

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6778827号
(P6778827)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月14日(2020.10.14)

| | |
|------------------------|------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| GO 1 N 1/10 (2006.01) | GO 1 N 1/10 B |
| BO 1 D 61/14 (2006.01) | BO 1 D 61/14 500 |
| BO 1 D 61/16 (2006.01) | BO 1 D 61/16 |
| BO 1 D 71/68 (2006.01) | BO 1 D 71/68 |
| BO 1 D 71/02 (2006.01) | BO 1 D 71/02 |

請求項の数 20 (全 21 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2019-541120 (P2019-541120) | (73) 特許権者 | 515034080 |
| (86) (22) 出願日 | 平成30年1月30日 (2018.1.30) | | ヴィヴェバイオ サイエントフィック, エルエルシー |
| (65) 公表番号 | 特表2020-507757 (P2020-507757A) | | アメリカ合衆国, ジョージア州 3000 9, アルファレッタ, オールド ミルトン パークウェイ 2500, 스위트 2 00 |
| (43) 公表日 | 令和2年3月12日 (2020.3.12) | (74) 代理人 | 100079108 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2018/015969 | | 弁理士 稲葉 良幸 |
| (87) 国際公開番号 | W02018/140950 | (74) 代理人 | 100109346 |
| (87) 国際公開日 | 平成30年8月2日 (2018.8.2) | | 弁理士 大貫 敏史 |
| 審査請求日 | 令和2年5月20日 (2020.5.20) | (74) 代理人 | 100117189 |
| (31) 優先権主張番号 | 62/451, 945 | | 弁理士 江口 昭彦 |
| (32) 優先日 | 平成29年1月30日 (2017.1.30) | (74) 代理人 | 100134120 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | 弁理士 内藤 和彦 |
| 早期審査対象出願 | | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿分離装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

液体生体試料分離装置であって、
基部と、
前記基部から離れて隆起した窪み部と、
前記窪み部上に配置された採集膜と、
前記採集膜上に配置され、非対称サブミクロンポリスルホンと非対称スーパーミクロンポリスルホンとからなるグループから選択されるポリスルホンポリマー材料を含む分離膜と、

前記分離膜上に配置され、閉止形態においてツイストロック機構により前記窪み部に取
り外し可能に相補的に嵌り合うキャップであって、通過する液体生体試料の付着を可能に
するように構成された開口を中に含むキャップとを有し、

前記キャップは、前記閉止形態から開放形態に変化するように、前記窪み部から取り外
し可能であり、

前記採集膜及び前記分離膜は、前記閉止形態において、前記キャップと前記窪み部との
間に固定されている、液体生体試料分離装置。

【請求項2】

前記分離膜は、前記分離膜上に付着した液体生体試料の固体成分を濾過および捕捉する
ように、第1の面から第2の面に向かって次第に低下するポロシティを有する、請求項1
に記載の装置。

【請求項 3】

前記分離膜は、生体試料の固体成分を濾過および捕捉するように構成され、前記生体試料が、全血と、血漿と、尿と、唾液と、痰と、精液と、膾洗淨液と、骨髓と、脳脊髄液とからなるグループから選択される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記分離膜は、全血試料の固体成分を濾過および捕捉するように構成され、前記採集膜は前記全血試料の血漿部分または濾液を別個に濾過および捕捉するように構成された、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記分離膜は、 $0.1 \mu\text{m}$ ないし $20 \mu\text{m}$ の範囲の細孔径を有する、請求項 1 に記載の装置。 10

【請求項 6】

前記採集膜は、疎水性ポリエチレンで被覆された複数のポリプロピレン繊維を含む実質的に疎水性のポリオレフィンを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記採集膜または前記分離膜あるいはその両方がマイクログラスファイバを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記キャップは前記基部に取り外し可能に接着する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記キャップは、前記ツイストロック機構により前記基部に取り外し可能に接着する、請求項 8 に記載の装置。 20

【請求項 10】

少なくとも 2 つの弾性バンド締め具をさらに含み、前記キャップが前記少なくとも 2 つの弾性バンド締め具によって前記基部に接着する、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 11】

前記キャップは前記基部に向かって押しつけられる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記分離膜は、前記分離膜の 2 つの領域の間に、前記押しつけの結果として前記分離膜内のつぶされた細孔から形成された液体不浸透バリアを含む、請求項 11 に記載の装置。 30

【請求項 13】

前記基部上に配置された識別標識をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 14】

前記窪み部は、第 1 の凹部と第 2 の凹部とを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

前記第 1 の凹部と前記第 2 の凹部とは、それぞれ前記分離膜および前記採集膜を受け入れる寸法とされた、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】

前記第 2 の凹部が前記第 1 の凹部内に配置された、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 17】

前記開口と、前記分離膜と、前記採集膜とが、前記閉止形態において、前記開口と、前記分離膜と、前記採集膜とのそれぞれの中心点を通して延びる軸を中心に整列される、請求項 1 に記載の装置。 40

【請求項 18】

全血から血漿を分離する方法であって、
請求項 1 に記載の装置を用意することと、
前記開口を通して前記分離膜上に全血を付着させることとを含む方法。

【請求項 19】

前記分離膜上に $25 \mu\text{L}$ ないし $40 \mu\text{L}$ の全血を付着させる、請求項 18 に記載の方法。 50

【請求項 20】

前記採集膜において6 u Lないし10 u Lの血漿が回収される、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2017年1月30日に出願された米国仮特許出願第62/451,945号の優先権を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の技術分野

本開示は、一般には、成分のうちの少なくとも1つの成分中の少なくとも1つの対象検体のその後の定量分析および定性分析を容易にするために、液体生体試料（例えば体液、または懸濁液を含有する生体試料）を少なくとも2つの成分に効率的かつ選択的に分離することを可能にする装置および方法に関する。

【背景技術】**【0003】**

中に含まれる様々な検体のレベルおよび濃度の分析のために、生体試料が採集されることが多い。自然状態の生体試料について多くの診断が行われるが、生体試料は様々な理由で何度も成分に分離される必要がある。生体試料を異なる構成部分に分離することにより、生体試料中の対象検体の検出および定量化の精度、確度、および再現性を最大限にすることができる。例えば、生体試料からの選択検体（例えばウイルス、血漿タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、免疫グロブリンなど）の回収を向上させるためだけでなく、それらの検体のその後の検出および分析も向上させるために、全血から固体成分（例えば白血球、赤血球など）を濾過し、全血から血清を分離し、全血から血漿を分離する必要があることが多い。一例として、赤血球（エリスロサイト）は光を散乱させ、吸収し、したがって、反射光または透過光の測定に依存する診断試験に悪影響を及ぼすことがある。赤血球の除去は、可能な最も正確な測定値を得るのに役立つ場合がある。

【0004】

従来、液体生体試料は、遠心分離によって分離されてきた。例えば、血漿および血清は、凝固の前（血漿の場合）または後（血清の場合）に遠心分離によって全血から分離されてきた。しかし、遠心分離は、臨床検査室または現場ですぐには利用できない場合がある電気と高価な装置とを必要とする。また、遠心分離は、対象検体（例えばDNAやRNAなどの核酸）を損傷する可能性がある。

【0005】

この問題を回避するために多くの技術が考案されてきた。これらの技術は一般に、液体生体試料を様々な成分に分離する濾過装置を使用する。しかし、これらの装置は様々な理由で不適切であることがわかっている。したがって、成分のうちの少なくとも1つの成分中の少なくとも1つの対象検体のその後の定量分析および定性分析を容易にするために、液体生体検体を効率的かつ選択的に少なくとも2つの成分に分離することを可能にする、改良された装置および方法が必要である。

【発明の概要】**【0006】**

本開示は、一般には液体生体試料分離装置およびそれを使用する方法を提供する。ある態様では、液体生体試料分離装置であって、基部と、前記基部上に配置された採集膜と、前記採集膜上に配置された分離膜と、前記分離膜上に配置された被覆とを含み、前記被覆が液体生体試料の付着を可能にするように構成された開口をその中に含む、液体生体試料分離装置が提供される。他の態様では、液体生体試料分離装置であって、基部と、前記基部上に配置された複数の採集膜と、各分離膜が前記採集膜のうちの対応する1つの採集膜上に配置された複数の分離膜と、各被覆が前記分離膜のうちの対応する1つの分離膜上に

10

20

30

40

50

配置された複数の被覆とを含み、各被覆がそれを通る液体生体試料の付着を可能にするように構成された開口をその中に含む、液体生体試料分離装置が提供される。他の態様では、液体生体試料分離装置であって、基部と、前記基部内に配置された採集膜と、前記基部内および前記採集膜上に配置された分離膜と、前記分離膜および前記基部上に配置されたキャップとを含み、前記キャップが液体生体試料の付着を可能にするように構成された開口をその中に含む、液体生体試料分離装置が提供される。

