

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公表特許公報 ( A ) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 521689

(P2003 - 521689A)

(43)公表日 平成15年7月15日(2003.7.15)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト <sup>*</sup> ( 参考 )
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	T 2 G 0 5 8
33/543	521	33/543	521
	531		531
35/10		33/555	
// G 0 1 N 33/555		35/06	A

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 28数 )

(21)出願番号 特願2001 - 555814(P2001 - 555814)

(86) (22)出願日 平成13年1月31日(2001.1.31)

(85)翻訳文提出日 平成14年7月31日(2002.7.31)

(86)国際出願番号 PCT/US01/03206

(87)国際公開番号 W001/055727

(87)国際公開日 平成13年8月2日(2001.8.2)

(31)優先権主張番号 60/179,248

(32)優先日 平成12年1月31日(2000.1.31)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 エモリー・ユニバーシティ  
アメリカ合衆国、30322 ジョージア州、ア  
トランタ、リッジウッド・ドライブ 2009

(72)発明者 ロバック, ジョン ディー.  
アメリカ合衆国 ジョージア 30030, デ  
イカター, リドリー レーン 219

(72)発明者 ヒリヤー, クリストファー ディー.  
アメリカ合衆国 ジョージア 30338, ダ  
ンウッドイー, マンハセット ファーム  
コート 1634

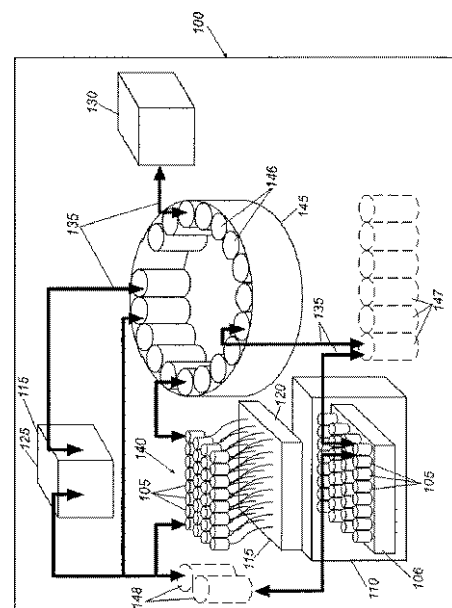
(74)代理人 弁理士 山本 秀策 ( 外 2 名 )

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫学的なアッセイシステム及び方法

(57)【要約】

分析試料、インキュベータ、サンプル区切りシステム、画像収集システムおよびロボットのピペッターを包含することができるフィルター導管を備える免疫学的であるか免疫血液学的なアッセイシステムは、開示される。免疫学的なアッセイシステムは、また、水洗機を備えることができる。また、テスト試薬をフィルター導管に添加されて、フィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を温置して、フィルターの上下の成分へのフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離して、サンプルおよび試薬間のインタラクションの存在を決定するためにフィルター導管を分析してフィルターを備えるフィルター導管の免疫学的な分析試料を配置する工程を備える免疫学的なアッセイ方法は、開示される。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 免疫学的なアッセイシステムであって、以下を含む：

フィルター導管がアッセイサンプルを包含することができるフィルタープレートを有するフィルター導管；

フィルター導管があってもよいインキュベータが配置されて、そこにおいて、分析試料および一つ以上の試薬が反応すると共に、インキュベータはフィルター導管を収容する；

サンプル区切りシステムが分析試料および試薬をさまざまな成分に分けるように設計されているインキュベータに対して近接したサンプル区切りシステム；

サンプル区切りシステムに対して近接した画像収集システムおよび画像収集システムがフィルター導管のフィルタープレートより上に、光学上分析して、成分間のインタラクションおよびアッセイ混合液の試薬の存在を検出するように設計されているフィルター導管；

そして、フィルター導管、インキュベータ、サンプル区切りシステムおよびロボットのピペッターがフィルター導管、インキュベータ、サンプル区切りシステムおよび画像収集システムの間でサンプルまたは試薬を移送するように設計されている画像収集システムの遠位に着くことの範囲内でロボットのアームを備えているロボットのピペッター。

【請求項2】 サンプルがフィルター導管の範囲内で処置されると共に、水洗機が20である請求項1（水洗機から更に成ること）のシステムは分析試料を蒸留水に通すために設計した。

