

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5796251号
(P5796251)

(45) 発行日 平成27年10月21日(2015.10.21)

(24) 登録日 平成27年8月28日(2015.8.28)

(51) Int.Cl.

F 1

GO1N 1/10 (2006.01)
GO1N 37/00 (2006.01)
GO1N 35/08 (2006.01)

GO1N 1/10
 GO1N 37/00
 GO1N 35/08

B
 1 O 1
 A

請求項の数 12 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2013-505388 (P2013-505388)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月1日 (2011.4.1)
 (65) 公表番号 特表2013-525772 (P2013-525772A)
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/055078
 (87) 國際公開番号 WO2011/131471
 (87) 國際公開日 平成23年10月27日 (2011.10.27)
 審査請求日 平成26年3月31日 (2014.3.31)
 (31) 優先権主張番号 10160817.2
 (32) 優先日 平成22年4月23日 (2010.4.23)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503277020
 ベーリンガー インゲルハイム マイクロ
 パーツ ゲゼルシャフト ミット ベシュ
 レンクテル ハフツング
 B o e h r i n g e r I n g e l h e i
 m m i c r o P a r t s G m b H
 ドイツ連邦共和国 ドルトムント ハウエ
 ルト 7
 H a u e r t 7, D-44227 D o
 r t m u n d, G e r m a n y
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】中央チャンネル構造による血漿分離装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検体分離装置であって、前記検体分離装置は、前記検体(11)を垂直に受け入れる供給装置(4)と、検体成分を分離する分離手段(14, 15)と、分離された検体液体を受け入れる入口チャンバ(10)とを有し、前記入口チャンバは、前記分離手段(14, 15)上に配置された状態で前記分離手段(14, 15)からの前記分離された検体液体に対して開いており、前記検体分離装置は、前記分離された検体液体を前記入口チャンバ(10)から横方向に運ぶチャネル(9)を更に有する、検体分離装置であって、前記チャネル(9)は、前記入口チャンバ(10)のベースに設けられた凹部によって形成されており、

前記入口チャンバ(10)内の前記チャネル(9)は、フィルム(6)によって部分的に覆われており、前記チャネル(9)内の前記分離された検体液体のための流入領域が前記入口チャンバ(10)内に設けられており、

前記チャネル(9)の前記流入領域は、前記チャンバの中央に設けられており、

前記フィルムの入口チャンバ(10)を覆う部分は、フィルム(6)に一体に連結された舌部(8)であり、前記舌部(8)は、前記フィルム(6)に設けられた充填開口部中に突き出しており、

舌部(8)は、入口チャンバ(10)の外側領域においてチャネル(9)を覆い、これにより、入口チャンバ(10)の外側領域に関し、入口チャンバ(10)からチャネル(9)への検体液体の流入が生じないようになっており、

10

20

フィルムの舌部(9)の形状及び長さは、入口チャンバ(10)の中央領域において、チャネル(9)が覆われず、頂部が開口するよう選択されている、検体分離装置。

【請求項2】

前記分離手段は、垂直開口部(15)及び特にメンブレン(14)から成るフィルタ(14)を有し、フィルタ面が前記分離手段と前記入口チャンバ(10)との間に分離面(17)を形成し、前記チャネル(9)は、少なくとも部分的に前記分離面(17)の下に延びていて、前記分離手段によって分離された検体液体は、前記分離面(17)を通って流れた後、前記チャネル(9)を直接潤湿させて前記チャネル(9)内に流れることができようになっている、請求項1記載の検体分離装置。

【請求項3】

前記チャネル(9)は、流体を排出する手段を有し、その結果、流体は、前記チャンバのベースから特に前記ランプ(12)上でこれに沿って前記チャネル(9)内に流れようになっている、請求項1または2に記載の検体分離装置。

【請求項4】

前記供給装置(4)は、上側プレート状基体(3)に形成されたウェル(5)を有する、請求項1~3のうちいずれか一に記載の検体分離装置。

【請求項5】

前記供給装置(4)は、上側プレート状基体(3)上にインターロック係合関係をなして配置されたインサートを有する、請求項1~3のうちいずれか一に記載の検体分離装置。

20

【請求項6】

前記分離面(17)は、チャネル開口部の付近で、前記入口チャンバ(10)の前記ベースに当接する、請求項2に記載の検体分離装置。

【請求項7】

前記チャネル(9)が延びている領域とは別に、前記入口チャンバは、検体液体(11)のための毛管停止部を形成し、側方に前記入口チャンバを画定する空気抜きトレンチ(7)により包囲されている、請求項1~6のうちいずれか一に記載の検体分離装置。

【請求項8】

前記空気抜きトレンチは、その端部のところに広幅部分(13)を有する、請求項7記載の検体分離装置。

30

【請求項9】

前記供給装置(4)は充填開口部(15)を有し、前記充填開口部(15)のところで上側プレート状基体(3)には凹部が設けられ、該凹部は、メンブレン(14)のための当接面(18)を有する、請求項1~8のうちいずれか一に記載の検体分離装置。

【請求項10】

前記舌部(8)は、流体密状態で前記チャネル(9)上に載っている、請求項1記載の検体分離装置。

【請求項11】

前記フィルム(6)は、少なくとも1つの接着剤層を有する、請求項1又は10記載の検体分離装置。

40

【請求項12】

前記チャネル(9)が延びている領域とは別に、前記入口チャンバは、検体液体(11)のための毛管停止部を形成し、側方に前記入口チャンバを画定する空気抜きトレンチ(7)により包囲されており、前記フィルム(6)は、空気抜きトレンチ(7)を少なくとも部分的に覆っている、請求項1、10又は11に記載の検体分離装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、流体を動かし、濾過した流体、特に血漿を診断試験カートリッジ内に運ぶ装置に関する。

50

【0002】

本発明は、流体分離、特に血液分離に用いられるマイクロフルイディック装置に用いられる。

【背景技術】**【0003】**

流体からの粒子の分離、例えば血液分離にあたり、例えば分離されるべき媒体、この場合、血液がフィルタ内に送り込まれ又は追加される。流体及び微小成分は、フィルタを通って流れ、装置内のチャネルを通って運び去られる。流体の特定の性質を検出するため、流体を試薬に接触させ、試薬は、化学的又は物理的に検出可能な相互作用、例えば検出反応の場合、流体の染色を生じさせる。

10

【0004】

これら種々の湿式化学的、生化学的又は診断学的分析の場合、流体をチャンバ又はリザーバ内で指定された期間にわたり試薬と混合し、それによりこれら試薬を溶解させると共に／或いは試薬と反応させることが必要である。

