

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-506519

(P2016-506519A)

(43) 公表日 平成28年3月3日(2016.3.3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483	C
GO 1 N 33/49 (2006.01)	GO 1 N 33/49	K
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00	1 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願2015-548882 (P2015-548882)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月17日 (2013.12.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年6月17日 (2015.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2013/000092
 (87) 国際公開番号 W02014/097286
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014.6.26)
 (31) 優先権主張番号 61/737, 854
 (32) 優先日 平成24年12月17日 (2012.12.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/737, 856
 (32) 優先日 平成24年12月17日 (2012.12.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 13/716, 246
 (32) 優先日 平成24年12月17日 (2012.12.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515164826
 レウコドックス, リミテッド
 イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム,
 ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビ
 ルディング, 3階, 3 ハマーペ ストリ
 ート
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学的状態を判定するためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明は、化学的状態を判定するために検査を行うための自己完結型システムを提供し、本システムは、その中で検査を行うための固定カートリッジと、サンプルと反応するように適合される少なくとも1つの試薬と、検査の結果を報告するために、少なくとも1つの試薬の前記サンプルとの反応を報告するように適合される少なくとも1つのレポーター機能とを含み、少なくとも1つの試薬、サンプルおよび少なくとも1つのレポーター機能が、カートリッジ内に収容される。

【選択図】 図 1

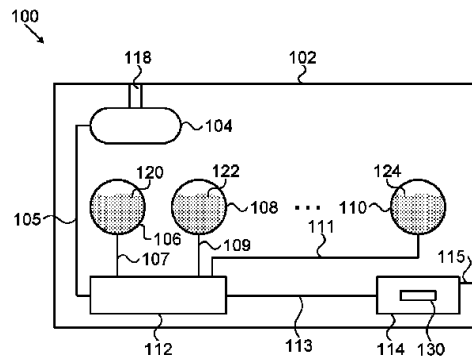


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学的状態を判定するために検査を行うための自己完結型システムであって、前記システムが、

- a . その中で前記検査を行うための固定カートリッジと、
 - b . サンプルと反応するように適合される少なくとも 1 つの試薬と、
 - c . 前記検査の結果を報告するために、前記少なくとも 1 つの試薬の前記サンプルとの反応を報告するように適合される少なくとも 1 つのレポーター機能と、
- を備え、

前記少なくとも 1 つの試薬、前記サンプルおよび前記少なくとも 1 つのレポーター機能が、前記カートリッジ内に収容される、システム。

10

【請求項 2】

前記検査が、フローサイトメトリー検査である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記化学的状態が、生化学的状態である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記生化学的状態が、生物学的状態を示す、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記サンプルが、生物学的サンプルである、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記生物学的サンプルが、生体サンプルである、請求項 5 に記載のシステム。

20

【請求項 7】

前記生体サンプルが、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液 (CSF)、漿液、腹腔液および滑液血液、尿、血漿、血清および唾液からなる群から選択される、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記カートリッジが、無弁である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記カートリッジが、使い捨てマイクロ流体カートリッジである、請求項 1 に記載のシステム。

30

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの試薬が、

- a . 少なくとも 1 つの標的抗体と、
- b . 少なくとも 1 つの陽性コントロール識別抗体と、
- c . 少なくとも 1 つの陰性コントロール識別検出部分と、

のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの試薬が、

- a . 標的信号基準組成物と、
- b . 基準識別組成物と、

のうちの少なくとも 1 つを含む少なくとも 1 つの基準組成物を含む、請求項 1 に記載のシステム。

40

【請求項 12】

自己完結型固定カートリッジにおいて化学的状態を判定するために検査を行うための方法であって、前記方法が、

- a . サンプルを前記カートリッジ内に導入することと、
- b . 少なくとも 1 つの試薬を前記サンプルと反応させることと、
- c . 少なくとも 1 つのレポーター機能と関連する信号を検出することであって、前記少なくとも 1 つのレポーター機能が、前記少なくとも 1 つの試薬の前記サンプルとの反応を報告するように適合され、それによって前記化学的状態を判定する、検出することと、

50

を含む、方法。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの産物を形成することと、前記産物に関連する信号を検出することとをさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記検査が、フローサイトメトリー検査である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化学的状态が、生化学的状态である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記生化学的状态が、生物学的的状态を示す、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記サンプルが、生物学的サンプルである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記生物学的サンプルが、生体サンプルである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記生体サンプルが、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液 (CSF)、漿液、腹腔液および滑液からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 つの試薬が、

- a . 細胞表面マーカーと、
- b . 細胞染色剤と、
- c . 固相担体に結合された試薬と、
- d . 化学指示薬と、
- e . 生物学的細胞指示薬と、

20

を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記細胞表面マーカーが、CD64、CD4、CD8、幹細胞指示薬、微小残存病変指示薬およびリンパ球サブタイプ指示薬からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記細胞染色剤が、白血球分画指示薬、アポトーシス指示薬からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

前記固相担体に結合された前記試薬が、固定化酵素、固定化基板、血漿タンパク質ビーズ、抗体ビーズ、抗原ビーズおよび ELISA 法からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記化学指示薬が、変色指示薬、混濁指示薬、pH 指示薬、吸着指示薬、発光指示薬および化学反応指示薬からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記生物学的細胞指示薬が、細胞周期段階指示薬、細胞増殖指示薬、サイトカイン指示薬、代謝指示薬およびアポトーシス指示薬からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

40

【請求項 2 6】

前記少なくとも 1 つの試薬が、少なくとも 2 つの試薬を含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記少なくとも 2 つの試薬が、

- a . 細胞表面マーカーおよび細胞要素染色剤と、
- b . 細胞表面マーカーおよび血漿タンパク質ビーズ検査と、

50

- c . 細胞表面マーカーおよび溶液変化マーカーと、
- d . 細胞要素染色剤および血漿タンパク質ビーズ検査と、
- e . 細胞要素染色剤および溶液変化マーカーと、

のうちの少なくとも1つを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記生物学的状態が、白血病、血小板減少性の免疫系障害、局所的感染、尿路系疾患、自己免疫疾患および敗血症などの血液疾患から選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項29】

固定カートリッジにおいて化学反応を形成するための方法であって、前記方法が、

- a . 少なくとも1つの組成物を前記カートリッジに貯蔵することと、
 - b . 少なくとも1つの圧力による力を前記少なくとも1つの組成物に提供して、前記化学反応を起こすために、少なくとも1つの膨張可能なチャンバを活性化することと、
- を含む、方法。

10

【請求項30】

前記カートリッジが、無弁のカートリッジである、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記少なくとも1つの組成物が、少なくとも2つの組成物を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記少なくとも1つの圧力による力が、陽圧の力である、請求項29に記載の方法。

20

【請求項33】

前記少なくとも1つの圧力による力が、陰圧の力である、請求項29に記載の方法。

【請求項34】

前記少なくとも1つの圧力による力が、少なくとも1つの陽圧の力と、少なくとも1つの陰圧の力とを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項35】

前記少なくとも1つの陽圧の力および少なくとも1つの陰圧の力が、陽圧と陰圧とが交互に入れ替わる力を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記少なくとも1つの膨張可能なチャンバが、2つの膨張可能なチャンバを含む、請求項29に記載の方法。

30

【請求項37】

前記化学反応が、少なくとも1つの中間体を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項38】

前記少なくとも1つの圧力による力が、前記少なくとも1つの組成物からなる組成物のいくつかの組み合わせに順次提供される、請求項29に記載の方法。

【請求項39】

前記活性化ステップの前に、試料を前記カートリッジに導入することをさらに含む、請求項29に記載の方法。

【請求項40】

前記試料が、生体試料である、請求項39に記載の方法。

40

【請求項41】

前記化学反応が、前記生体サンプルに対するフローサイトメトリー検査の結果を提供する、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記化学反応が、哺乳類である対象の生物学的状態を判定するためである、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

さらに、

- c) 前記対象由来の試料を前記カートリッジ内で既定期間だけインキュベートすること

50

と、

d) 少なくとも1つのレポーター要素に応じた指示を受け取って、前記対象の前記生物学的状態の指示を提供することと、
を含む、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記生物学的状態が、白血病、血小板減少性の免疫系障害、局所的感染、尿路系疾患、自己免疫疾患および敗血症などの血液疾患から選択される、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記カートリッジ内に配置された前記少なくとも1つの組成物が、敗血症バイオマーカーを含む、請求項44に記載の方法。

10

【請求項46】

前記バイオマーカーが、CD64およびCD163のうちの少なくとも1つを含む、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記指示が、定量的である、請求項43に記載の方法。

【請求項48】

前記サンプルが、200マイクロリットル(μL)未満の体積である、請求項43に記載の方法。

【請求項49】

前記方法が、20分未満で完了する、請求項29に記載の方法。

20

【請求項50】

前記方法が、15分未満で完了する、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

哺乳類である対象の生物学的状態を判定するための方法であって、前記方法が、

a) 前記対象が前記生物学的状態を有する場合、少なくとも1つの反応産物を形成するように、少なくとも1つの組成物を有する前記対象由来の試料を請求項1に記載の固定カートリッジ内で既定期間だけインキュベートすることと、

b) 前記方法において、少なくとも1つのレポーター要素に応じた前記少なくとも1つの反応産物の指示を受け取って、前記対象の前記生物学的状態の指示を提供することと、
を含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2012年12月17日に出願されたKasdanらの米国特許仮出願第61/737,854号、2012年12月17日に出願されたKasdanらの米国特許仮出願第61/737,856号、および2012年12月17日に出願された米国特許出願第13/716,246号の優先権を主張するものであり、これらは、参照により本明細書に援用される。

【0002】

40

本発明は、概して、生物学的状態を検出するための装置および方法に関し、より具体的には、少量の流体サンプルの生物学的状態を検出するための方法および装置に関する。

【背景技術】

【0003】

診断の難しい医学的状态は、非常に多く存在する。医師の診断は、患者の症状の組み合わせを医師が観察した結果に基づくことが多い。このことが誤診につながることもある。さらに、薬物か他の方法かに関わらず、治療に対する患者の反応を医師が観察することも多い。

【0004】

患者の生物学的状態を測定するために、生体試料または体液に対する多くの臨床検査が

50

診断現場で行われている。しかしながら、これらの検査は、臨床検査施設においてオフラインで行われる。しばしば、臨床検査サービスは、日中の8時間の交替時間一枠の間だけで提供され、人手を要する。

【0005】

一部の当技術分野の先行技術文献には、中でも、Davisらの米国特許第8,116,984号があり、これは、白血球におけるCD64およびCD163発現を定量化する方法を開示し、具体的には、定量的蛍光マイクロビーズ標準の懸濁液と、CD64およびCD163を対象とする蛍光標識抗体と、解析ソフトウェアとを含む、フローサイトメータで使用するためのキットを開示している。このソフトウェアは、マイクロビーズ懸濁液および蛍光標識抗体に関する情報をフローサイトメータから取得して、データを解析し、曲線を平滑化し、新たなパラメータを計算し、品質管理手段を提供し、検査システムの有効期限を通知するために用いられる。

10

【0006】

米国特許出願公開第2006215155(A)号など、マイクロ流体分野においていくつかの進展が公開されている。この米国特許出願公開公報は、可撓性材料からなる中間プレート(4)がより固い材料からなるプレート(3、5)の間に挿入されている3枚のプレート(3~5)からなる層構造を備えるフローセルを説明しており、プレートのうちの少なくとも1枚が、液体を受けるための少なくとも1つの陥凹部(15、17)を備え、この陥凹部が、層構造の別のプレート(3、5)に囲まれている。このような陥凹部は、特に、マイクロチャネルおよび反応チャンバである。この発明によれば、プレートは、プレート面に対して平行に陥凹部から離れて設けられる手段によって互いに結合され、中間プレートを圧縮する。

20

【0007】

国際公開第12019599(A)号は、流体を輸送するためのマイクロ流体装置、詳細には、マイクロポンプまたはマイクロバルブを説明している。この発明による装置は、フィルム(2、3)であって、互いに向かい合うフィルム表面で互いに重なり、フィルム(2、3)の間に形成されるべき輸送チャネル(19)が画定されるように互いに連結されるフィルム(2、3)によって、またフィルム表面に対して垂直な方向に互いに重なるフィルム(2、3)を一緒に撓ませることにより輸送チャネル(19)を形成するために装置を撓ませることによって、特徴付けられ、フィルム(2、3)間の連結部(15)によって画定される撓み方向の後方のフィルム(2)の撓んでいる表面領域(12)が、撓み方向の前方のフィルム(3)の撓んでいる表面領域(14)内にある。

30

【0008】

米国特許出願公開第2012187117(A)号は、流体リザーバ、具体的には、小型化したフローセル内に組み込まれる流体リザーバを開示しており、流体リザーバは、互いに重なる2つの体部(6、7)によって液密に囲まれたリザーバ空間を備える。この発明によれば、貯蔵される液体(9)に加えて、残りのリザーバ空間を埋める固体充填体(12)が、リザーバ空間に配置される。貯蔵される液体によって充填されるリザーバ空間の一部は、2つの体部(6、7)および固体充填体(12)のうちの一つによって主に区切ることが好ましい。

40

【0009】

一般的な従来技術の診断検査の検査所要時間は、30~120分である。しばしば、検査結果を待つために失われる時間のために、患者容体のさらなる悪化、時には、死亡に至り得る。一部の場合では、医師は、検査結果なしで行動しなければならない。このことは、患者に誤った治療を提供することにつながり得る。したがって、生命を守り、迅速で正しい治療を患者に提供するために、迅速な検査法を提供する必要がある。本明細書に上記した発明をよそに、患者の生物学的状態を検出および診断するための装置および方法を改善することを満たしていない必要性が依然として残っている。

【0010】

水試料に対するものなど、現時点では検査所要時間が長い、毒素および汚染物質を検出

50

するためのその他多くの診断検査が存在する。化学的状态を判定するための定量検査および/または定性検査を提供するシステム、キットおよび方法を提供するという、依然として満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の一部の態様の目的は、サンプルの化学的状态を検出するための改良された装置および方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の一部の実施形態では、患者の生物学的状態を検出および診断するための改良された方法、システム、装置およびキットが提供される。

【0013】

本発明のその他の実施形態では、患者由来のサンプルにおける生物学的部分の迅速な検出を提供するための方法およびシステムが説明される。

【0014】

本発明のさらなる実施形態では、患者由来の少量の流体サンプルにおける生物学的部分の検出を提供するための方法およびキットが開示される。

【0015】

本発明の一部の態様の目的は、少量の流体サンプルにおける化学物質を検出するための改良された装置および方法を提供することである。

【0016】

本発明の一部の実施形態では、化学物質を検出するための改良された迅速な方法、装置およびキットが提供される。

【0017】

本発明の一部の実施形態では、生体物質を検出するための改良された迅速な方法、装置およびキットが提供される。

【0018】

本発明のさらなる実施形態では、少量の流体サンプルにおける生物学的部分および/または化学的部分の検出を提供するための方法およびキットが開示される。

【0019】

本発明のさらなる実施形態では、少量の流体サンプルにおける生物学的部分および/または化学的部分の検出を提供するためのマイクロ流体工学の方法、装置およびキットが開示される。

【0020】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学的状态を判定するために検査を行うための自己完結型システムが提供され、システムは、

- a. その中で検査を行うための固定カートリッジと、
 - b. サンプルと反応するように適合される少なくとも1つの試薬と、
 - c. 検査の結果を報告するために、少なくとも1つの試薬のサンプルとの反応を報告するように適合される少なくとも1つのレポーター機能と、
- を含み、少なくとも1つの試薬、サンプルおよび少なくとも1つのレポーター機能が、カートリッジ内に収容される。

【0021】

加えて、本発明の実施形態によれば、検査は、フローサイトメトリー検査である。

【0022】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、化学的状态は、生化学的状态である。

【0023】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、生化学的状态は、生物学的状態を示す。

【0024】

10

20

30

40

50

さらに、本発明の実施形態によれば、サンプルは、生物学的サンプルである。

【0025】

またさらに、本発明の実施形態によれば、生物学的サンプルは、生体サンプルである。

【0026】

加えて、本発明の実施形態によれば、生体サンプルは、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液(CSF)、漿液、腹腔液および滑液血液、尿、血漿、血清および唾液からなる群から選択される。

【0027】

重要なことに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは無弁である。

【0028】

特に、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである。

【0029】

加えて、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、

- a. 少なくとも1つの標的抗体と、
 - b. 少なくとも1つの陽性コントロール識別抗体と、
 - c. 少なくとも1つの陰性コントロール識別検出部分と、
- のうちの少なくとも1つを含む。

【0030】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、

- a. 標的信号基準組成物と、
 - b. 基準識別組成物と、
- のうちの少なくとも1つを含む少なくとも1つの基準組成物を含む。

【0031】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、自己完結型固定カートリッジにおいて化学的状态を判定するために検査を行うための方法が提供され、方法は、

- a. サンプルをカートリッジ内に導入することと、
 - b. 少なくとも1つの試薬をサンプルと反応させることと、
 - c. 少なくとも1つのレポーター機能と関連する信号を検出することとであって、少なくとも1つのレポーター機能が、少なくとも1つの試薬のサンプルとの反応を報告するように適合され、それによって化学的状态を判定する、検出することと、
- を含む。

【0032】

加えて、本発明の実施形態によれば、方法は、少なくとも1つの産物を形成することと、産物に関連する信号を検出することとをさらに含む。

【0033】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、検査は、フローサイトメトリー検査である。

【0034】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、化学的状态は、生化学的状态である。

【0035】

特に、本発明の実施形態によれば、生化学的状态は、生物学的状態を示す。

【0036】

さらに、本発明の実施形態によれば、サンプルは、生物学的サンプルである。

【0037】

またさらに、本発明の実施形態によれば、生物学的サンプルは、生体サンプルである。

【0038】

加えて、本発明の実施形態によれば、生体サンプルは、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液(CSF)、漿液、腹腔液および滑液からなる群から選択される。

【0039】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、

10

20

30

40

50

- a . 細胞表面マーカーと、
 - b . 細胞染色剤と、
 - c . 固相担体に結合された試薬と、
 - d . 化学指示薬と、
 - e . 生物学的細胞指示薬と、
- を含む。

【0040】

加えて、本発明の実施形態によれば、細胞表面マーカーは、CD64、CD4、CD8、幹細胞指示薬、微小残存病変指示薬およびリンパ球サブタイプ指示薬からなる群から選択される。

10

【0041】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、細胞染色剤は、白血球分画指示薬、アポトーシス指示薬からなる群から選択される。

【0042】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、固相担体に結合された試薬は、固定化酵素、固定化基板、血漿タンパク質ビーズ、抗体ビーズ、抗原ビーズおよびELISA法からなる群から選択される。

【0043】

さらに、本発明の実施形態によれば、化学指示薬は、変色指示薬、混濁指示薬、pH指示薬、吸着指示薬、発光指示薬および化学反応指示薬からなる群から選択される。

20

【0044】

またさらに、本発明の実施形態によれば、生物学的細胞指示薬は、細胞周期段階指示薬、細胞増殖指示薬、サイトカイン指示薬、代謝指示薬およびアポトーシス指示薬からなる群から選択される。

【0045】

加えて、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、少なくとも2つの試薬を含む。

【0046】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも2つの試薬は、

- a . 細胞表面マーカーおよび細胞要素染色剤と、
 - b . 細胞表面マーカーおよび血漿タンパク質ビーズ検査と、
 - c . 細胞表面マーカーおよび溶液変化マーカーと、
 - d . 細胞要素染色剤および血漿タンパク質ビーズ検査と、
 - e . 細胞要素染色剤および溶液変化マーカーと、
- のうちの少なくとも1つを含む。

30

【0047】

加えて、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少性の免疫系障害、局所的感染、尿路系疾患、自己免疫疾患および敗血症などの血液疾患から選択される。

【0048】

したがって、本発明のさらなる実施形態によれば、固定カートリッジ内で化学反応を形成するための方法が提供され、方法は、

40

- a . 少なくとも1つの組成物をカートリッジに貯蔵することと、
 - b . 少なくとも1つの圧力による力を少なくとも1つの組成物に提供して、化学反応を起こすために、少なくとも1つの膨張可能なチャンバを活性化することと、
- を含む。

【0049】

加えて、本発明の実施形態によれば、カートリッジは無弁である。

【0050】

加えて、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの組成物は、少なくとも2つの組

50

成物を含む。

【0051】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの圧力による力は、陽圧の力である。

【0052】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの圧力による力は、陰圧の力である。

【0053】

重要なことに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの圧力による力は、少なくとも1つの陽圧の力と、少なくとも1つの陰圧の力とを含む。

10

【0054】

加えて、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの陽圧の力および少なくとも1つの陰圧の力は、陽圧と陰圧とが交互に入れ替わる力を含む。

【0055】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの膨張可能なチャンバは、2つの膨張可能なチャンバを含む。

【0056】

さらに、本発明の実施形態によれば、化学反応は、少なくとも1つの中間体を含む。

【0057】

加えて、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの圧力による力は、少なくとも1つの組成物からなる組成物のいくつかの組み合わせに順次提供される。

20

【0058】

本発明の実施形態によれば、方法は、活性化ステップの前に、試料をカートリッジに導入することをさらに含む。

【0059】

加えて、本発明の実施形態によれば、試料は、生体サンプルである。

【0060】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、化学反応は、生体サンプルに対するフローサイトメトリー検査の結果を提供する。

【0061】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、化学反応は、哺乳類である対象の生物学的状態を判定するためである。

30

【0062】

加えて、本発明の実施形態によれば、方法は、
c) 対象由来の試料をカートリッジ内で既定期間だけインキュベートすることと、
d) 少なくとも1つのレポーター要素に応じた指示を受け取って、対象の生物学的状態の指示を提供することと、
をさらに含む。

【0063】

加えて、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少性の免疫系障害、局所的感染、尿路系疾患、自己免疫疾患および敗血症などの血液疾患から選択される。

40

【0064】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジ内に配置される少なくとも1つの組成物は、敗血症バイオマーカを含む。

【0065】

さらに、本発明の実施形態によれば、バイオマーカは、CD64およびCD163のうちの少なくとも1つを含む。

【0066】

加えて、本発明の実施形態によれば、指示は、定量的である。

50

【0067】

重要なことに、本発明の実施形態によれば、サンプルの体積は、200マイクロリットル(μL)未満である。

【0068】

加えて特に、本発明の実施形態によれば、方法は、20分以内で完了する。一部の 경우에는、方法は、15分、10分または5分以内で完了する。

【0069】

したがって、本発明の実施形態によれば、哺乳類である対象の生物学的状態を判定するための方法が提供され、方法は、

a) 対象がその生物学的状態を有する場合、少なくとも1つの反応産物を形成するように、本明細書に説明したように、少なくとも1つの組成物を有する対象由来の試料を固定カートリッジ内で既定期間だけインキュベートすることと、

b) 方法において、少なくとも1つのレポーター要素に応じた少なくとも1つの反応産物の指示を受け取って、対象の生物学的状態の指示を提供することと、を含む。

【0070】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質を検出するためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

a) サンプルを受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、

b) 前記サンプルと反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と、

c) 反応産物の指示を提供して、化学物質の存在の指示を提供するように適合される少なくとも1つのレポーター要素と、を備える。

【0071】

加えて、本発明の実施形態によれば、キットは、

d) キットの使用説明書

をさらに備える。

【0072】

したがって、本発明の実施形態によれば、患者の生物学的状態を評価するためのキットが提供され、キットは、

a) 生物学的試料を受け取るため、かつ前記試料を少なくとも1つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、

b) 前記患者が前記生物学的状態を有する場合、前記試料と反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と、

c) 反応産物の指示を提供して、生物学的状態の指示を提供するように適合される少なくとも1つのレポーター要素と、を備える。

【0073】

加えて、本発明の実施形態によれば、キットは、

d) キットの使用説明書

をさらに備える。

【0074】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、使い捨て要素は、使い捨てカートリッジである。

【0075】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、使い捨てカートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである。

【0076】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、以下の要素、すなわち、

- a) リザーバと、
 - b) ポンプと、
 - c) 導管と、
 - d) 小型化したフローセルと、
 - e) 輸送チャンネルと、
 - f) マイクロ流体要素と、
 - g) 圧縮ガス保持要素と、
 - h) 圧縮ガス放出要素と、
 - i) ノズル要素と、
 - j) 混合要素と、
 - k) ペローズ要素と、
 - l) 特定の順番に従って前記要素を作動させるように適合されるソフトウェアと、
 - m) 特定の順番に従って前記要素を作動させるハードウェアと、
- のうちの少なくとも1つを備える。

10

【0077】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも2つを備える。

【0078】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも3つを備える。

20

【0079】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも4つを備える。

【0080】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも5つを備える。

【0081】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも10を備える。

30

【0082】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも20を備える。

【0083】

加えて、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、要素のうちの少なくとも30を備える。

【0084】

本発明の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1時間で迅速な指示を提供するように構成される。

40

【0085】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0086】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、15分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0087】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0088】

50

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、5分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0089】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0090】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0091】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10秒で迅速な指示を提供するように構成される。

10

【0092】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0093】

したがって、本発明の実施形態によれば、迅速な生物学的検査を行うためのマイクロ流体検査キットが提供され、キットは、

a) 反応物を備える使い捨て要素であって、使い捨て要素が、生体物質を備えるサンプルを受け取るように、そして前記反応物を前記生体物質と組み合わせて反応産物を形成するために適合される、使い捨て要素と、

20

b) 前記反応物の消失の迅速な指示を提供して、生体物質の迅速な検査を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、
を備える。

【0094】

したがって、本発明の実施形態によれば、生体物質の迅速な検査を行うためのマイクロ流体検査キットが提供され、キットは、

a) 反応物を備える使い捨て要素であって、使い捨て要素が、生体物質を備えるサンプルを受け取るように、そして前記反応物を前記生体物質と組み合わせて反応産物を形成するために適合される、使い捨て要素と、

b) 前記反応産物の出現の迅速な指示を提供して、生体物質の迅速な検査を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、
を備える。

30

【0095】

したがって、本発明の実施形態によれば、生物学的状態を評価するための組成物が提供され、組成物は、

a. サンプル組成物であって、

i. 標的部分を備える生体試料と、

ii. 陽性コントロール部分と、

iii. 陰性コントロール部分と、

のうちの少なくとも1つを備えるサンプル組成物と、

40

b. 検出組成物であって、

i. 少なくとも1つの標的抗体と、

ii. 少なくとも1つの陽性コントロール識別抗体と、

iii. 少なくとも1つの陰性コントロール識別検出部分または特性と、

のうちの少なくとも1つを備える検出組成物と、

c. 少なくとも1つの基準組成物であって、

i. 標的信号基準組成物と、

ii. 基準識別組成物と、

のうちの少なくとも1つを備える少なくとも1つの基準組成物と、

を備える。

50

【0096】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、生物学的状態を評価するための組成物が提供され、組成物は、