【請求項3】 フィルター導管が複数の小孔を備えている非活性の材料を備えているフィルターを含む請求項1に記載のシステム。

【請求項4】 フィルター導管がサンプルが濾過剤と接触するように、分析試料を拘留するために構成される請求項3に記載のシステム。

【請求項5】 濾過剤の細孔がほぼ0.01ミクロンおよびほぼ50のミクロン間の大きさを含む請求項3に記載のシステム。

【請求項6】 濾過剤がほぼ3ミクロンおよびほぼ5ミリメートル間の厚さを有する請求項3に記載のシステム。

【請求項7】 濾過剤が以下の群から選択される請求項3に記載のシステム

:

ポリエステル・メッシュ、ナイロンメッシュ、ポリカーボネート・トラック - エッチングされたメンブレン、メンブレンにフィルターをかけたセルロースアセテート膜および重合ビニリデンニフッ化物。

【請求項8】 サンプル区切りシステムが遠心機である請求項1に記載のシステム。

【請求項9】 サンプル区切りシステムが真空システムである請求項1に記載のシステム。

【請求項10】 画像収集システムが流れ血球計算器である請求項1に記載のシステム。

【請求項11】 画像収集システムがカメラである請求項1に記載のシステム。

【請求項12】 次の工程を含んでいる免疫学的なアッセイ方法  
フィルター導管の免疫学的なサンプルおよび試薬混合液を培養すること；  
フィルタープレートの上に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離すこと；  
そして、光学上、ISにフィルター導管のフィルタープレートより上に成分を分析することは、成分間のインタラクションの存在を決定する。

【請求項13】 分析工程の前に以外、分離工程の後、ターンテーブル機構にフィルター導管を移送する工程をさらに含んでいる請求項12に記載の方法。

【請求項14】 請求項12に記載の方法であって、さらに以下を含む：  
サンプルが細胞の成分を含むフィルター導管のサンプルを配置する第一工程；  
抗体試薬をサンプルに加える第二工程；  
そして、サンプルおよび試薬混合液を切り離す工程はサンプル混合液を細胞の成分および液体成分に分けることを含む、そして、フィルター導管を分析する工程はフィルターより上に残る細胞の成分を分析することを含む。

【請求項15】 次の工程を含んでいる免疫学的なアッセイ手段  
サンプルがサンプル例えばプラズマまたは血清を包含している抗体を含むフィル

タープレートを有するフィルター導管のサンプルを配置する第一工程；  
サンプルを包含している抗体に対するテスト・キャリア試薬（例えば赤血球または合成的ビード）を添加する第二工程；  
フィルター導管の免疫学的なサンプルおよび試薬混合液を培養すること；  
サンプルおよび試薬混合液を切り離す工程がサンプル混合液をテスト・キャリア成分および液体成分に分けることを含むフィルタープレートの上に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離すこと；  
そして、成分間のインタラクションの存在を決定するためにフィルター導管のフィルタープレートより上に、光学上成分を分析して、そこにおいて、フィルター導管を分析する工程は、フィルターより上に残るテスト・キャリア成分を分析することを含む。

【請求項16】 次の工程を含んでいる免疫学的なアッセイ方法

サンプルがサンプル例えばプラズマまたは血清を包含している抗体を含むフィルタープレート有するフィルター導管のサンプルを配置する第一工程；  
フィルター導管の免疫学的なサンプルおよび試薬混合液を培養しているサンプルを包含している抗体に対するテスト・キャリア試薬（例えば赤血球またはS合成的ビード）を添加する第二工程；  
サンプルおよび試薬混合液を切り離す工程がサンプル混合液をテスト・キャリア成分および液体成分に分けることを含むフィルタープレートの上に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離すこと；  
そして、成分間のインタラクションの存在を決定するためにフィルター導管のフィルタープレートより上に、光学上成分を分析して、そこにおいて、フィルター導管を光学上分析する工程はフィルターより上に残るテスト・キャリア成分を分析することを含む、そして、フィルタープレートより上に成分を光学上分析する工程が不明な結果を作り出す場合、以下の追加の工程は執行される：  
フィルター導管のフィルターより上に、テスト・キャリア成分を捕らえることによってテスト・キャリア成分を液状の成分から切り離すこと；  
生理食塩液を有するフィルターより上に成分を蒸留水に通すこと；  
テスト・キャリア成分を液状の成分から切り離すこと；