【0005】

試薬を、チャンバ、チャネル若しくはリザーバ壁又は粒子の表面に付着させるのが良い。

【0006】

免疫化学的分析では、試薬は、例えば、抗体、酵素、ビオチン化タンパク、ビオチン化抗体、ストレプトアビジン又はホスファターゼであるのが良い。

20

【0007】

別の溶液又はこの種の反応プロセスでは、試薬を溶解させ又は反応を確実に得るためにには、流体について特定の所与の体積流量又は質量流量を指定された時間間隔内で提供することが必要である。

【0008】

流体の所要流れが不十分であり又は停止した場合、例えば、マイクロフルイディック分析機器内に存在する乾燥状態の、特に粉末化された物質の成分が凝集して1つになり又は堆積物として後に残されるという恐れがある。これにより、検出反応の結果が歪められる場合がある。

【0009】

30

また、複数個のチャンバが並行に又は順次充填されるべき用途では、チャンバの均一の充填を行うのに十分な流体流量が必要不可欠である。

【0010】

例えば、気泡が分離領域又は流体運搬チャネルの入口の付近に混入するかどうかは、捕捉された気泡が流量を減少させる場合があり又は流れを全く停止させる場合があるので、検出チャンバへの流体の均一な供給にとって重要である。

【0011】

この背景技術を考慮して、本発明が解決しようとする課題は、検査領域において所与の量の流体を指定された時間間隔内で検査するようにすることにある。

【0012】

40

また、本発明の目的は、入口領域から分析領域への分離された流体の確実な供給が行われるようマイクロフルイディック装置の構成を設計することにある。

【0013】

通常、マイクロフルイディックカートリッジで用いられる種類の接着剤被膜及び更に多くのプラスチックは、疎水性なので、これらは、供給チャネル中への水性液の導入を阻止し又は妨げることができる。

【0014】

この技術背景を考慮して、本発明の別の目的は、排出チャネルの確実な湿润が得られるよう、即ち、分離された液体が排出チャネルにより受け入れられてかかる分離された液体を排出チャネルによって運ぶことができるようにならなければならないよう構成及び／又は

50

機能の面で流体排出チャネルの毛管孔を設計することにある。

【0015】

分離されるべき液体が供給開口部を通って分離メンブレンに付けられてフィルタプロセスがこのメンブレンの厚みの方向に実施されるようにする分離装置が欧州特許出願公開第1548433(A1)号明細書から知られている。濾過された流体は、充填チャンバ内に受け入れられ、毛管チャネルを通って運ばれる。

【0016】

この構成の欠点は、充填チャンバ内の死空間が広いこと及びチャンバ内に入っている空気が流体によって均一には押し退けられず、流体の流れを妨害する気泡を流体中に生じさせる恐れがあるということにある。

10

【0017】

死空間 (dead volume) という用語は、反応容積部又は空間として役立たないフルイディックチャネル構造及びチャンバの容積部又は空間を意味している。欧州特許出願公開第1548433(A1)号明細書の充填チャンバは、最初に完全に充填されなければならず、そして流体がチャンバ内に入ったままなので、充填チャンバのチャンバ容積部は、死空間である。

【0018】

欧州特許第1054805(B1)号明細書は、毛管作用を発揮する断面の開口部を有する中央検体供給部からマイクロフルイディックネットワークを充填する方法を記載している。検体を入口チャンバの形態をした検体供給部から運び出すため、供給チャネルは、チャンバの壁中に開口している。供給チャネルを介する毛管検体受け入れ具合を向上させるため、供給チャネルの毛管孔は、入口チャンバに開口している包囲毛管チャンバが供給チャネルに流体力学的に結合されていることによって広く作られる。

20

【0019】

液体がこの毛管チャネル又はスロットに接触した場合、流体は、基体と液体の接触角度及び液体の粘度が高すぎることがない場合、毛管作用によって自動的にマイクロフルイディックネットワーク中に移る。

【0020】

この場合も又、この構成の欠点は、分離された検体流体が包囲毛管チャネルによって引き止められる場合があるので、この構成中の死空間が増大するということにある。

30

【0021】

この背景技術を考慮して、本発明のもう1つの目的は、死空間を減少させた状態の改良型分離装置を提供することにある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】欧州特許出願公開第1548433(A1)号明細書

【特許文献2】欧州特許第1054805(B1)号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0023】

これら目的は、本発明によれば、請求項1に記載された特徴を有するマイクロフルイディック装置によって達成される。

【0024】

本発明のマイクロフルイディック分離装置により、十分な体積流量の流体を提供することができる。このために、マイクロフルイディック分離装置は、特に血液を濾過する分離手段を有し、かかる分離装置は、分離された流体を受け入れてこれを運び去る排出チャネルを有する。本発明の装置により、小さな有効毛管断面を備えた排出チャネル又は小さな開口孔からマイクロフルイディックネットワーク及び/又はチャンバを充填することができる。さらに、開示する方法を用いると、供給装置及び/又は分離装置の死空間を最小限

50

まで減少させることができる。

【0025】

マイクロフルイディックカートリッジでは、一般に、マイクロフルイディックネットワークは、プレート状基体の状態への成形によって形成される。好ましくは、成形可能なプラスチック、例えば、ポリスチレン(PS)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリカーボネート(PC)、オレフィンポリマー及びオレフィンコポリマー、例えばシクロオレフィンポリマー及びシクロオレフィンコポリマー(COC及びCOP)、ポリアミド(PA)、ポリプロピレン(PP)、ポリエチレン(PE)又はポリエチレンケトン(PEEK)がネガの金型中に射出される。

【0026】

有利には、チャネル構造体は、基体上に配置されるフィルムによって封止される。

10

【0027】

フィルムは、プレートの片面又は両面中に成形されたチャネル及び/又はチャネル構造体を覆い、かくして、幅及び高さが数十ミクロンから数ミリメートルまでの範囲の構造を備えたマイクロフルイディックチャネル系が形成される。フィルムは、プレート状コンポーネントを部分的に又はその表面全体にわたって覆う。

【0028】

フィルムは、多層構造のものであるのが良い。具体的に言えば、フィルムは、片面又は両面にプレート状基体への取り付けのための接着剤層を備えるのが良い。接着剤層は、好ましくは、エチレンビニルアセテートコポリマー(EVA)の低融点貼り合わせ層又は封止層である。変形例として、接着剤層は、アクリレート系接着剤であっても良い。

20

【0029】

表面及び/又はチャネル構造体は、これら表面の全て又は一部に関し表面処理及び/又は表面コーティングを施されているのが良い。実施可能な表面処理又は活性化の例としては、表面付着性を高めるためのプラズマ照射/プラズマエッティング、ガンマ線又はUV照射が挙げられる。