- a . サンプル組成物であって、
 - i . 標的部分を備える生体試料と、
 - i i . 陽性コントロール部分と、
 - i i i . 陰性コントロール部分と、
 のうちの少なくとも1つを備えるサンプル組成物と、
- b . 抗体組成物であって、
 - i . 少なくとも1つの標的抗体（CD64抗体）と、
 - i i . 少なくとも1つの陽性コントロール識別抗体（CD163）と、
 - i i i . 少なくとも1つの陰性コントロール識別抗体または特性と、
 のうちの少なくとも1つを備える抗体組成物と、
- c . 少なくとも1つの基準組成物であって、
 - i . 標的信号基準組成物と、
 - i i . 基準識別組成物と、
 のうちの少なくとも1つを備える少なくとも1つの基準組成物と、
を備える。

10

【0097】

加えて、本発明の実施形態によれば、組成物は、

- d . 少なくとも1つの溶解剤と、
 - e . 少なくとも1つの希釈剤と、
- を備える少なくとも1つの調整部分をさらに備える。

20

【0098】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少性の免疫系障害、局所的感染、尿路系疾患、自己免疫疾患および敗血症などの血液疾患からなる群から選択される。

【0099】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液（CSF）、漿液、腹腔液および滑液からなる群から選択される。

30

【0100】

本発明の別の実施形態によれば、標的部分は、好中球上のCD64表面抗原を含む。

【0101】

加えて、本発明のさらなる実施形態によれば、陽性コントロール部分は、単球を含み、陰性コントロールは、リンパ球を含む。

【0102】

加えて、本発明の実施形態によれば、標的部分は、好中球上のCD64であり、陽性コントロール部分は、単球上のCD64発現を含み、陰性コントロール部分は、CD64発現のないリンパ球を含む。

40

【0103】

さらに、本発明の実施形態によれば、標的指示薬は、少なくとも1つの標的抗体上のシグナリング部分に結合される。

【0104】

またさらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの基準組成物は、ビーズを含む。

【0105】

加えて、本発明の実施形態によれば、ビーズは、ポリスチレン製マイクロビーズを含む。

【0106】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、標的抗体基準組成物は、第1の蛍光信号を含み

50

、基準識別組成物は、第2の蛍光信号を含む。

【0107】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、第1の蛍光信号は、FITCを含み、第2の蛍光信号は、Starfire Red 蛍光を含む。

【0108】

したがって、本発明の実施形態によれば、サンプル中のバイオマーカーを定量化する方法が提供され、

a. サンプルをバイオマーカーに特異的に結合する蛍光標識結合部分と接触させることと、

b. 標識サンプルの少なくとも一部分から第1の蛍光信号を検出することと、

c. 蛍光標識粒子の集団から第2の蛍光信号を検出することであって集団は、一定時間にわたる既知の蛍光強度を含む、検出することと、

d. 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に対して正規化して、バイオマーカーを定量化することであって、正規化は、第1および第2の蛍光信号を比較できるソフトウェアを備える装置を用いることを含む、正規化して定量化することと、を含む。

【0109】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、バイオマーカーは、敗血症バイオマーカーである。

【0110】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、バイオマーカーは、CD64またはCD163である。

【0111】

加えて、本発明の実施形態によれば、サンプルは、血液サンプルである。

【0112】

本発明の別の実施形態によれば、結合部分の蛍光標識および粒子の蛍光標識は、同じ蛍光標識である。

【0113】

さらに、本発明の実施形態によれば、結合部分は、抗体である。

【0114】

本発明の実施形態によれば、ソフトウェアは、特定のロットの蛍光標識粒子を認識できる。

【0115】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、個別の蛍光信号は、少なくとも1つの第1の蛍光信号と、少なくとも1つの第2の蛍光信号とを含む。

【0116】

加えて、本発明の実施形態によれば、蛍光標識結合部分は、サンプル中の第1の細胞集団および第2の細胞集団を標的とする。

【0117】

本発明の別の実施形態によれば、第2の細胞集団に対する結合部分の結合の検出は、サンプルに内部陽性コントロールを提供する。

【0118】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、結合部分は、抗CD64抗体であり、第1の細胞集団は、好中性白血球を含む。

【0119】

またさらに、本発明の実施形態によれば、第2の細胞集団は、単球を含む。

【0120】

本発明の実施形態によれば、方法は、サンプルにおける、結合部分によって結合されていない少なくとも1つの細胞集団の存在を判定するステップをさらに含んで、サンプルに内部陰性コントロールを提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、生物学的状態を評価するための組成物が提供され、組成物は、

- a . サンプルであって、
 - i . 標的部分を備える生体試料と、
 - i i . 陽性コントロール部分と、
 - i i i . 陰性コントロール部分と、
 のうちの少なくとも1つを備えるサンプルと、
- b . 抗体組成物であって、
 - i . 少なくとも1つの標的抗体（CD64抗体）と、
 - i i . 少なくとも1つの陽性コントロール識別抗体（CD163）と、
 - i i i . 少なくとも1つの陰性コントロール識別抗体または特性（散乱）と、
 のうちの少なくとも1つを備える抗体組成物と、
- c . 少なくとも1つの基準組成物（ビーズ）であって、
 - i . 標的抗体基準組成物と、
 - i i . 基準識別組成物と、
 のうちの少なくとも1つを備える少なくとも1つの基準組成物（ビーズ）と、を備える。

10

【 0 1 2 2 】

本発明の実施形態によれば、組成物は、

- a) 少なくとも1つの溶解剤と、
 - b) 少なくとも1つの希釈剤と、
- を備える少なくとも1つの調整部分をさらに備える。

20

【 0 1 2 3 】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、対象における敗血症の存在または欠如を判定する方法が提供され、方法は、

- a) 対象由来の血液サンプルを敗血症マーカーに特異的な蛍光標識結合部分に接触させることであって、血液サンプルの体積は、50 μ L またはそれ未満である、接触させることと、
 - b) サンプルにおける結合部分の存在、欠如または標識を検出して、対象における敗血症の存在または欠如を判定することと、
- を含む。

30

【 0 1 2 4 】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、サンプル中のバイオマーカーを定量化する方法が提供され、

- a) サンプルをバイオマーカーに特異的に結合する蛍光標識結合部分と接触させることと、
 - b) 標識サンプルの少なくとも一部分から第1の蛍光信号を検出することと、
 - c) 蛍光標識粒子の集団から第2の蛍光信号を検出することであって集団は、一定時間にわたる既知の蛍光強度を含む、検出することと、
 - d) 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に対して正規化して、バイオマーカーを定量化することであって、正規化は、第1および第2の蛍光信号を比較できるソフトウェアを備える装置を用いることを含む、正規化して定量化することと、
- を含む。

40

【 0 1 2 5 】

したがって、本発明の実施形態によれば、サンプル中の第2のバイオマーカーを定量化する方法が提供され、

- a . サンプルを第1のバイオマーカーに特異的に結合する第1の蛍光標識結合部分と接触させることと、
- b . サンプルを第2のバイオマーカーに特異的に結合する第2の蛍光標識結合部分と接触

50

させることと、

- c . 標識サンプルの少なくとも一部分から第 1 の蛍光信号を検出することと、
 - d . 蛍光標識粒子の集団から第 2 の蛍光信号を検出することであって集団は、一定時間にわたる既知の蛍光強度を含む、検出することと、
 - e . 第 1 の蛍光信号を第 2 の蛍光信号に対して正規化して、第 2 のバイオマーカーを定量化することであって、正規化は、第 1 および第 2 の蛍光信号を比較できるソフトウェアを備える装置を用いることを含む、正規化して定量化することと、
- を含む。

【 0 1 2 6 】

一部の実施形態によれば、サンプルは、液体であってよく、その他の実施形態によれば、サンプルは、コロイドまたは懸濁液であってもよい。さらなる実施形態では、サンプルは、粉体または結晶の形態などの固体であってもよい。

10

【 0 1 2 7 】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学反応を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) サンプルを受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも 1 つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、
- b) 前記サンプルと反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも 1 つの検出器部分を備える少なくとも 1 つの組成物と、
- c) 前記反応産物の指示を提供するように適合される少なくとも 1 つのレポーター要素と

20

、

を備える。

【 0 1 2 8 】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学反応を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) サンプルを受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも 1 つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、
- b) 前記サンプルと反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも 1 つの検出器部分を備える少なくとも 1 つの組成物と、
- c) 前記サンプルにおける反応物の消失の指示を提供して、反応産物の存在の指示を提供するように適合される少なくとも 1 つのレポーター要素と、

30

を備える。

【 0 1 2 9 】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学反応を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第 1 の反応物を受け取るため、かつ前記第 1 の反応物を少なくとも 1 つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、
- b) 前記反応産物と反応するように適合される少なくとも 1 つの検出器部分を備える少なくとも 1 つの組成物と、
- c) 前記少なくとも 1 つの検出器部分の指示を提供して、反応産物の存在の指示を提供するように適合される少なくとも 1 つのレポーター要素と、

40

を備える。

【 0 1 3 0 】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第 1 の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも 1 つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、
- b) 前記反応産物と反応するように適合される少なくとも 1 つの検出器部分を備える少なくとも 1 つの組成物と、
- c) 前記少なくとも 1 つの検出器部分の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を

50

提供するように適合される少なくとも1つのレポーター要素と、
を備える。

【0131】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第1の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせ、反応産物を形成するための使い捨て要素と、
- b) 前記反応産物と反応するように適合される少なくとも1つの検出器部分と、
- c) 前記少なくとも1つの検出器部分の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される少なくとも1つのレポーター要素と、

10

【0132】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第1の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせ、反応産物を形成するための使い捨て要素と、
- b) 前記反応産物の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、

【0133】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第1の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせ、反応産物を形成するための使い捨て要素と、
- b) 前記化学物質の消失の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、

20

【0134】

本発明の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1時間で迅速な指示を提供するように構成される。

30

【0135】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0136】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、15分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0137】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0138】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、5分で迅速な指示を提供するように構成される。

40

【0139】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0140】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0141】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10秒で迅速な指示を提供す

50

るように構成される。

【0142】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0143】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第1の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせ、反応産物を形成するための使い捨て要素と、
 - b) 前記反応産物の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、
- を備える。

10

【0144】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体キットが提供され、キットは、

- a) 第1の反応物を受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせ、反応産物を形成するための使い捨て要素と、
 - b) 前記化学物質の消失の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素と、
- を備える。

20

【0145】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質を検査するためのマイクロ流体検査キットが提供され、キットは、

- a) サンプルを受け取るため、かつ前記サンプルを少なくとも1つの組成物と組み合わせるための使い捨て要素と、
 - b) 前記サンプルと反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と、
 - c) 反応産物の指示を提供して、化学物質の検査を提供するように適合される少なくとも1つのレポーター要素と、
- を備える。

30

【0146】

加えて、本発明の実施形態によれば、キットは、

- d) キットの使用説明書
- をさらに備える。

【0147】

そしてさらに、本発明の実施形態によれば、使い捨て要素は、使い捨てカートリッジである。

【0148】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、使い捨てカートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである。

40

【0149】

したがって、本発明の別の実施形態によれば、サンプル中のバイオマーカーを定量化する方法が提供され、

- a) サンプルをバイオマーカーに特異的に結合する蛍光標識結合部分と接触させることと、
- b) 標識サンプルの少なくとも一部分から第1の蛍光信号を検出することと、
- c) 蛍光標識粒子の集団から第2の蛍光信号を検出することとあって、集団は、一定時間にわたる既知の蛍光強度を含む、検出することと、
- d) 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に対して正規化して、バイオマーカーを定量化することとあって、正規化は、第1および第2の蛍光信号を比較できるソフトウェアを備える

50

装置を用いることを含む、正規化して定量化することと、を含む。

【0150】

したがって、本発明の実施形態によれば、サンプル中の第2のバイオマーカーを定量化する方法が提供され、

- a. サンプルを第1のバイオマーカーに特異的に結合する第1の蛍光標識結合部分と接触させることと、
- b. サンプルを第2のバイオマーカーに特異的に結合する第2の蛍光標識結合部分と接触させることと、
- c. 標識サンプルの少なくとも一部分から第1の蛍光信号を検出することと、
- d. 蛍光標識粒子の集団から第2の蛍光信号を検出することとあって、集団は、一定時間にわたる既知の蛍光強度を含む、検出することと、
- e. 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に対して正規化して、第2のバイオマーカーを定量化することとあって、正規化は、第1および第2の蛍光信号を比較できるソフトウェアを備える装置を用いることを含む、正規化して定量化することと、を含む。

10

【0151】

したがって、本発明の実施形態によれば、サンプル上でマイクロ流体化学反応を行うための方法が提供され、方法は、

- a) サンプルを、前記サンプルと反応して反応産物を形成するように適合される少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と組み合わせることと、
- b) 前記少なくとも1つの検出器部分を検出して、前記反応産物の指示を提供することと、を含む。

20

【0152】

したがって、本発明の実施形態によれば、マイクロ流体スケールで化学反応を行うための方法が提供され、方法は、

- a) サンプルをマイクロ流体要素内に受けることと、
- b) 前記サンプルを、前記マイクロ流体要素内に配置される少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と組み合わせることと、
- c) 前記少なくとも1つの検出器部分を検出することと、を含む。

30

【0153】

したがって、本発明の実施形態によれば、マイクロ流体スケールで化学反応を行うための方法が提供され、方法は、

- a) サンプルを、マイクロ流体要素内に配置される少なくとも1つの組成物と反応させて、前記マイクロ流体要素内に反応産物を形成することと、
- b) 前記サンプルと反応して、前記反応産物の出現の指示を提供して、化学反応の指示を提供するように適合される少なくとも1つの検出器部分を検出することと、を含む。

40

【0154】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学反応を行うための方法が提供され、方法は、

- a) 第1の反応物をマイクロ流体使い捨て要素内に受けることと、
- b) 前記第1の反応物を、少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することとあって、前記検出器部分が反応産物と反応するように適合される、組み合わせて形成することと、
- c) 前記検出器部分に応じて前記化学反応の指示を提供することと、を含む。

50

【0155】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学反応を行うための方法が提供され、方法は、

- a) 第1の反応物をマイクロ流体使い捨て要素内に受けることと、
- b) 前記第1の反応物を、少なくとも1つの検出器部分を備える少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することと、前記検出器部分が第1の反応産物と反応するように適合される、組み合わせて形成することと、
- c) 前記検出器部分に応じて前記化学反応の指示を提供することと、を含む。

【0156】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うための方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に第1の反応物を備えるサンプルを受けることと、
- b) 前記サンプルを、前記使い捨て要素内に配置される組成物と反応させて、少なくとも1つの反応産物を形成することと、
- c) 前記使い捨て要素内に配置されるレポーター要素活性化に応じた前記第1の反応物の前記消失を検出して、化学物質の迅速な検出を提供することと、を含む。

【0157】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うための方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に化学物質を備える前記サンプルを受けることと、
- b) サンプルの少なくとも一部を、前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つの組成物と反応させて、少なくとも1つの反応産物を形成することと、
- c) 前記反応ステップに応じて前記少なくとも1つの組成物において少なくとも1つの検出器部分を検出して、前記化学物質を検出することと、を含む。

【0158】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うための方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に第1の反応物を備えるサンプルを受けることと、
- b) 前記サンプルを、前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することと、
- c) 前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つの検出器部分を検出することと、前記少なくとも1つの検出器部分が反応産物と反応するように適合されて、化学物質の迅速な検出を提供する、検出することと、を含む。

【0159】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うための方法が提供され、方法は、

- a) サンプル中の第1の反応物を使い捨て要素内に受けることと、
- b) 少なくとも1つの組成物を、前記サンプルの少なくとも一部と反応させて、反応産物を形成することと、
- c) 前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つのレポーター要素を検出することと、前記少なくとも1つのレポーター要素が、前記反応産物の迅速な指示を提供するように適合されて、化学物質の迅速な検出を提供する、検出することと、を含む。

【0160】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うための方法が提供され、方法は、

- a) サンプル中の第1の反応物をマイクロ流体要素内に受けることと、

b) 前記サンプルの少なくとも一部を、前記マイクロ流体要素内に配置される少なくとも1つの組成物と反応させて、反応産物を形成することと、

c) 前記マイクロ流体要素内に配置される少なくとも1つのレポーター要素を検出することであって、前記少なくとも1つのレポーター要素が、前記化学物質の消失の迅速な指示を提供するように適合されて、化学物質の迅速な検出を提供する、検出することと、を含む。

【0161】

本発明の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、1時間で迅速な指示を提供するように構成される。

【0162】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、30分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0163】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、15分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0164】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、10分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0165】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、5分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0166】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、1分で迅速な指示を提供するように構成される。

【0167】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、30秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0168】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、10秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0169】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体工学の方法は、1秒で迅速な指示を提供するように構成される。

【0170】

したがって、本発明の実施形態によれば、生体物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体工学の方法が提供され、方法は、

a) 反応物を備える使い捨て要素内に生体物質を備えるサンプルを受けることと、

b) 前記サンプルを、前記反応物と反応させて、反応産物を形成することと、

c) 前記使い捨て要素内で少なくとも1つのレポーター要素を検出して、前記反応物の消失の迅速な指示を提供して、生体物質の迅速な検出を提供するようにすることと、を含む。

【0171】

したがって、本発明の実施形態によれば、生体物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体工学の方法が提供され、方法は、

a) 反応物を備える使い捨て要素内に生体物質を備えるサンプルを受けることと、

b) 前記サンプルを、前記反応物と反応させて、反応産物を形成することと、

c) 前記使い捨て要素内で少なくとも1つのレポーター要素を検出して、前記反応産物の出現の迅速な指示を提供して、生体物質の迅速な検出を提供するようにすることと、を含む。

【0172】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体工学の方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に第1の反応物を備えるサンプルを受けることと、
 - b) 前記サンプルの少なくとも一部を、前記使い捨て要素内の少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することと、
 - c) 前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つの検出器部分を前記反応産物と反応させることと、
 - d) 前記少なくとも1つの検出器部分を検出して、化学物質の迅速な検出を提供することと、
- を含む。

10

【0173】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体工学の方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に第1の反応物を備えるサンプルを受けることと、
 - b) 前記サンプルを、少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することと、
 - c) 少なくとも1つのレポーター要素を検出することであって、前記少なくとも1つのレポーター要素が、前記反応産物の迅速な指示を提供するように適合されて、化学物質の迅速な検出を提供する、検出することと、
- を含む。

20

【0174】

したがって、本発明の実施形態によれば、化学物質の迅速な検出を行うためのマイクロ流体工学の方法が提供され、方法は、

- a) 使い捨て要素内に第1の反応物を備えるサンプルを受けることと、
 - b) 前記サンプルを、前記使い捨て要素内に配置される少なくとも1つの組成物と組み合わせて、反応産物を形成することと、
 - c) 前記化学物質の消失の迅速な指示を提供して、化学物質の迅速な検出を提供するように適合される、少なくとも1つのレポーター要素を検出することと、
- を含む。

30

【0175】

一部の実施形態によれば、サンプルは、液体であってもよく、その他の実施形態によれば、サンプルは、コロイドまたは懸濁液であってもよい。さらなる実施形態では、サンプルは、粉体または結晶の形態などの固体であってもよい。

【0176】

本発明は、図面と併せて読めば、以下のその好ましい実施形態の詳細な説明からより十分に理解される。

【0177】

ここで、より十分に理解され得るように、以下の説明のための図面を参照しながら、特定の好適な実施形態との関連で本発明を説明する。

【0178】

ここで詳細に図面を具体的に参照するにあたり、示されている詳細は、単に、例としてのもの、かつ本発明の好適な実施形態の説明のための議論の目的のためのものであり、本発明の原理および概念的な側面に関する最も有用かつ容易に理解される記述と思われるものを提供するために提示されていることを強調しておく。この点で、本発明の構造的な詳細は、本発明の基本的な理解に必要なものを超えて詳細に示そうとはしておらず、説明を図面と共に読めば、本発明のいくつかの形態がどのように実際に実施され得るかは、当業者には明らかになる。

40

【図面の簡単な説明】**【0179】**

【図1】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための装置を示す簡易概略図で

50

ある。

【図 2】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための方法の簡易流れ図である。

【図 3】本発明の実施形態による、CD64 細胞表面抗原に関連する生物学的状態を検出するための方法論を示す簡易概略図である。

【図 4】本発明の実施形態による、CD64 細胞表面抗原に関連する生物学的状態を検出するための方法の簡易流れ図である。

【図 5 A】本発明の実施形態による、図 3 ~ 図 4 の方法に関連する非活性化好中球シグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 5 B】本発明の実施形態による、図 3 ~ 図 4 の方法に関連する活性化好中球シグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 5 C】本発明の実施形態による、図 3 ~ 図 4 の方法に関連する単球シグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 5 D】本発明の実施形態による、図 3 ~ 図 4 の方法に関連する基準ビーズシグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 6】本発明の実施形態による、血漿タンパク質に関連する生物学的状態を検出するための方法論を示す簡易概略図である。

【図 7】本発明の実施形態による、血漿タンパク質に関連する生物学的状態を検出するための方法の簡易流れ図である。

【図 8 A】本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する標的結合シグネチャなしの血漿タンパク質ビーズの蛍光検出検査のグラフである。

【図 8 B】本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する非結合タグ付き抗体シグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 8 C】本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する標的結合を有する血漿タンパク質標的ビーズの蛍光検出検査のグラフである。

【図 8 D】本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する基準ビーズシグネチャの蛍光検出検査のグラフである。

【図 9】本発明の実施形態による化学物質を検出するための別のマイクロ流体装置を示す簡易概略図である。

【図 10】本発明の実施形態による化学物質を検出するための方法の別の簡易流れ図である。

【図 11】本発明の実施形態による、血清サンプル中のグルコース、タンパク質およびアルブミンを検出および定量化するための方法論を示す簡易概略図である。

【図 12 A】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための読み取りアセンブリおよびカートリッジの簡易三次元正面図である。

【図 12 B】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための読み取りアセンブリの簡易三次元内部正面図である。

【図 13 A】本発明の実施形態によるカートリッジアセンブリの外側側面図である。

【図 13 B】本発明の実施形態によるカートリッジアセンブリの内側側面図である。

【図 14】図 14 A ~ O、本発明の実施形態によるカートリッジアセンブリにおけるプロセスイベントのシーケンスを示す図である。

【図 15】本発明の実施形態による、マイクロ流分光計測定の概略図である。

【図 16】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための光学読み取りアセンブリの簡易分解図である。

【図 17】本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための光学読み取りアセンブリの光電子増倍管の別の簡易分解図である。

【図 18 A】本発明の実施形態による、読み取り光学系アセンブリ、カートリッジ取扱ユニット、および前方散乱検出ユニットを示す図である。

【図 18 B】本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリの右側側面図である。

【図 18 C】本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリの左側側面図である。

10

20

30

40

50

- 【図 1 8 D】本発明の実施形態による前方散乱検出アセンブリの図である。
- 【図 1 8 E】本発明の実施形態による前方散乱検出アセンブリの側面図である。
- 【図 1 9 A】本発明の実施形態による読み取りアセンブリの破断図である。
- 【図 1 9 B】本発明の実施形態による読み取りアセンブリの分解右側側面図である。
- 【図 1 9 C】本発明の実施形態による読み取りアセンブリの左側側面分解図である。
- 【図 1 9 D】本発明の実施形態によるカートリッジ取扱ユニット（CHU）の背面図である。
- 【図 1 9 E】本発明の実施形態によるカートリッジ取扱ユニット（CHU）の正面図である。
- 【図 1 9 F】本発明の実施形態による、図 1 2 A のシステムの使い捨てカートリッジの簡略図である。 10
- 【図 2 0】本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な判定のための使い捨てカートリッジの簡略図である。
- 【図 2 1 A】本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリの光学構成の簡易概略図である。
- 【図 2 1 B】本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリの光学構成の別の簡易概略図である。
- 【図 2 2 A】本発明の実施形態による、図 2 1 A または図 2 1 B の光学ユニットにおける多波長励起の一例の略図である。
- 【図 2 2 B】本発明の実施形態による、図 2 2 A の多波長励起を用いる、図 2 1 B のダイクロイックフィルタの波長に対する透過率のグラフである。 20
- 【図 2 2 C】本発明の実施形態による、図 2 2 A の多波長励起および図 2 1 A のダイクロイックフィルタを用いる光学ユニットの一部分の略図である。
- 【図 2 3 A】本発明の実施形態による、図 1 のシステムのサンプリングカートリッジの概略図である。
- 【図 2 3 B】本発明の実施形態による、フローサイトメータ装置における使い捨てカートリッジの概略図である。
- 【図 2 4】本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な決定のための方法の簡易流れ図である。
- 【図 2 5】本発明の実施形態による、ヒト患者由来のサンプル（PMN）に対する基準ビーズ（RM）の経時的な光学出力を示す三次元グラフである。 30
- 【図 2 6 A】本発明の実施形態による、基準ビーズおよびヒト患者由来のサンプルの経時的な光学出力のグラフである。
- 【図 2 6 B】本発明の実施形態による、基準ビーズおよびヒト患者由来のサンプルの経時的な光学出力のグラフである。
- 【図 2 6 C】本発明の実施形態による、基準ビーズおよびヒト患者由来のサンプルの経時的な光学出力のグラフである。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0 1 8 0】
- すべての図面において、類似の参照番号は、類似の構成要素を指す。 40
- 【0 1 8 1】
- 詳細な説明では、本発明の理解の徹底を期して、多数の具体的な細部を説明している。しかしながら、これらが具体的な実施形態であること、また本明細書および特許請求の範囲に記載される本発明の特徴事項を具現化する様々な仕方で本発明が実施され得ることを、当業者であれば理解するはずである。
- 【0 1 8 2】
- K a s d a n らの国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 8 8 9 3 号は、医学的状態の迅速な決定のための装置、システムおよび方法を説明しており、参照することにより本明細書に援用される。
- 【0 1 8 3】 50

本発明のマイクロ流体カートリッジは、図示のような任意の好適なカートリッジ、または限定するものではないが、米国意匠特許第669191(S1)号、米国特許出願公開第20120266986(A1)号、欧州特許出願公開第1846159(A2)号、米国特許出願公開第2012275972号、国際公開第11094577(A)号、米国特許出願公開第2007292941(A)号および欧州特許第1263533(B1)号で説明されたものなどの、本明細書に説明または引用される従来技術のカートリッジのいずれかであってもよい。

【0184】

ここで図1を参照すると、図1は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するための装置100を示す簡易概略図である。