【0007】

以下、例示であることを意図し、限定的であることを意図していない図面であって、同様の要素には同様の番号が付されている図面を参照する。本開示の実施例を示す添付図面を参照しながら、詳細な説明を示す。図面では、同じ参照番号の使用は類似または同一の要素を示す。本開示の特定の実施形態は、図面に示されている以外の要素、構成要素、および/または構成を含んでもよく、また、図面に示されている要素、構成要素、および/または構成のうちの一部が特定の実施形態に存在しなくてもよい。

10

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1A】本開示の例示の一実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図1B】本開示の例示の一実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図2】本開示の例示の一実施形態による、液体試料分離装置を示す分解図である。

【図3A】本開示の第2の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図3B】本開示の第2の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

20

【図4A】本開示の第3の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図4B】本開示の第3の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図5】本開示の第3の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す分解図である。

【図6】本開示の第4の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す分解図である。

【図7】本開示の第4の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す切り欠き図である。

【図8】本開示の第4の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図9A】本開示の第5の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図9B】本開示の第5の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図9C】本開示の第5の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

30

【図9D】本開示の第5の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図10A】本開示の第6の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図10B】本開示の第6の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11A】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11B】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11C】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11D】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11E】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【図11F】本開示の第7の例示の実施形態による、液体試料分離装置を示す図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0009】

成分のうち少なくとも1つの成分中の少なくとも1つの対象検体のその後の定量分析および定性分析を容易にするために、液体生体試料を効率的かつ選択的に少なくとも2つの成分に分離することを可能にする装置および方法が提供される。この装置および方法は、対象検体の濾過、分離、および/または貯蔵のための好都合かつ簡単な方法の必要を満たす。

【0010】

本明細書に記載の装置とともに使用するのに適する生体試料の例としては、全血、血漿、尿、唾液、痰、精液、膣洗浄液、骨髄、母乳、および脳脊髄液がある。本装置の1つの利点は、対象検体を十分に保存することができることである。

50

【0011】

装置は、一般に、扱いを容易にすることができる人間工学的に構成された基部上に支持された、1つまたは複数のサンプル付着領域を含む。各サンプル付着領域は、液体生体試料を2つの異なる部分に分離するための分離膜を含む。第1の部分は分離膜によって捕捉され、第2の部分は分離膜を通過して、それぞれの採集膜内に至る。分離膜および採集膜は、装置から容易に分離可能であり、さらなる処理および分析のために利用することができる。装置は、サンプル付着領域を画定し、分離膜、採集膜および/または基部を互いにまたは面内に固定し、分離膜、採集膜、および/または基部を互いに押し付け、分離膜および/または採集膜を装置から容易に取り外すことができるようにする、1つまたは複数の被覆（例えばステッカ）またはキャップなど、他の装備も含むことができる。装置は、基部上に識別マーク（例えばバーコード）も含むことができる。

10

【0012】

装置は、液体生体試料から固体成分を捕捉し、濾過するために使用することができる。例えば、装置は、全血試料の固体成分（例えば赤血球、白血球、エリスロサイト）を濾過し、捕捉する分離膜を含むことができ、その結果として採集膜が無細胞血清、血漿および血漿タンパク質を吸収する。

【0013】

本明細書で使用する「検体」という用語は、検出または分析する生体試料中の微小分子または高分子を指す。これらは、例えば、核酸（例えばDNA、RNA）、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、酵素、アミノ酸、受容体、炭水化物、脂質、全細胞、細胞断片、任意の細胞内分子、細胞外分子および断片、ウイルス、ウイルス分子および断片、バクテリアなどを含む。特定の実施形態では、検体は、薬剤、プロドラッグおよびその代謝産物のような小分子などの、外因性の天然または合成化合物である。特定の実施形態では、検体は、例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、インフルエンザ、パルボウイルスB19、または任意のその他の人間または動物ウイルス性病原菌などからの、プロウイルスおよび/またはウイルス核酸などの、プロウイルスおよび/またはウイルスDNAおよび/またはRNAなどの、核酸である。特定の実施形態では、検体は、ウイルス量を判定するためのウイルス粒子である。特定の実施形態では、検体は、分子診断遺伝子型判定に有用な、HLA血液型を判定するためのバイオマーカである。特定の実施形態では、検体はCXCL9/MIGおよびCXCL10/IP-10などの炎症バイオマーカである。特定の実施形態では、検体は、葉酸、ホモシステイン、レチノール結合タンパク質（および/またはビタミンA）、サイクログロブリン、ビタミンD、微量元素（例えば亜鉛）、フェリチン、トランスフェリン受容体、メチルマロン酸、ホロトランスコバルミン、C反応性タンパク、およびアルファ酸糖タンパクなどの微量栄養素である。

20

30

【0014】

「生体試料」とは、対象検体の中に含有する液体または固体の形態の生体サンプルを指す。生体試料は、例えば、人間または動物の、全血、血漿、血清、リンパ液、滑液、骨髓、脳脊髄液、精液、唾液、尿、便、痰、膾洗淨液、皮膚擦過物、毛根細胞など；分泌物、排出物、浸出液および漏出液などの生理学および病理学的体液；対象検体を含有する人間、動物、植物、バクテリア、菌類、プラスミド、ウイルス、寄生生物などの細胞または細胞成分、およびこれらの任意の組み合わせであり得る。特定の実施形態では、生体試料は、プロウイルス核酸、および/または、トロポニン、単クローンカップおよびラムダ遊離軽鎖、シスタチンC、および糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）などの血漿タンパク質などの、対象検体を含有し得る全血などの人間の体液であり得る。

40

【0015】

「液体生体試料」とは、生体液、または液状溶媒（例えば水、生理食塩水など）中に懸濁した生体試料を意味する。液体生体試料の例としては、人間、動物、植物、バクテリア、菌類、プラスミド、ウイルス、寄生生物（例えば寄生虫、原虫、スピロヘータ）の抽出

50

物または懸濁液；人体または動物体組織（例えば骨、肝臓、腎臓、脳）の液体抽出物またはホモジネート；DNAまたはRNA合成からの媒質；化学的または生化学的に合成されたDNAまたはRNAの混合物；および全血、血漿、血清、滑液、脳脊髄液、精液および唾液などの体液／液体が含まれる。

I．装置

【0016】

本明細書に示す液体生体試料分離装置の実施形態は、一般に、図1Aないし図11Fに示す非限定的実施形態によって例示するように、基部支持体と、基部上に配置された1つまたは複数の採集膜と、採集膜上に配置された1つまたは複数の分離膜と、1つまたは複数の分離膜上に配置された1つまたは複数の被覆とを含む。液体生体試料分離装置の一実施形態を、図1Aないし図2に示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図3Aおよび図3Bに示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図4Aないし図5に示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図6ないし図8に示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図9Aないし図9Dに示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図10Aおよび図10Bに示す。液体生体試料分離装置の別の実施形態を、図11Aないし図11Fに示す。

10

【0017】

図1Aないし図11Fに、液体生体試料分離装置10を示す。分離装置10は、基部12、採集膜14、分離膜16、被覆18、採集膜支持体20、および／またはキャップ32を含む。

20

【0018】

基部12は、一般に、支持面として機能する。基部12は、基部12、採集膜14、分離膜16、被覆18、および／または採集膜支持体20を互いに固定する機能を果たすこともできる。また、基部12は、その中に収容され得る任意の構成要素（例えば、基部12に収容される採集膜14、分離膜16、被覆18、採集膜支持体20、生体試料および／または検体）を外部の影響または作用から保護する保護筐体としての役割も果たすことができる。

【0019】

基部12は、液体生体試料分離装置10における支持体の役割を果たすのに適合する任意の寸法、大きさ、形状をとることができる。例えば、基部12の全体的形状は、円形、矩形、長円形、正方形、台形、三角形、五角形、六角形、八角形、楕円形、三日月形、曲線型、卵形、四つ葉形、五葉形などとすることができる。基部12は、一様な形状を有し得る。基部12は、基部12から延びる1つまたは複数の丸い突出／突出部を含む形状を有することができる。基部は、一様に平坦な表面を有し得る。基部12は、全体が平坦とすることができる。基部12は、3次元の自由形状構造を有し得る。基部12は、採集膜14、分離膜16、被覆18、採集膜支持体20、および／またはキャップ32を受け入れる寸法の1つまたは複数の凹部、またはこれらの中に延びる寸法であって、これらに完全に合致した突出部を有し得る。基部12は、基部12から延び、採集膜14、分離膜16、被覆18、採集膜支持体20、および／またはキャップ32を受け入れ、または収容する形状および寸法とされた突出部を有し得る。

