(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2015-522151
(P2015-522151A)
(43)公表日　平成27年8月3日(2015.8.3)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 35/08	***(2006.01)***	G01N	35/08	A	2G058
G01N 21/01	***(2006.01)***	G01N	21/01	Z	2G059
G01N 21/41	***(2006.01)***	G01N	21/41	101	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 34 頁）

(21)出願番号　特願2015-519235 (P2015-519235)
(86)(22)出願日　平成25年7月5日 (2013.7.5)
(85)翻訳文提出日　平成26年12月18日 (2014.12.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2013/064290
(87)国際公開番号　WO2014/009286
(87)国際公開日　平成26年1月16日 (2014.1.16)
(31)優先権主張番号　1053/12
(32)優先日　平成24年7月7日 (2012.7.7)
(33)優先権主張国　スイス(CH)

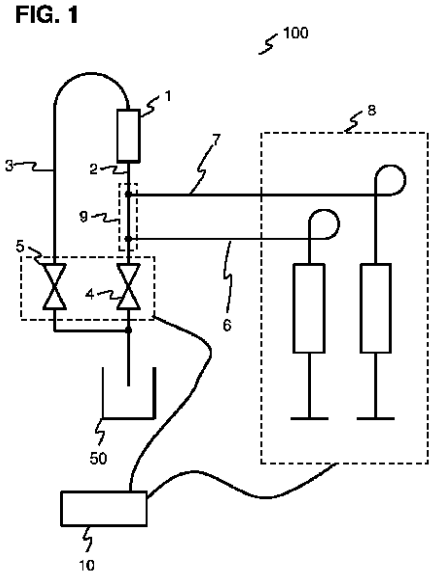
(71)出願人　514323235
クレオプティクス・アーゲー
ＣＲＥＯＰＴＩＸ　ＡＧ
スイス国、ツェーハー－８８２０　ヴェーデンスヴィル、アインジードラーシュトラーセ　３４
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100116528
弁理士　三宅　俊男
(74)代理人　100146031
弁理士　柴田　明夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生化学センサーのためのフロー導管システム

(57)【要約】
生化学センシングに好適なフロー導管システム（１００、２００ａ、２００ｂ）であって、フロー導管システム（１００、２００ａ、２００ｂ）は、生化学センシングのための一以上のセンシング領域を含む第一のフローセル導管（１）と、第一のセレクターバルブ（４）と、第一のフローセル導管（１）と第一のセレクターバルブ（４）とを流体的に接続する第一の流入／流出導管（２）と、第一の端部および第二の端部を有する第一の注入導管（６）と、第一の端部および第二の端部を有する第二の注入導管（７）と、第一および第二の注入導管（６、７）の各々の第二の端部と流体的に接続し、これにより流体を第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に選択的に注入できる流体注入手段（８）と、を含み、第一の注入導管（６）がその第一の端部においてバルブレス接合部（９）によって第一の流入／流出導管（２）と流体的に接続し、第二の注入導管（６）がその第一の端部においてバルブレス接合部（９）によって第一の流入／流出導管（２）と流体的に接続する。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
生化学センシングに好適なフロー導管システム（１００、２００ａ、２００ｂ）であって、
生化学センシングのための一以上のセンシング領域を含む第一のフローセル導管（１）と、
第一のセレクターバルブ（４）と、
前記第一のフローセル導管（１）と前記第一のセレクターバルブ（４）とを流体的に接続する第一の流入／流出導管（２）と、
第一の端部および第二の端部を有する第一の注入導管（６）と、
第一の端部および第二の端部を有する第二の注入導管（７）と、
前記第一および第二の注入導管（６、７）の各々の前記第二の端部と流体的に接続し、これにより流体を前記第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に選択的に注入できる流体注入手段（８）と、を含み、
前記第一の注入導管（６）が、その第一の端部において前記バルブレス接合部（９）によって前記第一の流入／流出導管（２）と流体的に接続し、前記第二の注入導管（７）が、その第一の端部において前記バルブレス接合部（９）によって前記第一の流入／流出導管（２）と流体的に接続する、
フロー導管システム。
【請求項２】
前記第一の注入導管（６）および前記第二の注入導管（７）が、各々、バルブレスであり、前記第一のフローセル導管（１）とバルブレス接合部（９）との間の前記第一の流入／流出導管（２）の部分がバルブレスである、
請求項１に記載のフロー導管システム。
【請求項３】
前記流体注入手段（８）が、前記流体注入手段（８）から前記第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に注入される流体の容積を制御できる手段を含む、
請求項１または２に記載のフロー導管システム。
【請求項４】
前記流体注入手段（８）が、前記流体注入手段（８）から前記第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に注入される流体の速度を制御できる手段を含む、
請求項１～３の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項５】
前記第一のフローセル導管（１）とバルブレス接合部（９）との間の前記第一の流入／流出導管（２）の容積が、１０マイクロリットル未満である、
請求項１～４の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項６】
前記流体注入手段（８）を制御することによって、前記流体注入手段（８）から前記第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に注入される流体の容積、および前記流体注入手段（８）から前記第一および／または第二の注入導管（６、７）の中に注入される流体の速度を自動的に制御するための制御ユニット（１０）をさらに含む、
請求項１～５の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項７】
生化学センシングのための一以上のセンシング領域を含む、前記第一のフローセル導管（１）と流体的に接続する第二のフローセル導管（１’）をさらに含む、
請求項１～６の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項８】
前記第二のフローセル導管（１’）と流体的に接続する第二の流入／流出導管（３）と、前記第二のセレクターバルブ（５）と、をさらに含み、前記第二の流入／流出導管（３）が前記第二のフローセル導管（１’）と前記第二のセレクターバルブ（５）とを流体的

に接続する、
請求項７に記載のフロー導管システム。
【請求項９】
第一の端部および第二の端部を有する第三の注入導管（６’）と、
第一の端部および第二の端部を有する第四の注入導管（７’）と、をさらに含み、
前記流体注入手段（８）が前記第三および第四の注入導管（６’、７’）の各々の前記第二の端部とさらに流体的に接続し、これにより前記流体注入手段（８）が、流体を前記第三および／または第四の注入導管（６’、７’）の中に選択的に注入でき、
前記第三の注入導管（６’）が、その第一の端部においてバルブレス接合部（９’）によって前記第二の流入／流出導管（３）と流体的に接続し、前記第四の注入導管（７’）が、その第一の端部においてバルブレス接合部（９’）によって前記第二の流入／流出導管（３）と流体的に接続する、
請求項７または８に記載のフロー導管システム。
【請求項１０】
前記バルブレス接合部（９、９’）が三方向導管コネクタまたは四方向導管コネクタによって規定される、
請求項１～９の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項１１】
前記バルブレス接合部（９、９’）が四つのＴ状もしくはＹ状の導管コネクタ、またはＨ状の導管コネクタによって規定される、
請求項１～１０の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項１２】
前記バルブレス接合部（９、９’）および前記第一のフローセル導管（１）が、すべて単一カートリッジ（３０）に提供され、
単一カートリッジ（３０）が、固定された部分およびフレキシブルカンチレバー（３１）を含み、
前記フレキシブルカンチレバーが一つの端部において前記固定された部分に取り付けられ、前記固定された部分に対して運動するように屈曲できる自由端部を有し、
前記バルブレス接合部（９、９’）および第一のフローセル導管（１）が前記フレキシブルカンチレバー（３１）に提供され、
前記単一カートリッジが、前記単一カートリッジを前記フロー導管システムに取り外し可能に取り付け可能にするように構成された接続手段を含み、
これにより前記バルブレス接合部（９、９’）および前記第一のフローセル導管（１）を、前記フロー導管システムから選択的に除去できる、
請求項１～１１の何れか一項に記載のフロー導管システム。
【請求項１３】
請求項１に記載の前記フロー導管システムを使用した、生化学センシングを実行するための方法であって、以下の工程を含む方法、すなわち、
（ａ）前記フロー導管システム（１００、２００ａ、２００ｂ）を緩衝流体で満たす工程と、
（ｂ）前記第一のセレクターバルブ（４）を開く工程と、
（ｃ）前記注入手段（８）を使用して、検出される分子を含有する試料流体を前記第一の注入導管（６）の中に注入する工程と、
（ｄ）緩衝流体を使用して、前記試料流体の流れを前記第一の注入導管（６）から前記第一の流入／流出導管（２）の中に制限する工程と、
（ｅ）前記前記注入手段（８）を使用して、前記緩衝流体を前記第二の注入導管（７）の中に注入し、緩衝流体を前記第二の注入導管（７）に沿って前記第一の流入／流出導管（２）の中に流し、そして前記第一のセレクターバルブ（４）を通して流す工程と、
（ｆ）前記注入手段（８）に前記緩衝流体の注入を停止させる工程と、
（ｇ）前記第一のセレクターバルブ（４）を閉じる工程と、

（ｈ）前記注入手段（８）を使用して、検出される分子を含有するより多くの前記試料流体を前記第一の注入導管（６）の中に注入し、これにより前記試料流体を、前記第一のフローセル導管（１）を通すように流す工程と
（ｉ）前記第一のフローセル導管（１）を使用して、前記第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を検出する工程と、
を含む、
方法。
【請求項１４】
請求項７に記載の前記フロー導管システムを使用した、生化学センシングを実行するための方法であって、以下の工程を含む方法、すなわち、
（ａ）請求項１３の方法の工程（ａ）～（ｈ）を実行する工程と、
（ｂ）試料が前記第一のフローセル導管（１）を通り流れるときの、前記試料における背景変動をセンシングする工程と、
（ｃ）前記試料における背景変動を表す、前記第一のフローセル導管（１）からの信号を出力する工程と、
（ｄ）前記試料を前記第二のフローセル導管（１’）を通るように流す工程と、
（ｆ）前記試料が前記第二のフローセル導管（１’）を通り流れるときの、前記第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量をセンシングする工程と、
（ｇ）前記第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を表す、前記第二のフローセル導管（１’）からの信号を出力する工程と、
（ｆ）前記第二のフローセル導管（１’）に出力された信号から、前記第一のフローセル導管（１）によって出力された信号を減じる工程と、
を含む、
方法。
【請求項１５】
請求項９の前記フロー導管システムを使用した、生化学センシングを実行するための方法であって、以下の工程を含む方法、すなわち、
（ａ）前記フロー導管システム（１００、２００ａ、２００ｂ）を緩衝流体で満たす工程と、
（ｂ）前記第一のセレクターバルブ（４）を開く工程と、
（ｃ）前記注入手段（８）を使用して、検出される分子を含有する試料流体を、前記第一のフローセル導管（１）に最も近接して位置する前記第一のバルブレス接合部によって、その前記第一の端部が前記第一の流入／流出導管（２）に接続された前記注入導管（６、７）の中に注入する工程と、
（ｄ）前記緩衝流体を使用して、前記注入導管（６、７）からの前記試料流体の流れを前記第一の流入／流出導管（２）の中に制限する工程と、
（ｅ）前記注入手段（８）を使用して、前記緩衝流体を前記第三または第四の注入導管（６’、７’）のいずれかの中に注入し、前記緩衝流体を前記第二の流入／流出導管（３）に沿って流し、そして前記第二のフローセル導管（１’）を通し、前記第一のフローセル導管（１）を通し、前記セレクターバルブ（４）を通して流す工程と、
（ｆ）前記注入手段（８）に前記緩衝流体の注入を停止させる工程と、
（ｇ）前記第一のセレクターバルブ（４）を閉じる工程と、
（ｈ）前記注入手段（８）を使用して、検出される分子を含有するより多くの前記試料流体を、工程（ｃ）で使用した前記注入導管（６、７）の中に注入し、これにより前記試料流体を、前記第一のフローセル導管（１）に最も近接して位置する前記バルブレス接合部を介して前記第一のフローセル導管（１）の中に流す工程と、
（ｉ）前記第一のフローセル導管（１）を使用して、前記第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を検出する工程と、
を含む、