【0030】

検討可能な表面コーティングとしては、例えば、流体の運搬具合及び/又は水性液の流体制御を向上させるためのチャネル領域に対する親水性又は疎水性仕上げが挙げられる。

30

【0031】

変形例として、フィルムは、高温貼り合わせプロセス中、基体の表面に溶接される追加の封止層を更に有しても良い。

【0032】

さらに、フィルムは、貼り合わせにより直接被着されるのが良く、即ち、フィルムと基体との間の材料接合部が圧力及び熱の作用効果により封止層上に溶融なしで作られる。貼り合わせは、好ましくはアクリレート系接着剤層を用いると低温でも実施可能である。

【0033】

好ましくは、フィルムは、扁平である。しかしながら、例えば変形可能なチャンバを形成するようフィルムを局所的に付形することも可能であり又は圧力又は真空制御弁及びマイクロアクタ(microactuator)を形成するためにこのフィルムを成形することも可能である。

40

【0034】

第1のフィルムに加えて、プレート状基体及び/又は第1のフィルム上に第2のフィルムを被着させるのが良い。第2のフィルムは、追加のマイクロフルイディック構造、例えばチャネル、チャンバ及び/又はギャップを有するのが良い。好ましくは、第2のフィルムは、バイオセンサのための構造、特に、測定手段、例えば電気接点及び/又は電位面及び/又は光学構造体、例えば光ファイバ及び/又は光反射面を有する。

【0035】

分析装置内でマイクロフルイディックカートリッジを動作させるため、例えば、所与の量の流体が供給装置中に送り込まれる。これは、例えば、側方流動試験に関し、体積が5

50

~ 50マイクロリットル、好ましくは5~100マイクロリットルの1滴の血液であるのが良い。

【0036】

最も簡単な例では、供給装置は、充填開口部である。供給装置は、更に、追加のコンポーネントを含む場合がある。例えば、供給装置は、血液の追加を助けて充填空間を広げるために充填開口部内に配置される漏斗状インサートであっても良い。供給装置は、充填開口部を包囲し、血液の追加中、患者の指のための支持面及び/又は位置決め面として働くフィンガーウェルを更に含むのが良い。

【0037】

このウェルは、好ましくは、プレート状カバー要素に設けられる。カバー要素は、この場合、供給装置を構成する。 10

【0038】

本発明の検体分離装置は、検体成分を分割すると共に/或いは分離すると共に/或いは濾過する手段を備えた分離装置を更に有する。

【0039】

分割及び/又は分離及び/又は濾過手段は、有利には、検体液体が供給されるメンブレン又はフィルタであり、液体は、メンブレン及び/又はフィルタを通じて流れ、検体成分は、フィルタ又はメンブレンによって保持される。

【0040】

フィルタを通る流れは、フィルタを通じて開放流体ネットワークを形成する細孔及び/又は毛管を通じて起こる。有利には、ガラス纖維、ポリスルファン又はポリエーテルスルファンで作られたフィルタが用いられる。 20

【0041】

血液検体から血漿を分離するため、好ましくは、平均孔径が....~....ミクロンのフィルタが用いられる。有利には、フィルタが上側プレート状基体の充填開口部内に溶接される。このカバー要素は、好ましくは、フィルタ、特にメンブレンを挿入することができる凹部を充填開口部のところに有する。特に好ましくは、メンブレンは、凹部の表面、即ち取り付け面に溶接される。

【0042】

流体の流れは、メンブレン又はフィルタを通じて特に垂直流れ方向に運ばれる。 30

【0043】

この垂直方向は、流れが特にプレート状マイクロフルイディック計量装置の基体平面に実質的に垂直であることを意味している。

【0044】

かくして、流れは、メンブレンを実質的に厚みの方向に通過する。

【0045】

メンブレン又はフィルタは、好ましくは、入口開口部とメンブレン/フィルタの下に設けられた入口チャンバ又は収集チャンバとの間で垂直方向に配置される。

【0046】

メンブレン又はフィルタは、これらの細孔又は毛管の毛管作用により、サイズが細孔又は毛管のサイズよりも大きな大径粒子を受け入れてこれを保持する。 40

【0047】

細孔は、それにより、保持された粒子の凝集の結果として部分的に詰まり、その結果、有効流れ断面は、分離プロセスが続いているときに減少するようになる。このことは、マイクロフルイディック装置内における流体の流量としての体積流量が減少することを意味する。

【0048】

分離装置には、分離された検体流体が流れ込む入口チャンバ又は収集チャンバが設けられる。

【0049】

入口チャンバ又は収集チャンバという用語は、分離された検体液体が分離装置を通って流れた後、特にフィルタ又はメンブレンを通って流れた後に直接流入するマイクロフルイディック装置の空間を意味している。

【0050】

この入口チャンバ又は収集チャンバは、メンブレンの真下に配置され、頂部が開口したチャネル及び／又はチャンバであるのが良く、その結果、分離された検体液体は、チャネル及び／又はチャンバにより受け入れられるようになる。

【0051】

構成の点で、頂部がメンブレン又はフィルタにより境界付けられている空間により入口チャンバ又は収集チャンバを形成することが好ましい。

10

【0052】

この場合、フィルタ又はメンブレンの下面是、入口チャンバ又は収集チャンバのための上側分離面を形成する。

【0053】

この実施形態では、入口チャンバの空間は、底部がプレート状基体によって境界付けられ、このプレート状基体は、収集チャンバのベースを形成する。空間の側部は、壁により形成されるのが良く且つ／或いは特に好ましくは以下に説明するように空気抜きトレーンによって包囲されるのが良い。

【0054】

入口チャンバ又は収集チャンバは、全体がメンブレン又はフィルタにより満たされるのが良い。この実施形態では、フィルタ又はメンブレンは、分離装置の一部であると共に入口又は収集チャンバの一部でもある。

20

【0055】

1本又は2本以上の空気抜きチャネルが入口チャンバ又は収集チャンバから伸びるのが良い。さらに、分離装置の設計は、分離が実施された検体液が1本又は2本以上のチャネルによって横方向に運び去られるようなものである。

【0056】

有利には、入口チャンバと収集チャンバは、流体の流れにより溶解する試薬を収容するのが良い。

【0057】

同様に、メンブレンを試薬、例えば試薬としてのグリシン又はレクチンで浸軟させ又は含浸させるのが良く、これら試薬は、流体、特に血液の凝集を促進し、その結果、メンブレンによって保持された粒子の大きな堆積物又は塊が形成される。流体を追加すると、分離がこのようにして処理されたメンブレン中で起こり、それと同時に、第1の試薬は溶解し、第1の試薬は、生物学的及び／又は化学的及び／又は物理的性質、特に流体の粘度に影響を及ぼす。

