

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-516583
(P2015-516583A)

(43) 公表日 平成27年6月11日(2015.6.11)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
GO 1 N 35/08 (2006.01)	GO 1 N 35/08	A 2 G 0 5 4
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00	1 O 1 2 G 0 5 8
GO 1 N 21/76 (2006.01)	GO 1 N 21/76	
GO 1 N 21/78 (2006.01)	GO 1 N 21/78	C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 123 頁)

(21) 出願番号	特願2015-512814 (P2015-512814)	(71) 出願人	512295316 ウェルスタッフ ダイアグノスティクス, エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成25年5月15日 (2013.5.15)		アメリカ合衆国 メリーランド州 208 78 ゲイサーズバーグ クロッパー ロ ード 930
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月25日 (2014.12.25)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/041252	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02013/173524	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開日	平成25年11月21日 (2013.11.21)	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(31) 優先権主張番号	PCT/US2012/067041		
(32) 優先日	平成24年11月29日 (2012.11.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	13/844, 527		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	13/844, 450		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 器具およびカートリッジを含む臨床診断システム

(57) 【要約】

本明細書で開示される実施形態では、少なくとも 1 本の針と、少なくとも 1 つの貯留部と、少なくとも 1 つの流体シールと、流体経路の少なくとも 1 つの流体チャネルとを備えているカートリッジを有する診断システムが提供され、カートリッジは、カートリッジ上に少なくとも 1 つの試薬および少なくとも 1 つの廃棄物を貯蔵するよう構成される。流体経路と、電気化学発光 (ECL) 検出システムと、ポンプとを備えている診断器具も有する診断システムが提供され、流体経路は、カートリッジの中で開始および終了し、診断器具およびカートリッジを流体的に接続する経路の中で実質的に单一の流動方向を有する。

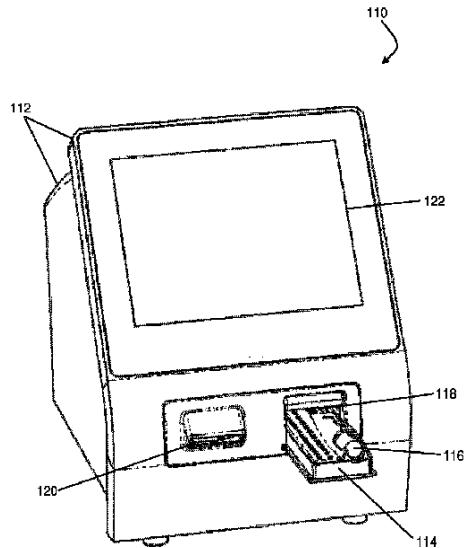


FIG. 5A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 本の針と、少なくとも 1 つの貯留部と、少なくとも 1 つの流体シールと、流体経路の少なくとも 1 つの流体チャネルとを備えているカートリッジであって、前記カートリッジは、前記カートリッジ上に少なくとも 1 つの試薬および少なくとも 1 つの廃棄物を貯蔵するように構成される、カートリッジと、

前記流体経路と、電気化学発光 (ECL) 検出システムと、ポンプとを備えている診断器具であって、前記流体経路は、前記カートリッジの中で開始および終了し、前記診断器具と前記カートリッジとを流体的に接続する経路の中で実質的に单一の流動方向を有する、診断器具と

を備えている、診断システム。

【請求項 2】

前記カートリッジは、

本体およびカバーであって、前記本体と前記カバーとは、一緒に嵌合する、本体およびカバーと、

サンプル収集管を前記カートリッジに固定するサンプル収集管マウントであって、前記サンプル収集管マウントは、前記サンプル収集管に係合して前記カートリッジと前記サンプル収集管との間に流体接続を形成する前記少なくとも 1 本の針を含む、サンプル収集管マウントと、

前記サンプル収集管マウントと流体連通している濾過モジュールと、

前記濾過モジュールと流体連通しているサンプル貯蔵部と、

前記本体から形成されている少なくとも 1 つの試薬取扱ステーションと、

前記少なくとも 1 つの試薬取扱ステーションの液および気密シールを確立し、かつ、前記診断システムの中の前記診断器具の少なくとも 1 つのプローブと流体接続を確立する多層流体シールと

をさらに備え、

前記少なくとも 1 つの流体チャネルは、前記本体から形成され、底シールによって密閉される、前記底シールは、部分的に前記流体チャネルの容積を画定する、

請求項 1 に記載の診断システム。

【請求項 3】

前記診断器具は、

非 ECL 検出システムと、

前記流体経路によって前記非 ECL 検出システムに流体的に接続されている第 1 のプローブと、

前記流体経路によって前記非 ECL 検出システムに流体的に接続されている ECL 検出システムであって、前記ポンプは、前記流体経路によって前記 ECL 検出システムに流体的に接続され、前記流体経路によって廃棄物プローブに流体的に接続されている、ECL 検出システムと、

前記第 1 のプローブおよび廃棄物プローブに機械的に接続されている 2 つの軸を有する運動アセンブリと

をさらに備えている、請求項 1 に記載の診断システム。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのプローブは、第 1 のプローブと、廃棄物プローブとを備え、前記流体経路は、前記カートリッジとの第 1 のプローブ係合と、前記カートリッジとの廃棄物プローブ係合とを含む、請求項 1 に記載の診断システム。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの貯留部は、第 1 の貯留部と、廃棄物貯留部とを備えている、請求項 1 に記載の診断システム。

【請求項 6】

前記第 1 の貯留部と前記廃棄物貯留部とは、同一の貯留部である、請求項 5 に記載の診

10

20

30

40

50

断システム。

【請求項 7】

前記第1の貯留部と前記廃棄物貯留部とは、異なる貯留部である、請求項5に記載の診断システム。

【請求項 8】

前記第1の貯留部が空にされた後、前記第1の貯留部は、前記廃棄物貯留部として使用される、請求項5に記載の診断システム。

【請求項 9】

前記第1のプローブは、前記カートリッジの第1の貯留部に流体的に接続する、請求項4に記載の診断システム。

【請求項 10】

前記第1の貯留部は、診断試薬を含む、請求項9に記載の診断システム。

【請求項 11】

前記廃棄物プローブは、前記カートリッジの廃棄物貯留部に流体的に接続する、請求項4に記載の診断システム。

【請求項 12】

前記廃棄物貯留部は、廃棄物を受け取る、請求項11に記載の診断システム。

【請求項 13】

前記廃棄物は、処理された試薬、血液濾液、および処理された血漿のうちの少なくとも1つを含む、請求項12に記載の診断システム。

【請求項 14】

前記流体経路は、前記少なくとも1つのプローブの直径と同一である直径を有する、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 15】

前記実質的に単一の流動方向は、診断検査間に実質的に検出可能なキャリーオーバーがないように、診断検査間のキャリーオーバーの可能性を低減させる、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 16】

前記実質的に単一の流動方向は、異なるカートリッジの診断検査間に実質的に検出可能なキャリーオーバーがないように、前記診断システムとともに使用される異なるカートリッジ間のキャリーオーバーを防止する、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 17】

流体は、順に、第1の貯留部から、第1のプローブへ、非ECL検出システムへ、前記ECL検出システムへ、前記ポンプを通じて、廃棄物プローブへ、および廃棄物貯留部へ流動し、各々は、前記流体経路によって流体的に接続されている、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 18】

少なくとも1つの試薬および少なくとも1つの廃棄物が、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 19】

少なくとも1つの試薬および少なくとも1つの廃棄物が、前記診断器具の中ではなく、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 20】

いかなるサンプルも前記診断器具上に貯蔵されない、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 21】

いかなる流体も前記診断器具上に貯蔵されない、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 22】

いかなる試薬も前記診断器具上に貯蔵されない、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 23】

全ての流体は、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項1に記載の診断システム。

10

20

30

40

50

【請求項 24】

全ての試薬は、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 25】

前記ECL検出モジュールは、

最上部および基部を有する包囲体であって、前記基部の表面は、平坦であり、作業表面を形成し、前記最上部は、前記包囲体の底部の役割を果たす前記基部に取り付けられ、それによって、正確な高さの空洞を形成する、包囲体と、

第1の電極表面、第2の電極表面、および第1のガスケット切り抜きによって境界される測定格納領域であって、前記第1の電極および前記第2の電極は、積み重ねられ、前記第1のガスケットによって分離され、前記基部は、前記第1の電極を支持し、前記第1のガスケットは、圧縮可能な厚さを有し、前記電極／ガスケットスタックは、前記第1および第2の電極表面の間に正確な所定の分離間隙を作成するように前記空洞の中に存在する、測定格納領域と、

ECL検出を促進する、前記第2の電極の少なくとも1つの切り抜きの中の透明窓であって、前記第2の電極の前記少なくとも1つの切り抜きの中の少なくとも1つの入口ポートおよび少なくとも1つの出口ポートは、前記測定格納領域の中および外に流体を輸送する、透明窓と、

周囲光を除外する、前記ECLモジュールを包囲する不透明な包囲体と
を備えている、請求項1に記載の診断システム。

【請求項 26】

サンプルをカートリッジに導入することと、
前記カートリッジを診断器具に導入することと、
検出可能な錯体を形成するために前記サンプルを少なくとも1つの試薬と混合することであって、前記少なくとも1つの試薬は、前記カートリッジ上に貯蔵されている、ことと、
前記診断器具の中の電気化学発光(ECL)検出装置を用いて、前記検出可能な錯体を分析することと、
前記診断器具上のユーザインターフェースを通して検出結果を提供することと
を含む、診断システムにおいて診断検査を行う方法。

【請求項 27】

前記診断器具の中のインキュベータを用いて、前記カートリッジ内の前記サンプル・試薬混合物を培養することをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

検出可能な錯体を得るために前記サンプル・試薬混合物を洗浄することをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

本体およびカバーを提供することであって、前記本体と前記カバーとは、一緒に嵌合する、ことと、

サンプル収集管を前記カートリッジに固定するためのサンプル収集管マウントを提供することであって、前記サンプル収集管マウントは、前記サンプル収集管に係合して前記カートリッジと前記サンプル収集管との間に流体接続を形成する少なくとも1本の針を提供する、ことと、

サンプル収集管を前記サンプル収集管マウントに提供することと、

前記サンプル収集管マウントと流体連通している濾過モジュールを提供することと、
サンプル貯蔵部を提供することと、

少なくとも1つの試薬取扱ステーションの液密および気密シールを確立し、かつ、前記診断システムの中の前記診断器具の少なくとも1つのプローブと流体接続を確立する多層流体シールを提供することと、

前記本体から形成され、底シールによって密閉されている少なくとも1つの流体チャネルを提供することであって、前記底シールは、部分的に流体チャネルの容積を画定する

10

20

30

40

50

、ことと

によって、前記カートリッジを提供することをさらに含む、
請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記診断器具は、
非 E C L 検出システムを提供することと、
流体経路によって前記非 E C L 検出システムに流体的に接続されている第 1 のプローブ
を提供することと、

前記流体経路によって E C L 検出システムを前記非 E C L 検出システムに流体的に接続
することと、

前記流体経路によってポンプを前記 E C L 検出システムに流体的に接続し、前記流体経
路によって廃棄物プローブに流体的に接続されることと、

2 つの軸を有する運動アセンブリを、前記第 1 のプローブおよび廃棄物プローブに接続
することと

をさらに含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記サンプルを等分するために、各々が前記本体内で流体連通している一次チャネル、
二次チャネル、および少なくとも 1 つの受け取り器チャネルを伴うカートリッジ検定反復
を提供することをさらに含み、

前記カートリッジ検定反復は、前記サンプルおよび前記少なくとも 1 つの試薬を処理す
るために構成され、前記少なくとも 1 つの受け取り器チャネルは、前記診断器具の光学セ
ンサと協働するように構成され、

前記少なくとも 1 つの受け取り器チャネルは、さらに、

前記診断器具のインキュベータとともに使用するための培養ゾーンと、

前記診断器具の磁石とともに使用するためのビーズ捕捉ゾーンと、

前記少なくとも 1 つの試薬を貯蔵するための少なくとも 1 つの貯留部であって、少なく
とも 1 つの断面積差が、前記少なくとも 1 つの貯留部と前記受け取り器チャネルとの間に
存在する、貯留部と

から成る、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記少なくとも 1 つの試薬は、凍結乾燥ペレットである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記少なくとも 1 つの試薬は、ビーズ、凍結乾燥ペレット、緩衝剤、検出可能な標識の
うちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記サンプルをカートリッジに導入することは、

患者からのサンプルをサンプル収集管の中に収集することと、

サンプルを含む前記サンプル収集管を前記カートリッジの枠組み上に位置付けること
であって、前記枠組みは、

カートリッジの少なくとも 1 つの構造部材と、

少なくとも 2 本の針であって、前記少なくとも 2 本の針は、前記少なくとも 2 本の針
が前記サンプル収集管の隔壁を貫通すると、前記カートリッジと前記サンプル収集管との
間に流体接続を確立し、前記枠組みは、前記サンプル収集管が、水平から、90°未満か
ら約 0°に及ぶ角度にあるような位置に前記サンプル収集管を誘導する、少なくとも 2 本の針と

を有する、ことと、

ガスを前記 2 本の針のうちの 1 本に導入することにより、前記ガスによって前記サンプ
ルの変位を引き起こすことであって、変位させられた血液は、前記サンプル収集管から前
記第 2 の針を通って流動する、ことと

を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 5】

前記カートリッジ内の前記サンプルを分割することをさらに含み、前記分割することは

、前記サンプル貯留部から前記カートリッジの前記一次チャネルの中へ第1の体積のサンプルを引き込むことであって、前記一次チャネルは、前記診断器具の前記光学センサによって検出される所定の容積まで充填される、ことと、

空気・液体境界を検出する、前記診断器具の前記光学センサを使用して、前記一次チャネルを充填するために使用されていない任意の残りのサンプルを前記サンプル貯留部から前記二次チャネルの中へ放出することと、

前記一次チャネルから前記少なくとも1つの受け取り器チャネルの中へ第2の体積のサンプルを引き込むことであって、前記第2の体積は、所定の体積である、ことと

を含み、

前記プロセスは、各受け取り器チャネルが前記第2の体積のサンプルを保持するまで繰り返され、

行われる前記ステップの各々は、ポンプ精度から独立している、

請求項31に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記サンプルを少なくとも1つの試薬と混合することは、

前記光学センサが前記サンプルの空気・液体遷移を検出するまで、前記流体チャネル内で前記サンプルを移動させることであって、前記流体チャネルは、前記ポンプに流体的に接続されている、ことと、

前記少なくとも1つの試薬を含むウェルの中へ前記サンプルをさらに引き込み、サンプルで前記少なくとも1つの試薬を再水和させることであって、前記ウェルは、前記ポンプに流体的に接続されている、ことと、

前後ポンプ運動により、前記流体チャネルの中で前記サンプル・試薬混合物を前後に移動させ、前記少なくとも1つの流体チャネルと前記ウェルとの間の前記少なくとも1つの断面積差を通して、前記サンプル・試薬混合物を流動させることによって、前記サンプル・試薬混合物が実質的に均質になるまで、前記サンプルを前記少なくとも1つの試薬と混合することと

を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記診断器具の中のインキュベータを用いて、前記カートリッジ内の前記サンプル・試薬混合物を培養することをさらに含み、前記培養することは、

インキュベータの第1のゾーンにおいて、第1のセンサを用いて、前記サンプルおよび前記少なくとも1つの試薬を含む前記カートリッジの一部分の開始温度を測定することであって、前記カートリッジは、前記インキュベータの長さよりも長さが短く、前記カートリッジの前記一部分は、前記インキュベータの前記第1のゾーンのみに接触することと、

前記カートリッジの前記一部分の前記開始温度を第1の標的温度と比較することと、

第1の加熱器を用いて、前記カートリッジの前記一部分を前記第1の標的温度まで加熱することと、

ある期間にわたって閉ループ制御を使用して、前記カートリッジの一部分の前記第1の標的温度を維持することと、

前記インキュベータの第2のゾーンにおいて、第2のセンサを用いて、生物サンプルおよび少なくとも1つの試薬を含むカートリッジの第2の部分の開始温度を測定することであって、前記カートリッジの前記第2の部分は、前記インキュベータの前記第2のゾーンのみに接触する、ことと、

前記カートリッジの前記第2の部分の前記開始温度を第2の標的温度と比較することと、

、第2の加熱器を用いて、前記カートリッジの前記第2の部分を前記第2の標的温度まで

10

20

30

40

50

加熱することと、

ある期間にわたって第2の閉ループ制御を使用して、前記カートリッジの前記第2の部分の前記標的温度を維持することと
を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項38】

検出可能な錯体を得るために前記サンプル・試薬混合物を洗浄することをさらに含み、前記洗浄することは、

前記サンプル・試薬混合物の空気・液体遷移を検出する前記光学センサの助けを借りて、前記少なくとも1つの流体チャネル内に検出可能な錯体を含む前記サンプル・試薬混合物を(前記ポンプおよび前記流体接続を使用して吸引することによって)位置付けることであって、前記少なくとも1つの流体チャネルは、前記ポンプに流体に接続されている、ことと、

前記流体経路の一部分の中へ前記サンプル・試薬混合物をさらに吸引することであって、前記流体経路の前記一部分において、磁石アームが位置し、前記磁石アームは、磁石が前記カートリッジと接触するように上昇させられることができることと、

前記サンプル・試薬混合物内の前記検出可能な錯体を捕捉するように、前記磁石アームを前記流体経路の前記一部分まで上昇させることと、

検出可能な錯体を伴う前記サンプル・試薬混合物を吸引することであって、それによつて、サンプル・試薬混合物の小塊全体は、前記磁石アームが上昇させられ、前記磁石が前記密閉された少なくとも1つの流体チャネルの片側に接触している場所を通過する、ことと、

前記ポンプに流体的に接続されている前記少なくとも1つの試薬取扱ステーションのプローブから、洗浄液パックを吸引することであって、前記パックは、液体緩衝剤および空気のセグメントを含み、前記パックは、清掃品質を有することと、

前記検出可能な錯体が前記磁石アームに接続された前記磁石の磁場によって保持されている間に、捕捉された検出可能な錯体を伴う前記流体経路の一部分にわたって前記パックを分注することにより、サンプルおよび全ての非結合試薬を実質的に含まない前記検出可能な錯体を洗浄することと、

前記磁石アームを下げて磁場を除去することにより、すでに洗浄されたビーズが、前記流体チャネルの中の他の場所へ輸送されることを可能にすることと

を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項39】

非ECL検出システムを用いて分析することをさらに含み、前記非ECL検出システムを用いて分析することは、

光源を用いて、前記流体経路を通じて流動する前記検出可能な錯体を照射することであつて、前記検出可能な錯体は、蛍光性および非蛍光性ビーズを含み、前記レーザ光源は、特定の波長を伴うレーザである、ことと、

第1のフォトダイオードを用いて、前記蛍光性ビーズを運搬する管アセンブリを起源とする透過レーザ光を検出することと、

第2のフォトダイオードを用いて、前記管アセンブリを通じて進行する前記蛍光性ビーズによって放射される反射レーザ誘導蛍光を検出することと、

前記透過レーザ光および前記反射レーザ誘導蛍光を測定可能な電気信号に変換することと、

前記電気信号を処理し、前記管アセンブリを通じて進行する蛍光性ビーズの量に直接関係する内部標準を計算することと、

信号の規模を前記サンプル内の既知量の蛍光性および非蛍光性ビーズに基づく予測規模と比較することと

を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項40】

前記検出可能な錯体を分析することは、含む、請求項26に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 1】

前記検出結果を提供することは、
前記検出可能な錯体の分析からのデータを使い易い形式に変換することと、
前記診断器具上のユーザインターフェースを通して前記データを出力することと、
を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 4 2】

サンプル収集管から血液を抽出する方法であって、
サンプルを含む前記サンプル収集管をカートリッジ上に位置付けることであって、前記カートリッジは、

カートリッジの少なくとも 1 つの構造部材から成る枠組みと、

10

少なくとも 2 本の針であって、前記少なくとも 2 本の針は、少なくとも 2 本の針が前記サンプル収集管の隔壁を貫通すると、前記カートリッジとサンプル収集管との間に流体接続を確立し、前記枠組みは、前記サンプル収集管が、水平から、90°未満から約 0°に及ぶ角度にあるような位置に前記サンプル収集管を誘導する、少なくとも 2 本の針とを有する、ことと、

ガスを前記 2 本の針のうちの 1 本に導入することにより、前記ガスによって前記血液の変位を引き起こすことと

を含み、

前記変位させられた血液は、前記サンプル収集管から前記第 2 の針を通って流動する、方法。

20

【請求項 4 3】

前記第 2 の針は、濾過モジュールと流体連通している、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記第 2 の針は、濾過モジュール、流体チャネル、およびサンプル貯蔵部と流体連通しており、光学センサが、前記サンプル貯蔵部が充填されたときに空気・液体境界を検出する、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

カートリッジ内のサンプルを計測する方法であって、

30

サンプル貯留部から前記カートリッジの一次チャネルの中へ第 1 の体積のサンプルを引き込むことであって、前記一次チャネルは、診断器具の光学センサによって検出される所定の容積まで充填される、ことと、

空気・液体境界を検出する、前記診断器具の前記光学センサを使用して、前記一次チャネルを充填するために使用されていない任意の残りの血漿を前記サンプル貯留部から前記二次チャネルの中へ放出することと、

前記一次チャネルから少なくとも 1 つの受け取り器チャネルの中へ第 2 の体積の血漿を引き込むことであって、前記第 2 の体積は、所定の体積である、こととを含み、

前記プロセスは、各受け取り器チャネルが前記第 2 の体積の血漿を保持するまで繰り返され、

行われる前記ステップの各々は、ポンプ精度から独立している、方法。

40

【請求項 4 6】

前記サンプル貯留部は、全アリコート体積以上である容積を有する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記サンプル貯留部は、約 125 μL から約 135 μL、約 135 μL から約 150 μL、約 150 μL から約 175 μL、および約 175 μL から約 200 μL から選択される容積を有する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記サンプル貯留部は、約 200 μL の容積を有する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 9】

50

前記一次チャネルは、前記サンプル貯留部より小さい容積を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項50】

前記一次チャネルは、約125μLから約135μL、約135μLから約150μL、約150μLから約175μL、および約175μLから約200μL未満から選択される容積を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項51】

前記一次チャネルは、約150μLの容積を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項52】

前記二次チャネルは、前記サンプル貯留部より小さい容積を有する、請求項45に記載の方法。 10

【請求項53】

前記二次チャネルは、約125μLから約135μL、約135μLから約150μL、約150μLから約175μL、および約175μLから約200μL未満から選択される容積を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項54】

前記二次チャネルは、約150μLの容積を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項55】

前記二次チャネルは、前記サンプル貯留部の容積と前記一次チャネル容積との間の容積の差より大きい容積を有する、請求項45に記載の方法。 20

【請求項56】

前記一次チャネル、前記二次チャネル、および前記受け取り器チャネルの各々は、隔壁シールを通して貫通させられるプローブを使用して、診断器具のポンプに流体的に接続される、請求項45に記載の方法。

【請求項57】

カートリッジ上に乾燥試薬および液体試薬と一緒に貯蔵する方法であって、

前記カートリッジの中で、前記カートリッジの少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントに少なくとも1つの液体を貯蔵することと、

前記カートリッジの中で、少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントに少なくとも1つの乾燥試薬を貯蔵することであって、前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントは、前記カートリッジ上で前記少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントに隣接し、前記カートリッジは、前記少なくとも1つの乾燥試薬を吸湿材料に接続する経路を有する、ことと、 30

吸湿材料を伴う気密包装の中にカートリッジを密閉することであって、前記吸湿材料は、前記液体から前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントの壁を通って拡散する水分の吸収に対して前記少なくとも1つの乾燥試薬より優れている、ことと

を含む、方法。

【請求項58】

前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントの前記壁は、低い水蒸気透過率を有する材料から作製される、請求項57に記載の方法。 40

【請求項59】

前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントの前記壁は、環状オレフィン共重合体から作製される、請求項57に記載の方法。

【請求項60】

前記吸湿材料は、乾燥剤である、請求項57に記載の方法。

【請求項61】

前記乾燥剤は、DRIERITE(登録商標)である、請求項57に記載の方法。

【請求項62】

前記包装は、ホイルパウチである、請求項57に記載の方法。

【請求項63】

10

20

30

40

50

貯蔵された液体および乾燥試薬の両方を有するカートリッジ用の乾燥システムであって、

前記カートリッジの中で、前記カートリッジの少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントに少なくとも1つの液体を貯蔵することと、

前記カートリッジの中で、少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントに少なくとも1つの乾燥試薬を貯蔵することと、

気密包装の中に乾燥剤を伴うカートリッジを密閉することと
を含み、

前記カートリッジは、前記乾燥試薬と乾燥剤が位置する前記カートリッジ外部とを接続する少なくとも1つの通路を有する、乾燥システム。

10

【請求項64】

前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントは、前記カートリッジ上で前記少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントに隣接している、請求項63に記載の乾燥システム。

【請求項65】

前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントは、前記カートリッジ内の壁によって、前記少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントから分離されている、請求項63に記載の乾燥システム。

【請求項66】

前記少なくとも1つの流体貯蔵コンパートメントは、環状オレフィン共重合体で作製された壁によって、前記少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントから分離されている、請求項63に記載の乾燥システム。

20

【請求項67】

前記乾燥剤は、前記少なくとも1つの乾燥試薬より多くの水を吸収する、請求項63に記載の乾燥システム。

【請求項68】

前記乾燥剤への水蒸気の輸送速度は、前記カートリッジ上の前記少なくとも1つの乾燥試薬貯蔵コンパートメントへの水蒸気の輸送速度より速い、請求項63に記載の乾燥システム。

30

【請求項69】

前記乾燥剤は、分子篩である、請求項63に記載の乾燥システム。

【請求項70】

前記乾燥剤は、シリカである、請求項63に記載の乾燥システム。

【請求項71】

カートリッジの処理中に、存在する場合、ビーズ回収を検出および測定する非ECL非接触方法であって、

光源を用いて、前記流体経路を通って流動する処理されたサンプルを照射することであって、

前記サンプルは、蛍光性および非蛍光性ビーズを含み、前記レーザ光源は、特定の波長を伴うレーザである、ことと、

第1のフォトダイオードを用いて、前記蛍光性ビーズを運搬する管アセンブリを起源とする透過レーザ光を検出することと、

第2のフォトダイオードを用いて、前記管アセンブリを通って進行する前記蛍光性ビーズによって放射される反射レーザ誘導蛍光を検出することと、

前記透過レーザ光および前記反射レーザ誘導蛍光を測定可能な電気信号に変換することと、

前記電気信号を処理し、前記管アセンブリを通って進行する蛍光性ビーズの量に直接関係する内部標準を計算することと、

信号の規模を前記サンプル内の既知量の蛍光性および非蛍光性ビーズに基づいて予測規模と比較することと

40

50

を含む、方法。

【請求項 7 2】

臨床診断器具上での検定構築後に、存在する場合、ECLビーズ回収を測定する蛍光ベースの非干渉方法であって、

光源を用いて、管アセンブリを通じて流動するサンプルを照射することであって、前記サンプルは、蛍光性ビーズおよびECLビーズを含む、ことと、

蛍光を測定することと、

蛍光信号を標準化数量の蛍光性ビーズからの蛍光信号と比較することによって、前記蛍光信号を処理し、ECLビーズ回収を計算することと

を含む、方法。

10

【請求項 7 3】

蛍光標識ビーズのうちの少なくとも1つおよびECL標識ビーズのうちの少なくとも1つの混合物を備えている、検定組成物。

【請求項 7 4】

ビーズは、蛍光標識化およびECL標識化の両方を行わることができる、請求項73に記載の検定組成物。

【請求項 7 5】

診断システムで使用するためのカートリッジであって、

本体およびカバーであって、前記本体と前記カバーとは、一緒に嵌合する、本体およびカバーと、

サンプル収集管を前記カートリッジに固定するサンプル収集管マウントであって、前記サンプル収集管マウントは、前記サンプル収集管に係合して前記カートリッジと前記サンプル収集管との間に流体接続を形成する少なくとも1本の針を有する、サンプル収集管マウントと、

前記本体から形成されている少なくとも1つの試薬取扱ステーションと、

前記少なくとも1つの試薬取扱ステーションの液密および気密シールを確立し、かつ、前記診断システムの中の診断器具の少なくとも1つのプローブと流体接続を確立する多層流体シールと、

前記本体から形成され、底シールによって密閉されている少なくとも1つの流体チャネルであって、前記底シールは、部分的に前記流体チャネルの容積を画定する、少なくとも1つの流体チャネルと

を備えている、カートリッジ。

20

【請求項 7 6】

診断システムで使用するためのカートリッジであって、

本体およびカバーであって、前記本体と前記カバーとは、一緒に嵌合する、本体およびカバーと、

サンプル収集管を前記カートリッジに固定するサンプル収集管マウントであって、前記サンプル収集管マウントは、前記サンプル収集管に係合して前記カートリッジと前記サンプル収集管との間に流体接続を形成する少なくとも1本の針を有する、サンプル収集管マウントと、

40

サンプル収集管と、

前記サンプル収集管マウントと流体連通している濾過モジュールと、

サンプル貯蔵部と、

少なくとも1つの試薬取扱ステーションの液密および気密シールを確立し、かつ、前記診断システムの中の診断器具の少なくとも1つのプローブと流体接続を確立する多層流体シールと、

前記本体から形成され、底シールによって密閉されている少なくとも1つの流体チャネルであって、前記底シールは、部分的に前記流体チャネルの容積を画定する、少なくとも1つの流体チャネルと

を備えている、カートリッジ。

50

【請求項 7 7】

閉鎖流体経路を有する診断システムであって、少なくとも2つのプローブと、流体経路と、非電気化学発光（ECL）検出システムと、

ECL検出システムと、ポンプとを備えている診断器具と、

少なくとも1本の針と、少なくとも1つの貯留部と、少なくとも1つの流体シールと、少なくとも1つの流体チャネルとを備えているカートリッジと、

サンプル収集管と、

前記閉鎖流体経路であって、前記経路は、前記カートリッジの中で開始および終了し、前記診断器具と前記カートリッジとを流体的に接続する経路の中で実質的に単一の流動方向を有する、前記閉鎖流体経路と

を備えている、診断システム。

【請求項 7 8】

前記少なくとも1つのプローブは、第1のプローブと、廃棄物プローブとを備え、前記閉鎖流体経路は、前記カートリッジとの第1のプローブ係合と、前記カートリッジとの廃棄物プローブ係合とを含む、請求項77に記載の診断システム。

【請求項 7 9】

前記少なくとも1つの貯留部は、第1の貯留部と、廃棄物貯留部とを備えている、請求項77に記載の診断システム。

【請求項 8 0】

前記第1の貯留部と前記廃棄物貯留部とは、同一の貯留部である、請求項79に記載の診断システム。

【請求項 8 1】

前記第1の貯留部と前記廃棄物貯留部とは、異なる貯留部である、請求項79に記載の診断システム。

【請求項 8 2】

前記第1の貯留部が空にされた後、前記第1の貯留部は、前記廃棄物貯留部として使用される、請求項79に記載の診断システム。

【請求項 8 3】

前記第1のプローブは、前記使い捨てカートリッジの第1の貯留部に流体的に接続する、請求項78に記載の診断システム。

【請求項 8 4】

前記第1の貯留部は、診断試薬を含む、請求項83に記載の診断システム。

【請求項 8 5】

前記廃棄物プローブは、前記使い捨てカートリッジの廃棄物貯留部に流体的に接続する、請求項78に記載の診断システム。

【請求項 8 6】

前記廃棄物貯留部は、廃棄物を受け取る、請求項85に記載の診断システム。

【請求項 8 7】

前記廃棄物は、処理された試薬、血液濾液、および処理された血漿のうちの少なくとも1つを含む、請求項86に記載の診断システム。

【請求項 8 8】

前記流体経路は、前記少なくとも1つのプローブの直径と同一である直径を有する、請求項77に記載の診断システム。

【請求項 8 9】

前記実質的に単一の流動方向は、診断検査間に実質的に検出可能なキャリーオーバーがないように、診断検査間のキャリーオーバーの可能性を低減させる、請求項77に記載の診断システム。

【請求項 9 0】

前記実質的に単一の流動方向は、異なるカートリッジの診断検査間に実質的に検出可能

10

20

30

40

50

なキャリーオーバーがないように、前記診断システムとともに使用される異なるカートリッジ間のキャリーオーバーを防止する、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 1】

流体は、順に、第 1 の貯留部から、第 1 のプローブへ、非 E C L 検出システムへ、前記 E C L 検出システムへ、前記ポンプを通じて、廃棄物プローブへ、および廃棄物貯留部へ流動し、各々は、前記流体経路によって流体的に接続されている、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 2】

少なくとも 1 つの試薬および少なくとも 1 つの廃棄物が、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 3】

少なくとも 1 つの試薬および少なくとも 1 つの廃棄物が、前記カートリッジ上に貯蔵され、前記診断器具は、貯蔵された前記少なくとも 1 つの試薬および前記少なくとも 1 つの廃棄物を含まない、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 4】

前記診断器具は、貯蔵されたサンプルを含まない、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 5】

前記診断器具は、貯蔵された流体を含まない、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 6】

前記診断器具は、貯蔵された試薬を含まない、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 7】

全ての流体は、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 8】

全ての試薬は、前記カートリッジ上に貯蔵される、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 9 9】

運動アセンブリをさらに備えている、請求項 7 7 に記載の診断システム。

【請求項 1 0 0】

前記運動アセンブリは、前記第 1 のプローブおよび前記廃棄物プローブに機械的に接続されている 2 つの運動軸を有する、請求項 9 9 に記載の診断システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の引用)

本願は、米国仮特許出願第 6 1 / 6 4 7 , 2 7 2 号 (2 0 1 2 年 5 月 1 5 日出願) 、国際出願番号 P C T / U S 2 0 1 2 / 0 6 7 0 4 1 (2 0 1 2 年 1 1 月 2 9 日出願) 、米国特許出願第 1 3 / 8 4 4 , 4 5 0 号 (2 0 1 3 年 3 月 1 5 日出願) 、および米国特許出願第 1 3 / 8 4 4 , 5 2 7 号 (2 0 1 3 年 3 月 1 5 日出願) を基礎とする優先権を主張する。上記出願は、その全体が参照により本明細書に引用される。

【0 0 0 2】

本願は、同時係属の国際出願 (2 0 1 3 年 3 月 1 5 日出願、名称 " C L I N I C A L D I A G N O S T I C S Y S T E M S " 、代理人事件番号 2 0 1 0 8 . 2 - P C T 、発明者 : R . C o o k , S . C h o , C . D a v i s , K . D o r s e y , J . H a r l e y , J . L e l a n d , R . M a t i k y a n , S . O t t e n , J . P e t e r m a n , B . T h o m a s) 、および、譲渡された出願第 _____ 号 (_____出願と呼ぶ) に関連し、該出願は、その全体が参照により本明細書に引用される。

【背景技術】

【0 0 0 3】

医療業界では、診断検査が、医療問題を適正に診断するために不可欠である。正確性および精度が、適正な診断を提供するために必要である。便宜性を提供するために、正確かつ精密に、研究室、診療所、病院、医師の診察室等でサンプルを分析するように、診断シ

ステムが作成されている。

【0004】

臨床診療点診断システムならびに他の診断システムを提供することはまた、不正確な診断につながり得る、ユーザエラーの頻度および強度を減少させるために、使い易さおよびフェイルセーフ機構も必要とする。

【0005】

さらに、診断システムのサイズおよびスケールも重要である。ある設定で診断システムを使用することができるため、小型性も必要とされ得る。この目的を達成するために、システムは、器具と、サンプルを診断システムの中の器具に提供するために使用することができる別個のカートリッジとを含み得る。カートリッジはまた、器具の小型性を支援するように設計され得る。

10

【0006】

加えて、サンプルを診断システムに提供するために使用されるカートリッジはまた、検査のためにより少ない生物サンプルを必要とするように設計されるとともに、使い易く、診断の正確性をさらに支援するようにフェイルセーフ機構を伴って設計され得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

正確性および精度、フェイルセーフ機構を用いた使い易さ、およびスケールの小型性を提供することができる、関連診断器具およびカートリッジを伴う診断システムが本明細書で開示される。本明細書で開示されるように、診断システムの実施形態は、カートリッジを介してサンプルを受け取り、カートリッジおよび器具内のサンプルを処理し、サンプルがカートリッジ内にとどまっている間にサンプルに検査を行い、診断結果を提供するように構成されることができる、臨床診断システムを含み得る。

20

【0008】

また、本明細書で開示されるように、カートリッジの実施形態は、内蔵型サンプル受け取り貯留部と、サンプルを分析し、ある情報を検出するための内蔵型検査試薬とを含み得る。加えて、診断器具は、カートリッジを用いて診断検査を実行するために必要な構成要素の全てを含む。カートリッジは、別個の包装を必要とすることなく、乾燥試薬および液体試薬を一緒に貯蔵するように構成される。診断システムはまた、適正な廃棄物処分のためのカートリッジ内に処理された試薬および生物サンプルを含む、診断検査からの実質的に全ての廃棄物を収集するように設計される。このようにして、内蔵型診断システムは、P O C 臨床設定のために非常に便利であり得る。

30

【0009】

さらに、本明細書で開示されるように、診断システムの実施形態は、カートリッジを介して提供されるサンプルを正確かつ精密に分析するように、電気化学発光 (E C L) 検出器を含み得る。検定等の診断検査のためのプラットフォームとしての E C L 技術の使用は、結果の所望の選択性および特異性を提供することができる。

【0010】

また、本明細書で開示される、診断システムは、製造から少なくとも 10 年以上にわたってエンドユーザの保守をほとんどまたは全く必要としないように構成され得る。保守の必要性の減少は、全体的な費用を削減することができる。加えて、診断システムは、自動動作を提供し、自動動作とは、ユーザからの最小限の入力を用いて、診断システムが診断検査を自然に完了するまで実行できることを意味する。自動動作は、信頼性の増加により有益であり得、人為的エラーの発生を減少させ、複数の検査または処理ステップのための費用を低減させることができる。

40

【0011】

さらに、本明細書で開示される診断システムは、米国食品医薬品局 (U . S . F o o d a n d D r u g A d m i n i s t r a t i o n ; F D A) に承認されている特徴を含むように構成され得、臨床検査改善修正法案 (C l i n i c a l L a b o r a t o

50

ry Improvement Amendments ; C L I A) 免除分類に適格であり、かつそれを取得するように設計されることができる。

【0012】

本明細書で開示される実施形態では、少なくとも1本の針と、少なくとも1つの貯留部と、少なくとも1つの流体シールと、流体経路の少なくとも1つの流体チャネルとを備えているカートリッジを有する診断システムが提供され、カートリッジは、カートリッジ上に少なくとも1つの試薬および少なくとも1つの廃棄物を貯蔵するように構成される。流体経路と、電気化学発光(E C L)検出システムと、ポンプとを備えている診断器具も有する診断システムが提供され、流体経路は、カートリッジの中で開始および終了し、診断器具およびカートリッジを流体的に接続する経路の中で実質的に単一の流動方向を有する。

10

【0013】

本明細書で開示される実施形態では、本体およびカバーであって、本体およびカバーは、一緒に嵌合する、本体およびカバーと、サンプル収集管をカートリッジに固定するサンプル収集管マウントであって、サンプル収集管マウントは、サンプル収集管に係合して、カートリッジとサンプル収集管との間に流体接続を形成する少なくとも1本の針を含む、サンプル収集管マウントと、サンプル収集管マウントと流体連通している濾過モジュールと、濾過モジュールと流体連通しているサンプル貯蔵部と、本体から形成されている少なくとも1つの試薬取扱ステーションと、少なくとも1つの試薬取扱ステーションの液密および気密シールを確立し、診断システムの中の診断器具の少なくとも1つのプローブと流体接続を確立する多層流体シールと、本体から形成され、底シールによって密閉されている少なくとも1つの流体チャネルであって、底シールは、部分的に流体チャネルの容積を画定する、少なくとも1つの流体チャネルとを有するカートリッジが提供される。

20

【0014】

本明細書で開示される実施形態では、非E C L検出システムと、流体経路によって非E C L検出システムに流体的に接続されている第1のプローブと、流体経路によって非E C L検出システムに流体的に接続されるE C L検出システムと、流体経路によってE C L検出システムに流体的に接続され、流体経路によって廃棄物プローブに流体的に接続されている、ポンプと、第1のプローブおよび廃棄物プローブに機械的に接続されている2つの軸を有する運動アセンブリとを有する、診断器具が提供される。

30

【0015】

例示的実施形態では、診断検査を行う方法は、サンプルをカートリッジに導入するステップと、カートリッジを診断器具に導入するステップと、検出可能な錯体を形成するように、サンプルを少なくとも1つの試薬と混合するステップであって、少なくとも1つの試薬は、カートリッジ上に貯蔵される、ステップと、診断器具の中の電気化学発光(E C L)検出装置を用いて、検出可能な錯体を分析するステップと、診断器具上のユーザインターフェースを通して検出結果を提供するステップとを含むことができる。診断検査を行う方法はまた、診断器具の中のインキュベータを用いて、カートリッジ内のサンプル・試薬混合物を培養するステップと、検出可能な錯体を得るように、サンプル・試薬混合物を洗浄するステップとを含むことができる。

40

【0016】

この実施形態の概要は、実施形態の全ての特徴または必要な特徴を必ずしも説明するわけではない。実施形態はまた、説明された特徴の副次的組み合わせにも存在し得る。

【図面の簡単な説明】

【0017】

添付の表および図は、本明細書に組み込まれ、その一部を構成する。主題を例証する目的で、図面では、主題のある実施形態が描写されている。しかしながら、本開示は、図面で描写される実施形態の精密な配列および手段に限定されない。

【図1A】図1Aは、例示的診断システムの説明図である。

【図1B】図1Bは、診断システムが診断検査を行うように動作する、例示的方法の概観

50

図である。

【図 2】図 2 は、生物サンプルが収集され、診断検査が選択される、例示的方法の概観図である。

【図 3】図 3 は、サンプルがカートリッジに導入される、例示的方法の概観図である。

【図 4】図 4 は、生物サンプルが診断システムにおいて処理される、例示的方法の概観図である。

【図 5 A】図 5 A は、例示的診断システムの斜視図の説明図である。

【図 5 B】図 5 B は、診断器具とカートリッジとの間の例示的閉鎖流体経路の概観図である。

【図 6】図 6 は、生物サンプルを濾過するために使用される例示的濾過モジュールの分解図の説明図である。 10

【図 7】図 7 は、診断システムのカートリッジ内の等分された生物サンプルの実施例の説明図である。

【図 8 A】図 8 A は、診断システムの診断器具内のインキュベータ上に位置付けられた例示的カートリッジの説明図である。

【図 8 B】図 8 B は、サンプルをカートリッジ内の試薬と混合して洗浄する際に使用された例示的構成要素の説明図である。

【図 9】図 9 は、洗浄ステップ中にカートリッジ内の定位置で検出可能な錯体を保持する、例示的磁石の説明図である。

【図 10】図 10 は、例示的検出装置の説明図である。 20

【図 11】図 11 は、処理された生物サンプルが診断システムの中で廃棄される、例示的方法の概観図である。

【図 12】図 12 は、実質的に単一の流動方向を有する診断システム内の例示的流体経路の説明図である。

【図 13】図 13 は、診断システムが診断検査から結果を出力する、例示的方法の概観図である。

【図 14 A】図 14 A は、カートリッジの例示的本体およびカバーの分解斜視図の説明図である。

【図 14 B】図 14 B は、例示的カートリッジの分解斜視図の説明図である。

【図 15 A】図 15 A は、カートリッジカバーの表および裏の実施例の斜視図の説明図である。 30

【図 15 B】図 15 B は、カートリッジカバーの一部分の実施例の斜視図の説明図である。

【図 16 A】図 16 A は、例示的カートリッジの中の例示的サンプル容器マウントの断面の説明図である。

【図 16 B】図 16 B は、例示的サンプル容器マウントの一部分の斜視図の説明図である。

【図 17】図 17 は、例示的濾過モジュールおよびカートリッジの分解図の断面の説明図である。

【図 18】図 18 は、例示的カートリッジの分解斜視図の説明図である。 40

【図 19 A】図 19 A は、複数の試薬取扱ステーション (RHS) および上シールを伴う例示的カートリッジの分解斜視図の説明図である。

【図 19 B】図 19 B は、単一の RHS を描写する、例示的カートリッジの一部分の上面斜視図の説明図である。

【図 20 A】図 20 A は、例示的隔壁シールおよびカートリッジの分解斜視図の説明図である。

【図 20 B】図 20 B は、例示的隔壁シールの分解斜視図の説明図である。

【図 21 A】図 21 A は、カートリッジの底部上の例示的底シールの斜視図の説明図である。

【図 21 B】図 21 B は、底シールを伴うカートリッジの底部の実施例の分解斜視図の説 50

明図である。

【図22】図22は、カートリッジの流体チャネルを描写する、例示的カートリッジの底面図の説明図である。

【図23】図23は、カートリッジの流体チャネル内で等分されたサンプルの実施例を示す説明図である。

【図24A】図24Aは、カートリッジの複数の流体チャネルの実施例の説明図である。

【図24B】図24Bは、カートリッジの単一の流体チャネルの実施例の説明図である。

【図24C】図24Cは、例示的カートリッジの洗浄チャネルおよびビーズ捕捉ゾーンの実施例の寸法の説明図である。

【図25】図25は、診断システムの処理ステップ中のサンプルの場所の実施例のグラフ表示である。

【図26A】図26Aは、センサの例示的機械的輪郭の説明図である。

【図26B】図26Bは、診断システムで使用される例示的流体チャネルの断面の説明図である。

【図27】図27は、診断システムで使用される例示的運動アセンブリの概略図である。

【図28】図28は、カートリッジの断面図に関する例示的光学センサの断面の斜視図の説明図である。

【図29】図29は、センサによって検出された移動液体小塊の実施例のグラフ表示である。

【図30A】図30Aは、流体システムの中の漏れを検出する例示的順序を図示する概略図である。

【図30B】図30Bは、サンプルがセンサに到達したときの実施例を図示する概略図である。

【図30C】図30Cは、サンプルがセンサを通過したときの実施例を図示する概略図である。

【図31】図31は、サンプル中のビーズを捕捉するための機構の実施例の説明図である。

【図32】図32は、例示的通気式および非通気式診断デバイスの説明図である。

【図33A】図33Aは、乾燥剤を含む例示的カートリッジ包装の分解斜視図の説明図である。

【図33B】図33Bは、雰囲気からカートリッジ上の領域までの経路を強調表示する、例示的カートリッジの底面図の説明図である。

【図34】図34は、診断器具とカートリッジとの間の例示的閉鎖流体経路の概観図である。

【図35】図35は、診断器具とカートリッジとの間の例示的閉鎖流体経路の断面を示す説明図である。

【図36】図36は、例示的培養装置の例示的構成要素の斜視図の説明図である。

【図37】図37は、多重ゾーン培養システムの例示的構成要素およびフィードバック制御ループを描写する説明図である。

【図38A】図38Aは、診断システムの中の例示的非ECL検出装置の説明図である。

【図38B】図38Bは、例示的内部標準(IS)モジュールの断面図の説明図である。

【図38C】図38Cは、ISモジュールの例示的構成要素の分解斜視図の説明図である。

【図38D】図38Dは、ISモジュールの例示的内部構成要素の分解斜視図の説明図である。

【図38E】図38Eは、ISモジュール内の光源の透過および反射の実施例の説明図である。

【図39A】図39Aは、診断システムの例示的ECL検出装置の断面の説明図である。

【図39B】図39Bは、例示的ECL検出装置の分解図の説明図である。

【図39C】図39C - 39Eは、例示的ECL検出モジュールの断面の説明図である。

10

20

30

40

50

【図39D】図39C-39Eは、例示的ECL検出モジュールの断面の説明図である。

【図39E】図39C-39Eは、例示的ECL検出モジュールの断面の説明図である。

【図39F】図39Fは、細長い切り抜きを有する、例示的ガスケットの説明図である。

【図40】図40は、診断システムの例示的ポンプの説明図である。

【図41A】図41Aは、診断システムの例示的ポンプの説明図である。

【図41B】図41Bは、図41Aのポンプの断面の説明図である。

【図41C】図41Cは、ポンプの例示的流体連通の一連の断面図の説明図である。

【図42】図42は、バックラッシュを描写する例示的機構の説明図である。

【図43A】図43Aは、ポンプシステムの様々なピストン位置および結果として生じる圧力の実施例のグラフ表示である。

【図43B】図43Bは、図43Aの圧力信号の二次導関数の実施例のグラフ表示である。

【図44】図44は、診断システムの例示的外部および内部スキャナの説明図である。

【図45】図45は、例示的起動順序のフローチャートである。

【図46A】図46Aは、例示的器具駆動型ワークフローのフローチャートである。

【図46B】図46Bは、例示的研究室情報システム(LIS)駆動型ワークフローのフローチャートである。

【図47】図47は、実施例3および4の2つのカートリッジについて監視された温度の実施例のグラフ表示である。

【図48】図48は、実施例3の異なる培養設定点を適用することを伴う、および伴わない、培養品質の差の実施例を図示するグラフ表示である。

【図49】図49は、実施例4の培養品質の差の実施例を図示するグラフ表示である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下の発明を実施するための形態は、添付図面を参照する。異なる図面中の同一の参照番号は、同一または類似要素を識別し得る。また、以下の発明を実施するための形態は、本発明の実施形態を説明し、本発明を限定することを目的としていない。代わりに、本発明の範囲は、添付の請求項および同等物によって定義される。

