

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5242503号
(P5242503)

(45) 発行日 平成25年7月24日(2013.7.24)

(24) 登録日 平成25年4月12日(2013.4.12)

(51) Int. Cl. F I
 GO 1 N 35/08 (2006.01) GO 1 N 35/08 A
 GO 1 N 37/00 (2006.01) GO 1 N 37/00 I O 1

請求項の数 15 外国語出願 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2009-141946 (P2009-141946)	(73) 特許権者	509169011
(22) 出願日	平成21年6月15日 (2009.6.15)		オーミック・アーベ
(65) 公開番号	特開2010-14709 (P2010-14709A)		Amic AB
(43) 公開日	平成22年1月21日 (2010.1.21)		スウェーデン国、エスエー-751 83
審査請求日	平成24年5月31日 (2012.5.31)		ウブサラ、ウブサラ・サイエンス・パーク
(31) 優先権主張番号	0801405-2		Uppsala Science Park, SE-751 83 UPPSALA, Sweden
(32) 優先日	平成20年6月16日 (2008.6.16)	(74) 代理人	100088605
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		弁理士 加藤 公延
(31) 優先権主張番号	61/061, 983	(74) 代理人	100130384
(32) 優先日	平成20年6月16日 (2008.6.16)		弁理士 大島 孝文
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	メンデルーハートビグ・エルベ
			スウェーデン国、エスエー-756 55
			ウブサラ、ラベニアスベゲン 28
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アッセイ装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体サンプルの分析のための分析装置において、
 前記装置は、基材を備えており、
 前記基材は少なくとも部分的に、前記基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を有し、
 これら突出部は、前記液体サンプルの横向き毛管流動経路が達成されるような高さ (H1)、
 直径 (D1)、および中心から中心までの距離 (x1, y1) を有しており、
 これにより、前記基材は、前記基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備えた、
 少なくとも1つの基材ゾーンを備えており、これら突出部は、前記基材上の前記突出部と毛管接触状態にある蓋がない状態で前記液体サンプルの横向き毛管流動が達成されるような高さ (H2)、直径 (D2)、および中心から中心までの距離 (x2, y2) を有しており、
 少なくとも1つの物質が、前記少なくとも1つの基材ゾーン中の前記突出部の間に少なくとも部分的に適用され、前記高さ (H1, H2)、直径 (D1, D2)、および中心から中心までの距離 (x1, x2, y1, y2) は、前記少なくとも1つの物質が、前記基材ゾーンを通過して流動する液体の流れに溶解されるように構成されており、
 前記液体サンプルの前記横向き毛管流動は、前記基材上の前記突出部と毛管接触状態にある蓋がない状態で達成され、
 前記分析装置の前記横向き毛管流動経路は、
 a) 前記基材ゾーンを取り囲んでいる、全く突出部を備えていない領域であって、15 ~ 100 μm の幅である、領域、および、

10

20

b) 基材ゾーンであって、前記周囲の突出部が前記サンプル液体に対して、前記基材ゾーンより低い毛管力を発揮するように、前記突出部の高さ(H)、直径(D)、および中心から中心までの距離(x, y)のうちの少なくとも1つが異なっている領域により取り囲まれている、基材ゾーン、

のうちの少なくとも1つを含む、ことを特徴とする、分析装置。

【請求項2】

請求項1に記載の分析装置において、

前記基材ゾーン中の前記突出部は、前記基材ゾーンが、周囲とは異なる外観を有するように、異なる高さ(H2)、直径(D2)、または中心から中心までの距離(x2, y2)を有している、分析装置。

10

【請求項3】

請求項1または2に記載の分析装置において、

前記基材は下記の順序どおり、流体接続状態で、少なくとも1つのサンプル添加ゾーン、少なくとも1つの接続ゾーン、および少なくとも1つの受容ゾーンをさらに備え、前記接続ゾーンは、少なくとも1つの反応ゾーンを備え、前記少なくとも1つの基材ゾーンは、前記サンプル添加ゾーンと前記反応ゾーンとの間にある、分析装置。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の分析装置において、

全く突出部を備えていない領域が、前記反応ゾーンを取り囲んでいる、分析装置。

【請求項5】

20

請求項1～4のいずれか1項に記載の分析装置において、

前記少なくとも1つの物質は、前記少なくとも1つの基材ゾーン中の前記突出部の間の嵩に適用され、乾燥した状態の前記物質が、前記突出部と本質的に同じ高さ(H2)までの嵩を満たすようになっている、分析装置。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の分析装置において、

前記少なくとも1つの物質は、前記少なくとも1つの基材ゾーン中の前記突出部の間の嵩に適用され、乾燥した状態の前記物質が、前記少なくとも1つの物質の上部に液体流動が本質的に起きないようなレベルまでの嵩を満たすようになっている、分析装置。

【請求項7】

30

請求項1～6のいずれか1項に記載の分析装置において、

少なくとも1つの追加のゾーンをさらに備えており、

各追加のゾーンは、前記基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備え、各突出部は、高さ(Hn)、直径(Dn)、および中心から中心までの距離(xn, yn)を有し、物質が、前記少なくとも1つの追加のゾーンのうちの少なくとも1つに適用される、分析装置。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の分析装置において、

前記少なくとも1つの基材ゾーンは、三角形、四角形、矩形、平行四辺形、菱形、台形、四辺形、多角形、円形、長円形、半円形、半長円形、半多角形、および円切片からなる群より選択される形状を有している、分析装置。

40

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の分析装置において、

ケーシングをさらに備えている、分析装置。

【請求項10】

サンプルの分析のための方法において、

a. 基材上の少なくとも1つの点に液体サンプルを加えるステップと、

b. 前記基材上で少なくとも1つの測定を実施するステップと、

を含み、

請求項1～9のいずれか1項に記載の分析装置が使用され、前記液体の10wt%未満

50

が、適用された前記物質の上部を流動することを特徴とする、方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の方法において、

前記液体の 1 w t % 未満が、適用された前記物質の上部を流動する、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 0 に記載の方法において、

