

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6937774号
(P6937774)

(45) 発行日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月2日(2021.9.2)

(51) Int. Cl.		F I	
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	C 1 2 M 1/00 A
G O 1 N	37/00	(2006.01)	G O 1 N 37/00 1 O 1
G O 1 N	1/00	(2006.01)	G O 1 N 1/00 1 O 1 F
C 1 2 Q	1/6851	(2018.01)	C 1 2 Q 1/6851 Z
G O 1 N	21/27	(2006.01)	G O 1 N 21/27 A

請求項の数 23 (全 92 頁)

(21) 出願番号	特願2018-548366 (P2018-548366)	(73) 特許権者	516316875
(86) (22) 出願日	平成29年3月14日 (2017.3.14)		ルシラ ヘルス インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2019-513350 (P2019-513350A)		アメリカ合衆国 94608 カリフォル
(43) 公表日	令和1年5月30日 (2019.5.30)		ニア州 エメリービル シックスティーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/022300		カンド ストリート 1412
(87) 国際公開番号	W02017/160836	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成29年9月21日 (2017.9.21)		弁理士 清水 初志
審査請求日	令和2年2月4日 (2020.2.4)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	62/307,867		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成28年3月14日 (2016.3.14)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的アッセイを実行するためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a. i. 調製溶液を含む流体容器を含む試料受け入れモジュールと、
 - ii. 該試料受け入れモジュールに動作的に結合可能であるキャップと、
 - iii. 該試料受け入れモジュールに動作的に結合された弁または破断可能なシールと、
- を含む、試料調製装置；および
- b. i. 1つまたは複数の反応チャンバを含む、該弁または破断可能なシールに動作的に結合可能である試料受け入れカートリッジと、
 - ii. 加熱要素を含む基板と、
- を含む、光学的性質変化装置

10

前記キャップが前記試料受け入れモジュールに動作的に結合し、かつ、前記光学的性質変化装置の試料受け入れカートリッジが前記試料調製装置に動作的に結合しているとき、前記弁が封止形態から非封止形態へと作動されるかまたは前記破断可能なシールが破断され、かつ、前記試料受け入れモジュールの流体容器が、前記調製溶液の少なくとも一部分を、前記試料受け入れカートリッジの1つまたは複数の反応チャンバの中に、前記弁または破断可能なシールを介して移すことによって、前記試料受け入れモジュールを減圧する

生物学的アッセイを実行するためのシステム。

【請求項2】

20

前記キャップが加圧部品をさらに含み、ここで、該キャップが前記試料受け入れモジュールに動作的に結合しているとき、該キャップの加圧部品が、該試料受け入れモジュール内の調製溶液を加圧する、請求項1記載のシステム。

【請求項3】

調製溶液が核酸増幅調製溶液である、請求項1または2記載のシステム。

【請求項4】

キャップが、該キャップが試料受け入れモジュールに結合されるときに該試料受け入れモジュールの端部をその中に受け入れるように構成されたレセプタクルを含む、請求項1~3のいずれか一項記載のシステム。

【請求項5】

前記試料調製装置および前記光学的性質改変装置の少なくとも一方が、光学的性質改変試薬を含む、請求項1~4のいずれか一項記載のシステム。

【請求項6】

前記試料受け入れモジュールが、前記キャップの第二のアタッチメント要素に動作的に結合可能である第一のアタッチメント要素をさらに含み、ここで、該第一のアタッチメント要素が試料受け入れモジュールの第一端にあり、かつ、前記弁および/または破断可能なシールが、該第一端とは反対側の該試料受け入れモジュールの第二端にある、請求項1~5のいずれか一項記載のシステム。

【請求項7】

試料受け入れモジュールが、第一のチャンバを形成する外側ボディを含み、流体容器が、破断可能なシールと、第二のチャンバを形成する内側ボディとを含み、該内側ボディが該外側ボディ内を動く、請求項1~6のいずれか一項記載のシステム。

【請求項8】

前記外側ボディが穿孔部材を含む、請求項7記載のシステム。

【請求項9】

前記キャップが試料受け入れモジュールに結合されるとき、内側ボディが外側ボディ内を動き、該穿孔部材によって破断可能なシールを破断して外側ボディの第一のチャンバおよび内側ボディの第二のチャンバを流体連絡させる、請求項7または8項記載のシステム。

【請求項10】

1つまたは複数の反応チャンバがそれぞれ、試料入口に動作的に接続された試料受け入れ開口、通気開口および補助的な開口を含み、各通気開口が試料受け入れカートリッジの第一の面にあり、各補助的な開口が該試料受け入れカートリッジの第二の面にあり、該第一の面が該第二の面とは反対側である、請求項1~9のいずれか一項記載のシステム。

【請求項11】

通気開口が、選択的通気要素を含み、該選択的通気要素は、多孔質であり、かつ、試料液体との接触により、1つまたは複数の気体が通過することができる第一の形態から、通過する流体の透過性を低下させる第二の形態に移行するように構成され、かつ、該第一の形態は、試料入口から1つまたは複数の反応チャンバへの流れを可能にする、請求項10記載のシステム。

【請求項12】

調製溶液の少なくとも一部分が1つまたは複数の反応チャンバの中に移されたとき、反応チャンバ内容物の光学的性質が、改変された光学的性質のヒトの裸眼によるまたは前記システムをさらに構成するセンサによる検出を可能にするのに十分なほど改変され、該センサが、該センサによって検出された改変された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の性質をデジタル表示するようにまたは電子的に送信するように構成されている、請求項1~11のいずれか一項記載のシステム。

【請求項13】

以下の工程を含む、核酸増幅試料の改変された光学的性質に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を決定する方法：

- a. 核酸を含む試料を採取する工程；

10

20

30

40

50

- b. 請求項1または2記載のシステムを提供する工程；
- c. 調製された核酸増幅試料を製造するために、前記核酸を含む試料を前記試料調製装置の試料受け入れモジュールの核酸調製溶液に挿入する工程；
- d. 該調製された核酸増幅試料を該試料受け入れモジュール内で加圧する工程；
- e. 該試料調製装置を前記光学的性質改変装置と動作的に結合する工程；
- f. 前記試料受け入れモジュールの弁または破断可能なシールを介して、該調製された核酸増幅試料の一部分を該試料受け入れモジュールから出して、該光学的性質改変装置の、1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって、該試料受け入れモジュールを減圧し、それにより、調製された核酸増幅試料、光学的性質改変試薬、および増幅組成物を含む核酸反応混合物を生成する工程；
- g. 該核酸反応混合物を該光学的性質改変装置の加熱要素によって加熱する工程であって、該加熱が、該試料の核酸および該増幅組成物を含む核酸増幅反応を促進し、該核酸増幅反応が、増幅された核酸および複数のプロトンを生成する、工程；
- h. 該複数のプロトンを該反応チャンバ内容物と反応させる工程であって、該反応が、該反応チャンバ内容物の光学的性質を、該改変された光学的性質の検出を可能にするのに十分なほど改変する、工程；ならびに
- i. 該改変された光学的性質に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を決定する工程。

10

【請求項14】

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、改変された光学的性質の画像データを試料分析装置によって得る工程を含む、請求項13記載の方法。

20

【請求項15】

前記試料分析装置がハンドヘルド型モバイル装置である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

核酸増幅試料の光学的性質を改変する装置が、光学的性質を検出するように構成されたセンサを含み、前記方法が、該センサを用いて該試料の改変された光学的性質を検出する工程、および、該センサによって検出された改変された光学的性質に基づいて該試料の1つまたは複数の性質をデジタル表示するまたは電子的に送信する工程をさらに含む、請求項13記載の方法。

【請求項17】

核酸増幅反応が等温増幅反応である、請求項13～16のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項18】

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、改変された光学的性質を有する試料の1つまたは複数の特徴を表示するカード読み出しを生成する工程、および、該1つまたは複数の表示された特徴に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を識別する工程を含む、請求項13～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

試料受け入れモジュールが、第一のチャンバを形成する外側ボディと、流体容器とを含み、該流体容器が、破断可能なシールと、第二のチャンバを形成する内側ボディとを含み、該内側ボディが該外側ボディ内を動き、該試料調製装置のキャップを該試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程が、該外側ボディ内で該内側ボディを動かして、シールを破断して該外側ボディの第一のチャンバおよび該内側ボディの第二のチャンバを流体連絡させる工程を含む、請求項13～18のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項20】

前記外側ボディがステージング試薬を含み、該外側ボディの第一のチャンバおよび内側ボディの第二チャンバを流体連絡させる工程が、核酸調製溶液と該ステージング試薬とを混合する工程を含む、請求項19記載の方法。

【請求項21】

光学的性質改変装置が、選択的通気要素をさらに含み、前記方法が、該選択的通気要素を有する該1つまたは複数の反応チャンバ中に試料を収容する工程をさらに含み、該選択的通気要素は、多孔質であり、かつ、試料液体との接触により、1つまたは複数

50

の気体が通過することができる第一の形態から、通過する流体の透過性を低下させる第二の形態に移行するように構成され、かつ、該第一の形態は、試料入口から1つまたは複数の反応チャンバへの流れを可能にする、請求項13~20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

前記透過性の低下が、1つまたは複数の選択的通気要素を流体に対して不浸透性にするのに十分である、請求項11記載のシステム。

【請求項23】

前記透過性の低下が、1つまたは複数の選択的通気要素を流体に対して不浸透性にするのに十分である、請求項21記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【背景技術】

【0001】

序文

生物学的試料の1つまたは複数の特性を評価するために生物学的試料アッセイが使用される。そのようなアッセイは、生物学的試料中の1つまたは複数の分析対象物の存在、量および/または機能的活性を定性的に評価および/または定量的に計測することができる。そのような評価は、アッセイ中に起こる変化または変化の欠如に基づいて下すことができる。たとえば、アッセイ中に特定の条件下で起こる生物学的試料またはその局面の色および/または透過率の変化が、アッセイされる試料の1つまたは複数の特性の指標として働くことができる。

20

【発明の概要】

【0002】

生物学的アッセイを実行するためのシステムおよび方法が本明細書に提供される。システムおよび方法は、核酸増幅試料の改変された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する。

【0003】

本開示は、1つまたは複数の生物学的アッセイを実行するためのシステムを含む。そのようなシステムは、様々な態様において、調製溶液を含む流体容器を有する試料受け入れモジュールおよび/または試料受け入れモジュールに取り外し可能に結合可能であり、かつ試料受け入れモジュールを加圧するための加圧部品を含むキャップを含む、1つまたは複数の試料調製装置を含む。

30

【0004】

システムはまた、試料調製装置に動作的に結合可能な1つまたは複数の光学的性質改変装置を含むことができる。そのような装置は、光学的性質改変試薬をそれぞれ含む1つまたは複数の反応チャンバを含む試料受け入れカートリッジを含むことができる。光学的性質改変装置はまた、加熱要素を含む基板および/または試料受け入れカートリッジと基板とを動作的に接続し、それによって1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成する接着層を含むことができる。加えて、いくつかの変形態様において、試料調製装置が試料調製装置に動作的に結合しているとき、試料受け入れモジュールは、調製溶液の少なくとも一部分を1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって減圧するように構成されている。

40

【0005】

本開示はまた、核酸増幅試料の改変された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する方法を含む。そのような方法は、生物学的試料の採取を開始する工程を含む。方法はまた、核酸を含む生物学的試料を試料調製装置の試料受け入れモジュールの核酸調製溶液に挿入して、調製された核酸増幅試料を製造する工程を含むことができる。

【0006】

方法の局面にしたがって、方法はまた、試料受け入れモジュールを加圧する工程および/または試料調製装置を核酸増幅試料の光学的性質を改変する装置と動作的に結合する工程を含むことができる。方法はまた、様々な態様において、調製された核酸増幅試料の一

50

部分を試料受け入れモジュールから出し、光学的性质改变装置の、光学的性质改变試薬および増幅組成物を含む1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって試料受け入れモジュールを減圧する工程、ならびに、それにより、核酸反応混合物を生成する工程を含むことができる。

【0007】

いくつかの変形態様において、方法は、反応混合物を光学的性质改变装置の加熱要素によって加熱する工程を含み、加熱が、核酸および増幅組成物を含む核酸増幅反応を促進し、反応が、増幅された核酸および複数のプロトンを生産する。方法はまた、プロトン光学的性质改变試薬と反応させる工程を含むことができ、反応が、光学的性质改变試薬の光学的性质を、改变された光学的性质のヒトの裸眼による検出を可能にするのに十分なほど、改变する。加えて、方法は、改变された光学的性质に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する工程を含む。

10

[本発明1001]

a. i. 調製溶液を含む流体容器を含む試料受け入れモジュールと、
ii. 該試料受け入れモジュールに取り外し可能に結合可能である、加圧部品を含むキャップと

を含む、試料調製装置；および

b. 該試料調製装置に動作的に結合可能であり、
i. 光学的性质改变試薬をそれぞれ含む1つまたは複数の反応チャンバを含む試料受け入れカートリッジと、

20

ii. 加熱要素を含む基板と、
iii. 該試料受け入れカートリッジと該基板とを動作的に接続し、それにより該1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成する、接着層と

を含む、光学的性质改变装置

を含み、

該試料調製装置が該試料調製装置に動作的に結合しているとき、該試料受け入れモジュールが、該調製溶液の少なくとも一部分を該1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって減圧するように構成されている、生物学的アッセイを実行するためのシステム

。

[本発明1002]

30

基板が、加熱要素に動作的に接続された電源をさらに含む、本発明1001のシステム。

[本発明1003]

基板がプリント回路基板を含む、本発明1001または1002のシステム。

[本発明1004]

調製溶液が核酸増幅調製溶液である、本発明1001～1003のいずれかのシステム。

[本発明1005]

キャップが、該キャップが試料受け入れモジュールに結合されるときに該試料受け入れモジュールの端部をその中に受け入れるように構成されたレセプタクルを含む、本発明1001～1004のいずれかのシステム。

[本発明1006]

40

加圧部品がレセプタクル内に配置されている、本発明1005のシステム。

[本発明1007]

試料調製装置および光学的性质改变装置がそれぞれハンドヘルド型装置である、本発明1001～1006のいずれかのシステム。

[本発明1008]

流体容器が50cm³以下の容積を有する、本発明1001～1007のいずれかのシステム。

[本発明1009]

試料コレクタをさらに含む、本発明1001～1008のいずれかのシステム。

[本発明1010]

試料受け入れモジュールが、試料コレクタの1つまたは複数の部分を受け入れるように

50

適合されている、本発明1009のシステム。

[本発明1011]

加圧部品が試料受け入れモジュールを10Pa～30000Paの範囲のピーク圧まで加圧する、本発明1001～1010のいずれかのシステム。

[本発明1012]

加圧要素がキャップの内面から延びる、本発明1001～1011のいずれかのシステム。

[本発明1013]

試料受け入れモジュールが、5cm以下の直径および20cm以下の高さを有する円柱として成形されている、本発明1001～1012のいずれかのシステム。

[本発明1014]

流体容器が1mL～10mLの範囲の容積を有する、本発明1001～1013のいずれかのシステム。

[本発明1015]

試料受け入れモジュールが、試料調製装置が該試料調製装置に動作的に結合されて作動可能な減圧弁が作動するときに流体容器から該弁を通じて光学的性質改変装置の中へ流体を放出するように構成された該弁を含む、本発明1001～1014のいずれかのシステム。

[本発明1016]

第一のアタッチメント要素が試料受け入れ要素の第一端にあり、減圧弁が、該第一端とは反対側の該試料受け入れ要素の第二端にある、本発明1015のシステム。

[本発明1017]

装置が、破断可能な弁シールをさらに含む、本発明1015のシステム。

[本発明1018]

試料受け入れモジュールが、第一のチャンバを形成する外側ボディを含み、流体容器が、破断可能な弁シールと、第二のチャンバを形成する内側ボディとを含み、該内側ボディが該外側ボディ内で作動可能である、本発明1001～1017のいずれかのシステム。

[本発明1019]

外側ボディが穿孔部材を含む、本発明1018のシステム。

[本発明1020]

キャップが試料受け入れモジュールに結合されるとき、内側ボディが外側ボディ内で作動し、穿孔部材によってシールを破断して第一および第二のチャンバを流体連絡させる、本発明1019のシステム。

[本発明1021]

外側ボディがステージング試薬を含む、本発明1018のシステム。

[本発明1022]

試料受け入れカートリッジが、1つまたは複数の反応チャンバそれぞれに動作的に接続された試料入口を含む、本発明1001～1021のいずれかのシステム。

[本発明1023]

1つまたは複数の反応チャンバそれぞれがマイクロ流体反応チャンバである、本発明1001～1022のいずれかのシステム。

[本発明1024]

1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成する選択的通気要素をさらに含む、本発明1001～1023のいずれかのシステム。

[本発明1025]

1つまたは複数の反応チャンバがそれぞれ、試料入口に動作的に接続された試料受け入れ開口、通気開口および補助的な開口を含み、各通気開口が試料受け入れカートリッジの第一の面にあり、各補助的な開口が該試料受け入れカートリッジの第二の面にあり、該第一の面が該第二の面とは反対側であり、接着層が、該1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成しかつ各補助的な開口を封止する、本発明1001～1024のいずれかのシステム。

[本発明1026]

10

20

30

40

50

試料受け入れカートリッジが透明である、本発明1001～1025のいずれかのシステム。

[本発明1027]

接着層が透明である、本発明1001～1026のいずれかのシステム。

[本発明1028]

接着層が反射性である、本発明1001～1027のいずれかのシステム。

[本発明1029]

1つまたは複数の反応チャンバそれぞれが核酸増幅試薬をさらに含む、本発明1001～1028のいずれかのシステム。

[本発明1030]

光学的性質改変試薬がハロクロミック試薬である、本発明1001～1029のいずれかのシステム。

10

[本発明1031]

接着層が不透明かつ白色である、本発明1001～1030のいずれかのシステム。

[本発明1032]

接着層が、第二の層と貼り合わされた第一の層を含む、本発明1001～1031のいずれかのシステム。

[本発明1033]

調製溶液の少なくとも一部分が1つまたは複数の反応チャンバの中に移されたとき、光学的性質改変試薬の光学的性質が、改変された光学的性質のヒトの裸眼による検出を可能にするのに十分なほど改変される、本発明1001～1032のいずれかのシステム。

20

[本発明1034]

試料分析装置をさらに含む、本発明1033のシステム。

[本発明1035]

試料分析装置がハンドヘルド型モバイル装置である、本発明1034のシステム。

[本発明1036]

試料分析装置が、検出された改変された光学的性質に基づいて比色アッセイ結果を出すように構成されている、本発明1034のシステム。

[本発明1037]

調製溶液が細胞溶解溶液を含む、本発明1001～1036のいずれかのシステム。

[本発明1038]

調製溶液が緩衝液を含む、本発明1001～1037のいずれかのシステム。

30

[本発明1039]

改変された光学的性質の画像データを得るために試料分析装置が構成され、前記システムが、該試料分析装置によって得られた該改変された光学的性質の画像データと比較してそれにより比色アッセイ結果を作成するための分析データを含むデータベースをさらに含む、本発明1034のシステム。

[本発明1040]

以下の工程を含む、核酸増幅試料の改変された光学的性質に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を決定する方法：

a. 生物学的試料を採取する工程；

40

b. 調製された核酸増幅試料を製造するために、核酸を含む該生物学的試料を試料調製装置の試料受け入れモジュールの核酸調製溶液に挿入する工程；

c. 該試料受け入れモジュールを加圧する工程；

d. 該試料調製装置を核酸増幅試料の光学的性質を改変する装置と動作的に結合する工程；

e. 該調製された核酸増幅試料の一部分を該試料受け入れモジュールから出して、該光学的性質改変装置の、光学的性質改変試薬および増幅組成物を含む1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって、該試料受け入れモジュールを減圧する工程、および、それにより、核酸反応混合物を生成する、工程；

f. 該反応混合物を該光学的性質改変装置の加熱要素によって加熱する工程であって、該

50

加熱が、該核酸および該増幅組成物を含む核酸増幅反応を促進し、該反応が、増幅された核酸および複数のプロトンを生成する、工程；

g. 該プロトンを経験的性質改変試薬と反応させる工程であって、該反応が、該経験的性質改変試薬の経験的性質を、該改変された経験的性質の検出を可能にするのに十分なほど改変する、工程；ならびに

h. 該改変された経験的性質に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を決定する工程。

[本発明1041]

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、改変された経験的性質の画像データを試料分析装置によって得る工程を含む、本発明1040の方法。

[本発明1042]

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、前記改変された経験的性質の画像データを、データベースに記憶された改変された経験的性質の画像データと比較する工程を含む、本発明1041の方法。

[本発明1043]

改変された経験的性質の画像データをデータベースに記憶する工程をさらに含む、本発明1041の方法。

[本発明1044]

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、試料分析装置によって画像データ上で経験的性質画像分析を実行して生物学的アッセイ結果を作成する工程を含む、本発明1041の方法。

[本発明1045]

試料分析装置がハンドヘルド型モバイル装置である、本発明1041の方法。

[本発明1046]

核酸増幅反応が等温増幅反応である、本発明1040～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、改変された経験的性質を有する試料の1つまたは複数の特徴を表示するカード読み出しを生成する工程、および、該1つまたは複数の表示された特徴に基づいて該試料の1つまたは複数の特性を識別する工程を含む、本発明1040～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

試料調製装置が、試料受け入れモジュールに動作的に結合可能である、加圧部品を含むキャップをさらに含み、該試料受け入れモジュールを加圧する工程が、該キャップを該試料受け入れモジュールと動作的に結合する工程、および、それにより、該加圧部品を該試料受け入れモジュールに挿入する工程を含む、本発明1040～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

試料受け入れモジュールを加圧する工程が、該モジュールを、10000Pa～30000Paの範囲であるピーク圧まで加圧する工程を含む、本発明1040～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

試料受け入れモジュールが、1mL～10mLの範囲である容積を有する、本発明1040～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

試料受け入れモジュールが作動可能な減圧弁を含み、該試料受け入れモジュールを減圧する工程が、該弁を作動させる工程、および、調製された核酸増幅試料の一部を該試料受け入れモジュールから出し該弁を通じて1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程を含む、本発明1040～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

試料調製装置が、減圧弁を封止する破断可能な弁シールをさらに含み、試料受け入れモジュールを減圧する工程が、該シールを破断する工程を含む、本発明1051の方法。

[本発明1053]

試料受け入れモジュールが、第一のチャンバを形成する外側ボディと、流体容器とを含

10

20

30

40

50

み、該流体容器が、破断可能なシールと、第二のチャンバを形成する内側ボディとを含み、該内側ボディが該外側ボディ内で作動可能である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

試料調製装置が、試料受け入れモジュールと動作的に結合可能であるキャップをさらに含み、該試料調製装置のキャップを該試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程が、外側ボディ内で内側ボディを作動させ、シールを破断して第一および第二のチャンバを流体連絡させる工程を含む、本発明1053の方法。

[本発明1055]

外側ボディがステージング試薬を含み、第一および第二チャンバを流体連絡させる工程が、核酸調製溶液と該ステージング試薬とを混合する工程を含む、本発明1054の方法。

10

[本発明1056]

試料受け入れモジュールが開口全体にわたる破断可能なシールを含み、核酸を含む生物学的試料を核酸調製溶液に挿入する工程が、該シールを破断する工程、および、該開口を通じて該生物学的試料を挿入する工程を含む、本発明1040～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

生物学的試料が試料コレクタによって採取され、該生物学的試料を核酸調製溶液に挿入する工程が、該試料コレクタを試料調製装置に挿入する工程を含む、本発明1040～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

1つまたは複数の反応チャンバがそれぞれマイクロ流体反応チャンバである、本発明1040～1057のいずれかの方法。

20

[本発明1059]

試料調製装置および光学的性質改変装置がいずれもハンドヘルド型装置である、本発明1040～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

光学的性質改変装置が、30cm³以下の容積を有するハウジングを含む、本発明1040～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程が、該1つまたは複数の反応チャンバそれぞれに動作的に接続された試料入口を通じて該試料を流す工程を含む、本発明1040～1060のいずれかの方法。

30

[本発明1062]

光学的性質改変装置が、受動的に調整可能な気孔率を有するおよび1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成する選択的通気要素をさらに含み、前記方法が、該選択的通気要素を有する該1つまたは複数の反応チャンバ中に試料を収容する工程をさらに含む、本発明1040～1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程が、選択的通気要素を通じて気体を流す工程を含む、本発明1062の方法。

40

[本発明1064]

反応混合物を加熱する工程が、加熱要素に動作的に結合された基板を通じて熱を光学的性質改変装置の1つまたは複数の反応チャンバに流す工程を含む、本発明1040～1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

反応混合物を加熱する工程が、基板上のプリント回路を作動させる工程を含む、本発明1064の方法。

[本発明1066]

反応混合物を加熱する工程が、加熱要素に動作的に結合した電源から電力を流す工程を含む、本発明1064の方法。

50

[本発明1067]

変更された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する工程が、該変更された光学的性質を検出するためにチャンバを目視検査する工程を含む、本発明1040～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

チャンバを目視検査する工程が、試料受け入れカートリッジに動作的に接続された透明な接着層を透過する光を検出する工程を含む、本発明1067の方法。

[本発明1069]

チャンバを目視検査する工程が、試料受け入れカートリッジに動作的に接続された反射性接着層に反射する光を検出する工程を含む、本発明1067の方法。

10

[本発明1070]

光学的性質変更試薬がハロクロミック試薬である、本発明1040～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

変更された光学的性質をヒトの裸眼で検出する工程をさらに含む、本発明1040～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

送り出されると発熱反応を生じさせて生物学的試料を加熱する1つまたは複数の加熱試薬を試料受け入れモジュールの中に送り出す工程をさらに含む、本発明 (Error! Reference source not found.) ~ 1071のいずれかの方法。

20

[本発明1073]

送り出されると気体を発生させる1つまたは複数の気体発生試薬を試料受け入れモジュールの中に送り出す工程をさらに含む本発明 (Error! Reference source not found.) ~ 1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

減圧弁が再封止可能な弁である、本発明1015のシステム。

[本発明1075]

試料調製装置がフィルタをさらに含み、前記方法が、調製された核酸増幅試料の少なくとも一部分をフィルタを通じて流すことによって生物学的試料の1つまたは複数の粒子を濃縮する工程を含む、本発明1040～1073のいずれかの方法。

30

[本発明1076]

加熱要素が、互いに混合されると熱を発生させる2つ以上の発熱性反応体を含む、本発明1001、本発明1003～1039または本発明1074のいずれかのシステム。

[本発明1077]

加熱要素が、互いにまたは反応混合物と混合されると熱を発生させる1つまたは複数の発熱性反応体を含み、該反応混合物を加熱する工程が、該1つまたは複数の発熱性反応体を互いにまたは該反応混合物と混合する工程を含む、本発明1040～1063、本発明1067～1073または本発明1075のいずれかの方法。

[本発明1078]

接着層が不透明であり、反応開始色に対して補色である、本発明1001～1039、本発明1074または本発明1076のいずれかのシステム。

40

【図面の簡単な説明】**【0008】****【図1】**本開示の態様による装置の部分断面図を提供する。**【図2】**本開示の態様による装置の部分断面図を提供する。**【図3】**図3Aおよび3Bは、本開示の態様による装置の側面図を提供する。図3Aは、開示される装置の部分断面図を提供する。**【図4】**本開示の態様による装置の側面図を提供する。**【図5A】**本開示の態様による装置の側面図を提供する。開示される装置の断面図を含む。

50

- 【図5B】本開示の態様による装置の側面図を提供する。開示される装置の断面図を含む。
- 【図6】図6A~Cは、本開示の態様による装置の断面図を提供する。
- 【図7】図7A~Dは、本開示の態様による装置局面の断面図を提供する。
- 【図8】図8A~Dは、本開示の態様による装置の断面図を提供する。
- 【図9】図9A~Dは、本開示の態様による装置の断面図を提供する。
- 【図10】本開示の態様による装置の部分断面図を提供する。
- 【図11】本開示のいくつかの態様による装置の部分断面図を提供する。
- 【図12】本開示の態様による装置の部分断面図を提供する。
- 【図13】図13A~Dは、本開示の態様による装置の斜視図および部分断面図を提供する。 10
- 【図14】図14A~Fは、本開示の様々な態様による装置の斜視図を提供する。
- 【図15】本開示の態様による装置の断面図を提供する。
- 【図16】本開示の態様による装置の図を提供する。
- 【図17】本開示の態様による装置部品の斜視図を提供する。
- 【図18】本開示の変形態様による装置の斜視図を提供する。
- 【図19】本開示の態様による装置の例示的な断面図を提供する。
- 【図20】ある態様による、マンソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) からの鋳型核酸分子標的領域のDNA配列 (SEQ ID NO: 5) を示す。
- 【図21】ある態様による、陽性および陰性の等温増幅反応についてのpH測定値を示すグラフである。 20
- 【図22】ある態様による、陽性および陰性の等温増幅反応の反応終点での色 (色相) の検出を示すグラフである。
- 【図23】ある態様による、陽性および陰性の等温増幅反応産物のゲル電気泳動アッセイの結果を示す。
- 【図24】ある態様による、種々のトリス緩衝液濃度を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。
- 【図25】ある態様による、様々な量の追加のヒドロニウムイオン等価物を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。
- 【図26A】ある態様による、種々の造塩発色剤濃度を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。 30
- 【図26B】ある態様による、種々の造塩発色剤濃度を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。
- 【図26C】ある態様による、種々の造塩発色剤濃度を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。
- 【図26D】ある態様による、種々の造塩発色剤濃度を用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。
- 【図27】ある態様による、様々なポリメラーゼと、LAMP増幅の視覚的検出との適合性を示す。
- 【図28】図28Aおよび28Bは、ある態様による、様々なチャンネル深さを用いた増幅反応についての正規化された色相値を示す。 40
- 【図29】ある態様による、SDAについての経時的な正規化された色相値を示す。
- 【図30】ある態様による、PCRについての経時的な正規化された色相値を示す。
- 【図31】図31Aおよび31Bは、ある態様による、造塩発色剤の組み合わせを用いた増幅反応についての正規化された対比変化を示す。
- 【図32】ある態様による、様々なDNA鋳型濃度についての経時的な正規化された対比変化を示す。
- 【図33】選択的通気要素を有する装置中の増幅からのLAMP増幅データを提供する。
- 【図34】本開示の態様による光学的性質改変装置中の6つの異なる反応チャンバの間での核酸増幅反応時間を提供する。
- 【図35】本開示の態様による光学的性質改変装置中の6つの異なる反応チャンバの間で 50

の核酸増幅反応から生じた、CIE94 Delta-Eスケールを使用して計測された色変化を提供する。

【図36】本開示の態様による、前記やり方で加熱要素に動作的に結合された反応チャンバ、たとえば流体貯留部の温度プロファイルを提供する。

【図37】本開示の態様による多重化核酸増幅アッセイと動作的に結合するための加熱要素、たとえば電子加熱ボード上の6つの加熱位置の間での温度均一性を提供する。

【図38】本開示の態様による装置の頂部へのキャップ、たとえばねじ込みキャップの適用および回転によって加圧されたとき試料調製装置中で発生する圧力を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

生物学的アッセイを実行するためのシステムおよび方法が本明細書に提供される。システムおよび方法は、核酸増幅試料の改変された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する。

【0010】

本発明をさらに詳細に説明する前に、本発明は、記載される特定の態様に限定されないことが理解されよう。理由は、そのような態様が当然、変化することができるからである。また、本発明の範囲は特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書の中で使用される専門用語は、特定の態様を説明するためだけのものであり、限定的であることを意図したものではないことが理解されよう。

【0011】

数値の範囲が提供される場合、その範囲およびその述べられた範囲内の任意の他の述べられた、または間にある値の上限と下限との間にある各範囲が、文脈が明らかに別段指示しない限り下限の単位の10分の1まで、本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、述べられた範囲における任意の具体的に除外された範囲を条件として、より小さい範囲に独立して含まれることができ、本発明に包含される。述べられた範囲が限界の一方または両方を含む場合、そのような含まれる限界のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた、本発明に含まれる。

【0012】

特定の範囲は、本明細書中、用語「約」の後に続く数値によって提示されることができ、用語「約」は、本明細書中、その後続く正確な数の文字的支持ならびにこの用語の後に続く数に近い数またはそれを近似する数を提供するために使用される。数が具体的に記載された数に近いまたはそれを近似するかどうかを決定するとき、近い、または近似するが記載されない数は、それが提示される文脈において、具体的に記載される数の実質的等価物を提供する数であることができる。

【0013】

別段定義されない限り、本明細書の中で使用されるすべての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または等価である任意の方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、以下、典型的な例示的方法および材料が記載される。

【0014】

本明細書の中で引用されるすべての刊行物および特許は、各個々の刊行物または特許が参照により具体的かつ個別に本明細書に組み入れられることが示されるかのごとく、参照により全体として本明細書に組み入れられ、それらの刊行物が引用されるものと関連する方法および/または材料を開示し、記載するために、参照により本明細書に組み入れられる。任意の刊行物の引用は、出願日より前のその開示に関する引用であり、先行発明のせいで本発明がそのような刊行物に先行する権利を有しないことを認めるものと解釈されてはならない。さらに、提供される刊行物の日付は、個別に確認する必要がある実際の刊行日とは異なる可能性がある。

【0015】

10

20

30

40

50

本明細書および特許請求の範囲の中で使用される単数形冠詞は、別段明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むということが留意されよう。さらに、特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように起草されることもできることが留意されよう。そのようなものとして、この記述は、請求項要素の記載と関連する「唯一～」、「～のみ」などのような排他的文言の使用または「否定的」限定の使用のための先行的基礎として働くことを意図したものである。

【0016】

加えて、開示される装置および/または対応する方法の特定の態様は、本出願に含まれることができる図面によって表されることができる。装置ならびにその特定の空間的特性および/または能力の態様は、図面に示される、または実質的に示されるもの、または図面から妥当に推測可能であるものを含む。そのような特性は、たとえば、面（たとえば断面）もしくは軸（たとえば対称軸）に関する対称性、縁、周囲、表面、特定の配向（たとえば基端；末端）および/または数（たとえば3面；4面）もしくはそれらの任意の組み合わせの1つまたは複数（たとえば1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたは10など）を含む。そのような空間的特性はまた、面（たとえば断面）もしくは軸（たとえば対称軸）に関する対称性、縁、周囲、表面、特定の配向（たとえば基端）および/または数（たとえば3面）もしくはそれらの任意の組み合わせの1つまたは複数（たとえば1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたは10など）の欠如（たとえば特定の非存在）を含む。

【0017】

本開示を読むと当業者には明らかであるように、本明細書に記載され、図示される個々の態様それぞれは、本発明の範囲または精神を逸脱することなく、他のいくつかの態様のいずれかの特徴から容易に切り離される、またはそれと組み合わせることができる別々の部品および特徴を有する。任意に記載される方法は、記載される事象の順序で実施することもできるし、論理的に可能である任意の他の順序で実施することもできる。

【0018】

本発明をさらに説明するにあたり、本システムを実施する中で使用するための本装置をさらに詳細に説明し、次いで関連する方法を考察する。

【0019】

定義

特許請求の範囲および明細書において使用される用語は、別段の指定がない限り、下記に示すように定義される。

【0020】

「比色法」または「比色」という用語は、溶液中の有色化合物の濃度を定量する、または別の方法で観察する技術を指す。「比色検出」とは、溶液中のそのような有色化合物、および/または該化合物の色の変化を検出する任意の方法を指す。方法は、中でも、視覚的観察、吸光度測定、または蛍光測定を含んでもよい。

【0021】

「造塩発色剤」という用語は、いくつかの化学反応時に色を変化させる組成物を指す。特に、造塩発色剤は、pH変化とともに色を変化させる組成物を指すことができる。異なる造塩発色剤は、異なるpH移行範囲にわたって色を変化させることができる。

【0022】

「移行pH範囲」または「pH移行範囲」という用語は、その範囲にわたって特定の試料または化合物の色が変化する、pH範囲を指す。試料についての具体的な移行pH範囲は、試料中の造塩発色剤に依存し得る（上記を参照されたい）。

【0023】

「核酸増幅」または「増幅反応」という用語は、DNA、RNA、またはそれらの改変型を増幅する方法を指す。核酸増幅は、等温反応または熱サイクル反応などの、いくつかの技術を含む。より具体的には、核酸増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ループ介在等温増幅（LAMP）、鎖置換増幅（SDA）、リコンビナーゼポリメラーゼ増幅（RPA）、ヘリカー

10

20

30

40

50

ゼ依存性増幅 (HDA)、多置換増幅 (MDA)、ローリングサークル増幅 (RCA)、および核酸配列ベース増幅 (NASBA) などの方法を含む。「等温増幅」という用語は、増幅反応の温度を変化させることなく行われる増幅法を指す。プロトンが、増幅反応の間、放出される：増幅反応の間、一本鎖DNA鋳型に付加されるデオキシヌクレオチド三リン酸 (dNTP) 1個につき、1個のプロトン (H^+) が放出される。

【0024】

「十分量」という用語は、望ましい効果を生じるのに十分な量、例えば、細胞におけるタンパク質凝集を調節するのに十分な量を意味する。

【0025】

2つ以上の核酸またはポリペプチド配列の文脈における、パーセント「同一性」という用語は、下記の配列比較アルゴリズム (例えば、BLASTPおよびBLASTNまたは当業者が利用可能な他のアルゴリズム) のうちの1つを用いて、または目視検査によって測定されるような、比較して最大一致のためにアラインメントした際に同じである特定のパーセンテージのヌクレオチドまたはアミノ酸残基を有する、2つ以上の配列または部分配列を指す。用途に応じて、パーセント「同一性」は、比較される配列のある領域にわたって、例えば、機能ドメインにわたって存在することができるか、あるいは、比較される2つの配列の完全長にわたって存在することができる。

【0026】

配列比較のためには、典型的に1つの配列が、試験配列がそれに対して比較される参照配列として働く。配列比較アルゴリズムを用いる際には、試験配列および参照配列をコンピュータに入力し、必要な場合は、部分配列座標を設計して、配列アルゴリズムプログラムパラメータを設計する。次いで、配列比較アルゴリズムが、設計されたプログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を算出する。

【0027】

比較のための配列の最適なアラインメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)の局所的相同性アルゴリズムによって、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)の相同性アラインメントアルゴリズムによって、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)の類似性探索法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータによる実装 (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.におけるGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA) によって、または目視検査によって実施することができる (一般的に、下記のAusubel et al.を参照されたい)。

【0028】

パーセント配列同一性および配列類似性を決定するのに適しているアルゴリズムの1つの例は、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)に記載されているBLASTアルゴリズムである。BLAST解析を行うためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/)を通して公的に利用可能である。

【0029】

システム

生物学的アッセイを実行するためのシステムの様々な態様が本明細書に提供される。そのようなシステムは、1つまたは複数の生物学的アッセイ試料調製装置 (本明細書の中では試料調製装置とも呼ばれる) および/または光学的性質改変装置を含む多様な装置を含むことができる。いくつかの態様において、生物学的アッセイ試料調製装置および光学的性質改変装置は互いに動作的に結合可能である。

【0030】

本明細書の中で使用される「動作的に結合」、「動作的に接続」および「動作的に取り付け」とは、本明細書に記載されるやり方で効率的に、開示された装置が作動する、および/または方法が実行されることを可能にする特定の方法で接続されていることをいう。たとえば、動作的に結合することは、2つ以上の局面を取り外し可能に結合または固定的に結合することを含むことができる。動作的に結合することはまた、2つ以上の部品を流

10

20

30

40

50

体的および/または電気的および/または嵌合的および/または接着的に結合することを含むことができる。そのようなものとして、動作的に結合可能である装置は、動作的に結合されることができる装置である。また、本明細書の中で使用される「取り外し可能に結合」とは、たとえば、2つ以上の部品を切り離れたのち、繰り返し再結合することができるやり方で物理的および/または流体的および/または電気的に結合されていることをいう。

【0031】

本システムのいくつかの変形態様にしたがって、試料調製装置が動作的、たとえば流体的に試料調製装置に結合している場合、試料受け入れモジュールは、減圧する、たとえばさらなるユーザ相互作用なしで自動的に減圧するように構成されている。そのような減圧は、調製溶液および/または生物学的試料、たとえば調製された生物学的試料の少なくとも一部分を1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって起こることができる。本態様の試料調製装置、光学的性質改变装置およびそれらの動作のさらなる詳細が以下に提供される。

