

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4208100号
(P4208100)

(45) 発行日 平成21年1月14日 (2009. 1. 14)

(24) 登録日 平成20年10月31日 (2008. 10. 31)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 35/00 (2006. 01)

GO 1 N 35/00 Z

GO 1 N 33/543 (2006. 01)

GO 1 N 33/543 5 O 1 F

GO 1 N 33/553 (2006. 01)

GO 1 N 33/543 5 3 1

GO 1 N 33/543 5 4 1 A

GO 1 N 33/553

請求項の数 24 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平9-121185

(22) 出願日 平成9年5月12日 (1997. 5. 12)

(65) 公開番号 特開平10-96732

(43) 公開日 平成10年4月14日 (1998. 4. 14)

審査請求日 平成16年3月23日 (2004. 3. 23)

(31) 優先権主張番号 644909

(32) 優先日 平成8年5月10日 (1996. 5. 10)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 300058891

バイエル コーポレーション

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O

2032 イースト ウォルポール コウ

ニー ストリート 333

(74) 代理人 100073184

弁理士 柳田 征史

(74) 代理人 100090468

弁理士 佐久間 剛

(72) 発明者 スティーヴン イー ブッシュネル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O

2052 メッドフィールド サウス ス

トリート 41

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁気分離技術を用いた、アッセイにおける磁化可能粒子の処理方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アッセイ器具内の反応容器において磁気特性を有する分子に結合した試料粒子を密集させる装置であって、

該装置が、前記反応容器が次々と通過する複数の位置を提供する磁石アレイを備え、該複数の位置が、

前記容器が該磁石アレイを通過するときに2つの磁石のそれぞれの交差点に沿って容器内の前記結合粒子を広い線形の帯に形成させる磁界を、上下に反対の極性の磁石を有する前記磁石アレイが提供する1つ以上の第1の位置；および

前記容器が該磁石アレイを通過するときに容器内の前記結合粒子の広い線形の帯を該容器内の密集した中央に位置する帯に狭める磁界を、トリムされた磁石を有する前記磁石アレイが提供する1つ以上の第2の位置からなることを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記1つ以上の第2の位置にある前記磁石アレイにより提供される前記磁界が、前記結合粒子を該1つ以上の第2の位置の1つ目の位置で一方の方向に狭め、そして該1つ以上の第2の位置のさらなる位置で反対の方向に狭めることを特徴とする請求項1記載の装置。

。

【請求項 3】

前記1つ以上の第2の位置にある前記磁石アレイによって狭い磁界を形成し、前記広く線形の帯を前記密集した中央に位置する帯に狭めることを特徴とする請求項1記載の装置

10

20

。

【請求項 4】

前記磁石アレイが、複数の前記 1 つ以上の第 2 の位置を囲う複数の前記 1 つ以上の第 1 の位置を備え、前記磁界が、前記結合粒子を該 1 つ以上の第 2 の位置の 1 つ目の位置により一方の方向に狭め、そして該 1 つ以上の第 2 の位置のさらなる位置により反対の方向に狭めるように方向付けられていることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 5】

前記 1 つ以上の第 1 の位置を越えて少なくとも 1 つのさらなる第 2 の位置を備え、該少なくとも 1 つの第 2 の位置が狭い磁界を形成して前記密集した中央に位置する帯をより小さい固相の標的に集中させることを特徴とする請求項 4 記載の装置。

10

【請求項 6】

アッセイ器具内の洗浄ユニットを通過して移動する反応容器内の未結合成分から結合成分を磁氣的に分離する磁石アレイ内の洗浄ユニットであって、該洗浄ユニットが、

前記反応容器が前記磁石アレイを通過して移動する際の複数の反応容器位置を有する再懸濁洗浄領域であって、該再懸濁洗浄領域の前記複数の反応容器位置が中央反応容器位置を含み、該中央反応容器位置における前記洗浄ユニットが柔らかい磁気挿入物を有することを特徴とする再懸濁洗浄領域、

該中央反応容器位置の前に配置された第 1 の反応容器位置であって、該第 1 の反応容器位置にある洗浄ユニットが、トリムされた磁石および前記容器のうちの 1 つに近接する前記柔らかい磁気挿入物の第 1 の部分を有する第 1 の反応容器位置、および

20

該中央反応容器位置の後に配置された第 2 の反応容器位置であって、前記第 2 の反応容器位置にある洗浄ユニットが、トリムされた磁石および前記容器のうちの 1 つに近接する前記柔らかい磁気挿入物の第 2 の部分を有する第 2 の反応容器位置、を含むことを特徴とする洗浄ユニット。

【請求項 7】

前記容器が前記アレイを通過して移動する際の複数の反応容器の最初の分離位置を有する最初の分離領域を備え、該最初の分離領域が前記再懸濁洗浄領域の前に配置され、該最初の分離位置の各々がそれぞれの反応容器に近接する磁石を提供することを特徴とする請求項 6 記載の洗浄ユニット。

【請求項 8】

30

前記容器が前記アレイを通過して移動する際の複数の反応容器の次の分離位置を有する次の分離領域を備え、該次の分離領域が前記再懸濁洗浄領域の後に配置され、該次の分離位置の各々がそれぞれの容器に近接する磁石を提供することを特徴とする請求項 7 記載の洗浄ユニット。

