

(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2016-507049  
(P2016-507049A)

(43) 公表日 平成28年3月7日(2016.3.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/28 (2006.01)	GO 1 N 27/28 M	2 G O 5 2
GO 1 N 1/22 (2006.01)	GO 1 N 1/22 R	
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2015-552907 (P2015-552907)  
 (86) (22) 出願日 平成26年1月14日 (2014. 1. 14)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/011557  
 (87) 国際公開番号 W02014/110605  
 (87) 国際公開日 平成26年7月17日 (2014. 7. 17)  
 (31) 優先権主張番号 13/843, 562  
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/752, 435  
 (32) 優先日 平成25年1月14日 (2013. 1. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 315004742  
 ライフヘルス, エルエルシー  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 55113,  
 ローズビル, パットン ロード 26  
 56  
 (74) 代理人 100074099  
 弁理士 大菅 義之  
 (74) 代理人 110000132  
 大菅内外国特許事務所特許業務法人  
 (72) 発明者 ブルームバーグ, スコット エヴェレット  
 アメリカ合衆国, ミネソタ州 55447  
 , プリマス, 21番 アベニュー ノース  
 16425

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体中の一酸化窒素を測定する方法

(57) 【要約】

本発明の1以上の好適な実施形態に従った装置及び方法は、流体中の一酸化窒素を測定するために使用され、それぞれは、サンプル注入ポートと、ポンプと、測定チャンバと、電磁放射源と、1以上の制御及びユーザインタフェースと、カートリッジとを含む。カートリッジは、サンプルチャンバと、電磁放射及び熱チャンバと、ガス浸透性膜と、を含む。カートリッジは、好ましくは、一回の使用で、廃棄可能である。更に、他の別の実施形態に従った装置及び方法、並びに、追加的に発明的な側面と特徴は、流体中の一酸化窒素を測定することに関連して開示される。

【選択図】 図1

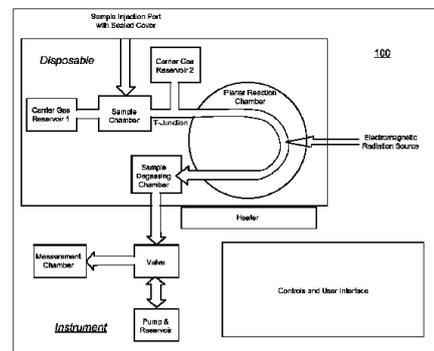


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

流体中の溶解ガスを測定する方法であって、  
前記流体から前記溶解ガスを遊離させるステップと、  
担体ガス内の前記遊離ガスを捕捉するステップと、  
電気化学的センサを用いて、前記溶解ガス濃度を測定するステップと、  
を備える方法。

**【請求項 2】**

前記溶解ガスは、一酸化窒素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記流体から前記溶解ガスを遊離させる前記方法は、電磁放射を用いて、分子結合から前記ガスを解放し、前記流体から前記溶解ガスをガス抜きするステップを含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記電磁放射は、発光ダイオードを用いて生成される、ことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記ガス抜き方法は、熱蒸発による、ことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記遊離ガスを捕捉する前記方法は、環境大気から閉止されている、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

流体中の一酸化窒素を測定する装置であって、  
流体サンプルからの液体あるいは固体残留物を含む廃棄可能なコンポーネントと、  
ポンプ、1以上のバルブ、一酸化窒素センサ、1以上の制御部、及び、1以上のユーザインタフェースを備える再利用可能な装置コンポーネントと、  
を備えることを特徴とする装置。

**【請求項 8】**

前記廃棄可能なコンポーネントは、一回の使用用に設計されている、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 9】**

前記廃棄可能なコンポーネントは、前記流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段を含んでいる、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 10】**

前記流体から一酸化窒素ガスを遊離させる前記手段は、電磁放射源を含む、ことを特徴とする請求項 9 に記載の装置。

**【請求項 11】**

前記流体から一酸化窒素ガスを遊離させる前記手段は、前記流体から前記一酸化窒素ガスをガス抜きする手段を備える、ことを特徴とする請求項 9 に記載の装置。

**【請求項 12】**

前記 1 以上の制御部と 1 以上のユーザインタフェースは、マイクロプロセッサを備える、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 13】**

一酸化窒素ガスを測定する前記センサは、電気化学的センサである、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 14】**

前記装置は、前記一酸化窒素含有ガスを捕捉する手段を含む、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 15】**

前記一酸化窒素含有ガスを捕捉する前記手段は、環境大気から閉止されている、ことを

10

20

30

40

50

特徴とする請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】

前記装置は、前記電磁放射源を含む、ことを特徴とする請求項 10 に記載の装置。

【請求項 17】

前記電磁放射源は、1 以上の発光ダイオードを備える、ことを特徴とする請求項 16 に記載の装置。

【請求項 18】

前記廃棄可能なコンポーネントは、前記流体サンプルの前記液体及び固体を含む手段を含む、ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

【請求項 19】

前記流体サンプルの前記液体及び固体コンポーネントを含む前記手段は、ガス浸透性膜である、ことを特徴とする請求項 18 に記載の装置。

【請求項 20】

流体中の一酸化窒素を測定する装置であって、  
 ガスポンプと、  
 バルブと、  
 測定チャンバと、  
 電磁放射源と、  
 ヒータと、

制御及びユーザインタフェースと、

サンプルチャンバ、サンプル脱ガスチャンバ及び、反応チャンバを備えるカートリッジと、

を備えることを特徴とする装置。

【請求項 21】

流体中の一酸化窒素を測定する装置であって、  
 サンプル注入ポートと、  
 ポンプ及び貯蔵器と、  
 バルブと、  
 測定チャンバと、  
 電磁放射源と、

制御及びユーザインタフェースと、

サンプルチャンバ、混合チャンバ、サンプル脱ガスチャンバ、及び、平坦反応チャンバを備えるカートリッジと、

を備えることを特徴とする装置。

【請求項 22】

前記カートリッジは、廃棄可能で、一回の使用用に設計されている、ことを特徴とする請求項 21 に記載の装置。

【請求項 23】

本明細書で開示し、説明したように、流体中の一酸化窒素を測定する装置。

【請求項 24】

本明細書で開示し、説明したように、流体中の一酸化窒素を測定する方法。

【請求項 25】

流体中の溶解ガスを測定する方法であって、

(a) 前記流体から前記溶解ガスを遊離させるステップと、

(b) 担体ガス内の前記遊離ガスを測定するステップと、

(c) 電気化学的センサを用いて、前記溶解ガス濃度を測定するステップと、

を備える、ことを特徴とする方法。

【請求項 26】

前記溶解ガスは、一酸化窒素である、ことを特徴とする請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

前記流体から前記溶解ガスを遊離させる前記方法は、

- ( a ) 電磁放射及び / あるいは熱を用いて、分子結合から前記ガスを分離するステップと、  
 ( b ) 前記流体から前記溶解ガスを遊離させるステップと、  
 を含む、ことを特徴とする請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記電磁放射は、発光ダイオードを用いて生成される、ことを特徴とする請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記溶解ガスを遊離させることは、熱蒸発あるいは流体沸騰による、ことを特徴とする請求項 27 に記載の方法。

