(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532792
(P2024-532792A)
(43)公表日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
G01N 35/08 (2006.01)		G01N	35/08	A	2G058
G01N 37/00 (2006.01)		G01N	37/00	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2024-508609(P2024-508609)
(86)(22)出願日　令和4年8月9日(2022.8.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月9日(2024.4.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/039851
(87)国際公開番号　WO2023/018728
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　63/232,453
(32)優先日　令和3年8月12日(2021.8.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,
最終頁に続く

(71)出願人　523467142
コアグロー・メディカル・テクノロジーズ・インコーポレイテッド
Ｃｏａｇｕｌｏ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国０２４６６マサチューセッツ州オーバーンデール、コモンウェルス・アベニュー２０００、スウィート１００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100184343
弁理士　川崎 茂雄
(72)発明者　フリードマン，ガリット エイチ
アメリカ合衆国０２４６６マサチューセ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　流体サンプルの複数の区分けされた部分を評価するための閉鎖型マイクロ流体カートリッジ

(57)【要約】
本発明は、閉鎖系として作動するマイクロ流体カートリッジに関する。
本明細書に記載されるマイクロ流体カートリッジは、流体サンプル（例えば、血液サンプルなど）の複数の区分けされた部分を独立して評価することを可能にする。
特定の実施形態では、各区分けされた部分は所定の体積を有している。
本発明はまた、単一のカートリッジを使用して、流体サンプルの複数の区分けされた部分を同時に評価する方法にも関する。

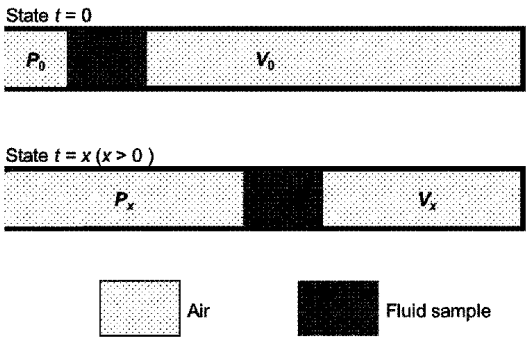


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
マイクロ流体カートリッジであって、
流体サンプルを受け入れるように構成された入口と、
前記入口に上流側端部が接続された３つ以上のチャネルと
を有しており、
前記チャネルの少なくとも２つは、試験チャネルであり、各試験チャネルは計量チャンバと試験チャンバとを有しており、
前記チャネルの少なくとも１つは、廃棄物チャンバを有する廃棄物チャネルであり、
前記マイクロ流体カートリッジは、流体サンプルが前記入口で受け取られると、空気が前記チャネルから放出され得ないような、閉鎖系である、マイクロ流体カートリッジ。
【請求項２】
各試験チャネルは、試薬チャンバをさらに有する、
請求項１に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項３】
前記マイクロ流体カートリッジは、２対以上の電極センサをさらに有している、
請求項１又は２に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項４】
各対の電極センサは、前記流体サンプルの電気的特性を測定するように配置されている、
請求項３に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項５】
前記マイクロ流体カートリッジは、２つ以上の流体位置センサをさらに有している、
請求項１又は２に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項６】
各流体位置センサは、一対の電極センサである、
請求項５に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項７】
各流体位置センサは、前記試験チャネルの１つにおける流体サンプルの量を検出するように構成されている、
請求項５又は６に記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項８】
前記マイクロ流体カートリッジは、少なくとも５つの試験チャネルを有する、
請求項１～７の何れか１つに記載のマイクロ流体カートリッジ。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか１つに記載の前記マイクロ流体カートリッジの前記入口に前記流体サンプルを挿入することを有する、流体サンプルの評価方法。
【請求項１０】
前記流体サンプルを、前記試験チャネルに分割されている少なくとも２つの部分と、前記廃棄物チャネルに分割されている少なくとも１つの部分とを有する、３つ以上の部分に、前記流体サンプルが分割されるように、前記流体サンプルを、上流側端部で前記入口に接続されている３つ以上の前記チャネル、に分割することを有する、
請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記試験チャネルの１つに分割された各部分を特定の体積に計量することをさらに有しており、前記計量が各試験チャネルの前記計量チャンバで行われる、
請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記試験チャネルに分割された全ての部分が同じ体積に計量される、
請求項１１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は一般に、流体サンプルの複数の区分けされた部分を評価するための装置、システム、及び方法に関する。本明細書に記載された装置、システム、及び方法は、例えば、血液サンプルの凝固評価など、生物学的流体サンプルを評価するための医療診断を含む、さまざまな用途に使用され得る。
【背景技術】
【０００２】
診断及び他の用途にマイクロ流体を使用することは、ますます一般的になってきている。現在のほとんどのマイクロ流体カートリッジは開放系（開放型システム）であり、カートリッジの内部内容物と、シリンジなど、外部環境又は自動読み取り装置の一部との間にオープンな連絡（コミュニケーション）がある。これらのシステムの中には、出口又は入口ポートの近くに配置された専用フィルタの使用を通してなど、外側の環境又は読取装置の部品への又はこれからの汚染の可能性を最小化するように状態付けられているものもある。しかしながら、これらのシステムのいずれも汚染のリスクを排除するものではない。特に、エアロゾル化すると有害になる可能性のある生物学的サンプル又は環境サンプルを扱うとき、汚染は危険になり得る。さらに、フィルタを備えた開放系は、気相流体サンプルの評価には適していない。なぜなら、そのようなサンプル中のガスは、フィルタの細孔を通って逃げる可能性があるからである。同様に、流体の流れを制御するためにバルブを使用するシステムでは、そのようなバルブは「液密」であるが「気密」ではないので、そのようなバルブから空気が逃げる可能性がある。他のカートリッジは、カートリッジ内の内圧を低減するために、閉鎖されずに開放された廃棄物チャンバ又は他のチャンバ（例えば、通気された廃棄物チャンバ）を含む場合もある。例えば、Ｍｉｙａｚａｋｉ他著，Ｐｒｏｃｅｓｓｅｓ　８：１３６０（２０２０）、Ａｈｒｂｅｒｇ他著，Ｌａｂ　Ｃｈｉｐ　１６：３８６６－８４（２０１６）、Ａｌ－Ｆａｑｕｅｒｉ他著，Ｓｅｎｓｏｒｓ　１５：４６５８－７６（２０１５）を参照のこと。このようなカートリッジの廃棄物チャンバは、外部環境への出口及び開口部として機能する。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
当技術分野では、（例えば、危険な病原体又は他の危険な薬剤を単回使用の検査用カートリッジ内に包含する（封じ込める）ために）サンプルが挿入されると閉鎖系（閉鎖型システム）になる装置に対する危急の必要性がある。また、単一の流体サンプルの複数の部分が単一の装置を用いて独立して同時に評価され得るように、流体サンプルの複数の区分けされた部分を評価するための装置、システム、及び方法に対する必要性も当技術分野には存在している。装置内の定置特徴を使用して、流体サンプルを複数の区分けされた部分に分割することを許容し（例えば、マイクロ流体チャネルの形状を使用して）、各部分を他の部分とは独立して１つ以上の試薬に露出させる（曝露する）ことを許容する（例えば、部分間のクロストーク（掛け合い応答）を回避し、サンプルのある部分から他の部分への任意の化学的又は物理的反応又はきっかけの伝播を回避するため）、コストが低減され及び／又は複雑さが低減された装置についての特別な必要性が存在する。本発明はこれらの必要性に対処する。
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本発明は、流体サンプルを評価するための装置、システム、及び方法を提供する。この装置は、例えば、被験者の凝固状態及び／又は表現型を評価するために、血液サンプルの生体外評価に使用できる。この装置はまた、流体サンプル中の１つ以上の分析物を検出するのに使用することもできる。例示的な装置は、複数のチャネルを有するマイクロ流体カートリッジを有しており、複数のチャネルの各チャネルは、複数のチャネルの第１端部（

これは上流端部と称される場合もある）に接続された共通の入口を通してサンプルの一部を受け入れるように構成されており、複数のチャネルの各チャネルは、チャネルの下流チャンバ（又は一連のチャンバなど）に通じている。下流チャンバは、計量チャンバ又は廃棄物チャンバであってもよい。計量チャンバのそれぞれの下流には、何等か計測が行われ及び／又は何等かの他の分析が起こる、他のチャンバ（又は一連のチャンバなど）であってもよい。分析が起こるチャンバ（又はウェルなど）は、本明細書では、試験チャンバ、検知チャンバ、測定チャンバ、試験ウェル、検知ウェルなどと称される。各試験チャンバの下流には、空気ばね又は他の閉鎖チャンバがある。前述のチャンバは、本明細書でさらに説明されるように、様々な形状及び長さのチャネル経路によって接続されてもよい。

【０００５】

本発明の実施形態はまた、流体サンプルを評価するための装置を提供し、この装置は、複数のチャネルを有するマイクロ流体カートリッジを有しており、このカートリッジは、（チャネルのそれぞれが入口に接続するように）複数のチャネルの第１端部に接続された共通の入口を通して流体サンプルを受け入れ、複数のチャネルは、流体サンプルが少なくとも３つのチャネルに分割されるように、少なくとも３つのチャネルを有する。幾つかの実施形態では、チャネルの少なくとも２つはそれぞれ、所定の目標体積（例えば、計量された体積）を有し、さらなる実施形態では、所定の目標体積は、そのような各チャネルの形状によって規定される。特定の実施形態において、少なくとも２つのチャネルのそれぞれは、少なくとも２つのチャネルのそれぞれにある流体サンプルが１つ以上の計量チャンバを満たすように、計量チャンバを有する。幾つかの側面において、このようなチャネルの各々における計量チャンバの充填は、本明細書で説明されるように、チャネルのそれぞれのサイズ及び形状によって引き起こされる圧力差に基づく。複数のチャネルのうちの少なくとも１つは、その下流端に廃棄物チャンバを有している。

【０００６】

本発明の装置、システム、及び方法の実施形態において、カートリッジはマイクロ流体カートリッジ、チップ、又は他の装置であってもよく、複数のチャネルはマイクロ流体チャネルであってもよい。幾つかの実施形態では、本方法は、約１ｍＬ未満、約５００μＬ未満、約１００μＬ未満、又は約５０μＬ未満、又は約５μＬ未満の流体サンプル（例えば、幾つかの実施形態では、約１滴の新鮮な全血又はクエン酸ナトリウムで抗凝固処理された全血で十分である）を要求する装置を使用して実施され得る。幾つかの実施形態では、チャネル幅、チャネル高さ、又はその両方は、１０ｍｍ未満、６ｍｍ未満、又は２ｍｍ未満であってもよい。幾つかの実施形態では、単一のチャネルは、チャネルの長さに沿った様々な寸法（例えば、幅、高さ、半径など）を有してもよく（例えば、チャネルの経路に沿った特定の領域が他の領域よりも幅広であり又は大きな半径を有する）、さらに、１つ以上のチャネルは、他のチャネルとは異なる寸法を有してもよい。チャネル（及び各チャネルの長さに沿ったチャンバ及び他の領域）は、例えば、等辺多角形（例えば、六角形）、非対称多角形（例えば、様々な辺の長さを有する６角形）、又は直線チャネル（例えば、長方形又は円筒形のチャネル）など、様々な形状であってもよい。さらに、どのような形状を使用する場合でも、２つの面が交差する角及び縁は丸められてもよい（例えば、チャネルを通る流体の流れを促進するため）。特定の実施形態では、様々な異なるチャネル形状を使用することが望ましくてもよい。実施形態によっては、複数のチャネルのうちの１つ以上のチャネル（例えば、全てのチャネル）が同じ体積を有していてもよいし、又はチャネルごとに体積が異なっていてもよい。同様に、複数のチャネルの１つ以上が複数の機能領域（例えば、計量チャンバ、試薬チャンバ、混合チャンバ、検知チャンバなど）を有する実施形態では、直列に接続されたこのような領域は全て同じ体積を有してもよく、又は領域ごとに体積が異なっていてもよい（例えば、好ましい実施形態では、計量チャンバは約３μＬの体積を有してもよく、試薬チャンバは約１μＬの体積を有してもよく、検知チャンバは約２μＬの体積を有してもよい）。さらに、チャネルを形成する材料（したがって、例えば、チャネルの内面に並ぶ材料）は、１つ以上のチャネルにわたって同じであってもよく、チャネルごとに異なってもよい。チャネル同士の相対位置も、実施形態

によって異なってもよい。例えば、チャネルはすべて同一基板内に形成され、同一平面上に配置されてもよく、チャネルは全て同一基板内に形成されてもよいが、異なる（例えば、平行な）平面上に位置してもよく、チャネルは複数の基板に形成され（例えば、幾つかの実施形態では、材料を積層することによって）、単一平面上に配置されてもよく、又はチャネルは複数の基板に形成され、異なる平面上に配置されてもよい（例えば、基板の１つの平面内に形成された幾つかのチャネルと、他の平面上に配置された他のチャネルとを備えた多平面カートリッジのように、１つ以上の平面上のチャネルの壁の少なくとも１つが、層状材料、例えば感圧接着剤などの第２基板で構成されている）。

【０００７】

本発明の装置、システム、及び方法の様々な実施形態において、カートリッジは、センサ（例えば、電極センサ）を含んでもよい。幾つかの実施形態では、センサを収容する装置の部分は、１つ以上のチャネルの１つ以上の壁を形成してもよい。代替的に、特定の実施形態では、１つ以上のチャネルの１つ以上の壁が、例えば、１つ以上の露出（暴露）した電極トレースを有する多層ＰＣＢ（プリント回路基板）など、センサ自体から作られてもよく。露出した電極トレースを有する多層ＰＣＢが使用される実施形態では、露出した電極トレースは、センサとして作用してもよく、又は、例えば、統合されたヒータユニット又は冷却ユニットとして機能するなど、他の目的を果たしてもよい。センサは、露出した電気トレース（例えば、インピーダンス測定用の一対の電極、インターディジット電極など）であってもよく、ＰＣＢに取り付けられた他のタイプのセンサ（例えば、フォトダイオード、カメラレンズ、分光光度計、フォトニックセンサ、ピエゾセンサなど）であってもよい。ＰＣＢが使用される幾つかの実施形態では、ＰＣＢは刺激剤（例えば、光源など）と受信機（フォトダイオードなど）とを含んでもよい。

【０００８】

幾つかの実施形態では、カートリッジは複数のセンサを含んでもよく、センサは同じタイプ（例えば、インピーダンスなどの電気特性を測定する電極センサ）又は様々なタイプである。例えば、カートリッジは、一方の面に一方のタイプのセンサを、他方の面に異なるタイプのセンサを有してもよく、何れのセンサについても、センサは、上述したように、ＰＣＢの一部であってもよく又はＰＣＢに取り付けられてもよい。特定の実施形態では、多層カートリッジは、層としてＰＣＢを有してもよく、ＰＣＢは１つ以上のセンサを有しており、カートリッジは、１つ以上の他の層内又は他の層上に追加のセンサをさらに有してもよい。センサ層は、カートリッジの最下層であり、カートリッジの最上層であるＰＣＢと通信する、ＰＣＢなど、複数の個別又は接続されたＰＣＢから作ることができ、そのような通信は、光源及びフォトダイオードなどを介して達成されてもよく、ＰＣＢは、チャネル内の流体サンプルの一部の活性及び／又は特性を（例えば、信号を傍受することによって）測定するように配置されている。幾つかの実施形態では、２つのＰＣＢは互いに整列してチャネルを形成できるが、各ＰＣＢは異なる測定を行ってもよい（例えば、一方のＰＣＢは電気インピーダンスを測定するセンサを有し、第２ＰＣＢは、機械学習、人工知能など、光学測定を行うセンサを有する）。特定の側面では、２つのＰＣＢは、各ＰＣＢはセンサを有しているが、互いに独立して、同じチャネル内で（チャネルの同じ場所、又は同じチャネルの異なる領域で）異なる特性を測定でき、又は、異なるチャネル及び／又はカートリッジの異なる部分内で異なる特性を測定してもよい（例えば、２つのＰＣＢの使用を介して、各ＰＣＢはセンサを有しているが、電気インピーダンスがカートリッジの一方側の１つのチャネルで測定され得、光学検知がカートリッジの他方側の他のチャネルで実行され得る）。