【請求項 9】

前記複数の反応容器の次の分離位置のうち少なくとも 1 つが、前記反応容器処理分離位置に近接して設けられた磁石よりも小さいサイズの少なくとも 1 つの集束磁石対からなることを特徴とする請求項 8 記載の洗浄ユニット。

【請求項 10】

その中を通過する少なくとも 1 つの反応容器内の未結合成分から結合成分を磁氣的に分離できる磁石アレイであって、該磁石アレイが、

40

最初の分離段階で前記少なくとも 1 つの反応容器内で前記未結合成分から前記結合成分を分離するための前記複数の反応容器位置の少なくとも 1 つの近くに配置された磁気対；

前記最初の分離段階の次の再懸濁洗浄段階において、前記少なくとも 1 つの反応容器中で前記結合成分の完全な再懸濁洗浄を選択的に可能にする柔らかい磁気挿入物；

前記少なくとも 1 つの反応容器内に前記結合成分を集めるための前記少なくとも 1 つの磁気対の前記磁石よりも幅が狭い少なくとも 1 つのトリムされた磁石であって、前記再懸濁洗浄段階の前および後の分離段階でそれぞれ近接して配置されるトリムされた磁石；を含む、

前記柔らかい磁石挿入物が、前記再懸濁洗浄段階中に前記選択的に可能な再懸濁洗浄を

50

行なわずに前記少なくとも１つの反応容器内に結合成分の物理的形狀を維持することを特徴とする磁石アレイ。

【請求項 1 1】

前記最初の分離段階、前記再懸濁洗浄段階および前記次の分離段階の各々が、前記反応容器位置のそれぞれに近接した前記磁石アレイの少なくとも１つの磁石対からなることを特徴とする請求項 1 0 記載の磁石アレイ。

【請求項 1 2】

前記再懸濁洗浄段階が、洗浄緩衝液分配ノズルを有する洗浄緩衝液分配位置を備え、前記少なくとも１つの反応容器が該洗浄緩衝液分配位置に位置して、該洗浄緩衝液分配ノズルから洗浄緩衝液を受容することを特徴とする請求項 1 1 記載の磁石アレイ。

10

【請求項 1 3】

前記再懸濁洗浄段階が、前記洗浄緩衝液分配位置に柔らかい磁気挿入物を備えていることを特徴とする請求項 1 2 記載の磁石アレイ。

【請求項 1 4】

前記再懸濁洗浄段階が、前記洗浄緩衝液分配位置の前に予洗反応容器位置を備え、該洗浄緩衝液分配位置の後に後洗浄反応容器位置を備え、

前記柔らかい磁気挿入物が前記予洗位置および後洗浄位置を重複させ、

前記予洗および後洗浄位置が、前記重複させる柔らかい磁気挿入物を収容するようにトリムされたそれぞれの磁石を有することを特徴とする請求項 1 3 記載の磁石アレイ。

【請求項 1 5】

20

前記柔らかい磁気挿入物が低炭素鋼から形成されることを特徴とする請求項 1 3 記載の磁石アレイ。

【請求項 1 6】

前記次の分離段階が、前記反応容器位置のそれぞれの１つに近接し、前記最初の分離段階の少なくとも１つの磁石対よりも小さいサイズを有する、少なくとも１つの磁石対となり、該反応容器位置のそれぞれの１つで該少なくとも１つの反応容器内で前記結合成分を集束させることを特徴とする請求項 1 1 記載の磁石アレイ。

【請求項 1 7】

前記次の分離段階および前記試薬混合段階の間に連続して配置された次の再懸濁洗浄段階を備えていることを特徴とする請求項 1 0 記載の磁石アレイ。

30

【請求項 1 8】

磁石アレイを用いて、未結合成分から磁化可能粒子に結合したアッセイの成分を分離する方法であって、

反応容器内に前記結合成分および未結合成分を調製し、

前記磁石アレイ内の第 1 の群の連続して配置された磁石対に近接して前記反応容器を通過させて、前記未結合成分から前記結合成分を最初に分離し、

柔らかい磁気挿入物から部分的になる前記磁石アレイの再懸濁洗浄段階に近接して前記反応容器を通過させて、前記結合成分の再懸濁洗浄を選択的に可能にし、

前記磁石アレイ内の第 2 の群の連続して配置された磁石対に近接して前記反応容器を通過させて、前記結合成分を続いて分離させる各工程からなることを特徴とする方法。

40

【請求項 1 9】

前記反応容器を再懸濁洗浄段階に近接して通過させる工程が、

第 1 のトリムされた磁石対およびそれに近接した前記柔らかい磁気挿入物の第 1 の部分を有する第 1 の位置、

それに隣接した該柔らかい磁気挿入物の第 2 の部分を有する第 2 の位置、および

該柔らかい磁気挿入物の第 3 の部分およびそれに近接した第 2 のトリムされた磁石対を有する第 3 の位置に、前記反応容器を連続して通過させる工程からなることを特徴とする請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

