

(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2014-112106

(P2014-112106A)

(43) 公開日 平成26年6月19日(2014.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 1/00 (2006.01)	GO 1 N 1/00 1 O 1 L	2 G O 5 2
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 1	2 G O 5 8
GO 1 N 35/08 (2006.01)	GO 1 N 35/08 A	3 C O 8 1
B 8 1 B 1/00 (2006.01)	B 8 1 B 1/00	

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2014-39133 (P2014-39133)
 (22) 出願日 平成26年2月28日 (2014.2.28)
 (62) 分割の表示 特願2010-539004 (P2010-539004) の分割
 原出願日 平成20年12月16日 (2008.12.16)
 (31) 優先権主張番号 07123830.7
 (32) 優先日 平成19年12月20日 (2007.12.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 オランダ国 5656 アーエー アイ
 ドーフエン ハイテック キャンパス 5
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (72) 発明者 プリンス, メンノ ウェー イェー
 オランダ国, 5656 アーエー アイ
 ドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビ
 ルディング 44

最終頁に続く

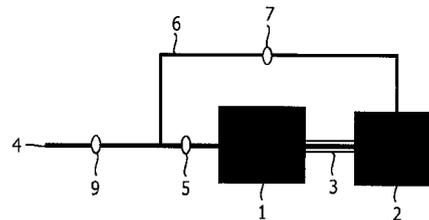
(54) 【発明の名称】 磁性粒子を有する多数区画装置

(57) 【要約】

【課題】 特殊弁のような構造を持つ新しい種類のマイクロ流体システム及び装置を、それらの使用に対応する方法と一緒に提供する。

【解決手段】 本発明は、弁状構造(3)を持つマイクロ流体装置を開示し、磁性粒子が、最小限の流体の移送でそのマイクロ流体装置を通して移送される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための方法であり：

(a) 弁状構造によって接続される少なくとも2つの区画を含む装置を提供し、該弁状構造は、前記磁性粒子の通過を磁気作動において可能にし、該弁状構造は、磁力が存在しない場合に2つの流体の混合を防ぐ、ステップ、

(b) 前記少なくとも2つの区画の第1区画を、磁性粒子を含む流体サンプルで充填するステップ、

(c) 前記磁性粒子を、前記弁状構造を交差して引きずる磁力を加え、前記少なくとも2つの区画の第1区画から第2区画まで移送するステップ、

を含む方法。

10

【請求項 2】

前記弁状構造が、前記少なくとも2つの区画を接続するキャピラリー・チャンネルの1部分である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項1に記載の方法であり、該弁状構造は、粘弾性媒体を含み、該粘弾性媒体は、気体、流体、変形可能な固体又はそれらの組み合わせから選択される、方法。

【請求項 4】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項1乃至3のいずれか1項に記載の方法であり、該弁状構造は、疎水性障壁を含み、前記磁力は、該粒子を、該疎水性障壁を交差して駆動する、方法。

20

【請求項 5】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項1又は4に記載の方法であり、該弁状構造は、変形可能な障害物を含み、前記磁力は、該変形可能な障害物を通して前記磁性粒子を駆動する、方法。

【請求項 6】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項1乃至5のいずれか1項に記載の方法であり、該方法はさらに、ステップ(b)と(c)との間に2つのステップ：

30

磁気作動によって前記弁状構造の近くに前記磁性粒子を集中させるステップ、

前記弁状構造を通して磁力での作動によって前記粒子を通過させるステップ、

を含む、方法。

【請求項 7】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項1乃至6のいずれか1項に記載の方法であり、前記第1区画は、該磁性粒子を含む前記サンプル流体によって充填され、前記第2区画はもう1つの流体で充填される、方法。

【請求項 8】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項1乃至7のいずれか1項に記載の方法であり、該磁性粒子に付着されたターゲットは、前記第1区画から前記第2区画まで該磁性粒子と共に共同移送される、方法。

40

【請求項 9】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項1乃至8のいずれか1項に記載の方法であり、前記第1区画から前記第2区画までの粒子の移送の間に、前記弁状構造は、前記粒子が、該粒子が前記第2区画に入る前に、該第1区画の共同移送された流体の基本的な部分を失う、方法。

【請求項 10】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項1乃至9に記載の方法であり、該磁性粒子の体積と前記第1区画の共同移送された流体との間の比は、0.05よりも大きい、方法。

50

【請求項 1 1】

弁状構造によって接続される少なくとも2つの区画を含む請求項 1 乃至 1 0 のいずれか1項に記載の方法を実施するための装置であり、前記弁状構造が、磁力が存在しない場合において前記2つの流体の混合を防ぐ、装置。

【請求項 1 2】

弁状構造によって接続される少なくとも2つの区画を含む、請求項 1 乃至 1 0 のいずれか1項に記載の方法を実施するための装置であり、該弁状構造は、磁力による作動において、磁性粒子の通過を可能にする、装置。

【請求項 1 3】

前記弁状構造が、粘弾性媒体を含む請求項 1 1 又は 1 2 に記載の装置であり、該粘弾性媒体は、気体、流体、変形可能な固体又はそれらの組み合わせから選択される、装置。

10

【請求項 1 4】

前記弁状構造が、少なくとも2つの疎水性障壁を含む、請求項 1 1 乃至 1 3 のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記弁状構造が、少なくとも2つの疎水性表面を含むキャピラリー・チャンネルを含む、請求項 1 4 に記載の装置。

【請求項 1 6】

前記区画が近接近している、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記弁状構造は、変形可能な障害物を含む、請求項 1 1 乃至 1 6 のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項 1 8】

請求項 1 1 乃至 1 7 のいずれか1項に記載の装置を含むシステムであり、電磁石、統合電流ワイヤ、永久磁石及び機械的に動作する永久磁石又は電磁石を含むグループから選択される磁気ソースをさらに含む、システム。

【請求項 1 9】

結合/非結合分析、サンドイッチ分析、競合分析、置換え分析及び酵素分析を含むグループから選択される生化学的分析における請求項 1 1 乃至 1 5 のいずれか1項に記載の装置の使用又は請求項 1 8 に記載のシステム。

30

【請求項 2 0】

マイクロ流体システム又は装置において、磁力が存在しない場合に2つの流体の混合を防ぎ、磁力による作動において磁性粒子の通過を可能にする、弁状構造の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、流体及び電磁ビーズを扱うための統合特殊バルブのような構造を有するマイクロ流体システム及び装置に関し、そのような装置及びシステムの使用を含む方法にも関する。

【背景技術】

40

【0 0 0 2】

磁性キャリアは、ターゲット濃度の増加及びターゲット抽出のための体外診断法において、幅広く使用されている。ターゲットは、細胞、細胞部分、たんぱく質、核酸、及びその他であってよい。ターゲットは、磁性粒子に結合し、続いてそのターゲットが浮遊している流体から分離される。その後、さらなるステップ（例えば、保存、生化学的処理、又は検出）が実行されてもよい。

【0 0 0 3】

マイクロ流体のレビューに関しては、非特許文献 1 を参考にする。現在のシステムは、一般的に、流体及び電磁ビーズをマイクロポンプ及びマイクロ弁で操作する（例えば、磁性粒子の洗浄ステップ及びバッファの置換え）ために、区別可能なプロセスの多様性に依