【０００９】

幾つかの実施形態では、ＰＣＢは、例えば、流体サンプルの特性を測定して試験を実行するためのセンサとして、又は流体の位置を検知するための（例えば、流体位置センサとして）電極を有してもよい。

【００１０】

幾つかの実施形態では、本明細書で説明されるカートリッジは、流体位置センサを有し

てもよい。流体位置センサは、例えば電極を使用する電気インピーダンスに基づくものであってもよく（前述の通り）、又はＰＣＢに取り付けられた他の部品で作られたものであってもよい。様々な実施形態において、流体位置センサは、例えば、カートリッジ内の流体移動及び／又は流体移動の精密な制御を保証するように、カートリッジを作動させる外部構成要素に能動的フィードバックを提供してもよい。例えば、図に説明される実施形態に図示されるこのような特徴は、単一のカートリッジデザインが、粘度が異なる様々なタイプの流体サンプル（例えば、ヘマトクリットの異なる血液サンプル、尿、唾液など）の試験に適することを可能にするので、特に有利である。したがって、幾つかの実施形態では、流体位置センサは、外部制御システムにフィードバックを提供してもよく、このようなセンサ及びフィードバックは、カートリッジ内の流体の位置を検出し、流体の流れに適切な調整を行い（特定の実施形態では、例えば、最低限必要な充填量が達成されたことを確認する）又は流体の動きを（様々な実施形態において、例えば、流体位置センサから受信した入力に応答して、特定の量の圧力を加えることによって）制御するのに使用されてもよい。例えば、幾つかの実施形態では、流体位置センサ（一対の電極センサであってもよく、又は光、超音波、無線周波数、吸光度などを測定する他のセンサであってもよい）は、計量チャンバの充填量を検出するのに使用され、計量チャンバの充填量が特定のレベルに達すると、アクチュエータに加えられる速度又は圧力が、チャネルにまだ分割されていない流体サンプルの残りが計量チャンバを有するチャネルの代わりに廃棄物チャンバを有するチャネルに移動するように、変更される（例えば、低減される）。

【００１１】

さらに、マイクロ流体カートリッジが血液サンプルの評価に使用される幾つかの実施形態では、マイクロ流体カートリッジは、サンプル中のヘマトクリットを測定するセンサを有してもよい。ヘマトクリット情報は、サンプルの粘度を評価するのに使用され得る。ヘマトクリットを測定し、そのようなヘマトクリット情報を外部の制御システムに提供するセンサは、センサのフィードバックを介して流体の動きを制御し調整するのに使用され得る。

【００１２】

特定の実施形態では、カートリッジの特定領域における試験条件を最適化するために、特定の特徴及び／又は材料を選択することが有益であってもよい。例えば、特定の積層材料が選択されてもよく（例えば、光学センサを使った測定を容易にするように、層全体又は光学窓を作るためのいずれかのために、ガラス）、特定のコーティングが適用されてもよく（例えば、表面トポロジを変化させる）、特定の処理が使用されてもよい（例えば、表面を親水性又は疎水性にするなどの化学薬品、又は生物学的物質によりカートリッジの領域を処理する）できる。

【００１３】

同様に、カートリッジ本体及び／又はカートリッジ層の材料は、カートリッジ内で実施される試験のタイプにとっても最も適している流体力学を促進するように選択されてもよい（例えば、ポリカーボネートなどのプラスチックはガラスよりも疎水性が高く、特定のタイプの分析にはガラスよりも適している場合がある）。使用される材料は、カートリッジ内の流体の粘度又は流体の位置が流体の動きに影響を与え得るのと同様に、流体の動き及びシステム内の圧力に影響を与える可能性がある（例えば、流体が大きなチャンバの中位にあるかどうか、又は比較的狭い抵抗器の中にあるかどうか）。例えば、チャネルの表面を裏打ちする、より疎水性の高い材料は、特に毛細管現象が起こりうるような十分に低い圧力下にシステムがあるときに、毛細管現象を抑制するのに役立ち、正確な計量を向上させ得る。さらに、カートリッジの一部の領域では、本明細書でさらに説明されるように、犠牲流体の保持を容易にする材料によりチャネルの表面を裏打ちすることが望ましくてもよい。

【００１４】

本発明はまた、単一使用の使い捨てカートリッジとして有用なマイクロ流体カートリッジを提供する。他の実施形態では、カートリッジは再使用可能なカートリッジであっても

よく、再使用前にカートリッジを洗浄することを容易にする特徴を有してもよい。上述したように、本明細書で説明されるカートリッジは、単一の材料製であってもよく又は複数の材料製であってもよい。

【００１５】

幾つかの実施形態では、複数のチャネルは、基板に複数の方法（例えば、射出成形、機械加工、レーザーエッチング、積層など）の１つ又は任意の組合せによって形成されるが、この基板は様々な材料（例えば、アクリル、ポリカーボネート、液晶ポリマなど）の１つ以上の材料製であり得る。いくつかの実施形態では、カートリッジは１次基板と１つ以上の層をと有する。例えば、特定の実施形態では、基板自体において、複数の流路が片側（例えば、流路の上側）で開口するように、複数の流路が１次基板に形成されてもよく、１つ以上のカバー層が１次基板に取り付けられて、基板に成形された流路を完全に取り囲んでチャネルを形成してもよい。様々な実施形態が「チャネル」を参照して説明されるが、他の用語（例えば、レーン、区画、隔壁など）が、互いに物理的に分離され、幾つかの実施形態では互いに同じ形状を有する、空間を説明できる。

【００１６】

本発明の装置、システム、及び方法の特定の実施形態では、カートリッジは、複数のチャネルの第１端部に接続された共通の入口を有する。幾つかの実施形態では、共通の入口はカートリッジの唯一の開口部である。他の実施形態では、カートリッジは、共通の入口に加えて、１つ以上の他の開口部を有してもよい。例えば、カートリッジは共通の入口と通気口とを有してもよい。カートリッジがいくつの開口部を有するかにかかわらず、サンプル入力後であってカートリッジ内の複数のチャネルを通る流体サンプルの移動が実行される前に、各開口部が閉じられることが、このような実施形態の本質的な特徴である。例えば、通気口（存在する場合）は、流体サンプルで濡れるとき孔が閉じるように膨張する多孔質膜を有してもよい。

【００１７】

幾つかの実施形態では、カートリッジは内部の可動部を有しなくてもよい。例えば、カートリッジはベローズを有してもよく、ベローズは、内部圧力、ひいては流体の動きを制御する方法として、ベローズに含まれる空気の体積をカートリッジ内に押し込むように、外部の構成要素によって作動させられてもよい。

【００１８】

幾つかの側面では、カートリッジは単一の可動部を有してもよく、この可動部がシステムを加圧して、流体サンプルを複数のチャネルを通して移動させる。カートリッジは、例えば、プランジャを備えた一体型のシリンジを含んでもよく、このような実施形態では、外部アクチュエータがプランジャを動かし、システム内の圧力を制御してもよい。これらの実施形態の全てにおいて、外部の構成要素は、流体を前方又は後方に移動させるために（例えば、流体を混合する目的のために、流体を試験チャンバ内の特定の位置に移動させるなど）、システムを選択的に加圧又は減圧できる。

【００１９】

本発明の装置、システム、及び方法の実施形態では、複数のチャネルのそれぞれの形状は、空気ばね及び抵抗領域を組み込んでもよい。

【００２０】

本発明の装置、システム、及び方法の様々な実施形態において、カートリッジは、能動的制御要素（例えば、本明細書に説明されるアクチュエータ以外）、バルブ、通気孔、及び疎水性膜を欠いていてもよい。

【００２１】

特定の実施形態では、システムの閉鎖を可能にするために、内部（すなわち、カートリッジ内に含まれる）制御エレメントが使用されてもよく、このような要素には、例えば、流体サンプルと接触すると孔が閉じるように膨張する多孔質膜が含まれる。

【００２２】

本発明の装置、システム、及び方法の実施形態では、カートリッジは、流体サンプルの

前進及び後退（流体サンプルと試薬との混合のためなど）を使用してもよい。他の実施形態では、流体の流れは一方向であってもよい。

【００２３】

流体又は流体サンプルは、限定されないが、体液のサンプル（例えば、血液、血漿、唾液、尿、脳脊髄液（ＣＳＦ）、腹膜液、胸水（胸膜液を含む）、又は心嚢液）、体内ガスのサンプル（例えば、呼気からのサンプル）、化学サンプル及び／又は環境サンプル（液体形態又は気体形態の化学物質のサンプルを含むが、これに限定されない）、水サンプル、又は空気サンプルを含んでもよい。

【００２４】

本明細書で使用される「血液サンプル」とは、反対の説明がない限り、全血サンプル又は血漿サンプルを参照する。血漿という用語には、多血小板血漿（ＰＲＰ）及び貧血小板結晶（ＰＰＰ）の両方が含まれる。本明細書に説明される装置、システム、及び方法の何れにおいても、血液サンプルは全血サンプル又は血漿サンプルであり得る。全血を使用することは、患者のベッドサイドで実施されるような特定の用途には特に有用であり得る。

【００２５】

一部の実施形態では、流体サンプルは気体であり、システムを加圧し、サンプルを、チャネルを通して下流に移動させるために使用される媒体は、別の気体又は空気であり得、幾つかの実施形態では液体であってもよい。システムを加圧するために使用される媒体は、サンプルとの反応性及びサンプルへの透過性を最小化にするように選択されてもよい。空気以外の媒体が使用される実施形態では、この媒体を保持し、カートリッジ試験の開始時又はアクチュエータの始動と共に（例えば、ベローズ又はシリンジポンプの作動開始と共に）例えば、穿孔針又は他の部品により媒体を放出する、容器（例えばパウチなど）があってもよい。

【００２６】

用語「チャンバ」及びその変形は、本明細書では用語「ウェル」及びその変形と共に同義に使用され、非限定的な用語である。このようなチャンバは、マイクロチャネルの経路に沿って配置されている。幾つかの実施形態では、チャンバは、その特定の位置におけるチャネルの形状が変化せず、チャンバの前後のチャネルの形状と同じであるとしても、チャネル内の特定の位置を参照してもよい。他の実施形態では、チャネルの形状は、例えば、チャネルの体積がチャンバの位置で増加するように、チャンバで変化してもよい。さらに、様々な実施形態が「測定チャンバ」、「検知チャンバ」、又は「試験チャンバ」を参照して説明されているが、他の用語（例えば、試験ウェル、感知ウェルなど）が、何らかの測定又は分析が行われるチャネル（又はカートリッジの他の領域）の領域を説明することもできる。

【００２７】

用語「閉鎖系」及びその変形は、一般に、デッドエンド（行き止まりの）システムであるカートリッジを参照する。

【００２８】

閉鎖系は、圧力勾配を使用して、さまざまな時点で特定の場所に背圧を生じさせて、流体の流れを制御する。本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、文字を含む図中の番号付けされた特徴への参照（例えば、１４０ａ）は、その特定の英数字の特徴のみを参照し、文字を含まない特徴への言及（例えば、１４０）は、そのような番号付けされた特徴（例えば、１４０ａ、１４０ｂ、１４０ｃなど）全てを参照することが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

【図１】図１は、閉鎖型カートリッジの空気ばねデザインの基礎となる動作原理を図示している。

【図２】図２は、図１に図示された作動原理を複数チャネルマイクロ流体カートリッジに拡張しており、チャネルは上流端で共通の入口に接続されている。

【図３】図３は、閉鎖型マイクロ流体空気ばねカートリッジのようなハーゲン・ポアズイユシステムの時間依存流体流れをモデル化している。
【図４Ａ】図４Ａ～４Ｅは、カートリッジ加圧の様々な進行状態における流体の流れを図示している。図４Ａは、状態０における流体の流れを図示している。
【図４Ｂ】図４Ａ～４Ｅは、カートリッジ加圧の様々な進行状態における流体の流れを図示している。図４Ｂは、状態１における流体の流れを図示している。
【図４Ｃ】図４Ａ～４Ｅは、カートリッジ加圧の様々な進行状態における流体の流れを図示している。図４Ｃは、状態２における流体の流れを図示している。
【図４Ｄ】図４Ａ～４Ｅは、カートリッジ加圧の様々な進行状態における流体の流れを図示している。図４Ｄは、状態３における流体の流れを図示している。
【図４Ｅ】図４Ａ～４Ｅは、カートリッジ加圧の様々な進行状態における流体の流れを図示している。図４Ｅは、状態４における流体の流れを図示している。
【図５Ａ】図５Ａ及び図５Ｂはそれぞれ、空気ばねカートリッジシステムの一実施形態を図示している。
【図５Ｂ】図５Ａ及び図５Ｂはそれぞれ、空気ばねカートリッジシステムの一実施形態を図示している。
【図６Ａ】図６Ａは、９つの試験チャンバと３つの破棄物チャンバとを有する空気ばねカートリッジシステムの一実施形態を図示している。
【図６Ｂ】図６Ｂは、計量チャンバ（１３０）と試験チャンバ（１４０）との間に追加の経路（例えば、追加チャンバ、又は一連の追加チャンバ）及び／又は抵抗的特徴を含むチャネル（図６Ａに図示される実施形態のチャネルａなど）の一部を図示している。
【図７】図７は、本明細書で説明されるカートリッジの実施形態の幾つかに対応するシステムを図示している（図１０Ａ、図１０Ｂ、及び図１１）。
【図８】図８は、単一のマイクロ流体チャネル（例えば、図１０Ａ－図１０Ｂに示されるカートリッジの単一チャネル）における特定の特徴が多層マイクロ流体カートリッジ内にどのように配置されているかを示している。
【図９】図９は、カートリッジの９つのチャネルのそれぞれが複数の電極対を有する実施形態を示している（各電極対はドットの対として示されている）。特定のチャネルでは、２つの電極対は、流体の流れを制御する能動的要素の作動を制御するのに使用されるフィードバック機構の一部である。さらに、他の電極対（９つのチャネルの中央の点の対として示されている）が、複数のチャネルに分割される前に流体サンプルが存在する共通のチャネル内又はその近傍に配置されており、この電極対は、センサとして機能してもよく、流体の流れを制御するのに使用されるフィードバック機構の一部として使用されてもよい。
【図１０Ａ】図１０Ａは、図７に概略的に図示されたシステムを採用する多層マイクロ流体カートリッジの上面図と底面図を提供する。
【図１０Ｂ】図１０Ｂは、図８及び図１０Ａに図示されているカートリッジの実施形態と同じ様々な層を示している。
【図１１】図１１は、図７に概略的に図示されているシステムを採用するマイクロ流体カートリッジの一実施形態の上面図を示している。
【図１２Ａ】図１２Ａ－１２Ｂは、流体サンプルが挿入された使用中のカートリッジの実施形態を示している。図１２Ａは、使用中のカートリッジを示す画像を提供しており、流体サンプルは、画像化を容易にするために染料と混合された水である。
【図１２Ｂ】図１２Ａ－１２Ｂは、流体サンプルが挿入された使用中のカートリッジの実施形態を示している。図１２Ｂは、流体サンプルがクエン化全血である場合の使用中のカートリッジを示す画像を提供している。
【図１３Ａ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。異なる色の染料がチャンバにスポットされ（斑点を付ける）、各チャンバは１色又は２色（赤、黄、又は赤と黄）を受け取り（図１３Ａ）、乾燥させ