10

【請求項 30】

流体中の一酸化窒素を測定する装置であって、

- ( a ) 流体サンプルからの液体あるいは固体残留物を含む廃棄可能なコンポーネントと、  
 ( b ) ポンプ、一酸化窒素センサ、制御及びユーザインタフェースを含む再利用可能な装置コンポーネントと、  
 を備える、ことを特徴とする装置。

【請求項 31】

前記廃棄可能なコンポーネントは、一回の使用用に設計されている、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

20

【請求項 32】

前記廃棄可能は、前記流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段を含む、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

【請求項 33】

前記流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段は、電磁放射を用いることを含む、ことを特徴とする請求項 32 に記載の装置。

【請求項 34】

前記流体から、一酸化窒素ガスを遊離させる前記手段は、前記流体から前記一酸化窒素ガスをガス抜きする手段を含む、ことを特徴とする請求項 32 に記載の装置。

【請求項 35】

前記制御部は、マイクロプロセッサを含む、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

30

【請求項 36】

一酸化窒素ガスを測定する前記センサは、電気化学的センサである、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

【請求項 37】

前記装置は、前記一酸化窒素含有ガスを捕捉する手段を含む、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

【請求項 38】

前記装置は、前記電磁放射源を含む、ことを特徴とする請求項 33 に記載の装置。

40

【請求項 39】

前記電磁放射源は、発光ダイオードである、ことを特徴とする請求項 38 に記載の装置。

【請求項 40】

前記廃棄可能なコンポーネントは、前記流体サンプルの前記液体及び固体成分を含む手段を含む、ことを特徴とする請求項 30 に記載の装置。

【請求項 41】

前記流体サンプルの前記液体及び固体成分を含む前記手段は、ガス浸透性膜である、ことを特徴とする請求項 40 に記載の装置。

【請求項 42】

50

流体中の一酸化窒素を測定する装置であって、

- ( a ) ガスポンプと、
  - ( b ) 測定チャンバと、
  - ( c ) 電磁放射源と、
  - ( d ) ヒータと、
  - ( e ) 1 以上の制御及びユーザインタフェースと、
  - ( f )
    - ( i ) サンプルチャンバと、
    - ( i i ) 反応チャンバと、
    - ( i i i ) ガス浸透性膜と、
    - ( i v ) サンプル注入ポートと、
- を備えるカートリッジと、

10

を備える装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願への相互参照 >

米国のために、本出願は、2013年3月15日出願の米国非仮特許出願第13/843,562号の米国部分継続特許出願であり、それに対して米国特許法第120条(35 U.S.C. §120)の下の優先権を主張し、本出願は、2013年1月14日出願の米国仮特許出願第61/752,435号の米国非仮特許出願であり、それに対して米国特許法第119条(e)(35 U.S.C. §119(e))の下の優先権を主張する。これらの優先権特許出願、及び、その任意の特許出願公報、及び、それについて発行される任意の特許のそれぞれは、参照により、ここに組み込まれる。

20

【0002】

< 著作権宣言文 >

この特許文書内の全ての内容は、米国及び他の国の著作権法の下での著作権保護の対象である。著作権者は、この特許文書あるいは特許開示の任意の人による、ファクシミリ複製については、正式な政府の記録として見えるので、異議を唱えるものではないが、そうでない場合、他の全ての著作権は保持される。

30

【背景技術】

【0003】

予備的な内容として、血液サンプルをチャンバに導入し、様々な結合した分子からNO分子を遊離させるために、低電力の電磁放射に当て、ガスとしてNOを遊離させるために蒸発させ、電気化学的方法を用いて、遊離されたNOガスを測定することによって、血液サンプル内のNO濃度を測定する方法が知られている。レーザあるいは発光ダイオード(LED)は、低電力電磁放射を提供する。そのような従来の方法は、米国特許出願公開第2011/0008815号明細書に開示され、参照により、ここに組み込まれる。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、一般に、流体中の一酸化窒素を測定する方法及び装置に関連し、本発明は、ここに開示される多くの側面と特徴を含む。

40

【0005】

本発明の第1の側面においては、流体中に溶解されたガスを測定する方法は、流体から溶解されたガスを遊離させるステップと、担体ガス内の遊離ガスを捕捉するステップと、電気化学的センサを用いて、溶解されたガス濃度を測定するステップとを備える。

【0006】

ある特徴においては、溶解されたガスは、一酸化窒素である。

【0007】

ある特徴においては、この方法は更に、電磁放射を用いて、分子結合からガスを分離す

50

るステップと、流体から溶解されたガスをガス抜きするステップと、を含む。電磁放射は、本発明の1以上の好適実施形態において、1以上の発光ダイオード(LED)を用いて生成されることが出来る。ガス抜き方法は、好ましくは、本発明の1以上の好適実施形態においては、熱蒸発によるものである。

【0008】

この側面の他の特徴においては、遊離ガスを捕捉する方法は、環境大気から閉止されている。

【0009】

ある側面においては、流体内の一酸化窒素を測定する装置は、流体サンプルからの液体あるいは固体残留物を含む廃棄可能コンポーネントと、ポンプ、1以上のバルブ、一酸化窒素センサ、1以上の制御部及び1以上のユーザインタフェースを備える、再利用可能な装置コンポーネントとを備える。廃棄可能なコンポーネントは、好ましくは、廃棄可能なカートリッジである。

10

【0010】

ある特徴においては、廃棄可能なコンポーネントは、一回の使用のために設計されている。

【0011】

ある特徴においては、廃棄可能なコンポーネントは、流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段を含む。流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段は、好ましくは、本発明の1以上の好適な実施形態において、電磁放射源を含む。電磁放射源は、好ましくは、廃棄可能なコンポーネントではなく、装置のコンポーネントであり、電磁放射源は、本発明の1以上の好適な実施形態において、1以上の発光ダイオードを備える。

