

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-140790

(P2005-140790A)

(43) 公開日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int.Cl.⁷

GO 1 N 33/48

GO 1 N 33/483

F I

GO 1 N 33/48

GO 1 N 33/48

GO 1 N 33/483

GO 1 N 33/483

テーマコード (参考)

2 GO 4 5

H

B

C

F

審査請求 未請求 請求項の数 45 O L (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2004-324376 (P2004-324376)

(22) 出願日 平成16年11月8日 (2004.11.8)

(31) 優先権主張番号 10352535.1

(32) 優先日 平成15年11月7日 (2003.11.7)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 500426098

ステアグ マイクロパーツ ゲーエムベ
ハードイツ デー 4 4 2 2 7 ドルトムント
、ハウアート 7

(74) 代理人 100075557

弁理士 西教 圭一郎

(74) 代理人 100072235

弁理士 杉山 毅至

(74) 代理人 100101638

弁理士 廣瀬 峰太郎

(72) 発明者 ゲルト、ブランケンシュタイン

ドイツ国 ドルトムント カールーマルク
スーシュトラセ 9

最終頁に続く

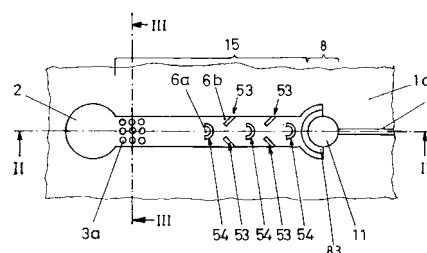
(54) 【発明の名称】 粒子を含む液体から液状成分を分離するための微細構造型分離装置および分離方法

(57) 【要約】

【課題】 分離工程を迅速に実施可能であり、特定の粒子を含む液体から液状および粒子状成分を分離可能な分離装置を提供する。

【解決手段】 液状成分、少なくとも一種の粒子および/または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための微細構造型分離装置は、液体用入口2、収集部11、および前記入口2から前記収集部11までの搬送路15を含む。搬送路15は、搬送方向において順次に配置される再懸濁部3、培養部4、複合物の少なくとも一部を貯留する、および/または複合物の少なくとも一部および/または粒子の少なくとも一部の運動を遅延させるための第1の分離部5ならびに複合物の少なくとも一部および/または粒子の少なくとも一部を貯留する、および/または複合物および/または粒子の運動を遅延させるための第2の分離部8を含む。第1分離部5および第2分離部8のいずれも、1または複数の微細構造要素を備えた微細構造を有する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液状成分、少なくとも一種の粒子、および／または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための微細構造型分離装置であって、

前記装置は液体用入口(2)、収集部(11)、および前記入口(2)から前記収集部(11)までの搬送路(15)を含み、

前記搬送路(15)は、搬送方向において順次に配置される再懸濁部(3)と、培養部(4)と、複合物の少なくとも一部を貯留するための、および／または複合物の少なくとも一部および／または粒子の少なくとも一部の運動を遅延させるための第1の分離部(5)と、複合物の少なくとも一部および／または粒子の少なくとも一部を貯留するための、
および／または粒子の運動を遅延させるための第2の分離部(8)とを含み、

10

前記第1分離部(5)および前記第2分離部(8)のいずれも、1または複数の微細構造要素を備えた微細構造を有することを特徴とする微細構造型分離装置。

【請求項 2】

第1分離部(5)の微細構造要素は、入口(2)方向に開いた開口部(6a)を備え、および／または該微細構造要素はそれらに隣接した搬送路の境界面と入口(2)方向に開いた開口部(6b)を形成していることを特徴とする請求項1記載の微細構造型分離装置。

【請求項 3】

第1分離部(5)の微細構造要素は柱体または盤体から成ることを特徴とする請求項1記載の微細構造型分離装置。

20

【請求項 4】

前記柱体は長方形または楕円形断面を有することを特徴とする請求項3記載の微細構造型分離装置。

【請求項 5】

第1分離部の微細構造要素は少なくとも1つのリッジ(53)を有することを特徴とする請求項2～4のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 6】

リッジ(53)は搬送方向に対して交差状に、または傾斜して配置されることを特徴とする請求項5記載の微細構造型分離装置。

30

【請求項 7】

第1分離部および第2分離部(5, 8)の微細構造要素は、粒子および複合物を通過させる形状寸法を持つ1または複数の第1排出口(16)を構成することを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 8】

第1分離部(5)の微細構造要素は、粒子または特定の粒子タイプのみを通過させる形状寸法を持つ第1および／または第2排出口(16, 17)を構成することを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 9】

第2排出口(17)の一部は、第1分離部(5)の微細構造要素の開口部(6a, 6b)に設けられることを特徴とする請求項8記載の微細構造型分離装置。

40

【請求項 10】

第1排出口(16)は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の幅および／または高さを有することを特徴とする請求項7～9のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 11】

第1排出口(16)の流出面積は搬送方向に減少することを特徴とする請求項7～10のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 12】

第2排出口(17)は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の幅および／または $0.1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$ の高さを有することを特徴とする請求項8～11のいずれか1項に記載の微細構造型分離装

50

置。

【請求項 13】

第2排出口(17)の流出面積は搬送方向に減少することを特徴とする請求項8～12のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 14】

搬送路(15)の再懸濁部(3)において、粒子から複合物を製造するため、および/または粒子からの複合物の製造を促進するための少なくとも1つの物質が配置されていることを特徴とする請求項1～13のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 15】

少なくとも1つの物質が再懸濁部(3)の少なくとも1つの境界面に乾燥状態で付着していることを特徴とする請求項14記載の微細構造型分離装置。 10

【請求項 16】

ペレット、錠剤または粉末の形状の少なくとも1つの物質が再懸濁部(3)に配置されることを特徴とする請求項14または15記載の微細構造型分離装置。

【請求項 17】

物質の少なくとも1つが担体上に供給されており、または該担体が該物質中に含浸されており、該担体が再懸濁部(3)に配置されることを特徴とする請求項14～16のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 18】

粒子は少なくとも部分的に生物学的起源のもの、たとえば細胞またはそれらの組織、ウイルスまたは類似物であること、また該物質またはそれらの1つは生きている粒子の凝集、凝結および/または凝固を惹起し、促進し、あるいは加速することを特徴とする請求項14～17のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。 20

【請求項 19】

該物質またはそれらの1つは少なくとも部分的に細胞表面の抗原分画に結合することを特徴とする請求項18記載の微細構造型分離装置。

【請求項 20】

物質または担体は再懸濁部(3)の境界面の1つに配置されることを特徴とする前記請求項14～19のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 21】

第2分離部(8)の微細構造要素は階段を含むことを特徴とする請求項1～20のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。 30

【請求項 22】

第2分離部(8)の微細構造要素は互いに離れた柱体を含むことを特徴とする請求項1～21のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 23】

第2分離部(8)の微細構造要素は1または複数のリッジ(83)を含むことを特徴とする請求項1～22のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 24】

分離装置は第1分離部(5)の前に、あるいは第1分離部(5)と第2分離部との間に分岐部(19)を有しており、該部を起点として第2の搬送路(18)が第1搬送路(15)から分岐することを特徴とする請求項1～23のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。 40

【請求項 25】

収集部(11)までの搬送路(15)の長さは、クロマトグラフ作用のために、液状成分および選定されたタイプの粒子のみが収集部(11)に到達する大きさとされることを特徴とする請求項1～24のいずれか1項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 26】

第2分離部(8)までの搬送路(15)の長さは、クロマトグラフ作用のために、液状成分および粒子のみが第2分離部(8)に到達する大きさとされることを特徴とする請求 50

項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 2 7】

培養部は培養時間が調整される長さ、断面積、形状および / または表面特性を有することを特徴とする請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の微細構造型分離装置。

【請求項 2 8】

液状成分、少なくとも一種の粒子、および / または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための分離方法であって、

少なくとも各複合物が生成された培養時間の遅くとも終了後に、液体は分離装置、特に請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の分離装置の第 1 の分離部 (5) へ供給されるステップと、

前記第 1 分離部 (5) において、複合物は微細構造要素によって貯留される、および / または複合物および / または特定タイプの粒子の運動が遅延されるステップと、

続いて、分離装置の収集部 (1 1) に液状成分および粒子および / または複合物の分離された部分が集まるステップとを含むことを特徴とする液体部分の分離方法。

【請求項 2 9】

分離装置の第 2 の分離部 (8) において複合物および / または粒子は貯留される、および / または特定タイプの粒子の運動が遅延されることを特徴とする請求項 2 8 記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 0】