ることを許容する（図１３Ｂ）。
【図１３Ｂ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。異なる色の染料がチャンバにスポットされ（斑点を付ける）、各チャンバは１色又は２色（赤、黄、又は赤と黄）を受け取り（図１３Ａ）、乾燥させることを許容する（図１３Ｂ）。
【図１３Ｃ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。図１３Ｃに示されるように、水の流体サンプルは、組み立てられたカートリッジに導入され且つ押し込まれたが、流体サンプル部分の完全な分離があり、チャネル間の色の混合はない。
【図１３Ｄ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。図１３Ｄは、乾燥スポットされた染料が、混合チャンバ内の流体サンプル内で染料が均一に分布した状態で、混合チャンバの流体サンプルのアリコートとどのように混合するかを示している。
【図１３Ｅ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。図１３Ｅ及び１３Ｆは、水の流体アリコート（乾燥スポットされた赤及び／又は黄色の染料と混合した後）が（青色染料で乾燥スポットされた）試験チャンバに入ったときの画像を示しており、試験チャンバでは、青色染料が一様に流体サンプルに分散し混合していないことから、このカートリッジの実施形態では、図１３Ｄに示される混合が、サンプルとドライスポットされた染料との完全な混合を達成するために必要であることを実証している。
【図１３Ｆ】図１３Ａ～１３Ｆは、試薬の混合を示し、流体サンプルの区分けされた部分が、カートリッジ内のそれぞれのチャネルを流れるときに、どのように互いに隔離されたままであるかを示している。図１３Ｅ及び１３Ｆは、水の流体アリコート（乾燥スポットされた赤及び／又は黄色の染料と混合した後）が（青色染料で乾燥スポットされた）試験チャンバに入ったときの画像を示しており、試験チャンバでは、青色染料が一様に流体サンプルに分散し混合していないことから、このカートリッジの実施形態では、図１３Ｄに示される混合が、サンプルとドライスポットされた染料との完全な混合を達成するために必要であることを実証している。
【図１４】図１４は、閉鎖型カートリッジシステムにおける流体サンプルの犠牲的保持を示しており、このような犠牲的流体保持は、特定の実施形態において、流体サンプルの蒸発に順応するのに使用され得る。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
本発明の特徴及び利点は、以下の詳細な説明を読めば、当業者であればより容易に理解できるであろう。別個の実施形態の文脈で上述及び後述される本発明の特定の特徴が、単一の実施形態を形成するために組み合わせられてもよいことを理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で説明されている本発明の様々な特徴も、その下位の組合せを形成するように組み合わせられてもよい。さらに、本明細書で説明される本発明の図面及び具体的な実施形態は、例示のために例示されたものであり、説明及び図面は説明のためのみであり、具体的な実施形態は本発明の限定を画定することを意図したものではないことが明示的に理解される。
【００３１】
本発明は、流体サンプルの分析に使用する自己完結型マイクロ流体カートリッジを提供する。開示された実施形態の主な特徴は、単一のカートリッジを使用して、流体サンプルの複数の区分けされた部分の独立した評価を可能にすることである。より具体的には、本明細書に説明されたマイクロ流体カートリッジは、カートリッジに挿入された流体サンプ

ルの流れを制御するために、平行化された空気ばねデザインを定置特徴に組み合わせており、このようなカートリッジは、カートリッジの外部にある単一の能動的要素（例えば、シリンジ、プランジャ、ベローズ、ポンプなどを操作するアクチュエータ）のみを使用して、閉鎖系を通る流体サンプルの動作の制御を提供する。カートリッジの外部の能動的要素は、任意の追加バルブ又は他の制御要素の必要性なく、空気と流体サンプルを、閉鎖型マイクロ流体カートリッジを通して押す。

【００３２】

後述するように、本明細書で説明する閉鎖型カートリッジシステムには、空気の２つの区画があり、空気の一方の区画は流体サンプルの上流にあり、空気の他方の区画は流体サンプルの下流にある。上流側の空気は、流体サンプル部分とその下流側の空気を押すために使用され、その結果、チャネルを通る下流側への流体サンプルの動作が生じる。この工程により、上流側の空気、流体サンプル、及び下流側の空気を保持する体積が小さくなるため、圧縮され、圧力が上昇する。

【００３３】

本明細書で説明するマイクロ流体カートリッジは、圧力勾配と背圧に依拠して、様々な時点における所望のマイクロ流体チャネル（１つ以上のチャンバで構成される場合もある）への及びそこを通る流体の流れを制御する、デッドエンドシステム（流路が閉じており、通気孔などの開口部がない）である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載の装置、システム、及び方法は、空気リザーバ、空気ばね、及び計量チャンバを使用して、これらの圧力勾配及び背圧を達成する。幾つかの側面では、圧力勾配と背圧により、マイクロ流体カートリッジを通る一方向の流体流れが保証される。さらに、幾つかの実施形態では、抵抗器（例えば、テスラバルブ、蛇行する流体流路など）を使用して、流体サンプルの逆流を制御及び／又は防止してもよい。

【００３４】

本明細書に記載された装置、システム、及び方法は、以下の特徴を提供するという点で、既存のマイクロ流体カートリッジと比較して多くの利点を提供しており、

ａ．流体サンプルの各部分を、既知の体積（本明細書では、アリコート体積又は計量体積と称される）に計量することができ、その結果、チャネルのそれぞれ及びチャネルの各チャンバ（例えば、試薬チャンバ、試験チャンバ）に包含された流体サンプルの体積が既知の体積になり、

ｂ．チャネルのそれぞれ（したがって、チャネルの各チャンバ（例えば、試験チャンバ、並びに廃棄物チャンバ））に包含される流体サンプルの各部分は、他のチャネル（及び、他のチャネルに沿った任意のチャンバ）に包含されている流体サンプルの他の全ての部分から区分けされており、

ｃ．

カートリッジは閉鎖系として作動し、その内容物が外側の環境に露出されることはない。

【００３５】

幾つかの実施形態では、流体サンプルの各部分を異なる条件に露出させること（例えば、異なる試薬に、又は異なる濃度の試薬又は複数の試薬に当該部分を露出させること）が望ましい実施形態など、各部分が既知の体積であることを保証することが必須である（例えば、それによって、追加する試薬の濃度が知られ且つ制御され得る）。したがって、本明細書に記載されたカートリッジは、既知の体積の部分を達成するために流体サンプルの一部を計量することを提供する（流体サンプルの一部は、いったん目標体積に計量されると、アリコートと呼ばれる）。チャネルにわたる目標体積（計測体積とも呼ばれる）は、すべてのチャネルで同じであってもよく、又はチャネルにわたって異なってもよい。計量される流体サンプルの部分に加えて、流体サンプルの１つ以上の他の部分は計量されなくてもよく、廃棄物チャンバを有するチャネル（例えば、図７のチャネル１２０ｊ、１２０ｋ、１２０ｌ）に受け入れられてもよい。また、チャネルの１つにおける（例えば、チャネルのチャンバの１つにおける）化学反応又は物理反応が、任意の他のチャネルにおいて（例えば、他のチャネルのチャンバにおいて）生じる可能性のある化学反応又は物理反応

に影響を与えないことを保証することも重要である。

【００３６】

幾つかの実施形態、特に危険性及び／又は感染性の流体サンプルが分析される実施形態では、カートリッジ内にサンプルを包含して、サンプルを挿入する人及び／又は分析を実行する人の安全を確保するとともに、分析及びカートリッジの使用後に（流体サンプルを包含している）カートリッジを安全に廃棄することを可能にする、閉鎖系を有することが望ましい。

【００３７】

本発明の実施形態は、挿入された流体サンプルの動きを制御するために制御された方法で変位させられる流体の体積（空気又は液体であり得る）を包含する閉鎖系として作動するマイクロ流体カートリッジを提供する。本明細書に記載の閉鎖型カートリッジは、カートリッジのチャネルを通る流体サンプルの動きを制御するために、単一のアクチュエータに依拠してもよいが、流体サンプルの動きを制御する他の機構が採用されてもよい。単一の閉鎖型アクチュエータ（プランジャ、ベローズなど）に依拠するカートリッジに関して、このようなカートリッジは、他の能動的な制御要素又はバルブ、通気孔、疎水性膜などを要求することなく、流体サンプルの挿入と流れを制御するための追加要素を要求する他の装置に比べて、低コストで製造できる。このコスト節減は、例えば、ポイントオブケア（診療現場）又は家庭での分析（例えば、ポイントオブケア診断）、又は、検査が、野外で使用される可能性が高い場合（例えば、水質検査）、過酷な条件（例えば、戦場、無重力など）、又は他の必要な地点（例えば、海外の遠隔地での感染症検査）にとって、大きな利益となる。単一の閉鎖型アクチュエータを使用することにより、カートリッジの作動に必要な部品が少なくなるため、組立が容易になり、カートリッジの製造性が促進される可能性もある。同様に、単一の閉鎖型アクチュエータを使用することにより、特に、そのようなカートリッジが診断機器として使用される場合、カートリッジの堅牢性を増大させる可能性がある（例えば、カートリッジはより少ない可動部品及び／又は壊れやすい部品を有してもよい）。

【００３８】

幾つかの実施形態では、閉鎖系を有するカートリッジを使用することにより、カートリッジの外部、例えばカートリッジから測定値を取得する分析装置において、複雑な流体管理（例えば、洗浄などの分析後の手順）に対する必要性を不要にすることもできる。

【００３９】

作動原理

本発明は、一般に、流体サンプルの分析、例えば流体サンプルの物理的特性及び／又は化学的特性を評価するのに、有用である閉鎖型空気ばねマイクロ流体カートリッジに関する。

【００４０】

閉鎖型マイクロ流体カートリッジの作動は、理想気体の法則を参照することによって説明することができ、この理想気体の法則は、圧力（Ｐ）、体積（Ｖ）、温度（Ｔ）、及び気体の量（ｎ）に対する気体の挙動を記述するものであり、以下のとおりである。

$$PV = nRT$$

ここでＲは理想気体定数である。

閉鎖型マイクロ流体カートリッジが適切に機能するためには、カートリッジの内側の遠位空気が、試験工程の間に放出されない状態を維持しなければならない（換言すれば、（流体サンプルの挿入時に、流体サンプルの下流側に捕捉されることになる空気である）遠位空気が使用時に閉鎖型カートリッジから解放されてはならない）。幾つかの実施形態では、ｎ、Ｔ、及びＲが試験工程にわたって一定に保たれており、工程にわたってどの瞬間においても、ＰとＶとの間には直接的且つ比例的な関係が存在するであろう。Ｔが一定に保たれていない他の実施形態では、システムは、アクチュエータにフィードバックを提供し、－例えば、１つ以上のチャネルの様々な位置に配置された電極センサを介して、このようなセンサは、チャネル内（例えば、チャネルの特定のチャンバ内）の流体の量を判定

し－、アクチュエータを有するフィードバック機構を介して、アクチュエータがシステム内の圧力変化を補償できる（例えば、より多く又はより少なく押しことによって、及び／又はより速く又はより遅く押しことによって）。幾つかの実施形態では、流体サンプルの粘度も、圧力変化及びアクチュエータへのシステムのフィードバックに役割を果たしてもよい。したがって、カートリッジのフィードバックループ（例えば、図９参照）により、システムはこのような変化するものに順応することを可能にする。

【００４１】

空気ばねシステムの作動を説明するため、以下の説明では、単一のチャネルを通る流体の動きに焦点を当てる。このような単一チャネルの例では、流体サンプルは、マイクロ流体チャネルの第１端部においてマイクロ流体カートリッジに導入され、流体サンプルは、システムの第２端部（すなわち、チャネルの下流側における遠位端）において閉鎖されているチャネルを通って移動する。チャネルは、流体の流れのための任意の連続的な経路であり、一連の接続された流体の流路を有してもよく、例えば、チャネルは比較的狭く、その後、チャンバに向かって広がり、その後、チャネルは再び狭くなり、チャネルはその経路に沿った複数のチャンバを有してもよい。本明細書に記載されている様々な実施形態において、遠位空気が放出されない限り、チャネルがどれほど長いかは重要ではない。このような条件により、カートリッジの内側の空気の初期量は、既知量であるが、空気が流体サンプルによってカートリッジの内側に捕捉されるので、いったん流体サンプルが導入されると又はその後の試験中の任意の時点においても変化せず、試験が進行する際にカートリッジに残されて、空気は、流体サンプルによって一端に捕捉され、チャネルの閉塞した遠位端によって他端に捕捉される。温度が一定に保持される幾つかの実施形態では、工程の開始時（ｔ＝０）における流体サンプルの遠位に捕捉された空気の圧力と体積は、プロセスの後の任意の時点（ｔ＝ｘ、ｘ＞０）における流体サンプルの位置を予測し、制御するために使用することができ、以下のとおりである。

$P_0V_0 = P_xV_x$

$V_x = P_0V_0 / P_x$

例えば、圧力P_xを増加させることによって、体積V_xは比例して減少する。この原理は、空気ばねの作動の基礎となる原理であるが、図１に図示されている。

【００４２】

幾つかの場合では、流体サンプルの物理的特性（例えば、サンプルの粘度）が、例えば、温度変化又はサンプル中で起こる反応の結果として、試験中に変化する可能性がある。温度の変化は粘度に影響を及ぼし、次に、特に、血液などの非ニュートン挙動を呈する流体の場合、流体サンプルの流れの速度に影響を及ぼすことがある。さらに、非ニュートン流体の場合、流体サンプルの粘度は、寸法が変化するチャネルの経路に沿ってサンプルが動くにつれて、変化する場合があり、それによってサンプルを異なるせん断に露出させる。さらに、幾つかの試験条件又はサンプル中の反応も、チャネル内の圧力に影響を及ぼす可能性がある。例えば、温度が上昇すると、チャネル内の流体サンプルの一部の蒸発に至り、及び／又は流体の膨張に至る（流体がより多くの体積を占める場合）。幾つかの場合では、サンプルの圧縮性が、加圧されたチャネルを通るサンプルの動きに影響を及ぼす場合がある。複数のサンプルのタイプ及び条件に適した堅牢な閉鎖系を構築するために、流体位置センサがカートリッジ内に含められてもよく、カートリッジは、カートリッジ内のサンプルの動きを制御するための能動的フィードバック機構を含んでもよい。そのような場合、流体位置センサは、能動的フィードバックループを提供する補償機構と通信することができ、システムは、位置センサから取得される流体サンプルの位置に関する情報に基づいて加圧又は減圧され、加圧及び減圧は、サンプルが所望の時間にチャネル内の所望の位置に到達し、所望の時間、そのような所望の位置を維持するように、サンプルの動きを制御する。位置センサが関与する能動的フィードバックループは、チャネルの加圧又は減圧をもたらし、チャネルを通る及びチャネル内の流体サンプルの適切な制御を提供する。

【００４３】

単一のチャネルについて上述した工程を複数のチャネルに適用して、単一の空気源を用

いてマイクロ流体カートリッジの複数のチャネルを通して流体サンプルを送ることができる。例えば、図２は、マイクロ流体カートリッジが、複数のチャネルの第１端部に接続された共通の入口を通して流体サンプルを受け取ってもよい態様を示している。共通の入口のサンプルは、その後、複数のチャネルに分割されて、特定のチャネルは流体サンプルのアリコートを包含し、各アリコートはそれぞれのチャネルを有しており、各アリコートは所定の体積を有しているが、他のチャネルは如何なる余分な流体サンプルを受け入れる。アリコートの体積は同じでもよいし、又は異なっていてもよい。例えば、アリコートの体積が異なる実施形態では、このような異なるアリコート体積は、異なる計量ウェル形状を使用することによって、及び／又は、流体サンプルの異なる量を異なる計量ウェルに導くようにチャネル内の抵抗領域を操作することによって達成され得る。

【００４４】

さらに、任意の瞬間において、任意のチャネルに関して、チャネル内の流体サンプルのアリコートの位置は、アリコートの遠位（すなわち、アリコートの下流側）の空気の体積によって決定されてもよい。チャネル内のアリコートの位置を決定するために遠位空気の体積（これはアリコートの下流側の空気である）を使用することは、チャネルの形状及びその他の変化するもの（例えば、流体サンプルの粘度）とは独立したアリコート位置の決定方法を提供する。アリコート位置を決定し、さらにアリコートの位置をチャネル内で調整するために空気ばねデザインを使用する、方法は、従来のマイクロ流体デザインを超える幾つかの利点を提供する。例えば、カートリッジの内側に捕捉された遠位空気の体積が十分に大きい場合（システム内の圧力が、流体サンプルが比較的容易に動くことができるように十分に低く、それによって流体サンプル部分の動きに対する向上した制御が提供される場合）、そうでなければチャネル抵抗を異ならせて、したがって不正確な試験結果が結果として生じる、チャネル間又はチャネルにわたった小さな変動が、システムの空気ばねの作動を使用することによって順応させられ得る。本明細書に記載の空気ばねシステムは、例えば、（同一のチャネル形状が望まれる場合に）非同一チャネル形状をもたらす可能性のある製造上の欠陥を許容できる。他の利点は、空気ばねシステムを使用することが、物理的性質（例えば、粘度）が異なる流体サンプルを含む、異なるサンプルタイプにカートリッジを適するようにさせることである。ヘマトクリットの異なる血液サンプルは、粘度が異なるためにマイクロ流体カートリッジを通って異なるように動くので、異なるサンプルタイプの広い範囲にわたる適合性は、例えば、血液診断に重要である。