前記反応容器を再懸濁洗浄段階に近接して通過させる工程が、

50

前記第 1 の位置で前記反応容器から前記未結合成分を吸引し、
前記第 2 の位置で該反応容器中に洗浄緩衝液を分配する各工程からなることを特徴とする請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記反応容器を第 2 の群の連続して配置された磁石対に近接して通過させる工程が、
前記第 2 の群にある少なくとも 1 つの最後の磁石対のサブセットが該第 2 の群にある他の磁石対に対して小さいサイズの少なくとも 1 つの集束磁石対からなる第 2 の群の磁石対に近接して前記反応容器を通過させる工程からなることを特徴とする請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】

前記反応容器が前記少なくとも 1 つの集束磁石対の内の最後の 1 つに近接したときに、前記反応容器から前記未結合成分を吸引し、
前記磁石アレイにある第 2 の群の連続して配置された磁石対の後に連続して配置された試薬混合段階に近接して前記反応容器を通過させ、ここで前記結合成分を再懸濁させるために試薬緩衝液が該反応容器中に分配される各工程を含むことを特徴とする請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

アッセイ器具内の反応容器において磁気特性を有する分子に結合した試料粒子を密集させる装置であって、

該装置が、前記反応容器が次々と通過する複数の位置を提供する磁石アレイを備え、該複数の位置が、

前記容器が該磁石アレイを通過するときに2 つの磁石のそれぞれの交差点に沿って容器内の前記結合粒子を広い線形の帯に形成させる磁界を、上下に反対の極性の磁石を有する前記磁石アレイが提供する 1 つ以上の第 1 の位置；

前記結合粒子の再懸濁洗浄を選択的に可能にする再懸濁洗浄位置；および

前記容器が該磁石アレイを通過するときに容器内の前記結合粒子の広い線形の帯を該容器内の密集した中央に位置する帯に狭める磁界を、トリムされた磁石を有する前記磁石アレイが提供する 1 つ以上の第 2 の位置からなることを特徴とする装置。

【請求項 24】

アッセイ器具内の洗浄ユニットを通過して移動する少なくとも 1 つの反応容器内で未結合成分から結合成分を磁氣的に分離する洗浄ユニットであって、該洗浄ユニットが、

直線的に配置された、トリムされた磁石およびその間に配置された少なくとも 1 つの柔らかい磁気挿入物を含む磁石アレイ；および

前記磁石アレイを通過して移動する際の複数の反応容器位置を有する再懸濁洗浄領域からなり、

前記再懸濁洗浄領域において前記洗浄ユニットが、

前記柔らかい磁気挿入物を含む中央反応容器位置、

前記第 1 の反応容器位置における前記洗浄ユニットが、前記反応容器の少なくとも 1 つに近接する第 1 の複数のトリムされた磁石および前記柔らかい磁気挿入物の第 1 の部分を有する、前記中央反応容器位置の前に配置された第 1 の反応容器位置、

該中央反応容器位置の前に配置された第 1 の反応容器位置であって、該第 1 の反応容器位置にある洗浄ユニットが、トリムされた磁石および前記容器のうちの 1 つに近接する前記柔らかい磁気挿入物の第 1 の部分を有する第 1 の反応容器位置、

該中央反応容器位置の前に配置された第 1 の反応容器位置であって、該第 1 の反応容器位置にある洗浄ユニットが、トリムされた磁石および前記容器のうちの 1 つに近接する前記柔らかい磁気挿入物の第 1 の部分を有する第 1 の反応容器位置、および

該中央反応容器位置の後に配置された第 2 の反応容器位置であって、前記第 2 の反応容器位置にある洗浄ユニットが、トリムされた磁石および前記容器のうちの 1 つに近接する前記柔らかい磁気挿入物の第 2 の部分を有する第 2 の反応容器位置、および

前記第 2 の反応容器位置の後に配置された第 3 の反応容器位置、を含み、

10

20

30

40

50

前記柔らかい磁気挿入物が、前記第2の反応容器位置および前記第1および第3の反応容器位置の少なくとも一部に隣接しており、

前記第1および第3の反応容器位置のそれぞれに隣接する少なくとも1つのトリムされた磁石が、前記第1および第3の反応容器位置の少なくとも一部に隣接して前記柔らかい磁気挿入物を収容するよう形成されることを特徴とする洗浄ユニット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、広く磁気分離技術を用いた生物医学アッセイに関し、詳しくはそのようなアッセイにおける分離および洗浄中に磁化可能な粒子を集束または集中させる方法および装置

10

【0002】

【従来の技術】

異質イムノアッセイでは典型的に、アッセイの未結合成分または遊離成分から成分選択的粒子に結合した求めている成分を分離する必要がある。この分離の効率を高めるために、多くのアッセイでは、最初分離(液相の除去または吸引)後に固相(結合成分)を洗浄している。いくつかの化学発光イムノアッセイでは磁気分離を用いて、存在する未結合成分の量を示す検出可能な信号または化学発光を発生させる際に使用する試薬を添加する前に、反応容器から未結合アッセイ成分を除去している。このことは、以下に限定されるものではないが、常磁性粒子、超常磁性粒子、強磁性粒子およびフェリ磁性粒子を含む磁化可能粒子を用いることにより行われている。試験されるアッセイ成分は、アッセイの過程で、磁化可能粒子上の成分特異的部位に結合している。関連する磁化可能粒子は、反応容器内に保持するために磁石に引きつけられ、一方で、未結合成分を含有する液相は反応容器から吸引される。