【0019】

本明細書で使用される節の見出しへは、編成目的のためにすぎず、いかようにも説明される主題を限定するものとして解釈されるものではない。

【0020】

(概観)

本明細書では、カートリッジと、器具とを含む、臨床診断システムが提供される。診断システムは、検査結果の正確性および精度、フェイルセーフ機構を含むシステムの使い易さ、およびスケールに関する小型性を提供することができる。効率的で正確な器具およびカートリッジとともにECL技術を利用する、ロバストなシステムを提供することによって、診断システムのユーザは、訓練または設定をほとんど伴わずに、精密な結果を保証することができる。

【0021】

本明細書で開示される実施形態では、臨床診断システムは、種々の臨床的に重要な分析の高速リアルタイム検査結果を提供することができる。例示的臨床診断システムの実施形態は、検査を行うために必要とされる全ての試薬を含み得る、使い捨てカートリッジの中で利用可能な検定とともにECLベースの検出技術を使用して、免疫学的検定を行うことができる。

【0022】

(定義)

以下は、診断システム全般に関係する用語の定義である。

【0023】

本明細書で使用される場合、「検定構築」という用語は、手動であろうと自動であろう

10

20

30

40

50

と、検定を行う段階的なプロセスを含むことを目的としている。検定構築は、典型的には、ピペット採取、分注、計測、洗浄、遊離・結合分離、透析、濾過、収集、分画、希釈、混合、培養等の研究室動作を伴う。

【0024】

本明細書で使用される場合、「検定組成物」という用語は、組み合わせられたときに検定に有用である、必要な試薬または物質の完全な組または一部を含むことを目的としている。検定組成物は、検定構築に先立つ初期組成物、検定構築を開始した直後の組成物、検定構築後の最終混合物、または検定構築の任意の中間ステップでの組成物であり得る。

【0025】

本明細書で使用される場合、「ビーズ」という用語は、超常磁性粒子、磁性微小粒子、および磁性ナノ粒子等の微視的粒子を含むことを目的としている。ビーズは、典型的には、球状であり得るが、形状は、球体の形状に限定されず、回転橍円体、不規則な粒子、立方体、不規則な立方体、および円盤のような他の形状を含み得る。サイズは、直径1ナノメートルから10ミクロンを対象とし得る。

【0026】

本明細書で使用される場合、「ブースト」という用語は、カートリッジを加熱するために使用することができる、インキュベータ上のある場所でのある時間にわたる温度の初期印加を含むことを目的としている。

【0027】

本明細書で使用される場合、「閉ループ制御」という用語は、診断システム応答を変調する1つ以上のセンサを伴う制御モジュールを含むことを目的としている。例えば、図37で議論されるもの等の例示的診断システムの温度制御モジュール部分は、閉ループ制御の実施例である。フィードバック信号を温度制御モジュールに送信して例示的診断システムの温度を変調するように、温度センサが提供され得る。

【0028】

「開ループ制御」という用語は、「閉ループ制御」と対照的であり、「開ループ制御」は、システム応答を変調するフィードバック信号を提供しないモジュールを含む。

【0029】

本明細書で使用される場合、「従来の加熱時間」という用語は、標的温度と開始カートリッジ温度との間の温度の差に比例する時間を含むことを目的としている。

【0030】

本明細書で使用される場合、「死容積」という用語は、回収不可能である、サンプル容器または貯留部等の指定コンパートメント内に閉じ込められた液体の体積を含むことを目的としている。限定量の液体で作業するときに、無駄を回避するために、死容積の量を低減させることが有利である。

【0031】

本明細書で使用される場合、「流体連通」という用語は、チャネル、通路、経路、導管、流路、または他の流体要素に接続された場合に流体連通している流体要素を含むことを目的としている。さらに、流体要素は、例えば、ピペットまたは他の移送可能手段によって接続可能または移送可能である場合に流体連通している。さらに、流体連通は、その液体が一方と他方との間で、または一方から他方へピペットによって分注または移送され得る、隣接または近隣流体要素を含む。例えば、96ウェルマイクロタイプレートのいずれか2つのウェルが、流体連通している。

【0032】

本明細書で使用される場合、「流体要素」という用語は、流体を保持し、運搬し、または流体の輸送を可能にする構造を含むことを目的としている。流体要素は、パイプ、チャネル、ウェル、貯留部、導管、弁、通気孔、流路、分配機、ピペット、漏斗、フィルタ、および通路を含む。

【0033】

本明細書で使用される場合、「蛍光」という用語は、入射放射線の吸収によって物質に

10

20

30

40

50

おいて刺激され、刺激放射線が継続される限りのみ持続する、紫外線または可視光を含む、電磁放射線の任意の放射を含むことを目的としている。

【0034】

本明細書で使用される場合、「フルオロフォア」という用語は、蛍光性である物質を含むことを目的としている。

【0035】

本明細書で使用される場合、「蛍光標識」という用語は、蛍光の検出または測定で使用されるフルオロフォアを含むことを目的としている。けれども、ECL等の別の検出方法によって検出される、蛍光性である物質は、蛍光標識ではない。蛍光標識は、蛍光を測定するときのみ動作する。蛍光性ビーズは、蛍光標識ビーズと同一である。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、「診療点」という用語は、研究室、診療所、病院、医師の診察室等、ならびに医療製品およびサービスを診療時に患者に送達し得る、医療提供者、臨床医、またはその他を含む、場所または人々を含むことを目的としている。

【0037】

本明細書で使用される場合、「精密な」という用語は、特性の再現性および反復性が起こり得るときの状況を含むことを目的としている。本明細書で使用される場合、「高度に精密な」という用語は、特性の変動が特性の多くの観察にわたってわずかであるときの状況を含むことを目的としている。

20

【0038】

本明細書で使用される場合、「処理された」という用語は、例えば、他の材料、試薬、サンプル、またはそれらの組み合わせと組み合わせられるか、または混合される等の、(診断システムに関して)元または未使用の状態から変化させられた場合がある、材料を含むことを目的としている。

【0039】

本明細書で使用される場合、「標準化数量」という用語は、既知量の物質を含むことを目的としており、量は、質量、濃度、体積、数、または他の物理的数量であり得る。既知量は、参照方法、至適基準、米国標準技術局(National Institute of Standards and Technology; NIST)追跡可能標準、またはその他で決定されるか、またはそれに起因し得る。既知量の物質はまた、分析結果をキャリブレータと比較することによって決定され得る。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「開始温度」という用語は、カートリッジが診断器具に挿入された瞬間のカートリッジの底部の初期温度を含むことを目的としている。

【0041】

(診断システム概観)

診断システムは、便利かつ効率的に診断検査を行うことができる。本明細書で説明される診断システムの実施形態は、可搬性であり、最小限のエンドユーザ入力を伴って動作するように全ての必要な機械的および電気構成要素を含む診断器具を含むことができる。診断器具の実施形態は、診断器具上で実行される特定の診断検査のための全ての必要な試薬および材料を貯蔵および運搬することができるカートリッジとともに使用することができる。カートリッジの実施形態は、小型、内蔵型、および使い捨てであり得、診断システムの可搬性の利便性を維持することができる。カートリッジおよび診断器具の各々を以下でさらに詳細に説明する。

40

【0042】

動作中、患者から収集されるサンプル(「生物サンプル」とも称される)をカートリッジに導入することができる。カートリッジは、診断器具の構成要素と協調してサンプルをカートリッジ内で処理することができる診断器具に導入されることができる。分析を完了することができ、廃棄物を処分のためにカートリッジの中に収集されることができる。表示画面等のインターフェースを通して、結果をユーザに提供することができる。

50

【 0 0 4 3 】

本明細書で説明される診断システムは、中央研究室で得られることができる結果の高い精度および正確性を提供することができるが、検査を行い、診療点環境で結果を受信することの利便性を伴う。そのような診断システムを用いて、医療提供者は、患者と話し合うように、臨床的に実施可能な関連結果にアクセスし、診療の時間および点で適切な治療オプションを開発することができる。診断システムの可搬性は、従来の医師の診察室または病院環境、あるいは研究室環境以外の代替的な場所で、患者に到達して治療を提供するとの融通性を提供する。

【 0 0 4 4 】

図1Aは、例示的診断システムの説明図である。本明細書で説明されるような種々の実施形態は、診断検査を処理するように、および臨床診療点環境で精密かつ正確な結果を生じるように、診断器具112およびカートリッジ114を組み込む診断システムを考慮する。例えば、図1Bは、診断システムが診断検査を行うように動作し得る、例示的方法100を図示する。方法100で提示される各ステップは、以下に記載されるものよりも追加のまたはより少ない方法およびステップおよびサブステップを含むことができる。

10

【 0 0 4 5 】

方法100は、ステップ200で生物サンプルを収集し、診断検査を選択することを含むことができる。

【 0 0 4 6 】

図2は、生物サンプルが収集され、診断検査が選択される、ステップ200の例示的方法（以降では「方法200」）を図示する。図2は、例示的診断システム100が使用され得る、例示的方法200の概観図である。図2で図示されるように、方法200は、生物サンプルを収集するステップ210を含み得る。生物サンプルを収集する210ための例示的手順は、静脈穿刺、挿管等の生物サンプルを集めるために利用可能な任意の方法を含み得る。生物サンプルは、例えば、バイアル、容器、または管の中へ集められ得る。

20

【 0 0 4 7 】

生物サンプルを収集するステップ210はまた、サンプル・患者識別を検証するステップを含むこともできる。検証は、サンプル識別を患者識別と比較することによって確認することができる。例えば、識別は、収集管の上に配置された標識を患者識別カードまたはリストバンドと比較することによって行うことができる。

30

【 0 0 4 8 】

方法200は、ステップ210で標準収集方法を使用して、生物サンプルを標準容器の中に収集することを含むことができる。

【 0 0 4 9 】

方法200はまた、ステップ220で、収集されるサンプルを患者識別で検証するステップを含むこともできる。検証は、例えば、患者識別カードまたはリストバンドに対して、患者からの情報を含む標準サンプル容器等の容器の上に配置された標識を比較することによって確認することができる。識別を確認するために、ユーザによる目視検査を使用することができる。標識またはIDカード上にそのような情報を記憶するために、光学機械読み取り可能な標識がしばしば使用される。カートリッジ114および適用される検査プロトコル（同一の診断器具が異なる種類のカートリッジを処理できることを可能にする）についての情報を、ロット番号およびシリアル番号等の特定のカートリッジの一意の識別子とともにバーコード118上に符号化することができる。情報は、既知の標準方法を使用して、機械によってスキャンされるか、また読み取られることができる。光学機械読み取り可能な標識の実施例は、標準UPCバーコードまたはクイックレスポンスコード（QRコード（登録商標））を含む。

40

【 0 0 5 0 】

方法200はまた、ステップ230で、診断または診断検査を選択し、それが現在収集されている生物サンプルにとって正しい検査であることを検証することを含むことができる。以前に説明されたように、診断システム110で使用されるカートリッジ114は、

50

特定の診断検査のための全ての必要な試薬および材料を含むことができる。各カートリッジ 114 は、適正な識別のために内側に含まれた診断検査内容に基づいて標識されることができる。ここで再度、収集される生物サンプルとともに使用するためのカートリッジの内容物を検証するために、ユーザによる目視検査または光学機械読み取り可能な標識を使用することができる。検証後、方法 100 のステップ 300 で説明されるように、サンプルをカートリッジに導入することができる。

【0051】

方法 100 は、ステップ 300 でサンプルをカートリッジに導入することを含むことができる。図 3 は、サンプルがカートリッジに導入される、ステップ 300 の例示的方法（以降では「方法 300」）の概観図である。

10

【0052】

方法 300 は、ステップ 310 で、選択される診断検査が、収集される生物サンプルと適正に組み合わされていることを検証することを含むことができる。例えば、適切な指定診断検査を伴うカートリッジが選択されていることを検証するために、ユーザによる目視検査または光学機械読み取り可能な標識も使用することができる。

【0053】

方法 300 はまた、ステップ 320 で、検証後に、サンプルを含む容器をカートリッジに導入できることを含むことができる。サンプルをカートリッジ 300 に導入するための例示的手順は、血液バイアルをカートリッジ 114 の事前構成領域に挿入すること等のサンプルをカートリッジ 114 に導入するために利用可能な任意の方法を含み得る。次いで、カートリッジは、方法 100 のステップ 400 で、診断システムにおけるサンプルの処理のために診断器具に導入することができる。

20

【0054】

方法 100 は、ステップ 400 で、カートリッジを診断器具に導入し、カートリッジ内のサンプルを処理することを含むことができる。図 4 は、生物サンプルが診断システムにおいて処理される、ステップ 400 の例示的方法（以降では「方法 400」）の概観図である。

30

【0055】

方法 400 は、ステップ 402 で、カートリッジを診断器具に導入することを含むことができる。カートリッジ 114 を診断器具 112 に導入するための例示的手順は、カートリッジ 114 を診断器具 112 の事前構成領域に挿入すること等のカートリッジ 114 を診断器具 112 に導入するために利用可能な任意の方法を含み得る。以下でさらに議論される実施形態では、カートリッジを診断器具 112 に導入することは、カートリッジ 114 が器具 112 の事前構成区分内に嵌入するように構成される、図 1A で図示されるように提供され得る。例えば、図 1A で図示されるように、カートリッジ 114 は、システム 110 の器具 112 内のスロット 113 に挿入され得る。カートリッジ 114 は、サンプルを含む血液収集管等の標準容器 116 を保持するものとして示されている。カートリッジ 114 はまた、ステップ 220 を支援するように、バーコード等の光学機械読み取り可能な標識 118 を含み得る。診断システムの全体的設計およびモデルに応じて、診断器具 112 およびカートリッジ 114 を種々のサイズおよび形状に構成できることが考慮される。

40

【0056】

例えば、図 5A は、診断器具 112 およびカートリッジ 114 を有するものとして描寫される診断システム 110 の実施形態を図示する。診断器具 112 は、診断システム 110 の情報および動作の入出力のために表示画面の形態でユーザインターフェース 122 を含み得る。他のユーザインターフェースを診断器具 112 とのデータ入出力交換に使用できることが考慮される。外部スキャナ 120 もまた、診断器具 112 上に示されている。外部スキャナ 120 は、ステップ 220 に関して以前に議論された光学機械読み取り可能な標識 118 のうちの 1 つ以上を読み取るために使用することができる。検査スキャナ 120 から集められる情報は、診断検査結果とともに出力するために診断器具 112 によつ

50

て記憶および処理されることがある。

【0057】

カートリッジ114は、より容易な挿入および除去を可能にするように、部分的に診断器具112に挿入されることがある。カートリッジ114は、その表面上に光学機械読み取り可能な標識118を含み得る、血液収集管等の容器116を保持し得る。

【0058】

方法400はまた、生物サンプルを濾過することも含むことができる。例えば、サンプルを濾過することは、ステップ404で、全血サンプルから血漿を分離することを含み得る。多くの診断検査では、全血の代わりに血漿を使用すること等の、生物サンプルの特定の形態を使用することが好ましいか、または必要である。サンプルの所望の形態を達成するように、多数の方法でサンプルを処理できる、例えば、生物サンプルを濾過することが、サンプルの所望の形態を得る有用な方法であり得ることが考慮される。具体的には、診断システム110の種々の実施形態は、全血サンプルから血漿を分離するために特別な濾過モジュールを使用できることを考慮する。好適な濾過モジュールおよび濾過の方法の実施例が、その全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、同時係属国際PCT出願第PCT/US2012/067041号（以降では「'041 PCT出願」と称される）で説明されている。

10

【0059】

図6は、生物サンプルを濾過するために使用することができる、例示的多層濾過モジュール330の分解図を図示する。濾過モジュール330は、接線流濾過を利用することができます。接線流濾過は、高い割合の小径粒子を含む、血液等の液体を濾過するために有利である。十分に高い壁剪断により、接線流は高い効率を有することができる。接線流濾過はまた、完全停止濾過に伴ってよく見られる高表面積フィルタ要素の使用を回避することもできる。

20

【0060】

標的濾液、カートリッジ114および/または診断システム110の設計および構成に応じて、濾過モジュール330は、図6に示されるより多いまたは少ない数の層を有するように構成できることが考慮される。さらに、濾過モジュール330の形状は、内側にそれが位置するカートリッジ114の設計に合うように適合され得ることが考慮される。

30

【0061】

診断システム110のいくつかの実施形態は、濾過モジュール330がカートリッジ114内に位置できることを考慮する。そのようなカートリッジ114では、例えば、血漿は、カートリッジ内にある間ずっと、サンプルの遠心分離を必要とすることなく、以前に収集された全血から濾過されることがある。サンプルが、例えば、濾過された血漿として、使用のための所望の形態になると、所望の形態を伴うサンプルをカートリッジ114上の貯蔵部等の貯蔵領域（図示せず）の中で収集し、次いで、さらなる処理のための体積に分割することができる。

【0062】

方法400はまた、ステップ406で、サンプルをアリコートに分割することを含むことができる。サンプルを複数の体積に等分することは、特に、一連の検定を行うとき、または反復測定を行うときに、臨床検査の典型的な構成要素である。診断システム110の種々の実施形態は、さらなる処理のために、カートリッジ114内で濾過されたサンプルまたは血漿を同等の体積に分割することを考慮する。

40

【0063】

図7は、カートリッジ114の一部分内で同じ体積に分割された例示的サンプル（影付き）の説明図である。サンプル124を同等または非同等の体積に分割する方法は、カートリッジ114内の等分体積の中へのサンプル124の移動を制御することを支援する診断器具112の構成要素であり得る、ポンプ（図示せず）の使用を伴うことができる。例えば、ポンプは、等分体積の中へのサンプル124の運動を駆動することができる真空を、カートリッジ114の一部分内で生成することができる。診断検査がサンプルの同等な

50

分割を必要とする場合、ポンプはまた、アリコートの正確性および精度を制御して、分割が診断検査のより正確な結果のために同等であることを確実にするように機能することもできる。具体的には、いくつかの実施形態では、サンプルがカートリッジ上の貯蔵に先立って事前測定された試薬と混合される場合、それらが組み合わせられたときにサンプル対試薬の適切な比があるように、サンプルが同等に分割されることが重要であり得る。

【0064】

正確に位置付けてカートリッジ114内の体積を分割するために、光学センサ等のセンサ（図示せず）がポンプと併せて使用されることができることが考慮される。センサは、診断器具112の構成要素であり得、カートリッジ114内のサンプルの場所を検出することができるよう位置付けられ得る。センサがこれを達成し得る1つの方法は、例えば、空気の存在または流体の存在の欠如と、流体またはサンプルの存在との間の遷移を検出することであり得る。診断器具112に含まれ得る標準電気構成要素を通して、必要に応じてサンプルを停止または移動させるようにポンプに伝えるために、センサからのフィードバックを指図に変換することができる。

10

【0065】

方法400はまた、ステップ408で、サンプルをカートリッジに貯蔵された試薬と混合することを含むことができる。診断システム110の種々の実施形態は、カートリッジ114が特定の診断検査のために必要な試薬の全てを保持および貯蔵できることを考慮する。試薬は、診断検査の意図された目的または目標に応じて、選択され、適切な量に測り分けられ得る。試薬の事前測定された体積は、貯蔵および使用のために、コンパートメント、ウェル、およびチャネルの中等のカートリッジ114の種々の指定部分の中に位置することができる。

20

【0066】

本明細書で議論される他のポンプと同一であり得るか、または異なり得る、ポンプの助けを借りて、試薬をカートリッジ114内で濾過されたサンプルまたは血漿と混合することができる。例えば、混合時にサンプル・試薬混合物125が形成されるように、混合ウェルまたはチャネル等の試薬を保持するカートリッジ114の一部分の中へ血漿の等分体積を移動させることができる。均質な混合物を生成して診断検査の適正な処理を確保するように、サンプルおよび試薬が徹底的に混合されることが重要である。

30

【0067】

図8Bは、カートリッジ内で検査サンプルを試薬と混合する際に使用される例示的構成要素の説明図である。図8Bでは、検査サンプル・試薬混合物125は、隨意に、試薬反応サンプルまたは「検出可能な錯体」130、未反応サンプル123、および未反応試薬127を含むことができる。検出可能な錯体130は、混合ステップ408および/または培養ステップ410で形を成すことができる。検出可能な錯体130は、ビーズ等の固相媒体に直接または間接的に付着した標識被分析物を有することができる。検出可能な錯体130は、診断検査の分析のために読み取られることができる検出標識を含み得る。例えば、診断システム110の中のECL検出ユニットは、被分析物に取り付けられた検出ユニットを検出することによって、検出可能な錯体130についての情報を検出し得る。未反応サンプル123および未反応試薬127は、除去または反応させられるまで、サンプル・試薬混合物125の中にとどまる。

40

【0068】

本明細書の実施形態では、サンプル124および試薬129は、好ましくは、診断検査の正確性のために均質なサンプル・試薬混合物125を生成するように、完全に混合される。均質な混合物とは、サンプルが混合される試薬に結合したサンプルまたは血漿中に存在する最大量の被分析物または抗原を含むサンプル・試薬混合物125を指すことができる。ポンプは、均質な混合物を產生するように前後移動を生成することによって、カートリッジ内で複合サンプル・試薬混合物125を攪拌することを支援することができる。

【0069】

方法400はまた、ステップ410で、サンプル・試薬混合物を培養することを含むこ

50

ともできる。診断システム 110 の種々の実施形態は、均質な混合物が達成されると、サンプル・試薬混合物 125 を培養する方法を考慮する。サンプル・試薬混合物 125 は、診断器具 112 の構成要素であり得るインキュベータ装置によって培養されることができる。図 8A は、診断システム 110 の診断器具 112 (図示せず) 内でインキュベータ 126 に隣接して位置付けられた、容器 116 を伴うカートリッジ 114 の説明図である。カートリッジ 114 は、カートリッジ 114 の底部がインキュベータ 126 に隣接するように、診断器具 112 のインキュベータ装置上に位置付けられることができる。

【0070】

サンプル・試薬混合物 125 の培養は、抗原および試薬に、互に反応および / または結合するための最適な温度を提供することを支援することができる。インキュベータ 126 は、例えば、温度が所定の温度で維持されることを確実にするように、サンプル・試薬混合物 125 の温度についてのフィードバックを提供することができる 1 つ以上のセンサを含むことができる。具体的には、最適な温度は、約 25 から約 42 に及び、例えば、約 37 であることができる。実行されている診断検査、ならびに使用されている試薬およびサンプルに応じて、所定の温度を調整できることが考慮される。培養の時間もまた、使用されている診断検査、試薬、およびサンプルに応じて調整することができる。

10

【0071】

方法 400 はまた、ステップ 412 で、バイオマーカー検出標識を伴う標的被分析物を露出させるために、サンプル・試薬混合物を洗浄することを含むことができる。診断システム 110 の種々の実施形態は、所望の被分析物または抗原が直接または間接的に付着されることができる、ビーズ等の固相媒体を含み得る検出可能な錯体を露出させるために、混合物から非結合サンプルまたは血漿および任意の未反応試薬を洗い流す方法を考慮する。バイオマーカーまたは検出標識を、直接または間接的に、被分析物または固相媒体のいずれか一方に結合することができる。

20

【0072】

本明細書で説明される洗浄方法は、検出ステップで分析されることがある検出可能な構成要素を露出させるために、過剰な材料およびサンプルが洗い流される、一般的検定での洗浄ステップと同様であり得る。サンプルおよび非結合試薬を洗い流すことによって、例えば、洗浄されないサンプルと比較して、検出ステップ中に背景雑音を実質的に低減させることができるので、診断検査の検出および分析の感受性および正確性を増加させることができる。実質的にどんなサンプルも診断器具の検出装置に導入されず、それによって、診断検査の間の汚染を低減するように、サンプルおよび非結合試薬の実質的に全てが洗い流され、収集され、カートリッジ内に含まれることが考慮される。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、試薬は、検出および分析のために直接または間接的に被分析物または固相媒体に付着することができる、バイオマーカーまたは検出標識を含むことができると考慮される。したがって、結果として生じた錯体は、直接または間接的に固相媒体に付着された対象とする標識被分析物を有することができる。次いで、結果として生じた錯体上の検出標識は、診断検査の分析のために、器具 112 内の検出装置を用いる等して、読み取られることができる。

40

【0074】

いくつかの実施形態では、試薬は固相媒体を含むことができると考慮される。例示的固相媒体は、洗浄ステップのために、検出可能な錯体を覆って緩衝剤等の洗浄流体 131 が移動させられる能够である間、検出可能な錯体を定位置で保持するために磁石が使用される能够であるように、常磁性品質を有することができる。

【0075】

例えば、図 9 は、緩衝剤等の洗浄流体 131 が、検出可能な錯体 130 を洗浄してサンプルおよび非結合試薬を洗い流すことを可能にされる間、検出可能な錯体 130 をカートリッジ 114 内の定位置で保持するために、診断器具 112 の磁石 128 を使用することができる、配列を図示する。磁石 128 は、診断器具 112 の構成要素であり得、混合物

50

が位置し得る、カートリッジ 114 の一部分に近接することができる。磁石 128 がカートリッジ 114 の中の混合物に接近して位置付けられるとき、検出可能な錯体 130 が定位置で保持され得、流体が検出可能な錯体 130 を洗浄することができる。

【0076】

診断器具 112 のポンプ(図示せず)は、カートリッジ 114 内でサンプル・試薬混合物 125 を移動させ、洗浄を支援するようにカートリッジ 114 上に貯蔵された追加の流体を導入することによって、非結合サンプルおよび非結合試薬を洗い流すことにおいて不可欠な役割を果たすことができる。センサ(図示せず)はまた、サンプルおよび非結合試薬を洗い流すために、カートリッジ 114 内で流体を変位させて位置付けることを支援し得る。また、サンプル・試薬混合物 125 の洗浄中に、培養が継続できることも考慮される。

10

【0077】

方法 400 はまた、ステップ 414 で、少なくとも 1 つの検出装置の中で検出可能な錯体を検出および/または分析することを含むことができる。診断システム 110 の種々の実施形態は、検出装置を使用して、検出可能な錯体を検出および/または分析する方法を考慮する。図 10 は、カートリッジ(図示せず)を診断器具に流体的に接続する経路 134 に接続された診断器具(図示せず)内の検出装置 132 を図示する。以前に議論されたもの等の処理ステップを通してカートリッジ上で調製される検出可能な錯体は、経路 134 を通って、診断器具の構成要素であり得る検出装置 132 まで進行することができる。

20

【0078】

単一の診断器具の中または診断システム内に 1 つより多くの検出装置があり得ることが考慮される。診断システムは、異なる所望の検出および分析目標を満たすように、および実行されている診断検査に適応するように構成されることができる。検出および分析の種類はまた、実行されている診断検査、および検出されている構成要素に対する所望の特異性および感受性を含むが、それらに限定されない、多くの要因に応じて変化し得る。検出装置は、電気化学発光、化学発光を含む、多くの異なる種類の検出を使用することができる[本システムが使用することができる可能な検出方法のリストを拡張する]。

20

【0079】

例えば、電気化学発光(ECL)は、迅速かつ敏感な技術である。ECL は、それらの各々がその全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許第 5,714,089 号、第 6,165,729 号、第 6,316,607 号、第 6,312,896 号、第 6,808,939 号、第 6,881,589 号、第 6,881,536 号、および第 7,553,448 号で詳細に説明されている。標識が磁性ビーズに結合され得る ECL 標識であり、結合標識分子の存在が ECL によって検出されることが考慮される。ECL 信号は、ECL 標識と基質との間の酸化還元反応によって生成される。ある実施形態では、電気化学発光標識は、ルテニウム含有試薬である。好適な ECL 標識の一実施例は、TAG とも称される、トリス(ビピリジン)ルテニウム(II) [Ru(bipy)₃]²⁺ である。ある他の実施形態では、基質は、トリプロピルアミン(TPA)である。ECL ベースの検定を使用する方法のいくつかの利点は、それらが高速かつ敏感であることがある。他の検出方法については、検出方法の要件を満たすように、必要に応じて検出標識および試薬が変更されることが考査される。

30

【0080】

方法 100 は、ステップ 500 でサンプルを廃棄することを含むことができる。図 11 は、処理された後に生物サンプルが診断システム 110 内のカートリッジ 114 の中へ廃棄される、ステップ 500 の例示的方法(以降では「方法 500」)の概観図である。方法 500 は、ステップ 510 で、診断検査で使用された検出可能な錯体 130 とともに、処理された濾過血漿またはサンプルおよび試薬を診断器具のカートリッジ 114 の中へ廃棄することを含むことができる。診断システム 110 の種々の実施形態は、診断検査が完了すると、最初にカートリッジ 114 上に貯蔵され、処理され、および分析された試薬の実質的に全てとともに、サンプルの実質的に全てが、処分のためにカートリッジ 114 に

40

50

戻されることを考慮する。

【0081】

図12は、流体経路134を経由してカートリッジ114に流体的に接続された診断器具112を有する、診断システム110の説明図である。矢印は、診断システム110を通して進行する材料の実質的に単一の流動方向の実施例を示す。いくつかの実施形態では、処理された材料の処分は、診断検査における流体が辿る実質的に単一の流動方向により、診断器具上で実行される検査の間に二次汚染を伴わずに、カートリッジに戻すことができる。

【0082】

方法100は、ステップ600で結果を出力することを含むことができる。図13は、診断システムが診断検査からの結果を出力する、ステップ600の例示的方法（以降では「方法600」）の概観図である。方法600は、ステップ620で、診断器具112の検出装置から受け取られる検出データを分析することを含むことができる。検出データを分析することに関するさらなる議論を以下で見出すことができる。

10

【0083】

方法600はまた、ステップ622で、検出データをユーザによってインターフェースをとらえることができる使い易い形式に処理することを含むことができる。例えば、データは、表示画面上でフォーマットおよび出力されるか、または紙レシートに印刷されるか、あるいは両方で行われることができる。代替として、検出データは、上記および下記でさらに議論されるように、診断器具112の任意の出力デバイスまたは部分を介して出力され得る。

20

【0084】

（カートリッジ概観）

診断システム110は、図5Aで以前に示されたように、内蔵型かつ小型であるカートリッジ114を含むことができる。診断システム110の種々の実施形態は、サンプルをカートリッジ114に導入することができ、サンプルを診断検査中にカートリッジ114内で処理できることを考慮する。カートリッジ114は、診断検査を行い、診断器具112内に含まれる検出技術を使用して結果を検出するために必要な機械および電気構成要素を有する、診断器具112に導入することができる。カートリッジ114に関連付けられる構成要素および方法を以下の開示でさらに詳細に説明する。

30

【0085】

カートリッジ114の例示的実施形態は、診断システム110の診断器具112と併せて、完全に診断システム110内で例示的診断検査のステップを行うように構成されることができる。例えば、カートリッジ114は、装填して、検定等の特定の診断検査を行うために必要な全ての必要試薬および材料を貯蔵および保持するように構成されることがある。カートリッジ114はまた、別個のコンパートメントの中に試薬および材料を貯蔵するように構成されることもでき、本明細書でさらに詳細に説明されるであろう、診断検査機能を支援することができる、気密および液密シールを提供することができる。

【0086】

カートリッジ114はまた、診断検査中に処理および分析のための生物サンプルを受け取るように構成されることもできる。サンプルが収集されてカートリッジ114に導入されると、生物サンプルは、エンドユーザ入力を必要とすることなく、完全に診断システム110内で生物サンプルを調製および処理ができる。カートリッジと診断システムの診断器具112との間の協調機構もまた、以下の開示でさらに詳細に説明される。

40

【0087】

カートリッジ114はまた、診断検査が完了すると、処分のために、診断検査で使用された処理されたサンプル、試薬、および材料の実質的に全てを保持および収集するように構成されることもできる。処分のために処理されたサンプル・試薬および材料を収集することによって、同一の診断器具上で実行される異なる診断検査間の交差混合または汚染の防止および/または低減とともに、内蔵型であるという追加の利便性が提供される。処理

50

されたサンプル・試薬および材料を収集することに関与する機構もまた、以下の開示でさらに詳細に説明する。

【0088】

(カートリッジの工業意匠)

カートリッジ114のある実施形態の工業意匠の実施例が、それらの各々がその全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、両方とも2012年5月15日に出願され、同時係属米国意匠出願第29/420,961号および第29/420,967号で開示されている。これらの開示内に含まれる画像は、機能および形態の両方、ならびに製品、ユーザ、および環境の間の関連を伝える、診断システム110の例示的診断カートリッジおよびそれらの意匠を規定する。そのような画像は、例示的カートリッジ114、診断システム110を表すにすぎず、本開示は、これらの特定の意匠に限定されない。

10

【0089】

(カートリッジ本体および構成要素)

図14Aは、診断システム110のカートリッジ114の例示的本体およびカバーの分解斜視図の説明図である。カートリッジ114の種々の実施形態は、カートリッジ114を形成するように一緒に組み合わさるカバー420と本体422とを有することを考慮する。

20

【0090】

図14Bは、診断システム110の例示的カートリッジ114の分解斜視図の説明図である。カバー420は、カバー420を本体422に接続することを促進するように、少なくとも1つの保持特徴424を有することができる。例えば、少なくとも1つの保持特徴424は、カバー420の一方または両方の端部の上に、スナップ嵌め、摩擦嵌め合等を含むことができる。

30

【0091】

カートリッジ114の種々の実施形態は、カバー420が、本体422と接触してそれを覆い、本体422の構成要素を効果的に覆って保護するように、平坦な領域を有することができるることを考慮する。いかなる液密または気密シールも、カバー420とカートリッジ114の残りの部分との間に必要とされない。以前に議論されたように識別のために、診断システム110に組み込まれる多くのフェイルセーフ機構のうちの1つの一部として、光学機械読み取り可能な標識118を、カバー420の平坦な領域の一部分の上に位置付けることができる。

40

【0092】

カバー420のいくつかの実施形態は、例えば、図14Aに示されるように、少なくとも2列の複数の穿孔426を伴って形成されることを考慮する。少なくとも2列の複数の穿孔426は、カバー420の領域中に形成することができ、診断器具の少なくとも1つのプローブ712、714は、それを通してカートリッジ114の内部とインターフェースをとることができる。複数の穿孔の列のうちの1つ、または第1のプローブ穿孔426aは、第1のプローブ(例えば、図27の第1のプローブ712を参照)とインターフェースをとることができ、穿孔の他方の列、すなわち、廃棄物プローブ穿孔426bは、診断器具112の廃棄物プローブ714とインターフェースをとることができる。廃棄物プローブ穿孔426bは、カートリッジ114とインターフェースをとる場合、廃棄物プローブ(図27の廃棄物プローブ714を参照)の位置変動のより大きい公差を提供するように、第1のプローブより大きなサイズを有することができる。例えば、廃棄物プローブ穿孔は、廃棄物プローブより直径が0.015インチ大きくあり得る(0.095インチ対0.080インチ)。

50

【0093】

カバー420はまた、カートリッジ114をより一体的にし、おそらく、より審美的に美しくし得る。カバー420は、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)、ポリカーボネート(PC)、およびポリカーボネート/アクリロニトリルブタジエンスチレン(PC/ABS)混合物のような構造ポリマー等の種々の材料から射出成形されることができ

る。使い捨てカートリッジ 114 の所望の仕様および製造目標に応じてカバー 420 を形成するために、例えば、G E C y c o l o y H C 1204HF 等のポリカーボネート／アクリロニトリルブタジエンスチレン、S a b i c L e x a n^{T M} (P C) E X L 9134 等のポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート (P E T)、ポリプロピレン (P P)、ポリ塩化ビニル (P V C)、および T e f l o n^{T M} 等の他の材料が使用され得ることが考慮される。鑄造、回転成形、熱成形、圧縮成形、および射出成形を含むが、それらに限定されない、カバー 420 を形成する他の既知の方法を採用できることが考慮される。

【 0094 】

図 14B を参照すると、機能的に、カバー 420 は、サンプル容器 (図示せず) をカートリッジ 114 の中へ誘導することを支援するように形成または成形されることができる。サンプル容器の中のサンプルが、少なくとも 1 本の針 428 を介してカートリッジ 114 によってアクセスされ、診断検査の処理中に使用され得るように、市販の V A C U T A I N E R (登録商標) サンプル容器等のサンプル容器が、本体 422 に組み込まれた少なくとも 1 本の針 428 に向かって誘導されることができる。カバー 420 はまた、少なくとも 1 本の針 428 の鋭い先端からオペレータを保護する働きもする。

【 0095 】

カートリッジ 114 の種々の実施形態はまた、サンプルの濾過に有用な構造および機能的特徴、検定処理領域 (各領域はカートリッジ検定反復 (C A R) とも称される)、プロープ洗浄領域および E C L 読み取り緩衝剤で充填された引き込み貯留部 (読み取り緩衝剤充填試薬取扱ステーション (R H S) と称することもできる)、およびポンプ貯蔵流体充填 R H S を有することもできる。ある実施形態は、例えば、カバー 420、濾過モジュール 330、少なくとも 1 本の針 428、および複数のシール (例えば、図 14B、18、および 21B 参照) を含む、カートリッジ 114 のいくつかの構成要素が本体 422 に取り付けられることを考慮する。

【 0096 】

本体 422 は、低い水蒸気透過率 (M V T R) を有し得るポリマー等の種々の材料から射出成形されることができる。例えば、T o p a s グレード A S 5013 (23 および 85 % 相対湿度で M V T R = 0.03 g m m / (m² 日))、T o p a s グレード 8007 (23 および 85 % 相対湿度で M V T R = 0.025 g m m / (m² 日))、または Z e o n o r 1420 R (25 および 90 % 相対湿度で M V T R = 0.029 g m m / (m² 日)) が、カートリッジ 114 の本体 422 を形成するために使用され得る。使い捨てカートリッジ 114 の所望の仕様および製造目標に応じて、高密度ポリエチレン (H P D E)、ポリプロピレン (P P)、およびポリエチレンテレフタレート (P E T) を含むが、それらに限定されない他の材料が、本体 422 を形成するために使用され得ることが考慮される。鑄造、回転成形、熱成形、加圧成形、圧縮成形、および射出成形を含むが、それらに限定されない、本体 422 を形成する他の既知の方法を採用できることが考慮される。

【 0097 】

本体 422 はまた、診断器具 112 内での動作中にカートリッジ 114 を定位置で保持することによって、カートリッジ 114 の運動制御を支援するように、本体 422 の少なくとも 1 つの側に少なくとも 1 つの切り込み 454 (例えば、図 21A 参照) を有することができる。カートリッジ 114 と診断システム 110 内の診断器具 112 との間で適正な空間的配列および機能を確保するように、診断器具 112 の構成要素と協働する、他の特徴をカートリッジ本体 422 に組み込むことができる。カートリッジ 114 は、以下で開示される特徴を含み得る、各特徴および構成要素の機能的側面に関する、いくつかの追加の特徴および構成要素を有し得る。

【 0098 】

図 15A および 15B は、少なくとも 1 つの保持特徴 424 を図示し、また、カバー 420 の実施例も示す。少なくとも 1 つの保持特徴 424 を提供することによって、本体 4

10

20

30

40

50

22への確実な取り付きを確保するように、カバー420の各端部上の引き手を提供することができる。カバー420を本体422に固定することを支援するように、圧入、タブ、スプリングロック、および外側被覆磁石を含むが、それらに限定されない、当技術分野で公知である追加の保持特徴を設計し、カバー420に含むことができることが考慮される。

【0099】

(サンプル容器マウント)

図14Aで描写されるカートリッジ114は、診断システム110における、サンプル容器マウント430を有するカートリッジ114の実施例を図示する。診断システム110のカートリッジ114の種々の実施形態は、サンプル容器マウント430を有すること、およびサンプル容器116を有することを考慮する。例えば、本体422は、診断システム110の流体経路に接続することができる業界標準サンプル容器（すなわち、VACUTAINER（登録商標））または類似サンプル容器116の搭載に適応するためサンプル容器マウント430を伴って構成されることができる。以前に説明されたように、サンプルは、血液、血漿、尿、または痰等の生物サンプルであり得る。

10

【0100】

図16Aは、診断システム110のカートリッジ114内のサンプル容器マウント430の実施形態の断面図を図示する。図示されるように、サンプル容器マウント430は、本体422の残りの部分として、適切な物理的および化学的特性の射出成形または機械加工したプラスチックまたは他の材料から本体422の一部として形成されることができる、枠組み432を有し得る。

20

【0101】

枠組み432は、サンプル容器116からの所定量のサンプルの抽出を促進する、例えば、水平と水平から45°の間の角度で、サンプル容器116を搭載して保持するための支持体434およびガイド特徴434を形成するための構造を組み込むか、またはそれを成形あるいは構成されることができる。枠組み432は、該管からの所定の最小量の血液の抽出を促進する、例えば、水平と水平から45°の間の角度でサンプル容器116を搭載して保持するための支持体434およびガイド特徴434を形成する構造を組み込むことができる。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、サンプル容器マウント430の構成は、サンプル容器116からのサンプルの抽出の効率を増加させることができる。抽出の効率を増加させることによって、サンプルの大半または実質的に全ては、サンプル容器116からの抽出のためにアクセス可能であり得る。加えて、サンプル収集管マウント430の構成は、サンプル収集管116がカートリッジ114内で薄型を維持することを可能にすることができる。

【0103】

ある実施形態では、サンプル容器マウント430は、サンプル容器116を保持して、管からのサンプル抽出を増加させるように構成されることができる。例えば、ある実施形態では、サンプル容器マウント430は、サンプル容器116からのサンプル抽出を促進するために十分な角度を有し、角度は、水平から、約90°未満から約0°に及ぶことができる。他の実施形態では、角度は、水平から、約45°から0°に及ぶことができる。他の実施形態では、角度は、水平から、90°未満から約45°、約45°から約0°、約30°から約0°、約20°から約0°、約10°から約0°、約7°から約0°、約45°から約20°、約45°から約15°、約45°から約10°、約35°から約15°、約35°から約10°、約25°から約15°、約25°から約10°、約25°から約5°、約15°から約10°、約15°から約5°、約10°から約5°、約10°から約7°、または約7°から約5°、または約5°から約0°に及ぶことができる。さらに他の実施形態では、角度は、水平から約45°、約30°、約25°、約20°、約15°、約10°、約8°、約7°、約6°、約5°、約0°であり得る。非限定的実施例として、7°での位置は、血液管・カートリッジ配列の外形を

40

50

最小化し、診断器具 112 およびカートリッジ 114 の中の空間を保つことができる。

【0104】

カートリッジ 114 の構成は、使用、機能、および製造の必要性および費用に応じて、異なる診断システムおよび器具構成に適応するように適合または設計されることができる。約 7° 等のより小さい角度を有する構成を伴うカートリッジは、既存の設計と比べて有利であり得、既存の設計は、90° 未満の角度で配列されるサンプル容器を有するが、依然としてサンプルを引き出すために傾斜または追加の操縦を必要とし、水平からより大きい角度により過剰な死容積をもたらし得る（例えば、水平からの角度が大きいほど、サンプル容器中の死容積が多くなる）。

【0105】

いくつかの実施形態では、サンプル容器マウント 430 はまた、所望の角度に沿って軸方向に管を拘束するリブまたは他の支持構造 434 を使用して、所望の角度でサンプル容器 116 を保持するように構成されることもできる。例えば、サンプル容器 116 を握持することを阻止する、カバー 420 に成形され得るシュラウドまたはタング（図示せず）等のある特徴が、サンプル容器マウント 430 への挿入後にサンプル容器 116 の除去を防止または阻止するように、サンプル容器マウント 430 に組み込まれ得る。

【0106】

ある実施形態では、サンプル容器マウント 430 は、サンプル容器 116 がサンプル容器マウント 430 を用いて適正に据え付けられているという指示を提供するように構成されることができる。例えば、サンプル容器 116 用のポジティブトップを提供するとともに、サンプル容器 116 が完全に挿入されているというフィードバックを提供するように、壁 436 が枠組み 432 から形成され、本体 422 に成形され得る。他の指示は、例えば、サンプル収集管 116 がサンプル容器マウント 430 の中の指定場所に到達した後に、ユーザがわずかなポップまたはクリック音を感じるか、または聞くことを含み得る。代替として、視覚的確認のためにカバー 420 内の視認窓を通して見ることによって、確認が提供され得る。枠組み 432 はまた、枠組み 432 上への挿入後にカートリッジ 114 からのサンプル容器 116 の除去を防止、阻止、および / または抑止することができる、タング（図示せず）等の特徴を含むこともできる。

【0107】

ある実施形態では、サンプル容器マウント 430 は、サンプル容器 116 を少なくとも 1 本の針 428 の上に誘導し、例えば、診断器具 112 との流体連通を確立するように構成されることができる。ガイド特徴または支持体 434 はまた、サンプル容器 116 の半径方向運動を物理的に拘束することによって、サンプル容器の隔壁 438 の所望の部分の貫通を促進することもできる。少なくとも 1 本の針 428 は、サンプル容器 116 の隔壁 438 の中へのその挿入を促進するように、枠組み 432 の上に搭載されることができ、枠組み 432 は、それによって、少なくとも 1 本の針 428 と診断器具 112 との間の流体接続を促進、確立、および維持するであろう。いくつかの実施形態では、サンプル容器マウント 430 は、図 16B で描写されるもの等の第 1 の針 428a および第 2 の針 428b を有することができる。

【0108】

サンプル容器マウント 430 はまた、部分的にカバー 420 内に形成されることもでき、カバー 420 の一部分は、例えば、ドーム型領域として成形され得、サンプル容器 116 を定位置に誘導することを支援することができる。カバー 420 はまた、挿入後にサンプル容器 116 を定位置で固定することを支援することもできる。

【0109】

図 16B は、2 本の 428a、428b を有するサンプル容器マウント 430 の実施例の一部分の説明図である。針 428a、428b は、枠組み 432 に成形された流体経路（図示せず）と、針 428a、428b から形成された流体チャネルとの間に接続を確立するように、枠組み 432 に搭載されることができる。代替として、流体経路は、管、または枠組み 432 とは別の材料から形成され得る。そのような構成では、流体経路は、直

10

20

30

40

50

接または間接的に針 428a、428b に接続し得、枠組み 432 は、針 428a、428b が流体経路に接続される場合、針 428a、428b の搭載を支持するように設計されることができる。

【0110】

2本針構成は、サンプル抽出中の針 428a、428b 間のガスの望ましくない連通を防止または最小化するように設計されることができる。サンプル容器マウント 430 は、サンプル容器 116 からサンプルを抽出する手段として、サンプル容器 116 の内側と流体経路との間の圧力差を使用するように構成されることができる。代替として、より多いまたは少ない流体経路を提供するように、任意の数の針および対応する流体経路が考慮され得る。加えて、針のゲージは、流体流動を増加または減少させるように選択され得る。

10

【0111】

確実な接続を促進するために、指定針の一端を受け取るように構成される、1本の針につき少なくとも1つの陥凹（図示せず）の中に嵌入させられることによって、第1および第2の針 428a、428b は、サンプル容器マウント 430 に組み込まれることができる。接着剤、ガスケット、または他のシールを用いて、あるいは針を枠組み 432 に挿入成形することによって、第1および第2の針 428a、428b の外面が、枠組み 432 に気密密閉されるように、第1および第2の針 428a、428b は、枠組み 432 に永久的に取り付けられることができる。好適な接着剤の実施例は、エポキシ樹脂、アクリルセメント、シリコーン、LOCTITETM 3924、および熱溶融性接着剤を含むが、それらに限定されない。接着剤は、熱処理によって設定されるか、または紫外線で硬化させられ得る。接着剤の必要性がないように、少なくとも1つの陥凹が、少なくとも1本の針 428 をしっかりと嵌めるように設計され得ることが考慮される。さらに、陥凹に適したサイズと接着剤との任意の組み合わせが、針 428 を固定するために使用され得ることが考慮される。

20

【0112】

2本の針が存在する実施形態では、管を加圧するように管に導入された空気が、サンプル容器 116 からのサンプルの流出の不要な低減を引き起こす第2の針 428b と連通しないように、第1の針 428a は、その末端 429a が、サンプル容器 116 内の第2の針 428b の末端 429b から物理的に分離され、それより下方にないよう搭載されることができる。したがって、第1の針が第2の針 428b の上方の高さで枠組み 432 に搭載されると、第2の針 429b の末端は、第1の針 429a の末端の下方に位置し得る。換言すると、第1の針 428a は、第2の針 428b が枠組みから突出しているより遠く、枠組みから外向きに突出する。