適用された前記物質の上部を液体が流動しない、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法において、

前記基材がまず、溶解された物質を本質的に含まないサンプル液体により湿らせられ、次に、溶解された物質を含む液体サンプルに接触されるようになる、方法。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法において、

前記基材は、液体サンプルを受容する容量を有する受容ゾーンを備え、95 w t % を超える適用された前記物質は、前記液体サンプルのいずれかの部分が前記受容ゾーンに到達されるまで、溶解されない、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法において、

前記少なくとも 1 つのゾーンがまず、液体サンプルに接触し、前記ゾーン中の適用された物質の少なくとも一部が溶解されると、前記液体サンプルが、他の適用された物質を含む他のゾーンに接触する、方法。

20

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0001】

〔技術分野〕

本発明は、液体サンプルの分析のためのアッセイ装置に関する。

【0002】

〔背景〕

迅速で信頼ができ、かつ対費用効果の高い分析用および診断用装置、例えばケアの点で使用するための装置が、望ましい。

30

【0003】

多くのアッセイにおいて、検出抱合体と、おそらくはさらなる試薬とが装置に予め分配 (predispense) されているか、または組み込まれており、一方で、使用者による試薬の別々の追加を必要とする。

【0004】

普通のタイプの使い捨てアッセイ装置は、サンプルを受容するためのゾーンと、反応ゾーンと、オプションで、受容ゾーンおよび反応ゾーンのそれぞれに接続している移送またはインキュベーションゾーンとを備えている。これらのアッセイ装置は、免疫クロマトグラフィーアッセイ装置 (immunochromatography assay device) として知られているか、または、単にストリップ試験と称される。

40

【0005】

PCT/SE03/00919 は、微小流体システムに関連しており、このシステムは、基材 (substrate) を備えており、かかる基材上に提供された、かかる基材から上方に突出している複数の微小ポストを備えた少なくとも 1 つの流動経路があり、この微小ポストと微小ポストとの間の間隔は、適用された液体サンプル中に毛管現象を誘発するのに十分なほど小さく、これにより、液体を強制的に動かす。

【0006】

PCT/SE2005/000429 は、液体サンプル中の分析物の検出の前に、かかるサンプル中の構成成分を分離するための装置および方法を示しており、サンプルは基材上の受容ゾーンに加えられ、かかる基材はさらに、オプションで、反応ゾーンと、受容お

50

よび反応ゾーンのそれぞれに接続している移送またはインキュベーションゾーンとを備えていて、基材上に流動経路を形成しており、かかる基材は、非多孔質の基材であり、かかる流動経路の少なくとも一部は、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部の領域から構成されており、これら突出部は、かかるゾーン中のかかる液体サンプルの横向きの毛管流動が達成されるような高さ、直径、および相互間隔を有しており、分離のための手段が、サンプルを受容するためのゾーンに隣接して提供されている。

【0007】

PCT/SE2005/000787は、液体サンプルを取り扱うための装置に関し、サンプルを受容するための少なくとも1つのゾーンと、移送またはインキュベーションゾーンとを備えた流動経路を具備しており、これらのゾーンは、その表面に対して実質的に垂直な突出部を有するゾーンにより接続されているか、またはこのようなゾーンを備えており、かかる装置には、かかる液体サンプルを受容する容量を備えた吸い込み口が提供されており、かかる吸い込み口は、その表面に対して実質的に垂直な突出部を有するゾーンを備えており、かかる吸い込み口は、かかる液体サンプルを受容するようにその容量を調節する外部の影響にตอบสนองするように構成されている。

10

【0008】

PCT/SE2006/000745は、かかる少なくとも1つの流体通路を通る、またはこのような流体通路に沿う、流体移送を確立および/または維持するための吸収ゾーンに関連しており、この吸収ゾーンは、非多孔質の基材を基礎として製造されており、かかる表面に対して実質的に直角な突出部を有しており、かかる突出部は、かかるゾーン中のかかる流体の横向きの毛管流動が達成されるような高さ、直径、および突出部と突出部との間の距離 (distance or distances) を有している。

20

【0009】

先行技術に従う突出部を備えるアッセイ装置は満足に働くが、例えば、装置に適用される物質の溶解の制御に関して、さらなる改善の余地がある。

【0010】

〔発明の概要〕

本発明のある一つの目的は、予め分配された物質の溶解の制御がさらに改善された装置を提供することである。液体サンプルの分析のための分析装置が入手可能になり、かかる装置は、基材を備え、かかる基材は少なくとも部分的に、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を有し、これら突出部は、かかる液体サンプルの横向きの毛管流動が達成されるような高さ (H1)、直径 (D1)、および中心から中心までの距離 (x1, y1) を有し、かかる基材は、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備えた、少なくとも1つの基材ゾーンを備えており、この突出部は、かかる液体サンプルの横向きの毛管流動が達成されるような高さ (H2)、直径 (D2)、および中心から中心までの距離 (x2, y2) を有しており、少なくとも1つの物質が、かかる少なくとも1つの基材ゾーン中の突出部と突出部との間に少なくとも部分的に適用される。

30

【0011】

本発明のさらなる側面および実施形態が、参照により本明細書中に組み込まれる付属の請求項で定義されている。

40

【0012】

本発明は、下記の記載、実施例、および添付の図面において、より徹底した詳細が記載されるであろう。

【0013】

〔定義〕

本装置および本方法が記載される前に、この発明は、本明細書中で開示された特定の構造、方法ステップ、および材料に限定されるものではなく、構造、ステップ、および材料はいくらかわってもよいということが理解されるべきである。また、本発明の範囲は付属の請求項およびその等価物によってのみ限定され得るので、本明細書中で用いられる専門用語は、特定の実施形態を記述することを目的として使用されるだけであって、限定す

50

ることを意図するものではないことも理解されるべきである。この明細書および付属の請求項において使用される、単数形「ある(a)」、「ある(an)」、「その(the)」は、その文脈が他に明確に断らない限り、複数の指示対象を含むことも述べておかなければならない。それ故、例えば、反応混合物が「抗体(an antibody)」を含有するとの言及には、2つまたはそれ以上の抗体の混合物を含める。