培養時間の開始前に、互いに結合された粒子の複合物の製造および / または製造促進の機能を果たす少なくとも一種の物質を液体に対して添加することを特徴とする請求項 2 8 または 2 9 記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 1】

物質、担体または粒子は $0.05 \mu\text{m} \sim 200 \mu\text{m}$ の直径を持つポリマー球体またはガラス球体であることを特徴とする請求項 3 0 記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 2】

担体は 1 または複数の物質によってコーティングされていることを特徴とする請求項 3 1 記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 3】

液体は培養のために、分離装置の培養部 (4) に送られることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 4】

液体は分離装置の再懸濁部 (3) において再懸濁されることを特徴とする請求項 3 3 記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 5】

複合物は少なくとも部分的に粒子の凝集、凝結および / または凝固によって生成されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 6】

物質は抗体コーティング部分を有すること、また複合物は少なくとも部分的に粒子を含む生体細胞の膜上の抗原分画の結合によって生成されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 7】

複合物および / または粒子の運動は第 1 分離部 (5) における微細構造要素により少なくとも部分的に遅延されること、また複合物は少なくとも部分的にその微細構造要素により貯留されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 3 8】

複合物は第 2 分離装置の微細構造要素により貯留されること、および / または粒子は部分的に該微細構造要素により貯留されること、および / または粒子の少なくとも一部の運動は該微細構造要素により遅延されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 7 のいずれか 1 項

10

20

30

40

50

に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 39】

液状成分および粒子および / または複合物の分離された部分は収集部において分析されることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 40】

第 1 分離部 (5) または第 2 分離部 (8) において濃縮された粒子および / または複合物は分析されることを特徴とする請求項 28 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 41】

粒子および / または複合物は搬送路 (15, 18) において分析されることを特徴とする請求項 28 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。 10

【請求項 42】

分析は光学的および / または電気化学的検出を含むことを特徴とする請求項 28 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 43】

第 2 の収集部においては第 1 収集部 (11) における物とは異なるタイプの粒子が濃縮されることを特徴とする請求項 28 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【請求項 44】

該収集部は反応手段を含むことを特徴とする請求項 28 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。 20

【請求項 45】

液体は毛細管力または規模において同等の力、たとえば電気浸透力によって搬送されることを特徴とする請求項 28 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の液体部分の分離方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液状成分、少なくとも一種の粒子および / または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体から液体部分を分離するための微細構造型分離装置に関する。

【背景技術】

【0002】

大半の医療・化学的検査は血球を含まない血液、血漿または血清について実施される。なぜなら、血球またはその内容物は測定結果を誤らせる恐れがあるからである。これらを分離するために、血液学ではこれまで主として過および遠心技術が適用されてきた。血球膜を破壊せず、また血球成分が検査液に流入することを防止するための完全な分離は、たとえば毎分 1500 回転での 15 分間の遠心工程により達成される。そのような方法には多大の費用および時間を要するため、適切な代替システムが探求されている。しかも、数マイクロリットル程度の微小体積は前記の現行方式では取り扱うことがむずかしいが、そのような性能はとりわけ臨床診断におけるポイントオブケア分野ならびに医薬上の作用物質研究において極めて重要である。 40

【0003】

それに対して、マイクロシステム技術を用いるならば、極めて少量の試料を取り扱うことができる。しかも、多くの分析システム構成要素を微小空間に一体化することが可能である。それによって、医療診断をより簡便に、より低費用で、患者に対してより優しくかつより近くでしばしば実施することが可能である。

【0004】

純血からヘマトクリットを分離するための微細構造型分離装置は、たとえば特許文献 1 から公知である。この特許文献 1 には、入口を有しており、該入口に反応部へ到る毛細管状搬送路が接続する分離装置が開示されている。搬送路にそって、多数の阻止体が設けられている。一滴の血液サイズの試料からヘマトクリットを分離するために、前記毛細管状 50

搬送路にはおよそ 10^5 個の阻止体が設けられている。各阻止体は、液体の流動方向に関して下流側で、凹形状をなしている。各阻止体の凹状区域は 10^4 マイクロリットルから 10^5 マイクロリットルまでの容積を有しており、該容積においてヘマトクリットが選択的に貯留される。全凹所区域の容積は、分離すべきヘマトクリットの体積にほぼ匹敵する。これらの阻止体の間隔は、一方で過作用を生じない程度に十分に大きく、他方で毛細管状搬送路内に含まれる液体体積を最小化させるために十分に小さい。2つの阻止体の最小間隔は、好適にはおよそ 10^{-5} メートルである。これらの阻止体は、好ましくは六方密的に配置されている。

【特許文献1】米国特許第6319719号明細書

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、分離工程を迅速に実施可能な分離装置を提供することである。本発明のさらなる目的は、特定の粒子を含む液体から液状および粒子状成分を分離可能な分離装置を提供することである。たとえば特定の分析目的のためだけに白血球および血漿が必要であるならば、血漿および白血球の一部を残余の血液から分離することが可能でなければならない。さらに、たとえば血液中に含まれる細胞成分、バクテリアまたはウイルスを血液中の他の粒子から分離すること、あるいは濃縮された形状の粒子が溶けている血漿の少ない液体を分析することが可能でなければならない。

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

本発明は、液状成分、少なくとも一種の粒子、および/または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための微細構造型分離装置であって、

前記装置は液体用入口、収集部、および前記入口から前記収集部までの搬送路を含み、

前記搬送路は、搬送方向において順次に配置される再懸濁部と、培養部と、複合物の少なくとも一部を貯留するための、および/または複合物の少なくとも一部および/または粒子の少なくとも一部の運動を遅延させるための第1の分離部と、複合物の少なくとも一部および/または粒子の少なくとも一部を貯留するための、および/または粒子の運動を遅延させるための第2の分離部とを含み、

前記第1分離部および前記第2分離部のいずれも、1または複数の微細構造要素を備えた微細構造を有することを特徴とする微細構造型分離装置である。

30

【0007】

本発明において、第1分離部の微細構造要素は、入口方向に開いた開口部を備え、および/または該微細構造要素はそれらに隣接した搬送路の境界面と入口方向に開いた開口部を形成していることを特徴とする。

【0008】

本発明において、第1分離部の微細構造要素は柱体または盤体から成ることを特徴とする。

【0009】

本発明において、前記柱体は長方形または楕円形断面を有することを特徴とする。

40

本発明において、第1分離部の微細構造要素は少なくとも1つのリッジを有することを特徴とする。

【0010】

本発明において、リッジは搬送方向に対して交差状に、または傾斜して配置されることを特徴とする。

【0011】

本発明において、第1分離部および第2分離部の微細構造要素は、粒子および複合物を通過させる形状寸法を持つ1または複数の第1排出口を構成することを特徴とする。

【0012】

本発明において、第1分離部の微細構造要素は、粒子または特定の粒子タイプのみを通

50

過させる形状寸法を持つ第1および/または第2排出口を構成することを特徴とする。

【0013】

本発明において、第2排出口の一部は、第1分離部の微細構造要素の開口部に設けられることを特徴とする。

【0014】

本発明において、第1排出口は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の幅および/または高さを有することを特徴とする。

【0015】

本発明において、第1排出口の流出面積は搬送方向に減少することを特徴とする。

【0016】

本発明において、第2排出口は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の幅および/または $0.1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$ の高さを有することを特徴とする。

【0017】

本発明において、第2排出口の流出面積は搬送方向に減少することを特徴とする。

【0018】

本発明において、搬送路の再懸濁部において、粒子から複合物を製造するため、および/または粒子からの複合物の製造を促進するための少なくとも1つの物質が配置されていることを特徴とする。

【0019】

本発明において、少なくとも1つの物質が再懸濁部の少なくとも1つの境界面に乾燥状態で付着していることを特徴とする。

【0020】

本発明において、ペレット、錠剤または粉末の形状の少なくとも1つの物質が再懸濁部に配置されることを特徴とする。

【0021】

本発明において、物質の少なくとも1つが担体上に供給されており、または該担体が該物質中に含浸されており、該担体が再懸濁部に配置されることを特徴とする。

【0022】

本発明において、粒子は少なくとも部分的に生物学的起源のもの、たとえば細胞またはそれらの組織、ウイルスまたは類似物であること、また該物質またはそれらの1つは生きている粒子の凝集、凝結および/または凝固を惹起し、促進し、あるいは加速することを特徴とする。