10

【0185】

装置100は、カートリッジ102と、本明細書で処理組成物と呼ぶ、いくつかの化学的/生化学的反応物とを備えるキットである。処理組成物は、少なくとも部分的に、装置に導入されてくる生体試料などの生物学的試料と反応するように適合される。生体試料は、限定するものではないが、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液(CSF)、漿液、腹腔液および滑液などの体液であってよい。追加的または代替的に、生体試料は、毛髪、歯の一部、骨の一部または軟骨片などの固体であってよい。

【0186】

装置100は、試料受容要素118を備え、これは、試料をサンプル組成物チャンバ104に輸送するように適合される。サンプル組成物チャンバは、1つまたは2つ以上の輸送要素105を備え、これは、試料をサンプル組成物チャンバからカートリッジ内の1つまたは2つ以上のその他の場所に輸送するように適合される。図1に示す非限定的な例では、輸送要素105は、処理チャンバ112と流体連通する導管である。これらの導管は、本明細書のその他の図面に登場する場合もあり、一部の場合では、マイクロ流体チャンネルである。マイクロ流体チャンネルは、一部の実施形態では、0.1から2mm²の断面積を有し得る。

20

【0187】

加えて、カートリッジは、いくつかの処理組成物チャンバ106、108、110を備え、これらは、対応するいくつかの処理組成物120、122、124をそれぞれ収容するように適合される。これらのチャンバは、本明細書で「プリスター」とも呼ぶ。これらの処理組成物は、液体、固体またはそれらの組み合わせであってよい。装置100は、一般的に、内部に処理組成物を入れて、キットとして市販されている。一部の場合では、キットは、1回限りの検査用に適合されてもよいし、使い捨てキットであってもよい。その他の場合では、キットは、再利用されてもよい。再利用可能なキットは、さらなる外部からの組成物(図示せず)を受けるとして適合されてもよく、あるいは複数の処理組成物を有して、各検査ごとに一部のみが使用されるのであってもよい。

30

【0188】

装置は、処理組成物がビーズなどの表面に付着したタンパク質を備えるように、構築および構成されてもよい。複数のビーズまたはその他の構造的要素は、以下の方法論のうちの1つまたは2つ以上のいずれかによって、それらの表面にタンパク質が付着した状態にある。

40

- ・表面との静電相互作用または疎水性相互作用を介した吸着、固定化ポリマーへの包括などによる単純な付着。
- ・タンパク質のビーズ表面への共有結合
- ・生物学的認識(例えば、ビオチン/ストレプトアビジン)。
- ・シランの化学作用によって表面が反応基(例えば、エポキシ基、アミノ基、チオール基など)を呈するように第1の層を形成して、第2の層(例えば、固定化するタンパク質またはリンカー分子)を固定化反応基を介して共有結合させるという、2段階を要する。
- ・装置内面上の機能化ポリマーコーティングへの共有結合、または金表面上の自己組織化単分子膜(SAM)の遊離末端への結合。

50

【0189】

反応のタイプには、抗原 - 抗体結合、サンドイッチ（抗体 - 抗原 - 抗体など）物理包括、受容体 - リガンド、酵素 - 基質、タンパク質 - タンパク質、アプタマー、共有結合または生体認識のうちの任意の1つまたは2つ以上が含まれ得る。

【0190】

カートリッジ102は、処理組成物チャンバのそれぞれと流体連通する少なくとも1つの輸送要素107、109、111をさらに備え、各輸送要素はさらに、処理チャンバ112とも流体連通する。

【0191】

処理組成物チャンバおよびサンプル組成物チャンバの内容物を輸送要素を介して処理チャンバに輸送するための様々な方法論が利用されてよく、そのうちのいくつかがマイクロ流体技術で知られている。これらには、空気の吹込み、吸引、真空引き、機械的輸送、ポンピングなどが含まれる。

10

【0192】

カートリッジ102は、処理チャンバ112および評価チャンバ114と流体連通する少なくとも1つの輸送要素113をさらに備える。

【0193】

任意で、評価チャンバ114は、輸送要素115とさらに流体連通し、これは、評価チャンバの内容物を廃棄のためにカートリッジの外へ出すように適合される。あるいは、評価チャンバは、外部への廃棄手段をもたなくてもよい。

20

【0194】

本発明の装置100および方法の一部の代表的なアプリケーションを表1に示す。

【表 1】

本発明の装置および方法の一部の生物学的アプリケーション

アプリケーション	検査の種類	本発明における関連図面	典型的な従来技術の検査所要時間 (TAT) - 参考文献参照	本発明の検査所要時間 (TAT)	参考文献
アプリケーション#1 - CD64による感染症および敗血症検査	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	米国特許第8,116,984号、Davis, BHらの論文(2006年)
1 - 胎児ヘモグロビン検査	血漿タンパク質	図1～図2および図6～図8D	4時間	10分	Dziegielらの論文(2006年)
2 - 血小板減少症	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	Segal, H. C.らの論文(2005年)
3 - 血液学検査のための芽球フラグ分析	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	Guerti, K.らの論文
4 - CD34幹細胞測定検査	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	Sutherlandらの論文(1996年)
5 - CD62血小板活性化検査	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	Graffらの論文(2002年) Divers, S. G.らの論文(2003年)
6 - D-ダイマー試験(ビーズ上のタンパク質)	血漿タンパク質	図1～図2および図6～図8D	4時間	10分	Steinらの論文(2004年) Rylatt, D. B.らの論文(1983年)
7 - CD64絨毛膜羊膜炎検査	表面マーカー	図1～図2および図3～図5D	4時間	10分	Hillierらの論文(1988年)

10

20

30

40

8-CD20細胞定量 (治療モニタリング)	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Rawstronらの論文(2001年) Chesonらの論文(1996年)
9-CD52細胞定量 (治療モニタリング)	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Rawstronらの論文(2001年)
10-循環腫瘍細胞	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Cristofanilliらの論文(2004年)
11-網状血小板検査	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Maticらの論文(1998年) Aultらの論文(1993年) Wangらの論文(2002年)
12-血小板パックのバクテリア検出			4時間	10分	Blajchmanらの論文(2005年) McDonaldらの論文(2005年)
13-抗血小板抗体	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Michelsonの論文(1996年)
14-血液製剤中の残存白血球	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Bodensteinerの論文(2003年)
15-CD4HIVエイズ	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Rodriguezの論文(2005年) Dieyeの論文(2005年)
16-白血病パネル-非常に複雑	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Drexlerらの論文(1986年)

10

20

30

40

17-尿による膀胱癌検診-尿サンプル	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Ramakumarらの論文(1999年) Lotanらの論文(2009年)
18-HLA-DR敗血症および免疫抑制	表面マーカー	図1~図2および図3~図5D	4時間	10分	Hershmanらの論文(2005年) Perryらの論文(2003年)
19-犬およびその他の癌のためのRECAFタンパク質	血漿タンパク質	図1~図2および図6~図8D	4時間	10分	Moroらの論文(2005年)
20-Cytolimm社-子宮頸部検診			4時間	10分	Hilfrichらの論文(2008年)
21-プロカルシトニン(ビーズ上のタンパク質)+可能性試験	血漿タンパク質	図1~図2および図6~図8D	4時間	10分	Assicotらの論文(1993年) Christ-Crainらの論文(2004年)

10

20

【0195】

ここで図2を参照すると、図2は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するための方法の簡易流れ図200である。

【0196】

本方法のステップのそれぞれには、所定の実行時間がかかることもあり、またこれらのステップの間には、インキュベーションステップおよび/または待機ステップがあることもあるが、簡単のために図示していないことを理解されたい。

30

【0197】

サンプル輸送ステップ202では、生体試料などのサンプルを、装置100外部から受容要素118を介してサンプル組成物チャンバ104内に輸送する。一部の実施形態によれば、試料またはサンプルの体積は、200 μ L未満、100 μ L未満、50 μ L未満、25 μ L未満または11 μ L未満である。

【0198】

その後、組成物輸送ステップ204において、処理組成物120を、輸送要素107を介して処理チャンバに輸送する。一部の 경우에는、処理組成物または液体(図示せず)を処理チャンバに配置していてもよい。

40

【0199】

処理組成物およびサンプル/試料タイプの性質に応じて、任意の混合ステップ206において処理チャンバの内容物を混合または攪拌する必要があることもある。これは、チャンバ内に配置された小型の攪拌子(図示せず)を用いることによって行われてもよい。追加的または代替的に、このことは、キットの流体動力学によって達成されてもよい。追加的または代替的に、攪拌子を、装置内のその他のチャンバのうちいずれかに配置してもよい。

【0200】

様々な処理組成物を輸送する順番は、反応順序に対して重要であり得るため、一般的に

50

、予め規定される。ステップ204～206は、例えば、処理組成物チャンバ106で行われた後、処理組成物チャンバ108で行われ、その後、処理組成物チャンバ110で行われてもよい。一部の 경우에는、これらのステップのうちの一つかを同時に行ってもよい。

【0201】

確認ステップ208では、サンプル処理に必要なすべての組成物が処理チャンバに輸送されたかどうかを確認する。残っている組成物があれば、ステップ204～206を続く処理組成物チャンバ（複数可）で行う。処理組成物をこれ以上輸送しなくてよい場合、サンプル/試料を、チャンバ104から処理チャンバ内に輸送する。

【0202】

その後、第2のサンプル輸送ステップ210では、サンプルを、サンプル組成物チャンバから処理チャンバ内に輸送する。

【0203】

一部の 実施形態によれば、ステップ204～208の前に、ステップ210を行ってもよい。

【0204】

必要であれば、処理チャンバの内容物に対する任意の混合ステップ212を行ってもよい。

【0205】

輸送ステップ214では、処理チャンバの内容物を評価チャンバに輸送する。

【0206】

評価チャンバ114は、1つまたは2つ以上の評価ステップ216のために構成および構築される。評価ステップは、下記の任意の組み合わせまたは順列を含み得る。

- a) 放射線をそこに通す。
- b) 放射線をそこに当てる。
- c) 反射および/または屈折した放射線を検出する。
- d) 放出された放射線を検出する。
- e) その1つまたは2つ以上の画像を撮像する。
- f) 撮像した画像に対して画像解析を行う。
- g) 処理試料の電気的特性を測定する。
- h) 太陽エネルギーをそこに当てる。
- i) 太陽エネルギーをそこから検出する。
- j) 上記ステップのうちの一つまたは2つ以上の出力を解析する。

【0207】

一部の 実施形態によれば、参照することにより本明細書に援用される K a s d a nらの国際公開第2011/128893号に説明されるように、カートリッジは、システム内に導入される。

【0208】

次いで、結果出力ステップ218において、評価ステップの結果を出力する。

【0209】

一部の 実施形態によれば、装置は、比色試験紙（図示せず）などの結果を示すための内蔵手段を有していてもよい。追加的または代替的に、結果は、装置100とは別個であり、かつ遠隔にある表示ユニットに表示される。

【0210】

装置100を用いて検査を完了するのに要する時間は、非限定的な例として本明細書に説明したものを含む、いくつかの要因に応じて変わる。一部の 実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約0.5から100分である。その他の 実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約1から20分である。さらにその他の 実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約1から10分である。一部の 実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25

10

20

30

40

50

、30、35、40、50、60、80、または100分である。

【0211】

ここで図3を参照すると、図3は、本発明の実施形態による、CD64細胞表面抗原に関連する生物学的状態を検出するための方法論300を示す簡易概略図である。

【0212】

一部の実施形態によれば、本方法は、図1に示す装置で本明細書に説明するように実行される。試料受容要素118を介してサンプル組成物チャンバ104に、そして処理チャンバ112へと血液サンプルなどの生物学的試料を吸い込む。サンプルの体積は、一般的に、10~200 μ Lの範囲にある。

【0213】

血液サンプルは、一般的に、患者から採取したばかりの全血である。全血は、主に赤血球 (red blood cell) (RBCまたは赤血球 (erythrocyte) とも呼ばれる)、血小板、ならびにリンパ球および好中球を含む白血球 (white blood cell) (白血球 (leukocyte) とも呼ばれる) から構成される。好中球、特に、活性化好中球の数の増加は、通常、特に、細菌感染、環境曝露およびなんらかの癌の結果として、炎症の初期段階 (急性期) にある血流に見られる。

【0214】

抗CD64抗体と抗CD163抗体とを含むカクテル304を処理チャンバに導入する (Davisらの論文 (2006年) を参照)。一般的に、特定の蛍光タグによって抗体タイプ別にタグ付けする。蛍光タグは、一部の 경우에는、抗体がその抗原に結合した時に活性化するように設計される。その他の場合には、常に活性化されている。

【0215】

活性化血中好中球をCD64タグ付き抗体 (マーカーとも呼ばれる) と結合させるために、必要に応じてチャンバの内容物をインキュベートおよび/または混合して、CD64マーカー付き活性化好中球310、および/またはCD64タグ付き抗体およびCD163タグ付き抗体付き単球312を形成する。マーカーなしのリンパ球314、および無影響のRBC316が内容物中に存在する。

【0216】

その後、溶解剤または希釈剤306を処理チャンバ112内に導入する。溶解剤の場合、赤血球を溶解して、溶解した赤血球324を形成するように適合される。加えて、基準/キャリブレーションビーズ308を処理チャンバに加える。これらは、本明細書において後に図5A~図5Dを参照して説明するように、出力をキャリブレーションするために使用される。

【0217】

CD64 (分化抗原群列64) は、単量体であるIgGタイプの抗体に高い親和性で結合するFc受容体として知られる一種の内在性膜糖たんぱく質である。好中球CD64発現量は、現在の臨床において使用されている標準的な診断検査と比較して、改善された感染症/敗血症の診断的検出を提供する。

【0218】

CD163 (分化抗原群列163) は、CD163遺伝子によってコード化されるヒトタンパク質である。単球/マクロファージ系列の細胞をマークすることも示されている。

【0219】

ここで図4を参照すると、図4は、本発明の実施形態による、CD64細胞表面抗原に関連する生物学的状態を検出するための方法を示す簡易流れ図400である。

【0220】

一部の実施形態によれば、本方法は、図1に示す装置で本明細書に説明するように実行される。第1の輸送ステップ402では、試料受容要素118を介してサンプル組成物チャンバ104に、そして処理チャンバ112へと血液サンプルなどの生物学的試料を吸い込む。サンプルの体積は、一般的に、10~200 μ Lの範囲にある。

【0221】

10

20

30

40

50

添加ステップ404では、抗CD64および抗CD163のタグ付き抗体のカクテルを処理チャンバ112に添加して、血液サンプルと共に混合およびインキュベートする。このステップのインキュベーション段階では、抗体が、CD64マーカー付き活性化好中球310、および/またはCD64タグ付き活性化抗体およびCD163タグ付き活性化抗体312付き単球に結合する。

【0222】

溶解剤添加ステップ406では、溶解剤を処理チャンバに添加して、チャンバ内のRBCの少なくとも一部を溶解する。

【0223】

任意の好適な時に、一般的には溶解ステップ406に続く、基準ビーズ添加ステップ408において、基準ビーズを処理チャンバの内容物に添加する。

【0224】

所定の時間の後、解析ステップ410を行って、内容物からの蛍光発光シグネチャを解析する。これは図5A~図5Dを参照して詳述する。一部の例によれば、細胞が測定ゾーン130を通過できるように評価チャンバ114を構築および構成して、そこを通過する各細胞が個々に解析されるようにする。

【0225】

ここで図5Aを参照すると、図5Aは、本発明の実施形態による、図3~図4の方法に関連する非活性化好中球シグネチャ500の蛍光検出検査のグラフである。非活性化タグ付き好中球は、それぞれ、波長 W_1 で強度 I_1 の信号502を放出する。

【0226】

図5Bは、本発明の実施形態による、図3~図4の方法に関連する活性化好中球シグネチャ510の蛍光検出検査のグラフを示している。各活性化タグ付き好中球は、波長 W_1 で強度 I_2 の活性化好中球シグネチャ512を放出する。一般的に、 I_2 は、 I_1 よりも大きい。一部の 경우에는、画像解析、蛍光発光放射線計数、あるいは当技術分野で知られるその他の定性的または定量的方法によって、シグネチャ512および510の差を検出してもよい。この例は、限定することを意味するものではない。

【0227】

図5Cには、本発明の実施形態による、図3~図4の方法に関連する単球シグネチャ520の蛍光検出検査のグラフを見ることができる。単球シグネチャは、第1の波長 W_1 で強度 I_3 の第1の信号522と、第2の波長 W_2 で強度 I_4 の第2の信号524とを有する。

【0228】

図5Dは、本発明の実施形態による、図3~図4の方法に関連する基準ビーズシグネチャ530の蛍光検出検査のグラフを示している。基準ビーズシグネチャは、第1の波長 W_1 で強度 I_1 の第1の信号532（非活性化タグ付き好中球の信号502に類似または等しい）と、第2の波長 W_3 で強度 I_5 の第2の信号534とを有する。

【0229】

この方法論により、活性化好中球の同定および定量がCD64タグのシグネチャ512の強度によって可能になる。単球は、二重信号シグネチャ522、524によって同定され、陽性コントロールの機能を果たす。基準ビーズは、波長 W_3 にある特有の信号534によって同定される。波長 W_1 にある信号532の強度は、好中球の512の強度の比較のためのCD64タグの基準レベルを提供する。

【0230】

マーカーなしのリンパ球330（図3）は、陰性コントロールの機能を果たし、蛍光シグネチャを出さないはずであるが、それらの散乱またはその他の特性により検出されることもある。本検査手順の一部の実施形態のさらなる詳細は、米国特許第8,116,984号およびDavisらの論文（2006年）に説明されている。

【0231】

ここで図6を参照すると、図6は、本発明の実施形態による、血漿タンパク質に関連す

10

20

30

40

50

る生物学的状態を検出するための方法論 600 を示す簡易概略図である。

【0232】

一部の実施形態によれば、本方法は、図1に示す装置で本明細書に説明するように実行される。試料受容要素 118 を介してサンプル組成物チャンバ 104 に、そして処理チャンバ 112 へと血液サンプル 602 などの生物学的試料を吸い込む。サンプルの体積は、一般的に、10 ~ 200 μ L の範囲にある。

【0233】

血液サンプルは、一般的に、患者から採取したばかりの全血である。全血は、主に赤血球 (red blood cell) (RBC または赤血球 (erythrocyte) と呼ばれる)、血小板、ならびにリンパ球および好中球を含む白血球から構成される。血液サンプルは、少なくとも1つのタンパク質標的抗原を含む。タンパク質抗体で被覆したビーズ 604 は、例えば、Bangs Laboratories 社の製品データシート 854 における、カタログ番号 554 のフローサイトメトリー用プロテイン G 抗体結合ビーズに関する手順に従って調整する。

【0234】

ビーズ 604 を処理チャンバ 112 に導入し、血液サンプル 602 もまた導入する。よって、この処理段階では、(血漿)タンパク質標的 612 に結合したいくつかのビーズ、結合したタンパク質標的抗原 610 のないままのビーズ、無影響の白血球 614、無影響の血小板 616、および無影響の RBC 618 が存在する。

【0235】

一般的に、特定の蛍光タグによって抗体タイプ別にタグ付けする。蛍光タグは、一部の 경우에는、抗体がその抗原に結合した時に活性化するように設計される。必要に応じてチャンバの内容物をインキュベートおよび/または混合して、抗原抗体結合を誘導する。

【0236】

その後、蛍光タグ付きの血漿タンパク質抗体組成物 606 をチャンバに添加して混合/インキュベートし、それによって、蛍光マーカー付きの抗体ビーズ上に捕捉された血漿タンパク質 620、ならびに未結合ビーズ 610 と類似または同一の未結合ビーズ 619 を形成する。加えて、614 と類似または同一の無影響の白血球 622、616 と類似または同一の無影響の血小板 624、および 618 と類似または同一の無影響の RBC 626 を形成する。

【0237】

加えて、基準/キャリブレーションビーズ 608 を処理チャンバに加える。これらは、本明細書において後に図 8A ~ 図 8D を参照して説明するように、出力をキャリブレーションするために使用される。ここで、蛍光マーカー付きの抗体ビーズ上に捕捉された血漿タンパク質 628 (620 と類似または同一)、およびその他の成分、すなわち、未結合ビーズ 629 (619 と類似または同一)、無影響の白血球 630 (622 と類似または同一)、無影響の血小板 624 (624 と類似または同一) および基準ビーズ 636 (608 と類似または同一) は、本明細書で後にさらに詳述する図 7 の方法に従って評価する準備が整う。

【0238】

図 7 は、本発明の実施形態による、血漿タンパク質に関連する生物学的状態を検出するための方法 700 の簡易流れ図を示している。

【0239】

一部の実施形態によれば、本方法は、図 1 に示す装置で本明細書に説明するように実行される。第 1 の輸送ステップ 702 では、試料受容要素 118 を介してサンプル組成物チャンバ 104 に、そして処理チャンバ 112 へと血液サンプルなどの生物学的試料を吸い込む。サンプルの体積は、一般的に、10 ~ 200 μ L の範囲にある。

【0240】

添加ステップ 704 では、血漿タンパク質抗体で被覆されたビーズ 604 を処理チャンバ 112 に添加して、血液サンプルと共にインキュベートする。このステップのインキュ

10

20

30

40

50

バージョン段階では、ビーズ上の抗体は、一部またはすべてのタンパク質標的抗原に結合して、抗体ビーズ上の結合血漿タンパク質 612 を形成する。

【0241】

蛍光タグ付きの血漿タンパク質抗体の添加ステップ 708 では、蛍光タグ付きの血漿タンパク質抗体 606 を処理チャンバに添加する。

【0242】

任意の好適な時に、一般的には添加ステップ 706 に続く、基準ビーズ添加ステップ 708 において、基準ビーズを処理チャンバの内容物に添加する。

【0243】

所定の時間の後、解析ステップ 710 を行って、内容物からの蛍光発光シグネチャを解析する。これは図 8A ~ 図 8D を参照して詳述する。一部の例によれば、細胞が測定ゾーン 130 を通過できるように評価チャンバ 114 を構築および構成して、そこを通過する各細胞が個々に解析されるようにする。

10

【0244】

ここで図 8A を参照すると、図 8A は、本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する標的結合シグネチャ 800 なしの血漿タンパク質ビーズの蛍光検出検査のグラフである。標的抗原が結合していない血漿タンパク質標的ビーズ 604 は、それぞれ、波長 W_1 で強度 I_1 の信号 802 を放出する。

【0245】

ここで図 8B を参照すると、図 8B は、本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する未結合タグ付き抗体シグネチャ 810 の蛍光検出検査のグラフである。

20

【0246】

各未結合タグ付き標的抗体 606 は、波長 W_2 で強度 I_2 の未結合タグ付き標的抗体シグネチャ 810 を放出する。

【0247】

図 8C は、本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する標的結合を有する血漿タンパク質標的ビーズのシグネチャ 820 の蛍光検出検査のグラフである。

【0248】

シグネチャ 820 は、第 1 の波長 W_1 で強度 I_3 の第 1 の信号 822 と、第 2 の波長 W_2 で強度 I_4 の第 2 の信号 824 とを有する。一般的に、 I_4 は、 I_2 よりも大きい。一部の 경우에는、画像解析、蛍光発光放射線計数、あるいは当技術分野で知られるその他の定性的または定量的方法によって、シグネチャ 812 および 810 の差を検出してもよい。この例は、限定することを意味するものではない。

30

【0249】

図 8D は、本発明の実施形態による、図 6 ~ 図 7 の方法に関連する基準ビーズシグネチャ 830 の蛍光検出検査のグラフである。

【0250】

基準ビーズシグネチャは、第 1 の波長 W_2 で強度 I_5 の第 1 の信号 832 (波長 W_2 で未結合タグ付き標的抗体シグネチャ 810 を放出する未結合タグ付き標的抗体 606 と類似) と、第 2 の波長 W_3 で強度 I_6 の第 2 の信号 834 とを有する。

40

【0251】

解析ステップ 710 (図 7) をまとめると、細胞は、測定ゾーン 710 を個々に通過し得る。結合標的タンパク質のないビーズ 604 は、 W_1 にある標的ビーズ蛍光信号 802 の存在によって同定される。蛍光の全体のレベルがサンプル中のたんぱく質のレベルを決める。結合した標的タンパク質のあるビーズは、シグネチャ 820、すなわち、図 8C に示すように、 W_1 にあるビーズ蛍光信号 822 (802 と類似または同一) と、 W_2 にあるサンドイッチ蛍光タグ 824 との両方を放出する。

【0252】

基準ビーズ 608 は、 W_3 にある固有の蛍光信号 834 によって同定される。標的結合のある血漿タンパク質標的ビーズのシグネチャ 820 における W_2 のレベル/強度は、基

50

準ピーズの第1の波長 W_2 で強度 I_5 の第1の信号832のレベル/強度と比較されて、サンプル中の標的タンパク質濃度の全体レベルを判定する。

【0253】

実施例

実施例1

アプリケーション番号1-CD64による感染症および敗血症検査

血液サンプルを受けるためにカートリッジ102(図1)を調整する。カートリッジは、いくつかの処理組成物チャンバ106、108、110を備え、これらは、対応するいくつかの処理組成物120、122、124をそれぞれ収容するように適合される。これらの組成物は、米国特許第8,116,984号およびDavis, BHらの論文(2006年)に詳述されており、これらは、参照することにより本明細書に援用される。手短に言えば、試薬Aは、(緩衝食塩水を含む)マウスモノクローナル抗体の混合物、試薬Bは、(塩化アンモニウムを含む)10倍濃縮Trillium社製の溶血剤溶液、試薬Cは、($< 0.1\%$ アジ化ナトリウムおよび 0.01% Tween20を含む)Starfire Redおよびフルオレセインイソチオシアネート(FITC)で標識した $5.2\mu\text{m}$ ポリスチレンビーズの懸濁液を含む。

10

【0254】

サンプル輸送ステップ202(図2)では、 $10\mu\text{L}$ の血液サンプルを装置100の外部から受容要素118を介してサンプル組成物チャンバ104内に輸送し、そして、輸送ステップ214において、処理チャンバ112に輸送する。

20

【0255】

組成物輸送ステップ204において、CD64抗体を含む抗体組成物(試薬A)120を輸送要素107を介して処理チャンバに輸送する。

【0256】

本発明のカートリッジ102を用いれば、これらの2つのステップと混合ステップ206とを組み合わせて、約4分かかる。

【0257】

さらに、溶血剤緩衝液(試薬B)122を、結果として得られる混合組成物に添加して、混合する。本発明のカートリッジ102を用いれば、このステップとすべての組成物を混合すると、約3分かかる。基準ピーズ(試薬C)308を処理チャンバに加える。