30

40

【0020】

基部12は、分離装置10が開放形態と閉止形態とを有することができるようにする相補的機構を有し得る。例えば、基部は窪み部とキャップ部とが互いから離れる方向に延びる第1の位置（開放形態）と、窪み部とキャップ部とが互いに相補的に嵌まり合う第2の位置（閉止形態）をとる、窪み部とキャップ部とを有することができる。別の実施例として、基部12は、隆起した内部突出部とキャップ部とが互いから分離する第1の位置（開放形態）と、隆起した内部突出部とキャップ部とが互いに相補的に嵌まり合う第2の位置（閉止形態）をとる、隆起した内部突出部とキャップ部とを有し得る。

【0021】

基部12は、液体生体試料を付着させるための領域を画定する1つまたは複数の、貫通

50

するサンプル付着開口 8 を有し得る。基部 1 2 は、分離装置 1 0 の取り扱いおよび / または使用を向上させる機構を有し得る。例えば、基部 1 2 は、分離装置 1 0 の把持、保持、および操作を容易にする、機構、突出部、タブ、取っ手など（例えば、閉止形態にあるときの分離装置 1 0 を開ける際に使用するタブ）を有し得る。

【 0 0 2 2 】

分離装置 1 0 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 またはそれ以上の領域など、任意の適合する数の生体試料受け入れ / 分離 / 採集領域を有することができる。

【 0 0 2 3 】

基部 1 2 は、任意の適合する材料、好ましくは十分な可撓性 / 剛性と強度とを備える材料からなり得る。基部 1 2 は、例えば適合するプラスチック材料（例えば、ポリエチレン、アクリル、ポリプロピレン）、紙材料（例えばカード紙、ボール紙など）などからなることができる。

【 0 0 2 4 】

基部 1 2 は、その上または中に識別標識 2 2 を含むことができる。識別標識 2 2 は、基部 1 2 の外面内または外面上に一体化 / 配置することができる。例えば、識別標識 2 2 は、基部 1 2 に印刷するか取り付ける（例えば接着ラベル）ことができる。識別標識 2 2 は基部 1 2 に一体化 / 配置することもできる。識別標識 2 2 は、任意の適合する識別技術を使用することができる。例えば、識別標識 2 2 は、任意の適合する R F I D チップ、1 次元（1 D）バーコード、2 次元（2 D）バーコード、Q R コード（登録商標）、英数字コ

【 0 0 2 5 】

識別標識 2 2 は、識別情報を記憶または関連付けられることができる。識別情報は、個人情報（住所、氏名、性別、生年月日、民族的背景など）および / またはバイオメトリック情報（例えば指紋、顔画像またはテンプレート）を含む、格納されている生体試料に関連付けられた患者に固有の情報を含むことができる。識別標識 2 2 は、検査の時間、日付、場所など、状況情報も記憶または関連付けることができる。識別標識 2 2 およびそれに関連付けられた情報を保護するために、識別標識 2 2 の上にオーバーラミネートまたはその他の保護材料の層を追加で設けてもよい。

【 0 0 2 6 】

基部 1 2 上に 1 つまたは複数の採集膜 1 4 を配置することができる。基部 1 2 上には、1 つまたは複数の採集膜支持体 2 0 も配置することができる。採集膜支持体 2 0 内に採集膜 1 4 を配置することができる。採集膜 1 4 は、一般に、分離膜 1 6 を通って流れる液体生体試料の部分を吸収する機能を果たす。採集膜支持体 2 0 は、一般に採集膜 1 4 を支持する（例えば所定位置に保持する）機能を果たす。

【 0 0 2 7 】

採集膜 1 4 は、任意の適合する手段によって基部 1 2 の所定位置に可逆的に接着または保持されることができる。例えば、採集膜 1 4 は被覆 1 8（例えばステッカ）によって所定維持に固定することができ、ステッカは基部 1 2 に接着され、採集膜 1 4 との間に挟まれている。別の実施例として、採集膜 1 4 は、分離装置 1 0 の別の機構との締め込みによって所定位置に固定することができる（例えば、採集膜 1 4 は基部 1 2 の窪み内に配置され、締め込みされる）。別の実施例として、採集膜 1 4 は、採集膜 1 4 を嵌め込み、受け入れる寸法とされた基部 1 2 の凹部内に採集膜 1 4 を配置することによって、所定位置に固定することができる。別の実施例として、採集膜 1 4 は、互いに相補的に嵌まり合う（閉止形態）基部 1 2 の窪み部とキャップ部との間に採集膜 1 4 を固定することによって所定位置に固定することができる。採集膜 1 4 は、他の機構（例えば分離膜 1 6）とともに基部 1 2 の窪み部とキャップ部との間に固定することができ、これらの重ね合わせた機構は合わせて、これらの機構の分離装置 1 0 内での移動または分離装置 1 0 からの移動を防ぐかまたは低減するような寸法とすることができる。別の実施例として、採集膜 1 4 は、互いに相補的に嵌まり合う（閉止形態）基部 1 2 の隆起した内部突出部とキャップ 3

10

20

30

40

50

2との間に採集膜14を固定することによって、所定位置に固定することができる。採集膜14は、他の機構(例えば、分離膜16)とともに基部12の隆起した内部突出部とキャップ32との間に固定することができ、これらの重ね合わせた機構は合わせて、これらの機構の分離装置10内での移動または分離装置10からの移動を防ぐかまたは低減するような寸法とすることができる。

【0028】

別の実施例として、採集膜支持体20を含む実施形態では、採集膜12を採集膜支持体20に接続または取り付けることができ、採集膜支持体20は任意の適合する手段(例えば接着剤、基部の窪み内への締め込み)によって基部12に接着、固定取り付け、または基部12上の所定位置に保持される。この手法の利点は、採集膜14を基部12と採集膜支持体20の両方から容易に分離することができることである。例えば、採集膜14と採集膜支持体20との間の接触面が、採集膜14を採集膜支持体20から容易に取り外すことができるようにする一連のミシン目を含むことができる。これにより、採集膜14によって吸収された対象生体試料および/または検体のさらなる処理が容易になる。

10

【0029】

採集膜14と採集膜支持体20の両方を有する実施形態では、採集膜14と採集膜支持体20を一体要素(例えば、サンプル採集領域と支持領域とを有する一枚のワットマン903紙)または互いに別々の要素(例えば、第1のワットマン903紙が採集膜で、第2のワットマン903紙が採集膜支持体)とすることができる。

【0030】

採集膜14と採集膜支持体20とは、同じ材料または異なる材料からなることができる。採集膜14と採集膜支持体20とは、任意の適合する材料からなることができる。適合する材料には、例えば、プラスチック、ポリマー、コットン、セルロース、および/または紙がある。ある実施形態では、採集膜14および/または採集膜支持体20は濾紙である。使用のために選択することができる濾紙としては、コットンリター製のコットンセルロース繊維紙がある。コットンリター(すなわち原綿)は、綿種子から長い繊維を抜いた後にワタの木の種子に付いている短い繊維である。濾紙は、ワットマン903、アールストロム142、アールストロム226、アールストロム222、アールストロム238、アールストロム270、アールストロム601、およびエッセントラ601など、米国食品医薬品局によってクラスII医療機器(21CFR§862.1675)として登録されている採血用濾紙も含み得る。ある実施形態では、セルロース繊維濾紙のセルロース繊維の大部分が、約1μmないし100μm、10μmないし50μm、または20μmないし25μmの長さの範囲のサイズを有してよく、多数の疎水性および/または親水性のポケットを含み得る。ある実施形態では、採集膜は、疎水性ポリエチレンで被覆された複数のポリプロピレン繊維を含む実質的に疎水性のポリオレフィンを含み得る。また、採集膜は、マイクログラスファイバを含み得る。

20

30

【0031】

採集膜14と採集膜支持体20は、例えば、円形、長円形、正方形、矩形、三角形、六角形、またはその他の形状などの任意の適合する形状と、本明細書に記載の装置で使用するのに適合する表面テクスチャを有することができる。採集膜支持体20は、採集膜14を受け入れるための採集膜開口24を有し得る。採集膜14と採集膜支持体20とは、採集膜支持体20からの採集膜14の取り外しを容易にするような寸法とすることもできる。例えば、採集膜支持体20は、器具(例えば Tongue)が採集膜14を選択的に挟んで採集膜支持体20から取り外すことができるようにする取り外し開口26を含むことができる。

40

【0032】

分離装置10は、1つまたは複数の採集膜14および/または1つまたは複数の採集膜支持体20を含むことができる。例えば、分離装置10は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20またはそれ以上の採集膜14および/または採集膜支持体20を含むことができる。分離装置1

50

0における採集膜14の数と採集膜支持体20の数は同じであっても異なってもよい。例えば、ある実施形態では、分離装置10は、4つの採集膜14と4つの採集膜支持体20を有してよく、他の実施形態では、分離装置10は4つの採集膜14と1つの採集膜支持体20を有してよい。

【0033】

採集膜14および/または採集膜支持体20は任意の大きさを有することができる。特定の実施形態では、採集膜14および採集膜支持体20は、約1mmないし50mm(1mmと50mmを含む)、または10mmないし30mm(10mmと30mmを含む)の直径/幅を有することができる。ある実施形態では、採集膜14は、約1mmないし約15mmの直径/幅を有することができる。