【0023】

本発明において、該物質またはそれらの1つは少なくとも部分的に細胞表面の抗原分画に結合することを特徴とする。

【0024】

本発明において、物質または担体は再懸濁部の境界面の1つに配置されることを特徴とする前記。

【0025】

本発明において、第2分離部の微細構造要素は階段を含むことを特徴とする。

本発明において、第2分離部の微細構造要素は互いに離れた柱体を含むことを特徴とする。

【0026】

本発明において、第2分離部の微細構造要素は1または複数のリッジを含むことを特徴とする。

【0027】

本発明において、分離装置は第1分離部の前に、あるいは第1分離部と第2分離部との間に分岐部を有しており、該部を起点として第2の搬送路が第1搬送路から分岐することを特徴とする。

【0028】

10

20

30

40

50

本発明において、収集部までの搬送路の長さは、クロマトグラフ作用のために、液状成分および選定されたタイプの粒子のみが収集部に到達する大きさとされることを特徴とする。

【0029】

本発明において、第2分離部までの搬送路の長さは、クロマトグラフ作用のために、液状成分および粒子のみが第2分離部に到達する大きさとされることを特徴とする。

【0030】

本発明において、培養部は培養時間が調整される長さ、断面積、形状および／または表面特性を有することを特徴とする。

【0031】

本発明は、液状成分、少なくとも一種の粒子、および／または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための分離方法であって、

少なくとも各複合物が生成された培養時間の遅くとも終了後に、液体は分離装置、特に上述の分離装置の第1の分離部へ供給されるステップと、

前記第1分離部において、複合物は微細構造要素によって貯留される、および／または複合物および／または特定タイプの粒子の運動が遅延されるステップと、

続いて、分離装置の収集部に液状成分および粒子および／または複合物の分離された部分が集まるステップとを含むことを特徴とする液体部分の分離方法である。

【0032】

本発明において、分離装置の第2の分離部において複合物および／または粒子は貯留される、および／または特定タイプの粒子の運動が遅延されることを特徴とする。

【0033】

本発明において、培養時間の開始前に、互いに結合された粒子の複合物の製造および／または製造促進の機能を果たす少なくとも一種の物質を液体に対して添加することを特徴とする。

【0034】

本発明において、物質、担体または粒子は $0.05\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ の直径を持つポリマー球体またはガラス球体であることを特徴とする。

【0035】

本発明において、担体は1または複数の物質によってコーティングされていることを特徴とする。

【0036】

本発明において、液体は培養のために、分離装置の培養部に送られることを特徴とする。

【0037】

本発明において、液体は分離装置の再懸濁部において再懸濁されることを特徴とする。

【0038】

本発明において、複合物は少なくとも部分的に粒子の凝集、凝結および／または凝固によって生成されることを特徴とする。

【0039】

本発明において、物質は抗体コーティング部分を有すること、また複合物は少なくとも部分的に粒子を含む生体細胞の膜上の抗原分画の結合によって生成されることを特徴とする。

【0040】

本発明において、複合物および／または粒子の運動は第1分離部における微細構造要素により少なくとも部分的に遅延されること、また複合物は少なくとも部分的にその微細構造要素により貯留されることを特徴とする。

【0041】

本発明において、複合物は第2分離装置の微細構造要素により貯留されること、および／または粒子は部分的に該微細構造要素により貯留されること、および／または粒子の少

10

20

30

40

50

なくとも一部の運動は該微細構造要素により遅延されることを特徴とする。

【0042】

本発明において、液状成分および粒子および／または複合物の分離された部分は収集部において分析されることを特徴とする。

【0043】

本発明において、第1分離部または第2分離部において濃縮された粒子および／または複合物は分析されることを特徴とする。

【0044】

本発明において、粒子および／または複合物は搬送路において分析されることを特徴とする。

【0045】

本発明において、分析は光学的および／または電気化学的検出を含むことを特徴とする。

【0046】

本発明において、第2の収集部においては第1収集部における物とは異なるタイプの粒子が濃縮されることを特徴とする。

【0047】

本発明において、該収集部は反応手段を含むことを特徴とする。

本発明において、液体は毛細管力または規模において同等の力、たとえば電気浸透力によって搬送されることを特徴とする。

【発明の効果】

【0048】

本発明の目的は、請求項1に従う分離装置によって達成される。請求項1に従う微細構造型分離装置は、液体用入口、収集部、および前記入口から前記収集部までの搬送路を含む。該搬送路は、複合物を貯留する、および／または複合物および／または粒子の少なくとも一部の運動を遅延させるための第1の分離部ならびに複合物および／または粒子の少なくとも一部を貯留する、および／または複合物および／または粒子の少なくとも一部の運動を遅延させるための第2の分離部に加えて、再懸濁部および搬送方向において前記第1分離部の前に配置された培養部を含む。第1分離部および第2分離部のいずれも、1または複数の微細構造要素を備えた微細構造を有する。微細構造要素は、必ずしも特定の形式および方法により構成される必要はない。それらは、前記分離部が課せられた使命を充足できるように構成されていればよい。請求項1に従う本発明の分離装置に設けられる培養部の機能は、液体に添加された物質に対して、該液体が第1分離部に到達する前に、複合物を形成すべく寄与する可能性を与えることである。

【0049】

搬送路の再懸濁部において、粒子から複合物を製造するため、および／または粒子からの複合物の製造を促進するための少なくとも一種の物質を配置させることができる。それによって、分離装置の充填前に該物質を液体に添加する必要がなくなる。液体はむしろ直接的に分離装置に充填されて、再懸濁部に到達した後に液体は再懸濁部に配置された物質を、あるいはそこに数種類の物質が配置されている場合にはそれらの物質を受容する。

【0050】

該微細構造型分離装置の搬送路の包囲体積に対する搬送路の表面積の割合は、通常の実験室に設置されている検査装置とは異なり、大幅に増大している。その結果として、マクロ界における比率とは異なる下記の偏差が生じている。

【0051】

表面作用、毛細管および吸着現象は、体積作用に比べて優位な役割りを演じることが多い。100 μm 以下のサイズおよび100 cm/s 以下の流速において、液体は層をなして流れる、すなわち、いわゆる層流として移動する。乱流は生じない。液体のレイノルズ数は小さく、典型的には $Re = 100$ 以下である。したがって、乱流による液体の混合は生じない。他方で、サイズが小さいことによる拡散は迅速かつ効率的な混合メカニズムを

10

20

30

40

50

発揮する。

【0052】

搬送路は有利には、液体が毛細管力により移動するように構成されている。それに加えて、液体を搬送するために電気浸透力（EOF）などの他の駆動メカニズムが利用できる。そのために、液体を搬送すべき装置の搬送路が適切に構成されている。これは、その断面積、断面形状および断面特性に関して該当する。

【0053】

本発明の意味における粒子は、たとえばガラス、プラスチック、樹脂などの材料からなる固体粒子、原核細胞的および真核細胞的生物細胞などの生物学的起源の粒子、細胞合胞体、細胞破片、生体粒子、核酸および蛋白質などの巨大分子、あるいは固体粒子とたとえば細胞でコーティングされたガラス担体などの生物学的起源粒子との組合せなどを対象とすることができる。

10

【0054】

本発明の意味における複合物とは、液体中におけるいくつかの互いに結合された粒子のそれぞれの集合体である。その場合に、規則的に配列された粒子、あるいは任意に相互結合された粒子のいずれもあり得る。この結合は、粒子間に作用する力によって生成することができる。さらに該結合は、各粒子を結合するための追加的物質によっても生成することができる。複合物の粒子としては、同一タイプ、あるいは異なるタイプのいずれも可能である。

【0055】

複合物は、基本的に自然的に経過する工程により製造できる。ただし、複合物は本発明にしたがって形成される、あるいはそれらの生成は再懸濁部において液体を一種または複数の物質と置換することにより速められる。

20

【0056】

請求項1に従う本発明の分離装置は、それに課せられた要求を充足することができる。該装置は、特に分離工程を極めて迅速に遂行できる。第1分離部によって、まず複合物および/または大きな粒子などが貯留される、あるいはそれらの動きは、液状成分および複合物に結合されていない単独粒子が迅速に第2分離装置に進入できるように、遅延されるのであり、また第2分離装置においては収集部において収集されるべきでない残りの粒子が貯留される、あるいはそれらの動きが遅延される。収集部においては、液状成分や他の液体から分離されるべき粒子の一部が最終的に収集される。収集部が完全に充填された後には、溶け込んだ他の粒子を含むその他の液状成分や複合物は完全に充填された収集部に進入できないため、迅速かつ信頼性の高い分離が達成できる。本発明に従う装置では、従来技術から公知の分離装置とは異なり、5～100個という僅少数の微細構造要素により効率的に分離工程を遂行することができる。