20

【0003】

最初分離後の固相の洗浄は、磁化可能粒子が磁石に引きつけられている間に、洗浄緩衝液を分配し、次いで吸引することにより行われている。

【0004】

洗浄において、洗浄位置に近接したアレイ構造にある間隙を有する磁石アレイに沿って反応容器を移動させ、洗浄緩衝液の分配中に磁化可能粒子を再度懸濁させることにより効率

30

【0005】

ある従来技術の洗浄ユニットでは、洗浄位置にある磁石アレイの間隙内にアルミニウムが挿入されている。再懸濁位置から磁石を単に除去するというよりもむしろ、挿入物により、磁石アレイ内で反応容器のアライメントが狂ったり反応容器が詰め込まれるのを防いでいる。再懸濁洗浄を用いるアッセイに関して適切に機能する一方で、洗浄位置で磁石の代わりにアルミニウムを挿入すると、洗浄において再懸濁を使用しないが、再懸濁なくして洗浄位置を通過するアッセイに悪影響を及ぼすことが明らかである。最初分離の最中に、磁石アレイを通過するときに、反応容器の内部に沿って垂直に形成される磁化可能粒子の単一帯が、再懸濁および洗浄位置での挿入物のいずれかの側の磁石の引力により反応容器のいずれかの側で小さい帯に分割される。分割前に磁化可能粒子が集められた場所に向けられる流れで試薬が反応容器に導入されるので、磁化可能粒子の帯が分割されることにより、磁化可能粒子の濃度の大部分を逃した流動が形成されてしまう。再懸濁洗浄の最中、および化学発光信号が生じるときの結合成分試薬の条件を設けるのに用いる酸試薬を添加する際に、磁化可能粒子の再懸濁が乏しくなってしまう。

40

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、従来技術では、磁気分離アッセイの洗浄ユニットで、再懸濁を用いないアッ

50

セイに悪影響を及ぼさずに、効率的に磁化可能粒子を洗浄できる洗浄領域を提供できない。

【0007】

本発明の目的は、磁気分離技術を用いるアッセイにおいて信号の発生を高めるために、分離および洗浄中に磁化可能粒子を集束または集中させる方法および装置を提供することにある。本発明のさらなる目的は、再懸濁洗浄の実施にかかわらず、試料の固相成分の懸濁を高められる洗浄領域を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

これらの目的は、アレイの洗浄位置で分離磁石の代わりに柔らかい磁気物質の挿入物を用いることにより達成される。ここで、この挿入物は、反応容器が通過する幅よりも広い幅を有している。さらに、洗浄位置の上流と下流の磁石アレイは、試薬流の通路内で磁化可能粒子の集束を向上させるために反応容器の中間の場所で終わっており、試薬により磁化可能粒子の再懸濁が改良される。したがって、再懸濁洗浄の効率が向上し、磁化可能粒子の集束が増大し、アッセイの信号発生段階の磁化可能粒子の再懸濁がより効率的になる。

【0009】

磁石アレイの端部で、容器の幅よりも小さい表面寸法を有する集束磁石がアレイ内に用いられ、化学発光をもたらす反応を開始するのに用いられる射出される酸の流動の通路内に入る前に、磁化可能粒子をより完全に分散させる。

【0010】

再懸濁洗浄を用いないアッセイに関しては、柔らかい磁気挿入物を設けることにより、磁化可能粒子の帯が分割するのが避けられ、一方で、磁化可能粒子が集束することにより、化学発光反応が改良される。

【0011】

再懸濁洗浄を用いるアッセイに関しては、柔らかい磁気挿入物により再懸濁が可能になり、一方で、洗浄位置に隣接する磁石の影響により、磁化可能粒子の早すぎる集束および分割が避けられる。再懸濁洗浄を用いないアッセイに関するように、磁化可能粒子が集束することにより、化学発光反応が改良される。

【0012】

イムノアッセイにおいて遊離成分から結合成分を分離する効率を高めるために、多くのアッセイでは、最初の分離(液相および未結合成分の除去)後にアッセイの固相(結合成分)を洗浄している。本発明は、磁気分離を用いてキュベットのような反応容器から未結合のアッセイ成分を除去する既知の種類の化学発光イムノアッセイに関して効果がある。

【0013】

ここに開示されている方法および装置により、磁化可能粒子の再懸濁洗浄の洗浄効率を改良でき、磁化可能粒子を帯から小さな領域またはドットまで集束させて、アッセイの信号発生段階に関して、磁化可能粒子の再懸濁をより効率的にすることができる。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、図面に示す実施の形態を参照して本発明を詳細に説明する。

【0015】

以下の記載に関して、反応容器は、図面の左側から右側に規則正しい間隔で固定された磁石アレイを通過するように進行するが、連続的な動きは除外されないものとする。反応容器を横に移行させる手段が図2に関して記載されている。実施の形態において、そのような間隔は約15秒である。さらに、この記載中、吸引および分配の機能は、従来技術において知られている手段により行われる。このような手段の詳細については示していない。