30

【0058】

流体の検出反応を生じさせる第2の試薬が入口チャンバ又は収集チャンバ内に設けられるのが良い。これは、例えばラインベルク照明手段であるのが良い。

【0059】

メンブレン又はフィルタが高い固有の毛管作用を有するので、有利には、隣接の入口チャンバ又は収集チャンバ内への流体の垂直下向き流を助ける手段が設けられる。この目的のため、入口又は収集チャンバは、有利には、1つ又は2つ以上のピラー及び／又はウェブ及び／又はランプ状表面を有する。これらは、好ましくは、垂直方向に伸びる1つ又は2つ以上の切り欠きを支持し又は形成することができる。

40

【0060】

ピラー及び／又はウェブ及び／又は傾斜面は、メンブレンがこれら構造体上に載るよう構成される。構造体の高さは、有利には、入口又は収集チャンバの深さに一致し、その深さは、好ましくは、10ミクロン～1000ミクロン、特に50ミクロン～500ミクロンである。

50

【 0 0 6 1 】

構造体の切り欠き又は構造体自体は、接触関係をなすべきメンブレンに流体力学的に接觸し又はこれらの毛管作用により流体をメンブレンから運び出してチャンバのベースに導き、その結果、収集チャンバは湿潤される。代替的に又は追加的に、メンブレンは、凸構造のものであるのが良く、凸部の高さは、チャンバの深さに一致し、その結果、メンブレンは、凸部の頂部のところでチャンバのベースに当たった状態で取り付けられるようになつている。

【 0 0 6 2 】

メンブレンの頂部がチャンバのベースと鋭角をなすので、メンブレンが湿潤されると、ここに大きな毛管力が生じ、分離された流体がメンブレンとチャンバベースとの間のギャップを通って排出されて収集チャンバに流れようになっている。10

【 0 0 6 3 】

有利には、入口又は収集チャンバは、少なくとも部分的にトレーニチによって包囲され、トレーニチの深さは、チャンバの深さよりも深く、トレーニチは、ベントを有し、その結果、入口又は収集チャンバ内の空気は、トレーニチを通る流入流体によって押し退け可能である。充填トレーニチは、好ましくは、幅が少なくとも 100 ミクロン、深さが少なくとも 5 ミクロンである。

【 0 0 6 4 】

入口又は収集チャンバの容積は、好ましくは、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、50、100、200、500、1000 マイクロリットルであり、但し、上述の値を加えることによって得られるチャンバ容積を選択することも可能である。20

【 0 0 6 5 】

上述の空気抜きトレーニチは、流体の流れがトレーニチ段部をオーバーフローすることができないので、流体停止部を形成する。有利には、トレーニチは、排出チャネルが延びる入口又は収集チャンバを入口又は収集チャンバの出口領域まで完全に包囲し、その結果、空気を入口チャンバから一様に押し退けることができるようになっている。

【 0 0 6 6 】

チャンバ出口と互いに隣接して位置するトレーニチの端部との間の領域には、トレーニチ中の流体の望ましくない流れの恐れがある。この場合、トレーニチ中への流体の導入が生じないよう検体分離装置を設計することが特に有利である。30

【 0 0 6 7 】

これは、一方においては、空気抜きトレーニチの端部を広幅にすることによって達成される。広幅にした結果として、空気抜きトレーニチを充填する毛管段部が拡大され、このことは、空気抜きトレーニチの偶発的な充填の恐れが著しく減少することを意味する。

【 0 0 6 8 】

本発明の分離装置の構成では、分離された検体液体を入口又は収集チャンバから運び出すチャネルは、収集チャンバのベースのところに配置され、即ち、かかるチャネルは、入口チャンバのベースに設けられた凹部により形成されることが想定されている。

【 0 0 6 9 】

排出チャネルという用語は、液体を入口チャンバから受け取ってこれをマイクロフルイディック流体ネットワーク中に運び込むことができるチャネルであることを意味している。

【 0 0 7 0 】

排出チャネルを入口チャンバのベースに設けるという構成の利点としては、分離された検体液体が側方に位置決めされたチャネルを通って運び去られるようにするために、最初に入口チャンバを完全に充填する必要がなく、それどころか、分離された検体液体が運び去られてマイクロフルイディックカートリッジの分析領域に直接運ばれることにある。

【 0 0 7 1 】

かくして、この構成により、分析にとって有用ではないサンプル液体の死空間の形成が50

回避される。これは、5～20マイクロリットルという量の分離された血漿体積に相当するほんの僅かな量の検体、例えば10～50マイクロリットルの1滴の血液が利用される診断用途において特に有利である。

【0072】

さらに、排出チャネルは、少なくともチャネルが空気抜きトレーニングの端部の近くで延びる箇所のところで、フィルムにより流体密状態に覆われ、それにより、チャネルと空気抜きトレーニングとの間の流体の望ましくない合流が阻止されるので有利である。有利には、排出チャネルは又、少なくとも部分的に、入口チャンバのところでフィルムによって覆われ、それにより、分離液体の流入領域が入口又は収集チャンバ内に得られる。

【0073】

10

チャネルのこの覆いは、特に有利には、舌部の形態をしており、かかる舌部は、チャネルを入口又は収集チャンバの中央まで流体密状態に閉鎖し、その結果、充填開口部の中央に導入され、メンブレンにより分離される検体液体が中央排出チャネル内に直接流入することができるようになっている。

【0074】

本発明の好ましい実施形態では、チャネルは、チャネルの毛管作用による湿润を助ける手段を有する。

【0075】

これら手段は、有利には、チャンバのベースを排出チャネルのベースに連結する毛管作用の増大した切り欠きであるのが良い。

20

【0076】

別の変形手段として、チャンバのベースとチャネルのベースとの間に少なくとも1つのランプ(傾斜路)が設けられても良く、かかる傾斜路は、連結毛管作用を同様に有する。

【0077】

本発明を例示として以下の実施形態によって詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】検体分離装置(1)を備えた第1の実施形態としてのカートリッジ(21)を示す図である。