【0032】

試料調製装置

本開示の様々な局面は生物学的アッセイ試料調製装置を含む。本明細書の中で使用される「生物学的アッセイ」とは、試料の1つまたは複数の特性を評価するために実施される、生物学的試料に対する試験である。生物学的試料とは、対象から採取することができる、一定量の有機物質、たとえば1つまたは複数の有機分子、たとえば1つまたは複数の核酸、たとえばDNAおよび/またはRNAもしくはその一部分を含有する試料である。したがって、いくつかの態様の生物学的アッセイ試料調製装置は、生物学的アッセイを用いる分析のために生物学的試料を調製する装置である。また、いくつかの局面において、生物学的試料は、本態様にしたがって増幅することができる1つまたは複数の核酸またはその一部分を含む試料である核酸増幅試料である。

【0033】

適切な場合、生物学的試料は、対象から採取することができ、かつ1つまたは複数の細胞、たとえば対象の組織細胞を含むことができる。本明細書の中で使用される用語「組織」とは、類似した機能および構造を有する対象（たとえば生物、たとえばヒトのような哺乳動物）中の細胞の1つまたは複数の集合体またはそのような集合体の複数の異なるタイプをいう。組織は、たとえば、器官組織、筋組織（たとえば心筋；平滑筋および/または骨格筋）、結合組織、神経組織および/または上皮組織を含むことができる。いくつかの変形態様において、組織は、対象の頬および/または鼻および/または喉の内側からの細胞および/または対象の唾液および/または粘液中の細胞を含むことができる。たとえば、いくつかの局面において、生物学的試料は、鼻、鼻咽頭および/または中鼻甲介試料である。

【0034】

生物学的試料はまた、1つまたは複数の細胞を含まなくてもよい。いくつかの態様において、生物学的試料は、ウイルス粒子、遊離DNA、遊離RNA、細菌細胞もしくは細胞部分、真菌、孢子、プリオンまたはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0035】

いくつかの局面において、以下さらに記載するように、生物学的試料は対象から採取される。特定の態様において、対象は「哺乳動物」または「哺乳類」対象であり、これらの用語は、哺乳類に入る生物、たとえば肉食目（たとえばイヌおよびネコ）、げっ歯目（たとえばマウス、モルモットおよびラット）および霊長目（たとえばヒト、チンパンジーおよびサル）を指すために広義に使用される。いくつかの態様において、対象はヒトである。用語「ヒト」は、任意の発育段階（たとえば胎児、新生児、乳児、若年、青年および成人）にある両方の性のヒト対象を含むことができ、特定の態様において、ヒト対象は若年、青年または成人である。本明細書に記載される装置および方法は、ヒト対象に関して適用することができるが、本装置および方法はまた、他の対象、すなわち「非ヒト対象」に

10

20

30

40

50

関して適用することもできるということが理解されよう。

【0036】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の1つの変形態様が図1に提供されている。様々な態様において、装置100は、試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器102と、調製溶液104と、第一のアタッチメント要素103とを含む試料受け入れモジュール101を含む。そのような装置100はまた、加圧部品106と、第一のアタッチメント要素103と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素107とを含む、試料受け入れモジュール101に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ105を含むことができる。装置のいくつかの態様において、第一のアタッチメント要素103が第二のアタッチメント要素107に動作的に結合されると、加圧部品106は、試料受け入れモジュール101の中へ延び、試料受け入れモジュールを加圧して、そこから流体を放出させる。

10

【0037】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の1つの部分が図15に提供されている。提供される装置1500部分は、試料受け入れモジュール101に動作的に、たとえば取り外し可能に結合されたキャップ105を含め、図1に示す態様と同じ要素の多くを含む。また、流体容器102と、第一のアタッチメント要素103と、第一のアタッチメント要素103と動作的に結合された第二のアタッチメント要素107とが提供されている。図示するように、第一のアタッチメント要素103が第二のアタッチメント要素107に動作的に結合されると、加圧部品106は、試料受け入れモジュール101の中へ延び、試料受け入れモジュールを加圧して、そこから流体を放出させる。

20

【0038】

加えて、同じく図1に示すように、本装置はまた、1つまたは複数の弁108、たとえば可逆的に作動可能な弁を含むことができる。装置はまた、多様な任意の部品を含むことができ、弁108を通過する1つまたは複数の流体をろ過するためのフィルタ109、弁108を含む試料受け入れモジュール101の端部の開口を封止するための第一のシール110、たとえば破断可能なシールおよび/またはキャップ105と動作的に結合可能である試料受け入れモジュール101の端部の開口を封止するための第二のシール111、たとえば破断可能なシールを含め、それらの任意の1つまたは組み合わせが装置に含まれることができる。装置はまた、開口または弁を封止するための1つまたは複数の再封止可能な弁、たとえば再封止可能な穿孔シール、たとえばゴム隔壁を含むことができる。そのような弁は、破断可能なシールに代えて、同じ位置で装置に組み込まれ得る。

30

【0039】

本装置の態様は試料受け入れモジュールを含む。そのようなモジュールは、本明細書に記載される生物学的試料の1つまたは複数の部分を受け入れるように構成されることができる。そのようなモジュールはまた、たとえば円柱として成形または実質的に成形されることもできるし、および/または細長い円柱管であることもできる。本明細書の中で使用される「実質的」とは、大きなまたは有意な程度、たとえばほぼすべてまたはほぼ完全を意味する。

【0040】

試料受け入れモジュールが円柱として成形されている変形態様において、試料受け入れモジュールは、1cm~50cm、たとえば1cm~10cm、たとえば1cm~5cm(記載の数字を含む)の範囲である高さ、たとえば1つの面から反対側の面までの高さを有することができる。試料受け入れモジュールはまた、50cm以下、たとえば30cm以下、たとえば20cm以下、たとえば10cm以下、たとえば5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下の高さを有することができる。試料受け入れモジュールはまた、1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上、たとえば10cm以上、たとえば30cm以上、たとえば50cm以上の高さを有することができる。そのような試料受け入れモジュールはまた、1mm~5cm、たとえば1mm~3cm、たとえば1mm~1cmまたは1cm~3cm(各記載の数字を含む)の範囲である直径、たとえば外面から反対側の外面までの外径を有することができる。そのような試料受け入れモジュールはま

40

50

た、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の直径、たとえば外径を有することができる。試料受け入れモジュールはまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の直径、たとえば外径を有することができる。試料受け入れモジュールはまた、本明細書に記載される試料および/または試料コレクタおよび/または調製溶液のいずれかを受け入れるように構成された内容積を画定することができる。そのような内容積は、たとえば $1\text{mm}^3 \sim 500\text{cm}^3$ 、たとえば $1\text{mm}^3 \sim 200\text{cm}^3$ 、たとえば $1\text{mm}^3 \sim 100\text{cm}^3$ 、たとえば $1\text{mm}^3 \sim 10\text{cm}^3$ 、たとえば $1\text{mm}^3 \sim 5\text{cm}^3$ 、たとえば $5\text{mm}^3 \sim 1\text{cm}^3$ または $1.5\text{cm}^3 \sim 1\text{cm}^3$ の範囲であることができる。試料受け入れモジュールはまた、 1mm^3 以上、たとえば 1.5cm^3 以上、たとえば 5cm^3 以上、たとえば 1cm^3 以上、たとえば 5cm^3 以上、たとえば 10cm^3 以上、たとえば 100cm^3 以上、たとえば 200cm^3 以上、たとえば 300cm^3 以上の内容積を画定することができる。試料受け入れモジュールはまた、 500cm^3 以下、たとえば 300cm^3 以下、たとえば 100cm^3 以下、たとえば 50cm^3 以下、たとえば 10cm^3 以下、たとえば 5cm^3 以下、たとえば 1.5cm^3 以下、たとえば 1cm^3 以下または 5mm^3 以下の内容積を画定することができる。

10

【0041】

いくつかの局面にしたがって、試料受け入れモジュールは、第一端、たとえばキャップによって封止可能な開口を有する開放端と、第一端とは反対側の第二端、たとえば閉鎖端とを有することができる。第一端は、キャップに挿入可能、たとえば完全に挿入可能である末端平坦面を含むことができる。また、加圧部品が、試料受け入れモジュールの第一端に挿入可能であることができる。さらに、第二端、たとえば閉鎖端は、1つまたは複数の作動可能な弁、たとえば1つまたは複数の可逆的に作動可能な弁、たとえば可逆的に作動可能な減圧弁を含むことができる。

20

【0042】

様々な局面において、装置は1つまたは複数の弁、たとえば可逆的に作動可能な減圧弁を含む。そのような弁は、光学的性質改変装置の往復弁に動作的に結合可能であり、2つの装置をいっしょに動作的に結合することができる。そのような弁は、作動したときにそれを通じて流体容器、たとえば加圧流体容器からの流体を放出するように構成されることことができる。本装置の弁は、第一の形態と第二の形態との間で可逆的に作動可能であることができる。第一の形態において、弁は、それを通過する開口を提供することができる。弁が第一の形態にあるとき、流体、たとえば空気および/または生物学的試料および/または調製された試料および/または調製溶液またはそれらの任意の組み合わせが弁の開口を通過することができる。第二の形態において、弁は封止され、そこを通る流体の通過を防ぐ。弁は、弁またはその一部分、たとえば第一の部分を第二の部分に対して回転させることにより、たとえば弁を第一の回転方向に 45° または 90° または 180° または 360° 回転させることにより、第一の形態から第二の形態へと作動させることができる。弁は、弁またはその一部分、たとえば第一の部分を第二の部分に対して回転させることにより、たとえば弁を、第一の回転方向とは反対の第二の回転方向に 45° または 90° または 180° または 360° 回転させることにより、第二の形態から第一の形態へと作動させることができる。いくつかの変形態様において、本態様の弁は、ルアーコネクタ、たとえば雄および/または雌ルアーコネクタであり、他のルアーコネクタ、たとえば雄および/または雌ルアーコネクタに嵌合可能に接続可能である。本態様の1つまたは複数の弁は、試料受け入れモジュールがキャップに動作的に結合しているとき、キャップに取り付けられた端部とは反対側の試料受け入れモジュールの端部にあることができる。いくつかの変形態様において、本態様の1つまたは複数の弁は、アタッチメント要素、たとえば第一のアタッチメント要素が配置される端部とは反対側の試料受け入れモジュールの端部にあることができる。また、本態様の1つまたは複数の弁は、試料受け入れモジュールの末端平坦面上にあることができ、いくつかの変形態様において、面の中心にあることができる。本態様の1つまたは複数の弁はまた、本態様の流体容器と、試料受け入れモジュールに対して外部の環境との間に流体連絡を提供することができる。1つまたは複数の弁はまた、弁が別の弁に動作的に結合されるときおよび/または試料調製装置が分析装置に動作的に結合されるときに

30

40

50

触覚フィードバックをユーザに提供する、ロック要素を含むことができる。

【0043】

いくつかの変形態様において、試料受け入れモジュールは、1つまたは複数の流体、たとえば液体および/または気体を収容する、および/または試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に受け入れるための流体容器を含む。そのような流体容器は、封止されると、流体、たとえば気体および/または液体が容器の中または外へ通過することができないよう、流体的に封止可能であることができる。

【0044】

望むならば、試料受け入れモジュールは、1つまたは複数の流体容器によって画定される外面および内面を含むことができる。そのような流体容器は、試料受け入れモジュールの、その一端における単一の面—平坦面、たとえば円形面における開口、たとえば円形の開口から内方に延びることができる。流体容器は、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されたときにキャップの1つまたは複数の部分、たとえば加圧部品またはその端部をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるように、構成されることができる。また、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、キャップは、試料受け入れモジュールの流体容器を封止する、たとえば流体的に封止することができる。流体容器は、円柱、長方形の箱、角錐、立方体またはそれらの任意の組み合わせのキャビティ形状として成形されることもできるし、および/またはそれを画定することもできる。

【0045】

流体容器が円柱として成形されている局面において、流体容器は、1cm~50cm、たとえば1cm~10cm、たとえば1cm~5cm(記載の数字を含む)の範囲である高さを有することができる。流体容器はまた、50cm以下、たとえば30cm以下、たとえば10cm以下、たとえば5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下の高さを有することができる。流体容器はまた、1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上、たとえば10cm以上、たとえば30cm以上、たとえば50cm以上の高さを有することができる。そのような流体容器はまた、1mm~5cm、たとえば1mm~3cm、たとえば1mm~1cmまたは1cm~3cm(各記載の数字を含む)の範囲である直径を有することができる。そのような流体容器はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の直径を有することができる。流体容器はまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の直径を有することができる。流体容器はまた、本明細書に記載される試料および/または試料コレクタおよび/または調製溶液のいずれかを受け入れるように構成された内容積を画定することができる。そのような内容積は、たとえば、1mm³~500cm³、たとえば1mm³~200cm³、たとえば1mm³~100cm³、たとえば1mm³~10cm³、たとえば1mm³~5cm³、たとえば5mm³~1cm³または1.5cm³~1cm³の範囲であることができる。流体容器はまた、1mm³以上、たとえば5mm³以上、たとえば1cm³以上、たとえば1.5cm³以上、たとえば5cm³以上、たとえば10cm³以上、たとえば100cm³以上、たとえば200cm³以上、たとえば300cm³以上の内容積を画定することができる。流体容器はまた、500cm³以下、たとえば300cm³以下、たとえば100cm³以下、たとえば50cm³以下、たとえば10cm³以下、たとえば5cm³以下、たとえば1.5cm³以下、たとえば1cm³以下または5mm³以下の内容積を画定することができる。

【0046】

本試料受け入れモジュールの様々な態様は、1つまたは複数のアタッチメント要素、たとえば第一のアタッチメント要素を含む。アタッチメント要素は、キャップを試料受け入れモジュールと動作的に結合するように構成されることができる。そのような要素は、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば試料受け入れモジュールのボディの外面、たとえば外面全体に配置されることができる。アタッチメント要素は、具体的に、キャップまたはその一部分、たとえばアタッチメント要素と嵌合可能に結合するための1つまたは複数の係合要素を含むことができる。いくつかの変形態様において、試料受け入れモジュールのアタッチメント要素は、往復ねじ山または往復ねじトラックまたは往復溝の

10

20

30

40

50

中にねじ込むためのねじ込み可能なねじ山および/またはねじトラックまたは溝を含むことができる。いくつかの変形態様において、アタッチメント要素、たとえば第一のアタッチメント要素または第二のアタッチメント要素はねじ山を含み、もう一方の、たとえば第二または第一のアタッチメント要素は、ねじ山をその中に滑動可能に受け入れるための往復溝を含む。本態様のアタッチメント要素はまた、1つのアタッチメントを別のアタッチメントから解放するための1つまたは複数の解放要素を含むことができ、解放要素は、1つまたは複数のボタンおよび/またはレバーおよび/またはスイッチを含むことができる。キャップが試料受け入れモジュールと動作的に結合されるとき、アタッチメント要素、たとえば第一のアタッチメント要素は、装置の加圧部品の周囲に、たとえば周囲に同心的に延びることができる。アタッチメント要素、たとえば第二のアタッチメント要素はまた、排他的に、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえばボディの外側、たとえば外面または内側、たとえば内面上にあることができる。換言するならば、アタッチメント要素のすべての部分は、試料受け入れモジュール、たとえば試料受け入れモジュールボディの少なくとも2つの他の部分の間に位置することができる。

10

【0047】

本開示のいくつかの局面において、上記のように、装置は調製溶液を含む。本開示のいくつかの変形態様において、調製溶液は、核酸増幅調製溶液であり、1つまたは複数の緩衝液を含むことができる。核酸増幅調製溶液とは、生物学的試料を、その1つまたは複数の核酸を増幅、たとえば等温増幅することができるように調製する溶液である。

【0048】

20

核酸増幅調製液は、転写介在増幅法、ストランド置換増幅法、核酸シーケンス増幅法、ローリングサークル増幅法、ループ介在等温増幅法、等温多置換増幅法、ヘリカーゼ依存増幅法、サーキュラーヘリカーゼ依存増幅法、シングルプライマー等温増幅法、ループ介在増幅法またはそれらの任意の組み合わせを含む等温増幅プロトコルによる増幅のために生物学的試料を調製する溶液であることができる。また、いくつかの局面において、増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)のような熱サイクル反応を使用して実施される。

【0049】

いくつかの態様において、調製溶液、たとえば核酸増幅調製溶液は、1つまたは複数の溶解物質、たとえば1つまたは複数の界面活性剤を含む。そのような溶解物質は、ジチオトレイトール(DTT)、界面活性剤、たとえばTriton X-100、Tween、SDS、ジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)、カオトロピック塩、酸および/または塩基、pH緩衝液、ビーズ、溶媒またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。そのような作用物質は、生物学的試料の細胞を溶解させて、そこから核酸を放出させることができる。調製溶液、たとえば核酸増幅調製溶液はまた、H₂Oおよび/または1つまたは複数の緩衝液を含むことができる。様々な態様において、溶解は試料の加熱を含まない。溶解はまた、5分以下、たとえば10分以下、たとえば30分以下、たとえば1時間以下で実施することができる。

30

【0050】

本開示の様々な局面において、装置は1つまたは複数の試料コレクタを含む。試料コレクタは、本明細書に記載される生物学的試料を取得および/または保持するように構成されることができる。試料コレクタはまた、試料受け入れモジュール、たとえばキャップに動作的に結合された試料受け入れモジュールに嵌合する、および/またはその内部に、たとえば完全にその内部に保持されるように構成されることができる。試料コレクタは、本明細書に記載されるように試料を調製する間および/または調製された試料を加える間、試料受け入れモジュール、たとえばキャップに動作的に結合された試料受け入れモジュールの内部に、たとえば完全にその内部に保持されることができる。

40

【0051】

本試料コレクタの局面は、ハンドルからハンドルとは反対側の端部にある試料採取要素まで縦方向に延びることができる。試料コレクタは、生物学的試料を採取および/または保持するように構成されたスワブ、たとえば綿棒であることができ、またはそれを含むこ

50

とができる。試料コレクタはまた、生物学的試料を得るために生物学的試料ソースを掻き取るための掻き取り要素であることができ、またはそれを含むことができる。試料コレクタはまた、生物学的試料を保持するための容器、たとえば封止可能な容器であることができ、またはそれを含むことができる。本態様の試料コレクタはまた、1つまたは複数のシリンジ、中空毛管、パンチツールまたはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0052】

試料コレクタは円柱または長方形の箱として実質的に成形されることができる。試料コレクタが円柱として成形されている態様において、試料コレクタは、1cm~50cm、たとえば1cm~20cm、たとえば1cm~10cm、たとえば1cm~5cm、たとえば1cm~3cm(記載の数字を含む)の範囲である高さを有することができる。試料コレクタはまた、50cm以下、たとえば30cm以下、たとえば20cm以下、たとえば10cm以下、たとえば5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下の高さを有することができる。試料コレクタはまた、1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上、たとえば10cm以上、たとえば20cm以上、たとえば30cm以上、たとえば50cm以上の高さを有することができる。そのような試料コレクタはまた、1mm~5cm、たとえば1mm~3cm、たとえば1mm~1cmまたは1cm~3cm(各記載の数字を含む)の範囲である直径を有することができる。そのような試料コレクタはまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の直径を有することができる。試料コレクタはまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の直径を有することができる。試料コレクタはまた、たとえば、1mm³~200cm³、たとえば1mm³~100cm³、たとえば1mm³~10cm³、たとえば1mm³~5cm³、たとえば5mm³~1cm³の範囲である全容積を有する、または画定することができる。試料コレクタはまた、1mm³以上、たとえば5mm³以上、たとえば1cm³以上、たとえば5cm³以上、たとえば10cm³以上、たとえば100cm³以上、たとえば200cm³以上の容積を有することができる。試料コレクタはまた、200cm³以下、たとえば100cm³以下、たとえば10cm³以下、たとえば5cm³以下、たとえば1cm³以下または5mm³以下の容積を有することができる。

【0053】

本装置の態様はキャップを含む。そのようなキャップは、試料受け入れモジュールに動作的に結合する、たとえば可逆的に結合および/または封止可能に結合するように構成されることができる。したがって、そのようなキャップは、試料受け入れモジュールの1つまたは複数の開口を封止するように構成されることができる。キャップは、第一端、たとえばレセプタクルを画定する開口を有する開放端と、第二端、たとえば第一端とは反対側の、単一の平坦な末端面によって画定される閉鎖および/または封止端とを有することができる。

【0054】

いくつかの態様において、キャップは加圧部品および/またはキャップボディを含む。加圧部品は、キャップボディの面、たとえば内面から延びる突出部、たとえば円柱形の突出部であることができる。加圧部品は、キャップボディと一体である、たとえば単一の材料片で構成されることもできるし、それに動作的に結合される、たとえば接着結合されることもできる。いくつかの変形態様において、加圧部品はキャップボディと同じ材料で構成され、他の変形態様において、加圧部品はキャップボディとは異なる材料で構成されている。

【0055】

加圧成分は、第一の形態から第二の形態へと変形するように、および第二の形態にあるとき第一の形態に戻るよう付勢されるように構成されることができる、1つまたは複数の付勢要素または材料を含むことができる。本明細書に記載されるように、付勢要素は、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、第一の形態から第二の形態へと変形することができ、第二の形態にあるとき、第一の形態に戻るよう付勢されることができる。加圧部品はまた、流体が試料受け入れモジュールから放出されるとき、第一の形態から第一の形態に戻るることができる。付勢要素は、要素と接触する流体に力を加え

10

20

30

40

50

ることができ、それによって流体を加圧することができる。

【0056】

本態様の加圧部品は可撓性であることができる。本明細書の中で使用される「可撓性」とは、柔軟である、または損傷（たとえば物理的劣化）を受けることなく繰り返し曲がる、もしくは撓む（たとえば、ヒトの手または他の体の部位によって加えられる力で曲がる、または撓む）ことができることをいう。加圧部品はまた、1つまたは複数のポリマー材料（たとえば、プラスチックおよび/またはゴムおよび/またはフォームを含む1つまたは複数のポリマーを有する材料）および/または金属材料、たとえばばねを形成する金属材料を含むことができる。

【0057】

加圧部品は、円柱、長方形の箱、角錐、立方体またはそれらの任意の組み合わせとして成形されることができる。加圧部品が円柱として成形されている態様において、加圧部品は、0.1mm～5cm、たとえば1mm～1cm、たとえば1mm～5mmの範囲である高さを有することができる。本明細書の中で使用される「記載の数字を含む」は、挙げられた各数値そのものを含む提供された範囲をいう。本明細書の中で別段記されない限り、提供される全ての範囲は挙げられた各数値そのものを含む。加圧部品はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の高さを有することができる。加圧部品はまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の高さを有することができる。そのような加圧部品はまた、1mm～5cm、たとえば1mm～3cm、たとえば1mm～1cmまたは1cm～3cm（各記載の数字を含む）の範囲である直径を有することができる。そのような加圧部品はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の直径を有することができる。加圧部品はまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の直径を有することができる。

【0058】

加圧部品が長方形の箱または立方体として形成されている本開示の局面において、加圧部品は、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の長さ、幅および/または高さを有することができる。加圧部品はまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の長さ、幅および/または高さを有することができる。加圧部品はまた、1mm～5cm、たとえば1mm～3cm、たとえば1mm～1cmまたは1cm～3cm（各記載の数字を含む）の範囲である長さ、幅および/または高さを有することができる。

【0059】

加圧部品はまた、キャップが試料受け入れモジュールと動作的に結合されるとき、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば流体容器またはその一部分、たとえば流体容器を画定する内面の中に延びるように、たとえば完全にその中に延びるように、および/または、それと係合するように、たとえば滑動可能および/または封止可能に係合するように、構成されることができる。

【0060】

本開示はまた、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、たとえば第一のアタッチメント要素が第二のアタッチメント要素に動作的に結合されるときに加圧部品が試料受け入れモジュールの中に延び、たとえば完全にその中に延び、該試料受け入れモジュールを加圧する、装置態様を提供する。圧力は、たとえば試料受け入れモジュールから流体を放出させることによって適用することができる。望むならば、加圧部品がその中に挿入されて延びるとき、試料受け入れモジュールまたはその流体容器は、封止されている。

【0061】

加圧部品は、試料受け入れモジュール内の1つまたは複数の流体、たとえば液体および/または気体、たとえば空気および/または調製溶液に力を加えることにより、試料受け

10

20

30

40

50

入れモジュールを加圧する。加圧部品が試料受け入れモジュールのさらに中に延びるとき、加圧部品はより多くの力を1つまたは複数の流体に加えるため、圧力が増大する。加圧部品が試料受け入れモジュール内で特定の位置に保持されるとき、試料受け入れモジュールが封止されたままであるならば、モジュール中の圧力は一定にとどまる。

【0062】

いくつかの態様にしたがって、加圧部品は、試料受け入れモジュールを、50Pa～50000Pa、たとえば500Pa～50000Pa、たとえば1000Pa～50000Pa、たとえば5000Pa～50000Pa、たとえば10000Pa～30000Pa、たとえば15000Pa～25000Pa（各記載の数字を含む）の範囲である圧力、たとえばピーク圧力まで加圧する。望むならば、加圧部品は、試料受け入れモジュールを1000000Pa以下、たとえば50000Pa以下、たとえば30000Pa以下、たとえば10000Pa以下、たとえば5000Pa以下、たとえば1000Pa以下、たとえば500Pa以下、たとえば50Pa以下の圧力まで加圧する。いくつかの変形態様において、加圧部品は、試料受け入れモジュールを1000000Pa以上、50000Pa以上、30000Pa以上、10000Pa以上、5000Pa以上、1000Pa以上、500Pa以上または50Pa以上の圧力まで加圧する。本明細書の中で使用される語「圧力」はピーク圧力を指すことができる。

【0063】

様々な局面において、キャップは1つまたは複数のレセプタクルをその中に含む。キャップは、1つまたは複数のレセプタクルによって画定される外面および内面を含むことができる。そのようなレセプタクルは、キャップの、単一の面—平坦面、たとえば円形の面における開口、たとえば円形の開口から内方に延びることができる。レセプタクルは、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、試料受け入れモジュールの1つまたは複数の部分、たとえば試料受け入れモジュールの端部および/または試料受け入れモジュールの調製溶液の1つまたは複数の部分および/または試料受け入れモジュールの1つまたは複数のシールおよび/または試料受け入れモジュールの1つまたは複数のアタッチメント要素をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるように構成されることができる。いくつかの変形態様において、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、試料受け入れモジュールの末端面は、キャップの面、たとえばキャップレセプタクルの内面、たとえば末端内面と接触する、および/または面—になる。また、キャップが試料受け入れモジュールに動作的に結合されるとき、キャップは、試料受け入れモジュールの流体容器を封止する、たとえば流体的に封止することができる。レセプタクルは、円柱、長方形の箱、角錐、立方体またはそれらの任意の組み合わせとして成形されることができる。

【0064】

レセプタクルが円柱として成形されている場合において、レセプタクルは、0.1mm～5cm、たとえば1mm～1cm、たとえば1mm～5mmの範囲である高さを有することができる。レセプタクルはまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の高さを有することができる。レセプタクルはまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の高さを有することができる。そのようなレセプタクルはまた、1mm～5cm、たとえば1mm～3cm、たとえば1mm～1cmまたは1cm～3cm（各記載の数字を含む）の範囲である直径を有することができる。そのようなレセプタクルはまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の直径を有することができる。レセプタクルはまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の直径を有することができる。レセプタクルはまた、 1mm^3 ～ 50cm^3 、 1mm^3 ～ 10cm^3 、 1mm^3 ～ 5cm^3 、たとえば 5mm^3 ～ 3cm^3 、たとえば 5mm^3 ～ 1cm^3 の範囲である内容積を画定することができる。レセプタクルはまた、 1mm^3 以上、たとえば 5mm^3 以上、 1cm^3 以上または 10cm^3 以上の内容積を画定することができる。レセプタクルはまた、 50cm^3 以下、たとえば 10cm^3 以下、たとえば 5cm^3 以下、たとえば 1cm^3 以下または 5mm^3 以下の内容積を画定することができる。

【0065】

本態様のいくつかの局面において、加圧部品は、キャップのレセプタクルの内部、たとえば完全にその内部に配置されている。いくつかの態様において、加圧部品は、円柱形レセプタクルの円形端面から円柱形レセプタクルの反対側の開放端に向かって延びることができる。

【0066】

また、いくつかの態様において、キャップは1つまたは複数のアタッチメント要素を含む。そのような要素は、キャップのレセプタクルの内部、たとえば完全にその内部に配置されることができる。そのような要素はまた、キャップの外面に配置されることができる。アタッチメント要素は、キャップを試料受け入れモジュールと動作的に結合するように構成されることができる。そのようなアタッチメント要素は、具体的に、試料受け入れモジュールと嵌合可能に結合するための1つまたは複数の係合要素を含むことができる。いくつかの変形態様において、アタッチメント要素は、往復ねじ山または往復ねじトラックまたは往復溝にねじ込むためのねじ込み可能なねじ山および/またはねじトラックまたは溝を含むことができる。本態様のアタッチメント要素はまた、1つのアタッチメントを別のアタッチメントから解放するための1つまたは複数の解放要素を含むことができ、該解放要素は、1つまたは複数のボタンおよび/またはレバーおよび/またはスイッチを含むことができる。アタッチメント要素、たとえば第二のアタッチメント要素は、装置の加圧部品の周囲に、たとえば周囲に同心的に延びることができる。アタッチメント要素、たとえば第二のアタッチメント要素はまた、排他的に、キャップまたはその一部分、たとえばキャップボディの内側、たとえば内面上にあることができる。換言するならば、アタッチメント要素のすべての部分は、キャップ、たとえばキャップボディの少なくとも2つの他の部分の間に位置することができる。

【0067】

本態様にしたがって、試料受け入れモジュールおよび/またはキャップまたはその部分、たとえば加圧部品は、それぞれ多様な材料で構成されることができ、かつ同じ材料または異なる材料で構成されることができる。試料受け入れモジュールおよび/またはキャップまたはその部分は、ポリマー材料（たとえば、プラスチックおよび/またはゴムを含む1つまたは複数のポリマーを有する材料）および/または金属材料で構成されることができる。そのような材料は、可撓性および/または高い強度（たとえば、破断することなく有意な力、たとえば使用によってそれに加えられる力に耐えることができる、および/または耐摩耗性）および/または高い耐疲労性（たとえば、使用量または環境にかかわらず、その物理的性質を長期間保持することができる）の特性を有することができる。

【0068】

本明細書に記載される装置部品のいずれかを構成することができる関心対象の材料は、ポリマー材料、たとえばプラスチックおよび/またはエラストマー、たとえばポリテトラフルオロエチレンまたは発泡ポリテトラフルオロエチレン（e-PFTE）を含むポリテトラフルオロエチレン（PFTE）、ポリエステル（Dacron（商標））、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリウレタンなど、金属および金属合金、たとえばチタン、クロム、ステンレス鋼などを含むが、これらに限定されない。

【0069】

いくつかの局面にしたがって、本装置およびその部品、たとえば試料受け入れモジュールおよび/またはキャップはハンドヘルド型装置である。本明細書の中で使用される語「ハンドヘルド型」とは、手、たとえば哺乳動物の手、たとえばヒトの手、たとえば平均的体格および/または体力の成人男性または女性の手の中に保持される（たとえば保定される、または容易または快適に保持される）局面の特徴的な能力をいう。そのようなものとして、ハンドヘルド型局面は、ヒトの手の中に保定される（たとえば容易または快適に保定される）ようにサイズ設定および/または成形されている局面である。ハンドヘルド型局面はまた、ヒト（たとえばヒトの片手または両手）によって動かす（たとえば容易に動かす、たとえば垂直方向および/または水平方向に容易に動かす）ことができる局面であることができる。

【0070】

いくつかの変形態様において、上記のように、本装置は、多様な任意の部品を含むことができ、その任意の1つまたは組み合わせが、弁を通過する1つまたは複数の流体をろ過するためのフィルタをはじめとして、装置に含まれることができる。フィルタは、多孔質膜および/またはゲルおよび/またはスポンジ材料であることができ、かつ選択的に透過性であることができる。そのようなフィルタは、調製された試料がフィルタを流れて流れるとき、調製された試料から細胞成分、たとえば細胞膜をろ過するような多孔度を有することができる。フィルタはまた、試料から粒子、たとえば細菌を捕獲および/または濃縮するような多孔度を有することができる。そのようなものとして、以下に提供される本方法は、フィルタを通じて流体、たとえば試料流体を流すことによって1つまたは複数の粒子、たとえば試料流体中の粒子を濃縮する工程を含むことができる。フィルタは、1 μm ~100 μm 、1 μm ~50 μm 、1 μm ~25 μm 、1 μm ~15 μm 、たとえば1 μm ~10 μm 、たとえば1 μm ~5 μm または100 μm 以下または50 μm 以下または15 μm 以下または10 μm 以下または5 μm 以下の範囲である孔径を有することができる。フィルタはまた、試料受け入れモジュールの壁の内部、たとえば完全にその内部に取り付けられることができ、かつ試料受け入れモジュールの、キャップに動作的に接続可能な端部とは反対側の端部にあることができる。本態様のフィルタは、本明細書に記載される1つまたは複数の弁の一部であることができ、またはその内部に配置されることができる。

10

【0071】

開示される装置の様々な態様はまた、流体が弁を介してモジュールから流れ出るとき通過することができる、試料受け入れモジュールの端部の開口を封止するための第一のシール、たとえば破断可能な、および/または脆いシールを含む。シールは、流体が試料受け入れモジュールから流れ出るときの流体流の経路中に、たとえばフィルタと弁(そのような部品は本明細書に記載されている)との間に配置されることができる。第一のシールは、加圧された試料受け入れモジュールの弁を作動させることによって穿孔することができる。加圧された試料受け入れモジュールからの加圧された流体は、シールを破断するのに十分な力をシールに加え、形成された開口を流れて流れることができる。

20

【0072】

望むならば、開示される装置の態様はまた、キャップに動作的に結合する試料受け入れモジュールの端部の開口を封止するための第二のシール、たとえば破断可能な、および/または脆いシールを含む。第二のシールは流体容器に流体シールを提供することができる。そのようなシールは、試料コレクタによってそれに力を加え、それによって試料コレクタまたはその一部分を挿入することができる開口をシール中に形成することによって破断することができる。第二のシールはまた、キャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合することによって破断することもできる。そのような動作は、加圧部品をして、シールを穿孔するのに十分な力をシールに加えさせることができる。

30

【0073】

シール、たとえば第一および/または第二のシールは、ポリマーおよび/または金属材料(そのような材料は本明細書に記載されている)のような材料の層であることができる。いくつかの変形態様において、シールは、アルミニウムおよび/または他の金属で構成されたフォイルシートである。本明細書に記載されるようなシールは、1mm以下、たとえば0.5mm以下、たとえば0.1mm以下の厚さを有することができる。

40

【0074】

生物学的アッセイ試料調製装置の1つの態様が図2に提供されている。図示するように、いくつかの変形態様において、装置200は、第一のチャンバ210を形成する外側ボディ209を含む試料受け入れモジュール201を含む。試料受け入れモジュール201はまた、試料コレクタ211の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器202、調製溶液204および第一のアタッチメント要素203を含む。図示するように、いくつかの変形態様において、流体容器202は、破断可能なシール213と、第二のチャンバ215を形成する内側ボディ214とを含み、内側ボディ214は外側ボディ209内で作動可能、た

50

たとえば滑動可能である。

【0075】

図示するように、試料コレクタはハンドル212および試料採取部分213を含む。そのような装置200はまた、加圧部品206と、第一のアタッチメント要素203と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素207とを含む、試料受け入れモジュール201に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ205を含むことができる。装置のいくつかの態様において、第一のアタッチメント要素203が第二のアタッチメント要素207に動作的に結合されるとき、加圧部品206は、試料受け入れモジュール201の中へ延び、試料受け入れモジュールを加圧して、そこから流体を放出させる。

【0076】

いくつかの態様において、外側ボディ209は1つまたは複数の穿孔部材216を含む。また、いくつかの局面において、キャップ205が試料受け入れモジュール201に動作的に結合されるとき、内側ボディ214は外側ボディ209内で作動し、1つまたは複数の穿孔部材216によって破断可能なシール213を破断して第一のチャンバ210を第二のチャンバ215と流体連絡させる。そのような作動は、方向、たとえば装置の対称軸に沿って、1つまたは複数の穿孔部材216および/または弁218に向かう、および/またはキャップ205から離れる直線方向であることができる。いくつかの変形態様において、外側ボディ209はステージング試薬217を含み、そのような作動が、ステージング試薬217を第二のチャンバ215と流体連絡させる。いくつかの局面において、ステージング試薬217は、1つまたは複数の凍結乾燥物質、たとえば1つまたは複数の凍結乾燥された細胞溶解試薬を含み、ステージング試薬217を流体連絡させることができ、試薬を調製溶液204で水和させる、および/またはステージング試薬217を生物学的試料に暴露させる。加えて、いくつかの変形態様において、モジュール201がキャップ205に動作的に結合されるとき、キャップ205および/または弁217は試料受け入れモジュール201の対称軸を中心に配置される。

【0077】

本明細書の中で使用される「ステージング試薬」とは、本明細書に記載されるさらなる処理のために生物学的試料を調製する試薬である。そのような試薬は溶解物質であることができ、かつ溶解産物を生成するように構成されることができる。様々な局面において、1つまたは複数のステージング試薬217は、界面活性剤、たとえばTriton X-100、Tween、SDS、ジクロロジフェニルトリクロロエタン（DDT）、カオトロピック塩、ジチオトレイトール（DTT）、酸および/または塩基、pH緩衝液、ビーズ、溶媒またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0078】

本装置のいくつかの態様において、装置は1つまたは複数のプランジャを含む。そのような装置がたとえば図3A、3Bおよび4に示されている。具体的に、これらの図面には、キャップ301と、キャップ301に動作的に結合可能である試料受け入れモジュール302とを含む生物学的アッセイ試料調製装置300が提供されている。図示するように、キャップ301は、第一のチャンバ303、穿孔部材305を含むプランジャ304および/またはシール306を含むことができる。様々な態様において、第一のチャンバ303は、調製溶液310、たとえば本明細書に記載される溶液のいずれかを含む。また、試料受け入れモジュール302は第二のチャンバ307を含むことができる。第二のチャンバ307は、試料コレクタ308をその中に受け入れる、および/または保持するように構成されることができる。第二のチャンバ307はまた、溶液、たとえば調製溶液および/または水および/または1つまたは複数の緩衝液を含むことができる。

【0079】

キャップは、調製溶液310を、500 μ L ~ 1500 μ L、たとえば700 μ L ~ 1000 μ L、たとえば700 μ L ~ 900 μ Lの範囲である量で含むことができる。キャップは、調製溶液を、1500 μ L以下、たとえば1000 μ L以下、たとえば800 μ L以下の量で含むことができる。キャップは、調製溶液を、600 μ L以上、たとえば800 μ L以上、たとえば1000 μ L以上の量で含むことができる。キャップは調製溶液を800 μ Lの量で含むことができる。また、いくつかの態様に

10

20

30

40

50

において、調製溶液は緩衝液、たとえば細胞溶解緩衝液であり、1つまたは複数の界面活性剤を含むことができる。

【0080】

いくつかの局面において、試料受け入れモジュール302がキャップ301に動作的に結合しているとき、プランジャ304の前進が穿孔部材305によってシール306を穿孔し、第一のチャンバ303を第二のチャンバ307と流体連絡させる。同じく図示するように、プランジャは、プランジャ304をキャップ301内で封止可能に作動させる、および/またはキャップ301と試料受け入れモジュール302とを動作的に結合するための1つまたは複数、たとえば2つもしくは4つまたはそれ以上のOリング308を含むことができる。装置300はまた、試料受け入れモジュール302上に1つまたは複数の作動可能な弁309を含むことができる。

10

【0081】

プランジャ304はまた、第一のチャンバ303内で試料受け入れモジュール302の対称軸に沿って線形に、および/または装置の弁309に向かう、および/または装置の弁309から離れる方向に作動する手動プランジャであることができる。そのようなプランジャ304をユーザが直接押すと、第二のチャンバ307内の圧力を高めることができる。プランジャ304は、図4においては、プランジャ304が調製溶液310を第一のチャンバ303から第二のチャンバ307の中へ押した前進形態で示されている。図示するように、プランジャ304は、キャップ301内で、キャップ301の他の部分、たとえばキャップボディまたはハウジングに対して作動可能、たとえば滑動可能に作動可能であり、そのようなものとして、その他の部分から独立して動くことができる。同じく図示するように、プランジャ304は、キャップがはじめに試料受け入れモジュール302と動作的に結合されたのち、キャップ301内で作動可能、たとえば滑動可能に作動可能である。したがって、試料受け入れモジュール302とキャップ301とを動作的に結合したのち、プランジャ304を作動させる工程は、本装置300を用いる2つの別々の工程として実施することができる。