【0016】

図1Aおよび1Bの磁石アレイにはキュベット12のような一連の反応容器があり、各々の反応容器には、最初にそれぞれのキュベット12内に自由に分布した状態にあるアッセイ成分および磁化可能粒子14が含まれている。位置Bでキュベット内に自由懸濁状態で残っ

10

20

30

40

50

ているアッセイの固相（結合成分）の濃度は、位置 B でのアレイ16の磁石に近接した固相が最初集まることにより、位置 A での最初の12の濃度よりも小さい。位置 C のキュベット12において、この効果はより明白である。キュベットが位置 D に進む時間までに、固相14の大部分がそれぞれの磁石のアレイ16に近接して集まる。

【0017】

それぞれの位置に隣接する「磁石」は、それぞれのキュベット位置に隣接した互いに反対の極性を有する一対の隣接する磁石を意味する。磁化可能粒子14の帯がこれら2つの磁石の交差点に沿って形成される。ここで、この磁石の勾配は最大である。

【0018】

非再懸濁洗浄が、図1Aの実施の形態における位置 F、G および M、並びに図1Bの位置 F および M で行われる。これらの位置で、液相が管（図1Aにおいては15,17,19、そして図1Bにおいては15,19）によりキュベット12から吸引され、洗浄液がノズル（図1Aにおいては30,32,34、そして図1Bにおいては30,34）により再度導入される。ノズルは、図1Aおよび1Bにおいて、それぞれの管の前面に位置している。特に、ノズルはそれぞれのキュベット12の前面に向かって曲げられて（図1Aおよび1Bにおいて頁の外側に）アレイ16のそれぞれの磁石で集められた固相14のペレットを乱さないようにしている。

【0019】

図1Aおよび1Bの位置 N にある管21を用いて、位置 P でのノズル36により試薬を導入する前に、それぞれのキュベット12から液相を吸引する。この試薬は、ルミノメータ内の化学発光反応を促進させる。非再懸濁洗浄ノズル（図1Aにおいては30,32,34、そして図1Bにおいては30,34）とは異なり、試薬分配ノズル36は、固相14のペレットを完全に分散させるために、ペレットに向かって曲げられている。

【0020】

従来技術の磁石アレイにおいては、液相の一部が、位置 P での試薬の導入前に、図1Aにおける位置 F、G および M、そして図1Bにおける位置 F および M のような、繰り返しの非再懸濁洗浄後でさえも、固相14内に捕捉されたままとなっているかもしれない。このような捕捉された液相は、アッセイの精度を制限してしまう。

【0021】

図1Aの位置 K で、キュベット12に近接した磁石アレイ16が低い位置に配置されている。このことにより、位置 P でアッセイ試薬の導入前に、固相ペレット14がより低い位置で集まる時間ができる。このように、ノズル36により試薬が位置 P のペレット14に向けられる場合、酸が位置 P で供給されると、固相14が反応容器12内の中央に位置する。しかしながら、このようなペレットの再度の位置調節により、捕捉された液相を固相14から除去する非再懸濁洗浄の能力は必ずしも向上するものではない。

【0022】

図1Aにおいて、再懸濁洗浄は用いられず、集束した、または集中した固相は、キュベット12が洗浄ユニットを通過するときそれぞれの磁石16に近接したままである。

【0023】

これとは異なり、図1Bの磁石アレイでは再懸濁洗浄を用いている。固相の再懸濁洗浄には、管17により位置 G でキュベット12からアッセイの未結合成分を含有する液相を吸引することが含まれ、一方結合成分は、アレイ16のそれぞれ磁石により適所に保持される。その後、磁石16に近接するキュベット12の背面で集められた固相ペレット14に向かって曲った分配ノズル32により位置 H でキュベット12中に洗浄緩衝液を再導入する。

【0024】

位置 H において、磁石アレイ16が柔らかい磁気挿入物20により置き換えられている。磁石アレイ16がない状態でノズル32により磁化可能粒子に洗浄緩衝液を分配することにより、磁化可能粒子が再懸濁され、表面積をより露出し、最初の磁化可能粒子の採取中に捕捉された液相を遊離させる。固相を再懸濁させた後、洗浄緩衝液を吸引し、位置 P で酸試薬を導入する前に、以下のように位置 I でアレイ16の次の一連の磁石により固相が集められる。図示した洗浄ユニットに加えて、他の洗浄段階を用いてもよい。

【 0 0 2 5 】

図 1 A および 1 B の洗浄ユニットには、位置 H にある磁石アレイ内に大きな間隙が設けられており、それによって、再懸濁洗浄が向上している。従来技術の磁石アレイに設けられた間隙はそれより狭く、この狭い間隙のいずれかの側の位置 G および I にある磁石アレイの引力により、磁化可能粒子の帯が分割してしまった。