抗体試薬をフィルター導管のフィルターより上に残っている蒸留水に通されたテスト・キャリア成分に添加されること；

フィルター導管のテスト・キャリア成分および抗体試薬を培養すること；

フィルターの上下に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離すこと；

生理食塩液を有するフィルターより上にテスト・キャリア成分を蒸留水に通すこと；

そして、成分間のインタラクションの存在を決定するためにフィルター導管のフィルターの上下に、成分を光学上分析すること。

【請求項17】 洗浄工程が次の工程を含む請求項16に記載の方法

生理食塩液を規定することは、塩類溶液、リン酸緩衝食塩水およびアッセイの間、細胞の成分の生育性を維持する他生理食塩液からなる基から選択した；

生理食塩液のほぼ5ミリリットルにほぼ10マイクロリットルの間でサンプルを加えること；

サンプルをフィルターの下で液状の成分からフィルターより上に残っているテスト梳綿機成分に分けること；

そして、1からほぼ10の時間への加算で分離工程を反覆すること。

【請求項18】 フィルター導管の免疫学の分析試料を配置する工程が複数の

の小孔を備えている非活性の材料を備えているフィルターを含んでいるフィルター導管の免疫学的な分析試料を配置することを含む請求項12に記載の方法。

【請求項19】 請求項12に記載の方法。フィルターの上下に成分にフィ

ルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離す工程が、遠心システムを有するサンプルおよび試薬混合液を切り離す工程を含む

【請求項20】 請求項19に記載の方法。遠心システムを有するサンプル

および試薬混合液を切り離す工程は、約 $10 \times g$  ~ 約 $10,000 \times g$ 間の速度で行使している遠心システムを有するサンプルおよび試薬混合液を切り離すことを含む。

【請求項21】 請求項19に記載の方法。遠心システムを有するサンプル

および試薬混合液を切り離す工程は、約5秒 ~ 約5分の間でしばらく行使してい

る遠心システムを有するサンプルおよび試薬混合液を切り離すことを含む。

【請求項22】 請求項12に記載の方法。フィルターの上下に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離す工程は、真空システムを有するサンプルおよび試薬混合液を切り離す工程を含む。

【請求項23】 請求項22に記載の方法。真空システムを有するサンプルおよび試薬混合液を切り離す工程は20を有するサンプルおよび試薬混合液を切り離すことを含む圧力で真空システムオペレーティングの間の段階的な約0.1インチHg～約100インチHg。

【請求項24】 フィルターの上下に、成分を分析する工程が流れ血球計算器を有する成分を分析することを含む請求項12に記載の方法。

【請求項25】 含んでいる免疫学的なアッセイシステム：  
フィルタープレートに有するフィルター導管；  
フィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を培養するために記載の方法；  
フィルタープレートの上下に成分にフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離すために記載の方法；  
サンプル間のそして、存在を決定するフィルタープレートより上に、フィルター導管の成分を光学上分析するために記載の方法』インタラクションおよびフィルター導管の試薬。

【請求項26】 サンプルで試薬10の混合液を切り離すために記載の方法が遠心機である請求項25のシステム。

【請求項27】 サンプルおよび試薬混合液を切り離すために記載の方法が真空システムである請求項25のシステム。

【請求項28】 請求項25、そこにおいて、上の成分または下記を分析するために記載の方法または両方の上記のシステム、そして、フィルターが、フローサイトメーターである。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

関連出願についてのクロス・リファレンス

動いているDFS Columns” filedを運用しているDiagnostic Laboratory Testingのための出願中の米国一時的な特許出願entitled” Methodに対する本出願主張優先権

2000年1月31日および一致させられたシリアルは60/179、248に番号をつける。そして、それは完全に本願明細書に引用したものとする。

**【0002】**

技術分野

本発明は、一般に免疫学のアッセイシステムに関して、より詳しくは免疫学的で免疫組織immunohematologicalなサンプルの成分を切り離すことためのシステムと方法に関する。

**【0003】**

発明の背景

免疫学的なアッセイは、抗体およびテスト間の反作用を検出するように設計されている。

これらのアッセイは、共通に抗体がそうすることができる細胞（例えば適当なアッセイ配位のantigen” carriers .としての赤血球(RBCs)またはビード)を雇う架橋、初めに個人のテスト・キャリアであったことおよび抗体から大きい三次元抗原抗体会合物を生成して、テスト・キャリア。