20

【0012】

ある特徴においては、廃棄可能なコンポーネントは、流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段を含む。流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段は、流体から一酸化窒素ガスをガス抜きする手段を含む。

【0013】

ある特徴においては、1以上の制御部と1以上のユーザインタフェースは、マイクロプロセッサを含む。

【0014】

ある特徴においては、一酸化窒素ガスを測定するセンサは、電気化学的センサである。

30

【0015】

ある特徴においては、装置は、好ましくは環境大気に対して閉止されている、一酸化窒素含有ガスを捕捉するための手段を含む。

【0016】

ある特徴においては、廃棄可能コンポーネントは、流体サンプルの液体及び固体成分を含む手段を含み、本発明の1以上の好適実施形態においては、ガス浸透性膜を備えることが出来る。

【0017】

他の側面においては、流体中の一酸化窒素測定用装置は、ガスポンプと、バルブと、測定チャンバと、電磁放射源と、ヒータと、制御及びユーザインタフェース部と、サンプルチャンバ、サンプル脱ガスチャンバ及び反応チャンバを備えるカートリッジと、を備える。

40

【0018】

他の側面においては、流体中の一酸化窒素を測定する装置は、サンプル注入ポートと、ポンプ及び貯蔵器と、バルブと、測定チャンバと、電磁放射源と、制御及びユーザインタフェースと、サンプルチャンバ、混合チャンバ、サンプル脱ガスチャンバ及び平坦反応チャンバを備えるカートリッジと、を備える。

【0019】

ある特徴においては、カートリッジは、廃棄可能で、一回の使用用に設計されている。

50

## 【0020】

更に他の側面においては、流体中の溶解ガスを測定する方法は、流体から溶解ガスを遊離させるステップと、担体ガス中の遊離ガスを測定するステップと、電気化学的センサを用いて、溶解ガス濃度を測定するステップと、を備える。流体から溶解ガスを遊離させる方法は、好ましくは、電磁放射、熱、あるいは、双方を用いて、分子結合からガスを分離し、流体から溶解ガスを遊離させることを含む。電磁放射は、1以上の好適な実施形態において使用され、好ましくは、1以上の発光ダイオードを用いて生成される。溶解ガスを遊離させることは、別に、あるいは、追加的に、熱蒸発あるいは液体沸騰 (fluid exasperation) によって達成される。

## 【0021】

他の側面においては、流体中の一酸化窒素の測定のための装置は、流体サンプルからの液体あるいは固体残留物を含む廃棄可能なコンポーネントと、ポンプ、一酸化窒素センサ、及び、1以上の制御及びユーザインタフェースを備える再利用可能な装置コンポーネントとを備える。

## 【0022】

ある特徴においては、廃棄可能なコンポーネントは、一回の使用用に設計されている。

## 【0023】

ある特徴においては、廃棄可能なコンポーネントは、流体から一酸化窒素ガスを遊離させる手段を含む。

## 【0024】

ある特徴においては、1以上の制御及びユーザインタフェースは、マイクロプロセッサを備える。

## 【0025】

ある特徴においては、一酸化窒素ガスを測定するセンサは、電気化学的センサである。

## 【0026】

ある特徴においては、装置は、一酸化窒素含有ガスを捕捉する手段を備える。

## 【0027】

他の側面においては、流体中の一酸化窒素を測定する装置は、(a) ガスポンプと、(b) 測定チャンバと、(c) 電磁放射源と、(d) ヒータと、(e) 1以上の制御及びユーザインタフェースと、(f) サンプルチャンバ、反応チャンバ、ガス浸透性膜、及びサンプル注入ポートを備えるカートリッジと、を備える。

## 【0028】

他の側面は、ここに開示され、説明されるように、流体中の一酸化窒素を測定する装置を備える。

## 【0029】

他の側面は、ここに開示され、説明されるように、流体中の一酸化窒素を測定する方法を備える。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0030】

本発明の1以上の好適な実施形態が、ここに添付の図面を参照して詳細に説明されるが、同じ構成要素は、同じ参照符号によって参照される。

## 【0031】

【図1】本発明の1以上の実施形態に従った、システムブロック図を図示する。

【図2】商業的に購入できる電気化学的一酸化窒素センサを図示し、本発明の1以上の実施形態のコンポーネントの例である。

【図3】商業的に購入できる注射器ポンプを図示し、本発明の1以上の実施形態のコンポーネントの例である。

【図4】商業的に購入できる放射源を図示し、本発明の1以上の実施形態のコンポーネントの例である。

【図5】商業的に購入できる注射器フィルタを図示し、本発明の1以上の実施形態のコン

10

20

30

40

50

ポーネットの例である。

【図6】本発明の1以上の実施形態に従った、他のシステムブロック図を图示する。

【図7】本発明の1以上の側面及び特徴を組み込む、流体中の一酸化炭素を測定するプロトタイプ装置を图示する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明の1以上の実施形態に従った、図1のシステムブロック図100を参照して、ここに詳細に説明される、本発明の1以上の好適な実施形態によれば、サンプル注入ポート（単純な、ルアーあるいは針安全ポート）が、解析前に流体サンプルを含むサンプルチャンバに、一酸化窒素を含む血液あるいは他の流体を注入するために設けられる。サンプル注入ポートは、注入後破棄できるように、サンプルを含む封止されたカバーを含む。サンプルチャンバは、サンプル注入ポートに注入された後、流体が格納される容器である。2つの担体ガス貯蔵器が設けられている（担体ガス貯蔵器1及び担体ガス貯蔵器2）。サンプル注入ポート上のカバーが閉止され、封止された後、サンプルチャンバは、一端において、担体ガス貯蔵器1に接続され、他端において、T接合に接続されるのみである。T接合は、また、担体ガス貯蔵器2にも接続される。両方の担体ガス貯蔵器は、約同じ体積で（.1mlから1ml）、室内空気担体ガスを含み、外部空気から封止される。この配置により、流体サンプルを、単純に、負の圧力で、T接合を通して、サンプルを吸引することにより、担体ガスチャンバ2からのガスと混合することが出来る。個々の混合流体滴の大きさは、2つの担体ガスチャンバの相対体積を調整することにより、調整することが出来る。

10

20

【0033】

サンプルの混合は、少なくとも1面が電磁放射に対し高い透過性を有している、平坦反応チャンバに向けられる。サンプルの混合は、このチャンバ内にある間、放射に曝され、血液から一酸化窒素を遊離させる好ましい化学反応を駆動するように加熱される。