30

【0258】

評価チャンバ114は、1つまたは2つ以上の評価ステップ216のために構成および構築される。

【0259】

一部の実施形態によれば、参照することにより本明細書に援用されるKasdanらの国際公開第2011/128893号に説明されるように、カートリッジは、システム内に導入される。このシステムは、白血球に関するCD64およびCD163の指標を計算するために、これにソフトウェアを関連させている。

【0260】

次いで、結果出力ステップ218において、評価ステップの結果を出力する。この例によれば、少量の血液サンプルの導入から敗血症の指示を取得するまでにかかる時間は、15分未満であり、一般的に約10分である(表2の従来技術と本発明の方法論との比較を参照)。

40

【0261】

ユーザの視点から、以下のステップが行われる。

1) ユーザは、血液の液滴をカートリッジ102に加えて、密閉する。(マイクロ流体技術により $10\mu\text{L}$ を量り分ける)

2) プリスターA(106)を押して、 $100\mu\text{L}$ の試薬Aを放出する。カートリッジ取扱ユニット(CHU)によってカートリッジ内の混合を制御した後、4分間のインキュベーションを行う。

50

- 3) プリスターB (108) を押して、 $\sim 250 \mu\text{L}$ の試薬Bを放出する。CHUによってカートリッジ内の混合を制御した後、3～5分間のインキュベーションを行う。
- 4) 磁気攪拌子を作動させて、ビーズ懸濁液 (試薬C) を攪拌する。
- 5) プリスターC (110) を押して、 $100 \mu\text{L}$ の試薬Cを放出する。CHUによってカートリッジ内の混合を制御する。一例によれば、試薬Aは、緩衝食塩水 (PBS + 0.5% BSA) 中で1:5に希釈されたマウスモノクローナル抗体の混合物であり、試薬Bは、(作用濃度の) Trillium社製の溶血剤溶液であり、試薬Cは、PBSおよび0.01% Tween 20中で1:100に希釈されたStarfire RedおよびFITCで標識した $5.2 \mu\text{m}$ ポリスチレンビーズの懸濁液である。
- 6) 光エレクトロニクスのコア部分でサンプルを読み取って、データを収集する。
- 7) データを自動的に解析して、結果を提示する。
- 8) 生物学的危険源としてカートリッジを廃棄する。

10

【0262】

【表2】

CD64およびCD163抗体を用いる敗血症検出方法論に関する従来技術と本発明との比較

Trillium社製のキット (FACS) - (従来技術 米国特許第8,116,984号、 Davis, BHらの論文 (2006年))				LeukoDx社製の装置 - 本発明		
ステップ	内容	体積 (μL)	持続時間 (分)	体積 (μL)	持続時間 (分)	コメント
1	血液と抗体とを混合する	血液 - 50 抗体 - 50	10	血液 - 10 抗体 - 50	4	
2	RBC溶血剤緩衝液を添加する	900		250	3	緩衝液を37°Cに要加熱の場合あり
3	インキュベート、ボルテックス		15		3	
4	基準化ビーズを添加する	5	1未満	2	1未満	
5	読み取り		1		1未満	
	計	1005	26～30分	312	10分	

20

30

40

【0263】

実施例2

アプリケーション番号2 - 胎児ヘモグロビン検査

胎児ヘモグロビン検査は、Dziegieleらの論文 (2006年) に記載されているような組成物を有するカートリッジを用いて行われる。検査は、図1～図2および図6～図8Dに説明されているような方法論を用いて行われる。

【0264】

一部の実施形態によれば、参照することにより本明細書に援用されるKasdanらの国際公開第2011/128893号に説明されるように、カートリッジは、システム内

50

に導入される。このシステムは、LeukoDx社製ソフトウェアを使用して、収集され、かつフローサイトメトリーのリストモードファイルに類似のフォーマットで記憶されたデータを解析する。検査には、サンプルを導入してシステムから結果を受け取るまでに約10～15分かかる。

【0265】

国際公開第2011/128893号のシステムと組み合わせて本発明のカートリッジを用いて、表1に列挙されている例のすべてを実行し得ることを理解されたい。関連する参考文献(表1)で説明されるように、各アプリケーションについて、検査用の組成物を用いて異なるカートリッジを前もって製作しておく。その量および希釈を最適化する。一般的に、全サンプル体積は、10から1000 μ L、100から900 μ L、200から800 μ L、300から700 μ L、400から600 μ L、または420から500 μ Lの範囲にある。

10

【0266】

一部の実施形態によれば、処理組成物チャンバ106、108、110(プリスターとも呼ばれる)の容積は、約1 μ Lから1000 μ Lである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、約10 μ Lから200 μ Lである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、約1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、または500 μ Lである。

【0267】

一部の実施形態によれば、処理組成物120、122、124の体積は、最大約500 μ Lである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、最大約200 μ Lである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、最大約500、450、400、350、300、250、200、180、160、140、120、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、または1 μ Lである。

20

【0268】

一部の実施形態によれば、反応物の体積は、少なくとも約1 μ Lである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、約10 μ Lからである。その他の実施形態によれば、試料の体積は、少なくとも約1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、または500 μ Lである。

30

【0269】

並列マイクロチャンネルで多重検査を実行し得るように、カートリッジ102を構築および構成してもよい。

【0270】

現在の設計の一実施形態は、3つのプリスターに好適であり、3つの異なる処理に相当している。これらの処理は、例えば、a) 蛍光抗体(または抗体断片、Fab)による直接染色、b) RBCの溶解およびc) 内部標準の添加であり得る。

【0271】

その他の実施形態は、強い信号強度が得られる、一次抗体および二次抗体による二段階染色と、特定の細胞、タンパク質、抗体、自己抗体およびその他の生物学的分子を選択または検出するためのビーズ(例えば、磁気ビーズ、金属ビーズ、ポリマービーズ、および抗原結合ビーズ)の添加と、組織サンプル分解細胞透過処理(細胞内タンパク質の検出を可能にする)と、DNA染色(細胞計数を可能にする)と、RNA染色(シアゾールオレンジを用いて、網状赤血球計数を可能にする。これは、網状赤血球はRNAを多く含む点で通常の赤血球と区別できるためである)と、アダマー(タンパク質およびペプチドを含む選択された標的に高い親和性で結合し得る一本鎖DNAまたはRNA分子)による蛍光染色および/またはタグ付けと、共役酵素反応のための物質の添加(別個のプリスターに格納され、試薬、例えば、反応化学発光反応のためのHRP抱合抗体の添加時に混合される)と、洗浄用緩衝液の添加(洗浄ステップにはカートリッジのさらなる設計が必要で

40

50

あることに留意されたい)とを開示している。

【0272】

加えて、本発明は、限定するものではないが、捕捉効率を高めるために、溶液を床上で前後に通すことにより固定化選択ビーズを利用し得る、細胞サイズのフィルタ、分子サイズのフィルタ、およびリガンド結合フィルタ(洗浄ステップおよび/または集団選択を可能にする)などの、カートリッジ自体に対する処理を含む。

【0273】

サンプルはまた、生物学的組織を含み、このことは、組織サンプルを機械的に分解するさらなるステップを必要とする。例えば、皮膚生検の場合:サンプルを専用ポートに加える。ポートを密閉して、プリスターが緩衝液を加える。数回の押し引きサイクルによって、またはメッシュを通して押すことによって、専用のペローズがこの混合物を押して組織を分解する。

【0274】

本発明のカートリッジはまた、食品/環境安全評価、すなわち、細菌検出のための(アレルギー検出を含むこともある)食品/飲料サンプル、および環境サンプル中の生存可能なバクテリアの測定のために使用されてもよい。

【0275】

一部の実施形態によれば、読み取り部は、光エレクトロニクスのコア部分を備えて、蛍光信号の同定および検出を可能にし得る。

【0276】

焦点合わせに使用されるコア部分にあるCCDはまた、化学発光信号を読み取るために使用され得る。ユーザへの表示はまた、基準範囲に対して結果がどこに該当するかを示し得る。

【0277】

本明細書の表に見られるように、本発明のシステム、装置、カートリッジおよび方法に対する数多くのアプリケーションが存在するため、本明細書に説明した例は、限定するものとみなされるべきではない。

【0278】

ここで図9を参照すると、図9は、本発明の実施形態による、化学物質または生化学物質を検出するためのマイクロ流体装置900を示す簡易概略図である。

【0279】

装置900は、カートリッジ902と、本明細書で処理組成物と呼ぶ、いくつかの化学的/生化学的反応物とを備えるキットである。処理組成物は、少なくとも部分的に、装置に導入されてくる化学的または生物学的試料970と反応するように適合される。生体試料は、限定するものではないが、血液、血清、血漿、尿、唾液、髄液(CSF)、漿液、腹腔液および滑液などの体液であってよい。追加的または代替的に、生体試料は、毛髪、歯の一部、骨の一部または軟骨片などの固体であってよい。

【0280】

化学的試料は、例えば、液体サンプル、固体サンプル、懸濁液、コロイド、組成物、イオン溶液または当技術分野で知られる任意のその他の好適なサンプルから選択されてもよい。

【0281】

装置900は、試料受容要素918を備え、これは、試料をサンプル組成物チャンバ904に輸送するように適合される。サンプル組成物チャンバは、1つまたは2つ以上の輸送要素905を備え、これは、試料をサンプル組成物チャンバからカートリッジ内の1つまたは2つ以上のその他の場所に輸送するように適合される。図9に示す非限定的な例では、輸送要素905は、処理チャンバ912とその第1の端部913で流体連通する導管である。

【0282】

加えて、カートリッジは、いくつかの処理組成物チャンバ906、908、919を備

10

20

30

40

50

え、これらは、対応するいくつかの処理組成物 920、922、924 をそれぞれ収容するように適合される。これらの処理組成物は、液体、固体またはそれらの組み合わせであってよい。装置 900 は、一般的に、内部に処理組成物を入れて、キットとして市販されている。一部の場合では、キットは、1 回限りの検査用に適合されてもよいし、使い捨てキットであってもよい。その他の場合では、キットは、再利用されてもよい。再利用可能なキットは、さらなる外部からの組成物（図示せず）を受けるとして適合されてもよく、あるいは複数の処理組成物を有して、各検査ごとに一部のみが使用されるのであってよい。

【0283】

カートリッジ 902 は、空気 950 および / またはその他のガスを収容するように適合されるガス保持区画 901 をさらに備える。一部の場合では、ガスは、窒素などの不活性ガスであってもよい。

10

【0284】

各処理組成物チャンバ 906、908 および 919 は、処理チャンバ 912 と流体連通する少なくとも 1 つの個別の導管 907、909、910 を有する。

【0285】

一実施形態によれば、導管 907、909 および 910 は、処理チャンバに並列に固定等間隔で配置される。

【0286】

別の実施形態によれば、導管 907、909 および 910 は、処理チャンバに並列に固定不等間隔で配置される。

20

【0287】

処理組成物チャンバおよびサンプル組成物チャンバの内容物を輸送要素を介して処理チャンバに輸送するための様々な方法論が利用されてよく、そのうちのいくつかはマイクロ流体技術で知られている。これらには、空気の吹込み、吸引、真空引き、機械的輸送、ポンピングなどが含まれる。

【0288】

カートリッジ 902 は、処理チャンバ 912 および評価チャンバ 914 と流体連通する少なくとも 1 つの輸送要素 913 をさらに備える。

【0289】

任意で、評価チャンバ 914 は、輸送要素 915 とさらに流体連通し、これは、評価チャンバの内容物を廃棄のためにカートリッジの外へ出すように適合される。あるいは、評価チャンバは、外部への廃棄手段をもたなくてもよい。

30

【0290】

一部の例によれば、評価チャンバ 914 は、処理サンプルの一部またはすべてが測定ゾーン 930 を通過できるように構築および構成する。

【0291】

一部の実施形態によれば、流体輸送要素 915 は、少なくとも 1 つのポンプまたはペローズ 940 と流体連通されている。

【0292】

一般的にポンプ 940 を作動することによって、少量のガスを処理チャンバ内に導入するように、装置 900 を構築および構成する。その後、少量のサンプル 966 を処理チャンバ内に導入する。空気と、追加の少量のサンプル 964、962、960 とを交互に導入することを何回か行ってもよい。

40

【0293】

一部の実施形態によれば、1 つの少量のサンプルのみが特定の処理組成物を受けるとして、処理チャンバを構築および構成する。例えば、図示のように、組成物 924 を少量のサンプル 966 内に導入し、組成物 922 を少量のサンプル 964 内に導入し、組成物 920 を少量のサンプル 962 内に導入する。少量のサンプル 960 は、未処理のままであり、コントロールの機能を果たしてもよい。

50

【0294】

一部のさらなる実施形態によれば、少量のサンプルのすべてが特定の処理組成物を順次受けるように、処理チャンバを構築および構成する。例えば、少量のサンプル966は、第1の端部913で処理チャンバに入り、導管907と流体連通する場所までポンプ940で引かれて、少量の処理組成物920を受ける。次いで、導管909と流体連通する場所までこれを移動させて、そこに組成物922を導入する。その後、サンプル966を導管910と流体連通する別の場所に移動して、組成物924を少量のサンプル966内に導入する。その後、導管913を介して評価チャンバにある測定ゾーン930に少量のサンプル966を運ぶ。

【0295】

いくつかの異なる検出機構が達成され得るように、測定ゾーンを構築および構成する。一部の非限定的な検出機構の例には、次が含まれる。

- ・画像の撮像
- ・画像解析
- ・光学的検出
- ・動態研究検出
- ・音の検出
- ・体積検出
- ・ガス検出
- ・クロマトグラフィー

【0296】

光学的検出は、人間の視覚による検出、人間による顕微鏡検査、または自動機械光学的検出であり得る。光学的検出は、少なくとも1つの光出力信号を検出することを含んでもよい。出力信号は、透過信号、吸収信号、反射信号、屈折信号またはこれらの組み合わせから選択してもよい。

【0297】

光学的検出では、カートリッジの外部にある光学要素およびシステムを使用してもよい。これらには、例えば、光学顕微鏡、画像解析器、電子顕微鏡または当技術分野で知られる任意のその他のシステムが含まれ得る。

【0298】

評価を行った後、少量のサンプルは、チャンバ内に保持してもよいし、あるいは導管915を介して廃棄してもよい。

【0299】

ここで図10を参照すると、図10は、本発明の実施形態による、化学物質または生化学物質を検出するための方法の簡易流れ図1000である。

【0300】

本方法のステップのそれぞれには、所定の実行時間がかかることもあり、またこれらのステップの間には、インキュベーションステップおよび/または待機ステップがあることもあるが、簡単のために図示していないことを理解されたい。

【0301】

サンプル輸送ステップ1002では、化学試料970などのサンプルを、装置900外部から受容要素918を介してサンプル組成物チャンバ904内に輸送する。一部の実施形態によれば、試料またはサンプルの体積は、200 μ L未満、100 μ L未満、50 μ L未満、25 μ L未満または11 μ L未満である。

【0302】

ポンプ起動ステップでは、ポンプ940を所定の時間起動する。

【0303】

サンプル導入ステップ906では、第1の少量のサンプル966を処理チャンバ内に導入する。サンプル966の体積は、例えば、50~100 μ L、25~50 μ L、10~25 μ L、または0~10 μ Lの範囲であってもよい。

10

20

30

40

50

【0304】

装置は、ハードウェア要素およびソフトウェア要素（図示せず）を備えてもよく、これらは、当技術分野で知られるように、ポンプ940を予めプログラミングできるようにする。例えば、ポンプは、一定の予め規定した時間間隔でオンとオフとに切り替えて、少量のサンプル960など、少量のサンプル970のみが任意の時間に処理チャンバ内に導入され得るようにしてもよい。ポンプは、空気380をチャンバ内に少量のサンプル950として導入するようにさらに作動させて、異なる少量のサンプル960、962、964および966の間が混ざらず、かつ分離するようにしてもよい。

【0305】

空気導入ステップ1008では、少量の空気950を容器901から空気ライン903を介して処理チャンバ内に輸送する。サンプル950の体積は、例えば、50～100 μ L、25～50 μ L、10～25 μ L、または0～10 μ Lの範囲であってもよい。当技術分野、すなわち、1964年および1966年のSkiggsの論文で知られるように、空気は、処理されたアリコートを分離し、チャンネルを浄化して、持ちこし汚染を防ぐ。

10

【0306】

ステップ1006、1008は、何回か繰り返してもよい。これらのステップを繰り返すかどうかを決定するために、ステップ1010が存在してもよい。

【0307】

処理組成物輸送ステップ1012では、処理チャンバの特定の領域に輸送要素/ライン907、909、910を介して、1つまたは2つ以上の処理組成物を輸送する。各少量のサンプル内に導入する処理組成物の数は、行う検査/試験の性質に依存する。本明細書で上に言及したように、各少量のサンプルは、1つの特定の組成物で処理されるのであってもよいし、あるいは組成物の組み合わせたで順次処理されるのであってもよい。さらに、各処理組成物920、922、924は、それぞれ、いくつかの異なる試薬、マーカー、補因子、触媒、酵素およびこれらの組み合わせを備えてもよい。

20

【0308】

一部の場合では、少なくとも1つのその他の処理組成物または液体（図示せず）を処理チャンバに配置していてもよい。

【0309】

処理組成物およびサンプル/試料タイプの性質に応じて、任意の混合ステップ413（図示せず）において処理チャンバの内容物を混合または攪拌する必要があることもある。

30

【0310】

一部の場合では、これらのステップ1006、1008、1010、1012のうちのいくつかを同時に行ってもよい。

【0311】

第1の輸送ステップ1014では、組成物924で処理後の第1の少量のサンプル966を評価チャンバに輸送する。

【0312】

評価チャンバ914は、1つまたは2つ以上の評価ステップ1016のために構成および構築される。評価ステップは、下記の任意の組み合わせまたは順列を含み得る。

40

- ・放射線をそこに通す。
- ・放射線をそこに当てる。
- ・反射および/または屈折した放射線を検出する。
- ・放出された放射線を検出する。
- ・その1つまたは2つ以上の画像を撮像する。
- ・撮像した画像に対して画像解析を行う。
- ・処理試料の電気的特性を測定する。
- ・太陽エネルギーをそこに当てる。
- ・太陽エネルギーをそこから検出する。
- ・上記ステップのうちの任意の1つまたは2つ以上の出力を解析する。

50

【0313】

一部の実施形態によれば、参照することにより本明細書に援用される K a s d a n らの国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 8 8 9 3 号に説明されるように、カートリッジは、システム内に導入される。

【0314】

ステップ 1 0 1 4、1 0 1 6 は、何回か繰り返してもよい。これらのステップを繰り返すかどうかを決定するために、ステップ 1 0 1 8 が存在してもよい。例えば、評価ステップ 1 0 1 6 は、各少量のサンプル 9 6 6、9 6 4、9 6 2 および 9 6 0 に対して順次行われてもよい。追加的または代替的に、評価ステップを同じサンプルについて何回か行って、動的データなどを判定してもよい。

10

【0315】

追加的または代替的に、評価ステップは、測定ゾーン内の 1 つの場所で行われてもよいし、あるいは測定ゾーン内の順番に並ぶいくつかの場所で行われてもよい。

【0316】

次いで、結果出力ステップ 1 0 2 0 において、評価ステップの結果を出力する。

【0317】

一部の実施形態によれば、装置は、比色試験紙（図示せず）などの結果を示すための内蔵手段を有していてもよい。追加的または代替的に、結果は、装置 9 0 0 とは別個であり、かつ遠隔にある表示ユニットに表示される。

【0318】

装置 1 0 0 または装置 9 0 0 を用いて検査を完了するのに要する時間は、非限定的な例として本明細書に説明したものを含む、いくつかの要因に応じて変わる。一部の実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約 0 . 5 から 1 0 0 分である。その他の実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約 1 から 2 0 分である。さらにその他の実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約 1 から 1 0 分である。一部の実施形態では、検査を完了するのに要する時間は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、50、60、80、または 1 0 0 分である。

20

【0319】

ここで図 1 1 を参照すると、図 1 1 は、本発明の実施形態による、血清サンプル中のグルコース、タンパク質およびアルブミンを検出および定量化するための方法論 1 1 0 0 を示す簡易概略図である。これらの検査は例示のためであり、限定するものとしてみなされるべきではない。これらの検査の詳細は、1 9 7 4 年の S c h w a r t z らの論文に見られる。

30

【0320】

一部の実施形態によれば、本方法は、図 9 に示す装置 9 0 0 で本明細書に説明するように実行される。試料受容要素 9 1 8 を介してサンプル組成物チャンバ 9 0 4 に、そして処理チャンバ 9 1 2 へと血清サンプルなどの試料を吸い込む。サンプルの体積は、一般的に、1 0 ~ 2 0 0 μ L の範囲にある。

【0321】

血清サンプルは、一般的に、患者から採取したばかりの全血サンプルから調整される。また、空気 9 0 1 を処理チャンバ内に導入する。

40

【0322】

図 9 に見られるように、第 1 の少量のサンプル（血清 9 6 6）は、処理チャンバの第 2 の端部 9 1 7 の近くに見えている。時刻ゼロ（T 0）では、処理組成物をサンプル 9 6 6 と混合していない。

【0323】

時刻ゼロ（T 0）後の時刻 T 1 で、第 1 の組成物（グルコース発色試薬 G C P R 1 1 2 4）を（おそらく）グルコースがその中にあるサンプル 1 1 6 6 中で反応させて、G C P R と反応したグルコース 1 1 6 6 を形成する。あらゆるタンパク質 1 1 6 4、アルブミン 1 1 6 2 およびその他の分析物 1 1 6 0 は、未処理、したがって無影響のままに留まる。

50

【0324】

時刻 T 2 など、T 1 よりも後の時刻で、タンパク質発色試薬 P C P R 1 1 2 2 を（おそらく）タンパク質がその中にある別のサンプル 1 1 6 4 と反応させて、P C P R と反応したタンパク質 1 1 0 4 を形成する。あらゆるグルコース 1 1 0 2、アルブミン 1 1 0 6 およびその他の分析物 1 1 0 8 は、未処理、したがって無影響のままに留まる。

【0325】

時刻 T 3 など、T 2 よりも後の時刻で、アルブミン発色試薬 A C P R 1 1 2 0 を（おそらく）アルブミンがその中にある別のサンプル 1 1 6 2 と反応させて、A C P R と反応したアルブミン 1 1 1 6 を形成する。あらゆるグルコース 1 1 1 2、タンパク質 1 1 1 4 およびその他の分析物 1 1 1 8 は、未処理、したがって無影響のままに留まる。

10

【0326】

次いで、サンプル 1 1 6 6 における G C P R と反応したグルコース 1 1 6 6、サンプル 1 1 6 4 における P C P R と反応したタンパク質 1 1 0 4、およびサンプル 1 1 6 2 における A C P R と反応したアルブミン 1 1 1 6 の検出は、1974年の S c h w a r t z らの論文で説明された比色法を用いて、例えば、評価チャンバ 9 1 4 の検出ゾーン 9 3 0 で検出される。K a s d a n らの国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 8 8 9 3 号に説明されたシステムを用いて、検出を行なってもよい。

【0327】

本発明の装置 1 0 0 および方法の一部の代表的な化学的アプリケーションを表 3 に示す。

20

【表 3】

本発明の装置および方法の化学的アプリケーション

アプリケーション	検査の種類	関連図面	参考文献
アルブミン、総タンパク量、塩化物、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、グルコース、ならびに尿素窒素などの血液化学パラメータ	血液化学	1～5	Skeggらの論文(1964年)
グルコース、尿素窒素、クレアチニン、二酸化炭素含量、総ビリルビン、カルシウム、リン、コレステロール、鉄、尿酸、塩化物、ナトリウム、カリウム、総タンパク量、アルブミン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、ならびにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼなどの血液化学パラメータ	血液化学	1～5	Schwartzらの論文(1974年)
グルコース、尿素窒素、クレアチニン、二酸化炭素含量、総ビリルビン、カルシウム、リン、コレステロール、鉄、尿酸、塩化物、ナトリウム、カリウム、総タンパク量、アルブミン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、ならびにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼなどの血液化学パラメータ	血液化学	1～5	Westgardらの論文(1976年)
pH、タンパク質、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球、比重	尿検査	1～5	Freeらの論文(1972年)

10

20

30

【0328】

ここで図12Aを参照すると、図12Aは、本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための読み取りアセンブリ1200およびカートリッジ1210の簡易三次元正面図1201である。

【0329】

読み取りアセンブリ1200とカートリッジ1210とを図12Aに示す。カートリッジは、図示のように、読み取りアセンブリに挿入される。カートリッジを読み取りアセンブリに挿入すると、すべての検査の解析前処理および解析が自動的に実行される。解析の結果は、ユーザインターフェースタッチスクリーン1215上に表示され、これはまた、読み取り器の操作を制御するために使用される。

40

【0330】

図12Bは、本発明の実施形態による生物学的状態を検出するための読み取りアセンブリ1200の簡易三次元内部正面図1203を示している。

【0331】

読み取りアセンブリの内部部品を図12Bに示す。左側面図1220が見られ、ITX規格のコンピュータ1222、Galil社製モータコントローラ1224、エレクトロ

50

ニクス用電源 1 2 2 6、カートリッジ取扱ユニット (CHU) 1 2 8 に挿入されたカートリッジ 1 1 0、および前方散乱検出器 1 2 3 0 を示している。右側面図 1 2 4 0 もまた見られ、読み取り光学系 1 2 4 2、データ収集ボード 1 2 4 4 および汎用エレクトロニクスプリント回路基板 1 2 4 6 を示している。

【 0 3 3 2 】

図 1 3 A は、本発明の実施形態によるカートリッジアセンブリ 1 3 0 0 の外側側面図であり、図 1 3 B は、本発明の実施形態によるカートリッジアセンブリ 1 3 0 0 の内側側面図 1 3 5 0 を示している。

【 0 3 3 3 】

図 1 4 A ~ 図 1 4 O は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するための装置 1 0 0 (図 1) の操作に関する、カートリッジアセンブリ 1 4 0 0 におけるプロセスイベントのシーケンスを示している。

10

【 0 3 3 4 】

図 1 4 A では、血液サンプル 1 4 0 1 が試料受容要素 1 4 1 8 に入って、チャンバ 1 4 0 4 を満たす。

【 0 3 3 5 】

図 1 4 B では、処理組成物 1 2 0 (図 1) を含むプリスター 1 4 2 0 が押されて、抗体カクテルが 1 0 マイクロリットル (μL) の血液サンプルと混合される。

【 0 3 3 6 】

図 1 4 C では、混合ペローズ 1 4 1 5 が押されて、このことにより、抗体カクテルと 1 0 マイクロリットルの血液サンプルとが第 1 の混合チャンバ 1 4 1 2 において混合されて、第 1 の混合物 1 4 0 3 を形成する。

