

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成24年1月19日(2012.1.19)

【公表番号】特表2011-505013(P2011-505013A)

【公表日】平成23年2月17日(2011.2.17)

【年通号数】公開・登録公報2011-007

【出願番号】特願2010-536104(P2010-536104)

【国際特許分類】

G 01 N 27/62 (2006.01)

B 01 D 15/08 (2006.01)

G 01 N 30/72 (2006.01)

G 01 N 30/88 (2006.01)

【F I】

G 01 N 27/62 V

B 01 D 15/08

G 01 N 30/72 C

G 01 N 30/88 E

G 01 N 27/62 X

【手続補正書】

【提出日】平成23年11月22日(2011.11.22)

【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】

体液サンプル中のエストラジオールの前記量をタンデム型質量分析によって決定するための方法であって：

(a) 前記体液サンプルから液体クロマトグラフィーによってエストラジオールを精製する工程と；

(b) 271.14±0.5の質量／電荷比を有している前記エストラジオールの前駆イオンを生成する工程と；

(c) 前記前駆イオンの1つ以上の断片イオンを生成する工程であって、前記1つ以上の断片イオンの少なくとも1つが、183.10±0.5の質量／電荷比を有するイオンフラグメントを含む工程と；

(d) 工程(b)もしくは(c)またはその両方で生成される1つ以上の前記イオンの量を検出する工程、および前記検出されたイオンを前記体液サンプル中の前記エストラジオールの量に対して関連付ける工程、を含む上記方法。

【請求項2】

前記方法が80pg/mL以下の定量限界を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記エストラジオールが質量分析前に誘導体化されない、請求項1-2のいずれか1項に記載の方法。

【請求項4】

前記液体クロマトグラフィーが高速液体クロマトグラフィー(HPLC)である、請求項1-3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記精製工程がさらに、高乱流液体クロマトグラフィー（H T L C）続いて、高速液体クロマトグラフィー（H P L C）を含む、請求項1-4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記前駆イオンが 271.14 ± 0.5 の質量／電荷比を有し、前記1つ以上の断片イオンが、 145.10 ± 0.5 の質量／電荷比を有する断片イオンを含む、請求項1-5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記イオン化工程の前に前記体液サンプルに存在し得るタンパク質由来の遊離のエストラジオールに対して十分な量である試薬が前記体液サンプルに添加される、請求項1-6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記試薬が塩である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記塩が硫酸アンモニウムである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記試薬が、前記体液サンプルを酸性にするのに十分な量で添加される、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

前記試薬がギ酸である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記体液サンプル中に存在するグルクロン酸化エストラジオールおよび非グルクロン酸化エストラジオールの両方が前記方法によって検出および測定される、請求項1-11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

試験サンプル中のエストラジオールの量を決定するための方法であって：

(a) 前記試験サンプルを前記試験サンプル中に存在し得るタンパク質由来の遊離のエストラジオールに対して十分な量の試薬を用いて酸性にする工程と；

(b) 前記試験サンプルからエストラジオールを液体クロマトグラフィーによって精製する工程と；

(c) 前記試験サンプルから精製された前記エストラジオールをイオン化して、タンデム型質量分析によって検出可能な1つ以上のイオンを生成する工程と；

(d) 前記エストラジオールイオン（単数または複数）の量をタンデム型質量分析によって正のイオンモードで検出し、ここで前記エストラジオールイオン（単数または複数）の量が前記試験サンプル中のエストラジオールの量に対して関連付けられる工程と、を含む上記方法。

【請求項14】

前記前記液体クロマトグラフィーが高速液体クロマトグラフィー（H P L C）である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記精製工程がさらに、高乱流液体クロマトグラフィー（H T L C）、続いて高速液体クロマトグラフィー（H P L C）を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記エストラジオールイオンが、 271.14 ± 0.5 、 255.07 ± 0.5 、 183.10 ± 0.5 、 159.20 ± 0.5 、 145.10 ± 0.5 および 133.20 ± 0.5 の質量／電荷比を有するイオンからなる群より選択される1つ以上のイオンを含む、請求項13-15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記イオン化が、 271.14 ± 0.5 の質量／電荷比を有する前駆イオンを生成する工程と、 183.10 ± 0.5 および 145.10 ± 0.5 の質量／電荷比を有するイオンからなる群より選択される1つ以上の断片イオンを生成する工程とを含む、請求項13

- 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記イオン化が、 255.07 ± 0.5 の質量 / 電荷比を有する前駆イオンを生成する工程と、 159.20 ± 0.5 および 133.20 ± 0.5 の質量 / 電荷比を有するイオンからなる群より選択される 1 つ以上の断片イオンを生成する工程とを含む、請求項 13 - 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記試薬がギ酸である、請求項 13 - 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記試験サンプル中に存在するグルクロン酸化エストラジオールおよび非グルクロン酸化エストラジオールの両方が前記方法によって検出および測定される、請求項 13 - 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記試験サンプルが体液である、請求項 13 - 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法が、 $80 \text{ pg} / \text{mL}$ 以下の定量限界を有する、請求項 13 - 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記エストラジオールが質量分析の前に誘導体化されない、請求項 13 - 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

試験サンプル中のエストラジオールの量を決定するための方法であって：

(a) 前記試験サンプル中に存在し得るタンパク質由来の遊離のエストラジオールに対して十分な量で前記試験サンプルに対して試薬を添加する工程と；

(b) 前記試験サンプルから液体クロマトグラフィーによってエストラジオールを精製する工程と；

(c) 前記試験サンプルから精製されたエストラジオールをイオン化して、タンデム型質量分析によって検出可能な 1 つ以上のイオンを生成する工程と；

(d) 前記エストラジオールイオン（単数または複数）の量をタンデム型質量分析によって負のイオンモードで検出し、ここで前記エストラジオールイオン（単数または複数）の量が前記試験サンプル中のエストラジオールの量に対して関連付けられる工程と、を含む上記方法。

【請求項 25】

前記方法が $80 \text{ pg} / \text{mL}$ 以下の定量限界を有する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記エストラジオールが質量分析前に誘導体化されない、請求項 24 - 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記液体クロマトグラフィーが高速液体クロマトグラフィー（HPLC）である、請求項 24 - 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記精製工程がさらに、高乱流液体クロマトグラフィー（HTLC）続いて、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を含む、請求項 24 - 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記試薬が塩である、請求項 24 - 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記塩が硫酸アンモニウムである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記試験サンプル中に存在するグルクロン酸化エストラジオールおよび非グルクロン酸

化エストラジオールの両方が前記方法によって検出および測定される、請求項 24 - 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記試験サンプルが体液である、請求項 24 - 31 のいずれか 1 項に記載の方法。