方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、高感度、広い測定範囲、高い読み取り速度、簡単な装置操作、低い保守要求、および製造公差に関する高いロバスト性を持ち、特に集積光導波路、フローチャンバおよび読み取り装置からなり、例として、薬理学または診断学において使用を見出されるような、それらの用途が（生）化学的センサーユニットに関わるラベルフリー光センサーの分野に関する。
【０００２】
背景技術
分子間相互作用[molecular interactions]の測定のためのセンシング装置[sensing devices]（生化学センサー[biochemical sensors]）は、二つのカテゴリー、つまり、ラベルフリーセンサー[label-free sensors]とマーカー[marker]を使用して機能するセンサーとに分けることができる。これらのセンサーは、ライフサイエンスの分野において一般的に公知であり、主に生体または生化学分子の相互作用[interactions]の特性化に使用される。これらの特性化[characterizations]は、通例、二つ以上の異なる種類の試料分子[sample molecules]を一連の時間、互いに物理的接触させ、その後、例として、試料分子が分子錯体[molecular complex]を形成するように結合したかどうかを測定することを伴う。これらの分子結合の反応速度[kinetics]（速度[speed]）および親和性[affinity]（強度[strength]）は、多くの場合、これらの特性化手順の間に測定される二つの主なパラメータである。
【０００３】
生化学センサーは、他の用途、例えば、二つの分子の間の選択的な高い親和性結合[affinity binding]を使用することによる分子検出[molecular detection]または濃度[concentration]測定にも使用される。生化学センサーの主な用途には、創薬[drag discovery]の分野、たとえば、見込みのある薬と薬剤標的との間の結合親和性[binding affinity]および反応速度を測定することによる薬剤候補の選択がある。分子検出または濃度測定を伴う重要な用途には、診断学の分野、例として、血液もしくは尿検査、病原体の探索、またはアレルギーの分析がある。他の用途は、例として、例えば、プロセス制御、食品または環境の分野がある。
【０００４】
マーカーを使用したセンシング方法は、マーカー、通常、蛍光性、吸収性または放射性分子を、検出される標的分子[target molecule]に化学的に付着することによって機能する。この場合には、標的分子の存在および濃度は、マーカーの存在および濃度を測定することによって間接的に測定される。マーカーベースの方法はライフサイエンスの分野の至るところで広く使用されるが、マーカーが標的分子の結合親和性または反応速度を変えること、およびマーカーの付着に時間を消費することがあるという主な不都合を有する。
【０００５】
マーカーベースの方法と比較して、ラベルフリーセンシング方法は、任意のマーカーを標的分子に付着させることなく機能し、標的分子の存在を直接に測定する。それ故に、標的分子の結合がマーカーの存在による影響を受けないという利点を有する。これは、小さな標的分子の結合特性[binding characteristics]が、マーカーをそれに付着することによって簡単に阻害されるであろうため、例として、創薬の分野において小さな活性分子[active molecules]の対応する薬剤標的[drag target]への結合（例えば、アスピリンとＣＯＸ－２酵素）を観察するために重要である。別の利点には、マーカー付着工程が省略されるため、測定に必須の費用および時間の減少の見込がある。マーカーを用いないセンシング方法に対する要求には、数ある中でも、高感度があり、これによりわずかな量の標的分子、最小の相互作用、または最小の標的分子も検出でき、そして高い読み取り速度があり、これにより高速（生）化学的結合または反応を必須の高分解度で追跡することができ

、そしてセンサープラットホームの多くの測定領域またはサブユニットの大規模な並列読み取りの可能性があり、後者は主にハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）のために製薬産業において使用されるマイクロタイタープレートのフォーマットにおけるものであり、数百または数千に至るまでのプロセスの並列読み取りを可能にし、そして広い測定範囲があり、これにより異なる信号振幅を持つ異なるプロセスを同時に検出でき、そして測定点あたりの低い費用があり、そして簡単な装置操作およびユーザーインターフェースがあり、そして低い保守費用がある。

【０００６】

ラベルフリーセンシングのための方法は、表面プラズモン共鳴[surface plasmon resonance]（ＳＰＲ）もしくは導波路[waveguides]に基づく光学的方法[optical methods]、もしくは表面弾性波[surface-acoustic waves]（ＳＡＷ）に基づく方法、熱的方法[thermal methods]、または電気化学的方法[electro-chemical method]を含むが、これらに限定されない。光学的方法は、生化学分子が水溶液とは異なる屈折率[refractive index]を示す原理に基づく。センサー表面における屈折率の変化は、分子のセンサー表面それ自体とのまたは表面に付着した別の分子との相互作用のいずれかに起因する、表面における分子の追加[addition]または控除[subtraction]の結果生じる。ＳＰＲの場合には表面プラズモンをサポートする金属層を、導波路センサーの場合には光導波路モードをサポートする光導波路を、共振素子として使用することで、局所の屈折率変化を適切な照明および検出スキームを使用して検査[probed]でき、この変化は、分子結合事象[molecular binding event]を検出するためにリアルタイムで記録される。この状況において、これらの変化はセンサー信号に対応する。表面弾性波および電気化学的方法は、屈折率差ではなく質量[mass]または誘電率差[permittivity differences]が物理的[physically]に測定されることを除いて同様の様式で機能する。

【０００７】

これに関連して、多くのラベルフリーセンシング技術またはラベルフリー測定もしくはラベルフリー分析検査は、一以上の「リガンド[ligands]」（例えば、抗体[antibodies]または薬剤標的[drag targets]）のセンシング表面（すなわち、センサー信号を出力する検出スキーム[detection scheme]によって読み取るように適応された、センサーチップにおける感作された表面[sensitized surface]）における固体サポート[solid support]への付着[attaching]（固定化[immobilizing]）を伴う。センシング表面を含有するフロー導管[fluid conduit]は、一般的にフローセル[flow cell]または流体チャンバ[fluidic chamber]と名付けられ、調査される他の分子（分析対象物[analyte]）を含有する流体をリガンドと接触させることを可能にする。それによって、調査される分子（分析対象物）は、センシング表面上の固体サポートにおける固定化リガンド[immobilized ligands]と相互作用[interact]し、その結果生ずる結合が測定[measured]および特性評価[characterized]される。通常、特性評価[characterization]は、反応速度親和性[kinetic affinity]測定[measurement]として実行され、リガンドと調査される分子（分析対象物）との間の分子間相互作用の結合[binding]（結合[association]）および分離[separation]（解離[dissociation]）相[phases]が、結合を特徴づける濃度依存[concentration-dependent]の時定数[time constants]に関する反応速度の結合および解離の速度[rates]を導き出す[extract]ために観測される。代表的な反応速度の測定手順は、最初に、表面結合リガンド[surface-bound ligand]を中性緩衝溶液[neutral buffer solution]に接触させて、結合のないベースセンサー信号（「参照用データ[baseline]」）を確立することと、続いて、表面結合リガンドを分析対象物または試料に結合させて、結合反応[binding reaction]の結合相[association phase]を観測できるよう、表面結合リガンドを実際の分析対象物または試料（例えば、抗原）を含有する流体に接触させ、場合により、続いて、分析対象物をフローセルから除去することによって、表面結合リガンドを再び中性緩衝溶液に接触させて、分析対象物または試料の解離相を観測することからなる。換言すると、分析対象物の濃度は、結合相[association phase]を特性評価するために段階的に増大され、解離相[dissociation phase]を特性評価するために再び段階的に低減される。

【０００８】
通常、測定時間中、センサー信号は終始記録され、その結果、センサー信号曲線[sensor signal curves]またはセンサーグラム[sensorsgrams]が作成される。通常、モデルをセンサー信号曲線に合わせることによって、さらに分析できる。
【０００９】
分析対象物の濃度が結合反応それ自体の時定数よりも遅く増大する場合には、リガンドと分析対象物との間の迅速な反応が観測できないことが直感的に理解される。それ故に、反応速度親和性測定に関するラベルフリー装置に対する重要な要求は、センサーにおける（すなわち、フローセル[flow cell]の内部の）流体、例えば、緩衝溶液および分析対象物試料の急速な移行[rapid fluid transition]または交換[fluid exchange]であり、これにより濃度増大および低減が、観察対象である結合反応の時定数よりも遥かに高速に起こる。これは、流体システムの時定数によって限定されずに、試料と表面結合分子との間の高速の反応速度反応を測定するために重要である。換言すると、センサーにおける分析対象物を含有する流体の濃度は、所与の瞬間において、最低限の時間（移行時間と呼ぶことが多い）において０％から１００％に増大すべきである。また、緩衝溶液と分析対象物または試料を含有する流体との間の有意な混合がないこと、換言すると、分析対象物または試料が希釈されていないことも必須である。そうでない場合、その後のフローセルの内部の試料または分析対象物の濃度が初期の試料または分析対象物の濃度に対応しないこととなる。一般的に、濃度は分析において重要なパラメータであるため、分析の結果は、この希釈によって歪められるであろう。さらに、分析対象物または試料を含有する流体が測定前にセンシング表面に触れるべきではない。センシング表面の一部に分析対象物または試料が事前に組み込まれることとなり、（結合反応の一部が実際の測定よりも前に起こり、異なる初期条件を提供することによって）測定される反応速度および実際の測定中の分子付着の合計量を変えてしまうことがあるためである。
【００１０】
国際公開公報第０２３６４８５号は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）に基づくバイオセンサーのためのバルブシステムを記述している。システムは、センサー表面に近接して固定された液体処理ブロックに一体化されたマイクロバルブを利用して、流体間の高速切り替え時間を達成した。システムの重大な不都合は、マイクロ流体システムが複雑であり、したがって、主にマイクロ流体のバルブの一体化に起因して高価となることである。また、流体のブロックの内側の導管およびバルブが目詰まりを起こしやすく、かつ容易に交換できないことである。さらに、精巧なセンサー表面がチップの挿入に先立って露出し、粉塵の付着または不慮の接触に対して保護されない。
【００１１】
国際公開公報第００５７１９２号は、バイオセンサーのための可逆的フローシステムを記述しており、これにはフローセルに接近して位置する一体化バルブは必要ない。しかしながら、このシステムでは、バルブとフローセルとの間の死容積が、第一の流体、例えば、緩衝溶液と、第二の流体、例えば、試料溶液との間の混入がなく急速な流体移行に対する重要な障害となる。さらに、二つの流れの流れ方向は同一ではなく、このことは、緩衝および試料溶液のための流体パラメータが、特にセンシングおよび参照表面が直列に接続される高感度測定においてはできるだけ一致すべきであるため、実験結果の分析に対する障害となる。また、小さな断面の導管を持つ流体システムは、それが機器の一体化された一部であるため、容易に交換できず、精巧なチップセンシング表面が保護されない。
【００１２】
国際公開公報第０３／０６９３１７号および欧州特許第１　２１４　５８０号は、調整不良に対して高度に敏感であり、したがって、光導波路の入射光線に関する位置調整および出力検出器の位置調整に相当な努力が要求される干渉計測センサーシステムを記述している。また、マイクロ流体チャンバの正確な温度制御および精密な位置決めに関する多大な努力が、センサー信号を劣化させないために必要となる。さらに、このシステムでは、バルブとフローセルとの間の死容積が、第一の流体、例えば、緩衝溶液と、第二の流体、

例えば、試料溶液との間の混入がなく急速な流体移行に対する重要な障害となる。

【００１３】

国際公開公報第２００８１１００２６号は、高感度、広い測定範囲、高い読み取り速度、および製造公差に関する高いロバスト性を持つセンサーを記述している。ＳＰＲまたは導波路変換器に基づく従来の生化学センサーとは対照的に、センサーは、位置および角度の両方の調整不良に対して非常に寛容である。

【００１４】

発明の概要

それ故に、本発明の目的は、とりわけ初めに言及した種類の（生）化学的測定に使用でき、高速流体移行、高感度、広い測定範囲、高い読み取り速度、測定点あたりの低い費用、簡単な装置操作、低い保守要求、および製造公差に関する高いロバスト性を提供するセンサー装置を作り出すことにある。

【００１５】

このタスクは、関連するカートリッジに加えて、フロー導管システムおよび関連する生化学センサー装置によって、そして対応する、独立した特許請求の範囲の性質を使用してセンサー装置を機能させる方法によって実行される。

【００１６】

伝統的に、国際公開公報第００５７１９２号に言及されるように、高速流体移行は、フローセルと、フローセル（センサー）内の流体交換を制御する能動切り替えバルブとの間の容積を最小化することによってのみ達成できる。これに関連して、この容積は、「死容積」と呼ぶことが多い。中性緩衝溶液から測定される試料または検体への切り替えでは、この試料流体は、最初に中性緩衝溶液によって満たされた死容積を通って移動する必要がある。その時間の間に、試料流体と中性緩衝流体との間の混合が起こり、死容積が試料流体によって完全に「リンスされる」まで、フローセルに濃度勾配が結果生じる。それ故に、流体移行または切り替え時間は、死容積に関係する。大まかに言えば、１０μｍ～数ミリメートルの幅、奥行または直径を持つ代表的なチャネル形状寸法では、移行時間は、死容積を体積流量で割った値の３～５倍になる。しかしながら、フローセル（センサー）に近接して切り替えバルブを設置することは、費用がかかり、バルブからフローセルのセンシング領域に伝わる機械的運動および振動から発生するアーチファクトをセンサー信号に作り出すことがある。通常、これらのアーチファクトは、センサー信号読み取りにおける突然のスパイクまたは変動を含む。意外にも、高速流体移行は、能動バルブとフローセルとの間に有意な容積を持ち、それ故に、望まないより高い費用および寄生効果を排除する現在の発明でも達成できる。

【００１７】

これに関連し、フロー導管は、マイクロ流体のチャネルまたはチューブとすることができるが、これらに限定されない。

【００１８】

本発明のフロー導管システムは、第一の端部に第一の流入／流出導管および第二の端部に第二の流入／流出導管を持つ第一のフローセル導管を含む。第一のフローセル導管は、通常、少なくとも二つの異なる流体に接触されるセンシング領域を含む。それ故に、本発明によって生化学センシングに好適なフロー導管システムが提供され、フロー導管システムは、生化学センシングのための一以上のセンシング領域を含む第一のフローセル導管と、第一のセレクターバルブと、第一のフローセル導管と第一のセレクターバルブとを流体的に接続する第一の流入／流出導管と、第一の端部および第二の端部を有する第一の注入導管と、第一の端部および第二の端部を有する第二の注入導管と、第一および第二の注入導管の各々の第二の端部と流体的に接続し、これにより流体を第一および／または第二の注入導管の中に選択的に注入できる流体注入手段と、を含み、第一の注入導管がその第一の端部においてバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続し、第二の注入導管がその第一の端部においてバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続する。