【００４５】

したがって、従来のシステムとは異なり、本明細書で説明する空気ばねシステムは、広範囲の流体特性（広範囲の粘度、密度、圧縮性など）に順応できる。例えば、同じ条件下では、粘度の高い流体の方が、粘度の低い流体よりも、カートリッジ内の所定の目的地（例えば、試験チャンバ）に到達するのに時間がかかる場合がある。空気ばねシステムは、チャネル内の流体サンプルの位置及び／又は遠位空気の体積に基づいてチャネル内の加圧を調整することによって、このような粘度の違い、及び流体の動きの速度の違いに順応でき、したがって、本明細書に記載のカートリッジは、物理的特性が大きく異なる流体サンプル（例えば、血液対唾液）に使用され得る。同様に、単一の流体サンプルに関して、サンプルの個々のアリコートは、（例えば、本明細書で説明されるように、各アリコートがカートリッジ内で異なる条件、例えば、異なる試薬を有するチャネルに露出することにより）カートリッジ内にある間に異なる物理的特性を獲得する可能性があり、空気ばねシステムは、遠位空気の体積に基づいてカートリッジ内の各アリコートの位置の独立した調整を可能にし、上述の加圧／減圧特徴を使用することによって、個々のアリコートのこのような異なる物理的特性に順応できる。

【００４６】

図３は、本明細書で説明する空気ばねマイクロ流体カートリッジの実施形態のようなハーガンポアズイユシステムにおける時間依存の流れを示している。適切な計量、ひいては試験に使用されるチャネルのそれぞれの既知且つ決定可能な体積を保証するために、圧力差（Ｐ）、体積流量（Ｑ）、及び流体の流れに対する抵抗（μ）の間の関係は、次式で与

えられる。

$$\Delta P = 8 \mu L Q / \pi r^4$$

ここで、ｒは円筒形マイクロチャネルの断面の半径である。幾つかの実施形態は、抵抗（Ｒ）は、マイクロチャネルの高さ（ｈ）、幅（ｗ）、長さ（Ｌ）と同様に、μに関連しており、以下の通りである。

$$R = 12 \mu L / h^2 w$$

マイクロ流体カートリッジの複数のチャネルにわたって一貫した測定を行い、ひいては正確な分析を保証するためには、計量ステップが最初に実行されて、各チャネルが特定の既知の体積を有する流体サンプルのアリコートを包含することを保証する。幾つかの実施形態では、この計量ステップはさらに、計量の下流の流体サンプルの各アリコートが試薬（又は複数の試薬）の既知の濃度に露出させられることを保証する。圧力をかけることによって、流体サンプルは各チャネルに流れ込み、各チャネルを通過する。さらに、チャネルの形状が流れに対する抵抗を与えることもあり、このような抵抗は、チャネルの特定の領域に局在することもある。このような抵抗は背圧を生じさせ、このような背圧は圧力差（図３のＰ１とＰ２の差）に寄与する可能性がある。このような背圧は、チャネル内の流体の流れを遅くする方法として機能し得る。したがって、カートリッジのチャネルに特定のチャネル寸法（チャネル断面及び／又はチャネル長さなど）を選択することは、チャネルを通る流体の動きの速度をさらに制御する方法である。流れは継続し、圧力差があれば流体は下流に動き続ける（例えば、図３参照）。

【００４７】

図４Ａ～４Ｅは、単一のマイクロ流体カートリッジの３つのチャネルにおける、時間依存性の状態での流体の配置と近位空気及び遠位空気を図示する概略図である。図４Ａは、流体サンプルが共通の入口に挿入されたときであって、サンプルが３つのチャネルに分割する前且つ計量が行われる前の、カートリッジを図示している。特に、図４Ａは、状態０（ｔ＝０）にあるカートリッジを図示しており、ここでは、カートリッジの内側の全ての圧力は平衡状態にあり、圧力差はない。その後、理想気体の法則にしたがって、分割と流体の流れが続いて成し遂げられ、圧力を加えてＰ１を増大させる。例えば、図４Ｂは、状態１（ｔ＝１）における同じカートリッジを示しており、ここでは、流体サンプルは、空気ばねを使用して、既知又は所定の位置まで押される。図４Ｂはさらに、３つの閉鎖型マイクロ流体チャネルでの流体サンプルによって捕捉された空気を示しており、この空気は、各チャネルの流体サンプル部分の遠位（下流）にあり、体積$V1_1$、$V2_1$、及び$V3_1$に関連付けられている。チャネルのそれぞれにおける$V1_1$、$V2_1$、及び$V3_1$に関連付けられた圧力は、圧力$P1_1$に等しいが、$P2_1$につながるチャネルには圧力差がある（すなわち、$P1_1 \neq P2_1$）。時間の経過とともに（入口に圧力がかかると）、圧力$P1_1$は圧力$P2_1$より大きくなり、流体サンプルは$P2_1$に関連付けられたチャンバに動く。明らかに、マイクロ流体カートリッジに挿入される流体サンプルの総体積（例えば、図５Ａの入口１００を介して）は、検査に使用されるチャネルのそれぞれにわたる全ての計量されたアリコートの合計（例えば、図４Ｂの$V1_1$、$V2_1$、及び$V3_1$に関連付けられたチャネル、図５Ａのチャンバ１３０ａ及び１３０ｂに関連付けられたチャネル）よりも大きくなければならない。図４Ｃは、圧力が所定の状態（状態２、ｔ＝２で指定）まで上昇し、３つのチャネルのそれぞれを所望の流体体積で満たすカートリッジを図示している。その後、３つのチャネルのそれぞれにおける流体の体積が増加し、その結果、３つのチャネルのそれぞれにおける空気が圧縮され、$V1_2$、$V2_2$、及び$V3_2$がそれぞれ減少し、追加の流体が、所望の流体の体積が達成されるまで、各チャネルに入ることが可能とされる。流体が動いていないときの任意の瞬間において、遠位体積Ｖ１、Ｖ２、又はＶ３に関連付けられた各チャネル内の圧力は、圧力Ｐ１及び圧力Ｐ２と同じである（システムが圧力平衡に向かって送るため）。Ｐ１が上昇してＰ２より大きくなると（Ｐ１はＶ１、Ｖ２、及びＶ３のそれぞれに関連付けられた圧力と同じである）、流体サンプルはＰ２に関連付けられたチャンバに排出される。各チャネル内の所望の計量された流体の体積が達成され、余分な流体サンプルがＰ２に関連付けられたチャンバ内に存在することに

なった後に、Ｐ１に関連付けられた空気、及び流体サンプルのアリコートの上流側（流体の近位側）にある空気は、Ｖ１$_x$、Ｖ２$_x$、及びＶ３$_x$に関連付けられたチャネルに向かって押され、Ｖ１$_x$、Ｖ２$_x$、又はＶ３$_x$に関連付けられたチャネルのそれぞれのアリコートの隔離を確実にして、工程のこの時点（ｔ＝ｘ、ｘ＞２）は、図４Ｄに示されている。空気は、各アリコートが測定位置及び／又は検知位置に到達するまで、アリコートを、チャネルを通して押し出し続ける（図４Ｅ参照）。

【００４８】

本明細書に記載の装置、システム、及び方法は、とりわけ、哺乳類（例えば、ヒト患者などのヒト、並びにヒト以外の哺乳類）、爬虫類、鳥類、及び魚類を含む、任意の個体からのサンプルに適用でき、研究及び獣医学に有用であり得る。個体は、例えば成熟したもの（例えば成人）、未熟なもの（例えば小児、乳児、新生児、又は未熟児）であり得る。本明細書に記載される、装置、システム、及び方法は、環境サンプルにも使用され得る（例えば、水サンプル中の分析物の存在を試験するため）。

【００４９】

本明細書に記載される、装置、システム、及び方法は、診断及び／又は予後診断に使用され得る。例えば、本明細書に記載される、装置、システム、及び方法は、閉鎖系で患者サンプルの多重化検査を可能にする。このような検査は、たとえば感染性出血性疾患（例えば、デングウイルス、マールブルグウイルス、エボラウイルスなど）の場合に特に有用であり、疾患特異的カートリッジは、出血性合併症の可能性の診断及び予測の両方に使用され得る。

【００５０】

本明細書に記載される、装置、システム、及び方法は、限定されるものではないが、病院内を含め、患者の治療をガイドするのに使用され得る。例えば、医師は、チャネル間の相互干渉（クロストーク）なしに、分注した流体サンプルの多重化された独立した検査を可能にするマルチチャネルマイクロ流体カートリッジを使用して（例えば、図７、１０Ａ－Ｂのカートリッジ実施形態を参照）、例えば、抗凝固療法を必要とする患者が適切な生理学的応答を引き出すように適切な用量の抗凝固剤を投与されていることを確かにするために、米国出願第１６／０４６，８１６号（ＵＳ２０１９／０１１１４３１として公開）及び米国出願第１７／１９５，６１５号に記載されている分析を実施できる。

【００５１】

本明細書に記載される、装置、システム、及び方法も同様に、病的な出血又は凝固をもたらす疾患又は病気（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスによって引き起こされるＣＯＶＩＤ－１９、血友病など）の、限定されるものではないが、治療（例えば、薬物）の臨床的及び前臨床的評価を含む、管理に使用され得る。

【００５２】

開示される、装置、システム、及び方法は、研究及び発見にも使用できる。例えば、本明細書に記載される、装置、システム、及び方法は、基礎的な創薬、疾患や病気の病態生理の理解、新規化合物及び生物製剤の前臨床評価、及び実験的治療の有害事象及び標的外効果のモニタリングにとって有用である。

【００５３】

実施例

図５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、及び７には、空気ばねシステムを有する閉鎖型マイクロ流体カートリッジの様々な実施形態が示されている。

【００５４】

図５Ａの概略図は、基本的な閉鎖型カートリッジシステムを図示しており、このシステムは、複数のチャネル（１２０）を有しており、複数のチャネル（１２０ａ、１２０ｂ、及び１２０ｊ）の各チャネルは、共通のチャネル１１０を介して共通の入口１００に第１端部で接続されており、複数のチャネルの各チャネルは、その第２端部に向かって、別個のチャンバ又は一連のチャンバ（例えば、１３０ａ、１３０ｂ、１６０ａ）を有している。幾つかの実施形態では、チャネルのそれぞれの別個のチャンバは、計量チャンバ１３０

又は廃棄物チャンバ１６０であってもよい。

【００５５】

このようなデザインを採用したカートリッジでは、流体サンプルは共通の入口１００から導入される（例えば、挿入される）。アクチュエータ（図５Ａには図示されず）の作動時に（例えば、図１０Ｂの特徴７００、図１１の特徴９００を参照）、流体サンプルの上流側の空気が押され、サンプルがマイクロ流体チャネル１１０に沿って動いた後に、チャネル１２０ａ、１２０ｂ、及び１２０ｊに分かれる。各マイクロ流体チャネル１２０ａ、１２０ｂ、及び１２０ｊは、そのチャネル内の流体の流れの速度を制御する少なくとも１つの抵抗要素（それぞれ１２１ａ、１２１ｂ、及び１２１ｊ）を含んでおり、したがって、そのチャネル内のチャンバ（例えば、チャンバ１３０ａ、１３０ｂ、及び廃棄物チャンバ１６０ａ）のそれぞれへの流体の流れの速度を制御する。いくつかの側面において、そのような抵抗的特徴は、例えば、マイクロ流体チャネルの幾何学的設定（例えば、チャネルのアスペクト比の変化、又はチャネル体積を減少させるチャネル形状の他の変化など）を含んでもよい。幾つかの実施形態では、抵抗的特徴（例えば、１２１ｊ）は、チャネルとは物理的に別個であってもよいが、そうである必要はない（例えば、１２１ｊによって付与される抵抗は、例えば、チャネル１２０ｊの形状を介して達成されてもよく、その場合、抵抗的特徴はチャネルとは別個ではないだろう）。幾つかの実施形態では、チャネル１１０は３つ以上のマイクロ流体チャネルに分かれてもよい（例えば、図６Ａ、７、１０Ａ参照）。

【００５６】

本明細書に記載される、装置、システム、及び方法の様々な実施形態において、流体サンプルの一部は、流体サンプルが複数のチャネルにわたて分割された後に計量され、その結果、計量された部分が等しい流体体積を有してもよい（流体サンプルの計量された体積は、アリコートとも呼ばれる）。一例では、１２１ａの抵抗は１２１ｂの抵抗と等しく、１３０ａと１３０ｂは、同量の流体サンプルを同速度で受け入れる計量チャンバとして機能する。幾つかの実施形態において、チャネル（例えば、１１０）が３つ以上のマイクロ流体チャネルに分岐する場合、図５Ａに図示される２つの計量チャンバよりも多くの計量チャンバが存在し得ることが理解されるべきである（例えば、図６Ａ、７、１０Ａ参照）。例えば、図６Ａ、７、１０Ａのマイクロ流体カートリッジはそれぞれ、９つの計量チャンバ（１３０ａ－１３０ｉ）を示している。一般的に、テストに使用される各チャネルには、計量チャンバとなる領域が含まれる。

【００５７】

図５Ａに示されるカートリッジ実施形態では、計量チャンバ１３０の下流に、試験チャンバ１４０（これは、検知チャンバ又は測定チャンバとも称される）がある。このような実施形態では、各試験チャンバ１４０ａ及び１４０ｂは、センサ（例えば、電極センサ）を含んでもよく、及び／又は何らかの他の測定方法（例えば、光学的検出）を促進してもよい。センサはチャネルに含まれてもよく、チャネルの外側に存在してもよい。本明細書に記載されるように、センサは、例えば、電気インピーダンスの測定、電気体積の測定、電気抵抗の測定、流量の評価（例えば、流体サンプル中に存在するビーズの流量を評価する）、流速の測定、圧力の測定、粘弾性の測定、蛍光検出（例えば、蛍光フィブリノゲンを使用する）、濁度の測定、赤外光検出、赤外分光法、音響センサを用いた検出、フォトニックセンサを用いた検出、フローサイトメトリ、及び視覚検出の方法（例えば、視覚的血栓検出）を含む、流体サンプルの特性を測定できる、又はそうでなければ他の方法で測定できる任意の構成要素を含んでもよい。

【００５８】

幾つかの実施形態では、１つ以上の試験チャンバ１４０はまた、試薬（例えば、複数の試薬を含む）を含んでもよい。試薬には、凝固因子、カルシウム、蛍光発生基質又は発色基質、凝固活性化剤（例えば、ガラス、セライト、リン脂質、カオリンなど）、電気化学試薬（例えば、トロンビン生成用など）、及び血小板活性化剤（例えば、アデノシンリン酸、コラーゲン、リストセチン、エピネフリンなど）が含まれてもよい。