30

【0113】

陽圧を受けたサンプル容器 116（例えば、その中に大気圧より高い圧力を伴う管）の場合、それらが別個の実体であると仮定して、サンプル抽出に使用される針 428b とガスを容易に連通させないであろう位置で、それによって圧力差が確立される針 428a が搭載されることができる。したがって、その末端 429a が、サンプル抽出に使用される針 428b の末端 429b から物理的に分離され、その下方にないよう、それによって圧力差が確立される針 428a が搭載される。

40

【0114】

代替として、陰圧を受けたサンプル容器 116（例えば、その中に大気圧より低い圧力を伴う管）の場合、それらが別個の実体であると仮定して、圧力平常化に使用される針 428b とガスを容易に連通させないであろう位置で、それを通してサンプルが抽出される針 428a を搭載することができる。したがって、その末端 429a が、圧力平常化に使用される針 428b の末端 429b から物理的に分離され、その上方にないよう、サンプルが抽出される針 428a を搭載することができる。

【0115】

診断システム 110 の種々の実施形態は、カートリッジ 114 内のサンプル容器 116 からサンプルを抽出する方法を考慮する。方法は、サンプルを含むサンプル容器 116 を

50

カートリッジ 114 上に位置付けることを含むことができる。方法は、ガスを 2 本の針 428a、428b のうちの 1 本に導入し、ガスによるサンプルの排出を引き起こすことを含むこともできる。排出されたサンプルは、サンプル容器 116 から第 2 の針 428b を通って流動することができる。第 2 の針 428b は、濾過モジュール 330 およびその構成要素と流体連通することができる。

【0116】

サンプル容器 116 の隔壁 438 を貫通するために必要とされる力を低減させるように、例えば、シリコーン油、ポリ (p-キシレン) ポリマー、パリレン、またはポリグリコール等の潤滑剤が、組立中に針 428a、428b の外面に適用され得る。潤滑剤で事前被覆される針も使用することができる。潤滑剤はまた、針 428a、428b の上にサンプル容器 116 を適正に据え付けること、ならびに隔壁 438 上の所望の場所で隔壁 438 を完全に貫通するように針の移動を促進することを支援するように、提供され得る。例えば、サンプル容器 116 内に含まれた流体との完全接触を確保するように、中心で隔壁 438 を貫通することが望ましくあり得る。

10

【0117】

構成が 1 本のみの針 428 を含む実施形態では、サンプル容器 116 がカートリッジ 114 に挿入された後にサンプル容器 116 の表面からデータを読み取るために、サンプル容器 116 の表面の回転および視認が可能にされる。そのような実施形態では、枠組み 432 は、サンプル容器 116 からのテキストまたは他のコンテンツ (例えば、バーコード 118 または患者識別標識) の自動読み取りを可能にするように、サンプル容器 116 の手動または自動回転を可能にする特徴を含み得る。

20

【0118】

(濾過モジュール)

診断システム 110 の種々の実施形態は、サンプル容器 116 およびカートリッジ 114 と流体連通している、方法 400 で以前に説明され、図 6 で描写されるもの等の濾過モジュール 330 を有することを考慮する。診断システム 110 の種々の実施形態はまた、カートリッジ 114 内で濾過モジュール 330 を用いてサンプルを濾過する方法も考慮する。好適な濾過モジュールおよび濾過の方法の実施例が、‘253 出願および‘041PCT 出願で説明されている。濾過モジュール 330 は、カートリッジ 114 の小型サイズおよび内蔵型性質を維持するように設計されることができる。

30

【0119】

図 6 は、以前に説明されたように、生物サンプルが濾過されるために、例示的流路に沿って濾過モジュールに生物サンプルを通過させることによって、生物サンプルを濾過するために使用することができる、多層濾過モジュール 330 の実施例の分解図を図示する。濾過モジュール 330 は、標的濾液、設計、カートリッジ 114 の構成、および / または診断システム 110 の構成に応じて、図 6 に示されるより多いまたは少ない数の層を有するように構成できることが考慮される。

【0120】

さらに、濾過モジュール 330 の形状は、内側でそれが位置するカートリッジ 114 の設計に合うように適合されることができることが考慮される。例えば、図 17 は、カートリッジ 114 内のサンプル容器マウント 430 を伴う濾過モジュール 330 の配列を描写する、多層濾過モジュール 330 の実施例の分解図を提供する。濾過モジュールを備えていることができる複数の層は、一実施形態として提供され、各々は、図 17 では層状 330a - 330f である。複数の層は、一緒に積み重なって濾過モジュール 330 を形成するように構成されることができ、カートリッジ 114 内に位置付けられることがある。カートリッジ 114 内の濾過モジュール 330 の適正な位置付けを支援するために、ガイドおよび支持体 (図示せず) 等の追加の特徴を使用することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール 330 は、サンプル容器マウント 430 の下方に位置付けられることがある。

40

【0121】

50

濾過モジュール 330 は、カートリッジ 114 内に含まれることができ、例えば、遠心分離された血漿と同一の質である、濾過された血漿をもたらすことができる（濾過された血漿が遠心分離された血漿と同一の組成を有することを意味する）ので有利である。加えて、濾過モジュール 330 は、臨床研究室分析のために十分な量の血漿をもたらすことができる。血液から入手可能である、血液中の血漿等の血漿の最大量は、全体積とヘマトクリット値における差である。

【0122】

例えば、40%ヘマトクリット値を伴う患者からの 4 mL の血液では、血漿の総量は、2.4 mL である。全ての濾過方法に典型的であるが、血液の血漿含有量の全ては、回収可能ではない。全ての入手可能な血漿に対して収集される血漿の量は、血漿回収効率である。例えば、2.4 mL から入手可能な 1.2 mL の血漿が収集される場合には、血漿回収効率は 50% である。濾過モジュール 330 は、遠心分離の回収率と一致することができる血漿回収効率、ならびに単一のカートリッジ 114 内で複数の診断検査を実行するために十分な量を達成することができる。

10

【0123】

（試薬取扱ステーション（RHS））

図 18 は、カバー 420 および本体 422、ならびに以下の節で詳細に説明される複数の層およびシールを描写する、カートリッジ 114 の実施形態の分解斜視図である。図 18 はまた、診断検査の処理中に、プローブ等の構成要素用の洗浄ステーションとして、およびカートリッジ 114 上の廃棄物格納領域 1015 として、試薬の貯蔵に使用することができる、独自の液体貯蔵ウェル、または試薬取扱ステーション（RHS）446 の実施形態も描写する。カートリッジ 114 の種々の実施形態は、カートリッジ 114 の本体 422 内に少なくとも 1 つの RHS 446 を有することを考慮する。

20

【0124】

図 19 A は、複数の RHS が可視的である、少なくとも 1 つの RHS 446 および上シール 340 を有する、カートリッジ 114 の実施形態を描写する。図 19 B は、（図 19 A で 446 として標示される）カートリッジ 114 内の単一の RHS の詳細な上面斜視図を提供する。図 19 A および 19 B の RHS 446 は、本体 422 内に形成されることが可能、カートリッジ 114 と診断器具 112 との間の流体接続を促進するように構成されることがある。図 19 B は、ポケット 450 を有する RHS 貯留部 448 と、RHS 446 を覆うシール上に位置することができるプローブ進入部位 452、453（シールがプローブ進入部位 452、453 の周囲で描写されていない）とを含むことができる例示的 RHS 446 を描写する。

30

【0125】

RHS 貯留部 448 の側面部分（例えば、壁）は、低水蒸気透過率（MVT R）材料から設計されることが可能、厚さおよび材料が変化し得る。RHS 貯留部 448 の側面部分は、カートリッジ本体 422 内に形成され、環状オレフィン共重合体（COC）等の本体 422 と同一の材料、または他のポリマー等の別の材料で作製されることがある。いくつかの実施形態では、カートリッジ 114 の材料は、COC の特徴的な低い水蒸気透過率（MVT R）により、COC である。例えば、COC である Polyplastics TOPAS（登録商標）5013 の MVT R は、本開示の目的で低いと見なされる、0.00193 g / 100 in² / 日である。そのような低い MVT R によって、一部の液体が貯蔵中に蒸発し得る一方で、液体試薬の 1.2% 未満は、いくつかの実施形態では、固定時間量にわたって蒸発するであろう。約 0.016 mL 蒸発のこの MVT R レベルは、例示的 RHS 貯留部 448 の充填容量を考慮すると無視可能である。

40

【0126】

第 1 のプローブの外部等の構成要素を洗い流すか、または洗浄するために、RHS 貯留部 448 から引き出される液体を使用することができる。液体はまた、診断システム 110 の検出装置への試薬の輸送のためのキャリア流体源としての機能を果たすことができる。RHS 貯留部 448 は、死容積の低減を支援することができる、診断器具 112 のサン

50

プルプローブ(図示せず)の長さより大きい深度を有することができる。RHS貯留部448のサイズおよび形状は、例えば、ホイルシールを用いて密閉することができる限り、変化することができ、吸引に先立って液体を空気中に通気するための十分な空間が最上部にある。例えば、RHS貯留部448は、長方形、円形、多角形であり得るか、または丸みを帯びた、あるいは弓形の側面を含み得る。

【0127】

いくつかの実施形態では、RHS貯留部448は、約0.40インチ、約0.45インチ、または約0.50インチの深度、あるいは約0.42インチ、約0.43インチ、約0.46インチ、約0.47インチ、約0.48インチを含む、その間の深度を有することができる。RHS貯留部448は、約1.5mL、約1.7mL、約2.0mLの全容積、または約1.6mLおよび1.9mLなどのその間の全容積を有することができる。例示的実施形態では、RHS貯留部448は、平均幅および長さが約0.0625インチ、平均深度が約0.041インチであり得る。別の例示的実施形態では、RHS貯留部448の容積は、約1.3mLの容積を伴う最上部まで約1.7mLであり得る。充填容積は、使用可能な容積に近くあり得るが、RHS貯留部448の中の液体によって湿潤された場合に、ホイル層または上シール340が適正に密閉しない場合があるので、最上部までのRHS貯留部448の充填容積は、全容積に合致するべきではない。例示的実施形態では、液体がプローブへ排出することを可能にするように、0.062インチ直径のプローブポケット450が提供され得る。

10

【0128】

RHS貯留部448は、少ない死容積を有するように構成されることがある。具体的には、RHS貯留部448から抽出される液体の量を最大化するために、任意のポケットを含むコンパートメントの深度は、液体を抽出するために使用されるサンプルプローブ(図示せず)の届く範囲または拡張より短くなければならない。例えば、ポケット450は、RHS貯留部448の底部に位置付けられ、液体の抽出を支援するように特定の幾何学形状を有することができる。ポケット450は、サンプルプローブがRHS446に進入して液体を抽出するであろう場所の付近に位置することができる。したがって、液体がRHS貯留部448から抽出されている場合に、それは、ポケット450の中に貯まること、または集まることもできる。サンプルプローブは、液体の減少する残りの体積に接触し続け、それによって、抽出されることが可能な液体の量を最大化し、死容積を低減させることができる。

20

【0129】

RHS貯留部448の面積は、少なくとも1つのプローブ進入部位を可能にするように十分大きくあり得る。例えば、2つのプローブ(図示せず)が、提供され、診断器具112からプローブ進入部位452、453で収容され得る。例示的実施形態では、RHS貯留部448の幅は、プローブポケット450の縁に衝打する前に、サンプルプローブの±0.013インチ位置付け誤差を可能にするためのサイズを有し得る。プローブ進入部位452、453は、RHS貯留部448、したがって、カートリッジ114を、大気へ通気する働きをすることができる、これは、カートリッジ114の流体機能を促進することができる。蒸発は、上シール340および上シール340内の貫通穿孔を使用することによって最小化することができる。カートリッジ114は、密閉されたときに大気の変化に耐えることができる。

30

【0130】

図19Bでは、ポケット450は、プローブによるアクセスを可能にし、大気へ通気するための別個の穿孔(通気孔)453の穿刺を可能にするように十分大きい。通気孔453は、流体が開口部を通って退出することを防止するように、シールの下に空隙を必要とする。プローブ進入部位452、453にあり得る、吸引場所は、プローブ上の塩の蓄積を低減させるように隔壁の下にあり得る。隔壁(すなわち、隔壁シール350)は、プローブが、プローブ進入部位452、453から隔壁を通して上に除去されるときに、RHS貯留部448内にサンプルを密閉することによって、サンプルプローブからサンプルを

40

50

除去する表面を提供することができる。いくつかの実施形態では、隔壁は、厚さ0.032インチのゴム材料（例えば、30デュロメータシリコーン）であり得る。

【0131】

診断器具からのプローブがRHS貯留部448に進入し、プローブの中へ試薬を引き込むとき、試薬は、洗浄剤の役割を果たすことができる。プローブに沿った流体運動は、プローブの外面および内面の両方の上の粒子を、診断器具112の中へ、最終的には、カートリッジ114内の廃棄物貯留部等の廃棄物格納領域まで引き込むことができる。

【0132】

通気式RHS446の中で診断器具112のプローブを上下に移動させることによる気泡の導入が、小気泡の導入を可能にし得る。これらの気泡は、プローブ表面に沿った洗浄作用を増加させることによって、プローブ表面の清掃に役立ち得る。この清掃は、診断検査の読み取りの間のキャリーオーバーを減少させることができる。

10

【0133】

RHS446はさらに、以下の開示でさらに詳細に説明される、多層ホイルヒートシール、すなわち、上シール340を含み得る。上シール340は、1つ以上のRHS貯留部448の最上部に熱融着され得る、多層ホイルヒートシールであり得る。上シール340は、隔壁シール350と同様に、プローブが上シール340を横断する場合、プローブの外部の清掃に役立つように機能することができる。上シール340は、プローブ清掃を促進することができ、動作中に診断示度値の間のキャリーオーバーを低減させることができる。上シール340はさらに、液体の引き込み中、空気から液体への転移の導入を促進することができる。上シール340は、水蒸気透過率を低く保ち、デバイスの最小サイズを維持するために、COCプラスチックの薄い壁に熱融着するように設計されている、特別に開発されたホイルシールから成ることができる。薄い壁およびシールはまた、熱均一性を維持するように役立つこともできる。上シール340は、Winpak LTD-WINCARE DF10HJ712A Heat Sealing Foil等のホイルシールを形成することができる、任意のホイルで作製することができる。

20

【0134】

種々の実施形態は、診断検査の実行が完了する前に、カートリッジ114から診断器具112の中へ引き込まれた液体がカートリッジ114に戻され得ることを考慮する。カートリッジ114のサイズを最小化するために、RHS446は、方法100のステップ500のために、以前に処理された液体、ビーズ、試薬等のための廃棄物貯留部として再利用されることができる。毛細管作用は、任意のプローブで作成した穿孔にもかかわらず、カートリッジ114の反転時でさえも、カートリッジの中に廃棄物を保つことができる。廃棄物は、ホイルまたはプラスチック内の穿孔のサイズが小さいため、ホイルまたはプラスチックにより維持され得る。例えば、0.0355インチの穿孔は、最も深い廃棄物空洞からの上部圧力（0.46インチ）の1.5倍である、0.71インチの水と同等である毛細管圧を有することができ、したがって、カートリッジ114からの廃棄物の漏れを可能にしない。

30

【0135】

本議論は、大部分は検定でのRHS446の使用に焦点を当てているが、限定的となるように意図されておらず、このRHS446を使用することができる一実施例にすぎない。例えば、RHS446は、任意のプラスチック使い捨てデバイス上での任意の長期液体貯蔵において有用性を有することができる。

40

【0136】

（上シール）

図18を参照すると、カートリッジ114は、上シール340を含む、種々の密閉層を有するものとして示されている。カートリッジ114の種々の実施形態は、液体および乾燥試薬を保持することができるRMSコンパートメント等の本体422の部分を密閉するように、上シール340等の蓋層を有することを考慮する。上シール340を1つより多くの層から作製できることが考慮される。例えば、上シールは、障壁層および積層要素か

50

ら成ることができる。

【0137】

上シールは、熱融着コーティング、感圧接着剤（P S A）、感圧粘着テープ、熱接着剤、転写テープ、転写接着剤、両面テープ、結合層、粘着フィルム、または同様の材料等の積層要素を使用して、本体422に接合されることができる。

【0138】

上シール340は、カートリッジ性能に干渉する過剰な材料がないように、本体422の液体および乾燥試薬保持部分のみに適合してそれらを覆う、サイズおよび形状を有するように打抜きされるか、または別様に構成されることがある。

【0139】

図18は、上シール340および隔壁シール350がどのようにして本体422に取り付けられ得るかを図示する、本体422の実施形態を提供する。図19Aは、複数のRHS446および上シール340を伴う例示的カートリッジの分解斜視図の説明図である。例示的実施形態では、上シール340および隔壁シールは、多層として一緒に適用され得、または別々に適用され得る。

【0140】

上シール340は、上シール340の下の貯蔵された液体の蒸発を低減または防止することができる、高障壁材料から作製されることがある。上シール340が非常に低いM V T Rを有することが望ましい。例えば、本体422を形成するために使用される材料より少なくとも2倍低いM T V Rを有する材料は、上シール340によって密閉されている液体からのいかなる水分損失にも大きく影響しないであろう。上シール340のための好適な材料は、アルミホイル、アルミニウム合金ホイル、金属合金ホイル、高M V T Rフィルム、高障壁フィルム、C O C フィルム、A C L A R（登録商標）フィルム（一種のフッ素化塩化樹脂）、フッ素化塩化樹脂で作製されたフィルム、二重フィルム、三重フィルム、W i n C a r e D F 1 0 H J 7 1 2 A（W i n P a kという企業からの汎用密閉ブリスターホイル）を含むが、それらに限定されない。

【0141】

（隔壁シール）

図18を参照すると、例示的カートリッジ114は、隔壁シール350を含む、種々の密閉層を有し得る。カートリッジ114の種々の実施形態は、少なくとも1つの試薬取扱ステーション446の液密および気密シールを確立するように、および診断システム110の中の診断器具112の少なくとも1つのプローブと流体接続を確立するように、多層流体隔壁シール350を有することを考慮する。

【0142】

図20Aは、例示的隔壁シール350および例示的カートリッジ114の分解斜視図の説明図である。隔壁シール350は、感圧接着剤、熱融着、結合、または積層を使用して、上シール340の頂面に接合されることがある。隔壁シール350は、プローブを使用して、カートリッジ114と診断器具112との間に流体要素を接続するように設計されることがある、多層フィルム構造であり得る。例えば、隔壁シール350は、カートリッジと、ポンプ、管アセンブリまたは流体経路、および診断器具の少なくとも1つのプローブ等の制御要素との間の流体接続を確立し、切り替えるために使用することができる。隔壁シール350はまた、プローブを使用して、カートリッジ流体要素を大気に接続するように設計されている多層フィルム構造でもあり得る。隔壁シール350はまた、カートリッジ114上に位置する液体充填ウェルまたは貯留部を密閉するように、上シールとしての機能を果たすこともできる。隔壁シール350はまた、プローブから液体および塩等の固体を取り除く手段としての機能を果たすこともできる。

【0143】

隔壁シール350は、複数の層から構築されることがある。図20Bは、例えば、少なくとも1つの隔壁層352、少なくとも1つの積層要素354、および少なくとも1つの支持層356を含み得る、例示的多層隔壁シール350を図示する。隔壁シール350

10

20

30

30

40

50

は、多層フィルム構造を形成するように全て一緒に接合される、これらの層の種々の組み合わせを有することができる。層は、図20Bに示されるように、例示的な完成した隔壁シール350を形成する前に、層の異なる構成を形成するように組み合わされることができる。しかしながら、隔壁シール350の中に少なくとも1つの隔壁層352および少なくとも1つの支持層356を有することが望ましい。

【0144】

隔壁層352は、貫通可能である、可逆的に伸張可能である、弾性的である、可逆的に圧縮可能である、再密閉式である、自己密閉式である、流体およびガスの交換を防止する、プローブに対して密閉する、および同一の場所でプローブによって再アドレス可能である、薄いパーティション、フィルム、膜、または類似構造から作製されることができる。例示的隔壁層352は、1つ以上のプローブでアドレス可能な場所を有することができる。例示的隔壁層352は、合成ゴム、シリコーンゴム、エラストマー、フルオロエラストマー、天然ゴム、ヘキサフルオロプロピレンおよびフッ化ビニリデンの共重合体、テトラフルオロエチレン、フッ化ビニリデン、およびヘキサフルオロプロピレンのターポリマー、ペルフルオロメチルビニルエーテルポリマー、ブチルゴム、または同様の材料を含むが、それらに限定されない、これらの品質を提供する種々の材料から作製されることがある。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、例示的隔壁層352はまた、110デュロメータ（ショアA）以下の硬度を有する材料で作製することもできる。隔壁層352は、隔壁シール350の他の層ならびにカバー420の中の穴426に対応することができる所定のパターンで層から切り抜かれた、少なくとも一列の複数の穴、を有することができ、その全ては、動作中の診断器具のプローブからの接触点に関係する。

20

【0146】

隔壁層352は、所与の隔壁シール350内の層の各々に使用される材料に応じて、様々な厚さを有することができる。例えば、隔壁層は、1/10インチ以下、1/8インチ以下、または1/6インチ以下の厚さを有することができる。

30

【0147】

例示的支持層356は、隔壁層350の伸張および張力を低減させる、堅さを全体的構造に追加する、堅さを全体的構造に追加する、全体的構造を補強する、曲げ弾性率を有する、隔壁層の伸長を低減させる、および穿刺可能であり得る、フィルム、シート、ホイル、または同様の材料に由来し得る。具体的には、例示的支持層356は、例えば、プローブによって貫通させられるときに、例示的隔壁層352が破損および伸張することを防止することができる。支持層356のための好適な材料の実施例は、アルミニウム、アルミニウム合金、金属合金、ホイル等の金属、硬質フィルム、プラスチックシート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、およびそれらのポリマーを含むことができるが、それらに限定されない。例示的実施形態では、支持層356は、アルミホイルから作製されることができる。

【0148】

支持層356は、所与の隔壁シール350内の層の各々に使用される材料に応じて、様々な厚さを有することができる。例えば、支持層は、7ミル以下、6ミル以下、5ミル以下、4ミル以下、3ミル以下、2ミル以下、または1ミル以下の厚さを有することができる。支持層356は、所定のパターンで支持層356から切り抜かれた複数の穴を有することができる。パターンは、隔壁シール350の他の層、ならびにカバー420の中の穴426に対応することができ、また、動作中の器具112のプローブからの接触点に関係し得る。

40

【0149】

支持層356の1つの目的は、診断器具112のプローブによる隔壁層352の貫通を促進することであり得る。支持層356は、プローブ進入または引き出し中に弾性的な隔壁層352の伸張を制限する目的で、剛性を隔壁層352の裏面に追加し得る。例示的隔

50

壁層 352 の不要な伸張は、カートリッジ 114 の流体チャネル内で有意な圧力過渡状態（例えば、陽圧または真空）を引き起こし得る。圧力過渡状態は、順に、流体サンプルの所定の位置を混乱または変更させ得る、チャネル内の非意図的または可変流体運動を誘発し得る。

【0150】

図 20B で隔壁層 352 の下の支持層 356 と組み合わせられて示される例示的積層要素 354 は、層と一緒に接合または結合するために使用される薄い材料を含み得る。積層要素 354 は、他の層と一緒に保持する手段として接着剤を使用し得る。例えば、積層要素 354 は、感圧接着剤（P S A）、熱接着剤、熱融着コーティング、転写テープ、転写接着剤、両面テープ、結合層、粘着フィルム、または同様の材料であり得る。

10

【0151】

積層要素 354 は、いくつかの実施形態では、いくつかの積層要素 354 が、堅さを追加すること、剛性を追加すること、補強すること、および／または伸長を低減させることができるという点で、支持層 356 と同じ特性を多層フィルム構造に与えることができる。例えば、キャリアを伴う両面テープは、支持層 356 の特性を有し得、キャリアは、支持層 356 と同様に支持も提供する。いくつかの実施形態では、両面テープキャリアによる十分な剛性、堅さ、補強、または伸長の低減があり得、積層要素 354 が機能し、積層要素 354 に取って代わり得る。例えば、積層要素 354 は、支持層 356 の役割を果たす両面テープキャリアおよび積層要素 354 の役割を果たす接着剤の両方を含み得る。

【0152】

積層要素 354 は、隔壁シール 350 の他の層およびカバー 420 の中の穴 426 に対応することができる所定のパターンで層から切り抜かれた少なくとも一列の複数の穴を有することができ、その全ては、動作中の診断器具 112 のプローブからの接触点に関係する。1つより多くの積層要素が隔壁シール 350 で使用される場合、2つの積層要素は異なる材料であり得ることが考慮される。さらに、1つより多くの積層要素が隔壁シール 350 で使用される場合、2つの積層要素は同一の材料であり得ることが考慮される。

20

【0153】

ある実施形態では、隔壁シール 350 は、閉鎖流体経路の要素であり得る。ある実施形態では、診断システム 110 は、診断器具 112 とカートリッジ 114 との間の閉鎖流体経路を採用することができる。閉鎖流体経路は、それを通して、サンプルおよび必要試薬をカートリッジ 114 から引き出し、診断器具 112 によって分析し、カートリッジ 114 に戻すことができる経路を提供することができる。実施形態では、閉鎖流体経路は、実質的に単一の流動方向を有し得る。

30

【0154】

隔壁シール 350 は、診断システムの動作中に1つ以上の場所でプローブによってアドレス可能であるように設計されることができる。いくつかのある実施形態では、隔壁シール 350 は、（上記で説明されるように、隔壁シール 350 の各個々の層から形成され、その上で見出される）複数のプローブ進入部位を有することができる。これらの進入プローブ部位は、種々の内部流体チャネル、ウェル、流体要素、および貯留部の上方に位置することができ、カートリッジ構成および設計に従って複数のパターンで配列されることができる。

40

【0155】

隔壁シール 350 は、診断器具 112 のプローブによって貫通させられたときにカートリッジ 114 と診断器具 112 との間に流体接続を作製するように設計されることができる。本明細書で使用される場合、「貫通する」という語句は、突き抜ける、または貫通穴を作製すること、または隔壁層を切り開くこと、または隔壁層を引き裂くことを意味し、次いで、隔壁層は、プローブが除去されたときに自己密閉または再密閉する。貫通部位は、再利用可能である。隔壁シール 350 は、プローブを使用して、診断器具 112 とカートリッジ 114 との間に確実な流体または空気通路を形成することができる。

【0156】

50

隔壁シール350は、穿刺によって、カートリッジ流体要素を大気または周辺環境に接続するように設計されている。本明細書で使用される場合、「穿刺する」という語句は、穿孔すること、または支持層に貫通穴を作製することを意味し、穴は、プローブを使用して、不可逆的に形成されるか、または永久的に開けられる。これらの部位のうちのいくつかは、真空下にある場合に大気の進入を可能にするか、または圧力下にある場合に空気の退出を可能にする通気孔の役割を果たし得る。これらの部位のうちのいくつかは、隔壁層352を貫通することなく、プローブが隔壁シール350の下の層にアドレスすることを可能にする。少なくとも1つ、少なくとも2つ、または複数の通気孔があり得、それらは、対応する診断器具の所定のプローブパターンに従って種々の構成で配列されることができる。例えば、通気孔構成は、カートリッジの構成およびプローブの運動経路に応じて、隔壁シール350の各層上で変動させられることができる。

10

【0157】

上記で説明されるように、例示的多層隔壁シール350の個々の層は、隔壁シールに組み込まれる前に、別個の層に事前形成されることができる。事前形成される層の各々は、従来の打抜きまたはレーザ切断方法によってサイズ決定および形成されることができる、材料から作製されることができる。隔壁シール350のプローブ部位および通気孔のパターン化は、従来の打抜きまたはレーザ切断方法を使用して達成され得る。隔壁シール350の構築は、従来の輪転機を使用して達成され得る。

20

【0158】

種々の実施形態では、隔壁シール350は、各々が対応する貫通可能部位および穿刺可能部位を伴う、隔壁層352、支持層356、および2つの積層要素354を含む、4つの層から成ることができる。隔壁シール350の全ての層は、同一の長さおよび幅、例えば、約0.5インチ×5.0インチ、約0.6インチ×4.0インチ、約0.7インチ×4.5インチ、および約0.8インチ×5.0インチを有することができると考慮される。例示的実施形態では、層は、約0.8インチ×4.9インチであり得る。隔壁シール350の長さおよび幅は、カートリッジの頂面に対応することが考慮される。

20

【0159】

別の実施形態では、隔壁層352は、約30デュロメータ(ショアA)の硬度を伴う厚さ約0.03インチのシリコーンゴムで作製されることができる。隔壁層352は、大気の進入または退出を可能にするように、いくつかの通気孔を有することができる。通気孔の直径は、プローブの直径より大きくあり得る。適正な動作のために、隔壁層352は、好ましくは、引っ張られない、または伸張させられない。隔壁層352の望ましくない引っ張りは、プローブの引き出し後に再密閉または自己密閉しない貫通部位をもたらし得る。

30

【0160】

(底シール)

図21Aは、底シール360を有するカートリッジ114の底部の斜視図を図示し、図21Bは、カートリッジ114の少なくとも1つの流体チャネル512および底シール360を示す、カートリッジ114の底部の分解斜視図である。カートリッジ114の種々の実施形態は、本体422から形成され、底シール360によって密閉される、少なくとも1つの流体チャネル512を有することを考慮し、底シール360は、少なくとも1つの流体チャネル512の容積の少なくとも一部を画定する。

40

【0161】

種々の実施形態では、カートリッジ114は、多層の熱融着可能なフィルムである、底シール360であり得る。底シール360は、図21Aおよび21Bで描写されるように、部分的にカートリッジ114の底面を形成されることができる。

【0162】

底シール360は、精度および正確性等の向上したカートリッジ性能を提供する特性を有することができる。例示的カートリッジ114では、流体チャネル512が、底シール360によって形成および密閉され得る。具体的には、底シール360は、少なくとも1

50

つの容積流体チャネル 512 を封入し、既知の測定可能な容積を形成する。使い捨てカートリッジ 114 の製造中に容積が変化することは望ましくないであろう。例示的カートリッジ 114 では、底シール 360 を作製して高度に正確な流体容積チャネルを提供するために、特定のフィルム材料を使用することができる。

【 0163 】

加えて、底シール 360 を備えている複数の層は、層の積層または接合、および／または打抜きのための特に選択されたフィルム材料であり得る。選択は、本体 422 の材料の融点を下回る温度で融解するであろう材料を含む。底シール 360 はまた、封入流体チャネル 512 が、高い圧力または高い真空レベルに耐えるよう十分に密閉されるように、高い密閉強度で本体 422 の表面に結合または接合することもできる。

10

【 0164 】

底シール 360 は、組立中に必要に応じて種々のサイズに切断されることができる。流体チャネル 512 に一致し、それを覆って密閉する一方で、本体 422 の縁を越えて延びないように、底シール 360 が特定のサイズおよび形状に切断されることが望ましい。底シール 360 が過剰である場合、診断システム 110 内の処理中にカートリッジ運動に干渉し得る。底シール 360 は、本体 422 の切り込み 454 に関係するように切り抜かれた切り込み 362 を有することができる。底シール 360 の直径のサイズおよび形状は、個々の製造および設計要件を満たすように構成されることができ、本明細書で説明される実施形態の説明によって制限されるように意図されていない。本体 422 の縁まで延びない底シール 360 を有することはまた、カバー 420 のスナップ嵌め特徴 424 が本体 422 に適正に係合することも可能にする。

20

【 0165 】

ある実施形態では、底シール 360 は、熱接着剤層および支持層の組み合わせから構築されることができる。熱接着剤層は、支持層上に直接被覆、形成、またはされ。熱融着プロセスを使用して、熱接着剤層は、流体チャネル 512 を封入するように支持層を本体 422 に接合および密閉することができる。熱接着剤層の厚さは、熱融着中に、熱接着剤層からの溶解物が実質的に流体チャネルに流入して不要な容積変化を引き起こさないように、十分に薄い。具体的には、溶解物流、すなわち、フラッシュが流体チャネルへの不要な容積変化を引き起こし得、不要な容積変化は、熱接着剤層の低い厚さで回避されることができる。

30

【 0166 】

熱融着温度は、熱接着剤層の熱接着材料の特性であり、有利に、密閉されている本体 422 の材料の融点またはガラス転移温度より低い。例えば、ある実施形態では、例示的熱接着材料の熱融着温度は、本体 422 を射出成形するために使用される、環状オレフィン共重合体のガラス転移温度、すなわち、136 より有意に低い温度である、113 であり得る。熱融着温度が本体 422 の融点またはガラス転移温度と実質的に同一であるか、それより高い場合には、熱融着中に、流体チャネル 512 の構造は、本体 422 の材料の融解により歪み得る。流体チャネル 512 への任意の歪みが、容積を変化させ得、これは、望ましくない。結果として、流体チャネル 512 は、各々が設計された容積完全性を維持する。

40

【 0167 】

熱接着処理温度は、例えば、本体 422 に使用される材料の種類に応じて熱接着剤層の形成のために異なる材料を選択することによって、所望の製造設計に適するように適合されることができる。熱接着剤層のための好適な材料の実施例は、エチレンおよび酢酸ビニルの共重合体 (EVA) 、酢酸ビニルに基づき、酢酸ビニルエチレンで可塑化されたポリ酢酸ビニル共重合体等の EVA 乳剤、酢酸ビニルエチレン (VAE) 乳剤、VAE 共重合体、共重合体接着剤、エチレンメタクリル酸共重合体 (EMA) 、エチレンアクリル酸共重合体、ポリオレフィン共重合体、エチレン共重合体、プロピレン共重合体、ポリ塩化ビニル系熱可塑性樹脂、ポリ塩化ビニリデン系熱可塑性樹脂、アクリレートおよびスチレンアクリレート系熱可塑性樹脂、アクリレート／ポリオレフィン系熱可塑性樹脂、スチレ

50

ン共重合体系熱可塑性樹脂、ポリエステル系熱可塑性樹脂、熱融着ラッカー、または同様の材料を含むが、それらに限定されない。

【0168】

熱接着剤層は、カートリッジ114の有効性を犠牲にすることなく、カートリッジ114の設計内で空間を節約するように可能な限り薄く設計されることができる。一般に、熱接着剤層は、約1.5ミル未満の厚さを有することができる。例えば、熱接着剤層は、約0.2ミルから1.2ミル、約0.3ミルから約1.0ミル、約0.4ミルから約0.8ミル、または約0.5ミルから約0.6ミルに及ぶ厚さを有することができる。熱接着剤層は、約1.2ミル、約1.0ミル、約0.8ミル、約0.6ミル、約0.5ミル、約0.4ミル、約0.3ミル、または約0.2ミルの厚さ、あるいはこれらの値の間であり、約1.5ミル未満の任意の厚さを有することができると考慮される。

10

【0169】

熱接着剤層の厚さにより、支持層356が、十分な剛性、堅さ、高い曲げ弾性率、および補強を底シール360に提供するために使用され得る。支持層は、封入流体チャネル512が平坦なチャネル表面を有することができるよう、剛性を薄い熱接着剤層に追加することができる。結果として、流体チャネルの容積は、多くのカートリッジにわたって精密かつ正確であり得る。

【0170】

支持層は、熱融着プロセス中に融解、撓まないまたは実質的に変形しない材料で作製され得る。例えば、支持層は、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリ塩化ビニル(PVC)、環状オレフィン共重合体(COC)、ポリ塩化ビニリデン(PVD-C)、ポリスチレン、ポリカーボネート(PC)、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)、ポリスルホン、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)、または他の同様の材料で作製されることができる。

20

【0171】

支持層356は、十分に剛であり、複合層の両面で高い平坦性を提供する材料で作製され得る。例えば、ある実施形態では、全体的な底シール360の支持および剛性は、PETが実施例である支持層356に由来する。PETの使用はまた、特徴的な寸法安定性、高い平坦性、および表面間の高い平行性のため有利である。

【0172】

支持層356はまた、カートリッジ114の有効性を犠牲にすることなく、カートリッジ114の設計内で空間を節約するように可能な限り薄く設計されることもできる。支持層356は、薄さを維持しながら、十分な支持および剛性を底シール360に提供するように、熱接着剤層より厚くより剛であり得る。したがって、支持層356は、約5.0ミル未満の厚さを有することができる。例えば、支持層は、約4.5ミルから約5.0ミル、約4.0ミルから約4.5ミル、約3.0ミルから約4.0ミル、または約2.5ミルから約3.0ミルの間に及ぶ厚さ、あるいはその間の任意の厚さを有することができる。支持層は、約5.0ミル、約4.5ミル、約4.0ミル、約3.7ミル、約3.5ミル、約3.0ミル、または約2.5ミルの厚さを有することができると考慮される。

30

【0173】

熱接着剤および支持層が組み合わせられると、複合層は、流体チャネル512の容積が底シール360の表面異常の影響を受けないことを確実にするように、平滑な表面を有し得る。また、寸法的に安定しており(低収縮)、表面間の高い平行性を有する材料を使用することも望ましくあり得る。そのような材料はまた、好ましくは、血液または血漿等の臨床研究室検体と化学的に適合する。

40

【0174】

ある実施形態では、底シール360は、追加の結合層を含むことができる。結合層は、支持層への熱接着剤層の接着を促進することができる。ある実施形態では、例えば、感圧接着剤(PSA)層を、熱接着剤層および支持層等の結合層への結合層として使用することができる。結合層は、熱接着剤層および支持層のための異種材料が一緒に使用されて接

50

合されることを可能にすることができる。結合層は、有利に薄くあり得、熱融着プロセス中に融解または変形しない材料から選択されることがある。結合層のための好適な材料の実施例は、P S A 材料、ポリオレフィン樹脂、無水物変性ポリオレフィン、両面粘着テープ、または同様の材料を含むが、それらに限定されない。

【0175】

結合層は、カートリッジ 114 の有効性を犠牲にすることなく、カートリッジ 114 の設計内で空間を節約するように可能な限り薄く設計される。結合層は、約 1.5 ミル未満の厚さを有することができる。例えば、結合層は、約 0.2 ミルから 1.2 ミル、約 0.3 ミルから約 1.0 ミル、約 0.4 ミルから約 0.8 ミル、または約 0.5 ミルから約 0.6 ミルに及ぶ厚さを有することができる。結合層は、約 1.2 ミル、約 1.0 ミル、約 0.8 ミル、約 0.6 ミル、約 0.5 ミル、約 0.4 ミル、約 0.3 ミル、または約 0.2 ミルの厚さ、あるいはこれらの値の間であり、約 1.5 ミル未満の任意の厚さを有することができると考慮される。

【0176】

熱接着剤層、支持層、および結合層のために選択される材料は、光学的に透明、光学的に不透明、または光学的に半透明であり得る。使用されると、光学的に透明または半透明の材料は、例えば、流体チャネル内の流体の適切な分割を計測するための診断器具内の光学センサの使用等の診断システムの機能を促進することができる。熱接着剤層、支持層、および結合層のために選択される材料は、低い熱抵抗を有するように選択され得る。

【0177】

底シール 360 は、個々の層の合計である、全厚さを有することができる。加えて、底シール 360 の層のために選択される材料は、封入流体チャネルが高い圧力または高い真空レベルに耐えるよう十分に密閉されるように、高い密閉強度でデバイス表面に結合または接合し得る。

【0178】

いくつかの実施形態では、底シール 360 は、環状オレフィン共重合体 (COC) を含む、一般的に射出成形に使用されているプラスチックに結合可能である材料から成ることができる。他の材料が本体 422 の射出成形に使用されるとき、熱接着剤層材料も変更され得ることが考慮される。具体的には、熱接着剤層材料の組成が、基質または本体 422 の組成に依存し得るため、本体 422 より低い融点を伴う熱接着剤層を有することができる。本体 422 の材料および熱接着剤材料の好適な組み合わせの実施例は、以下のペアを含むが、それらに限定されない。

【0179】

【化 1】

本体材料	熱接着剤
環状オレフィン共重合体	エチレン酢酸ビニル共重合体
ポリ塩化ビニル	PVC 系熱可塑性樹脂
ポリスチレン	アクリレートおよびスチレンアクリレート系熱可塑性樹脂
ポリプロピレン	アクリレート／ポリオレフィン系熱可塑性樹脂
ポリエチレン	アクリレート／ポリオレフィン系熱可塑性樹脂
PET	ポリエステル系熱可塑性樹脂

各層のために選択される材料、ならびに底シール 360 の所望の性質および厚さに応じて、底シール 360 を構築するために、各層のうちの 1 つより多くが使用され得ることが考慮される。例えば、底シール構造は、支持層の両側に熱接着剤層と結合層との交互層を含み得る。

【0180】

底シール 360 の実施形態は、約 0.6 ミルの厚さを伴う共重合体接着剤を備えている熱接着剤層、約 3.0 ミルの厚さを伴う P E T を備えている支持層、および約 1.2 ミルの厚さを伴う P S A を備えている結合層から構築されることができる。底シール 360 の

10

20

30

40

50

そのような実施例は、例えば、TOPAS（登録商標）5013等の136のガラス転移温度を伴う環状オレフィン共重合体の射出成形によって形成されるカートリッジ114の本体422の流体チャネル512を密閉することができる。

【0181】

別の実施形態では、底シール360は、積層によって接合される2つの層から構築することができ、2つの層の合計厚さであり得る、約5.4ミルの全厚さを有することができる。例えば、底シール360は、5.4ミルの全厚さのために、約1.2ミルの厚さを伴うTransilwrap Trans-Kote（登録商標）PET/MR Laminating Filmの熱接着剤層、および約4.2ミルの厚さを伴うAdhesive Research ARCare 7843の支持層を含むことができる。

10

【0182】

底シール360の低い厚さは、材料が容易に打抜きされることを可能にする。材料はまた、この低い厚さとともに低い熱抵抗を有することも期待されることがある。選択される材料は、光学的に透明であり得る。

【0183】

別の実施形態では、底シール360は、積層によって接合される2つの層から構築することができ、層の合計であり得る、約5.4ミルの全厚さを有することができる。例えば、底シール360は、5.4ミルの全厚さのために、約0.6ミルの厚さを伴う熱接着剤層、約0.6ミルの厚さを伴うPETの支持層、約4.2ミルの厚さを伴う片面PSAテープから作製された結合層（例えば、1.2ミルの接着剤層および3.0ミルのPET支持層）を含むことができる。PSAの反対側の片面テープの面は、平滑であり得る。

20

【0184】

（アリコートへのサンプルの分割）

図22は、流体チャネル512を描写する、カートリッジ114の底面図である。カートリッジ114の種々の実施形態は、本体422から形成され、底シール360によって密閉される少なくとも1つの流体チャネル512を有することを考慮し、底シール360は、部分的に流体チャネル512の容積を画定する。

20

【0185】

種々の実施形態では、サンプルを分割する方法は、図23で描写される等分機構の特徴を使用する3つの動作を含むことができる。図23は、25µL等の3つのアリコート体積を生じることを目的としているアリコート機構で使用される流体特徴の説明図である。アリコート機構514は、臨床診断器具の小区分であり得る。

30

【0186】

アリコート方法は、ポンプ正確性から独立して精密かつ正確であり得る。例えば、第1の動作は、一次チャネル518の中へサンプル貯留部516（血漿貯蔵部または貯蔵部とも称される）からのサンプル液体（影付き）を引き込むことを含むことができる。液体は、一次チャネル518の内側で生成されることができる真空を使用することによって引き込むことができる。真空は、終端チャネルポンプ接続ポート716に接続されたポンプによって生成されることができる。

40

【0187】

この動作中に、他の接続ポートは、真空が形成することを可能にするように閉鎖され得る。サンプルからの液体が一次チャネル充填マーク（図示せず）に到達するとき、アリコート機構514に対処するセンサ528は、終端チャネルポンプ接続ポート716から液体を停止および解放するためにポンプと通信することができる。したがって、一次チャネル518の充填の程度は、ポンプ正確性と無関係であり得る。一次チャネル518の充填の程度は、一次チャネル518の幾何学形状／容積に依存し得る。

【0188】

第2の動作は、サンプル貯留部516から二次チャネル520の中へ残りのサンプル液体を放出することを含むことができる。液体は、二次チャネル520の内側で生成される真空を使用することによって放出されることができる。真空は、二次チャネルポンプ接続

50

ポート 716 に接続されたポンプによって生成されることができる。この動作中に、他の接続ポートを閉鎖することができる。第 2 の動作もまた、ポンプ正確性と無関係であり得る。例えば、サンプルからの液体が二次チャネル充填マーク（図示せず）に到達するとき、アリコート機構 514 に対処するセンサ 528 は、二次チャネルポンプ接続ポート 716 から液体を停止および解放するためにポンプと通信することができる。チャネルに引き込まれていない残りの液体体積は、全アリコート体積を上回る過剰なサンプル液体であり得る（全アリコート体積は、アリコートの数を乗算したアリコート体積である）。

【0189】

第 3 の動作は、受け取り器チャネル 522 の中へ、受け取り器チャネル 522 の間の一次チャネル 518 の中に位置するサンプル液体からの液体の一部を引き込むことを含むことができる。受け取り器チャネル 522 の間の一次チャネル 518 の中の液体の体積は、アリコート体積であり得る。これは、実施例として、3 つの受け取り器チャネル 522 の各々について 3 回、連続的に行うことができる（その数はカートリッジ設計およびカートリッジ上で行われている診断検査に依存する）。例えば、この第 3 の動作は、5 つの二次チャネルポンプ接続ポート 716 を伴う実施形態で起こり得る。

10

【0190】

受け取りチャネル 522 の中へアリコート体積を引き込む順序は、順に、二次チャネル 520 に最も近いアリコート体積から開始して（例えば、図 23 の左から右へ）行われる。この流体運動は、受け取り器チャネルポンプ接続ポート 716 に接続されているポンプにより、各受け取り器チャネル 522 の内側で生成される真空によって駆動されることができる。この動作もまた、ポンプ正確性と無関係であり得る。本方法の終了時、サンプル貯留部 516 の中に含まれた全てのサンプル液体は、受け取り器チャネル 522 の各々および二次チャネル 520 に等分され得る。

20

【0191】

アリコート機構 514 は、血液、血漿、および尿等の任意の種類の生物サンプルに適応することができる。アリコート機構 514 のいくつかの実施形態では、等分されるサンプルは、サンプル貯留部 516 内に位置することができる。サンプル貯留部の中へサンプルを位置付けるための手段 512 は、検定構築の当業者に明白であり、本明細書で説明される通りであり得る。サンプル貯留部 516 は、約 125 μ L から約 135 μ L、約 135 μ L から約 150 μ L、約 150 μ L から約 175 μ L、および約 175 μ L から約 200 μ L に及ぶ容積を有することができる。サンプル貯留部は、約 150 μ L、約 175 μ L、約 200 μ L、約 225 μ L の容積、またはその間の任意の容積を有することができる。例示的実施形態では、サンプル貯留部 516 は、約 200 μ L の容積を有することができる。サンプル貯留部 516 の開口部は、アリコート機構 514 の頂面上に位置することができ、サンプル貯留部 516 は、周囲の雰囲気へ開放通気することができる。

30

【0192】

サンプル貯留部 516 は、一次チャネル 518 に接続されることがある。一次チャネル 518 は、サンプル貯留部の容積より少ない容積を有することができる。例えば、一次チャネル 518 は、約 125 μ L から約 135 μ L、約 135 μ L から約 150 μ L、約 150 μ L から約 175 μ L、および約 175 μ L から約 200 μ L 未満に及ぶ容積を有することができる。一次チャネル 518 はまた、約 125 μ L、約 150 μ L、約 175 μ L、約 200 μ L の容積、またはその間の任意の容積を有することもできる。例示的実施形態では、一次チャネル 518 は、約 150 μ L の容積を有することができる。一実施形態では、流体特徴は、射出成形加工によって形成されることができ、高い精度および正確性で複製することができる。

40

【0193】

一次チャネルは、終端チャネル 524 に接続されることがある。終端チャネル 524 は、約 20 μ L、約 25 μ L、約 30 μ L の容積、またはその間の任意の容積を有することができる。例示的実施形態では、終端チャネル 524 は、約 25 μ L の容積を有することができる。終端チャネル 524 は、ポンプ接続ポート 716 に接続されることができる

50

。一次チャネル 518 はまた、3つの受け取り器チャネル 522 にも接続されることができる。各受け取り器チャネル 522 の容積は、アリコート体積 526 より大きく設計され、約 50 μL 、約 75 μL 、約 100 μL 、またはその間の任意の容積に等しくあり得る。例示的実施形態では、各受け取り器チャネル 522 は、約 75 μL の容積を有することができる。