【００１９】
第一および第二の注入導管が、各々、バルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続するので、注入手段と第一のフローセル導管との間の流体パスに位置するバルブはない。それゆえに、生化学センシング時に、第一のフローセル導管の性能に影響を及ぼすことがある、第一のフローセル導管に近接して位置するバルブがない。
【００２０】
第一の注入導管は、その第一の端部において第一のバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続でき、第二の注入導管は、その第一の端部において第二のバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続でき、これにより流体注入手段の間の流体パスに接続できる。この事例では、バルブレス接合部が、三方向接合部、たとえば、Ｙ状の接合部またはＴ状の接合部であることが好ましい。
【００２１】
あるいは、第一の注入導管は、その第一の端部においてバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続でき、第二の注入導管は、その第一の端部において同じバルブレス接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続でき、これにより流体注入手段の間の流体パスに接続できる。この事例では、単一バルブレス接合部が、好ましくは四方向接合部として提供される。好ましくは、第一の注入導管および第二の注入導管は、各々、バルブレスである。好ましくは、第一のフローセル導管と当該または各バルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。好ましくは、第一のフローセル導管と第一のバルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。好ましくは、第一のフローセル導管と第二のバルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。
【００２２】
好ましくは、流体注入手段はバルブレスである。
【００２３】
流体注入手段は、好ましくは、流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される流体の容積を制御できる手段を含む。
【００２４】
流体注入手段は、好ましくは、流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される流体の速度を制御できる手段を含む。
【００２５】
流体注入手段は、一以上の注射器ポンプを含むことができる。注射器ポンプは、シリンダーの内側において運動するピストンを含み、ピストンは、流体の容積および流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される速度に関する手段を提供する。ピストンがシリンダーの内側を運動する量および速度によって、それぞれ、流体の容積および流体が注入される速度が決定される。しかしながら、流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される流体の容積および速度を制御するための他の手段を含む、使用できる多くの他の流体注入手段があることが理解される。
【００２６】
第一のフローセル導管と当該または各バルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の容積は、好ましくは、１０マイクロリットル未満である。
【００２７】
第一のフローセル導管と第一または第二のバルブレス接合部の少なくとも一つとの間の第一の流入／流出導管の容積は、好ましくは、１０マイクロリットル未満である。
【００２８】
第一のフローセル導管と当該または各バルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の容積は、好ましくは、１マイクロリットル未満である。
【００２９】
第一のフローセル導管と第一または第二のバルブレス接合部の少なくとも一つとの間の第一の流入／流出導管の容積は、好ましくは、１マイクロリットル未満である。

【００３０】
好ましくは、第一のフローセル導管と第一および第二のバルブレス接合部の両方との間の第一の流入／流出導管の容積は、１０マイクロリットル未満である。
【００３１】
好ましくは、第一のフローセル導管と第一または第二のバルブレス接合部の両方との間の第一の流入／流出導管の容積は、１マイクロリットル未満である。
【００３２】
フロー導管システムは、第一のフローセル導管と流体的に接続する第二の流入／流出導管と、第二のセレクターバルブと、をさらに含むことができ、第二の流入／流出導管は、第一のフローセル導管と第二のセレクターバルブとを流体的に接続する。
【００３３】
好ましくは、第一の流入／流出導管は、第一のフローセル導管の第一の端部に接続し、第二の流入／流出導管は、第一のフローセル導管の第二の端部に接続することによって、流体は、第一の流入／流出導管からフローセル導管を通って第二の流入／流出導管の中に流れ、反対にも流れることができる。
【００３４】
さらに、第一のセレクターバルブは、流体を保持できる容器と流体的に接続できる。
【００３５】
さらに、第二のセレクターバルブは、流体を保持できる容器と流体的に接続できる。
【００３６】
さらに、フロー導管システムは、流体注入手段を制御することによって、流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される流体の容積、および流体注入手段から第一および／または第二の注入導管の中に注入される流体の速度を自動的に制御するための制御ユニットを含む。
【００３７】
好ましくは、制御ユニットは、第一のセレクターバルブを制御するようにさらに構成される。
【００３８】
好ましくは、制御ユニットは、第一および／または第二のセレクターバルブを制御するようにさらに構成される。
【００３９】
第一の流体は、通常、分析対象物または分析される試料を含有する緩衝溶液であり、注入手段によって第一の注入導管を通り注入され、第二の流体は、通常、緩衝溶液であり、注入手段によって第二の注入導管を通して注入される。第二の流体は、通常、フロー導管システムをリンスし液体で満たすため、また、実際の測定の過程では結合のないベースセンサー信号（参照用データ）を確立するため、さらに結合の解離相を測定するために使用される。通常、第二の流体は、ｐＨ安定化緩衝液からなり、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、または２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）など（ただし、これらに限定されない）の緩衝液に基づくものとできる。通常、第一の分析対象物または試料を含有する流体は、第二の流体と同じ緩衝溶液に基づいており、原理上、この二つの流体は、分析対象物または試料の濃度のみが異なる。注入導管は、一以上、通常、二つの流体接合部によって第一の流入／流出導管と流体的に接続する。流体接合部は、それらがバルブレス、例えば、流体のＴ接合部もしくはＹ接合部または四方向接合部であり、最大限の死容積が１０マイクロリットル未満であるという点において特徴づけられる。好ましくは、最大限の死容積は、１マイクロリットル未満である。死容積は、第一のフローセル導管の第一の端部と、フローセル導管に最も近接して位置付けられたバルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の一部の容積として規定される。
【００４０】
それ故に、現在の発明における好ましい実施態様によれば、第一および第二の流体を生

化学センサーの一以上の個々のセンシング領域に接触させるためのフロー導管システムが提供され、これは、一以上のセンシング領域を含む第一のフローセル導管と、第一のフローセル導管の第一の端部と動作可能に接続する第一の流入／流出導管と、第一のフローセル導管の第二の端部と動作可能に接続する第二の流入／流出導管と、第一の流入／流出導管の端部の間に差し挟まれており、それぞれ、第一の流入／流出導管の端部の間の流体の通過を少なくともほぼ完全に可能または不可能にする第一および第二の位置を有する第一のセレクターバルブと、第二の流入／流出導管の端部の間に差し挟まれており、それぞれ、第二の流入／流出導管の端部の間の流体の通過を少なくともほぼ完全に可能または不可能にする第一および第二の位置を有する第二のセレクターバルブと、一以上の第一のバルブレス接合部によって、第一のフローセル導管の第一の端部と第一のセレクターバルブとの間における第一の流入／流出導管と動作可能に接続する第一の端部を有する第一の注入導管および第二の注入導管と、第一および第二の流体を、それぞれ、第一および第二の注入導管の中に制御可能に注入するための、第一および第二の注入導管の第二の端部と動作可能に接続する注入手段と、第一の流体を、第一および第二のフローパスにおける第一の注入導管の第二の端部から流すことを可能にし、第二の流体を、第三および第四のフローパスにおける第二の注入導管の第二の端部から流すことを可能にするように、注入手段および第一および第二のセレクターバルブを制御するための制御ユニットと、を含み、第一および第三のフローパスが、第一のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触することのない、第一の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、第二および第四のフローパスが、第一のフローセル導管を通る、第二の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、任意のバルブレス接合部と第一のフローセル導管の第一の端部との間の容積が１０マイクロリットルよりも小さい。最も好ましくは、任意のバルブレス接合部と第一のフローセル導管の第一の端部との間の容積は、１マイクロリットルよりも小さい。

【００４１】

バルブレス接合部と流体的に連通する二つの注入導管を持つ本発明の配置のおかげで、第一のフローセル導管における流体移行時間[fluid transion times]を決定するのは、第一のフローセル導管と最も近いバルブレス接合部との間の死容積[dead volume]であり、第一のフローセル導管と能動切り替えバルブとの間の容積[volume]ではない。したがって、本発明では、能動切り替えバルブを第一のフローセル導管から遠くに位置決めでき、高速流体移行時間をなおも達成できる。試料または分析対象物を含有する流体を、試料流体の注入前には、対応するバルブレス接合部において少なくともほぼ非希釈とするよう、別個のチャネルにおけるフローセル導管に近接させて試料または分析対象物である流体を導き、適当な試料を用意することによって、試料流体と中性緩衝流体との間の混合は、バルブレス接合部とフローセル導管との間のみにおいて起こる。生化学センサー分析における代表的な時間枠である数分の内において、代表的なチャネル形状寸法を使用する場合、拡散または乱流などを通じた有意な混合効果は、膜などバルブ内部の物理的障壁がなくても、バルブレス接合部に近接してまたはその内部において起こらない。故に、バルブレス接合部とフローセル導管との間の容積のみが、ここでは、試料移行の間に「リンス」が必要な死容積に対応し、それによって、この容積のみが移行時間に寄与する。バルブがフローセル導管に近接することを回避し、したがって、能動センサー表面への近接を回避することで、国際公開公報第０２３６４８５号に記述されるような高価な一体化マイクロバルブがもはや必要ないので、莫大な費用の恩典が結果生じる。同時に、本発明のフロー導管システムを使用すると、一体化バルブがなくても、一体化バルブを含むシステムと比較できるほどのタイミング性能を、第一のフローセル導管とバルブレス接合部との間の小さな容積を通じて達成できる。

【００４２】

バルブレス接合部をフローセル導管に「近接させて」設置することによって、低い死容積、すなわち、フローセル導管と最も近いバルブレス接合部との間に低い容積が提供される。したがって、高速流体移行を、第一の注入導管内の流体と第二の注入導管内の流体と

の間で達成できる。好ましくは、注入導管の内部の流体は、測定の間、少なくともほぼ非希釈の状態を維持され、これによりフローセル導管の中に注入されると、実際の分析対象物の濃度または試料が、初期の濃度によく対応する。

【００４３】

センシング領域からさらに離れて設置できる第一のセレクターバルブおよび第二のセレクターバルブを使用すると、流体の運動を、制御ユニットによって制御でき、この制御ユニットは、制御された手法においてセレクターバルブを選択的に開きかつ閉じ、流体を注入導管の中に選択的に注入するために注入手段を制御するように適応する。制御ユニットは、測定の間、注入導管の内部の流体が少なくともほぼ非希釈の状態に維持されつつ、注入導管内の流体が調整され、流体がセンシング領域に連続的に接触することを促進する。

【００４４】

本願における「流体的に接続される」という用語は、流体連通が生ずることができるような接続を意味する。例として、コンポーネントが別のものと流体的に接続されるという場合、流体がコンポーネント間を連通できると理解される。

【００４５】

フロー導管システムは、一以上のセンシング領域を含む第二のフローセル導管をさらに含むことができる。この実施態様では、第二の流入／流出導管は、第二のフローセル導管の第一の端部と動作可能に接続し、中間導管が、第一のフローセル導管の第二の端部および第二のフローセル導管の第二の端部と動作可能に接続し、流出導管が、第二のバルブレス接合部によって、中間導管と動作可能に接続する。また、第三のセレクターバルブが、流出導管の端部の間に差し挟まれており、それぞれ、流出導管の端部の間の流体の通過を少なくともほぼ完全に可能または不可能とする第一および第二の位置を有する。

【００４６】

二つのフローセル導管を持つこの構成では、第三の注入導管および第四の注入導管を、通常、注入構成を鏡構成とすることによってさらに導き入れることができ、これらは、一以上の第三のバルブレス接合部によって、第二のフローセル導管の第一の端部と第二のセレクターバルブとの間において第二の流入／流出導管と動作可能に接続する第一の端部を有し、流体は、第一のフローセル導管のみ、もしくは第二のフローセル導管のみのいずれかの中に、第一の、次に第二のフローセル導管の中に順次に、もしくは反対に選択的に注入でき、またはフローセル導管を完全にバイパスできる。

【００４７】

それ故に、注入手段は、第一および第二の流体を、それぞれ、第一または第三のおよび第二または第四の注入導管の中に制御可能に注入するように、第三および第四の注入導管の第二の端部と動作可能に接続し、制御ユニットは、第一の流体を第一の注入導管の第二の端部から第一、第二および第五のフローパスに流し、第三の注入導管の第二の端部から第六、第七および八のフローパスに流すことを可能にし、かつ第二の流体を第二の注入導管の第二の端部から第三、第四および第九のフローパスに流し、第四の注入導管の第二の端部から第十、第十一および第十二のフローパスに流すことを可能にする手法で、注入手段ならびに第一、第二および第三のセレクターバルブを制御するように適応する。そこで、第五および第九のフローパスは、第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第一のフローセル導管を通る流出導管の第二の端部への流れによって規定され、第六および第十のフローパスは、第二または第一のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第二の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、第七および第十一のフローパスは、第二および第一のフローセル導管を通る第一の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、八および第十二のフローパスは、第一のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第二のフローセル導管を通る流出導管の第二の端部への流れによって規定される。