【００５９】
図６Ｂに示されるように、幾つかの実施形態では、計量チャンバ１３０（例えば、１３０ａ）と試験チャンバ１４０（例えば、１４０ａ）との間に、試験に使用されるチャネルのそれぞれのチャンバ（又は一連のチャンバ）が存在する。そのような実施形態では、これらの追加チャンバの少なくとも１つは、１つ以上の試薬を含んでもよい。
【００６０】
各試験チャンバ（又はウェルなど）１４０（例えば、１４０ａ）は、チャンバ（又は一連のチャンバ）２１０（例えば、２１０ａ）を介して遠位空気ばね１５０（例えば、１５０ａ）に接続する。各空気ばねは、所定の体積を有する閉じたウェルであり、これと廃棄物チャンバ（１６０）とが流体の動きを制御する。本明細書に記載されるカートリッジ実施形態のデザインでは、空気ばねの体積を増加させることができ、このような体積の増加は、システムの圧力（アリコートが試験チャンバ内の最終目的地にあるときのシステムの圧力を含む）を低下させる。代替的に、空気ばねの体積を減少させることもでき、このような体積の減少は、システムの圧力（アリコートが試験チャンバの最終目的地にあるときのシステムの圧力を含む）を増大させる。同様に、各廃棄物チャンバ（１６０）の体積を増加させ又は減少させることは、どれだけの圧力がカートリッジと空気ばねシステム内にあるかに影響を与える。
【００６１】
様々な側面において、カートリッジは、２つ以上の計量チャンバ１３０ａ及び１３０ｂ、及び／又は１つ以上の廃棄物チャンバ１６０ａを有してもよい。このようなカートリッジの例示的な実施形態が、一例として図６Ａ及び７に示されている。閉鎖型空気ばねシステムを有するカートリッジの実施形態は、図５Ａに図示されておらず（例えば、図６Ａ、７を参照）、及び／又は本明細書に記載される特定の実施形態では示されていない、特徴を含んでもよいことが当業者には理解されるべきである。
【００６２】
幾つかの実施形態では、流体サンプルを複数の連続したステップで分割することが望ましくてもよい。例えば、連続的又はモジュール的な分割は、複数のチャネルにわたる計量時間及び／又は流体充填を向上させてもよい。このような向上は、流体サンプルが多数の部分に分割される実施形態では重要であってもよい。幾つかの実施形態では、流体サンプルは３つの別々の部分に分割され、それぞれの部分はそれ自身のチャネルに移動し、３つの別々の部分のそれぞれは、その後、３つ以上の計量チャンバと１つ以上の廃棄物チャンバにわたって分割される。
【００６３】
特定の側面において、図５Ａに示される実施形態は、図５Ｂに示される領域１１３の特徴など、追加の特徴を含んでもよい。このような実施形態では、入口１００はリザーバ１１１に接続し、抵抗器１１２は流体サンプルの逆流を制御及び／又は防止する。リザーバ１１１は、例えば、流体サンプルを複数の計量チャンバと１つ以上の廃棄物チャンバに分割する前に、追加の計量領域として機能してもよい。幾つかの実施形態では、抵抗的特徴１１２は、例えば、テスラバルブ、蛇行するマイクロ流体経路、及び／又は多孔質膜を有してもよい。幾つかの実施形態では、複数の抵抗要素（例えば、並列又は直列の複数の抵抗領域）を組み合わせることが望ましくてもよい。さらに、幾つかの実施形態では、チャネル内のチャンバのそれぞれを接続する経路（例えば、２００を介して１３０から１４０へ、２１０を介して１４０から１５０へ）もまた、抵抗的特徴２０１及び／又は２１１を含んでもよい（例えば、図５Ｂ参照）。幾つかの態様では、流体の流れに対する抵抗は、チャネル自体とは別に、個別の対応する抵抗器が存在しないように、チャンバ（例えば、２００、２１０（特定の領域のみを含む）間の経路の１つ以上の形状（形状及び／又はその形状の寸法を含む）を介して達成されてもよい。
【００６４】
本明細書に記載されるカートリッジの特定の実施形態では、流体サンプルは、少なくとも１２個のチャネルであり、各チャネルが流体サンプルのアリコートを包含している少な

くとも９つのチャネル（１２０ａ－ｉ）と、３つの廃棄物チャネル（１２０ｊ－ｌ）とに分割されてもよく、例えば、図６Ａに図示される実施形態を参照されたい。流体サンプルは、一度に少なくとも１２個のチャネルに分割されてもよく、又は流体サンプルが最初に１２個未満の部分に分割され、その後に分割が続いてもよい（例えば、流体サンプルは２回、３回、４回など分割してもよい）。例えば、図６Ａの実施形態では、共通の入口１００は、共通のチャネル１１０を介してマイクロ流体チャネル１２０ａ－ｌに直接に接続する（例えば、図５Ａを比較）。図１０Ａの実施形態のような他の実施形態では、流体サンプルは３つのチャネルに分岐し、そのような各チャネルは、計量チャンバ１３０の前方（上流）でさらに３つのチャネル（１２０ａと表示されたチャネルを参照）に分岐する。

【００６５】

様々な実施形態において、流体サンプルは、分割する前に、第１流体リザーバ１１１及び／又は抵抗器１１２に流れてもよい（例えば、図５Ｂ、７参照）。図６Ｂに示されているように、幾つかの実施形態では、カートリッジ内のチャネルの１つ以上は、計量チャンバ（１３０）と試験チャンバ（１４０）との間に、追加の経路（例えば、追加のチャンバ、又は一連の追加のチャンバ）及び／又は抵抗的特徴をさらに含んでもよい。幾つかの側面において、マイクロ流体チャネルのそれぞれ（各チャネルの経路に沿った１つ以上の位置、例えば１２０、２００、２１０）は、抵抗要素を含んでもよいが、必ずしも含まなくてもよい。図７は、チャネル経路に沿った様々な位置における抵抗要素を有する実施形態の概略図を提供する。

【００６６】

カートリッジが、計量チャンバ（１３０）と試験チャンバ（１４０）との間に追加チャンバ及び／又は抵抗的特徴を有する特定の実施形態では、カートリッジ（例えば、図７に図示されるカートリッジ）のチャネルのそれぞれにおける計量チャンバ（１３０）及び試験チャンバ（１４０）との間の追加チャンバ及び／又は抵抗的特徴のそれぞれは、特定の目的を果たしてもよく、又は特定の機能を提供してもよい。例えば、上述したように、計量チャンバ（１３０）と試験チャンバ（１４０）との間にある１つ以上のチャンバは、１つ以上の試薬を含んでもよい。

【００６７】

特定の実施形態（例えば、図６Ｂ、７に示される実施形態）では、閉鎖型マイクロ流体カートリッジ、及びその中のチャネルに含まれる様々なチャンバ及び特徴は、

ａ．流体サンプルを分析用の複数のチャネル（例えば１２０ａ－ｉ）と少なくとも１つの廃棄物チャネル（例えば１２０ｊ）に分割し、

ｂ．分析用チャネル（例えば、１２０ａ－ｉ）のそれぞれにおける流体サンプルの各部分を隔離し、それによって、廃棄物チャネル（例えば、１２０ｊ－ｌ）のそれぞれにおける、したがって廃棄物チャンバ（１６０ａ－ｃ）のそれぞれにおける、流体サンプルの部分から、そのような部分を分離し、

ｃ．分析用チャネル（例えば、１２０ａ）のそれぞれの流体サンプルの部分のそれぞれを、他の分析用チャネル（例えば、１２０ｂ－ｉ）のそれぞれの流体サンプルの他の部分のそれぞれから分離し、

ｄ．分析用チャネルの（チャンバ１３０ａ－ｉなどの）それぞれの流体サンプルの部分を計量し、これにより、計量の下流側のチャンバ（例えば、試薬チャンバ、試験チャンバ（又はウェルなど））内の各部分が、既知の体積である（チャネルにわたるこのような体積は、互いに等しくてもよく又は等しくなくてもよい）ことを確かにし、

ｅ．既知の体積の部分（アリコートと称される）のそれぞれを１つ以上の試薬に導入し（３００により図示されるチャンバ内など）、

ｆ．流体サンプルの各アリコートを１つ以上の試薬と混合し（チャンバ３１０内など）、及び

ｇ．流体サンプルの各アリコートの１つ以上の物理的及び／又は化学的特性を測定し又はそうでなければ分析し（チャンバ１４０内など）、１つ以上の試薬に反応した各アリコートの反応を評価することを可能にする、

ように企図されている。

図６Ｂ及び図７は、このようなカートリッジを示しており、該カートリッジは、例えば血液凝固を検出し及び／又は評価するのに使用されてもよい。

【００６８】

幾つかの実施形態では、カートリッジは、複数の積層された層を有してもよく、カートリッジのチャネル及び／又はチャンバは、異なる材料製であってもよく及び／又は異なる平面に沿って存在してもよい。図８はそのような一例を示しており、図７のマイクロ流体チャネルの１つの経路に沿ったチャンバ（例えば、１２０ａ、１３０ａ、３００ａ、３１０ａ、１４０ａ、及び１５０ａを有するチャネル）は、三次元的に成形され、位置決めされており、そのような形状及び位置決めが様々な機能を実現している（例えば、上述した項目ａからｇ）。好ましい実施形態では、試薬チャンバと混合チャンバは、試薬チャンバ３００が１．１０μＬまでの流体サンプルのアリコートを収容してもよく、混合チャンバ３１０が２．５５μＬまでの流体サンプルのアリコートを収容してもよく、それらを接続するチャネル経路４００が０．８５μＬまでの流体サンプルのアリコートを収容するように、互いに対して並びにそれらを接続するチャネルに対して大きさに形成され及び位置決めされている。幾つかの実施形態では、混合チャンバ（及び混合チャンバ内の流体サンプルアリコートの体積）の体積は、試薬チャンバ（及び試薬チャンバ内の流体サンプルアリコートの体積）の体積よりも５倍まで大きくてもよく、又は１．５倍小さくてもよい。様々な側面において、試薬チャンバ内の流体サンプルアリコートの体積と混合チャンバ内の流体サンプルアリコートの体積との比は、例えば、１つ以上の試薬の含水挙動、流体サンプルの特性、及び／又は試薬チャンバの内表面の特性（例えば、疎水性、親水性、パターン化など）に依存してもよい。

【００６９】

特定の実施形態では、図８に図示されている構成は、試薬チャンバで行われ、その後、試験チャンバ１４０に接続されているより大きな体積の混合チャンバ３１０で混合されるパワー洗浄の工程を通じて、１つ以上の試薬が流体サンプルのアリコートと完全に混合されることを保証する。

【００７０】

幾つかの実施形態では、混合が続くパワー洗浄（高圧洗浄）のこの工程は、例えば、１つ以上の試薬がマイクロ流体カートリッジ上又はマイクロ流体カートリッジ内に乾燥スポットされた場合に特に望ましくてもよい。パワー洗浄の効果が図１３Ｃ－１３Ｆに示されている。

【００７１】

図１３Ａは、異なる色の染料による液滴のスポッティングを示し、図１３Ｂは、同じ液滴をいったん乾燥させ（「乾燥スポット」）、頂部に配置されるポリカーボネートのシール層で覆い、チャネルを完全に形成した状態を示す。異なる色の染料が試薬チャンバに乾燥スポットされ、各試薬チャンバには赤色及び／又は黄色の染料が（異なる濃度で）包含されている。試験チャンバには青い染料のスポットが包含されている。図１３Ａでは見えないが、混合チャンバ内には染料スポットはない。図１３Ｃ及び１３Ｄは、カートリッジ内のマイクロ流体チャネルを水が流れているときの画像を示している。図１３Ｃは、水が流れて乾燥した着色スポット（赤及び／又は黄色の乾燥染料）を溶液に取り込む際の、試薬チャンバ内の色勾配を示しており、乾燥した染料は、凝固アゴニストなどの試薬の例を示すために使用されている。図１３Ｄ（これは、混合チャンバ内の水中に染料が均一に溶解していることを示す）に示されるように、各流体サンプルアリコートがマイクロチャネルの混合チャンバ内にあるとき、カラー染料は流体サンプルと完全に混合する（この実証では水である）。染料を用いたこの実証はまた、流体が並行して流れる９つのチャネル間で混色又はブリードオーバー（漏れ）がないこと、換言すれば、チャネル間に相互干渉がなく、したがって複数のアリコートを同時に試験できることを示している。図１３Ｅ及び１３Ｆは、赤色及び／又は黄色の染料が混合された各水アリコートが、青色染料を含む各マイクロチャネルの試験チャンバにさらに下流に押し込まれたときのカートリッジの画像

を示している。

【００７２】

図１３Ａ－１３Ｆは２つの重要なコンセプトを示しており、１）各マイクロチャネル内の試薬（赤及び／又は黄色の染料）を表すために使用された染料色は、試薬を有するアリコートが試験チャンバに到達する時間までに流体サンプルアリコートと完全に混合され（図１３Ｄ参照）、２）試験チャンバに直接に乾燥スポットされた試薬（この図では青いスポットで表されている）は、各試験チャンバ内の青色の勾配（図１３Ｅ、１３Ｆを参照）によって見られるように、各マイクロチャネル内の流体サンプルアリコートと完全には混合されない。図１３Ｅは試験チャンバを示しており、各試験チャンバは青色染料の色勾配を有している。試薬を表す赤色染料が入った試薬チャンバのあるマイクロチャネルでは、赤色染料が試験チャンバ内の青色スポットと完全に混合した場合、試験チャンバ全体の色は紫色になるはずであるが、そうならなかった。同様に、試薬を表す黄色の染料が入った試薬チャンバのあるマイクロチャネルでは、試験チャンバの青いスポットが流体サンプルと完全に混合した場合、試験チャンバ全体の色は緑色（試薬チャンバの試薬による黄色と試験チャンバの試薬による青色の組み合わせ）になるはずであるが、そうならなかった（図１３Ｆも参照）。その代わりに、試験チャンバの比較的小さな部分のみが緑色になり、試験チャンバの大部分は試薬チャンバによる染料の色を保っていた。この図から、試薬チャンバでのパワー洗浄に続いて、混合チャンバでの混合を行うことにより、アリコートが試験チャンバに到達するときまでに、アリコートと試薬がよく混合されることを提供する。

【００７３】

いくつかの実施形態では、カートリッジ（図１０Ｂの６０など）は、ずらりと並んだ構成要素を有してもよい。例えば、カートリッジは、プランジャ６０１、フィルタプラグ６０８、サポートリング６０５、及びセプタム６０２を含んでもよい、カートリッジ本体６００を有してもよい。カートリッジは、第１感圧接着剤（ＰＳＡ）層６０６、第２ＰＳＡ層６０７、及びプリント回路基板８００をさらに有してもよい。ＰＳＡ層６０６及び６０７、並びにプリント回路基板８００は、さらに、互いに及びカートリッジ本体６００と位置合わせされてもよく、互いに及びカートリッジ本体６００に付着又は接着されてもよい（例えば、ヒートシール、熱溶着、レーザー溶着など）。第１ＰＳＡ層６０６及び第２ＰＳＡ層６０７は、片面接着剤又は両面接着剤のいずれかを有してもよい。幾つかの実施形態では、バックシール６０４もまた、マイクロ流体チャネルを形成するためにカートリッジ本体６００の底部に接着されてもよい。

【００７４】

幾つかの実施形態では、流体サンプルの挿入後、カートリッジ内の空気を押しことによって、流体サンプルがマイクロ流体カートリッジを通して動かされる。空気は、一体化されたプランジャ６０１を介して押され得る（例えば、図１０Ｂ参照）。例えば、アクチュエータがプランジャ６０１を押してもよく、その結果、プランジャ６０１が一体型シリンジ７００の全長（又は長さの一部）を移動し、特定の瞬間にカートリッジ内の所望の位置に流体サンプルを動かす。幾つかの実施形態では、カートリッジは、代替的に、カートリッジを通して流体サンプルを動かすように作動するベローズ９００を含む、部分９０１が備え付けられてもよい（例えば、図１１を参照）。

【００７５】

各種素材（アクリル、ポリカーボネート、ガラス、シリコンなど）及び製造方法が、カートリッジ本体６００を作成するために使用され得る。例えば、既存の製造方法（例えば、射出成形、機械加工、レーザーエッチング、積層（光アブレーション及び／又は犠牲層の有無にかかわらず、前述の任意の組み合わせを含んでもよい））の、１つ又は組み合わせが使用されてもよい。幾つかの実施形態では、使用される試験及び試験条件（例えば、使用する試薬、温度など）は、カートリッジ本体を製造するのに使用する材料の選択に情報を提供する。