【0034】

廃棄可能なカートリッジは、サンプル脱ガスチャンバを含む。このチャンバは、流体サンプルから溶解NOガスを取り除き、全ての流体と、流体のガス状でない成分をカートリッジの中に維持する。チャンバは、熱蒸発によって、流体のガス抜きを駆動する加熱面を備える。チャンバは、また、流体/ガス混合物が下から入り、重力により、流体と固体のみが残され、ガスのみが上にポンプで上げられる単純な重力機構をも含む。別のチャンバ設計は、流体/ガス混合物のガス状成分を通過させ、流体の通過を阻止することができる、ガス浸透性疎水性膜を含む。好適な実施形態は、熱蒸発と、脱ガス化の後に、後に残される流体と固体の二次的貯蔵機構として機能する膜との両方を含む。

30

【0035】

廃棄可能なカートリッジの設計と構成は、ポリマーなどのよくある材料と、成形、熱成形、射出（extruding）及び打ち抜き加工（stamping）などの製造方法を用いて安価に製造できるようなものである。

【0036】

装置について詳しく見ると、排気可能カートリッジへのガスの入出と、NOガスを測定する測定チャンバへのガスの注入を制御するためのプログラム可能なポンプとバルブを含む。装置は、また、主に、325 - 450nm波長範囲及び/あるいは、二次的に、290 - 325nm波長範囲及び/あるいは450 - 600nm波長範囲の放射を発光する、水銀高圧電球（mercury high pressure bulb）、金属ハロゲン化物電球（metal halide bulb）、レーザ、LEDあるいはレーザダイオードなどの電磁放射源を含む。好適な実施形態は、LEDを備える。というのも、LEDは、他の放射源よりも、より小さく、より安価で、より省電力で、より小放熱であると信じられているからである。更に、装置は、自動動作のためのマイクロプロセッサコントローラと、ユーザインタフェースと、データメモリ/通信機能を含む。

40

【0037】

50

この装置は、また、一酸化窒素ガスを測定し、その濃度を定量化するサンプル測定チャンバを含む。好適な実施形態においては、サンプル測定チャンバは、電流測定型電気化学的一酸化窒素ガスセンサに接続される。一酸化窒素と担体ガスを含むサンプルガスは、サンプル測定チャンバに入り、電気化学的センサへと拡散する。電気化学的センサは、2 ppb (parts per billion) から 5 ppm (parts per million) の範囲の濃度に最適化されている。サンプル測定チャンバは、体積で、0.1 から 0.5 ミリリットルである。一酸化窒素を測定するための別の方法は、化学発光法及び分光蛍光法 (spectroscopic fluorescence) を含む。これらの別のものについては、サンプル測定チャンバは、これらの方法に適切のように設計されるだろう。

**【0038】**

10

サンプル測定チャンバを例外として、全システムは、好ましくは、廃棄可能なカートリッジが装置に挿入されると、外部環境から封止される。これは、NO ガスサンプルが測定される担体ガスの量を制御するために重要な特徴であると考えられる。流体 / ガスサンプルは、ポンプと貯蔵器を用いて、システムに渡ってガスの相対圧力を可変することにより、システムに渡って移動される。

**【0039】**

図2は、英国、エセックス、グレートノットレーのAlphasense から商業的に購入することができる電気化学的一酸化窒素センサ200の図示し、図3は、米国、ニューヨーク、ファームングデールのNew Era Pump Systems, Inc. から商業的に購入することができる注射器ポンプ300であり、図4は、米国、カリフォルニア、サンジョゼのLED Engin, Inc. から商業的に購入できる、365 nm 紫外線発光ダイオード (LED) を備える、放射源400を図示し、図5は、商業的に購入できる注射器フィルタ500であり、本発明の1以上の実施形態のコンポーネントの例である。

20

**【0040】**

好適実施形態の動作については、廃棄可能なカートリッジが、装置に挿入され、ユーザは、典型的には、25 から 100 マイクロリットルのサンプルを、サンプル注入ポートに注入 (従って、液体サンプルをサンプルチャンバへ向ける) し、封止カバーを閉め、スタートを選択するように指示される。この後の動作は、完全に自動で、以下のステップを含む。

**【0041】**

30

装置のポンプ (注射器あるいは正の変位) は、システムからガスを抜き、したがって、光分解チャンバ内の圧力を、典型的には 100 から 500 ミリバールに減少させる。排出された担体ガスは、貯蔵器に格納されるか、あるいは、システムガスの全量を減少し、相対的なシステム圧力を減少するために、排出される。

**【0042】**

ポンプは、システムのガスを引き抜き続け、サンプル流体が、光分解チャンバへと移動するようにし、自動的に、担体ガス貯蔵器2からのガスと、T接合で混合し、流体 / ガス混合物を生成するようにする。T接合を通過した後、流体 / ガス混合物は、平坦反応チャンバに入る。

**【0043】**

40

平坦反応チャンバでは、サンプルは、電磁放射に曝され、化学反応を引き起こす。結果の化学反応物は、他の分子への結合から遊離した一酸化窒素 (NO) であり、流体への溶解ガスとなる。あるNOは、すぐに、拡散により、流体からガス抜きされる。

**【0044】**

流体 / ガス混合物は、そして、ポンプによって、脱ガスチャンバへと送られ、システムの圧力を減少し続ける。

**【0045】**

脱ガスチャンバを通過する間、NOは、説明した方法の一つによって、流体サンプルから解放される。好適な方法では、流体は、蒸発するように加熱され、NOがガス抜きされる。

50

## 【0046】

ポンプは、光分解ガス混合物の大半を、ポンプ及び貯蔵器チャンバへと引き抜き続ける。

## 【0047】

装置のバルブは、ポンプと貯蔵器をシステムの残りの部分から封止するために閉じられる。ポンプは、ガス混合物の圧力を、電気化学的ガスセンサに最適な大気圧に戻す。

## 【0048】

バルブは、センサに対して開かれ、ポンプは、光分解ガス混合物をセンサチャンバへと向ける。センサは、担体ガスを含む全ガスサンプルの小数パーセントとして、ガス形態のサンプルNOを測定する。ガスの濃度は、2 p p b (parts per billion) から 5 p p m (parts per million) の範囲である。これらの濃度は、流体サンプル中の結合した一酸化窒素の初期濃度に相関する。これらの濃度は、10 n M (nanomolar) から 10 M (micromolar) の範囲である。以上に対する考えられる他のものについては、光分解チャンバは、測定中、サンプルに十分な量の電磁放射を照射出来るのであれば、いくつかの形状の一つとすることが出来る。これらの形状は、示されるように、ジグザグメーズ、多段螺旋あるいは、平坦螺旋を含むことが出来る。