20

【 0 3 3 7 】

図 1 4 D では、ペローズが解放されて、混合物 1 4 0 3 が蛇行チャネル 1 4 1 3 に沿って、そして第 2 の混合チャンバ 1 4 1 1 まで吸い上げられる。ペローズを解放すると、第 1 の混合物は、第 2 の混合チャンバから、蛇行チャネルに沿って逆行して、第 1 の混合チャンバに戻る。ペローズを押すたびに、混合物は第 2 のチャンバに向けて移動し、またペローズを解放するたびに、混合物は全てまたは部分的に第 1 のチャンバに戻る。この混合は、複数回行われてもよい。

【 0 3 3 8 】

図 1 4 E ~ 図 1 4 G では、第 2 の組成物プリスター 1 4 2 2 が押されて、溶解組成物などの第 2 の組成物 1 2 2 (図 1) を放出し、それによって、第 2 の混合物 1 4 0 5 を形成する。第 2 の混合物は、ペローズ 1 4 1 5 を押すことによって混合され、第 2 の混合物は、第 2 の混合チャンバから、蛇行チャネル 1 4 1 3 に沿って逆行して、第 1 の混合チャンバに戻る。ペローズを押すたびに、混合物は第 2 のチャンバ 1 4 1 1 に向けて移動し、またペローズを解放するたびに、混合物は全てまたは部分的に第 1 のチャンバ 1 4 1 2 に戻る。この混合は、複数回行われてもよい。

30

【 0 3 3 9 】

図 1 4 H ~ 図 1 4 J では、対照用基準などの第 3 の組成物 1 2 4 (図 1) を含む第 3 のプリスター 1 4 2 4 が第 2 の混合チャンバ内へと解放され、それによって、第 3 の組成物 1 4 0 7 を形成する。第 3 の混合物は、ペローズ 1 4 1 5 を押すことによって混合され、第 3 の混合物は、第 2 の混合チャンバから、蛇行チャネル 1 4 1 3 に沿って逆行して、第 1 の混合チャンバに戻る。ペローズを押すたびに、混合物は第 2 のチャンバ 1 4 1 1 に向けて移動し、またペローズを解放するたびに、混合物は全てまたは部分的に第 1 のチャンバ 1 4 1 2 に戻る。この混合は、複数回行われてもよい。

40

【 0 3 4 0 】

図 1 4 J ~ 図 1 4 M では、測定ペローズ 1 4 1 7 が押され、このことにより、第 3 の組成物の一部を測定キュベット 1 4 3 0 に向けて押し出す。

【 0 3 4 1 】

図 1 4 N ~ 図 1 4 O では、第 3 の組成物由来の粒子 1 4 6 0 が、キュベット 1 4 3 0 か

50

らチャンネル 1452 に沿って測定領域 1450 まで流れる。細胞は、測定領域を通過して、1つまたは2つ以上のレーザ 1462、1463 によって励起される。少なくとも1つの励起レーザビーム 1464 が細胞 1460 に当たって、放出ビーム 1466 が検出器 1470 によって検出される。一例では、これは、細胞発光蛍光であり、検出器 1470 は、分光計である。

【0342】

図 15 は、本発明の実施形態による、マイクロ流分光計測定の概略図である。

【0343】

個々の細胞 1505 は、マイクロ流体チャンネル（図示せず）の検出領域 1510 を通って流れる。加えて、複数波長の蛍光タグを結合させた抗体で標識されたタグ付き細胞 1520 が、検出領域を通って流れる。ダイオードレーザ 1530 は、光線/ビーム 1510 を細胞およびタグ付き細胞に当てる。細胞およびタグ付き細胞は、異なる発光スペクトルを放出する（図示せず）。光学回折格子 1540 は、発光スペクトルを回折格子 1540 を介してその構成波長 1550 へと分光する。

10

【0344】

光電子増倍管（PMT）アレイ 1560 またはアバランシェダイオードアレイは、8つのスペクトル領域に対応する8つの異なる空間的位置で蛍光を検出する。

【0345】

図 16 は、読み取り光学系アセンブリの主要なモジュール部品を示している。光学アセンブリの全体側面図 1620 と、上面図 1622 とを示す。レーザユニット 1603 は、そのヒートシンクアセンブリ内にレーザとビームエキスパンダとを含む。励起および発光集光光学系 1604。光電子増倍管（PMT）アセンブリ 1602。

20

【0346】

1605 ~ 1611 は、さらに詳細が必要である。

【0347】

図 17 は、光電子増倍管（PMT）アセンブリの細部を示している。PMTアセンブリの側面図および端面図を、それぞれ、側面図 1770 および端面図 1772 として示す。PMTアセンブリの主要な要素は、PMTボックス 1751 と、PMT回折格子アセンブリ 1752 と、PMTブリッジアセンブリ 1755 と、PMTカバー 1758 と、PMTユニット 1759 と、PMTレンズアセンブリ 1760 と、PMTピンホールナット 1761 と、ピンホール 1762 と、ピンホールフード 1763 と、調整バー 1765 とを含む。

30

【0348】

図 18A は、本発明の実施形態による、読み取り光学系アセンブリ 1810、カートリッジ取扱ユニット 1812 及び前方散乱検出ユニット 1814 を示している。

【0349】

図 18B は、本発明の実施形態による完全な読み取り光学系アセンブリ 1842 の右側側面図を示している。

【0350】

図 18C は、本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリの左側側面図を示している。

40

【0351】

図 18D は、本発明の実施形態による前方散乱検出アセンブリ 1830 である。このアセンブリは、自動焦点プロセス中に照らす測定チャンネル（図 1 の測定ゾーン 130）を LED 1852 と、小角散乱を遮る絞り 1858 と、検出フォトダイオード（図 15 の（PMT）アレイ 1560 など）のために所望の前方散乱を集光するレンズ 1856 とを含む。

【0352】

図 18E は、本発明の実施形態による前方散乱検出アセンブリ 1830 の側面図である。この図に示されているのは、照明レンズ 1850、集光レンズ 1856、1857、お

50

よび 1858、ならびに検出フォトダイオード 1860 である。

【0353】

図 19A は、本発明の実施形態による読み取りアセンブリ 1930 の破断図を示している。読み取りアセンブリのこの破断図は、その構成要素をその正面かつ左側から示している。これらの構成要素は、ITX 規格のボード 1922 と、カートリッジ取扱ユニット 1928 と、前方散乱検出アセンブリ 1930 とを含む。

【0354】

図 19B は、本発明の実施形態による読み取りアセンブリ 1905 の分解右側側面図を示している。この図における 3 つの主要な構成要素は、読み取り光学系アセンブリ 1942、カートリッジ取扱ユニット 1928、および前方散乱検出アセンブリ 1930 である。

10

【0355】

図 19C は、本発明の実施形態による読み取りアセンブリの左側側面分解図を示している。この図に示されているのは、ITX 規格のコンピュータボード 1922、カートリッジ取扱ユニット 1928、前方散乱検出アセンブリ 1930、および読み取り光学系アセンブリ 1942 のその他の側面である。

【0356】

図 19D は、本発明の実施形態によるカートリッジ取扱ユニット (CHU) 1928 の背面図を示している。この図では、挿入されたカートリッジ 1910 のハンドル 1901 が見られる。センサ 1912 は、モータ 1910 の位置を検出するようにその中に構成され、またプリスター 106、108、110 (図 1) または 1420、1422、1424 (図 14A ~ 図 14L) を押し潰すように適合されるアクチュエータ 1914、ならびにペローズ (図 9 の 940、図 14A ~ 図 14L の 1415、1417) を操作するアクチュエータ 1916 が、モータの軸上に見られる。カートリッジにある測定チャネルを観察するために、顕微鏡の対物レンズ 2138 (図 21A) のための開口部 1918 が設けられている。

20

【0357】

図 19E は、本発明の実施形態によるカートリッジ取扱ユニット (CHU) の正面図を示している。この図は、カートリッジ取扱ユニット (CHU) 1928 正面図を示している。この図では、カートリッジ 1910 の上部にあるハンドルが見られる。マイクロ流体経路を見るためのポート 1920 が設けられている。カートリッジ内で正しく操作が起きているのを確認するために、このポートをカメラ 1930 で観察する。前方散乱がカートリッジ取扱ユニットを出て、前方散乱検出アセンブリ 1930 によって観察されるべく、別の開口部 1940 が設けられている。

30

【0358】

図 19F は、本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリ 1999 の分解図を示している。

【0359】

図 20 は、本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な判定のための使い捨てカートリッジ 2050 の簡略図である。

40

【0360】

使い捨てカートリッジ 2050 は、限定するものではないが、血液、尿、血清または血漿などの体液を受けるように適合される。使い捨てカートリッジは、いくつかの異なるセクション 2052、2054、2056 および 2058 を有するように構築および構成される。セクション 2052 は、体液吸引セクションであり、これは、患者 (または患者) から体液を直接または間接的に受けるように適合され、またこのセクションは、体液のリザーバの機能を果たす。

【0361】

使い捨てカートリッジ 2050 は、限定するものではないが、空気圧、液体圧、機械的手段およびこれらの組み合わせなどの流体輸送手段をセクション間に備える。体液吸引セ

50

クション 2052 は、既定量の体液（体液サンプル 2051）を解析前サンプル処理セクション 2054 に輸送するように適合される。

【0362】

解析前サンプル処理セクション 2054 では、限定するものではないが、以下のような少なくとも 1 つの準備ステップが体液に対して行われる。

- a) 少なくとも 1 つの抗体とのインキュベーション。
- b) 少なくとも 1 つの抗原とのインキュベーション。
- c) 体液中の少なくとも 1 つの細胞タイプの染色。
- d) 体液中の少なくとも 1 つの細胞タイプの酵素による溶解。
- e) 体液中の少なくとも 1 つの細胞タイプの浸透圧溶解。
- f) 体液の少なくとも一部の加熱または冷却。
- g) 体液への基準物質の添加。
- h) 体液の少なくとも 1 つの要素との化学反応。

10

【0363】

次いで、体液の前処理済みサンプルは、解析前サンプル処理セクション 2054 からサンプル励起 / 相互作用ゾーンまたはセクション 2056 に輸送される。この前処理済みサンプルは、サンプル励起 / 相互作用セクション 2056 に連続的に、または一括方式で輸送されてもよい。

【0364】

図 21A は、本発明の実施形態による読み取り光学系アセンブリ 2100 の光学構成の簡易概略図である。

20

【0365】

レーザ 2140 またはその他の適切な光源は、光ビーム 2142 を提供し、光ビーム 2142 は、ダイクロイックフィルタ 2143 と、ビームスプリッタ 2144 と、焦点レンズ 2145 と、ピンホール 2146 と、シリコン読み取りユニット 2147 とを含む、複数の光学要素に向けられ得るが、これは、対物レンズ 2138 を通してサンプル 2150 に向けられて、光学ユニットに戻るビーム 2142 からの信号を記録するためである。さらなる光学要素として、光学減衰器 2148 と、ハイパスフィルタ 2149 と、焦点レンズ 2151 と、スリット 2152 と、凹面格子 2153 と、PMT アレイ 2154 とを含んでもよい。

30

【0366】

本発明の実施形態を表す、この要素構成により、励起光を生成し、サンプル上に励起光を集束させ、励起光とサンプルの蛍光体との相互作用の結果得られる反射および放出された光信号を集光し、レーザ 2140 からの光の照射に応じたサンプルの蛍光を判定するために前記戻り光を記録することが可能になる。

【0367】

図 21A を参照すると、レーザ照明 2142 は、ダイクロイックフィルタ 2143 によって反射され、対物レンズ 2138 を通って、流れる粒子 2158 を含むチャンネルに集束される。この照明が、細胞に結合したタンパク質マーカーに取り付けられた蛍光体を励起する。結果として得られる蛍光照明は、対物レンズ 2138 によって集光されて、この発光の波長が長いためにダイクロイックフィルタ 2143 を通過して、ビームスプリッタ 2144 によって反射され、ハイパスフィルタ 2149 を通る。ハイパスフィルタは、あらゆる反射レーザ照明を遮断する。焦点レンズ 2151 は、多波長発光照明をスリット 2152 上に集束する。凹面格子 2153 は、スリットを複数波長で PMT アレイ 2154 の要素上に結像する。蛍光発光のマルチスペクトル検出の構築プロセスは、これで完了する。対物レンズによって集光される照明のほとんどはビームスプリッタ 2144 によって反射されるが、ごく一部が通過することができ、集光レンズ 2145 によってピンホール 2146 を通って、単一のフォトダイオードまたは CCD センサなどの焦点面アレイであり得るシリコン読み取りユニット 2147 上に集束される。

40

【0368】

50

集束操作の際、この読み取りユニット 2 1 4 7 上の信号が最大の時に、最も良い焦点合わせが達成される。この信号が最大化されると、PMTアレイ 2 1 5 4 上の信号強度もまた最大となる。

【0369】

ここで図 2 2 A を参照すると、図 2 2 A は、本発明の実施形態による、図 2 1 A または図 2 1 B の光学ユニットにおける多波長励起の一例の略図 2 2 0 0 である。図 2 2 A ~ 図 2 2 C は、複数の励起波長を可能とするための図 2 1 A および図 2 1 B の光学構成の拡張を示している。

【0370】

図 2 2 A は、異なる波長の複数のレーザを組み合わせ、すべて波長を含む単一の同軸ビーム 2 2 1 4 (図参照) を得るための構成を示している。緑色 2 2 0 2 および赤色 2 2 0 6 などの 2 つの異なる波長は、ダイクロイックミラー 2 2 0 4 を用いて組み合わせてもよい。ビームの一方、すなわち、赤色 2 2 0 6 をダイクロイックミラーによって反射させ、他方、第 2 のビーム、すなわち緑色 2 2 0 2 をダイクロイックミラーを通過させて、両方の波長を含む単一のビーム 2 2 0 8、すなわち、黄色を得る。ここで、この組み合わせられた波長ビームを第 2 のダイクロイックミラー 2 2 1 0 への入力の一つとして使用する共に、第 3 の波長 2 2 1 2 を第 2 のダイクロイックミラーによって反射させて、すべての 3 つの波長を含む単一の同軸ビーム 2 2 1 6 を得る。

【0371】

ここで図 2 2 B を参照すると、図 2 2 B は、本発明の実施形態による、図 2 2 A の多波長励起を用いる、図 7 B のダイクロイックフィルタ 2 2 0 0 の波長に対する透過率のグラフ 2 2 2 0 である。図 2 2 C のミラー 2 2 5 2 と類似、または同一のマルチバンドダイクロイックミラー (図示せず) を使用して、対物レンズ 2 2 5 4 (図 8 C) を通してサンプルを照らすと同時に、結果として得られる発光がマルチビーム励起 2 2 1 4 (図 8 A) の波長を除くすべての波長でダイクロイックミラー 2 2 5 2 を通過できるようにする。このようにして、単一の励起システムの実用上すべての検出波長を維持しながら、多波長励起を提供するために、ダイクロイックミラー 2 2 5 2 を適切に変更することと、複数レーザ 2 2 0 2、2 2 0 6、2 2 1 2 を加えることとによって、単一波長の場合に使用されるのと同じ落射構成を実際に使用することができる。

【0372】

図 2 2 C を見ると、本発明の実施形態による、図 2 2 A の多波長励起および図 2 2 B のダイクロイックフィルタを用いる光学ユニットの部分 2 2 5 0 の略図が見られる。部分 2 2 5 0 は、一部の場合では、サブシステム 2 1 7 5 (図 2 1 B) と置き換えてもよい。

【0373】

【表 4】

本発明で使用するための代表的な構成要素の代表値

レーザ波長	405 nm	488 nm
レーザ出力	50 mW	20 mW
検出スペクトル範囲	200 nm	200 nm
スペクトル分解能	25 nm	25 nm
検出器の個数	8	8
集光光学系	顕微鏡の対物レンズ N. A. > 0.4, W. D. ≅ 6 mm	顕微鏡の対物レンズ N. A. > 0.4, W. D. ≅ 6 mm
検出器のタイプ	S. S. PMT 8 c h	S. S. PMT 8 c h

10

20

30

40

50

【0374】

先の説明の多くを本発明の一部の実施形態の光学要素に集中させてきたが、本明細書に提示される本診断システムの主要構成要素のうちの一つは、使い捨てサンプルカートリッジである。

【0375】

ここで図23Aを参照すると、図23Aは、本発明の実施形態による、図19Aのサンプリングカートリッジ110、または102（図1）の概略図である。カートリッジ2350は、その中にサンプル（図示せず）が導入され得る解析前コンポーネント2352を含む。

【0376】

サンプルは、一般的には血液、すなわち、全血またはその成分（血清など）のいずれかである。その他の液体サンプルを追加的または代替的に利用してもよい。解析前コンポーネント2352では、サンプルは、コンポーネント2352内に予め詰めてある化学物質と相互作用することができる。相互作用は、受動的であってもよいし、能動的な混合を含んでもよい。

【0377】

解析コンポーネント2352に含まれる化学物質は、乾燥または湿潤のいずれかであってよく、一般的に、蛍光プローブに関連する抗体を含む。抗体は、既定の生物学的マーカーなどと結合する能力で予め選択される。典型的な実験では、既定の体積（一般的に50マイクロリットル未満）の血液を使い捨てカートリッジ2350の解析前コンポーネント2352内に導入する。

【0378】

解析前コンポーネント2352に存在する化学的試薬と共に、一般に10分未満である既定時間だけサンプルを能動的に混合する。次いで、説明する手段によって、対物レンズ2338から届いた光ビーム2342に露出される、毛細管領域2353を通してサンプルを動かす。サンプルの流れる方向は、毛細管領域2353にある矢印で示すとおりである。

【0379】

毛細管領域2353は、粒子が一行に光ビーム2342を通過して流れるのを可能にするように設計されている。このような構成は、粒子数の計数と、各粒子上の生物学的マーカーの存在を（それらに関連する蛍光タグを介して）判定するための、粒子の個々の照合との両方を可能にする。このような構成は、各粒子上の（サイズ、形状および数などの粒子固有の特性に因らない）1つまたは2つ以上の生物学的マーカーの検出を可能にする。

【0380】

最後に、光ビーム2342への曝露後のサンプルを受ける収集コンポーネント2354が存在する。これは廃棄領域であり、サンプル調整、解析および廃棄収集のための、完全に自己完結型の使い捨て用品を可能にする。使い捨てカートリッジは、任意の適切な形状であってよく、その構成要素および機能の理解を容易にするために既に図20に示されていることに留意されたい。

【0381】

上述のように、蛍光タグを細胞/粒子に結合できるようにする解析前処理の後のサンプルは、光学ユニット（図示せず）が生成する光ビーム2342の下を流れなければならない。流れは、一般に、「一行」であって、解析される各細胞上にある細胞特異的なマーカーを正確に判定できるようにする。流れを誘導する方法は、電気刺激、化学誘導、および真空引きを含むが、限定されるものではない。電気刺激システムでは、毛細管領域2353の両端に電荷を印加して、荷電粒子を解析前コンポーネント2352から収集コンポーネント2354に向けて動かすように誘導するようにする。電荷は、使い捨てカートリッジ2350が配置される血球計算器または外部の供給源によって供給され得る。

【0382】

あるいは、毛細管領域は、化学的特徴（親水性/疎水性、正電荷/負電荷）を含んで、

10

20

30

40

50

サンプルを図 2 3 A に示すように左から右へと動かすように促進してもよい。あるいは、収集コンポーネント 2 3 5 4 から真空を適用して、サンプルを解析前コンポーネント 2 3 5 2 から毛細管領域 2 3 5 3 を通して引いてもよい。解析のために、液体サンプルを光ビーム 2 3 4 2 の下で動かすのに、その他の方法を採用してもよい。

【 0 3 8 3 】

本明細書に説明されるように、光学系と、サンプルの取扱い部とは別個に扱われている。適切なサンプル解析のために必要とされる光学的特徴の一部は、使い捨てカートリッジに含まれてもよいことから、そのような構成は必須ではない。

【 0 3 8 4 】

ここで図 2 3 B を参照すると、図 2 3 B は、本発明の実施形態による、システム 1 0 0 などのフローサイトメータ装置における使い捨てカートリッジ 2 3 0 0 の概略図である。ここで図 2 3 B に着目すると、図 2 3 B は、毛細管領域 2 3 5 3 の拡大図を示している。毛細管領域 2 3 5 3 では、粒子 2 3 9 0 が、矢印 2 3 8 0 が示す方向に流れている。

10

【 0 3 8 5 】

粒子 2 3 9 0 は、毛細管 2 3 5 3 を通して光 2 3 4 2 を放つ対物レンズ 2 3 3 8 を通過して流れる。粒子 2 3 9 0 がほぼ一列で光 2 3 4 2 を通過するように、流れ制限要素 2 3 9 4 が毛細管領域 2 3 5 3 に存在してもよい。まとまった複数の粒子の通過は、処理ソフトウェアで分解してもよい。

【 0 3 8 6 】

粒子 2 3 9 0 上の分子マーカー 2 3 9 5 は、光 2 3 4 2 によって照明されてもよく、その蛍光は、近くの光電子増倍管 2 3 9 9 によって捕捉される。光電子増倍管 2 3 9 9 は、蛍光の波長を区別し、ひいてはどの生物学的マーカー 2 3 9 5 が粒子 2 3 9 0 上に存在しているかを区別し得る。このように、本発明のシステムは、本発明のシステムで検出される粒子 2 3 9 0 上にどの生物学的マーカーが存在するかを判定し得る。光電子増倍管 2 3 9 9 は、精密な波長識別のために複数の管またはアレイ状の要素を有してもよく、あるいは、フィルム、CCD またはその他の適切な受光読み取りユニットと置き換えてもよい。図 2 3 B は、透過型構成のシステム 1 2 0 0 (図 1 2) の構成の一実施形態を示しており、検出器 (光電子増倍管 2 3 9 9) が対物レンズ 2 3 3 8 に対してカートリッジ 2 3 0 0 の反対側に配置されていることを理解されたい。

20

【 0 3 8 7 】

本発明のシステムは、診断プロセスを実行するように適合されるコントローラソフトウェアを備える。コントローラソフトウェアは、フローサイトメータの一部であってもよし、あるいは限定するものではないが、ラップトップコンピュータ、i P o d、i P a d、携帯電話またはメインフレームコンピュータを含む、関連するコンピューティング装置 (図 1 および図 1 2 A 参照) にインストールされてもよいことを理解されたい。

30

【 0 3 8 8 】

ここで図 2 4 を参照すると、図 2 4 は、本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な検出のための方法の簡易流れ図 2 4 0 0 である。本明細書に説明される方法は、患者の健康状態を判定するための本発明の 1 つの非限定的な実施形態を示していることを理解されたい。さらなる実施形態もまた、本発明の一部として解釈される。

40

【 0 3 8 9 】

体液提供ステップ 2 4 0 2 では、患者または患者から血液、尿、血清または血漿などの体液が提供される。一般的に、サンプルは採取直後のものであるが、貯蔵、冷蔵または凍結融解されたサンプルであってもよい。体液は、一般的に、液体であり、4 ~ 3 7 の温度である。

【 0 3 9 0 】

体液導入ステップ 2 4 0 4 では、体液サンプル 2 0 5 1 (図 2 0) の一部またはすべてを使い捨てカートリッジ (図 1 の 1 0 2) 内に導入する。

【 0 3 9 1 】

反応ステップ 2 4 0 6 では、流体サンプルをカートリッジ内の少なくとも 1 つの反応物

50

と反応させて、処理サンプルを形成する。一部の実施形態によれば、このステップは、本明細書において上で詳述したように、解析前サンプル処理セクション 2054 (図 20) で行われる。

【0392】

照射ステップ 2408 では、限定するものではないが、サンプル励起 / 相互作用セクション 2056 のサンプルなどの処理サンプルに放射線を当て、それによって、複数のスペクトルの違う信号を光学系ユニット 1242 (図 12C、本明細書の上記説明参照) の方向に生成する。

【0393】

スペクトル発光検出ステップ 2410 では、複数のスペクトルの違う信号を複数発光検出器 2154 (図 21A) によって検出する。検出器は、データを出力する。

10

【0394】

その後、データ処理ステップ 2412 では、信号プロセッサ 2036 (図 20) および / またはコンピュータ 1222 (図 12C) によって出力データを処理して、医学的状態を示す出力を提供する。

【0395】

図 25 は、本発明の実施形態による、ヒト患者由来のサンプル (PMN) に対する基準ビーズ (RM) の経時的な光学出力を示す三次元グラフである。

【0396】

図 25 は、本発明の実施形態による、ヒト患者由来のサンプル (PMN) に対する基準ビーズ (RM) の経時的な光学出力を示す三次元グラフを示している。6つの帯域、すなわち、500 ~ 525 nm、525 ~ 550 nm、550 ~ 575 nm、575 ~ 600 nm、600 ~ 625 nm および 625 ~ 650 nm における発光強度をグラフで各サンプル時間ごとに示す。蛍光体が違えば、発光スペクトルが異なる。アクリジンオレンジ (AO) で染色した好中球と、明るく広いスペクトルの蛍光体を含む基準ビーズ (RM) とでは、スペクトル成分すなわち形状も個々の波長の強度も著しく異なることが分かる。AO 発光のピークは、525 ~ 550 nm の帯域にあり、他方、RM のピークは、500 ~ 525 nm の帯域にあり、かつどの帯域においても AO より著しく大きい強度である。

20

【0397】

図 26A ~ 図 26C は、本発明の実施形態による、基準ビーズおよびヒト患者由来のサンプルの経時的な光学出力のグラフである。

30

【0398】

図 26A ~ 図 26C を見ると、本発明の実施形態による、基準ビーズおよびヒト患者由来のサンプルの経時的な光学出力のグラフが見られる。これらの二次元の図面では、帯域のそれぞれからの線を、同じグラフ上に重ねて記載してある。図 26A は、図 26B において枠で囲まれている、好中球からのパルスを示している。

【0399】

これらのグラフから、525 ~ 550 nm のチャンネルの強度が、500 ~ 525 nm のチャンネルの強度を超えていることが分かり、これが AO の特徴である。図 26C は、AO 染色した好中球の発光スペクトルと、RM 発光スペクトルのものとを比較を示している。500 ~ 525 nm の帯域におけるスペクトルの、525 ~ 550 nm の帯域のものに対する相対強度は、2つの蛍光体をはっきりと区別している。加えて、RM 発光の最大強度は、AO のものよりも著しく大きい。