10

【0034】

採集膜14は、その表面に吸収された組成物を含むことができ、組成物は、その中に配置された対象検体を劣化から保護する。劣化からの保護は、バクテリア、フリーラジカル、ヌクレアーゼ、紫外線、酸化剤、アルキル化剤、または酸性剤(例えば大気中の汚染物質)の作用を含む、化学剤または生物剤によって生じる対象検体の実質的な損傷からの保護を含み得る。特定の実施形態では、採集膜14に吸収される組成物は、弱塩基、キレート剤、洗浄剤または界面活性剤などのタンパク質変性剤、ヌクレアーゼ阻害剤、フリーラジカルトラップ、および脱酸素剤のうちの1つまたは複数を含み得る。本明細書で使用する「弱塩基」とは、pHが約6ないし10、好ましくは約pH8ないし9.5のルイス塩基であってよい。対象格納検体がRNA、特に、不安定なRNAである場合、組成物はリボヌクレアーゼ阻害剤および不活性化剤、遺伝子プローブ、相補DNAまたはRNA(または機能的に同等の化合物)、RNAを安定させるかその劣化を防ぐタンパク質および有機質部分を含み得る。

20

【0035】

基部12、採集膜14、被覆18および/または採集膜支持体20上に1つまたは複数の分離膜16を配置することができる。分離膜16は、一般に液体生体試料を第1の部分と第2の部分とに分離する機能を果たす。第1の部分は分離膜16内に含有/捕捉され、第2の部分は分離膜16を通過して採集膜14内に至る。

【0036】

分離膜16は、任意の適合する手段によって、基部12、採集膜14、被覆18および/または採集膜支持体20上の所定位置に可逆的に保持することができる。例えば、分離膜16は、被覆18(例えばステッカ)によって所定位置に固定することができ、ステッカは基部12および/または採集膜支持体20に接着され、採集膜14、採集膜支持体20、および/または分離膜16の間に挟まれる。分離膜16は、圧搾力によって採集膜14との接触が維持される。別の実施例では、分離膜16は、被覆18(例えばステッカ)によって所定位置に固定することができ、ステッカは基部12に接着され、分離膜16の間に挟まれる。別の実施例では、分離膜16は、分離装置10の別の機構との締め込みによって所定位置に固定することができる(例えば、分離膜16は基部12の窪み内に配置され、窪みと締め込みする)。別の実施例として、分離膜16は、分離膜16と嵌合し、受け入れるような寸法とされた基部12の凹部内に分離膜16を配置することによって、所定位置に固定することができる。

30

40

【0037】

別の実施例として、分離膜16は、互いに相補的に嵌まり合う(閉止形態)基部の窪み部とキャップ部との間に分離膜16を固定することによって、所定位置に固定することができる。分離膜16は、他の機構(例えば採集膜14)とともに基部12の窪み部とキャップ部の間に固定することができ、これらの重ね合わせた機構は合わせて、これらの機構の分離装置10内での移動または分離装置10からの移動を防ぐかまたは低減するような寸法とすることができる。別の実施例として、分離膜16は、互いに相補的に嵌まり合う(閉止形態)基部12の隆起した内部突出部とキャップ32との間に分離膜16を固定することによって固定することができる。分離膜16は、他の機構(例えば採集膜14)と

50

ともに基部の隆起した内部突出部とキャップ 3 2 の間に固定することができ、これらの重ね合わせた機構は合わせて、これらの機構の分離装置 1 0 内での移動または分離装置 1 0 からの移動を防ぐかまたは低減するような寸法とすることができる。

【 0 0 3 8 】

さらなる分析のために採集膜 1 4 と分離膜 1 6 とにアクセスし、分離装置 1 0 から取り外すことができるように、採集膜 1 4 と分離膜 1 6 は両方とも分離装置 1 0 から容易に分離可能である。

【 0 0 3 9 】

分離膜 1 6 は、一般には、液体生体試料またはその一部分の流れが通過することができる材料からなる。分離膜 1 6 は、複数の繊維を含み得る。分離膜 1 6 は、上面（例えば生体試料が最初に付着する面）から下面（採集膜 1 4 と接触している面）に向かって次第に狭くなる細孔径を有する材料（例えば、非対称多孔質膜）からなり得る。分離膜 1 6 は、全体が一様な細孔径を有する材料からなってもよい。特定の実施形態では、分離膜 1 6 を通って分離膜 1 6 上に付着する液体生体試料の流れは、毛細管力（例えば毛細管流動）および/または重力によって駆動される。特定の実施形態では、分離膜 1 6 に使用するのに適合する材料は、1 つの生体試料が別の生体試料よりも速く分離膜を通過する（例えば血漿が血球よりも速く通過する）材料である。

【 0 0 4 0 】

分離膜 1 6 に使用するのに適合する材料には、例えば、繊維径の細い合成ポリマー、およびガラスまたは多孔質ポリマーからなる繊維が含まれ得る。分離膜は、マイクログラスファイバを含み得る。特定の好ましい実施形態では、分離膜 1 6 は、分離膜 1 6 上に付着した液体生体試料の固体および/または液体成分を濾過および捕捉するように、膜の上面から膜の下面に向かって次第に低下するポロシティ（空隙率）を有するポリスルホンポリマー材料からなる。分離膜材料は、例えば、セルロース混合エステル、ポリ塩化ビニリデンジフルオライド、ポリテトラフルオロエチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエステル、およびポリスルホンポリマーなどの合成または天然ポリマー、およびマトリックス（例えばポール・コーポレーション製の非対称サブミクロンポリスルホン（B T S））および/または非対称スーパーミクロンポリスルホン（M M M））を含み得る。分離膜材料は、例えば、V I V I D G R、V I V I D G X、および C Y T O S E P 1 6 6 0 も含み得る。当業者は、他の膜または濾過材料を使用可能であることが容易にわかるであろう。ある実施形態では、分離膜 1 6 は、血液成分濾過および血清/血漿分離に適合している。ある実施形態では、分離膜 1 6 は、3 0 % 以下のポロシティ、好ましくは 2 5 % 以下のポロシティを有する。特定の実施形態では、分離膜 1 6 は、約 0 . 1 μ m ないし 2 0 μ m の範囲の細孔径と、約 5 0 : 1 ないし 1 0 0 : 1 の細孔径比とを有するポリスルホンポリマーからなり得る。

【 0 0 4 1 】

分離膜 1 6 の大きさは、分離膜 1 6 が取り外し可能に配置される採集膜 1 4 の大きさよりも大きくてもよい。例えば、分離膜 1 6 の大きさは、対応する採集膜 1 4 の大きさよりも少なくとも 2 0 %、または少なくとも 3 0 %、または少なくとも 4 0 %、または少なくとも 5 0 % 大きくてもよい。あるいは、分離膜 1 6 の大きさは、分離膜 1 6 が取り外し可能に配置される採集膜 1 4 の大きさと同じかまたはほぼ同じ（例えば面積で 1 0 % 以内）とすることができる。あるいは、分離膜 1 6 の大きさは、分離膜 1 6 が取り外し可能に配置される採集膜 1 4 の大きさよりも小さくてもよい。特定の実施形態では、分離膜 1 6 は、約 1 mm ないし 5 0 mm（1 mm と 5 0 mm を含む）、または 1 0 mm ないし 3 0 mm（1 0 mm と 3 0 mm を含む）の直径/幅を有する。例えば、分離膜 1 6 は、約 1 0 mm ないし約 2 0 mm の直径/幅を有し得る。

【 0 0 4 2 】

分離膜 1 6 は、対応する採集膜 1 4 の形状（例えば円形）と同じ形状を有し得る。分離膜 1 6 は、対応する採集膜 1 4 の形状とは異なる形状を有してもよく、したがって採集膜

10

20

30

40

50

14に接触させると全体が採集膜14の形状と整列しない。たとえば、分離膜16は、不規則または長円形の形状（例えば、側部側に延びる取っ手状拡張部を備えたラケット形）を有してよく、採集膜14は円形形状を有してもよい。

【0043】

分離装置10は、1つまたは複数の分離膜16を有することができる。例えば、分離装置10は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20またはそれ以上の分離膜16を有し得る。

【0044】

分離膜16、採集膜14、採集膜支持体20、および/または基部12上に1つまたは複数の被覆18を配置することができる。被覆18は、一般に、液体生体試料を付着させるための領域を画定する、被覆18を貫通する1つまたは複数のサンプル付着開口28を有する。被覆18は、分離膜16、採集膜14、採集膜支持体20、および/または基部12を互いに固定する機能も果たすことができる。被覆18は、分離膜16、採集膜14、採集膜支持体20、および/または基部12に、任意の適合する手段によって可逆的に接着または取り付けられる。例えば、被覆18は、被覆18を分離膜16、採集膜14、採集膜支持体20、および/または基部12に取り付けるために使用される接着面を有するステッカとすることができる。被覆18は、さらなる処理および分析のために採集膜14および/または分離膜16にアクセスし、採集膜14および/または分離膜16を分離装置10から取り外すために、被覆18が容易に取り外されるように可逆的に接着される。