10

## 【0049】

更に、廃棄可能なカートリッジは、1回あるいは複数回使用可能とすることが出来る。更に、廃棄可能なカートリッジの特徴は、再利用可能なシステムに組み込むことが出来る。このシステムは、また、個々の測定の合間に自身を清浄化する方法を含むだろう。

20

## 【0050】

測定チャンバ内のNOガス濃度を測定する他の方法も利用することができ、分光光度法的方法、光比色分析的方法、あるいは、化学発光法的方法を含む。

## 【0051】

本発明の1以上の側面及び特徴は、非ガス状流体成分の全てを含む廃棄可能なカートリッジと、電気化学的ガスセンサを用いるNO血液測定と、サンプルが担体ガスと組み合わせられ、光分解が、サンプルに対して行われ、サンプルからの任意の非ガス状成分がフィルタリングされて取り除かれる廃棄可能なカートリッジと、廃棄のために、容易に挿入及び取り外し出来る、小型のカートリッジ構造と、流体のガス担体との混合、NO分割を駆動する放射、NOのガス抜き、及び、閉止されたシステム内の全ての流体/固体サンプルからの分離を含む完全に閉じられたNO抽出方法と、そのような閉止されたシステムの前段階の圧力印加と、を含む。

30

## 【0052】

本発明の1以上の実施形態の1以上の利点は、流体サンプル特に血液の全ての非ガス状成分を廃棄可能なカートリッジ内に維持することは、解析装置を清浄にする必要を減少し、あるいは、削除し、装置のメンテナンスを容易にすることと、電気化学的ガスセンサは、蛍光分光法及び化学発光法などの他の検出方法に比べ、小型で、安価で、メンテナンスがしやすいということと(更に、NOをガス形態で測定することにより、この方法は、電気化学的流体NOセンサを用いる、上述した方法よりもより単純で、より信頼性の置けるものである)、小型の廃棄可能なカートリッジ設計により、全ての機能がまとめて実行されるので、テスト全体が自動化できることと(これにより、装置は、以前の装置より使いやすく、メンテナンスが少なく済む)、閉止されたシステムを有することにより、極端に低い濃度(p p b)を測定する能力をかなり増加することができることと(前段階での圧力印加は更にこれを増大する)、を含むと考えられる。

40

## 【0053】

流体中の一酸化窒素を検出する更に追加的な装置及び方法は、優先権の基となる、上記で特定した仮特許出願の付録に発明開示の方法で開示されており、その付録は、参照により、ここに組み込まれ、本発明の実施形態の開示の一部を形成する。

## 【0054】

図6のシステムブロック図を参照して、詳細に説明した本発明の追加的な好適実施形態

50

によれば、サンプル注入ポートは、血液あるいは他のNO含有流体注入のために設けられ、それは、解析前に流体を含む。サンプルは、液滴として注入され、主に、4つの10 $\mu$ l（マイクロリッター）の液滴（40 $\mu$ lサンプル用）あるいは、8つの5 $\mu$ lの液滴である。個々の液滴は、各液滴間に室内空気担体ガスを生成する。

【0055】

サンプル混合物は、反応チャンバに送られ、電磁放射に曝され、加熱される。これにより、望ましい化学反応が起き、一酸化窒素が、血液より遊離される。熱は、熱蒸発を介して、流体サンプルからNOガスが沸騰するのを助ける。

【0056】

反応チャンバからの解放に当たって、サンプルは、ガス浸透性疎水性膜を含むチャンバに入り、流体/ガス混合物のガス成分を通過させ、液体の通過を阻止する。

10

【0057】

廃棄可能なカートリッジの設計及び構成は、ポリマーなどのよくある材料と、成形、熱成形、射出及び打ち抜き加工などの製造方法とを用いて、安価に製造することが出来るようなものである。

【0058】

装置（廃棄不可なコンポーネント）については、廃棄可能カートリッジを介するガスの入出、NOガスを測定する測定チャンバへのガスの導入の制御のためのプログラム可能なポンプを含む。装置は、また、主に、325 - 450 nm波長範囲及び/あるいは、二次的に、290 - 325 nm波長範囲及び/あるいは450 - 600 nm波長範囲の放射を

20

【0059】

この装置は、また、一酸化窒素ガスを測定し、その濃度を定量化するサンプル測定チャンバを含む。好適な実施形態においては、サンプル測定チャンバは、電流測定型電気化学的一酸化窒素ガスセンサに接続される。一酸化窒素と担体ガスを含むサンプルガスは、サンプル測定チャンバに入り、電気化学的センサへと拡散する。電気化学的センサは、2 ppb (parts per billion) から5 ppm (parts per million) の範囲の濃度に最適化されている。一酸化窒素を測定するための別の方法は、化学発光法及び分光蛍光法 (spectroscopic fluorescence) を含む。これらの別のものについては、サンプル測定チャンバは、これらの方法に適切に設計されるだろう。

30

【0060】

例示的な電流測定型電気化学的一酸化窒素センサは、米国、エセックス、グレートノットレー、Alphasense から商業的に購入することが出来、例示的な注射器ポンプは、米国、ニューヨーク、ファーマーグデールのNew Era Pump Systems, Inc. から商業的に購入することが出来、カスタムメイドの回路基盤上に搭載され、9つの365 nm紫外線発光ダイオード (LED) を備える例示的な放射源は、米国、カリフォルニア、サンジョゼのLED Engin, Inc. から商業的に購入できる。

40

【0061】

好適な実施形態の動作については、サンプルは、典型的には、25から100ミリリッター（前述の液滴サイズ当たり）で、廃棄可能なカートリッジの注入ポートに注入され、廃棄可能なカートリッジは、それから、装置に挿入され、ユーザはスタートを選択する。この点での動作は、完全に自動化され、以下のステップを含む。

【0062】

装置のポンプ（注射器あるいは正の変位）は、システムを介してガスを引き抜き、流体サンプルが反応チャンバ（電磁放射源及び熱）を介して移動し、最終的に、電気化学的一

50

酸化窒素センサに届く。

【0063】

得られた化学反応物は、他の分子から遊離した一酸化窒素である。あるNOは、すぐに、拡散により流体からガス抜きされる一方、より多くが、熱蒸発によってガス抜きされる。あるいは、ガス抜きは、流体が、溶解ガスの遊離を促進するためにかき回される、流体沸騰によって達成されることが出来る。