【0194】

一次チャネル 518 はまた、二次チャネル 520 にも接続されることができる。アリコート機構 514 の外部には、液体正面が一次チャネル充填マーク（図示せず）に到達するときを検出するセンサ 528 があり得る。センサ 528 は、液体正面が二次チャネル充填マーク（図示せず）に到達するときを検出するために使用されることがある。充填マークに基づく二次チャネル 520 の容積は、サンプル貯留部 516 および一次チャネル 518 の容積の間の容積の差より大きく設計される。二次チャネル 520 は、約 125 μL から約 135 μL 、約 135 μL から約 150 μL 、約 150 μL から約 175 μL 、および約 175 μL から約 200 μL 未満に及ぶ容積を有することができる。例えば、二次チャネルは、約 125 μL 、約 150 μL 、約 175 μL 、約 200 μL の容積、またはその間の任意の容積を有することができる。例示的実施形態では、二次チャネル 520 は、約 150 μL の容積を有することができる。

10

【0195】

二次チャネル 520 および各受け取り器チャネル 522 は、ポンプ接続ポート 716 に接続されることがある。ポンプ接続ポートの数は、カートリッジ 114 の構成に応じて変化し得、5つから7つのポンプ接続ポートに及び得る。例えば、実施形態では、合計5つのポンプ接続ポートがあり得る。ポンプ接続ポート 716 は、通常、閉鎖されている。流体チャネル、すなわち、二次チャネル 520、受け取り器チャネル 522、および終端チャネル 524 は、ポンプ接続ポート 716 を通してポンプ機構と流体連通している。アリコート方法に必要な流体チャネル間の流体運動は、ポンプ（図示せず）から真空圧を印加することによって行うことができる。アリコート体積 526 は、隣接する受け取り器チャネル 522 の間の体積として定義することができる。アリコートの数は、受け取り器チャネル 522 の数として定義することができる。

20

【0196】

サンプル体積は、サンプル貯留部 516 の中の精密または正確な充填を必要としないが、その体積が最小値を超えることをのみを精緻化し得る。例えば、最小サンプル貯留部充填は、約 75 μL 、約 100 μL 、約 125 μL 、またはその間の任意の容積であり得る。例示的実施形態では、最小サンプル貯留部充填容積は、約 100 μL であり得る。

30

【0197】

アリコート機構 514 は、アリコート機構 514 上に収容されるアリコートの数を増加または減少させることによって適合可能であり得る。例えば、アリコートの数は、1 であり得、または全体積は、アリコート体積によって分割されたサンプル貯留部 516 の中のサンプル体積以下であり得る。

【0198】

アリコート機構 514 はさらに、単一のアリコート機構 514 内に異なるアリコート体積を収容することによって適合可能であり得る。例えば、アリコート機構 514 内に2つ以上の異なるアリコート体積があり得る。

40

【0199】

（サンプルの混合）

図4を参照すると、方法 400 は、ステップ 408 で、サンプルをカートリッジ 114 内に含まれた試薬と混合することを含むことができる。診断システム 110 の種々の実施形態は、サンプルをカートリッジ 114 内に貯蔵された凍結乾燥ペレット等の試薬と混合することを含むことを考慮する。

【0200】

図24A は、カートリッジ 114 の中に流体チャネルを形成する複数の個々のカートリ

50

ツジ検定反復（C A R）5 6 0 の説明図である。種々の実施形態では、C A R 5 6 0 は、等分方法で使用されるものと同一の流体チャネル、例えば、一次チャネル5 1 8、二次チャネル5 2 0、受け取り器チャネル5 2 2、または終端チャネル5 2 4 であり得る。図2 4 A はまた、液体・空気遷移を検出するための光学センサ5 2 8 を使用した、培養ゾーン5 6 2 におけるサンプルの精密な位置付けを示す、複数のC A R 5 6 0 も描写する。

【0 2 0 1】

種々の実施形態では、試薬または凍結乾燥ペレットの再水和中の発泡を最小化するために、混合方法を使用することができる。順に、発泡の最小化は、検定反復間ならびにカートリッジ間の変動性を最小化し、したがって、診断検査の精度を向上させることができる。発泡を最小化することは、光学センサ5 2 8 を用いてサンプルの前縁を検出し、検出されると、サンプルを凍結乾燥ペレットにゆっくりと導入することによって、凍結乾燥ペレットの再水和中に達成することができる。培養の前に均質なサンプルを得ることは、患者サンプル中の最大量の抗原が試薬に結合することを可能にすることによって、検定の正確性および精度を確保する。

10

【0 2 0 2】

図2 4 B は、カートリッジ1 1 4 内のC A R 5 6 0 の実施例を図示する。ある実施形態は、サンプルを培養ゾーンに位置付ける前に均質なサンプルを得るために、前後流体運動等のいくつかの混合移動を促進するように、C A R 5 6 0 において異なる幾何学形状を有することができるカートリッジ1 1 4 を考慮する。各C A R のためにサンプルを同一の培養場所に位置付けることにより、各C A R におけるサンプルが同程度の培養を得ることを確実にする。ある実施形態は、各検定反復のためにサンプルを培養ゾーン5 6 2 に位置付ける前に、光学センサ5 2 8 を用いてサンプルの前縁を検出することによって、サンプルの場所を検証することができる診断システムを提供する。

20

【0 2 0 3】

ペレット再水和中の発泡を最小化するために、光学センサ5 2 8 を用いてサンプルの前縁を検出することができる。検出されると、サンプルを能動混合ウェル5 6 4 にゆっくりと導入することができる。均質なサンプルを得るために、サンプルは、サンプル流体を異なる直径に通過させるために、能動混合ウェル5 6 4 の底部およびビーズ捕捉ゾーン5 6 6 を横断して前後に移動させられることができる。流動中に直径の変化を被る流体は、直径の変化のため流体が被る乱流により、より均質な混合物をもたらす。

30

【0 2 0 4】

一実施形態では、能動混合ウェル5 6 4 の底部は、約0 . 0 5 インチの直径を有することができ、ビーズ捕捉ゾーン5 6 6 は、約0 . 0 2 インチの高さを有することができ、洗浄チャネルは、約0 . 0 4 インチの高さを有することができる。サンプルが各チャネルの中の同一の場所で培養されることを確実にするために、サンプルを培養ゾーン5 6 2 に位置付ける前に、光学センサ5 2 8 を用いてサンプルの前縁場所が検証される。

30

【0 2 0 5】

図2 4 C は、ビーズ捕捉ゾーン5 6 6 における例示的寸法を示す（上面図は、チャネルの幅を示し、底面図は、高さを示す断面図である）。チャネルの幅は、能動混合ウェル5 6 4 の底部の直径と同一である。描写される実施形態では、ビーズ捕捉ゾーン5 6 6 の最大高さは、約0 . 0 2 4 インチであり得、洗浄チャネル5 6 8 の最大高さは、約0 . 0 4 インチであり得、能動混合ウェル底部の直径は、約0 . 0 4 インチであり得る。高さおよびウェル底部の直径は、診断システムの設計および構成に応じてサイズおよび深度が変動し得、これらの値は、限定的であるように意図されていないことが考慮される。

40

【0 2 0 6】

図2 5 は、（2 5 μ l の体積の）サンプルが各プロセスのために位置することができる場所を図示する、流体作用のチャートである。流体チャートの分解能は5 μ l である。洗浄チャネルの中の5 μ l と1 0 μ lとの間の太い点線は、ビーズ捕捉ゾーンの場所を表す。影付きのセルは、サンプル（2 5 μ l ）の場所を表す。以下の表1 - 3 に対応する、チャートで詳述される3つの動作、すなわち、凍結乾燥ペレット再水和（4ステップ／「ラ

50

イン」を有する)、混合(6ステップ/「ライン」を有する)、培養への移動(2ステップ/「ライン」を有する)がある。動作下にある流体チャートの中の列番号は、以下の表1、表2、および表3の中のステップに対応する。例えば、混合動作中に、サンプル(25 μ L)は、洗浄チャネルから開始することができ(洗浄チャネル中に15 μ Lがあり、ビーズ捕捉ゾーンから離れて10 μ Lがある(混合プロセスのステップ1))、次のステップで能動混合ウェルの中へ移動させられることができる(混合プロセスのステップ2)。

【0207】

以下の表1、表2、および表3は、各目的で使用することができる方法を示し、各プロセスの詳細な説明は、以下の各表で与えられる。以下の説明で記述されるCAR構成要素は、図24Aおよび24Bで識別される。各プロセスにおける患者サンプルの場所が、図25で特定される。

10

【0208】

【表1】

表1-凍結乾燥試薬の再水和のための手順

ステップ	手順
1	ポンプサイクル[150, 10, 吸引, OS1で停止(CAR), -100, 50]
2	ポンプ変位[5, 5, 吸引, 両方]
3	ポンプサイクル[30, 5, 吸引, OS1で停止(CAR), 100, 50]
4	ポンプ変位[5, 5, 吸引, 両方]

20

注記:上記のコマンドでは、括弧内の第1のパラメータは、送出される所望の体積(μ L単位)であり、第2の数値は、体積が送出されるであろう流量(μ L/秒)である。

表1からのステップ1は、光学センサがサンプルの前縁を検出するまで、能動混合ウェルに向かってサンプルを吸引するようにポンプに命令する(センサ測定が-100 mV以上変化するときに第5のパラメータ「-100」によって定められたセンサ測定差によって検出される、空気・液体遷移は、空気・液体遷移が行われたことを示す)。ステップ2は、遷移だけでなく、光学センサがサンプルと完全に整列させられていることをさらに確実にして、サンプルを移動させ、これは、その次の検出(液体・空気)のための正しい参照信号を測定することを可能にする。ステップ3は、光学センサがサンプルの後縁を検出するまで、能動混合ウェルに向かって、かつその中へサンプルを吸引し、サンプルで凍結乾燥試薬ペレットを再水和せるようにポンプに命令する。ステップ3が5 μ L/秒の流量を使用する一方で、ライン1は10 μ L/秒の流量を利用することに留意されたい。ステップ3は、凍結乾燥試薬ペレットを再水和させながら発泡を最小化するために、サンプルを能動混合ウェルにゆっくりと導入する。ステップ4は、光学センサがサンプルに続く空気(サンプルによって湿潤されていたが、現在空気を有するチャネル)と整列させられていることを確実にし、その次の検出のための正しい参照信号を得る。

30

【0209】

【表2】

表2-混合のための手順

ステップ	手順
1	ポンプ変位[40, 10, 分注, 両方]
2	ポンプ変位[40, 40, 吸引, 両方]
3	ポンプ変位[40, 10, 分注, 両方]
4	ポンプ変位[40, 40, 吸引, 両方]
5	ポンプ変位[40, 10, 分注, 両方]
6	ポンプ変位[40, 10, 吸引, 両方]
7	遅延[5000](流体図では示されていない)

40

表2からのステップ1は、サンプルの後縁がビーズ捕捉ゾーンを過ぎて移動するように、サンプルを洗浄チャネルの中へ分注するようにポンプに命令する。ステップ2は、吸引

50

するように、およびビーズ捕捉ゾーンを横断して能動混合ウェルの中へサンプルを戻すようにポンプに命令する。ステップ1が $10 \mu L$ /秒の流量でサンプルを移動させる一方で、ステップ2は $40 \mu L$ /秒の流量でサンプルを移動させることに留意されたい。能動混合ウェルから洗浄チャネルの中へサンプルを移動させている（ステップ1）間のより遅い流量は、能動混合ウェル壁上にビーズを残すことを回避した。サンプルを能動混合ウェルの中へ戻している間のより速い流量は、適正な混合を助長した。

【0210】

混合サイクル中に、サンプルは、ビーズ捕捉ゾーン566を横断して、能動混合ウェル564と洗浄チャネル568との間で移動し、断面積の変化、例えば、洗浄チャネルとビーズ捕捉ゾーンとの間の 0.0016 インチ 2 から 0.0011 インチ 2 、およびビーズ捕捉ゾーンと混合ウェル底部との間の 0.0011 インチ 2 から 0.0016 インチ 2 を被る。

10

【0211】

ステップ3およびステップ4は、混合サイクルを繰り返す。ステップ5およびステップ6は、混合サイクルを繰り返すが、以前の2つの混合サイクルの $40 \mu L$ /秒の吸引中に洗浄チャネルの中に残された場合があるビーズのうちのいくつかを戻すために、 $40 \mu L$ /秒の代わりに $10 \mu L$ /秒でサンプルを能動混合ウェルの中へ吸引して戻すという点で異なる。

【0212】

【表3】

20

表3—サンプルを培養ゾーンに位置付けるための手順

ステップ	手順
1	ポンプサイクル[30, 5, 分注, OS1で停止(CAR), -100, 50]
2	ポンプ変位[30, 5, 分注, 両方]

表3からのステップ1は、光学センサがサンプルの前縁を検出するまで、分注するようにポンプに命令する。ステップ2は、サンプルを培養ゾーンに位置付ける。能動混合ウェル壁上にビーズを残すことを回避するために、遅い流量（ $5 \mu L$ /秒）が使用されたことに留意されたい。

【0213】

30

（流体チャネルの中の空気から液体への遷移、および液体から空気への遷移を検出する方法）

診断システム110の種々の実施形態は、例えば、上記で説明される分割および混合方法で使用される、空気 / 液体境界を検出する方法を考慮する。ある実施形態は、光学センサ（反射物体センサとして現在使用されている同一の光学センサ528であり得る）を使用することと、赤外線発光ダイオードを用いてチャネルの検出スポット上に光を放射することと、フォトダイオードを用いて反射光を検出することとを含み、エミッタおよび検出器は、隣り合って収納される、流体チャネルの中の空気から流体へ（および液体から空気へ）の境界を検出する方法を提供する。

【0214】

40

いくつかの実施形態はまた、空気液体境界および液体空気境界が検出スポットを通過する時間を記録することと、流量（ポンプ流量、体積速度）および時間に基づいて、検出スポットを通過する液体（または空気）の体積を計算することとを含む、流体チャネル512の中の液体体積（および空気体積）を測定する方法も提供する。

【0215】

いくつかの実施形態は、流体密閉チャネルの中の空気液体および液体空気境界の遷移を検出する方法を提供する。いくつかの実施形態は、ポンプデバイスのような制御された手段によって、チャネルの内容物が移動している流体チャネルの下に適正に位置付けられた光学反射物体センサ528を使用する。流体チャネルは、底シール等の透明なフィルムで密閉されることができ、多くの異なる透明および / または半透明材料が使用されることが

50

できることが考慮される。光学センサ 528 は、空気および液体によって產生される反射光の量の差によって、空気および液体を適時に区別するマイクロプロセッサによって監視される信号を生成する信号処理回路に接続することができる。

【0216】

センサ 528 は、光学センサであり得る。例えば、1つの例示的センサ 528 は、赤外線発光ダイオードおよびNPNシリコントランジスタ (NPN は、2つのNドープ層の間にPドープ半導体の層 (「基部」) を伴う2種類のバイポーラトランジスタのうちの1つである) を利用し得、その一部分が図 26A で描写されている。

【0217】

図 26B は、状態遷移 (すなわち、空気・液体、液体・湿潤 (チャネルの内容物が空気であるが、チャネルがその中に以前に液体を有した場合を定義するために「湿潤」が使用される)、または湿潤・液体) を検出するために使用されているセンサ 528 を図示する。流体チャネルの断面の説明図が、図 26B で描写されている。カートリッジ 114 の底部は、カートリッジの本体に密閉される透明フィルムを有し、センサは、流体チャネルの中心に位置付けられている。

【0218】

図 27 は、同様の診断サンプル調製または検査を行うための、複数のチャネルを伴うカートリッジ 114 を含むことができる例示的診断システム 110 を図示する。いくつかの実施形態では、1つだけのセンサ 528 が使用されるか、または必要であり、カートリッジ運動機構 720 が、流体チャネルを光学センサ 528 と整列されるようにカートリッジ 114 を所定の位置まで移動させることができる。カートリッジ 114 は、水平に沿って運動軸を有することができる、カートリッジキャリッジ 722 の上に位置付けることができる。カートリッジ 114 が、カートリッジキャリッジ 722 を用いて前後に水平に移動させられる場合、プローブアセンブリ 724 が、カートリッジ 114 とのプローブ 712、714 の相互作用を促進するように垂直軸に沿って移動することができる。

【0219】

図 28 は、診断器具 112 のインキュベータ 126 の上の光学センサ 528 とカートリッジ 114 の位置との間の例示的配列を図示する。いくつかの実施形態では、カートリッジ 114 は、インキュベタプレート 728 の上に配置されることができ、光学センサ 528 がカートリッジ 114 の中心部分付近で整列されることができるよう、インキュベタプレート 728 上で移動してカートリッジ 114 の底部のチャネルを位置付けることができる。周辺の電気構成要素を制御するように、インキュベタプレート 728 の下のプリント回路基板 730 が提供されることができる。カートリッジ 114 は、それぞれ流体チャネルの中に含まれる複数の検査を実行する能力を有することができる。これらの検査中に、流体経路内の流体の場所および流体経路の中の流体のセグメントの体積を検証するために、空気 / 液体検出の機能性を使用することができる。

【0220】

センサ 528 は、カートリッジ 114 の内容物の監視を可能にするように、カートリッジ 114 から離れた所定の距離に位置付けられたカートリッジ 114 の底部に位置する。カートリッジ 114 の内容物の監視は、体積の検証、望ましくない気泡の存在の検出、サンプルの場所の検証、流体チャネルにおける望ましくない漏れおよび / または望ましくない障害物の検出のために使用されることができる。カートリッジ 114 の中の流体チャネルを監視する、そのようなセンサ 528 からの典型的な出力は、通過させられる液体の体積の尺度であり得る。

【0221】

図 30A - 30C は、流体システムにおける漏れを検出する一連の動作の実施例を図示する。これを実施例 2 に関して以下でさらに議論する。いくつかの実施形態では、空気および液体境界を検出する能力は、流体システムの中の空気および障害物を検出するハードウェアおよびソフトウェアの組み合わせを利用することができ、漏れおよび障害物の存在は、不正確な結果を生じ、適正な診断は、システムが間違った結果よりもむしろいかなる

10

20

30

40

50

結果も生成しないことを可能にするであろう。

【0222】

例示的方法は、体積の検証、望ましくない気泡の存在の検出、サンプルの場所の検証、流体チャネルにおける望ましくない漏れおよび／または望ましくない障害物の検出を可能にすることができる、この方法は、検出されなかった場合に誤った結果を生じ得る、システムを用いた望ましくない挙動を検出するための、ソフトウェアによる診断機構として使用されることができる。空気・液体および液体・空気遷移の検出もまた、特定のソフトウェアの使用によって、液体体積（さらに可能性として、その体積が精密かつ正確な濃度を測定することにおいて重要である、検出のための抗原を含むサンプル）の体積測定に使用されることができる。

10

【0223】

液体／空気検出方法は、密閉流体チャネルの中の液体から空気への遷移、および空気から液体への遷移を検出する単純かつ安価な方法であり得る。流体体積は、例えば、一定の流量でポンプによって移動させられている、流体体積の縁を適正に検出することによって、計算および検証することができる。気泡を別様に期待された液体体積中で識別することができ、次いで、そのようなチャネルから得られる結果を無効にすることができる（例えば、気泡が体積の完全性を損なっているほど十分大きい場合）。

【0224】

（ビーズ洗浄）

図4を参照すると、方法400は、ステップ410でサンプル・試薬混合物を洗浄することを含むことができる。診断システム110の種々の実施形態は、カートリッジ114内でサンプル・試薬混合物125を洗浄することを考慮する。

20

【0225】

等分サンプルが凍結乾燥（別様に乾燥）試薬と混合され、混合物の培養が始まった後、混合物内のビーズを捕捉し、検出のためにそれらを洗浄するステップが、次に起こり得る。特に、診断システムは、人間の介入を伴わずに、カートリッジビーズベースの検定において、ビーズから血液または血漿および遊離標識を洗い流すための方法を提供する。これは、サンプル（例えば、患者の血液、血漿、または体液）を洗い流すための方法、およびそれらに結合した特定の抗原および標識を有するビーズから標識を解放する方法を含むことができるが、それらに限定されない。

30

【0226】

これらの方法は、背景の雑音を減少するとともに、残りのマトリクス（体液）が（サンプルおよび試薬を含む）カートリッジから退出し、（検出を行う）器具に進入して、おそらくそれを汚染することを可能にしないことによって、感受性および正確性を増加させることができる。本方法は、洗浄されるべきビーズを磁場の中で捕捉し、次いで、非常に少量の洗浄液を使用して、流体チャネルの中でビーズにわたって液体および空気の組み合せを通過させることによって、高度に効果的な洗浄方法を達成する。

【0227】

ある実施形態では、本方法は、ビーズから患者の血液または血漿を除去するステップを含む。例えば、ビーズが検出のために診断器具112に進入するとき、診断器具112を汚染することを回避する等のために、特定の患者サンプルの検出可能な残余物が全く残っていないことがあり得る。ある他の実施形態では、方法は、例えば、ビーズに結合した標識の検出中に生成される背景信号を低減させるために、それらが測定に関連する情報を含まないように、ビーズに結合していない遊離標識を含むマトリクスを除去するステップを含む。いくつかの実施形態は、非常に少量の洗浄流体を使用しながら、結合反応が完了した後に、ビーズから患者のサンプルを洗い流し得る。

40

【0228】

他の実施形態は、全ての試薬がカートリッジ内に収納される（例えば、診断器具への外部接続された試薬装置を使用する必要性を排除する）、カートリッジベースのシステムを使用する。例えば、診療点環境用の診断器具の場合等、カートリッジおよび診断器具のた

50

めの結果として生じる設置面積が小さいように、カートリッジ上に貯蔵される体積を小さく保つことが有利である。これらの実施形態のうちのいくつかのうちの1つの利点は、人間の介入を排除し、測定背景を低減させることによって、より精密かつ正確な測定、したがって、より良好な診断を可能にすることである。

【0229】

図31は、カートリッジ114の下のアーム570に取り付けられた磁石568によって生成された磁場内でサンプル内のビーズを捕捉する、機構の実施例を示す。流体システムの入口に接続されたプローブは、密閉ウェルを貫通し、流体システムとサンプル572との間の密閉接続を生成することができる。流体システムの中のポンプが、陰圧を生成することができ、磁石568を横断し、密閉ウェルに向かって流体572を移動させることができる。

10

【0230】

図24Cは、洗浄チャネル568およびビーズ捕捉ゾーン466の幅が0.045インチであり、ビーズ捕捉ゾーン466の最大高さが0.024インチであり、洗浄チャネル568の最大高さが0.036インチである、洗浄チャネル568およびビーズ捕捉ゾーン466の例示的寸法を示す。この実施形態では、ビーズ捕捉プロセス中にビーズが進行する垂直距離が、洗浄チャネルよりもビーズ捕捉ゾーンで短いように、ビーズ捕捉ゾーン466は、洗浄チャネル568より低い天井を有するように設計された。これは、所与の時間内でより効果的なビーズ捕捉を助長する。洗浄された後に、液体中でビーズを懸濁させることに役立つための乱流を促進するために、直径の変化を提供する同一の特徴が使用された。

20

【0231】

典型的には、標準検定では、免疫学的検定を形成するために使用されたビーズを洗浄するために、人間の介入が使用される。「検出器具」の外部の測定の流体サンプル中のビーズが、ビーズから遊離標識および他の可能な汚染物質を除去するために緩衝剤で洗浄されている。これらの人間の介入の方法は、診断器具から、および診断器具へのビーズの移送を必要とする。人間の介入を最小化し、より精密かつ正確な測定を可能にするために、本開示は、測定のために洗浄されたサンプルをシステムの中へ隔離する前に、サンプルがカートリッジ内で洗浄される、カートリッジベースのシステムを提供する。

30

【0232】

例示的装置は、隔壁によって密閉されるウェルを含む、カートリッジ114を使用し、流体システムは、プローブを介してそれを接続する。例示的装置はまた、密閉ウェルを通気開口部に接続する流体チャネル、ならびに緩衝液用の貯留部を含むこともできる。カートリッジは、薄いフィルム底部を有することができ、薄いフィルム底部は、流体チャネルを密閉するとともに、流体中のビーズを捕捉し、ビーズが洗浄されている間にそれらを離さないように必要な磁場が印加されることを可能にする。本装置はまた、流体システムを含むこともでき、流体システムは、入口、出口、検出モジュール、ポンプ、および、カートリッジ内の流体チャネルの中で流体運動を生成するとともに、カートリッジの中および外に流体および空気を吸引および分注することができるこれらの構成要素を接続する管を含む。

40

【0233】

診断システム110のいくつかの実施形態では、プローブが、カートリッジ114の中の密閉ウェルを貫通し、サンプルとプローブに取り付けられた流体システムとの間に密閉接続を形成する。流体システムの中のポンプは、貫通したウェルをカートリッジの中の通気端部570に接続する流体チャネルの中でサンプルを移動させるために、陽圧または陰圧を生成する。チャネルの中の流体は、サンプル（例えば、ビーズとタグ標識との間で結合された抗原）、非結合タグ標識、およびマトリクス（例えば、体液）を含む。

【0234】

図31で描写されるように、流体572が、狭いチャネル（捕捉ゾーン566）を横断して移動する間に、磁石568を伴うアーム570がカートリッジ114の下で上昇させ

50

られることができ、磁石 568 が、カートリッジ 114 の底部と接触する。サンプルがビーズ捕捉ゾーン 566 を横断して遅い速度で移動させられる間、磁石 568 が、サンプル内の抗原に結合した磁性ビーズを捕捉する磁場を生成する。図 31 は、カートリッジ 114 の底部までその端部に取り付けられた磁石 568 を伴うアームを上昇させる機構の実施例を示す。図 24C は、ビーズ捕捉が行われる、低い天井を伴うチャネルを示す。低い天井を伴うチャネルは、該捕捉機構を用いたビーズ捕捉プロセス中にビーズが進行する必要がある垂直距離を短縮する。ビーズが領域中で捕捉された後、磁石 568 がもはやカートリッジ 114 と接触しなくなるように、磁石アームが下げられ、入口が緩衝剤貯留部の上方にあるように、カートリッジが移動させられる。緩衝剤貯留部では、流体システムが、液体および空気の交互の組み合わせを吸引し、それらを管の中に貯蔵する。カートリッジ 114 は、ビーズが捕捉される場所 566 に戻され、磁石アームは、磁石 568 が上昇させられてカートリッジ底部に接触すると、再びビーズと整列させられる。液体および空気の交互の組み合わせが、捕捉されたビーズにわたって分注され、ビーズからマトリクスおよび非結合タグ標識を洗い流す間、磁石アームが上昇させられて（磁場の中で）ビーズを保持する。

10

【0235】

ある実施形態では、洗浄方法は、ビーズを効果的に捕捉して洗浄するために、一連の動作を含むことができる。例えば、ビーズを含む試薬と混合および培養させられた患者の血液または血漿を含み得る培養されたサンプルが、流体システムにより、磁石が接触するチャネルの一部分を横断して流動するときに、磁石を上昇させることができる。ポンプを使用して、診断器具のプローブを介して流体システム（管）の中へ試薬パックを吸引することができる（連続的な大量の液体緩衝剤および空気）。パックの組成は、清掃の質に影響を及ぼし得る。ビーズを洗浄するために必要とされる液体緩衝剤の量は、診断システムによって決定されており、試薬パックの中に空気および液体組み合わせを有することによって達成される。液体空気境界は、ビーズの表面を払うことにおいて非常に効果的であることが示されている。

20

【0236】

ポンプおよび流体システムを使用して、試薬パックが、プローブ端部で密閉され、患者サンプルの他の側で通気された流体チャネルに流入することができる一方で、ビーズは、磁石によってカートリッジの底部に保持されたままである。上記の順序は、ビーズが清掃緩衝剤の中で動かないままであることができるよう、サンプルを押しやることができる。次いで、磁石が下げられることができ、一連のプッシュプル作用がポンプ（吸引分注）において適用され、ポンプは、カートリッジの内側でビーズ捕捉ゾーンを横断してビーズとともに流体を前後させ、カートリッジの底部まで引かれていたビーズを清掃緩衝剤の中へ再懸濁させる。これは、洗浄されたビーズを清掃緩衝剤の中で提供し、洗浄されたビーズは、検出モジュールの中で分析するために、ここで流体システムの中へ吸引されることができる。

30

【0237】

（単回使用デバイスの再利用の防止）

図 32 は、通気式および非通気式診断デバイスシステムの間の異なる構成の実施例の説明図である。診断システム 110 の種々の実施形態は、カートリッジ 114 の再利用を防止する方法を考慮する。診断器具 112 のいくつかの実施形態は、例えば、使用済みおよび未使用デバイスの間で異なる流体流動特性を検出することによって、単回使用臨床デバイス（すなわち、カートリッジ）の再利用を防止する方法を提供する。これは、使用済み単回使用臨床デバイスの不適切な使用によって発生する誤った結果の防止に寄与し、また、不適切な検査を処理することによって発生する時間損失も防止する。

40

【0238】

ある実施形態では、以前に使用した単回使用臨床デバイスの検出は、圧力を生成するために使用されるポンプと、圧力センサとを用いて達成され、圧力センサは、使用済み臨床デバイスでは通気されているが、未使用臨床デバイスではそうではない通気された経路で

50

あるか、または使用済み臨床デバイスでは通気されていないが、未使用臨床デバイスではそうならないであろう通気されていない経路のいずれかを検出する。この検査は、診断器具が、臨床デバイスの使用状態を迅速に決定すること、および使用済み単回使用臨床デバイスの処理を無効にすることを可能にする。

【0239】

いくつかの実施形態は、無効な結果を防止する目的で、以前に使用した単回使用臨床デバイスを検出することを含む、以前に使用した単回使用臨床デバイスを検出する方法を提供する。他の実施形態は、圧力変化を測定することによって、以前に使用した単回使用臨床デバイスを検出する方法、および／または陽圧または陰圧を生成し、その圧力の変化によって以前に使用した単回使用臨床デバイスの導入を検出する方法を提供する。さらに他の実施形態は、後続の測定のために使用済み臨床デバイス内で圧力を確立する、または確立できないポンプの使用によって、以前に使用した単回使用臨床デバイスを検出する方法を提供する。いくつかの実施形態は、確立された圧力の変化または変化の欠如を測定するために、デバイスと連通する流体チャネル内に圧力変換器を配置することによって、以前に使用した単回使用臨床デバイスを検出する方法を提供する。

【0240】

ある実施形態では、単回使用臨床デバイスは、シール、弁、または、流体流動状態が使用中に変化させられる結果の処理を可能にするように流体運動を制御する他の特徴を有し、この典型的なものは、開放弁または貫通したホイルシールであろう。いくつかの実施形態では、臨床デバイスの使用が完了したとき、新しいデバイスの流体経路構成は、もはや同一ではない（貫通したホイルシール、または開放するよりむしろ閉鎖されたままの弁等）。密閉されるべきではない流体経路中で圧力を導入および検出することによって、または密閉されるべきである流体経路に圧力を導入できることによって、使用済み単回使用臨床デバイスを検出し、使用可能ではないものとして拒絶することができ、したがって、無効な結果が提示されることを防止する。図32は、左に通気されていないデバイス、および右に通気されたデバイスの実施例の説明図を提供する。

【0241】

ある実施形態は、例えば、(i) 使用中に引き起こされるデバイスにおける変化を検出する圧力測定を用いて、(ii) 使用済みデバイスに導入される圧力と、使用済みデバイスのみに存在する状態を検出することによって、および／または(iii) 使用済みデバイスに導入される期待圧力を検出する圧力変換器と、使用済みデバイスのみに存在する状態を検出することによって、単回使用臨床デバイスの再利用を防止する方法を提供する。

【0242】

図32は、圧力変換器632と流体連通しているポンプ630と、ポンプチャンバーと連通し、同様に流体連通している中空針636に至る、管634の形態の流体経路とを含むことができる、実施形態を図示する。単回使用臨床デバイス640上の隔壁638を貫通し、それによって、単回使用臨床デバイスと針636の外面との間に気密シール642を生成するように、針636を提供することができる。ポンプによって単回使用臨床デバイスに空気を挿入することができ、その後、圧力が維持されているかどうかを決定するように、システム内の圧力を監視することができる。

【0243】

実施例：事例1：単回使用臨床デバイスが使用されている場合、検査チャンバーが通気されていない644単回使用臨床デバイスを検出する。維持された圧力の検出が、使用済み単回使用臨床デバイスを示す一方で、圧力の損失の検出は、未使用の単回使用臨床デバイスを示す。

【0244】

実施例：事例2：単回使用臨床デバイスが使用されている場合、検査チャンバーが通気されている646単回使用臨床デバイスを検出する。維持された圧力の検出が、未使用の単回使用臨床デバイスを示す一方で、圧力の損失の検出は、使用済み単回使用臨床デバイス

10

20

30

40

50

を示す。

【0245】

単回使用臨床デバイスの望ましくない再利用は、その使用状態を決定するデバイス内の圧力変化および／または圧力状態の検出によって防止することができる。いくつかの実施形態では、システムは、圧力レベルおよび圧力変化を検出することができるレベルまで単回使用臨床デバイスを加圧することができるポンプ630から成る。圧力変換器632は、システムの加圧流体チャネル内の圧力を監視するために使用されることがある。必ずではないが、典型的には、ポンプ630を中空針636、プローブ、または装備品（以降では針と呼ばれるが、本開示は針に限定されない）に接続するために、ポンプ630および針636の両方と流体連通している管634を使用することができる。圧力変換器632は、流体経路内のいずれかの場所に位置し得る。圧力変換器632の場所は、チャンバーが検出中に管634および針636と流体連通している限り、ポンプチャンバー632内にあり得る。針636は、単回使用臨床デバイスへの気密接続を形成する便利な手段によって、単回使用臨床デバイスの標的チャンバーと流体連通して配置されることができる。圧力は、ポンプ630または他の制御された圧力源を用いて、単回使用臨床デバイス642のチャンバーに導入され、次いで、ある経過時間にわたって圧力の状態を決定するために測定されることができる。

10

【0246】

ある他の実施形態では、単回使用臨床デバイスの処理は、意図的にデバイスをその未使用状態以外の流体状態のままにするように設計されることができる。単回使用臨床デバイスはさらに、使用済み単回使用臨床デバイス検出のための針636による気密流体接続を可能にするように設計されることができる。これは、通常の処理中に開放または閉鎖される通気孔の形態であり得、または使用検出の理由で特に設計された別個の特徴であり得る。特徴が、使用後に通気されていない644、または閉鎖されている場合、加圧が試行され、次いで、測定され、確立した圧力の検出が使用済み単回使用臨床デバイスを示す一方で、圧力の損失の検出は、未使用デバイスを示す。特徴が、使用後に通気されている646、または解放される場合、加圧が試行され、次いで、測定される。確立した圧力の検出が未使用の単回使用臨床デバイスを示す一方で、圧力の損失の検出は、使用済みデバイスを示す。

20

【0247】

本明細書の実施例は、通気孔に制限されることを目的としており、弁、貫通した膜、破損した特徴等の任意の構造を含むように考慮され、または流体流動性質が容易に変更され得る材料の活性化が、同一の機能を果たすであろう。

30

【0248】

（乾燥剤システム）

図33Aは、包装580、乾燥剤582、カートリッジ114、気密包装された乾燥剤を伴うカートリッジ（密閉後）584を示す、例示的カートリッジ包装システムの説明図である。

【0249】

図33Bは、カートリッジ114を包囲する周囲空気からカートリッジ114内の最も近い乾燥試薬までの経路574を示す。診断システム110の種々の実施形態は、カートリッジの保存期間を延長させ、カートリッジ114上の乾燥試薬の乾燥品質を維持するための乾燥剤システムを考慮する。

40

【0250】

カートリッジ114の設計では、室温貯蔵で製品安定性を増加させるように、検定試薬を凍結乾燥または乾燥させることができが望ましくあり得る。また、再水和、洗浄、または検定処理のために、液体試薬で検定を処理することも望ましくあり得る。ある実施形態では、液体試薬と同じデバイス上に乾燥試薬を両方とも貯蔵することが有利である。液体試薬からの湿気への乾燥試薬の暴露は、乾燥試薬の安定性を減少させ、それにより、カートリッジ114の保存期間を減少させる可能性があり得る。カートリッジ114上に貯蔵された

50

乾燥試薬の乾燥を促進および維持するために、乾燥剤を使用することができる。

【0251】

本明細書で使用されるように、実施例は、任意の吸湿材料を含むことができる、乾燥剤を含むことができる。乾燥剤は、湿気を吸収することによって、乾燥状態を誘発または維持し得る。好適な乾燥剤の実施例は、分子篩、シリカ、硫酸カルシウム、D R I E R I T E (登録商標)、粘土等を含むが、それらに限定されない。乾燥剤は、湿度に対して同一の周囲空気中の他の物質(例えば、検定試薬)と競合することができ、他の物質を乾燥させるか、または乾燥保存することができる。

【0252】

乾燥剤を使用するための実施例は、乾燥剤とともに乾燥試薬および液体試薬の両方をカートリッジ114上に貯蔵するための改良型方法を提供することを含む。この方法は、診断カートリッジに限定されないが、前述の問題にも役立つ。いくつかの実施形態は、液体および乾燥試薬の両方を貯蔵する使い捨てカートリッジ(乾燥試薬と液体試薬からの水蒸気とを接続する経路がある)上の乾燥試薬の保存期間を延長させるために、乾燥剤を特に使用する方法を考慮する。例えば、本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、貯蔵された液体および乾燥試薬の両方を有するカートリッジ114用の乾燥システムを提供し、カートリッジ114は、水が乾燥試薬によって吸収されることを防止することができ、そのために、カートリッジは、乾燥試薬の内部場所から乾燥剤が位置する外部までの開放通路を有している。

【0253】

いくつかの実施形態は、最低2年にわたって液体の存在下で乾燥試薬を安定させることを考慮する。

【0254】

例示的カートリッジ114は、例えば、TOPAS(登録商標)という商標を伴う、環状オレフィン共重合体から作製されることができる。TOPAS(登録商標)グレード5013のM V T Rは、23および85%相対湿度で約0.03g mm / (m²日)である。水蒸気が拡散する断面積は、524mm²であり、壁厚さは、0.047インチである。したがって、湿気損失速度は、[0.03g mm / (m²日)] { (524 × 10⁻⁶ m²) / (0.047 × 25.4 mm) } = 13.2 μg / 日となるように計算することができる。

【0255】

したがって、上記の計算に基づいて、2年以上の保存期間を達成するために、カートリッジ114が約87mgの水を放出するであろうと予測することができる。カートリッジ114は、この水を吸収する乾燥剤としてD R I E R I T E(登録商標)を使用して、ホイル包装の中に密閉することができる。(ホイル包装内の)周囲空気が乾燥試薬に到達することを可能にするであろう、針を通る経路574がある。例えば、87mgの湿気を吸収するために必要とされるD R I E R I T E(登録商標)の量は、1.3gである。代わりに、いかなる乾燥剤も使用されないとき等、87mgの水が乾燥試薬に到達することを可能にされる場合、カートリッジの保存期間は、大幅に短縮されるであろう。

【0256】

(診断器具概観)

診断システム110は、図5Aに示されるもの等の診断器具112を含むことができる。診断システムの種々の実施形態は、診断器具112が、小型、可搬性であり、カートリッジ114と協働して診断検査を実行するために必要な全ての機械および電気構成要素を含むことができることを考慮する。診断器具112内の構成要素による、カートリッジ114内のサンプルの検出および分析のために、生物サンプルを保持するカートリッジ114を、診断器具112に導入することができる。診断器具112に関連付けられる構成要素および方法を以下の開示でさらに詳細に説明する。

【0257】

診断器具112は、診療点臨床環境で精密かつ正確な診断検査結果を生じるために高感

10

20

30

40

50

度で非常に特有な電気化学発光 (ECL) 技術を使用して、検出分析を行うように構成される。ECL技術は、高速、便利、およびより効果的な診断および治療のために、POCデバイス内の配置を可能にするようにサイズが最小化されている。検出分析を包囲する機構および構成要素を以下の開示でさらに詳細に説明する。

【0258】

例示的診断器具112は、最小限のユーザ入力を用いてカートリッジ114と併せて、かつ診断システム110の一部として、診断検査のステップを行うように構成することができる。例えば、サンプルを伴うカートリッジ114を診断器具112に導入することができ、診断器具112は、サンプルに診断検査を行い、例えば、最大10回の異なる検査に対してわずか8分から15分で、短い処理期間内で結果を生じてユーザに提示することができる。結果は、プリンタまたは研究室情報管理システム(LIMS)等の出力デバイスを通して提供されることができる。ユーザは、いくつかの基本患者識別情報以外を入力すること、および/または診断器具112上で診断機能を選択することを必要とされない。

10

【0259】

個々のカートリッジ114上で実行されている検査の数に応じて、個々のカートリッジ114の処理時間がより長い、例えば、最大20分から30分であり得ることが考慮される。実行される検査がより少ない場合には、より少ない時間が処理サイクルを完了することができ期待され得る。個々のカートリッジ114で実行される検査の数も変化し得る。例えば、単一のカートリッジ114が、診断システム110の単一の処理サイクルに対して、単一のカートリッジ114上で1回の検査、2回の検査、3回の検査、または5回の検査、あるいは任意の数の検査を実行することができる。

20

【0260】

(診断器具の工業意匠)

診断器具112の種々の実施形態の意匠が、各々がその全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、両方とも2012年5月15日に出願された、同時係属米国意匠出願第29/420,956号および第29/420,965号で開示されている。これらの開示内に含まれる画像は、機能および形態の両方、ならびに製品、ユーザ、および環境の間の関連を伝える、診断システムの診断器具およびそれらの意匠を使用する。このような画像は、本明細書で開示される器具112に類似するか、または異なり得る、器具のいくつかの実施形態を表す。

30

【0261】

(診断構成要素および閉鎖流体経路)

図5Bは、診断システム110の診断器具112とカートリッジ114との間の閉鎖流体経路710(例えば、710a、710b、710c)の概観図である。診断器具112の種々の実施形態は、閉鎖流体経路710によってカートリッジ114に流体的に接続される、機械および電気構成要素を有することを考慮する。例えば、閉鎖流体経路710は、第1のプローブ712を介して、カートリッジ114を、経路710aを介して非ECL検出モジュール910、少なくとも1つのECL検出装置1010、経路710bを介してポンプ810、ならびに経路710cおよび第2のプローブ714を介してカートリッジ114に戻る等、閉鎖流体経路710に沿って随意的な特徴に流体的に接続されることができる。閉鎖流体経路710は、生物サンプルならびに乾燥および液体試薬等の診断材料が、それを通してカートリッジ114から引き出されることができ、かつ診断器具112を通じて進行することができる経路を提供する。処理後、処理された試薬および他の廃棄物は、(矢印によって示される)実質的に単一の流動方向を使用して、カートリッジ114に戻されることができる。これは、別の例示的流体経路710を含む、図35に関してさらに議論される。

40

【0262】

図34は、診断器具とカートリッジとの間の例示的閉鎖流体経路の概観図である。図35は、診断器具112とカートリッジ114との間の閉鎖流体経路710の別の実施例の

50

断面図を示す、説明図である。診断システム 110 の種々の実施形態は、診断器具の少なくとも 2 つのプローブ 712、714 がカートリッジ 114 に係合する、カートリッジ 114 と診断器具 112 との間の流体接続を考慮する。閉鎖流体経路 710a の一部は、カートリッジ 114 を非 ECL 検出モジュール 910 および / または ECL 検出モジュール 1010 に流体的に接続されることができる。閉鎖流体経路 710b の一部は、検出モジュール 910、1010 をポンプ 810 に流体的に接続されることができる。閉鎖流体経路 710c の一部は、プローブ 714 を介してポンプ 810 をカートリッジ 114 に流体的に接続されることができる。閉鎖流体経路 710 によって接続される構成要素は、診断システム 110 の所望の設計および機能に応じて、種々の順番および配列で構成されることができる。

10

【0263】

診断システム 110 の閉鎖流体経路 710 は、カートリッジ 114 の中で開始および終了するように、ならびに診断器具 112 およびカートリッジ 114 を流体的に接続する経路の中で実質的に单一の流動方向を有するように構成されることができる。例えば、いくつかの実施形態では、閉鎖流体経路 710 は、サンプルがカートリッジ 114 に導入され、サンプル容器 116 の隔壁 438 がカートリッジ 114 の少なくとも 1 本の針（例えば、図 16A の 428 を参照）によって係合された場合、カートリッジ 114 において始まることができる。サンプルは、閉鎖流体経路 710 に沿ってカートリッジ 114 を通して診断器具 112 の中へ引き込まれることができる。

20

【0264】

図 35 で図示されるような一実施例では、閉鎖流体経路は、カートリッジ 114 から診断器具 112 まで連続することができ、少なくとも 2 つのプローブのうちの 1 つ、つまり、第 1 のプローブ 712 は、隔壁シール 350 等のカートリッジ 114 の少なくとも 1 つの流体シールとの第 1 のプローブ係合を形成する。この第 1 のプローブ係合から、第 1 のプローブ 712 は、第 1 の貯留部 448a 内に貯蔵された試薬に接触し、それらを第 1 のプローブ 712 の中へ引き込むように、カートリッジ 114 の第 1 の貯留部 448a（すなわち、RHS446 の貯留部 448）に流体的に接続する。第 1 の貯留部 448a が試薬および / または他の内容物を空にされると、それは、廃棄物貯留部 448b として利用可能であるか、または空のままであることができる。

30

【0265】

第 1 の貯留部 448a および廃棄物貯留部 448b は、カートリッジ 114 上の別個の貯留部であり得る。代替として、第 1 の貯留部 448a および廃棄物貯留部 448b は、カートリッジ 114 上の同一の貯留部であり得る。例えば、第 1 の貯留部 448a がその内容物を空にした後、処理された試薬およびサンプルを収集するための廃棄物貯留部 448b として、その同一の第 1 の貯留部 448a を使用することができる。以前に空にした貯留部を廃棄物格納に使用することによって、カートリッジ 114 の全体的な容積要求を低減させることができる。

40

【0266】

診断システム 110 の種々の実施形態は、診断検査に使用される流体ならびに液体および乾燥試薬を、第 1 の貯留部 448a 等の少なくとも 1 つの貯留部 448 内で、カートリッジ 114 上に貯蔵することができる構成を考慮する。第 1 の貯留部 448a は、検査処理に必要な診断試薬および他の材料を含むことができる。診断システム 110 はまた、少なくとも 1 つの試薬および少なくとも 1 つの廃棄物をカートリッジ 114 上に貯蔵することができるよう、構成されることもできる。流体または乾燥あるいは液体試薬は、診断器具 112 の中に貯蔵されないことが考慮される。さらに、廃棄物は診断器具 112 上に貯蔵されないことが考慮される。例えば、廃棄物貯留部 448b は、例えば、処理された試薬、血液濾液、処理された血漿、および処理されたサンプルのうちの少なくとも 1 つを含む、処理された材料等の廃棄物を受け取ることができる。

【0267】

図 34 および 35 では、閉鎖流体経路は、3 つのセグメント、710a、710b、7

50

10cとして描写されているが、診断システム110内の構成要素の所望の構成に応じて、任意の数のセグメントを使用することができる。閉鎖流体経路710は、流体を輸送するためには適な管または他の材料等の単一の材料から形成されることがある。閉鎖流体経路710は、管等の第1の材料に加えて、またはその代わりに、流体を輸送するためには適な1つより多くの材料から作製されることがあることが考慮される。また、閉鎖流体経路710は、カートリッジ114または器具112の中の追加の構成要素等の閉鎖流体経路710を形成するように接続される、1つ以上の異なるセグメントから形成されることがあることが考慮される。

【0268】

閉鎖流体経路710は、診断システム110内の個々の構成要素から形成され、次いで、構成要素の間の管に接続され得ることが考慮される。例えば、閉鎖流体経路710のセグメントを、ECL検出モジュール1010またはカートリッジ114内の流体チャネル512から形成することができる。セグメントは、閉鎖流体経路710を通じて進行する流体を密閉するように一緒に接合されることがある。セグメントを一緒に接合して密閉するために、当技術分野で公知であるいくつかの好適な材料および機構を使用することができる。

【0269】

閉鎖流体経路710のいくつかの実施形態は、経路を通じて進行する流体が、ポンプ810によって促進されるような所望の流量を維持することができるよう、一定のままである、または流体の全体を通して可変である直径を有することができる。例えば、閉鎖流体経路710は、プローブ712、714の直径と同一である直径を有することができる。1つより多くのセグメントを含む閉鎖流体経路710の構成では、潜在的なキャリーオーバートラップを軽減するために、接合部分の直径は、各接合部で一致させられることがある。