【0014】

用語「約(about)」は、数値の文脈において使用される場合には、当業者によく知られていて許容可能である、精度の隔たりを示している。かかる隔たりは、 $\pm 10\%$ 、または好ましくは $\pm 5\%$ とすることができる。

【0015】

装置および方法を記述および請求する際に、下記の専門用語は、ここで詳しく述べられる定義に従って使用されるであろう。

【0016】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「分析」は、少なくとも1つの分析物が決定されるプロセスを意味している。

【0017】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「分析装置」は、装置であって、その装置の助けによって分析が実施されることができる装置を意味している。

【0018】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「分析物」は、物質、または化学的もしくは生物学的成分であって、それらの1つまたはそれ以上の性質が分析手順において決定される物質、または化学的もしくは生物学的成分を意味している。多くの場合、分析物または構成成分そのものは、測定されることができないが、分析物の測定可能な性質は、測定されることができる。例えば、分析物の濃度を測定することができる。

【0019】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「毛管流動(capillary flow)」は、主に毛管力(capillary force)で誘発された流動を意味している。

【0020】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「ケーシング」は、基材の一部または全体を包囲する要素を意味している。

【0021】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「中心から中心までの距離(center-to-center distance)」は、隣り合う突出部の間の距離を意味しており、突出部の中心から隣接する突出部の中心までが測定される。平面状の基材については、中心から中心までの距離は、基材平面の直交座標系における、x方向およびy方向の両方が測定される。

【0022】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「突出部の中心」は、基材の表面に平行な平面における、突出部の高さの半分で獲得された突出部の無限小薄切片についての重心を意味している。湾曲した基材については、この平面は、突出部の周りの十分に小さい周囲においては、基材の表面に平行である。

【0023】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「接続ゾーン(connecting zone)」は、少なくとも2つの他のゾーン間の流体接続を確立するゾーンを意味している。

【0024】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「検出可能な基」は、基材上に存在する時に検出されることができる分子または原子のあらゆる配列を意味している。

【0025】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「流体接続(fluid connection)」は、流体が移送されることができる接続を意味している。

【0026】

10

20

30

40

50

請求項および説明の全体を通して使用される用語「サンプル」は、分析されるべき混合物または溶液を意味している。

【0027】

請求項および説明の全体を通して使用される用語「物質」は、あらゆる純粋な化学的もしくは生物学的実体、または、少なくとも1つの化学的もしくは生物学的実体を含むあらゆる混合物または溶液を意味している。

【0028】

〔詳細な説明〕

第一の側面において、液体サンプルの分析のための分析装置が提供され、かかる装置は、基材を備えており、かかる基材は少なくとも一部に、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を有しており、これら突出部は、かかる液体サンプルの横向き毛管流動が達成されるような高さ、直径、および中心から中心までの距離を有しており、かかる基材は、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備えた、少なくとも1つの基材ゾーンを備えており、これら突出部は、かかる液体サンプルの横向き毛管流動が達成されるような高さ(H2)、直径(D2)、および中心から中心までの距離(x2, y2)を有しており、少なくとも1つの物質が、かかる少なくとも1つの基材ゾーン中の突出部と突出部との間に少なくとも部分的に適用される。

10

【0029】

液体サンプルが基材に加えられると、表面上の突出部に起因した毛管力により流動が生み出される。ここで、突出部は、高さ(H1)、直径(D1)、および中心から中心までの距離(x1, y1)を有する。また、突出部で覆われた少なくとも1つのゾーンもあり、ここで、突出部は、高さ(H1)、直径(D1)、および中心から中心までの距離(x1, y1)を有する基材上の他の突出部と比較して、異なる高さ(H2)、直径(D2)、または中心から中心までの距離(x2, y2)を有する。ある一つの実施形態において、性質、すなわち、高さ、直径、および中心から中心までの距離のうちの少なくとも1つは、ゾーンによって異なる。他の実施形態においては、高さ、直径、および中心から中心までの距離が異なる。さらなる実施形態においては、直径および中心から中心までの距離が異なる。ある一つの実施形態において、H1およびH2は異なる。ある一つの実施形態において、D1およびD2は異なる。ある一つの実施形態において、x1およびx2は異なる。ある一つの実施形態において、y1およびy2は異なる。さらなる実施形態において、パラメータH、D、x、およびyのうちのいくつかは異なる。ある一つの実施形態において、全てのパラメータH、D、x、およびyが、物質の少なくとも2つのゾーンについて同じである。ある一つの実施形態において、全てのパラメータH、D、x、およびyが、装置の全体について同じである。

20

30

【0030】

少なくとも1つの物質が、基材上の突出部と突出部との間に適用される。ある一つの実施形態において、物質は、少なくとも1つの基材ゾーン内で全体的に適用される。代替の実施形態において、少なくとも1つの物質が、少なくとも1つの基材ゾーンの中と、少なくとも1つの基材ゾーンの外側との両方に適用される。

【0031】

ある一つの実施形態において、基材ゾーン中の突出部は、異なる高さ(H2)、直径(D2)、または中心から中心までの距離(x2, y2)を有しており、基材ゾーンが、周囲とは異なる外観を有するようになっている。このことは、物質が適用されるべきゾーンが容易にヒトの目または自動化された装置により同定されることができると、装置が製品である場合の利点である。

40

【0032】

ある一つの実施形態において、基材ゾーン中の突出部は、異なる高さ(H2)、直径(D2)、または中心から中心までの距離(x2, y2)を有しており、基材ゾーンが、周囲と比較して、溶液中の物質に対して異なる毛管力を発揮するようになっている。このことは、溶液または懸濁液中の物質の添加を促進する。ある一つの実施形態において、基材

50

ゾーンにより発揮される毛管力は、周囲についてよりも高く、これにより、溶液または懸濁液中の物質が、より容易に基材ゾーンにのみ適用されることができる。ある一つの実施形態において、適用されるべき物質は、溶媒中に溶解されるか、または懸濁されて、基材に適用される。ある一つの実施形態において、溶媒は蒸発され、これにより、物質が基材上に残る。このことは、中に物質が適用される良好に画定された領域を生み出す利点を有している。適用された物質の境界はくっきりと鮮明である。