他配位において、抗体はそれらを架橋性のないテスト・キャリアに結び付ける。

**【0004】**

セットしている血液銀行の免疫血液学テストは、輸液の前に輸液ドナーおよびレシピエント間の適合を決定するためにRBCsおよび抗体を運用する。

たとえば、レシピエントからの抗体がドナーから(凝集物)RBCsを橋かけする場合、ドナーおよびレシピエントは不適合である。そして、大きいRBC会合物の発生に結果としてなる。現在の市販のテスト試薬は、これらの会合物と個人の、非粘着されたRBCsを区別するように設計されている。たとえば、sta

standard" tubeテストにおいて、RBCsは抗体によって混和されて、テスト-抗体複合体の発生を高めるほぼ30秒、簡単なピリオドのためのほぼ1000のX gで遠心分離されて、それから非接着するRBCsから接着させて区別することが可能であるために手部によって穏やかに再懸濁される。労働集約型の、自動操作に快く従わないチューブ・テストはある、そして、それらが個人の作働遺伝子のスキルに依存した時から、結果はラーブ酵素からラーブ酵素まで標準化するのが困難である。

#### 【0005】

接着するRBCsを識別するために用いる代替方法はスピン・カラム技術である。そして、それは標準のクロマトグラフィの原理に基づく。この方法論、均質基質物質で満たされるチューブ、eを有する。g。(ビード)ゲルまたはポリアクリルアミドが、個体RBCsから凝集して分かれるために用いる慎重に管理された遠心力の下で大きい(「4+」)会合物がかるうじてマトリックスを加入するように、基質物質は指定された大きさの孔または細孔によって故意である。しかし、連続してより小さい会合物(「3+ through 1+」)は、チューブの最下段を次数を増やすことへのマトリックスおよび非接着するRBCs否定が完全にマトリックス、しかし、沈降を加入するだけである入力にする。さまざまな大きさのRBC会合物からの効果的に分離した個人のRBCsに対する単一の均一なクロマトグラフィのマトリックスのために、ほぼ10分、比較的長い遠心実行は、80のX gの慎重に管理された低速の遠心条件の下で、実行されなければならない。最適の遠心conditionsから偏差。eに、g。(アッセイ実行を短縮する試みのより高い遠心速度)、給血者およびレシピエント間の適合を決定するアッセイ能力を示談にして、RBCsの瘦せた区切りに主任弁護人となる。この方法論は、ある程度まで作働遺伝子スキル上の自動操作およびより少ない被支配頂に快く従う。

#### 【0006】

スピン・カラム技術は、ずい柱を作り出すコストのために、チューブ・テストよりかなり高価である。

基質物質は溶液においてある、そして、慎重に管理されたパッケージング、積込

みおよび貯蔵条件は概して必然的である。

加えて、テストは持続性の遠心工程を原因として生じるのでチューブ・テストを有する、チューブ・テストを有するほぼ30の秒対ほぼ10分、遅い。

アッセイ結果の解読も、作働遺伝子トレーニングが読出しから動いていることが必要である「マトリックスによるRBC移動の遠位がそうしなければならないanalog”scale(i.e.)概して、概算する。

#### 【0007】

このように、今まで宛名のないニーズは、上記の欠失および機能不全に関係するため産業において現存する。

#### 【0008】

##### 発明の要旨

本発明は、免疫学的で免疫血液学的な試金ためのシステムと方法を規定する。簡潔に記述されて、アッセイシステムはサンプル区切りシステムに分析試料、フィルター導管が配置されることができインキュベータ、インキュベータに対して近接したサンプル区切りシステム、クローズ接近の画像収集システムを包含することができるフィルター導管を備える、そして、フィルター導管、インキュベータ、サンプル区切りシステムおよび画像収集システムの遠位にフィルター導管を渡すことの範囲内でロボットのアームを備えているロボットのピペッターは複数の小孔を備える非活性の材料でできていてもよいフィルターを備える。