【0045】

被覆18は、被覆18の取り外しをより容易にする1つまたは複数の突出部30を含み得る。例えば、被覆18は、分離装置10からの被覆18の取り外しを容易にするための把持可能タブを有し得る。

【0046】

分離装置10は、生体試料を乾燥させるため、または乾燥を維持するための乾燥剤も含むことができる。乾燥剤は、分離装置10の任意の場所（例えば基部12上または基部12内）に配置することができる。

【0047】

分離装置10は、1つまたは複数のキャップ32を含むことができる。キャップ32は、一般に、液体生体試料を付着させるための領域を画定する、キャップ32を貫通する1つまたは複数のサンプル付着開口28を有する。キャップ32は、分離膜16、採集膜14、および/または基部12を互いに取り外し可能に固定するように作用することができる。キャップ32は、任意の適合する手段によって基部12に可逆的に取り付けることができる。たとえば、分離装置10は、基部12とキャップ32とを互いに押し付ける弾性バンド締め具38を含んでもよい。別の実施例として、基部12とキャップ32とを互いに押し付け、保持するツイストロック機構によって、基部12をキャップ32に固定することができる。キャップ32は、例えば適合するプラスチック材料（例えばポリエチレン、アクリル、ポリプロピレン）からなり得る。

【0048】

図1Aないし図2に、本発明の一実施形態による液体生体試料分離装置10を示す。液体生体試料分離装置10は、基部12を有する。基部12は、一様な厚さと、基部12から延びる一連の放射状の突出部によって画定される変形五葉形状を有する、平坦な2面シートである。最も大きい放射状突出部は、分離装置10の扱い/保持を容易にする取っ手である。残りの4つの放射状突出部のそれぞれは、生体試料の受け入れ領域/分離領域/採集領域のうちの対応する1つの領域のための支持面または支持領域を提供する。

【0049】

液体生体試料分離装置10上には、4つの円形採集膜支持体20と、その中に配置された対応する円形採集膜14とが配置される。4つの採集膜支持体20のそれぞれは、それぞれの採集膜支持体20からの採集膜14の容易な取り外しを可能にするミシン目によ

10

20

30

40

50

て、対応する採集膜 14 から分離される。採集膜支持体 20 のそれぞれは、採集膜 14 を選択的に把持し、それぞれの採集膜支持体 20 から取り外すための器具（例えばピンセットまたは tong）の使用を可能にする、2 つの取り外し開口 26 も含む。

【0050】

液体生体試料分離装置 10 は、4 つの円形の分離膜 16 を有し、そのそれぞれが採集膜 14 と採集膜支持体 20 とのうちのそれぞれの 1 つの上に配置されている。分離膜 16 の直径が採集膜 14 の直径よりも大きいため、採集膜 14 上に配置されると、円形分離膜 16 は採集膜 14 に完全に重なる。ただし、分離膜 16 の直径は採集膜支持体 20 の直径より小さい。

【0051】

液体生体試料分離装置 10 は、4 つの概ね円形の被覆 18 を有し、被覆 18 はそれぞれが被覆 18 から延びるタブを有する。被覆 18 はステッカであり、各ステッカは分離膜 16 と採集膜支持体 20 とのうちのそれぞれの一方の上に接着配置される。各ステッカは、液体生体試料をステッカの下に固定された分離膜 16 上に付着させることができるようにする、ステッカを貫通する生体サンプル付着開口を有する。

10

【0052】

図 3 A および図 3 B に、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置 10 を示す。図 3 A および図 3 B の液体生体試料分離装置 10 は、基部 12 が基部 12 から延びる、分離装置 10 を扱うための取っ手の役割を果たす 1 つの放射状突出部を有する半円形であること以外は、図 1 A ないし図 2 の液体生体試料分離装置 10 とほぼ同じである。

20

【0053】

図 4 A ないし図 5 に、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置 10 を示す。図 4 A ないし図 5 の液体生体試料分離装置 10 は、わずかな相違はあるが図 1 A ないし図 2 の液体生体試料分離装置 10 と類似している。図 4 A ないし図 5 に示すように、分離装置 10 は、1 つの採集膜支持体 20 と 1 つの被覆 18 とを有する。採集膜支持体 20 と被覆 18 とは、概ね、4 つの放射状突出部を有する基部 10 の部分と合致する形状である。被覆 18 は、被覆 18 から延び、分離装置 10 から外側に突出している 2 つのタブも有する。

【0054】

図 6 ないし図 8 に、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置 10 を示す。この実施形態では、基部 12 が、分離装置 10 から外側に突出した 4 つの放射状の丸い突出部を有する概ね正方形である。この液体生体試料分離装置 10 は、1 つの採集膜 14 と、1 つの採集膜支持体 20 と、1 つの分離膜 16 と、1 つの被覆 18 とを含む。

30

【0055】

図 9 A ないし図 9 D に、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置 10 を示す。この液体生体試料分離装置 10 は基部 12 を有する。基部 12 は、透明なプラスチック材料からなり、フリップトップ構造を有する。基部 12 は、互いに相補的に嵌まり合うように設計された 4 つの窪みと 4 つの対応するキャップ 32 とを有する。キャップ 32 は、腕部 34 によって基部 12 の残りの部分に接続されている。腕部 34 は、窪み 30 を基準にしたキャップ 32 の動きを可能にするヒンジ 36 を有する。基部 12 は、キャップ 32 が窪み 30 から離れる方向に延びる第 1 の位置（例えば図のような開放形態）をとることができる。基部 12 は、キャップ 32 と窪み 30 とが相補的に互いに嵌まり合って閉止形態を形成する、第 2 の位置をとることができる。各キャップ 32 は、液体生体試料を付着させるための領域を画定する、キャップ 32 を貫通するサンプル付着開口 28 を有する。各キャップ 32 は、閉止形態にあるときに分離装置 10 を開けやすくするタブ機構も含む。

40

【0056】

液体生体試料分離装置 10 の窪み 30 内に、4 つの円形の採集膜支持体 20 が配置されている。円形採集膜 14（図示せず）が採集膜支持体 20 のうちのそれぞれの 1 つに配置されている。円形採集膜支持体 20 のそれぞれは、採集膜 14 を選択的に把持し、それぞ

50

れの採集膜支持体 20 から取り外すための器具（例えばピンセットまたは tong ）の使用を可能にする、2つの取り外し開口 26 を含む。

【0057】

キャップ 32 内の凹部のそれぞれの 1 つに、4つの円形分離膜 16（図示せず）が配置されている。分離膜 16 のそれぞれの 1 つの上に4つの概ね円形の被覆 18（図示せず）が配置されている。被覆 18 はステッカであり、各ステッカは、分離膜 16 とキャップ 32 の内面とのうちのそれぞれの 1 つに接着配置されている。各ステッカは、分離膜 16 をそれぞれのキャップ 32 の内面に接着する。各ステッカは、分離膜 16 から採集膜 14 への流れを可能にする、ステッカを貫通する生体サンプル付着開口を有する。分離装置 10 の閉止形態では、分離膜 16 の少なくとも一部が採集膜 14 と接触する（2つの膜の接触の一部は被覆 18 によって実現することができる）。 10

【0058】

図 10 A および図 10 B に、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置 10 を示す。この液体生体試料分離装置 10 は、基部 12 を有する。基部 12 は、プラスチック材料からなる。基部 12 は、比較的低い外周部 40 と隆起した内部突出部 42 とを含む 3次元形状を有する。隆起した内部突出部 42 は、分離膜 16 を受け入れる寸法とされた第 1 の凹部 44 をその中に有する。第 1 の凹部 44 は、採集膜 14 を受け入れる寸法とされた第 2 の凹部 46 をその中に有する。基部 12 は、基部 12 から延びる 2 つの締め付けタブ 50 を有する。

【0059】

この液体生体試料分離装置 10 はキャップ 32 を有する。キャップ 32 は、隆起した内部突出部 42 と相補的に嵌まり合う寸法とされる。キャップ 32 は、流体の流れを、キャップ 32 を貫通するサンプル付着開口 28 の方向に向けるようになされた漏斗部を含み、サンプル付着開口 28 は液体生体試料を付着させるための領域を画定する。キャップ 32 は、キャップ 32 から延びる 2 つの直径方向に対向するペグ 48 を有する。ペグ 48 は、締め付けタブ 50 と位置合わせされるようにキャップ 32 上に位置決めされている。 20