【0033】

ある一つの実施形態において、物質は、基材ゾーンの突出部と突出部との間の嵩 (volume) に適用される。物質が基材に適用されると、基材ゾーンの突出部から発揮される毛管力が、ある一つの形態においては、溶液または懸濁液中の物質で基材ゾーンの突出部と突出部との間の嵩の本質的に全体をいっぱいにする。

10

【0034】

ある一つの実施形態において、基材ゾーンの突出部は、突出部により発揮される毛管力が基材ゾーンに対してかかる物質を添加するのを促進するような、高さ (H_2)、直径 (D_2)、および中心から中心までの距離 (x_2, y_2) を有する。

【0035】

ある一つの実施形態において、物質は、本質的に純粋な物質である。他の実施形態においては、少なくとも1つの物質は、2種またはそれ以上の物質の混合物である。

【0036】

基材上に適用されることができる物質の例としては、限定されるものではないが、抗体、DNA、RNA、アプタマー、サンプル中の特定の分析物に向けられた抗体、断片化された抗体 (fragmented antibodies)、抗体断片、合成結合剤、化学的結合剤、レセプター、リガンド、アフィボディ (affibodies)、細胞、細胞小器官、ポリペプチド、ペプチド、酵素、単クローン抗体、多クローン性抗体、ファージディスプレイタンパク質、IgG免疫グロブリン、化学的リガンド、およびこれらの組み合わせを含む。

20

【0037】

ある一つの実施形態において、基材に適用されるべき物質は、少なくとも1つのさらなる添加物を含む。さらなる添加物の例としては、限定されるものではないが、糖、ポリマー、洗浄剤、表面活性剤、カチオン性表面活性剤、非イオン性表面活性剤、アニオン性表面活性剤、塩、および脂質、またはこれらのいずれかの組み合わせを含む。

30

【0038】

ある一つの実施形態において、基材に少なくとも1つのさらなる物質が加えられ、ここで、その物質とは、糖、ポリマー、洗浄剤、表面活性剤、カチオン性表面活性剤、非イオン性表面活性剤、アニオン性表面活性剤、塩、および脂質から選択される少なくとも1つの物質である。

【0039】

ある一つの実施形態において、基材は下記の順序どおり、流体接続状態で、少なくとも1つのサンプル添加ゾーン、少なくとも1つの接続ゾーン、および少なくとも1つの受容ゾーンをさらに備え、かかる接続ゾーンは、少なくとも1つの反応ゾーンを備え、かかる少なくとも1つの基材ゾーンは、かかるサンプル添加ゾーンと反応ゾーンとの間にある。ある一つの実施形態において、少なくとも、接続ゾーンの一部は、横向き毛管流動が達成されるように突出部により覆われている。

40

【0040】

ある一つの実施形態において、少なくとも1つのゾーンは、突出部の高さ (H)、直径 (D)、および中心から中心までの距離 (x, y) のうちの少なくとも1つが、周囲の突出部がサンプル液体、次にゾーンに対してより低い毛管力を発揮するように、異なっている領域により取り囲まれている。ある一つの実施形態において、かかるゾーンは、反応ゾーンおよび基材ゾーンから選択される少なくとも1つのゾーンである。ある一つの実施形態において、かかるゾーンは、基材ゾーンである。ある一つの実施形態において、ゾーンを取り囲んでいる領域における中心から中心までの距離は、ゾーン内のものと比較してよ

50

り大きい。

【0041】

ある一つの実施形態において、基材ゾーンおよび反応ゾーンの少なくとも1つを、全く突出部を備えていない領域が取り囲んでいる。突出部を備えていない領域が基材ゾーンを取り囲んでいる、ある一つの実施形態が図6に示されている。ある一つの実施形態において、突出部を備えていない周囲領域は、15～100 μm の幅である。他の実施形態において、突出部を備えていない周囲領域は、20～40 μm の幅である。さらなる実施形態において、突出部を備えていない周囲領域は、25～35 μm の幅である。この幅は、基材ゾーンに加えらるる基材の粘度、および基材ゾーンを取り囲む表面の親水性に依存する。

10

【0042】

異なる性質を有する周囲領域を備えたゾーンの利点としては、物質がゾーンの外に流れ出ることなく、ゾーンに物質を適用することができることを含む。それ故、再現性が良く、よく境界が画定されるように、ゾーンに物質を適用することができる。

【0043】

ある一つの実施形態において、接続ゾーンの全体が、横向きの毛管流動が達成されるように突出部により覆われている。ある一つの実施形態において、少なくとも、サンプル添加ゾーンの一部、接続ゾーン、および受容ゾーンが、横向きの毛管流動が達成されるように突出部により覆われている。他の実施形態において、サンプル添加ゾーン、接続ゾーン、および受容ゾーンの全体が、横向きの毛管流動が達成されるように突出部により覆われている。

20

【0044】

ある一つの実施形態において、分析装置および基材は、サンプル添加ゾーンにサンプルを加えることができるようになっていて、突出部により誘発された毛管流動に起因して、横向きの流動が生み出され、少なくともサンプルの一部が、高さ(H2)、直径(D2)、および中心から中心までの距離(x2, y2)を有する突出部がある、基材上の少なくとも1つの基材ゾーンに到達する。ある一つの実施形態において、少なくとも1つの基材ゾーン内、および/または少なくとも1つの基材ゾーンの近くに適用された物質は、少なくとも1つの基材ゾーンを通過してサンプルが流動することにより徐々に溶解される。その後、液体サンプルは、反応ゾーンに到達する。ある一つの実施形態において、測定は反応ゾーンでなされる。測定技術の例として、限定されるものではないが、蛍光、および化学発光の検出を含む。当業者であれば、オプションでいくつかの異なる波長における、光の吸収、および放射された光の検出といったその他の検出原理もまた、使用されることができることを認める。ある一つの実施形態において、サンプルは、受容ゾーンへと続き、受容ゾーンが液体サンプルを受容する。流動は、液体サンプルが無くなるか、または受容ゾーンがサンプル液体でいっぱいになるまで続く。