#### 【0009】

本発明は、また、免疫学的で免疫血液学的な試金のための方法を規定するとして見られることができる。免疫学的な方法は1がテスト・キャリア(RBCまたはビード)を包含するサンプルおよびテスト試薬間のインタラクションを識別する、そして、他は抗体を包含する。この事については、方法は以下の工程によって広く要約されることができる：フィルターを備えているフィルター導管への免疫学的な分析試料を配置する。フィルター導管に対するテスト試薬を添加されて、フィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を温置して、フィルターの上下の成分へのフィルター導管のサンプルおよび試薬混合液を切り離して、そして、サンプルおよび試薬間のインタラクションの存在を決定するフィルター導管を分析

する。

【0010】

スキルを有する以下の図面および詳細な説明の吟味への1にとって明らかな他方法、機能および本発明の利点が、従来技術においてあるかまたは起こる。全てのこの種の追加の方法、機能および利点がこの説明の範囲内で勘定に入れられて、本発明の範囲内で、添付の請求の範囲によってプロテクトされることを意図される。

【0011】

好ましい実施例の詳細な説明

一般に、本発明は免疫学的で免疫血液学的なサンプルの成分を切り離して、分析することのためのシステムと方法に付随する。

この事については、免疫学的なアッセイシステムは、同時に、より自動操作に快く従う免疫学的なアッセイの工学を言い渡すと共に、現在のチューブ・テストおよびスピン・カラム技術の欠点を克服する。好適な実施例において、免疫学的なアッセイシステムは、複数の孔の存在またはフィルターの指定された大きさの小孔のために孤立性の分子量および大きさシャ断を有する一つ以上のフィルターを備えているフィルター導管システムを備える機器である。

【0012】

免疫学的なサンプルは、試薬を混ぜ合わせられて、フィルター(s)より上に配置される。減圧または遠心の後、または、フィルターによるサンプルを引き起こす他の若干の方法は行使される、サンプルの成分はさまざまなフィルターによってそれらの大きさによればお互いから切り離される。本発明の免疫学的なシステムは、あるいは、改められることができおよび/またはテスト・キャリアとして行為へ形成されることができ抗体および合成的ビード間の若干のケースにおいて、抗体および細胞間のインタラクションを測定するために用いることができる。免疫学的なシステムは、少なくとも2つの共役差積方法で運用されることができ。1つの方法において、「細胞の components」 of 患者サンプル。eに、g.(赤血球(RBCs))、白血球(WBCs)または血小板は混合した with " reagent 抗体である。混合液の成分は切り離されて

、それから細胞の成分および試薬抗体間のインタラクションの存在を決定するために分析される。他の方法の、忍耐強い *antibody containing* しているサンプルを混和するアッセイ方法において免疫学的なシステムが運用されることができること e. g. (合成のビードまたは試薬細胞であってもよいテスト・キャリアを有するプラズマまたは血清サンプル) e. g. (RBCs) WBCs または血小板。この混合液はそれから切り離される、そして、成分は抗体サンプルおよび試薬細胞間のインタラクションまたは合成的ビードの存在を決定するために分析される。

### 【0013】

図1は、本発明の免疫学的なシステム100を表す。

免疫学的なシステム100は、分析試料、フィルター導管が配置されることができる任意のインキュベータ110、インキュベータ110に対するクローズ接近において処置されるかまたは、そこにおいて、処置されるサンプル区切りシステム115、サンプル区切りシステム115に対して近接した任意の画像収集システム130およびフィルター導管105、インキュベータ110、サンプル区切りシステム115および/または画像収集システム130に遠位に着くことの範囲内でロボットのアームを備える任意のロボットのピペッター 135を包含することができるフィルター導管105を備える機器である。

免疫学的なシステム100は、また、その中で処置される任意の水洗機140を備えることができる、そこにおいて、分析試料を拘留するためのサンプル・ホルダ146を処置した任意のターンテーブルシステム145。試薬148を有する分析試料147および/またはチューブを有するチューブは、任意に免疫学的なシステム100の可能に更にインクルードする。

### 【0014】

フィルター導管105がその中で処置されることができる形状および大きさの中で免疫学的なシステム100の範囲内で処置される任意のインキュベータ110は、ある。インキュベータの多数大きさおよび形状が運用されることができると共に、好適な実施例において、インキュベータ110はフィルター導管106の複数のフィルター導管105またはプレートがその中で処置されることができ

るために形状および大きさの中である。それらがインキュベータ110において処置されるときに、インキュベータ110はフィルター導管を加熱することができる任意の発熱体を更に含むことができる。

