u>	40mg MBTH-S 80mg DMAB 5ml アセトニトリル及び 5ml 水 全固体が溶解するまで攪拌する
<u>試薬 2a</u>	6ml 水 10mg EDTA, ニナトリウム塩 200mg ポリペプ, 低粘性 (シグマ) 0.668g クエン酸ナトリウム 0.523g クエン酸, ヘマトクリット調整剤として 0.2M アコニット酸バッファ 3%ポリエチレングリコール(PEG), 分離剤として 0.5%ポリクオート, 結合剤

2. 0ml 6wt% Gantrez AN-139 水に溶かして(GAF)
 30mg ホースラディッシュペルオキシダーゼ, 100 単位/mg, 及
 び 3.0 グルコースオキシダーゼ, 2000 単位/ml
 溶解するまで攪拌する

実例B : 試験用試薬

試薬 1b 20ml 水

420mg クエン酸 (バッファ剤). クエン酸溶液の pH を NaOH
 を用いて値 4.25 に調整する

16.7mg EDTA

90mg Gantrez S95 GAF から利用可能なもの

250mg Crotein SPA

20,500 単位グルコースオキシダーゼ

試薬 2b 体積比で 3 割の水と 7 割のイソプロピルアルコールとの混
合

10ml

13mg MBTH-S

40mg ANS

ポリエーテルスルфонのマトリクス

一片のポリエーテルスルfonの皮膜が試薬 1a で均一に被覆される; 余剰はゴムローラーで除去され、素材は乾燥させられる。その次に皮膜は試薬 2a で同じように被覆され乾燥させられる。その次に皮膜は図 1 に示すような試験デバイスに組み立てられる。全血液が毛細管の開口に与えられ、グルコースのレベルが試験ゾーンの指示器応答に基づいて前面から読み取られる。

4. 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明による毛細管チューブ検査細条組立体の斜視図である。

図 2 は、射出成形毛細管チューブ及びハンドルを有する支持部材の斜視図である。

図 3 は、拡散/フィルタ層の斜視図である。

図4は、試薬を含浸させた薄膜及びキャリヤ部材の斜視図である。

図5は、試薬含有薄膜及び支持部材の試薬示度を読み取るための開孔を示す斜視底面図である。

図6は、図1の毛細管チューブ検査細条組立体の分解図である。

図7は、他の実施例の毛細管チューブ及びハンドルを有する支持部材を示し、微量滴定のための特定容積を限定するバリヤをなす構成の斜視底面図である。

図8は、図7に嵌合する圧縮したエンボス加工した拡散／フィルタ層の斜視図である。

図9は、毛細管チューブにセンサを成形して設け、チューブ内における液体の存在及び逐次の流れを検出するようにした本発明による毛細管チューブ検査細条組立体の斜視図である。