20

【0082】

キャップが試料受け入れモジュール302に封着されたならば、キャップ301の頂部を押すユーザの動作が、プランジャ304をしてキャップ301の底のシール306を破断させ、試料コレクタ308を調製溶液310に暴露させる。流体流を駆動するために必要な圧力は、キャップ301内へのプランジャ304の押し込みによって発生させる。このユーザ動作がキャップ301内の流体、たとえば調製溶液および/または生物学的試料および/または空気を圧縮して圧力を発生させる。その後、装置の弁309、たとえばルアー起動弁を作動させ、流体、たとえば調製された試料および/または調製溶液および/または空気を圧力によってその中および装置の外へ推進することができる。または、装置の弁309を、シール(図示せず)、たとえばfoilシール、たとえばfoilヒートシールに代えることもでき、このシールを破断して、流体、たとえば調製された試料および/または調製溶液および/または空気を圧力によって推進してその中および装置の外へ通過させることができる。

30

【0083】

プランジャ304は、たとえば第一の方向に作動させる、および/または第一の方向とは反対の第二の方向に作動させることにより、第一のチャンバ303内で可逆的に作動するように構成されることができる。プランジャ304を前進させると、試料受け入れモジュール302またはその一部分、たとえば第二のチャンバ307を、5000Pa~50000Pa、たとえば10000Pa~40000Pa、たとえば15000Pa~25000Pa(各記載の数字を含む)の範囲である圧力まで加圧することができる。望むならば、プランジャは、試料受け入れモジュールを、1000000Pa以下、たとえば50000Pa以下、たとえば40000Pa以下、たとえば10000Pa以下、たとえば5000Pa以下の圧力まで加圧する。いくつかの変形態様において、プランジャは、試料受け入れモジュールを、1000000Pa以上、50000Pa以上、40000Pa以上、10000Pa以上または5000Pa以上の圧力まで加圧する。本明細書の中で使用される用語「圧力」はピーク圧力を指すことができる。

40

【0084】

さらに、図3A、3B、4、5Aまたは5Bの部品のいずれか、たとえばプランジャ304は、本明

50

細書に記載されるポリマーおよび/または金属材料のいずれかまたはそれらの任意の組み合わせで構成されることができる。

【0085】

本装置、たとえば図5Aおよび5Bに示す装置のいくつかの局面において、装置500は、たとえばねじ込みによってキャップ501を試料受け入れモジュール502に動作的に結合することによって進められるキャップ501の1つまたは複数のプランジャ503を含む。より具体的には、図5Aは、プランジャ503が装置500内で実質的に進められていない第一の形態にある装置500の側面図および断面図を提供する。図5Bは、プランジャ503が装置500内で完全に進められている第二の形態にある装置500の側面図および断面図を提供する。

【0086】

試料受け入れモジュール502とキャップ501とを動作的に結合し、プランジャ503を作動させる工程は、本装置500を用いる単一の連携工程として実施することができる。換言するならば、試料受け入れモジュール502とキャップ501とを動作的に結合する工程はまた、装置500のプランジャ503を、たとえば第一の形態から第二の形態へとプランジャを前進させる。同じく図示するように、プランジャ503は、キャップの少なくともいくつかの部分、たとえばハウジングまたは外側シェルとで一体である。いくつかの変形態様において、キャップ501は、試料受け入れモジュール502と封止可能に嵌合する固定ボディ部分511を含み、かつ2つが嵌合されたとき試料受け入れモジュール502の中に延びる突出部分を含む。プランジャ503は、固定ボディ部分511以外のキャップの部分と同様、固定ボディ部分511に対して自由に作動可能、たとえば滑動可能に作動可能であり、プランジャが作動するとき、固定ボディ部分511から独立して動くことができる。図5Aおよび5Bに示すように、装置が第一の形態から第二の形態へと進むとき、固定ボディ部分511は試料受け入れモジュール502に対して固定位置にとどまる。

【0087】

図5Aおよび5Bに示す装置500のキャップ501はまた、第一のチャンバ504、プランジャ503、穿孔部材505および/またはシール506を含む。様々な態様において、第一のチャンバ504は、調製溶液510、たとえば本明細書に記載される溶液のいずれかを含む。また、試料受け入れモジュール502は第二のチャンバ507を含むことができる。第二のチャンバ507は、試料コレクタ508をその中に受け入れる、および/または保持するように構成されることができる。第二のチャンバ507はまた、溶液、たとえば調製溶液および/または水および/または1つまたは複数の緩衝液を含むことができる。

【0088】

キャップは、調製溶液を、500 μL ~ 1500 μL 、たとえば700 μL ~ 1000 μL 、たとえば700 μL ~ 900 μL の範囲である量で含むことができる。キャップは、調製溶液を、1500 μL 以下、たとえば1000 μL 以下、たとえば800 μL 以下の量で含むことができる。キャップは、調製溶液を、600 μL 以上、たとえば800 μL 以上、たとえば1000 μL 以上の量で含むことができる。キャップは調製溶液を800 μL の量で含むことができる。また、いくつかの変形態様において、調製溶液は、緩衝液、たとえば細胞溶解緩衝液であり、かつ1つまたは複数の界面活性剤を含むことができる。

【0089】

いくつかの変形態様において、たとえば試料受け入れモジュール502とキャップ501とをねじ込むことによって試料受け入れモジュール502とキャップ501とを動作的に結合することによるプランジャ503の前進が穿孔部材505によってシール506を穿孔し、第一のチャンバ504を第二のチャンバ507と流体連絡させる。同じく図示するように、プランジャは、プランジャ304をキャップ501内で封止可能に作動させるための1つまたは複数、たとえば2つもしくは4つまたはそれ以上のリング508を含むことができる。装置500はまた、試料受け入れモジュール502上に1つまたは複数の作動可能な弁509を含むことができる。

【0090】

プランジャ503はまた、第一のチャンバ504内で試料受け入れモジュール502の対称軸に沿って線形に、および/または装置の弁509に向かう、および/または装置の弁509から離

10

20

30

40

50

れる方向に作動することができる。そのようなプランジャ503を前進させて、第二のチャンバ507内の圧力を高めることができる。プランジャ503は、図5Bにおいては、プランジャ503が調製溶液510を第一のチャンバ504から第二のチャンバ507の中へ押し込んだ前進形態で示されている。

【0091】

本試料受け入れモジュール502はまた、1つまたは複数の第一のアタッチメント要素512を含むことができる。また、キャップ501は、第一のアタッチメント要素512と動作し、たとえば往復動作的に結合するための1つまたは複数の第二のアタッチメント要素513を含むことができる。そのようなアタッチメント要素は、キャップ501を試料受け入れモジュール502と動作的に結合するように構成されることができる。いくつかの変形態様において、図5Aおよび5Bに示すように、試料受け入れモジュールまたはキャップの第一および/または第二のアタッチメント要素は、それぞれ、往復ねじ山または往復ねじトラックまたは往復溝にねじ込むためのねじ込み可能なねじ山および/またはねじトラックまたは溝を含むことができる。いくつかの変形態様においては、アタッチメント要素、たとえば第一のアタッチメント要素または第二のアタッチメント要素がねじ山を含み、もう1つのアタッチメント要素、たとえば第二または第一のアタッチメント要素が、ねじ山をその中に滑動的に受け入れるための往復溝を含む。

【0092】

プランジャ503は、たとえば第一の方向に作動させる、および/または第一の方向とは反対の第二の方向に作動させることにより、第一のチャンバ504内で可逆的に作動するように構成されることができる。プランジャ503を前進させると、試料受け入れモジュール502またはその一部分、たとえば第二のチャンバ507を、5000Pa~50000Pa、たとえば10000Pa~40000Pa、たとえば15000Pa~25000Paの範囲である圧力まで加圧することができる。望むならば、プランジャは、試料受け入れモジュールを、1000000Pa以下、たとえば50000Pa以下、たとえば40000Pa以下、たとえば10000Pa以下、たとえば5000Pa以下の圧力まで加圧する。いくつかの変形態様において、プランジャは、試料受け入れモジュールを、100000Pa以上、50000Pa以上、40000Pa以上、10000Pa以上または5000Pa以上の圧力まで加圧する。

【0093】

様々な局面にしたがって、キャップが試料受け入れモジュール502に封着されたならば、キャップ501を回すユーザの動作が、プランジャ503をしてキャップ501の底のシール506を破断させ、調製溶液510と試料コレクタ508とを流体連絡させ、いくつかの態様においては、試料コレクタ508を調製溶液510中に浸漬する。いくつかの態様にしたがって、装置500内で流体流を駆動するために必要な圧力は、キャップ501の回転による、試料受け入れモジュール502に対するプランジャの作動によって発生させる。そのようなユーザ動作が、装置500内の流体、たとえば空気および/または調製溶液および/または生物学的試料を圧縮し、圧力を発生させる。そのような圧力は、調製溶液が生物学的試料と反応して調製された試料を製造する間、維持される。その後、装置の弁509、たとえばルアー起動弁を作動させ、流体、たとえば調製された試料および/または調製溶液および/または空気を圧力によってその中および装置の外へ推進することができる。または、装置の弁509を、シール(図示せず)、たとえばオイルシール、たとえばオイルヒートシールに代えることもでき、このシールを破断して、流体、たとえば調製された試料および/または調製溶液および/または空気を圧力によって推進してその中および装置の外へ通過させることができる。また、いくつかの態様において、試料受け入れモジュールがキャップに動作的に結合されるとき、プランジャの前進が穿孔部材によってシールを穿孔し、第一のチャンバを第二のチャンバと流体連絡させる。

【0094】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の態様が図6A~Cに提供されている。提供される装置600は、試料コレクタ611の1つまたは複数の部分その中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器602と、第一のアタッチメン

10

20

30

40

50

ト要素603とを含む試料受け入れモジュール601を含む。そのような装置600はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液606と、第一のアタッチメント要素603と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素607とを含む、試料受け入れモジュール601に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ605を含むことができる。試料受け入れモジュール601、キャップ605および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

【0095】

図示する態様において、図6Bに示すように、たとえば試料受け入れモジュール601とキャップ605とをねじ込むことによって試料受け入れモジュール601とキャップ605とを動作的に結合することが、穿孔部材608によってシール604を穿孔し、第一のチャンバ609を第二のチャンバ610と流体連絡させる。そのようなものとして、たとえば試料受け入れモジュール601とキャップ605とをいっしょにねじ込むことによって試料受け入れモジュール601とキャップ605とを動作的に結合することが、調製溶液606を試料コレクタ611上の試料に暴露し、それにより、調製された、たとえば溶解した試料612を製造する。

【0096】

調製された、たとえば溶解した試料612ができたならば、試料受け入れモジュール601を加圧モジュール615に動作的に結合することができる。動作的結合は、試料受け入れモジュール601のアタッチメント要素613と、加圧モジュール615の第二のアタッチメント要素614とをたとえばねじ込みによって取り付けることによって実施することができる。加圧モジュール615はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液616を含む。図6Cに示すような試料受け入れモジュール601と加圧モジュール615との動作的結合が、調製された試料612を希釈緩衝液616と流体連絡させて、調製された試料612が希釈され、試料受け入れモジュールを加圧するようになる。その後、装置内の圧力を使用して、調製された希釈試料をさらなる分析のために装置600の外へ送り出して、調製された希釈試料を装置600の外へ押し出すことができる。

【0097】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置のもう1つの態様が図7A~Dに提供されている。提供される装置700は、試料コレクタ711の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器702と、第一のアタッチメント要素703とを含む試料受け入れモジュール701を含む。そのような装置700はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液706と、第一のアタッチメント要素703と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素707とを含む、試料受け入れモジュール701に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ705を含むことができる。キャップ705と試料受け入れモジュール701とを動作的に結合すると、試料受け入れモジュール701を加圧することができる。試料受け入れモジュール701はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液718をその中の緩衝液容器719中に含む。試料受け入れモジュール701、キャップ705および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

【0098】

提供される態様において、図7Bに示すように、たとえば試料受け入れモジュール701とキャップ705とをねじ込むことによって試料受け入れモジュール701とキャップ705とを動作的に結合することが、穿孔部材708によってシール704を穿孔し、第一のチャンバ709を第二のチャンバ710と流体連絡させる。そのようなものとして、たとえば試料受け入れモジュール701とキャップ705とをいっしょにねじ込むことによって試料受け入れモジュール701とキャップ705とを動作的に結合することが、調製溶液706を試料コレクタ711上の試料に暴露し、それにより、調製された、たとえば溶解した試料712を製造する。

【0099】

調製された、たとえば溶解した試料712ができたならば、試料受け入れモジュール701を、たとえばカートリッジ715の上に降ろすことにより、カートリッジに動作的に結合する

10

20

30

40

50

ことができる。そのような動作的結合が、流体連絡要素717を作動させる、および/または流体連絡要素717の弁716、たとえばポペット弁を開かせることができる。流体連絡要素717は、カートリッジ715がそれに力を加えると、キャップ705に向かって作動することができる。弁716の開放は他方で、調製された試料712を緩衝液容器719中の希釈緩衝液718中に放出し、調製された希釈試料720を製造する。図7Dに示すような試料受け入れモジュール701とカートリッジ715との動作的結合が、調製された希釈試料720を試料受け入れモジュール703からカートリッジの中へ送る。

【0100】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の態様が図8A~Dに提供されている。提供される装置800は、試料コレクタ811の1つまたは複数の部分の中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器802を含む試料受け入れモジュール801を含む。そのような装置800はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液806を含む、試料受け入れモジュール801に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ805を含むことができる。

10

【0101】

キャップ805と試料受け入れモジュール801との動作的結合は試料受け入れモジュール801を加圧し得ないが、溶解緩衝液806を試料コレクタ811上の試料と流体連絡させ、それにより、調製された、たとえば溶解した試料812を製造し得る。試料受け入れモジュール801、キャップ805および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

20

【0102】

装置800はまた、加圧チャンバ816を含み、該加圧チャンバは、試料受け入れモジュール801に動作的に結合され、それらの間に流体連絡を提供するための弁817、たとえば逆止め弁を含む。加圧チャンバ816はまた、プランジャ818、たとえば手動プランジャを含み、このプランジャが、作動すると、加圧チャンバ816内に正および/または負の圧力を発生させる。加圧チャンバ816はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液821を含む。加圧チャンバ816はまた、プランジャ818が作動する際に、調製された希釈試料820をそこから放出するための、放出弁819を含む。

【0103】

装置800は、キャップ805が試料受け入れモジュール801に動作的に結合されて調製された試料812を製造するときに、プランジャ818を図8Cに示すような第一の方向に作動させて、調製された試料812を試料受け入れモジュール801から弁817を介して加圧チャンバ816の中へ推進し、かつそれにより、調製された希釈試料820を製造することができるように、構成されている。装置800はまた、その後、プランジャ818を、図8Dに示すような第一の方向とは反対の第二の方向に作動させて、調製された希釈試料820を放出弁819を介して加圧チャンバ816の外へ推進することができるように構成されている。

30

【0104】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置のもう1つの態様が図9A~Dに提供されている。提供される装置900は、試料コレクタ911の1つまたは複数の部分の中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器902を含む試料受け入れモジュール901を含む。そのような装置900はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液906を含む、試料受け入れモジュール901に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ905を含むことができる。

40

【0105】

キャップ905と試料受け入れモジュール901との動作的結合は試料受け入れモジュール901を加圧し得ないが、溶解緩衝液906を試料コレクタ911上の試料と流体連絡させ、それにより、調製された、たとえば溶解した試料912を製造し得る。試料受け入れモジュール901、キャップ905および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれ

50

かを有することができる。

【0106】

装置900はまた、加圧チャンバ916を含み、該加圧チャンバは、試料受け入れモジュール901に動作的に結合され、それらの間に流体連絡を提供するための開口、たとえばベント917を含む。加圧チャンバ916はまた、プランジャ918、たとえば手動プランジャを含み、このプランジャが、作動すると、加圧チャンバ916内に正および/または負の圧力を発生させる。加圧チャンバ916はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液921を含む。加圧チャンバ916はまた、プランジャ918が作動したときに、調製された希釈試料920をそこから放出するための、放出弁919を含む。

【0107】

装置900は、キャップ905が試料受け入れモジュール901に動作的に結合されて調製された試料912を製造するときにプランジャ918を図9Cに示すような第一の方向に作動させ、調製された試料912を試料受け入れモジュール901からベント917を介して加圧チャンバ916の中へ推進し、それにより、調製された希釈試料920を製造することができるように、構成されている。そのような方向へのプランジャ918の作動がベント917を開放することができる。装置900はまた、その後、プランジャ918を、図9Dに示すような第一の方向とは反対の第二の方向に作動させて、調製された希釈試料920を放出弁919を介して加圧チャンバ916の外へ推進することができるように構成されている。そのような方向へのプランジャ918の作動がベント917を封止し、そこを通過するさらなる流体連絡を防ぐことができる。

【0108】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の1つの態様が図10に提供されている。提供される装置1000は、試料コレクタ1011の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器1002を含む試料受け入れモジュール1001を含む。そのような装置1000はまた、試料受け入れモジュール1001に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ1005を含むことができる。試料受け入れモジュール1001、キャップ1005および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。キャップ1005と試料受け入れモジュール1001との動作的結合は試料受け入れモジュール1001を加圧し得ないが、調製溶液、たとえば溶解緩衝液を試料コレクタ1011上の試料と流体連絡させ、それにより、調製された、たとえば溶解した試料を製造し得る。

【0109】

装置1000はまた、加圧チャンバ1016を含み、該加圧チャンバは、試料受け入れモジュール1001に動作的に結合され、それらの間に流体連絡を提供するための開口、たとえば1つまたは複数の容器、たとえば1つまたは複数の緩衝液を含む容器を含むチャンネル1017を含む。加圧チャンバ1016は、試料受け入れモジュール1001に対して平行に向けられることができ、たとえば、いずれも、他方の中心対称軸に対して同じ方向に向けられた中心対称軸を有することができる。加圧チャンバ1016はまた、プランジャ1018、たとえば手動プランジャを含み、このプランジャが、直線方向に押される、および/または引かれることによって作動し、作動すると、加圧チャンバ1016および/または試料受け入れモジュール1001内に正および/または負の圧力を発生させる。加圧チャンバ1016はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液1021を含む。試料受け入れモジュール1001はまた、プランジャ1018が作動したときに、調製された希釈試料をそこから放出するための、放出弁1019を含む。

【0110】

提供される装置1000は、プランジャ1018を第一の方向に作動させて、緩衝液をチャンネル1017から試料受け入れモジュール1001の中へ推進し、それによって調製された希釈試料をその中に製造し、試料受け入れモジュールを加圧することができるように構成されている。そして、調製された希釈試料を、圧力により、放出弁1019を介して試料受け入れモジュール1001の外へ推進することができる。

【0111】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の態様が図11に提供されている。提供される装置1100は、図10に示す装置と同じ部品の多くを含む。しかし、図11の装置1100の加圧チャンバ1016は、試料受け入れモジュール1001に対して斜めに向けられることができ、たとえば、いずれも、他方と交差する、および/または他方の中心対称軸に対してたとえば30°以下、45°以下もしくは50°以下の角度または10°~90°の範囲である角度で向けられている中心対称軸を有することができる。

【0112】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置のもう1つの態様が図12に提供されている。提供される装置1200は、図10および11に示す装置と同じ部品の多くを含む。加圧チャンバ1016は、試料受け入れモジュール1001に対して斜めに向けられることができ、たとえば、いずれも、他方と交差する、および/または他方の中心対称軸に対してたとえば30°以下、45°以下もしくは50°以下の角度または10°~90°の範囲である角度で向けられている中心対称軸を有することができる。さらに、装置1200のキャップ1005は、ねじ込み可能なアタッチメントによって試料受け入れモジュール1001に動作的に結合可能である。また、装置1200のプランジャ1018は、それを、たとえばねじることにより、加圧チャンバ1016の中にさらにねじ込むことによって作動させて、加圧チャンバ1016および/または試料受け入れモジュール1001を加圧することができる。

【0113】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の1つの局面が図13A~Dに提供されている。図13Aは、収納形態にある装置を示し、図13Bは、試料コレクタをその中に挿入することができるような形態にある装置を示す。装置1300は、試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器1302を含む試料受け入れモジュール1301を含む。そのような装置1300はまた、図13Cに示すような、試料受け入れモジュール1301を加圧するための、試料受け入れモジュール1301に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ1305を含むことができる。試料受け入れモジュール1301、キャップ1305および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

【0114】

図示する変形態様において、図13Cに示すような試料受け入れモジュール1301とキャップ1305との動作的結合が、調製溶液を試料コレクタ上の試料に暴露し、それにより、調製された、たとえば溶解した試料を製造する。調製された、たとえば溶解した試料ができたならば、試料受け入れモジュール1301を、たとえば作動させることにより、たとえば結合部品1317の軸を中心に回転させることにより、ベント1316を介して試料受け入れモジュール1301を装置1300の調製モジュール1315に動作的に結合させ、流体結合させることができる。動作的結合は、試料受け入れモジュール1301を、結合部品1317の軸を中心に90°以下、回転させることによって実施することができる。

【0115】

調製モジュール1315はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液を含むことができる。図13Dに示すような試料受け入れモジュール1301と調製モジュール1315との動作的結合は、調製された試料が調製モジュール1315中で希釈されるように、調製された試料を希釈緩衝液と流体連絡させる。その後、装置内の圧力を使用して、調製された希釈試料をさらなる分析のために装置1300の外へ送り出して、調製された希釈試料を装置1300の外へ押し出すことができる。

【0116】

本方法を実施する際に使用するための生物学的アッセイ試料調製装置の態様が図14A~Fに提供されている。図14Aは、矢印によって示すように試料コレクタをその中に挿入することができるような形態にある装置を示す。装置1400は、試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器1402を含む試料受け入れモジュール1401を含む。そのような装置1400はまた、図14Cに示すように、試料受

10

20

30

40

50

け入れモジュール1401に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ1405を含むことができる。そのようなキャップ1405はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液1406と、シール1421と、穿孔部材1423を含むプランジャ1422とを含むことができる。プランジャ1422は、プランジャ1422が押されることによって作動すると、穿孔部材1423によってシール1421を穿孔し、溶解緩衝液1406と試料受け入れモジュール1401中の試料コレクタとの間に流体連絡を提供し、試料受け入れモジュール1401を加圧することができる。試料受け入れモジュール1401、キャップ1405および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

【0117】

調製された、たとえば溶解した試料ができたならば、調製された試料は、バイメタル弁アクチュエータを含むことができる作動弁1425を介して試料インキュベーションチャンバ1424に通過することができる。その中で、試料をインキュベートし、インキュベートされた試料を計測してアッセイ結果を出すことができる。アッセイ結果は、装置1400のディスプレイ1426を介してユーザに表示されることができる。装置1400はまた、電源1426、たとえば1つまたは複数の電池と、計測を実施し、結果を表示するための基板1427、たとえばプリント回路基板とを含む。装置1400はまた、トップカバー1428およびボトムカバー1429ならびに試料受け入れモジュール1401とインキュベーションチャンバ1424とを切り離すボトムプレート1430および/またはガasket1431で構成されたハウジングを含む。さらに、図14Fは装置1400の断面図を提供する。

【0118】

光学的性質改変装置

本明細書に提供されるシステムは、生物学的試料アッセイ光学的性質改変装置の様々な態様を含む。いくつかの変形態様において、そのような装置は、選択的に通気される装置である。「選択的に通気される」とは、本明細書に開示されるような1つまたは複数の選択的通気要素を有し、対応する方法にしたがって作動することを意味する。

【0119】

いくつかの変形態様において、本装置は、1つまたは複数、たとえば2つ以上、5つ以上または15以上の選択的通気要素を含む。選択的通気要素は、多孔質であることができ、そのようなものとして、それを通過して延びる複数の気孔を有することができる。そのような要素は、受動的に調整可能な気孔率を有することができる、および/または、装置内での1つまたは複数の流体、たとえば気体、たとえば空気および/または液体、たとえば生物学的試料の流量を制御することができる。

【0120】

本明細書の中で使用される語句「受動的に調整可能な気孔率」とは、1つまたは複数の気体、たとえば空気がそれを通過する、たとえば気孔を通過することができる第一の形態と、1つまたは複数の気体および液体を含む流体、たとえば生物学的試料を含む液体がそれを通過する、たとえば気孔を通過することを妨げられる第二の形態とを有し、液体と接触したとき、第一の形態から第二の形態へと自動的に移行する能力をいう。また、第二の形態において、選択的通気要素は、それを通過する、たとえば気孔を通過する液体の蒸発を防ぐ。さらに、第二の形態において、選択的通気要素は、流体通路、たとえば反応チャンバを、反応チャンバの開口、たとえば通気開口を覆うことによって端部で流体的に封止し、蒸気を含む流体がそれを通過することを防ぐことができる。加えて、選択的通気要素は、1つまたは複数の液体、たとえば生物学的試料を含む液体が選択的通気要素またはその一部分、たとえば面、たとえば反応チャンバの壁を形成する面と接触したときに、受動的に、たとえばユーザの介入なしで自動的に第一の形態から第二の形態に移行するように、構成されている。そのようなものとして、いくつかの変形態様において、選択的通気要素は、液体と接触したとき、液体および気体に対して自己封止性であることができる。また、いくつかの変形態様において、選択的通気要素は、装置の1つまたは複数の入口および/または試料受け入れ口を覆い得、および/または封止し得、それにより、1つまたは

10

20

30

40

50

複数の通気開口を通過する場合と同様に、それを通過する液体および/または気体流を調節し得る、たとえば許し得る、および/または防ぎ得る。

【0121】

また、各反応チャンバは、試料入口および/または導管から生物学的試料を受け入れるための試料受け入れ開口を含むことができる。試料受け入れ開口は、動作的に、たとえば流体的に試料入口に接続されることができる。いくつかの変形態様において、各反応チャンバは、1つまたは複数の、たとえば2つのさらなる開口、たとえば「通気される」および「補助的な」または「第一の」および「第二の」開口を含む。したがって、いくつかの変形態様において、試料受け入れ開口は第三の開口であり、第一および/または第二の開口に隣接している。反応チャンバはまた、1つまたは複数の導管を介してチャンバを1つまたは複数の他のチャンバおよび/または入口に動作的に結合する第四の開口を含むことができる。

10

【0122】

様々な例において、液体を選択的通気要素の1つまたは複数の面に通過させることが、選択的通気要素を第一の形態から第二の形態へと移行させる。したがって、いくつかの変形態様において、選択的通気要素は、液体と接触したときに一定量、たとえば少量の液体、たとえば生物学的試料、水および/または緩衝液をその中に受け入れるように、構成されている。要素内の液体の存在が要素の気孔を封止しかつ/または要素を膨張させ、さらなる液体および/または気体が要素に入れないようにまたは要素を通過できないようにする。

20

【0123】

選択的通気要素は、ボディおよびボディから延びる1つまたは複数の突出部を含むことができる。各突出部は、ボディから突出部の端部の面、たとえば封止面まで延びることができる。封止面は、反応チャンバの端部の開口の中および/または上に、たとえば完全にその上に延びることができる。いくつかの変形態様において、カートリッジが選択的通気部材に動作的に結合しているとき、封止面的一部分、たとえば同心的部分が試料受け入れカートリッジの面、たとえば上面または底面と接触することができる。いくつかの変形態様において、選択的通気要素は、装置が作動するとき、反応チャンバの中へ延びない。そのようなものとして、本態様にしたがって、ある量の液体、たとえば生物学的試料、水および/または緩衝液を、突出部の封止面を通じて選択的通気要素の中に通し、それにより、選択的通気要素を封止し、たとえば蒸発によって要素に入る、またはそれを通過する液体または気体のさらなる通過を防ぐことができる。

30

【0124】

本方法を実施する際に使用するための選択的通気要素1700の1つの態様が図17に提供されている。図示するように、様々な態様において、要素1700は櫛のような形であり、ボディ1701およびボディ1701から延びる1つまたは複数の突出部1702、たとえば封止性突出部を含む。

【0125】

本態様の選択的通気要素のボディ、すなわち「ボディ」は、薄い、および/または平面形状を有する1つまたは複数の材料、たとえば2つの材料のシート、たとえば固いシートであることができ、またはそれを含むことができる。本装置のボディまたは他の部品は上面および下面を含むことができ、そのそれぞれが他方と平行な平面を画定し、厚さによって分けられている。いくつかの変形態様において、突出部が上面および/または下面から延びている。様々な態様において、選択的通気要素は、単一材料の均一な層である、またはそれを含む。ボディはまた、互いに貼り合わされた2つ以上、たとえば3つ、4つ、5つまたはそれ以上などのシートで構成されることができる。

40

【0126】

いくつかの局面において、選択的通気要素のボディは、長さ、幅および高さ（厚さとも呼ばれる）を有することができる。選択的通気要素ボディは、幅および長さが厚さよりも実質的に大きい長方形の箱として成形されることができる。ボディの厚さ、たとえば第一

50

の面と、第一の面とは反対側の第二の面との間の厚さは、5mm以下、3mm以下、1mm以下、0.5mm以下、0.1mm以下または50ミクロン以下であることができる。選択的通気要素ボディの厚さはまた、たとえば、2cm～50ミクロン、1cm～50ミクロン、たとえば5mm～50ミクロンまたは5mm～0.1mm、たとえば2mm～0.1mmの範囲であることができる。また、ボディの長さおよび/または幅は、1mm～40cm、たとえば1cm～30m、たとえば1cm～10cm、たとえば1cm～5cmまたは1mm～5cm、1mm～3cm、1mm～1cmまたは1mm～5mmの範囲であることができる。

【0127】

選択的通気要素ボディの局面は、円形、半円形、楕円形、長方形、正方形、三角形、多角形、四辺形またはそれらの組み合わせを含む任意の適当なサイズおよび形状を画定する区域である、および/またはそれを有することができる。たとえば、ボディが長方形として形成されている態様において、ボディの長さは幅よりも大きい。ボディは、固く均一な一体化材料の1つまたは複数のシートを含むことができ、いくつかの変形態様において、それを通過する任意の開口を含み得ない。

10

【0128】

選択的通気要素ボディは、ボディの区域を画定する3つの縁、4つの縁または4つよりも多い縁を有することができる。様々な態様において、縁は角部、たとえば3つ、4つ、5つもしくは10またはそれ以上の角部で突き合う。いくつかの変形態様において、接着層の第一の縁は、接着層の第二の縁とは反対側であり、接着層の第三および/または第四の縁に隣接する。そのような態様において、第三の縁は第四の縁とは反対側であることができ、第四の縁は第一および/または第二の縁に隣接することができる。また、いくつかの変形態様において、選択的通気要素はボディのみを含み、該ボディから延びる突出部を含まない。

20

【0129】

さらに、上記のように、様々な例において、選択的通気要素は、ボディまたはその一部分、たとえば上面および/または下面から延びる1つまたは複数の突出部、たとえば封止性突出部を含む。様々な態様において、選択的通気要素は、1つまたは複数、たとえば2つ以上、たとえば5つ以上、たとえば10以上、たとえば15以上、たとえば20以上、たとえば50以上のような複数の突出部を含む。選択的通気要素は、50以下、たとえば20以下、たとえば15以下、たとえば10以下、たとえば5以下の突出部を含むことができる。選択的通気要素は、1～25、たとえば1～20、たとえば1～15、たとえば1～10、たとえば1～5の突出部または2～20、たとえば2～15、たとえば5～15の突出部を含むことができる（各範囲は記載の数字を含む）。選択的通気要素は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20またはそれ以上の突出部を含むことができる。装置の選択的通気要素は、装置中の反応チャンバの数に等しい数の突出部を有することができる。

30

【0130】

選択的通気要素の突出部は、円柱、長方形の箱、角錐、立方体またはそれらの任意の組み合わせとして成形されることができる。突出部が円柱として成形されている態様において、突出部は、0.1mm～5cm、たとえば0.1mm～1cm、たとえば0.1mm～5mm、たとえば0.1mm～1mmまたは1mm～5mm（記載の数字を含む）の範囲である高さ、たとえば通気要素ボディの表面から突出部の端部の封止面までの距離を有することができる。突出部はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下の高さを有することができる。突出部はまた、0.1mm以上、たとえば1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の高さを有することができる。そのような突出部はまた、0.1mm～5cm、たとえば0.1mm～3cm、たとえば0.1mm～1cm、たとえば0.1mm～5mm、たとえば0.1mm～1mmまたは1mm～1cmまたは1cm～3cm（各記載の数字を含む）の範囲である直径を有することができる。突出部はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下、たとえば0.5mm以下の直径を有することができる。突出部はまた、0.1mm以上、たとえば1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上

40

50

の直径を有することができる。

【0131】

突出部が長方形の箱または立方体として成形されている局面において、加圧部品は、1cm以下、たとえば0.5cm以下、たとえば0.3cm以下、たとえば1mm以下、たとえば0.5mm以下、たとえば0.3mm以下、たとえば0.1mm以下の長さ、幅および/または高さを有することができる。突出部はまた、1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上の長さ、幅および/または高さを有することができる。加圧部品はまた、0.1mm~5cm、たとえば0.1mm~3cm、たとえば1mm~1cmまたは1cm~3cmの範囲である長さ、幅および/または高さを有することができる。

【0132】

いくつかの例において、各突出部は、ボディ上の別の突出部から、0.1mm~5cm、たとえば0.1mm~1cm、たとえば0.1mm~5mm、たとえば0.1mm~1mmまたは1mm~5mm(記載の数字を含む)の範囲である距離、たとえばボディの表面上の距離だけ離間している。そのような距離はまた、5cm以下、たとえば3cm以下、たとえば1cm以下、たとえば5mm以下、たとえば3mm以下、たとえば1mm以下であることもできる。突出部間の距離はまた、0.1mm以上、たとえば1mm以上、たとえば3mm以上、たとえば5mm以上、たとえば1cm以上、たとえば3cm以上、たとえば5cm以上であることもできる。

【0133】

望むならば、突出部またはその一部分、たとえば突出部の端部にある封止面は、たとえば円形を画定する平坦面であることができ、反応チャンバの端部の開口の中および/または上に延びることができる。そのような開口の中および/または上に、たとえば完全にその上に延びることにより、面は反応チャンバを封止することができる。

【0134】

いくつかの態様において、選択的通気要素またはその部分、たとえば1つまたは複数のボディおよび/または突出部は、固く均一な一体化材料の単一のボディで構成されている。他の変形態様において、選択的通気要素のボディは、その1つまたは複数の突出部とは異なる材料で構成されることができる。

【0135】

また、選択的通気要素の1つまたは複数の部分は受動的に調整可能な気孔率を有することができる。たとえば、いくつかの変形態様において、選択的通気要素は、受動的に調整可能な気孔率を有するヒドロゲルで構成されることができる。そのようなヒドロゲルは、液体、たとえば水性液と接触すると膨潤し、多孔質ポリマーマトリックスの気孔率を下げるることができる。

【0136】

さらには、選択的通気要素は、1つまたは複数のポリマーマトリックス、たとえば多孔質ポリマーマトリックス、たとえばポリエチレンを含む多様な材料で構成されることができる。選択的通気要素はまた、ヒドロゲル、たとえばカルボキシメチルセルロースで構成されることもできる。また、選択的通気要素またはその部分、たとえばコーティングを構成することができる他の材料は、糖類、タンパク質、潮解性材料、ナイロン、ABS、ポリカーボネートおよびポリ(メチルメタクリレート)および他の吸湿性材料またはそれらの任意の組み合わせを含む。選択的通気要素はまた、1つまたは複数のコーティングであることができ、またはそれを含むこともできる。

【0137】

本方法を実施する際に使用するための光学的性質改変装置の1つの態様が図18に提供されている。様々な態様において、装置1800は選択的通気要素1807を含む。また、生物学的試料を受け入れるための、光学的性質改変試薬をそれぞれ含む1つまたは複数の反応チャンバ1802を含む試料受け入れカートリッジ1801が提供されている。そのような装置1800はまた、加熱要素1804および/または加熱要素1804に動作的に結合された電源1805を含む基板1803を含む。また、本明細書の中で使用される語句「光学的性質」とは、1つまたは複数の光学的に認識可能な特性、たとえば局面から放出される放射線、たとえば光の波長お

10

20

30

40

50

よび/または周波数から生じる特性、たとえば色、蛍光、リン光などをいう。そのようなものとして、光学的性質を改変するとは、そのような特性を変化させることをいう。

【0138】

図示される装置1800はまた、接着層1806を含む。そのような層1806は、試料受け入れカートリッジ1801と基板1803とを動作的に接続し、それにより、1つまたは複数の反応チャンバ1802それぞれの壁を形成することができる。装置1800はまた、同じく1つまたは複数の反応チャンバ1802それぞれの壁を形成する選択的通気要素1807を含む。また、図18に提供されるように、装置は、レセプタクル1811を含む第一の部分1808と、第一の部分と嵌合可能な第二の部分1809とで構成されて、試料受け入れカートリッジ1801、基板1803および接着層1806を封入するハウジングを含む。そのような構成において、試料受け入れカートリッジ1801、基板1803および接着層1806はすべて、少なくとも2つの対向する部分、たとえば第一の部分1808の壁と壁との間に配置されることができる。

10

【0139】

図18に提供される態様は、例示のためにアSEMBルされていない形態で示されているため、アSEMBルされた形態にある装置の典型的な態様が図19に提供されている。図19は、具体的に、図18と同じ要素の多くの典型的な例示を提供する。図19はまた、1つまたは複数の反応チャンバ1802それぞれ内の改変試薬1901を示す。また、1つまたは複数の反応チャンバ1902それぞれを互いおよび/または試料入口1910と動作的に結合する導管1902が示されている。

【0140】

20

本開示の試料受け入れカートリッジは、1つまたは複数、たとえば複数、たとえば2つ以上、たとえば5つ以上、たとえば10以上、たとえば15以上、たとえば20以上、たとえば50以上の反応チャンバを含むことができる。試料受け入れカートリッジは、50以下、たとえば20以下、たとえば15以下、たとえば10以下、たとえば5以下の反応チャンバを含むことができる。試料受け入れカートリッジは、1~25、たとえば1~20、たとえば1~15、たとえば1~10、たとえば1~5の反応チャンバ、または2~20、たとえば2~15、たとえば5~15の反応チャンバを含むことができる(各範囲は記載の数字を含む)。試料受け入れカートリッジは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20またはそれ以上の反応チャンバを含むことができる。

【0141】

30

適切ならば、各反応チャンバは、円柱、長方形の箱、立方体またはそれらの任意の組み合わせとして成形されることができる。各反応チャンバは、試料入口および/または導管から生物学的試料を受け入れるための試料受け入れ開口を含むことができる。試料受け入れ開口は、試料入口に動作的に、たとえば流体的に接続されることができる。いくつかの変形態様において、各反応チャンバは、1つまたは複数、たとえば2つのさらなる開口、たとえば「通気される」および「補助的な」または「第一」および「第二」の開口を含む。したがって、いくつかの変形態様において、試料受け入れ開口は、第三の開口であり、第一および/または第二の開口に隣接している。反応チャンバはまた、1つまたは複数の導管を介してチャンバを1つまたは複数の他のチャンバおよび/または入口に動作的に結合する第四の開口を含むことができる。

40

【0142】

いくつかの例において、各反応チャンバは、試料受け入れカートリッジの第一の面の第一の開口からカートリッジを通過して試料受け入れカートリッジの第一の面とは反対側の第二の面の第二の開口まで延びることができる。また、本明細書に記載されるように、各開口は、それぞれが反応チャンバの壁を形成する部品、たとえば接着層および/または選択的通気要素の一部分、たとえば表面によって封止されることができる。たとえば、接着層が第一端で反応チャンバの壁を形成することができる、および/または、選択的通気要素が、第一端とは反対側の第二端で反応チャンバの壁を形成することができる。その際、接着層が各補助的なまたは「第二の」開口を封止することができる、および/または、選択的通気要素が各通気または「第一の」開口を封止することができる。