【００４８】

それ故に、さらなる実施態様では、フロー導管システムは、生化学センシングのための一以上のセンシング領域を含み、第一のフローセル導管と流体的に接続する第二のフロー

セル導管をさらに含むことができる。
【００４９】
フロー導管システムは、第二のフローセル導管と第一のフローセル導管とを流体的に接続する中間導管をさらに含むことができる。
【００５０】
フロー導管システムは、流出導管によって、中間導管と流体的に接続する第三のセレクターバルブをさらに含むことができる。
【００５１】
好ましくは、流出導管は、バルブレス接合部によって、中間導管と流体的に接続する。
【００５２】
好ましくは、制御ユニットは、第三のセレクターバルブを制御するようにさらに構成される。
【００５３】
好ましくは、第三のセレクターバルブは、流体を保持できる容器とさらに流体的に接続する。
【００５４】
好ましくは、フロー導管システムは、第二のフローセル導管と流体的に接続する第二の流入／流出導管と、第二のセレクターバルブとをさらに含み、第二の流入／流出導管は、第二のフローセル導管と第二のセレクターバルブとを流体的に接続する。
【００５５】
好ましくは、フロー導管システムは、第一の端部および第二の端部を有する第三の注入導管と、第一の端部および第二の端部を有する第四の注入導管と、をさらに含み、流体注入手段は、第三および第四の注入導管の各々の第二の端部とさらに流体的に接続し、これにより流体注入手段は、流体を第三および／または第四の注入導管の中に選択的に注入でき、第三の注入導管は、その第一の端部においてバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続し、第四の注入導管は、その第一の端部においてバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続する。
【００５６】
第三の注入導管は、その第一の端部において第三のバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続でき、第四の注入導管は、その第一の端部において第四のバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続できる。この事例では、第一および第二のバルブレス接合部の各々は、好ましくは、三方向接合部である。
【００５７】
第三の注入導管は、その第一の端部においてバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続でき、第四の注入導管は、その第一の端部において同じバルブレス接合部によって第二の流入／流出導管と流体的に接続できる。この事例では、単一バルブレス接合部は、好ましくは四方向接合部として提供される。
【００５８】
三方向接合部は三つのフローパスを提供する接合部であり、四方向接合部は四つのフローパスを提供する接合部であることが理解される。
【００５９】
好ましくは、第三および第四の注入導管は、各々、バルブレスである。好ましくは、第二のフローセル導管と当該または各バルブレス接合部との間の第二の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。好ましくは、第二のフローセル導管と第三のバルブレス接合部との間の第三の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。好ましくは、第二のフローセル導管と第四のバルブレス接合部との間の第一の流入／流出導管の部分は、バルブレスである。
【００６０】
それ故に、最も好ましい実施態様では、フロー導管システムは、一以上のセンシング領域を含む第二のフローセル導管をさらに含み、第二の流入／流出導管が、第二のフローセ

ル導管の第一の端部と動作可能に接続し、中間導管が、第一のフローセル導管の第二の端部および第二のフローセル導管の第二の端部と動作可能に接続し、流出導管が、第二のバルブレス接合部によって、中間導管と動作可能に接続し、第三のセレクターバルブが、流出導管の端部の間に差し挟まれており、それぞれ、流出導管の端部の間の流体の通過を少なくともほぼ完全に可能または不可能にする第一および第二の位置を有し、制御ユニットが、第一の流体を第一の注入導管の第二の端部から第一、第二および第五のフローパスに流し、第二の流体を第二の注入導管の第二の端部から第三、第四および第九のフローパスに流すことを可能にする手法で、注入手段ならびに第一、第二および第三のセレクターバルブを制御するように適応し、第五および第九のフローパスが、第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第一のフローセル導管を通る流出導管の第二の端部への流れによって規定される。

【００６１】

最も好ましくは、このさらなる実施態様は、一以上の第三のバルブレス接合部によって、第二のフローセル導管の第一の端部と第二のセレクターバルブとの間において第二の流入／流出導管と動作可能に接続する第一の端部を有する第三の注入導管および第四の注入導管を含む対称的なフロー導管システムを形成し、注入手段は、第一および第二の流体を、それぞれ、第一または第三のおよび第二または第四の注入導管の中に制御可能に注入するように、第三および第四の注入導管の第二の端部と動作可能に接続し、制御ユニットは、第一の流体を第一の注入導管の第二の端部から第一、第二および第五のフローパスに流し、第三の注入導管の第二の端部から第六、第七および八のフローパスに流し、かつ第二の流体を第二の注入導管の第二の端部から第三、第四および第九のフローパスに流し、第四の注入導管の第二の端部から第十、第十一および第十二のフローパスに流すことを可能にする手法で、注入手段ならびに第一、第二および第三のセレクターバルブを制御するように適応し、第六および第十のフローパスは、第二または第一のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第二の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、第七および第十一のフローパスは、第二および第一のフローセル導管を通る第一の流入／流出導管の第二の端部への流れによって規定され、八および第十二のフローパスは、第一のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触しない、第二のフローセル導管を通る流出導管の第二の端部への流れによって規定される。

【００６２】

先に言及した実施態様の各々では、第一、第二、第三および第四のバルブレス接合部の各々を、三方向導管によって規定できることが理解される。例として、第一、第二、第三および第四のバルブレス接合部の各々は、Ｔ状の導管またはＹ状の導管とすることができる。

【００６３】

第一、第二、第三および第四のバルブレス接合部の各々は、三方向導管コネクタによって規定できる。

【００６４】

第一、第二、第三および第四のバルブレス接合部の各々は、Ｔ状の導管コネクタまたはＹ状の導管コネクタとすることができる。導管コネクタは、二つ以上の導管と流体的に接続できる任意の部材であり、バルブレスである。

【００６５】

第一および第二のバルブレス接合部、ならびに第一の流体フローセル導管は、各々、それらをフロー導管システムの内部に脱着可能に取り付けることを可能にする接続手段を含むことができる。

【００６６】

第三および第四のバルブレス接合部、ならびに第二の流体フローセル導管は、各々、それらをフロー導管システムの内部に脱着可能に取り付けることを可能にする接続手段を含むことができる。

【００６７】

あるいは、第一および第二のバルブレス接合部の各々は、単一四方向導管によって規定でき、第三および第四のバルブレス接合部は、別の単一四方向導管によって規定できる。例として、第一および第二のバルブレス接合部は、Ｈ状の導管とし、第三および第四のバルブレス接合部は、別のＨ状の導管とすることができる。四方向導管の各々は、フロー導管システムの内部に脱着可能に取り付けることを可能にする接続手段を含むことができる。

【００６８】

さらなる好ましい実施態様では、フロー導管システムは、フロー導管システムの取り外し可能な部分と、フロー導管システムの固定部分とに分けられる。フロー導管システムの取り外し可能な部分は、好ましくは、生化学センサーのためのカートリッジに一体化され、カートリッジは、フロー導管システムの固定部分を含む固定された生化学センサーコンポーネントに取り外し可能に取り付けることができ、これによりカートリッジは、固定された生化学センサーコンポーネントと動作可能な接続を為す。通常、取り外し可能なフロー導管システムは、一以上のセンシング領域を含むフローセル導管を含む。センシング領域とフローセル導管とを使い捨てできる一つの要素に組み合わせることにより、センシング領域は、カートリッジの挿入よりも前に直接露出しないために、保護される。また、センサー変換器を交換する度にフローセル導管を交換するため、目詰まりの問題の頻度がより少なくなり、高い保守費用が結果生じない。

【００６９】

したがって、先に言及したフロー導管システムの各々では、バルブレス接合部および第一のフローセル導管を単一カートリッジに提供できる。バルブレス接合部および第一のフローセル導管は、単一カートリッジに一体化される。

【００７０】

単一カートリッジは、固定された部分およびフレキシブルカンチレバーを含むことができ、このフレキシブルカンチレバーは、一つの端部において固定された部分に取り付けられ、固定された部分に対して運動するように屈曲できる自由端部を有し、バルブレス接合部および第一のフローセル導管が、フレキシブルカンチレバーに提供される。

【００７１】

単一カートリッジは、単一カートリッジをフロー導管システムに取り外し可能に取り付け可能にするように構成された接続手段を含むことができ、これによりバルブレス接合部および第一のフローセル導管を、フロー導管システムから選択的に除去できる。

【００７２】

好ましくは、少なくとも第一のバルブレス接合部、第二のバルブレス接合部および第一のフローセル導管は、すべて単一カートリッジに提供できる。第一のバルブレス接合部、第二のバルブレス接合部および第一のフローセル導管は、すべて単一カートリッジに一体化できる。

【００７３】

単一カートリッジは、固定された部分およびフレキシブルカンチレバーを含むことができ、このフレキシブルカンチレバーは、一つの端部において固定された部分に取り付けられ、固定された部分に対して運動するように屈曲できる自由端部を有し、第一のバルブレス接合部、第二のバルブレス接合部および第一のフローセル導管が、フレキシブルカンチレバーに提供される。

【００７４】

単一カートリッジは、単一カートリッジをフロー導管システムに取り外し可能に取り付け可能にするように構成された接続手段を含むことができ、これにより第一および第二のバルブレス接合部ならびに第一のフローセル導管を、フロー導管システムから選択的に除去できる。

【００７５】

第三のバルブレス接合部、第四のバルブレス接合部および第二のフローセル導管は、さらにすべて単一カートリッジに提供できる。

【００７６】
第三のバルブレス接合部、第四のバルブレス接合部および第二のフローセル導管は、すべて単一カートリッジに一体化できる。
【００７７】
第二のフローセル導管は、単一カートリッジのフレキシブルカンチレバーに提供できる。
【００７８】
単一カートリッジは、単一カートリッジをフロー導管システムに取り外し可能に取り付け可能にするように構成された接続手段を含むことができ、これにより第一および第二のバルブレス接合部、第一のフローセル導管、ならびに第三のバルブレス接合部、第四のバルブレス接合部および第二のフローセル導管を、フロー導管システムの内部に取り外し可能に取り付けできる。
【００７９】
フロー導管システムは、第一のフローセル導管内に提供された一以上のセンシング領域からのセンサー信号を記録するための読み取り手段をさらに含むことができる。
【００８０】
フロー導管システムは、第二のフローセル導管内に提供された一以上のセンシング領域からのセンサー信号を記録するための読み取り手段をさらに含むことができる。
【００８１】
バルブレス接合部および第一のフローセル導管を含むカートリッジがさらに提供される。
【００８２】
好ましくは、カートリッジは、第一のバルブレス接合部、第二のバルブレス接合部および第一のフローセル導管を含む。
【００８３】
カートリッジは、第三のバルブレス接合部、第四のバルブレス接合部および第二のフローセル導管をさらに含むことができる。
【００８４】
カートリッジは、カートリッジをフロー導管システムに取り外し可能に取り付け可能にするように構成された接続手段をさらに含むことができる。
【００８５】
カートリッジは、固定された部分およびフレキシブルカンチレバーをさらに含むことができ、このフレキシブルカンチレバーは、一つの端部において固定された部分に取り付けられ、固定された部分に対して運動するように屈曲できる自由端部を有し、第一のフローセル導管が、フレキシブルカンチレバーに提供される。
【００８６】
バルブレス接合部は、フレキシブルカンチレバーにさらに提供できる。好ましくは、第一のバルブレス接合部および第二のバルブレス接合部は、フレキシブルカンチレバーにさらに提供できる。
【００８７】
第二のフローセル導管は、フレキシブルカンチレバーにさらに提供できる。
【００８８】
第三のバルブレス接合部および第四のバルブレス接合部は、フレキシブルカンチレバーにさらに提供できる。
【００８９】
好ましくは、カートリッジは、フロー導管システムの取り外し可能な部分を含む生化学センサーのためのカートリッジであり、カートリッジは、フロー導管システムの固定部分を含む固定された生化学センサーコンポーネントに脱着可能に取り付けでき、これによりカートリッジは、固定された生化学センサーコンポーネントと動作可能な接続を為し、取り外し可能なフロー導管システムおよび固定されたフロー導管システムは、共に、先に言

及した導管システムの任意の一つのフロー導管システムを含み、取り外し可能なフロー導管システムは、一以上のセンシング領域を含む第一のフローセル導管を含む。

【００９０】

本発明のカートリッジの好ましい実施態様では、フロー導管システムの取り外し可能な部分は、カートリッジに一体的に形成された少なくとも一つの位置決めカンチレバーによって、センシング領域の表面と少なくともほぼ垂直の方向において運動可能なように構成される。

【００９１】

本発明によって、先に言及したフロー導管システムの任意の一つのフロー導管システムを含む生化学センサー装置がさらに提供される。

【００９２】

生化学センサー装置は、先に言及したカートリッジの任意のカートリッジをさらに含むことができる。

【００９３】

好ましくは、生化学センサー装置は、本発明のフロー導管システムを含み、これは好ましくは、一以上のセンシング領域からのセンサー信号を記録するための、例えば、ＳＰＲ、導波路または表面弾性波に基づく読み取り手段を含み、場合により、フロー導管システムの取り外し可能な部分を備えたカートリッジを含む。