【 0 0 2 6 】

本発明は、一部には、固相 14 をより小さな帯またはドット 24 に集束させることにより、固相物質がキューベット 12 の対向する側で帯に分割されるのを防ぐものである。再懸濁洗浄位置にある間隙には、低炭素鋼のような柔らかい磁気物質から作られた挿入物 20 が充填されている。さらに、再懸濁洗浄位置である位置 H のいずれかの側の位置 G および I にあるアレイ 16 の磁石は、磁石アレイ 16 内にある間隙および挿入物 20 が、再懸濁洗浄位置に隣接する固相帯 14 により以前に占められていた反応容器 12 の領域に近接して延在するようにトリムされている。

【 0 0 2 7 】

その結果、以前の位置にある磁石により線形に帯状となっていたが、アレイ 16 の磁石にはもはや直接的に整合されていない磁化可能粒子は、トリムされた磁石 16 に内部に近接する反応容器の部分に向かう反応容器 12 の壁に沿って移行する。例えば、位置 G において、磁石 16 は右側がトリムされている。トリムされた領域で以前に整合されていた磁化可能粒子は今では、トリムされた磁石 16 の上の容器 12 の中央に移行する。

【 0 0 2 8 】

再懸濁洗浄位置である位置 H にある反応容器内の磁化可能粒子の帯のパターンは、再懸濁洗浄を行わない場合でも変化しないままである（図 1 A）。再懸濁洗浄（図 1 B）に関して、大きく柔らかい磁気挿入物 20 により、固相 14 が位置 G および I にある磁石の影響なく完全に再懸濁することができる。また、再懸濁洗浄位置である位置 H の下流にある位置 I の左側がトリムされた磁石を設けることにより、さらに、図 1 B に示した再懸濁洗浄の最中に磁化可能粒子に影響を与えないように機能する。

【 0 0 2 9 】

再懸濁洗浄位置である位置 H、および柔らかい磁気挿入物 20 の下流の位置 I にあるアレイ 16 の磁石が、図 1 A において左側がトリムされている。これは、再懸濁洗浄位置である位置 H の下流に固相 14 を集束させるように機能する。反応容器 20 の左側にある磁化可能粒子はもはや位置 I の磁石とは直接的に整合していない。むしろ、それらは、右側に、容器 12 の中央に移行する。正味の効果は、広い帯 14 から、より密集した中央に位置する帯 26 に磁化可能粒子が転化することである。

【 0 0 3 0 】

図 1 A の実施の形態に関しては、柔らかい磁気挿入物 20 が再懸濁洗浄位置である位置 H にある磁界勾配の大きさをショートさせるかまたは最小にするので、そして、位置 G および I にあるアレイ 16 の磁石をトリムすることにより同じ位置から再懸濁位置 H に磁界が到達するのを減少させるので、位置 H にある単一の磁化可能粒子帯は、従来技術におけるように 2 つの帯に分割しない。

【 0 0 3 1 】

位置 M では、トリムされた磁石 27 を設けて、集められた磁化可能粒子の帯をさらに狭くしている。さらなる実施の形態において、集束磁石であるさらに小さな磁石 28 を位置 N に用いて、磁化可能粒子をより小さな区域に集束させ、試薬を分散させる際により効率的な再懸濁のための位置 P での固相 24 の小さな標的を提供する。固相を最初に採取する好ましい実施の形態においては、より小さな集束磁石 28 は用いない。なぜならば、数ある中で、磁石の表面積が大きければ大きいほど、磁化可能粒子が採取される速度が速くなるからである。

【 0 0 3 2 】

別の実施の形態において、洗浄ユニットの長さに沿ったアレイ 16 の全ての磁石は、集束磁石 28 として設けられているが、再懸濁洗浄位置である位置 H には、図 1 A および 1 B の柔

10

20

30

40

50

らかい磁石ユニット20により設けられているような間隙が引き続き設けられている。しかしながら、このような実施の形態には、各々の反応容器12がアレイにある磁石28に隣接するより多くの時間を必要とし、このような実施の形態におけるより小さなサイズの磁石により等しい程度の捕捉能力が提供される。

【0033】

本発明のさらなる別の実施の形態において、位置Nでの集束磁石28の前に、磁石アレイ16内に別の間隙を設けることにより、磁化可能粒子をさらに集束させることができる。例えば、このような間隙を位置Lに設けても差し支えない。ここでは、磁化可能粒子14はすでに、反応容器12の内壁に集められている。位置Lでの間隙により、磁化可能粒子が内壁から解放されるが、それらは一般的に分散したままである。このように、続いての集束磁石38による再度の吸引には、過剰な時間はかからない。