50

【 0 1 4 3 】

各反応チャンバはまた、マイクロ流体反応チャンバであることができる。本反応チャンバはそれぞれ、1 μ L ~ 1000 μ L、たとえば1 μ L ~ 100 μ L、たとえば1 μ L ~ 50 μ L、たとえば10 μ L ~ 30 μ L、たとえば15 μ L ~ 30 μ Lまたは50 μ L以下または30 μ L以下の容積を有することができる。そのようなものとして、各反応チャンバは、提供される容積のいずれか以下の体積を有する、固体および/または液体媒質を含む内容物、たとえば生物学的試料および/または光学的性質改変試薬をその中に受け入れるように構成されている。

【 0 1 4 4 】

様々な例において、各反応チャンバは、1つまたは複数の改変試薬、たとえば光学的性質改変試薬を含む、たとえばチャンバ内に収容することができる。改変試薬とは、それと混合したとき生物学的試料またはその局面を化学的に改変する試薬である。いくつかの変形態様において、改変試薬は、本明細書に記載されるような増幅試薬を含む。様々な態様において、光学的性質改変試薬は、1つまたは複数のバイオマーカおよび/またはバイオマーカ標的、pH感受性色素、蛍光色素、FRET色素、ミクロおよびナノ粒子、蛍光タンパク質、比色基質、酵素および試薬、プラズモン構造、沈降試薬および基質またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

10

【 0 1 4 5 】

いくつかの変形態様において、光学的性質改変試薬は、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) 試薬である、またはそれを含む。いくつかの局面において、ELISA試薬は、アルカリホスファターゼ、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、BCIP/NBT (5-プロモ-4-クロロ-3-インドリル-ホスフェート/ニトロブルーテトラゾリウム)、TMB (3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン)、DAB (3,3',4,4'-ジアミノベンジジン)、4CN (4-クロロ-1-ナフトール)、TMB (二重機能基質)、ABTS (2,2'-アジノ-ジ [3-エチルベンズチアゾリン]スルホネート)、OPD (o-フェニレンジアミン)、MUG (4-メチルウンベリフェリルガラクトシド)、HPA (ヒドロキシフェニル酢酸) およびHPPA (3-p-ヒドロキシフェニルプロピオン酸) からなる群から選択される。

20

【 0 1 4 6 】

また、いくつかの変形態様において、光学的性質改変試薬は、乾燥、たとえば凍結乾燥形態で試料受け入れカートリッジに貯蔵されることができる。そのようなものとして、生物学的試料、たとえば流体生物学的試料を反応チャンバに入れることは、生物学的試料と光学的性質改変試薬とを混合すること、および/または光学的性質改変試薬を水和させることを含むことができる。いくつかの態様にしたがって、生物学的試料またはその1つまたは複数の局面、たとえば1つまたは複数の増幅された核酸および/またはプロトンが光学的性質改変試薬に暴露されると、光学的性質改変試薬の光学的性質は、生物学的試料中の特定のマーカの存在または非存在によって変化する。

30

【 0 1 4 7 】

いくつかの例において、各反応チャンバは、1つまたは複数の核酸増幅組成物を含む、たとえばチャンバ内に収容することができる。そのような核酸増幅組成物は、たとえば、1つまたは複数のプライマー、デオキシヌクレオチド (dNTP) および/またはポリメラーゼ、Trizmaプレセットクリスタル (Tris緩衝液、pH8.8; Sigma、カタログ番号T9443)、塩化カリウム (KCl; Wako Pure Chemicals、カタログ番号163-03545)、硫酸マグネシウム七水和物 ($MgSO_4$; Wako Pure Chemicals、カタログ番号137-00402)、硫酸アンモニウム ($(NH_4)_2SO_4$; Kanto Chemical、カタログ番号01322-00)、Tween 20 (Tokyo Chemical Industry、カタログ番号T0543)、ベタイン溶液 (Betaine、5M; Sigma、カタログ番号B0300)、カルセイン (DOJINDO、カタログ番号340-00433) および上述した他すべての光学改変試薬、塩化マンガン (II) 四水和物 ($MnCl_2$; Wako Pure Chemicals、カタログ番号13-00725)、アガロースS、EtBr溶液、鋳型核酸またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。加えて、いくつかの変形態様において、核酸増幅組成物は、乾燥、たとえば凍結乾燥形態で試料受け入れカートリッジに貯蔵されることができる。そのようなものとして、生物学的試料、たとえば流体生物学的試料を反応チャンバに入れることは、生物学

40

50

的試料と核酸増幅組成物とを混合すること、および/または核酸増幅組成物を水和させることを含むことができる。

【0148】

本開示のいくつかの変形態様にしたがって、核酸増幅組成物は1つまたは複数の緩衝液および/または水を含む。核酸増幅組成物とは、生物学的試料を、その1つまたは複数の核酸を増幅、たとえば等温増幅することができるように調製する溶液である。

【0149】

適切ならば、核酸増幅組成物は、転写介在増幅法、ストランド置換増幅法、核酸シーケンス増幅法、ローリングサークル増幅法、ループ介在等温増幅法、等温多置換増幅法、ヘリカーゼ依存増幅法、サーキュラーヘリカーゼ依存増幅法、シングルプライマー等温増幅法、ループ介在増幅法またはそれらの任意の組み合わせを含む等温増幅プロトコルによる増幅のために生物学的試料を調製する試薬であることができる。

10

【0150】

様々な局面において、本態様の増幅はリバーストランスクリプターゼループ介在増幅(RT-LAMP)である。様々な局面において、RT-LAMPは、反応を一定の温度、たとえば63℃で、1タイプの酵素、たとえばBstポリメラーゼにより、単一工程で処理することができる等温遺伝子増幅処置である。RT-LAMPは、様々な局面において、標的核酸上の8つの領域を認識する6つのプライマーを使用する。様々な態様において、RT-LAMP技術の感度および特異度は、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)の実施に関連する感度および特異度よりも高い。また、RT-LAMP法は高速であり、数コピーのRNAから60分以下、45分以下、30分以下または15分以下でシグナルを生成する。また、RT-LAMPは特殊な試薬を必要としない。また、本態様にしたがって、本態様の検出は、試料中の1つまたは複数の局面、たとえば特定の病原性遺伝子マーカの検出である。本態様の増幅はまた、PCRを適用することによって実施することもできる。

20

【0151】

いくつかの態様において、試料受け入れカートリッジはまた、1つまたは複数の反応チャンバのそれぞれまたは任意の組み合わせを互いおよび/または試料入口と動作的、たとえば流体的に接続する1つまたは複数の導管を含む。1つまたは複数の導管それぞれは、円柱または四角柱として成形されることができ、10m以下、たとえば1m以下、たとえば10cm以下、たとえば1mm以下の長さを含む寸法を有することができる、および/または、100mm以下、たとえば10mm以下、たとえば1mm以下、たとえば0.1mm以下、たとえば10マイクロメートル以下の直径、幅および/または高さを有することができる。1つまたは複数の導管それぞれはまた、1000 μ L以下、たとえば10 μ L以下、たとえば1 μ L以下、たとえば0.1 μ L以下、たとえば1nL以下の容積を有することができる。1つの反応チャンバから別の反応チャンバへの液体またはその成分の移動、たとえば拡散は、導管の長さのせいで導管によって実質的に阻止される。したがって、各反応チャンバは互いから切り離され、アッセイの持続期間中のそのような移動の量は、アッセイ結果への影響においては無視しうる程度である。

30

【0152】

いくつかの局面において、試料受け入れカートリッジはまた、1つまたは複数の試薬チャンバのそれぞれまたは任意の組み合わせを互いおよび/または装置に対して外部の環境と動作的に、たとえば流体的に接続する1つまたは複数の入口、たとえば試料入口を含む。1つまたは複数の入口それぞれは、マイクロ流体カートリッジの表面からカートリッジを通過して延びる管として成形されることができ、入口の第一端がカートリッジの表面からハウジング中の開口まで延び、流体、たとえば生物学的試料をその中に受け入れるように構成されることができ、入口の第一端とは反対側の第二端または複数の第二端は、それぞれ、反応チャンバ、たとえば反応チャンバの試料受け入れ開口で終端し、流体、たとえば生物学的試料をチャンバに運ぶように構成されることができ、また、入口の第一端とは反対側の第二端または複数の第二端は、それぞれ、本明細書に記載されるように、導管で終端することができる。入口もまた、マイクロ流体的であることができ、流体が、

40

50

第一端に導入されると、その中を通して自動的に流れるように構成されることができる。入口は、 $1\mu\text{m}$ ~ 10cm の範囲である直径を有することができ、また、 1pL ~ 1mL の容積を有することができる。さらに、いくつかの変形態様において、入口は、1つまたは複数の往復コネクタ、たとえば流体コネクタ、たとえばルアーコネクタ、たとえば試料調製装置の1つまたは複数のコネクタに動作的に接続するための1つまたは複数のコネクタ、たとえば流体コネクタ、たとえばルアーコネクタをたとえば端部に含むことができる。

【0153】

試料受け入れカートリッジは、たとえばポリマー材料（たとえば、プラスチックおよび/またはゴムを含む1つまたは複数のポリマーを有する材料）および/または金属材料を含む1つまたは複数の材料で構成されることができる。本明細書に記載される試料受け入れカートリッジまたはその部分を含む装置部品のいずれかを構成することができる材料は、ポリマー材料、たとえばプラスチックおよび/またはエラストマー、たとえばポリテトラフルオロエチレンまたは発泡ポリテトラフルオロエチレン（e-PFTE）を含むポリテトラフルオロエチレン（PFTE）、ポリエチレン、ポリエステル（Dacron（商標））、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリウレタン、ポリジメチルシロキサン（PDMS）など、金属および金属合金、たとえばチタン、クロム、アルミニウム、ステンレス鋼などを含むが、これらに限定されない。様々な態様において、材料は透明な材料であり、そのようなものとして、可視スペクトル内の光がそれを効率的に透過することを許す。

【0154】

様々な例において、試料受け入れカートリッジまたはその一部分は、光、たとえば可視光に対して透過性である。そのようなものとして、ユーザは、試料受け入れカートリッジを通して試料またはその局面の光学的性質の改変を観察することができる。また、いくつかの変形態様において、試料受け入れカートリッジまたはその一部分は不透明および/または白色である。

【0155】

本装置は基板を含むことができる。基板は、たとえば接着層を介して試料受け入れカートリッジに動作的に結合されることができる。基板は、いくつかの例において、たとえばその中またはその上のケイ素および/または銅および/または金および/またはアルミニウムコンタクトの層で構成された回路基板、たとえばプリント回路基板であることができる。基板は、たとえば、1つまたは複数の接着剤、たとえばエポキシによってそれに固着された金属コンタクトをその上に有する層、たとえばケイ素層で構成されたプリント回路基板であることができる。本発明の基板はまた、 $5\mu\text{m}$ 以上、たとえば $10\mu\text{m}$ 以上、たとえば $20\mu\text{m}$ 以上、たとえば $50\mu\text{m}$ 以上の粗さ（Ra）を有する1つまたは複数の面、たとえば第一の面および第一の面とは反対側の第二の面を有することができる。基板はまた、 $50\mu\text{m}$ 以下、たとえば $20\mu\text{m}$ 以下、たとえば $10\mu\text{m}$ 以下、たとえば $5\mu\text{m}$ 以下の粗さ（Ra）を有することができる。

【0156】

様々な例において、基板は1つまたは複数の光学的性質改変物質を含むことができ、そのようなものとして、その光学的性質の1つ、たとえば色を改変するように構成されることができる。そのようなものとして、方法は、基板の1つまたは複数の光学的性質を改変する工程を含む。いくつかの局面において、基板は、色変化を提供することができる1つまたは複数の酵素、たとえば比色酵素を含むことができる。そのようなものとして、光学的性質を改変する工程は、基板の色および/または不透明度を変化させる工程を含むことができる。

【0157】

本装置のいくつかの態様において、基板は1つまたは複数の加熱要素を含むことができる。加熱要素とは、熱エネルギーを生成するように構成されている要素および/または1つまたは複数の反応体であり、かつ1つまたは複数の反応チャンバおよびその内容物、たとえば生物学的試料および/または光学的性質改変試薬および/または核酸増幅組成物を

10

20

30

40

50

加熱するように構成されることができる。そのような加熱要素の例は、熱電加熱要素、たとえば抵抗性導体を含む熱電加熱要素、たとえばサーミスタ、ペルチェ素子または熱を発生させる他の要素を含む。

【0158】

いくつかの局面において、加熱要素は、互いにまたは本明細書に記載される組成物および/または試薬の1つまたは複数、たとえば水に暴露されると発熱反応を生じさせる1つまたは複数の発熱性反応体、たとえば液体反応体である、またはそれを含む。また、いくつかの態様において、方法は、本明細書に開示される装置の内容物、たとえば生物学的試料を含む内容物に、混合されると発熱反応を生じさせる1つまたは複数の加熱試薬を加える工程を含む。そのような反応は、たとえば、試料を加熱して溶解させる、または本明細書

10

【0159】

本明細書に記載される加熱要素は、反応チャンバおよび/またはその内容物、たとえば生物学的試料の温度を1 以上、5 以上、10 以上、15 以上、25 以上、50 以上または100 以上、上昇させるように構成されることができる。そのような要素は、反応チャンバおよび/またはその内容物の温度を、10分以内、たとえば5分以内、たとえば3分以内、たとえば2分以内に室温、たとえば21 から、59 、60 、61 、62 、63 、64 、65 、66 または67 および/または50~75 、たとえば60~70 、たとえば60~66 の範囲まで上げるように構成されることができる。たとえば、加熱要素は、反応チャンバおよび/またはその内容物の温度を3分以内に63 ±1 まで上げるように構成されることができる、および/または、そのような温度を30分以上維持するように構成されることができる。加熱要素はまた、反応チャンバおよび/またはその内容物の温度を一定期間、たとえば2時間以上または2時間以下、たとえば1時間以下、たとえば30分以下、たとえば15分以下、維持するように構成されることもできる。そのような温度は、たとえば59 、60 、61 、62 、63 、64 、65 、66 または67 および/または50~75 、たとえば60~70 、たとえば60~66 の範囲で維持されることができる。そのような温度の維持は、加熱感知要素としてサーミスタを適用することによって実施することができる、および/または、制御ユニットへのセンサフィードバックに基づくことができる。加熱要素は、反応チャンバおよび/またはその内容物の温度を繰り返し上昇させる、たとえば内容物を一度加熱し、次いで再度加熱するように構成されることができる。本加熱要素はまた、光学

20

30

【0160】

適切ならば、本基板は1つまたは複数の電源を含む。電源は、1つまたは複数の加熱要素に動作的に接続されることができる。本明細書の中で使用される「電源」とは、電気負荷に電力を供給する装置を意味する。そのようなものとして、いくつかの局面において、電源は、たとえば、1つまたは複数の電池、直流(DC)電源、交流(AC)電源、線形調整電源、スイッチモード電源、プログラマブル電源、無停電電源、高圧電源および/または電圧増倍器を含むことができる。電源によって提供されることができる電力、電流および/または電圧の量は、たとえば、本態様にしたがって加熱要素を駆動して熱を発生させる、および/または本明細書に記載される他の要素、たとえば1つまたは複数の制御装置を駆動して、それらの記載された機能を提供するため必要な量に等しい量であることができる。電源は、いくつかの局面において、1つまたは複数の電池、たとえばポータブルおよび/または内蔵および/または交換可能な電池、たとえば1つまたは2つのAA電池、アウトレットまたは別の電力供給源であることができる。いくつかの局面において、電源は、1つまたは複数の電気コード、たとえば装置をアウトレットに動作的に接続するように構成されたコードを含むことができる。電源のコードは、装置および/またはアウトレットに取り外し可能に接続するように構成されることができる。

40

【0161】

50

電源の局面は、オンに切り換えられると別の部品に電力を提供する、および/またはオフに切り換えられると別の部品への電力の提供を止めるように構成された電源を含む。そのような電源は、たとえば、電源に動作的に接続された、または電源に含まれるスイッチ、ボタン、タイマまたは他の部品、たとえば制御ユニットの操作によってオンおよび/またはオフに切り換えられるように構成されることができる。

【0162】

電源の態様はまた、特定の局面において、開示されたシステムの1つまたは複数の部品、たとえば制御ユニットに動作的に接続されることができる。そのようなものとして、電源の態様は、電源から開示されたシステムの部品への電気接続を含む。そのような電気接続は、1本または複数本の導電性材料、たとえばコンタクト、トレースおよび/またはワイヤを含むことができる。

10

【0163】

基板は、1つまたは複数の制御ユニット、たとえば中央処理ユニット(CPU)またはフィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)を含むことができる。そのようなユニットは、1つまたは複数のセットの入力、たとえばユーザおよび/またはセンサおよび/またはタイマからの入力および/またはメモリに記憶された命令に基づいて1つまたは複数の出力、たとえば電気信号を生成するように構成されたメモリおよび/またはプロセッサ、たとえばマイクロプロセッサを含むことができる。装置はまた、入力を受けるための、制御ユニットに動作的に結合されたユーザインターフェースを含むことができる。

【0164】

20

様々な態様にしたがって、制御ユニットは、1つまたは複数の反応チャンバ中の生物学的試料の光学的性質改変および/または比色分析を実行するように構成されている。そのようなものとして、制御ユニットは、1つまたは複数のセンサからの入力に基づいて、反応チャンバの1つまたは複数の内容物の光学的性質、たとえば色の変化が起こったかどうかを決定するように構成されることができる。制御装置は、その決定に基づいて、変化が起こったかどうかをユーザに反映する出力、たとえばユーザへの出力をディスプレイを介して生成するように構成されることができる。

【0165】

いくつかの態様において、基板は、反応チャンバの1つまたは複数中の液体、たとえば生物学的試料の存在および/または非存在を検出するように構成された1つまたは複数のセンサ、たとえば複数のセンサを含むことができる。いくつかの例において、センサは、制御ユニットに動作的に接続され、検出された試料の存在および/または非存在に基づいてそれを入力を送出する。たとえば、制御ユニットは、反応チャンバ中の生物学的試料の存在を示すセンサからの入力を受信されたとき、接着層を介して熱エネルギーを反応チャンバに送ることによって1つまたは複数の反応チャンバ中の内容物、たとえば生物学的試料を加熱するための装置の加熱要素をアクティブ化する出力を生成することができる。いくつかの変形態様において、1つまたは複数のセンサは、反応チャンバの内容物、たとえば生物学的試料から放出される光の光学的性質、たとえば光の波長、たとえば色および/または光学的性質、たとえば光の波長の変化を検出するように構成されることができる。

30

【0166】

40

いくつかの局面において、本態様の基板は、光を放出するように構成された1つまたは複数の光源を含む。そのような光源は、センサが1つまたは複数の反応チャンバ中の液体、たとえば生物学的試料を検出したときに光源が光を放出するように、1つまたは複数のセンサおよび/または制御ユニットに動作的に結合されることができる。そのような光源はまた、1つまたは複数の反応チャンバ中で光学的性質改変が起こる、または起こらないとき光源が光を放出するように、1つまたは複数のセンサおよび/または制御ユニットに動作的に結合されることもできる。本態様の光源はまた、1つまたは複数の発光ダイオード(LED)を含むことができる。

【0167】

いくつかの例において、本装置は、1つまたは複数の出力、たとえば反応結果および/

50

または状態をユーザに表示するための1つまたは複数のディスプレイを含む。いくつかの変形態様において、装置はまた、入力を受けるための、制御ユニットに動作的に結合されたインターフェースを含む。

【0168】

また、ワイヤレス信号送信器および/またはワイヤレス信号受信器が本装置に含まれることができる。ワイヤレス信号送信器は、制御ユニットに動作的に結合されることができ、信号、たとえばオーディオ信号を、制御ユニットから、たとえば、1つまたは複数の他の装置、たとえば第二の中央処理ユニットおよび/または試料分析装置に結合されたワイヤレス受信器（それはモバイル装置、たとえば携帯電話であることができる）に送信するように構成されることができる。ワイヤレス信号受信器は、信号を受信し、制御ユニット

10

【0169】

本装置はまた、ハウジングを含むことができる。そのようなハウジングは、第一の部分と、第一の部分と動作的に結合可能、たとえば嵌合可能、たとえばスナップ式に結合可能な第二の部分とを含み、受け入れカートリッジ、基板および接着層を封入することができる。いくつかの変形態様において、第二の部分は実質的に平坦であり、第一の部分は、縁によって分けられた5つの壁で構成され、装置の1つまたは複数の他の部品を、たとえば部品をその少なくとも2つの部分、たとえば対向する壁と壁との間に保持することにより、収容する、たとえば完全に収容するように構成されている。いくつかの変形態様において、第二の部分はハウジングの底面を構成し、ハウジングは、底面とは反対側のハウジング

20

【0170】

本開示のハウジングは、本明細書に記載されるような材料、たとえばポリマー材料の1つまたは複数の層で構成されることができ、実質的に長方形の箱として成形されることができる。ハウジングは、試料受け入れカートリッジの入口へのアクセス、たとえば流体アクセスを提供する1つまたは複数の入口開口を含むことができ、それを通じて生物学的試料をカートリッジに装填することができるようになっていて、いくつかの変形態様において、そのような開口は装置の上面にある、および/または第一の部分にある。

【0171】

いくつかの局面において、ハウジングは、前記部品のいずれかをその中に収容するのに十分な外容積または内容積を有する、および/またはそれを画定する。ハウジングは、たとえば $1\text{cm}^3 \sim 500\text{cm}^3$ 、たとえば $10\text{cm}^3 \sim 200\text{cm}^3$ 、たとえば $50\text{cm}^3 \sim 150\text{cm}^3$ の容積を有することができる。いくつかの例において、ハウジングはまた、 1cm^3 以上、たとえば 50cm^3 以上、たとえば 100cm^3 以上、たとえば 200cm^3 以上、たとえば 300cm^3 以上、たとえば 500cm^3 以上の容積を有することができる。ハウジングはまた、 500cm^3 以下、たとえば 300cm^3 以下、たとえば 200cm^3 以下、たとえば 100cm^3 以下、たとえば 50cm^3 以下、たとえば 10cm^3 以下の容積を有することができる。

30

【0172】

いくつかの局面において、本装置は、試料受け入れカートリッジと基板とを動作的に接続する1つまたは複数の接着層を含む。たとえば図3に示すように、そのような層はまた、1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成することができる。壁を形成する際、接着層は、反応チャンバの端部の開口、たとえば補助的な開口を封止する、および/またはその上に延びることができる。いくつかの変形態様において、補助的な開口は反応チャンバの第一端にあり、通気開口は、第一端とは反対側のチャンバの第二端にある。接着層および/またはその一部分、たとえばシートおよび/または接着剤が、反応チャンバの端部を画定する、および/または、1つまたは複数の固体および/または流体媒質、たとえば生物学的試料および/または改変試薬および/または増幅組成物を反応チャンバ内に封止可能に収容することができる。様々な態様において、接着層は、接着層がカートリッジの1つまたは複数の反応チャンバの1つまたは複数の開口、たとえば端部の開口を流体的に封止するように、試料受け入れカートリッジに動作的に結合されることができる。

40

50

【0173】

接着層は、薄い、および/または平面形状を有する1つまたは複数の材料、たとえば2つの材料のシート、たとえば固いシートであることができ、またはそれを含むことができる。本装置の接着層または他の部品は上面および底面を含むことができ、そのそれぞれが他方と平行な平面を画定し、厚さによって分けられている。様々な態様において、シートは、単一材料の均一な層である、またはそれを含む。接着層はまた、互いに貼り合わされた2つ以上、たとえば3つ、4つ、5つまたはそれ以上などのシートで構成されることができる。いくつかの変形態様において、接着層はアクリル系接着剤ラミネートである。

【0174】

いくつかの局面において、接着層は、完全に接着剤で構成されることができる、または、接着剤、たとえば接着剤のコーティングおよび/または層を第一の面および/または一方または他方の面、たとえば第一の面とは反対側の第二の面に有することができる。そのような接着剤はアクリル系接着剤であることができる。したがって、接着層は、1つまたは複数のシート、たとえば貼り合わせシートを含むことができ、その上面および/または下面に接着剤を有することができる。接着剤の1つの層が接着層を基板と動作的に接続することができる、および/または、接着剤のもう1つの層が接着層を試料受け入れカートリッジと動作的に接続することができる。

10

【0175】

いくつかの態様にしたがって、シートは、長さ、幅および高さ(厚さとも呼ばれる)を有することができる。シートは、幅および長さが厚さよりも実質的に大きい長方形の箱として成形されることができる。接着層および/またはシートの厚さ、たとえば第一の面と、第一の面とは反対側の第二の面との間の厚さは、5mm以下、3mm以下、1mm以下、0.5mm以下、0.1mm以下または50ミクロン以下であることができる。接着層および/またはそのシートの厚さはまた、たとえば、5mm~50ミクロン、たとえば3mm~0.1mm、たとえば1mm~0.1mmの範囲であることができる。また、接着層および/またはシートの長さおよび/または幅は、1mm~2m、たとえば1cm~1m、たとえば1cm~10cm、たとえば1cm~5cmの範囲であることができる。

20

【0176】

接着層は、円形、半円形、楕円形、長方形、正方形、三角形、多角形、四辺形またはこれらの組み合わせを含む任意の適当なサイズまたは形状を画定する区域である、および/またはそれを有することができる。たとえば、接着層が長方形である態様において、接着層の長さは幅よりも大きい。接着層は、固く均一な一体化材料の1つまたは複数のシートを含むことができ、いくつかの変形態様において、それを通過する開口を含み得ない。

30

【0177】

加えて、接着層および/またはそのシートは、接着層の区域を画定する3つの縁、4つの縁または4つよりも多い縁を有することができる。様々な態様において、縁は角部、たとえば3つ、4つ、5つもしくは10またはそれ以上の角部で突き合う。いくつかの変形態様において、接着層の第一の縁は、接着層の第二の縁とは反対側であり、接着層の第三および/または第四の縁に隣接する。そのような態様において、第三の縁は第四の縁とは反対側であることができ、第四の縁は第一および/または第二の縁に隣接することができる。

40

【0178】

望むならば、接着層は、それぞれ多様な材料で構成されることができ、同じまたは異なる材料で構成されることができる。試料受け入れモジュールおよび/またはそのキャップもしくは部分は、ポリマー材料、たとえば、たとえばプラスチックおよび/またはゴムを含む1つまたは複数のポリマーを有する材料で構成されることができる。そのような材料は、可撓性および/または高い強度(たとえば耐摩耗性)および/または高い耐疲労性(たとえば、使用量または環境にかかわらず、その物理的性質を長期間保持することができる)の特性を有することができる。本明細書に記載される接着層またはその部分を構成することができる関心対象の材料は、ポリマー材料、たとえばプラスチックおよび/またはエラストマー、たとえばポリテトラフルオロエテンまたは発泡ポリテトラフルオロエチレ

50

ン (e-PFTE) を含むポリテトラフルオロエチレン (PFTE)、ポリエステル (Dacron (商標))、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、高密度ポリエチレン (HDPE)、ポリウレタン、ポリジメチルシロキサン (PDMS)、1つまたは複数のアクリル系接着剤、シリコン系接着剤、エポキシ系接着剤またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。前記のように、そのような材料それぞれは、接着剤、たとえばアクリル系接着剤のコーティングまたは層をその1つまたは複数の面を含むことができる。

【0179】

いくつかの局面において、接着層またはその部分、たとえば第一および/または第二の貼り合わせ層は酸を含まない。さらに、いくつかの変形態様において、接着層またはその一部分、たとえば第一および/または第二の貼り合わせ層は不透明および/または白色である。接着層またはその一部分が白色である場合、白い層は、1つまたは複数の反応チャンバの目視検査の均一な背景を提供する。いくつかの変形態様において、層、たとえば第一の層および/または第二の層および/または接着層は不透明である、および/または反応開始色に対する補色、たとえば赤、オレンジ、黄、緑、青、インディゴ、紫、黒、金、銀、茶またはそれらの任意の組み合わせである。反応開始色とは、反応が起こって光学的性質変換試薬の光学的性質を、変換された光学的性質の検出を可能にするのに十分なほど変換する前の、反応生成物および/または光学的性質変換試薬の色である。反応開始色に対する補色は、たとえば変換された光学的性質の検出をヒトの裸眼で実施し得るような、反応チャンバの十分な色対比、たとえば単一色に対する増大した色対比を提供することができる。

10

20

【0180】

いくつかの態様において、接着層またはその一部分は、光、たとえば可視光に対して透過性である。他の変形態様において、接着層またはその一部分は、光、たとえば可視光に対して反射性、たとえば完全または実質的に反射性である。また、本明細書に記載されるように、接着層は、第二の層と貼り合わされた第一の層を含むことができる。そのような態様において、たとえば、第一の層は酸を含まない、および/または第二の層は不透明および/または白である。

【0181】

加えて、様々な局面において、接着層またはその一部分、たとえばシートは、 $0.1\text{W/m}\cdot\text{K} \sim 10\text{W/m}\cdot\text{K}$ 、たとえば $0.1\text{W/m}\cdot\text{K} \sim 5\text{W/m}\cdot\text{K}$ 、たとえば $1\text{W/m}\cdot\text{K} \sim 5\text{W/m}\cdot\text{K}$ の範囲である熱伝導率を有する。

30

【0182】

また、接着層は、パターンニングされた接着層であることができる。そのような態様において、接着層は、多孔質である、および/または接着層の第一の面から第一の面とは反対側である接着層の第二の面まで延びる1つまたは複数の開口を含み、反応チャンバの1つまたは複数の内容物、たとえば液体がそれを通過することができるような部分であることができ、またはそれを有することができる。そのようなものとして、いくつかの局面において、反応チャンバの1つまたは複数の内容物、たとえば液体は、アッセイが実施されている間、基板および/またはその1つまたは複数の部品、たとえばセンサおよび/または加熱要素と直接接触することができる。

40

【0183】

また、様々な局面において、適切ならば、本明細書において参照されるように、生物学的試料は、いくつかの変形態様において、調製された生物学的試料であることができる。上記のように、調製された生物学的アッセイ試料とは、たとえば試料を調製溶液、たとえば溶解物質、たとえば界面活性剤を含む溶液に暴露することによって処理された生物学的アッセイ試料である。したがって、いくつかの態様において、生物学的試料は溶解産物である。そのような調製は、調製された生物学的試料が、たとえば増幅組成物および/または光学的性質変換試薬に暴露されたとき、それと反応することを可能にする。暴露は、調製溶液の溶解物質によって試料の細胞を溶解させること、および/またはそれから核酸を抽出することを含むことができる。そのような抽出された核酸は、得られる調製された試

50

料溶液中に放出されることができる。いくつかの態様においては、生物学的試料からゲノムデオキシリボ核酸（DNA）を抽出する工程が含まれる。望むならば、調製された溶液は核酸増幅調製溶液であり、溶液への暴露が、増幅、たとえば等温増幅のために試料の核酸を調製する。

【0184】

本明細書に記載されるように、本方法は、1つまたは複数の反応チャンバ中の1つまたは複数の核酸の存在および/または非存在を検出するために使用されることができる。本方法はまた、1つまたは複数の反応チャンバ中の1つまたは複数の他のバイオマーカ、たとえばタンパク質の存在および/または非存在を検出するために適用されることができる。

【0185】

様々な局面において、光学的性質改変装置は、1つまたは複数の、たとえば3つのアッセイ対照：試料妥当性対照、陽性対照、たとえば内部陽性対照および/または陰性対照を含む。試料妥当性対照は、たとえば、豊富なヒト核酸マーカ、たとえばハウスキピング遺伝子、RNAおよび/またはヒト -アクチンデオキシリボ核酸（DNA）を検出して、十分なスワブ試料が採取されたことを保証する。陽性対照は、反応ウェル中に共パッケージングおよび/または共凍結乾燥される合成オリゴヌクレオチドを増幅する。そのような合成オリゴヌクレオチドは、たとえば、改変試薬、光学的性質改変試薬および/または増幅組成物に含まれることができる。そのような対照は、装置が、関心対象の遺伝子マーカの増幅を許す条件の下で作動することを保証する。また、陰性対照は、共凍結乾燥される合成オリゴヌクレオチドなしで、陽性対照を増幅する。そのような対照は、任意の汚染性自己増幅性アンプリコンの非存在を保証する。

【0186】

さらに、光学的性質改変装置またはその部分、たとえばハウジングは、たとえば試料分析装置の制御ユニットによって実行されるような画像データ分析アルゴリズムのためのキャリブレーションを含むことができる。たとえば、QR（quick response）コードが解像度校正標的であることができる。また、ホワイトバランス校正および照明均一性校正のために、白色のハウジングおよび具体的には反応チャンバに近い領域が試料分析装置によって適用されることができる。加えて、ハウジングは、色変化計測を校正するためのプリントされたカラーターゲットを含むこともできる。

【0187】

光学的性質改変装置はまた、1つまたは複数のコード、たとえばQR（quick response）コードをそのハウジングの外面に含むことができる。そのようなコードは、アッセイタイプの識別情報、装置の有効期限、シリアル番号またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。試料分析装置は、装置の正しい識別を実施し、装置を相応に使用することができるよう、そのようなコードを読む、および/または認識するように構成されることができる。

【0188】

試料分析装置

本態様のシステムはまた、本明細書の中では試料分析器とも呼ばれる1つまたは複数の試料分析装置を含むことができる。試料分析装置は、様々な態様において、試料またはその局面の1つまたは複数の特性を、たとえば認識することによって測定するように構成されることができる。様々な態様において、試料分析装置はモバイル装置、たとえばハンドヘルド型モバイル装置、たとえば携帯電話および/またはカメラである。

【0189】

いくつかの局面において、試料分析装置は、本明細書に記載されるように、改変された光学的性質を検出するように構成されている。また、いくつかの変形態様において、試料分析装置は、検出された改変された光学的性質に基づいて比色アッセイ結果を出すように構成されている。比色アッセイ結果とは、1つまたは複数の反応チャンバの1つまたは複数の内容物の光学的性質、たとえば色の変化が起こったかどうかをユーザに反映する出力、たとえば試料分析装置のディスプレイを介してユーザに運ばれる出力をいう。

【0190】

いくつかの変形態様において、試料分析装置は、1つまたは複数の反応チャンバ中の内容物、たとえば生物学的試料を含む内容物の比色分析を実行するように構成された制御ユニット、たとえばプロセッサを含む制御ユニットを含む。そのようなものとして、制御ユニットは、信号発生器、たとえばカメラおよび/または1つまたは複数のセンサからの入力に基づいて、反応チャンバの1つまたは複数の内容物の光学的性質、たとえば色の変化が起こったかどうかを決定するように構成されることができる。その決定に基づいて、制御ユニットは、変化が起こったかどうか、および/またはどのタイプもしくは程度の変化が起こったのかをユーザに反映する出力、たとえばディスプレイを介するユーザへの出力を生成するように構成されることができる。

10

【0191】

いくつかの局面において、試料分析装置またはその一部分、たとえば制御ユニットはカメラ制御を含むことができる。そのような制御は、たとえばチェックを実施することによってカメラハードウェアを評価して、高品質画像、たとえば明瞭な、および/または読み取りやすい画像を得るために適切なパラメータ、たとえば解像度および/またはシャッタ速度を保証することができる。そのようなものとして、ユーザは、1つまたは複数の画像が取得される前および/または後で、試料分析装置を適用、たとえば効果的に適用して1つまたは複数の画像を取得および/または読み取りおよび/または分析することができるかどうかを確認することができる。また、いくつかの局面において、試料分析装置またはその一部分、たとえば制御ユニットはプロセッサ制御を含むことができる。プロセッサ制御は、プロセッサが、本明細書に記載されるような、変更された光学的性質の画像データを評価するためにプロセッサによって適用される画像データ分析アルゴリズムに適していることを保証することができる。

20

【0192】

また、いくつかの変形態様において、試料分析装置は、変更された光学的性質の画像データを得るために構成されている。変更された光学的性質の画像データとは、1つまたは複数の反応チャンバ中の光学的性質の変更またはその欠如の画像データ、たとえば記録された画像データ、たとえば写真および/またはビデオ、たとえばデジタル写真および/またはビデオである。試料分析装置はまた、試料分析装置によって得られた変更された光学的性質の画像データをたとえば比較によって分析して、それにより、アッセイ結果、たとえば比色アッセイ結果を出すための、記憶された分析データ、たとえば変更された光学的性質の画像データまたはその特徴および関連のデータを含むデータベースを含む。分析データは、特定の画像局面、たとえば画像の1つまたは複数の局面の明るさ、色、形状および/またはサイズと関連する1つまたは複数の特性または分類、たとえば名称、番号または他の指定などを含むことができる。さらに、試料分析装置によって得られた光学的性質画像データはまた、外部ソース、参照および/または分析へのその後の通信に備えて、試料分析装置のデータベースに加えられる、および/またはその中に記憶されることもできる。

30

【0193】

また、アッセイ結果、たとえば比色アッセイ結果はまた、試料分析装置のディスプレイ上に表示された、変更された光学的性質の画像データおよび/またはそれに関連する分析データの1つまたは複数の局面を評価する、および/または表示されたデータに基づいて1つまたは複数の入力を分析装置に入力することにより、手作業で生成することもできる。診断はまた、試料分析装置のディスプレイ上に表示された、変更された光学的性質の画像データおよび/またはそれに関連する分析データの1つまたは複数の局面を評価し、かつ表示されたデータに基づいて診断決定を下すことにより、直接下すこともできる。

40

【0194】

また、試料分析装置は、互いに動作的に結合された1つまたは複数の電源、プロセッサ、ディスプレイ、ユーザインターフェース、ワイヤレス信号送信機、ワイヤレス信号受信器、ハウジングまたはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。試料分析装置の制

50

御ユニットは、本明細書に記載される他の装置の制御ユニットの特徴のいずれかを有することができる。また、試料分析装置の電源および他の要素、たとえばディスプレイ、ハウジングなどは、電源または本明細書に記載される他の装置、たとえばディスプレイ、ハウジングなどの特性のいずれかを有することができる。

【0195】

試料分析装置の模式的態様が図16に提供されている。図16は、試料分析装置1600、電源1601、制御ユニット1602、プロセッサ1603、ディスプレイ1604、ユーザインターフェース1605、ワイヤレス信号送信器1606、ワイヤレス信号受信器1607、改変された光学的性質の画像データを得るためのカメラ1610およびハウジング1608を含む。部品は動作の接続1609によって互いに統合されている。

10

【0196】

本態様のいくつかの変形態様において、試料分析装置は1つまたは複数のアプリケーションを含み、アプリケーションは、プロセッサによって実行可能な、および/または試料分析装置、たとえば試料分析装置のメモリの中に転送可能な、たとえばダウンロード可能な、コンピュータ読み取り可能な媒体に記憶することができる命令のセットを含むことができる。そのようなアプリケーションは、試料分析装置に転送されるときに試料分析装置ハードウェアの互換性を保証するためにチェックするように構成されることができる。互換性が保証されないならば、アプリケーションはさらなる動作を許されない。

【0197】

また、装置の様々な局面において、試料分析装置および/またはその上のアプリケーションは、光学的性質改変装置部分、たとえばハウジングが分析装置のカメラに対して傾かずに明確に提示されなければならないように構成されることができる。装置のいくつかの態様において、試料分析装置および/またはその上のアプリケーションは、試料分析装置が分析を実行するためには、画像の解像度、ホワイトバランスおよび/または照明均一性がすべて指定範囲内でなければならないように構成されることができる。そのような局面のいずれかが指定範囲の外であるならば、アプリケーションはカートリッジをスキャンせず、分析は実施されない。

20

【0198】

分析結果は、画像分析を実行する試料分析装置を使用して解釈することができる。また、いくつかの変形態様において、増幅、認識可能な光学的性質、たとえば色、試料分析装置によって実行される画像分析アルゴリズムによって定量化することができる変化。そのような局面においては、結果が有効と考慮されるためには、試料妥当性および陽性アッセイ対照がしきい色変化を表示しなければならない、および/または陰性アッセイ対照が色変化の不在を表示しなければならない。また、いくつかの変形態様において、各標的核酸は別々のチャンバ中で試験され、色変化が核酸標的の存在を示す。対照チャンネルのいずれも色変化を示さないならば、試験は、たとえば試料分析装置またはユーザによって無効と考慮されることができる。

30

【0199】

発明の方法

本開示は、生物学的試料および/またはその局面、たとえば核酸増幅試料の1つまたは複数の特性を、試料の改変された性質、たとえば改変された光学的性質に基づいて決定する方法を含む。いくつかの変形態様において、方法は、本システム装置をそれに適用して、本明細書に記載されるような生物学的アッセイの1つまたは複数の工程を実行する工程を含む。