【００９４】

本発明のさらなる実施態様によって、本発明のフロー導管システムを使用した、生化学センシングを実行するための第一の方法が提供され、この方法は、（ａ）フロー導管システムを緩衝流体で満たす工程と、（ｂ）第一のセレクターバルブを開く工程と、（ｃ）注入手段を使用して、検出される分子を含有する試料流体を第二の注入導管の中に注入する工程と、（ｄ）緩衝流体を使用して、試料流体の流れを第二の注入導管から第一の流入／流出導管の中に限定する工程と、（ｅ）注入手段を使用して、緩衝流体を第一の注入導管の中に注入し、緩衝流体を第一の注入導管に沿って第一の流入／流出導管の中に流し、そして第一のセレクターバルブを通して流す工程と、（ｆ）注入手段に緩衝流体の注入を停止させる工程と、（ｇ）第一のセレクターバルブを閉じる工程と、（ｈ）注入手段を使用して、検出される分子を含有する追加の試料流体を第二の注入導管の中に注入し、これにより試料流体を、第一のフローセル導管を通すように流す工程と、（ｉ）第一のフローセル導管を使用して、通常、対応するセンサー信号を読み取って記録し、結果生じた測定曲線を連続的に分析することによって、センシング領域に結合した、または第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した分子に結合した、検出される分子の量を検出する工程と、を含む。

【００９５】

方法は、さらなる緩衝流体をフローセル導管を通して流す工程と、検出された分子がこれによって第一のフローセル導管内のセンシング領域から解離する可能性があるところ、検出された分子の解離を測定する工程とを、さらに含むことができる。

【００９６】

方法は、第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を表す、第一のフローセル導管からの信号を出力する工程をさらに含むことができる。

【００９７】

本発明の、生化学センシングを実行するための別の方法は、（ａ）先に言及した生化学センシングを実行するための第一の方法の工程（ａ）～（ｈ）を実行する工程と、（ｂ）試料が第一のフローセル導管を通り流れるときの、試料における背景変動をセンシングする工程と、（ｃ）試料における背景変動を表す、第一のフローセル導管からの信号を出力する工程と、（ｄ）試料を第二のフローセル導管を通るように流す工程と、（ｆ）試料が第二のフローセル導管を通り流れるときの、第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量をセンシングする工程と、（ｇ）第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を表す、第二のフローセル導管からの信号を出

力する工程と、（ｆ）第二のフローセル導管に出力された信号から、第一のフローセル導管によって出力された信号を減じる工程と、を含む。

【００９８】

第一または第二のフローセル導管の任意のいずれかを、背景変動をセンシングするために使用でき、一方で、他のフローセル導管を、検出される分子の量をセンシングするのに使用することが理解される。それゆえに、方法は、（ａ）工程（ｈ）を実行する時に、第二のフローセル導管を使用して、生化学センシングを実行するための第一の方法の方法工程（ａ）～（ｈ）を実行する工程と、（ｂ）試料が第二のフローセル導管を通り流れるときの、試料における背景変動をセンシングする工程と、（ｃ）試料における背景変動を表す、第二のフローセル導管からの信号を出力する工程と、（ｄ）試料を第一のフローセル導管を通るように流す工程と、（ｆ）試料が第一のフローセル導管を通り流れるときの、第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量をセンシングする工程と、（ｇ）第二のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を表す、第一のフローセル導管からの信号を出力する工程と、（ｆ）第一のフローセル導管に出力された信号から、第二のフローセル導管によって出力された信号を減じる工程と、を含むことができる。

【００９９】

生化学センシングを実行するための別の方法がさらに提供され、この方法は、（ａ）フロー導管システムを緩衝流体で満たす工程と、（ｂ）第一のセレクターバルブを開く工程と、（ｃ）注入手段を使用して、検出される分子を含有する試料流体を、第一のフローセル導管に最も近接して位置する第一のバルブレス接合部によって、その第一の端部が第一の流入／流出導管に接続された注入導管の中に注入する工程と、（ｄ）緩衝流体を使用して、注入導管からの試料流体の流れを第一の流入／流出導管の中に限定する工程と、（ｅ）注入手段を使用して、緩衝流体を第三または第四の注入導管のいずれかの中に注入し、緩衝流体を第二の流入／流出導管に沿って、第二のフローセル導管を通し、第一のフローセル導管を通し、セレクターバルブを通して流す工程と、（ｆ）注入手段に緩衝流体の注入を停止させる工程と、（ｇ）第一のセレクターバルブを閉じる工程と、（ｈ）注入手段を使用して、検出される分子を含有する追加の試料流体を、工程（ｃ）で使用した注入導管の中に注入し、これにより試料流体を、第一のフローセル導管に最も近接して位置するバルブレス接合部を介して第一のフローセル導管の中に流す工程と、（ｉ）第一のフローセル導管を使用して、通常、対応するセンサー信号を読み取って記録し、結果生じた測定曲線を連続的に分析することによって、第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を検出する工程と、を含む。

【０１００】

方法は、第一のフローセル導管のセンシング領域に結合した検出される分子の量を表す、第一のフローセル導管からの信号を出力する工程をさらに含むことができる。

【０１０１】

方法は、さらなる緩衝流体をフローセル導管を通して流す工程と、検出された分子がこれによって第一のフローセル導管内のセンシング領域から解離する可能性があるところ、検出された分子の解離を測定する工程とを、さらに含むことができる。

【０１０２】

有利には、先に言及した方法の各々は、試料流体の流れを限定するために緩衝流体を使用する工程を伴い、それゆえに、これは、任意のフローセル導管に近接して位置付けられるバルブの必要性を取り除く。

【０１０３】

本発明の生化学センサーを機能させるための方法の実施態様では、両方の注入導管を、最初に、任意のフローセル導管に接触させることなく、二つの別個の流体で満たすことによって調整し、次に、一方でセンサー信号を記録しつつ、フローセル導管の一つまたは両方を、両方の流体と逐次的に接触させる。機能ルーチンは、以下の工程からなる。最初に、制御された容積の第一の流体を、第一の注入導管内の第一の流体の濃度を、第一の流入

／流出導管に至るバルブレス接合部において少なくともほぼ１００％に上げる手法で、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第一のフローパスの中に注入する。通常、第一の流体は、試料または分析対象物分子を含有し、これに関連し、第一の流体の１００％の濃度は、第一の注入導管の中に注入されるよりも前の、第一の流体の内部の試料または分析対象物の初期の濃度を指し、試料または分析対象物が、フロー導管内に既に存在する流体または第二の注入導管を通り注入された流体によって希釈されないことを意味する。これは、フローセル導管の内部において通常圧縮できない流体の動きがなく、注入手段によって第一の注入導管の中に注入された流体のすべてが、第一のセレクターバルブを通り流れ、フローセル導管を通っては流れないように、第一のセレクターバルブを開き、かつ第二のセレクターバルブを閉じることによって、通常、達成される。場合により、第一の流体を、空隙を使用して第一の流体の前および後の任意の流体から分離できる。これに関連し、空隙は、混合しない流体の分離を可能にする、流体を二つの容積に分離する空気の小さなプラグであり、これは通常、注入手段の内部の二つの流体セグメントの間に空気を吸引することによって形成される。

【０１０４】

次に、通常、第一の流入／流出導管内に存在する第一の流体の残存部分からなる分析に使用されず、分析対象物または試料の存在を通じて、通常、参照用データを阻害するであろう、第一の流体の過剰部分を導管から除去するため、かつ第一の流入／流出導管の内部において第二の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げるために、制御された容積の第二の流体を、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第三の流路の中に注入する。

【０１０５】

これらの最初の二つの工程の間、第一の切り替えバルブは、通常、開かれ、第二の切り替えバルブは、通常、閉じられる。

【０１０６】

次に、一方でセンサー信号を記録しつつ、最初に第二の流体、次に第一の流体、次に再度第二の流体を、一以上のセンシング領域にそれぞれの流体を逐次的に接触させる手法で、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して注入する。これらの工程の間、すべてのフローセル導管を通して順次に注入する場合には、第一の切り替えバルブは、通常、閉じられ、第二の切り替えバルブは、通常、開かれ、任意の第三の切り替えバルブは閉じられる。あるいは、第一のフローセル導管のみを通して注入する場合には、第一および第二の切り替えバルブは、通常、閉じられ、第三の切り替えバルブは開かれる。

【０１０７】

方法の実施態様は、以下の工程を含むことができる：

・　場合により分離空隙を有する制御された容積の第一の流体を、第一の流入／流出導管に至る、バルブレス接合部における第一の注入導管内の第一の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げる手法で、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第一のフローパスの中に注入する工程

・　制御された容積の第二の流体を、第一の流入／流出導管の内部の第二の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げる手法で、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第三の流路の中に注入する工程

・　第一の制御された時間に、一以上のセンシング領域を第二の流体に接触させる手法で、第二の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、第九または第四の流路の中に注入する工程

・　第一の制御された時間にセンサー信号を記録する工程

・　第二の制御された時間量の間に、一以上のセンシング領域を第一の流体に接触させる手法で、第一の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、第五または第二の流路の中に注入する工程

・　第二の制御された時間にセンサー信号を記録する工程

・　第三の制御された時間に、一以上のセンシング領域を第二の流体に接触させる手法

で、第二の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、第九または第四の流路の中に注入する工程
・　第三の制御された時間にセンサー信号を記録する工程。
【０１０８】
本発明の方法の実施態様では、調整工程の間および場合により測定の間に逆流を適用することによって、流体の流れの分離がさらに改善される。方法は以下の工程を含む。最初に、場合により分離空隙を有する制御された容積の第一の流体を、第一の流入／流出導管に至る、バルブレス接合部における第一の注入導管内の第一の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げる手法で、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第一のフローパスの中に注入する工程。同時に、第一の流入／流出導管の内部の第二の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げ、かつフローセル導管の中への第一の流体の如何なる流入も排除するために、制御された容積の第二の流体を、第一および第二のフローセル導管を通して第十一の流路の中に注入し、したがって、逆流を作り出す。好ましくは、第二の流体を用いた逆流は、導管をよくリンスするために、第一の流体の注入よりもわずかに長い時間適用される。これらの工程の間、第一の切り替えバルブは、通常、開かれ、第二の切り替えおよび第三のバルブは、通常、閉じられる。
【０１０９】
次に、一方でセンサー信号を記録しつつ、最初に第二の流体、次に第一の流体、次に再度第二の流体を、一以上のセンシング領域にそれぞれの流体を逐次的に接触させる手法で、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して注入する。これらの工程の間、第一および第二のフローセル導管を通して順次に注入する場合には、第一の切り替えバルブは、通常、閉じられ、第二の切り替えバルブは、通常、開かれ、第三の切り替えバルブは閉じられる。あるいは、第一のフローセル導管のみを通して注入する場合には、第一および第二の切り替えバルブは、通常、閉じられ、第三の切り替えバルブは開かれる。
【０１１０】
方法は以下の工程を含むことができる：
・　場合により分離空隙を有する制御された容積の第一の流体を、第一の流入／流出導管に至るバルブレス接合部における第一の注入導管内の第一の流体の濃度を少なくともほぼ１００％に上げる手法で、第一または第二のフローセル導管の内部のセンシング領域に接触させずに第一のフローパスの中に注入する工程
・　制御された容積の第二の流体を、第一および第二のフローセル導管を通して、第十一の流路の中に同時に注入する工程
・　第一の制御された時間に、一以上のセンシング領域を第二の流体に接触させる手法で、第二の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、それぞれ、第九の流路または第四の流路の中に注入する工程
・　第一の制御された時間にセンサー信号を記録する工程
・　第二の制御された時間に、一以上のセンシング領域を第一の流体に接触させる手法で、第一の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、それぞれ、第五または第二の流路の中に注入する工程
・　第二の制御された時間にセンサー信号を記録する工程
・　第三の制御された時間に、一以上のセンシング領域を第二の流体に接触させる手法で、第二の流体を、第一のまたは第一および第二のフローセル導管を通して、それぞれ、第九の流路または第四の流路の中に注入する工程
・　第三の制御された時間にセンサー信号を記録する工程。
【０１１１】
本発明の方法のさらなる実施態様では、二つのフローセル導管のうちの一つの内部のセンシング領域のみに第一の流体を接触させる場合にも、逆流を適用する。それ故に、方法は以下の工程を含む。第一のフロー導管の内部の一以上のセンシング領域に第一の流体を接触させ、同時に、第二のフロー導管の内部の一以上のセンシング領域に第二の流体を接触させる手法で、一方で制御された容積の第一の流体を、第一のフローセル導管を通して

第五の流路の中に注入しつつ、同時に、制御された容積の第二の流体を、第二のフローセル導管を通して第八の流路の中に注入する。したがって、方法は、第一のフロー導管の内部の一以上のセンシング領域に第一の流体を接触させ、同時に、第二のフロー導管の内部の一以上のセンシング領域に第二の流体を接触させる手法で、制御された容積の第一の流体を、第一のフローセル導管を通して第五の流路の中に注入し、同時に、制御された容積の第二の流体を、第二のフローセル導管を通して第八の流路の中に注入する工程を含むことができる。