40

【0400】

本明細書に説明および図示される本発明のシステムは、限定するものではないが、4つの以下のシナリオのうちの少なくとも1つなどの使用法を提供する。

a) 正確な診断上の決定を行うために、生物学的マーカーおよび白血球の状態などの複数の情報が必要とされる場合。

b) 病状曲線 (illness curve) における患者の位置を決定するために、複数の測定を順次行わなければならない場合。

50

c) 白血球よび類似のデータが迅速に、かつPOC環境で必要とされる場合。

d) 蛍光信号が波長で重なっており、所与の波長範囲について各信号の相対的な寄与分を決定する必要がある場合。

【0401】

本発明および優先権文献のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、非常に有用な構築基盤を多くの臨床アプリケーションに提供する。本明細書の以下のリストは、例示を意図するものであり、限定するものとみなされるべきではない。

【0402】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、CD64検査などの細胞表面マーカーに適用され得る(米国特許第8,116,984号およびDavis, Bruce H.らの論文「Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients」, Archives of pathology & laboratory medicine 130.5 (2006年): 654-661、Hoffmann, Johannes JMLの論文「Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker」, Biochemia Medica 21.3 (2011年): 282-290を参照)。

10

【0403】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、CD64検査などの細胞表面マーカーCD4/CD8などの細胞表面マーカーに適用され得る(Crowe, Suzanneらの論文「Monitoring of human immunodeficiency virus infection in resource-constrained countries」, Clinical infectious diseases 37. Supplement 1 (2003年): S25-S35を参照)。

20

【0404】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、幹細胞同定に適用され得る(Nielsen, Julie S.およびKelly M. McNagnyの論文「Novel functions of the CD34 family」, Journal of Cell Science 121.22 (2008年): 3683-3692を参照)。

30

【0405】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、微小残存病変検査に適用され得る(Rawstron, A.C.らの論文「International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia」, Leukemia 21.5 (2007年): 956-964、Rawstron, Andy C.らの論文「Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders」, haematologica 93.3 (2008年): 431-438、Bruggemann, M.らの論文「Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008」, Leukemia 24.3 (2009年): 521-535、Rawstron, A.C.らの論文「Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international

40

50

harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL」, Leukemia 27.1 (2012年): 142 - 149、Bottcher, Sebastian, Matthias Ritgen, および Michael Kneba の論文「Flow cytometric MRD detection in selected mature B-cell malignancies」, Lymphoma, Humana Press, 2013年、149 - 174、Stehlikova, O. らの論文「Detecting minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia using 8 color flow cytometry protocol in routine hematological practice」, International journal of laboratory hematology (2013年)、Mullier, Francois, および Bernard Chatelain の論文「Immunophenotyping by flow cytometry」, Belgian Haematological Society: Postgraduate seminar of the on Laboratory Techniques 2013年、Wiestner, Adrian らの論文「ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile」, Blood 101.12 (2003年): 4944 - 4951 を参照)。

【0406】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、免疫表現型検査に適用され得る (Blue, MARIE-LUISE らの論文「Coexpression of T4 and T8 on peripheral blood T cells demonstrated by two-color fluorescence flow cytometry」, The Journal of immunology 134.4 (1985年): 2281 - 2286、Lanier, Lewis L., および Michael R. Loken の論文「Human lymphocyte subpopulations identified by using three-color immunofluorescence and flow cytometry analysis: correlation of Leu-2, Leu-3, Leu-7, Leu-8, and Leu-11 cell surface antigen expression」, The Journal of Immunology 132.1 (1984年): 151 - 156、Mercolino, Thomas J. らの論文「Immunologic differentiation of absolute lymphocyte count with an integrated flow cytometric system: a new concept for absolute T cell subset determinations」, Cytometry 22.1 (1995年): 48 - 59、Comans-Bitter, W. Marieke らの論文「Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations」, The Journal of pediatrics 130.3 (1997年): 388 - 393、Inghirami, G. らの論文「Flow cytometric and immunohistochemical characterization of the gamma/delta T-lymphocyte population in normal human lymphoid tissue

and peripheral blood」, The American journal of pathology 136.2 (1990年): 357を参照)。

【0407】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、Tサブタイプおよびナチュラルキラー(NK)サブタイプを細分類するために適用され得る。

【0408】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、BO21白血球分画解析に適用され得る(1985年2月19日に公開されたKass, Lawrenceの「Metachromatic dye sorption and fluorescent light emissive means for differential determination of developmental stages of neutrophilic granulocytic cells and other leukocytes」と題する米国特許第4,500,509号を参照)。

10

【0409】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、細胞周期解析、細胞増殖検出、サイトカイン検出などに適用され得る。

【0410】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、ヨウ化プロピジウムおよび/またはその他の染色剤を用いるアポトーシス検出に適用され得る。

【0411】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、血漿タンパク質ピーズ検査に適用され得る(Cheng, Ann-Joyらの論文「Oral cancer plasma tumor marker identified with bead-based affinity-fractionated proteomic technology」, Clinical Chemistry 51.12(2005年): 2236-2244を参照)。

20

【0412】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、溶液変化に適用され得る(色、混濁など、Bonini, Pierangeloらの論文「Errors in laboratory medicine」, Clinical Chemistry 48.5(2002年): 691-698、Legrand, C.らの論文「Lactate dehydrogenase (LDH) activity of the number of dead cells in the medium of cultured eukaryotic cells as marker」, Journal of biotechnology 25.3(1992年): 231-243, LDH, LACTATE DEHYDROGENASE, and Green Top. 「Lactate Dehydrogenase (LDH)」, (1980年)、Canning, D.M., およびR.G. Huntsmanの論文「An assessment of Sickledex as an alternative to the sickling test」, Journal of Clinical Pathology 23.8(1970年): 736-737を参照)。

30

40

【0413】

本発明のシステム、キット、方法、装置およびカートリッジは、限定するものではないが、以下のような組み合わせ検査に適用され得る。

1. 細胞表面マーカーおよび細胞要素染色。
2. アネキシンによるアポトーシス検出(Bossy-Wetzell, Ella, およびDouglas R. Greenの論文「Detection of apoptosis by annexin V labeling」, Methods in enzymology 322(2000年): 15-18を参照)。
3. 細胞表面マーカーおよび血漿タンパク質ピーズ検査。

50

4. 細胞要素染色および血漿タンパク質ビーズ検査。

5. 細胞表面マーカーおよび溶液変化

6. 5. 細胞要素染色および溶液変化

7. 2. 細胞周期解析

【0414】

本発明は、データを適切に解析するため、および生の蛍光データに関連する生物学的マーカーの実際の濃度に変換するためのソフトウェアおよびアルゴリズムを含む。

【0415】

本明細書に引用した参考文献は、本発明に適用可能な多くの原則を教示している。したがって、これらの刊行物の全内容は、参照することにより本明細書において追加的または代替的な詳細、特徴および/または技術的背景の教示に適した場所に援用される。

10

【0416】

本発明は、そのアプリケーションにおいて、本明細書に含まれる記載に説明された、あるいは図面に示された細部に限定されないことを理解されたい。本発明は、その他の実施形態が可能であり、かつ様々な方法で実施および実行され得る。添付の特許請求の範囲において、特許請求の範囲によって定義されるその範囲から逸脱することなく、本明細書に先に説明したような本発明の実施形態に対して様々な修正および変更が適用され得ることが、当業者には容易に理解されよう。

【0417】

参考文献

20

Assicot, Marcelらの論文「High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection」, The Lancet 341.8844 (1993年): 515 - 518.

Aulesa, C.らの論文「Validation of the Coulter LH 750 in a hospital reference laboratory」, Laboratory Hematology 9.1 (2003年): 15 - 28. Hawkins, Robert C.の論文「Laboratory turnaround time」, The Clinical Biochemist Reviews 28.4 (2007年): 179.

30

Ault, Kenneth A.の論文「Flow cytometric measurement of platelet function and reticulated platelets」, Annals of the New York Academy of Sciences 677.1 (1993年): 293 - 308.

Blaichman, Morris A.らの論文「Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions」, Transfusion medicine reviews 19.4 (2005年): 259 - 272.

Bodensteiner, David C.の論文「A flow cytometric technique to accurately measure post filtration white blood cell counts」, Transfusion 29.7 (1989年): 651 - 653.

40

Cheson, Bruce D.らの論文「National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment」, Blood 87.12 (1996年): 4990 - 4997.

Christ-Crain, Mirjamらの論文「Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract

50

- t infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial」, *Lancet* 363.9409 (2004年): 600-607.
- Cristofanilli, Massimo らの論文「Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer」, *New England Journal of Medicine* 351.8 (2004年): 781-791.
- Davis, Bruce H. らの論文「Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients」, *Archives of pathology & laboratory medicine* 130.5 (2006年): 654-661. 10
- Dieye, Tandakha Ndiaye らの論文「Absolute CD4 T-cell counting in resource-poor settings: direct volumetric measurements versus bead-based clinical flow cytometry instruments」, *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 39.1 (2005年): 32-37 20
- Divers, S.G. らの論文「Quantitation of CD62, soluble CD62, and lysosome associated membrane proteins 1 and 2 for evaluation of the quality of stored platelet concentrates」, *Transfusion* 35.4 (2003年): 292-297.
- Drexler, Hans G. らの論文「Diagnostic value of immunological leukemia phenotyping」, *Acta haematologica* 76.1 (1986年): 1-8.
- Dziegiel, Morten Hanefeld, Leif Kofoed Nielsen, および Adela Berkowicz の論文「Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry」, *Current opinion in hematology* 13.6 (2006年): 490. 30
- Fischer, Johannes C. らの論文「Reducing costs in flow cytometric counting of residual white blood cells in blood products: utilization of a single platform bead free flow rate calibration method」, *Transfusion* 51.7 (2011年): 1431-1438.
- Free, A.H., および H.M. Free の論文「Urinalysis, critical discipline of clinical science」, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 3.4 (1972年): 481-531. 40
- Frengen, Jomar らの論文「Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays」, *Clinical chemistry* 40.3 (1994年): 420-425.
- Frengen, J. らの論文「Homogeneous immunofluorometric assays of alpha-fetoprotein with macroporous, monosized particles and flow 50

- cytometry」, *Clinical chemistry* 39.10 (1993年): 2174 - 2181.
- Gosling, James P. の論文「A decade of development in immunoassay methodology」, *Clinical chemistry* 36.8 (1990年): 1408 - 1427.
- Graff, Jochen らの論文「Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor」, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300.3 (2002年): 952 - 957. 10
- Guerti, K. らの論文「Performance evaluation of the PENTRA 60C+ automated hematology analyzer and comparison with the ADVIA 2120」, *International journal of laboratory hematology* 31.2 (2009年): 132 - 141.
- Hawkins, Robert C. の論文「Laboratory turnaround time」, *The Clinical Biochemist Reviews* 28.4 (2007年): 179.
- Hershman, M. J. らの論文「Monocyte HLA DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient」, *British Journal of Surgery* 77.2 (2005年): 204 - 207. 20
- Hilfrich, Ralf, および Jalil Hariri の論文「Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker」, *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 30.2 (2008年): 78 - 82. 30
- Hillier, Sharon L. らの論文「A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity」, *New England Journal of Medicine* 319.15 (1988年): 972 - 978.
- Kibe, Savitri, Kate Adams, および Gavin Barlow の論文「Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care」, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66. suppl 2 (2011年): ii33 - ii40. 40
- LaRosa, Steven P., および Steven M. Opal の論文「Biomarkers: the future」, *Critical care clinics* 27.2 (2011年): 407.
- Liu, N. I. N. G., A. H. Wu, および Shan S. Wong の論文「Improved quantitative Apt test for detecting fetal hemoglobin in bloody stools of newborns」, *Clinical chemistry* 39.11 (1993年): 2326 - 2329.
- Lotan, Yair らの論文「Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population u 50

- sing a point of care urine based protein tumor marker」, The Journal of urology 182.1 (2009年): 52 - 58 .
- Masse, M. らの論文「Validation of a simple method to count very low white cell concentrations in filtered red cells or platelets」, Transfusion 32.6 (2003年): 565 - 571 .
- Matic, Goran B. らの論文「Whole blood analysis of reticulated platelets: improvements of detection and assay stability」, Cytometry 34.5 (1998年): 229 - 234 . 10
- McDonald, C. P. らの論文「Use of a solid phase fluorescent cytometric technique for the detection of bacteria in platelet concentrates」, Transfusion Medicine 15.3 (2005年): 175 - 183 .
- Michelson, Alan D. の論文「Flow cytometry: a clinical test of platelet function」, Open Access Articles (1996年): 290 .
- Li, D. Q. 編「Encyclopedia of Micro- and Nanofluidics」, Springer: ドイツ連邦共和国ハイデルベルク, 2008年, Vol. 3, pp. 1749 - 1758 における、Miller, E. M.; Freire, S. L. S.; Wheeler, A. R. の論文「Proteomics in Microfluidic Devices」. 20
- Moro, Ricardo らの論文「A new broad-spectrum cancer marker」, Vitro Diagnostic Technology (2005年) .
- Ozanich Jr, Richard M. らの論文「Rapid multiplexed flow cytometric assay for botulinum neurotoxin detection using an automated fluidic microbead-trapping flow cell for enhanced sensitivity」, Analytical chemistry 81.14 (2009年): 5783 - 5793 . 30
- Pal, Jozsef らの論文「Sandwich type ELISA and a fluorescent cytometric microbead assay for quantitative determination of hepatitis B virus X antigen level in human sera」, Journal of immunological methods 306.1 (2005年): 183 - 192 .
- Perry, Sara E. らの論文「Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis?」, Intensive care medicine 29.8 (2003年): 1245 - 1252 . 40
- Ramakumar, Sanjay らの論文「Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer」, The Journal of urology 161.2 (1999年): 388 - 394 .
- Rawstron, Andy C. らの論文「Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometry 50

- etric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy」, Blood 98.1 (2001年): 29 - 35 .
- Rodriguez, William R. らの論文「A microchip CD4 counting method for HIV monitoring in resource-poor settings」, PLoS medicine 2.7 (2005年): e182 .
- Rylatt, D. B. らの論文「An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies」, Thrombosis research 31.6 (1983年): 767 - 778 .
- Sacks, David B. らの論文「Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus」, Clinical Chemistry 48.3 (2002年): 436 - 472 .
- Schwartz, Morton K. らの論文「Chemical and Clinical Evaluation of the Continuous-flow Analyzer "SMAC"」, Clinical Chemistry 20.8 (1974年): 1062 - 1070 .
- Segal, H. C. らの論文「Accuracy of platelet counting haematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion」, British Journal of Haematology 128.4 (2005年): 520 - 525 .
- Skeggs, Leonard T. による「Method and apparatus for sequentially performing analyses on a plurality of fluid samples」と題する米国特許第3,241,432号, 1966年3月22日 .
- Skeggs, Leonard T. , および Harry Hochstrasser の論文「Multiple automatic sequential analysis」, Clinical Chemistry 10.10 (1964年): 918 - 936 .
- Stein, Paul D. らの論文「D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review」, Annals of internal medicine 140.8 (2004年): 589 .
- Sutherland, D. Robert らの論文「The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry」, Journal of hematology 5.3 (1996年): 213 - 226 .
- Wang, Chao らの論文「Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy」, Transfusion 42.3 (2002年): 368 - 374 .
- Westgard, J. O. らの論文「Performance studies on the Technicon "SMAC" analyzer: Precision and comparison of values with methods in routine laboratory service」, Clinical chemistry 22.4 (1976年): 489 - 496 .

【図1】

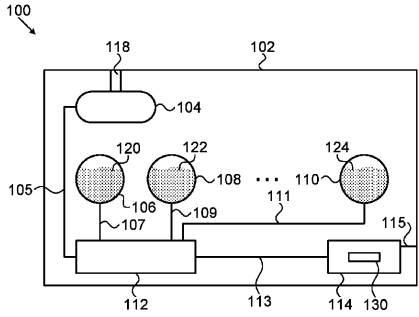
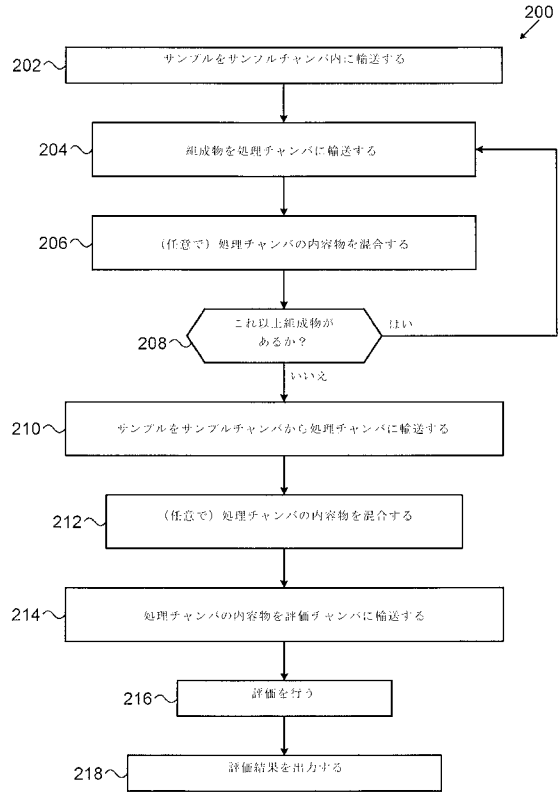
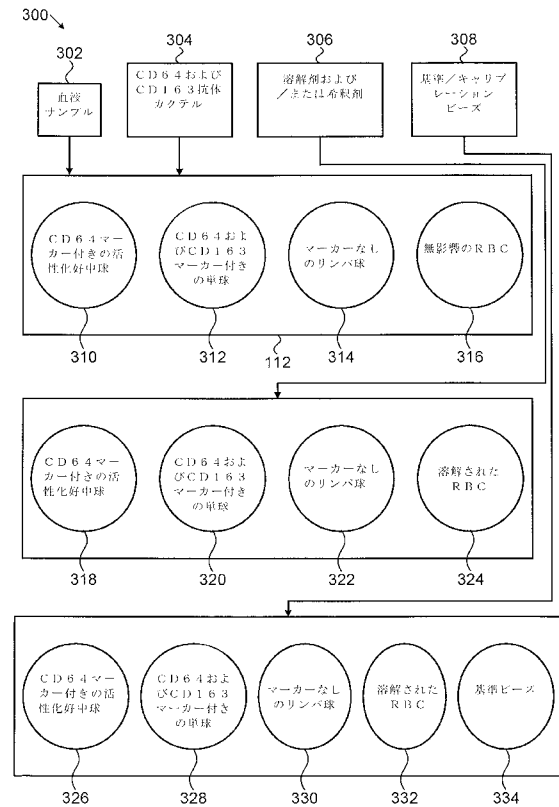


FIG. 1

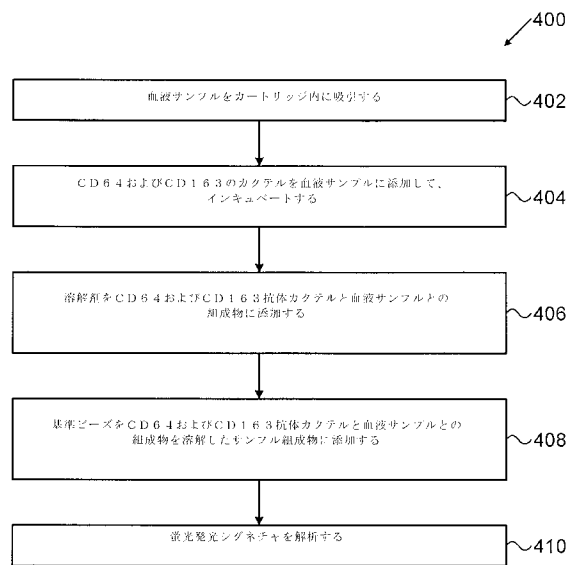
【図2】



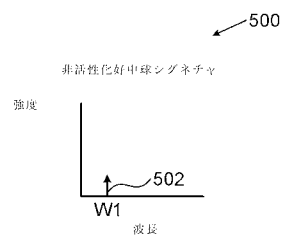
【図3】



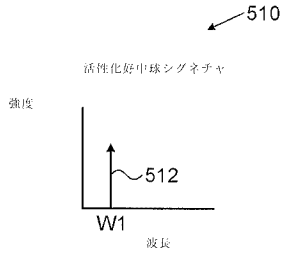
【図4】



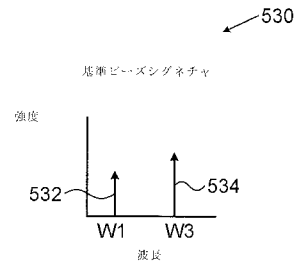
【図5A】



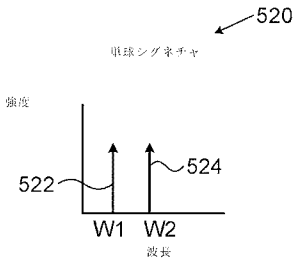
【図 5 B】



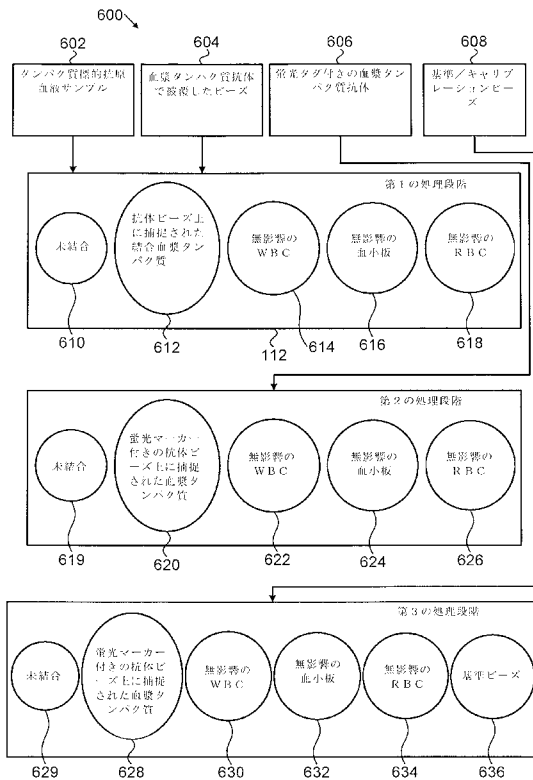
【図 5 D】



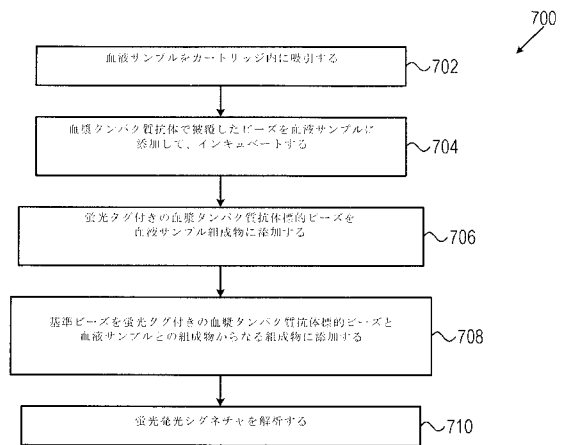
【図 5 C】



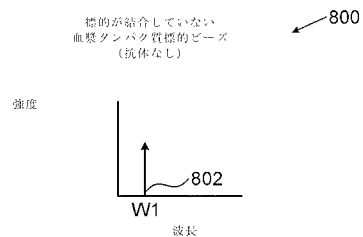
【図 6】



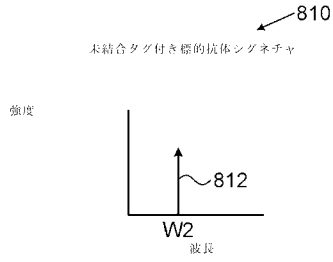
【図 7】



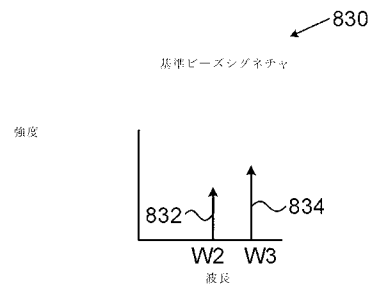
【図 8 A】



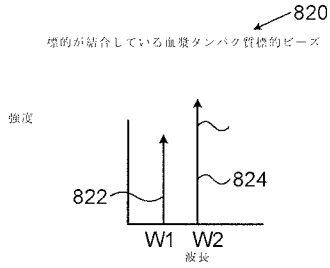
【図 8 B】



【図 8 D】



【図 8 C】



【図 9】

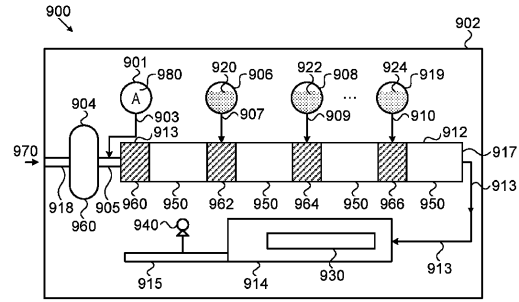
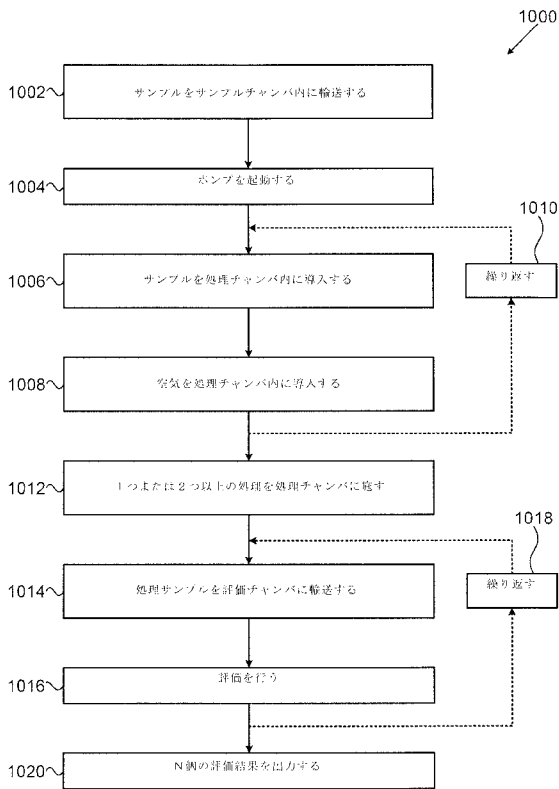
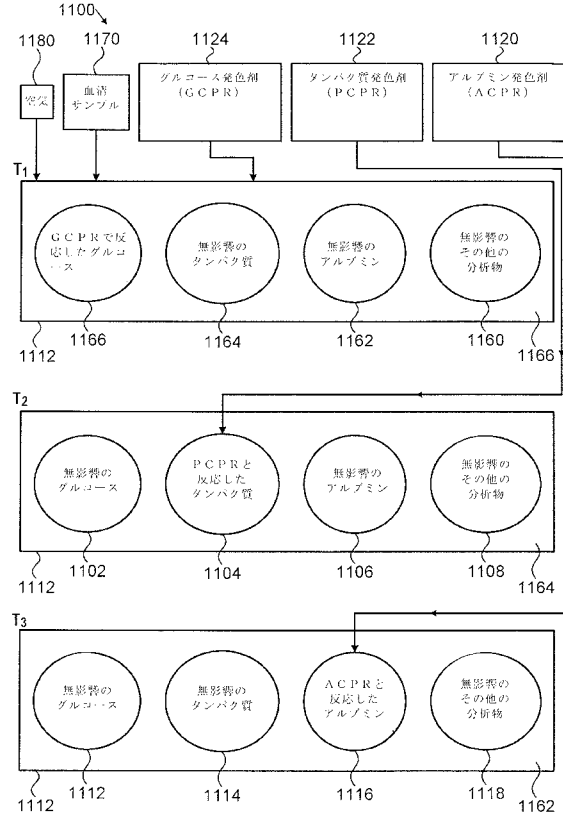