【0270】

閉鎖流体経路710aの一部は、第1のプローブ712から非ECL検出システム910および/またはECL検出モジュール1010へ、処理されたサンプルおよび試薬等の流体を運搬することができる。これらの構成要素910、1010内の検出は、サンプルまたは試薬が閉鎖流体経路710から出て行くことなく行われることができる。必要であれば、複数の検出システムを接続するように、閉鎖流体経路710の追加のセグメントを含むことができる。閉鎖流体経路710bは、流体をポンプ810へ運搬することができる。次いで、閉鎖流体経路710cは、流体を、廃棄物プローブであり得る第2のプローブ714へ運搬することができる。閉鎖流体経路710は、第2の(廃棄物)プローブ714がカートリッジ114上の少なくとも1つの流体シール350とプローブ係合を形成することにより、その内側に廃棄物を堆積させる廃棄物貯留部448bとの流体連通を確立するときに、終端する。

【0271】

実質的に単一の流動方向が、図34および35で矢印によって描写されている。実質的に単一の流動方向および閉鎖流体構成は、検査の間のキャリーオーバーの可能性を低減させる働きをすることができる。例えば、未使用または未処理材料は、使用または処理された材料の前に閉鎖流体経路を通じて進行し、それによって、同一の閉鎖流体経路内で処理された材料による未使用材料の汚染を防止する。検査が完了した後、以降の検査のために経路を洗い流し、後続の検査による二次汚染を低減させるよう、閉鎖流体システムを清掃試薬または潤滑剤で洗い流すことができる。

【0272】

実質的に単一の流動方向は、診断検査間に実質的に検出可能なキャリーオーバーがないように、異なる診断検査間のキャリーオーバーの可能性を低減させる。実質的に単一の流動方向はまた、異なるカートリッジの診断検査間に実質的に検出可能なキャリーオーバーがないように、診断システムとともに使用される異なるカートリッジ間のキャリーオーバーも防止する。単一の分岐のない流体経路を通して流体を輸送することによって、キャリ

10

20

30

40

50

ー オーバーの機会をさらに低減させることができる。

【 0 2 7 3 】

いくつかの実施形態では、ポンプ 810 は、流体流動のための論理的入口および出口を有する閉鎖流体経路 710 内の流体運動のための原動力を提供することができる。流路の幾何学形状において、ポンプが不連続性を表す可能性が高いので、キャリーオーバーの機会は、ポンプ 810 の中に増加し、したがって、任意の潜在的逆流の体積より大きい、検出器具とポンプとの間の流体経路の緩衝長を維持することが、キャリーオーバーを防止するためには望ましい。ポンプ 810 の構成要素および機構の追加の詳細が以下に続く。

【 0 2 7 4 】

(インキュベータおよび培養方法)

処理中にカートリッジの一様な制御された温度を達成するために、例示的インキュベータ 126 を提供することができる。カートリッジ 114 の位置付けが、インキュベータ 126 の適正な機能および効率にとって重要であり得る。例えば、サンプルの処理の大部分は、カートリッジ 114 の流体チャネル 512 の中で起こり得る。流体チャネル 512 がカートリッジ 114 の底部付近に位置する実施形態では、インキュベータ 126 への最適な暴露のために、インキュベータ 126 に隣接してカートリッジ 114 の底部を位置付けることが重要である。

【 0 2 7 5 】

以前に議論されたように、いくつかの実施形態では、サンプル・試薬混合物 125 は、サンプル・試薬混合物 125 が位置することができる、図 24B に示されるような CAR 560 の培養ゾーン 562 等の流体チャネル 512 の特定の領域に移動させられることができる。この場所で、血漿中の抗原との試薬の完全な反応および混合を確保するように、サンプル・試薬混合物 125 を培養することができる。底シール 360 は、部分的に流体チャネル 512 の中のサンプル・試薬混合物 125 の培養を促進することができる。

【 0 2 7 6 】

図 36 は、カートリッジ 114 を伴う例示的インキュベータ 126 の説明図である。いくつかの実施形態では、インキュベータ 126 は、インキュベータプレート 728 、加熱器 730 (P C B とも称される) 、およびインキュベータプレート 728 または加熱器 730 の中に、あるいは少なくともインキュベータプレート 728 およびカートリッジ 114 付近に組み込むことができるセンサ 528 から構成されることができる。加熱器 (または必要に応じて冷却器) 730 は、その上にカートリッジ 114 が位置付けられることができるインキュベータプレート 728 に熱を効率的および効果的に伝達するように、位置付けられることができる。カートリッジの底部上の切り込み 454 は、インキュベータ 126 上でカートリッジ 114 を適正に整列させることを支援することができる。加熱器 730 によって生成され、そこからインキュベータプレート 728 へ伝達される熱の量は、カートリッジの標的温度、カートリッジの開始温度、および、それ以内でカートリッジの標的温度に到達することが所望される速度または時間等の所定のパラメータに従って、調整されることがある。

【 0 2 7 7 】

図 28 を参照すると、診断器具 112 のインキュベータ 126 上に位置付けられている場合の光学センサ 528 とカートリッジ 114 との間の空間的配列が示されている。いくつかの実施形態では、光学センサ 528 がカートリッジチャネルの中心に整列させられるか、または培養ゾーン 562 と整列させられるように、カートリッジ 114 は、インキュベータプレート 728 の上で平坦に位置し、カートリッジ 114 の底部にチャネルを位置付けるようにインキュベータプレート 728 上で移動することができる。

【 0 2 7 8 】

いくつかの実施形態では、処理中にカートリッジ 114 およびインキュベータ 126 の周囲の温度を制御することを支援するために、筐体 (図示せず) が使用され得る。例えば、筐体は、インキュベータの周囲に漏斗様ケースを形成する、追加の構成要素であり得る。筐体は、例えば、アルミニウムシート金属等の多くの好適な材料から作製され得る。筐

10

20

30

40

50

体は、所与の診断システム 110 内に収まるように、形状、サイズ、および材料を含む、いくつかの異なる構成を採用できることが考慮される。

【0279】

いくつかの実施形態では、センサ 528 は、加熱器 730 上のいくつかの様々な場所に位置することができる。1つより多くのセンサがインキュベータ 126 に組み込まれ得ることが考慮される。センサ 528 は、インキュベータプレート 728 が加熱器 730 によって加熱される場合に、またはより低温のカートリッジと接触しているときにその温度が低下する場合に、インキュベータプレート 728 の温度を測定することができる。

【0280】

センサ 528 測定は、中央処理装置 (CPU) (図示せず) によって監視することができ、ある期間にわたってインキュベータ 126 の温度を標的温度で維持するために、閉ループ比例・積分・微分 (PID) 制御を使用することができる。カートリッジ 114 の培養のための期間は、カートリッジ 114 で完全な診断検査を実行するためにかかる時間以下であり得る。一般に、培養は、診断システム 110 の処理において初期ステップとして起こり、診断器具 112 内の診断測定のための血漿サンプルを調製するために使用される。したがって、どれだけ多くの検査が所与のカートリッジ 114 から実行されているかに応じて、カートリッジ 114 を培養するための期間は、少なくとも、カートリッジ 114 で全ての検査を処理する時間に及ぶであろう。

【0281】

例えば、診断器具 112 は、運動アセンブリ 720 と一体である、インキュベータ 126 を有することができ、運動アセンブリ 720 は、濾過された血漿中の標的抗原と試薬中のビーズとの間の反応の培養を促進する。典型的には、そのような反応は、約 25 から約 42 の間の温度で、約 15 秒から約 10 分に及ぶ期間にわたって、十分に続行する。しかしながら、培養は、より高温または低温で、より長いまたは短い持続時間にわたって起こり得る。同一の診断検査を実行する全てのカートリッジに対して、同一の持続時間にわたって同一の温度で、濾過された血漿および試薬を培養することが望ましくあり得る。したがって、温度 (培養) のパラメータおよび持続時間は、使用されている試薬および診断器具で実行されている診断検査に応じて、事前決定、制御、および変更されることがある。

【0282】

カートリッジ 114 の開始温度は、センサ 528 を用いて温度を測定することと、カートリッジ 114 が加熱器 730 上に配置されるときの加熱器の温度損失の速度とによって決定されることがある。通常、カートリッジ 114 は、インキュベータプレート 728 の温度より低い温度を有し、インキュベータプレート 728 の温度は、カートリッジ 114 をインキュベータプレート 728 の上に位置付けることに先立って把握されるであろう。例えば、カートリッジの開始温度は、標的温度および / またはインキュベータプレートの温度より約 5 以上、約 10 以上、または約 15 以上低温であり得る。

【0283】

開始温度が把握されると、加熱器 730 は、標的温度までカートリッジ 114 を培養するために必要な熱の量を供給することができる。加熱器 730 の温度は、標的温度に達する速度を制御するように調整されることがある。例えば、カートリッジ 114 の開始温度、および所望の培養温度 (すなわち、サンプル・試薬混合物 125 を培養する所望の温度、通常は 37) に応じて、標的温度に達するように、より高い加熱器 730 の温度がインキュベータプレート 728 に印加されたままである時間を変化させること、および / またはインキュベータプレート 728 の温度を変化させること等の調整が、種々のパラメータに対してなされることがある。加熱器の温度に対してなされる調整は、加熱器の調整を伴わないインキュベータ 126 上のカートリッジ 114 と比較して、または加熱器の温度を一定に保つか、あるいは標的温度に設定しておくことと比較して、カートリッジ 114 が標的温度に達することができるより速い速度を促進することができる。

【0284】

10

20

30

40

50

実施例の節でさらに議論される、実施例3および4は、異なる温度で貯蔵され、同一の診断器具112上で使用された、異なるカートリッジ114についてのデータを提供する。実施例3は、異なるカートリッジの開始温度の差に基づいて、培養の質を説明する。

【0285】

実施例4は、異なる開始温度を有する、異なるカートリッジのブースト持続時間を比較し、培養後のカートリッジ間の培養の質を測定する。

【0286】

診断システム110の種々の実施形態は、従来の加熱より少ない時間でカートリッジの温度が標的温度に達するように促進することができる、温度制御の方法を考慮する。温度制御の方法は、約5分未満、約4.5分未満、約4分未満、約3.5分未満、約3分未満、約2.5分未満、約2分未満、約1.5分未満、または約1分未満で、カートリッジの温度が標的温度に達するように促進することができる。

10

【0287】

実施形態では、カートリッジの温度制御の方法は、センサを用いて、生物サンプルおよび少なくとも1つの試薬を含むカートリッジの開始温度を測定することと、測定された開始温度に応じて、一組の所定の培養前パラメータを調整することと、加熱器を用いて、カートリッジを標的温度まで加熱することと、診断検査を完了するためにかかる時間以下の期間にわたって標的温度を維持することと、温度制御を確保するように、診断検査の時間のセグメントの全体を通して使い捨てカートリッジの温度を断続的に測定することと、使い捨てカートリッジの温度が標的温度未満であるときに、使い捨てカートリッジの少なくとも一部分を標的温度まで加熱することとを含む。

20

【0288】

ある実施形態では、少なくとも1つの加熱器および/または少なくとも1つのセンサ528は、カートリッジ温度を検出することができる。加熱器730およびセンサ528は、診断器具の運動アセンブリに組み込まれたPCBの上にあり得る(図示せず)。同一のセンサ528を、カートリッジ114の温度を測定するために使用し、カートリッジ114の温度を維持するために閉ループ制御で使用することができる。

30

【0289】

代替として、異なるセンサ528を、カートリッジ温度を測定するために使用し、カートリッジ114の温度を維持するために閉ループ制御で使用することができる。培養の方法はさらに、完了するまで診断検査の持続時間にわたって培養方法を繰り返すことを含むことができる。

【0290】

図37は、多重ゾーンインキュベータ740の例示的構成要素およびフィードバック制御ループを図示する。多重ゾーン温度制御インキュベータ740は、独立制御ループ734a、734b下で動作することができる。インキュベータ740は、カートリッジ114内で生物サンプルの一様かつ精密な培養を達成することができる。多重ゾーン温度制御インキュベータ740は、温度制御のためにカートリッジの特定の部分またはゾーンをカスタマイズすることによって、カートリッジ114の本体に沿ってより一様な温度制御を提供することができる。これは、複数の測定の間で一様な温度が維持されることを可能にすることによって、複数の検査のための同一のサンプルの複数の測定を可能にするであろう。多重ゾーン温度制御インキュベータ740を使用することにより、診断システム110の処理および動作中の温度の一様性および精度をさらに向上させることができる。

40

【0291】

一般に、多重ゾーン培養は、所与のカートリッジ114の長さ、したがって、カートリッジ114が適応する検査の数に基づく、カートリッジ114の長さに沿った変動性を低減させるために役立つことができる。処理中にインキュベータ740に沿った最大移動を可能にするように、インキュベータ740の長さは、所与のカートリッジ114の長さの少なくとも2倍であり得ることが考慮される。

【0292】

50

いくつかの実施形態では、カートリッジ 114 の開始温度を測定することは、カートリッジ 114 が挿入された後、加熱器 730 が瞬間に止められたときに達成されることがある。インキュベータプレート 728 の温度損失の速度は、例えば、温度を制御するために使用することができる同じセンサ 528 を監視することによって計算されることがある。温度損失速度は、熱がインキュベータプレート 728 からカートリッジ 114 へ伝達する速度に関係する。熱がインキュベータプレート 728 からカートリッジ 114 へ伝達する速度は、インキュベータプレート 728 とカートリッジ 114 との間の温度差に関係する。インキュベータプレート 728 とカートリッジ 114 との間の温度差を計算することによって、カートリッジ 114 の温度を見出すことができる。最終的に、カートリッジ 114 の温度を決定すると、それに応じて、アイドル（ブースト）標的温度の持続時間を調整することができる。インキュベータは、インキュベータ 740 上の場所で、ある持続時間にわたって通常の培養温度設定点より高い培養温度設定点を印加することによって、カートリッジ 114 を加熱することができる。

10

20

30

40

【0293】

カートリッジ 114 が挿入されていないときの診断器具 112 は、インキュベータプレート 728 の温度をアイドル標的温度で維持することができる。カートリッジ 114 が診断器具 112 に挿入され、インキュベータプレート 728 の上に位置付けられると、診断器具 112 は、センサ 528 を用いて、カートリッジ 114 の異なる温度によるインキュベータプレート 728 の温度低下の速度を測定することによって、カートリッジ 114 の温度を検出することを開始することができる。低下速度（CPU によって計算される）は、カートリッジ 114 の開始温度を決定するために使用することができる。次いで、低下速度は、カートリッジ 114 をアイドル（ブースト）標的温度でインキュベータプレート 728 上に保つことができる、（事前構築された表または方程式から）持続時間を選択するために使用することができる。このプロセスは、貯蔵温度にかかわらず、サンプルが試薬との反応を開始する準備ができている時間までに、カートリッジが同様の温度に到達しているであろうことを確実にする。カートリッジ温度が培養の開始に先立って同一になり得るので、全てのカートリッジ 114 は、それらの個々の貯蔵温度にかかわらず、一様な培養を受けることができる。

【0294】

図 37 は、多重ゾーン培養システムの例示的構成要素およびフィードバック制御ループを描写する説明図である。図 37 に示されるもの等の多重ゾーンインキュベータは、例えば、カートリッジ 114 によって冷却されていないインキュベータ 126 の部分の温度に影響を及ぼすことなく、サンプルを濾過しながら、診断器具 112 がカートリッジ 114 を加熱することを可能にする。単一ゾーンインキュベータの場合、培養プレートは、1 つのセンサおよび 1 つの加熱器によって制御される。カートリッジが、例えば、濾過中等の処理中に移動していないとき、培養プレートは、1 つの一定温度で持続する。これは、カートリッジがインキュベータ上に位置付けられる場所に応じて、不均等、不必要、または過剰な加熱につながり得る。しかしながら、多重ゾーンインキュベータを用いると、処理中にカートリッジの温度制御の増加を可能にするように、異なるゾーンが互から独立して制御される。

【0295】

多重ゾーン培養は、培養プレート 728 の下に 2 つの別個の加熱器および / または冷却器 730a、730b を有することによって達成することができる。各々は、各自の温度センサ 528a、528b を有することができる。各々はまた、各自の閉ループ制御 732a、732b を有することもできる。

【0296】

加熱中、血液を濾過している間のカートリッジ 114 は、図 37 で描写される培養ゾーン 526a、526b の一方または両方の一部の上に位置付けられることができ、例えば、最大約 150 秒の長期間にわたって、濾過中、そこにとどまることができる。多重ゾーンインキュベータ 740 は、その貯蔵温度から器具 112 の中へ入っていくカートリッジ

50

114の開始温度を測定するために、追加の温度センサ528を必要としない。例えば、サーミスタ528a、528bであり得る、同一の温度センサ528は、インキュベータ740を制御するフィードバック制御ループの一部であり得、また、カートリッジ114の開始温度を決定するために使用することもできる。

【0297】

(内部標準(IS)モジュールおよび方法)

診断システム110の種々の実施形態は、診断システム110の精密かつ正確な機能を確保するフェイルセーフ機構として使用するための非ECL検出装置910を考慮する。いくつかの実施形態では、1つそのようなフェイルセーフ機構は、診断システム110に対する内部標準(IS)非ECL検出装置910を含むことができる。

10

【0298】

図38Aは、IS非ECL検出装置910の実施例の説明図である。非ECL検出装置910は、分析されるサンプルを運搬することができる、筐体912内の管アセンブリ920を伴う筐体912を含むことができる。サンプルが筐体912を通過する場合、フィルタ926を通してレーザ924が向けられることができ、サンプルを通してレーザ光が反射することができる。反射光は、サンプルが非ECL検出装置910を通って流れる場合、サンプル内の特定の被分析物の存在を検出するために使用されることができる。例えば、ISは、検出分析内で使用されることができる。

【0299】

ISは、検定または分析においてサンプルおよび較正標準に一定の数量で追加されることができる物質であり得る。ISは、サンプル中の対象とする物質に非常に類似するが、同一ではない、物質であり得る。検定構築の効果は、ISにとって対象とする物質と同じであるべきである。

20

【0300】

ISの1つの目的は、検定構築中に起こり得る不具合を識別することである。したがって、ISを実装する方法は、フェイルセーフ機構として動作する。ISの別の目的は、検定構築の通常の変動性を補正することである。したがって、ISを実装する方法は、精度および正確性を向上させる手段として動作する。

【0301】

診断システム110の種々の実施形態は、検定等の診断検査を行うために必要とされる全ての試薬および材料を含むことができる、カートリッジ114を考慮する。ECL検出に基づく診断検定については、1つの試薬は、ビーズを含むことができる。この物質は、診断検定を構築する方法で使用することができる。具体的には、ビーズ表面は、結合検定のための結合相である。ECLベースの検定については、ビーズに結合した標識の数量は、ECL検出およびECL信号対濃度によって測定される。この側面で、検定構築中に存在するビーズの数量は、診断器具112の全体的性能にとって重要である。

30

【0302】

ECLベースの検定については、検定構築は、種々の処理ステップを伴う。これらは、概して、ビーズの磁気収集ステップおよびビーズ洗浄ステップから成る、遊離・結合分離を含み得る。そのような処理後のビーズの数量のいかなる変動性も望ましくない。これは、場合によっては、精度および正確性を低減させ得、他のより悪い場合には、診断検定の報告された結果にエラーを引き起こすからである。

40

【0303】

ある実施形態では、エラーを防止し、および/またはECLベースの診断検定の報告された結果の精度および正確性を向上させるために、蛍光標識ビーズがISとして採用される。

【0304】

さらに、ある実施形態では、蛍光標識ビーズは、ECL標識ビーズと同一に処理する。したがって、ECL標識ビーズによって受けられる任意の変動性はまた、蛍光性ビーズの数量内でも見出される。例えば、磁気収集中に、サンプル中のECL標識ビーズの95%

50

が磁性表面上に捕捉された場合、蛍光性ビーズの 95 % が、同様に磁性表面上に捕捉された。そのようなプロセスは、診断検査サイクル中に起こり得る任意の他の測定または検出に干渉しない。

【0305】

他の実施形態では、ECLベースの診断検定のための検定構築後にビーズ回収を測定するために、蛍光標識ビーズがISとして採用される。ビーズ回収は、検定構築で使用されることを目的としているビーズの数量と比較した、測定されるビーズの相対的数量（または割合）である。例えば、100,000 個のビーズが最初に診断器具内に含まれ、検定構築の完了時に、95,000 個のビーズが測定された場合には、ビーズ回収は 95 % であろう。

10

【0306】

ビーズ回収は、ISからの蛍光信号を標準化数量の蛍光性ビーズからの蛍光信号と比較することによって導出される。

【0307】

蛍光性ビーズは、ビーズ表面上にフルオロフォアを被覆することによって、標識化することができる。被覆は、任意の異なる化学的または物理的方法を伴うことができる。共役の当業者であれば、フルオロフォアでビーズを容易に被覆することができる。さらに、蛍光性ビーズは、代替として、ビーズの内部内にフルオロフォアを組み込むことによって標識化することができる。さらに、ビーズは、上記の方法の両方によって標識化することができる。

20

【0308】

ISは、蛍光標識ビーズ、または蛍光標識およびECL標識ビーズを含むことができる。例えば、サンプルは、蛍光標識ビーズおよびECL標識ビーズの混合物を含み得る。別の実施例として、サンプルは、同一のビーズ上に蛍光標識およびECL標識の両方を伴うビーズを含み得る。

【0309】

例示的フルオロフォアは、652 nm の吸収極大および 658 nm の発光極大を伴うアロフィコシアニン (APC) を含むことができる。代替として、フルオロフォアは、660 nm の吸収極大および 705 nm の発光極大を伴う Sky Blue (Sphero tech) であり得る。

30

【0310】

ビーズは、Invitrogen™ Dynabeads (登録商標) M-280 Streptavidin または SPHERO™ 磁性粒子等の超常磁性ビーズであり得る。

【0311】

ECL標識は、ルテニウム (II) トリス (2,2'-ビピリジン) であり得る。

【0312】

さらなる実施形態では、診断システム 110 の診断器具 112 は、ECL 検出モジュール 1010 から独立し、それとは明確に異なり得る、内部標準 (IS) モジュール 910 と呼ばれる、測定および検出モジュールを含むことができる。ECL 検出モジュール 1010 は、ECL 標識ビーズから得られる ECL 信号を測定することができる。IS モジュールおよび IS は、ECL 測定に干渉しない。換言すると、ECL 検出方法等の他の検出方法の正確性および精度は、IS モジュール 910 および IS の機能による影響を受けない。IS モジュール 910 は、蛍光を測定する、フローセル等のデバイスであり得る。IS モジュール 910 は、蛍光、したがって、ビーズ回収を定量化するように、非接触測定を行い得る。IS モジュールは、ECL 測定の場所とは別個の場所にあり得る、すなわち、ECL 検出モジュール 1010 から分離し得ることが考慮される。

40

【0313】

IS 測定はまた、個々のカートリッジ処理サイクル中の異なる時間に、例えば、個々のカートリッジ処理サイクル中の ECL 測定に先立って、その後に、またはそれと同時に、

50

起こり得る。

【0314】

サンプルが流体経路または管アセンブリを通って流動する場合のレーザ光の印加を除いて、ISモジュール910と通信する管アセンブリの内側で、サンプルとの物理的接触が行われない。流体経路は、流体が流動することができる、診断システム110の任意の部分を含むことができ、管アセンブリ等の管構造に限定されない。したがって、これは、検出のためにISモジュール910を通してサンプルを運搬することができる、流体経路を含むことができる。

【0315】

一般に、ISモジュール910は、ISモジュールを通って移動するサンプル内に存在する蛍光標識ビーズを励起させるためのレーザ、レーザダイオード、または発光ダイオード等の光源を使用する。蛍光標識ビーズは、フォトダイオードまたは光電子増倍管等の光検出器を使用して正確に測定されることができる蛍光を放射する。測定された蛍光信号は、既知の数の蛍光標識ビーズについて得られる蛍光信号と比較されることができ、ビーズ回収率が計算される。実施例の節において以下で議論される実施例5および6は、診断システム110の精密かつ正確な機能を確保するように、どのようにしてISモジュール910がフェイルセーフ機構として機能することができるかという実施例を提供する。

【0316】

図38B-38Dを参照すると、診断システム110の種々の実施形態は、図38A-38Cに示されるように、ISモジュール910等の非ECL検出装置を考慮し、非ECL検出装置は、管アセンブリ920を伴う筐体912と、筐体912の中の少なくとも1つの開口部918とを有するフローセルであり得、開口部918は、管アセンブリ920のISモジュール910への進入およびそこからの退出を促進する。ISモジュール910の筐体912内で、レーザマウント922は、レーザ924と、蛍光測定に干渉し得る波長での光を除去するために使用することができる励起フィルタ926とを保持することができる。レーザマウント922はまた、光パイプ928によって誘導されると、それを通ってレーザ光が退出することができる、小さい開口(図示せず)をその一方の端部に有することもできる。光パイプ928は、レーザ光を管アセンブリ920の一部分に向けることができる。

【0317】

ISモジュール910はまた、PCB930に接続され、それによって電力供給される第1のフォトダイオード936および第2のフォトダイオード938を含むこともできる。レーザ光が管アセンブリに入射すると、第1のフォトダイオード936および第2のフォトダイオード938によって、レーザ光およびレーザ誘導蛍光の両方を検出することができる。光パイプ928は、ねじ等の既知の締結具を使用して、レーザマウント922に固定される。

【0318】

ISモジュール910は、筐体912と、少なくとも1つのパネル916と、少なくとも1つのキャップ914とを含む筐体部材から形成することができる。少なくとも1つのキャップ914はまた、ISモジュール910の組立を補助するように除去可能である。少なくとも1つのパネル916および少なくとも1つのキャップ914は、除去可能であり、したがって、標準締結具を用いて筐体912に固定可能であり得る。筐体912、パネル916、およびキャップ914のサイズおよび形状は、異なるISモジュールの間で、および、全体的な診断システム110の設計および機能に応じて異なり得る。

【0319】

存在するとき、少なくとも1つのキャップ914は、管アセンブリ920が通過する、筐体912の覆われていない部分を覆って位置付けられることができる。管アセンブリ920は、種々の好適なプラスチック材料で作製されることができる。例えば、一実施形態では、管アセンブリ920は、0.02インチの内径を伴う透明FEP(フッ素化エチレンプロピレン)から作製されることができる。管アセンブリは、筐体912の両側で真空

10

20

30

40

50

気密継手（図示せず）を用いて定位置に保持されることがある。光が筐体912に進入することを防止するために、（プローブ側の）黒色ヒートシュリンクおよび（ECL検出側の）黒色FEP管が、透明FEP管を覆う。管アセンブリを光密閉するために、不透明なスリーブを適用すること、および不透明な光遮断材料で管アセンブリを被覆、塗装、または着色すること等の他の方法を使用できることが考慮される。筐体912の中の開口918のサイズ決定は、管のサイズに関する。具体的には、開口部918は、管アセンブリ920が通過することを可能にするほど十分大きいが、継手またはガスケットを用いて容易に光密閉することができるほど十分小さい。

【0320】

代替として、いくつかの実施形態では、少なくとも1つのキャップ914の下で、ガスケット942が筐体912の陥凹内に位置付けられることがある。ガスケット942は、管アセンブリ920が筐体912の中の少なくとも1つの開口部918を通る場合に、管アセンブリ920を流体的に密閉するように形成されることがある。ガスケット942はまた、特にIS測定中に、管アセンブリ920の内容物のための光密閉シールを形成するように機能する。

10

【0321】

筐体912は、頑丈であり、支持する不透明な材料から成ることができる。好適な材料は、アルミニウム、鋼鉄、または真鍮を含むが、それらに限定されない。筐体の内面は、黒く塗装されるか、またはISモジュールに入り込み得る迷光を吸収するようにシールまたは色で被覆されることがある。ISモジュール内で正確な光の読み取りを受信するように、光密閉包囲を有することが重要である。

20

【0322】

光源は、レーザ924から抽出され得る。レーザ924は、順に筐体912の中に位置付けられるレーザマウント922の穿設された円筒形の穴の内側に嵌められることがある、その実施例は、図38Aおよび38Bに示されている。レーザ924からの光は、蛍光測定に干渉し得る波長の光を除去するために使用することができる励起フィルタ926を使用して取り除かれ得る。例えば、ある実施形態では、管アセンブリ920に衝打する前に、レーザ光は、632nm帯域通過フィルタ、光パイプ928を通過し、丸い0.06インチの開口を通ってISモジュールから退出する。フルオロフォアに応じて、異なるレーザがISモジュール内で使用されることがあることが考慮される。例えば、APCまたはSky Blueがフルオロフォアであるとき、ISモジュールは、635nmレーザ光源を採用することができる。

30

【0323】

PCB930は、レーザマウント922に搭載されることがある、第1および第2のフォトダイオード936、938を保持することができる（例えば、図38Aおよび38B参照）。第1のフォトダイオード936は、蛍光を検出する。第2のフォトダイオード938は、レーザ光の出力を測定する。図38Cは、PCB930に取り付けられた検出器マウント934の両側に搭載されることができる例示的な第1および第2のフォトダイオード936、938を図示する。発光フィルタ940は、第2のフォトダイオード938に取り付けられることができ、蛍光測定に干渉し得る波長の光を除去するために使用されることがある。例えば、発光フィルタ940は、RG695等の色ガラスフィルタであり得る。第1および第2のフォトダイオード936、938は、PCBに取り付けられた検出器マウント934の両側に搭載される。蛍光ならびにレーザ光の両方は、コネクタ932を通して光を測定可能な電気信号に変換するフォトダイオードを用いて、検出されることがある。レーザ光が管アセンブリ920に衝打すると、第1のフォトダイオード936は、管アセンブリを通して流動する蛍光性ビーズによって放射される蛍光を測定および検出する。同時に、第2のフォトダイオードは、管アセンブリを起源とするレーザ光を測定および検出する。

40

【0324】

図38Dは、実施形態におけるISモジュール910内のレーザ光の光路の描写を提供

50

する。レーザ 924 からの光は、励起フィルタ（図示せず）を通過し、光パイプ（図示せず）を通して、サンプルを含む管アセンブリ 920 上に誘導される。レーザ光線が、45°の角度で管アセンブリに進入する。フォトダイオードは、レーザビームに対して45度、かつ管の周囲で互に対しても回転で90°に配向される。非蛍光検出方法がISモジュール 910 内で採用されることができることが考慮される。

【0325】

（ECL 検出モジュールの概観および改良）

図39Aは、ECL 検出装置 1010 の実施例の断面の説明図である。ECL 検出装置 1010 は、被分析物上のECL 標識を検出するように、診断器具 112 内に含まれ得る。

10

【0326】

ECL 検出装置 1010 は、最上部 1020 と嵌合された基部 1018 内に含まれるガスケット 1016 によって分離される、少なくとも 2 つの電極 1012、1014 を含むことができる。ECL 検出装置 1010 は、検出のために流体を導入する流体ポート、およびサンプル内の標的被分析物を検出することを支援する光源も含むフローセルであり得る。

【0327】

一般に、ECL 検出装置 1010 は、ECL 反応を制御し、光を測定し、流体移動を制御するために、少なくとも 2 つの電極 1012、1014 を伴う測定格納領域 1015 と、光検出手段と、少なくとも 2 つの流体ポートとを含むことができる。

20

【0328】

典型的には、ECL 検出モジュール 1010 は、フローセルとして動作することができる、ECL 反応を設定し、処理または使用された反応物を流し出すために、流体が導入され、測定格納領域 1015 から抽出される必要があり得る。測定格納領域 1015 は、流体が密閉容積の中および外に送出されることを可能にすることができる少なくとも 2 つの流体ポートを伴う密閉容積であり得る。ECL 反応は、ECL 反応中に導電性のままであるように、ガスケット等の絶縁体を伴う電極の空間的配列によって制御されることがある。電極は、多くの場合、金属または他の不透明な物質で作製され、開口部が、検出器が ECL 反応からの光を観察するために、それらの中に切断されることができる。光検出器が繊細な電子デバイスであり得るため、流体から電子機器を隔離して保護するよう、ガラス、アクリルプラスチック、または他の材料で作製された光学的に透明な窓を、検出器と測定格納領域 1015 との間に配置することができる。

30

【0329】

測定格納領域を通して流体を導入または送出するために、測定格納領域 1015 は、流体または空気が容積の中へ流出し、流体移動の制御を劣化させ得る空気および流体の漏れを防止するために、流体および気密密閉されるべきである。空気漏れはまた、測定格納領域内で気泡を形成させ得る。気泡は、流体に暴露された電極表面積を変化させて ECL 反応の制御を乱し得るか、または ECL 反応からの光を屈折させて光検出を乱し得る。

【0330】

図39Bは、例示的ECL 検出装置 1010 の説明図である。例示的ECL 検出装置 1010 は、測定格納領域 1015 を画定する開口 1016a を伴う絶縁ガスケット 1016 によって分離される少なくとも 2 つの平坦な電極表面 1012、1014 を含むことができる。開口容積の周囲は、ガスケット 1016 によって、流体および気密密閉されることができる。この容積にアクセスするために、一方または両方の電極 1012、1014 は、（流体が容積に進入および退出し、電極に接触することを可能にする）少なくとも 2 つの流体ポート 1018b、1018c のための開口部と、（光検出を可能にする）光検出器窓 1022 のための開口 1014a とを有することができる。電極の中の少なくとも 2 つの流体ポート 1018b、1018c もまた、流体および気密密閉され得る。電極開口は、一般的に、エポキシセメント、アクリルセメント、または他の永久接着剤を用いて、電極を定位置に接着することによって密閉される。

40

50

【0331】

接着後、ガスケット1016が、結果として生じる平坦な平面に対して密閉することができるよう、接着されるアセンブリの面全体は、平坦に磨かれ得る。典型的には、これらの動作は、遅くて退屈であり、永久接着は、磨滅または損傷した電極および他の構成要素の置換を妨げる。したがって、電極の中の光検出および流体ポート開口を密閉するために多くの場合に必要な永久接着動作を、ガスケットまたはいくつかの他の修理可能な手段と置換することによって、ECL検出モジュールの製造可能性および保守性が向上させられるであろう。そのような改良は、本明細書で議論される実施形態で明白となるであろう。

【0332】

正確かつ精密なECL測定は、流体に暴露された電極面積および電極間隙が厳密に制御されることを要求する。露出電極の面積は、セルガスケット切り抜きによって決定することができる。ガスケットは、通常、柔軟材料で作製され、電極の間のガスケット厚さを圧縮することは、締め付けられていないガスケットの切り抜き領域を歪ませ、流体に暴露される電極面積を変化させるであろう。締め付けられたガスケット切り抜きの面積が精密に作製されるように、ガスケットの締め付けに起因するガスケット切り抜きの歪が、締め付けられていないガスケット切り抜きに対して補償されたならば、ECL測定の正確性および精度は、向上させられることができる。

【0333】

さらに、追加の柔軟ガスケットが電極開口を密閉するために使用される場合、これらの追加のガスケットの圧縮は、測定格納領域のために確立された電極間隔を認め得るほどに変更または変化させることができず、変化させることができなければ、電極間隙およびセルガスケット切り抜き領域の両方の精度が、有意に減少し得る。電極開口を密閉するために使用される追加の柔軟ガスケットが、セルガスケットのさらなる圧縮を回避し、測定格納領域のための確立された間隙を変化させることを回避するならば、ECL測定の正確性および精度もまた、向上させられることができる。

【0334】

ECL検出モジュール1010は、ECL反応から低レベル光信号を検出するために、敏感な光検出器を使用することができる。ECL検出モジュール1010は、多くの場合、そうでなければ低レベルECL光信号に干渉するであろう、周囲室内光を除外するように、不透明なケースで覆われ得る。ECL検出モジュール1010は、不透明なケースの中の開口部を通過する流体および電気接続を使用することができるが、これらの開口部も、周囲光が検出器に到達することを除外しなければならない。不透明ケース開口部上の光除外特徴は、多くの場合、ケース壁に搭載された隔壁継手またはコネクタを必要とするか、またはケース壁および壁を通過する構成要素に緊密に嵌合されたグロメット、ガスケット、または他のハードウェアを使用することができる。

【0335】

加えて、市販の管継手は、主に流体輸送のために設計されており、電気コネクタは、主に電気接觸のために設計されており、これらは、多くの場合、不完全な光遮断能力を有する。そのような場合において、徹底的に不透明な光密閉ケース開口部でさえも、依然として外部管または電気コネクタを通して包囲体の中へ光を漏れさせ得る。

【0336】

ECL検出モジュール1010は、隔壁継手、グロメット、ガスケット、または他のハードウェアを使用することなく、電気および流体接続のための不透明ケース開口部が光密閉のままであった場合、単純化および改良され得る。加えて、不透明ケース開口部、管、管継手、およびワイヤ接続を通した周囲光漏れが、検出器に到達することを内部で阻止された場合に、光密閉がさらに向上させられるであろう。

【0337】

診断システム110の種々の実施形態は、診断用途のための新しい改良型ECL検出モジュール1010を考慮する。改良は、(I)サンプル測定の正確性および精度を増加さ

10

20

30

40

50

せるために、精密にサイズ決定された測定格納領域 1015 が確立されるガスケット材料の設計および使用の改良、(I I)漏れを防止する特徴シールも作成しながら、2つ以上の電極の搭載および精密な間隔を可能にする、差異柔軟性の新規の使用、および(I I I)電気接続および/または光包団体の内側と外側との間の他の構成要素の導入を同時に可能にしながら、実質的に不透明なプリント回路基板を用いて包団体の光密閉を達成する新しい方法、(I V)光包団体の内側および外側で流体経路を接続する流体ポート等の包団体開口部の下で不透明な材料を使用することによって、包団体の光密閉を達成する新しい方法を含むが、それらに限定されない。

【0338】

したがって、ある実施形態では、診断システム 110 は、閉鎖流体経路 710 への流体および電気接続を伴う ECL 検出モジュール 1010 (フローセルであり得る) を含むことができる (例えば、図 5B 参照)。図 39B は、ECL 検出モジュール 1010 の実施例の分解図の説明図である。図 39C - 39E は、ECL 検出モジュール 1010 の実施例の断面の説明図である。

【0339】

いくつかの実施形態では、ECL 検出モジュール 1010 は、最上部 1020 および基部 1018 で作製された包団体を含むことができ、基部 1018 の上面は、平坦であり、作業表面を形成することができる。最上部 1020 は、基部 1018 の作業表面に取り付けることができ、それによって、精密な高さ Z の空洞を形成する。

【0340】

ECL 検出モジュール 1010 はまた、互に積み重ね、第 1 のガスケット 1016 によって分離されることができる、第 1 の電極 1012 および第 2 の電極 1014 を有することができる。基部 1018 は、第 1 の電極 1012 および電極 / ガスケットスタックを支持することができる。第 1 のガスケット 1016 は、基部 1018 上への最上部 1020 の強制的な閉鎖を必要とし、空洞壁に電極 1012、1014 をしっかりと押し付け、それによって、第 1 の電極 1012 と第 2 の電極 1014 との間に精密な所定の分離間隙 H を作成するように、十分厚く柔軟であり得る。

【0341】

当業者によって理解されるように、柔軟性の変化は、厚さの変化、または 2 つの異なる材料の間の硬度の変化、または 2 つの異なる材料あるいは同一の材料のうちの 2 つの間の圧縮領域の幾何学形状の変化に関連付けられることができる。したがって、柔軟という用語は、所与の負荷に対する材料の変位を指すことができ、また、材料の軟質を指すこともでき、材料は、材料がより軟質であることにより、より柔軟であり得る。

【0342】

第 2 の電極 1014 の中の切り抜かれた開口部 1014a は、ECL 測定中に光が第 2 の電極 1014 に通過することを可能にすることができる。光検出器 1024 によって ECL 反応からの光を測定することができるよう、第 2 の電極 1014 の中の切り抜き 1014a は、最上部 1020 の中の透明窓 1022 と整列する。流体は、ECL 反応を設定し、セルから以前の反応物を洗い流すように、測定格納領域 1015 に進入して退出しなければならない。図 39C は、電極 1014 の中の 2 つの追加の開口 1014b および 1014c に整列させられた流体入口および出口ポート 1020b および 1020c を示す。ECL 検出モジュールはまた、基部 1018 の隣に位置付けられ、ECL 検出モジュール内の構成要素を電気的に接続する、プリント回路基板 1028 も含む。

【0343】

第 1 および第 2 の電極 1012、1014 は、白金、金、イリジウム、パラジウム、オスミウム、およびそれらの合金を含むが、それらに限定されない、種々の伝導性貴金属から作製されることができる。第 1 および第 2 の電極 1012、1014 はまた、炭素等の伝導性非金属から作製され得る。最上部 1020 は、アクリル、ポリエーテルエーテルケトン、およびアセタールポリマーを含むが、それらに限定されない、種々の耐久性材料から作製されることができる。基部 1018 は、アルミニウム、銅、およびステンレス鋼を

10

20

30

40

50

含むが、それらに限定されない、種々の耐久性材料から作製されることができる。

【0344】

図39Fは、細長い切り抜き1016aを有するガスケット1016の実施例の説明図である。ガスケット1016が電極1012および1014の間で締め付けられている場合、細長い切り抜き1016aは、測定格納領域1015（すなわち、ECL反応チャンバ）を作成することができる。測定格納領域1015は、電極1012、1014の表面に対して密閉する柔軟材料から作製されるガスケットによって、液密および気密密閉され得る。したがって、ガスケットは、Chemraz 631またはKalex 2037等のペルフルオロエラストマー、フルオロエラストマー、ニトリルおよびシリコーンゴム、ならびにポリテトラフルオロエチレン（PTFE）およびポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）等のポリマーを含むが、それらに限定されない、種々の柔軟材料から作製することができる。電極表面は、ガスケット切り抜き1016a内の化学流体のみに暴露され、その結果として、電極表面のこの部分のみが、ECL反応中に活性である。

10

【0345】

器具間の一貫したECL反応および測定は、フローセルごとに一様かつ精密である測定格納領域1015の幾何学形状および電極間隔を利用することができる。ガスケット1016の厚さTが電極の間で圧縮されるとき、ガスケット開口部1016aは、横方向に歪むことができ、寸法LおよびWは、非圧縮状態から縮小されることができる。したがって、精密なフローセル幾何学形状および電極間隔を達成するように、ガスケット厚さの圧縮およびガスケット開口部の歪みの両方を制御する必要がある。図39Cの空洞ポケット深度Zは、電極1012、1014の間の一様な間隔、およびガスケットの一貫した締め付けを確保するように、基部1018に精密機械加工されることができる。加えて、電極1012、1014の厚さは、精度公差に対して作製されることができる。

20

【0346】

柔軟材料は、それらの厚さにわたって圧縮されたとき、横方向に広がることができる。したがって、切り抜き1016aは、ガスケット1016が電極1012、1014の間で締め付けられた場合に閉鎖することができる。切り抜き1016aの最終的な締め付けられた寸法を制限することは、ガスケット厚さの厳密な制御を必要とし、測定格納領域1015の幾何学形状の変動を最小化することができる。ガスケットを作成するために使用される柔軟材料は、多くの場合、成形され、押出され、押圧され、またはスライシングあるいはスカイビングによって適切な厚さに切断される、シートまたはスラブから加工される。しかしながら、ガスケット厚さの精度は、概して、システムで使用される他の堅い構成要素の公差より劣る。

30

【0347】

同一の内側外形1016aに切断される、様々な厚さのガスケットは、圧縮されると、順にECL検出モジュールで使用されるときに望ましくないECL信号変動をもたらし得る、異なるサイズの内部領域をもたらすであろう。第1のガスケットが固定圧縮距離に制約された場合、所望のサイズの測定格納領域1015を達成することができるよう、ガスケットの厚さに比例してガスケット切り抜き1016aをサイズ決定することによって、測定格納領域1015の幾何学形状精度を向上させることができ望ましい。材料の圧縮特性を考慮しながら、ガスケットの原材料の厚さに基づいて、内側外形1016aをサイズ決定することにより、圧縮ガスケット切り抜き面積を許容公差に維持することをもたらすことができる。

40

【0348】

したがって、分離間隙Hの精密な所定のサイズは、ECL測定の所望のレベルの正確性を提供することができる。柔軟ガスケットは、精密なECL測定を得るために必要とされるように、電極間で精密な距離を維持するための拡張力を提供する。ECL測定が、電極間の距離Hおよび電極の露出部分の面積の両方に依存するため、測定格納領域1015を形成するガスケットの中の切り込みは、精密でなければならない。（図39Cおよび39

50

D に示されるように) 第 1 のガスケット 1016 の圧縮後に精密な電極露出領域を確立するため、測定格納領域 1015 を形成するであろう切り抜きのサイズは、第 1 のガスケットの原材料の厚さ T および原材料の圧縮特性に基づいて調整される。

【 0349 】

図 39C は、電極 1012、1014 に対して測定格納領域 1015 の周囲を密閉することができる、例示的な第 1 のガスケット 1016 を図示するが、電極 1014 の中の窓開口 1014a または流体ポート開口 1014b あるいは 1014c の周囲にシールが示されていない。これらの領域は、エポキシ、アクリル、または他の永久接着剤で本体の中へ第 2 の電極をセメント接着することによって密閉することができる。接着プロセスは、遅く、面倒で、困難であり、時間がかかる。加えて、セメント接着された接合部は、フローセルの使用中に腐食し、第 2 の電極 1014 を剥離させるか、または漏れを生じさせ、個々の構成要素の修理または交換が困難または不可能になる。いくつかの実施形態は、ECL 検出モジュール 1010 内で流体シールを作成するために接着剤を必要としない。これらの実施形態はまた、ECL 検出モジュール 1010 を精密かつ正確にするために必要とされるように、互に対する構成要素の精密な位置付けを維持することもできる。

10

【 0350 】

図 39D は、流体密閉を確立するために、電極のうちの少なくとも 1 つを補強することができる、例示的な第 2 のガスケット 1026 を図示する。第 2 のガスケット 1026 は、第 1 のガスケット 1016 によって第 1 および第 2 の電極 1012、1014 のために設定された分離間隙 H を変化させないよう、第 1 のガスケット 1016 より柔軟であり、それより低い圧縮力を有することができる。この第 2 のガスケット 1026 は、エポキシ等の接着剤で電極を包囲体に接着する要求を排除し、組立の容易性、シールの信頼性および寿命を向上させ、構成要素の修理を実用的にする。

20

【 0351 】

ECL によって生成される光レベルは低く、光検出器 1024 は光に非常に敏感である。したがって、ある実施形態では、不透明なケース（図示せず）が、そうでなければ内部低レベル ECL 光信号の検出に干渉するであろう周囲光を除外するように、部分的に基部 1018 で検出領域を封入し得る。不透明なケースおよび基部 1018 は、フローセルへの必要な流体および電気接続のための開口部を有することができ、これらの開口部もまた、周囲光を除外しなければならない。

30

【 0352 】

例えば、流体開口部は、ECL 検出モジュール 1010 の最上部に存在し得る。これらの開口部に合う流体管および継手は、流体を輸送するように設計されることができ、多くの場合、周囲光を遮断する限られた能力を有する。流体管および接続を通って進行する周囲光は、開口部を通って ECL 検出モジュール 1010 に進入し、フローセル基部 1018 の不透明な上半分は、この光が検出器に到達することを阻止する。

【 0353 】

図 39E は、電気接続が包囲体に導入されることを可能にするように、ECL 検出モジュールの不透明な包囲体の実施例がさらに、少なくとも 1 つの開口部 1036 を含むことができることを図示する。電気接続 1034 は、PCB 1028 によって提供される。PCB 1028 は、本質的に不透明な材料から作製され得、または少なくとも 1 つの開口部 1036 を通した包囲体の中への光の漏れを防止するように、その表面上にソルダマスクまたはスクリーン印刷層等の不透明なコーティング 1030 を有することができる。不透明な材料および不透明なコーティングの実施例は、永久ソルダマスクの IPC-SM-840 適格性および性能標準を満たす、黒色ガラス纖維 / エポキシ積層および黒色マット液体画像形成ソルダマスクを含む。プリント回路基板 1028 はまた、望ましくない光の進入をさらに遮断することができる、内部または外部導体層を含むこともできる。

40

【 0354 】

図 39F は、±0.002 インチの厚さ公差を有する、公称厚さの原材料から形成された例示的な第 1 のガスケット 1016 を図示する。この描写した第 1 のガスケットは、圧

50

縮切り抜き領域の十分な精度を達成するために、各 0.001 インチの厚さ変動に対して異なるサイズの L × W 切り抜きが作製されることを要求する。代替として、L × W 切り抜き寸法は、公称厚さからのガスケット材料厚偏差とともに連続的に変化し得る。ガスケット材料特性および厚さ公差は、多種多様であり、測定デバイスの特定の設計要件は、締め付けられた原位置ガスケット切り抜き領域の十分な精度を達成するように、どのようにしてガスケット切り抜き寸法が調整されなければならないかを決定するであろう。