【０１１２】

方法は、フローパスの全数をそれらの対称的な対をなすものと置き換えることに加えて、最初に、第一および第二の注入導管をそれらの対をなす第三および第四の注入導管と置き換え、第一の流入／流出導管を第二の流入／流出導管と置き換え、そして第一の切り替えバルブを第二の切り替えバルブと置き換えることによって、および反対にすることによって、第二のフローセルの内部のセンシング領域に接触させるための、対称的なフロー導管システムを有するバイオセンサーのための、鏡様の仕方に適用できる。

【０１１３】

以下に、本発明の目的を実施態様の好ましい例に基づいてより詳細に説明し、これを添付の図面に例証する。それらは、それぞれ概略的に図示する。

【図面の簡単な説明】

【０１１４】

【図１】一つのフローセルを有するフロー導管システムの概略図である。

【図２Ａ】二つのフローセルを有するフロー導管システムの概略図である。

【図２Ｂ】二つのフローセルを有するフロー導管システムの概略図である。

【図３】フロー導管システムの取り外し可能な部分を含むカートリッジのためのコンポーネントの斜視図である。

【０１１５】

図面に利用される参照記号およびそれらの意味は、参照記号のリストに要約される。主として、図面内の同じ部分は、同じ参照記号で特定される。

【０１１６】

発明を実施するための形態

図１は、一つのフローセル導管（１）を有する、生化学センサーのためのフロー導管システム（１００）の概略図を例証する。フローセル導管（１）は、一以上のセンシング領域を含む。好ましくは、センシング領域は、例えば、リガンドを選択的に結合するように官能化されるか、または選択的な官能化を可能にするように調整される。そのような表面調整は、例えば、当業者に公知のカルボキシメチル化された基を持つデキストランマトリクスを含むことができる。センシング領域は、そのようなＳＰＲもしくは導波路ベースのまたはＳＡＷセンサーの場合と同様に平坦な表面またはチップの一部、または光ファイバーの先端、もしくはナノワイヤの外側表面とすることができるが、これらに限定されない。センサー変換器および読み取りスキームは、好ましくは、国際公開公報第２００８１１００２６号に記述されているセンサーに対応する。変換器は、ＳＰＲ、他の（干渉）導波路、表面弾性波（ＳＡＷ）、水晶マイクロバランス（ＱＣＭ）、または全くの電子スキーム、例えば、ナノワイヤベースの変換器に基づくものとできるがこれらに限定されない。

【０１１７】

第一の流入／流出導管（２）が、第一のフローセル導管（１）の第一の端部と動作可能に接続し、第二の流入／流出導管（３）が、第一のフローセル導管（１）の第二の端部と動作可能に接続する。導管は、マイクロ流体のチャネルまたはチューブとすることができるがこれらに限定されない。

【０１１８】

第一のセレクターバルブ（４）が、第一の流入／流出導管（２）の端部の間に差し挟まれており、第一の流入／流出導管（２）の端部の間の流体の通過を可能にする（開く）または可能にしない（閉じる）。第二のセレクターバルブ（５）が、第二の流入／流出導管

（３）の端部の間に差し挟まれており、第二の流入／流出導管（３）の端部の間の流体の通過を可能にする（開く）または可能にしない（閉じる）。セレクターバルブは、ソレノイドバルブ、回転バルブまたは膜バルブとすることができるがこれらに限定されない。好ましくは、セレクターバルブは、１００マイクロリットル未満の低い切り替えのための容積を有する。最も好ましくは、セレクターバルブは、１０マイクロリットル未満の低い切り替えのための容積を有する。

【０１１９】

第一の注入導管（６）および第二の注入導管（７）が、一以上の第一のバルブレス接合部（９）によって、第一のフローセル導管（１）の第一の端部と第一のセレクターバルブ（４）との間において第一の流入／流出導管（２）と動作可能に接続する。バルブレス接合部は、当業者に公知の任意の種類のもの、例えば、Ｔ接合部またはＹ接合部とすることができる。

【０１２０】

さらに、注入手段（８）が、第一および第二の流体を、それぞれ、第一および第二の注入導管（６、７）の中に制御可能に注入するように、第一および第二の注入導管の第二の端部（６、７）と動作可能に接続する。注入手段（８）は、通常、ポンプの流体システム、バルブおよび試料ループを含み、そして自動試料収集システム、例えば、オートサンプラーまたはｘｙｚ試料収集ステージを含むことができる。注入手段（８）は、手動で試料を注入するためのポート、例えば、注射器ポートも含むことができる。

【０１２１】

制御ユニット（１０）は、自動的に、または手動注入の場合は、注入すべき時を、好ましくは視覚または聴覚信号を通じる方法で、表すことにより、注入手段（８）を制御する。制御ユニット（１０）は、第一および第二のセレクターバルブ（４、５）をさらに制御する。これは、一つまたはいくつかのマイクロコントローラ、パーソナルコンピュータまたは特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）を含むアナログまたはデジタルエレクトロニクスを含むことができるがこれらに限定されない。通常、セレクターバルブ（４、５）および注入手段（８）は、シリアルインターフェースを通じて制御ユニット（１０）によって、または適切な電圧または電圧パルスによって制御される。第一のセレクターバルブ（４）を開き、かつ第二のセレクターバルブ（５）を閉じることによって、フローセル導管（１）はバイパスされる。それによって、第一の流体は、第一のセレクターバルブ（４）を開き、かつ第二のセレクターバルブ（５）を閉じている時に、第一の注入導管（６）の中に注入された時に第一のフローパスに流され、そして第二の流体は、第一のセレクターバルブ（４）を開き、かつ第二のセレクターバルブ（５）を閉じている時に、第二の注入導管（７）の中に注入された時に第三のフローパスに流される。第一のフローパスは、第一の注入導管（６）から第一の流入／流出導管（２）の第二の端部への流れによって規定され、第三のフローパスは、第二の注入導管（７）から第一の流入／流出導管（２）の第二の端部への流れによって規定される。通常、中性緩衝溶液が、第二の注入導管（７）を通して注入され、分析対象物または試料を含有する流体が、第一の注入導管（６）を通して注入される。これらのフローパスは、通常、以下に詳述する対応する流体調整工程を使用した流体調整に使用され、その目的は、分析対象物を含有する流体を、その調整工程の間に、第一のフローセル導管（１）の内部のセンシング領域に接触させずに、少なくともほぼ非希釈の状態で対応する注入導管およびバルブレス接合部内に存在させることである。これを達成するために、通常、最初に、試料または分析対象物を含有する第一の流体を、制御された容積、すなわち、第一の注入導管（６）の容積の通常３～５倍の容積分について第一のフローパスに流し、これにより、第一の注入導管（６）を第一の流体でリンスし、注入終了時において、第一の流体が、対応するバルブレス接合部（９）を含むめ第二の注入導管（６）の内部においてほぼ非希釈の状態とし、続いて、中性緩衝溶液である第二の流体を小容積、例えば、０．１～１０マイクロリットル、第一の流入／流出導管（２）を第一の流体からリンスするために、第三のフローパスに流す。この調整工程の結果として、第一の注入導管（６）が対応するバルブレス接合部に至るまで第一の流体で満たされ、

第一の流入／流出導管（２）は、第二の流体で満たされ、事実上、対応するバルブレス接合部において二つの流体の間に流体インターフェースが作り出される。好ましくは、流体インターフェースの良好な規定のために、中性緩衝溶液の注入に使用される第二の注入導管（７）のバルブレス接合部が、分析対象物または試料の注入に使用される第一の注入導管（６）のバルブレス接合部よりも第一のフローセル導管（１）に近接して設置される。好ましくは、最後のリンス工程は、対応するバルブレス接合部（９）における第一の流体を過剰にリンスしないために、すなわち、第一の流体と第二の流体との間のインターフェースを第一の注入導管（６）の中にさらに押し込まないために、これにより、第一の流体のその後のフローセル導管（１）への注入のための移動容量を増大させ、より長い流体移行時間を生じさせる結果になることを防ぐために、一秒あたり１ミリリットル未満、最も好ましくは、一秒あたり１００マイクロリットル未満の流量において遂行される。意外にも、この流体インターフェースは、セレクターバルブ（４、５）の切り替え動作の間に起こる圧力差を被る時でさえも比較的安定である。これは、非圧縮性緩衝流体の背圧が流体インターフェースの動きを制限するよう、フロー導管システムを事前に中性緩衝流体で満たすことで達成される。

【０１２２】

第一のセレクターバルブ（４）を閉じ、かつ第二のセレクターバルブ（５）を開くことによって、流体をフローセル導管（１）の中に注入でき、通常、流体調整工程を施行した後に、以下に記述する測定工程を使用した反応速度測定などの実際の測定が可能である。それによって、第一の流体は、第一の注入導管（６）の中に注入されると第二のフローパスに流され、第二の流体は、第二の注入導管（７）の中に注入されると第四のフローパスに流される。第二のフローパスは、第一の注入導管（６）から第一のフローセル導管を通る第二の流入／流出導管（３）の第二の端部への流れによって規定され、第四のフローパスは、第二の注入導管（７）から第一のフローセル導管を通る第二の流入／流出導管（３）の第二の端部への流れによって規定される。通常、第二の流入／流出導管（３）の第二の端部は、流体を受け入れるための廃棄物容器（５０）と流体的に接続する。

【０１２３】

反応速度測定では、流体調整工程を施行した後、通常、最初に、第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面を、対応するセンサー信号を読み取って記録することによって参照用データを確立および測定するために、第四のフローパスにおいて中性緩衝溶液である第二の流体と接触させ、続いて、第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面を、第二のフローパスにおいて実際の分析対象物または試料（例えば、抗原）を含有する第一の流体と接触させ、例えば、結合リガンドを検出するための分析対象物の結合を、結合相の間に起こすことができ、対応するセンサー信号を読み取って記録することによって測定できる。通常、その後、分析対象物のセンサー表面結合リガンドからの解離相は、センサー表面を第二の流体に接触させる測定に戻し、表面結合リガンドからの分析対象物または試料の解離を、対応するセンサー信号を読み取って記録することによって測定できる。通常、センサー信号は、分析対象物または試料分子の量に比例し、分子結合の反応速度は、表面結合分子の時間依存量を、反応速度モデル、例えば、１：１ラングミュア相互作用モデルに合わせることによって算出される。あるいは、表面結合分子の量は、センサー信号の時間依存特性であり、例えば、結合相の間の初期の傾斜を使用して、試料または分析対象物の濃度を測定する。これは、当業者に公知のように、事前較正を使用して又は使用せずに達成できる。発明的な流体配置では、フローセル導管（１）の第一の流体との接触と第二の流体との接触の切り替え、および反対の切り替えは、通常、第一の注入導管に関連するポンプを停止し、それによって、第一の流体の流れを停止し、続いて、第二の注入導管に関連するポンプを始動し、それによって、第二の流体の流れを始動し、反対のことをすることによって得られる。既存の方法と対比したこの手順の利点は、第一の流体と第二の流体との間の切り替えにおいてバルブ作動を伴わず、これにより機械的振動または急激な圧力変化からのアーチファクトがセンサー信号の内部において発生しないことである。