【図2】検体分離装置(1)を備えた第2の実施形態としてのカートリッジ(21)を示す図である。

30

【図3】カバーフィルム(6)を備えた図2のカートリッジ(21)の図である。

【図4】図2及び図3のカートリッジの検体分離装置(1)の断面図である。

【図5】図1のカートリッジの検体分離装置(1)の断面図である。

【図6】図2及び図3の検体分離装置(1)の斜視図である。

【図7】検体液体が追加されたときの図2、図3及び図6の検体分離装置(1)の断面図である。

【図8】検体液体が追加されたときの図2、図3及び図6の検体分離装置(1)の断面図である。

【図9】検体液体が追加されたときの図2、図3及び図6の検体分離装置(1)の断面図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0079】

本発明の検体分離装置(1)を備えたカートリッジ(21)が図1に示されている。カートリッジ(21)は、多数のコンポーネント(2, 3, 6)から組み立てられている。カートリッジ(21)のベースは、マイクロフルイディック構造が成形により形成されている下側プレート状基体(2)を形成し、かかる下側プレート状基体は、数ミクロンから数ミリメートルまでの範囲の幅を有する。

【0080】

下側プレート状基体(2)は、特にプラスチック製のプレートであり、検体供給領域を

50

有する。検体供給領域は、より具体的に言えば、分離されるべき検体液体が分離後に流入する入口チャンバ(10)である。

【0081】

入口チャンバ(10)は、少なくとも部分的に空気抜きトレーニング(7)によって境界付けられている。空気抜きトレーニング(7)は、少なくとも100ミクロン、深さ少なくとも5ミクロンの好ましくは深いチャネルから成る。空気抜きトレーニング(7)は、入口チャンバ(10)に通じる毛管段部を形成し、空気抜きトレーニングは、空気抜きチャネル(19)を介して空気抜きされ、その結果、入口チャンバに流入している液体がトレーニング(7)及びチャネル(19)を通って入口チャンバ(10)内の空気を押し退けることができるようになっており、分離された検体液体それ自体は、トレーニング(7)の縁のところで停止する。

10

【0082】

図1及び図7～図10の下側の概略組立図に示されているように、取り付け面(18)に沿う上側プレート状基体(3)中へのメンブレン(14)の溶接により、包囲ギャップ(25)が形成され、この包囲ギャップは、供給チャネル(9)と空気抜きトレーニング(7)の両方の上を延びる。メンブレンの縁により形成されたギャップ又は環状チャネル(26)は、空気抜きトレーニング(7)上で同心状に延び、チャネル領域のところでフィルム(6)により覆われている。

【0083】

フィルム開口部(15)は、特に好ましくは、メンブレンの非固定領域におけるメンブレン(14)の直径に実質的に相当しており、従って、フィルム又は箔の縁がメンブレン表面の周囲上に載っている。厚さ20～200ミクロンの極めて薄い弾性であるフィルムが用いられるので、フィルム(6)は、メンブレン(14)上に載ることによって安定化され、ギャップ(25)中への流体の望ましくない流れを阻止する。

20

【0084】

特に有利には、入口チャンバ(10)の包囲空気抜きトレーニング(7)の端部は、広幅にされ又は拡大されている。トレーニングのこの広幅部又は拡大部(13)は、空気抜きトレーニング(7)中への入口チャンバ(10)又は排出チャネル(9)からの流体の流れを阻止するという役目を果たす。

【0085】

30

トレーニング広幅部(13)は、毛管作用による垂直又は3次元湿潤の結果として、チャネル(9)からのギャップ(25)を通り又はメンブレン(14)からのギャップ(25)を通る空気抜きトレーニング(7)中への流体の望ましくない流れが生じないようにするのに役立つ。広幅部は、空気抜きトレーニングの底部からのギャップ(25)及び/又はメンブレン(14)の距離が増大するので、空気抜きトレーニングの望ましくない毛管作用による湿潤に関する耐毛管作用性を高める。

【0086】

変形例として又は補助手段では、有利には、疎水性的に作用するフィルム(6)は空気抜きトレーニングを少なくとも部分的に覆うことが想定できる。

【0087】

40

図7～図9は、この種の包囲空気抜きトレーニング(7)の部分覆いを示しており、フィルム(6)は、空気抜きトレーニング(7)のほぼ中央まで延びている。これにより、一方において、トレーニング(7)の空気抜き機能が維持されるが、他方において、ギャップ(25)に入り又はギャップ(25)から空気抜きトレーニング(7)内に入る水性液が存在しないようになると共に湿潤が困難な疎水性フィルム(6)によって水性液が送り戻されるようになる。

【0088】

特に有利には、フィルム(6)は、空気抜きトレーニング(7)の端部の近くで排出チャネル(9)を封止すると共に/或いは流体密状態で覆うよう構成されている。

この覆いは、図2、図3、図4、図6及び図7に概略的に示されているように、フィル

50

ムと一緒に形成され、フィルム(6)に設けられた開口部(15)内に突き出た舌部(8)であるのが良い。

【0089】

第1の実施形態による新規の構造により、入口チャンバ(10)を完全に充填することができ、他方、機能的には、入口チャンバ(10)を完全に充填するのではなく、分離された量の検体を次の反応及び分析のために排出チャネル(9)から直接排出することが好みしい。

【0090】

排出チャネル(9)は、分離された検体液体をフルイディックネットワーク、特に分析チャンバ(20)及び他のコンポーネントから成る毛管ネットワーク中に運び込む。 10

【0091】

図1の実施形態では、少なくとも1つ、この実施形態では4つの分析チャンバ(20)がチャネル(9)に流体力学的に結合されている。分析チャンバ(20)は、順次又は並行に充填されるのが良い。

【0092】

かくして、並行又は順次充填は、流量を制御する能動弁(図示せず)により又は制御空気抜きにより実施されるのが良い。

【0093】

分析チャンバ(20)は、他のチャネルを介して毛管停止部(16)に連結されている。動作原理を説明すると、分離された検体液体は、まず最初に、分析チャンバ(20)に入り、分析チャンバ(20)内に入っている空気を押し退け、チャンバ(20)を完全に充填し、気泡が全くないようにし、次に、第1の空気抜きチャネル(22)中に流れる。 20

次に、第1の空気抜きチャネル(22)に流体を充填する。第1の空気抜きチャネル(22)による流体取り込みにより、分析チャンバ(20)は完全に満たされるようになる。

【0094】

したがって、これにより、分析チャンバ(20)内に残る気泡が存在しないようになる。気泡は、診断分析を邪魔する場合があり又は誤らせる場合がある。

【0095】

これは、例えば、試薬が分析チャンバ内で溶解しない場合に起こることがある。というのは、気泡の下に位置するチャンバの領域が湿潤されないからである。 30

【0096】

さらに、完全な充填により、規定された検体量、即ち、分析チャンバ(20)の容積に相当する量の検体が試薬、特に検出体と反応し、かくして定性及び定量分析値を得ることができるようになる。