30

【0045】

ある一つの実施形態において、サンプル液体は過剰である。物質の全てが溶解されると、反応ゾーンおよび装置のその他の部分が洗浄されて、遊離しているか、または緩く結合している物質が洗い流されるように、過剰のサンプル液体の一部が使用される。

40

【0046】

ある一つの実施形態においては、いくつかの受容ゾーンがある。

【0047】

少なくとも1つの基材ゾーンに適用される少なくとも1つの物質は、ある一つの実施形態においては基材表面上に適用される。ある一つの実施形態において、物質は、突出部と突出部との間に適用される。ある一つの実施形態において、適用された物質の厚みは、乾燥した状態で、突出部の高さの本質的に一致する。代替の実施形態においては、適用された物質の厚みは、乾燥した状態で、突出部の高さよりも低い。ある一つの実施形態において、適用された物質の厚みは、乾燥した状態で、突出部よりも高い。

【0048】

50

ある一つの実施形態において、少なくとも1つの物質は、乾燥した状態の物質が、突出部の高さ(H2)の半分のレベルまでの嵩を満たすように、かかる少なくとも1つの基材ゾーン中の突出部と突出部との間の嵩に適用される。

【0049】

代替の実施形態において、少なくとも1つの物質は、乾燥した状態の物質が、突出部と本質的に同じ高さ(H2)までの嵩を満たすように、かかる少なくとも1つの基材ゾーン中の突出部と突出部との間の嵩に適用される。

【0050】

さらなる実施形態において、少なくとも1つの物質は、乾燥した状態の物質が、かかる少なくとも1つの物質の上部に液体流動が本質的に起きないようなレベルまでの嵩を満たすように、かかる少なくとも1つの基材ゾーン中の突出部と突出部との間の嵩に適用される。

10

【0051】

ある一つの実施形態において、基材ゾーンの突出部と突出部との間の嵩は、適用されるべき物質の量が、乾燥した状態で所望のレベルまで満たすように、調節される。

【0052】

ある一つの実施形態において、物質は、溶液中に適用され、溶媒が蒸発するように乾燥される。ある一つの実施形態において、溶媒は水である。溶媒が蒸発すると、残りの物質は、乾燥した状態の物質と呼ばれる。

【0053】

20

適用された物質の上部において液体が流動しないか、または本質的に流動しない実施形態において、適用された物質の溶解は、側面から生じて、上部からは生じない。このことは、制御された溶解を与える。溶解は、液体サンプルが適用された物質の上でも流動する実施形態と比較して、より長期間の間、より制御された方法で生じる。

【0054】

ある一つの実施形態において、適用された物質の上部では、液体が流動しない。代替の実施形態において、液体の極一部のみが、適用された物質の上部を流動し、例えば、液体のそのような一部の例とは、限定されるものではないが、0.1wt%、1wt%、5wt%、および10wt%を含む。ある一つの実施形態において、液体の1wt%未満が、適用された物質の上部を流動する。他の実施形態において、液体の10wt%未満が、適用された物質の上部を流動する。

30

【0055】

例えば、適用された物質の上部を液体が本質的に流動しない実施形態において、突出部の直径および中心から中心までの距離を調節することにより、液体への適用された物質の溶解を制御することができる。

【0056】

ある一つの実施形態において、適用された物質の全ての構成成分は、液体サンプルにより溶解される。代替の実施形態においては、全ての適用された物質が、液体サンプルにより溶解されるわけではない。

【0057】

40

物質が適用されたゾーン中、および物質が適用されたゾーンの外側の突出部の高さ、直径、および中心から中心までの距離を調節することにより、適用された物質の所望の溶解が所望の速度で生じるように横向きの毛管流動を制御することができる。

【0058】

ある一つの実施形態において、高さ(H1、H2)、直径(D1、D2)、および中心から中心までの距離(x1、x2、y1、y2)は、かかる少なくとも1つの物質が、かかる基材ゾーンを通して流動する液体の流れに徐々に溶解されるように構成される。

【0059】

本発明は、突出部の2つの異なる高さ、直径、および中心から中心までの距離に限定されるものではない。さらなるゾーンであって、各ゾーンが、高さ、直径、および中心から

50

中心までの距離を有し、これらパラメータの少なくとも1つが、他のゾーンと比較して異なる、さらなるゾーンを備えた実施形態が提供される。

【0060】

分析装置が少なくとも1つの追加のゾーン n を備え、各追加のゾーン n は、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備え、これら突出部は、横向きの毛管流動が生み出されるような高さ(H_n)、直径(D_n)、および中心から中心までの距離(x_n, y_n)を有する実施形態が提供される。 n 個の別個のゾーンを有し、各ゾーンが、高さ(H_n)、直径(D_n)、および中心から中心までの距離(x_n, y_n)を有する突出部を備え、 n が自然数である基材が提供される。 n は、1、2、3、4、5、6...である。

【0061】

ある一つの実施形態において、 n 個のゾーンのうちの少なくとも1つに少なくとも一つの物質が適用される。

【0062】

ある一つの実施形態においては、基材ゾーンがあり、この基材ゾーンは、かかる基材の表面に対して実質的に垂直な突出部を備え、これら突出部は、かかる液体サンプルの横向きの毛管流動が達成されるような高さ、直径、および中心から中心までの距離を有し、基材ゾーン中のこの高さ、直径、および中心から中心までの距離は、基材ゾーンの外側とは異なる。ある一つの実施形態において、突出部の高さ、直径、および中心から中心までの距離は、基材ゾーン内で変化する。