50

存している。ここにおける各ステップは、全体のプロセスにエラーの可能性をもたらす。これらのプロセスは、また、化学、分子生物学、医学及びその他を含む多数の区別可能な分野に頼る。従って、治療法において使用される様々なプロセスを、単一システム、最小限の費用、高い信頼性及び操作の最大限のやり易さで統合することが望ましい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】N.Pamme「Magnetism and Microfluidics」Lab Chip, 2006,6,24-38

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本発明は、特殊弁のような構造を持つ新しい種類のマイクロ流体システム及び装置を、それらの使用に対応する方法と一緒に提供する。これらのシステム及び装置は、マイクロ・スケールの統合、検出、治療法など、様々な技術的適用において使用することができる。磁性粒子に対する弁機能が備えられており、その弁機能は、マイクロ流体装置においてサイドチャンネルを持っている。それは、費用を低く抑え、カートリッジのプロセスを簡単にする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明による装置は、磁性キャリアが、最小限の流体の輸送で異なる区画間において輸送される多数区画装置である。周囲の環境から磁性キャリアを分離するために、該装置のチャンネルは、磁性粒子の通過を可能にするが、流体の通過を妨げる特別の障壁材料ではめ合わされてもよい。これは、可塑性材料及び/又は疎水性成分又はその弁状構造の改良によって成し遂げてよい。本発明の1つの実施形態による装置及びシステムにおいて、磁性粒子は、磁気作動によって弁状構造の境目に集中し、その粒子に加えられた磁力によってその弁状構造の中を通して引っ張られる。弁状構造は、粒子及び流体の分離を拡大するために連続的に取り付けてもよい。

20

【0007】

本発明による装置は、多数区画装置であってもよい。さらに、磁性粒子が異なる区画間を、本発明に従って最小限の流体輸送で輸送される多数区画装置において実施されるマイクロ流体システムは、流体が1つ又はそれ以上の区画に、本発明に従って弁状構造を持つ又は持たない粒子の輸送とは独立して供給されるように考慮されてもよい。従って、流体は、本発明に従って、弁状構造ではめ合わされている又ははめ合わされていないもう1つのチャンネルを通して供給されてもよく、マイクロ流体システムにおいて一般的に使用される弁及びチャンネルをさらに含んでもよい。

30

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】区画1、区画2、障壁チャンネル3、流体入口4、前処理ユニット5(例えば、試薬が流体に加えられる箇所)、平行チャンネル6、前処理ユニット7(例えば、細胞がフィルタリングされ、さらに試薬が加えられてもよい箇所)、及び共通前処理ユニット9を有する装置のスケッチである。区画2は、チャンネル6および前処理ユニット7を通して充填される。

40

【図2】仮想チャンネル及び区画を有する平面マイクロ流体装置の図である。流体の流れは、両方のガラス基板の局地的親水性によって形成される仮想チャンネルを通して観測される。仮想区画1は、電磁ビーズ(この実験において粒子の位置が容易にモニターされるように、その流体を茶色で着色する)の浮遊で充填され、仮想区画2は、水で充填される。2つの区画は、疎水性障壁で分離される。

【図3】電磁ビーズが第1区画から第2区画まで磁力によって輸送される平面マイクロ流体装置の図である。写真は、第2区画の内部の磁性粒子の存在を示す。

【図4】洗浄領域を含む物理チャンネルを持たない平面マイクロ流体装置の概略図である

50

。矢印は、チャンネルの一部分を表わし、溶媒はそのチャンネルに導入されるか、又はそのチャンネルから除去されてもよい。仮想チャンネル及び洗浄領域は、両方のガラス基板の局地的な親水性化によって形成される。1つの仮想チャンネル(1)は、流体において分散された磁性粒子で充填され、他のチャンネル(3)及び洗浄領域(1)は、洗浄流体で充填される。電磁ビーズは、1つのチャンネルから、連続的に取り付けられた弁状構造に引きずられ(この場合疎水性障壁)、洗浄領域の中を通り、次のチャンネルの中へ入る；共同で移動する溶媒は、各洗浄領域(2)において薄められる。

【図5】(a)弁状構造無し及び(b)弁状構造有り、統合核酸テストをするためのマイクロ流体装置の概略図である。両方の装置(a)及び(b)は：サンプル注入口及びサンプル出口又は換気口(出る)を持ち、核酸を含む細胞状物質を含むサンプルが導入される区画(1)；細胞溶解が起こり、核酸が解放される区画(2)；例えばPCRによって核酸が増幅される区画(3)；核酸が、例えば抗体拘束によって検出される区画(4)；を含む。装置(b)は、さらに、本発明に従って弁状構造(破線によって表わされる)を含み、それによって区画は分離される。区画(2)及び(3)は、さらに電磁ビーズが使用前及び使用後に保存され得るサブ区画を含む。異なるサブ区画の入口における弁状構造の存在は、本発明においては任意であることに注意されたい。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の1つの実施形態において、弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための方法が提供され：

(a)弁状構造によって接続される少なくとも2つの区画を含む装置を提供するステップであり、その弁状構造が、磁気作動において前記磁性粒子の通過を可能にし、その弁状構造は、磁力が存在しない場合において2つの流体の混合を防ぐ、ステップ、
(b)磁性粒子を含む流体サンプルで少なくとも2つの区画の一番目を充填するステップ、
(c)該磁性粒子を、該弁状構造を交差して、該少なくとも2つの区画の1番目から第2区画まで引きずる磁力を加えるステップ、
を含む。

【0010】

好ましい実施形態において、弁状構造は、粘弾性媒体を含み、その粘弾性媒体は、気体、流体、変形可能な固体又はそれらの組み合わせから選択される。

【0011】

もう1つの好ましい実施形態において、その弁状構造は、疎水性障壁を含み、磁力は、その疎水性障壁を交差してその粒子を駆動する。

【0012】

図2及び3は、本発明に従って疎水性障壁を有する平面装置を示す。図2は、区画1において位置している磁性粒子(流体に茶色の着色を与える)の浮遊を示し、区画2は、水で充填されている。図3において、磁性粒子は、疎水性障壁を交差して区画2の中へ駆動され、区画1からのごく少量の流体のみが、磁性粒子とともに輸送されている。

【0013】

もう1つの好ましい実施形態において、弁状構造は、変形可能な障害物を含み、磁力は、粒子を変形可能な材料を通して駆動する。

【0014】

さらにもう1つの好ましい実施形態において、該方法はさらに、ステップ(b)とステップ(c)との間に：

磁気作動によって弁状構造の近くに磁性粒子を集中させるステップ、
磁力での作動によって粒子を、弁状構造を通して通過させるステップ、
を含む。

【0015】

さらにもう1つの好ましい実施形態において、第1区画は磁性粒子を含むサンプル流体によって充填され、第2区画は、もう1つの流体によって充填される。

【0016】

本発明による方法のさらにもう1つの好ましい実施形態において、第1区画における流体及び第2区画及び/又は追加の区画における流体が、少なくとも部分的には同じソースを根源とする。

【0017】

本発明のさらに好ましい実施形態において、第1区画における流体及び第2区画及び/又は追加の区画における流体は、少なくとも部分的に同じソースを根源とし、該ソースは、生体サンプルである。