30

【0057】

本発明に従う分離装置は搬送路に培養部を備えており、該部は搬送方向において第1分離部の前に配置されている。再懸濁部において物質を受容した液体は培養部へ搬送され、該液体は培養部におけるその滞留時間中に前記物質が複合物の所望の生成を惹起する、あるいは速める速度を以て、培養部を貫流する。それによって、複合物は液体が第1分離装置に到達した際に生成される、あるいはそれらの大半は生成されることが確保できる。培養部の構造（断面積、長さ、および粗さや濡れ性などの表面特性）によって、有利には液体の流速および培養部での滞留時間が再現可能に調整できる。

40

【0058】

第1分離装置の微細構造要素は、入口方向つまり搬送方向に対向して開いた開口部を備えており、さらに/または微細構造要素はそれらに隣接した搬送路の境界面と少なくとも部分的に入口方向に開いた開口部を形成している。

【0059】

本発明に従う好適な装置によって、物質を添加することなく血液に内在する特性を利用して、血液を血漿とヘマトクリットとに分離し、細胞凝集体つまり複合物を形成すること

50

ができる。自然条件下で（化薬品の添加なし）行われる複合物生成の例は、低い流速の血液あるいは非循環性血液における赤血球凝集、特に連鎖状配列赤血球である。この場合には、およそ $8 / 1000$ ミリメートル（ μm ）のサイズの赤血球が連鎖状に、つまり部分的に分岐して平らな側を互いに接触させて鎖を形成する。これらの赤血球は、手間をかけずに通常の顕微鏡技術（暗視野式または位相対照式照明）に基づいて、ビデオカメラにより表示することができる。該装置の構造は、この連鎖状配列が得られるように流動速度および剪断力を低くすべく設計されている。

【0060】

本発明に従えば、第1分離部の微細構造要素は少なくとも部分的に柱体または盤体とすることができる。それらは円形、六角形、正方形、長方形または楕円形の断面を有することができる。さらに、微細構造要素は少なくとも部分的に1または複数のリッジから構成することができる。1または複数のリッジは、搬送方向に対して交差状に、あるいは傾斜して配置することができる。さらに、これらのリッジはU形状またはV形状に曲げる、あるいは折り曲げることができるため、それらは搬送方向に対向して開いた開口部を有することになる。

10

【0061】

第1分離部の微細構造要素は、有利には部分的に液体の粒子と少なくとも小形の複合物および液状成分を通過させる形状寸法を持つ1または複数の第1の排出口を構成している。このように構成された第1排出口により、粒子の一部および/または少なくとも小形の複合物の通過が可能となるが、粒子および/または複合物の搬送速度は低下する、というのは、粒子および複合物は一時的に微細構造において貯留される、あるいは赤血球の場合のように部分的に変形した後によろしく、第1排出口を通過できるからである。液状成分は、第1排出口を阻害なく通過できる。そのような複数の複合物の衝突によって、第1排出口の内部で大形複合物が生成可能である。

20

【0062】

第1排出口の微細構造要素はさらに第1および/または第2排出口を構成できるが、それらは液体中の粒子または特定タイプの粒子および液状成分のみを通過させる形状寸法を有する。このように構成された第1および/または第2排出口により複合物は貯留されるが、粒子または特定タイプの粒子はその速度が低下する、あるいはこれらの粒子の搬送を遅延させる変形を生じた後に通過することができる。液状成分は、これらの第1および/または第2排出口を阻害なく通過できる。第2排出口は、第1分離部の微細構造要素の開口部において、または開口部上で始まるように設置することができる。それによって、複合物の一部は開口部内で収集され、以後の搬送が阻止されること、他方で各粒子または複合物の一部および液状成分は第2排出口を通過してさらに搬送方向へ流動することが可能となる。本発明に従えば、第1排出口は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の幅および/または高さを有することができる。第1排出口の流出面積は、搬送方向において減少する。

30

【0063】

本発明に従えば、第2排出口の幅は $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ とすることができ、またその高さは $0.1\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ とすることができる。第2排出口の流出面積は、第1排出口の流出面積と同様に搬送方向において減少する。

【0064】

本発明に従う装置の再懸濁部において物質を供給する方法は、1または複数の物質を再懸濁部の少なくとも1つの境界面に乾燥状態で付着させることである。別の方法では、物質の少なくとも1つをペレット、錠剤または粉末の形状で再懸濁部に配置することができる。さらに、物質の少なくとも1つを担体上に供給し、該担体を再懸濁部に配置することも可能である。その際に、物質または担体は再懸濁部の境界面における凹所に配置できる。

40

【0065】

粒子は、少なくとも部分的に生物学的起源のもの、たとえば細胞またはそれらの組織、ウイルスまたは類似物とすることができる。粒子からの複合物の生成は、1または複数の物質を用いて、凝集、凝結または凝固などにより製造し、促進し、あるいは加速される。

50

【 0 0 6 6 】

凝集は、血液学においては血液の特に大形の蛋白質（凝集体、たとえばフィブリノーゲン、ハプトグロビン）の相対的（液体ロス）または絶対的な増加による赤血球の可逆的集積である。凝結とは、抗体やレクチンなどの凝集素による抗原担持粒子（赤血球、バクテリア、ラテックスおよびポリスチロール粒子の受動的間接凝固）のほぼ非可逆的接着である。抗原抗体反応は粒子状抗体の塊状化を生じる。直接的凝固では凝固性抗体がバクテリアまたは細胞結合抗原に向けられており、間接的凝固では溶解性抗原が固体担体に結合される。関連粒子は、顕微鏡観察できるために十分な大きさであるのが通例である。

【 0 0 6 7 】

本発明を実施するために、試料中に存在する抗原担持性粒子を互いに接着して複合物にする凝固性抗体も、凝固性物質として使用できる。そのような反応は、一方では粒子を含む溶液から特定の粒子を除去するための分離法として、他方では試料溶液中の特定の粒子の実証のための分析法として、使用できる。この場合には、分離部は同時に検出部として利用できる。光学的に同定しにくい粒子は、結合によって複合物に変えて可視状態とし、分離部において濃縮される。これらの粒子は、たとえば散乱ないし濁度測定、または光学顕微鏡法などの光学的方法によって、極めて容易かつ簡便に同定できる。

【 0 0 6 8 】

本発明の意味において物質とみなされる抗体は、球状担体上にも設けることができる。これらの球状担体の多くは、直径 $0.05\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ のポリマー粒子またはガラス粒子である。

【 0 0 6 9 】

第2分離部の微細構造要素は、階段、互いに離れた柱体および／または1または複数のリッジからなり、該要素は装置の上部ないしはカバーと隙間を形成する、あるいは1または複数の排出口を構成する。基本的に第2分離部は、たとえばドイツ国特許出願明細書番号第10313201.5/44号において開示された分離装置の分離部について記載されたように、構成することができる。

【 0 0 7 0 】

本発明に従う分離装置の別の仕様では、第1分離部の前に、あるいは第1分離装置と第2分離装置との間に分岐部を設けることができ、該部を起点として第2の搬送路が第1搬送路から分岐する。この分岐部および該部から始まる第2搬送路により、第1分離部または第2分離部がいわゆる「ろ過ケーキ」の生成によって閉塞した際に、流入する液体が第1分離部または第2分離部を自動的に洗浄することができる。入口の前に、あるいは第1分離部または第2分離部の入口部に堆積した粒子または複合物は、連続的に流入する液体により第2搬送路へ導かれる。それによって、第1分離部または第2分離部は分離工程のために常時開放されるということが達成される。

【 0 0 7 1 】

本発明に従えば、第2分離部までの第1搬送路の長さは、複合物の移動性が限定されているために液状成分または粒子が最初に第2分離部に到達するように、大きさが定められる。有利には搬送路は長さ、断面積、表面性状、および微細構造要素の構成に関して、場合によって特定の粒子を含む液状成分のみが収集部に到達するように、製作することができる。