【0060】

第 2 の凹部 46 には、採集膜 14 が配置されている。第 2 の凹部 46 と採集膜 14 とは、採集膜 14 が第 1 の凹部 44 の上面と面一になるような寸法とすることができる。第 2 の凹部 46 と採集膜 14 とは、採集膜 14 が第 1 の凹部 44 の上面の上方にわずかな距離だけ（例えば 0.5 mm）延びるような寸法とすることができる。いずれの場合も、分離膜 16 の少なくとも一部が採集膜 14 と接触する。 30

【0061】

第 1 の凹部 44 内には、分離膜 16 が配置される。分離膜 16 と、採集膜 14 と、キャップ 32 とは、分離膜 16、採集膜 14、キャップ 32 のそれぞれの中心点を通って延びる軸を中心に整列される。

【0062】

液体生体試料分離装置 10 は、2つの締め具 38 を有する。締め具 38 は、基部 12 がキャップ 32 に固定されるように、ペグ 48 と締め付けタブ 50 とに巻き付くことが可能な弾性バンドである。 40

【0063】

液体生体試料分離装置 10 は、少なくとも閉止形態と開放形態とを有する。

【0064】

閉止形態では、締め具 38 がペグ 48 と締め付けタブ 50 とに巻き付けられ、それによって基部 12 をキャップ 32 に固定する。基部 12 とキャップ 32 の間には、第 2 の凹部 46 内に配置された採集膜 14 と、第 1 の凹部 44 内に配置された分離膜 16 とが収容される。締め具 38 は、キャップ 32 が分離膜 16 内の細孔をつぶし、それによって分離膜 16 の 2 つの領域の間に液体不浸透バリア 52 を形成するように、十分な力でキャップ 32 を基部 12 に向かって押し付ける。液体不浸透バリア 52 は、採集膜 14 よりも幅（例えば半径）がわずかに大きい寸法とされ、それによって分離膜 16 による側方への流れお 50

よび/または吸収で失われる血漿の量を最小限にする。

【0065】

開放形態では、締め具38はペグ48および締め付けタブ59に巻き付けられず、それによって液体生体試料分離装置10の分解を可能にする。例えば、様々な分析技術で使用するために、液体生体試料分離装置10から採集膜14と分離膜16とを取り外すことができる。

【0066】

サンプル付着開口28は、8.3mmないし9.2mmの直径/幅を有し得る。すなわち、サンプル付着開口28は、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1または9.2mmの直径/幅を有し得る。

10

【0067】

採集膜14は、3mmないし10.5mmの直径/幅と、0.19mmないし0.270mmの厚さを有し得る。

【0068】

第1の凹部44は、10mmないし25mmの直径/幅を有し得る。

【0069】

分離膜16は、9mmないし11mmの直径/幅と、0.19mmないし0.380mmの厚さを有し得る。

【0070】

第2の凹部46は、採集膜14の直径/幅より0.1mmないし0.5mm大きい直径/幅を有してよく、好ましくはサンプル付着開口28より小さい直径/幅を有する。

20

【0071】

液体不浸透バリア52は、サンプル付着開口28の直径より0.6mmないし1.0mm大きい直径/幅を有し得る。

【0072】

図11Aないし図11Fに、本発明の別の一実施形態による液体生体試料分離装置10を示す。図11Aないし図11Fの液体生体試料分離装置10は、基部12が、締め具38、ペグ48、および締め付けタブ50ではなく、ツイストロック機構54によって、キャップ32に固定されている点を除き、図10Aおよび図10Bの液体生体試料分離装置10とほぼ同じである。基部12とキャップ32とは、それぞれ、突起部58を備える相補的締め付け突出部56を有する。基部12とキャップ32との相補的締め付け突出部56は、キャップ32を基準に基部12を回転させることによって、それぞれ、基部12をキャップ32に固定するように係合させたり、基部12をキャップ32から緩めるように解放したりすることができる。基部12とキャップ32との相補的締め付け突出部56が互いに係合しているとき、キャップ32は、分離膜16の細孔をつぶし、それによって分離膜16の2つの領域間に液体不浸透バリア52を形成するように、キャップ32が十分な力で基部12に向かって押し付けられる。

30

【0073】

操作時、キャップ32を基部12に固定するために、キャップ32上の相補的締め付け突出部56を、相補的締め付け突出部56を受け入れるような寸法とされた基部12内の開口60に挿入することができる。次に、基部12とキャップ32の両方の相補的締め付け突出部56と突起部58が位置合わせされ、係合されるように、キャップ32を基部12を基準にして回転させる。キャップ32を基部12から緩めるためにこれと逆の操作を行うことができる。

40

I. 用途および使用法

【0074】

液体生体試料分離装置を使用する方法が提供される。一般に、液体生体試料分離装置は、対象検体を含む液体生体試料を受け入れ、液体生体試料を2つの成分に分離し、対象検体を格納するために使用される。液体生体試料分離装置は、ポイントオブケア装置として使用するのに適している。

50

【0075】

特定の実施形態では、方法は、液体生体試料分離装置を用意することと、被覆および/またはキャップ内の開口を通して装置の分離膜上に液体生体試料を投入することを含む。液体生体試料は(例えば毛細管作用、重力などによって)分離膜を通して流れる。液体生体試料の第1の成分が分離膜によって捕捉/保持され、一方、液体生体試料の第2の成分が分離膜を通して採集膜に流入し、採集膜は第2の成分を吸収する。第2の成分は、さらなる処理の前に、採集膜において(例えば乾燥剤または加熱により)能動的に、または(空気乾燥により)受動的に乾燥させることができる。あるいは、第2の成分は、乾燥させる前に(例えばまだ湿った状態で)さらなる処理のために使用することができる。第1および第2の成分をそれぞれ有する分離膜および/または採集膜を装置から取り外し、対象検体を膜から除去/回収するために再構成溶媒にさらすかまたは再構成溶媒中に入れることができ、次に、調査対象の検体に適合した技術を使用して分析することができる。特定の実施形態では、方法は、採集膜および/または分離膜から対象検体を回収しやすくするために、採集膜および/または分離膜を圧搾することを含み得る。特定の実施形態では、方法は、分離膜および/または採集膜に含まれる対象検体を再水和するために分離膜および/または採集膜に再構成溶媒を塗布することと、対象検体を放出するために膜を圧搾することを含み得る。特定の実施形態では、分離装置および方法は、成分のうち少なくとも1つの成分中の少なくとも1つの対象検体のその後の定性分析および定量分析の前に、液体生体試料を、後で空気乾燥して(例えば冷蔵または冷凍の必要なしに)周囲温度で貯蔵される少なくとも2つの成分に分離する。

10

20

【0076】

特定の実施形態では、方法は液体生体試料分離装置を用意することを含む。方法は、ピペットから、または患者の手掌採血または足踵採血から直接、被覆および/またはキャップの開口を通して装置の分離膜の上面に、約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、または200 μ Lの全血を加えることをさらに含み得る。実施形態では、20 μ Lないし200 μ Lの全血を装置の分離膜の上面に配置すると、5 μ Lないし50 μ Lの血漿が採集膜に浸潤する。実施形態では、血漿の量は、全血の約4分の1に等しい。方法は、約25 μ Lないし40 μ Lの全血を、ピペットから、または患者の手掌採血または足踵採血から直接、被覆および/またはキャップ内の開口を通して装置の分離膜の上面に加えることを含み得る。実施形態では、25 μ Lないし40 μ Lの全血を装置の分離膜の上面に配置すると、6 μ Lないし10 μ Lの血漿が採集膜に浸潤する。

30

【0077】

方法は、分離膜を通して(例えば毛細管作用、重力などにより)血漿を採集膜に移すために、ユーザを約1、2、3、4、5または10分あるいはそれ以上待たせることを含み得る。方法は、1、2、3、4、5、6、12、24時間またはそれ以上、ユーザに採集膜を乾燥させる(例えば、採集膜を指定の空気乾燥場所に置く)ことを含み得る。乾燥は、空気乾燥による室温で、または制御された温度で行うことができる。方法は、装置全体または乾燥させた採集膜を、さらなる分析のために検査室に送るために、密封可能容器に入れることを含んでよく、密封可能容器には乾燥剤を入れてもよい。方法は、検査室が分離装置から採集膜を分離することを含み得る。方法は、検査室が採集膜から白血球を分離することを含み得る。方法は、検査室が採集膜を再構成溶媒中に懸濁させることを含み得る。

40

【0078】

特定の実施形態では、再構成溶媒は分子生物学グレード水である。他の実施形態では、再構成溶媒は、ヌクレアーゼフリー水、またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、またはその他の適合する緩衝生理食塩水の成分を含む。任意により、再構成溶媒は、アジ化ナトリウム溶液またはその他の抗菌剤を含む。再構成溶媒は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、クエン酸ナトリウム、およびヘパリンを含むがこれらには限定されない、任意の数または組み合わせの利用可能な生物学的保存剤または抗凝血剤も含み得る。生理食塩水