【 0 3 5 5 】

ECL 検出モジュール 1010 を構築するときに使用することができる、種々の構成があり、および本明細書で説明され、図で描寫されるものは、例証的目的のためにすぎず、限定的であるように意図されていない。構成のうちのいくつかは、本明細書で説明される実施形態の全てまたは一部の組み合わせであり得ることが考慮される。種々の実施形態のうちのいくつかは、最上部 1020 および基部 1018 を有する包囲体を備えている、ECL 検出モジュール 1010 を含む。スタッツクが、第 1 の電極 1012、第 2 の電極 1014、および電極の間に挟まれた第 1 のガスケット 1016 を伴って、包囲体内に形成される。

10

【 0 3 5 6 】

包囲体の部品によって形成される空洞または間隙は、電極 / ガスケットスタッツクを収納する所望の間隙 (Z) を画定し、それによって、電極の間の距離を確立することができる。柔軟材料で作製された第 1 のガスケット 1016 は、第 1 の電極 1012 と第 2 の電極 1014 との間の所望の距離より大きい厚さを有することができる。第 1 のガスケット 1016 が圧縮されると、切り抜き 1016a によって精密なサイズの測定格納領域 1015 が画定することができる。第 1 のガスケット 1016 は、電極 / ガスケットスタッツクの既知の圧縮高さ (Z) およびガスケット原材料の厚さが、圧縮されたときに所望のサイズの測定格納領域 1015 を生じるように、サイズ決定されている切り抜き 1016a を伴って加工されることができる。測定格納領域 1015 のサイズは、第 1 のガスケット 1016 の原材料の厚さ、およびその原材料の圧縮特性、切り抜きの幾何学形状および本体ポケット深度 Z を含むが、それらに限定されない、多くの要因によって決定される。第 2 の電極 1014 の中の開口部を通して、ECL 検出のための透明窓が提供され得る。

20

【 0 3 5 7 】

別の実施形態は、最上部 1020 および基部 1018 を有する包囲体を含むことができる ECL 検出モジュール 1010 を提供する。第 1 の電極 1012 は、包囲体内でそれらの間に挟まれた第 1 のガスケット 1016 を伴って、第 2 の電極 1014 とスタッツクを形成する。空洞または間隙は、最上部 1020 の中のポケットによって形成されることができ、空洞または間隙は、電極 / ガスケットスタッツクを収納する所望の間隙 (Z) を部分的に画定し、それによって、第 1 の電極 1012 と第 2 の電極 1014 との間の距離を確立する。第 2 の電極 1014 は、ECL 検出のための切り抜かれた開口部、および 2 つの流体ポートを有することができる。最上部の中の第 2 の空洞は、2 つの流体ポート 1020b、1020c のための開口部、および最上部 1020 の中の ECL 検出のための透明窓 1022 を有する第 2 のガスケット 1026 を収納する。第 2 のガスケット 1026 は、第 2 の電極 1014 の中の切り抜かれた開口部を流体的に密閉する。第 2 のガスケット 1026 の圧縮力が、第 2 の電極 1014 を変位させることなく所望の流体シールを作成するように適切であり、それによって、第 1 のガスケット 1016 によって作成される第 1 の電極 1012 と第 2 の電極 1014 との間の所望の間隙を維持するように、間隙 (Y) および (Z) の高さとともに、第 1 および第 2 のガスケット 1016、1026 の圧縮特性が選択される。

30

【 0 3 5 8 】

さらに別の実施形態は、最上部 1020 および基部 1018 を有する包囲体を含むことができる ECL 検出モジュール 1010 を提供する。第 1 の電極 1012 は、包囲体内でそれらの間に挟まれた第 1 のガスケット 1016 を伴って、第 2 の電極 1014 とスタッツクを形成することができる。空洞または間隙は、最上部 1020 の中のポケットによって

40

50

形成されることができ、空洞または間隙は、電極 / ガスケットスタックを収納する所望の間隙 (Z) を部分的に画定し、それによって、第 1 の電極 1012 と第 2 の電極 1014 との間の距離を確立する。最上部の中の第 2 の空洞は、2 つの流体通路への流体シールを形成する、第 2 のガスケット 1026 を収納する。第 2 の電極 1014 の中の開口部および第 2 のガスケット 1026 を通して、ECL 検出のための透明窓 1022 が提供され得る。第 2 のガスケット 1026 と同じ拘束の下で追加の流体シールを作成するために、第 2 の電極 1014 の後ろの追加のガスケット (図示せず) が使用され得る。第 2 のガスケットおよび / または追加のガスケットの圧縮力が、第 2 の電極を変位させ、それによって、第 1 のガスケットによって作成される第 1 および第 2 の電極の間の所望の間隙を変化させることなく所望の流体シールを作成するように適切であるように、間隙 (Y) および (Z) の高さとともに、第 1 および第 2 のガスケット 1016、1026 の圧縮特性が選択される。

10

【0359】

さらに別の実施形態は、最上部 1020 および基部 1018 と、電極の間に挟まれた第 1 のガスケット 1016 を伴って互に積み重ねられた第 1 の電極 1012 および第 2 の電極 1014 とを有する包囲体を含むことができる ECL 検出モジュール 1010 を提供する。第 1 のガスケット 1016 は、包囲体内の構成要素間の相対的位置を維持する機構を提供することができる。基部の中の少なくとも 1 つの開口部 1036 は、包囲体の外部と包囲体内の構成要素との間の電気コネクタ 1034 または他の構成要素の接続を提供することができる。電気コネクタ 1034 のうちの少なくとも 1 つは、第 1 の電極 1012 との電気接触を確立することができる。プリント回路基板 1028 は、特に少なくとも 1 つの開口部 1036 の周囲で、光密包囲体の一部分を形成することができる。プリント回路基板 1028 内の内側導体層 1032 は、プリント回路基板 1028 の表面上のスクリーン印刷層 1030 のように、望ましくない光への実質的な障壁を作成することができる。

20

【0360】

さらに別の実施形態は、最上部 1020 および基部 1018 を有する包囲体を含むことができる ECL 検出モジュール 1010 を提供し、包囲体は、光密包囲体であり、包囲体の一部分が、包囲体内および外側で構成要素間の電気接続を行うために使用される、プリント回路基板 1028 によって確立される。第 1 の電極 1012 および第 2 の電極 1014 は、電極の間に挟まれた第 1 のガスケット 1016 を伴って、互に積み重ねられる。プリント回路基板 1028 は、本質的に不透明である材料で作製されることができるか、または (a) 内部または表面導体層のいずれか一方の形態の光遮蔽体、および (b) ポリマー層が実質的に不透明である、プリント回路基板面のいずれか一方または両方の上のポリマー層の形態の光遮蔽体の一方または両方を有することができる。結果として生じる包囲体は、包囲体の中の開口部を通した電気接続を可能にしながら、光密閉される。

30

【0361】

ECL 検出は、迅速かつ敏速な技法であり得る。それは、全てがそれらの全体で参照することにより組み込まれる、米国特許第 5,714,089 号、第 6,165,729 号、第 6,316,607 号、第 6,312,896 号、第 6,808,939 号、第 6,881,589 号、第 6,881,536 号、および第 7,553,448 号で詳細に説明されている。標識は、磁性ビーズに結合され得る ECL 標識であり、結合標識分子の存在は、ECL によって検出されることが考慮される。ECL 信号は、ECL 標識と基質との間の酸化還元反応によって生成される。ある実施形態では、電気化学発光標識は、ルテニウム含有試薬である。好適な ECL 標識の一実施例は、TAG とも称される、トリス(ビピリジン)ルテニウム (II) [Ru(bipy)3]2+ である。ある他の実施形態では、基質は、トリプロピルアミン (TPA) である。ECL ベースの検定を使用する方法のいくつかの利点は、それらが高速かつ敏感であることである。実施例 7 は、ECL 検出モジュール 1010 を使用することから得られる検定結果についてのデータを提供する。

40

【0362】

50

(ポンプ器具の改良)

図5Bを参照すると、診断システム110は、ポンプ810を含むことができる。診断システム110の種々の実施形態は、診断システム110の機能の多くで不可欠であり得る、ポンプ810を考慮する。

【0363】

図40は、診断システム110のポンプ810の実施例の説明図である。ポンプ810は、ピストン814ならびに入口ポート816および出口ポート818を伴うシリンダ812を含むことができる。二重作用ピストンポンプ（例えば、ピストンがチャンバの中および外に流体を移動させる働きをし、また、線形および回転作用の両方によって、チャンバと2つ以上のポートのうちの1つとの間に連通を確立する手段としての機能を果たす、ポンプ）の入口ポートと出口ポートとの間のガスおよび液体の連通を最小化するように、基本シリンダピストン流体ポンプに改良がなされることができる。更新された設計の性質により、ポンプへの吸引およびポンプからの分注の精度および正確性において、改良が実現される。

10

【0364】

図41Aは、診断システム110のポンプ810の実施例の説明図である。図41Bは、図41Aのポンプ810の断面の説明図である。図41Cは、ポンプ810の流体連通の実施例の一連の断面図の説明図である。ポンプ810は、シリンダ812と、ポンプ作用中に流体格納チャンバ824としての機能を果たす、ピストン814を収納することができる、シリンダ812内の孔とを含むことができる。ピストン814は、平坦な表面を除いて円筒形であり得る。ピストン814は、その平坦な表面が入口ポート816、出口ポート818を指し示すか、またはいずれのポートも指し示さないように、回転させられることができる。シリンダ812およびピストン814の両方は、プラスチック、セラミック、または金属、例えば、ジルコニアセラミック等の好適な材料で構築されることができる。ピストン814は、代替として、熱膨張差による結合を防止するように、精密な（close）熱膨張係数を伴う材料で作製されることができる。孔およびピストン814は、液体漏れを防止するほど十分に小さいが、シリンダ812内のピストン814の自由移動を可能にするほど十分に大きい隙間を生じるようにサイズ決定されることができる。ピストン814によって占有されないシリンダ孔の部分は、流体格納チャンバ824を作成する。ファームウェアによって制御されるモータは、ピストンの線形運動（吸引または分注する）および回転運動（ポートに接続し、弁の役割を果たす）を駆動する。図41Aの電子機器またはプリント回路基板（PCB）は、各個々のポンプに対する測定されたバックラッシュを記憶するために使用される不揮発性メモリを収納する。

20

【0365】

入力ポート816または出力ポート818を含む、少なくとも1つの流体経路は、シリンダ812の中および外への連通チャネルを確立するように、シリンダ812の壁を貫通することができる。入力ポート816および出力ポート818は、シリンダ壁内で互に正反対に位置することができる。平面820は、選択した流体経路に対面している場合、他の流体経路への連通を遮断しながら、流体格納チャンバ824と選択された流体経路との間に流体連通が確立されるように、サイズ決定されてピストン814の片側に形成される。

30

【0366】

ピストン814は、例えば、約2ミクロン、または約2.5ミクロン等の約1.75ミクロンから約2.75ミクロンに及ぶ公称隙間を伴って、それ自体とシリンダ812との間の精密な公差合致によって、シリンダ812に密閉される。この構成によって作成される精密な嵌まりは、シリンダ812とピストン814との間に実質的に水密のシールを作成する。ピストン814とシリンダ812との間の隙間が潤滑させられると、シールが気密になる。チャンバの中へ対面する端部である、ピストン814の末端は、その長さの約0.6インチから約0.75インチの間で、その長さに沿って片側で平坦化される。

40

【0367】

50

平面 820 は、平面 820 が対面するポート 816 または 818 と流体格納チャンバ 824 との間の連通を可能にする。ピストン 814 の非平坦側とシリンダ壁との間のわずかな湿潤間隙が、流体格納チャンバ 824 とそれを効果的に閉鎖するそのポートとの間の流体の連通を防止するシールを生じることができる。圧力差が流体格納チャンバ 824 と閉鎖されたポートとの間で発生すると、ピストン 814 とシリンダ 812 との間の湿潤流体は、閉鎖されたポートへのいくらかの漏れを防止するために不十分となる。平面 820 の幅を減少させることにより、流体格納チャンバ 824 と閉鎖されたポートとの間の距離を増加させ、それによって、望ましくない連通を防止または低減する。上記の設計構成を使用して、ポンプは、反対のポートとの望ましくない連通を伴わずに、いずれか一方のポートから外へ吸引または分注することができる。

10

【0368】

市販のポンプ 810 上の入力ポート 816 または出力ポート 818 の間の密閉距離 822 は、平面 820 の配向に応じて、0.006 インチほども小さくあり得る。一実施形態では、平面 820 のサイズの縮小は、密閉距離 822 を 0.044 インチまで増加させ、密閉を約 7.33 倍向上させる。いくつかの実施形態では、平坦化されたピストン 814 の回転位置付けは、約 ± 0.002 インチであり、密閉距離 822 が 0.004 インチほども小さくなることを可能にし、その場合、密閉は、縮小した幅の平面 820 を伴って約 10.5 倍向上する。密閉距離 822 は、約 22.25 の向上を伴って最大約 0.09 インチであり得ることが考慮される。さらに、ポンプチャンバ内で圧力制限を引き起こさないために、平面 820 の断面が、ポート、例えば、816 または 818 の断面より小さくないという要件のみによって制限され、平面サイズをさらに縮小できることが考慮される。

20

【0369】

平面サイズは、(a) 平面 820 が、流体流動を制限しないよう流体経路の断面以上である断面を有する経路を、選択された流体経路と流体格納チャンバ 824 との間に作成するためのサイズを有していること、および / または (b) 平面 820 が、流体の望ましくない連通を防止するよう、平面の縁と選択されていない流体経路との間のシール距離を最大化するためのサイズを有していることを含むいくつかの原動要因によって統制される。

【0370】

ピストン 814 のストロークは、そうでなければ制限されない、流体経路間の所望されない連通が起こることを、平面 820 の反対側の非平坦部分が選択されていない流体経路に到達し防止しないように制限されることができる。例えば、除染中に流体システムの洗浄を伴って、この連通が許可または所望され得る、ある状況があり得ることが考慮される。

30

【0371】

上記で説明される部品の幾何学形状により、いかなるポート 816、818 とも連通しないように、シリンダ 812 内にピストン 814 の平面 820 を位置付けることが可能であり得る。この配列は、好ましくは、柔軟媒体（空気等）がチャンバの中にある間に、流体格納チャンバ 824 と接続されていないポートとの間に圧力差を生成することを可能にする。ポートとの連通の後続の確立が、圧力の極性に応じて、チャンバの中または外への流体運動のバーストを生成するであろう。そのようなバーストは、破片を取り除くこと、または流体経路の詰まりを取ること等のマニホールド流体運動目的で使用することができる。

40

【0372】

（流体ポンプにおけるバックラッシュを計算および / または補償する方法）

図 42 は、バックラッシュを描写する機構の説明図である。電気化学駆動型流体ポンプ、特に、陽圧ピストンポンプは、バックラッシュを有する。ラッシュまたは遊びとも時として呼ばれる、機械的システムにおけるバックラッシュは、噛合構成要素の間の隙間領域、または移動が逆転されて接触が再確立されるときの隙間または緩みによる無駄な運動の量によって特徴付けられる。

50

【0373】

例えば、ポンプの方向が吸引から分注または分注から吸引に変更されるとき、電気機械的システムは、反対方向にピストン814を駆動し始めるようにピストン814を駆動することができるが、ピストン814が実際に反対方向に移動するであろう機構の実際の係合は、バックラッシュ量に対して遅延させられ得る。

【0374】

別の実施例として、一対の歯車4210、4220では、バックラッシュ量4230は、噛合された歯車4210、4220の間の隙間の量である。図42では、第1の歯車4210および第2の歯車4220が提供される。第1の歯車4210は、接触面4240で第2の歯車4220に接触する。第1の歯車4210が方向を変更して、バックラッシュ量4230と同等である運動の距離にわたって時計回りに移動し始めるとき、第2の歯車4220は移動しないであろう。第1の歯車4210がバックラッシュ量4230を移動して第2の歯車4230と接触し始めると、第2の歯車4220が移動し始め得る。

10

【0375】

ポンプ810は、歯車および連結器を含むが、それらに限定されない、複数の機械的界面を有することができ、それらのうちのいずれかまたは全ては、モータとピストン814との間の全バックラッシュ量4230に寄与し得る。ポンプ810の方向が吸引（流体／空気を取り入れる）から分注（流体／空気を押し出す）または分注から吸引へ変更されるとき、ピストン814を駆動する電気機械的システムは、反対方向にピストン814を駆動し始めるであろうが、ピストン814が実際に反対方向に移動するであろう、機構の実際の係合は、バックラッシュ量4230に対して遅延させられ得る。

20

【0376】

バックラッシュ量を測定し、バックラッシュを補償するようにバックラッシュ量を所望の体積に追加することは、バックラッシュを補償するために使用される一般的なアプローチである。しかしながら、システムは、ピストンの運動の直接的よりもむしろ間接的測定に依存している。間接的測定は、直接的測定ほど正確ではない可能性がある。

20

【0377】

図41Bは、弁を有さないポンプ／ピストン配列を図示する。図示されるように、バックラッシュの測定を促進するために、ポートを密閉することができる。ファームウェアによって制御されるモータは、（吸引または分注する）ピストン線形運動および（ポートに接続し、弁の役割を果たす）回転運動を駆動する。図41Aのプリント回路基板（PCB）は、各個々のポンプに対する測定されたバックラッシュを記憶するために使用される不揮発性メモリを収納する。

30

【0378】

診断システム110の種々の実施形態は、モータ駆動型流体ポンプからのバックラッシュの量を測定し、次いで、随意に補償する方法を考慮する。これらの方法は、方向を変更するときにポンプチャンバの中で起こる圧力の変化を監視し、ファームウェアにおいてデータを処理し、バックラッシュの量を計算し、次いで、通常の動作下で方向が変更されるときに、計算されたバックラッシュを使用することによって、高度に正確なバックラッシュ測定を達成する。本明細書で説明される圧力測定システムは、最小ポンプ運動に対するチャンバの中の圧力変化を検出するように敏感であり、したがって、バックラッシュ測定は、非常に正確である。実際に、圧力変化からバックラッシュ量を駆動することは、ピストン方向が変更されるときに送出される流体の直接尺度であるため、高度に正確であり、既存の方法より優れている。また、本開示では、ポンプとともに包装された不揮発性メモリを収納する統合電子機器も提供され、ポンプアセンブリが既存の器具の中で交換されるときにバックラッシュを再計算する必要性を排除する。

40

【0379】

いくつかの実施形態は、正確なポンプバックラッシュを計算する方法を提供する。正確に測定および補償されたバックラッシュは、ポンプ作用の方向を変更した後でさえも、送出される正確な体積をもたらし得る。いくつかの実施形態は、ポンプが現場で診断器具の

50

中で交換されるときに、測定が繰り返される必要がなく、時間を節約して現場修理をより行い易くするように、電子メモリ器具の中にポンプに関する計算されたバックラッシュを保持する。実施例9は、ポンプにおけるバックラッシュの量を補償し、補償後に行われる改良を示すという効果を説明する。

【0380】

いくつかの実施形態は、マイクロリットル範囲内のマイクロ流体工学および体積を使用して、診断システムの中等の高性能システムで使用するための流体ポンプ810を提供し、流体ポンプ810は、空気または流体をチャンバの中へ引き込み、加圧し、チャンバから加圧空気または流体を送達するためのチャンバの中で移動可能なピストンを有し、方向を変更する間、流体を移動させて流体を正確に位置付けるために、閉鎖システムの中で流体を直接移動させ、または空気を移動させる。例えば、図41Aでは、チャンバ圧力に直接接続され、それを測定する、圧力変換器826を使用することができる。圧力変換器826によって生成される信号を処理し、それをマイクロプロセッサに送給するために、電子機器828を使用することができる。ポンプ運動は、ファームウェアによって駆動されることがある。ファームウェアは、送出される要求体積を、電子機器および機械部品を通してピストンを駆動する電気信号に変換することができる。

【0381】

実施形態は、バックラッシュ計算の方法を提供し、ポンプ入口および出口は、チャンバが入口にも出口にも接続されない（またはシリング型ピストンの場合は入口のみに接続される）ように、閉鎖されることがある。ピストンは、一方向に移動させることができ、チャンバが閉鎖されているため、圧力（または真空）がチャンバの中で蓄積し得る。これが確立されると、運動を停止させることができ、次いで、圧力測定をシステムによって記憶することができる。方向は、変更されることができ、システムは、圧力を監視しながら反対方向にピストンを移動させるように駆動されることがある。この運動は、可能な限り確固とし得る。圧力は、バックラッシュ量が移動させられるまで、およびピストンが実際に反対方向に移動し始めるまで、方向を変更しない。他方の方向への圧力変化が起こるまで送出される体積の量は、測定されるバックラッシュである。バックラッシュを決定するためのデータは、ポンプを移動させて測定を可能にする順序を生成しているマイクロプロセッサによって分析することができる。次いで、マイクロプロセッサは、ポンプとともに包装される電子機器によって収納されている不揮発性メモリ上に測定されたバックラッシュを記憶するであろう。ポンプ運動の全ての後続の要求は、方向変更後の最初のポンプ運動のみについて、バックラッシュ量だけ、要求量より多くピストンを移動させることによって補償するであろう。

【0382】

バックラッシュ測定の自動実装の実施例では、（a）ファームウェアの制御下で、ポンプチャンバが周囲環境に通気される（開放）か、または密閉（閉鎖）されるかのいずれかが可能な弁または他の手段が存在すること、（b）ファームウェアの制御下でポンプピストンがチャンバ内で移動されることができる、および（c）チャンバの中の圧力をファームウェアによって周期的にサンプリングすることができるよう、圧力変換器が存在することが仮定されることがある。手技は、3つの段階、すなわち、1) 設定、2) データ捕捉、および3) 分析から成る。

【0383】

設定段階は、ピストンを所望の初期場所まで移動させ、初期圧力が大気（ゼロ）であるようにチャンバを通気する。一実施形態での手順は、（1）弁を「開放」位置に設定するステップ、（2）ピストンを初期場所に（完全吸引位置付近に）設定するステップ、（3）一時停止してチャンバが周囲圧力に達することを可能にするステップ、および（4）弁を「閉鎖」位置に設定するステップを含む。

【0384】

データ捕捉段階中、圧力サンプルが、ピストンが一連の動作を通して移動させられている間に、固定速度で捕捉されてメモリに記憶される。この順序は、一実施形態では、（1

10

20

30

40

50

) N回の反復にわたって以下を繰り返す、(2)分注方向へ×距離ピストンを移動させる、および(3)吸引方向へ×距離ピストンを移動させる。この順序での各動作は、前の動作の完了直後に開始することができる。

【0385】

分析段階中、捕捉された圧力データは、所望の出力、つまり、ポンプバックラッシュを生じるように処理される。図43Aは、例示的ポンプの圧力測定データを示す。ピストン位置プロットは、バックラッシュがゼロに等しかった場合(理想的なポンプ)の期待ピストン位置を示す。時間 $t = [1, 2, 3]$ 秒で開始すると、ピストンを駆動するモータは移動しているが、圧力が期待速度で変化していない期間がある。流量(μL/秒単位)を乗算した、これらの期間のうちの1つの持続時間(秒単位)は、バックラッシュ(μL単位)に等しい。各バックラッシュ期間の持続時間は、圧力信号の傾斜の段階変化がある場所間の距離である。これらの場所は、圧力信号の二次導関数を求め、極大を探すことによって、容易に得ることができる。図43Aの圧力信号の二次導関数のプロットが、図43Bに示されている。図43Bで測定される圧力信号は、導関数グラフ上で最大値/最小到達点を得て、次いで、どのように補償するかをポンプに指図するためにこれらの値をファームウェアに変換することによって、バックラッシュ補正を計算するために使用することができる。N回のサイクルについては、 $2 * N$ バックラッシュ測定値が生成される。これらは、ポンプ動作中にバックラッシュを補償するために使用される単一の値を生じるように平均化することができる。

10

【0386】

図43Aの圧力信号の分析をさらに詳述すると、手順は以下の通りである。1)図43Bに示される出力を生じるように、圧力信号の二次導関数を計算する。一次導関数は、各nについて($PD1(n) = P(n) - P(n-1)$)を計算することによって求められ、式中、Pは、圧力であり、PD1は、圧力の一次導関数であり、nは、サンプル番号である。二次導関数は、各nについて($PD2(n) = PD1(n) - (PD1(n-1))$)を計算することによって生成され、式中、PD2は、圧力の二次導関数である。2)二次導関数データにおいて、所与の閾値を超える最初の2つの負の極大を求める。3)これら2つの極大の間の時間差は、 t_1 である。4)第2の負の極大の後に開始して、閾値を超える次の2つの正の極大を求める。5)これら2つの極大の間の時間差は、 t_2 である。6)第2の正の極大の後に開始して、閾値を超える次の2つの負の極大を求める。7)これら2つの極大の間の時間差は、 t_3 である。8)3つのt測定値の平均を計算する。9)測定されたバックラッシュ値(μL単位)を生じるように、この平均値を流量(μL/秒単位)で乗算する。

20

30

40

【0387】

圧力信号が、圧力変化の傾斜と比較して有意である、不規則雑音を含む場合、上記の手順を使用して二次導関数を計算することは、明確に区別可能な極大を生じない場合がある。この状況では、改善策は、($D(n) = X(n) - X(n-m)$)として導関数を計算することであり、式中、Dは、導関数出力であり、Xは、入力データであり、nは、サンプル指数であり、mは、一定オフセット > 1 である。mは、明確に区別可能な極大を生じる最小の整数として選択される。通常動作中、バックラッシュ補償は、ポンプピストンを移動させるコマンドに応答して、ファームウェアによって行われる。ピストンが最後の方向と反対に移動するように命令されるとき、バックラッシュ距離が命令された距離に追加され、モータがこの量だけ駆動される。これは、ピストンに所望の距離を移動させ、所望の量を変位させる。

50

【0388】

一般的に、ポンプは、所与の流量で所与の体積を吸引するように命令されるであろう。比較的低い流量については、バックラッシュ補償期間は、たとえ全体積が正しくても、実際の流量を命令された流量より有意に低くさせるように十分長くあり得る。そのような場合において、命令された流量より高い速度を使用して、バックラッシュを補償し、次いで、命令された流量に切り替えることが(より迅速であり、時間を節約するであろうため)

50

望ましい。また、この場合、ポンプは、全ての流量でバックラッシュを伴わないポンプと同様に機能するように作製することができる。

【0389】

図41Aは、ポンプ810の実施形態を図示する。バックラッシュ測定を行うマイクロプロセッサの中央処理装置(CPU)830は、1つのセンサ入力、および3つの制御出力を使用する。図41Aに示されるように、入力(1)は、バックラッシュを測定するために使用される圧力データを収集するように、圧力変換器に接続する。出力(2)は、ピストン回転を制御し、チャンバが周囲圧力に通気させられるか、または密閉されるかどうかを制御するために使用される。出力(3)は、不揮発性メモリに接続し、計算されたバックラッシュを記憶するために使用される。出力(4)は、ピストン線形運動を制御し、圧力データが収集されている間に反復分注/吸引順序でピストンを移動するために使用される。

10

【0390】

さらに他の実施形態では、独立活動としてバックラッシュを測定することの代替案として、ポンプを作動させている間に方向の変化がある度に、バックラッシュを測定して補償することができる。測定方法は、以前に説明されたものと同一であり得る。具体的には、要求される方向へ送出している間に、ポンプの圧力が監視されるであろう。逆方向送出が要求されるとき、ポンプは、同時に圧力を監視しながら、逆方向に移動するように指図されるであろう。圧力は、ポンプがバックラッシュ量を被っている間に変化しないはずである。その量は、圧力変換器の監視を介して測定できること、次いで、それは、バックラッシュを補償するために要求体積に追加されることができる。

20

【0391】

この代替的方法の利点は、いくつかのポンプにおいて、被られるバックラッシュ量が異なり得、ピストン場所がある場所に依存し得ることである。すなわち、1000μlの全容積を有するポンプでは、800μlを送出した後に方向が変更された場合、バックラッシュ量は、代わりに500μlが送出された場合とは異なり得る。独立してバックラッシュ量を測定することは、あるピストン位置のみで起こり得る。測定されたバックラッシュ量を用いて任意のピストン位置でのバックラッシュを補償することは、(ポンプがピストン位置に依存するバックラッシュを有する場合に)あまり正確ではないであろう。(ピストン位置がどのようにであろうと)ポンプが方向を変更する度にバックラッシュを測定し、測定されたバックラッシュを補償することは、より正確であり得、ピストン位置に依存しないであろう。

30

【0392】

(ポンプ貯蔵流体)

診断システム110の種々の実施形態は、診断検査の間に使用するためのカートリッジ114上に貯蔵されるポンプ貯蔵流体を考慮する。精密嵌めセラミックオンセラミックピストンおよびシリンダセットに基づくポンプ設計(IVEKの回転/往復計測ポンプ等)は、フリージング(freezing)、シージング(seizing)、またはステイクション(stiction)の影響を極めて受けやすい。使用していない期間中、ポンプの内側(死容積)の残留液体は、乾燥させられた(周囲に開放された)場合に蒸発し、固体を残し得る。これらの固体は、おそらく、濃度または質量が非常に低い一方で、ピストンとシリンダとの間の摩擦を有意に増加し得る。そのような条件下で、ピストン運動はフリージングを生じる。これは、ポンプの完全分解および清掃を必要とし得る。加えて、これは、ピストンとモータとの間の連結機構の機械的故障を引き起こし得る。

40

【0393】

ポンプ貯蔵流体は、例えば、ポンプの死容積中に存在する任意の残留塩または固体を蒸発させないことによって、および/またはそれらを可溶化することによって、ピストンとシリンダとの間の固体の形成を防止および/または阻止することができる。この不揮発性液体は、診断器具内のポンプのシールまたは精密嵌めピストンおよびシリンダセット用の潤滑剤の役割を果たすことができる。ステイクションは、潤滑剤がピストンとシリンダと

50

の間の間隙を持続的に充填するため、回避することができる。このようにして、ポンプ貯蔵流体は、ポンプシールまたは緊密嵌めピストンおよびシリンダセットが乾燥することを防止し、したがって、フリージング、シージング、またはスティクションを防止する。ポンプ貯蔵流体はまた、ポンプ貯蔵液体およびポンププライム流体とも称される。

【0394】

通常のユーザ保守を含まない、または（ポンプに関する）機械的故障を含まない、あるいはそれが低減している、臨床検査室器具を提供するために使用されることがあるポンプ貯蔵流体は、改良点の1つである。排除され得る通常のユーザ保守として、液体を洗い流すこと、および／または廃棄物コンテナを空にすることを器具オペレータに要求すること等のポンプを修理する動作を含む。ユーザ保守を排除することは、オペレータの時間を節約し、したがって、費用を低減させる。器具からの液体ループ等の器具からの構成要素を排除することは、費用を削減する。

10

【0395】

加えて、本開示は、シールまたは緊密嵌めピストンおよびシリンダセットを湿潤することなく、ポンプが貯蔵から回復することを可能にするポンプ貯蔵流体を提供する。ポンプを保護するために必要とされるポンプ貯蔵流体の最小量は、非常に低く、例えば、1 nL であり得る。ポンプ貯蔵流体は、約 1 nL から約 2 nL、約 1 nL から約 1.5 nL、または約 1.5 nL から約 2 nL に及ぶ量で存在し得る。ポンプを保護するために必要とされるポンプ貯蔵流体の最小量は、ピストンとシリンダセットとの間の間隙容積に依存する。例えば、ピストンとシリンダとの間に 2 ミクロンの間隙を伴う、1 インチの直径のピストンおよび 1 インチの長さのチャンバは、4 μ L の間隙容積を有する。これは、そのようなポンプを保護するために必要とされるポンプ貯蔵流体の最小量である。

20

【0396】

ポンプ貯蔵流体は、診断システムのカートリッジ上に貯蔵され、各カートリッジ実行の終了時に使用されることがある。本発明のポンプ貯蔵流体の適正な適用後に、ポンプは、液体ループを必要とせず、フリージング、シージング、またはスティクションの危険性を伴わずに乾燥することを可能にされる（例えば、周囲に開放したポンプ内部容積）。再起動時に、ポンプは、その元の性能に急速に戻る（実施例 10 参照）。

【0397】

IVEK Corp. は、十分な体積計測精度および正確性を伴うセラミック容積式ポンプを生産および販売している。このポンプは、精密嵌めセラミックオンセラミックピストンおよびシリンダセットを伴って弁無しである。IVEK Corp. は、その取扱説明書の中で、セラミックピストン／シリンダセットが、放置に敏感であり、乾燥させられた場合にフリージングを生じ得ると記述している。さらに、IVEK Corp. は、ポンプが液体ループを用いて常に湿潤したままであることを推奨する。乾燥させられた場合、ポンプの分解および清掃が通常、必要である。これらの製造業者の貯蔵オプション／要件は、ユーザ保守が全くまたはほとんどないために設計されている臨床器具にとって、そのポンプを不適切にする。

30

【0398】

いくつかの実施形態では、本発明のポンプ貯蔵流体は、精密嵌めセラミックオンセラミックピストンおよびシリンダセットポンプを潤滑させる、不揮発性、水溶性、塩可溶化液体を含む。いくつかの実施形態では、ポンプ貯蔵流体は、30 重量% のジエチレングリコール、69.99 重量% の水、および 0.0013 重量% の PROC LIN (登録商標) 200 (抗菌剤) から成る。

40

【0399】

いくつかの実施形態では、ポンプ貯蔵流体は、ジエチレングリコール等の潤滑剤から成る。潤滑剤は、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されない、エチレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、潤滑剤は、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピ

50

レングリコール、テトラプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されない、プロピレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、潤滑剤は、グリセリンから成る。潤滑剤は、グリセリンおよびグリコールの両方を含むことができる。いくつかの実施形態では、ポンプ貯蔵流体は、5から95重量%の間の潤滑剤を含む。ポンプ貯蔵流体は、粘度を低減するように水を含むことができる。ポンプ貯蔵流体は、少なくとも1つの抗菌剤を含むか、または抗菌剤を含まない。

【0400】

一実施形態では、ポンプ貯蔵流体は、(1)動作温度で液体、(2)低蒸気圧であり、蒸発しない、(3)水溶性であり、ポンプから容易に洗い流される、(4)ポンプ死容積内の残留塩または他の固体に対する溶媒、(5)低表面張力であり、ピストンとシリンダとの間の隙間を湿潤させて充填する、(6)低粘度であり、流体運動を減速させない、(7)ポンプの内側にあるか、または中間コンテナの中に貯蔵されたときに化学的に安定している、(8)除染のための流体と反応しない、(9)露出材料と化学的に適合する、および(10)隣接動作に干渉しないという性質のうちの少なくとも1つを有する。いくつかの実施形態では、ポンプ貯蔵流体は、上記の性質の全てを有する。

10

【0401】

いくつかの実施形態は、プライミング流体、廃棄物、洗浄液、清掃液、または液体ループ等の設置された液体を有しない臨床器具におけるピストンおよびシリンダ型ポンプの使用を可能にする。いくつかの実施形態は、例えば、最大6ヶ月、最大9ヶ月、または最大1年の使用していない期間にわたって、ピストンおよびシリンダ型ポンプの不要なフリージング、シージング、またはスティクションを防止する。いくつかの実施形態は、ポンプ貯蔵流体の使用によって、ピストンおよびシリンダ型ポンプの不要なフリージングまたはシージングを防止する。いくつかの実施形態は、ポンプを含む親器具と化学的に適合する、ポンプ用の貯蔵液体を提供する。いくつかの実施形態は、その中間貯蔵コンテナ、例えば、プラスチック臨床器具と化学的に適合する、貯蔵液体を提供する。いくつかの実施形態は、ピストンおよびシリンダ型ポンプに呼び水を入れるためにも好適である、貯蔵液体を提供する。いくつかの実施形態は、1nL等の少ない体積で動作可能である、貯蔵液体を提供する。

20

【0402】

30

(フェイルセーフ機構)

診断システム110の種々の実施形態は、ユーザが選択された診断検査のために不適合カートリッジを選択することを防止し、すでに使用されているカートリッジまたは破れた流体シールを伴うカートリッジの使用を防止し、または診断検査の開始からの必要以上の遅延後のカートリッジの処理を防止することができるフェイルセーフ機構を考慮する。

【0403】

40

図5Aを参照すると、診断システム110は、バーコード等の光学機械読み取り可能な標識118のうちの1つ以上を読み取るために使用することができる、図5Aで描写されるものの等の外部スキャナ122を含むことができる。いくつかの実施形態では、ユーザは、カートリッジ114を診断器具112に導入することに先立って、サンプル容器116、カートリッジ114、および/または包装あるいは包装挿入物上の光学機械読み取り可能な標識118をスキャンすることができる。その情報が記憶されると、ユーザがカートリッジ114を診断器具112に導入した後、診断器具112は、ユーザが診断器具112に導入したカートリッジ114が、ユーザが診断器具112の中で実行するように意図した同一のカートリッジ114であったかどうかを検出することができる。

【0404】

50

他の実施形態は、カートリッジ114がその包装から除去され、ユーザによってスキャンされた後に期限切れになったかどうかを検出する機構を提供する。包装開封後有効期限を有する、これらのカートリッジについて、光学機械読み取り可能な標識118は、所与のカートリッジ114の有効期限についての情報を提供することができ、スキャンされ

ると、診断器具 112 は、ユーザがカートリッジ 114 を診断器具 112 に挿入するときに、該時間が満了したか否かを検出することができる。診断器具 112 は、カートリッジ 114 が期限切れである場合に検査を続行しないようにユーザに警告することができる。ユーザへの警告は、ユーザインターフェース 122 を通して伝えられることができるか、または可聴警報信号であり得る。

【0405】

診断器具 112 は、バーコードスキャナ等のコンピュータコードスキャナ、または、診断器具 112 の外側のカートリッジをスキャンすることができる外部スキャナ 120、および、バーコードシステムおよびディスプレイ（図示せず）を通してのユーザと相互作用するソフトウェアを実行するコンピュータシステムを装備することができる。いくつかの実施形態では、カートリッジ 114 は、保護包装から除去され、診断器具 112 によってスキャンされる。診断器具 112 は、バーコード情報をスキャンして解読すると、バーコードから読み取られたカートリッジ情報を適切に表示するようにソフトウェアに指図するであろう。

10

【0406】

図 44 は、診断器具 112 に導入されたカートリッジ 114 が、診断器具 112 の外側のカートリッジ 114 の最初のスキャン後、推奨制限時間内で使用されていることを検証することが可能である例示的フェイルセーフ機構の説明図である。いくつかの実施形態では、診断システム 110 は、二次バーコード読み取り機、または内部スキャナ 121 の使用を含むことができ、それらは、診断器具 112 の内側に位置することができ、例えば、カートリッジ 114 の処理を開始する前に、ソフトウェアを介して、（外側から）以前に読み取られた光学機械読み取り可能な標識と比較するために、使い捨てカートリッジ 114 上の光学機械読み取り可能な標識を読み取るように整列させられることができる。この動作は、ユーザの入力または認識を伴わずに行うことができる（非一貫性が外側でスキャンされるカートリッジ、および内側でスキャンされるそれに検出された場合を除く（そのとき、ユーザが警告される））。

20

【0407】

種々の実施形態では、カートリッジの初期スキャンから診断器具の内側での第 2 のスキャンまでの時間を測定するために、ソフトウェアタイマを使用することができる。ソフトウェアタイマは、カートリッジが第 1 のスキャン後の推奨制限時間内に使用されていることを確実にするように、チェックすることができる。

30

【0408】

（器具ソフトウェアステップ）

診断システム 110 の種々の実施形態は、診断システム 110 の電気的機能を制御することができるソフトウェアプログラムを考慮する。図 45 に記載される単一の開始順序等の単純なソフトウェア誘導ワークフローを使用することができる。いくつかの実施形態では、毎日の電源投入時に、各サンプルを実行することに先立って、システムが、自己検査を完了し、システムは、これらのルーチンの完了が成功すると、使用のための準備ができている。

40

【0409】

動作仕様は、検査サイクルの経過中に起こらなければならない事象の順序を説明する。血液または血液誘導体のサンプル中の酵素を検定するために、この仕様は、以下の方法、すなわち、サンプルをカートリッジに導入すること、サンプルの一部分を計測すること、分析場所で試薬とともに計測サンプルを移動させること、反応サンプルをセンサに位置付けること、およびセンサを使用して反応の生成物を検出することを開示する。

【0410】

性能仕様は、報告されるであろう結果の範囲、検査の必要な正確性および精度、および許容動作条件等のパラメータの基準を設定する。検査結果は、一般的に容認されている凝固検査の感受性および範囲に合致しなければならず、同程度またはより良い精度でそうしなければならない。さらに、診療点器具が、技術的に訓練されていない人員によって操作

50

され得るため、器具ソフトウェアは、起こる任意のカートリッジエラーを検出しなければならない。

【0411】

静脈穿孔血液患者サンプルを検査するための追加のステップが、図46Aおよび46Bに示されている。他の順序およびオプションが可能であり、以下は、実施例のみとして見なされるべきである。オペレータが、標準実践を使用して、血液管の中へ血液を引き込むことができる。器具駆動モードでは、オペレータは（いずれか一方の順番で）血液管をカートリッジに挿入し、患者IDおよびオペレータIDを診断器具に入力する。次いで、オペレータは、カートリッジを診断器具に挿入することができる。診断器具は、カートリッジからパネル情報を読み取った後、パネルを確認するようにオペレータに求めてよい。その後、サンプルが処理され、結果が、例えば、ほぼ15分で提示される。研究室情報システム（LIS）駆動モードでは、診断器具は、LISからカートリッジ上のパネルおよび患者IDを教えられる。診断器具は、オペレータが患者IDを入力した後、どのカートリッジを使用するかをオペレータに教える。オペレータは、血液管をそのカートリッジに挿入し、それを診断器具に挿入する。診断器具は、正しいカートリッジが使用されることを確認し、サンプルを処理し、結果を提示する。

10

【0412】

本開示で記述される全ての出版物、特許、および特許出願は、各個々の出版物、特許、または特許出願が、参照することにより組み込まれるように具体的かつ個々に示された場合と同一の程度に、参照することにより本明細書に組み込まれる。また、前述の出版物、特許、および特許出願のうちのいずれかとともに公開された任意の補足情報も、参照することにより本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの学術論文が、典型的にはオンラインで入手可能である、補足情報を伴って公開されている。

20

【0413】

本明細書の参考文献の引用または議論は、そのようなものが本発明にとって従来技術であるという承認として解釈されるべきではない。

【0414】

本明細書で説明される任意の方法または組成は、本明細書で説明される任意の他の方法または組成に関して実装できることが考慮される。「1つの」という言葉の使用は、請求項および／または明細書で「備えている」という用語と併せて使用されるとき、「1つ」を意味し得るが、また、「1つ以上」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つより多く」の意味とも一致する。「および／または」という用語／語句の使用は、リストとともに使用されるとき、記載された項目のうちの1つ以上が利用され得ることを意味し、例えば、要素のうちの1つまたは全てに限定されない。

30

【0415】

本明細書で使用される場合、「備えている（comprising）」という用語は、非制約的である。この用語を使用する請求項は、そのような請求項に記載されるものに加えて、要素を含むことができる。したがって、例えば、請求項は、記載された要素またはそれらの同等物が存在する限り、具体的に記載されていない他のステップも含む方法について読むことができる。

40

【0416】

以下の実施例は、例証的にすぎず、限定的となることを目的としていない。

【実施例】

【0417】

（実施例1）液体の体積を計算する

図29は、液体の体積が通過させられる、流体チャネルを監視するシステムからの典型的な出力を図示する。図29では、水平軸は、時間であり（各データ点は10ミリ秒（ms）である）、垂直軸は、ボルト単位のアナログセンサ出力である。本システムでは、高（本システム内の空気を表す）と低（液体を表す）との間に130mVの差がある。低（液体を表す）と高（湿潤を表す、データ点342の後）との間に110mVの差がある。

50

信号の雑音レベルは、約 47 mV であり、チャネルの中の空気および液体の明確な区別を可能にするほど十分に低い。

【0418】

液体が存在した時間を計算し、流体運動中のポンプの流量で乗算することによって、液体の体積を計算するためにセンサ出力が使用された。また、「低」信号に中断がなかった（例えば、低いままであり、0.6 V レベルまで上昇しない）という事実は、流体体積中に気泡がなかったことを示した。上記のこの実施例では、空気および液体境界が 2 回起り、一方は、ほぼ時点 = 81、他方は、約 318 で起こった（流量が 10 μL / 秒であった、この実施例では、次いで、削除された液体体積は、各点が 10 ミリ秒であった、318 - 81 = 237 データ点であり、検出された全体積を 23.7 μL にした）。 10

【0419】

（実施例 2）流体システムの中の漏れを検出する

図 30A は、流体システムの中の漏れを検出する一連の動作の実施例を図示する。患者サンプルが等しい量のアリコートに分割された、使い捨てカートリッジ上で、各々が、多重検査カートリッジ（同一の患者のサンプルを用いて複数の検査を実行することができるカートリッジ）の中で独立して処理された。サンプル V_s が、プローブ進入部位 716 でプローブを介してチャネルに吸引された。サンプル体積は、隔壁 350 に密閉されたプローブ進入部位 716 で、プローブを通して所望のチャネルの中へ吸引された。ソフトウェアは、タイマをリセットし（T0）、空気・液体境界が検出されるまで光学センサの出力を監視しながら、固定流量（Fr）で吸引するようにポンプに命令し（図 30B）、検出されるとすぐに、ファームウェアが現在のタイマのコピーを作製した（T1）。 20

【0420】

ポンプは、サンプルを吸引し続け、液体・空気遷移が検出されるとすぐに、ソフトウェアがタイマのコピーを作製し（T2）、その後、ポンプが停止された（図 30C、サンプルがセンサを通過し、体積測定を可能にしたことを描写する）。

【0421】

以下は、障害物、漏れ、および / または検証を決定するために使用された計算、および体積の補正が所望されたときの実施例である。

【0422】

$V_x = (T1 - T0) * Fr$ は、V_a と比較され、 $V_x > V_a$ は、漏れを示すであろう。 $V_x > > V_a$ である場合、ポンプとプローブとの間の障害物を示し得る。 30

【0423】

$V_y = (T2 - T1) * Fr$ は、アリコートの正確性を検証するように、V_s と比較されるであろう。

【0424】

（実施例 3）異なる温度で貯蔵されたカートリッジを検出し、異なる温度で貯蔵されたカートリッジの異なる培養設定温度を適用する

温度センサで温度を監視し、カートリッジ処理の最初の 30 秒にわたって温度損失を評価することによって、2 つの異なる温度で貯蔵されたカートリッジが区別された。図 47 は、2 つの異なる温度で貯蔵された 2 つの異なるカートリッジについて温度センサで監視された温度のグラフ表示である。2 つの異なる貯蔵条件でのカートリッジが検出された場合、器具は、培養のために異なるパラメータ値を適用することができる。 40

【0425】

以下の表 4 は、異なる培養設定温度が、2 つの異なる貯蔵温度で貯蔵されたカートリッジに適用されたときのシナリオを示す。以下の表 4 は、この実施例に使用された設定温度を示す。

【0426】

【表4】

表4	培養温設定点	
検査番号	15°Cのカートリッジに対して	32°Cのカートリッジに対して
A	40. 5°C	40. 5°C
B	40. 5°C	39°C

検査 A については、15 および 32 で貯蔵された両方のカートリッジが同一のインキュベータ温度設定点で培養されたことに留意されたい。検査 B については、15 および 32 で貯蔵されたカートリッジは、異なるインキュベータ温度設定点で培養された。以下のチャートは、検査 A および検査 B のための各サンプルに対して、15 で貯蔵されたカートリッジと 32 で貯蔵されたカートリッジとの間の培養品質（培養中の平均温度）の差を示す。この実施例におけるこの特定のカートリッジは、利用可能な 7 つのサンプルを有したことに留意されたい。以下のチャートに示される培養の品質の差は、15 で貯蔵されたカートリッジと 32 で貯蔵されたカートリッジとの間の培養中の平均温度の差である。培養品質のより低い差が望ましく、サンプルは、カートリッジの貯蔵温度とは無関係に同様に培養されるべきである。

10

【0427】

図 48 は、異なる培養設定点を適用することを伴う場合、および伴わない場合の培養品質の差を図示するグラフ表示である。異なる温度で貯蔵されたカートリッジに異なる温度設定点を適用しなければ、培養品質の差は、1.1 から 1.4 の間に及ぶ。異なる温度で貯蔵されたカートリッジに異なる温度設定点を適用するとき、培養品質の差は、0 から 0.6 の間に及ぶ。

20

【0428】

（実施例 4）異なる温度で貯蔵されたカートリッジに異なるブースト持続時間を適用する

以下の実施例は、異なる温度で貯蔵されたカートリッジが最初に異なる持続時間にわたって加熱されたときのシナリオを示す。初期加熱プロセスは、この実施例ではブーストとして定義された。以下の表 5 は、この実施例に使用された異なるブースト持続時間を示す。この実施例で使用されたブーストは、血液濾過動作中にカートリッジ場所で 30 秒または 330 秒にわたって、通常培養温度設定点（40.5）より 4 高い培養温度設定点（44.5）を使用する。