FIG. 9

【図 10】



【図 11】



【 図 1 2 A 】

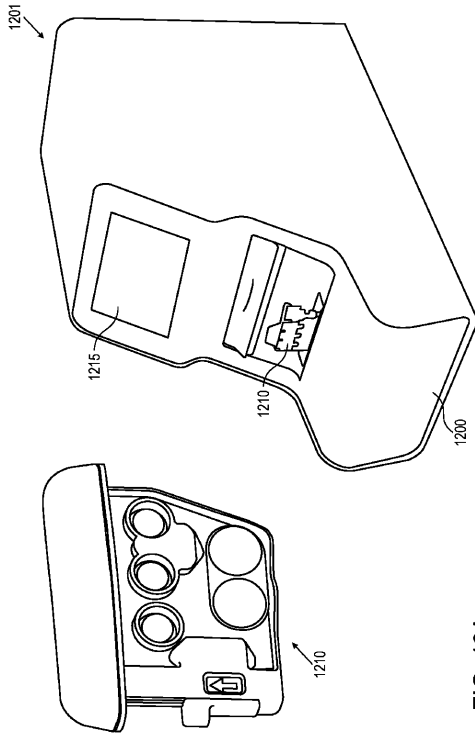


FIG. 12A

【 図 1 2 B 】

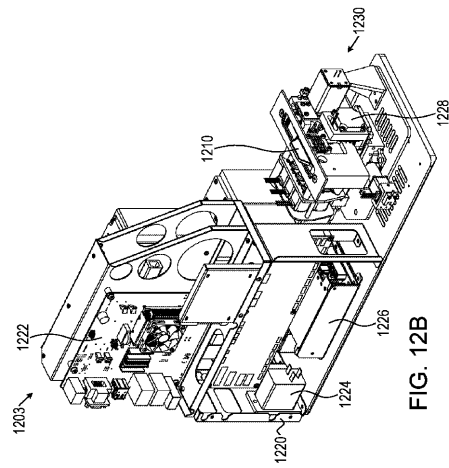


FIG. 12B

【 図 1 2 C 】

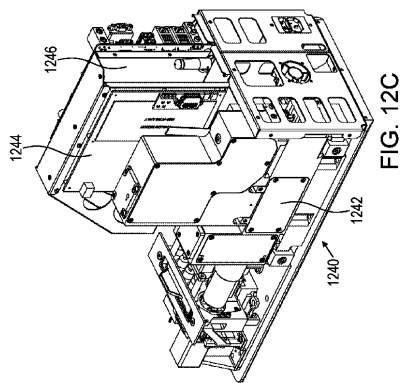


FIG. 12C

【 図 1 3 B 】

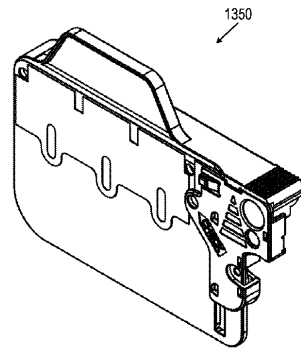


FIG. 13B

【 図 1 3 A 】

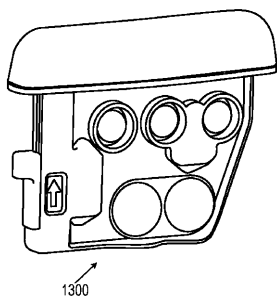


FIG. 13A

【 図 1 4 A 】

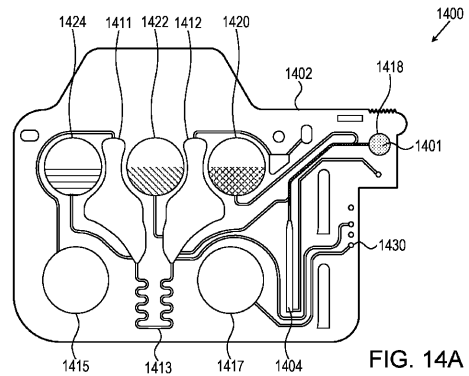


FIG. 14A

【図14B】

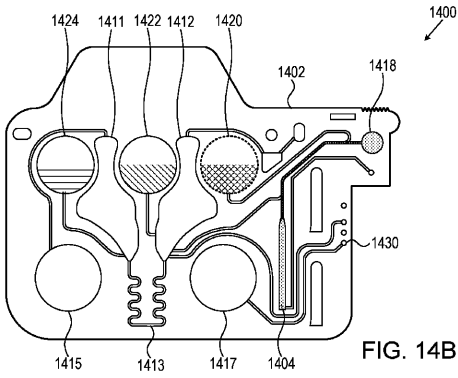


FIG. 14B

【図14D】

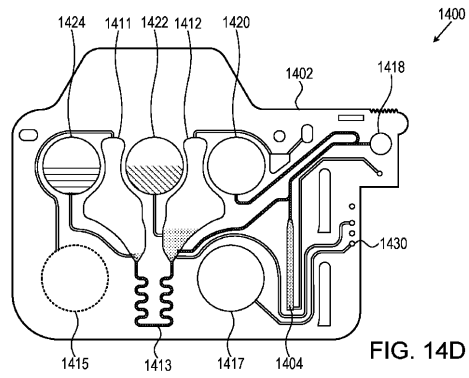


FIG. 14D

【図14C】

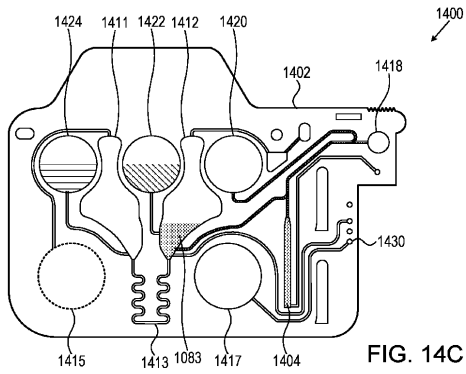


FIG. 14C

【図14E】

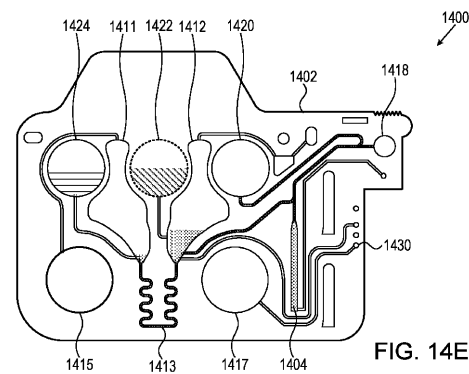


FIG. 14E

【図14F】

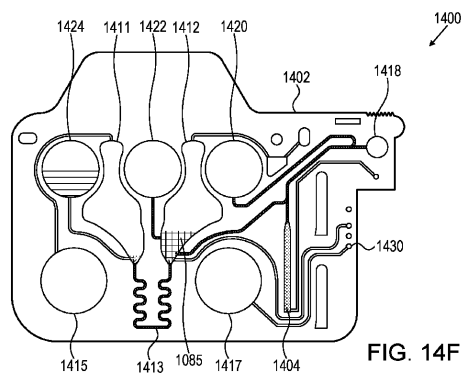


FIG. 14F

【図14H】

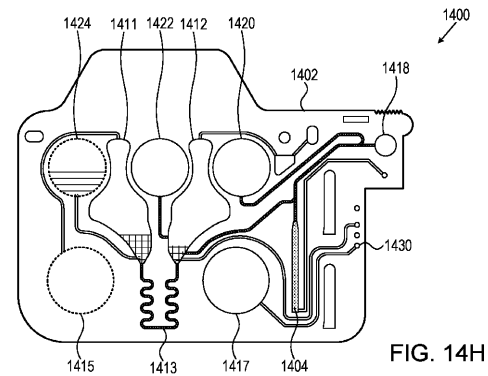


FIG. 14H

【図14G】

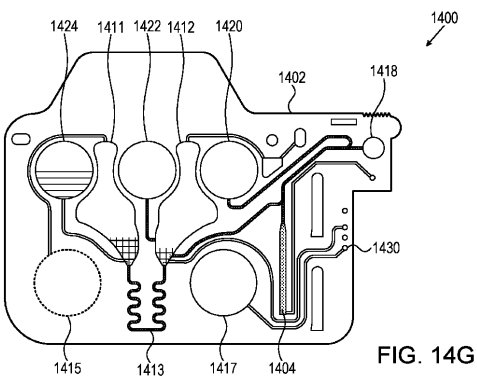


FIG. 14G

【図14I】

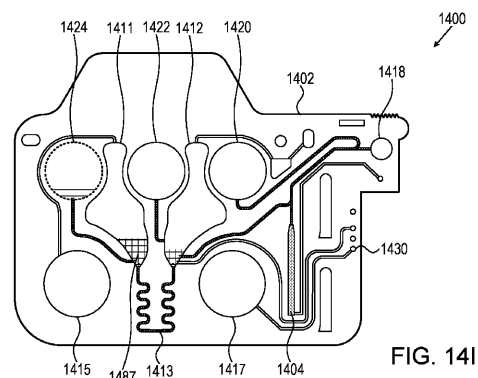


FIG. 14I

【 図 1 4 J 】

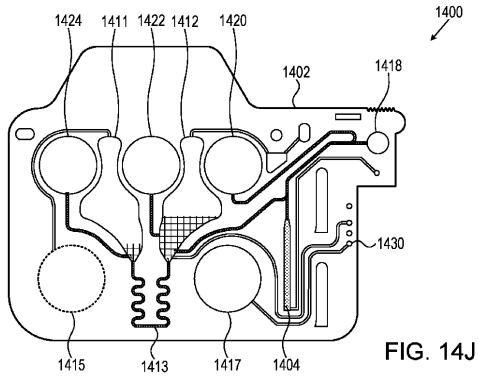


FIG. 14J

【 図 1 4 L 】

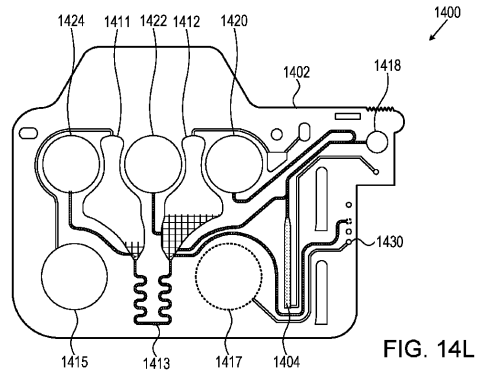


FIG. 14L

【 図 1 4 K 】

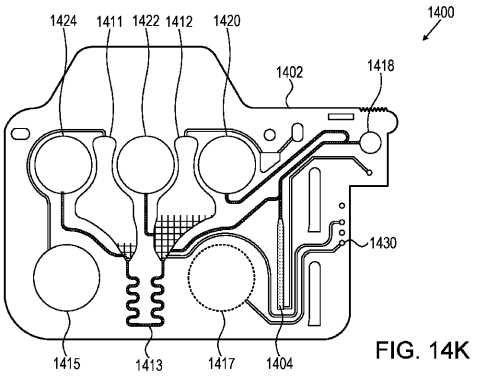


FIG. 14K

【 図 1 4 M 】

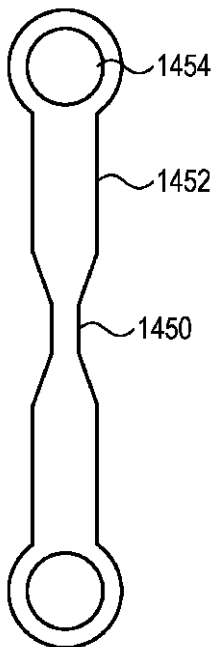


FIG. 14M

【 図 1 4 N 】

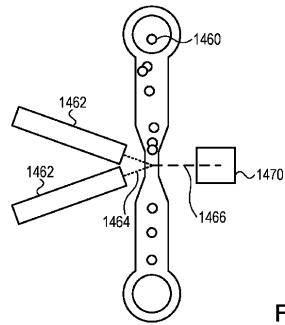


FIG. 14N

【 図 1 4 O 】

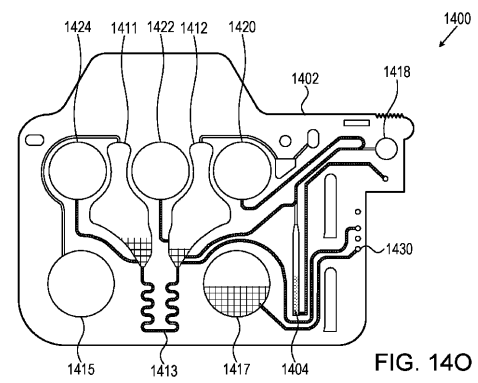


FIG. 14O

【 図 1 5 】

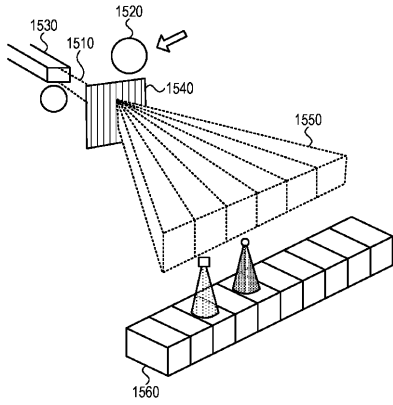


FIG. 15

【 図 1 6 】

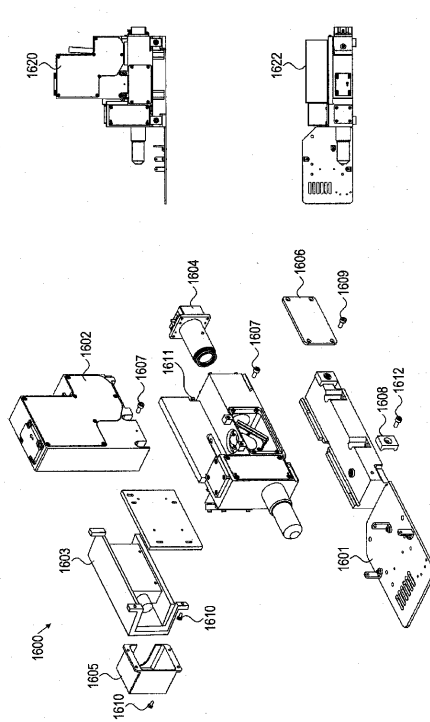


FIG. 16

【 図 1 7 】

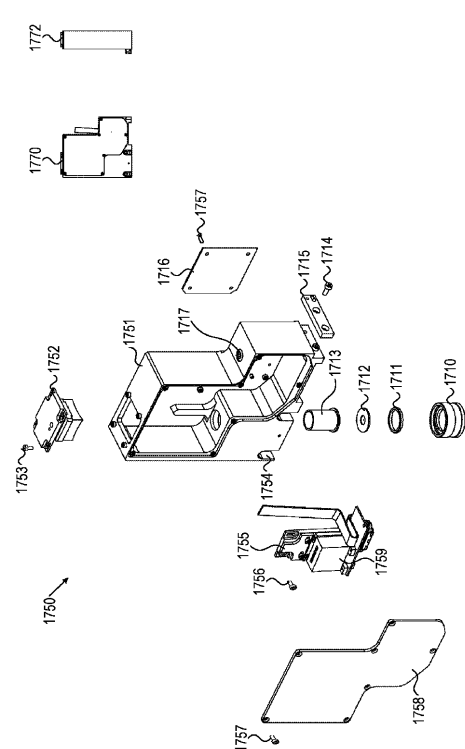


FIG. 17

【 図 1 8 A 】

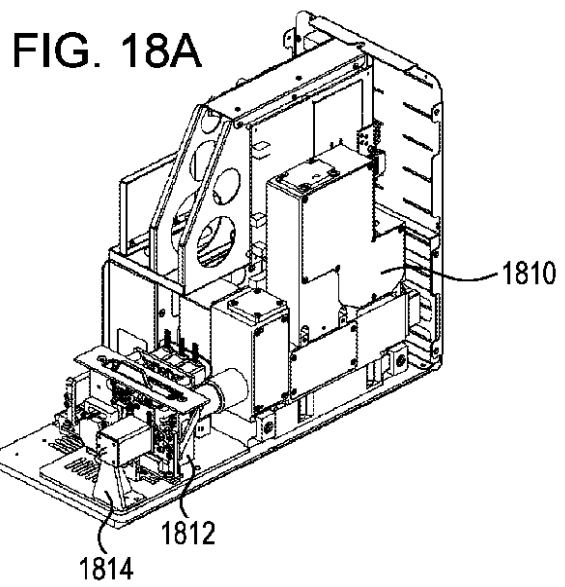


FIG. 18A

【 図 1 8 B 】

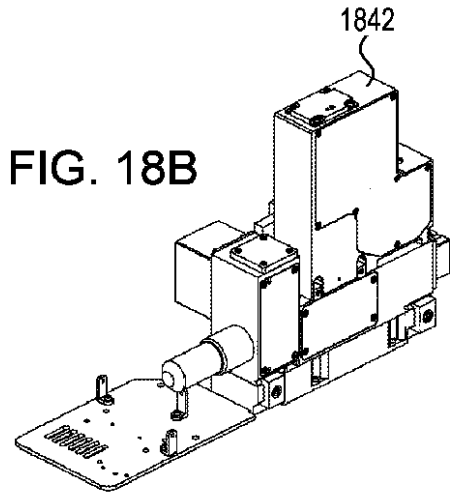


FIG. 18B

【 図 1 8 C 】

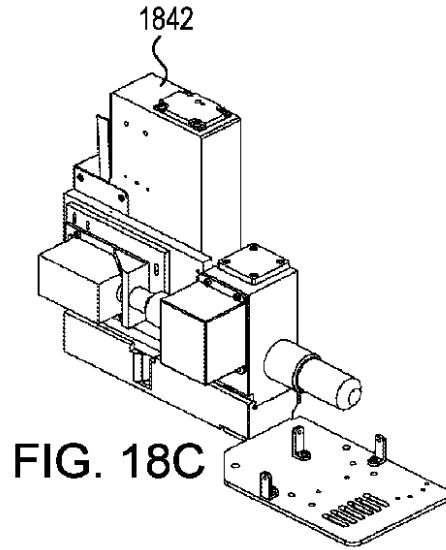


FIG. 18C

【 図 1 8 D 】

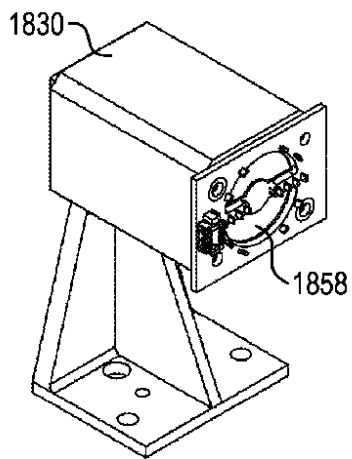


FIG. 18D

【 図 1 8 E 】

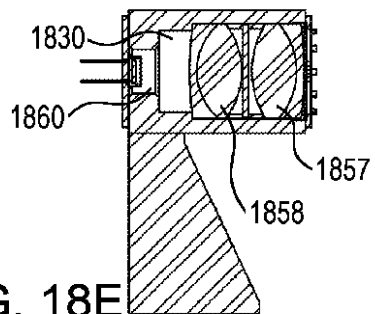


FIG. 18E

【 図 1 9 A 】

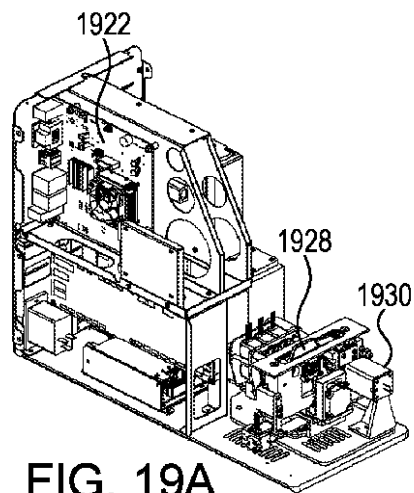
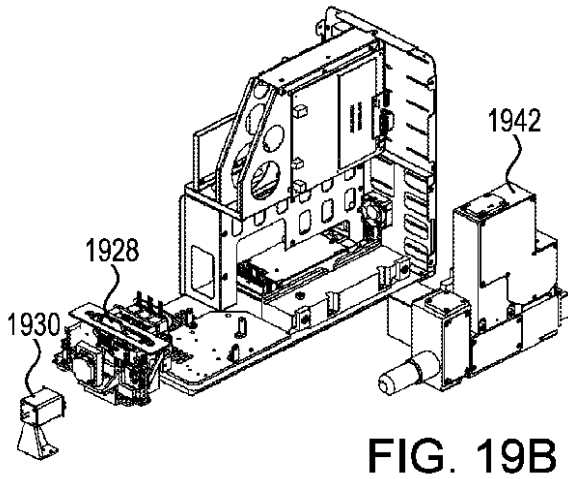
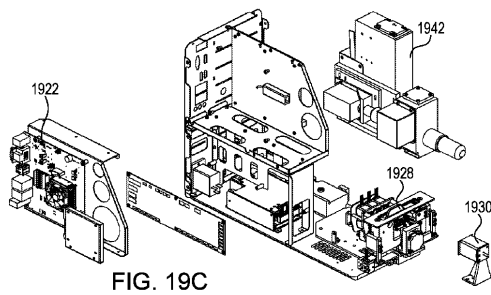


FIG. 19A

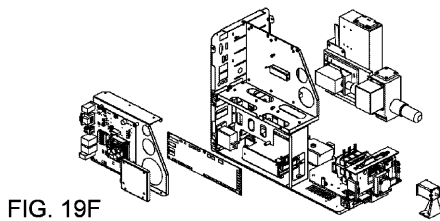
【図19B】



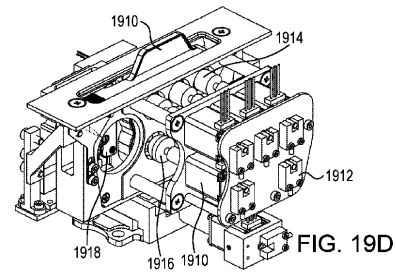
【図19C】



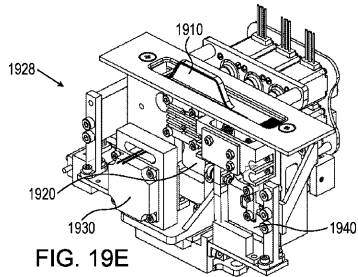
【図19F】



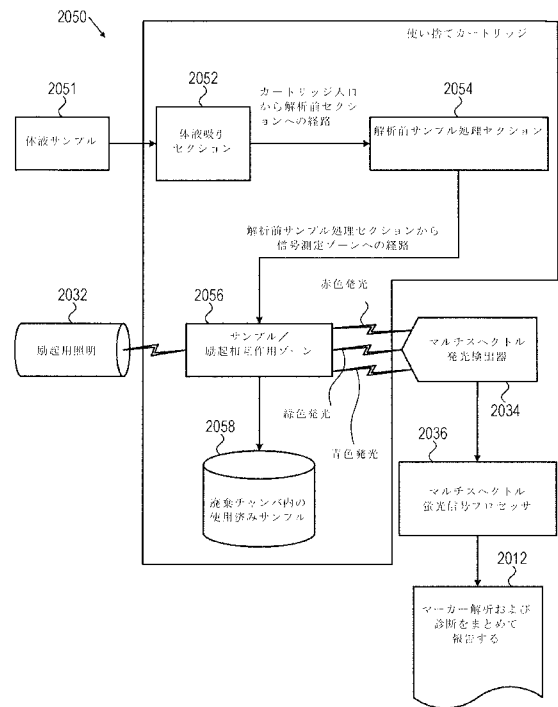
【図19D】



【図19E】



【図20】



【図 2 1 A】

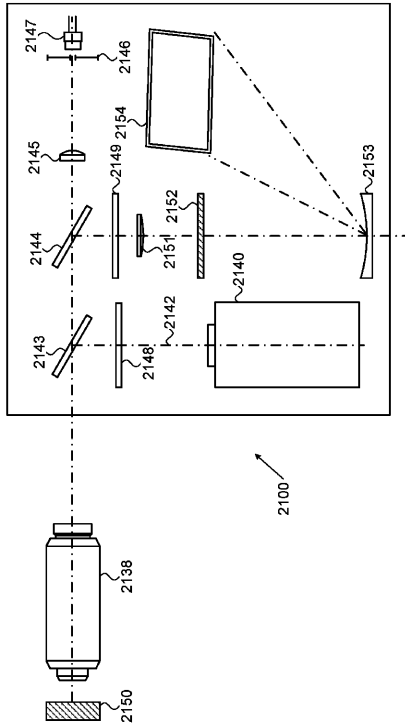
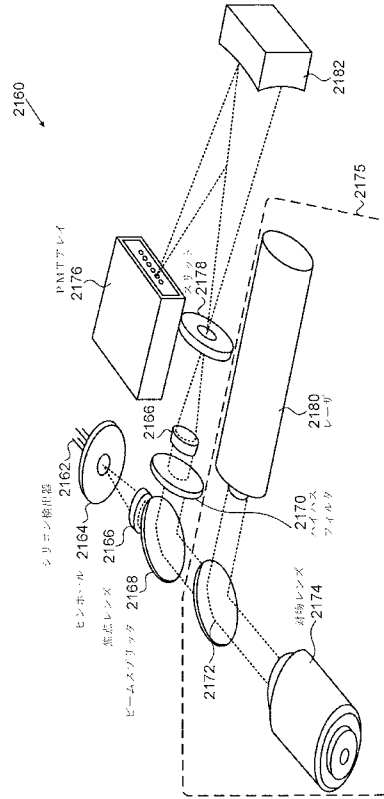
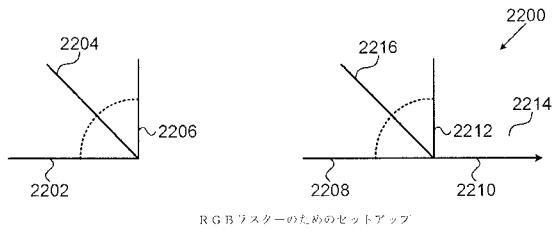