【０１２４】
通常、測定後、すべてのフロー導管は、対応するリンス工程によって、中性緩衝溶液を含有する第二の流体を使用してリンスされる。それらは、通常、最初に、第一の流体を第一のフローパスから排出し、続いて、比較的大きい量、例えば、１００マイクロリットル以上の第二の流体を第三のフローパスに流すことからなる。
【０１２５】
通常、完全な分析のために、流体調整工程、測定工程およびリンス工程は、次々に数回施行され、最初に、場合により、第一の流体として活性化流体、例えば、通常、任意の活性化の後にリガンドが結合できるカルボキシメチル基を使用して官能化される、センサー表面の活性化のためのエチル（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）との５０：５０混合体を使用し、次に、リガンドとセンサー表面とを結合するための第一の流体として、リガンド、例えば、好適な濃度の薬剤標的を使用し、次に、リガンド結合せずに、センサー表面における活性化された部位を維持する不動態化のために、第一の流体として不動態化流体、例えば、エタノールアミンを使用し、次に、リガンドと分析対象物との間の実際の結合を測定するために、第一の流体として、連続的に異なる濃度の測定される分析対象物または試料を使用する。場合により、リガンドをセンサー表面に結合した後、または分析対象物もしくは試料をリガンドに結合した後、センサー表面を再生する、すなわち、望まない結合分子を洗い流すための第一の流体として再生流体、例えば、ＮａＯＨを使用できる。
【０１２６】
意外にも、第二の通常異なる流体を第一の注入導管（６）のバルブレス接合部を通して第一の流入／流出導管（２）に流す時、および反対に流す時の、バルブレス接合部と第一のフローセル導管（１）との間の第一の流入／流出導管（２）の内部に起こる第一の注入導管（６）内の第一の流体における稀釈または混合効果は、バイオセンサーの用途のために十分に小さく保持できる。バルブレス接合部と第一のフローセル導管（１）との間の第一の流入／流出導管（２）の容積を小さく、例えば、０．１マイクロリットル、１マイクロリットルまたは１０マイクロリットルに保つことによって、流体を切り替える時の第一のフローセル導管（１）における流体移行時間を、通常、およそほんの少しの秒または数秒に減少できる。これは、通常、注入導管（６、７）を、小さな断面、例えば、数平方マイクロン～一平方ミリメートルにすることによって達成できる。好ましくは、注入導管（６、７）の各々の断面は、１００平方マイクロンと１mm^2との間である。最も好ましくは、注入導管（６、７）の各々の断面は、１０００平方マイクロンと０．１mm^2との間である。
【０１２７】
バルブレス接合部における流体の完璧な調整（稀釈効果なしに、第一の注入導管（６）内の第一の流体の１００％、および稀釈効果なしに、第二の注入導管（７）内の第二の流体の１００％）を仮定すると、第二の流体と第一の流体との間の移行時間は、通常、バルブレス接合部（９）とフローセル導管（１）との間の流量および死容積に依存して決まる。これに関連し、移行時間は、第二の注入導管（７）からの第二の流体の、第四のフローパスにおけるフローセル導管（１）の中への注入を、第一の注入導管（６）からの第一の流体の、第二のフローパスにおけるフローセル導管（１）の中への注入に、および反対に切り替える時に、すなわち、第二の切り替えバルブ（５）を開き、第一の切り替えバルブ（４）を閉じた時に明らかとなる。これらの移行は、通常、参照用データから結合相に切り替える時の、および結合相から解離相に切り替える時の反応速度測定において起こる。ラベルフリー分析検査の間の代表的な流量は、１０マイクロリットル／分～１００マイクロリットル／分前後である。以下の表１は、３０マイクロリットル／分の流量におけるバルブレス接合部（９）とフローセル導管（１）との間の、移行時間と死容積との依存関係を要約し、第一の流入／流出導管（２）が、完全な移行のために、新規の流体によってその死容積の三倍の容積のものによってリンスされると仮定している。
【０１２８】

観測される結合事象の時間スケール、例えば、リガンド－分析対象物の結合または解離が、数秒から分の範囲内であることを知ると、任意のバルブレス接合部（９）と第一のフローセル導管（１）との間の容積が１０マイクロリットルまたは１マイクロリットルに減少する場合には、移行時間は、約６秒または０．６秒に減少するということになる。

【０１２９】

【表１】

死容積 (マイクロリットル)	移行時間 (秒)
0.1	0.6
1	6
10	60
100	600

表 1: 30 マイクロリットル／分の流量におけるおおよその流体移行時間対死容積

【０１３０】

この死容積を減少するために、導管の断面を小さく保つことができ、かつ／または導管の全長を限定できる。

【０１３１】

図２Ａは、二つのフローセルを有するフロー導管システム（２００ａ）の概略図を例証する。

【０１３２】

図１と比較して、フロー導管システムは、中間導管（２０）を通して第一のフローセル導管（１）と接続する第二のフローセル導管（１’）をさらに含む。中間導管（２０）は、好ましくは、第一のフローセル導管（１）の内部のセンシング領域からの測定と、第二のフローセル導管（１’）の内部のセンシング領域からの測定との間の時間差を減少するために、１マイクロリットル未満の低い死容積を有する。加えて、流出導管（２１）が、第二のバルブレス接合部によって、中間導管（２０）と動作可能に接続する。本発明のバルブレス接合部を使用して、概して、バルブの一体化が、フロー導管システムを実現するのに必須の設置面積を増大し、したがって、導管の全長および容積を増大するため、中間導管（２０）の容積を低く保つことができる。流出導管（２１）は、導管の内部の流れを制御するための開いた位置および閉じた位置を持つ第三のセレクターバルブ（２２）を有する。

【０１３３】

この構成を使用し、制御ユニット（１０）を使用して対応する切り替えバルブおよび注入手段（８）を制御することによって、流体を、第一のフローセル導管（１）のみの中、もしくは第一の、次に第二のフローセル導管（１、１’）の中に順次にいずれかに選択的に注入でき、またはフローセル導管（１、１’）を完全にバイパスできる。

【０１３４】

続いて、図１に追加することが可能なフローパスをより詳細に記述する（フローパスは図示しない）。第一の流体は、第一の注入導管（６）の第二の端部から第一、第二および第五のフローパスに流れることが可能であり、第二の流体は、第二の注入導管（７）の第二の端部から第三、第四および第九のフローパスに流れることが可能である。第二のフローパスは、第一の注入導管（６）から第一のフローセル導管（１）および第二のフローセル導管（１’）を通る第二の流入／流出導管（３）の第二の端部への流れによって規定され、第四のフローパスは、第二の注入導管（７）から第一のフローセル導管（１）および第二のフローセル導管（１’）を通る第二の流入／流出導管（３）の第二の端部への流れによって規定される。第一、第二、第三および第四のフローパスにおいて、図１において

記述したバルブ構成に加えて、第三のセレクターバルブ（２２）が閉じられる。第五のフローパスは、第一の注入導管（６）から第一のフローセル導管（１）を通る流出導管（２１）への流れによって規定され、ここでは第一および第二のセレクターバルブ（４、５）が閉じられ、第三のセレクターバルブ（２２）が開かれ、そして第九のフローパスは、第二の注入導管（７）から第一のフローセル導管（１）を通る流出導管（２１）への流れによって規定され、ここでは第一および第二のセレクターバルブ（４、５）が閉じられ、第三のセレクターバルブ（２２）が開かれる。通常、流出導管（２１）は、流体を受け入れるための廃棄物容器（５０）と流体的に接続する。

【０１３５】

通常、フローセル導管（１、１’）の一つが参照フローセルとして使用され、他の一つがセンシングフローセルとして使用される。これに関連し、参照フローセルは、背景変動またはノイズを測定するのに使用され、センシングフローセルは、対象となる実際の結合を測定するのに使用される。背景変動またはノイズは、通常、例えば、濃度勾配または温度変動に起因する、流体の内部の寄生屈折率の変動、分析対象物または試料のセンサー表面への非固有の吸着、または読み取りにおける変動、例えば、読み取りレーザー波長変動から発生する。これに関連し、非固有の吸着は、分析対象物とリガンドとの実際の結合または相互機能に起因しては起こらない、分析対象物または試料のセンサー表面への吸着を指す。通常、参照フローセルの内部のセンサー表面から得られたセンサー信号は、背景変動またはノイズの望まない効果を少なくとも部分的に排除し、それによって、参照センサー信号を得るために、センシングフローセルの内部において得られた信号から減じられる。控除は、通常、そのようなコンピュータプログラムのためのソフトウェア、もしくはセンサー装置のファームウェアの内部において計算的に得られ、または物理的に、例えば、干渉アームが参照フローセルの内部のセンシング領域を読み取るように構成され、他の干渉アームがセンシングフローセルの内部のセンシング領域を読み取るように構成されたある種の干渉センサー装置において得ることができる。参照フローセルに使用できるフローセル導管を得るために、通常、対応するセンサー表面に固定化または結合するリガンドはなく、リガンドは、センシングフローセルに対応するセンサー表面のみに固定化される。

【０１３６】

図１に記述する調整およびリンス工程は、原理上は、図２Ａの配置にも適用できる。第二および第四のフローパスが第一のフローセル導管（１）および第二のフローセル導管（１’）を通り貫くため、第二および第四のフローパスを使用した先に記述した測定工程が、ここでは両方のフローセル導管（１、１’）に順次に接触させることを含む。第五および第九のフローパスを使用したさらなる測定工程が可能であり、第一の流体および／または第二の流体は、第一のフローセル導管（１）のみに接触し、第二のフローセル導管（１’）には接触しない。

【０１３７】

通常、リガンドを第一のフローセル導管（１）のセンサー表面に選択的に固定化または結合して、センシングフローセルを得るため、一方で参照フローセルを得るように、リガンドを第二のフローセル導管（１’）のセンシング表面に固定化しないために、以下の測定工程が施行され、「両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる」という用語は、図１において以前に記述した第二および第四のフローパスを使用した測定工程を指し、「第一のフローセル導管（１）にわたって流れる」という用語は、図２Ａの配置において使用される、第五および第九のフローパスを使用して可能なさらなる測定工程を指す。通常、各測定工程に先行して流体調整工程が行われ、続いてリンス工程が行われることが理解される。最初に、場合により、活性化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、リガンドを、第一のフローセル導管（１）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、不動態化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用する。通常、リガンドを第二のフローセル導管（１’）のセンサー表面に選択的に固定化または結合して、センシングフローセルを得るため、一方で参照フローセルを得るように、リガンドを第一のフローセル

導管（１）のセンシング表面に固定化しないために、以下の測定工程が施行され、最初に、場合により、活性化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、不動態化流体を、第一のフローセル導管（１）にわたって流れる第一の流体として使用し、これにより第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面に結合できるリガンドがなく、次に、リガンドを、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、これによりこれが第二のフローセル導管（１’）の内部のセンサー表面のみに結合し、次に、不動態化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用する。図２Ａの発明的な配置を使用することにより、第一のリガンドを第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面に固定化し、第二のリガンドを第二のフローセル導管（１’）の内部のセンサー表面に固定化することも可能になる。これを達成するために、通常、以下の測定工程が施行される。最初に、場合により、活性化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、第一のリガンドを、第一のフローセル導管（１）にわたって流れる第一の流体として使用し、これによりこれが第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面のみに結合し、次に、不動態化流体を、第一のフローセル導管（１）にわたって流れる第一の流体として使用し、これにより第二のリガンドが第一のフローセル導管（１）の内部のセンサー表面に結合でき、次に、第二のリガンドを、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、これによりこれが第二のフローセル導管（１’）の内部のセンサー表面のみに結合し、次に、不動態化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用する。

【０１３８】

対応する参照およびセンシングフローセルを調整した後、通常、連続的に異なる濃度の測定される分析対象物または試料を第一の流体として使用して、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流し、そして両方のフローセル導管における対応するセンサー信号を記録し、参照センサー信号を、参照されたセンシング信号を得るために、センシング信号から連続的にまたは直接に減じる。場合により、再生流体、例えば、ＮａＯＨを、センサー表面を再生するための第一の流体として使用し、通常、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流すことができる。

【０１３９】

図２Ｂは、二つのフローセルを有するフロー導管システム（２００ｂ）の概略図を例証する。

【０１４０】

図１と比較して、フロー導管システムは、中間導管（２０）を通して第一のフローセル導管（１）と接続する第二のフローセル導管（１’）をさらに含む。中間導管（２０）は、好ましくは、第一のフローセル導管（１）の内部のセンシング領域からの測定と、第二のフローセル導管（１’）の内部のセンシング領域からの測定との間の時間差を減少するために、１マイクロリットル未満の低い死容積を有する。

【０１４１】

フロー導管システムは、二つのフローセル導管（１、１’）の間の想像線に関して対称である。加えて、流出導管（２１）が、第二のバルブレス接合部を手段とし、中間導管（２０）と動作可能に接続する。流出導管（２１）は、導管の内部の流れを制御するための開いた位置および閉じた位置を持つ第三のセレクターバルブ（２２）を有する。一以上の第三のバルブレス接合部（９’）によって、一つの側面において第二の流入／流出導管（３）に接続された第三の注入導管（６’）および第四の注入導管（７’）を導き入れることによって、注入構成が鏡構成となる。接続は、第二のフローセル導管（１’）の第一の端部と第二のセレクターバルブ（５）との間に位置する。他の側面において、第三および第四の注入導管（６’、７’）は、注入手段（８）と接続する。

【０１４２】

この構成を使用し、制御ユニット（１０）を使用して対応するセレクターバルブ（４、５、２２）および注入手段（８）を制御することによって、流体は、第一のフローセル導

管（１）のみの中、第二のフローセル導管（１’）みの中、第一の、次に第二のフローセル導管（１、１’）の中に順次に、もしくは反対の順にいずれかに選択的に注入でき、またはフローセルを完全にバイパスできる。

【０１４３】

続いて、図１に追加することが可能な八のフローパスをより詳細に記述する（フローパスは図示しない）。第一の流体は、第一の注入導管（６）の第二の端部から第一、第二および第五のフローパスに流れ、そして第三の注入導管（６’）の第二の端部から第六、第七および八のフローパスに流れることが可能であり、第二の流体は、第二の注入導管（７）の第二の端部から第三、第四および第九のフローパスに流れ、そして第四の注入導管（７’）の第二の端部から第十、第十一および第十二のフローパスに流れることが可能である。そこで、第五および第九のフローパスは、第二のフローセル導管（１’）の内部のセンシング領域に接触しない、第一のフローセル導管（１）を通る流出導管（２２）の第二の端部への流れによって規定され、ここでは第三のセレクターバルブ（２２）が開かれ、第一および第二のセレクターバルブ（４、５）が閉じられ、第六および第十のフローパスは、第二または第一のフローセル導管（１’、１）の内部のセンシング領域に接触しない、第二の流入／流出導管（３）の第二の端部への流れによって規定され、ここでは第二のセレクターバルブ（５）が開かれ、第一および第三のセレクターバルブ（４、２２）が閉じられ、第七および第十一のフローパスは、第二および第一のフローセル導管（１’、１）を通る第一の流入／流出導管（２）の第二の端部への流れによって規定され、ここでは第一のセレクターバルブ（４）が開かれ、第二および第三のセレクターバルブ（５、２２）閉じられ、八および第十二のフローパスは、第一のフローセル導管（１）の内部のセンシング領域に接触しない、第二のフローセル導管（１’）を通る流出導管（２２）の第二の端部への流れによって規定され、ここでは第三のセレクターバルブ（２２）が開かれ、第一および第二のセレクターバルブ（４、５）が閉じられる。