【００７６】

様々な側面において、カートリッジは、１層以上のＰＳＡを有してもよい。幾つかの実施形態では、ＰＳＡ層によって、カートリッジの層（及び異なる平面）間に流体接続を形成することを可能にしてもよい（そのような場合、特定の開口パターンを有するＰＳＡ層を使用できる）。ＰＳＡ層は大量生産が可能であり、商業用レーザーカッタで切断できる。希望する開口部の解像度によっては、少量生産が市販のレーザーカッタでも可能である。さらに、開口部のパターン及び形状（又はジオメトリ）に応じて、ＰＳＡ層を打ち抜いて、所望のパターン及び／又はジオメトリを作成できる。

【００７７】

カートリッジが、図１０Ｂの実施形態に示されるＰＣＢ８００などのプリント回路基板（ＰＣＢ）を有する実施形態では、そのようなＰＣＢは、硬く又は可撓性であってもよく、又は、そのような層の１つ以上が可撓性であり、他の層が硬い、層を有してもよい。例示的な実施形態では、Ｋａｐｔｏｎ製（登録商標）の可撓性プリント基板が硬くされた層（リジッドＰＣＢなど）に貼り付けられる（例えば、付着、レーザー溶着など）。幾つかの実施形態では、可撓性ＰＣＢにより蛍光測定を可能とする。ＰＣＢ８００はまた、電子機器内にヒータ要素を含んでもよい。例えば、ヒータ要素を含めることが、凝固試験又はポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）試験にとって望ましくてもよい。１つ以上の温度センサ及び／又はヒータ要素がＰＣＢに組み込まれて、カートリッジの１つ以上の特定の領域、例えば流体サンプルを含むカートリッジの領域にわたって、望ましい温度を達成し及び／又は維持できる。幾つかの実施形態では、各試験チャンバは、独自の温度センサ及び／又はヒータ要素を有してもよい。さらなる実施形態では、個々の温度センサ及び／又はヒータ要素をカートリッジの個々の領域に局在化させることによって、各アリコートを異なる温度に露出させること及び／又は各チャネルの異なる部分に異なる温度を適用すること、が可能になる。温度測定はまた、フィードバック温度制御システム用の試験ユニットによって使用されてもよい。

【００７８】

閉鎖系を有するカートリッジは、流体サンプルのアリコートのそれぞれが区分けされており、本明細書に記載されているように、複数の試験（例えば、アリコートのそれぞれにおける凝固を評価するため）を同時に行うために使用されてもよい。凝固試験を含む実施形態において、このような試験は、活性化凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、希釈トロンビン時間、又はトロンビン時間、を評価することを含んでもよい。このような試験は、凝固因子活性分析、発色分析（例えば、抗Ｘａ因子活性を評価するため）、蛍光ベースの分析（例えば、蛍光フィブリノゲンベースの分析）、電気化学ベースの分析（例えば、トロンビン生成）、及び米国出願第１６／０４６，８１６号（ＵＳ２０１９／０１１１４３１として発行された）及び米国出願第１７／１９５，６１５号に開示された機能分析の何れか（これらのそれぞれの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）、を含んでもよい。

【００７９】

幾つかの実施形態では、例えば、１つ以上の電解質（例えば、グルコース又は乳酸など）及び／又はバイオマーカ（遺伝子バイオマーカ又はタンパク質バイオマーカ）の測定のために、流体サンプルアリコートの電気化学的性が評価され得る。このような分析は、特殊な試薬の追加、電極コーティングの使用、及び／又は電極の機能化によって達成できる。

【００８０】

幾つかの実施形態では、酵素結合免疫吸着測定（ＥＬＩＳＡ）が、１つ以上のバイオマーカ及び／又は抗体の検出及び定量化などのために、マイクロチャネル内で実施され得る。ＥＬＩＳＡは、（例えば、抗体で、ナノ金又はマイクロ金粒子で、及び／又はカーボンナノチューブで、直接に）機能化されていてもよく又は機能化されていなくてもよい電極を使用して実行することができ、又は凝集、蛍光、磁気ビーズ、発色法、試験チャンバ内外のセンサ、又はそれらの任意の組み合わせを用いて実施されてもよい。

【００８１】

各アリコートが単一のマイクロチャネルを通って動くように、流体サンプルアリコートのそれぞれを分離することは、いくつかの実施形態において、凝集測定、アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）生成（例えば、ルシフェラーゼ測定を介して）、血小板付着（例えば、画像、又は機械的センサ及び／又は電気的センサを使用して）、及び／又は血小板数（例えば、画像及び／又は他のセンサを介して）を含む、複数の血小板活性化及び阻害試験を実施するために単一のカートリッジを使用することを可能にする。さらなる実施形態では、凝固試験及び血小板試験の両方が単一のカートリッジを使用して行うことができる。

【００８２】

幾つかの実施形態では、ＰＣＲを行うことができる－例えば、温度サイクリング又は等温反応を用いた従来のＰＣＲ、又はクラスター化された規則に間隔が空いた短い回文構造の繰り返し（ＣＲＩＳＰＲ）を用いたものなどの新しいＰＣＲ法である。

【００８３】

上述したような試験の何れかを実施するため、又はそうでなければ所望される試験を実施するために、様々なタイプのセンサが試験チャンバに組み込まれてもよい。このようなセンサは、例えば、病原体、毒素、揮発性有機化合物（ＶＯＣ）、又はその他の有害な化学物質又は生物学的物質を検出するために使用できるガスセンサを含む。一部の実施形態では、このようなセンサを使用して、試験チャンバ内の流体サンプルの化学組成を評価してもよい。他の実施形態では、上述したように電極センサを含んでもよい。さらに、いくつかの実施形態では、カートリッジは、試験チャンバ内のサンプルアリコートを評価するために使用されるセンサに加えて、センサを有してもよい。このような追加センサは、試験チャンバ内ではない流体経路に沿ったポイントに配置されてもよい（例えば、追加センサが試験チャンバの上流に配置されてもよい）。さらに、追加のセンサが、チャネルの内側又はチャネルの外側に配置されてもよい。例えば、図１０Ａのマイクロ流体装置では、図９に示されるように、血液サンプル中のヘマトクリット量を評価するために使用され得る電極対が含められてもよい。

【００８４】

幾つかの実施形態では、カートリッジの製造に使用される材料は、チャネル内の流体サンプルアリコートの光学的測定及び撮像を可能にするために、透明であってもよい。例えば、多層カートリッジでは、１つ以上の層が透明であってもよく、又はそうでなければ光学的な測定又は撮像を可能としてもよい。このような光学的測定又は撮像は、試験チャンバでない場所も含む、チャネルの１つ以上の場所で行うことができる。さらに、このようなカートリッジは、サンプルアリコートの電気的特性（例えば、電気インピーダンス）を測定するための電極センサを有してもよく又は有さなくてもよい。

【００８５】

いくつかの実施形態では、試験は、１つ以上のサンプルアリコートを様々な時間に複数の試薬に露出させること（例えば、最初に一方の試薬にアリコートを露出させ、続いて他の試薬にアリコートを露出させることによって）を要求する場合があり、また、流体サンプルアリコートの加熱及び／又は冷却を要求する場合がある。例えば、凝固検査は、流体サンプルを含むカートリッジを３７℃に加熱することを要求する場合があり、さらなる実施形態では、試験は、生理学的条件に近づけるために、カートリッジ及び／又は流体サンプルの一部を患者の体温まで加熱することを要求する場合がある。

【００８６】

様々な実施形態において、特に、試験工程が複数の連続的な露出条件を含んでおり及び／又は完了するのに５分（例えば、６０分まで）より長くかかる可能性がある場合、閉鎖型マイクロ流体カートリッジのマイクロチャネルが、試験中のカートリッジ内のサンプルの蒸発を補償するために、その表面（本明細書では犠牲的流体保持として説明される）にある程度の流体の保持を促進することが望ましい場合がある（例えば、流体サンプルアリコートが試験チャンバまで移動した後でさえも、マイクロチャネルの内壁に沿う流体サンプル（濃い染料で着色されている）を示す、図１４を参照）。幾つかの場合において、流体サンプルに接触する空気（又は他の気体）（近位側又は上流側、遠位側又は下流側）、

及びカートリッジ内の温度を考慮すると、システムが平衡に達するまで、各マイクロチャネル内で流体サンプルの蒸発が起こる可能性がある。マイクロ液滴又はナノ液滴を試験に使用する装置では、サンプルの蒸発が問題になり得る。一般的に、これらのシステムは、装置内の特定のポイントに「犠牲」液滴を組み入れており、その目的は、サンプルではなく、そのような「犠牲」液滴が蒸発し、その結果、サンプルが一定の体積で液体状態に維持されることである。本発明の特定の実施形態では、図１４に示されるように、カートリッジ構成要素を組み立てる際に使用される材料は、流体サンプルと接触するその表面が、各マイクロ流体チャネル（又は、少なくとも、試験に使用され、試験チャンバを有する、チャネル）の特定の経路に沿って、一定量の流体サンプルの保持を促進するように、選択され又は処理されてもよい。例えば、流体サンプルが試験チャンバ内にあるときの流体サンプルの露出表面積（流体サンプルが試験チャンバ内にあるときに空気又は他の気体と接触する流体サンプルの面積）が、マイクロチャネルの壁に沿った犠牲流体保持の露出表面積よりも小さい場合、犠牲流体は、平衡化されたシステムに向かって優先的に蒸発し、流体サンプルの蒸発は最小限に抑えられ、したがって試験チャンバのサンプル量への影響は最小限に抑えられる。チャネル表面は、犠牲流体の保持を促進するために（例えば、親水性コーティングで）コーティングされてもよい。特定の実施形態では、マイクロ流体チャネルの壁を形成するためにＰＳＡ層を使用することによって、犠牲流体の保持を促進するチャネル表面を提供でき、例えば、ポリカーボネート製のＰＳＡ層の場合、流体サンプルはチャネルを通過する際にＰＳＡに捕まり易く、その結果、犠牲流体が保持される。この犠牲流体は、チャネルの側面を裏打ちするＰＳＡに沿って広がり、試験チャンバ内のサンプルが２つの側面（上流側と下流側、これらの側面の表面積はさらにチャネル形状で制御され得る）のみ空気（又は、他のガス）に露出されるため、試験チャンバ内のサンプルの露出表面積に比べて、犠牲流体がカートリッジ内の空気（又は、他のガス）に露出される表面積が大きくなる。

【００８７】

本発明は、その特定の実施形態を参照して特に示され、説明されてきたが、例えば添付の特許請求の範囲によって包含されるように、本発明の範囲から逸脱することなく、その形態及び詳細において様々な変更がなされてもよいことが、当業者には本開示に照らして理解されるであろう。