10

【0034】

図2に示した第1の実施の形態において、懸濁された固相14を含有する反応容器12は一連の反応容器の受け器42からなる連結したコンベヤベルト40により磁石アレイ16に沿って横方向に運ばれる。一連の自由に回転可能なローラ44を用いて、コンベヤベルト40を支持する。少なくとも1つのローラ46が機械的にモータ48に接続されている。ここでもモータ48はこのローラ46を回転させ、次いで、このローラ46がコンベヤベルト40およびその内部に配置された反応容器12を磁石アレイ16に対して運ぶ。図3の磁石アレイの背面図は、磁石アレイ16支持構造体50の第1の実施の形態を示すものである。図3の磁石アレイ16は、図1Aおよび1Bの磁石アレイの逆の図である。磁石アレイは、高鉄鋼および低炭素鋼のような導電性物質により背面が支持されて、磁界を反応容器12に向けて集束させている。磁石支持物質に付着している支持構造体50は好ましくは、アルミニウムまたはその合金のような磁氣的に非反応性物質から作成され、反応容器内に形成される磁界を乱さないようにする。アレイ16の磁石および支持物質は、接着剤または機械式締結具を用いることを含む、様々な様式で支持構造体50に固定される。支持構造体50はそれ自体、筐体(図示せず)の壁に、接着剤、機械式締結具、またはそれらの組合せのいずれかにより、機械的に取り付けられて吊り下げられている。

20

【0035】

図3の支持構造体の実施の形態において、構成部材が3つの部分(図3の右側の最初の部分、中央部分、および左側の小さな最終部分)に分けられている。後者により、集束磁石28を支持している。別の実施の形態において、中央部分および最終部分が組み合わされて、支持構造体が2つの部分から形成されている。

30

【0036】

図3はまた、柔らかい磁気挿入物20の背面図を示している。挿入物20を筐体の壁に固定するのに用いられるスクリューのような機械式締結具52の断面がこの図の中央に配置されている。別の実施の形態において、柔らかい磁気挿入物は、柱のようなそれぞれの支持部材により、またはアレイ磁石支持部材50の延長により支持されている。後者の別の例において、支持部材50は、採取部分および中央部分が連続している場合には、1つの連続部材であり、集束磁石28が独立して支持されている場合には、2つの部材である。

【0037】

40

上述した磁石アレイ16に沿って用いられている洗浄緩衝液ノズルの方向付けが図4Aおよび4Bに示されている。特に、図1Aおよび1Bの位置Fで洗浄緩衝液を再導入するのに用いられるもののようなノズル30が図4Aに断面として示されている。固相14が反応容器12の背面の磁石アレイ16(支持部材50により支持されている)に近接して集められている。ノズル30が反応容器12に関して方向付けられており、ポンプ64により洗浄緩衝液リザーバ62から洗浄緩衝液の流動60が反応容器12の前方の内面に供給される。このことにより、容器12の後方に集められた固相を乱すことがない。

【0038】

図4Bには、図1Bの位置Hでの再懸濁洗浄に用いられるもののようなノズル32の方向付けが示されている。ポンプ64によりリザーバ62からの洗浄緩衝液の流動66が、アレイ16の

50

磁石に隣接して以前に集められたが、今では柔らかい磁気挿入物20に隣接する固相に向けられている。したがって、固相は磁石により保持されておらず、ノズル32からの洗浄緩衝液の流動66により懸濁状態に容易に洗って戻される。

【0039】

本発明を好ましい実施の形態を参照して記載してきたが、当業者には、この概念を含む他の実施の形態を使用してもよいことが明らかである。

【0040】

例えば、本発明を化学発光イムノアッセイの環境に関して記載してきたが、磁気分離により結合成分および未結合成分を分離する必要がある他のアッセイ環境に適用しても差し支えない。さらに、磁化可能粒子が磁石16に露出される位置の正確な数は、所望の分離の正確な特性、磁石16の形状、磁化可能粒子の特徴および関連する結合成分等に依存する。

10

【0041】

ノズル32が、図1Aおよび1Bの2つの位置、特に、図1Aの位置Hおよび図1Bの位置Iに示されている。両方の図面において1つのノズルに同一の参照番号がつけられているが、図1Aおよび1Bの各々の実施の形態に、非再懸濁洗浄のための位置Gのノズル、および再懸濁洗浄を用いる実施の形態に使用するための位置Hの別のノズルを設けても差し支えない。このように、同一のアレイ形状を、再懸濁洗浄を用いるアッセイと用いないアッセイに使用しても差し支えない。

【0042】

図2に示した実施の形態に加えて、1つ以上の位置でコンベヤのいずれかの側に配置される摩擦駆動のような、コンベヤベルトを移行させる他の手段が考えられる。

20

【0043】

本発明の別の実施の形態において、反応容器12を、容器の頂部近くのそれぞれの反応容器に接続された一連のそれぞれの反応容器ヨーク（図示せず）により磁石アレイ16に沿って移行させる。

【0044】

図4Aおよび4Bの部材の配置は、部材間の関係を概説したものであり、好ましい設計を示すことを意図したものではない。例えば、図4Aおよび4Bのノズル30,32を、それぞれの反応容器12の上の同一の相対位置であるが、それぞれの流動60,66に適切に向ける反対方向に曲げられていても差し支えない。さらに、ポンプおよびリザーバを、当業者に知られている用に、様々な様式で設けても差し支えない。