【0064】

流体/ガス混合物は、ガス浸透性疎水性膜を介して引き抜かれる。流体/固体は、担体ガスとNOをセンサへと通過させることができる膜に含まれる。

【0065】

センサは、担体ガスを含む全ガスサンプルの小数パーセンテージとして、サンプルNOガスを測定する。ガスの濃度は、2ppb (parts per billion) から5ppm (parts per million) の範囲である。これらの濃度は、流体サンプル中の一酸化窒素の初期結合濃度に相関する。血液においては、これらの濃度は、10nM (nanomolar) から10M (micromolar) の範囲である。

【0066】

測定チャンバ内のNOガス濃度を測定する他の方法も利用することができ、分光光度法的方法、光比色分析的方法、あるいは、化学発光法的方法を含む。

【0067】

これらの追加的な、好適な実施形態の1以上の側面及び特徴は、電気化学的ガスセンサを用いたNO血液ガス測定、サンプルが担体ガスと組み合わせられ、光分解が、サンプルに行われ、サンプルからの任意の非ガス状成分がフィルタリングにより取り除かれる廃棄可能なカートリッジと、小型で、廃棄のために、容易に挿入し、取り外すことが出来るカートリッジ構造を含む。

【0068】

1以上のそのような追加的な、好適な実施形態の1以上の利点は、流体サンプル特に血液の全ての非ガス状成分を廃棄可能なカートリッジ内に維持することは、解析装置を清浄にする必要を減少し、あるいは、削除し、装置のメンテナンスを容易にすることと、電気化学的ガスセンサは、蛍光分光法及び化学発光法などの他の検出方法に比べ、小型で、安価で、メンテナンスがしやすいことによる(更に、NOをガス形態で測定することにより、この方法は、電気化学的流体NOセンサを用いる、上述した方法よりもより単純で、より信頼性の置けるものである)、経済的な設計と、多くの機能が、同時に実行され、小型のカートリッジ設計により、テストが自動化でき、したがって、ユーザとメンテナンスの要求を削減することと、を含むと考えられる。

【0069】

ここに説明された1以上の側面と特徴を含む、本発明のプロトタイプ装置700の写真が図7に示される。見られるように、コンポーネントは、比較的小さく、手で持つことが出来るケース内に含まれている。

【0070】

上記によると、本発明は、広い有用性と応用を有していることが当業者によれば、容易に理解されるだろう。理解されるべきであるが、任意の実施形態は、本発明の上記の側面の1つのみ、あるいは複数を組み込み、上記の特徴の1つのみ、あるいは、複数を更に組み込むことが出来る。更に、「好適な」として、説明され、特定された任意の実施形態は、本発明を実施するために考えられた最適な形態の一部として考えられる。他の実施形態は、また、本発明の完全で、利用可能な開示を提供するために、追加的な図示的目的で説明されることが出来る。理解されるべきであるが、任意の実施形態は、本発明の上記側面の1つのみ、あるいは、複数を組み込み、上記特徴の1つのみ、あるいは、複数を更に組み込むことが出来る。更に、適用、変形、変更、及び、等価な配置などの多くの実施形態は、ここに説明された実施形態によって暗黙に開示され、本発明の範囲に入るだろう。

【0071】

10

20

30

40

50

したがって、本発明が、1以上の実施形態に関連して、ここに詳細に説明されたが、この開示は、本発明の図示及び例示目的であり、本発明の完全で、実施可能な開示を提供する目的でのみなされたことを理解されたい。1以上の実施形態のここでの詳細な開示は、本発明が得られる特許保護の範囲を限定することを意図している、あるいは、限定するものと解釈されるものではなく、範囲は、請求項とその均等物によって定義されるべきである。本発明が得られる特許保護の範囲は、請求項自身には明示的に現れない、この説明に見られる限定を任意の請求項に読み込むことによって定義されることを意図するものではない。

【0072】

したがって、例えば、ここに説明された様々なプロセスあるいは方法のステップの任意のシーケンス及び/あるいは、時間的順序は、図示的であり、限定的ではない。したがって、様々なプロセスあるいは方法のステップが、シーケンスあるいは時間的順序として示され、説明されたが、そのようなプロセスあるいは方法のステップは、示されない限り、任意の特定のシーケンスあるいは順序で実行されることを限定しない。事実、そのようなプロセスあるいは方法のステップは、一般に、様々な異なるシーケンス及び順序で実行でき、依然、本発明の範囲に入ることが出来る。したがって、本発明が得られる特許保護の範囲は、ここに述べた説明ではなく、添付の請求項によって定義されるべきものである。

10

【0073】

更に、ここに用いた各語句は、そのような語句のここでの文脈内での使用に基づいて、当業者がそのような語句が意味することを理解するだろうものを示すことは注意すべきである。当業者が、そのような語句の文脈内での使用に基づいて理解するような、ここに用いられる語句の意味が、そのような語句の任意の特定の辞書の定義から任意に異なる場合、当業者が理解する語句の意味を優先することを意図する。

20

【0074】

米国特許法の下35 U.S.C. § 1 12, ¶ 6の適用性について、クレームエレメントに明示的に"means for" あるいは "step for" という記載が用いられていないならば、いずれのクレームエレメントも、この法文にしたがって読まれることを意図しておらず、この法文は、そのようなクレームエレメントの解釈に適用されることを意図している。

【0075】

更に、ここで用いられているように、"a" 及び"an"は、それぞれ、一般に、「少なくとも1つ」を示し、文脈内での使用が許されない限り、複数を排除するものではないことは注意されたい。したがって、「りんごを有するピクニックバスケット」への参照は、「複数のりんごを有するバスケット」と共に、「少なくとも1つのりんごを有するピクニックバスケット」を記述する。反対に、「単一のりんごを有するピクニックバスケット」への参照は、「1つのみのりんごを有するピクニックバスケット」を記述する。

30

【0076】

項目のリストを結合するために使用されるとき、「あるいは」は、「少なくとも1つの項目」を示し、リストの複数の項目を排除しない。したがって、「チーズあるいはクラッカーを有するピクニックバスケット」への参照は、「クラッカーなしで、チーズを有するピクニックバスケット」、「チーズなしで、クラッカーを有するピクニックバスケット」及び、「チーズとクラッカーの両方を有するピクニックバスケット」を記述する。最後に、項目のリストを結合するために使用される場合、「及び」は、「リストの項目の全て」を記述する。したがって、「チーズ及びクラッカーを有するピクニックバスケット」は、「チーズを有するピクニックバスケットであって、ピクニックバスケットは更にクラッカーを有する」を記述し、同様に、「クラッカーを有するピクニックバスケットであって、ピクニックバスケットは、更に、チーズを有する」を記述する。