50

またはヌクレアーゼフリー水は、対象検体の再水和、再懸濁、および採集膜および/または分離膜からの回収のための滅菌および中性溶媒の役割を果たすことができる。アジ化ナトリウムなどの抗菌剤が含まれる場合、その抗菌剤は微生物増殖およびその後のリボヌクレアーゼによる汚染を防ぐ。EDTA、クエン酸ナトリウムおよびヘパリンなどの生物学的保存剤が含まれる場合、その保存剤は抗凝血剤および/またはキレート剤の役割を果たす。

【0079】

膜の体積は、液体生体試料の吸収時に膨脹する場合もしない場合もあり、乾燥時に収縮する場合もしない場合もある。しかし、そのポロシティにより、対象検体を含有する同伴流体を放出するように、液体浸潤膜を、その浸潤体積の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%またはそれ以上、圧搾することができる。体積圧搾は、対象検体を放出するための1つの好都合な技法であるが、膜から対象検体を放出するために遠心分離または減圧などの他の手段を代わりに採用することができる。

10

【0080】

特定の実施形態では、方法は、対象検体を劣化から保護するために採集膜および/または分離膜に安定化組成物を加える中間ステップも含み得る。対象検体に応じて、安定化組成物は、弱塩基、キレート剤、洗浄剤または界面活性剤などのタンパク質変性剤、ヌクレアーゼ阻害剤、およびフリーラジカルトラップのうちの1つまたは複数を含み得る。特に、不安定なRNAの保護のために、安定化組成物は、リボヌクレアーゼ阻害剤および不活性化剤、遺伝子プローブ、相補DNAまたはRNA（または機能的に同等の組成物）、RNAを安定させるかその劣化を防ぐタンパク質および有機質部分を含み得る。

20

【0081】

実施形態では、採集膜および/または分離膜上に対象検体が保存または貯蔵される期間は、数分、数時間、数日、数ヶ月またはそれ以上の期間とすることもできる。

【0082】

対象検体が保存または貯蔵される温度条件は限定されない。典型的には、対象検体は周囲温度または室温、例えば約15℃ないし約40℃、好ましくは約15℃ないし約25℃に維持される。実施形態によっては、対象検体は低温環境に保たれてもよい。例えば、短期貯蔵時、検体を約2℃ないし約10℃で冷蔵してもよい。さらに別の実施例では、検体は約4℃ないし約8℃で冷蔵されてもよい。別の実施例では、長期貯蔵時、検体は約-20℃ないし約-80℃で冷凍することができる。さらに、膜は乾燥した、または乾燥させた条件、または不活性雰囲気中で貯蔵することが好ましい場合があるが、必ずしもそうとは限らない。

30

【0083】

特定の実施形態では、液体生体試料分離装置に全血が投入される。そのような実施形態では、全血またはその液体懸濁液が分離膜上に付着される。分離膜は全血を吸収する。分離膜は、全血のいくつかの固体成分（例えばWBC、RBC、血小板、および/またはその他の細胞成分）を捕捉する一方、流体および/またはその他の固体全血成分（例えば無細胞血漿）を重力および/または毛細管作用により分離膜を通過させる。分離膜を通過する全血の成分は、採集膜によって吸収される。

40

【0084】

特定の実施形態では、採集膜上で捕捉された無細胞血漿を、採集膜を再構成溶媒にさらすことによって採集膜から除去/回収することができる。回収された無細胞血漿は、対象検体、例えばDNAおよびRNAなどの核酸を含有することができ、これをウイルス量計量、遺伝子型判定、薬剤耐性試験、またはその他の適合する分析に使用することができる。対象検体は、当技術分野で知られている分析方法および診断方法を使用して検出または分析することができる。

【0085】

上記で記載した詳細な説明は、当業者が本発明を実施するのを支援するために示してい

50

る。しかし、これらの実施形態は本発明のいくつかの態様の単なる例示として示したに過ぎないため、本明細書において記載され、特許請求される本発明の範囲は、上述の特定の
実施形態には限定されない。記載されている方法および構成要素の任意の組み合わせおよ
び修正、および方法の実施において使用される組成物は、具体的に記載されていないもの
に加えて、本開示に基づけば当業者には明かになり、本発明の思想および範囲から逸脱し
ない。そのような変形、修正および組み合わせも、本開示に含まれるとともに、添付の
特許請求の範囲に含まれる。

【図 1 A】

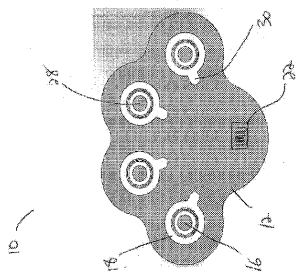


Fig. 1A

【図 1 B】

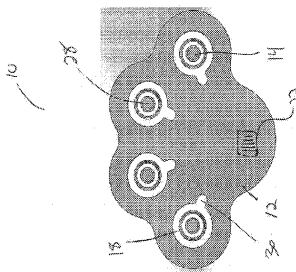


Fig. 1B

【図 2】

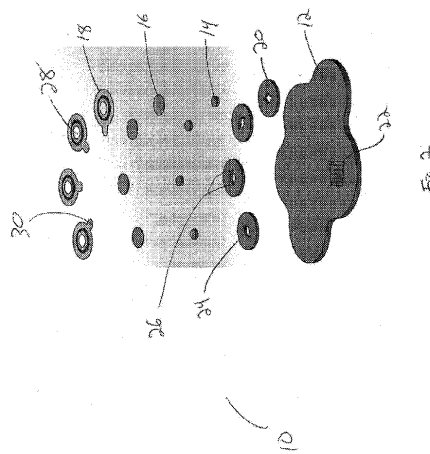


Fig. 2

【図 3 A】

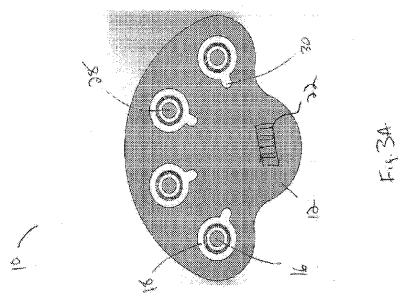
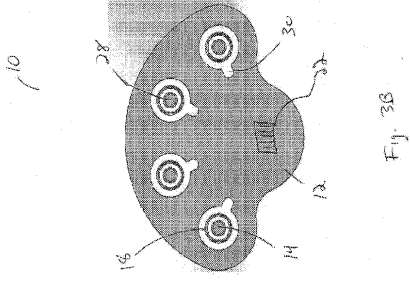
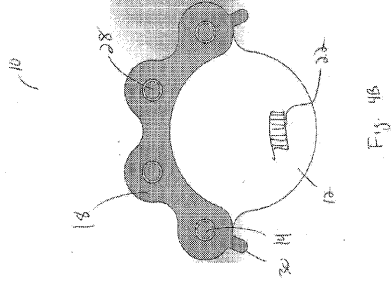


Fig. 3A

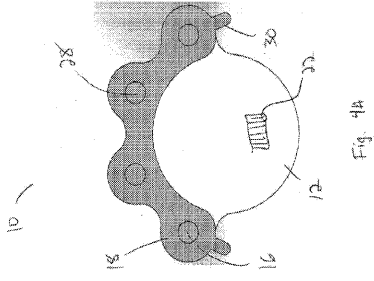
【 図 3 B 】



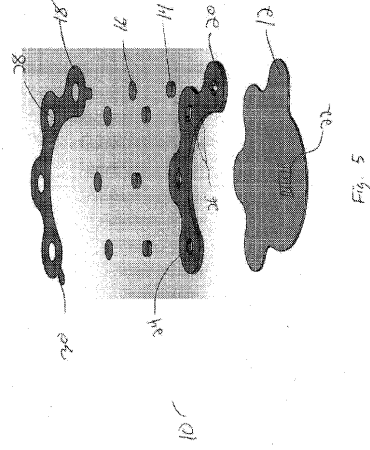
【 図 4 B 】



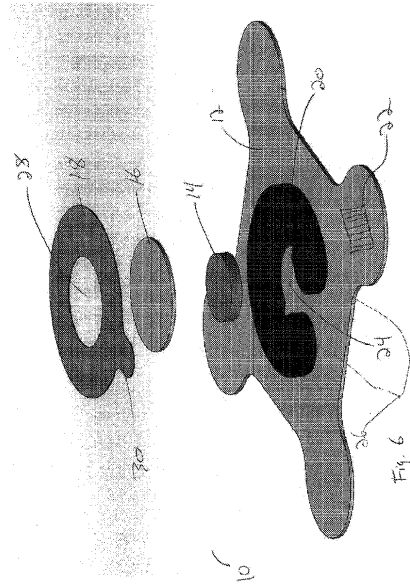
【 図 4 A 】



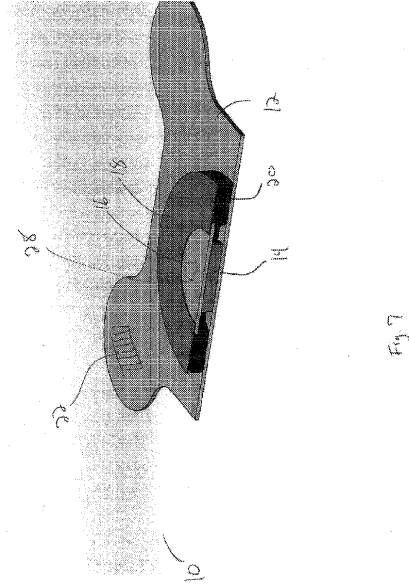
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】