【0018】

少なくとも部分的に同じソースを根源とする第1区画における流体及び第2区画及び/又は追加の区画における流体は、本発明による方法のステップ(a)から(c)の前に：

流体サンプルがパートI及びパートIIに分割されるステップ、
磁性粒子を分割された流体サンプルのパートIへ追加し、その供給された装置の少なくとも2つの区画の第1区画へ輸送するステップ、
分割された流体サンプルのパートIIの前処理を実施するステップ、及び
分割された流体サンプルのパートIIを供給された装置の前記第2区画に輸送するステップ、
を含む方法から得られる。

10

【0019】

上記で概説されたこれらの追加のステップは、また、本発明による弁状構造を有さない装置を使用した方法において実施されてもよい。

20

【0020】

さらに好ましい実施形態において、第1区画から第2区画までの粒子の輸送の間に、弁状構造は、粒子が第2区画に入る前に第1区画の共同輸送される流体の主要部分を失う原因となる。

【0021】

もう1つのさらに好ましい実施形態において、10%未満、好ましくは5%未満、さらに好ましくは1%、よりさらに好ましくは0.1%未満である第1区画に含まれる流体が、第2区画へ磁性粒子と一緒に輸送されるのがよい。

【0022】

さらにもう1つのより好ましい実施形態において、磁性粒子の体積と第1区画の共同輸送された流体の体積との間の比は、0.05よりも大きく、さらに好ましくは0.1よりも大きく、特に0.2が好ましく、最も好ましくは1よりも大きいのがよい。

30

【0023】

本発明のもう1つの実施形態は、本発明による方法を実施するための装置であり、弁状構造によって接続された少なくとも2つの区画を含み、その弁状構造は、磁力が存在しない場合における2つの流体の混合を防ぐ。

【0024】

本発明の好ましい実施形態は、本発明による方法を実施するための装置であり、弁状構造によって接続された少なくとも2つの区画を含み、その弁状構造は、磁力による作動において磁性粒子の通過を可能にする。

40

【0025】

好ましい実施形態において、その弁状構造は、粘弾性媒体を含み、その粘弾性媒体は、気体、流体、変形可能な固体又はそれらの組み合わせから選択される。

【0026】

好ましい実施形態において、その弁状構造は、疎水性障壁を含む。

【0027】

好ましい実施形態において、その弁状構造は、少なくとも2つの疎水性表面を有する毛管チャンネルを含む。

【0028】

50

さらに好ましい実施形態において、疎水性障壁によって分離されている区画は、近接近している。本発明の背景において、「近接近」は、10mm未満、好ましくは0.05 3mmまで、さらに好ましくは0.5 3mmの長さを持つ疎水性障壁によって分離されているものとして定義される。どの理論による束縛も考慮しない場合、第1流体における磁性粒子が一体として集められ、第2流体に接触するときに、液体接続（流体ネック（fluid neck）として呼ばれる）が2つの流体の間に現れることをこの範囲のウィンドウが促進すると考えられる。意外にも、その液体接続は、2つの流体の間における最小限の交差汚染を生成し、それはおそらく(i)磁性粒子体がチャンネルの内部でプラグとして位置している、及び(ii)流体接続が、非常に速くピンチオフ（pinch-off）するように見える、ことが理由である。ピンチオフは、液体接続が破壊し、弁領域からチャンバーの中へ撤退する現象を呼ぶ。ピンチオフは、好ましくは、第1流体の第2流体への繰越を最小限にするために、通過のすぐ後に起こる。それにもかかわらずピンチオフは、弁を交差した粒子の高い輸送収率を可能にするために、過度に速く起こるべきではない。

10

20

30

40

50

【0029】

磁性粒子の実際の移送は：(1)磁気作動による磁性粒子の、弁状構造の近くの領域における収集及び集中のステップ；(2)磁性粒子が、弁状構造の障壁領域の中へ引っ張られるステップ；の2つのステップを有する。ステップ(1)において、流体チャンバーの形状は、磁性粒子が集められ、磁気作動によって凝集される、弁状構造に近い位置において、曲率半径を持つ凸面であるのが好ましい。その曲率半径は、磁性粒子の集合及び集中を促進し、流体メニスカス上に高圧を及ぼす集中的な磁性粒子体を生成する。好ましくは、粒子が集められ凝集される流体チャンバー領域の曲面の直径は、磁性粒子体が円盤状である場合は、その磁性粒子体の直径に等しいか、又はそれよりも小さい。

【0030】

もう1つの好ましい実施形態において、弁状構造は、変形可能な障害物を含む。

【0031】

さらに好ましい実施形態において、粘弾性物質が変形可能な障害物を形成し、その粘弾性物質は、オイル、ゲル、又は変形可能なポリマー又はそれらの組み合わせを含むグループから選択される。

【0032】

本発明のもう1つの実施形態は、本発明による装置を含むシステムであり、さらに磁力を含む。

【0033】

さらに好ましい実施形態において、磁力は、電磁石、統合電流ワイヤ、永久磁石及び機械的に動作する永久磁石又は電磁石を含むグループから選択されてもよい。

【0034】

本発明のもう1つの実施形態は、本発明による装置及びさらに検出ユニットを含むシステムである。

【0035】

本発明のもう1つの実施形態は、本発明による装置の使用であり、あるいは生体ターゲットを検出するための本発明によるシステムである。

【0036】

本発明のもう1つの好ましい実施形態は、センサー多数化、ラベル多数化及び区画多数化のグループから選択される方法における本発明による装置の使用又は本発明によるシステムである。

【0037】

さらなる実施形態において、第1区画は、可能性としてフィルタリングなどの前処理の後にサンプル流体によって充填され、第2区画は、別の貯留層からの流体によって充填される。第2区画は、例えば、バッファ流体によって充填され、そのバッファ流体は、カートリッジの内部又はカートリッジの外部から供給される。また、第1区画及び第2区画は、サンプル流体によって充填されるが、異なった前処理の後に充填される。

【0038】

これは、図1においてスケッチされている。区画1は、前処理5の後に流体で充填される。区画2は、前処理7の後に同じ流体で充填される。このマイクロ流体装置は、本発明による1つ又はそれ以上の弁状構造を含んでも含まなくてもよく、また、マイクロ流体システムにおいて一般的に使用される他の弁を含んでも含まなくてもよい。

【0039】

本発明による方法、装置又はシステムの特に好ましい実施形態において、弁状構造が装置内に安定して配置されている。

【0040】

本発明による方法、装置又はシステムのもう1つの好ましい実施形態において、多数弁状構造が少なくとも2つの区画の間に連続して取り付けられている。この方法では、マイクロ流体装置又はシステムは、例えば、洗浄流体とともに個別に供給される追加の洗浄領域が備えられている。各洗浄領域は、従って、第1チャンネル又はチャンバーから第2チャンネル又はチャンバーへ共同移動する/あふれ出す溶媒の量をさらに制限する役割を果たす。

10

【0041】

本発明のさらなる実施形態は、マイクロ流体システム又は装置において磁力が存在しない場合に2つの流体の混合を防ぎ、磁力による作動で磁性粒子の通過を可能にする弁状構造の使用である。