【 0 0 7 2 】

少なくとも搬送路の部分の好適な親水特性のために、試料の可動性の高い液状成分は、質量、体積およびサイズのために部分的に、あるいは完全に分離部に貯留される粒子または複合物よりも速く収集部を充填する。

【 0 0 7 3 】

液体部分を分離するための本発明に従う方法は、請求項30に記載されている。液状成分、少なくとも一種の粒子および／または少なくとも一種の粒子が互いに結合した複合物を含む液体部分を分離するための方法は、以下の下記ステップを含んでなる。すなわち少なくとも各複合物が生成された培養時間の遅くとも経過後に、液体は分離装置たとえ

10

20

30

40

50

ば本発明に従う分離装置の第1の分離部へ送られる。この第1分離部において複合物は貯留される、および/または複合物および/または特定タイプの粒子または全粒子の動きが遅延される。

【0074】

収集部において収集された液体の分離部分は、収集部において分析できる、あるいは該分離装置外での以後の分析のために収集部から取り出すことができる。濃縮された粒子および/または複合物は、分離部自体において、あるいは搬送路の他の区域において分析することもできる。

【0075】

分離装置の第2の分離部において、複合物および/または粒子が貯留できる、および/または特定タイプの粒子または全粒子の動きが遅延できる。

10

【0076】

培養時間の開始前に、互いに結合された粒子の複合物の製造および/または製造促進の機能を果たす少なくとも一種の物質を、液体に対して添加することができる。液体は、分離装置の培養部において培養することができる。さらに、該物質は分離装置の再懸濁部において液体に添加される、また液体により再懸濁されることが可能である。

【0077】

複合物は、少なくとも部分的に粒子の凝集、凝結および/または凝固によって生成することができる。液体に添加できる物質は抗体またはレクチンによりコーティングされた担体(部分)を含むことができるが、それらはたとえば粒子の表面抗原との抗原抗体反応によって凝集物(複合物)の生成作用をなす。

20

【0078】

複合物および/または粒子の可動性は第1分離部における微細構造要素によって少なくとも部分的に制限され得る、また複合物は少なくとも部分的に第1分離部の微細構造要素により貯留され得る。

【0079】

本発明に従えば、複合物は第2分離装置の微細構造要素により貯留される、および/または粒子は部分的にこれらの微細構造要素により貯留される、および/または粒子の少なくとも一部の動きはこれらの微細構造要素により遅延される。

【0080】

本発明に従えば、液体および液体の分離された部分は毛細管力および/または規模において同等の別の力により搬送することができる。

30

【0081】

本発明に従えば、装置は入口、搬送路および収集部が成形されている試料担体を有することができるが、装置は有利には搬送路と収集部を、すなわち、入口を除く試料担体の微細構造面を被覆する上部または蓋部を備えることができる。装置が親水特性を持つ試料、たとえば水性試料または血液に対して提供される場合には、試料担体の微細構造面は少なくとも部分的に親水かさせることができる。

【0082】

本発明に従う方法は、血液以外の別の複合物生成用液体に対しても適用できる。たとえば、液体中の粒子によっては複合化し、濃縮し、さらに同定することができる。この場合には、分離部において濃縮された複合物も分析目的などに有用である。

40

【0083】

本発明に従えば、凝集性物質として凝集性抗体も使用できるが、それらは液体中に存在する抗原担持粒子を互いに接着して複合物とする。そのような反応は、一方では特定の粒子をそれらを含む溶液から分離するための分離法として、他方では試料溶液中の特定の粒子を同定するための分析法として、使用することができる。この場合には、分離部は同時に検出部としても利用される。光学的に同定しにくい粒子は、結合によって複合物に変えて可視状態とし、分離部において濃縮することによって、光学法により容易かつ簡便に同定することができる。

50

【 0 0 8 4 】

これらの物質は、球状担体上にも配置することができる。これらの球状担体の多くは、直径 $0.005\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ のポリマー粒子またはガラス粒子である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 8 5 】

本発明に従う分離装置の実施例は、図面に基づいて以下に詳しく説明される。

各図において示された本発明に従う分離装置の実施形態は部分的に同一および部分的に合致する特徴を有しており、それらは同一の参照符号によって表示されている。

【 0 0 8 6 】

図 1 ~ 図 3 に示された第 1 実施形態は、円形断面を持つ入口 2 が形成されている下部 1 a を有する。この入口 2 から第 1 の搬送路 1 5 が横に分岐しており、それは収集部 1 1 まで延びている。収集部 1 1 は、排気管路 9 を介して大気と接続している。搬送管路 9 における毛細管ストップは、収集部 1 1 に集められた液状成分の排出を阻止することができる。

【 0 0 8 7 】

そのような毛細管ストップは、搬送管路 9 の急激に変化する形状寸法によって実現できる。同様に、搬送管路 9 の表面特性はたとえば親水性表面から疎水性表面へ急激に変化し得る。

【 0 0 8 8 】

入口 2 と収集部 1 1 との間の搬送路 1 5 は、種々の部に区分されている。液体の搬送方向つまり入口 2 から収集部 1 1 へ方向において、順次に再懸濁部 3、培養部 4、第 1 の分離部 5 および第 2 の分離部 8 が配置されている。その際に、第 1 分離部 5 および第 2 分離部 8 のいずれも第 1 分離部 5 の微細構造要素 5 3、5 4 および第 2 分離部 8 の微細構造要素 8 3 を備えている。

【 0 0 8 9 】

試料担体として機能し得る下部 1 a の他に、図 1 ~ 図 3 に断片的に示された第 1 分離装置は蓋部 1 b を備えており、それは搬送路 1 5 と、収集部 1 1 と、排気管路 9 とを被覆し、入口 2 のみを開放している。

【 0 0 9 0 】

図 1 ~ 図 3 に断片的に示された第 1 分離装置は血液から血漿を得るのに適しており、ヘマトクリットは搬送路 1 5 に沿った搬送時に搬送路 1 5 の第 1 分離部 5 および第 2 分離部 8 に残留するため、血漿のみが収集部 1 1 において収集される。

【 0 0 9 1 】

ヘマトクリットは、特に搬送路 1 5 に沿った血液の搬送時に生じる表面作用のために、血漿から分離される。

【 0 0 9 2 】

粒子を含む液体は、第 1 分離部 5 において、下記の原理に基づいて分離される。粒子および複合物の可動性は他の液体に比べて著しく制限されているため、それらは液体の他の成分よりも緩やかに毛細管によって搬送される。複合物の生成によって（それは質量、体積およびサイズを増大させる）、複合物内に結合された粒子は非結合粒子よりも体積流においてさらに可動性が低下する。

【 0 0 9 3 】

第 1 分離部 5 に設けられ、好適には流動方向に交差した位置にある微細構造要素 5 3、5 4 によって、連続的貫流中の複合物の運動および速度はさらに抑制される。このように複合物内に結合された粒子を他の粒子を含む液体から分離することは、前述の質量、体積、付加およびサイズの変更により達成される。

【 0 0 9 4 】

赤血球はその粘弾性的特性のゆえに、その直径または厚みよりも小さな隙間や毛細管を貫流できる。 $5\ \mu\text{m}$ よりも小さな間隙を持つ毛細管隙間を通過する赤血球の仕組みは複雑であり、ハーゲン・ポアズイユの法則に従わない転がり運動により遅延的に行われる。血

漿を血液から分離すべき場合には、第 2 分離部 8 のリッジ 8 3 と装置上部との間の隙間高さは、試料液体からの非結合の各血球を分離部 8 に貯留するために好適には $5\ \mu\text{m}$ 以下とされる。分離部 8 は血漿に対して全く、あるいは僅かしか抑制作用を行わないが、赤血球は該分離部において貯留され、制動され、また緩やかにそれを通過する。その際の赤血球の進入深さは、隙間高さ と 収集部 1 1 が液体によって完全に充填されるまでの時間により左右される。流動方向での分離部 8 の長さは、当初の単独赤血球が分離部 8 を完全に通過する前に、収集部 1 1 が既に可動性血漿により完全に充填されるように選定されている。