【0063】

ある一つの実施形態においては、適用された物質を含む少なくとも2つのゾーンがあり、これらゾーンは、同心円の形状を有する。ある一つの実施形態において、外側部分は、少なくとも1つの適用された物質を含み、内側部分は、少なくとも1つの他の適用された物質を含む。まず、外側の物質が溶解され、その後、内側の物質が溶解される。これにより、溶解を制御するさらなる可能性が提供される。また、いくつかの物質を順序どおりか、または一緒に溶解する可能性も提供される。ある一つの実施形態において、1つ以上の物質を順序どおり溶解する可能性が提供される。その他の実施形態において、その他の形状の、適用された物質を備えた異なるゾーンもまた、提供される。ある一つの実施形態において、少なくとも1つのゾーンがあり、このゾーンは、まず、サンプル液体に接触し、そのゾーン中の物質の画分または全てが溶解すると、サンプル液体が、異なる物質を含む他のゾーンに接触する。これにより、所定の期間の後で、サンプル液体中の物質の溶解を開始させることができる。

【0064】

このように、少なくとも1つのゾーンがまず、液体サンプルに接触し、かかるゾーン中に適用された物質の少なくとも一部が溶解すると、液体サンプルが、他の適用された物質を含む他のゾーンに接触する方法が提供される。

【0065】

ある一つの実施形態において、2つの異なるゾーンがあり、各ゾーンは、別個の物質を含む。

【0066】

ある一つの実施形態において、液体サンプルの一部分が、本質的に物質が溶解されないような距離で物質が適用されたゾーンを通過し、他の部分が、物質が液体中に溶解されるように物質が適用されたゾーンの近くを通過する。このように、装置の中を流動する液体流(liquid stream)の一部分が、溶解された物質の大部分を含み、他の部分が、溶解された物質をほとんど含まないか、または全く含まない実施形態が提供される。溶解された物質の大部分の例としては、限定されるものではないが、75wt%、90wt%、95wt%、99wt%、および99.9wt%を含む。

【0067】

溶解されるべき物質が適用されるゾーンの内側および外側の突出部の高さ、直径、および中心から中心までの距離を制御することができる。そのようにして、物質が溶解される

10

20

30

40

50

ゾーンを通過して流動する液体サンプルの画分を制御することができる。液体サンプルが通過して流動する (flows by) ときの、物質が溶解する速度を制御することにより、溶解された物質の濃度を制御することができる。

【 0 0 6 8 】

液体サンプルのより多くの画分が、物質が高速 (high flow) で溶解されるゾーンの外側を通過すると、サンプルが適用されるゾーンの下流に、溶解された物質のやや狭い濃縮された流れが結果として生じる。これに対して、液体サンプルのより少ない画分が、物質が溶解されるゾーンを通過すると、サンプルが適用されたゾーンの下流に、溶解された物質のより広い痕跡 (broader trace) が結果として生じる。溶解された物質のこの痕跡は、灰色の領域として図 5 に示されている。

10

【 0 0 6 9 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されたゾーンの下流の、溶解された物質の痕跡の中央で、結果が検出される。ある一つの実施形態において、分析の結果は、物質が適用されたゾーンの下流の、反応ゾーン中で読み取られる。

【 0 0 7 0 】

物質が適用されるゾーンの形状は、ある一つの実施形態においては、溶解速度、および/またはどのように溶解された物質が液体サンプルの流れの中に分布するか、を制御するように構成される。

【 0 0 7 1 】

形状の例としては、限定されるものではないが、三角形、四角形、矩形、平行四辺形、菱形、台形、四辺形、多角形、円形、および長円形を含む。

20

【 0 0 7 2 】

また、切断形も包含され、限定されるものではないが、半円形、半長円形、半多角形、および円切片を含む。

【 0 0 7 3 】

さらなる形状として、限定されるものではないが、三角形と四角形、三角形と矩形、台形と矩形、半円形と矩形などを含めた、全ての可能性のある形状の組み合わせを含む。

【 0 0 7 4 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されるゾーンの形状は、角の 1 つがサンプル液体の流れが来る方を向いている三角形である。

30

【 0 0 7 5 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されるゾーンの形状は、二等辺台形である。

【 0 0 7 6 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されるゾーンの形状は、矩形と組み合わされた二等辺台形である。

【 0 0 7 7 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されるゾーンの形状は、矩形と組み合わされた二等辺台形であって、狭まったゾーンが、サンプル液体の流れが来る方に向かって向いている。

【 0 0 7 8 】

ある一つの実施形態において、物質が適用されるゾーンの形状、ならびに、突出部の高さ、直径、および中心から中心までの距離は、溶解された物質の濃度が、基材の中央に向かって大きくなるように構成される。

40

【 0 0 7 9 】

ある一つの実施形態において、分析装置は、蓋をさらに備える。好ましくは、この蓋は、液体サンプルを加えるための、少なくとも 1 つの開口または孔を有する。ある 1 つの実施形態において、測定結果を分析装置から読み取られることができるようにする開口または窓がある。蓋が使用される場合には、蓋は基材上の突出部に毛管接触状態 (capillary contact) にはない。蓋は、いかなる毛管力を生じさせることにも関連しない。

【 0 0 8 0 】

50

ある一つの実施形態において、分析装置は、ケーシングを含む。ある一つの実施形態において、ケーシングは、分析基材の全体または一部を包囲する。好ましくは、このケースは、液体サンプルを加えるための、少なくとも1つの開口または孔を有する。ある一つの実施形態において、分析装置から測定結果を読み取られることができるようにする開口または窓がある。

【0081】

ある一つの実施形態において、適用される物質は、検出抱合体 (detection conjugate) を含む。ある一つの実施形態において、検出抱合体は、抗体、DNA、RNA、アプタマー、断片化された抗体、抗体断片、合成結合剤、化学的結合剤、レセプター、リガンド、アフィボディ、細胞、細胞小器官、ポリペプチド、ペプチド、酵素、単クローン抗体、多クローン性抗体、ファージディスプレイタンパク質、IgG免疫グロブリン、化学的リガンドから選択される、少なくとも1つの要素を含む。ある一つの実施形態において、検出抱合体は、1つを超える抗体を含む。ある一つの実施形態において、適用される物質中の分子の少なくとも1つが、検出可能な基を含み、この基が、例えば反応ゾーンにおける、検出を可能にする。検出抱合体は、抱合体に結合した抗原の検出を促進する。ある一つの実施形態において、検出抱合体は、蛍光性の分子を含む。ある一つの実施形態において、検出抱合体からの蛍光が測定される。