【0042】

以下の定義が、本発明による装置、方法及びシステムに対して適用可能である。

20

【0043】

ここで述べられる弁状構造は、磁力の存在しない場合、流体が通り抜けることは出来ないが、本発明に従って磁性粒子が磁力によってその中を駆動されることが可能である空間である。その弁状構造の弁機能は、それに含まれる粘弾性媒体によって影響され、粘弾性媒体は、気体、流体、変形可能な固体又はそれらの組み合わせから選択される。その粘弾性媒体が気体又は流体である場合、その弁状構造は、該気体又は流体の位置を定める追加の材料又は特徴（例えば、該装置における機械的固定構造などの気体/流体もしくは流体/流体のインターフェースを実質的に固定する機械的構造又は領域、及び/又は表面エネルギーの推移）を有する。その弁状構造は、また、変形可能な粘弾性の流れ障害として働く変形可能な固体を含む。

30

【0044】

磁性粒子の実際の移送は：(1)弁状構造に近い領域において磁気作動によって磁性粒子を集合又は集中させるステップ；(2)磁性粒子が、最初に粘弾性物質によって占められている空間の中へ、その粒子に加えられた磁力によって引っ張られるステップ；の2つで構成される。磁性粒子が最初に拡散された流体はそこに残り、その磁性粒子の抽出、分離又は浄化の一種をもたらす。物理的実体の結果として、流体のある一定の量が、磁性粒子と一緒に弁状構造の中を通過して移送されることは、当然のことながら不可能である。しかし、弁のチャンネル/区画の形状の注意深い設計によって、そのような共同移送は最小限に抑えられる。

40

【0045】

本発明による弁状構造に対する粘弾性物質は、例えば、高密度（例えば、流体又は固体）から軽量（例えば空気）なものから選択され、弾性（例えば、PDMAなどのプラスチック）から非弾性及び粘性（例えば、ゲル又は疎水性オイル）のものから選択されてもよい。上記の物質に類似した物理化学的及び機械的特性を持つ物質は、また、本発明において粘弾性物質として使用されてもよい。

【0046】

オイル又はもう1つの液体の場合、メニスカス固定が、粘弾性物質を含む弁状構造が安定して装置内に配置されていることを確認するために使用されてもよい。メニスカス固定は、たとえば、直角表面（例えば端）の方向付けが変化する機械的構造など、気体/流体

50

又は流体 / 流体インターフェースの接触ラインを実質的に固定する領域及び / 又は表面エネルギーの推移（例えば高い表面エネルギーから低い表面エネルギーへ、親水性から疎水性へ）によって影響を受ける。

【0047】

本発明に関するチャンネル又は区画は、本発明による装置、システム又は方法に使用される流体が、ある一定の領域に拘束されている空間である。そのようなチャンネル又は区画の形状は、例えば、サンプルがさらなる処理のために集められる円形又は長方形の領域及び上記の領域を接続する線形チャンネルなど、如何なる適切な形状を適合してもよい。それらのチャンネルは、エッチング、製粉、成形、印刷及びその様な当業者によってよく知られている方法で基板材料に移植してよい。

10

【0048】

その代わりに、チャンネルは、「仮想チャンネル」又は「仮想区画」の形で存在してもよい。そのような仮想チャンネルは、流体がチャンネル内に根本的に拘束されたままになるように、基板の周辺表面とは異なる表面特性を持つ領域を含む。例えば、そのような仮想チャンネルは、オクタデシル・トリクロロシラン又は他のシラン又は炭化水素の疎水性の層で機能化されるガラス表面から生成され、部分的にフッ素化又はペルフルオル化されてもよい。これらの層は、次に、仮想チャンネルを得るために、例えばマスクでエッチングしてもよい。仮想チャンネルは、エレクトロウエットング (electro-wetting) 技術での組み合わせに理想的に適している。仮想チャンネル技術のさらなる利点は、本発明による装置の低費用での生成プロセスを得るために、大きい領域の処理及びそれに続くダイシング (dicing) に対して効力があることである。

20

【0049】

本発明による装置又はシステムの生成のための基板材料の選択は、特に限定されない。しかし、そのような基板材料は、本発明に従って、適用において使用される条件下で機能を果たさなければいけない。そのような基板材料の例に、有機及び無機材料、ガラス、セラミックス、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、PETなどのプラスチックなどの化学的及び生物学的に安定した材料がある。その基板は、光学的特性（例えば、光学的読み出しのためのウィンドウ）、磁気特性（例えば、磁性粒子の作動を拡大する材料）、電気的特性（例えば、感知、作動及び / 又は制御のための電流ワイヤ）、熱的特性（例えば、熱制御）、機械的特性（例えば、カートリッジ安定性）、識別特性などの、追加の特性及び物質を含んでもよい。

30

【0050】

ターゲットになり得る共同移送される材料及び / 又はさらなる材料（例えば、レポーター・グループ）が、共有結合、ファンデルワールス相互作用、イオン相互作用、疎水性相互作用、水素結合、鎖体形成などの化学的又は物理的手段によって磁性粒子に付着されてもよい。共有結合に対する化学リンカーは、核酸、ペプチド、炭水化物、炭化水素、PEG などがあるが、それらに限らない。それらは、アミド結合、ジチオール結合、エステル結合又はクリック化学などの様々な化学的戦略で付着されてもよい。生体分子付着戦略の例に、抗体、たんぱく質 たんぱく質相互作用、たんぱく質 核酸相互作用、分子間及び / 又は細胞部分間及び / 又は細胞間での相互作用があるが、それらに限らない。望まれる抽出の種類に依存し、表面化学及び表面に拘束された生化学的部分が、ターゲット又はターゲットの網の磁性粒子への非特異結合及び特異結合に対して選択されてもよい。当業者は、ターゲットに適切であるこれらのよく知られた方法の1つを選択できるであろう。特異的生体分子付着法の例は、例えばPCRによって得られた核酸を、相補的なオリゴヌクレオチドでのハイブリダイゼーションによって磁性粒子に結合させることである。これらのオリゴヌクレオチドは、増幅された核酸だけが捕獲されるように、PCRプライマ (primer) 上に見つかる特異的配列に相補的であってもよい。

40

【0051】

このターゲットは、磁性粒子に付着するのに適切な如何なる化学的又は生物学的構成要素であってもよい。従って、そのターゲットは、小さい有機分子、ドラッグ、ホルモン

50

、ポリペプチド、たんぱく質、抗体、ポリ核酸、炭水化物又は化学試薬などの分子であってよい。ターゲットは、また、微生物、例えば、血液細胞、組織細胞またはがん細胞などの動物細胞又はヒトの細胞、植物細胞、細菌性細胞、真菌細胞、ウイルス又は細菌性細胞壁の破片などの上記の破片又は部分、ウイルス性粒子、ウイルスカプシドの破片及び類似物などのさらに大きい生物学的構成要素であってもよい。

【0052】

サンプル又はサンプル流体は、ターゲットを含む流体を特定し、後者は、ここでさらに討論される。そのサンプル又はサンプル流体は、本発明に従ってそのまま使用されてもよく、あるいは、以前のサンプルから得られ、任意に前処理されていてもよい。それに応じて、サンプルが、当業者によってよく知られた方法によって、本発明に従って使用の前又は使用の間に、そのサンプルの1つ又はそれ以上の部分の中に分けられる場合、それから生じる流体は、それらが同じ材料を元の流体又はその部分として含むか否かに関わらず、さらにサンプル又はサンプル流体として呼ばれる。