【0095】

微細構造要素 5 3 , 5 4 は、特に第 1 分離部 5 において搬送方向に対向して、つまり入口 2 の方向へ開いた開口部 6 a , 6 b を形成する。微細構造要素 5 4 は、その両脚部が入口 2 の方向に向いている、平面図において U 形状のリッジとして構成されている。U 形状の脚部の間には、開口部 6 a が形成される。第 1 分離部 5 の微細構造要素 5 3 は入口方向に対して傾斜したリッジ 5 3 として形成されており、これらのリッジは搬送路 1 5 の側面の境界面に接続している。リッジ 5 3 と搬送路 1 5 の側面の境界面との間に形成された鋭角区域は、この第 2 微細構造要素 5 3 の開口部 6 b を構成する。微細構造要素 5 3 , 5 4 の開口部 6 a , 6 b には複合物および血液の粒子（ヘマトクリット）が集合しており、それによって搬送路に沿ったそれらの搬送が阻止され、あるいは少なくとも遅延されるが、血液の小形粒子は僅かに遅延的に第 1 分離部 5 を通過することができる。ただし、これらの小形粒子は第 2 分離部 8 において貯留されるのであり、そこではリッジ 8 3 がヘマトクリットの小形粒子の貯留あるいは少なくとも動きの遅延を行う。遅延はしても搬送路 1 5 の第 1 分離部 5 を通過する大形粒子は、いずれにしても第 2 分離部 8 の微細構造要素によって貯留される。

10

20

【0096】

図 1 ~ 図 3 に従う分離装置は、特に請求項 3 に従う本発明の第 2 実施形態に関連する別の特徴を有する。第 1 分離部の前の搬送路 1 5 は、培養部 4 を包括する。この部あるいは本発明に従う分離装置に対する他の実施例の培養部 4 において、予め血液または処理すべき他の液体に添加された物質が、液体に作用することができる。これらの物質は、それが液体中に含まれる粒子からの複合物の生成、たとえば赤血球からの複合物の生成を惹起する、あるいは少なくとも促進するように、選定されている。特に血液の場合には、これらの複合物は赤血球および / または白血球または血液に含まれる他の細胞またはウイルスの凝集、凝結または凝固によって生成可能である。

30

【0097】

複合物の生成を惹起する、あるいは促進する 1 または複数の物質は、第 1 分離装置の再懸濁部 3 において受容される。液体は培養部 4 を搬送方向へ貫流するが、物質は液体に作用するため、液体が第 1 分離部 5 に到達した時には複合物が生成される、あるいは基本的に生成される。粒子および血球の複合物は、微細構造要素 5 3 , 5 4 によって部分的に貯留され、また部分的に遅延される。貯留される複合物は、たとえば微細構造要素の開口部 6 a , 6 b に集められる。好ましくは、全開口部の総体積は液体中に含まれる粒子つまりヘマトクリットの体積に合致する。第 1 分離部 5 の端に到達するのは、複合物に結合されていない単独の粒子および血球のみを含む液体である。これらの最終的な粒子および血球は第 2 分離部 8 においてそこに設けられたリッジ 8 3 により貯留される、あるいは遅延されるため、収集部にはそれが完全に充填されるまで、細胞成分または類似物を含まない血漿のみが到達する。

40

【0098】

再懸濁部 3 に配置される物質 3 a は、搬送路 1 5 および再懸濁部 3 の下側境界面に錠剤形状で供給することができる。

【0099】

図 4 , 5 および 6 による第 2 の分離装置の第 1 の分離部からの部分図には、微細構造要素としての U 形状のリッジ 5 4 および搬送方向に対して傾斜して配置されたリッジ 5 3 が示されており、これらのリッジは図 1 ~ 図 3 に従う分離装置に対する第 1 実施形態の第 1

50

分離部 5 におけるリッジに類似している。2つの対向するリッジ間、リッジ 5 4 と搬送路 1 5 の側面の境界面との間、ならびに2つの隣接したリッジ 5 3 , 5 4 または 5 4 , 5 4 または 5 3 , 5 4 の間には、第 1 排出口 1 6 がある。図 4 ~ 図 6 に従うリッジ 5 3 , 5 4 が図 1 ~ 図 3 に従う対応リッジ 5 3 , 5 4 と異なるのは、前者が開口部 6 a , 6 b の区域に第 2 の排出口 1 7 を具備することである。第 2 排出口 1 7 は、血液中に含まれる少なくとも単独の小形粒子および / または血漿のみが通過できる形状寸法を有しており、粒子からの複合物は貯留される。第 2 排出口 1 7 は第 1 排出口 1 6 よりも小さい。第 1 排出口 1 6 は、粒子からの複合物、単独粒子および血漿のいずれも通過させる。第 2 排出口 1 7 によって空気は開口部から収集部 1 1 方向へ退避するが、液体および粒子または粒子からの複合物は開口部に進入する。

10

【 0 1 0 0 】

図 7 では、第 3 分離装置における血漿が本発明に従う方法を用いて、血液からどのようにして得られるかを示している。そのために図 7 には搬送路 1 5 の一部、つまり培養部 4 および第 1 分離部 5 が示されている。さらに液体前面 1 2 a を持つ血漿 1 2 が示されており、血漿中には単独細胞 1 3、塊状細胞 1 4 a または血球からのいわゆる連鎖状赤血球 1 4 b が浮遊している。塊状細胞 1 4 a と連鎖状赤血球 1 4 b は培養部において、図示されていない再懸濁部によって供給された物質の影響下で生成される。搬送路に沿って作用する毛細管力によって、血液は培養部 4 から第 1 分離部 5 へ搬送される。その際に塊状細胞 1 4 a、連鎖状赤血球 1 4 b または単独細胞 1 3 は、微細構造要素 5 3 および 5 4 の開口部 6 a および 6 b 内に集まる。第 2 排出口 1 7 によって、同様に開口部 6 a および 6 b に流入する血漿 1 2 は開口部から搬送方向へ再び排出される。2つの隣接した微細構造要素 5 3 および 5 4 の間ならびに微細構造要素 5 4 と搬送路 1 5 の側面の境界面との間の第 1 排出口 1 6 は、単独細胞 1 3 および、たとえば塊状細胞 1 4 a または連鎖状赤血球 1 4 b などの複合物のいずれも通過させる。凝集細胞により形成された複合物または単独細胞の完全ないしは一時的な貯留によって、血液の前側の流動面において基本的に血漿および単独細胞のみを含む区域が形成される。血漿 1 2 と単独細胞 1 3 とのこの混合物は、第 1 分離部 5 からの搬送力によって、図示されていない第 2 分離部 8 へ搬送される。

20

【 0 1 0 1 】

図 8 に示された第 1 分離部における微細構造要素に対する変形例は、第 1 分離部において単独あるいは種々の組合せにより設けることができる。微細構造要素 a は基本的に楕円形断面を持つリッジまたは柱体であり、それらは第 1 分離部 5 の下側境界面から分離装置の上部まで延びている。微細構造要素 b は、前後に 3 列に段付けされている柱体である。2つの隣接した微細構造要素の間、あるいは2つの隣接した微細構造要素 b の間には、第 1 排出口 1 6 がある。微細構造要素 c は蹄鉄状に形成されたリッジであり、隣接した蹄鉄状リッジまたは第 1 分離部 5 の側面の境界面とそれぞれ第 1 排出口 1 6 を構成する。これらのリッジは下側境界面から分離装置の上部 1 b まで延びている、あるいは蹄鉄状リッジの上側と上部 1 b との間に隙間が生じている。後者は微細構造要素 a および b ならびに微細構造要素 d にも該当する。微細構造要素 d は第 1 分離部において搬送方向に対向して延びる屈曲したリッジである。2つの隣接した屈曲リッジの間には、第 1 排出口 1 6 がある。

30

40

【 0 1 0 2 】

微細構造要素 e は、搬送路 1 5 の全幅にわたって第 1 の側面境界面から第 2 の側面境界面まで延びるリッジである。このリッジには、第 2 排出口 1 7 が含まれている。微細構造要素 e の変形例を成す微細構造要素 f は単独の蹄鉄状リッジであり、リッジ e と同様に第 2 排出口 1 7 を含んでおり、第 1 の側面境界面から第 2 の側面境界面まで延びている。微細構造要素 g は搬送方向に対して鋭角を成して設置されており、複合物を貯留する、および / または遅延させる、さらに単独の粒子を遅延させるが、液状成分についてはできるかぎり阻止せずに通過させる。

【 0 1 0 3 】

図 9 に従う本発明の分離装置の第 4 実施形態は、入口 2 および収集部 1 1 のほかに、搬

50

送路 15 を備えており、該搬送路は培養部 4、第 1 の分離部 5、第 2 の分離部 8、および第 1 分離部 5 と第 2 分離部 8 との間の分岐部 19 を含む。搬送路 15 は分岐部 19 から直角に屈曲しており、この分岐部 19 には培養部 4 および第 1 分離部 5 と一直線をなす第 2 の搬送路 18 が接続している。この第 2 搬送路 18 から、排気管路 9 が外部へ通じている。