40

【0200】

たとえば、様々な態様において、本開示は、調製溶液および/または試料、たとえば生物学的アッセイ試料を送り出す方法を含む。試料の送り出しは、調製溶液および/または試料、たとえば調製された生物学的アッセイ試料を特定の位置、たとえば試料送り出し装置の外の位置および/またはユーザによって意図される特定の位置、たとえば光学的性質改変装置またはその一部分、たとえば1つまたは複数の反応チャンバに移動させる、たと

50

えば流す工程を含むことができる。

【0201】

また、いくつかの変形態様において、方法は、調製溶液および/または生物学的試料を、1つまたは複数の試料受け入れ開口を介して装置の試料受け入れカートリッジの1つまたは複数の反応チャンバに流し込むことにより、光学的性質改変装置に導入する工程を含む。そのような溶液および/または試料は、試料を入口と接触させることによって、まず、1つまたは複数の反応チャンバに動的に結合された入口に導入し、次いで、入口から反応チャンバに流し込むことができる。

【0202】

試料採取および調製

様々な局面にしたがって、本方法は、生物学的試料を採取する工程、たとえば試料コレクタによって生物学的試料を採取する工程を含む。そのような試料は、たとえば、ヒト唾液、尿、ヒト粘液、血液または固体組織、たとえば頬組織を含むことができる。そのような試料はまた、細菌または孢子を含むことができる。採取する工程は、試料コレクタを、対象の1つもしくは複数の面ならびに/または対象の生物学的試料、たとえば対象から抽出された液体、たとえば唾液および/もしくは血液および/もしくは粘液の試料の表面に接触させる、たとえばこすりつける、および/または掻きつける工程を含むことができる。そのような接触は、たとえば10秒以下、20秒以下、30秒以下または1分以下、実施することができる。そのようなものとして、いくつかの変形態様において、採取する工程は、対象から1つまたは複数の生物学的試料を抽出する工程を含む。いくつかの変形態様において、生物学的試料を採取する工程は、対象に対し、たとえば試料コレクタの上および/または中につばを吐くことによって生物学的試料を提供するよう指示する工程を含む。生物学的試料を採取する工程はまた、たとえば試料コレクタをアッセイ装置に移す間、生物学的試料またはその一部分、たとえば1つまたは複数の細胞を試料コレクタ上に保持する工程を含むことができる。いくつかの例において、試料コレクタはスワブであり、生物学的試料を採取する工程は、対象の口および/または鼻および/または喉の内側をスワブで拭いて生物学的試料をコレクタ上に得る工程を含む。いくつかの変形態様において、試料コレクタは、鼻咽頭、中鼻甲介および/または鼻腔スワブである。また、いくつかの局面において、試料は、鼻、鼻咽頭および/または中鼻甲介試料である。生物学的試料を採取したのち、方法は、いくつかの変形態様において、生物学的試料を、本明細書に記載されるような調製された生物学的試料になるように処理する工程を含む。

【0203】

いくつかの態様において、方法は、試料コレクタを試料調製装置の試料受け入れモジュールに挿入する工程を含む。挿入する工程は、試料コレクタの1つまたは複数の部分、たとえば試料採取部分および/またはハンドルをモジュール中の開口を介して試料受け入れモジュールの中に、たとえば完全にその中に動かす工程を含むことができる。挿入する工程は、試料コレクタの1つまたは複数の部分を試料受け入れモジュールの内壁にこすりつける工程を含むことができる。いくつかの変形態様において、方法は、試料コレクタの1つまたは複数の部分、たとえば試料採取部分および/またはハンドルを、挿入後、試料受け入れモジュールの中に、たとえば完全にその中に保持する工程を含む。いくつかの態様において、方法は、試料コレクタの1つまたは複数の部分、たとえば試料採取部分および/またはハンドルを、挿入後、試料受け入れモジュールから取り出す工程を含む。また、いくつかの局面において、試料受け入れモジュールは、開口を覆ったシール、たとえば破断可能な、および/または脆いシール、たとえばフォイルシールを含み、試料コレクタを試料調製装置の試料受け入れモジュールに挿入する工程は、シールを破断する工程、たとえば試料コレクタによってシールに力を加えることによってシールを破断する工程、および、開口を通じて試料コレクタの少なくとも一部分を挿入する工程を含む。

【0204】

いくつかの例において、方法は、生物学的試料、たとえば核酸を含む生物学的試料を試料調製装置の試料受け入れモジュールの核酸調製溶液に挿入する工程を含む。いくつかの

10

20

30

40

50

変形態様において、そのような挿入は調製された核酸増幅試料を製造する。いくつかの局面において、方法は、生物学的試料を試料受け入れモジュール内の調製溶液に暴露することによって試料コレクタを挿入して、調製された生物学的アッセイ試料を製造する工程を含む。そのような暴露は、生物学的試料および/または試料コレクタを完全に調製溶液の中に浸漬する工程を含むことができる。また、調製された生物学的試料を製造する工程は、調製溶液を生物学的試料の1つまたは複数の局面に暴露する工程を含むことができ、そのような暴露は、改変された生物学的試料をさらに処理および/または分析できるような、生物学的試料における変化、たとえば細胞溶解を生じさせる。

【0205】

調製された生物学的アッセイ試料とは、上記のように試料を調製溶液に暴露することによって処理された生物学的アッセイ試料である。そのような暴露は、さらなる分析のために試料を調製することができ、調製溶液の溶解物質によって試料の細胞を溶解させること、および/またはそれから核酸を抽出することを含むことができる。そのような抽出された核酸は、得られる調製された試料溶液中に放出されることができる。いくつかの態様において、方法は、生物学的試料からゲノムデオキシリボ核酸 (DNA) を抽出する工程を含む。いくつかの変形態様において、調製溶液は核酸増幅調製溶液であり、溶液への暴露が、増幅、たとえば等温増幅のために試料の核酸を調製する。そのような暴露ののち、試料は、調製された核酸増幅試料である。

【0206】

本方法は、試料受け入れモジュールを加圧する工程を含むことができる。たとえば、様々な局面において、方法は、試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合し、それによって試料受け入れモジュールを加圧する工程を含む。試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程は、キャップを試料受け入れモジュールに接着的、スナップ式および/またはねじ込み可能に固着する工程を含むことができる。そのような結合はまた、取り外し可能であることもでき、そのようなものとして、可逆性および複数回繰り返し可能である。そのような動作結合はまた、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば流体容器をキャップで封止する工程を含むことができる。キャップと試料受け入れモジュールとを動作的に結合する工程は、2つの要素のねじ込み可能なねじ山が係合している際にキャップをモジュールに対して回転させることによってキャップをモジュールにねじ込む工程を含むことができる。キャップと試料受け入れモジュールとを動作的に結合する工程は、いくつかの態様において、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば端部をキャップに挿入する工程を含む。キャップと試料受け入れモジュールとを動作的に結合する工程は、いくつかの態様において、キャップまたはその一部分、たとえば加圧部品および/または端部を試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば流体容器に挿入する、たとえば完全に挿入する工程を含む。

【0207】

方法のいくつかの局面において、試料受け入れモジュールは第一のアタッチメント要素を含む、および/または、キャップは第二のアタッチメント要素を含む。そのような態様において、試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程は、第一および第二のアタッチメント要素を嵌合可能に接続する工程、たとえばアタッチメント要素どうしが係合している間にキャップを試料受け入れモジュールに対して回転させることにより、第一のアタッチメント要素、たとえばねじ山を第二のアタッチメント要素、たとえば溝にねじ込む工程を含む。

【0208】

試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程はまた、試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば流体容器を加圧する工程を含む。加圧は、試料受け入れモジュール内の1つまたは複数の流体、たとえば液体および/または気体、たとえば空気および/または調製溶液に加圧部品によって力を加える工程を含む。加圧部品が試料受け入れモジュールの中へさらに延びるとき、加圧部品がより大きな力を1つまたは複数の流体に加えるため、圧力が増大する。方法はまた、加圧部品を試料受け入

10

20

30

40

50

れモジュール内の特定の位置に保持する工程を含み、そのような構成において、試料受け入れモジュールが封止されたままである間、モジュール中の圧力は一定のままである。

【0209】

いくつかの例において、方法は、試料受け入れモジュールを、50Pa～50000Pa、たとえば500Pa～50000Pa、たとえば1000Pa～50000Pa、たとえば5000Pa～50000Pa、たとえば10000Pa～30000Pa、たとえば15000Pa～25000Pa（各記載の数字を含む）の範囲である圧力まで加圧する工程を含む。望むならば、加圧部品は、試料受け入れモジュールを1000000Pa以下、たとえば50000Pa以下、たとえば30000Pa以下、たとえば10000Pa以下、たとえば5000Pa以下、たとえば1000Pa以下、たとえば500Pa以下、たとえば50Pa以下の圧力まで加圧する。いくつかの変形態様において、加圧部品は、試料受け入れモジュールを1000000Pa以上、50000Pa以上、30000Pa以上、10000Pa以上または5000Pa以上、1000Pa以上、500Pa以上または50Pa以上の圧力まで加圧する。本明細書の中で使用される語「圧力」はピーク圧力を指すことができる。

10

【0210】

本態様の加圧の一例が図38に示されている。具体的に、図38は、本開示の態様の装置の頂部へのキャップ、たとえばねじ込みキャップの適用および回転によって加圧されたとき試料調製装置中で発生する圧力を示すグラフを提供する。図示するように、圧力はキャップの変位、ひいては回転と線形的に相関する。

【0211】

適切ならば、方法は、長い貯蔵寿命の試薬を室温で貯蔵する工程を含む。そのような貯蔵は、安定な試薬、たとえば調製溶液および/またはステージング試薬を液体形態で貯蔵する工程および/または不安定な試薬、調製溶液および/またはステージング試薬を乾燥、たとえば凍結乾燥形態で貯蔵する工程を含むことができる。本方法の貯蔵は、1日以下、たとえば1ヶ月以下、たとえば6ヶ月以下、たとえば1年以下および/または1年以上の期間、実施することができる。方法はまた、たとえば試料分析装置への試料装填を含むことができる。

20

【0212】

様々な局面において、溶液、たとえば溶解溶液は加熱される。そのような加熱は、発熱反応のような熱源を使用して達成することができる。さらに、いくつかの態様において、方法は、試料受け入れモジュールの内容物に、混合されると発熱反応を生じさせる1つまたは複数の加熱試薬を加える工程を含む。そのような反応は、たとえば、試料を加熱して溶解させることができる。

30

【0213】

発熱反応は熱および/または気体を発生させることができる。発熱反応は、封入および/または非封入酸化物、たとえば酸化カルシウムおよび/または酸化マグネシウムおよび脱水および/または水和ゼオライトまたはそれらの任意の組み合わせで構成された混合物の水和を含むことができる。そのようなプロセスは、クエン酸または複合発熱混合物、たとえばCaおよびMg Feのような化合物による混合物のpHの制御と結合させることができる。変調は、封入された反応体からの徐放を含むことができ、調整されたサイズ分布および様々な焼け特性を有する粒子を含むことができる。相変化材料（PCM）を使用して反応の熱安定性を制御することができる。PCMは、たとえば、有機物（パラフィン類、ノンパラフィン類、脂肪酸）および無機物（塩水和物）を含む。

40

【0214】

また、いくつかの変形態様において、方法は、混合されると気体を発生させ、対象装置またはその一部分、たとえば試料受け入れモジュールをさらに加圧する1つまたは複数の気体発生試薬、たとえば液体試薬を加える工程を含む。そのような試薬は、発熱反応に適用される試薬と同じまたは異なる試薬であり得る。そのような試薬によって発生する気体は、調製された生物学的アッセイ試料の少なくとも一部分を試料受け入れモジュールから外に推進する際に適用され得る。いくつかの形態においては、化学反応を使用して、圧力、たとえばモジュール内の液体を外に駆動するために適用することができる圧力を増すこ

50

とができる気体を発生させる。方法は、いくつかの態様において、流体駆動圧を発生させる工程および/または調製された試料および/または試薬および試薬混合物を圧力によって分析装置の中に小出しする工程を含む。また、様々な態様にしたがって、ユーザは、試薬、たとえば調製溶液および/またはステージング試薬が生物学的試料に暴露される前、その最中および/またはその後で、試料受け入れモジュールをオンデマンドで加圧することができる。

【0215】

本方法の態様がたとえば図1および図15によって例示されている。様々な態様において、方法の装置は、試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器102と、調製溶液104と、第一のアタッチメント要素103とを含む試料受け入れモジュール101を含む。そのような装置100はまた、加圧部品106と、第一のアタッチメント要素103と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素107とを含む、試料受け入れモジュール101に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ105を含むことができる。上記のように、方法は、キャップ105と試料受け入れモジュール101とを動作的に結合する工程を含む。そのようなプロセスは、装置をして、図1または図2に示す形態から図15に示すような形態へと移行させることによって実施することができる。したがって、方法は、加圧部品106を試料受け入れモジュール101の中に、たとえば完全にその中に挿入する工程を含むことができる。方法はまた、第一のアタッチメント要素103が第二のアタッチメント要素107に動作的に結合しているとき、たとえば装置の弁108を作動させることによって試料受け入れモジュール101から流体を放出する工程を含むことができる。

【0216】

加えて、たとえば図2によって示すように、方法は、キャップ205が試料受け入れモジュール201に動作的に結合しているとき、外側ボディ209内で内側ボディ214を作動させる工程を含む。キャップを動作的に結合する工程は、内側ボディ214が動くような、キャップ205またはその一部分、たとえば加圧部品206によって内側ボディ214に力を加える工程を含む。そのような作動させる工程はまた、1つまたは複数の穿孔部材216によって破断可能なシール213を破断し、第一のチャンバ210を第二のチャンバ215と流体連絡させる工程を含むことができる。また、いくつかの変形態様において、外側ボディ209はステージング試薬217を含み、方法は、ステージング試薬217を第二のチャンバ215と流体連絡させる工程を含む。いくつかの局面において、ステージング試薬217は、1つまたは複数の凍結乾燥物質、たとえば1つまたは複数の凍結乾燥された細胞溶解試薬を含み、ステージング試薬217を流体連絡させる工程は、試薬を調製溶液204で水和させる工程および/またはステージング試薬217を生物学的試料に暴露する工程を含む。

【0217】

様々な例において、方法は、試料調製装置を光学的性質改変装置、たとえば核酸増幅試料の光学的性質を改変する装置と動作的に結合する工程を含む。装置を動作的に結合する工程は、試料調製装置の弁を核酸増幅試料の光学的性質を改変する装置の弁および/またはレセプタクルと流体的および/または嵌合可能に接続する工程を含むことができる。いくつかの変形態様において、方法は、調製装置のアウトレットおよび/または弁を光学的性質改変装置のそれと接触および係合させたのち、いずれかまたは両方の弁を回転させる、たとえばいずれかまたは両方の弁を45°以下、たとえば90°以下、たとえば180°以下または180°以上、回転させ、それにより、2つの装置の間に流体連絡を提供する工程を含む。また、いくつかの局面において、装置を動作的に結合する工程は、試料調製装置の一部分、たとえばコネクタ、たとえば弁を光学的性質改変装置に挿入する工程を含むことができる。いくつかの局面において、装置を動作的に結合する工程は、光学的性質改変装置の一部分、たとえばコネクタ、たとえば弁を試料調製装置に挿入する工程を含むことができる。

【0218】

本方法のいくつかの態様はまた、調製された核酸増幅試料の一部分を試料受け入れモジ

ジュールの外、たとえばモジュールの外かつ光学的性質改変装置の1つまたは複数の反応チャンバの中に移すことによって試料受け入れモジュールを減圧する工程を含む。いくつかの変形態様において、チャンバは光学的性質改変試薬および増幅組成物を含み、調製された試料の一部を光学的性質改変装置の1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程が反応混合物、たとえば核酸反応混合物を生成する。以下さらに記載するように、反応混合物は、本明細書に指定されるような1つまたは複数の反応に用いることができる混合物である。反応混合物はまた、たとえば、一定量の生物学的試料、たとえば調製された生物学的試料および増幅組成物、たとえば核酸増幅組成物および/または1つまたは複数の光学的性質改変試薬またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。核酸反応混合物は、一定量の核酸増幅組成物を含む反応混合物である。

10

【0219】

いくつかの局面にしたがって、本方法の態様は、試料受け入れモジュールの内容物、たとえば調製された生物学的アッセイ試料、調製溶液、未調製の生物学的試料および/または空気の少なくとも一部分を試料受け入れモジュールの外に流出および/または放出することによって試料受け入れモジュールを減圧することによって試料、たとえば調製された生物学的アッセイ試料を送り出す工程を含む。減圧する工程は、試料受け入れモジュールの流体容器と、試料受け入れモジュールの外環境、たとえば試料分析装置との間に、たとえば弁、たとえば可逆的に作動可能な弁を介して流体連絡を提供する工程を含む。そのような減圧は、弁を封止形態から非封止形態へと作動させる工程、および、それにより、それを通過する開口、たとえば減圧開口を介してそのような流体連絡を提供する工程を含むことができる。様々な態様において、減圧開口のような開口は、それを通る気体、たとえば空気の通過を許さない。そのような態様において、空気は開口を通過しないが、たとえば液体は開口を通過し、プランジャは開口に向かって作動する、および/またはプランジャは作動しない。

20

【0220】

望むならば、本態様の装置は、弁、たとえば可逆的に作動可能な弁を封止するための破断可能な、および/または脆いシール、たとえばフォイルシールを含む。そのような態様において、試料受け入れモジュールを減圧する工程は、シールを破断させて、流体がシールの第一の面から第一の面とは反対側のシールの第二の面に流れることができるようにする工程を含む。シールを破断する工程は、弁を開くことにより、加圧された容器内の流体によってシールに力を加える工程を含むことができる。また、いくつかの変形態様において、本装置は、試料受け入れモジュールから放出する流体をろ過するためのフィルタを含むことができる。フィルタは、弁を通じて試料流体を放出する前に試料流体をろ過するように構成されることができる。本明細書の中で使用される語句「試料流体」とは、試料調製装置内の試料と混合した任意の1つまたは複数の試薬を任意で含むことができる試料を含む流体をいう。そのような態様において、方法は、フィルタを通じて1つまたは複数の流体、たとえば調製された生物学的アッセイ試料および/または空気を流すことによってろ過する工程を含む。流す工程は、流体をフィルタの材料、たとえば1つまたは複数の全面、たとえば材料の上面および/または底面に通すことによって達成することができる。ろ過する工程は、減圧する試料受け入れモジュールからたとえば弁を通過して放出する流体、たとえば試料に対して実施することができる。

30

40

【0221】

方法のいくつかの変形態様において、試料受け入れモジュールは、第一のチャンバを形成する外側ボディを含み、試料受け入れモジュールの流体容器は、破断可能なシールと、破断可能なシールによって端部を封止されることができる第二のチャンバを形成する内側ボディとを含み、内側ボディは外側ボディ内で作動可能である。そのような態様において、試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程は、外側ボディ内で内側ボディをたとえば滑動によって作動させ、シールを破断して第一および第二のチャンバを流体連絡させる工程を含む。たとえばねじ込みによって試料調製装置のキャップを試料受け入れモジュールに動作的に結合する工程は、2つの部品を接触させること

50

によってキャップまたはその一部分、たとえば加圧部品によって内側ボディに力を加える工程を含むことができる。外側ボディ内で内側ボディを作動させる工程は、内側ボディを直線方向に試料受け入れモジュールの弁に向けて、および/またはキャップから離して動かす工程を含む。いくつかの変形態様において、外側ボディは穿孔部材を含み、ボディを作動させる工程は、穿孔部材によって内側ボディ上のシールを穿孔する工程を含む。また、様々な局面において、外側ボディはステージング試薬、たとえば凍結乾燥されたステージング試薬を含み、第一および第二のチャンバを流体連絡させる工程は、調製溶液および/または生物学的試料とステージング試薬とを混合する工程および/またはステージング試薬を水和させる工程を含む。

【0222】

また、生物学的アッセイ試料を調製する方法であって、生物学的アッセイ試料調製装置のキャップと試料受け入れモジュールとを動作的に結合する工程を含み、キャップが、シールと、穿孔部材、たとえば針および/または鋭利な円柱形突出部を含むプランジャとを含む、方法が本方法に含まれる。そのような方法において、動作的に結合する工程は、キャップ、たとえば挿入部分および/または端部を試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえばそのチャンバに挿入する、たとえば完全に挿入する工程を含むことができる。そのような挿入は、各要素のチャンバの間に封止された流体接続を形成することができる。また、挿入部分は円柱形であることができ、端部から延び、キャップの他の部分よりも小さい直径を有することができる。挿入部分は、第二端とは反対側のキャップの第一端にあることができ、第二端はプランジャを含む。

【0223】

方法はまた、いくつかの態様において、プランジャを前進させて穿孔部材によってシールを穿孔する工程、および、それにより、第一のチャンバを第二のチャンバと流体連絡させ、生物学的アッセイ試料を調製する工程を含む。そのような前進させる工程は、プランジャを直線方向、たとえば試料受け入れモジュールまたはその一部分、たとえば弁に向かう方向に、および/またはプランジャおよび/またはキャップおよび/または試料受け入れモジュールの対称軸に沿う方向に、たとえば滑動によって動かす工程を含む。プランジャは、第一端と、第一端とは反対側でありかつ穿孔部材を含む第二端とを含むことができ、プランジャを前進させる工程は、第二端に向かう方向の力をプランジャの第一端に加える工程を含む。プランジャを前進させる工程は、たとえば図3Aおよび3Bおよび4に示す装置態様で実施することができるように、たとえばプランジャの端部と接触し、それに直接力を加えることにより、手作業で実施することができる。プランジャを前進させる工程はまた、たとえば図5Aおよび5Bに示す装置態様で実施することができるように、キャップを試料受け入れモジュールにねじ込むことにより、たとえば2つの部品を、それぞれのアタッチメント要素が係合しているとき、互いに対してねじることにより、実施することができる。

【0224】

いくつかの変形態様において、プランジャは、プランジャが進められたときにキャップの他の部分内に完全に受け入れられるボディ部分、たとえば円柱形のボディ部分と、プランジャを進めるためにユーザが直接接触することができるボディ部分の端部の接触部分とを含む。また、たとえば図5Aおよび5Bに示すように、いくつかの変形態様において、プランジャは、進められる間、キャップの他の部分内に完全に保持される。

【0225】

望むならば、第一のチャンバ、たとえばキャップの第一のチャンバが調製溶液を含み、第二のチャンバ、たとえば試料受け入れモジュールの第二のチャンバがステージング試薬を含む。そのような態様において、方法は、第一のチャンバを第二のチャンバと流体連絡させ、調製溶液とステージング試薬とを混合する工程を含むことができる。また、方法のいくつかの態様において、調製された生物学的アッセイ試料を送り出す工程は、試料調製装置の可逆的に作動可能な弁をたとえば45°以下または90°以下回転させることによって作動させ、弁を通じて、たとえば弁の開口を通じて、調製された生物学的アッセイの少な

10

20

30

40

50

くとも一部分を試料受け入れモジュールの外に流す工程を含む。

【0226】

また、たとえば図6A~Cによって例示的に示されるように、方法は、試料コレクタ611の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器602と、第一のアタッチメント要素603とを含む試料受け入れモジュール601で構成された装置600を使用する工程を含む。方法は、図6Bに示すように、キャップ605と試料受け入れモジュール601とを動作的に結合する工程を含む。試料受け入れモジュール601はその次に、調製溶液、たとえば溶解緩衝液606と、部品が動作的に結合されるときに第一のアタッチメント要素603と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素607とを含む。

【0227】

いくつかの局面において、方法は、試料受け入れモジュール601とキャップ605とをねじ込むことによって試料受け入れモジュール601とキャップ605とを動作的に結合し、それによって穿孔部材608によってシール604を穿孔し、第一のチャンバ609を第二のチャンバ610と流体連絡させる工程を含む。そのようなものとして、たとえば試料受け入れモジュール601とキャップ605とをいっしょにねじ込むことによって試料受け入れモジュール601とキャップ605とを動作的に結合する工程は、調製溶液606を試料コレクタ611上の試料に暴露する工程、および、それにより、調製された、たとえば溶解した試料612を製造する工程を含む。

【0228】

調製された、たとえば溶解した試料612ができたならば、方法は、試料受け入れモジュール601を加圧モジュール615に動作的に結合する工程を含む。動作的に結合する工程は、試料受け入れモジュール601のアタッチメント要素613と、加圧モジュール615の第二のアタッチメント要素614とをたとえばねじ込みによって取り付けることによって実施することができる。加圧モジュール615はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液616を含む。図6Cに示すように試料受け入れモジュール601と加圧モジュール615とを動作的に結合する工程は、調製された試料612が希釈されかつ試料受け入れモジュールを加圧するように、調製された試料612を希釈緩衝液616と流体連絡させる工程を含む。そのような動作はまた、穿孔部材618によってシール617を穿孔することができる。その後、方法は、装置内の圧力を使用して、調製された希釈試料をさらなる分析のために装置600の外へ送り出して、調製された希釈試料を装置600の外へ押し出す工程を含むことができる。

【0229】

たとえば図7A~Dによって例示的に示すように、方法は、試料コレクタ711の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器702と、第一のアタッチメント要素703とを含む試料受け入れモジュール701を含む装置700を使用する工程を含む。そのような装置700はまた、キャップ705を含み、方法は、キャップ705を試料受け入れモジュール701に動作的に結合する工程を含むことができる。キャップ705はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液706と、第一のアタッチメント要素703と動作的に結合可能な第二のアタッチメント要素707とを含むことができる。キャップ705と試料受け入れモジュール701とを動作的に結合する工程はまた、試料受け入れモジュール701を加圧する工程を含む。試料受け入れモジュール701はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液718をその中の緩衝液容器719中に含むことができる。

【0230】

提供される態様において、図7Bに示すように、たとえば試料受け入れモジュール701とキャップ705とをねじ込むことによって試料受け入れモジュール701とキャップ705とを動作的に結合する工程は、穿孔部材708によってシール704を穿孔し、第一のチャンバ709を第二のチャンバ710と流体連絡させる工程を含む。そのようなものとして、たとえば試料受け入れモジュール701とキャップ705とをいっしょにねじ込むことによって試料受け入れモジュール701とキャップ705とを動作的に結合する工程は、調製溶液706を試料コレクタ711上の試料に暴露する工程、および、それにより、調製された、たとえば溶解した試料712を製造する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0231】

調製された、たとえば溶解した試料712ができたならば、方法は、試料受け入れモジュール701を、たとえばカートリッジ715上に降ろすことにより、カートリッジに動作的に結合する工程を含む。そのような動作結合は、流体連絡要素717を作動させる、および/または流体連絡要素717の弁716、たとえばポペット弁を開かせる工程を含むことができる。方法はまた、カートリッジ715によって流体連絡要素717に力を加えることにより、流体連絡要素717をキャップ705に向けて作動させる工程を含む。弁716を開かせる工程は他方で、調製された試料712を緩衝液容器719中の希釈緩衝液718中に放出し、調製された希釈試料720を製造する工程を含む。図7Dに示すような試料受け入れモジュール701とカートリッジ715とを動作的に結合する工程は、調製された希釈試料720を試料受け入れモジュール703からカートリッジの中へ送る工程を含む。

10

【0232】

さらに、たとえば図8A~Dによって例示的に示すように、方法は、試料コレクタ811の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器802を含む試料受け入れモジュール801を含む装置800を使用する工程を含む。そのような装置800はまた、キャップ805を含むことができ、方法は、キャップ805を試料受け入れモジュール801に動作的に結合する工程を含むことができる。キャップはまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液806を含むことができる。

【0233】

キャップ805と試料受け入れモジュール801とを動作的に結合する工程は試料受け入れモジュール801を加圧し得ないが、溶解緩衝液806を試料コレクタ811上の試料と流体連絡させる工程、および、それにより、調製された、たとえば溶解した試料812を製造する工程を含み得る。

20

【0234】

装置800はまた、加圧チャンバ816を含み、該加圧チャンバは、試料受け入れモジュール801に動作的に結合され、それらの間に流体連絡を提供するための弁817、たとえば逆止め弁を含む。方法はまた、プランジャ818を作動させて加圧チャンバ816内に正および/または負の圧力を発生させる工程を含む。加圧チャンバ816はまた、緩衝液、たとえば希釈緩衝液821を含む。加圧チャンバ816はまた、放出弁819を含み、方法は、プランジャ818を作動させることによって、調製された希釈試料820をそこから放出する工程を含む。

30

【0235】

本方法にしたがって、調製された試料812を製造するためにキャップ805が試料受け入れモジュール801に動作的に結合されるとき、方法は、プランジャ818を、図8Cに示すような第一の方向に作動させる工程、および、調製された試料812を試料受け入れモジュール801から弁817を介して加圧チャンバ816の中へ推進する工程、およびそれにより、調製された希釈試料820を製造する工程を含む。そして、プランジャ818を、図8Dに示すような第一の方向とは反対の第二の方向に作動させて、それにより、調製された希釈試料820を放出弁819を介して加圧チャンバ816の外へ推進することができる。

【0236】

たとえば図8A~Dによって例示的に示すように、方法は、試料コレクタ911の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器902を含む試料受け入れモジュール901を含む装置900を使用する工程を含む。そのような装置900はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液906を含む、試料受け入れモジュール901に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ905を含むことができる。そのようなものとして、方法は、キャップ905と試料受け入れモジュール901とを動作的に結合する工程を含むことができる。

40

【0237】

キャップ905と試料受け入れモジュール901とを動作的に結合する工程は試料受け入れモジュール901を加圧し得ないが、溶解緩衝液906を試料コレクタ911上の試料と流体連絡させ、それにより、調製された、たとえば溶解した試料912を製造し得る。試料受け入れモ

50

ジュール901、キャップ905および他の提供される部品は、試料受け入れモジュール、キャップおよび/または本明細書に記載される他の対応する部品の特性または特性の組み合わせのいずれかを有することができる。

【0238】

いくつかの態様において、装置900はまた、加圧チャンバ916を含み、方法は、加圧チャンバ916を試料受け入れモジュール901に動作的に結合する工程を含む。加圧チャンバ916はまた、プランジャ918、たとえば手動プランジャを含み、方法は、プランジャを作動させて加圧チャンバ916内に正および/または負の圧力を発生させる工程を含む。

【0239】

装置900は、キャップ905が試料受け入れモジュール901に動作的に結合されて調製された試料912を製造するときにプランジャ918を、本方法にしたがって図9Cに示すような第一の方向に作動させて、調製された試料912を試料受け入れモジュール901からベント917を介して加圧チャンバ916の中へ推進し、それによって調製された希釈試料920を製造することができるように、構成されている。プランジャ918をそのような方向に作動させる工程は、ベント917を開放する工程を含むことができる。方法はまた、プランジャ918を、図9Dに示すような第一の方向とは反対の第二の方向に作動させ、調製された希釈試料920を弁919を介して加圧チャンバ916の外へ推進する工程を含む。プランジャ918をそのような方向に作動させる工程は、ベント917を封止し、そこを通過するさらなる流体連絡を防ぐ工程を含むことができる。

【0240】

たとえば図10、11および12によって例示的に示すように、方法は、試料コレクタ1011の1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器1002を含む試料受け入れモジュール1001を含む装置、たとえば装置1000、1100および/または1200を使用する工程を含む。そのようなものとして、方法は、そのような試料コレクタをその中に挿入する工程を含む。そのような装置1000はまた、試料受け入れモジュール1001に動作的に、たとえば取り外し可能に結合可能なキャップ1005を含むことができ、方法は、キャップ1005と試料受け入れモジュール1001とを動作的に結合する工程を含む。いくつかの変形態様において、キャップ1005と試料受け入れモジュール1001とを動作的に結合する工程は、調製溶液、たとえば溶解緩衝液を試料コレクタ1011上の試料と流体連絡させる工程、および、それにより、調製された、たとえば溶解した試料を製造する工程を含む。

【0241】

加圧チャンバ1016はまた、プランジャ1018、たとえば手動プランジャを含み、方法は、プランジャを直線方向に、たとえば加圧チャンバおよび/または試料受け入れモジュールの中心対称軸に沿って押し、および/または引く工程、ならびに、それにより、加圧チャンバ1016および/または試料受け入れモジュール1001内に正および/または負の圧力を発生させる工程を含む。試料受け入れモジュール1001はまた、放出弁1019を含み、方法は、プランジャ1018が作動するときに、調製された希釈試料をそこから放出する工程を含む。

【0242】

本方法は、プランジャ1018を第一の方向に作動させて、緩衝液をチャンネル1017から試料受け入れモジュール1001の中へ推進する工程、および、それにより、調製された希釈試料をその中に製造し、試料受け入れモジュールを加圧する工程を含む。本方法にしたがって、その後、調製された希釈試料を、圧力により、放出弁1019を介して試料受け入れモジュール1001の外へ推進することができる。

【0243】

また、方法のいくつかの変形態様において、方法は、キャップ1005を試料受け入れモジュール1001にねじ込むことによって動作的に結合する工程を含む。方法はまた、プランジャ1018を、たとえばねじることによってねじ込んで、それを加圧チャンバ1016の中へ作動させて、加圧チャンバ1016および/または試料受け入れモジュール1001を加圧する工程を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0244】

たとえば図13A~Dによって例示的に提供するように、方法は、装置1300を使用する工程を含む。そのような方法は、装置1300を、図13Aに示すような格納形態に格納する工程を含む。方法はまた、試料コレクタを、矢印によって示すように、装置1300中に、図13Bに示すような試料コレクタ受け入れ形態で挿入する、たとえば完全に挿入する工程を含むことができる。装置1300はまた、キャップ1305を含むことができ、方法は、図13Cに示すように、キャップ1305を試料受け入れモジュール1301に動作的に、たとえば取り外し可能に結合する工程、および、それにより、試料受け入れモジュール1301を加圧する工程を含むことができる。

【0245】

さらに、図13Cに示すような、試料受け入れモジュール1301とキャップ1305とを動作的に結合する工程は、調製溶液を試料コレクタ上の試料に暴露する工程、および、それにより、調製された、たとえば溶解した試料を製造する工程を含むことができる。調製された、たとえば溶解した試料ができたならば、方法は、たとえば、試料受け入れモジュール1301を、結合部品1317の軸を中心に作動させる、たとえば回転させることにより、動作的に結合する、たとえば流体的に結合する工程を含み、動作的結合は、ベント1316を介する、装置1300の調製モジュール1315への結合である。

【0246】

図13Dに示すような、試料受け入れモジュール1301と調製モジュール1315とを動作的に結合する工程は、調製された試料が調製モジュール1315中で希釈されるように、調製された試料を希釈緩衝液と流体連絡させる工程を含むことができる。その後、方法は、調製された希釈試料を装置1300から押し出すための装置内の圧力を使用して、調製された希釈試料をさらなる分析のために装置1300から出す工程を含むことができる。

【0247】

たとえば図14A~Fによって例示的に示すように、方法は、試料コレクタの1つまたは複数の部分をその中に、たとえば完全にその中に受け入れるための流体容器1402を含む試料受け入れモジュール1401を含む装置1400を使用する工程を含む。そのような装置1400はまた、キャップ1405を含み、方法は、図14Cに示すように、キャップ1405を試料受け入れモジュール1401に動作的に、たとえば取り外し可能に結合する工程を含む。そのようなキャップ1405はまた、調製溶液、たとえば溶解緩衝液1406と、シール1421と、穿孔部材1423を含むプランジャ1422とを含むことができる。方法は、プランジャ1422を押し出すことによってプランジャ1422を作動させて、穿孔部材1423によってシール1421を穿孔し、溶解緩衝液1406と試料受け入れモジュール1401中の試料コレクタとの間に流体連絡を提供し、試料受け入れモジュール1401を加圧する工程を含む。

【0248】

調製された、たとえば溶解した試料ができたあとに、方法は、調製された試料を、パイメタル弁アクチュエータを含むことができる作動弁1425を介して試料インキュベーションチャンバ1424に流す工程を含むことができる。その中で、試料は、本方法にしたがってインキュベートされ、インキュベートされた試料が計測されてアッセイ結果を出すことができる。アッセイ結果は、装置1400のディスプレイ1426を介してユーザに表示されることが

【0249】

検出

本方法のいくつかの態様にしたがって、方法は、生物学的試料を光学的性質改変装置の試料受け入れカートリッジの1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程を含む。試料を移す工程は、試料を特定の位置、たとえば1つまたは複数の反応チャンバに移動させる、たとえば流す工程を含むことができる。移す工程は、試料入口および/または1つまたは複数の反応チャンバそれぞれを動作的に接続する1つまたは複数の導管を通じて試料を流す工程を含むことができる。そのような流す工程は、試料を付勢して、たとえばポンピングして入口および/または導管を通じて移動させる工程を含むことができる。流す工程

10

20

30

40

50

はまた、装置のハウジング中のレセプタクル開口を通じて、試料を試料入口の開口に流し込む工程を含むことができる。

【0250】

様々な局面において、生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程は、光学的性質改変装置を試料調製装置と動作的に結合し、調製された生物学的試料を試料調製装置から光学的性質改変装置に流し込む工程を含む。上記のように、そのような装置を動作的に結合する工程は、各装置の往復コネクタ、たとえば流体コネクタ、たとえばルーアーコネクタを結合する工程を含むことができる。方法のいくつかの変形態様において、方法は、マイクロ流体装置から気泡を除去するために本装置を適用する工程を含む。

【0251】

本開示に提供されるように、装置の1つまたは複数の反応チャンバは、1つまたは複数の改変試薬、たとえば光学的性質改変試薬を含むことができる。そのようなものとして、生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程は、生物学的試料を1つまたは複数の光学的性質改変試薬と混合する工程、および、それにより、生物学的試料および光学的性質改変試薬を含む反応混合物を生成する工程を含むことができる。反応混合物はまた、たとえば、一定量の緩衝液、水および/または他の組成物、たとえば生物学的試料、たとえば調製された生物学的試料、増幅組成物、たとえば核酸増幅組成物および/または1つまたは複数の光学的性質改変試薬またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0252】

いくつかの局面において、試料を1つまたは複数の反応に流し込む工程は、装置の選択的通気要素を通じて気体を流す工程および/または試料を反応チャンバ中の1つまたは複数の改変試薬と接触させる工程を含む。そのような選択的通気要素は、1つまたは複数の反応チャンバそれぞれの壁を形成することができ、1つまたは複数の反応チャンバはそれぞれ改変試薬を含むことができる。

【0253】

方法は、いくつかの態様において、試料液体を選択的通気要素と接触させる工程、および、それにより、たとえば選択的通気要素を流体不浸透性にするることにより、流体に対する選択的通気要素の透過性を低下させる工程を含む。そのようなものとして、いくつかの態様において、方法は、本明細書に記載されるように、試料液体を選択的通気要素と接触させる工程、および、それにより、選択的通気要素を第一の形態から第二の形態へと進める工程を含む。いくつかの変形態様において、方法は、選択的通気要素を液体と接触させることにより、一定量、たとえば少量の液体、たとえば生物学的試料、水および/または緩衝液を選択的通気要素またはその一部分、たとえば封止面に流し込む工程を含む。要素内の液体の存在が要素の気孔を封止しかつ/または要素を拡大させ、さらなる液体および/または気体が要素に入れないようにまたは要素を通過できないようにする。したがって、方法は、選択的通気要素を封止し、たとえば蒸発によって要素に入る、またはそれを通過する液体または気体のさらなる通過を防ぐ工程を含む。

【0254】

方法の変形はまた、装置の加熱要素によって反応混合物を加熱する工程を含む。いくつかの変形態様において、そのような加熱する工程は、接着層を介して熱エネルギーを1つまたは複数の反応チャンバに伝達する工程を含む。反応混合物を加熱する工程は他方で、反応生成物、たとえば増幅された核酸および複数のプロトンを含む反応生成物を生成することができる。より具体的には、いくつかの局面において、加熱する工程は、核酸および増幅組成物を含む核酸増幅反応を促進する。そのような反応は、増幅された核酸および複数のプロトンを生成する。そのようなものとして、方法は、試料を改変試薬と反応させ、反応生成物を生成する工程を含むことができる。