【０１４４】

図２Ａに図示するように、二つのフローセル導管（１、１’）を持つ構成は、第三および第四の注入導管（６’、７’）のない非対称的な手法においても実現できる。この構成では、フローセル導管（１、１’）は、常に同じ流れ方向において接触し、すなわち、第六、第七、八、第十、第十一および第十二のフローパスは、対称的な実施態様に関しては実現されない。非対称的な実施態様は、第一の注入導管と第三の注入導管（６、６’）との間、または第二の注入導管と第四の注入導管（７、７’）との間を選択するバルブがなくても、注入手段（８）を実現できるという利点を有する。

【０１４５】

図２Ａに記述する調整、測定およびリンス工程は、原理上は、図２Ｂの配置にも適用される。図２Ｂの対称配置に起因して、可能な測定工程が増加され、これにより、第三および第四の注入導管（６’、７’）を通して注入することによって、フローセル導管は逆順の手法においても接触でき、これにより最初に第二のフローセル導管（１’）が、場合により、以後、第一のフローセル導管（１）が接触され、または両方のフローセル導管がバイパスされる。それ故に、すべての以前に引用した工程を、鏡様の仕方において適用できる。図２Ｂの発明的な配置は、分析対象物または試料の注入のために使用される第一および第三の注入導管（６、６’）を、対応するフローセル（１、１’）に近接して設置でき、一方で、流体調整工程の後に、流体インターフェースの良好な規定が持続されるという利点を有する。これは、最後のリンス工程としてシステムを通る逆流を適用すること、すなわち、第一のバルブレス接合部（９）における試料を調整する時に、中性緩衝溶液を、第四の注入導管（７’）を通して第十一のフローパスに注入すること、または第二のバルブレス接合部（９’）における試料を調整する時に、中性緩衝溶液を、第二の注入導管（７）を通して第四のフローパスに注入することによって達成できる。さらに、この配置は、任意の中間不動態化工程がなくても、リガンドを、第二のフローセル導管（１’）の内部のセンシング表面に選択的に固定化できるという利点を有する。これを達成するために、以下の工程が施行され、「両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる」とい

う用語は、図１において以前に記述した対応する測定工程を指し、「第二のフローセル導管（１’）にわたって流れる」という用語は、図２Ｂの配置において使用される、八および第十二のフローパスを使用して可能なさらなる測定工程を指す。通常、各測定工程に先行して流体調整工程が行われ、続いてリンス工程が行われることが理解される。最初に、場合により、活性化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、リガンドを、第二のフローセル導管（１’）にわたって流れる第一の流体として使用し、次に、不動態化流体を、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって流れる第一の流体として使用する。

【０１４６】

対応する参照およびセンシングフローセルを調整した後、通常、連続的に異なる濃度の測定される分析対象物または試料を第一の流体として使用して、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって一方向または他の方向において流し、すなわち、最初に第一のフローセル導管（１）にわたって、次に第二のフローセル導管（１’）にわたって流し、または最初に第二のフローセル導管（１’）にわたって、次に第一のフローセル導管（１）にわたって流し、そして両方のフローセル導管における対応するセンサー信号を記録し、参照センサー信号を、参照されたセンシング信号を得るために、センシング信号から連続的にまたは直接に減じる。場合により、再生流体、例えば、NaＯＨを、センサー表面を再生するための第一の流体として使用し、通常、両方のフローセル導管（１、１’）にわたって、分析対象物または試料流体のために使用されるのと同じ方向において流すことができる。

【０１４７】

図３は、フロー導管システム（３１）の取り外し可能な部分を含むカートリッジのためのコンポーネントの斜視図を例証する。カートリッジのためのコンポーネントは、好ましくは、比較的堅く、かつ生体適合性または生体不活性材料、例えば、ＰＥＥＫまたは環状オレフィン共重合体（ＣＯＣ）もしくは環状オレフィン重合体（ＣＯＰ）の射出成形部品であるがこれらに限定されない。通常、この内部に、センシング領域を含み、適切な読み取りユニットを使用してセンサー信号を提供するように適応したセンサーチップを組み込むことができる。フロー導管システムの取り外し可能な部分は、図２Ｂに示すようなフロー導管システムの一部を含む。フロー導管システムの取り外し可能な部分は、第一および第二のフローセル導管（１、１’）、中間導管（２０）、出力ポートとして流出口（２１）、対応する出力ポートを含む第一および第二の流入／流出導管（２、３）の一部、および各々が二つの流入ポートを含むバルブレス接合部（９、９’）を含む。対応する導管は、カートリッジのための図示したコンポーネント、センサーチップ（図示せず）、および導管の側面壁を規定し、好ましくは、エラストマー材料、例えば、EPＤＭから形成されるシーリングコンポーネント（図示せず）によって形成される。

【０１４８】

カートリッジのための図示したコンポーネントは、フロー導管システム（３１）の取り外し可能な部分、したがって、チップと少なくともほぼ垂直の方向におけるセンシング領域の位置決めを可能にする位置決めカンチレバー（３３）またはたわみ梁を含む。位置決めカンチレバー（３３）は、好ましくは、カートリッジのためのコンポーネントに一体化して形成され、フロー導管の取り外し可能な部分を含有する構造における一つの端部、およびカートリッジのためのコンポーネントのフレームにおける他の端部に固定される。チップと少なくともほぼ垂直の方向におけるフロー導管の取り外し可能な部分およびセンシング領域のこのようなフレキシブルな位置決めの利点は、対応するクランプ力を使用することによって正確な位置決めができることである。精密な位置決めは、光学的読み取りスキーム、例えば、ＳＰＲまたは導波路ベースのセンサーの事例において信頼性のある読み取りを可能にし、他方で、固定部分とフロー導管システム（３１）の取り外し可能な部分との間の漏出のない信頼性のある流体の接続を可能にする。受け入れ部分におけるクランプ機構、例えば、生化学センサーのドッキングステーション（図示せず）は、センサーチップおよびフロー導管システム（３１）の取り外し可能な部分の位置を決め、測定の間、

センサーチップと反対の側面に一定の力を加え、力を受ける表面にこの圧力を与えることで、固定された位置を保持し、好ましくは、プラスチック射出成形部品であるカートリッジの内部において通常起こる熱膨張効果による影響を受けない。好ましくは、クランプ機構は、クランプ力の方向において運動可能な流体のインターフェース部を含み、注入導管（６、７、６’、７’）および流出導管（２１）の一部分を含み、ねじ機構を通じてクランプを起動させる手動レバーまたはモーターに動作可能に接続する。好ましくは、そのようなレバーは、カートリッジを挿入するために開かれかつ閉じられ、例えば、それを開く時にクランプ力がカートリッジに適用されないハッチに接続され、これによりカートリッジを除去でき、例えば、ハッチを閉じる時にクランプ力が適用され、これによりカートリッジが締め付けられ、固定部分とフロー導管システム（３１）の取り外し可能な部分との間の信頼性のある流体接続が確立される。通常、流体システム（３１）の取り外し可能な部分と、流体システムの固定部分における流体のインターフェース部との間の流体の接続は、エラストマーのシール、例えば、クランプ機構の起動により圧縮される小型のＯリングを使用して実現され、したがって、流体システム（３１）の取り外し可能な部分のフロー導管シールと、流体システムの固定部分との間に密閉された接続が作られる。

【符号の説明】

【０１４９】

１	第一のフローセル導管
１’	第二のフローセル導管
２	第一の流入／流出導管
３	第二の流入／流出導管
４	第一のセレクターバルブ
５	第二のセレクターバルブ
６	第一の注入導管
７	第二の注入導管
８	注入手段
９	第一のバルブレス接合部
１０	制御ユニット
２０	中間導管
２１	流出導管
２２	第三のセレクターバルブ
３０	カートリッジ
３１	フロー導管システムの取り外し可能な部分
３３	位置決めカンチレバー
５０	廃棄物容器
１００	フロー導管システム
２００ａ	フロー導管システム
２００ｂ	フロー導管システム

【図１】

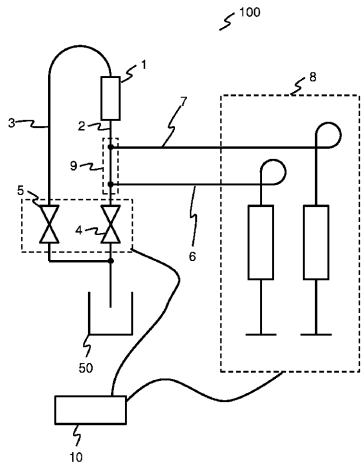


FIG. 1

【図２Ａ】

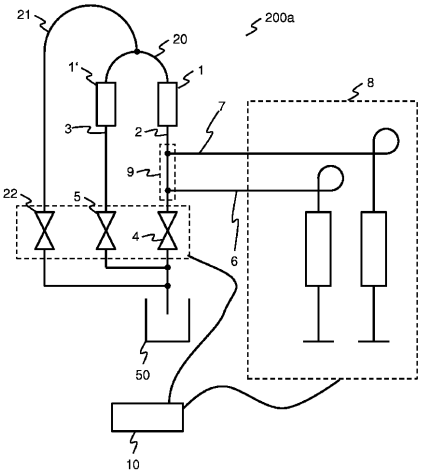


FIG. 2A

【図２Ｂ】

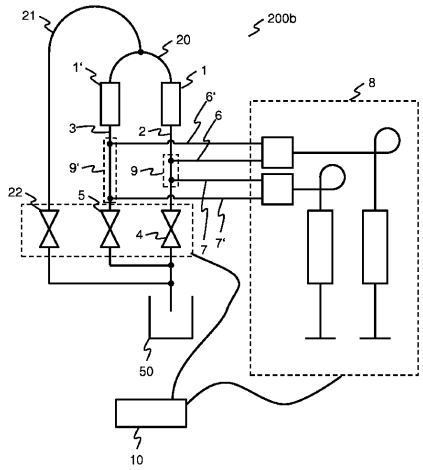


FIG. 2B

【図３】

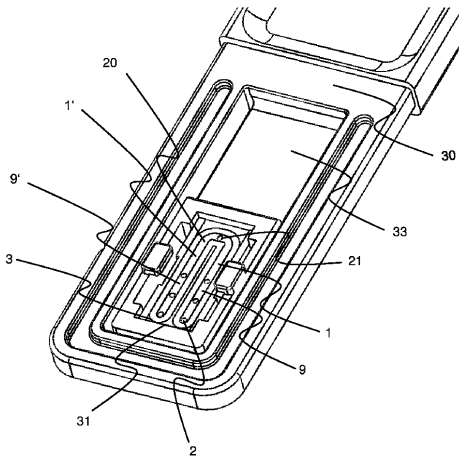


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/064290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N35/08
ADD.

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)
G01N

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)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/142846 A1 (CRENSHAW HUGH C [US] ET AL) 4 June 2009 (2009-06-04) abstract figures 2,11,16 paragraphs [0115], [0137], [0149]	1-15
Y	WO 2004/109284 A1 (BIACORE AB [SE]; KARLSSON ROBERT [SE]; ANDERSSON KARL [SE]; WASS CHRIS) 16 December 2004 (2004-12-16) figure 6	1-15
Y	US 6 008 893 A (ROOS HAEKAN [SE] ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) figures 1,3A-3E	7,10,11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 November 2013	25/11/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seifter, Achim

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/064290

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009142846 A1	04-06-2009	EP 1945793 A2	23-07-2008
		US 2009142846 A1	04-06-2009
		WO 2007021820 A2	22-02-2007
WO 2004109284 A1	16-12-2004	AU 2004245883 A1	16-12-2004
		EP 1631824 A1	08-03-2006
		JP 2006527365 A	30-11-2006
		JP 2013033053 A	14-02-2013
		WO 2004109284 A1	16-12-2004
US 6008893 A	28-12-1999	AU 768861 B2	08-01-2004
		AU 3993000 A	09-10-2000
		EP 1171772 A2	16-01-2002
		JP 4346244 B2	21-10-2009
		JP 2002540405 A	26-11-2002
		US 6008893 A	28-12-1999
		WO 0057192 A2	28-09-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(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,KM,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,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 100145104
弁理士 膝舘 祥治
(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
(72)発明者 コッティエール, カスパー
スイス国、ツェーハー－８８２０ ヴェーデンスヴィル、エンゲルシュトラーセ ２ベー

Ｆターム(参考) 2G058 AA10 EA19 EC01 GA06
2G059 AA01 AA06 BB04 BB11 BB13 CC16 DD12 EE04 EE09 JJ17
PP01