40

【 図 2 】

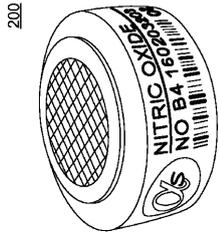


FIG. 2

【 図 3 】

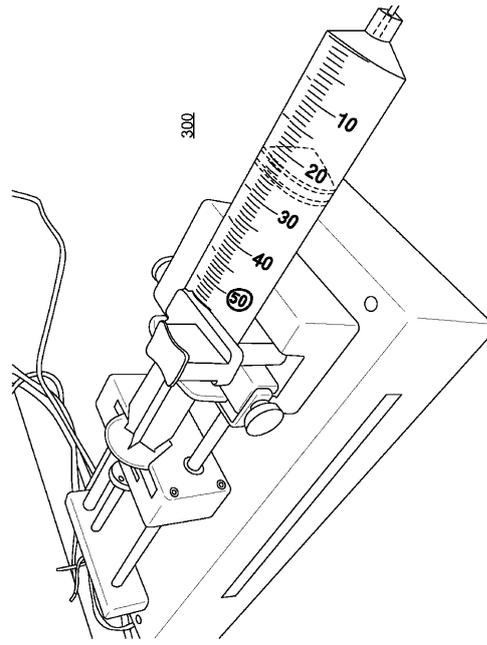


FIG. 3

【 図 4 】

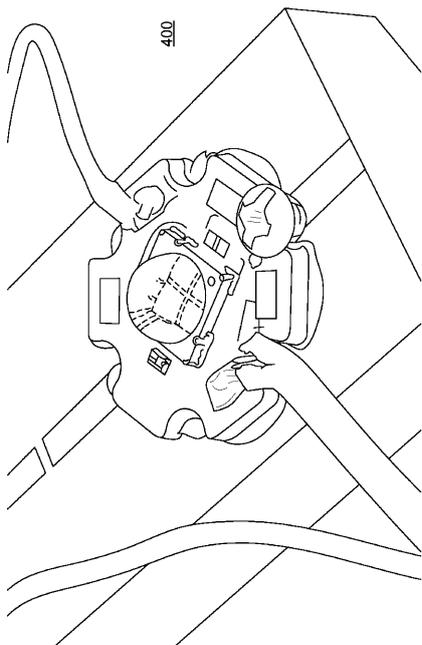


FIG. 4

【 図 5 】

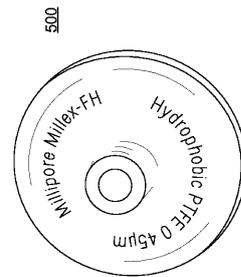
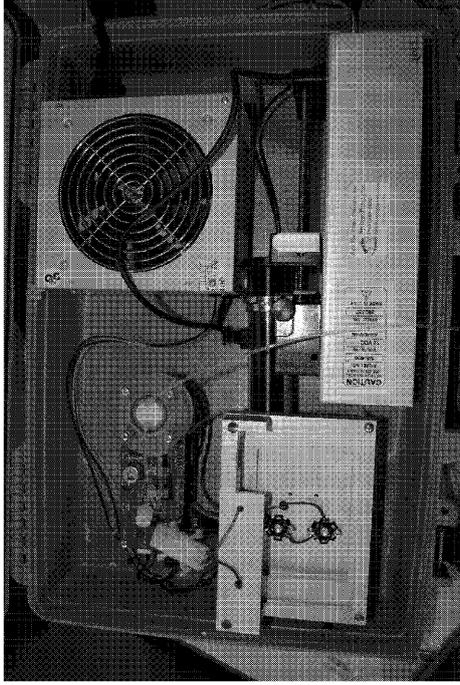