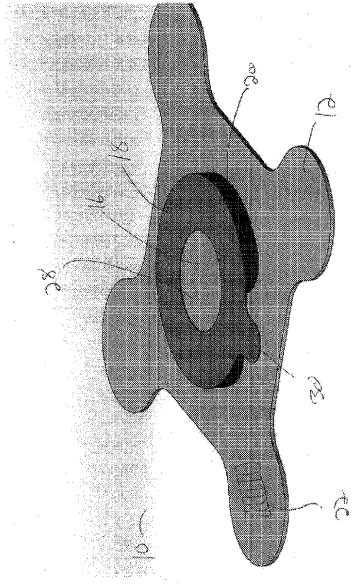


Fig. 8

【 図 9 A 】

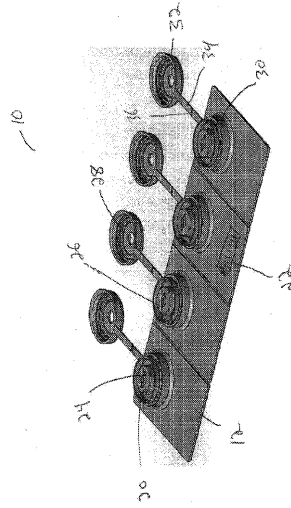


FIG. 9A

【 図 9 B 】

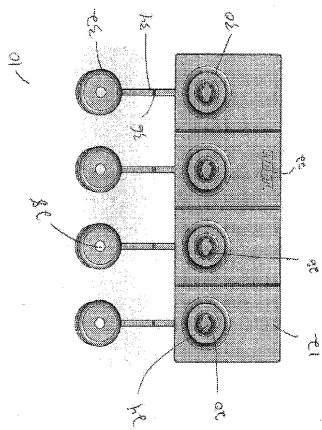


FIG. 9B

【 図 9 C 】

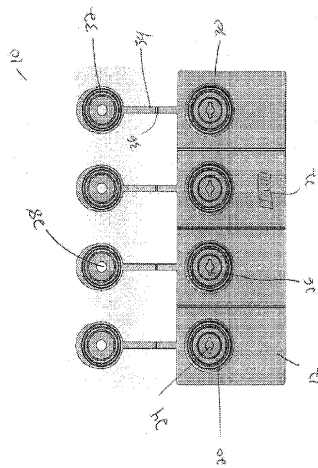


FIG. 9C

【図9D】

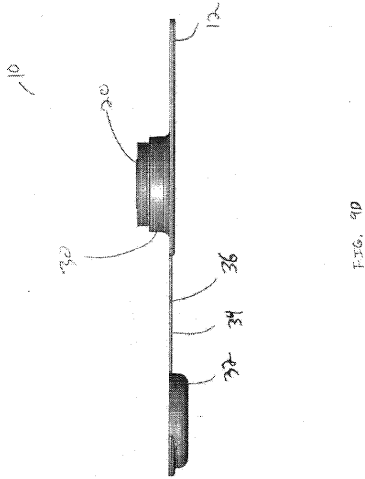
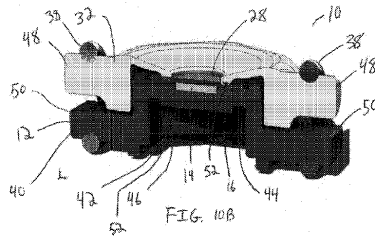
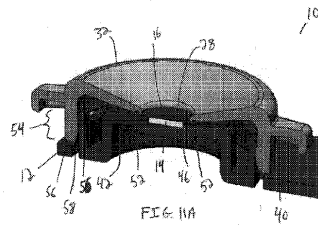


FIG. 9D

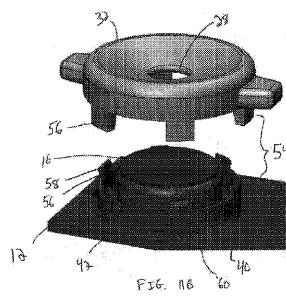
【図10B】



【図11A】



【図11B】



【図10A】

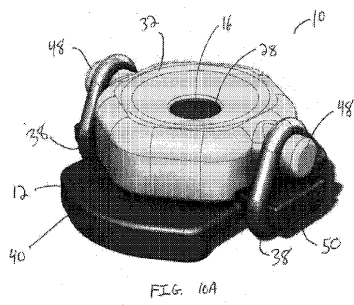


FIG. 10A

【図11C】

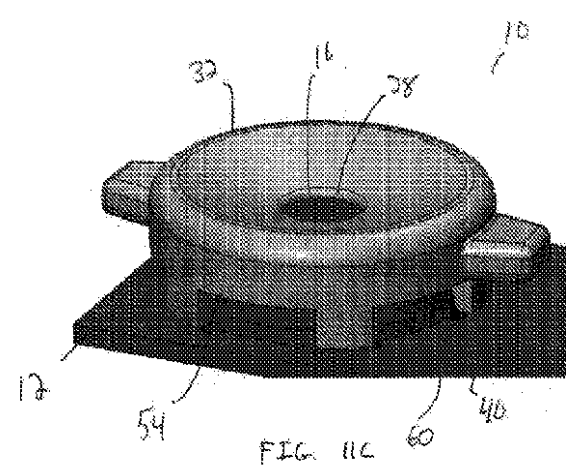


FIG. 11C

【図11E】

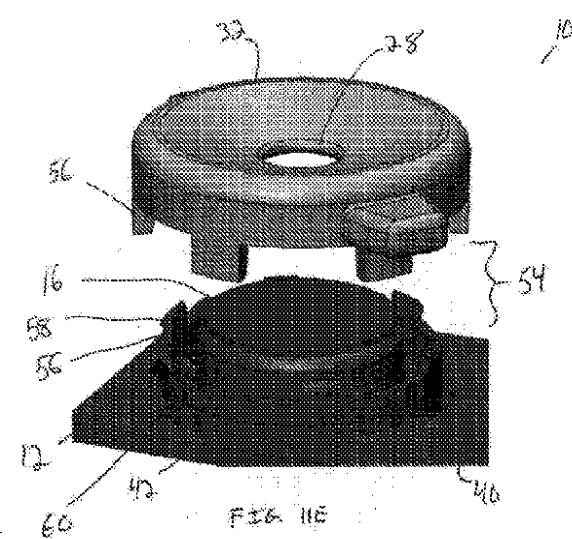


FIG. 11E

【図11D】

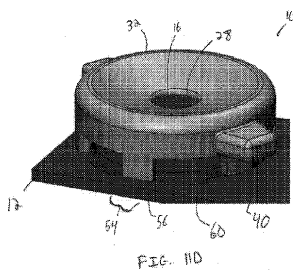


FIG. 11D

【図11F】

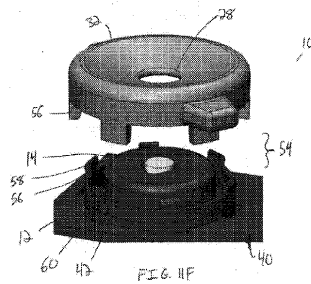


FIG. 11F

フロントページの続き

| | | | | | |
|----------------|--------------|------------------|----------------|--------------|----------|
| (51) Int.Cl. | | F I | | | |
| G 0 1 N | 1/28 | (2006.01) | G 0 1 N | 1/28 | J |
| G 0 1 N | 33/48 | (2006.01) | G 0 1 N | 33/48 | H |

(72)発明者 マリー, ティモシー
 アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 0 9, アルファレッタ, オールド ミルトン パークウェイ 2 5 0 0, スイート 2 0 0

(72)発明者 ブラウン, ダニエル
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 0 8, カールスバッド, ファラデイ アベニュー 1 6 3 0, スイート 1 0 2

(72)発明者 ヴァインベルク, ブライアン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 0 8, カールスバッド, ファラデイ アベニュー 1 6 3 0, スイート 1 0 2

審査官 岡村 典子

(56)参考文献 特表2014-519314(JP, A)
 米国特許出願公開第2016/0025726(US, A1)
 米国特許第04449539(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 G 0 1 N 1 / 0 0 - 1 / 4 4
 G 0 1 N 3 3 / 4 8
 B 0 1 D 6 1 / 0 0 - 7 1 / 8 2