【0104】

前記の諸例とは異なり、全分離工程中に分岐点から第 2 搬送路 18 および第 2 分離部 8 の方向への体積流が存在する。ろ過すべき液体は、第 2 分離部 8 へ平行に流れる。液体の一部は、収集部 11 へ方向に交差して引き出される。分岐部 19 での分離されるべき液体の連続流動のため、粒子は体積流とともに第 2 搬送路 18 へ流入し、第 2 分離部 8 の表面の充填が低減される。充填度は体積流に応じて変化し得る。ただし、体積流は常にレイノルズ数 100 以下の層流である。液体が毛細管力のみによって駆動される実施形態では、体積流は管路寸法および表面特性によって調整される。

10

【0105】

図 9 に従う本発明の分離装置の第 4 実施形態に極めて類似している本発明に従う第 5 実施形態が、図 10 に示されている。しかしながら、図 10 に従う第 5 実施形態では図 9 に従う第 4 実施形態とは異なり、分岐部 19 は第 1 分離部の前に配置されている。第 1 分離部 5 および第 2 分離部 8 のいずれも、分岐部 19 に平行に、また分岐部 19 から第 2 搬送路 18 への液体の搬送方向に平行に配置されている。第 2 搬送路 18 は、培養部 4 に対して直線的延長として配置されている。第 1 分離部 5 が分岐部 19 に対して平行に配置されていることによって、第 1 分離部 5 の入口区域は自動的に洗浄される。そのため、第 1 分離部 5 の入口区域はそこに形成される「ろ過ケーキ」により閉塞されない。第 1 搬送路 15 および第 2 搬送路 18 における定常的な体積流が、収集部 11 の充填完了まで実現される。

20

【0106】

図 11 に従う本発明の分離装置の第 6 実施形態は図 1 に従う実施形態に類似しているが、図 1 に従う実施形態とは異なり、搬送路 15 に再懸濁部 3 が設けられていない。第 2 分離部 8 の微細構造要素として、下側境界面に直交するスロットを持つリッジ（たとえば図 8 の微細構造要素 e または f に相当）が設けられている。この第 2 分離部 8 の後方に、収集部 11 内の液体の液状成分が集まる。収集部 11 から、排気管路 9 が収集部 11 の下側境界面を貫通している。

30

【0107】

図 12 には、本発明に従う分離装置の部分図が示されている。入口 2 には、円形面としての再懸濁部 3a が入口 2 の下側境界面に設けられる。入口 2 に充填された液体は再懸濁部 3a の物質に直接的に接触し、該物質と液体中の粒子との間の化学的または生化学的反応により遊離する、あるいは加速されて粒子から同種または異なる粒子を持つ複合物を生成する。

【0108】

図 13、図 14 および図 15 に示された本発明に従う分離装置の第 7 実施形態も入口 2、搬送路 15 および収集部からなるが、第 2 分離部および収集部は図示されていない。図 13 には、入口および第 1 分離部 5 のみが示されている。この第 1 分離部 5 は平面図において U 形状のリッジを備えており、それは第 1 分離部 5 の下側境界面から分離装置の上部 1b まで延びる。このリッジは、流体技術的に見て流動方向において前後に位置する分離装置の 2 つの区域を、互いに分離している。第 1 の区域 A はリッジの両脚部の間にあって、入口 2 と直結している。第 2 の区域 B は、平面図において U 形状のリッジを外側で囲み、かつ搬送管路 22 によって図示されていない第 2 分離部と接続された収集管路によって形成される。第 1 分離部 5 の第 1 区域には微細構造要素、たとえば搬送方向に傾斜して設置されたリッジ 53、U 形状のリッジ 54、または柱体 55 が設けられており、それらは既述の方法によって複合物の搬送を阻止し、または遅延させ、また単独粒子の搬送を遅延させる。第 1 区域 A の流動方向の端には、U 形状のリッジがその湾曲部に排出口 21 を有

40

50

する。U形状リッジの湾曲部および脚部は、第1分離部5の下側境界面から分離装置の上部1bまで一定間隔でスリットされている。これらのスリット23の幅は、液体の単独粒子および液状成分が貫流できる大きさとなっている。スリット23は、本発明の意味における第2排出口を形成する。

【0109】

図13～図15に示された本発明に従う分離装置は、下記のように機能する。液体は入口2に供給され、そこから毛細管力によって第1分離部5の先端から末端まで搬送される。その際に、個々の複合物および/または粒子は第1区域Aにおける微細構造要素53, 54, 55によって貯留される、あるいは遅延される。液状成分および単独粒子は、U形状リッジのスリット23に進入する。スリット23から第1分離部5の第2区域Bへの移行部は液状成分に対する毛細管ストップを成すため、液体はスリット23を介して第2区域Bへは搬送されない。湾曲部に設けられた排出口21は毛細管ストップとして構成されないため、該排出口21に流入する液体は阻止されずに第2区域Bに進入する。これは、たとえば刻み目などによって達成できる。液状成分が第1区域Aを完全に充填し、またU形状リッジの湾曲部の排出口21が濡れたならば、液体は排出口21を通して第2区域Bに進入し、そこを充填する。その際に液体は形状リッジの外側とスリット23とを濡らすが、それによってU形状リッジの外側の毛細管ストップが機能停止する。スリット23に滞留している液体はスリット23から流出可能であり、液体およびそれに含まれる単独粒子の第1区域Aから第2区域Bへの搬送が始まる。第2区域Bには、単独粒子を含む液状成分が集まる。第2区域Bおよび搬送管路22において作用する毛細管力のために、液状成分と単独粒子から成るこの混合物は第2の分離部へ搬送され、そこで単独粒子は既述の方法で液体から分離される。

10

20

【0110】

図13～図15に従う分離装置の変形例において、微細構造要素(スリット)を有するU形状リッジは、それが既に本発明に従う分離装置の第2分離部を形成する、またU形状リッジの外側の第2区域が本発明に従う分離装置の収集部として機能するように、構成することができる。

【0111】

図16および図17に示された装置は、図13～図15に示された装置と類似して形成されている。第1分離部はリッジ103によって完全に包囲されており、また該リッジ103を含んでいる。リッジ103は多数のスリット23によって破られており、これらのスリットは第1分離部をそれに平行に配置されて収集部として形成された管路102と接続している。スリットは、第1の分離区分から収集管路102への液体に対する毛細管ストップを形成する。ここで、スリット23は好適には収集管路102と等しい深さを有する。スリット23は、深さ1～100μm、幅1mm～500μm、および少なくとも50μmの長さを有する。排出口21は収集管路102と等しい深さを有しており、流入する液体に対する毛細管ストップとして機能しない。

30

【0112】

粒子を含む液体を充填区域へ添加した後に、分離部は毛細管力により完全に充填される。そこで、粒子および複合物は部分的に微細構造要素53および54によって貯留される。液体が排出口21を充填すると同時に、液体は収集管路102に流入し、それを入口方向へ充填する(矢印104参照)。収集管路102の断面積は収集管路100のそれよりも小さいため、排出口21を介して流入する液体は好適にはまず収集管路102を充填し、次に収集管路100を貫流する。収集管路102の充填工程中に各スリット23が濡らされるが、それによってそれらの毛細管ストップ機能が停止するため、リッジ103内に存在する実際的には静止している液体が各スリット23を経て収集管路100方向へ流動できる。その際に流動方向にある微細構造要素54内の粒子または複合物は部分的に貯留されるため、基本的に粒子の少ない溶液が収集管路102を経て第2分離部(図示なし)に続く収集管路100の方向へ流動する。

40

【0113】

50

図 18 に示された試料担体は、前記の各図に示された他の装置と同様に、請求項 30 に従う本発明の方法の実施に適している。試料担体は、入口 2 のほかに微細構造要素および収集部 11 を含む第 1 分離部 5 のみを有する。