10

【0053】

前処理技術は当業者に知られており、特定の技術に限定されない。前処理技術の例は、例えば、加熱、溶解、分別（例えば、遠心分離、ろ過、デカンテーション、クロマトグラフィ法など）、凝集、生物学的及び/又は化学的試薬での改良を含む。

【0054】

サンプル流体は、例えば細胞などの、溶解、可溶化、又は拡散された固体又は固体状微粒子を含んでもよい。

20

【0055】

上記のサンプル又はサンプル流体は、特に限定されない様々なソースから得られてもよい。そのようなソースの例に、好ましくは患者から得られるサンプル、さらに好ましくはポイント・オブ・ケアのサンプルでもよい生物学的根源のサンプル、食物、工業用、診療用、及び環境テストからのサンプルがあるが、それらに限定されない。

【0056】

本発明に使用できる生物学的根源のサンプルは特に限定されていない。そのようなサンプルのソースに関する可能な例のいくつかに、血液又はリンパ液などの体液、唾、唾液、排せつ物、排出物、汗、皮膚分泌物、均質化組織サンプル、環境的サンプルなどのラボ環境又は自然の根源から得られる細菌性サンプルがある。生物学的根源のサンプルは、また、体外プロセスから得られたサンプル及び体内プロセスにおいて、変化した（例えば、変異、官能化されたなど）生物学的物質も含む。そのようなプロセスの例に、核酸増幅、前処理された又は未処理の細胞溶解物、たんぱく質浄化、たんぱく質の化学的及び/又は生物学的官能基化（例えば、リン酸化反応、グリコシル化など）、FPLCなどの浄化法、PAGE、超遠心分離法、キャピラリー電気泳動法などがあるが、それらに限定されない。

30

【0057】

本発明による方法、システム又は装置において使用される磁性粒子（MP's）は、ターゲットに対するキャリアとして使用されてもよい。検出前に裂かれるか、あるいはMPに付着されたままのターゲットの検出は、当業者によって知られた標準方法で実施してよい。代替として、レポーター分子がさらにMPに付着されてもよく、それは選択的に処理されるか又は裂かれてもよく、そうすることによってサンプルはMPに付着したままである。又は、レポーター分子は、MPに付着したままである間に検出され、それは、当業者によって知られた標準方法による検出に使用されてもよい。

40

【0058】

検出は、磁性粒子それら自身の特性、ターゲット又は上記の付着手段によって粒子もしくはターゲットに付着されたレポーターのグループに基づく。例えば、検出技術は、比色分析、ルミネッセンス測定、蛍光測定、時間分解蛍光測定、光熱干渉コントラスト、レーリ散乱、ラマン散乱、表面プラズモン共鳴、質量変化（例えばMALDIによる）、水晶振動子マイクロバランス、カンチレバー、差分パルスボルタンメトリー、非線形発生周波数分光法による化学的地図製作法、光学的変化、抵抗、キャパシタンス、異方性、屈折率及

50

びノ又はナノ粒子の集計、可視光、IR又はUV光などの電磁放射線のトランスミッション、屈折又は吸収、NMR、ESRなどに基づくが、それらに限定されない。検出は、磁性粒子又はそれに付着している又はそこから放出されるターゲットの存在を直接測定方法に基づく。検出はまた、1つ又はそれ以上のFRET、ELISA、PCR、リアルタイムPCR、ファイブリダイゼーションに基づく方法などの、第2レポーター分子の蓄積、放出又は改良に頼る間接的な方法に基づいてもよい。例えば、PCRによって得られた核酸の検出は、レポーターグループでラベル付けされたPCRプライマ又はdNTPに基づいてもよく、そうすることによって増幅した核酸だけが検出される。

【0059】

改良された磁性粒子の具体例に：ストレプトMP：磁性粒子は、他の物質に結合するために生物活性のある層でコーティングされてもよい。例えば、磁性粒子は、ビオチン又はビオチンでタグ付けされた生物的部分に特異結合するために、ストレプトタビジンでコーティングされてもよい。免疫MP：磁性粒子は、他の物質に結合するために生物活性のある層でコーティングされてもよい。例えば、磁性粒子は、抗原又は抗原でタグ付けされた生物的部分に特異結合するために、抗原でコーティングされてもよい。オリゴFITC：タグ付けされたプライマは、生産物の中にタグを形成するために増幅の間に使用されてもよい。例えば、FITCタグは、オリゴ核の増幅産物の中に形成することができ、それは、抗FITC抗体を使用した処理及び検出をさらに促進する。改良された粒子は、上記の例に決して限定されないことに注意されたい。

【0060】

その代わりに、磁性粒子それら自身は、また、検出の目的にも使用されてもよい。この場合、粒子を検出するためのセンサーは、磁性粒子の存在を、センサー表面上で又はその近くで検出するために適切な如何なるセンサーであってもよい。検出は、例えば、磁気法（例えば、磁気抵抗、ホール、コイル）、光学的方法（例えば、イメージング、蛍光、化学発光、吸収、散乱、エバネセント場技術、表面プラズモン共鳴、ラマン分光など）、音波検出（例えば、表面音波、バルク超音波、カンチレバー、水晶子振動など）、電気的検出（例えば、伝導、インピーダンス、電流測定、酸化還元サイクル）、及びそれらの組み合わせなどを通して粒子の如何なる特性に基づいた方法でよい。上記の方法のいくつかにおける使用に対して、磁性粒子は、例えば蛍光染料などのさらなる機能エンティティが備えられなければならない。そのような改良された粒子は、商業化が可能であり、あるいはいくつかの場合では、粒子は本発明における使用の前に改良されなければならない。当業者は、望ましい検出方法に適切である必要な改良はどのように選択するかを知っていなければならない。

【0061】

本発明による方法、システム又は装置において使用される磁性粒子は、3nmと10,000nmとの間の範囲、好ましくは10nmと5,000nmとの間の範囲、さらに好ましくは50nmと3,000nmとの間の範囲に及ぶ寸法を持つ。

【0062】

電磁石は、また、本発明による方法、装置又はシステムにおいて使用されるように、多極電磁石であってもよい。その多極電磁石コイルを通る電流は、線形位相ステップモーターが複数の弁状構造の各々の上を長距離に渡ってビーズを引きずるために導入されるような方法において、制御される。この方法では、読み出し装置において、機械的に動作する部分は全く必要でない。理想的には、段階的な弁状構造の形状は、多極電磁石の形状に同期化させる。

【0063】

ここで述べる検出方法による検出は、バイオセンサー表面に関してセンサー要素を走査することで又はそれ無しで起こり得る。測定データは、終点測定として得られてもよく、動力的又は断続的に記録信号によって得られてもよい。

【0064】

検出のためのターゲット又はラベルは、感知方法によって直接的に検出される。その代

10

20

30

40

50

わりに、粒子、ターゲット又はラベルは、検出前にさらに処理されてもよい。さらなる処理の例は、検出を促進するために、対象の物質が加えられること、あるいはそのターゲット又はラベルの（生）化学的又は物理的特性が改良されることである。