10

【0082】

ある一つの実施形態において、抗体、DNA、RNA、アプタマー、断片化された抗体、抗体断片、合成結合剤、化学的結合剤、レセプター、リガンド、アフィボディ、細胞、細胞小器官、ポリペプチド、ペプチド、酵素、単クローン抗体、多クローン性抗体、ファージディスプレイタンパク質、IgG免疫グロブリン、および化学的リガンドから選択される少なくとも1つが、適用される物質の下流の基材に結合される。そのような抗体またはアプタマーは、抗体と抗原との間の複合体、または遊離した抗原に結合することができる。ある一つの実施形態において、反応ゾーンに結合された抗体またはアプタマーは、抗体と抗原との間の複合体、または遊離した抗原に結合することができる。ある一つの実施形態において、反応ゾーン中の検出抱合体からの蛍光が測定される。

20

【0083】

第二の側面において、サンプルの分析のための方法が提供され、この方法は、a) 基材上の少なくとも1つの点に液体サンプルを加えるステップと、b) 基材上で少なくとも1つの測定を実施するステップとを含み、本明細書中で記載された分析装置が使用される。

30

【0084】

ある一つの実施形態において、基材はまず、溶解された物質を本質的に含まないサンプル液体により湿らされ、次に、溶解された物質を含む液体サンプルに接触させられる。液体サンプルによりまず湿らせることは、基材に適用される物質の溶解の遅延により達成される。まず流動するサンプル液体は、溶解された物質を本質的に含まず、例えば、限定されるものではないが、溶解された物質を0.001wt%未満、0.01wt%未満、0.1wt%未満、または1wt%未満含む。液体サンプルが物質に接触すると、溶解プロセスが開始し、溶解された物質のレベルが徐々に増加する。

【0085】

ある一つの実施形態において、まず液体サンプルにより含水された基材に結合された分子があり、ここでは、液体サンプルは、いかなる溶解された物質をも本質的に含まない。ある一つの実施形態において、そのような分子は抗体である。そのように予め含水させること (pre-hydration) の1つの利点は、抗体または分子がより活性になることである。このまず含水させることは、プレウェッティング (pre wetting) と呼ばれる。ある一つの実施形態において、基材に適用される物質の相当部分は、溶解され、受容ゾーンからの毛管力により安定した横向き流動が確立された後で、反応ゾーンを横切って移送される。基材に適用された物質の相当部分とは、この場合、75wt%を超え、好ましくは90wt%を超え、より好ましくは95wt%を超え、最も好ましくは99wt%を超える。

40

【0086】

50

ある一つの実施形態において、サンプルはサンプル添加ゾーンに加えられ、サンプルは、接続ゾーンを介して受容ゾーンへと流動する。受容ゾーンは、サンプル液体を受容する容量を有し、大きく過剰な毛管力を有する。受容ゾーンの毛管力は、ある一つの実施形態においては、サンプル液体の、安定して一様な横向き流動が生み出されるような力である。受容ゾーンの毛管力は、ポンプのように働き、安定した速度でサンプル液体を受け取る。加えられたサンプル液体が受容ゾーンに到達される前は、横向きの毛管流動はいつでも一様で安定しているわけではない。

【0087】

横向きの流動が安定するまで、すなわち、液体サンプルが受容ゾーンに到達していない時には、適用された物質の相当部分が溶解されないことは、1つの利点である。そのようにして、物質の溶解は、サンプル液体の、安定して一様な流動に起因して、より制御された方法で、生じる。

10

【0088】

ある一つの実施形態において、基材は、液体サンプルを受容する容量を有する受容ゾーンを備え、95wt%を超える適用された物質が、液体サンプルのいずれかの部分が受容ゾーンに到達するまで、溶解されない。代替の実施形態において、90wt%を超える、好ましくは94wt%を超える、より好ましくは99wt%を超える、最も好ましくは99.9wt%を超える適用された物質が、液体サンプルのいずれかの部分が受容ゾーンに到達するまで、溶解されない。このことは、最大10wt%、好ましくは最大6wt%、さらに好ましくは最大1wt%、最も好ましくは最大0.1wt%の適用された物質が、液体サンプルのいずれかの部分が受容ゾーンに到達するまでに溶解されることを意味する。

20

【0089】

さらなる利点としては、流動の制御が増大される可能性が提供されることを含む。また、安定した横向きの流動の間の溶解の可能性も提供される。物質の溶解の開始および停止を制御することができる。溶解された物質が通過した後の反応ゾーンの洗浄を提供する可能性がある。経時的な試薬の一様な溶解を得ることができる。溶解された物質が空間的に同質的(homogenously)に分布されることを確実にする可能性がある。また、溶解された物質の空間的な分布を制御する可能性も提供される。全ての物質がサンプル中に溶解されることを確実にすることができる。サンプルの大部分が、物質に接触される。

30

【0090】

〔実施例〕

例1

寸法が25×75mmの基材を、シクロオレフィンポリマー(COP)を射出成形することにより作製した。基材は、サンプル添加ゾーンと、基材ゾーンと、接続ゾーンと、反応ゾーンと、受容ゾーンとを有した。基材上に、高さ70μmおよび直径50μmの突出部があった。サンプル添加ゾーン、基材ゾーン、接続ゾーン、および反応ゾーンにおける、突出部と突出部との間の距離は、15μmであった。突出部と突出部との間の距離が15μmで、直径が50μmであることは、x方向およびy方向の両方における突出部と突出部との間の、中心から中心までの距離が65μmであることに対応している。物質ゾーンは、突出部と突出部との間の距離が30μmであった間隙により取り囲まれていた。

40

【0091】

検出抱合体が基材ゾーンから動き出さないように、物質ゾーンに検出抱合体を適用することができた。検出抱合体の適用は、いくつかの適用の間で再現性があった。乾燥した検出抱合体の高さが、物質ゾーン中の突出部の上部とほぼ同じレベルになるように、検出抱合体を適用した。