【図面の簡単な説明】

【0114】

【図 1】本発明に従う第 1 実施形態の分離装置の下部の平面図である。

【図 2】本発明に従う第 1 実施形態の分離装置の図 1 における I I - I I 線に沿った断面図である。

【図 3】本発明に従う第 1 実施形態の分離装置の図 1 における I I I - I I I 線に沿った断面図である。

10

【図 4】本発明に従う第 2 実施形態の分離装置の下部の部分平面図である。

【図 5】本発明に従う第 2 実施形態の分離装置の図 4 における V - V 線に沿った断面図である。

【図 6】本発明に従う第 2 実施形態の分離装置の図 4 における V I - V I 線に沿った断面図である。

【図 7】本発明に従う第 3 実施形態の分離装置の分離工程中の部分図である。

【図 8】本発明に従う分離装置の第 1 分離部における微細構造要素に対する種々の実施例の図である。

【図 9】本発明に従う第 4 実施形態の分離装置の下部の平面図である。

【図 10】本発明に従う第 5 実施形態の分離装置の下部の平面図である。

20

【図 11】本発明に従う第 6 実施形態の分離装置の下部の平面図である。

【図 12】本発明に従う分離装置の入口の構造に対する変形例の図である。

【図 13】本発明に従う第 7 実施形態の分離装置の下部の平面図である。

【図 14】本発明に従う第 7 実施形態の分離装置の図 13 における X I V - X I V 線に沿った断面図である。

【図 15】本発明に従う第 7 実施形態の分離装置の図 14 における X V - X V 線に沿った断面図である。

【図 16】本発明に従う第 8 実施形態の試料担体の平面図である。

【図 17】本発明に従う第 8 実施形態の試料担体の図 16 における X V I I - X V I I 線に沿った断面図である。

30

【図 18】本発明に従う方法を実施するための簡略装置の下部および試料担体の平面図である。

【符号の説明】

【0115】

2 液体用入口

3 再懸濁部

4 培養部

5 第 1 分離部

6 a , 6 b 開口部

8 第 2 分離部

40

11 収集部

15 搬送路

16 第 1 排出口

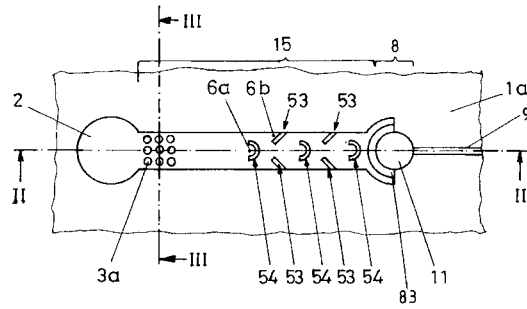
17 第 2 排出口

18 第 2 の搬送路

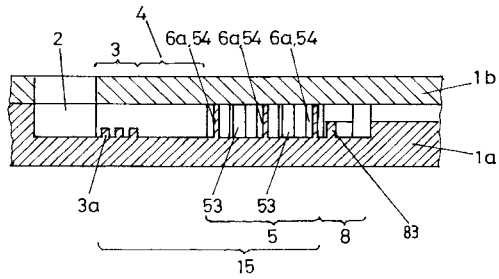
19 分岐部

53 , 83 リッジ

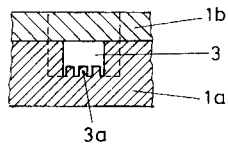
【図 1】



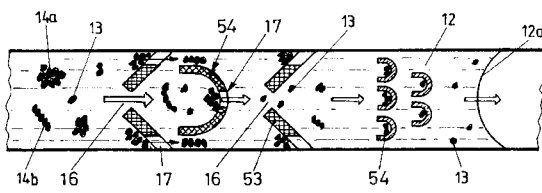
【図 2】



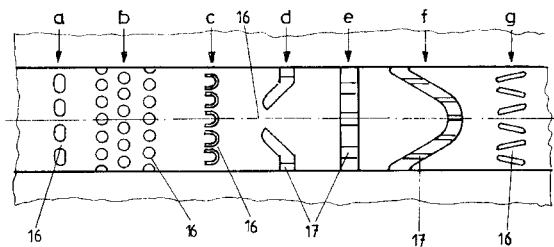
【図 3】



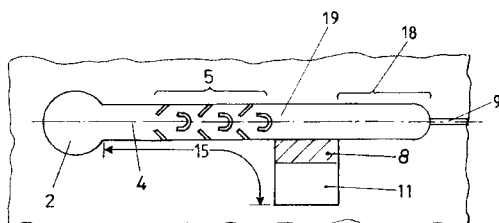
【図 7】



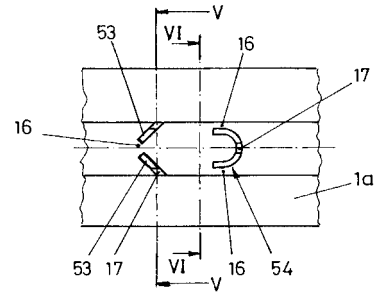
【図 8】



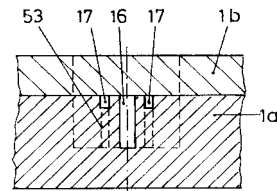
【図 9】



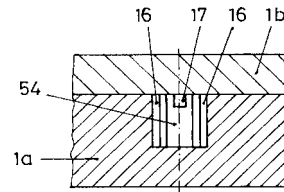
【図 4】



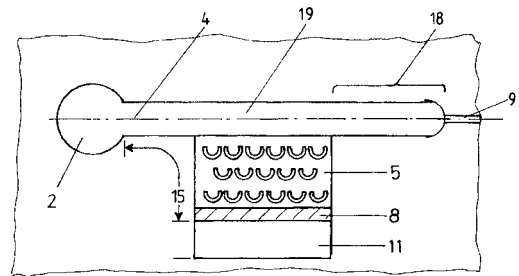
【図 5】



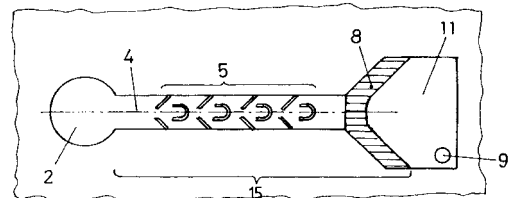
【図 6】



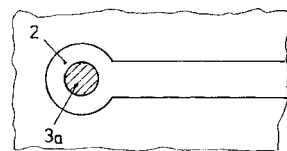
【図 10】



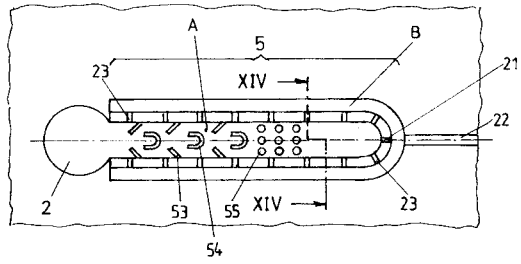
【図 11】



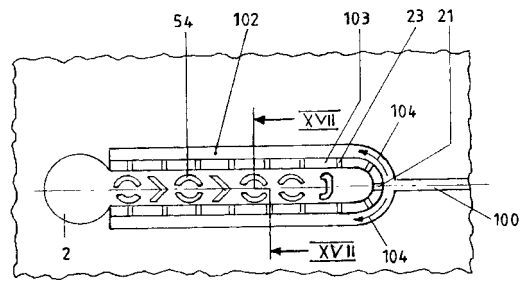
【図 12】



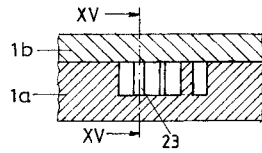
【図 13】



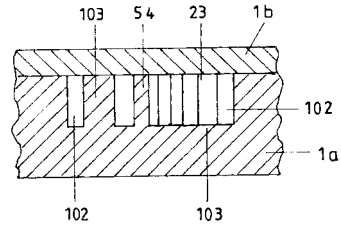
【図 16】



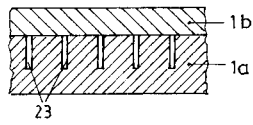
【図 14】



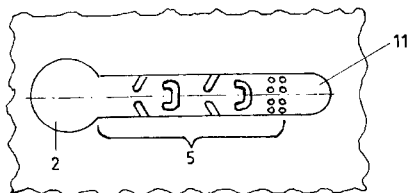
【図 17】



【図 15】



【図 18】



フロントページの続き

(72)発明者 クラウス マルクヴォルト

ドイツ国 ドルトムント ゲーテンベルク - シュトラーセ 3 5

F ターム(参考) 2G045 AA40 BA08 BA13 BB11 BB20 CA25 CB01 CB21 FA11 FB05

FB06 FB15 JA07 JA08