【0097】

第1の空気抜きチャネル(22)内の検体液体は、分析反応に寄与せず、即ち、有用な量ではなく、死んだ量なので、第1の空気抜きチャネルの容積比率は、分析チャンバ(20)の全容積のせいぜい5%を構成すべきである。

【0098】

図1に示されている第1の実施形態によれば、2本の第1の空気抜きチャネル(22)は、毛管停止部(16)で終端し、それにより、検体液体の流体流れが妨げられる。 40

【0099】

有利には、毛管停止部(16)は、空気抜きチャネル(22)が毛管停止部(16)よりも小さい断面積を有するよう構成されている。

【0100】

空気抜きチャネル(22)と毛管停止部(16)は、共通の分離面、即ち、上側分離面を共有し、この分離面は、フィルム(6)の下面により境界付けられている。代表的には、フィルム材料又はフィルム接着剤層は、疎水性であり、その結果、チャネル(22)の上方側部に相当するフィルムの下面に沿う毛管流れが困難になる。 50

【0101】

好ましくは、毛管停止部(16)は、第1の空気抜きチャネル(22)よりも構造が深く且つ広幅である。

【0102】

その結果、幾何学的毛管段部が横方向と垂直方向の両方向に作られる。

【0103】

特に好ましくは、フィルム(6)は、少なくとも毛管停止部(16)のところに凹部を有するのが良く、その結果、第1の空気抜きトレーニングの端部のところでは、毛管停止部(16)がフィルム(6)中に延びるようになる。

【0104】

かくして、チャネル(22)の2つの側面と比較して、毛管停止部(16)は、幅が広く、チャネル(22)の床及び天井面と比較して、毛管停止部は又、深く且つ高い。

【0105】

その結果、この特定の好ましい実施形態では、毛管段部があらゆる横方向とあらゆる垂直方向の両方向において存在する。

【0106】

毛管停止部(16)は、毛管停止部(16)をカートリッジ(21)の側面に流体力学的に連結している別の空気抜きトレーニング(19)によって空気抜きされる。

【0107】

チャネル凹部(9)及びチャンバ凹部(20)は、フィルムによる覆い面を備えているので、3次元全容積流体潤滑が達成される。これを助けるため、フィルム(6)及び/又は凹部(9, 22, 20)は、少なくとも部分的に親水性にされるのが良く、特に、これに被着させる親水性流体の被膜の形態をしているのが良く、次に、この被膜を乾燥させる。

【0108】

また、フィルム(6)及び/又は構造(7, 10, 13, 16, 19)は、有利には、局所的に疎水性にされるのが良い。

【0109】

空気抜きチャネル(7)及びその広幅部分(13)は、好ましくは、トレーニング(7)及びその広幅部分(13)の水性液による毛管作用潤滑の懼れを減少させるよう全体が疎水性に作られる。

【0110】

充填領域(10)のベースは、水性検体液体がトレーニング(7)中に移るのを阻止するよう特に空気抜きトレーニング(7)の付近では局所的に疎水性にされるのが良い。

【0111】

特に、毛管停止部(16)は、有利には、毛管停止部の毛管停止及び/又は保持機能を向上させるよう全体が疎水性にされる。

【0112】

フィルム(6)がこれら構造を覆っているので、フィルムは、有利には、これらの機能領域に疎水性被膜を備える。

【0113】

これは、例えば、フィルムにこれら部分領域について疎水性被膜を局所的に被着させることにより実施可能である。

【0114】

親水性被膜によるこの局所被着、特にスポットティングは、好ましくは、流体運搬領域、例えば排出チャネル(9)、分析チャンバ(20)及び第1の空気抜きチャネル(22)に施される。

【0115】

疎水性又は親水性フィルムによる被着は、機能的には、これらの領域に関し実質的に気泡のないこれら構造(9, 20, 22)の向上と共に有利に完全な充填に寄与する。

10

20

30

40

50

【0116】

フィルムは、少なくとも局所的に接着剤層、特にグルーの層を備える。好ましくは、2つのフィルム表面は、これら表面の少なくとも一部にわたり接着剤被膜を備え、その結果、フィルムを用いてカートリッジベース(2)とカバー要素(3)の両方を接合することができるようになっている。

【0117】

接合プロセスにおいて、まず最初に、第1のカバーフィルムをフィルム(6)から取り外して第1の接着剤被膜を露出させる。次に、カートリッジベース(2)及びフィルム(6)を互いに対し位置決めし、露出状態の接着剤表面のところにくっつける。

【0118】

付着後、第2のカバーフィルムをフィルム(6)から取り外し、接着剤が塗布されているカートリッジベース(2)をカバー要素(3)に対して位置決めし、カートリッジベース(2)をフィルム(6)によってカバー要素(2)に接合する。

【0119】

まず最初に、メンブレン(14)をカバー要素(3)の中央に溶接する。得られた製品は、本発明の分離装置(1)を有する図1の最下部に示されているカートリッジ(21)である。

【0120】

用いられる両面接着剤フィルムの代替手段として、接着剤層を備えていないフィルム(6)を用いることが可能である。これは、有利には、片面が少なくとも局所的に封止層を備えたフィルム(6)であるのが良い。

【0121】

カートリッジの製造において、フィルム(6)を封止層によって貼り付ける。このために、封止層を備えたフィルムをカートリッジベース(2)上に置き、封止層を熱の作用で溶接し、流体密連結部をカートリッジベース(2)とフィルム(6)との間に作る。

【0122】

変形例として、フィルムを特に低温貼り付けプロセスにより被着しても良く、この場合、特に、アクリレート系接着剤層を用いて結合部を形成する。

【0123】

貼り合わせ用箔(6)を用いる場合、カバー要素を有利には溶接し、リベット止めによりカートリッジベースに取り付け、或いは、カバー要素貼り合わせ用フィルムに固定する別の両面接着剤フィルムを用意するのが良い。

【0124】

有利には、カバー要素は、ウェル(5)を有する。これは、その漏斗型により検体液体の追加を助け、流体をウェル領域内に保持し、流体を充填開口部(5)まで運ぶ。

【0125】

特に有利には、ウェル(5)は、ほぼ取り付け面(18)まで成形され、特に、ウェル(5)の漏斗深さは、取り付け面(18)とメンブレン(14)とカバー要素(3)の表面との間の垂直距離に実質的に一致している。