【0255】

いくつかの例において、反応生成物は、たとえば、光学的性質改変試薬と反応すると1つまたは複数の光学的性質の改変を生じさせる1つまたは複数の組成物、たとえば生物学

10

20

30

40

50

的試料の局面、たとえば増幅された核酸および/またはプロトンを含むことができる。そのようなものとして、様々な態様において、方法は、プロトンを光学的性質改変試薬と反応させる工程を含む。そのような反応は、光学的性質改変試薬の光学的性質を、改変された光学的性質のヒトの裸眼による検出を可能にするのに十分なほど、改変する。いくつかの変形態様において、光学的性質の改変を実施する工程は、反応を実施することによって反応チャンバ内容物のpHを変化させる工程を含む。光学的性質改変試薬は、そのようなpH変化の位置および程度に基づいて改変を生じさせることができる。

【0256】

いくつかの変形態様において、方法は、改変された光学的性質に基づいて試料の1つまたは複数の特性を決定する工程を含む。様々な態様にしたがって、方法は、反応生成物の特性を検出する工程を含み、そのような検出は、ヒトの裸眼で実施することができる。ヒトの裸眼とは、視力を増強または改変させる1つまたは複数の装置によって強化されていないヒトの眼をいう。そのような装置は、カメラ、拡大鏡、顕微鏡または最適化、たとえばフィルタ処理、たとえば偏光処理された眼鏡またはコンタクトレンズなどを含み得る。そのようなものとして、反応生成物の特性を検出する工程は、改変された光学的性質を検出するために1つまたは複数の反応チャンバを目視検査する工程を含むことができる。また、いくつかの局面において、反応生成物の特性を検出する工程は、核酸増幅の存在または非存在を検出する工程を含む。

10

【0257】

様々な局面において、試料の1つまたは複数の特性を決定する工程は、改変された光学的性質の画像データを試料分析装置によって取得する工程を含む。いくつかの局面において、そのような画像データを取得する工程は、装置部品、たとえば試料受け入れカートリッジまたはその部分、たとえば反応チャンバの1つまたは複数の写真を撮影する工程を含む。また、いくつかの局面において、試料の1つまたは複数の特性を決定する工程は、改変された光学的性質の画像データを、データベースに記憶された改変された光学的性質の画像データと比較する工程を含む。そのような比較は、プロセッサによって自動的に実施されることができる。方法はまた、改変された光学的性質の画像データ、たとえば1つまたは複数の写真および/またはビデオをデータベースに記憶する工程を含むことができる。

20

【0258】

また、いくつかの変形態様において、試料の1つまたは複数の特性を決定する工程は、たとえば画像データを、画像データおよび/または関連する特性のライブラリに記憶されたデータと比較することにより、画像データに対して光学的性質画像分析を実行して、試料分析装置によって生物学的アッセイ結果を出す工程を含む。

30

【0259】

様々な態様にしたがって、試料の1つまたは複数の特性を決定する工程は、光学的性質の変化またはその欠如を、カード読み出し上に表示された1つまたは複数の光学的性質基準、たとえば色に対して手作業で、たとえば目視で比較する工程を含む。方法はまた、カードリートアウト、たとえばポータブルハンドヘルド型印刷可能媒体、たとえば紙および/またはプラスチック上のカードリートアウトを提供および/または生成する工程を含むことができる。方法は、改変された光学的性質を有する試料の1つまたは複数の特徴、たとえば基準色および/または関連する情報をカード上に表示し、1つまたは複数の表示された特徴に基づいて1つまたは複数の特性を識別する工程を含むことができる。

40

【0260】

方法のいくつかの局面において、装置はセンサを含み、方法は、1つまたは複数の反応チャンバ中の試料の存在または非存在をセンサによって検出する工程を含む。また、装置が加熱要素を含む場合、方法は、センサが1つまたは複数のチャンバ中の試料を検出したときに1つまたは複数の反応チャンバ中で試料を加熱する工程を含むことができる。試料を加熱する工程は、本明細書に記載されるように、加熱要素がそうするように設計されている量のいずれかで実施することができる。また、いくつかの変形態様において、装置は

50

光を含み、方法は、センサが1つまたは複数の反応チャンバ中の試料を検出したときに光源によって光を放出する工程を含む。

【0261】

いくつかの態様において、方法は、試料を、試料中に核酸が存在するならば核酸の増幅を生じさせる条件下、1つまたは複数の反応チャンバ中の核酸増幅組成物と接触させることによって試料を改変試薬と反応させる工程を含む。そのようなものとして、方法は、核酸の増幅を実行する工程を含むことができる。

【0262】

様々な態様において、方法はまた、生物学的試料アッセイ中の光学的性質を改変する工程を含むことができる。そのような改変は、生物学的試料またはそれと関連する局面、たとえば反応混合物または反応生成物に対して実施することができる。望むならば、光学的性質の改変は、本明細書に記載されるような光学的性質改変装置によって実施することができる。

10

【0263】

本開示に提供されるように、光学的性質を改変するとは、局面、たとえば試料の1つまたは複数の光学的に認識可能な特性、たとえば、局面から放出される放射線、たとえば光の波長および/または周波数から生じる特性、たとえば色、蛍光、リン光などを変化させることをいう。たとえば、いくつかの変形態様において、光学的性質は色であり、光学的性質を改変する工程は、色を変化させる工程を含む。いくつかの局面において、そのような光学的性質の改変、たとえば色変化は、たとえば周囲光の下、ヒトの裸眼で検出可能であり、本方法は、ヒトの裸眼でそのような検出を実施する工程を含む。光学的性質を改変する工程はまた、物質の透過率および/または不透明度を変化させる工程を含むことができ、その物質をして、透明から不透明へと、または不透明から透明へと実質的に変化させる工程を含むことができる。そのようなものとして、方法は、そのような変化をヒトの裸眼で検出する工程を含むことができる。

20

【0264】

いくつかの局面において、本方法は、本明細書に開示されるような試薬もしくは物質および/または装置もしくはその部分、たとえば試料受け入れカートリッジを外部、たとえば周囲の光に暴露して、それにより、光学的性質の変化を計測する工程を含む。そのような外部光はカメラフラッシュまたは蛍光励起光を含むことができる。外部光への暴露は、光学的性質を計測することができるような条件の変化を提供することができる。

30

【0265】

いくつかの局面においては、加熱要素が装置の基板、たとえば回路基板、たとえばプリント回路基板に動作的に結合される。本明細書に記載されるように、基板はまた、1つまたは複数のセンサおよび/または制御ユニットおよび/または電源および/または1つまたは複数の光源を含む、および/またはそれに動作的に結合していることができる。そのようなものとして、いくつかの変形態様において、生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程は、1つまたは複数の反応チャンバ中の試料、たとえば液体を1つまたは複数のセンサによって検出する工程を含む。センサは、たとえば、電気化学的センサであることができる。センサは、いくつかの変形態様においては接着層および/または1つまたは複数の電気コンタクトを介して電気エネルギーを1つまたは複数の反応チャンバとの間で送受信するように構成されることができる。そのようなセンサは、1つまたは複数の反応チャンバ中の液体の存在および/または非存在を検出するように構成されることができる。また、基板が光源に動作的に結合されているいくつかの変形において、生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程は、光源をアクティブ化して光を放出させる、および/または光源を非アクティブ化して光の放出を停止させる工程を含むことができる。本装置のいくつかの変形態様においては、液体が反応チャンバに入ったとき、センサが液体を感知し、加熱要素が反応チャンバを自動的に、たとえば特定のユーザ動作を要することなく、加熱し始めるよう、センサ、制御ユニットおよび/または加熱装置は動作的に接続されている。

40

50

【0266】

基板が制御ユニットを含む本方法の態様にしたがって、生物学的試料の光学的性質を改変する工程は、1つまたは複数の反応チャンバ中の試料の光学的性質、たとえば比色分析を制御ユニットおよび/または試料分析装置によって実行する工程を含むことができる。そのような分析は、反応生成物を光学的性質改変試薬と反応させたのち、反応生成物に対して実行することができる。光学的性質、たとえば比色分析を実行する工程は、入力、たとえば1つまたは複数のセンサからの入力に基づいて、反応チャンバの1つまたは複数の内容物の光学的性質、たとえば色の変化が起こったかどうかを決定する工程を含むことができる。決定に基づいて、分析を実行する工程は、改変が起こったかどうかをユーザに反映する出力を生成する、たとえばディスプレイを介してユーザに生成する工程を含むことができる。光学的性質、たとえば比色分析を実行する工程はまた、ユーザにより、制御ユニットを用いることなく、たとえば分析装置を使用することにより、または目視検査に基づいて決定を下すことにより、実施されることもできる。さらに、光学的性質、たとえば比色分析を実行する工程はまた、光学的性質の改変またはその欠如の画像データ、たとえば写真および/またはビデオを、たとえば試料分析装置、たとえばカメラ、たとえば携帯電話上のカメラによって取得し、そのデータを目視で、または試料分析装置、たとえば携帯電話で評価する工程を含むことができる。

10

【0267】

様々な局面において、本方法は、電気エネルギーを基板の1つまたは複数の要素、たとえば制御ユニットおよび/またはセンサから接着層を介して1つまたは複数の反応チャンバに伝達する工程を含む。方法はまた、電気エネルギーを1つまたは複数の反応チャンバから接着層を介して基板の1つまたは複数の要素、たとえば制御ユニットおよび/またはセンサに伝達する工程を含むことができる。いくつかの局面において、光学的性質改変分析を実行する工程は、そのような電気エネルギーが伝達されることを必要とする。

20

【0268】

方法の局面にしたがって、試料受け入れカートリッジは透明であり、光学的性質、たとえば比色分析を実行する工程は、試料受け入れカートリッジを透過する光の1つまたは複数の特性、たとえば色または不透明度を検出し、視覚化する工程を含む。方法のいくつかの局面において、光学的性質改変装置はまた、試料受け入れカートリッジに動作的に接続された接着層、不透明および/または白色の接着層を含む。そのような局面において、方法は、反応生成物を光学的性質改変試薬と反応させたのち、光学的性質分析を、たとえばチャンバを目視検査することによって実施して、反応生成物の改変された光学的性質を検出する工程を含むことができる。

30

【0269】

本装置の態様はまた、本方法にしたがって、試料受け入れカートリッジおよび/または基板を接着層と動作的に結合することによって製造することができる。そのような結合は、接着層を試料受け入れカートリッジおよび/または基板に当てて配置し、部品を、たとえば接着および/または融解することにより、互いに取り付けることによって実施することができる。具体的には、いくつかの態様において、方法は、接着層を基板、たとえばプリント回路基板と直接接触させ、2つをいっしょに結合する、たとえば接着する、または貼り合わせる工程を含む。いくつかの局面において、接着層は、第一の側面および第一の側面とは反対側の第二の側面を有する。そのようなものとして、試料受け入れカートリッジと基板とを動作的に結合することによって装置を製造する工程は、試料受け入れカートリッジを第一の側面に接着し、基板を第二の側面に接着する工程を含むことができる。そのような製造は、手作業で実施することもできるし、自動的に、たとえば電子製造装置、たとえば1つまたは複数の製造工程を実行するようにプログラムすることができる製造装置によって実施することもできる。

40

【0270】

いくつかの変形態様にしたがって、反応チャンバはそれぞれ、増幅組成物、たとえば核酸増幅組成物を含む。上記のように、装置の1つまたは複数の反応チャンバは、増幅組成

50

物、たとえば核酸増幅組成物を含むことができる。そのようなものとして、生物学的試料を1つまたは複数の反応チャンバの中に移す工程は、生物学的試料を1つまたは複数の増幅組成物と混合する工程を含むことができる。そのような混合工程は、2つの間で化学反応を生じさせる工程を含むことができる。

【0271】

様々な例において、反応混合物を加熱要素によって加熱する工程は、たとえば生物学的試料の核酸と増幅組成物、たとえば核酸増幅組成物の1つまたは複数の局面との間の核酸増幅反応を促進する工程を含む。そのようなものとして、様々な局面において、反応は、1つまたは複数の増幅された核酸を生成する。そのような反応はまた、反応生成物を生成することができる。そのような反応生成物は、複数のプロトンおよび/または1つまたは

10

【0272】

いくつかの局面にしたがって、本方法はまた、反応生成物またはその局面、たとえば1つまたは複数のプロトンおよび/または1つまたは複数の増幅された核酸を光学的性質改変試薬と反応させる工程を含むことができる。そのような反応させる工程は、たとえば、反応生成物またはその局面、たとえば1つまたは複数のプロトンおよび/または1つまたは複数の増幅された核酸を光学的性質改変試薬と接触させることにより、たとえばそれらを1つまたは複数の容器、たとえば1つまたは複数の反応チャンバ中で混合することにより、実施することができる。反応生成物またはその局面を光学的性質改変試薬と反応させる工程は、たとえば1つまたは複数のプロトンを光学的性質改変試薬に結合させることによ

20

【0273】

加えて、反応生成物またはその局面、たとえば1つまたは複数のプロトンおよび/または1つまたは複数の増幅された核酸を光学的性質改変試薬と反応させる工程は、様々な態様において、光学的性質改変試薬の光学的性質、たとえば色および/または不透明度を、改変された光学的性質のヒトの裸眼による検出を可能にするのに十分なほど、改変する。

【0274】

図18および19に示す装置1800と関連して本方法の態様を説明することができる。したがって、いくつかの局面において、方法は、生物学的試料を、入口1810および/または1つまたは複数の試料受け入れ開口1812を介して装置の試料受け入れカートリッジの1つまたは複数の反応チャンバ1802に流し込むことにより、光学的性質改変装置1800に導入する工程を含む。いくつかの局面において、試料を1つまたは複数の反応チャンバ1802に流し込む工程は、装置の選択的通気要素1807を通じて気体、たとえば空気を流す工程を含み、選択的通気要素は1つまたは複数の反応チャンバ1802それぞれの壁を形成し、1つまたは複数の反応チャンバはそれぞれ改変試薬1901を含む。方法はまた、試料液体を選択的通気要素1807と接触させる工程、および、それにより、選択的通気要素1807を流体不浸透性にする工程を含むことができる。

30

【0275】

選択的通気要素が流体不浸透性になったならば、方法は、装置を通過する流体のさらなる流れを防ぐ工程を含む。そのようなものとして、そのような流れが止められたのち、拡散が、任意の汚染物質を反応チャンバの中および/または外に運ぶための唯一の方法である。したがって、入口および/または導管が十分な長さを有するならば、汚染物質拡散時間は反応および/または読み出し時間よりも実質的に長くなり、結果は汚染物質によって影響されない。

40

【0276】

加えて、方法のいくつかの変形態様においては、選択的通気要素、試料受け入れカートリッジ、接着層および/または基板またはそれらの任意の組み合わせを単一の連携工程でいっしょに接触させることによってハウジング内に封入することにより、装置が製造され

50

る。いくつかの変形において、方法は、たとえば基板層、たとえばガラス、ケイ素および/またはポリマー層をパターニングする第1の工程および/またはパターニングされた層を結合する、たとえばそれをパターニングされていない層、たとえば封止層に化学的および/または物理的に結合する工程、および結合および/または封止された層を、流体装置を用いるためのさらなる機能性を提供するハウジングまたはカセットの中に組み込む第二の後続工程を実施することによって装置を製造する工程を含まない。また、様々な態様において、本装置を製造する方法は、製造中に内容物が反応チャンバに収容されている間、反応チャンバ内容物、たとえば光学的性質改変試薬および/または増幅組成物の機能性、たとえば化学的機能性を実質的に保存する工程を含む。これは、製造プロセスが試薬を極端な温度または化学的環境に暴露しないために達成される。また、方法のいくつかの変形態様において、方法は、反応チャンバ内容物、たとえば光学的性質改変試薬および/または増幅組成物が反応チャンバ内に保持されている間に接着層と基板とを動的に結合することによって装置を製造する工程を含む。いくつかの変形態様において、接着層と基板とを動的に結合する工程は、接着層、基板またはいずれかを取り囲む環境を加熱する工程を含まない。いくつかの変形態様において、方法は、光学的性質改変試薬を1つまたは複数の反応チャンバそれぞれに挿入し、光学的性質改変試薬の機能性を保持しながら光学的性質改変試薬をその中に貯蔵する工程を含む。

10

【0277】

方法はまた、試料分析装置を使用して1つまたは複数の光学的性質の改変またはその欠如を分析する工程を含む。いくつかの変形態様にしたがって、ユーザは、コンピュータプログラムであることができる試料分析装置アプリケーションを試料分析装置にダウンロードする。試料分析装置またはそのパッケージの外側のQRコードが、アプリケーションをダウンロードするためのダイレクトリンクを提供することもできるし、アプリケーションが、モバイル装置のためのアプリケーションのデータベース中でユーザによって見いだされることもできる。

20

【0278】

本方法にしたがって、次いで、ユーザは、試料分析装置を使用して、その中へ1つまたは複数の入力を実施することにより、アプリケーションを実行することができる。アプリケーションは他方で、ユーザに対し、装置パッケージ上のコード、たとえばQRコードをスキャンするよう指示する。すると、試料分析装置のディスプレイ上に初期画面が出現して、分析に関する情報、必要な材料および試験環境および/または注意事項を提供する。また、メニューが画面上に出現し、ユーザが、装置使用に関して質問がある、または使用中にサポートが必要である場合、本方法にしたがってそのメニューをナビゲートして情報、たとえば連絡先情報を見いだすことができる。ユーザが情報を読んだならば、ユーザは、試料分析装置に入力を提供することによって試料分析を意思表示することにより、試料分析を開始することができる。

30

【0279】

すると、アプリケーションは、アッセイを実行するために、本明細書に記載されるように試料を採取する、および/または光学的性質改変装置および/または試料分析装置をセットアップするプロセスをユーザに指示する情報を提供する。情報の各工程は、適宜、試料分析装置のディスプレイ上に表示される画像、図および/またはビデオを含むことができる。装置はまた、同じ指示を提供する印刷媒体上の案内を含むことができる。

40

【0280】

アプリケーションによって提供されるようにアッセイを実行するプロセスをユーザに指示する情報は、ユーザが試料調製モジュールおよび光学的性質改変装置をそれぞれのパッケージ、たとえばフォイルパウチから取り出す第一の指示を含むことができる。

【0281】

第二の工程において、アプリケーションは、ユーザに対し、スワブをその無菌パッケージから取り出し、試料を採取するよう指示する。専門的な状況において、これは患者または臨床医によって実施されることができる。患者自らが採取した試料の場合、患者は、ス

50

ラブを保護バイアルに入れてヘルスケアプロバイダに送ることができる。

【0282】

第三の工程において、アプリケーションは、ユーザに対し、試料調製装置上のフォイルシールを取り除き、スワブを挿入し、スワブを10~20秒間ぐるぐる回す、および/または、成形破断点でスワブを折り、次いで装置にキャップをかぶせるよう指示することができる。そのような動作が溶解プロセスを開始させる。

【0283】

第四の工程において、アプリケーションは、ユーザに対し、試料調製装置を光学的性質改変装置の上に配置するよう指示することができる。光学的性質改変装置はこの事象を検出し、試料調製が進行中であることを示す緑色LEDを点滅させ始めることができる。次いで、ユーザは、ピープ音が聞こえ、LEDが常時緑になるまで待機するよう指示されること
10

【0284】

第五の工程において、アプリケーションは、ユーザに対し、試料調製装置を回転させる、たとえば右回りにたとえば90°回転させるよう指示することができる。そのような動作は、試料分解産物を光学的性質改変装置に入らせる、および/または装置上のヒータをアクティブ化することができる。ここでもまた、LEDは緑に点滅し、検出が進行中であることを示す。次いで、ここでもまた、ユーザは、ピープ音が聞こえ、LEDが常時緑になるまで待機するよう指示される。そのようなプロセスは5分以下、10分以下、20分以下、30分
20

【0285】

第五の工程において、アプリケーションは、ユーザに対し、光学的性質改変装置を試料分析装置またはその一部分、たとえばオンスクリーンガイドと整合させ、画像を得るよう指示することができる。オンボード画像処理がアルゴリズムを実行し、それにより、色に基づいてどのマーカがポジティブおよびネガティブであるのかを決定する、および/または結果および必要ならば処置選択肢をユーザに表示する。家の中の状況では、結果は、医師によるレビューの後でのみ、表示されること
30

【0286】

様々な態様において、光学的性質改変装置および/または試料分析装置は、ヘルスケア施設において、たとえばヘルスケア専門家によって用いられて、試験を実施し、結果を短い時間枠、たとえば3時間以下、たとえば2時間以下、たとえば1時間以下、たとえば30分以下で患者に提供することができる。そのような状況において、本装置は、ヘルスケア施設への患者の来診において1つのプロトコルとして用いられること
30

【0287】

いくつかの局面において、試料分析装置は、情報、たとえばデータおよび/または処方指示をユーザとヘルスケア専門家、たとえば医者、看護師、医療助手、薬剤師などおよび/または遠隔中央処理ユニットとの間で運ぶことができる。たとえば、処方箋がヘルスケア専門家によって試料分析装置に送られ、薬または他の治療を得るために試料分析装置のユーザによって用いられること
40

40

40

【0288】

いくつかの変形態様において、本装置によって実行されるアッセイは、1つまたは複数の薬物治療、たとえばヘルスケア専門家によって指定される薬物治療と組み合わせられる、たとえば同時に実施されること
50

50

ることができる、および/または、薬物治療を改変すべきときおよび/またはそのやり方を評価するために用いられることができる。

【0289】

いくつかの局面において、光学的性質改変装置および/または試料分析装置を適用する工程は、生成されたデータおよび/または結果のジオローカライゼーションを実行する工程を含むことができる。そのようなものとして、いくつかの変形態様において、複数の本装置からの結果を地理的位置に基づいて同化、比較および/または分析することができる。そのような態様において、生成されたデータおよび/または結果は、結果が得られた地理的位置を示す位置情報を含む。生成されたデータおよび/または結果のジオローカライゼーションを実行する工程は、プロセッサ、たとえば分析装置のプロセッサによって自動的に、または人によって手作業で実行されることができ、複数の装置結果、たとえば別の装置のタイプおよび/または位置とで比較された装置結果に関する情報を含むジオローカライゼーション結果を出すことができる。ジオローカライゼーション結果は、他方で、本方法にしたがって、特定地域における疾病蔓延を予測および/または予防するために適用されることができる。

10

【0290】

方法はまた、光学的性質改変装置および/または試料分析装置によって生成されたデータおよび/または結果に基づいて匿名データ収集、たとえば疾病蔓延のデータ収集を実行する工程を含むことができる。そのようなデータ収集は、プロセッサ、たとえば分析装置のプロセッサによって自動的に、または人によって手作業で実施されることができる。たとえば、1つまたは複数の本装置が、1つまたは複数の疾患に関する匿名情報を中央処理ユニットに送るように構成されることができ、他方、中央処理ユニットは、情報を分析し、疾患蔓延の1つまたは複数の局面を分析および/または予測する結果を出す。

20

【0291】

増幅反応は、核酸鋳型からヌクレオチドを増幅する。いくつかの態様において、増幅反応は、鎖置換反応などの等温増幅反応である。さらなる態様において、鎖置換反応は、鎖置換が可能であるような反応条件下で、鎖置換活性を有するポリメラーゼによって提供される。鎖置換反応の例は、鎖置換増幅 (SDA)、多置換増幅 (MDA)、ローリングサークル増幅 (RCA)、またはループ介在等温増幅 (LAMP) を含む。他の態様において、増幅反応は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) などの他の非等温増幅反応を含む。

30

【0292】

ある特定の態様において、行われる増幅反応はLAMPである。LAMP反応においては、高い温度で動的平衡にある二本鎖または一本鎖の核酸鋳型、例えばDNAおよび/またはRNA鋳型を、2つまたは3つのペアのプライマーを用いて増幅する。プライマーは、LAMP Designer (Premier Biosoft, Palo Alto, CA) などのプライマー設計ソフトウェアを用いて、DNAおよび/またはRNA鋳型に基づいて設計する。LAMP反応の最初の工程において、FIP (フォワードインナープライマー) のF2領域が、それぞれの相補的な (F2c) 位置で一本鎖DNAにアニールする。次に、鎖置換活性を有するポリメラーゼが、F2の3'端から鋳型に沿ってdNTPを取り込む。ヌクレオチドの取り込みによってプロトンが放出され、反応ミックスのpHを低下させる。次いで、F3フォワードプライマーが、F2領域の上流でかつ鋳型上のF3c領域にアニールする。F3フォワードプライマーは、鋳型鎖を増幅し始め、これが、プロトンをさらに放出して、以前に合成されたFIPが取り込まれた鎖を置換する。この一本鎖は、F1配列 (標的配列内) をその相補的なF1c配列 (FIP内) に沿って含有する。これにより、F1cが5'端でF1にアニールするようなステムループが形成される。同時に、BIP (バックワードインナープライマー) が鎖のもう一方の末端にアニールし、ヌクレオチドがB2から伸長して、より多くのプロトンを放出する。次いで、バックワードプライマーB3が、B2領域の下流のB3c領域に結合し、BIPにより増幅された鎖を置換し、伸長を促進して二本鎖を製作する。この時点で、この置換された鎖は、B1配列 (標的配列内) をその相補的なB1c配列 (BIP内) に沿って含有し、3'端に別のステムループを形成する。この時点で、構造体は、各末端に2つのステムループ構造を有し、そこから連続的な置換および伸長が起こっ

40

50

て鑄型が増幅される。LAMP反応は、ステムループ構造を有するより多くのアンプリコンを産生するためにさらなるフォワードおよびバックワードのループプライマーを添加することによって、増幅することができる。

【0293】

LAMP手順は、固定された温度で起こることができ、いかなる高価な熱サイクリング装置の必要性も最小化する。典型的に、等温法は、選択される試薬によって決定される設定温度を必要とする。例えば、酵素は、LAMP法において60~65 で最も良好に機能する。

【0294】

核酸増幅反応産物の比色検出は、増幅反応中にわたってリアルタイムで、または増幅反応の実施後に行うことができる。反応ミックスの比色変化の検出は、増幅反応産物の有無のデジタル表示と関連し得る。換言すると、反応ミックスの色変化の視覚的観察は、増幅反応産物が存在しているかまたは存在していないかに関する情報を提供することができる。ある特定の態様において、反応ミックスの比色変化の検出により、増幅反応の指数関数期またはプラトー期が得られていることが示される。

【0295】

いくつかの態様において、増幅反応産物の検出は、造塩発色剤を含まない反応ミックスを用いた増幅反応と比べて加速されている。さらなる態様において、反応ミックスの比色変化は、増幅反応の開始時間から60分未満で検出される。反応ミックス中の造塩発色剤（弱酸または弱塩基）が、増幅反応の間に生成されたプロトンを受取り、遊離プロトンの再結合が、増幅反応の検出を加速するように作用することから、増幅反応産物の加速された検出が得られる。造塩発色剤が色を変化させるのに十分なpH移行を生成するのに最小の増幅が必要とされるように、反応を設計することができる。蛍光インターカレート色素、分子ビーコン、ハイブリダイゼーションプローブ、色素ベースの検出、紫外-可視、または他の検出法を用いた従来の増幅技術は、増幅シグナルが検出可能となるのに、ある一定の閾値量の増幅が起こることを必要とする。しかし、本発明の方法は、造塩発色剤の色変化が検出可能となるのに相対的により少ない閾値量の増幅を必要とし、そのため、増幅反応産物の検出は、従来の増幅法と比べて加速されている。

【0296】

いくつかの態様において、増幅反応産物は、反応ミックスの色変化の観察によって視覚的に検出される。さらなる態様において、ヒトの眼を視覚的検出のために使用する。別の態様において、カメラ、コンピュータ、またはいくつかの他の光学装置を、視覚的検出のため、または反応ミックスを画像化するために使用する。画像化プログラムは、Photoshop (Adobe, San Jose CA)、ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda MD)、およびMATLAB (Math Works, Natick MA)を含む。別の態様において、増幅反応産物を、蛍光分光法を用いて、反応ミックスの蛍光を測定することにより検出する。別の態様において、増幅反応産物を、吸光分光法を用いて、反応ミックスの吸光度を測定することにより検出する。さらなる態様において、反応ミックスの吸光度または蛍光における終点での変化または全体的変化を、所定の波長または波長のセットにおいて測定する。

【0297】

図34は、本開示の態様の光学的性質変化装置中の6つの異なる反応チャンバの間での核酸増幅反応時間を提供する。各縦列は反応チャンバ位置を表し、各横行は異なる装置を表す。組み込まれた加熱および流体カートリッジが均一な加熱を提供して、均一な多重化反応条件を可能にする。そのようなものとして、この態様において、光学的性質変化装置は、組み込まれた加熱要素を含む。図34に提示されたデータと関連するアッセイは、本明細書に記載されるラムダDNAアッセイに類似するLAMP対照アッセイである。

【0298】

加えて、図35は、本開示の態様の光学的性質変化装置中の6つの異なる反応チャンバの間で核酸増幅反応から生じた、CIE94 Delta-Eスケールを使用して計測された色変化を提供する。図35に提供されるように、各縦列は反応チャンバ位置を表し、各横行は異なる装置を表す。組み込まれた加熱および流体カートリッジが均一な加熱を提供して、均一な多

10

20

30

40

50

重化反応条件を可能にする。そのようなものとして、この態様において、光学的性質改変装置は、組み込まれた加熱要素を含む。適用された装置はまた、接着層を含む。流体チャネルとヒータ基板との間に挿入された接着層は、熱伝導および色を読むための均一な白い背景を提供する。図35に提示されたデータと関連するアッセイは、本明細書に記載されるラムダDNAアッセイに類似するLAMP対照アッセイである。この装置アーキテクチャは、多重化核酸増幅アッセイを目視的に読むための低コストの解決手段を表す。

【0299】

さらに、図36は、前記やり方で加熱要素、たとえば電子ヒータに動作的に結合された、および/またはそれに隣接する反応チャンバ、たとえば流体貯留部の温度プロファイルを提供する。加えて、図37は、多重化核酸増幅アッセイと動作的に結合するための加熱要素、たとえば電子ヒータボード上の6つの加熱位置の間での温度均一性の図を提供する。そのような態様において、アッセイは、本開示の態様の反応チャンバを含む光学的性質改変装置を含む。

【0300】

組成物

核酸増幅反応産物の加速されたかつ効率的な比色検出のための組成物および方法を、本明細書において開示する。ある態様において、比色アッセイを、増幅された核酸産物の存在を視覚的に検出するために使用し、これは、高価なかつ高性能の計器装備の必要性を排除する。

【0301】

いくつかの態様において、増幅産物の比色検出は、増幅反応産物を得るために標的核酸鑄型分子を増幅することによって達成される。増幅反応は、反応ミックスを含む。ある態様において、反応ミックスは、核酸鑄型分子、増幅反応を触媒するための1種または複数種の酵素、および比色検出のための1種または複数種の造塩発色剤を含む。さらなる態様において、反応ミックスはまた、8.0の開始pHを有する溶液中1 mM ~ 19 mMの濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を有する緩衝液も含む。さらなる態様において、反応ミックスはまた、複数の核酸プライマー、デオキシヌクレオチド三リン酸(dNTP)、酵素に適した塩、および核酸増幅を可能にする他の非緩衝化学物質も含む。

【0302】

増幅反応の間、核酸鑄型分子中に取り込まれるdNTP1個につき1個のプロトンが放出される。したがって、反応ミックスのpHは、増幅反応中にわたって低下する。ある態様において、標的核酸が存在する場合には、増幅反応は、反応ミックスの開始pHを変化させて造塩発色剤の検出可能な比色変化を引き起こし、それにより標的核酸の存在が示され、および、標的核酸が存在しない場合には、増幅反応は、造塩発色剤の検出可能な比色変化を引き起こすのに十分な、反応ミックスの開始pHを変化させるのに十分な数のプロトンを生成せず、それにより増幅反応産物が産生されていないことが示される。ある態様において、反応ミックス中の造塩発色剤(またはpH指示薬)は、(1)増幅反応が行われる前の反応ミックスの開始pHと(2)増幅反応が行われた後の反応ミックスの終了pHとの間の期待されるpH変化よりも狭い、造塩発色剤の比色変化のための移行pH範囲を有する。

【0303】

ある態様において、造塩発色剤は比色剤または蛍光剤である。適した造塩発色剤は、中でも、フェノールレッド、プロモクレゾールパープル、プロモチモールブルー、ニュートラルレッド、ナフトールフタレイン、クレゾールレッド、クレゾールフタレイン、フェノールフタレイン、メチルレッド、およびチモールフタレインを含む。これらの造塩発色剤の広範囲の濃度を、反応ミックスにおいて使用することができる。異なる造塩発色剤は、異なる移行pH範囲を有する。いくつかの態様において、造塩発色剤は、pH 5 ~ 10、pH 6 ~ 9、またはpH 6.5 ~ 8.8の移行pH範囲を有する。別の態様において、造塩発色剤は、反応ミックスにおいて25 ~ 100 μMの濃度である。別の態様において、造塩発色剤は、50 ~ 260 μMの濃度である。いくつかの態様において、2種以上の造塩発色剤の組み合わせを反応ミックスにおいて使用し、これは、増幅反応の開始時には補色であり、かつ終了時には類似色

10

20

30

40

50

であることによって、反応ミックスの正規化された色対比変化を増大させる。さらなる態様において、造塩発色剤の組み合わせは、フェノールレッドおよびプロモチモールブルーを含む。さらなる態様において、造塩発色剤の組み合わせは、クレゾールレッドおよびプロモチモールブルーを含む。

【0304】

1つの例において、フェノールレッドは、約6.4~8.0の移行pH範囲を有する造塩発色剤である。移行pH範囲の上限で、フェノールレッドは赤色であり、移行pH範囲の下限で、フェノールレッドは黄色である。反応ミックスの開始pHが、8.0あたりまたはそれより上であり、反応ミックスの終了pHが移行pH範囲内または6.4あたりもしくはそれより下である限り、フェノールレッドを含有する反応ミックスは、増幅反応中にわたって赤色から黄色に色を変化させる。

10

【0305】

いくつかの態様において、反応ミックスの開始pHは、所望の開始pHに達するまで酸または塩基を反応ミックスに添加することによって調整される。反応ミックスの終了pHは、試料増幅反応を行って、終了pHを測定する（例えば、微小pH電極で）ことによって決定される。ある態様において、増幅反応のための造塩発色剤を、移行pH範囲が開始pHと終了pHとの間にあるように選択する。さらなる態様において、造塩発色剤を、移行pH範囲が終了pHよりも開始pHに対してより近いように選択する。造塩発色剤はまた、増幅反応を触媒するために使用される特定の酵素に基づいて選択することもできる。pHが望ましくない H^+ 濃度まで低下するため、反応ミックス中の酵素は、終了pHの近くで、増幅反応の重合作用を終結する。ある態様において、追加のヒドロニウムイオンまたはヒドロニウムイオン等価物を、試料を介して反応ミックスに添加する。例えば、 $10\mu l$ の反応ミックスあたり、 $4.8 \times 10^{-9} \sim 4.8 \times 10^{-18}$ の追加のヒドロニウムイオン等価物が、増幅反応が進行するために許容され得る。さらなる態様において、 $4.8 \times 10^{-10} \sim 4.8 \times 10^{-18}$ 、 $4.8 \times 10^{-12} \sim 4.8 \times 10^{-18}$ 、または $4.8 \times 10^{-15} \sim 4.8 \times 10^{-18}$ が、許容され得る。

20

【0306】

一般的に、酵素は、選択された造塩発色剤の移行pH範囲を包含するかまたはそれに近いpH範囲内で、増幅反応を触媒すると考えられる。種々の酵素を反応のために使用することができ、異なる酵素は、異なるpH範囲で増幅反応を触媒する。例えば、Bstポリメラーゼは、6.6~9.0のpH範囲内で増幅反応を触媒すると考えられている。Bstポリメラーゼのための好ましい開始pHは、7よりも上、より好ましくは8.2よりも上、およびより好ましくは8.8である。Bstポリメラーゼのための好ましい開始pHの他の例は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、1996年4月17日に出願された米国特許第5,830,714号において見出される。ある態様において、Bstポリメラーゼが活性を有するpH範囲（6.6~9.0）は、フェノールレッドの移行pH範囲（6.4~8.0）を包含するため、フェノールレッドは、反応ミックスにおいてBstポリメラーゼと組み合わせられる。別の態様において、Uエキソクレノウ断片（ヘリカーゼ依存性増幅すなわちHDAのためのポリメラーゼ）が活性を有する開始pH（約7.5）は、メチルレッドの移行pH範囲（4.8~6.2）よりも高いため、メチルレッドは、反応ミックスにおいてUエキソクレノウ断片と組み合わせられる。

30

【0307】

BstまたはBst 2.0ポリメラーゼ以外に、増幅反応を触媒するために使用することができる他の酵素は、サーマス・アクアチカス（*Thermus aquaticus*）（TAQ）由来のポリメラーゼ、DNAポリメラーゼI~IV、Kapaポリメラーゼ、RNAポリメラーゼI~V、T7 RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、任意のDNAポリメラーゼまたはRNAポリメラーゼ、ヘリカーゼ、リコンビナーゼ、リガーゼ、制限エンドヌクレアーゼ、および一本鎖結合タンパク質を含む。いくつかの態様において、等温増幅反応は、phi29-DNAポリメラーゼ、クレノウDNAポリメラーゼ、Vent DNAポリメラーゼ、Deep Vent DNAポリメラーゼ、Bst DNAポリメラーゼ、90Nm（商標）DNAポリメラーゼ、Uエキソクレノウ断片、またはそれらの変異体およびバリアンドなどの、鎖置換ポリメラーゼである酵素を使用する。いくつかの態様において、酵素に適した塩もまた、反応ミックスに添加する。ある特定の態様において、反応ミックスの

40

50

開始pHは、増幅反応を触媒するために使用される具体的な酵素にとって最適なpHに基づいて設定される。ある態様において、DNA試料全体のpHは、pH 3~pH 11である。

【0308】

他の態様において、蛍光造塩発色剤を、増幅の間に放出されたプロトンを検出するために使用する。反応ミックスのpHが増幅反応の間に変化するにつれて、造塩発色剤は、光学特性（振幅および放射される波長）を変化させることができる。蛍光造塩発色剤は、フルオレセイン、ピラニン、およびpHrodo色素（Life Technologies, Carlsbad CA）を含む。

【0309】

反応ミックスに添加される塩基および/または酸は、反応ミックスの開始pHを、造塩発色剤の移行pH範囲の上限あたりまたはそれより上に維持する。例えば、塩酸（HCl）もしくは硫酸（ H_2SO_4 ）などの酸、または水酸化ナトリウム（NaOH）もしくは水酸化カリウム（KOH）などの塩基を、反応ミックスに添加することができる。いくつかの態様において、酸または塩基は、反応ミックスの開始pHを、pH 6~10、pH 7~8、またはpH 8~8.6に調整する。ある態様において、反応ミックスは、0.1未満のpH単位で反応ミックスの開始pHを補うことができる。別の態様において、反応ミックスは、造塩発色剤の移行pH範囲の上限の2 pH単位上よりは低い開始pHを有する。さらなる態様において、反応ミックスは、造塩発色剤の移行pH範囲の上限の1 pH単位上、0.5 pH単位上、または0.1 pH単位上よりは低い開始pHを有する。さらなる態様において、いかなる色変化も特異的かつ持続された増幅によってのみ達成されるように、反応ミックスの開始pHから十分に離れたpH移行範囲を設定することによって、非特異的増幅に由来するノイズは最小化される。