30

【0429】

【表5】

表5	ブースト持続時間	
検査番号	15°Cのカートリッジに対して	32°Cのカートリッジに対して
A	30秒	30秒
B	30秒	30秒

検査 A については、15 および 32 で貯蔵された両方のカートリッジが同一のブースト持続時間を有したことに留意されたい。検査 B については、15 および 32 で貯蔵されたカートリッジは、異なるブースト持続時間を有した。以下のチャートは、検査 A および検査 B のための各サンプルに対して、15 で貯蔵されたカートリッジと 32 で貯蔵されたカートリッジとの間の培養品質（培養中の平均温度）の差を示す。この実施例におけるこの特定のカートリッジは、利用可能な 7 つのサンプルを有したことに留意されたい。以下のチャートに示される培養の品質の差は、15 で貯蔵されたカートリッジと 32 で貯蔵されたカートリッジとの間の培養中の平均温度の差である。培養品質のより低い差が望ましく、サンプルは、カートリッジの貯蔵温度とは無関係に同様に培養されるべきである。

40

【0430】

50

図49は、追加のブースト持続時間と伴う場合、および伴わない場合の培養品質の差を図示するグラフ表示である。異なる温度で貯蔵されたカートリッジに異なるブースト持続時間を適用しなければ、培養品質の差は、1.3から1.6の間に及ぶ。異なる温度で貯蔵されたカートリッジに異なるブースト持続時間を適用した場合、培養品質の差は、0.4から0.6の間に及ぶ。

【0431】

(実施例5) 内部標準 (IS)

24,038個の蛍光性ビーズの標準化数量が、189,395の蛍光信号をもたらした。これらの蛍光性ビーズは、表6の中の以下の結果を伴って、2つの検査試行においてISとして処理された。

10

【0432】

【表6】

表6	検査#1	検査#2
蛍光信号	149,608	167,056
ビーズの数	18,989	21,203
ビーズ回収	79.0%	88.2%

フェイルセーフ機構に対する所定のカットオフポイントが85%である検査では、検査#12からの実行が不合格状態をもたらしたときに、検査#2からの実行は合格状態をもたらした。

20

【0433】

(実施例6) 偽陰性結果を検出するフェイルセーフとしてのISの使用

蛍光標識ビーズの標準化数量が、5-フルオロウラシル検定用の検定試薬に追加された。試薬は、診断システムの一部としてカートリッジ上に組み込まれた。反復測定がサンプルに行われ、サンプルは、2000ng/mLで5-フルオロウラシル標準であった。4回の反復に対する蛍光信号およびECL信号の結果が、表7で挙げられる。

30

【0434】

【表7】

表7		
検査番号	ECL	蛍光
1	91775	81771
2	58521	49400
3	81484	79203
4	99932	78649

検査番号2を除いて、ECL信号は、一貫した結果を実証し、すなわち、精度は、3回の反復に対して10%CVであった。蛍光信号もまた、非常に一貫した結果を実証し、すなわち、精度は、3回の反復に対して2%CVであった。

40

【0435】

検査番号2に対する蛍光信号は低く、すなわち、49400、蛍光平均から36%減少した。検査番号2の対応するECL信号は、誤って低く、すなわち、58521、ECL平均から38%減少した。これは、ISが偽陰性ECL読み取りを検出できたことを示した。

【0436】

(実施例7) 検定のECL検出

プロトタイプシステムが、評価のために設計および構築された。プロトタイプシステムは、検定組成物等の5-FU特定試薬を含む成形カートリッジを伴うWellstat Alphal POC器具から成了た。例示的検査組成物は、標的被分析物に付着することができるバイオマーカーを含み得る。例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)は

50

、結腸直腸、頭頸部、胃、および乳癌を含むが、それらに限定されない、腫瘍を治療するために癌患者で幅広く使用されている。5-FUは、ほとんどの場合、全身に投与されるが、前癌性および癌性皮膚疾患のいくつかの形態を治療するために局所的にも適用される。5-FU過剰摂取の場合、5-FUに付着するように特に設計されているバイオマーカーを伴う試薬が提供され得る。5-FUに対するバイオマーカーのさらなる議論は、その全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、PCT出願第PCT/US12/67353号で見出され得る。

【0437】

システムは、血漿および全血中の5-FUを検出することに対して評価された。評価は、診断検定で一般的に査定されている以下の特性（または測定基準）、すなわち、検定ダイナミックレンジ、分析感度（LDL）、正確性および検定精度、全血中の添加回収、およびキャリーオーバーを測定することから成った。

10

【0438】

（A. 検定ダイナミックレンジ・分析感度）

血漿中の0.0、25、1,000、および10,000ng/mLの値を用いて4つのキャリブレータ（既知量の5-FU）を実行することによって、検定ダイナミックレンジおよび分析感度（LDL）が決定された。それらは、3回の反復で実行された。

20

【0439】

上述のキャリブレータを実行することから生成される標準曲線に基づいて、5-FU検定LDLは、3.96であると決定され、ダイナミックレンジは、3.96~10,000ng/mLであると決定された。これは、システムが上述の範囲内の任意の濃度を測定できることを意味する。

20

【0440】

（B. 正確性および検定精度）

5-FUの3つの異なる濃度（100、2,000、および8,000ng/mL）で添加された3つの検査サンプル（脱脂/脱線維素ヒト血漿）を使用することによって、正確性が査定された。各サンプルは、10回の反復で分析された。

30

【0441】

3つの濃度について測定された精度は、3.3%から14%に及んだ。測定された濃度の正確性は、7%~27%に及んだ。

30

【0442】

（C. 血液中の添加回収）

ヒト全血（5-FU濃度につき30mL）が、3つの異なる濃度（50、1,000、および4,000ng/mL）で5-FUを添加された。血液中の添加5-FUの完全な混合を確保するために、室温で5分にわたる回転機上での反転によって、血液を含むバキュテナが混合された。添加血液は、添加の2時間以内に分析された。

40

【0443】

1000および4000ng/mLに対する回収率は、それぞれ、85および89%であると計算された。

【0444】

（D. キャリーオーバー）

カートリッジの中の高濃度サンプル（10,000ng/mLの5-FU）を測定し、その後に続いてカートリッジの中の低濃度サンプル（0.0ng/mLの5-FU）を測定することによって、被分析物キャリーオーバーが評価された。これは、1日に合計5回試験された。

50

【0445】

カートリッジの中の低濃度サンプル（0.0ng/mLの5-FU）を測定し、その後に続いてカートリッジの中の高濃度サンプル（10,000ng/mLの5-FU）を測定することによって、信号キャリーオーバーが評価された。これは、1日に合計5回試験された。

【0446】

結果は、キャリブレータ1の5-FU濃度値が5つ全てのサンプルについて0またはほぼ0のままであったという事実に基づいて、被分析物キャリーオーバーがなかったことを示した。期待 10000ng/mL 濃度の $100\pm6\%$ でのキャリブレータ4濃度に基づいて、信号キャリーオーバーが明白ではなかった。有意な被分析物キャリーオーバーは、実際にはキャリブレータ1対照にわたってECLカウントの3.5%増加を有した、キャリブレータ1を用いたECLカウントの低減をもたらすであろう。有意な信号キャリーオーバーが、キャリブレータ4を用いたECLカウントの増加をもたらすであろう一方で、検定結果は、キャリブレータ4対照からの7%減少を示す。

【0447】

10

(実施例8) バックラッシュの測定

現在、(入口および出口ポートから)チャンバを分離し、圧力データを捕捉しながら一定の速度で吸引および分注するようにピストンを移動させることによって、ポンプバックラッシュを測定することができる。圧力が変化していない間にモータが動いている距離の量は、その場所でのポンプバックラッシュに直接つながる。

【0448】

20

ファームウェアは、ピストンが、その最後の変位から反対方向に移動するように命令されるときに、ポンプリニアモータを追加の距離(測定されたバックラッシュに等しい)で移動させることによって、このバックラッシュを補償する。この機能性の独立検証を有することが望ましい。この理由により、変位させられた液体の質量を測定し、体積を推定することによって、適正な動作を検証するように検査が考案された。

【0449】

内蔵弁を伴うポンプは、入口および出口ポートを有した。ポンプは、 $400\mu\text{l}$ の液体を保持することができるチャンバを有した。ポンプは、コマンドによって入口ポートまたは出口ポートのいずれか一方に接続することができた。ポンプは、それが接続されたポートのうちのいずれか一方に吸引(液体を引き込む)または分注する(液体を押し出す)ことができた。完全に分注された(そのチャンバの中に $0\mu\text{l}$ を有したことを意味する)ピストン位置は、ポンプにとっての定位置と見なされた。

【0450】

30

液体の重量を量るために、分析天秤が使用された。その蒸発速度が水より低く、重量測定誤差を低減させるであろうため、ポンプ貯蔵液体が、送出および測定する液体として使用された。ポンプ貯蔵流体で部分的に充填されたコンテナが、天秤の上に配置され、管がコンテナのいずれの壁にも接触しないように、ポンプ入口ポートに接続した管が、液体中に吊るされた。

【0451】

40

ポンプは、システムから全ての空気を除去するように徹底的に洗浄された。ピストン平面は、入口ポートに向かって位置付けられた(ポンプが、分析天秤上のコンテナの中のポンプ貯蔵液体に接続された管に接続された、入口ポートに流体的に接続されたことを意味する)。ピストンは、定位置に戻され(完全に分注され)、次いで、 $110\mu\text{l}$ を吸引し、次いで、 $10\mu\text{l}/\text{秒}$ で $10\mu\text{l}$ を分注した。これは、ピストンの位置を定位置から $100\mu\text{l}$ 移動させ、最後の方向は分注であり、最後の速度は $10\mu\text{l}/\text{秒}$ であった。天秤は、タールを塗られ、ポンプは、 $10\mu\text{l}/\text{秒}$ で $10\mu\text{l}$ を分注するように命令された。重量の変化が記録された。検査前の最後のピストン方向が分注(検査方向と同一)であったため、分注ストローク後に測定された体積の変化は、バックラッシュにかかわらず $10\mu\text{l}$ であると予期された。したがって、この測定は、分注コントロールと呼ばれた。この測定は、 $10.3\mu\text{l}$ であった。

【0452】

50

天秤は、再びタールを塗られ、ピストンは、 $10\mu\text{l}$ だけ吸引され(方向変更を強制する)、重量の変化が再び記録された。この手順は、バックラッシュ補償が無効にされた状態で実行され、また、バックラッシュ補償が有効にされたときにも実行された。

【0453】

吸引方向については、体積の変化は、バックラッシュ補償が無効にされた状態では(10 μL - バックラッシュ)であり、有効にされた状態では10 μL であることが予期された。バックラッシュが補償されなかったときに6.6 μL が測定され、バックラッシュが補償されたときに9.9 μL が測定された。

【0454】

天秤は、再びタールを塗られ、ピストンは、10 μL だけ吸引され(方向変更を伴わない)、重量の変化が再び記録された。検査前の最後のピストン方向が吸引(検査方向と同一)であったため、吸引ストローク後に測定された体積の変化は、バックラッシュにかかわらず10 μL であると予期された。したがって、この測定は、吸引対照と呼ばれた。この測定は、9.9 μL であった。

10

【0455】

天秤は、再びタールを塗られ、この時にピストンは、10 μL だけ分注され(吸引から分注への方向変更を強制する)、重量の変化が再び記録された。この手順は、バックラッシュ補償が無効にされた状態で実行され、また、バックラッシュ補償が有効にされたときにも実行された。分注方向については、体積の変化は、バックラッシュ補償が無効にされた状態では(10 μL - バックラッシュ)であり、有効にされた状態では10 μL であることが予期された。バックラッシュが補償されなかったときに7.0 μL が測定され、バックラッシュが補償されたときに10.0 μL が測定された。

20

【0456】

ポンプ貯蔵液体サンプルの密度は、1.039 g / mLであると測定された。この値は、測定された重量を体積に変換するために使用された。試験用ポンプは、1_350194_008であった。検証を実行する前に、4回の試験で圧力方法を使用して、バックラッシュが測定された。結果は、[3.3 μL 、3.2 μL 、3.1 μL 、3.1 μL]であった。これら4つの測定に基づいて、バックラッシュは3.2 μL であると決定された。

【0457】

以下の表8は、検査の分注および吸引ストロークの両方について分析天秤によって測定されるような体積の変化(μL 単位)を提供する。バックラッシュが3.2 μL であったため、吸引ストロークに対する体積の変化は、バックラッシュ補償が無効にされた状態では6.8 μL であろうと予期された。許容測定誤差以内である、7.6 μL が実際に測定された。バックラッシュ補償が有効にされた状態での分注ストロークについては、体積の変化は10 μL であろうと予期され、実際に10 μL であった。

30

【0458】

【表8】

表8. 方向変化がない場合の対照測定

測定された体積(μL)	10 μL 吸引	10 μL 分注
方向変更なし	9.6	9.9

40

【0459】

【表9】

表9. バックラッシュ補償を伴う場合、および伴わない場合の、方向変化があるときの検査測定

測定された体積(μL)	分注後の10μL吸引		吸引後の10μL分注	
	バックラッシュが補償されていない	バックラッシュが補償されている	バックラッシュが補償されていない	バックラッシュが補償されている
	6.6	9.9	7.0	10.0

10

この検査実行に基づいて、吸引方向での変位誤差は、34%から1%に向上した。分注方向では、変位誤差は、30%から0%に向上した。したがって、バックラッシュ補正を適用した場合、正確性が向上させられた。

【0460】

(実施例9) リアルタイムバックラッシュ測定および補償

ポンプの通常動作の一部として、どのようにしてポンプバックラッシュを測定および補償することができるかを例証するように、検査が完了された。ポンプチャンバにおける圧力が変位動作の開始時に安定しており、能動ポンプポートと雰囲気との間に十分な流体抵抗があった場合、ピストン運動が始まったときに圧力変化が起こった。この圧力変化が検出される前に進行したポンプモータ距離は、バックラッシュの量であった。

20

【0461】

0.040インチ管の長さが、部分的に水で充填され、ピストンが移動したときに圧力変化が起こるように抵抗を提供した。ポンプチャンバは、空気で充填された。ピストンは、定位置から100μLまで移動させられ、入口ポートまで回転させられた。ポンプ運動の最後の方向は吸引であった。5秒の圧力データが、毎秒100個のサンプルで捕捉された。負の速度は、分注方向を表し、正の速度は、吸引方向に対応した。

【0462】

5秒のサイクル中に、事象の時系列は以下の通りであった。

【0463】

$t = 1$ 秒では、ポンプモータが10μL/秒で分注方向へ開始された。

30

【0464】

$t = 1.3$ 秒では、ポンプピストンが移動し始めた。これは、正になる圧力信号の傾斜によって検出された。ポンプモータが動いている間にピストンが0.3秒にわたって移動しなかったため、バックラッシュは(0.3秒)(10μL/秒) = 3μLであると決定された。

【0465】

10μLの全体積を変位させることが所望されるため、ポンプモータは、 $t = 1.3$ 秒から $t = 2.3$ 秒まで10μL/秒で動き続けた。

【0466】

$t = 2.3$ 秒では、ポンプモータが停止した。この時点で、ポンプモータは13μLを移動させ、ピストンは10μLを分注していた。

40

【0467】

$t = 2.3$ 秒から $t = 3.3$ 秒で、ポンプはアイドル状態であり、圧力が安定することを可能にした。

【0468】

$t = 3.3$ 秒では、ポンプモータが10μL/秒で吸引方向へ動き始めた。

【0469】

$t = 3.6$ 秒では、ポンプピストンが移動し始めた。これは、負になる圧力信号の傾斜によって検出された。ポンプモータが動いている間にピストンが0.3秒にわたって移動しなかったため、バックラッシュは(0.3秒)(10μL/秒) = 3μLであると再び

50

決定された。

【0470】

10 μL の全体積を変位させることができたため、ポンプモータは、 $t = 3.6$ 秒から $t = 4.6$ 秒まで $10 \mu\text{L}/\text{秒}$ で動き続けた。

【0471】

$t = 4.6$ 秒では、ポンプモータが停止した。この時点で、ポンプモータは $13 \mu\text{L}$ を移動させ、ピストンは $10 \mu\text{L}$ を吸引していた。

【0472】

表10は、上記の動作での分注および吸引事例に対するポンプリニアモータ進行距離および実際のピストン進行を要約する。

10

【0473】

【表10】

表10. リアルタイムバックラッシュ測定が有効にされた状態での方向変化時のポンプ動作に対する距離および変位

吸引後の $10 \mu\text{L}$ 分注		分注後の $10 \mu\text{L}$ 吸引	
ポンプモータ距離	ピストン変位	ポンプモータ距離	ピストン変位
$13 \mu\text{L}$	$10 \mu\text{L}$	$13 \mu\text{L}$	$10 \mu\text{L}$

20

現在、チャンバを分離し、圧力データを捕捉しながら一定の速度でピストンを前後に移動させることによって、ポンプバックラッシュが測定される。圧力が変化していない間にモータが動いている時間量は、その場所でのポンプバックラッシュに直接つながる。

【0474】

ファームウェアは、ピストンが、その最後の変位から反対方向に移動するように命令されるときに、ポンプリニアモータを追加の距離（バックラッシュに等しい）で移動させることによって、このバックラッシュを補償する。同一の圧力方法を使用して、補償が有効にされると、バックラッシュがほぼゼロであることを確認することによって、この補償機構の正しい動作を検証することができる。しかしながら、この機能性の独立検証を有することが望ましい。この理由により、変位させられた液体の質量を測定することによって、適正な動作を検証するように検査が考案された。

30

【0475】

液体の重量を量るために、分析天秤が使用された。その蒸発速度が水より低いため、ポンプ貯蔵液体が使用された。ポンプ貯蔵流体で部分的に充填されたコンテナが、天秤の上に配置され、管がコンテナのいずれの壁にも接触しないように、ポンプ廃棄物ポートに接続する管が、液体中に吊るされた。

【0476】

ポンプは、システムから全ての空気を除去するように徹底的に洗浄された。ピストン平面は、廃棄物ポートに向かって位置付けられた。ピストンは、定位置から位置 $100 \mu\text{L}$ まで移動させられ、最後の方向は分注であり、最後の速度は $10 \mu\text{L}/\text{秒}$ であった。後続の運動は、圧力方法を使用してバックラッシュが測定された速度であった、 $10 \mu\text{L}/\text{秒}$ であった。

40

【0477】

天秤は、タールを塗られ、ピストンは、 $10 \mu\text{L}$ を分注され、重量の変化が記録された。天秤は、再びタールを塗られ、ピストンは、 $10 \mu\text{L}$ だけ吸引され、重量の変化が再び記録された。この手順は、バックラッシュ補償が無効および有効にされた状態で実行された。

【0478】

検査前の最後のピストン方向が分注であったため、分注ストローク後に測定された体積の変化は、バックラッシュにもかかわらず $10 \mu\text{L}$ であることが予期された。吸引方向に

50

については、体積の変化は、バックラッシュ補償が無効にされた状態では（ $10 \mu L$ - バックラッシュ）であり、有効にされた状態では $10 \mu L$ であることが予期された。

【0479】

ポンプ貯蔵液体サンプルの密度は、 $1.039 g / mL$ であると測定された。この値は、測定された重量を体積に変換するために使用された。試験用ポンプは、1_350194_008であった。検証を実行する前に、4回の試験で圧力方法を使用して、バックラッシュが測定された。結果は、[$3.3 \mu L$ 、 $3.2 \mu L$ 、 $3.1 \mu L$ 、 $3.1 \mu L$]であった。これら4つの測定に基づいて、バックラッシュは $3.2 \mu L$ であると決定された。

【0480】

以下の表11は、検査の分注および吸引ストロークの両方について分析天秤によって測定されるような体積の変化（ μL 単位）を提供する。バックラッシュが $3.2 \mu L$ であったため、吸引ストロークに対する体積の変化は、バックラッシュ補償が無効にされた状態では $6.8 \mu L$ であろうと予期された。許容測定誤差以内である、 $6.6 \mu L$ が実際に測定された。バックラッシュ補償が有効にされた状態での吸引ストロークについては、体積の変化は $10 \mu L$ であろうと予期され、実際には、同様に許容測定誤差以内であった $9.9 \mu L$ であった。

【0481】

【表11】

表11.

10

20

ファームウェアにおけるバックラッシュ補償（ μL ）	無効	有効
分注の△体積（ μL ）	9.6	9.3
吸引の△体積（ μL ）	-6.6	-9.9

この検査実行に基づいて、吸引方向での変位誤差は、-34%から-1%に向上した。したがって、バックラッシュ補正を適用するときに、正確性が向上させられた。バックラッシュ補正がないと、ポンプは、 $10 \mu l$ を吸引することが所望されるときに $6.6 \mu l$ を吸引した。バックラッシュ補正が適用されると、ポンプは、 $9.9 \mu l$ を吸引し、これは、改良である。

30

【0482】

（実施例9）ポンプ貯蔵流体

貯蔵のためにポンプを準備するために、それはポンプ貯蔵流体で洗浄される。以下の実施例は、どのようにして洗浄が達成されるかを実証する。貯蔵のためにポンプ（IVEK Linear B サイズポンプモジュール製造部品#032106-7007）を準備するための日常的手順の実施例は、作業流体（界面活性剤、アミン、塩、および緩衝成分を伴う水溶液等）を除去するように、最初にポンプの中へ空気を引き込むことである。死容積がこの実施例では約 $75 \mu L$ であるため、有意な作業流体がポンプの中にとどまる。次いで、水中の30%ジエチレングリコールから成るポンプ貯蔵流体が、残留作業流体と交換するようポンプの中へ引き込まれる。作業流体からの有意な数量の塩が、その死容積により、ポンプの内側にとどまる。動作は、ピストンとシリンドとの間の隙間の中へ十分な潤滑剤を入れるように、十分なポンプ貯蔵流体を引き込まなければならない（ $1 mL$ ）。最後に、ポンプは、ポンプ貯蔵流体を除去するように空気で洗浄される。有意量のポンプ貯蔵流体、特に、ジエチレングリコール潤滑剤が、ポンプのピストンシリンド間隙内側にとどまる。貯蔵動作のための準備は、45秒かかる。潤滑剤の数量は、30で少なくとも6ヶ月にわたってポンプを保護するために十分である。

40

【図 1 A】

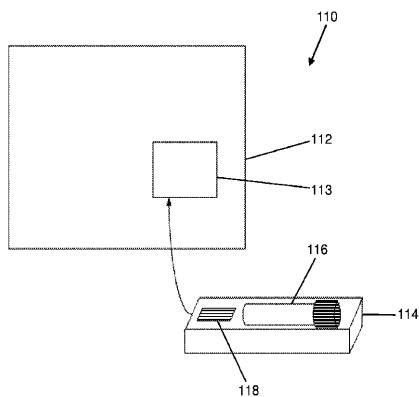


FIG. 1A

【図 1 B】

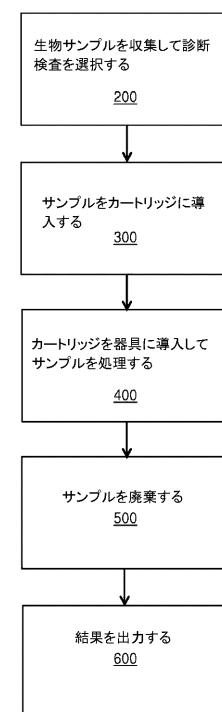


FIG. 1B

【図 2】

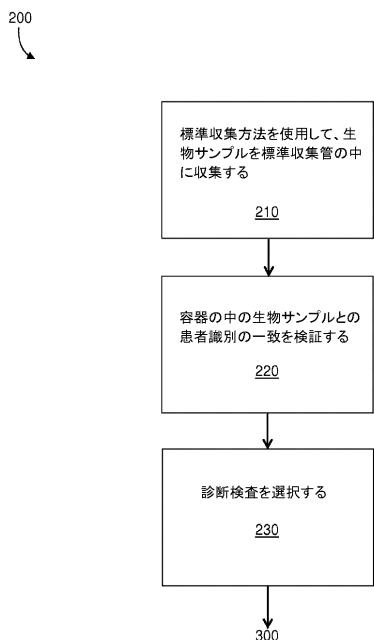


FIG. 2

【図 3】

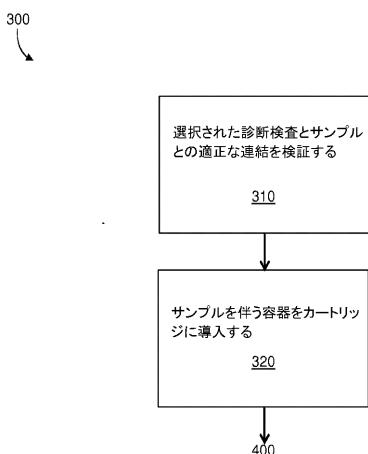


FIG. 3

【図4】

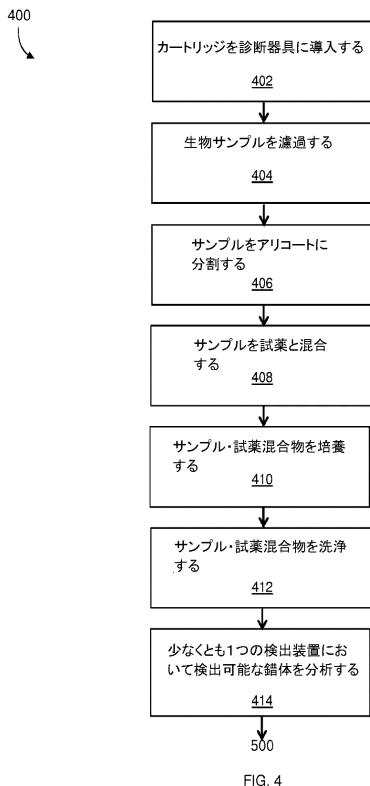


FIG. 4

【図5 A】

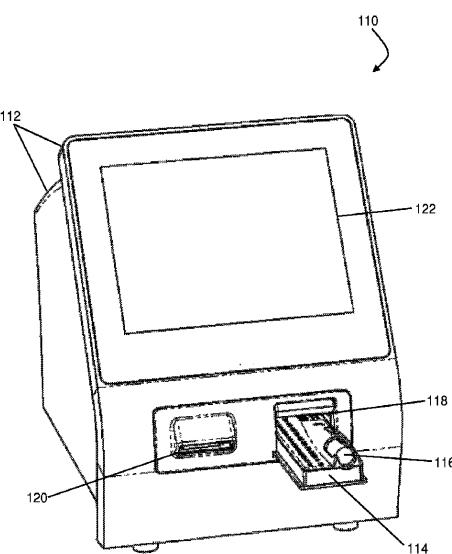


FIG. 5A

【図5 B】

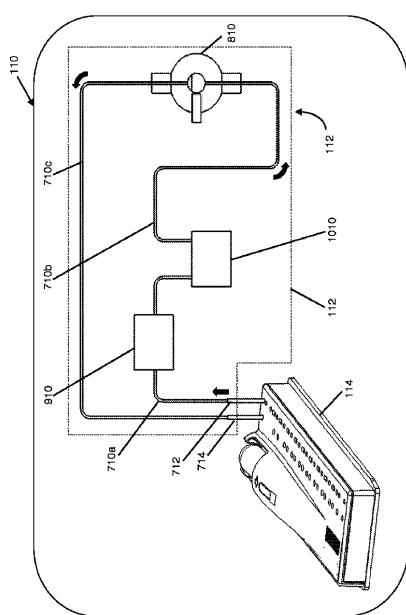


FIG. 5B

【図6】

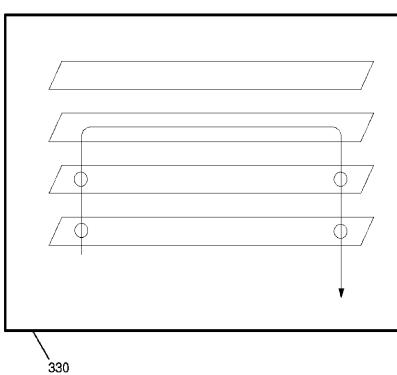


FIG. 6

【図 7】

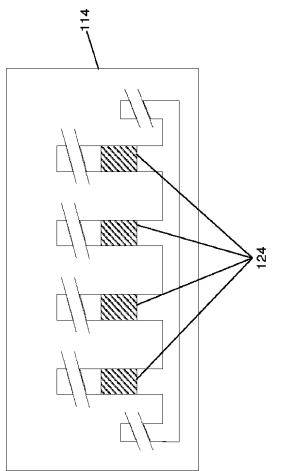


FIG. 7

【図 8 A】

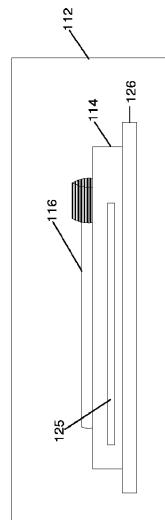


FIG. 8A

【図 8 B】

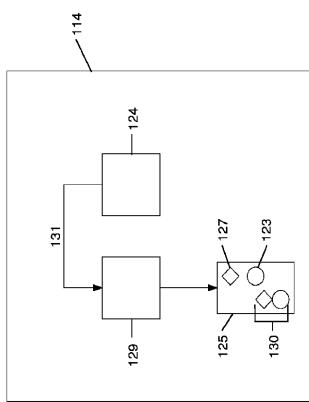


FIG. 8B

【図 9】

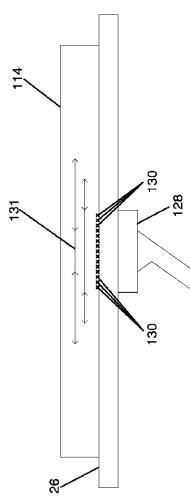


FIG. 9

【図 10】

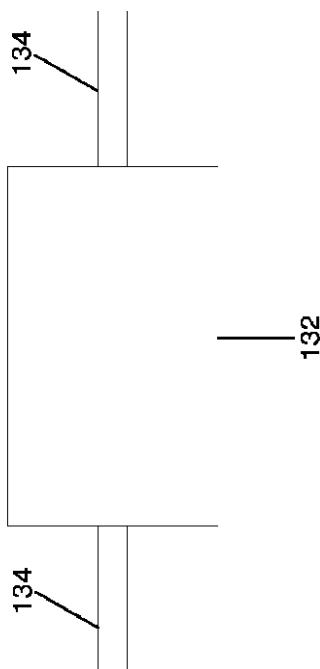


FIG. 10

【図 11】

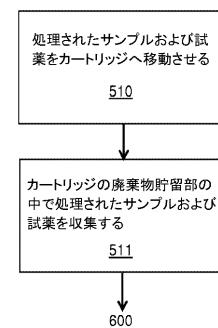


FIG. 11

【図 12】

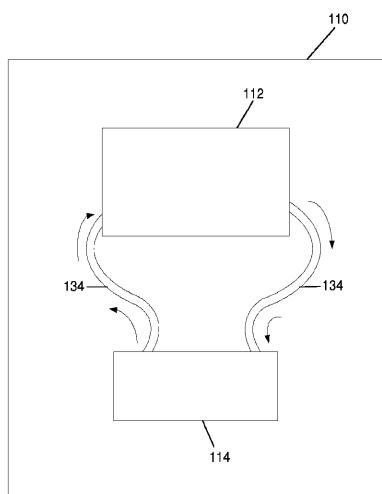


FIG. 12

【図 13】

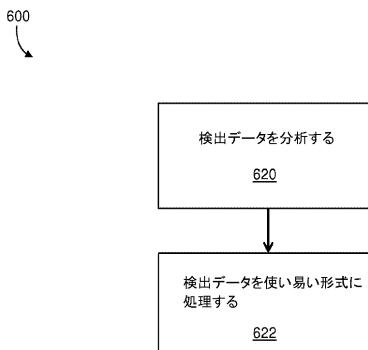


FIG. 13

【図 14 A】

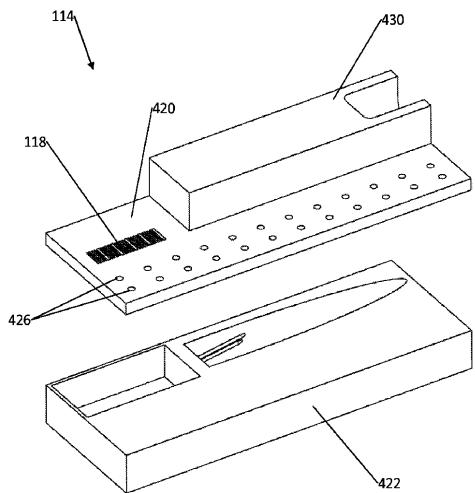


FIG. 14A

【図 14 B】

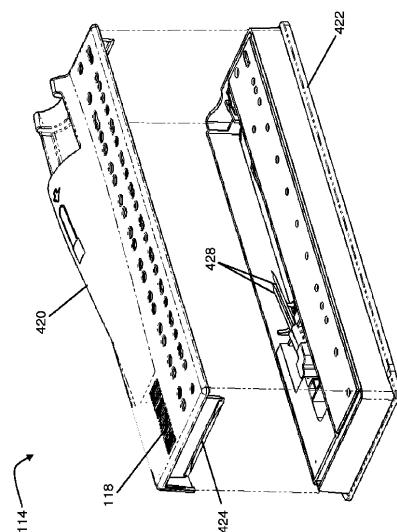


FIG. 14B

【図 15 A】

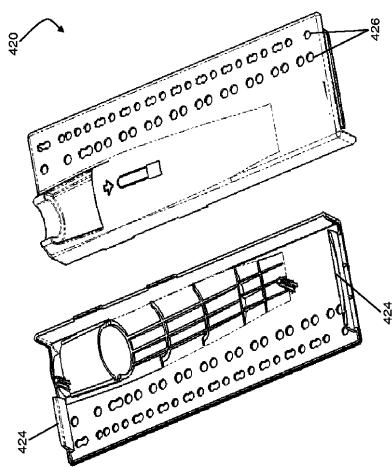


FIG. 15A

【図 15 B】

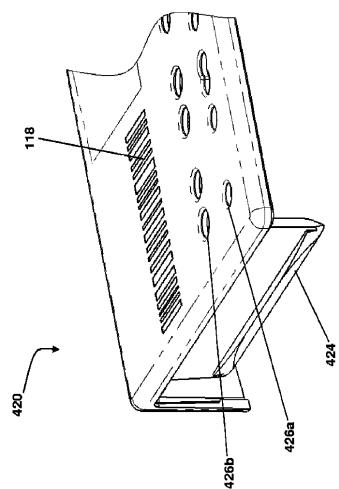


FIG. 15B

【図 16 A】

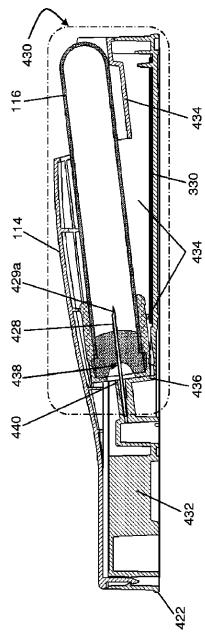


FIG. 16A

【図 16 B】

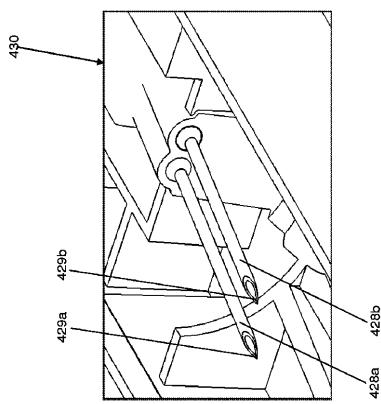


FIG. 16B

【図 17】

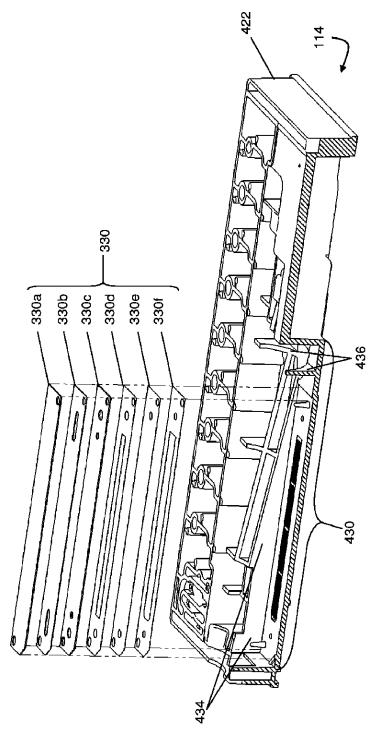


FIG. 17

【図 18】

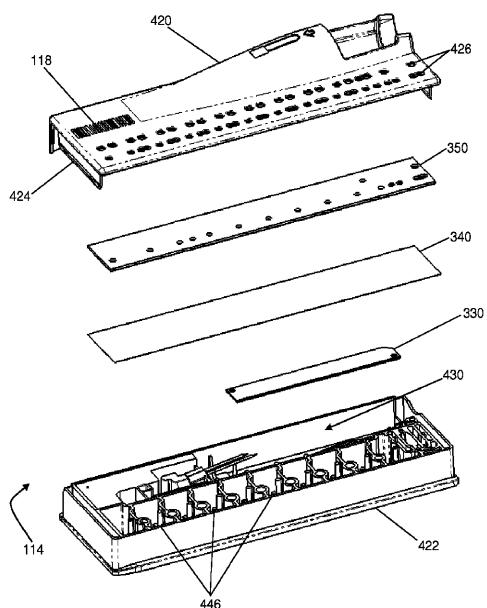


FIG. 18

【図 19 A】

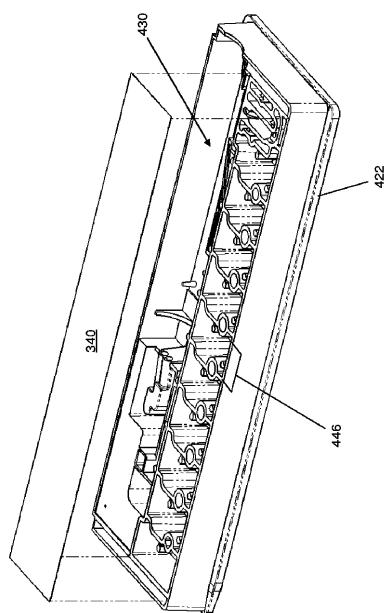


FIG. 19A

【図 19 B】

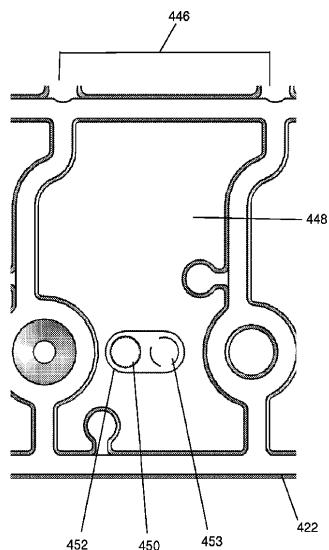


FIG. 19B

【図 20 A】

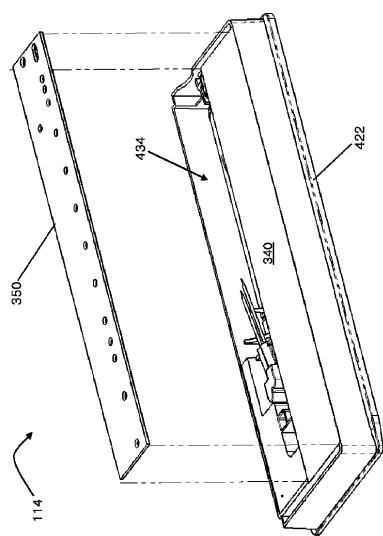


FIG. 20A

【図 20 B】

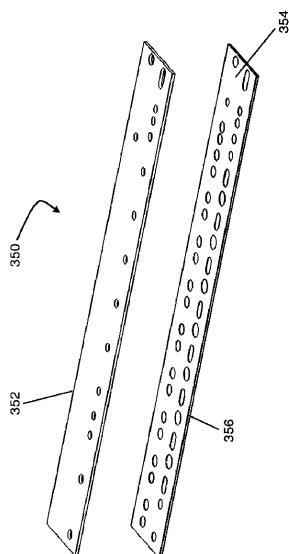


FIG. 20B

【図 2 1 A】

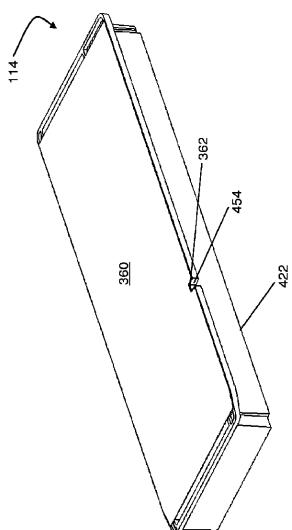


FIG. 21A

【図 2 1 B】

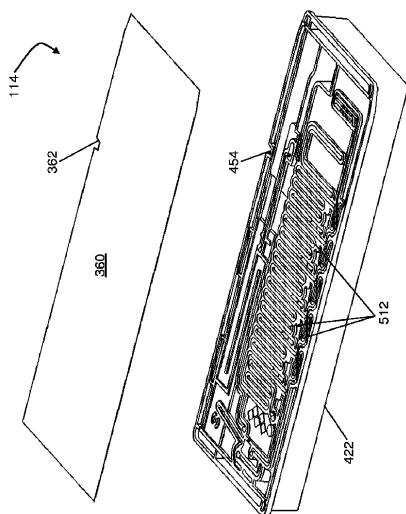


FIG. 21B

【図 2 2】

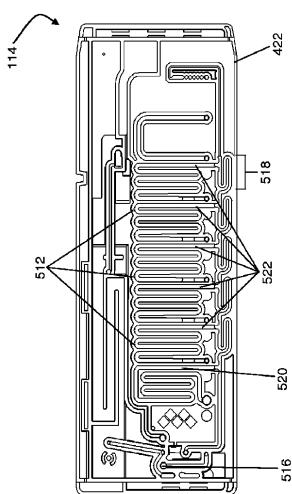


FIG. 22

【図 2 3】

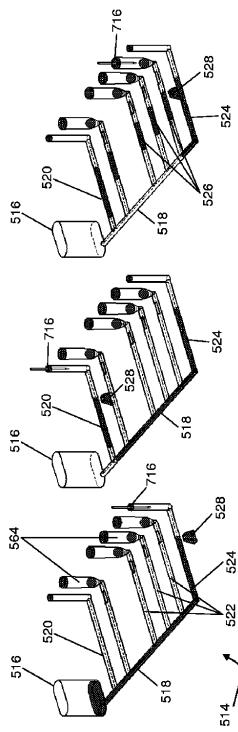
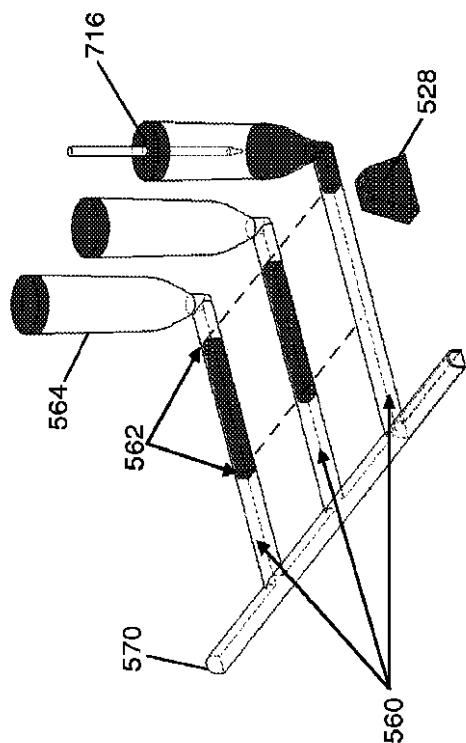


FIG. 23

【図 24A】



【図 24B】

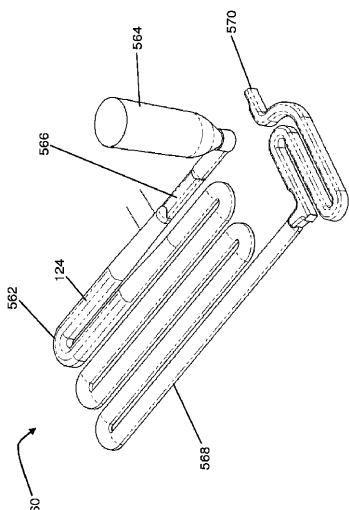


FIG. 24B

FIG. 24A

【図 24C】

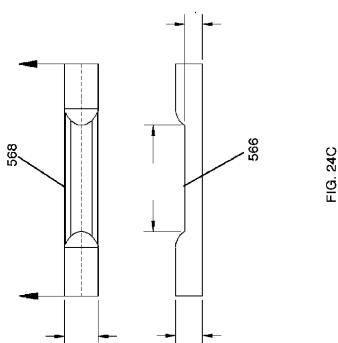


FIG. 24C

【図 26B】

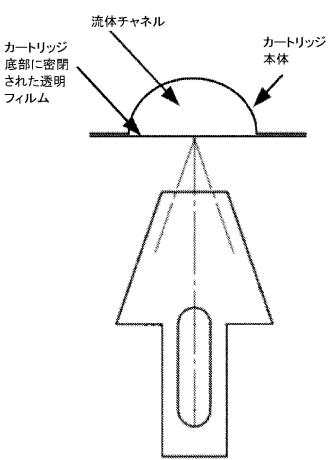


FIG. 26B

【図 26A】

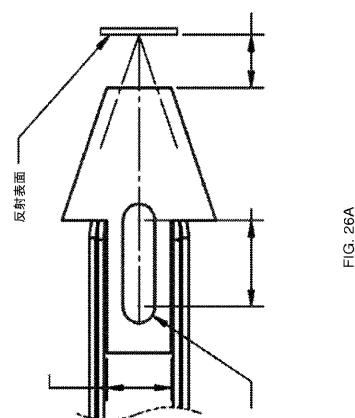


FIG. 26A

【図 28】

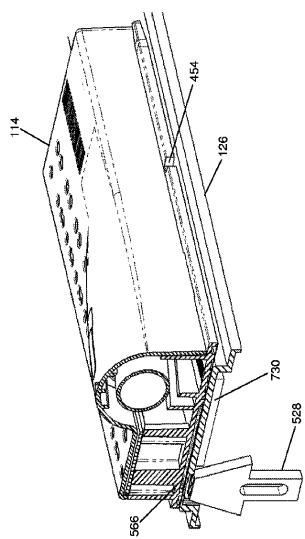


FIG. 28

【図 30A】

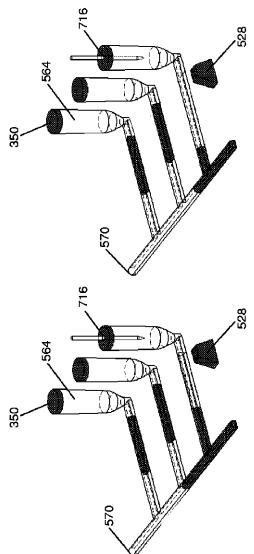


FIG. 30A

【図 30B】

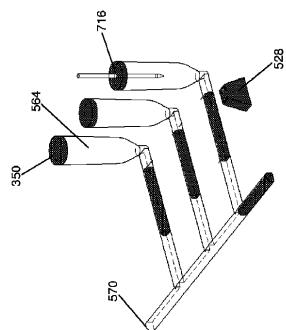


FIG. 30B

【図 30C】

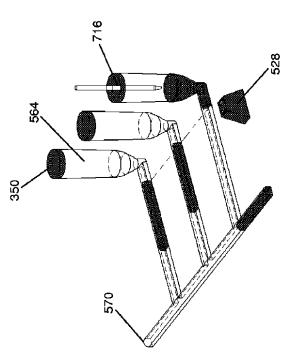


FIG. 30C

【図 31】

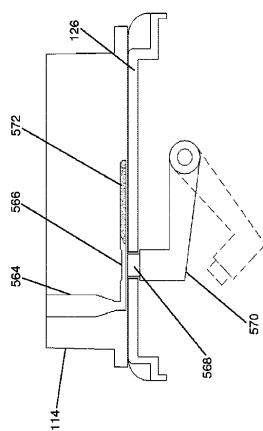


FIG. 31

【図 3 2】

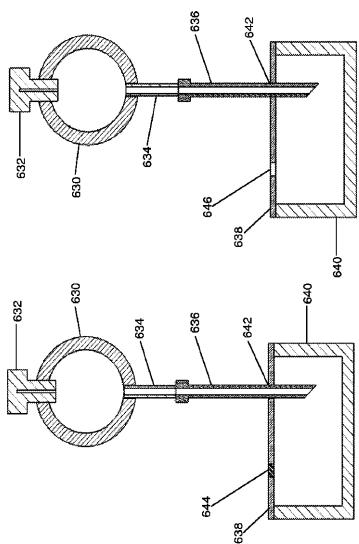


FIG. 32

【図 3 3 A】

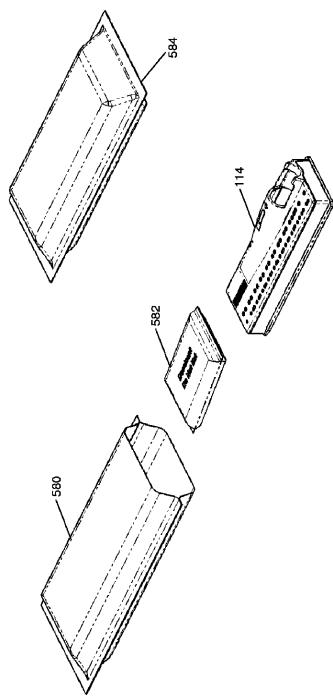


FIG. 33A

【図 3 3 B】

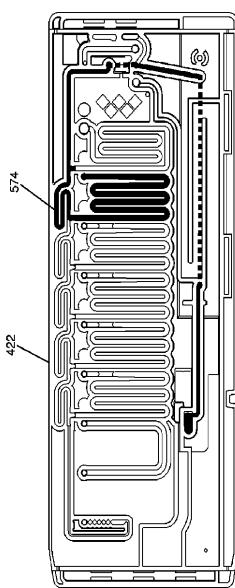


FIG. 33B

【図 3 4】

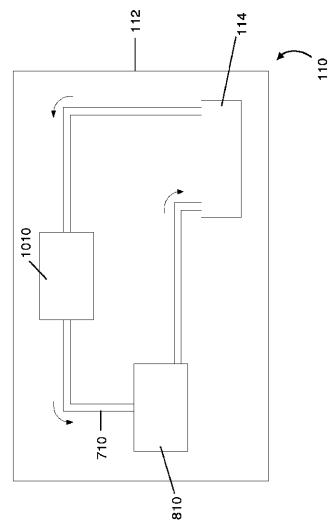
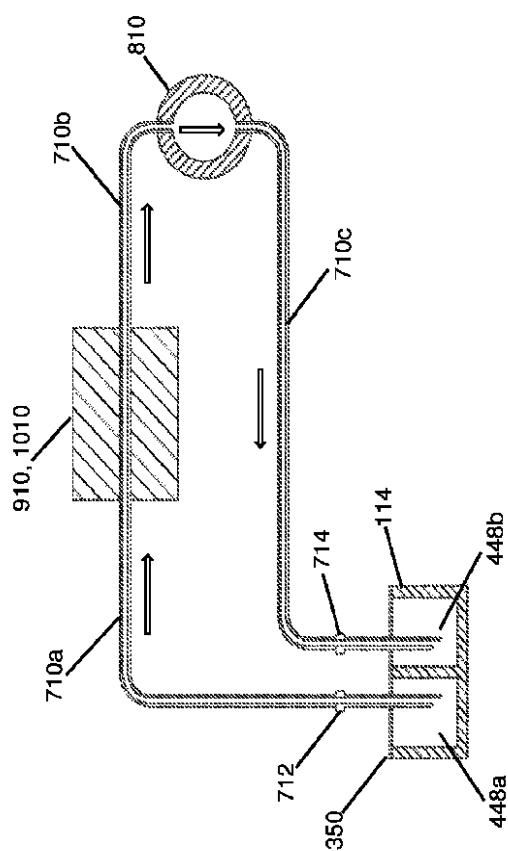