FIG. 21A

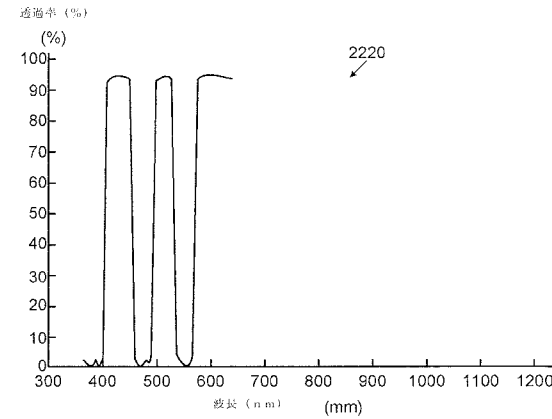
【図 2 1 B】



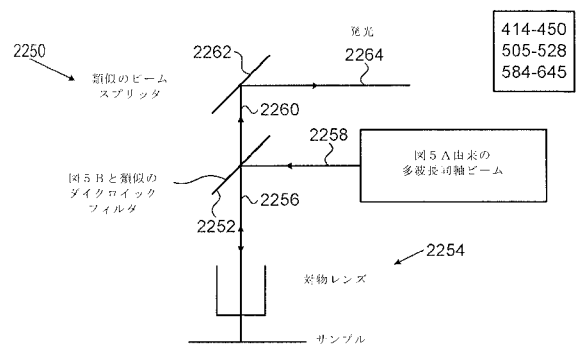
【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



【図 2 2 C】



【図 2 3 A】

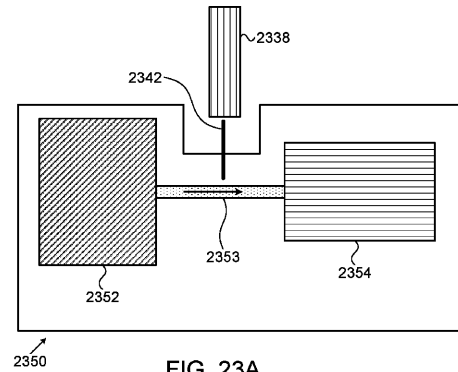


FIG. 23A

【図23B】

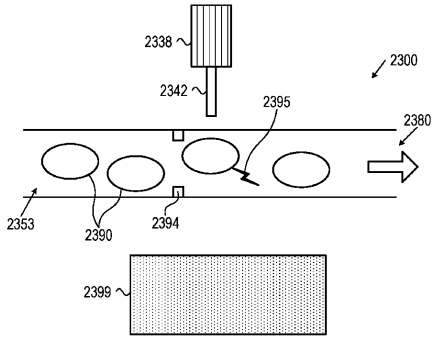
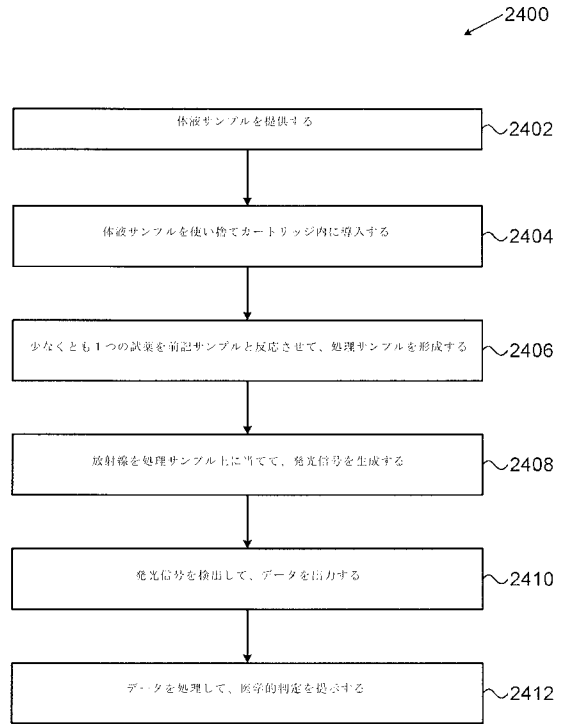
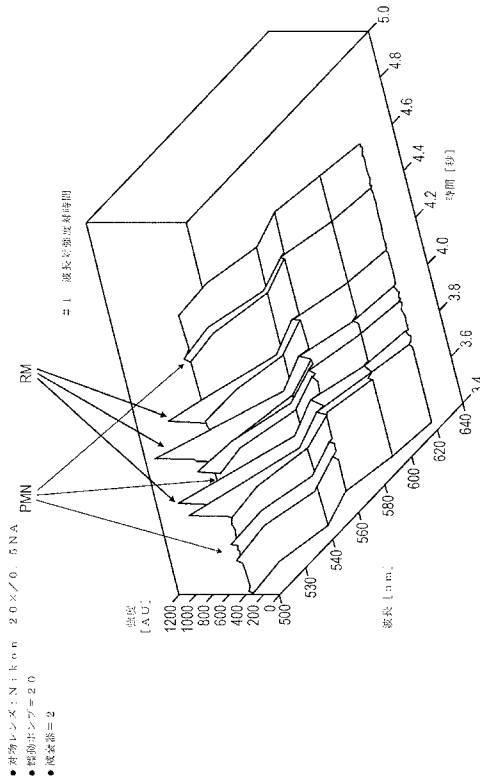


FIG. 23B

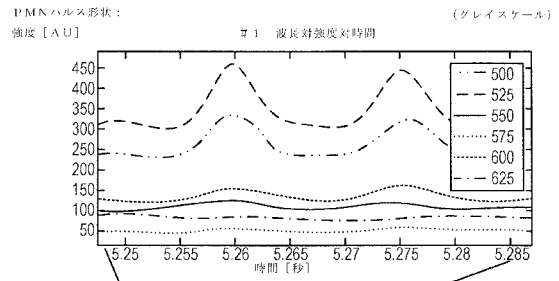
【図24】



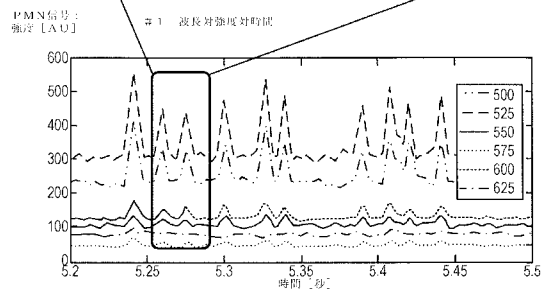
【図25】



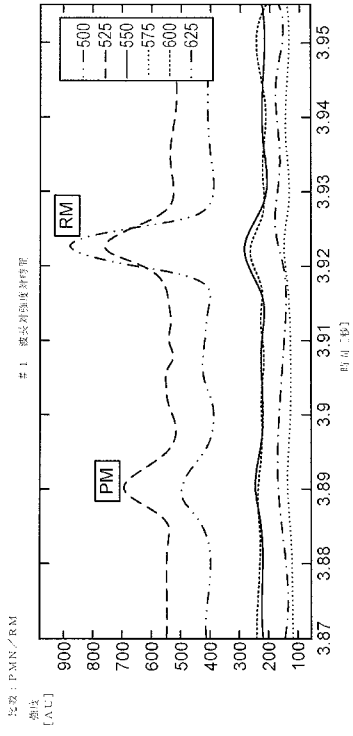
【図26A】



【図26B】



【図 26C】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2013/000092
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2014.01) G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/558, G01N 21/75, C12M 1/34 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2014.01) G01N, C12M Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: THOMSON INNOVATION, Google Patents, WPI Data, Google Scholar Search terms used: cartridge; microfluidic; assay; immunoassay; "flow cytometric"; "flow cytometry"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6136610 A PraxSys Biosystems, Inc. 24 Oct 2000 (2000/10/24) The whole document	1,3-13,15-20,24,51
X	US 6372516 B1 Sun Biomedical Laboratories, Inc 16 Apr 2002 (2002/04/16) The whole document	1,3-13,15-20,24,51
X	US 6852284 B1 University of Washington 08 Feb 2005 (2005/02/08) Abstract; Column 2, lines 37-54; Column7, line 40-column 8, line 20	1-7,12-19,51
X	US 7553453 B2 Honeywell International Inc. 30 Jun 2009 (2009/06/30) Figure 1	1-20,24,51
X	US 2012071342 A1 mBIO Diagnostics, Inc 22 Mar 2012 (2012/03/22) paragraphs 48-49	1,3-7,9-13,15-19,51
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 Mar 2014		Date of mailing of the international search report 01 Apr 2014
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer PACE Umberto Telephone No. 972-2-5651625

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IL2013/000092
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001008760 A1 Chester F. King, Robert A. Hallowitz 19 Jul 2001 (2001/07/19) Paragraphs 29-33; Paragraph 66; Fig. 4B	1-20,29-32,51
X	US 2003073089 A1 Agilent Technologies, Inc 17 Apr 2003 (2003/04/17) Figures 1-3; Paragraphs 23-26;	1-20,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 6136610 A	24 Oct 2000	AT 407361 T	15 Sep 2008
		AU 1740700 A	13 Jun 2000
		CA 2350839 A1	02 Jun 2000
		CA 2350839 C	24 May 2011
		CN 1257204 A	21 Jun 2000
		CN 100374862 C	12 Mar 2008
		DE 69939486 D1	16 Oct 2008
		EP 1133694 A1	19 Sep 2001
		EP 1133694 B1	03 Sep 2008
		EP 1992951 A2	19 Nov 2008
		EP 1992951 A3	23 Sep 2009
		EP 1992951 B1	03 Apr 2013
		JP 2002530677 A	17 Sep 2002
		JP 4201989 B2	24 Dec 2008
		US 6136610 A	24 Oct 2000
		US 2005074899 A1	07 Apr 2005
		US 7297529 B2	20 Nov 2007
		US 2008031779 A1	07 Feb 2008
		US 8354270 B2	15 Jan 2013
		US 2004018637 A1	29 Jan 2004
		US 2013137189 A1	30 May 2013
		WO 0031539 A1	02 Jun 2000
		WO 0031539 A9	07 Dec 2000
US 6372516 B1	16 Apr 2002	US 6372516 B1	16 Apr 2002
US 6852284 B1	08 Feb 2005	AU 3771599 A	06 Dec 1999
		CA 2320296 A1	25 Nov 1999
		EP 1046032 A1	25 Oct 2000
		EP 1046032 A4	29 May 2002
		US 6537501 B1	25 Mar 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 6576194 B1	10 Jun 2003
		US 2003152487 A1	14 Aug 2003
		US 6656431 B2	02 Dec 2003
		US 6712925 B1	30 Mar 2004
		US 6830729 B1	14 Dec 2004
		US 6852284 B1	08 Feb 2005
		US 2006127275 A1	15 Jun 2006
		US 7226562 B2	05 Jun 2007
		US 2003096430 A1	22 May 2003
		WO 9960397 A1	25 Nov 1999
US 7553453 B2	30 Jun 2009	AT 354122 T	15 Mar 2007
		AU 7503801 A	17 Dec 2001
		AU 8095601 A	13 Feb 2002
		AU 8307401 A	13 Feb 2002
		AU 2003256270 A1	06 Jan 2004
		AU 2003258281 A1	11 Mar 2004
		AU 2003259851 A1	11 Mar 2004
		AU 2003302471 A1	18 Jun 2004
		CA 2410513 A1	13 Dec 2001
		CN 1502068 A	02 Jun 2004
		CN 1302274 C	28 Feb 2007
		CN 1688865 A	26 Oct 2005
		CN 100422686 C	01 Oct 2008
		CN 1688875 A	26 Oct 2005
		CN 1688875 B	27 Oct 2010
		CN 1739020 A	22 Feb 2006
		CN 1739020 B	29 Feb 2012
		CN 1920479 A	28 Feb 2007
		CN 100501320 C	17 Jun 2009
		CN 1981187 A	13 Jun 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		CN 1985168 A	20 Jun 2007
		CN 1985168 B	02 Jan 2013
		CN 101052469 A	10 Oct 2007
		CN 101052469 B	09 May 2012
		CN 101065655 A	31 Oct 2007
		CN 101065655 B	16 Nov 2011
		CN 101065656 A	31 Oct 2007
		CN 101116044 A	30 Jan 2008
		CN 101116044 B	08 Aug 2012
		CN 101208593 A	25 Jun 2008
		CN 101208593 B	12 Jun 2013
		CN 101223434 A	16 Jul 2008
		CN 101223434 B	27 Mar 2013
		CN 101379385 A	04 Mar 2009
		CN 101379386 A	04 Mar 2009
		CN 101379386 B	25 Sep 2013
		CN 101379387 A	04 Mar 2009
		CN 101379387 B	06 Feb 2013
		CN 101379404 A	04 Mar 2009
		CN 101389407 A	18 Mar 2009
		CN 101389407 B	06 Mar 2013
		CN 101389947 A	18 Mar 2009
		CN 101389947 B	21 Aug 2013
		CN 102513168 A	27 Jun 2012
		DE 60126680 D1	29 Mar 2007
		DE 60126680 T2	15 Nov 2007
		DE 60311459 D1	15 Mar 2007
		DE 60311459 T2	31 Oct 2007
		DE 602005017914 D1	07 Jan 2010
		EP 1393143 A2	03 Mar 2004
		EP 1393143 B1	14 Feb 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		EP 1407250 A2	14 Apr 2004
		EP 1514045 A1	16 Mar 2005
		EP 1514045 B1	24 Jan 2007
		EP 1546651 A1	29 Jun 2005
		EP 1556680 A2	27 Jul 2005
		EP 1567851 A1	31 Aug 2005
		EP 1745275 A1	24 Jan 2007
		EP 1745285 A2	24 Jan 2007
		EP 1784261 A2	16 May 2007
		EP 1784261 B1	04 Jul 2012
		EP 1794568 A2	13 Jun 2007
		EP 1794569 A1	13 Jun 2007
		EP 1794569 B1	25 Nov 2009
		EP 1828863 A1	05 Sep 2007
		EP 1875199 A2	09 Jan 2008
		EP 1882174 A1	30 Jan 2008
		EP 1963817 A2	03 Sep 2008
		EP 1963819 A2	03 Sep 2008
		EP 1963866 A2	03 Sep 2008
		EP 1965922 A2	10 Sep 2008
		EP 1966587 A1	10 Sep 2008
		EP 1966588 A2	10 Sep 2008
		EP 2425895 A2	07 Mar 2012
		JP 2006514742 A	11 May 2006
		JP 4171744 B2	29 Oct 2008
		JP 2007537452 A	20 Dec 2007
		JP 4621248 B2	26 Jan 2011
		JP 2007537453 A	20 Dec 2007
		JP 4621249 B2	26 Jan 2011
		JP 2008524626 A	10 Jul 2008
		JP 4713594 B2	29 Jun 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		JP 2008514958 A	08 May 2008
		JP 4733136 B2	27 Jul 2011
		JP 2004505272 A	19 Feb 2004
		JP 4748919 B2	17 Aug 2011
		JP 2008539425 A	13 Nov 2008
		JP 4824084 B2	24 Nov 2011
		JP 2008512683 A	24 Apr 2008
		JP 4964776 B2	04 Jul 2012
		JP 2009521682 A	04 Jun 2009
		JP 5175213 B2	03 Apr 2013
		JP 2003536068 A	02 Dec 2003
		JP 2005536744 A	02 Dec 2005
		JP 2008511842 A	17 Apr 2008
		JP 2008541131 A	20 Nov 2008
		JP 2009521683 A	04 Jun 2009
		JP 2009521684 A	04 Jun 2009
		JP 2009521701 A	04 Jun 2009
		JP 2009522546 A	11 Jun 2009
		JP 2009522556 A	11 Jun 2009
		JP 2010164573 A	29 Jul 2010
		US 6549275 B1	15 Apr 2003
		US 6568286 B1	27 May 2003
		US 6597438 B1	22 Jul 2003
		US 2003002027 A1	02 Jan 2003
		US 6700130 B2	02 Mar 2004
		US 2003136178 A1	24 Jul 2003
		US 6758107 B2	06 Jul 2004
		US 2003234376 A1	25 Dec 2003
		US 6837476 B2	04 Jan 2005
		US 2004020265 A1	05 Feb 2004
		US 6889567 B2	10 May 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 2005062001 A1	24 Mar 2005
		US 6968862 B2	29 Nov 2005
		US 2003058445 A1	27 Mar 2003
		US 6970245 B2	29 Nov 2005
		US 2004211077 A1	28 Oct 2004
		US 7000330 B2	21 Feb 2006
		US 2005078299 A1	14 Apr 2005
		US 7016022 B2	21 Mar 2006
		US 2005106739 A1	19 May 2005
		US 7061595 B2	13 Jun 2006
		US 2006066852 A1	30 Mar 2006
		US 7130046 B2	31 Oct 2006
		US 2005134850 A1	23 Jun 2005
		US 7215425 B2	08 May 2007
		US 2006023207 A1	02 Feb 2006
		US 7242474 B2	10 Jul 2007
		US 2004145725 A1	29 Jul 2004
		US 7262838 B2	28 Aug 2007
		US 2005243304 A1	03 Nov 2005
		US 7277166 B2	02 Oct 2007
		US 2006066840 A1	30 Mar 2006
		US 2007236682 A9	11 Oct 2007
		US 7283223 B2	16 Oct 2007
		US 2006256336 A1	16 Nov 2006
		US 7312870 B2	25 Dec 2007
		US 2008195020 A1	14 Aug 2008
		US 7420659 B1	02 Sep 2008
		US 2005118723 A1	02 Jun 2005
		US 7471394 B2	30 Dec 2008
		US 2007188737 A1	16 Aug 2007
		US 7486387 B2	03 Feb 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 2007190525 A1	16 Aug 2007
		US 7553453 B2	30 Jun 2009
		US 2005105077 A1	19 May 2005
		US 7630063 B2	08 Dec 2009
		US 2007058252 A1	15 Mar 2007
		US 7630075 B2	08 Dec 2009
		US 2005255001 A1	17 Nov 2005
		US 7641856 B2	05 Jan 2010
		US 2005122522 A1	09 Jun 2005
		US 7671987 B2	02 Mar 2010
		US 2008124805 A1	29 May 2008
		US 7760351 B2	20 Jul 2010
		US 2010014068 A1	21 Jan 2010
		US 7911617 B2	22 Mar 2011
		US 2003142291 A1	31 Jul 2003
		US 7978329 B2	12 Jul 2011
		US 2005255600 A1	17 Nov 2005
		US 8071051 B2	06 Dec 2011
		US 2007172388 A1	26 Jul 2007
		US 8323564 B2	04 Dec 2012
		US 2006046300 A1	02 Mar 2006
		US 8329118 B2	11 Dec 2012
		US 2007166195 A1	19 Jul 2007
		US 8383043 B2	26 Feb 2013
		US 2007148039 A1	28 Jun 2007
		US 8518328 B2	27 Aug 2013
		US 2012003730 A1	05 Jan 2012
		US 8540946 B2	24 Sep 2013
		US 2006263888 A1	23 Nov 2006
		US 2007166196 A1	19 Jul 2007
		US 2013323126 A1	05 Dec 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		WO 0194920 A2	13 Dec 2001
		WO 0194920 A3	25 Apr 2002
		WO 0210713 A2	07 Feb 2002
		WO 0210713 A3	24 Dec 2003
		WO 0210714 A2	07 Feb 2002
		WO 0210714 A3	30 Jan 2003
		WO 2004001261 A1	31 Dec 2003
		WO 2004018967 A1	04 Mar 2004
		WO 2004019013 A2	04 Mar 2004
		WO 2004019013 A3	03 Jun 2004
		WO 2004048948 A1	10 Jun 2004
		WO 2005114142 A2	01 Dec 2005
		WO 2005114142 A3	17 Aug 2006
		WO 2005114144 A1	01 Dec 2005
		WO 2006029358 A2	16 Mar 2006
		WO 2006029358 A3	15 Jun 2006
		WO 2006036896 A1	06 Apr 2006
		WO 2006101550 A1	28 Sep 2006
		WO 2006115663 A2	02 Nov 2006
		WO 2006115663 A3	29 Mar 2007
		WO 2006124821 A1	23 Nov 2006
		WO 2006135410 A2	21 Dec 2006
		WO 2006135410 A3	18 May 2007
		WO 2007075293 A2	05 Jul 2007
		WO 2007075293 A3	07 Sep 2007
		WO 2007075919 A2	05 Jul 2007
		WO 2007075919 A3	14 Feb 2008
		WO 2007075920 A2	05 Jul 2007
		WO 2007075920 A3	15 Nov 2007
		WO 2007075922 A2	05 Jul 2007
		WO 2007075922 A3	27 Sep 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		WO 2007076549 A2	05 Jul 2007
		WO 2007076549 A3	29 Nov 2007
		WO 2007084232 A1	26 Jul 2007
		WO 2008055157 A2	08 May 2008
		WO 2008055157 A3	26 Jun 2008
US 2012071342 A1	22 Mar 2012	CN 102365566 A	29 Feb 2012
		EP 2404203 A1	11 Jan 2012
		EP 2404203 A4	11 Dec 2013
		EP 2616797 A1	24 Jul 2013
		EP 2627987 A2	21 Aug 2013
		JP 2012519311 A	23 Aug 2012
		TW 201100776 A	01 Jan 2011
		TW 201217783 A	01 May 2012
		TW 201305548 A	01 Feb 2013
		US 2010220318 A1	02 Sep 2010
		US 8300993 B2	30 Oct 2012
		US 2011049388 A1	03 Mar 2011
		US 8331751 B2	11 Dec 2012
		US 2012071342 A1	22 Mar 2012
		US 8586347 B2	19 Nov 2013
		US 2013121634 A1	16 May 2013
		US 8606066 B2	10 Dec 2013
		US 2011012026 A1	20 Jan 2011
		US 2012088230 A1	12 Apr 2012
		US 2013203627 A1	08 Aug 2013
		US 2013244313 A1	19 Sep 2013
		US 2013283931 A1	31 Oct 2013
		WO 2010141122 A1	09 Dec 2010
		WO 2012037369 A1	22 Mar 2012
		WO 2012051206 A1	19 Apr 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2013/000092

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		WO 2012051218 A2	19 Apr 2012
		WO 2012051218 A3	26 Jul 2012
US 2001008760 A1	19 Jul 2001	US 2001008760 A1	19 Jul 2001
US 2003073089 A1	17 Apr 2003	US 2003073089 A1	17 Apr 2003

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . i P o d
- 2 . i P a d

- (72) 発明者 カスダン, ハービー, リー
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 メイツソンニエル, ジュリエン
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ズタ, ヨアブ
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ロゼン, ミチャ
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ヒンメル, ヤエル
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 プロダー, イェホシュア
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 デイビス, ブルース
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ゴールドマン, ブルース
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ギロン, ポアズ
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 ポテサザン, ジオン
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 プラスパーグ, エリエツァー
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート
- (72) 発明者 センメル, イラン
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,
3 階, 3 ハマーベ ストリート

(72)発明者 アスチケナシー, ジャックエス
イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツピム, エーヴィーエックス ビルディング,
3階, 3 ハマーペ ストリート
Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB07

专利名称(译)	用于确定化学状态的系统和方法		
公开(公告)号	JP2016506519A	公开(公告)日	2016-03-03
申请号	JP2015548882	申请日	2013-12-17
[标]申请(专利权)人(译)	拉吴协社'盒有限公司		
申请(专利权)人(译)	Reukodukkusu有限公司		
[标]发明人	カスダンハービーリー メイッソンニエルジュリエン ズタヨアブ ロゼンミチャ ヒンメルヤエル ブロダーイエホシュア デイビスブルース ゴールドマンブルース ギロンボアズ ボテサザンジオン ブラスバーグエリエツァー センメルイラン アステケナシージャックエス		
发明人	カスダン,ハービー,リー メイッソンニエル,ジュリエン ズタ,ヨアブ ロゼン,ミチャ ヒンメル,ヤエル ブロダー,イエホシュア デイビス,ブルース ゴールドマン,ブルース ギロン,ボアズ ボテサザン,ジオン ブラスバーグ,エリエツァー センメル,イラン アステケナシー,ジャックエス		
IPC分类号	G01N33/483 G01N33/49 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	B01L3/502761 B01L2200/10 G01N15/1459 G01N15/1484 G01N21/03 G01N21/6428 G01N21/75 G01N33/5302 G01N33/56972 G01N2015/1006 G01N2021/0328 G01N2021/6439 G01N2021/6482 G01N2035/00158 G01N2333/70535 B01L3/502 B01L3/5027 B01L3/502715 B01L3/50273 B01L2200 /025 B01L2300/041 B01L2300/0654 B01L2300/0816 B01L2300/0867 B01L2300/0877 B01L2300/0883 B01L2300/123 B01L2300/18 B01L2400/0406 B01L2400/0481 B01L2400/0487 G01N33/5091 G01N33 /54386 G01N33/569 G01N33/582 G01N33/68 G01N33/6872 G01N2333/70596 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/483.C G01N33/49.K G01N33/53.D G01N37/00.101		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB07		
代理人(译)	Iwahori明代		
优先权	61/737854 2012-12-17 US 61/737856 2012-12-17 US 13/716246 2012-12-17 US		

摘要(译)

本发明提供了一种用于进行测试以确定化学状态的独立系统,该系统适于与样品反应,并且具有用于在其中执行测试的固定盒。至少一种试剂,至少一种报告功能,适于报告至少一种试剂与所述样品的反应以报告测试结果,以及至少一种试剂,样品和至少一种墨盒中装有一个记者功能。[选型图]图1

(21) 出願番号	特願2015-548882 (P2015-548882)	(71) 出願人	515164826
(86) (22) 出願日	平成25年12月17日 (2013.12.17)		レウコドックス, リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月17日 (2015.6.17)		イスラエル国, 91451 エルサレム,
(86) 国際出願番号	PCT/IL2013/000092		ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビ
(87) 国際公開番号	WO2014/097286		ルディング, 3階, 3 ハマーベ ストリ
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)		ート
(31) 優先権主張番号	61/737,854	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
(31) 優先権主張番号	61/737,856		弁理士 小田 直
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)	(74) 代理人	100202751
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩堀 明代
(31) 優先権主張番号	13/716,246	(74) 代理人	100191086
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高橋 香元
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く