【0065】

本発明による装置、システム又は方法は、弁状構造によって分離される少なくとも2つの区画を有する。それにもかかわらず、本発明による装置、システム又は方法は、2つより多くの区画を有してもよく、それらは、直列又は並列の区画配置を得るためにチャンネルによって接続され、それによって少なくとも2つの区別可能な領域は、弁状構造による分離によって定められる。しかし、全ての区画が弁状構造によって隣り合う区画の各々から分離される必要は無い（例えば、区画2及び3からサブ区画を分離する弁状構造は、任意的である図5bに比較する）。

10

【0066】

好ましい実施形態において、弁状構造によって分離される区画は、近接近している。2つのチャンパーの近接近の1つの利点は、磁性粒子が疎水性弁を交差して効率的に移送されることである。その効率的な移送は、(i)交差する必要がある短い流体間の距離、及び(ii)磁性粒子体の前面が第2流体に接触するとき放出される界面エネルギー、に起因すると考えられる。その磁性粒子体の第2流体との接触は、その磁性粒子体の前でメニスカスが消える原因となる。その結果として、磁性粒子は、効率的に第2流体の中へ移動する。

20

【0067】

1つの実施形態における弁状構造は、疎水性障壁を有する。この障壁は、好ましくは、少なくとも2つの表面が根本的に疎水性であるチャンネルにおいて統合されるのがよい。2つの反対の位置に配置された表面が疎水性であるのが最も好ましい。別の表面を識別するのが難しい円形チャンネルの場合、チャンネル表面の少なくとも50%が疎水性であるのが好ましく、チャンネル表面の2つの反対の象限が疎水性であるのがよい。驚くことに、少なくとも2つの表面が疎水性であるチャンネルは、1つの表面が疎水性でもう1つの表面が親水性であるチャンネルよりも、粒子の移送においてかなり良い性能が見られた。特に、ピンチオフのバランスは、これらのチャンネルにおいて改善された。特に、流体のメニスカスは、磁性粒子体の後方の周りできつく閉じると思われる。ピンチオフは、磁性粒子体が第2流体に合併するとすぐに起こる。その磁性粒子体の後方の周りのメニスカスの堅い閉鎖は、第1流体の第2流体への非常に少ない繰り越しを確実なものにすると考えられる。この融合によって導かれるピンチオフは、2つの重要な特性を組み合わせる：(i)磁性粒子の第2流体への移送は、磁性粒子体の前方に関連する界面エネルギーが放出されるため、合併において拡大する、及び(ii)メニスカスは、磁性粒子体の後ろで強くピンチオフし、それは、交差汚染を低減する。

30

【0068】

区画には、磁性粒子をサンプルに追加するため又は磁性粒子をサンプルから取り除くために、磁性粒子が保存される追加のサブ区画が個別に備えられてもよい。さらに、その区画には、特定のさらなる特徴が個別に備えられてもよい。それは、例えば、ELISAタイプの分析を可能にするために抗体で修正される表面、核酸に対してはアレイの形における捕捉分子で修正される表面などである。また、区画は、その区画における（生）化学的プロセスを促進するために、ドライ又は濡れた形における区画に固有の試薬の追加のための特徴を有してもよい。さらに、装置又はシステムは、ここで説明された検出又は処理における使用に適合する材料を全体的又は部分的に含んでもよい。従って、そのような材料は、例えば、耐熱（例えばPCRに対する）又は半透明（例えば、分光に対する）であっててもよい。

40

【0069】

本発明による方法、システム又は装置において、別々に使用される磁性粒子の1つ又はそれ以上のタイプが使用されてもよく、それらは、それらが含む材料において異なってもよく、及び/又はここで述べられる関連するターゲット及び検出及び処理技術と互換性が

50

あるように、表面分子で別々に改良されてもよい。

【0070】

ここで述べた前処理、検出及び処理技術（例えば、PCR、ELISA、FRET、分光法及びここで述べる更なる方法）において、パuffァ、溶媒、添加物及び試薬などのさらなる要素が使用されてもよく、それらは、これらの技術とともに定期的に使用されてもよく、当業者には知られている。

【0071】

本発明による装置、システム又は方法は、例えば、結合／非結合分析、サンドイッチ分析、競合アッセイ、置換え分析、酵素アッセイなどの数々の生化学的分析のタイプに使用されてもよい。本発明によるシステム又は装置は、分子生物学的ターゲットを検出することができ、分子ターゲットは、例えば、細胞、ウイルス、又は細胞又はウイルスの部分、組織抽出物など、より大きい部分の集中及び／又は存在をしばしば決定するということに留意されたい。

【0072】

本発明による方法、システム又は装置は、センサー多数化（すなわち、異なるセンサー及びセンサー表面の併用）、ラベル多数化（すなわち、異なるタイプのラベルの併用）及び区画多数化（すなわち、異なる反応区画の併用）に適している。

【0073】

本発明によるシステム又は装置は、速い、ロバストな、且つ容易に使用できるポイント・オブ・ケア・バイオセンサーとして使用することができる。本発明によるシステム又は装置は、磁性粒子の操作のための1つ又はそれ以上の磁場発生手段及び／又は1つ又はそれ以上の検出手段を含む、コンパクトな読み出し機器と一緒に使用される使い捨て用品の形であってもよい。操作及び／又は検出のための手段も、外部の力によって備えられてもよい。また、本発明の装置、方法及びシステムは、自動化された高スループット・テストにおいて使用されてもよい。この場合、反応区画を持つ装置は、自動化された機器の中に適合する形を持つべきである（例えば、ウェルプレート装置又はキュベット装置に似た形）。本発明による装置又はシステムは、従って、必要な（パuffァ）試薬及び磁性粒子がドライ及び／又は濡れた形式で組み合わせられる、すぐに使用できるキットに似たシステムの形として提供される。

【0074】

分析的適用とは離れて、本発明による方法、システム及び装置は、合成の目的のラボ・オン・チップ・システム又はプロセス・オン・チップ・システムにおいて使用されてもよい。分子及び反応のタイプは、分子の反応グループ及び反応条件がラボ・オン・チップ又はプロセス・オン・チップのシステムに適している限り、特に限定されない。当業者は、どの条件がラボ・オン・チップ又はプロセス・オン・チップの装置と互換性があるかを決定することができ、特に、本発明に従って反応グループと弁状構造との間に反応が起こらないような方法で、本発明の弁状構造が互換性があるかを決定することができる。そのような合成の例のいくつかは、ポリヌクレオチド合成、ポリペプチド合成、ライゲーション化学、クリック化学、又は他のラボ・オン・チップ又はプロセス・オン・チップの装置において一般的に実行される化学的改良がある。

【0075】

さらなる適用は、DNA分析（例えば、PCR及び高スループット・シーケンシングによる）、病気のポイント・オブ・ケア診断、プロテオミクス、血液細胞分離実験、生化学的分析、遺伝学的分析、ドラッグ・スクリーニング、及び類似物を含む。

【実施例1】

【0076】

本発明による装置又はシステムの生成
例1

マイクロ流体装置は、オクタデシル・トリクロロシラン又は他のシランの単一層で覆われたガラス基板から作られた。マスクが、両方の基板の表面上を覆い、大気プラズマに曝

10

20

30

40

50

された。ミラー・マスク・レイアウトが、2つの基板に使用された。局地的な親水性化は、ガラス・プレート間における「仮想チャンネル」に至る。その2つのガラス基板は、これらの空間層としての働きをする2面テープで組み立てられた。そのテープは、また、湿気で飽和した環境が仮想チャンネルのために達成されるように、外側の環境への液体シーリング(sealing)としての働きもする。これは、流体がその仮想チャンネルからさらに蒸発することを防ぐ。一度組み立てられると、電磁ビーズの塩基水溶液の拡散が、チャンネルの中に導入される。