30

【図面の簡単な説明】

【図1A】本発明による磁石アレイおよびそれを通過する一連の反応容器の立面図

【図1B】再懸濁洗浄が行われる図1Aの磁石アレイの立面図

【図2】反応容器の移送機構を示す図1Aの磁石アレイの立面図

【図3】磁石アレイ支持構造を示す図1Aの磁石アレイの後方立面図

【図4A】図1Aの磁石アレイに使用する反応容器に近接して向けられた非再懸濁洗浄ノズルの側方立面図

【図4B】図1Bの磁石アレイに使用する反応容器に近接して向けられた再懸濁洗浄ノズルの側方立面図

40

【符号の説明】

12 反応容器

14 磁化可能粒子

15,17 管

16 磁石アレイ

20 挿入物

24 固相

27,28 磁石

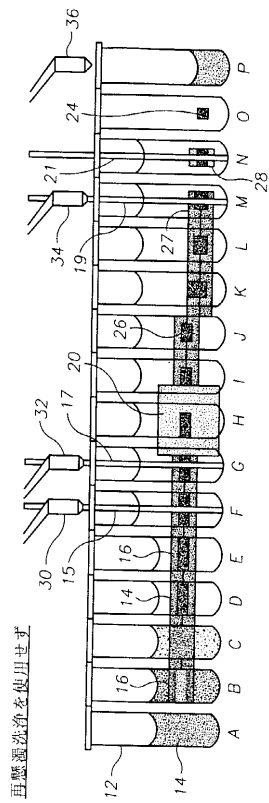
30,32 ノズル

40 コンベヤベルト

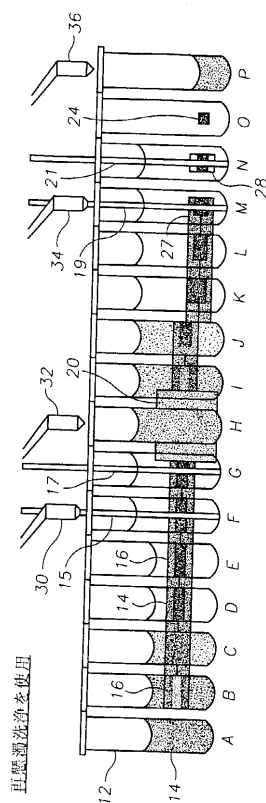
50

- 44,46 ロール
 48 モータ
 50 支持構造体
 60,66 流動
 62 リザーバ
 64 ポンプ

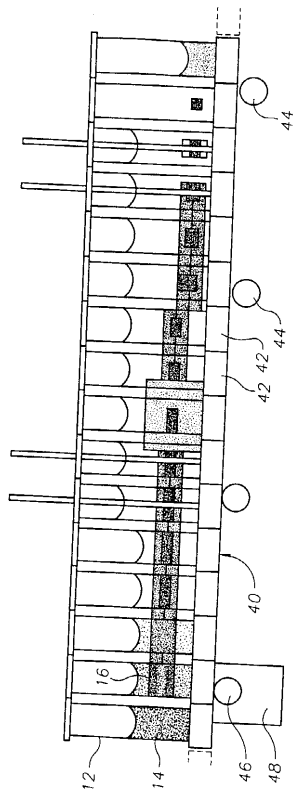
【図 1 A】



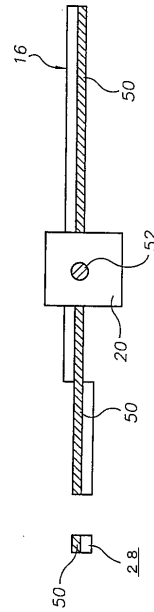
【図 1 B】



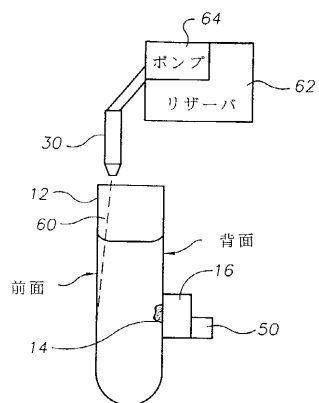
【図 2】



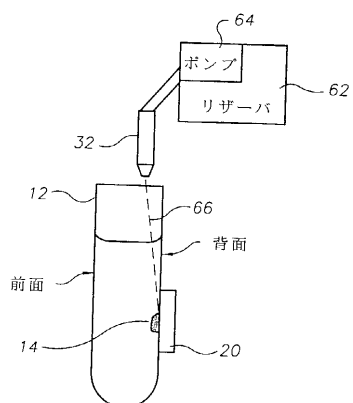
【図 3】



【図 4 A】



【図 4 B】



フロントページの続き

- (72)発明者 ティナ ケー ギャリアンテス
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07059 ウォレン ロバーツ ロード 18
- (72)発明者 マイケル エル マレック
アメリカ合衆国 オハイオ州 44070 ノース オルムステッド ウッドミアー ドライヴ
24146
- (72)発明者 ハワード ジェイ カーチック
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92129 サン ディエゴ アズアガ ストリート 99
19 アpartment イー - 104

審査官 ▲高▼見 重雄

- (56)参考文献 特開平02-161358(JP,A)
特表平06-505673(JP,A)
特表平06-503748(JP,A)
特開平06-198214(JP,A)
国際公開第96/005514(WO,A1)
特表平10-504389(JP,A)
特開平05-180849(JP,A)
特開平04-328467(JP,A)
特表平01-502133(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00
G01N 33/543
G01N 33/553