【0310】

ある態様において、反応ミックスは、増幅反応のためにいかなる追加の緩衝剤も必要としない。なぜなら、緩衝剤は、増幅反応の間にpHの大きな変化が起こることを阻止し得るためである。別の態様において、反応ミックスは、反応混合物の緩衝能力が増幅の間の期待されるpHの変化未満であるように、最小量の緩衝剤を含有する。いくつかの態様において、緩衝液は、1 mM~3 mMの濃度である。さらなる態様において、緩衝液は1 mMの濃度である。ある特定の態様において、使用される緩衝液は、トリス緩衝液（pH 8.8に配合）、HEPES（pH 7~9）、またはTAPS（pH 7~9）である。別の態様において、使用される緩衝液は、8.0の開始pHを有する溶液中1 mM~19 mMの濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を有する緩衝液である。この幅広い範囲の適した緩衝液濃度により、反応ミックスは、最小の（<1mM）トリス緩衝液等価物での反応セットアップとは異なり、反応セットアップの間の望ましくない開始pH変化に耐えることが可能になる（2013年3月13日に出願された、米国特許出願第13/799,995号を参照されたい）。これらの望ましくないpHの変化は、試料試薬を介して反応物に添加されるヒドロニウムまたは水酸化物イオン等価物のために起こる。比色検出および酵素動態は開始pHに依存するため、開始pHの変化を回避するほど十分高いが、増幅時の色変化を可能にするほど十分低い、反応ミックスにおける緩衝能力の存在が重要になる。さらなる態様において、反応ミックスのpHは、pH 7.5~8.8である。表1は、8.0の開始pHを有する溶液中1 mM~19 mMの濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を有する種々の緩衝液を示す。緩衝能力（ β ）は、1リットルの緩衝液のpHを1pH単位変化させるのに必要とされる酸または塩基の等価物として定義される。これは、 $\beta = 2.3 \cdot C \cdot (K_a \cdot [H_3O^+] / (K_a + [H_3O^+]))^2$ ）として算出することができ、式中、Cは緩衝液濃度であり、 K_a は緩衝液についての解離定数であり、 $[H_3O^+]$ は緩衝液のヒドロニウムイオン濃度（反応開始pHから算出される）である。（8.0の開始pHを有する溶液における）1 mM~19 mMトリスの緩衝能力は、0.000575~0.010873の範囲にわたることが見出された。緩衝液の開始pHは、反応生化学（ポリメラーゼ機能、核酸融解など）と適合性である7.5~8.8の範囲内であるように考慮された。他の態様において、緩衝液は、8.0の開始pHを有する溶液中1.5 mM~19 mM、2 mM~19 mM、3 mM~19 mM、4 mM~19 mM、5 mM~19 mM、6 mM~19 mM、7 mM~19 mMまたはその他の濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を有する。他の態様において、緩衝液は、8.8の開始pHを有する溶液中1.92 mM~36.29 mM、3 mM~36.29 mM、4 mM~36.29 mM、5 mM~36.29 mMまたはその他の濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を

有する。他の態様において、緩衝液は、7.5の開始pHを有する溶液中1.48 mM～27.92 mM、2 mM～27.92 mM、3 mM～27.92 mM、4 mM～27.92 mM、5 mM～27.92 mMまたはその他の濃度でのトリス緩衝液と同等の緩衝能力を有する。

【0311】

(表1) 緩衝能力の表

緩衝液	完全な化学名	25°CでのpKa	開始反応pH	最小濃度 (mM)	最大濃度 (mM)
トリス	トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン	8.06	8.8	1.92	36.29
			8.0	1.00	19.00
			7.5	1.48	27.92
TAPS	N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-3-アミノプロパンスルホン酸	8.43	8.8	1.19	22.55
			8.0	1.27	23.94
			7.5	2.66	50.25
ピシシ	N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)グリシン	8.35	8.8	1.29	24.46
			8.0	1.17	22.15
			7.5	2.31	43.59
トリシシ	N-トリス(ヒドロキシメチル)メチルグリシン	8.15	8.8	1.67	31.63
			8.0	1.03	19.48
			7.5	1.67	31.63
TAPSO	3-[N-トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ]-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸	7.635	8.8	4.17	78.90
			8.0	1.19	22.45
			7.5	1.02	19.37
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジジエタンスルホン酸	7.48	8.8	5.74	108.45
			8.0	1.40	26.54
			7.5	1.00	18.92
TES	N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-2-アミノエタンスルホン酸	7.4	8.8	6.79	128.39
			8.0	1.56	29.46
			7.5	1.01	19.16
MOPS	3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸	7.2	8.8	10.46	197.77
			8.0	2.12	40.03
			7.5	1.12	21.26
PIPES	1,4-ピペラジジエタンスルホン酸	6.76	8.8	27.91	500.00
			8.0	4.86	91.88
			7.5	1.92	36.29
SSC	クエン酸ナトリウム食塩水	7.0	8.8	16.28	300.00
			8.0	3.03	57.20
			7.5	1.37	25.90

【0312】

ある態様において、マグネシウム化合物を反応ミックスに添加する。なぜなら、マグネシウムは、鋳型中へのヌクレオチドの取り込みを促進し、ポリメラーゼの活性に影響を及ぼすためである。さらなる態様において、反応ミックスにおけるマグネシウム化合物（硫酸マグネシウムなど）の濃度は、少なくとも0.5 mM、少なくとも1 mM、少なくとも2 mM、または少なくとも4 mMである。ある態様において、添加するマグネシウムイオンの濃度は、dNTPの濃度、核酸鋳型、およびプライマーに依存する。ある態様において、反応ミックスにおけるdNTP対硫酸マグネシウムの比は、1:2未満、1:3未満、1:4未満、または1:5未満である。

【0313】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、一価陽イオンを反応ミックスに添加する。一価陽イオンは、中でも、カリウム、アンモニウム、および第四級アンモニウムを含む。一価陽イオンは、核酸鋳型の融解特性に影響を与え、酵素の効率を改善することができる。ある態様において、カリウムは、反応ミックスにおいて50 mM未満、または15 mM未満の濃度である。別の態様において、第四級アンモニウム塩は、反応ミックスにおいて2 mMより高い、5 mMより高い、または8 mMより高い濃度である。別の態様において、アンモニウム化合物（塩化アンモニウムなど）は、反応ミックスにおいて15 mM未満、または10 mM未満の濃度である。アンモニウム (NH_4^+) はいくらかの緩衝能を有し、したがって、反応ミックスにおけるアンモニウム化合物の最終濃度は、最適な増幅収率を維持しながら最小化されるべきである。

10

【0314】

ある態様において、反応ミックスの他の試薬の濃度は、増幅反応において一般的に使用されるような量に保たれる。その全体が参照により本明細書に組み入れられる、Notomi T et. al. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15; 28(12): E63; *Nature Protocols* 2008, Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products, 2008 3(5): pg 880を参照されたい。ある態様において、BstまたはBst 2.0酵素を使用し、酵素の量は、合わせた流体のマイクロリットルあたり少なくとも0.8単位である。この態様において、ベタインもまた、0~1.5 Mまたは0.8 M~1 Mの濃度で反応ミックス中に存在し、プライマーの総濃度は、3.6 μM ~6.2 μM である。いくつかの態様において、以下の試薬の任意のものが、反応ミックス中に存在する：20 mMのトリ

20

【0315】

上記の試薬濃度は、造塩発色pHセンサを使用して増幅反応の間に放出されるプロトンを検出することができるように、良好な増幅収率および低い緩衝能力を提供することが見出されている。いくつかの態様において、反応ミックス試薬の濃度は、酵素の選択に依存する。さらなる態様において、適切な試薬濃度に関する手引きは、酵素の製造業者から入手可能である。ある態様において、反応ミックス体積に対する試料体積の比は、反応ミックスを添加すると試料が5%~40%に希釈されるようなものである。

30

【0316】

いくつかの態様において、増幅反応試薬は、反応ミックスに添加する前に別々に保存される。なぜなら、いくつかの試薬は、安定性のために必要とされる特定の条件を有するためである。例えば、酵素は、酵素の安定性を確実にするために他の試薬とは別々の適度な緩衝溶液中で長期に保存されることができる。緩衝剤は、反応ミックスにおいて残りの試薬と混合すると、pH変化を著しく遮断しないように十分に希釈される。加えて、関心対象の特定の遺伝子用のプライマーは、別々の溶液において、または凍結乾燥形態で提供されることができる。

【0317】

いくつかの態様において、増幅反応をマイクロチューブ内で行う。他の態様において、増幅反応を流体またはマイクロ流体構造内で行う。いくつかの態様において、流体またはマイクロ流体構造は、試薬および核酸試料を別々に受け入れ、次いで構成要素と一緒に混合するウェル、チャンバ、またはチャネルである。別の態様において、流体またはマイクロ流体構造は、あらかじめ混合された反応ミックスを受け入れるウェル、チャンバ、またはチャネルである。さらなる態様において、流体またはマイクロ流体構造は、比色観察のための長い光路、または蛍光/吸光励起源および検出器を有する。別の態様において、流体またはマイクロ流体構造は、凍結乾燥形態の試薬を受け入れ、その後、核酸試料および水和溶液を受け入れる。ある態様において、チャンバの流体またはマイクロ流体構造は、50 μm ~400 μm の範囲であるか、またはそれより長いチャネル深さを有する。さらなる態

40

50

様において、比色観察は、50 μm 、50 μm ~ 400 μm 、または50 μm 以上のチャネル深さ（光路長）について達成される。

【0318】

いくつかの態様は、増幅産物の比色検出のためのキットを含む。キットは、1種または複数種の造塩発色剤、増幅反応を触媒するための1種または複数種の酵素、ならびに、試料が標的核酸鋳型分子を含有する場合に増幅反応が起こって増幅反応産物を産生する条件下で、緩衝液および酵素および造塩発色剤を含む反応ミックスと試料を接触させることについての説明書であって、該反応ミックスが開始pHを有して、標的核酸鋳型分子が存在する場合には、増幅反応が、反応ミックスの開始pHを変化させて造塩発色剤の検出可能な比色変化を引き起こし、それにより標的核酸の存在が示され、および、標的核酸鋳型分子が存在しない場合には、増幅反応が、造塩発色剤の検出可能な比色変化を引き起こすのに十分な、反応ミックスの開始pHを変化させるのに十分な数のプロトンを生成せず、それにより増幅反応産物が産生されていないことが示される、説明書を含むことができる。別の態様において、説明書は、核酸鋳型分子を、反応ミックス中で造塩発色剤および酵素と、（1）増幅反応産物を産生するために核酸鋳型分子を増幅する増幅反応、および（2）反応ミックスの終了pHが、造塩発色剤の検出可能な比色変化を生じるほど十分に低く、それにより増幅反応産物が産生されていることが示されるような、十分な数のプロトンの生成、を結果としてもたらず条件下で接触させることについてのものである。さらなる態様において、キットはまた、酸または塩基、dNTP、プライマー、および一価陽イオンも含む。さらなる態様において、キットは、以下の試薬を以下の濃度で含む。

- ・ マイクロリットルあたり少なくとも0.8単位のBstまたはBst 2.0ポリメラーゼ；
- ・ 0.8 Mのベタイン；
- ・ 合計で3.6 μM のプライマー；
 - 1.6 μM のFIPおよびBIPプライマー
 - 0.2 μM のF3およびB3
- ・ 8 mMの硫酸マグネシウム；
- ・ 10 mMの硫酸アンモニウム；
- ・ 10 mMの塩化カリウム；
- ・ 反応ミックスの開始pHを調整するための水酸化ナトリウム；
- ・ 0.1%のTween20；
- ・ 各々1.4 mMのdNTP
- ・ 50 μM のフェノールレッド

さらなる態様において、キットは、各々0.8 μM のループFおよびループBプライマーを含む。

【0319】

キット

本明細書に開示される態様はまた、本方法にしたがって使用することができる、本装置を含むキットを含む。本キットは、本明細書に記載される態様またはその任意の組み合わせのいずれかにしたがって、2つ以上、たとえば複数、3つ以下、4つ以下、5つ以下、10以下または15以下または15以上の試料調製装置もしくはその部品および/または光学的性質改変装置もしくはその部品を含むことができる。

【0320】

キットは、キット中で装置とは別個の容器中に貯蔵されることができる1つまたは複数の組成物および/または試薬、たとえば本明細書に記載されるもののいずれか、たとえば光学的性質改変試薬、増幅組成物、調製溶液および/または緩衝液を含むことができる。加えて、キットは、キットの任意の局面の操作を容易にすることができる任意の装置または他の要素を含むことができる。たとえば、キットは、試料を調製する、および/または試料、たとえば調製された試料の1つまたは複数の特性を分析するための1つまたは複数の装置を含むことができる。キットはまた、パッケージ、たとえば装置を破損することなく発送するためのパッケージを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0321】

特定の態様において、本明細書に開示されるキットは、指示、たとえば装置の取り扱い指示を含む。装置の取り扱い指示は、いくつかの局面において、適当な記録媒体に記録されている。たとえば、指示は、基材、たとえば紙またはプラスチックなどに印刷されたものであることができる。そのようなものとして、指示は、キット中に、パッケージ挿入物として、キットまたはその部品の容器のラベル中に（すなわち、パッケージまたはサブパッケージなどと関連して）存在することができる。他の態様において、指示は、適当なコンピュータ読み取り可能な記憶媒体、たとえばポータブルフラッシュドライブ、CD-ROM、ディスク、クラウドなどの上に電子記憶データファイルとして存在する。指示は、1つまたは複数のプログラム、たとえばコンピュータアプリケーション内で記憶可能および/または再現可能であることができる。指示は、装置を使用する方法の完全な指示またはワールドワイドウェブ上に掲示された指示にアクセスすることができるウェブサイトアドレスを含む任意の形態をとることができる。

10

【0322】

有用性

本明細書に開示されるシステムおよび方法は、生物学的試料の1つまたは複数の特性を効果的に評価することによって、たとえば生物学的試料またはその局面の光学的性質を改変することによって生物学的アッセイを実行することに関する。

【0323】

多くの診断システムが、1つの使い捨て部品および1つの再利用可能部品の模範例を使用してアSEMBLされている。そのような態様において、使い捨て部品は特定の患者試料を取り扱い、一方で、再利用可能部品は試験および結果抽出を駆動する。しかし、再利用可能な読み取りシステムの包含は、動作を複雑にし、コストを増し、効果的な実施のためには施設および/または特異な専門技術を必要とする可能性がある。そのような再利用可能なリーダを含めないことにより、本システムは、そのようなプロトコルを実現するシステムよりも簡単であり、廉価であり、操作しやすい。換言するならば、本システムは、簡単な変色反応を適用することにより、複雑な光学部品および/または電氣的読み出しの使用の必要性をなくす。本システムは、効果的かつ適時の情報登録、伝達および応答を提供する。加えて、本システムはまた、熱サイクリングの必要なしに特定の標的増幅を適用することができる。

20

30

【0324】

また、使いやすい使い捨て部品、たとえばラテラルフローストリップだけで構成されているシステムは、多くの場合、低性能試験に限られ、出力された診断データを送信する、登録する、および/またはそれに反応するための機構を含まない。しかし、本システムおよびその装置は完全に使い捨て可能である。システムはまた、ポイントオブケアにおいて最適な性能および精度で適用することができ、診断出力をただちに送信し、登録し、それに応答するために、情報システム、たとえば試料分析装置の情報システムとインターフェースさせることができる。

【0325】

また、本開示は、一部には、生物学的試料調製装置および生物学的アッセイ試料を調製し、送り出す方法に関する。試薬貯蔵、放出および/または他の操作は、試薬を、オペレータによって手で開けられるバイアルに貯蔵することによって実施され、たとえば試薬を分取、混合および/またはインキュベートするためにピペットを使用して操作されてきた。試薬貯蔵および/または操作に伴う難題、たとえば複雑さ、大きな時間要件および不都合を解決する試みは、たとえば、プリスタパックおよび乾燥試薬貯蔵を適用して、アクティブな圧力源、たとえばシリンジポンプ、コンプレッサ、蠕動ポンプおよび加圧キャニスタによって駆動される流体ネットワークを利用することを含むものであった。試みの多くは、別々の構造を装置に適用し、アクティブな部品を利用することを含むものであった。そのような従来の試みは高度な複雑さおよびコストを伴うものであり、それが他方で、限られた信頼性および利用可能性を提供してきた。

40

50

【0326】

開示された主題は、試薬貯蔵/放出および流体推進を提供する上記ユーザ駆動の一体化試料調製装置によってこれらの課題に対処する。そのようなものとして、本態様は、前記自蔵式自動流体装置を使用して、たとえば分取、混合、計測および/またはインキュベートを含む工程を統合し、ひいては簡略化する。したがって、本方法および装置は、他のそのような装置または方法より廉価である、より複雑でない、および/またはより正確である。したがって、本装置および方法を適用して、たとえば、試料および/または試薬の、推進を含む効果的な流体操作を使用することにより、効率的なオンデマンド試薬貯蔵および/または放出を提供することができる。

【0327】

加えて、本明細書に記載される光学的性質改変装置および関連の方法は、たとえば、効果的な試料分取プロトコルを提供する。試料の分取は、複数の試験または下流側処理のために生化学的分析において適用される手順である。生化学的プロトコルをマイクロ流体システムへと小型化し、自動化するとき、1つの課題は、どのようにして試料を複数のサイトへと正確に分取することができるかである。これを実施する1つの方法は、試料を二叉チャンネルに回し、複数の反応チャンバに入れる方法である。しかし、そのようなプロトコルにしたがうと、チャンバ中で反応が起こる前に、反応の間でクロストークが生じないように、アリコートを生分離しなければならない。そのような分離は、各チャンバの間に配置された入力および/または出力弁を使用して達成することができる。弁は、たとえば、アリコートがチャンバに入ると同時にチャンバ中に存在する任意の流体を放出することを可能にする。加えて、弁は、チャンバを封止して任意のクロストークを排除する。複数の弁を使用することがある程度は有効であるが、そのようなプロトコルは、弁の開閉をアクティブに制御する必要性を課し、それが逆に、実現するためのエネルギーおよびインフラストラクチャを必要とし、ひいてはシステム設計を複雑化する。また、いくつかの弁構造は、プライミングされる時最良に作用し、そのようなものとして、マイクロ流体システムが初期プライミング液で充填されることを必要とする。そのようなプライミング工程が他方でシステムワークフローを複雑化する。そのようなものとして、本方法の変形態様にしたがって、方法はプライミングを含まない。

【0328】

対照的に、本装置および方法は、アッセイを実行することができるように装置の1つまたは複数の部分に通す受動的な分取により、自動流体流量制御を十分に提供する。たとえば、特定のユーザ相互作用をほとんど、またはまったく用いずに、1つまたは複数の流体、たとえば空気および/または生物学的試料を装置の1つまたは複数の部分に通す、および/または通すことを防ぐことができる。装置またはその部分を受動的に封止することは、アクティブ制御の必要性を除き、装置全体の複雑さおよび装置を動かすために必要なユーザ工程を最小限にする。そのようなものとして、本開示は、簡単かつ使いやすいアッセイ装置を提供する。

【0329】

さらに、本装置および方法は、弁または複雑な弁制御プロトコルを必要としない。そのようなものとして、本開示は、可動部品なしでオンチップ分取機能の簡単かつロバスタな実現を提供する。本態様にしたがって、アリコートの量および数はチャンネルおよびチャンバ形状寸法によって制御される。

【0330】

さらに、システムは、非常に正確なアリコート数および量を維持しながら不正確な装填機構で作動することができる。換言するならば、簡単なしきい値を超える装填圧または試料量を制御する必要はない。そのようなものとして、分取精度はチャンバ製造精度によって得られる。

【0331】

加えて、選択的通気要素の気孔が封止されるまで気体および液体が通過することを許すシステムの自己封止特性は、蒸発の防止に効果的に適用されることができる。そのような

10

20

30

40

50

ものとして、反応が起こるために高温でインキュベートされる必要のある特定の試料の場合、自己封止性気孔を通過する蒸発が最小限になる。本装置および方法はまた、接触表面積を要する機械的弁と比べて死容積を最小限にする。本装置および方法はまた、チャンネル抵抗マッチングなしで複数のチャンバの充填を可能にする。さらに、本明細書に開示される装置および方法はまた、反応装填中、反応チャンバ中の任意の試薬または乾燥物質が洗い流されることを防ぐ。

【0332】

また、装置および方法は、いくつかの変形態様において、光学的性質を改変して、改変された光学的性質のヒトの裸眼による検出を可能にする。そのようなものとして、本開示の内容は、生物学的アッセイによって発されたシグナルを読む、または解釈するための複雑な評価技術または装備の必要性を除く。ユーザは、改変された光学的性質を自らの眼で認識することができるため、本方法によってアッセイを実行すると、他の装備または方法を使用してそのようなアッセイを実行する場合に比べて時間および費用を減らすことができる。本装置はまた、流体ネットワークへの効率的なエネルギー伝導、たとえば熱または電気エネルギーおよび/または光学的性質、たとえば接着色の特定の変化を提供するように微調整されることができる。また、以前の生物学的アッセイは、分析において高度な複雑さを伴う、たとえば、1つまたは複数のコンピュータの使用を要求するものであり、それが他方で、限られた信頼性および利用可能性を提供するものであった。したがって、本方法および装置は、他のそのような装置または方法よりも廉価である、複雑ではない、および/または正確である。

【0333】

加えて、本装置をアSEMBLする方法は、基板層、たとえばガラス、ケイ素またはポリマーの層をパターニングする工程および次いで化学的または物理的接着を使用してそれをパターニングなしの封止装置に接着する工程を含むものであった。流体装置がアSEMBLされた、たとえば結合および封止されることによってアSEMBLされたならば、それは、流体システムを利用するために必要なさらなる機能性を提供するハウジングまたはカセットに組み込まれるものであった。しかし、多くのマイクロ流体装置結合技術は、任意の脆い事前装填試薬を損傷する危険性を有するものであった。本明細書に開示される装置形態を用いることにより、接着層を用いてマイクロ流体システムを封止すると同時に最終アSEMBリに組み込みながらも、試薬機能性、たとえば反応チャンバに事前装填された試薬の機能性を保存することができるため、そのような難題は回避される。そのようなものとして、本方法および装置は、そのような装置の動作およびそのような装置の製造を簡単にながらも、アッセイ結果を出す際に有効性を改善する。

【実施例】

【0334】

下記は、本発明を実施するための具体的態様の実施例である。実施例は、例証となる目的のためにのみ提供され、本発明の範囲を限定するようには決して意図されない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関しては精度を確実にする努力がなされているが、いくらかの実験誤差および偏差が、当然許容されるべきである。

【0335】

本発明の実施は、別段の指示がない限り、当技術分野の技能内の、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、および薬理学の従来の方法を使用する。そのような技術は、文献において完全に説明されている。例えば、T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992)を参照されたい。

【 0 3 3 6 】

実施例1：核酸増幅反応産物の比色検出

核酸増幅反応産物の比色検出のためのアッセイにおいて、以下の試薬を一緒に混合して2×試薬ミックスを作製した。

- ・ 16 mMの硫酸マグネシウム (Sigma Aldrich)
- ・ 20 mMの硫酸アンモニウム (Sigma Aldrich)
- ・ 20 mMの塩化カリウム (Sigma Aldrich)
- ・ 試薬ミックスの開始pHを8.8のpHに調整する濃度の水酸化ナトリウム (Sigma Aldrich)

【 0 3 3 7 】

効率的な最初の重合化を可能にするために、試薬ミックスを、8.8の初期pHに調節した。試薬ミックスを、滅菌のために1時間オートクレーブした。次いで、以下の成分を試薬ミックスに添加して(滅菌形態において)、反応ミックスを生成した。

- ・ 0.1% (v/v) のTween20 (Sigma Aldrich)
- ・ 各々1.4 mMのdNTP (NEB)
- ・ 50 μMのフェノールレッド (Sigma Aldrich)
- ・ マイクロリットルあたり0.8単位のBstポリメラーゼ (NEB) (酵素保存緩衝液は、反応ミックスに対して1 mMトリス緩衝液、5 mM KCl、0.01 mM EDTA、0.1 mM DTT、0.01% Triton X-100 (v/v)、および5%グリセロール (w/v) をもたらず)
- ・ 0.8 Mのベタイン (Sigma Aldrich)

【 0 3 3 8 】

プライマーおよび核酸鋳型を、反応ミックスに添加した。プライマーは、LAMP用に設計し、上述のように3.6 μMの総濃度の2つのペアのプライマー(1×トリスEDTA緩衝液中に溶解)を含んだ。プライマーF3は配列：

GATCTGAATCCGACCAACCG (SEQ ID NO: 1)

を有し；プライマーB3は配列：

AACGCCACGCTCTCGCA (SEQ ID NO: 2)

を有し；プライマーFIPIは配列：

AAATCCGTCCAGTGGTTTTTTTGGAAAATCGTTGTATCTCCG (SEQ ID NO: 3)

を有し；およびプライマーBIPは配列：

CCGAAACCACTGGACGGATTTTTTATTTTTAATCTAAAACAAACATC (SEQ ID NO: 4)

を有する。核酸鋳型分子を、 Manson住血吸虫から精製した。図20は、核酸鋳型分子のSM 1-7標的領域を示す (Hamburger et al, Detection of Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium DNA by Loop-Mediated Isothermal Amplification: Identification of infected Snails from Early Prepatency, Am J Trop Med Hyg, 2010を参照されたい)。陽性試験反応物は鋳型DNAを含有し、陰性対照反応物は水を含有した。反応ミックスは、7.5~8.5の範囲の開始pHを有した。反応ミックスを、マイクロチューブ中で63℃までサーマルサイクラー上で加熱して、鋳型増幅を可能にした。45分のあらかじめ決められた反応期間の間に十分な鋳型増幅が起こり、該反応期間後に、結果として生じた反応ミックスの色を視覚的に観察した。

【 0 3 3 9 】

増幅過程の間に、反応ミックスのpHは、反復可能な様式で7.5~8.5から約6.6に低下した。図21は、反復された陽性(試験)および陰性(陰性対照)の増幅反応についてのpH測定値を示すグラフである。使用した造塩発色剤は、6.8~8.2の移行pH範囲を有するフェノールレッドであった。フェノールレッドは、この移行pH範囲にわたって赤色から黄色に(pHが上限pHから下限pHに下がる際に)色を変化させる。アッセイにおいて、反応ミックスは、核酸増幅の間のpH変化にตอบสนองして、赤色(pH 8.0)から黄色(pH 6.6)に色を変化させた。図22は、反応終点での陽性および陰性の増幅反応の反応ミックスの画像のHSV(色相、彩度、明度)を用いた対比值における差を示すグラフである。色変化は、色相変数において定量的に示される。色変化が標的DNA増幅によるものであったことを確認するために、終点での反応物をゲル電気泳動を用いて解析し、アンプリコンの存在を検証した(図

10

20

30

40

50

23)。

【0340】

この方法を用いて、DNA鋳型の増幅を、反応終点でまたは反応中にわたってリアルタイムで、反応ミックスにおける色変化を視覚的に観察することにより、または反応ミックスの吸光度もしくは蛍光を測定することにより、容易に観察することができる。この機構は、他の比色検出技術と比較してはるかに大きな対比差を生じ、高価な光学計器装備の必要なく画像化することができる。

【0341】

実施例2：視覚的造塩発色剤を用いたLAMP増幅の検出

LAMP反応を、以下を含む反応ミックスで行った：10 mM (NH₄)₂SO₄、15 mM KCl、0.1 mM EDTA、0.1 mM DTT、0.01% Triton X-100 (v/v)、5%グリセロール、8 mM MgSO₄、各々1.4 mMのdNTP、0.1% v/v Tween-20、0.8 Mベタイン。異なる標的に特異的な3つのプライマーペアを、FIP/BIPについては各々1.6 μM、F3/B3については各々0.2 μM、ループB/Fについては各々0.4 μMの最終濃度になるように添加した。最終反応物体積は10 μLであり、3で様々なインキュベーション時間の間保持した。

【0342】

図24において、反応ミックスの最終トリス緩衝液濃度を、0.34 mMから19 mMまで変動させた（様々な量のpH 8.8に配合したトリス緩衝液によって）。反応を、ラムダファージDN A用のプライマー、5 ngのラムダDNA (New England Biolabs)、0.8 U/μl Bst 2.0 DNAポリメラーゼ (New England Biolabs)、および0.2 mMニュートラルレッド (Sigma Aldrich)で行った。次いで、反応チューブを画像化し、正規化された色相値を、反応ミックスの色について算出した。正規化された色相値は、陽性反応物と鋳型を含まない陰性反応物との間の色相値における差として定義した。視覚化閾値（点線）を上回る正規化された色相値における変化によって示される色変化が、19 mMトリスという高さの緩衝液濃度について観察された。これは、>1 mMおよび<19 mMトリスと同等の緩衝能力を有する反応ミックスが、視覚的色変化の検出に十分なpH変化を可能にすることを示す。

【0343】

図25において、反応ミックスに添加される過剰のヒドロニウムイオンに対するこの視覚的検出法の許容度を評価した。この許容度は、ある範囲のヒドロニウムまたは水酸化物イオン等価物を反応物に添加し得る多種多様のDNA試料の使用を可能にするために重要である。反応を、2 mMの最終トリス緩衝液濃度、5 ngラムダDNA標的、0.8 U/μL Bst DNAポリメラーゼ、および0.2 mMニュートラルレッド造塩発色剤で行った。正規化された色相値における変化により、この視覚的検出ケミストリーが、10 uLの反応物あたり、 4.8×10^{-9} から 4.8×10^{-18} までの追加のヒドロニウムイオン等価物によって機能することが示される。

【0344】

図26A～図26Dにおいて、様々なpH指示薬および増幅標的とLAMP増幅の視覚的検出との適合性を評価した。反応を、1.2～1.3 mMの範囲の最終トリス緩衝液濃度および0.8 U/μL Bst DNAポリメラーゼで行った。3種の異なる指示薬：50 μMフェノールレッド、260 μMクレゾールレッド、および160 μMプロモチモールブルーを、5 ngラムダDNA標的とともに試験した（図26A）。正規化された色相値における高い対比変化が、試験したすべての指示薬について観察された。

【0345】

濃度の掃引もまた、ラムダ標的とともに、これらの指示薬プロモチモールブルー（図26B左上）、クレゾールレッド（図26B右上）、ニュートラルレッド（図26B左下）、およびフェノールレッド（図26B右下）について行い、上記ケミストリーと適合性である広範囲の濃度が示された。130 ngのマンソン住血吸虫gDNAを50 μMフェノールレッドとともに（図7C）、およびヒトGAPDH mRNAを0.2 mMニュートラルレッドとともに（図26D）用いたLAMPアッセイもまた試験し、これらの標的の視覚的検出を終点で示した。

【0346】

図27において、様々なポリメラーゼとLAMP増幅の視覚的検出との適合性を評価した。反

10

20

30

40

50

応を、1.3 mMの最終トリス緩衝液濃度、5 ngラムダDNA標的、および0.2 mMニュートラルレッドで行った。0.8 U/ μ lの2種の異なるポリメラーゼ、Bst 2.0およびGspm 2.0 (OptiGene) を使用した。高い色対比変化が、両方のポリメラーゼについて60分のインキュベーション後に観察された (図27)。

【0347】

(表2) 使用した配列

住血吸虫 F3	SEQ ID NO: 1
住血吸虫 B3	SEQ ID NO: 2
住血吸虫 FIP	SEQ ID NO: 3
住血吸虫 BIP	SEQ ID NO: 4

10

【0348】

実施例3: ミリメートルに満たない光路長におけるLAMP増幅の視覚的検出

LAMP反応を、実施例1のように、1.3 mMの最終トリス緩衝液濃度 (pH 8.8に配合した緩衝液)、0.8 U/ μ lのBst 2.0 DNAポリメラーゼ、5 ngラムダDNA鑄型、および、0.2 mMニュートラルレッドまたは160 μ Mプロモチモールブルーで行った。陽性反応物および鑄型を含まない陰性反応物の両方を、増幅後に、様々なチャンネル深さを有するフローチャンバに添加した (ニュートラルレッドについては図28A、およびプロモチモールブルーについては図28B)。これらのフローチャンバは、50 μ m~400 μ mの範囲にわたるチャンネル深さを有し、アクリル樹脂に機械加工されていた。陽性反応物と陰性反応物との間の高い色対比差 (視覚的検出閾値; 点線を上回る) が、50 μ mおよびそれを上回るチャンネル深さについて観察された。これにより、この視覚的検出ケミストリーが、ミリメートルに満たない光路長 (深さ) およびそれを上回るものを有する反応チャンバにおける使用に適用可能であることが示される。そのような反応チャンバを、使用する試薬の量を低減させるため、および複数の反応がある一定の占有面積において (例えば、マイクロ流体カートリッジにおいて) 起こるのを可能にするために使用することができる。

20

【0349】

実施例4: 選択的通気要素を有する装置におけるLAMP増幅の検出

1.6mM最終Tris緩衝液濃度 (緩衝液はpH8.8に調合)、0.8U/ μ LのBst 2.0 DNAポリメラーゼ、5ngラムダDNA鑄型ならびにそれぞれ50 μ Mおよび160 μ M濃度のフェノールレッドおよびプロモチモールブルーを用いて、実施例1におけるようにLAMP反応を実施した。溶液を、試料受け入れ入力および通気出口からなる反応チャンバを有する流体装置に装填した。各反応チャンバの通気出口を選択的通気要素、たとえば自己封止性要素で封止した。交互のチャンバが乾燥ラムダプライマーをその中に有していた。試料受け入れ入力はすべて、装置入口に接続されたパスチャンネルに接続されている。反応チャンバを63 °Cで1時間加熱した。チャンバ中の色変化をカメラによって計測した。データが図33に示されている。

30

【0350】

実施例5: 視覚的造塩発色剤を用いた鎖置換増幅 (SDA) の検出

SDA反応を、以下を含む反応ミックスを用いて行った: 1.3 mMの最終トリス緩衝液濃度 (pH 8.8に配合した緩衝液)、10 mM (NH₄)₂SO₄、50 mM KCl (pH 8.5に調節)、8 mM MgSO₄、各々4.4 mMのdATP、dGTP、dTTP、0.8 mM dCTP- S (TriLink Biotechnologies)、0.1% v/v Tween-20、0.8 Mベタイン、0.32 U/ μ l Bst DNAポリメラーゼ (New England Biolabs)、0.2U/ μ L BSoBI (New England Biolabs)、および0.2 mMニュートラルレッド造塩発色剤。ヒトBRCA1用に設計したプライマー (SDA_f、SDA_r、BF、BR) を、各々0.5 μ Mの最終濃度で反応物に添加した。5 ngのHeLa gDNAを25 μ Lの最終反応物体積に添加して、65 °Cで様々なインキュベーション時間の間保持した。経時的な正規化された色相値における変化 (図29) により、この視覚的検出ケミストリーがSDAで機能することが示される。

40

【0351】

実施例6: 視覚的造塩発色剤を用いたPCR増幅の検出

50

PCR反応を、以下を含む反応ミックスを用いて行った：50 mM KClおよび2 mM MgCl₂（8.5に調節したpH）、各々0.5 mMのdNTP、5U Taq DNAポリメラーゼ（New England Biolabs）、および0.2 mMニュートラルレッド造塩発色剤。酵素保存緩衝液およびプライマーからの持ち越し総トリス-HCl濃度は、最終反応ミックスにおいて1.15 mMであった。プライマーを、大腸菌（*Escherichia coli*）16s rRNA遺伝子用に設計し、各々0.5 μMの最終濃度で反応物に添加した。10 ngの大腸菌gDNAを25 μLの最終反応物体積に添加して、最初に95 °Cで2分間保持し、その後、95 °Cで10秒間、55 °Cで30秒間、68 °Cで30秒間の50サイクルを行った。経時的な正規化された色相値における変化（図30）により、この視覚的検出ケミストリーがPCRで機能することが示される。

【0352】

実施例7：造塩発色剤の組み合わせによる視覚的検出対比差の増大

LAMP反応を、実施例1のように、1.3 mMの最終トリス緩衝液濃度（pH 8.8に配合した緩衝液）、0.8 U/μlのBst 2.0 DNAポリメラーゼ、および5 ngラムダDNA鋳型で行った。色対比変化を、50 μM濃度のフェノールレッド、ならびに、それぞれ50 μMおよび160 μM濃度のフェノールレッドおよびプロモチモールブルーの組み合わせについて評価した（図31A）。色対比変化をまた、260 μM濃度のクレゾールレッド、ならびに、それぞれ260 μMおよび160 μM濃度のクレゾールレッドおよびプロモチモールブルーの組み合わせについても評価した（図31B）。対比値を、式： $0.299R + 0.587G + 0.114B$ を用いて、反応ミックスの画像のRGB値から算出した。正規化された対比変化を、バックグラウンドに対して正規化した、陽性反応物対比値と陰性反応物対比値との間の差として定義した。造塩発色剤の組み合わせの使用による正規化された対比変化における増大により、そのような組み合わせの有用性が示される。

【0353】

実施例8：視覚的造塩発色剤を用いた定量のための増幅のリアルタイム色モニタリング

LAMP反応を、実施例1のように、1.3 mMの最終トリス緩衝液濃度（pH 8.8に配合した緩衝液）、0.8 U/μlのBst 2.0 DNAポリメラーゼ、それぞれ50 μMおよび160 μM濃度のフェノールレッドおよびプロモチモールブルー、ならびに様々なラムダDNA鋳型濃度で行った。色対比変化を、0.5 fg/μl、0.05 pg/μl、および0.5 pg/μlの最終濃度のラムダDNA標的について評価した。対比値を、実施例5に記載したように、反応ミックスの画像のRGB値から算出した。結果（図33）によって、より高いDNA濃度は、より低いDNA濃度よりも早く、視覚的対比における検出可能な変化をもたらすことが示される。したがって、本発明者は、このケミストリーのリアルタイム色モニタリングにより様々な標的濃度を識別できることを示す。

【0354】

本明細書の中で引用されるすべての刊行物および特許出願は、各個々の刊行物または特許出願が参照により具体的かつ個別に本明細書に組み入れられることが示されるかのごとく、参照により本明細書に組み入れられる。任意の刊行物の引用は、出願日より前のその開示に関する引用であり、先行発明のせいで本発明がそのような刊行物に先行する権利を有しないことを認めるものと解釈されるべきではない。

【0355】

前記発明は、理解を明確にするために例示によっていくらか詳細に説明されたが、本発明の教示を考慮すると、当業者には、特許請求の範囲の精神および範囲を逸脱することなく、それに対して特定の変更および改変を加えることができることが容易に明らかであろう。