【0092】

N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(N-terminal pro-brain natriuretic peptide)(NT-proBNP)に対する抗体を含む検出抱合体を使用した。

【0093】

50

分離された全血を、サンプル添加ゾーンに加え、そして、検出抱合体は、液体サンプル中に徐々に溶解した。溶解された検出抱合体の痕跡は連続的であり、溶解時間を制御することができた。この実験を6回繰り返し、検出抱合体の溶解時間は6分と8秒であり、これにより、変動係数は3%であった。

【0094】

全アッセイ時間は19分と19秒であり、変動係数は5%であった(6回繰り返した実験)。

【0095】

分析の結果を、光学リーダーを使用することにより読み取った。

【0096】

本発明が、その好ましい実施形態に関して記述されてきたが、これは、発明者に現在知られているベストモードを構成するものであり、本明細書に付属する請求項に示されている本発明の範囲から逸脱することなく、当業者に自明であろう種々の変更および改変がなされ得ることが理解されなければならない。

【図面の簡単な説明】

【0097】

【図1】図1は、上述からの実施形態を示しており、1つのサンプル添加ゾーン1、1つの接続ゾーン2、1つの受容ゾーン3と共に、周囲の突出部についての直径よりも大きな直径を有する突出部を備えた基材ゾーン4が示されている。また、反応ゾーン5もある。基材ゾーン4中の突出部と突出部との間には、適用された物質がある。

【図2】図2は、周囲の突出部についての直径D1よりも大きな直径D2を有する突出部を備えた基材ゾーンがある実施形態を示している。

【図3】図3は、物質が基材ゾーンに適用された場合の図2におけるのと同様の実施形態を示している。

【図4】図4は、周囲の突出部よりも大きな直径を有する突出部を備えた基材ゾーンを備えている実施形態を示している。物質は、基材ゾーン中の突出部と突出部との間に適用された。矢印は、液体の流動の方向を示している。

【図5】図5は、ある時間経過した後の図4におけるのと同じ実施形態を示している。矢印は、物質の一部が液体中に溶解されたことを示しており、流動の方向に導かれている。

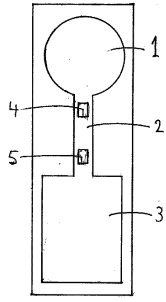
【図6】図6は、物質が基材ゾーン中の突出部と突出部との間に適用された基材ゾーンを備えた実施形態を示している。基材ゾーンの周囲には、突出部の無い領域がある。

10

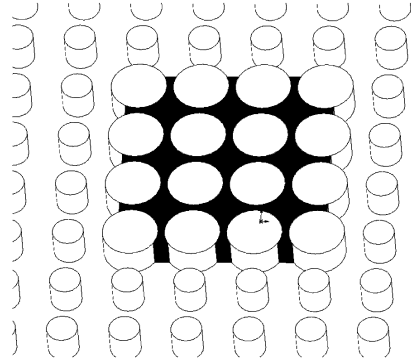
20

30

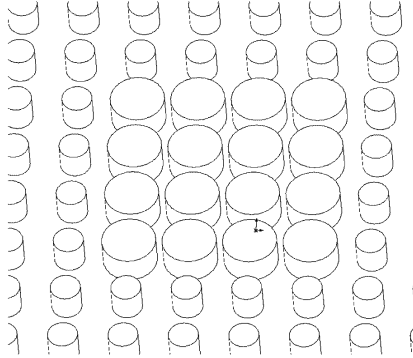
【 図 1 】



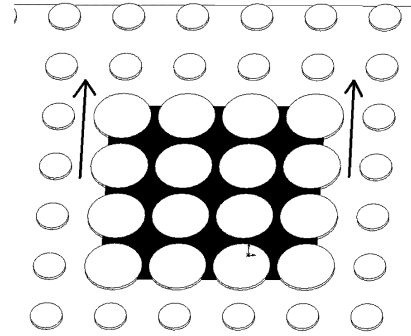
【 図 3 】



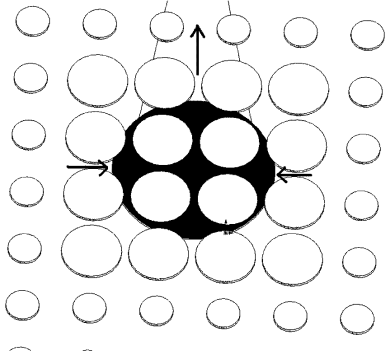
【 図 2 】



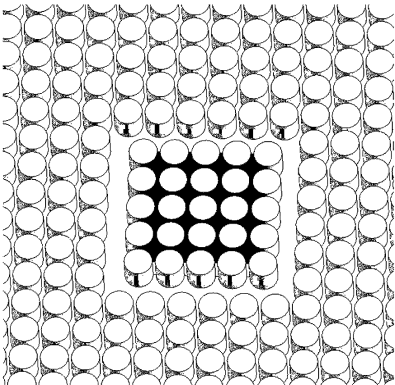
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 リンドストローム・アニカ
スウェーデン国、エスエー - 7 5 3 1 6 ウプサラ、スコルガタン 1 8
- (72)発明者 バーグマン・デビッド
スウェーデン国、エスエー - 7 4 1 9 2 クニープスタ、ボーングスベーゲン 5 2 エフ

審査官 高 見 重雄

- (56)参考文献 特開2005 - 003688 (JP, A)
国際公開第2007 / 149042 (WO, A1)
特表2005 - 532151 (JP, A)
特開2006 - 208388 (JP, A)
特表平08 - 507605 (JP, A)
特表平06 - 509424 (JP, A)
国際公開第2007 / 012975 (WO, A2)
欧州特許出願公開第1120164 (EP, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|---------|-----------------------|
| G 0 1 N | 3 5 / 0 0 - 3 7 / 0 0 |
| G 0 1 N | 3 3 / 5 0 |
| B 0 1 L | 3 / 0 0 |