【図面】

【図１】

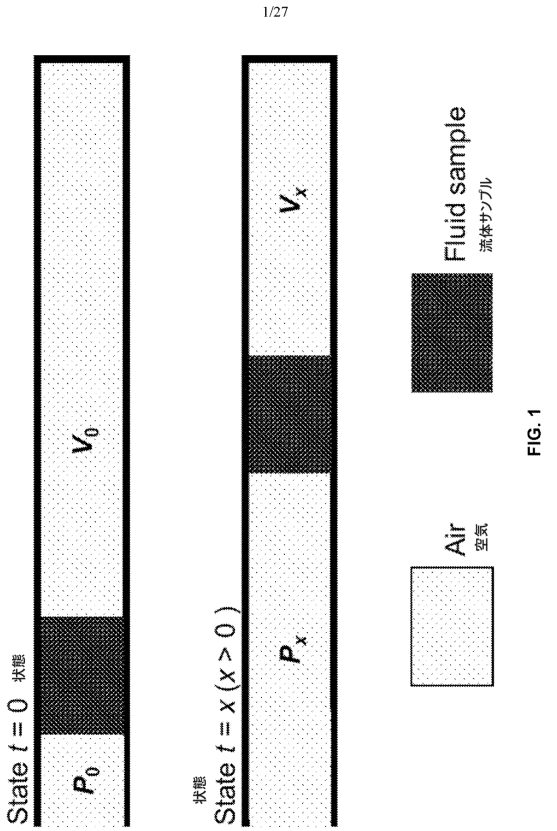


FIG. 1

【図２】

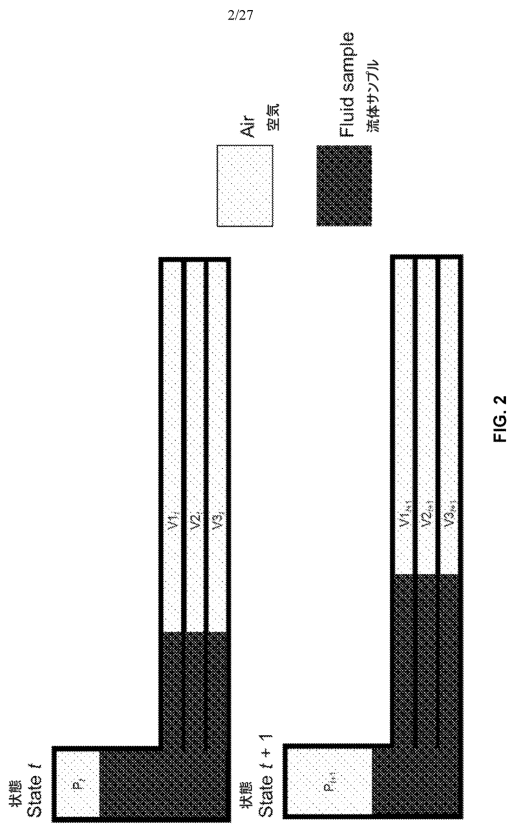


FIG. 2

【図３】

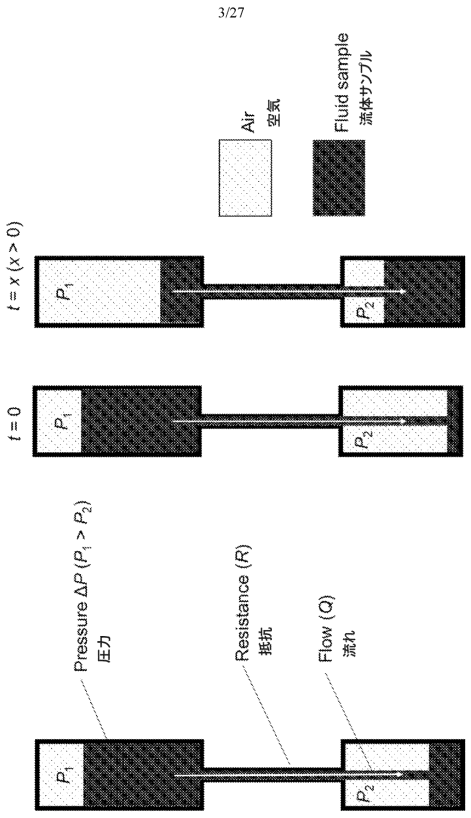


FIG. 3

【図４Ａ】

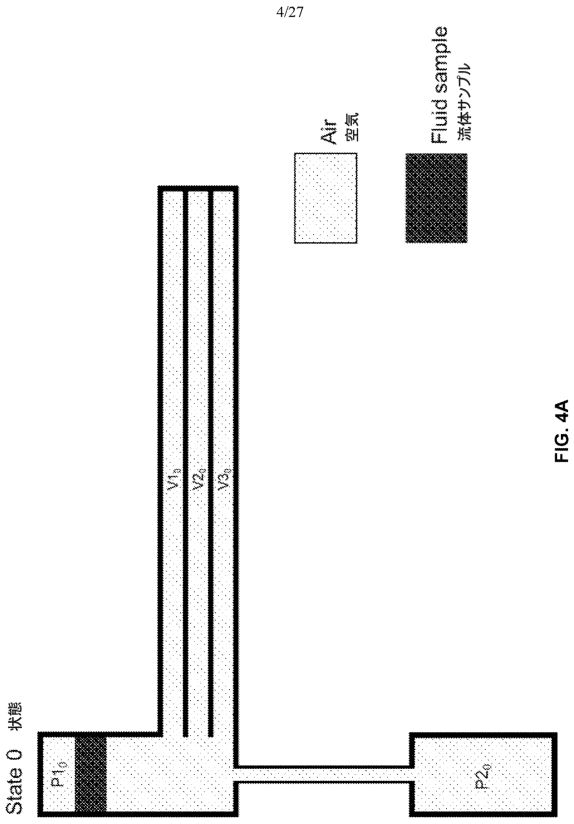


FIG. 4A

【図４Ｂ】

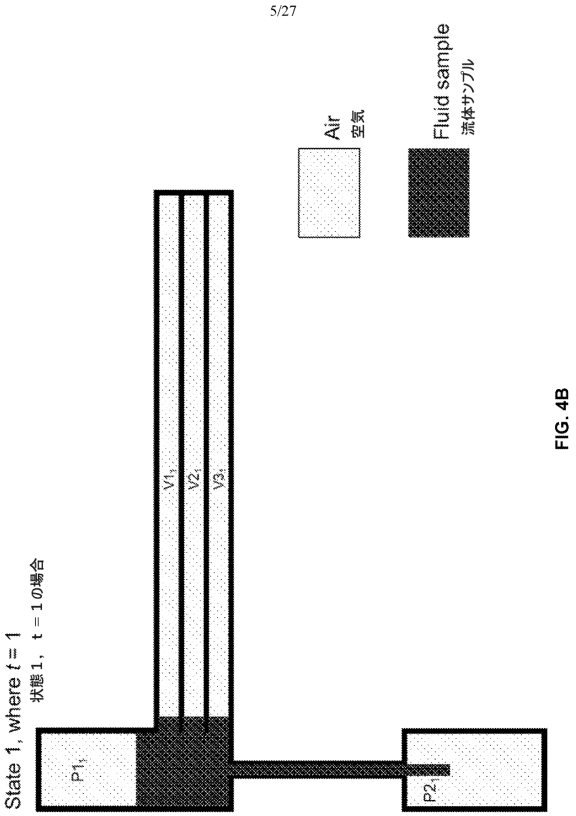


FIG. 4B

【図４Ｃ】

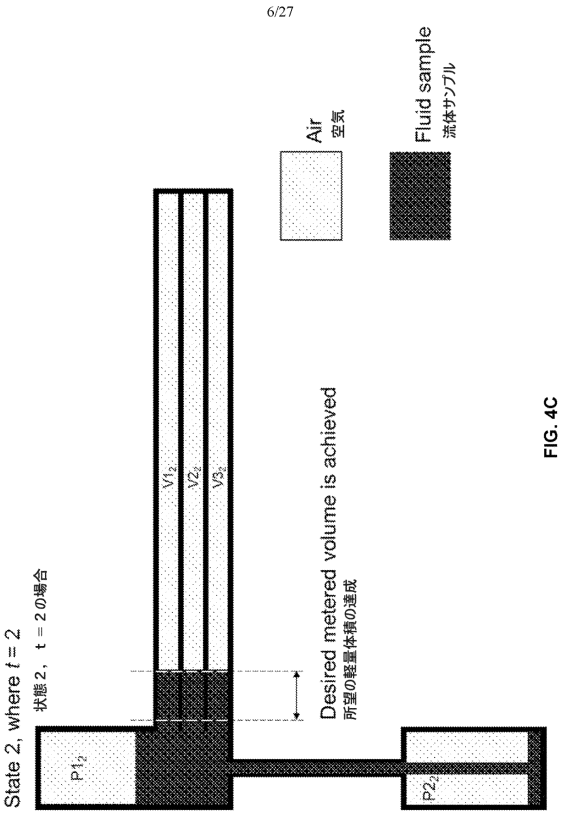


FIG. 4C

【図４Ｄ】

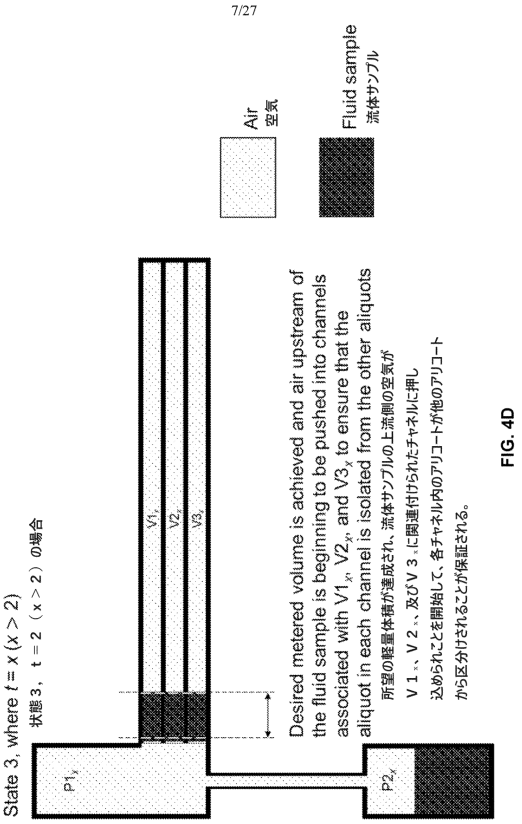


FIG. 4D

【図４Ｅ】

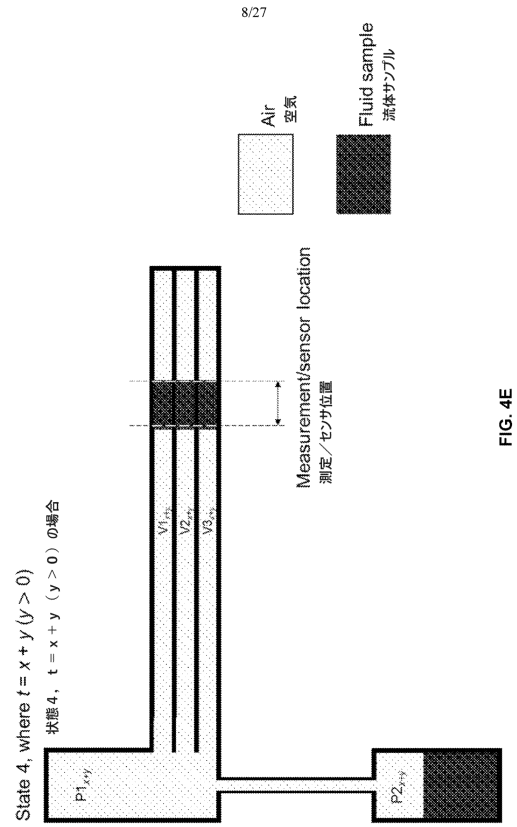


FIG. 4E

【図５Ａ】

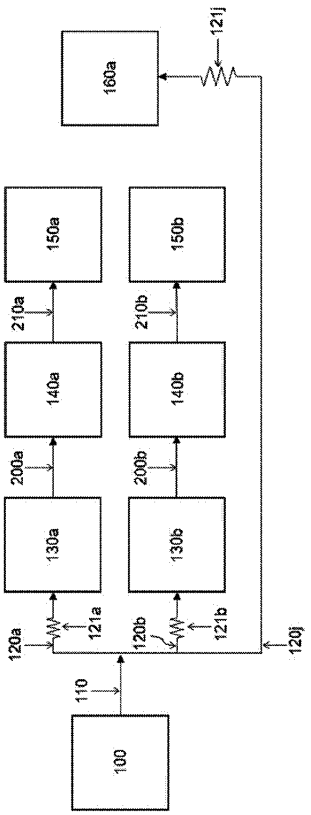


FIG. 5A

【図５Ｂ】

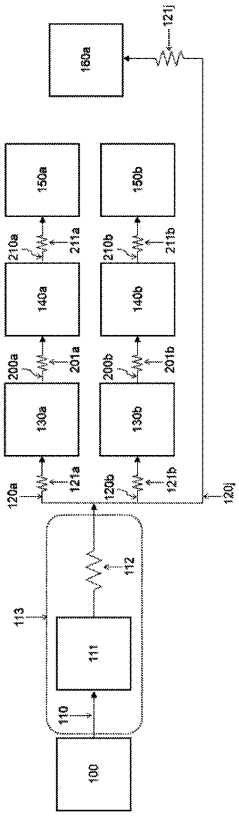


FIG. 5B

【図６Ａ】

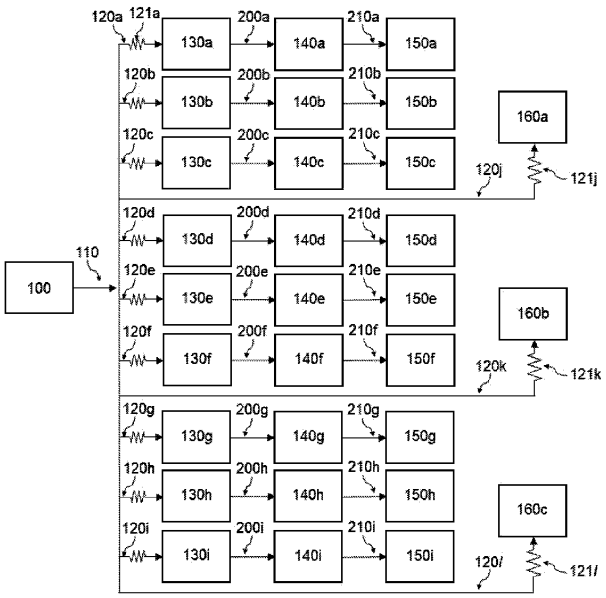


FIG. 6A

【図６Ｂ】

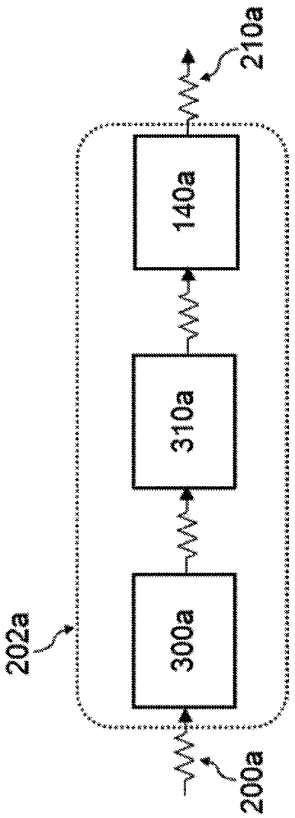


FIG. 6B

【図７】

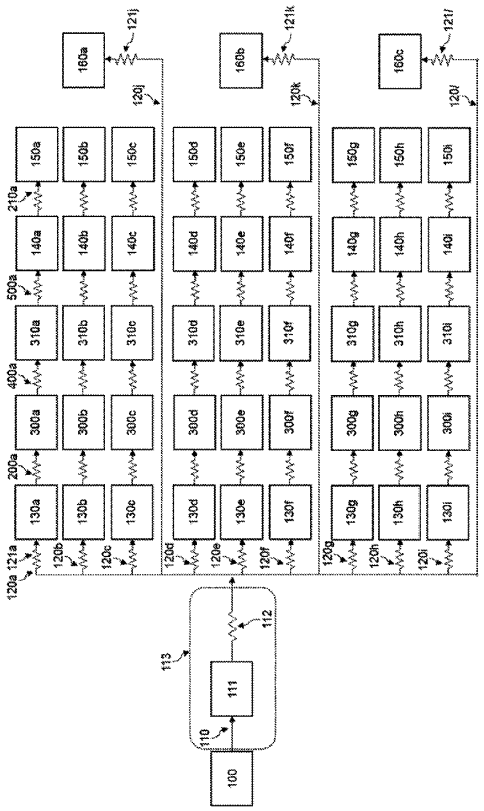


FIG. 7

【図８】

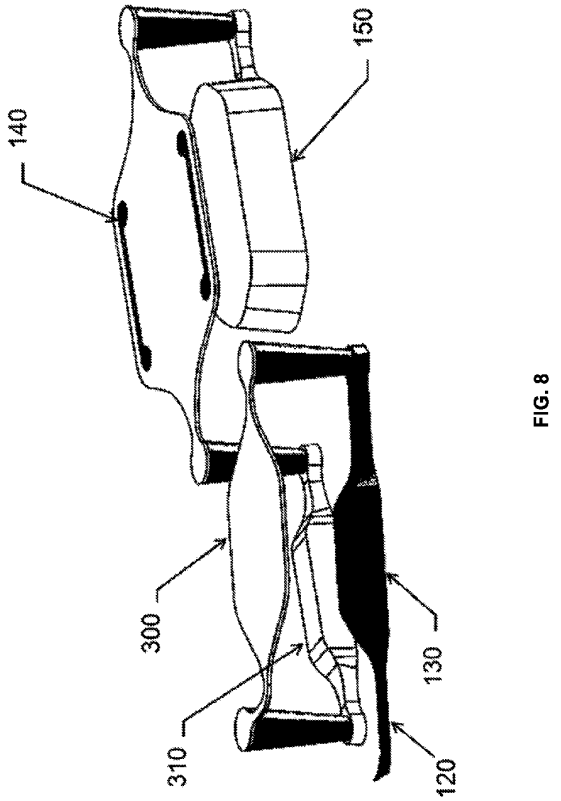


FIG. 8

【図９】

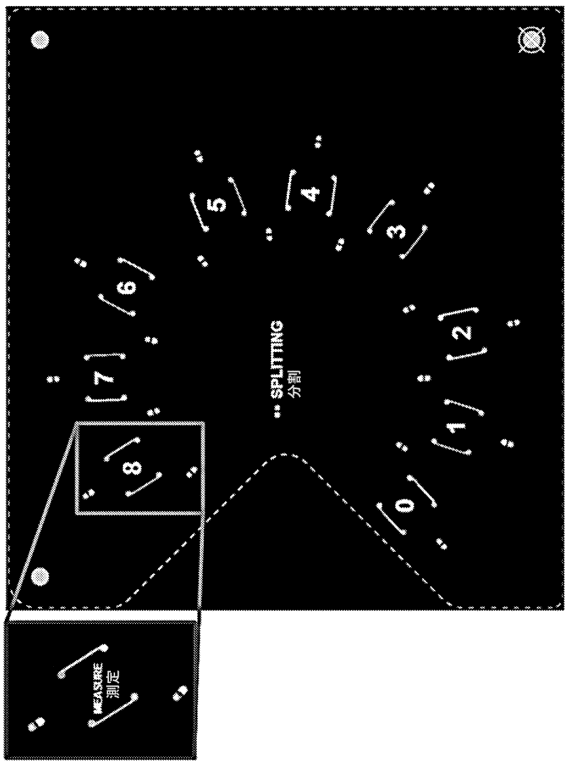


FIG. 9

【図１０Ａ】

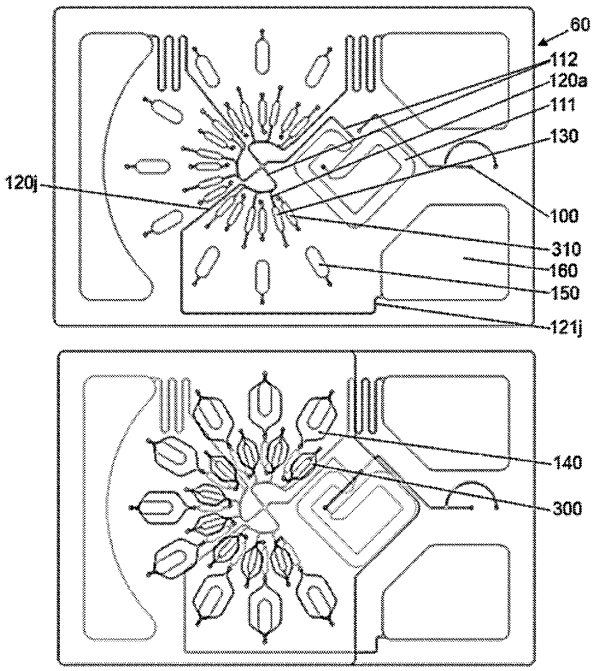


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

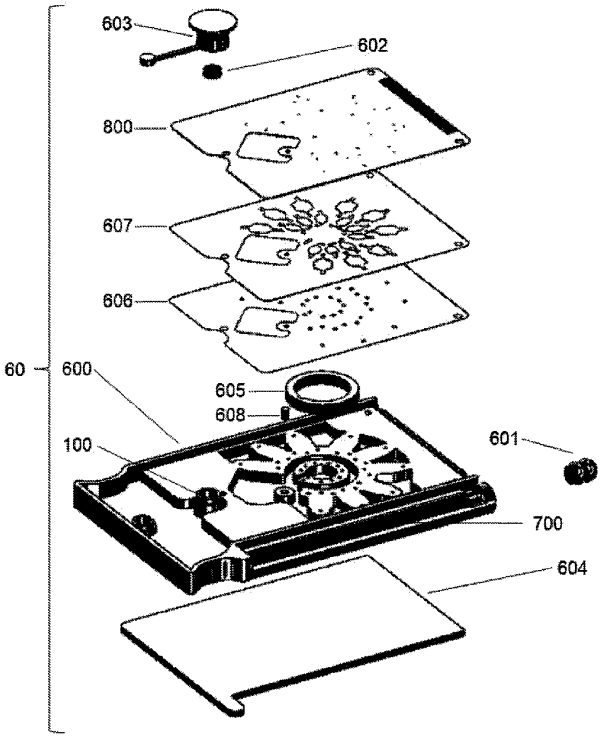


FIG. 10B

【図１１】

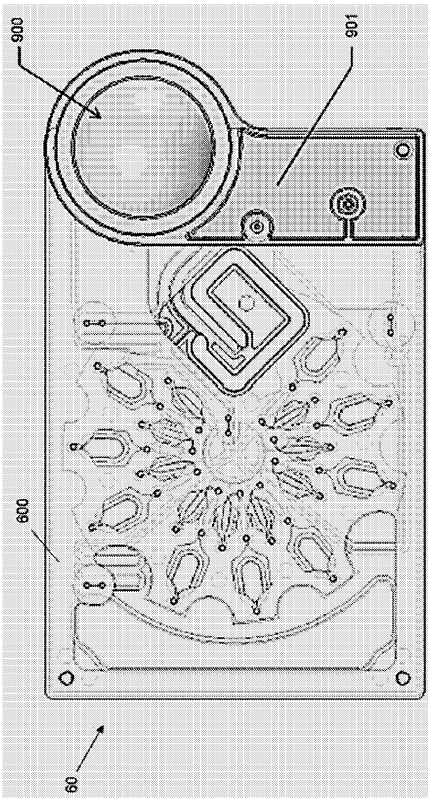


FIG. 11

【図１２Ａ】

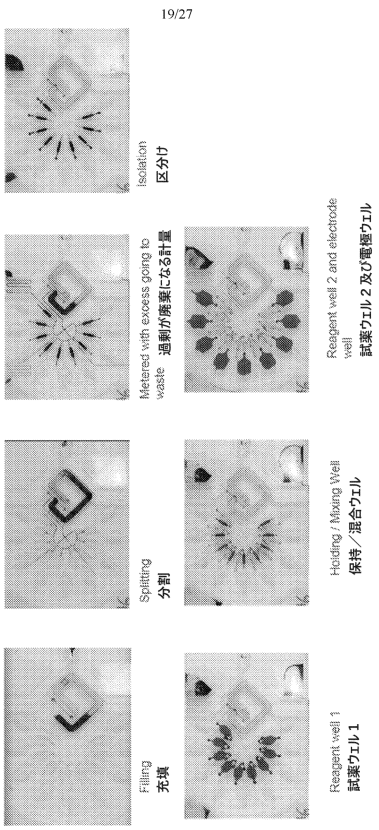


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

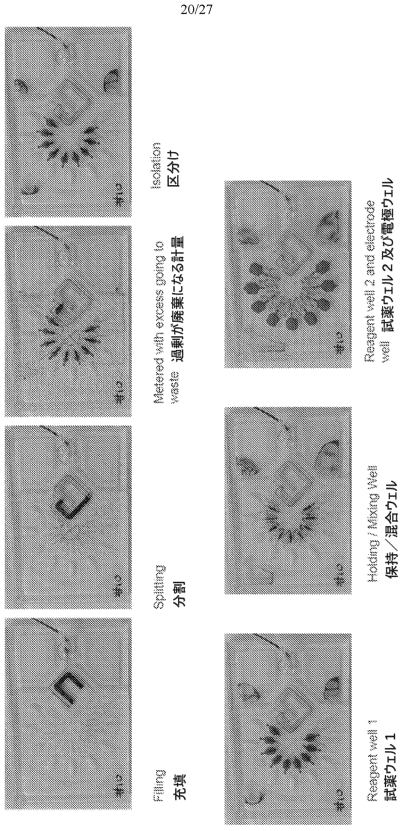


FIG. 12B

【図１３Ａ】

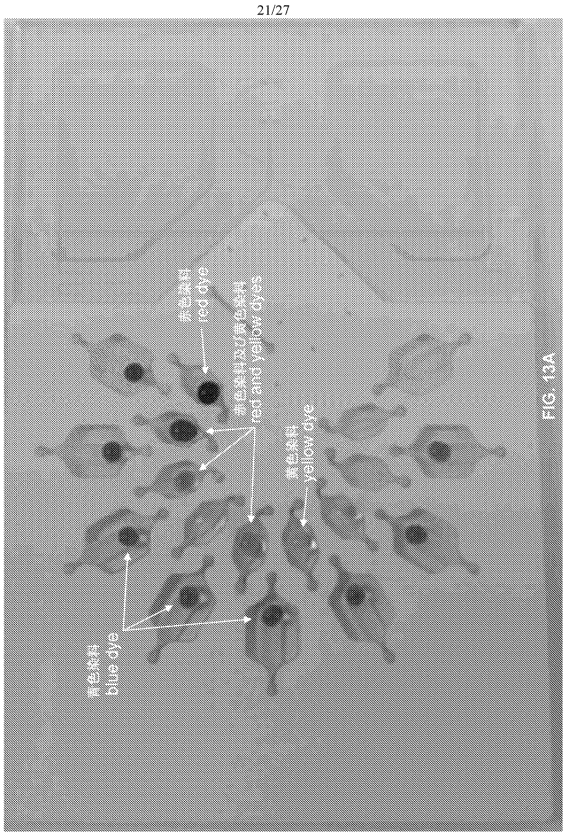


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

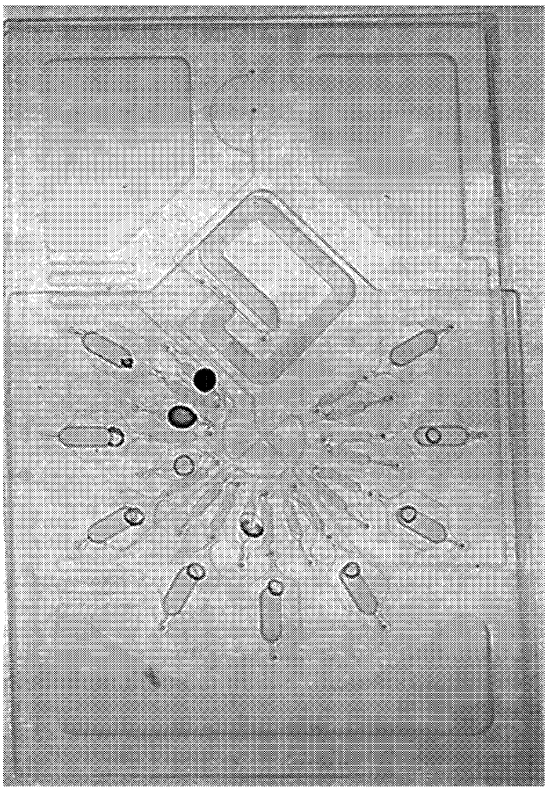


FIG. 13B

【図１３Ｃ】

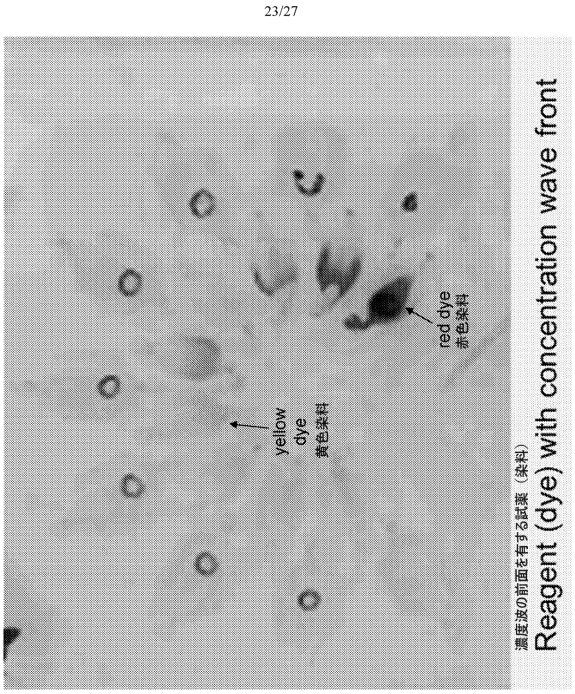


FIG. 13C

【図１３Ｄ】

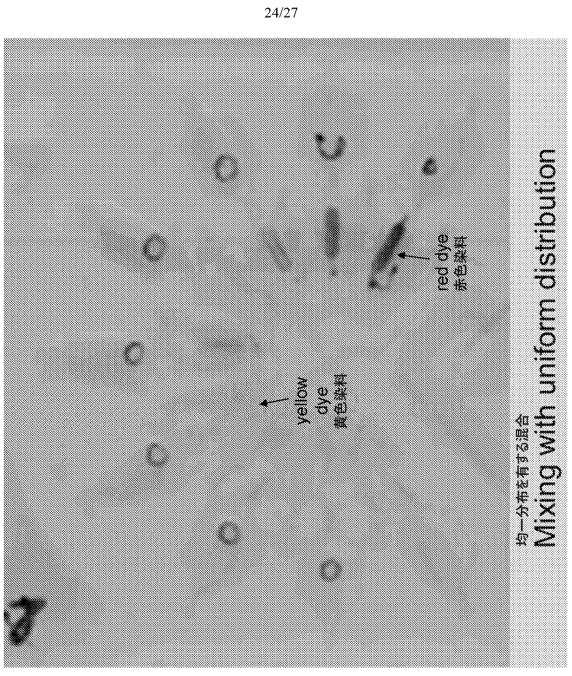


FIG. 13D

【図１３Ｅ】

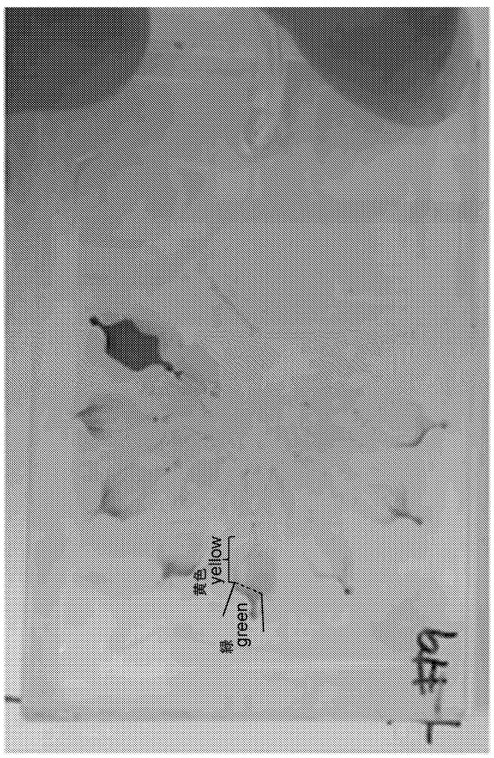


FIG. 13E

【図１３Ｆ】

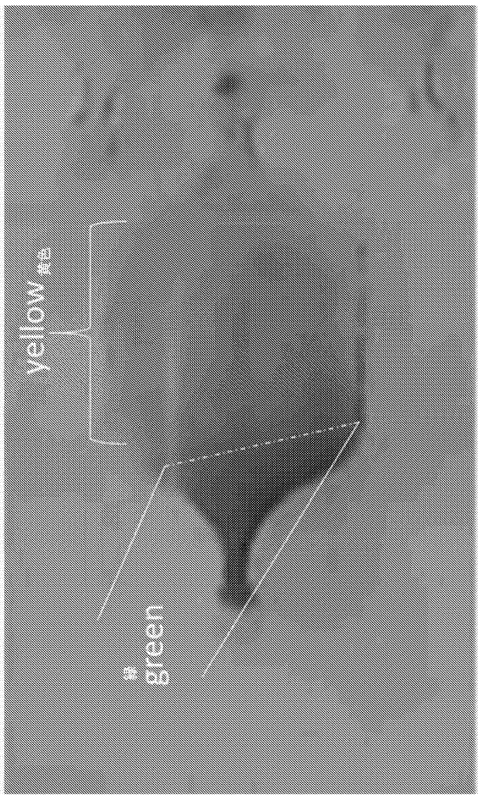


FIG. 13F

【図１４】

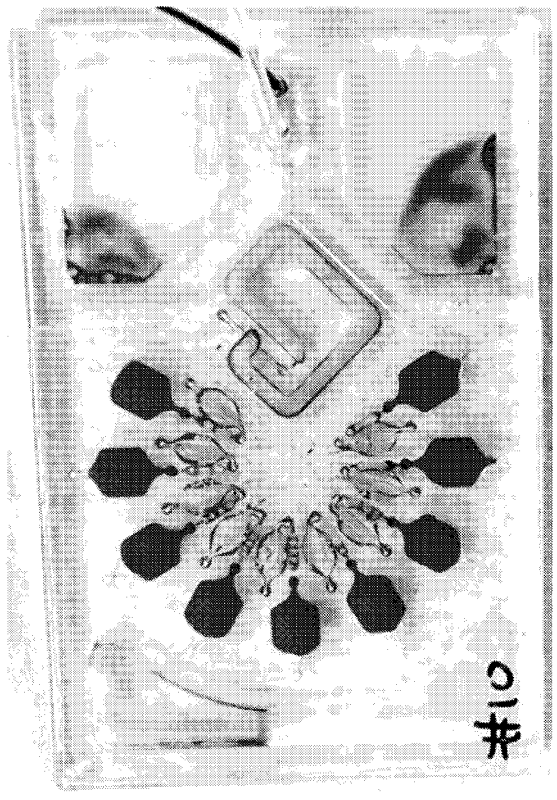


FIG. 14