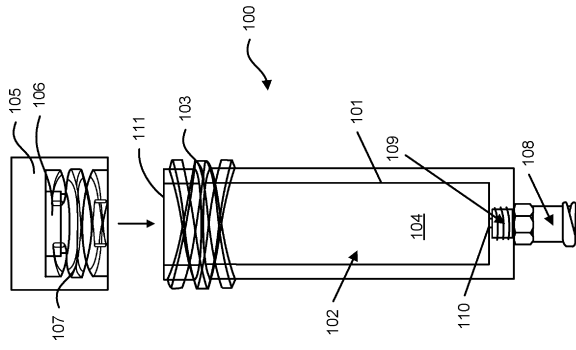
10

20

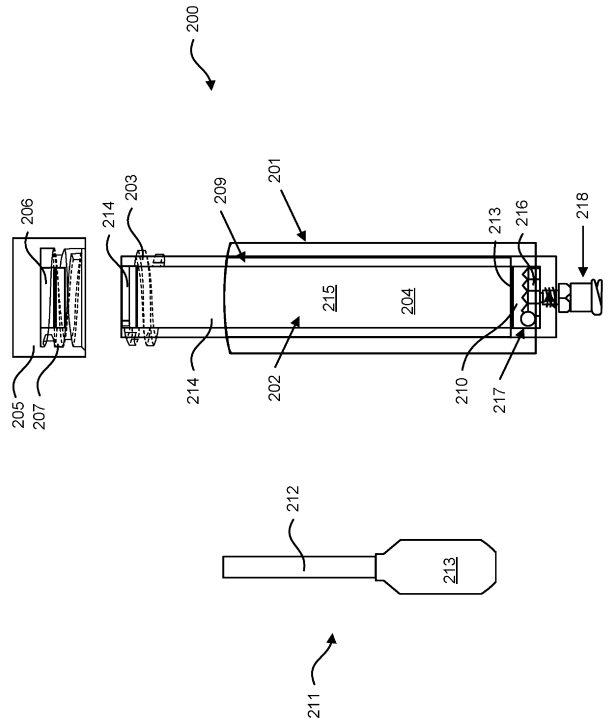
30

40

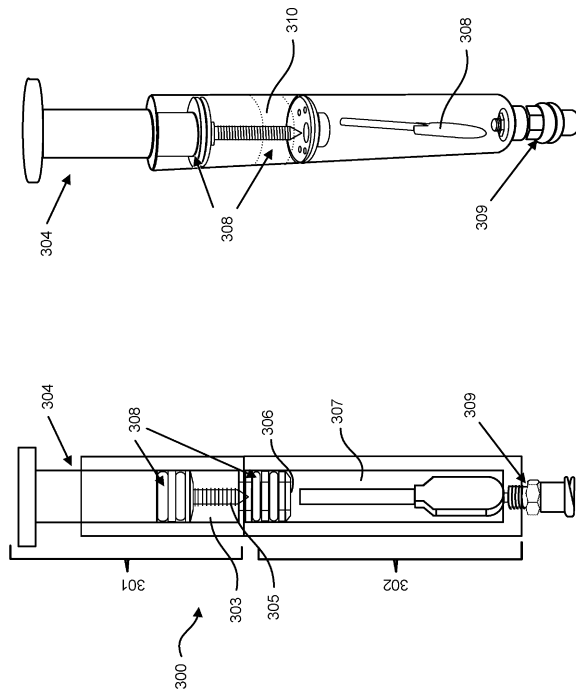
【 図 1 】



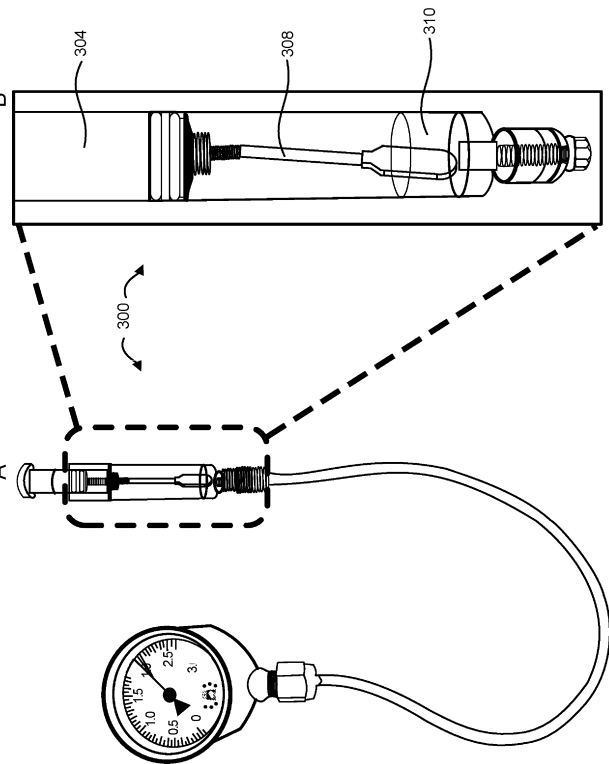
【 図 2 】



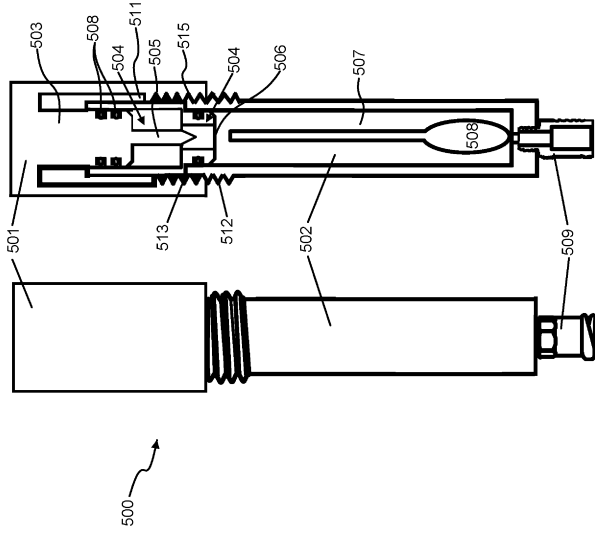
【 図 3 】



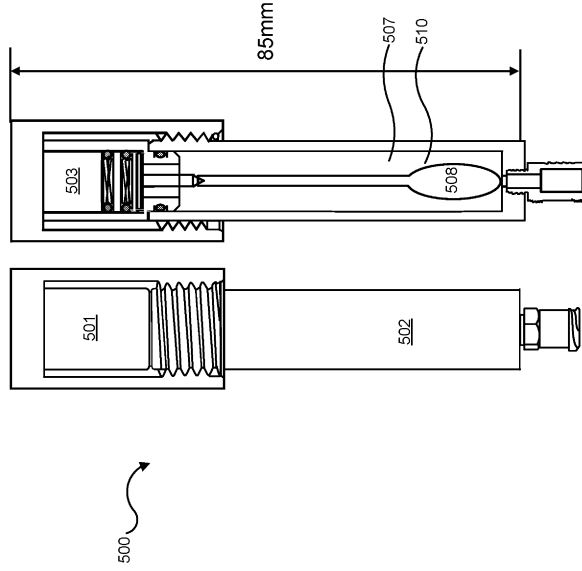
【 図 4 】



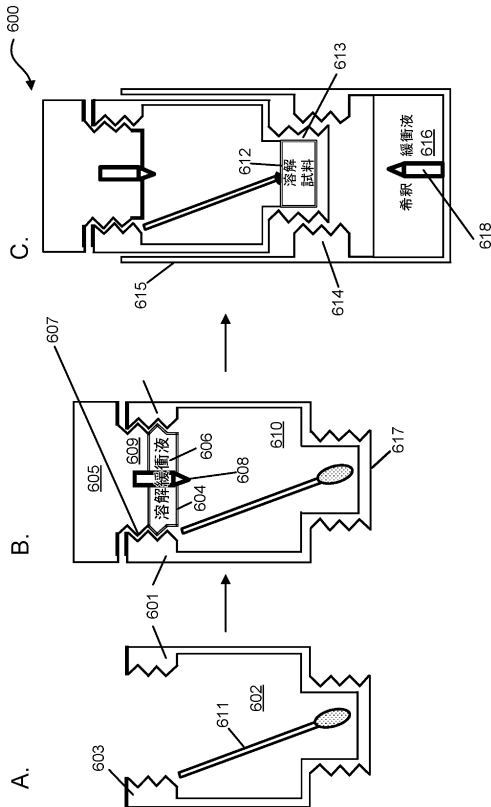
【図 5 A】



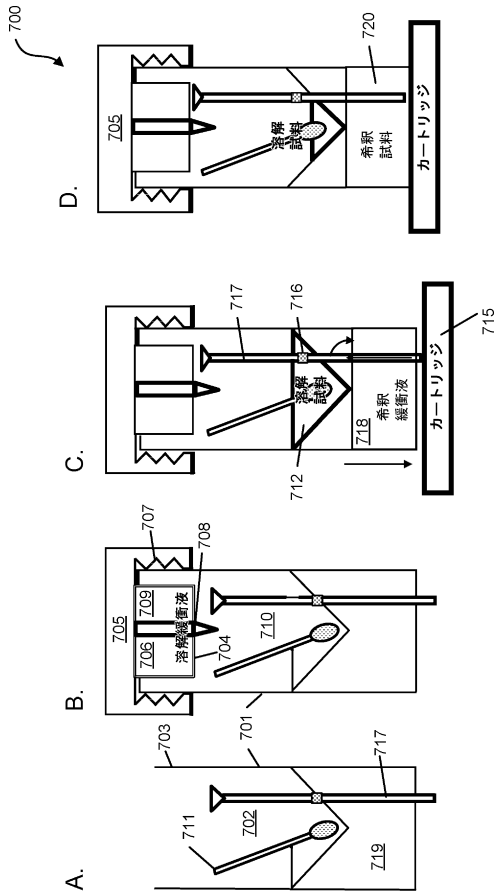
【図 5 B】



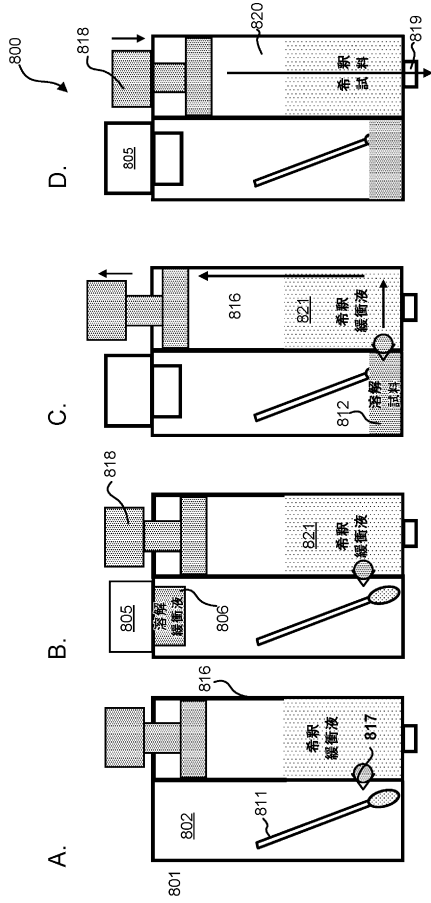
【図 6】



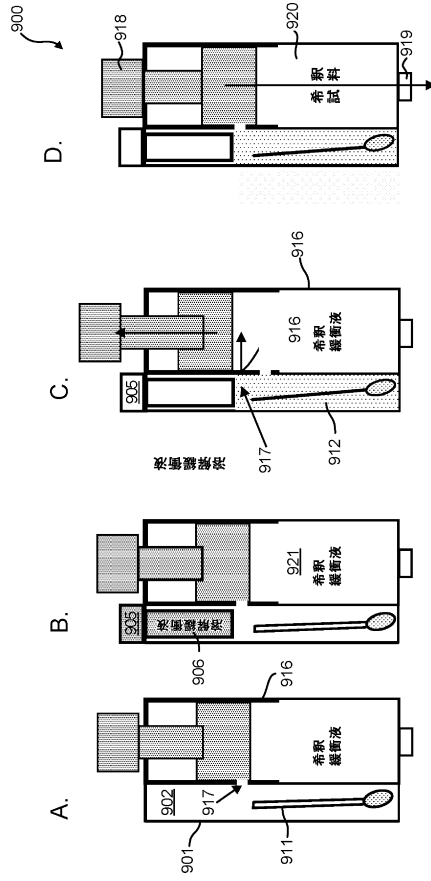
【図 7】



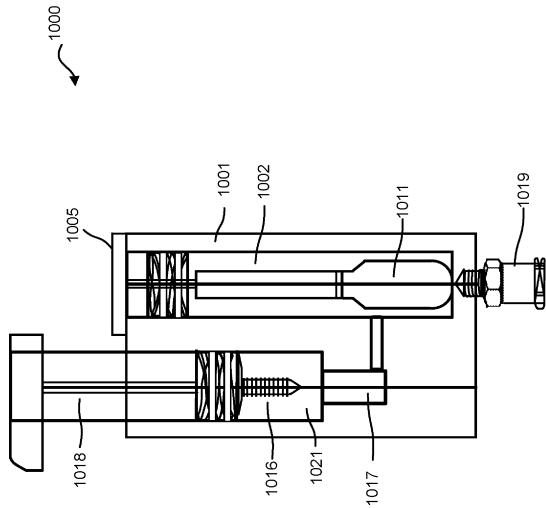
【 図 8 】



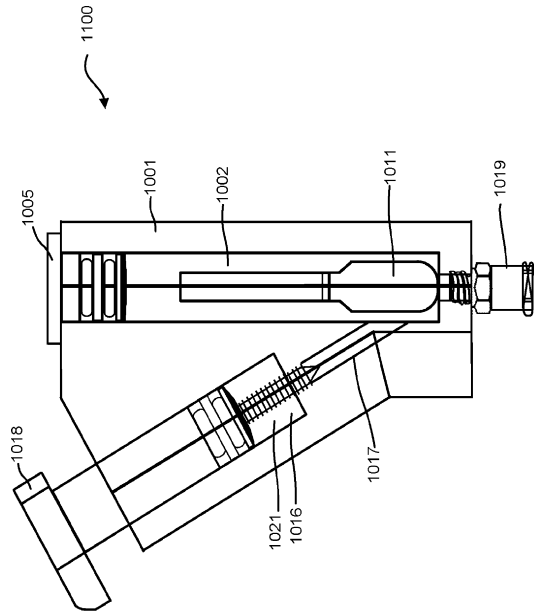
【 図 9 】



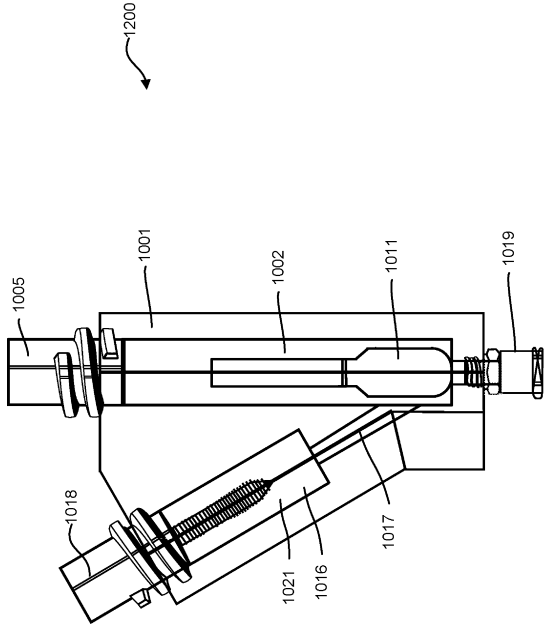
【 図 10 】



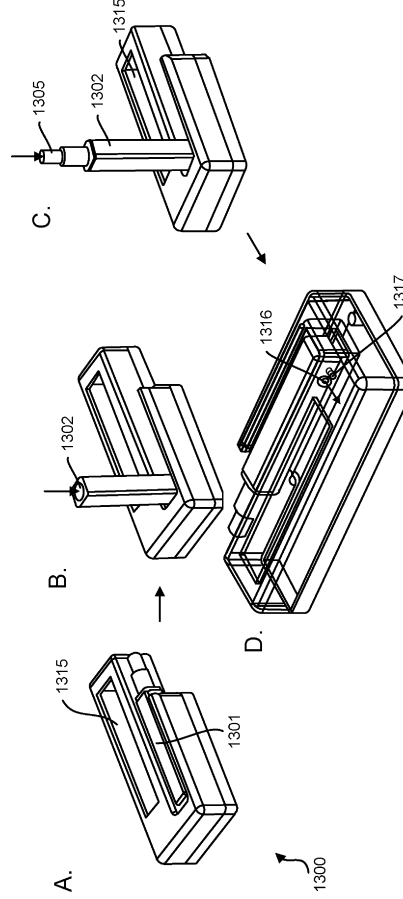
【 図 11 】



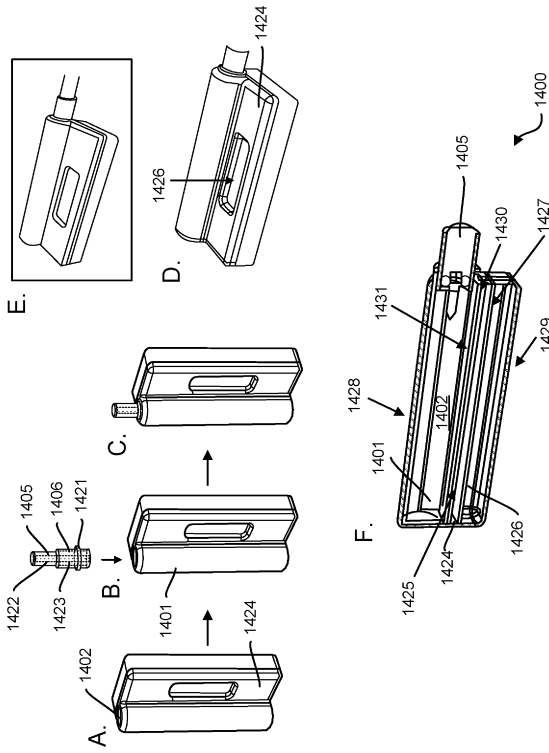
【 1 2 】



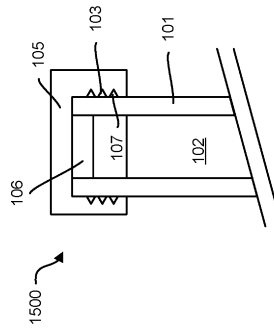
【 1 3 】



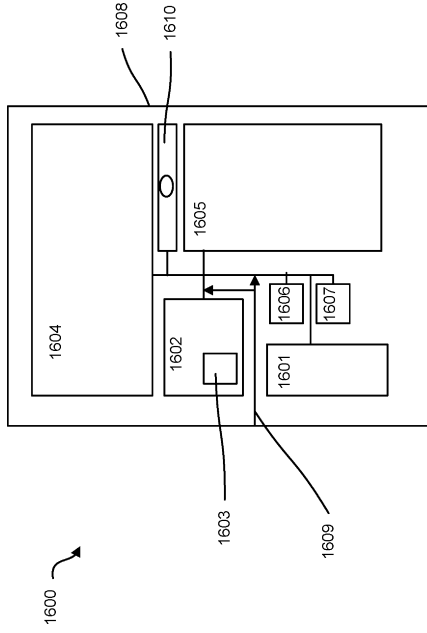
【 1 4 】



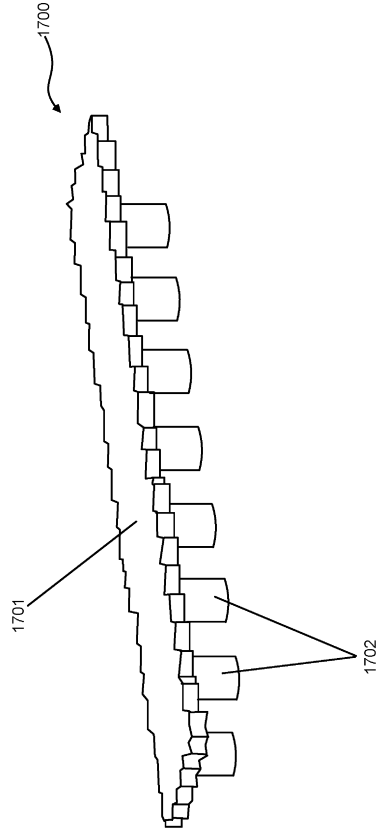
【 1 5 】



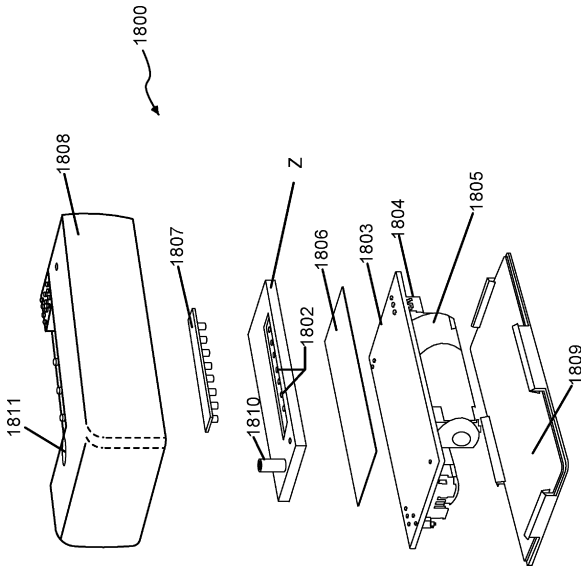
【 16 】



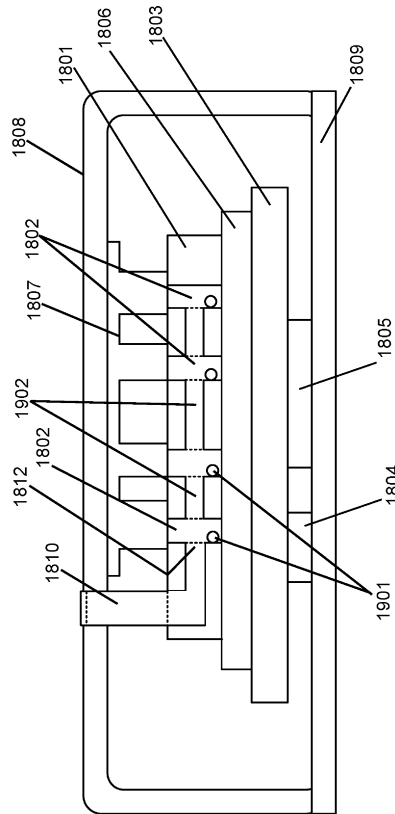
【 17 】



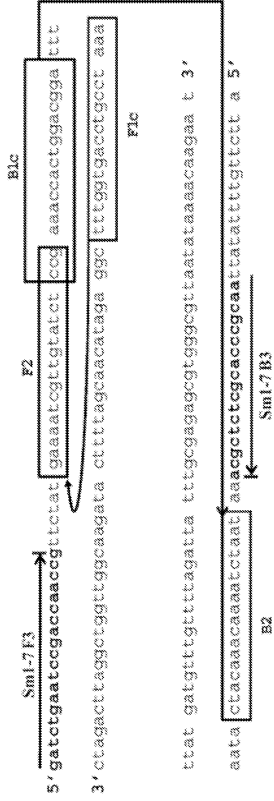
【 18 】



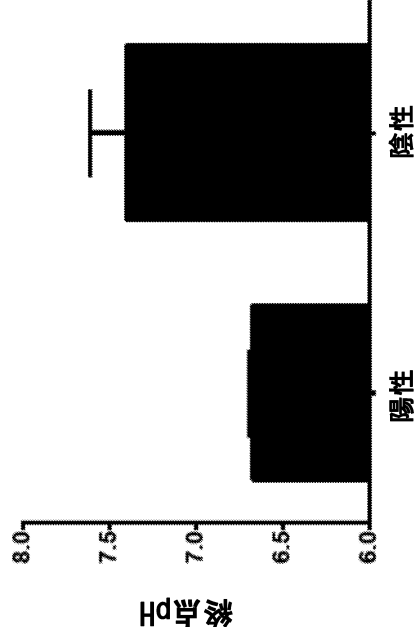
【 19 】



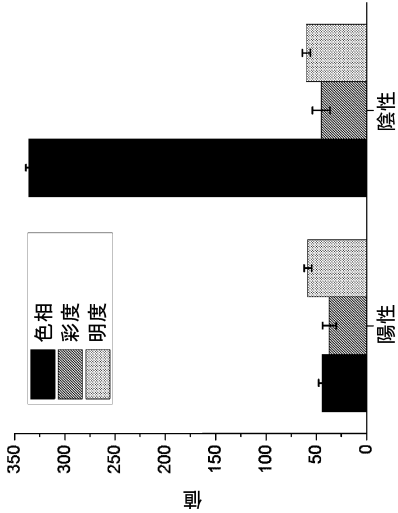
【 図 2 0 】



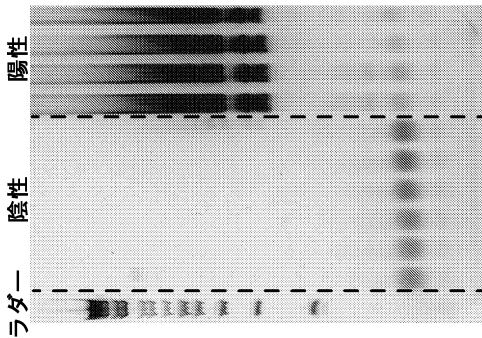
【 図 2 1 】



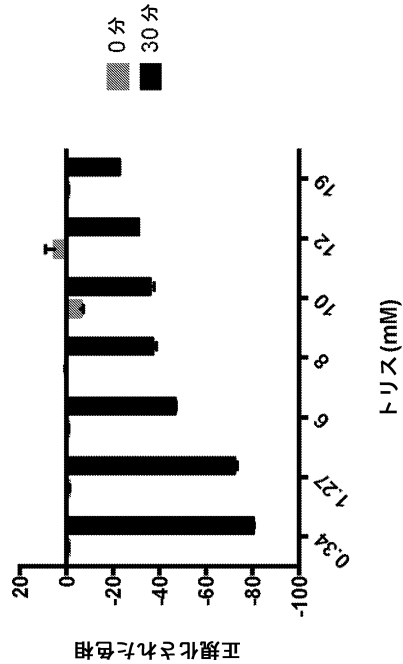
【 図 2 2 】



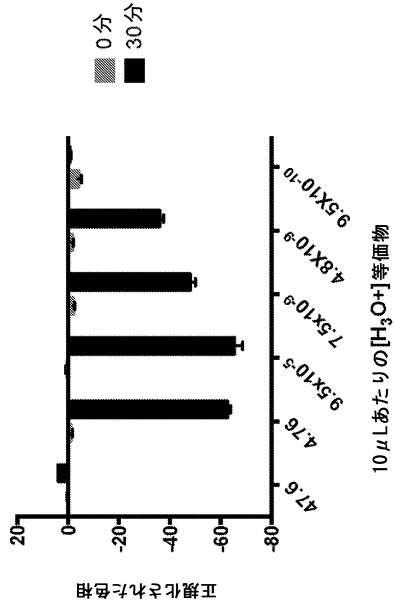
【 図 2 3 】



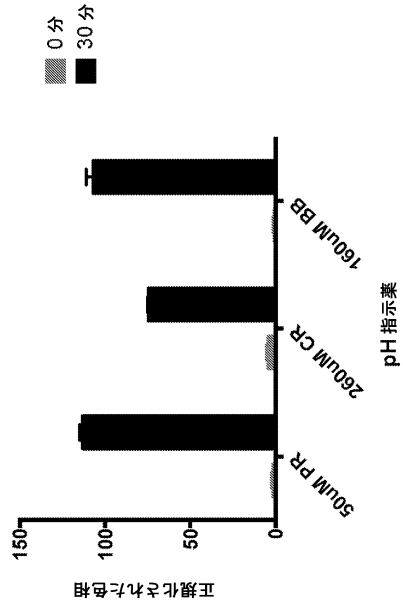
【 図 2 4 】



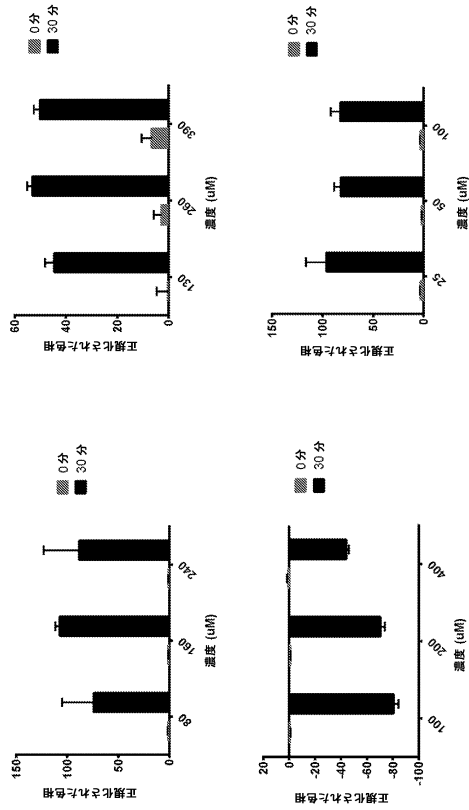
【図 25】



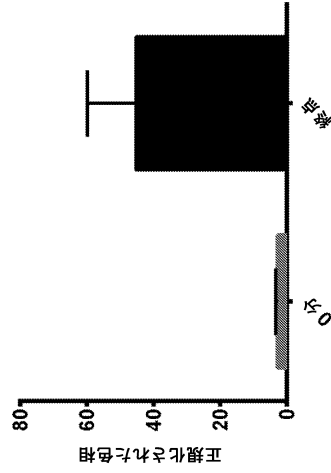
【図 26 A】

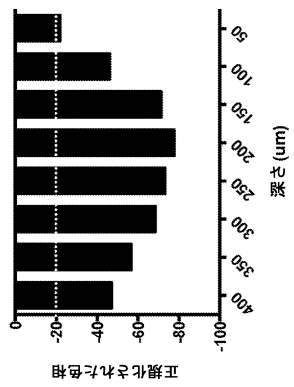
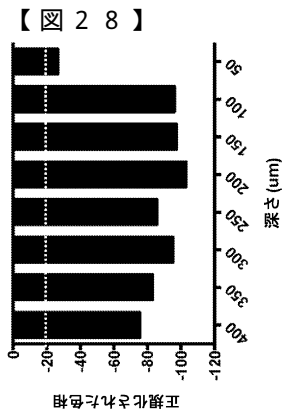
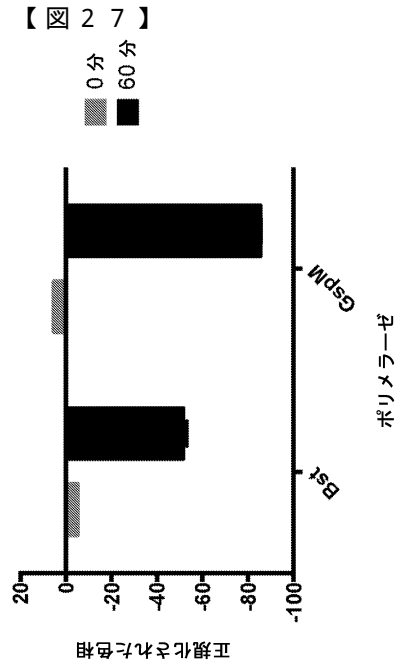
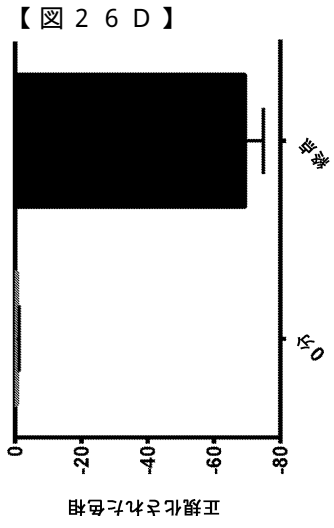


【図 26 B】



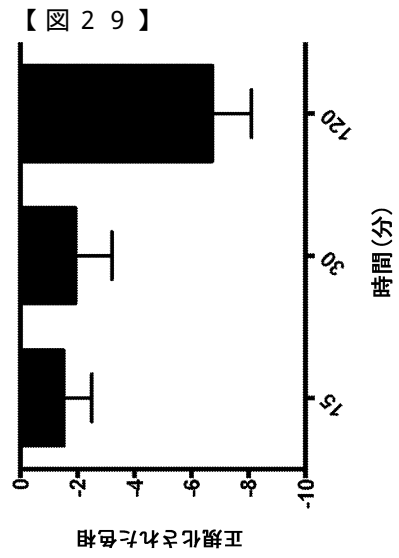
【図 26 C】

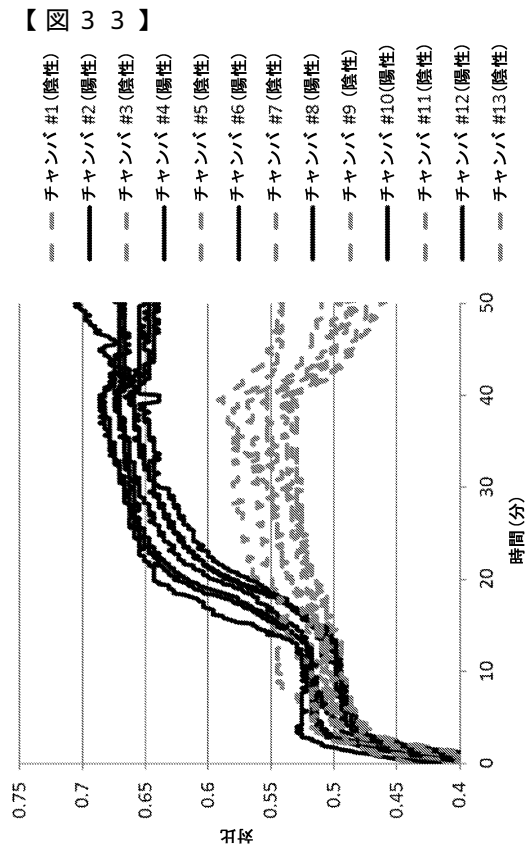
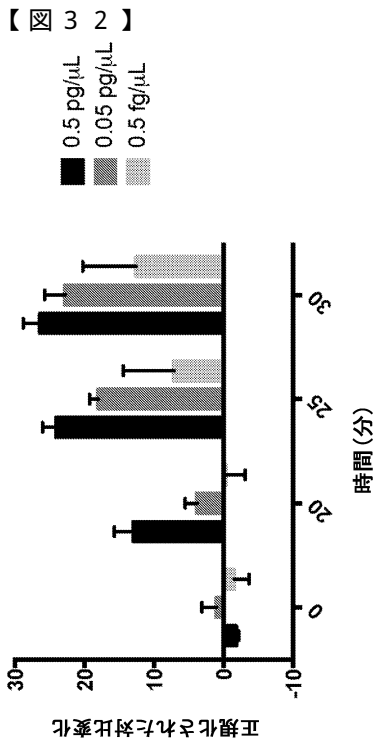
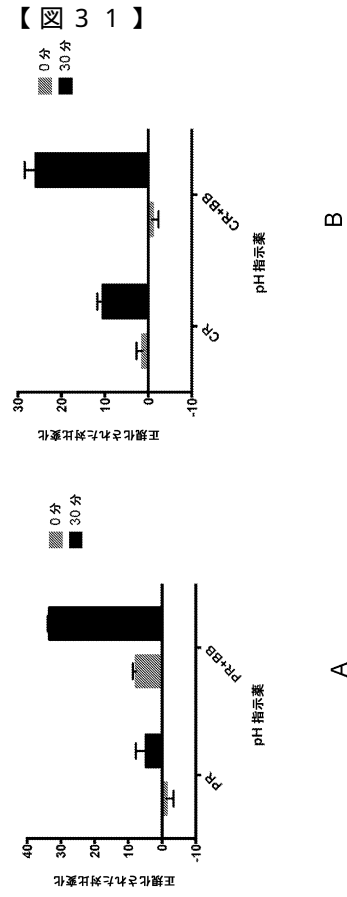
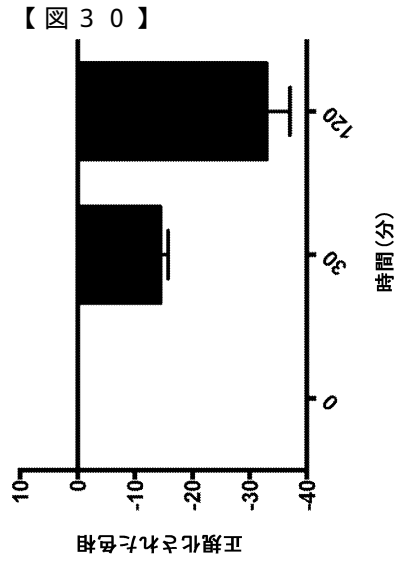




B

A





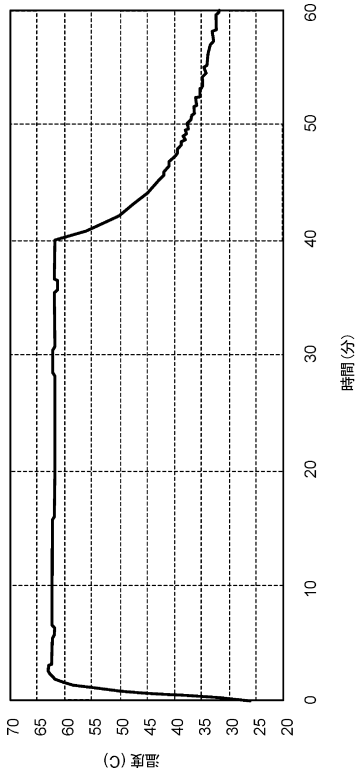
【図 3 4】

装置	反応までの時間						カートリッジ内統計	
	1	2	3	4	5	6	平均	標準偏差
D1	21.7	19.3	16.8	20	18.5	19.3	18.5	1.8
D2	19.4	18.7	16.8	19.7	19	18.7	19	1.1
D3	18	17	17.6	18.9	17.9	17.9	17.9	0.7
K1	17.8	17.8	17.2	17.2	18.8	17.8	17.8	0.7
K2	20.5	16.2	15.4	16.7	17.7	17.3	17.3	2.0
K3	18.3	17.5	15.8	16.1	17.1	17.0	17.0	1.0
B4	21.2	19	18.8	15.5	16.3	18.2	18.2	2.3
B5	18.2	18.3	18.5	15.3	19.2	17.9	17.9	1.5
B6	18	18.8	19.7	14.7	14.3	17.1	17.1	2.5
T4	除除	19.2	22.3	17.9	17.5	19.2	19.2	2.2
T5	22.8	21	20.4	19.7	17.5	20.3	20.3	1.9
T6	22.7	21	19.2	19.2	16.7	19.8	19.8	2.2
カートリッジ間平均	19.9	19.1	19.1	16.9	17.3	18.0		
標準偏差	2.0	1.6	1.6	1.7	1.8	0.9		
カートリッジ内統計								

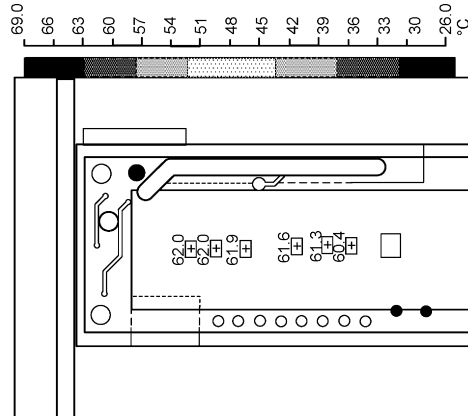
【図 3 5】

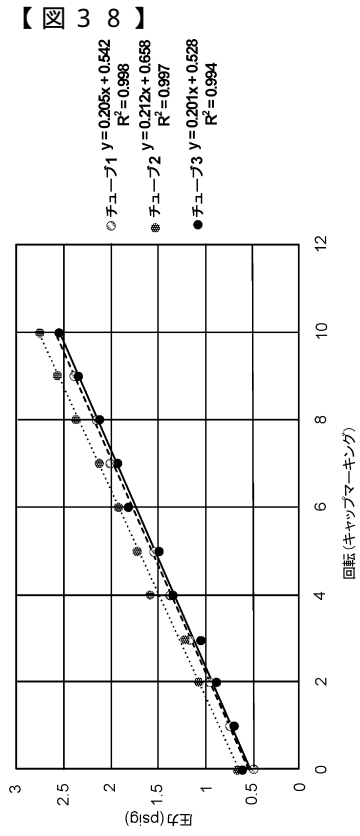
装置	デルタ値						カートリッジ内統計	
	1	2	3	4	5	6	平均	標準偏差
D1	46.4	61.1	63.6	57	56.5	56.9	56.9	6.6
D2	36.6	36.8	44.1	35.8	38.9	38.4	38.4	3.4
D3	43.9	43.4	52.1	49.9	47.8	47.4	47.4	3.8
K1	64.3	63.9	63.3	66.7	59.1	63.5	63.5	2.8
K2	37.2	44.3	52.3	54.2	51	47.8	47.8	7.0
K3	46.6	47.5	56.1	56.8	51.3	51.7	51.7	4.7
B4	44.8	53	55	59	52.2	52.8	52.8	5.2
B5	47.1	50.3	50.7	52.1	42.8	48.6	48.6	3.7
B6	42.5	47.4	43.5	53.7	50.8	47.6	47.6	4.8
T4	除除	58.5	28.2	62.7	61.1	60.8	60.8	2.1
T5	33.1	36.1	34.5	34.5	35.2	34.7	34.7	1.1
T6	29.4	32.3	38.9	42.7	46.1	37.9	37.9	7.0
カートリッジ間平均	40.1	47.9	47.6	51.5	53.9	49.6		
標準偏差	6.3	9.5	10.6	9.0	8.8	8.5		
カートリッジ内統計								

【図 3 6】



【図 3 7】





【 配列表 】

0006937774000001.app

フロントページの続き

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ミトラ デブキショア
アメリカ合衆国 94608 カリフォルニア州 エメリービル シックスティーセカンド ストリート 1412 ディアスセス インコーポレイテッド
- (72)発明者 マイヤーズ フランク ビー. ザ サード
アメリカ合衆国 94608 カリフォルニア州 エメリービル シックスティーセカンド ストリート 1412 ディアスセス インコーポレイテッド
- (72)発明者 ワルデイセン ジョン ロバート
アメリカ合衆国 94608 カリフォルニア州 エメリービル シックスティーセカンド ストリート 1412 ディアスセス インコーポレイテッド
- (72)発明者 デイモフ アイバン クラステフ
アメリカ合衆国 94608 カリフォルニア州 エメリービル シックスティーセカンド ストリート 1412 ディアスセス インコーポレイテッド

審査官 大久保 智之

- (56)参考文献 特表2013-532488(JP,A)
国際公開第2014/144548(WO,A2)
国際公開第2015/164770(WO,A1)
国際公開第2010/106997(WO,A1)
米国特許出願公開第2008/0000892(US,A1)
特開2012-159337(JP,A)
特開平11-004678(JP,A)
特表2015-532593(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0294205(US,A1)
特表2010-535502(JP,A)
国際公開第2015/191187(WO,A1)
特表2010-519924(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00-3/00
C12Q 1/68
G01N 33/48-33/98
G01N 1/00-1/44
G01N 21/75-21/83
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)