FIG. 5

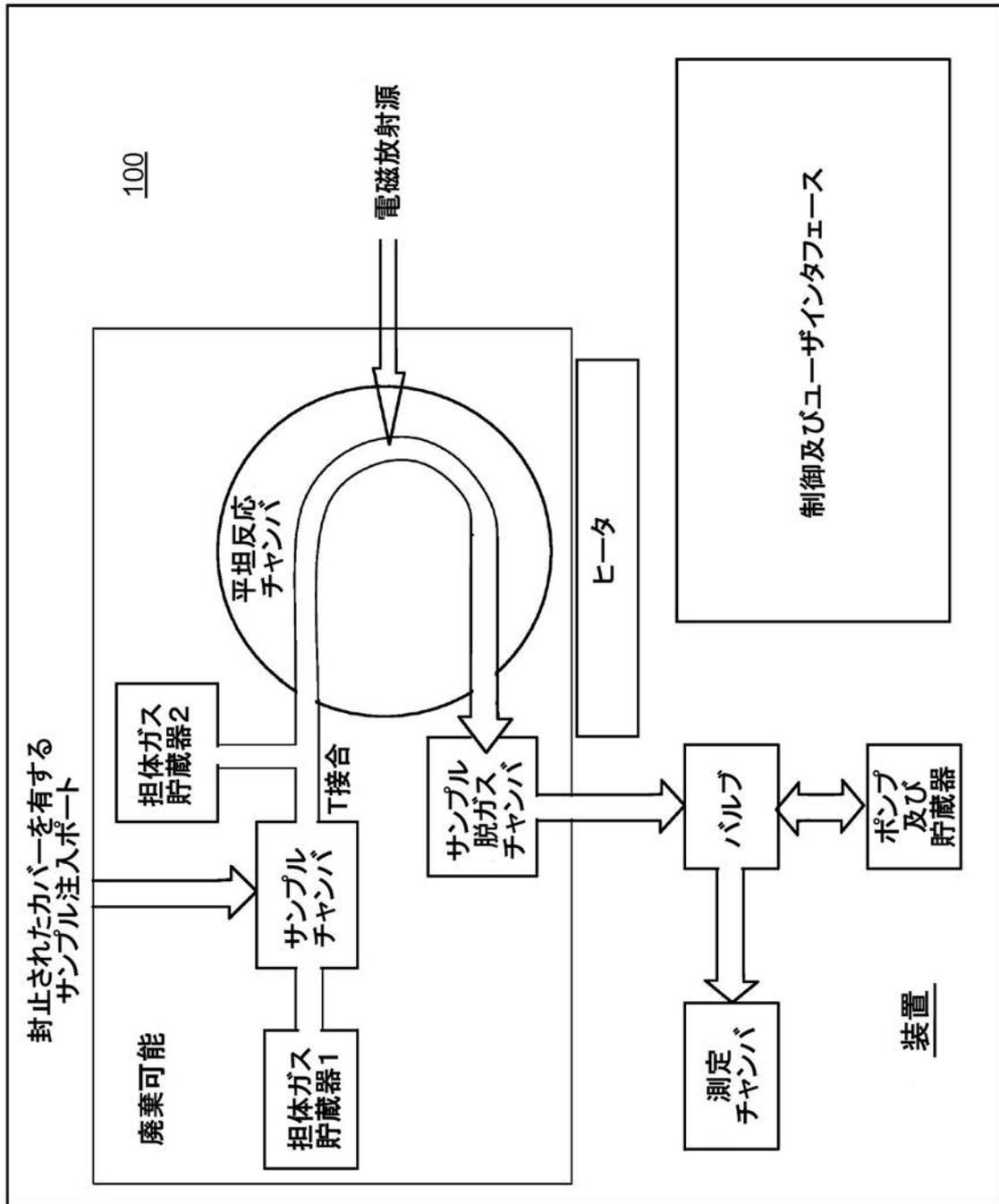
【 図 7 】



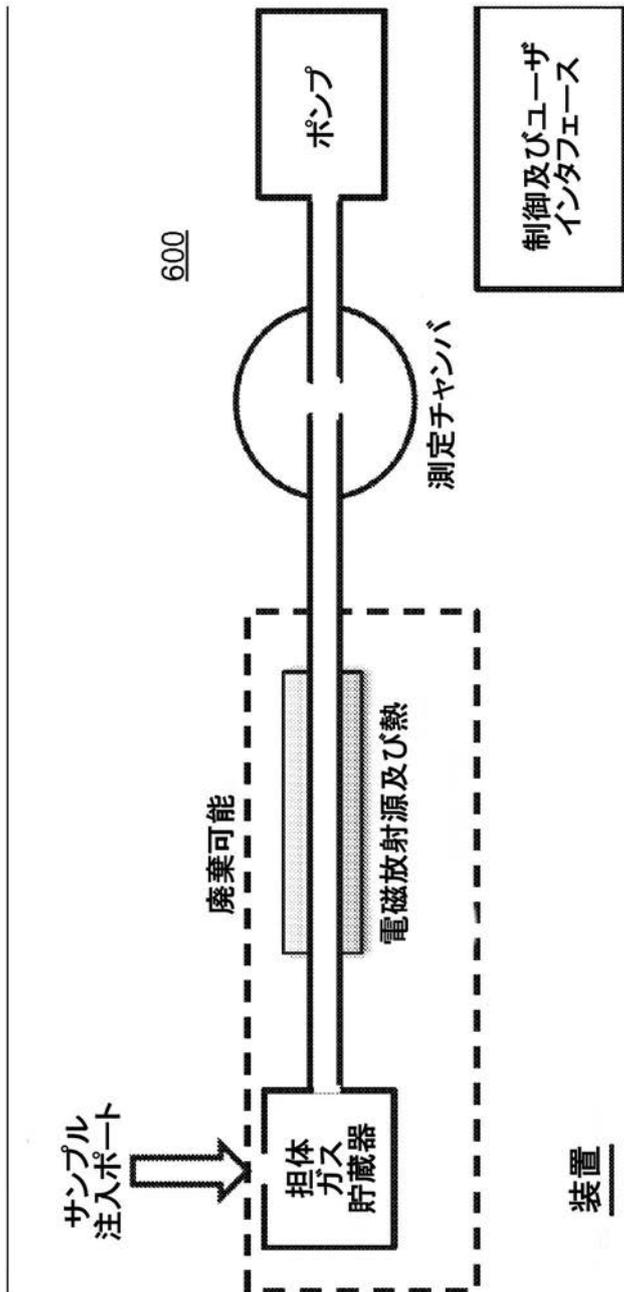
Z00

FIG. 7

【 図 1 】



【図 6】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No.  PCT/US 2014/011557
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>G01N 7/14 (2006.01)</i> <i>G01N 7/16 (2006.01)</i> <i>G01N 27/42 (2006.01)</i> <i>G01N 1/44 (2006.01)</i>		
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 7/14, 7/16, 27/42, 1/44, B01D 19/00		
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)		
RUPAT, Patentscope, USPAT, Espacenet, PatSearch (RUPTO internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	SU 754296 A1 (DOLGOV L.V. et al.) 10.08.1980, col. 3-5	1, 25 2-6, 26-29
Y	SU 1826044 A1 (URALSKIY FILIAL VSESOYUZNOGO NAUCHNO- ISSLEDOVATELSKOGO I KONSTRUKTORSKOGO INSTITUTA "TSVETMETAVTOMATIKA") 07.07.1993, abstract, claims	5, 29
Y	WO 2007/041164 A2 (BOGNAR JOHN A.) 12.04.2007, abstract, claims 19-31, paragraph [0066]	2-5, 10, 12, 16-17, 26- 29, 33-35, 38-39
Y	SU 581421 A1 (KIEVSKIY TEKHNOLOGICHESKIY INSTITUT PISCHEVOY PROMYSHLENNOSTI) 08.12.1977, col. 3	6, 14-15, 37
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 May 2014 (19.05.2014)		29 May 2014 (29.05.2014)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1		Authorized officer  A. Kubasov
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Telephone No. (495)531-64-81

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2014/011557

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	SU 1249396 A1 (OPYTNO-KONSTRUKTORSKOE BYURO PRIBOROV KONTROLYA I AVTOMATIKI) 07.08.1986, abstract, claims, col. 1-2, fig. 1	7-9, 11, 18-19, 30-32, 40 10, 12-17, 33-39 20-22, 41-42
Y	RU 2464554 C1 (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE "NATSIONALNY ISSLEDOVATELSKIY TSENTR "KURCHATOVSKIY INSTITUT") 20.10.2012, abstract, claims	13, 36

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2014/011557

**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.: 23-24  
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:  
Claims 23-24 are not clearly (that does not meet the requirement of Article 6 of PCT), since they do not contain any technical features.  
Moreover, in claims are not permitted to replace features by reference, including description (according Rule 6.2a of PCT).
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

(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, IR, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ピーターソン, マーク ルイス  
アメリカ合衆国, ミネソタ州 5 5 3 1 7, チャンハッセン, トラップライン サークル 6 3 3  
0

(72)発明者 フラニー, アマンダ マリー  
アメリカ合衆国, ミネソタ州 5 5 3 7 1, プリンストン, 3 1 7 番 アベニュー ノースウエ  
スト 6 1 6 7

Fターム(参考) 2G052 AA30 AB07 AD02 AD26 AD42 BA14 CA04 CA19 DA21 EB01  
EB11 GA11 GA23 JA01 JA20