【0077】

物理的チャンネル及び流体の区画が、エンボス加工、モールディング、製粉、エッチング、シーリング、溶接、接着などのパターン形成及び接合技術を含む、広い範囲の製造技術によって生成されてもよい。

10

【実施例2】

【0078】

本発明の適用の例

例2 2区画のマイクロ流体システム：

流体は、血液サンプルである。前処理ユニット9において、そのサンプルは、例えばフィルタリングされたバッファ塩であり、他の試薬が、ドライな試薬から加えられるのが好ましい。前処理ユニット5において、区画1においてサンプルにインキュベートされた磁性粒子が加えられる。前処理ユニット7において、例えば、サンプルのフィルタリングなど、さらなる前処理が実行される。この流体は、区画2へ、例えばキャピラリー移送によって移送される。磁性粒子は、障壁チャンネル3を通して移送される。これらは、さらに、例えば検出又はさらなる処理のために区画2において反応してもよい。

20

【0079】

いくつかのタイミング・シーケンスが可能である。上記において、区画2は最初に流体で充填され、その後に磁性粒子が区画2に移送された。磁性粒子が最初に区画2に移送され、その後に流体が区画2に供給されることもまた可能である。

【実施例3】

【0080】

例3 3区画のマイクロ流体システム：

3区画の分析の例は以下のとおりである（ここではMPは「磁性粒子」を意味する）。

30

【0081】

免疫MPが、サンプルに加えられる。第1区画において、その免疫MPは、細胞又は例えばウイルスなどの他の部分を捉える。その後に、MPは、弁状構造を通して第2区画へ移送される。これは、抽出及び濃度を増やすステップを示す。細胞は、次に、第2区画において溶解される。その後、プローブ分子が、溶解物におけるターゲットに付着する。例えば、オリゴ・ビオチン及びオリゴFITCが放出されたRNAに特異結合する。その後、免疫MPは、第2区画から第1サブ区画の中へ引っ張り出され、ストレプトMPは、第2サブ区画から第2区画の中へ放出される。その第2サブ区画は、第2区画に弁状構造によって接続していてもよい。第2区画において、そのストレプトMPは、ビオチン化された深針に結合する。その後、ストレプトMPは、弁状構造を通して第3区画へ移送される。その第3区画には、抗FITC抗体を持つセンサーが備えられる。任意に、(ドライな)試薬もまた、結合及び感知プロセスを拡大するために第3区画に存在する。

40

【実施例4】

【0082】

例4 4区画のマイクロ流体システム：

第1区画において、免疫MP1を持つ試薬が、サンプルに加えられる。MP1の捕捉分子は、裂くことのできるリンカーを通して結合される。MP1の捕捉分子は、細胞又は例えばウイルスなどの他の要素部分である。その後、MP1は、次の区画へ弁状構造を通して移送される。これは、体積が例えば1mlから50µlに減らされる、第1濃度増加ステップを構成する。第2区画において、酵素がMP1からの細胞を開裂する。そのMP1は、その区画からサ

50

ブ区画の中へ出される。その後、免疫MP 2 がもう 1 つのサブ区画から供給され、これらの MP 2 は、開裂可能なリンカーを有さない。免疫MP 2 は細胞を捉える。その後、それらの MP 2 は、弁状構造を通して次の区画へ移送される。これは、体積が例えば50 μ l から2 μ l に減らされる、第 2 濃度増加ステップを示す。第 3 区画において、細胞が溶解される。その後、プローブ分子が、溶解物におけるターゲットに付着される。例えば、オリゴ・ピオチン及びオリゴFITCが放出されたRNAに特異結合する。その後、その免疫MPは、その区画からサブ区画の中へ出され、ストレプトMPがもう 1 つの区画から第 3 区画の中へ放出される。これらは、ピオチン化深針に結合する。その後、ストレプトMPは、弁状構造を通して第 4 区画へ移送される。第 4 区画において、抗FITC抗体を用いて感知が実施される。

10

【実施例 5】

【0083】

例 5 洗浄チャンネルを有するマイクロ流体装置

物理チャンネルを持たない、洗浄領域を含む平面マイクロ流体装置が、図 4 に概説されているように製造された。仮想チャンネル及び洗浄領域は、両方のガラス基板の局地的な親水性化によって形成された。1つの仮想チャンネル(1)は、磁性粒子で充填され、洗浄領域(2)は、水で充填された。電磁ピーズは、1つのチャンネル(1)からの永久磁石で疎水性障壁上を引きずられ、洗浄領域(2)を通り抜け、次のチャンネル(3)へと引きずられた；共同移動溶媒が、各洗浄領域において薄められ、それは、疎水性障壁上を各々が通過した後減少した濃度OrangeIIにおいて見られる。

20

【実施例 6】

【0084】

例 6 統合核酸テストのためのマイクロ流体装置

図 5 (b)によって示される装置又は類似の設定が、統合核酸テストに使用されてよい。サンプルが入口(in)を通して導入される。対象の細胞に特有である捕捉分子(例えば抗体)を含む磁性粒子を使用して、細胞が捕捉され、区画(1)から(2)へ移送される。任意に、浮遊物が出口(out)を通して除去されてもよい。区画(2)において、細胞が溶解され、第 1 磁性粒子が分離されたストレージ区画の中へと出される。それに引き続き、核酸又は核酸のクラスを認識する磁性粒子の第 2 団が、さらなるストレージ区画から加えられる。核酸が、次に、磁性粒子と一緒に区画(3)の中へ共同移送される。その区画(3)において、核酸材料は、磁性粒子から放出され、第 2 磁性粒子がストレージ区画の中へ出され、続いて、核酸が(例えばPCRによって)増幅されてもよい。増幅した核酸だけを認識する捕捉分子を含む磁性粒子の第 3 の種類が、次に、増幅した核酸を、増幅した核酸だけが検出される区画(4)の中へ共同移送するのに使用される。

30

【実施例 7】

【0085】

例 7 2つの疎水性表面を持つ2つの区画間における親水性チャンネル

2種類の装置での実験が実施されている：2つの区画を接続したチャンネルにおいて存在する2つの疎水性表面を持つ装置7.1及び1つの疎水性及び1つのわずかに親水性の表面を持つチャンネルで接続された2つの区画を含む装置7.2。

40

【0086】

両方の装置の底部分は、ペルフルオロデシル・トリ・エトキシシランの自己集合した単一層(SAM)が加えられた顕微鏡ガラススライドである。このSAMは、部分的に酸素プラズマ処理によって除去され、疎水性背景において親水性チャンバーのパターンを島として残す。装置7.1では、上部は、Teflon™ AF 1600においてディップコート(dipcoat)されているPMMAのスライドである。装置7.2では、上部は、PMMAの未処理のスライドである。両方の装置において、上部は、厚さが100 μ mの両面テープによって底部から分離される。