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/039851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - B01L 3/00 (2022.01)
ADD. - G01N 33/48 (2022.01)

CPC - INV. - B01L 3/5027 (2022.08)
ADD. - B01L 2300/0645; B01L 2200/0605; B01L 2300/0861 (2022.08)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/0049707 A1 (BL TECHNOLOGIES INC.) 13 February 2020 (13.02.2020) entire document	1-6
Y	US 2021/0039106 A1 (NUTCRACKER THERAPEUTICS INC.) 11 February 2021 (11.02.2021) entire document	1-6
Y	US 2013/0183209 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. et al) 18 July 2013 (18.07.2013) entire document	3, 4, 6
A	US 2011/0111987 A1 (SIEGRIST et al) 12 May 2011 (12.05.2011) entire document	1-6
A	US 9,700,888 B1 (IPMD INC.) 11 July 2017 (11.07.2017) entire document	1-6
A	LARRAMENDY et al. Three-dimensional closed microfluidic channel fabrication by stepper projection single step lithography: the diabolo effect. Lab on a Chip, Royal Society of Chemistry, Issue 2, 2012. 08 November 2011 (08.11.2011). [Retrieved on 16 October 2022]. Retrieved from the Internet: <URL: https://doi.org/10.1039/C1LC20810A> entire document	1-6

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
18 October 2022	NOV 16 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/039851

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.: 7-12
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:

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.:

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.

フロントページの続き

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ッツ州オーバーンデール、コモンウェルス・アベニュー２０００、スウィート１００、コアグロー・メディカル・テクノロジーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　シルバーマン，レオニード

アメリカ合衆国０２９１０ロード・アイランド州クランストン、マグノリア・ストリート２３１

Ｆターム（参考）　2G058　DA07 EB11