FIG. 34

【図35】



【図36】

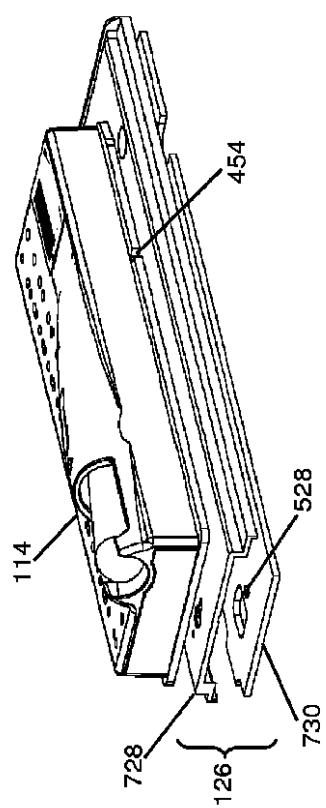


FIG. 36

【図37】

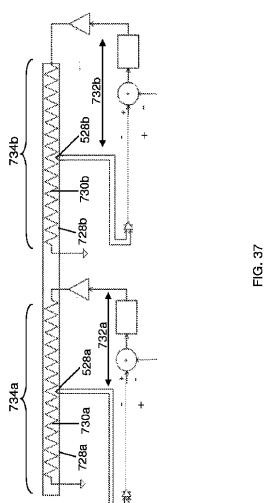


FIG. 37

【図38A】

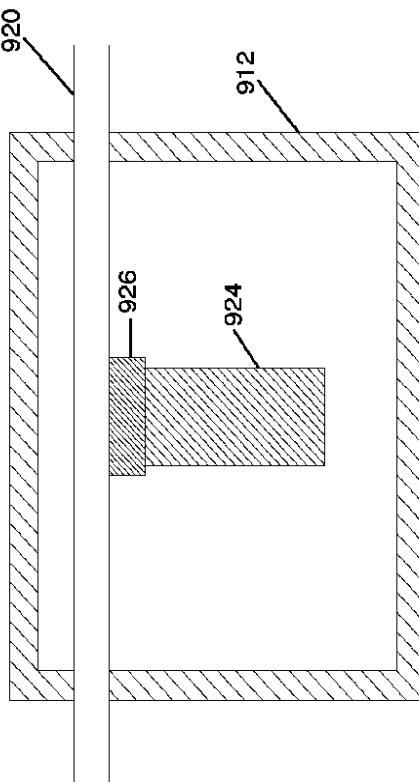


FIG. 38A

【図 3 8 B】

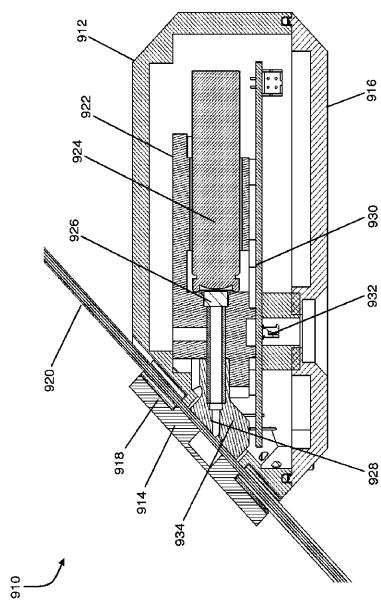


FIG. 38B

【図 3 8 C】

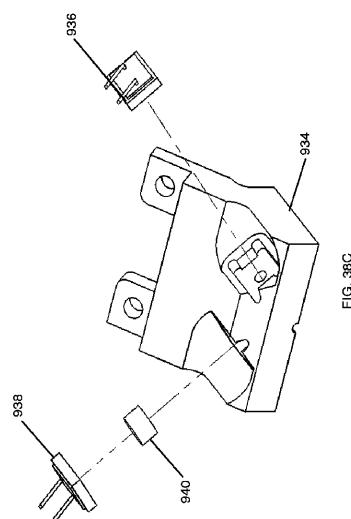


FIG. 38C

【図 3 8 D】

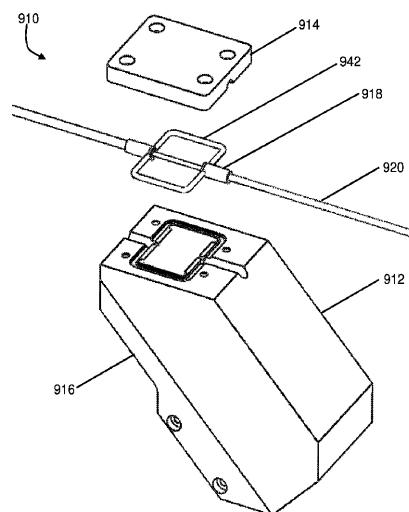


FIG. 38D

【図 3 9 A】

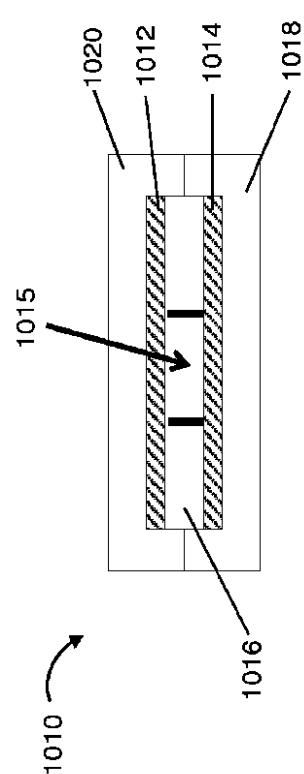


FIG. 39A

【図39B】

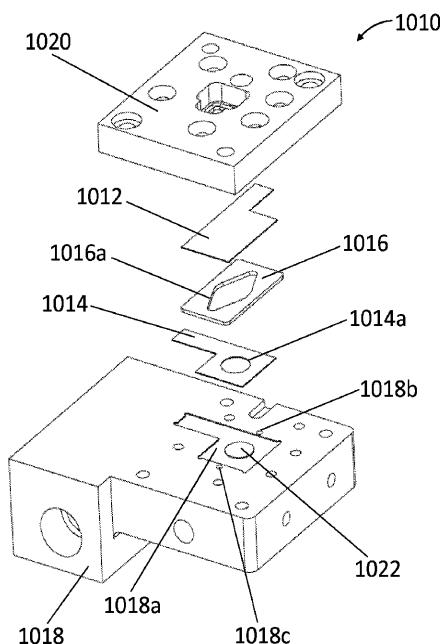


FIG. 39B

【図39C】

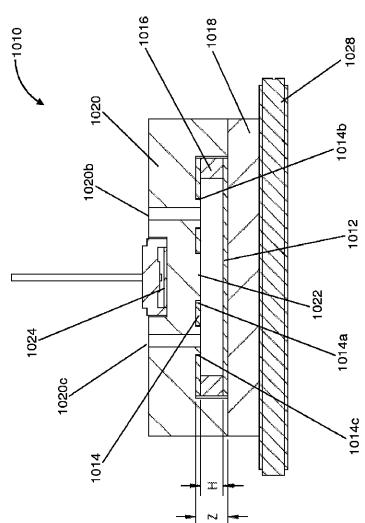


FIG. 39C

【図39D】

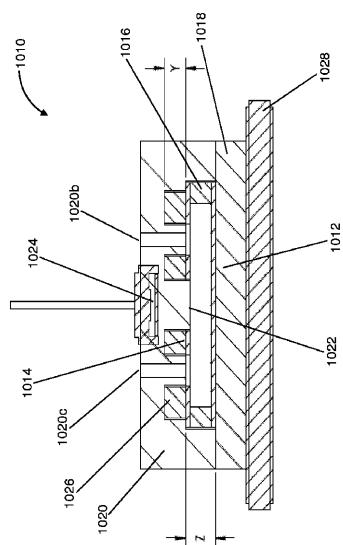


FIG. 39D

【図39E】

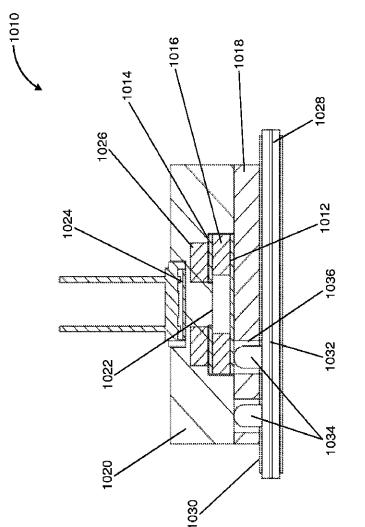


FIG. 39E

【図 39F】

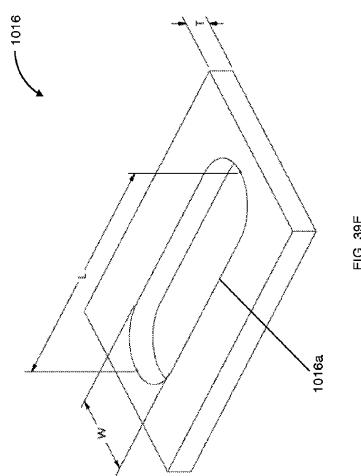


FIG. 39F

【図 40】

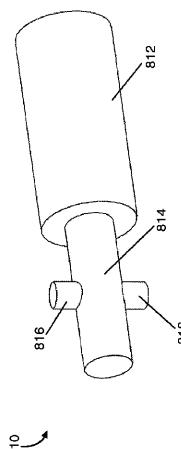


FIG. 40

【図 41B】

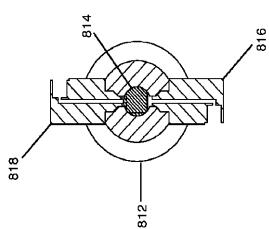


FIG. 41B

【図 42】

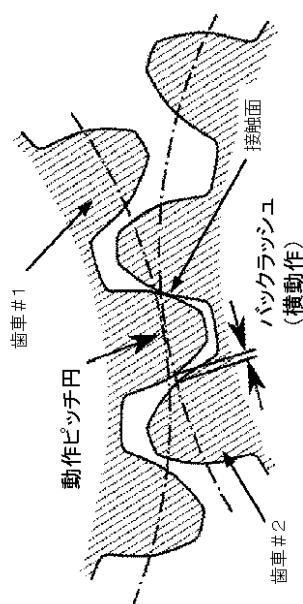


FIG. 42

【図 43A】

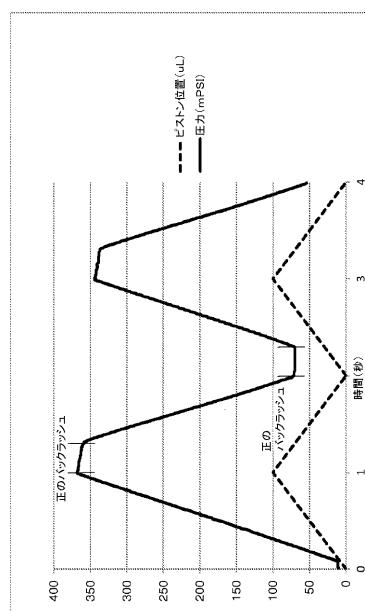


FIG. 43A

【図 4 3 B】

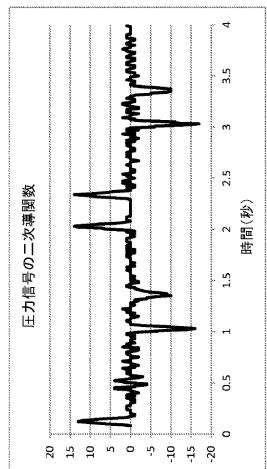


FIG. 43B

【図 4 4】

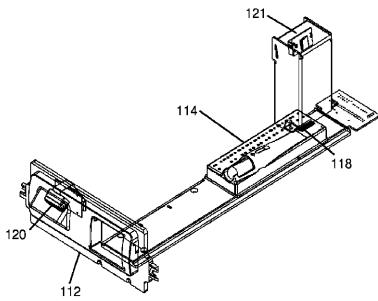
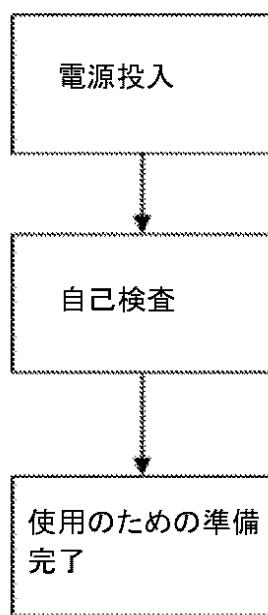


FIG. 44

【図 4 5】



【図 4 6 A】

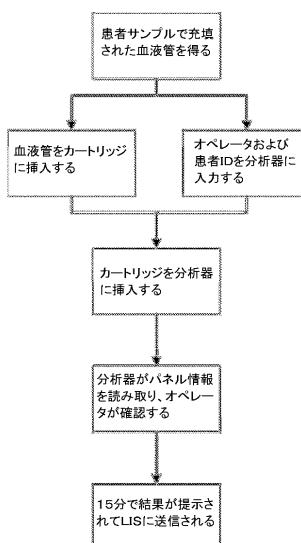


FIG. 46A

FIG. 45

【図46B】

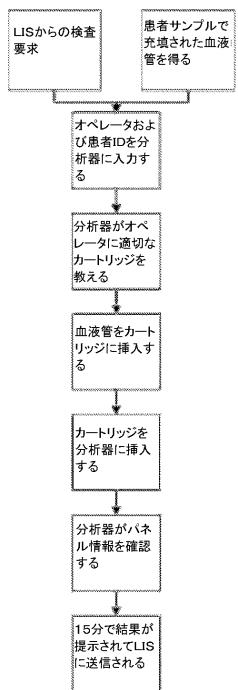


FIG. 46B

【図25】

プロセス ライン	車両記号	車両記号	混合						搬送へ移動する 量
			1	2	3	4	5	6	
3543									3
3043									1
254									1
2634									1
3543									1
12043									1
541									1
541									1
12043									1
1543									1
2634									1
2543									1
30343									1
3543									1
40343									1
3543									1
52043									1
53543									1
60343									1

FIG. 25

【図 27】

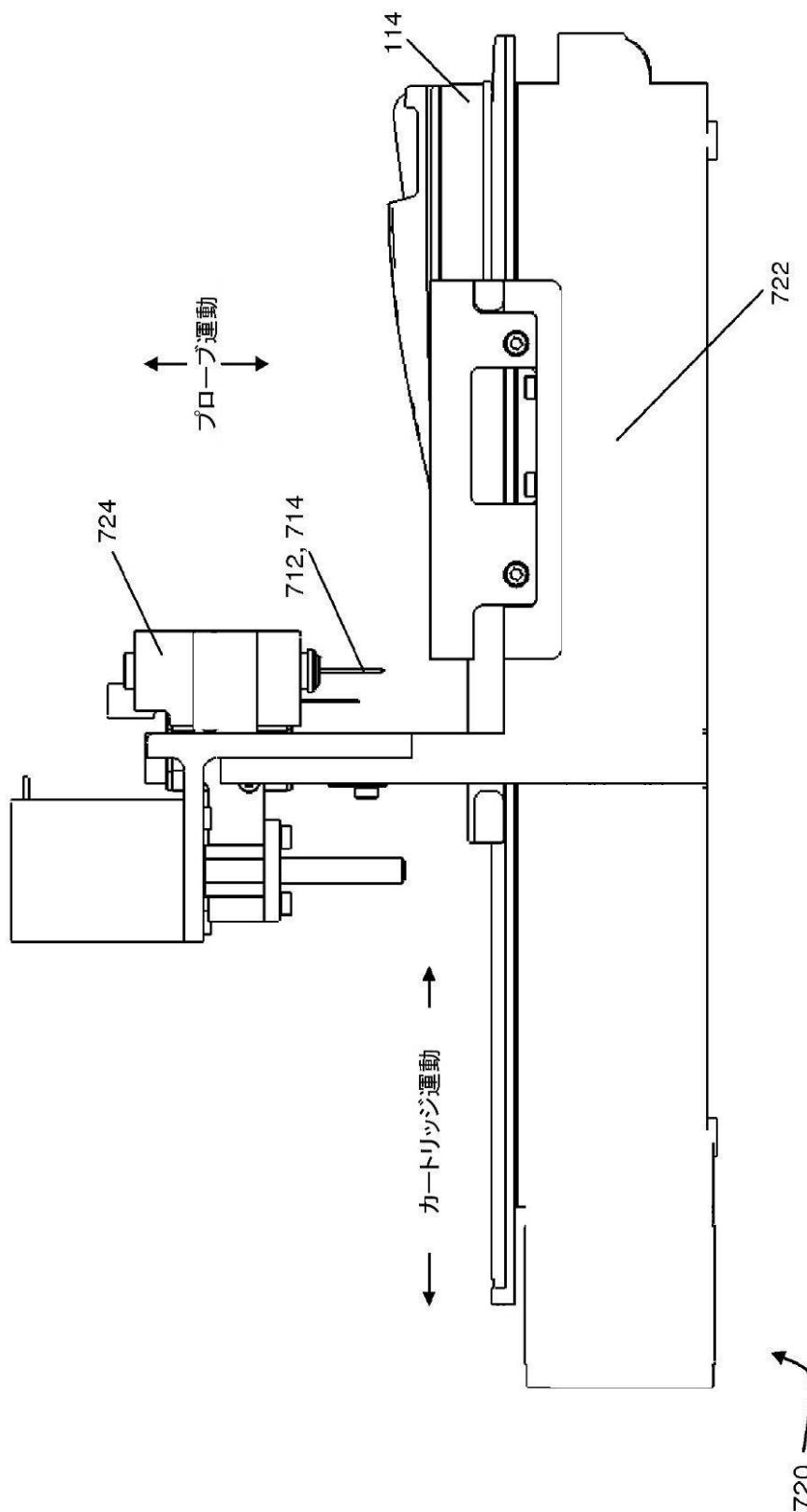


FIG. 27

【図29】

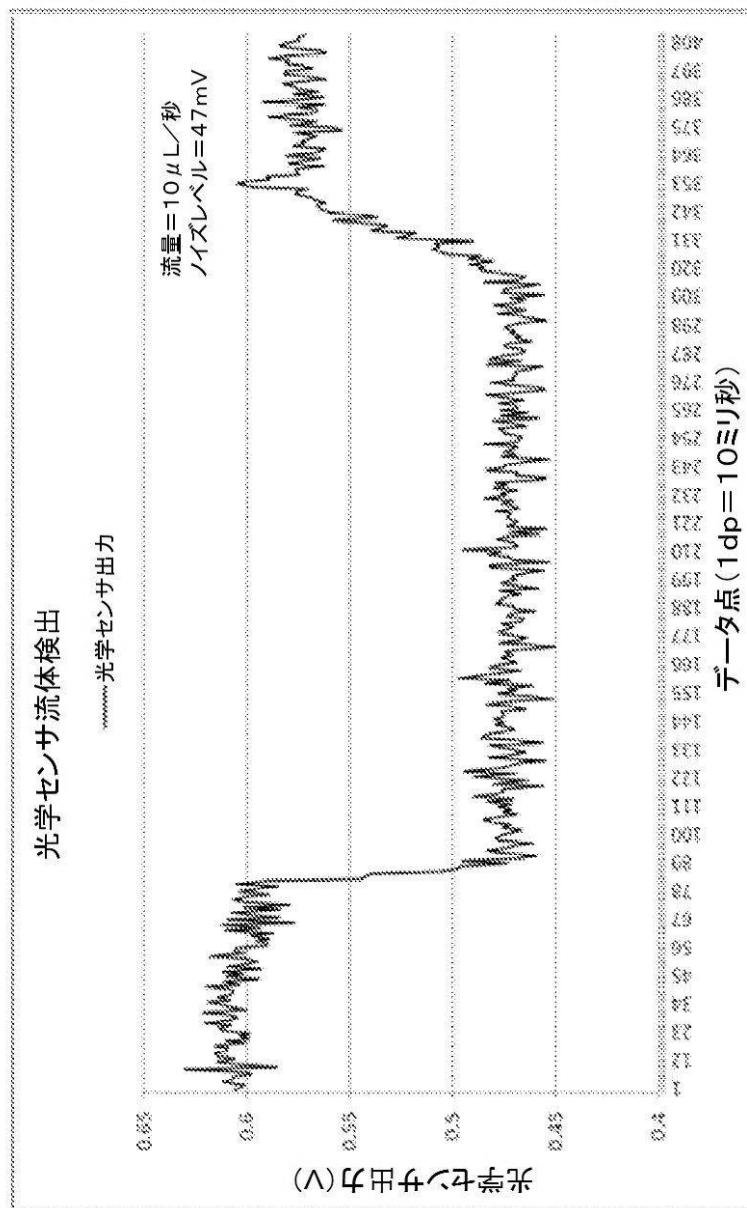


FIG. 29

【図 3 8 E】

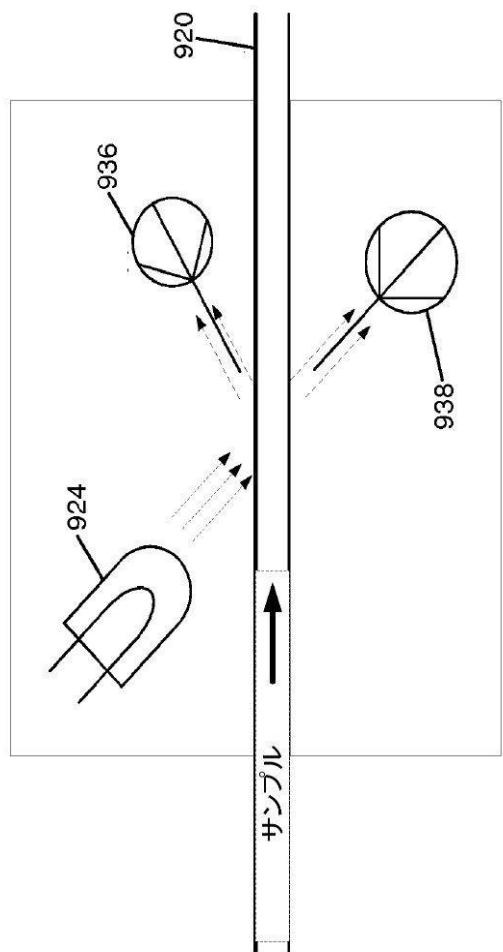


FIG. 38E

【図 41A】

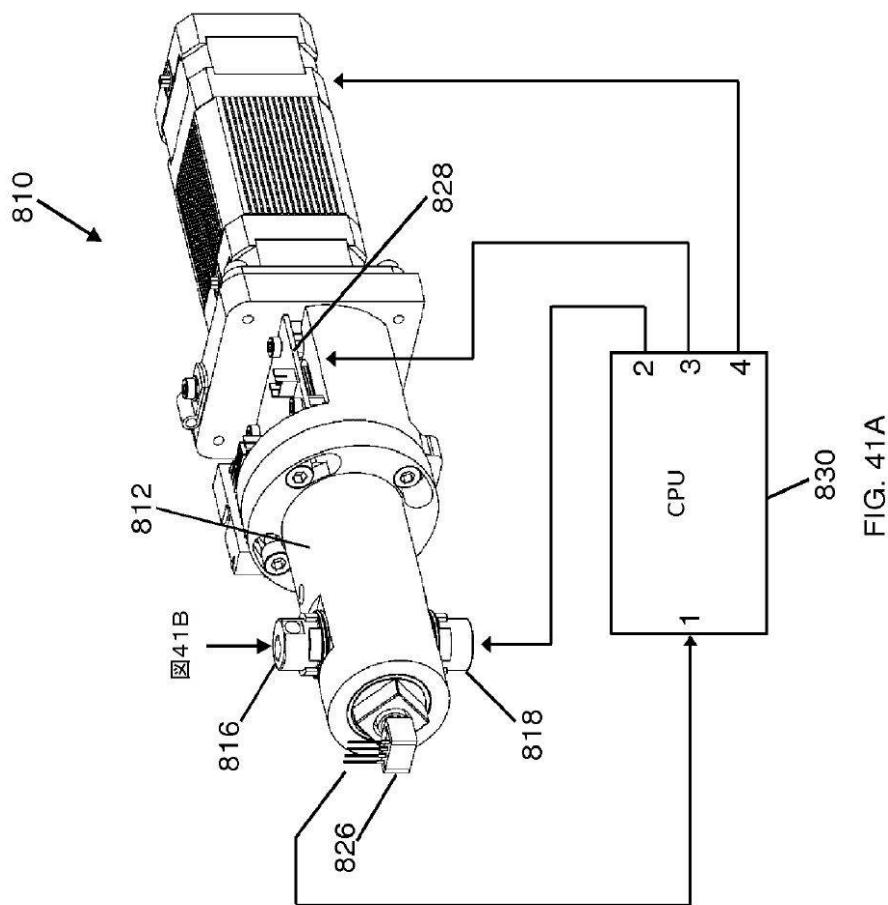


FIG. 41A

【図 41C】

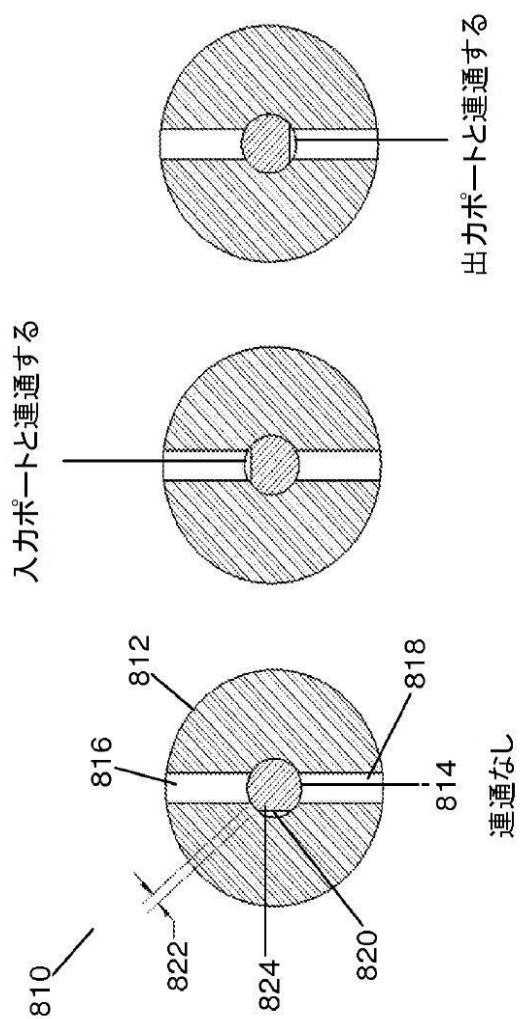


FIG. 41C

【図 47】

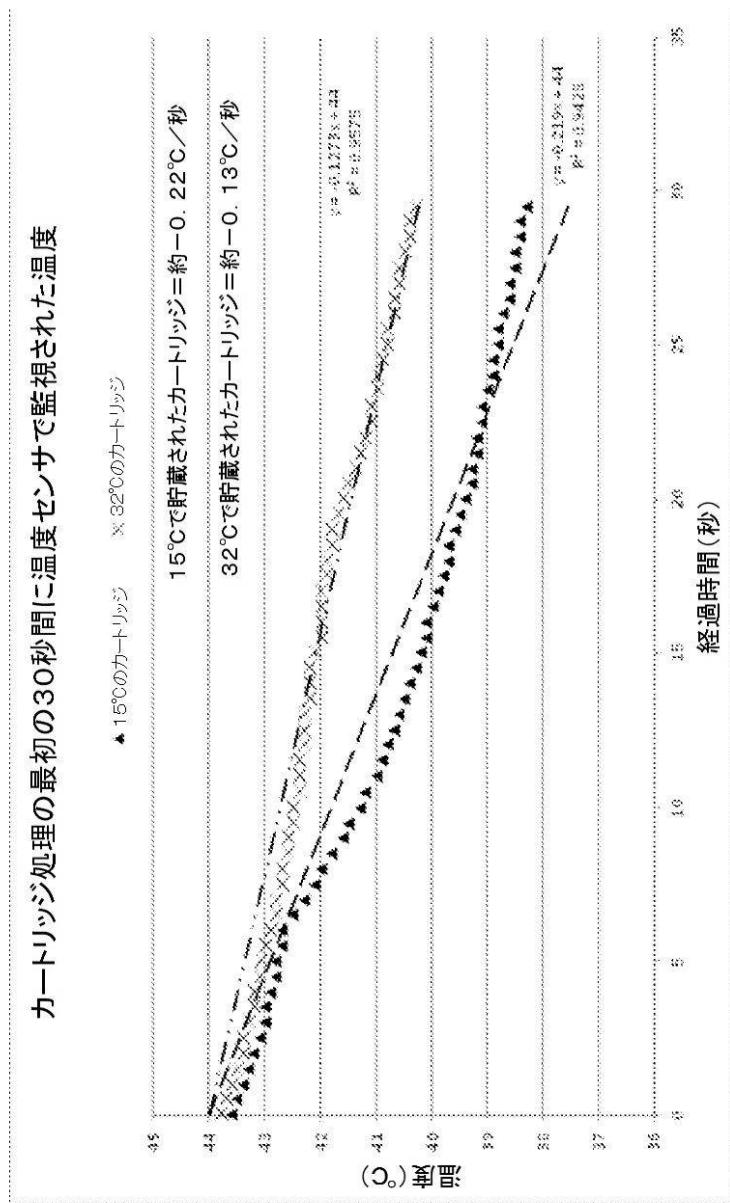


FIG. 47

【図 48】

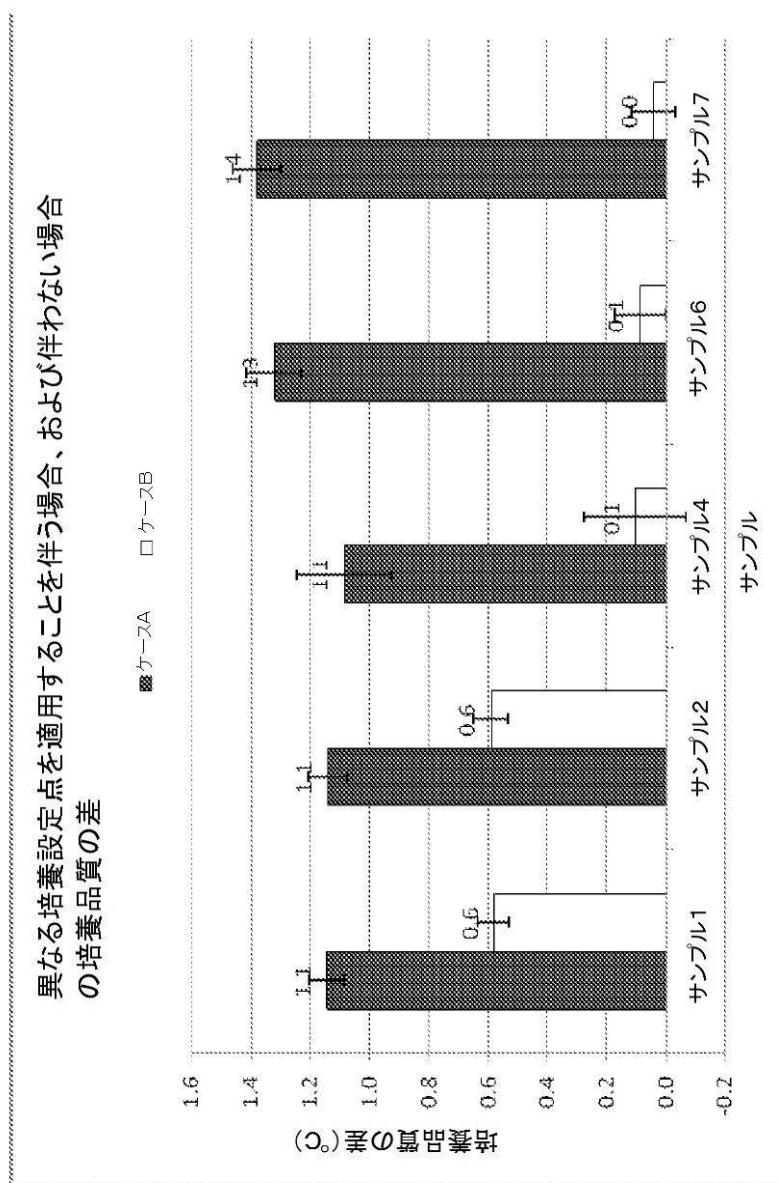


FIG. 48

【図 49】

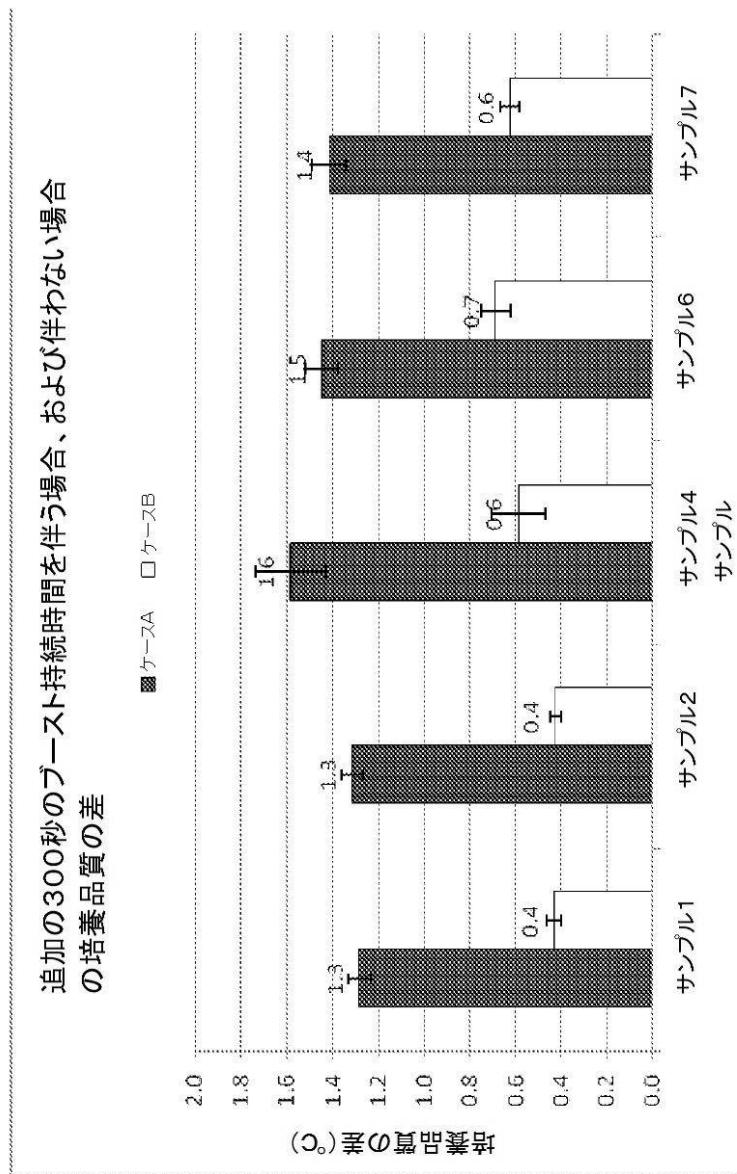


FIG. 49

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/41252
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/00 (2013.01) USPC - 600/300, 388 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61B 5/00 (2013.01) USPC: 600/300, 388		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C, B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); IP.com; Google Scholar; DialogPRO; diagnostic*, sample*, analy*, cartridge*, cassette*, ECL, electrochemilum*, singl*, one, flow*, passage*, path*, direction*, channel*, pump*, reagent*, waste*, reservoir*, storag*, filt*		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0031283 A1 (DAVIS, CQ et al.) February 8, 2007; abstract; figures 5b, 20A, 20B, 21B, 21C; paragraphs [0006]-[0007], [0009], [0011], [0027], [0109]-[0110], [0125], [0152], [0163], [0171], [0198], [0226], [0245], [0273], [0277], [0280], [0283], [0287], [0302], [0315], [0333], [0338], [0343]	1, 5-8, 15-16, 18-24, 26-28, 33-34, 40-44 — 2-4, 9-14, 25, 29-32, 75-76 — 17, 35-39
—	—	—
A	—	—
Y	US 6,656,428 B1 (CLARK, DD et al.) December 2, 2003; abstract; column 7, lines 23-32; column 13, lines 10-13, 20-65	2, 4, 9-14, 29, 31-32, 75-76 — 17, 35-39
—	—	—
A	—	—
Y	US 2012/0115213 A1 (HOFSTADLER, SA et al.) May 10, 2012; paragraphs [0008], [0057], [0063], [0093], [0289], [0362], [0469]	3-4, 9-13, 30 — 17, 35-39
—	—	—
A	—	—
Y	US 2009/0246076 A1 (KUMAR, SM et al.) October 1, 2009; abstract; figures 1A, 1B; paragraphs [0047], [0050], [0085]	25 — 17, 35-39
A	—	—
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2013 (11.12.2013)		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/41252

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following Inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-41 are directed toward a diagnostic system.

Group II: Claims 42-44 are directed toward a method of extracting blood from a sample collection tube.

Group III: Claims 45-56 are directed toward a method of metering a sample within a cartridge.

Group IV: Claims 57-70 are directed toward a desiccating system for a cartridge that has both stored liquids and dry reagents.

Continued Within the Next Supplemental Box

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-44, 75-76

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/41252

-***-Continued From Box III Above: Observations where unity of invention is lacking-***-

Group V: Claims 71-74 and 77-100 are directed toward a non-ECL, non-contact method of detecting and measuring bead recovery, if any, during the processing of a cartridge, and a diagnostic system having at least two probes.

Group VI: Claims 75-76 are directed toward a cartridge for use in a diagnostic system.

The inventions listed as Groups I-VI do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include wherein: wherein the cartridge is configured to store at least one reagent and at least one waste material on the cartridge; analyzing the detectable complex with an electrochemiluminescence (ECL) detection apparatus; and providing detection results through a user interface on the diagnostic instrument, which are not present in Groups II-VI; the special technical features of Group II include a method of extracting blood from a sample collection tube, comprising: a framework comprised of at least one structural member of a cartridge; at least two needles to establish a fluidic connection between the cartridge and sample collection tube when the at least two needles pierce a septum of the sample collection tube; wherein the framework guides the sample collection tube into position such that the sample collection tube is at an angle ranging from about less than 90 degrees to about 0 degrees from the horizontal; introducing gas into one of the two needles causing a displacement of the blood by the gas; the displaced blood flows from the sample collection tube through the second needle, which are not present in Groups I and II-VI; the special technical features of Group III include a method of metering a sample within a cartridge, comprising, drawing a first volume of plasma from the sample reservoir into a primary channel of the cartridge, wherein the primary channel is filled up to a predetermined volume detected by an optical sensor of the diagnostic instrument; emptying any remaining plasma from the sample reservoir not used to fill the primary channel into a secondary channel using an optical sensor of the diagnostic instrument to detect an air liquid boundary; drawing a second volume of plasma from the primary channel into at least one receiver channel, wherein the second volume is a predetermined volume, wherein the process is repeated until each receiver channel holds the second volume of plasma, and wherein each of the steps performed are independent of pump accuracy, which are not present in Groups I-II and IV-VI; the special technical features of Group IV include a desiccating system for a cartridge that has both stored liquids and dry reagents, storing in the cartridge at least one liquid in at least one fluid-containing compartment of the cartridge; storing in the cartridge at least one dry reagent in at least one dry reagent containing compartment; wherein the at least one fluid-containing compartment is adjacent to the at least one dry reagent-containing compartment on the cartridge, and wherein the cartridge has a pathway connecting the at least one dry reagent to a moisture-absorbent material; sealing a cartridge in an airtight package with a moisture-absorbent material, wherein the moisture-absorbent material out-competes the at least one dry reagent for water absorption that diffuses from the liquid through a wall of the at least one fluid-containing compartment, which are not present in Groups I-III and V-VI; the special technical features of Group V include a non-ECL, non-contact method of detecting and measuring bead recovery, if any, during the processing of a cartridge; and a fluorescence based, non-interfering method of measuring ECL bead recovery, if any, after assay construction on a clinical diagnostic instrument, comprising: illuminating with a light source a processed sample flowing through a fluidic pathway; wherein the sample contains fluorescent and non-fluorescent beads; or wherein the sample contains fluorescent beads and ECL beads; and the laser light source is a laser with a specific wavelength; detecting with a first photodiode a transmitted laser light originating from the tubing assembly carrying the fluorescent beads; detecting with a second photodiode a reflected laser-induced fluorescent light emitted by the fluorescent beads travelling through the tubing assembly; converting the transmitted laser light and the reflected laser-induced fluorescent light into measurable electrical signals; processing the electrical signals to calculate an internal standard which is directly related to the amount of fluorescent beads traveling through the tubing assembly; and comparing a magnitude of signal to a predicted magnitude based on a known amount of fluorescent and non-fluorescent beads within the sample; a non-electrochemiluminescence (ECL) detection system; and a diagnostic instrument comprising at least two probes; which are not present in Groups I-IV and VI; the special technical features of Group VI include a cartridge for use in a diagnostic system, comprising: a body and a cover, wherein the body and the cover mate together; a filtration module in fluidic communication with the sample collection tube; at least one reagent handling station formed from the body; a multi-layer fluidic seal to establish a liquid and air-tight seal of the at least one reagent handling station and to establish a fluidic connection with at least one probe of a diagnostic instrument in the diagnostic system; and at least one fluidic channel formed from the body and sealed by a bottom seal, wherein the bottom seal defines in part the volume of the fluidic channels, which are not present in Groups I-V.

The common technical features of Groups I-VI are a diagnostic system, comprising: a cartridge comprising at least one needle; at least one reservoir; at least one fluidic seal; and at least one fluidic channel of a fluidic pathway, wherein the cartridge is configured to store at least one reagent on the cartridge; and a diagnostic instrument comprising the fluidic pathway; an electrochemiluminescence (ECL) detection system; and a pump, wherein the fluidic pathway begins and ends in the cartridge and has a substantially single direction of flow in a pathway fluidically connecting the diagnostic instrument and the cartridge.

These common technical features are disclosed by US 2007/0031283 A1 to Davis, et al. (hereinafter 'Davis'). Davis discloses a diagnostic system (devices for performing tests to detect the presence of an analyte; abstract), comprising a cartridge comprising at least one needle (cartridge with a needle 506; figure 5b; paragraph [0027]); at least one reservoir (assay cartridge has a liquid reagent storage zone; paragraph [0011]); at least one fluidic seal (needle-pierceable membrane; paragraph [0006]); and at least one fluidic channel (fluidic channels; paragraph [0315]) of a fluidic pathway (cartridge has fluidic passageway through which sample can be introduced; paragraph [0226]), wherein the cartridge is configured to store at least one reagent on the cartridge (assay cartridge has a liquid reagent storage zone; paragraph [0011]); and a diagnostic instrument (testing apparatus that detects the analyte of interest; paragraph [0006]) comprising the fluidic pathway (sample can be introduced into the measurement zone via a fluidic passageway; paragraph [0226]); an electrochemiluminescence (ECL) detection system (apparatus analyzes sample for binding reactions using electrochemiluminescence; paragraph [0125]); and a pump (pump is part of the fluidic architecture and is connected via the pathways; paragraphs [0109], [0110], [0283]), wherein the fluidic pathway begins and ends in the cartridge (fluid passageway runs through cartridge base, beginning at valve 2003 and moving clockwise to outlet valves 2005, 2008; figure 21C) and has a substantially single direction of flow (fluid passageway runs moves only clockwise from inlet valve 2003 to outlet valves 2005, 2008; figure 21C) in a pathway fluidically connecting the diagnostic instrument and the cartridge (placement of cartridge in instrument allows flow through outlet valve 2008 and into incubation zone for analysis; paragraphs [0277], [0280]).

Since the common technical features are previously disclosed by Davis, these common features are not special and so Groups I-VI lack unity.

フロントページの続き

(31) 優先権主張番号 61/647,272

(32) 優先日 平成24年5月15日(2012.5.15)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 クック, リチャード アラン

アメリカ合衆国 メリーランド 20855, ダーウッド, テニーソン テラス 6912

(72) 発明者 チョー, サン

アメリカ合衆国 メリーランド 20850, ロックビル, ロイヤル クレセント 811

(72) 発明者 デイビス, チャールズ クエンティン

アメリカ合衆国 メリーランド 21704, フレデリック, バイロン サークル 3621

(72) 発明者 ドーシー, ケビン イー.

アメリカ合衆国 メリーランド 20875-1211, ジャーマンタウン, ピーオー ボックス 1211

(72) 発明者 ハーレー, ジェイソン チャールズ

アメリカ合衆国 メリーランド 20877, ゲイザーズバーグ, キャンボーン コート 8237

(72) 発明者 リランド, ジョナサン

アメリカ合衆国 メリーランド 20879, ゲイザーズバーグ, パイン コーン コート 19508

(72) 発明者 マティキャン, ローバ クリカー

アメリカ合衆国 メリーランド 20854, ポトマック, フォールズ チャペル ウェイ 9220

(72) 発明者 オッテン, スジェフ

アメリカ合衆国 メリーランド 20879, ゲイザーズバーグ, マッティングリー テラス 20011

(72) 発明者 ピーターマン, ジェフリー ハワード

アメリカ合衆国 メリーランド 20904, シルバー スプリング, キャッスル クリフ プレイス 1505

(72) 発明者 トマス, ブライアン ビー.

アメリカ合衆国 メリーランド 21701, フレデリック, アイランド コープ ブールバード 2617

F ターム(参考) 2G054 AA07 AB02 AB05 BB02 BB10 BB13 EA01 EA03 EB01 FA02

FA19 FA32 FA33 FA36 GA01 GA03 GA05 JA01

2G058 BA07 BB02 BB09 BB28 CA02 CC08 EA03 EA08 FA07 GA06

HA01