【0126】

ウェル(5)のこの設計により、ウェル表面に付けられた検体流体がメンブレン領域中に直接流れようになる。

【0127】

漏斗深さは、有利には、0.5ミリメートル～10ミリメートルである。

【0128】

特に有利には、ウェルは、円形又は橢円形であり、特に橢円形ウェル(5)の長い方の側部の半径は、1～1.5センチメートルであり、短い方の側部の半径は0.7～1センチメートルである。

【0129】

円形ウェル(5)の半径は、特に、1～1.5センチメートルであるべきである。

10

20

30

40

50

【0130】

図2の別の第2の実施形態では、下側プレート状基体(2)であるカートリッジ(21)のベースは、排出チャネル(9)及びチャネル(13)を介して空気抜きされる分析チャンバ(20)から成るフルイディックネットワークを有する。チャネル(9)は、入口チャンバ(10)の中央から分離された検体流体を受け入れる。入口チャンバ(10)は、包囲トレーナによってチャネル(19)を介して空気抜きされる。

【0131】

図2の第2の実施形態では、上側プレート状基体(3)であるカバー要素(3)が下面を備えた状態で示されている。

【0132】

カバー要素(3)は、充填開口部(15)の周りに、取り付け面(18)を備えた凹部を有する。メンブレン(14)がこの凹部の中央に挿入され、特に、取り付け面(18)に熱的に取り付けられる。

【0133】

フィルム(6)は、下側プレート状基体(2)に貼り付けられる貼り合わせ用フィルムである。

【0134】

上側プレート状基体(3)の凹部へのメンブレン(14)の取り付け後、このカバー要素は、分離領域がフィルムの開口部(15)に向いた状態で位置決めされ、そしてフィルムにくっつけられる。

20

【0135】

付着ではなく、別の取り付けプロセス、例えば超音波溶接又はリベット止めを用いても良い。

【0136】

また、コンポーネントを別の外部ハウジング(図示せず)によって、例えば、外部ハウジング内に設けられた押し下げ及び/又は位置決め手段及び/又は弾性保持手段を用いて互いに固定し又はクランプすることが可能である。

20

【0137】

フィルム(6)は、舌部の形をしたフィルム部分が突き出る充填開口部(15)を有する。

30

【0138】

図7は、このようにして取り付けられた検体分離装置の断面図である。図7は、舌部(8)と同一高さ位置の断面図である。

【0139】

第2の実施形態に関する図7から理解できるように、舌部(8)は、入口チャンバ(10)の外側領域においてチャネル(9)を覆い、その結果、入口チャンバ(10)の外側領域に関し、入口チャンバ(20)からチャネル(9)への検体液体の流入が生じないようになっている。

【0140】

取り付け状態では、メンブレン(14)は、少なくとも部分的に舌部(8)上に載る。

40

【0141】

図7～図9の実施形態では、メンブレン(14)は、有利には、完全な充填を行っている。メンブレンは、覆い(8)及び入口チャンバ(10)のベース上に載り、その結果、メンブレン(14)は、カバー(8)を包囲している。特に有利には、入口チャンバ(10)は、メンブレン(14)によってほぼ完全に満たされ、その結果、チャンバ内の死空間がほぼゼロである。

【0142】

入口チャンバの死空間は、メンブレン(14)の下側分離面と分離面(17)と入口チャンバのベースとの間に存在し、流体に対して毛管作用効果を及ぼす流体チャンバ内の容積部を有している。この毛管作用効果は、特にメンブレン(14)と入口チャンバのベー

50

スとの間に残されたギャップによって作られ、かかる毛管作用効果は、その毛管作用によつて流体を望ましくないことに入口チャンバ内に引き止めることができる。

【0143】

メンブレン(14)の内容積部も又、固有の毛管ネットワークの結果として少なくとも部分的に死空間を生じさせる場合がある。というのは、検体液体が毛管作用によつて毛管チャネル及びメンブレン(14)の毛管細孔内に引き止められるからである。

【0144】

図8及び図9に概略的に示されるように、メンブレン(14)は、好ましくは入口チャンバ(10)のベースの表面全体にわたり中央チャネル(9)の開放領域に設けられる。

10

【0145】

検体分離のため、検体が供給装置(4)内に入れられる。図7～図9によれば、これは、1滴の血液である。

【0146】

図8及び図9は、入口チャンバ(10)の中央領域の検体分離装置(1)の断面図である。

【0147】

図8から理解できるように、1滴の血液が毛管メンブレン(14)により受け入れられ、他方、大きな固体血液粒子は、メンブレン内に堆積する。

【0148】

検体液体の静水圧の結果として、1滴の分離された検体液体、この場合血漿が特に入口チャンバの中央でメンブレン内に形成される。

20

【0149】

覆い(8)、特にフィルム舌部(9)の形状及び長さは、特に、入口チャンバ(10)の中央領域において、チャネル(9)が覆われず、頂部が開口するよう選択される。チャネル(9)の上側分離面は、有利には、メンブレン(14)の下面により形成される。このように、小さな流体孔を備えたチャネル(9)の中央開放領域が得られる。

【0150】

図8及び図9に示されているように、分離された検体液体、即ち、血漿をこのチャネル開口部によって直接受け入れることが可能である。

【0151】

30

かくして、血漿は、分離メンブレン(14)から入口チャンバ(10)を通ってチャネル(9)の開口部内に流入し、この場合、分離中、充填チャンバ(10)を完全に充填することはない。

【0152】

機能的に、これは、分析されるべき血漿が直接分離チャンバ(20)内に供給されるという作用効果を有する。かくして、この直接的供給は、例えば検定について短い分析時間の実現に寄与する。というのは、流体充填時間が短縮されるからである。

【0153】

チャネルの部分覆いの別の機能的作用効果は、メンブレン(14)の死空間が減少することにある。といのは、この構成では、流体は、メンブレン(14)は完全に湿潤される必要なく、チャネル(9)内に直接流れることができるからである。

40

【0154】

かくして、死空間の減少により、より多量の検体、この場合血漿が利用できる。

【0155】

フィンガーブリック(finger-prick)血液検体、特に即ち、1～50マイクロリットルの血液の検査において、分離量は、診断試験にとって重要な量である。というのは、分離後、例えは抗体反応について5～20マイクロリットルの血漿しか利用できない場合が多いからである。

【0156】

図4は、この種の検体分離装置(1)の縦断面図であり、充填領域が下方に向いている

50

。

【0157】

フィルム(6)は、チャネル(9)の中央開口部を残すよう排出チャネル(9)を少なくとも部分的に覆っている。

【0158】

特に有利には、チャネル(9)の開放領域、この場合、チャネル端部は、流体をチャンバからチャネル内に運ぶ手段を備えている。特に好ましくは、この手段は、切り欠き、移行輪郭形状部、特に、ランプである。このランプ(12)は、チャネル(9)と入口チャンバ(10)のベースとの間の耐毛管作用性を減少させ、その結果、チャネルの湿潤及びチャネル内への液体の流れが向上している。