【0087】

蛍石が豊富なSAMは、約105°の接触角を持つ。未処理のPMMAは、約75°の接触角を持ち、PMMAでディップコートされたTeflon AF 1600は約115°の接触角を持つ。

【0088】

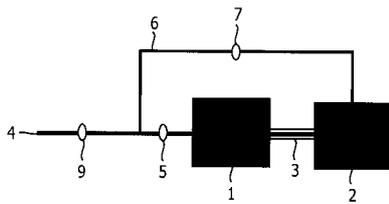
50

前述の例において説明された汎用手順が使用された。

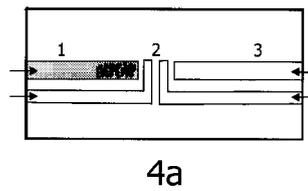
【 0 0 8 9 】

磁性粒子の第2流体との合併の後に、流体接続が2つの疎水性表面を持つ装置(7.1)においてピンチオフされ、1つの疎水性及び1つの親水性表面を持つ装置(7.2)においてはピンチオフされない。従って、上部及び底部両方の疎水性は、良いピンチオフに好ましいということが結論づけられる。

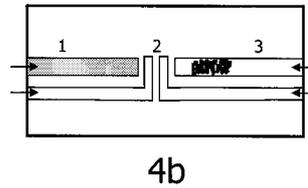
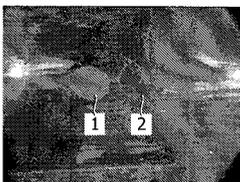
【 図 1 】



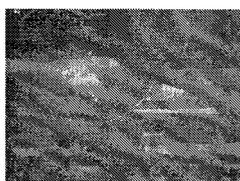
【 図 4 】



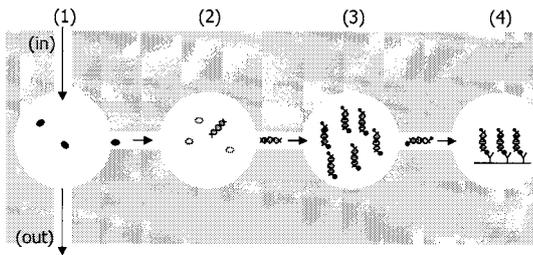
【 図 2 】



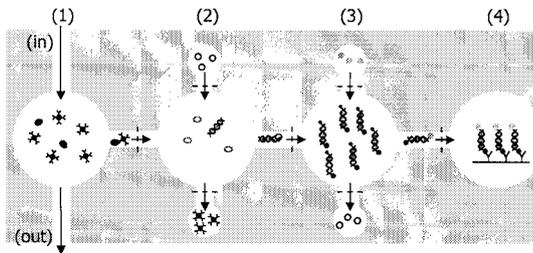
【 図 3 】



【 図 5 】



5a



5b

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成26年3月26日(2014.3.26)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための方法であり：

(a) 弁状構造によって接続される少なくとも2つの区画を含む装置を提供し、該弁状構造は、前記磁性粒子の通過を磁気作動において可能にし、該弁状構造は、磁力が存在しない場合に2つの流体の混合を防ぐガスを有する、ステップ、

(b) 前記少なくとも2つの区画の第1区画を、磁性粒子を含む流体サンプルで充填するステップ、

(c) 前記磁性粒子を、前記弁状構造を交差して引きずる磁力を加え、前記少なくとも2つの区画の第1区画から第2区画まで移送するステップ、

を含む方法。

【 請求項 2 】

前記弁状構造が、前記少なくとも2つの区画を接続するキャピラリー・チャンネルの1部分である、請求項1に記載の方法。

【 請求項 3 】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項1または2に記載の方法であり、該弁状構造は、疎水性障壁を含み、前記磁力は、該粒子を、該疎水性障壁を交差して駆動する、方法。

【請求項 4】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項 1 又は 3 に記載の方法であり、該弁状構造は、変形可能な障害物を含み、前記磁力は、該変形可能な障害物を通して前記磁性粒子を駆動する、方法。

【請求項 5】

流体サンプルから弁状構造を通して磁性粒子を移送するための請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の方法であり、該方法はさらに、ステップ (b) と (c) との間に 2 つのステップ：

磁気作動によって前記弁状構造の近くに前記磁性粒子を集中させるステップ、
前記弁状構造を通して磁力での作動によって前記粒子を通過させるステップ、
を含む、方法。

【請求項 6】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の方法であり、前記第 1 区画は、該磁性粒子を含む前記サンプル流体によって充填され、前記第 2 区画はもう 1 つの流体で充填される、方法。

【請求項 7】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の方法であり、該磁性粒子に付着されたターゲットは、前記第 1 区画から前記第 2 区画まで該磁性粒子と共に共同移送される、方法。

【請求項 8】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の方法であり、前記第 1 区画から前記第 2 区画までの粒子の移送の間に、前記弁状構造は、前記粒子が、該粒子が前記第 2 区画に入る前に、該第 1 区画の共同移送された流体の基本的な部分を失う、方法。

【請求項 9】

弁状構造を通して流体サンプルから磁性粒子を移送するための請求項 1 乃至 8 に記載の方法であり、該磁性粒子の体積と前記第 1 区画の共同移送された流体との間の比は、0.05 よりも大きい、方法。

【請求項 10】

弁状構造によって接続される少なくとも 2 つの区画を含む請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の方法を実施するための装置であり、前記弁状構造が、磁力が存在しない場合において前記 2 つの流体の混合を防ぐガスを有する、装置。

【請求項 11】

弁状構造によって接続される少なくとも 2 つの区画を含む、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の方法を実施するための装置であり、該弁状構造は、磁力による作動において、磁性粒子の通過を可能にする、装置。

【請求項 12】

前記弁状構造が、少なくとも 2 つの疎水性障壁を含む、請求項 10 または 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記弁状構造が、少なくとも 2 つの疎水性表面を含むキャピラリー・チャンネルを含む、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

前記区画が近接近している、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 15】

前記弁状構造は、変形可能な障害物を含む、請求項 10 乃至 14 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 16】

請求項 10 乃至 15 のいずれか 1 項に記載の装置を含むシステムであり、電磁石、統合電流ワイヤ、永久磁石及び機械的に動作する永久磁石又は電磁石を含むグループから選択

される磁気ソースをさらに含む、システム。

【請求項 17】

結合 / 非結合分析、サンドイッチ分析、競合分析、置換え分析及び酵素分析を含むグループから選択される生化学的分析における請求項 10 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の装置の使用又は請求項 16 に記載のシステム。

【請求項 18】

マイクロ流体システム又は装置において、磁力が存在しない場合に 2 つの流体の混合を防ぎ、磁力による作動において磁性粒子の通過を可能にする ガスを有する、弁状構造の使用。

フロントページの続き

- (72)発明者 マース, ヨースト ハー
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 イミンク, アルベルト ハー イェー
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 ファン ダム, デイルクヤン ベー
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 クーツ, マーチェ
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 ブライニンクス, ミシェル イェー エム
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 ファン デル ウェイク, テア
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 ボアムファ, マリウス イー
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- (72)発明者 デン ドゥルク, レムコ
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4
- Fターム(参考) 2G052 AA29 AD29 CA08 CA35 CA39 DA09
2G058 AA09 EA16 EB19 EC01
3C081 BA24 BA25 EA26