10

【0159】

図4には、メンブレン(10)から充填チャンバ(10)を介してチャネル(9)内への血漿の流れが矢印で表されている。

【0160】

分離された検体液体、即ちこの実施形態では血漿を入口チャンバの外側領域からもチャネル(9)内に運搬することができる。これは、例えば、チャネルが入口チャンバ(10)よりも高い毛管作用を有する場合又は血漿が過剰圧力(外部からの)適用及び/又は検体分離装置(1)からチャネル(9)及び別のフルイディックネットワーク内への圧力の減少(チャネル(9)に加わる)により運ばれる場合に達成できる。

【0161】

20

図5は、図1の第1の実施形態の検体分離装置の縦断面図である。

【0162】

この第1の実施形態によれば、チャネル(9)は、充填チャンバ(10)全体を通じて開いており、流体チャンバ内のその長さ全体に沿って液体を受け入れる。

【0163】

本発明の検体分離装置(1)の斜視図が図6に示されている。メンブレン(14)は、入口チャンバ(10)を覗き込むことができるよう図示されていない。

【0164】

構成の面で、この実施形態は、図2、図4及び図7~図9に示されている実施形態に実質的に一致している。

30

【符号の説明】**【0165】**

1 検体分離装置

2 下側プレート状基体

3 上側プレート状基体

4 供給装置

5 ウエル

6 フィルム

7 空気抜きトレーナ

8 チャネルカバー

9 チャネル

10 収集チャンバ

11 検体(サンプル)

12 ランプ

13 トレーナ広幅部又は拡大部

14 メンブレン

15 充填開口部

16 毛管停止部

17 分離面

18 取り付け面

40

50

- 1 9 空気抜きチャネル
 - 2 0 分析チャンバ
 - 2 1 カートリッジ
 - 2 2 第1の空気抜きチャネル
 - 2 5 ギャップ

【 义 1 】

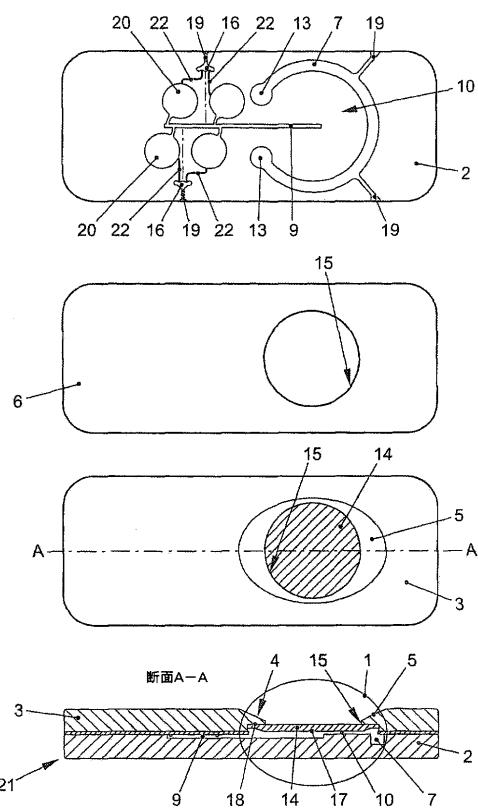


FIG. 1

【 図 2 】

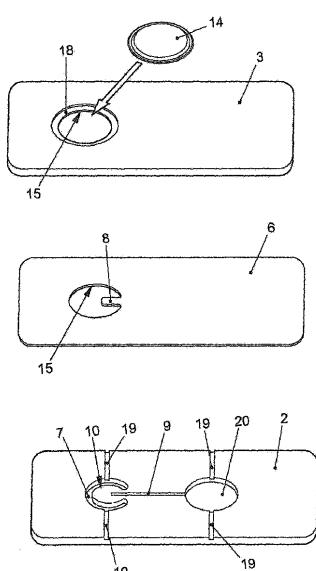


FIG. 2

【 3 】

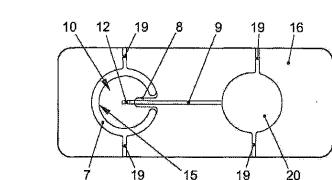


FIG. 3

【図4】

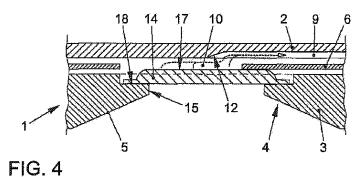


FIG. 4

【図5】

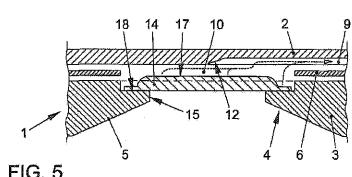


FIG. 5

【図6】

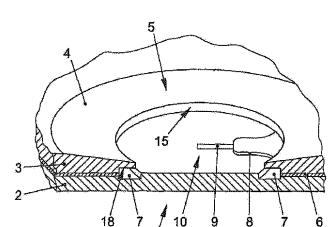


FIG. 6

【図7】

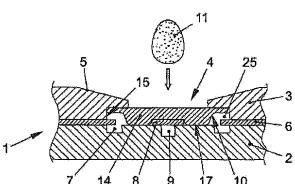


FIG. 7

【図8】

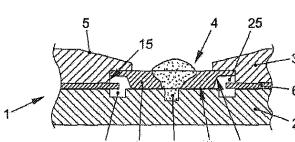


FIG. 8

【図9】

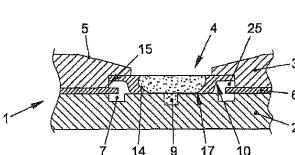


FIG. 9

フロントページの続き

(74)代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健

(74)代理人 100103609
弁理士 井野 砂里

(74)代理人 100095898
弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100170634
弁理士 山本 航介

(72)発明者 ブランケンシュタイン ゲルト
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ヘルミヒ ズオン タン ツ
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 クロウスキ ディルク
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 オスターロー ディルク
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内

審査官 渡邊 勇

(56)参考文献 特開2005-265685(JP, A)
特表2008-501938(JP, A)
国際公開第2009/112982(WO, A1)
国際公開第2009/110089(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0120865(US, A1)
米国特許出願公開第2007/0269893(US, A1)
特開平07-005173(JP, A)
欧州特許出願公開第00597577(EP, A1)
特開2006-055837(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 1 / 10 - 1 / 44
G 01 N 37 / 00
G 01 N 35 / 08