#### 【0015】

サンプル区切りシステム115は、フィルター導管105を許すために形状および大きさの中でまた、その中で処置されることである。

サンプル区切りシステムの多数大きさおよび形状が運用されることができると共に、好適な実施例、複数のフィルター導管105および/またはフィルターのプレートにおいて導管106はその中で処置されることができる。たとえば、規制される否定、減圧120、遠心機125および/または電場印加であるサンプル区切りシステム115が、あってはならない。

#### 【0016】

サンプル区切りシステム115は、型の中でフィルター導管105がサンプル区切りシステム115の範囲内で配置されるときに、フィルター導管105の範囲内で処置される分析試料147がフィルター150(図2を参照する)で描画されるということである。それによって、分かれる大きさに基づくさまざまな成分に分析試料。たとえば、規制される否定、カメラ、流れ血球計算器、特別な水晶体(例えば顕微鏡または人間の眼さえ)である任意の画像収集システム130が、あってはならない。通常、それがサンプル区切りシステム115から取られたあと、分析試料は画像収集システム130によって分析される。

#### 【0017】

画像収集システム130は、フィルター導管105の範囲内で処置されるフィルター150より上に、材料の有無を決定するためにフィルター導管105の解析を許す。130が特にそれが流れ血球計算器という形をとるときに、また、フィルター150より上に材料の大きさを決定するために運用されることができる画像収集システムは、例示する、抗体がそうであるかどうか、決定するために、フィルターより上にあるテスト・キャリアに結び付けられるのと、同程度よく、材料がテスト・キャリアの個人のテスト・キャリアまたは会合物の形であるかどうか。

## 【0018】

システムの範囲内で運用される任意のロボットのピペッター 135は、共通に公知の型の中であって、当業者によって運用した。たとえば、しかし、規制される否定、製造されて、Tomtecから市販されているロボットのピペッターシステム、会社(Hamden、コネティカット、米国)またはCRロボット工学会社(Burlington、オンタリオ、Canada) 本発明の一実施例に従って使われることができる。

## 【0019】

任意の水洗機140は、画像収集システム130からロボットのピペッター135のロボットの腕の遠位に着くことの範囲内で処置される。画像収集システム130によるフィルター導管105のフィルター150より上の材料の解析が不明な結果を作り出す場合、サンプルがフィルター導管105の範囲内で処置されてあってもよいアッセイは水洗機140の範囲内で配置されることができる。水洗機140は、フィルター導管105、複数のフィルター導管105および/またはフィルター導管106のプレートがその中で処置されることができるために大きさおよび形状の中である。水洗機140は、アッセイ混合液に存在するテスト・キャリアから、そして、フィルター導管105のフィルター150で全ての試薬を蒸留水に通すために故意である。水洗機140の多数配位があってもよいと共に、好適な実施例において、水洗機140は減圧120と同じシステムである。

## 【0020】

図2は図1の免疫学的なシステム100のフィルター導管105の成分を表す。フィルターvessel"105は分析試料を包含して、そこにおいて、処置される一つ以上のフィルターを備えることができる導管を意味する。図2は、サンプル区切りシステム115に置かれる前に、そして、サンプル区切りシステム115からの収奪の後、(b)フィルター導管105の(a)を表示する。図2に示すように、フィルター導管105のis/are一つ以上フィルター150の範囲内で処置される。フィルター150は、複数の小孔を備える非活性の材料を含む。本発明のさまざまな実施例によれば、フィルター150の細孔径は、変

化することができる。たとえば、フィルター150の細孔は、ほぼ0.01のミクロンからほぼ50のミクロンまで変動している大きさの中であることができる。フィルター150の細孔の大きさは、フィルター導管105の適用法に左右される。

#### 【0021】

フィルター150が、たとえば、個体赤血球が本出願の一実施例のフィルター150の細孔を通過することができると共に、RBC会合物を保つために用いることは求められる場合、細孔径の範囲はほぼ40のミクロンに3つのミクロンの間にある。他細孔径が運用されることができると共に、好適な実施例において、細孔径はほぼ3つのミクロンからほぼ5つのミクロンまで変動する。しかし、フィルター導管105がフィルター150がテスト・キャリアを保つが、抗体を包含している流体がそれによって移すことができるために用いるテスト・キャリア(RBCs、WBCs、血小板または合成的ビード)から間隔をおいて配置されるフィルター流体に運用される場合、好適な実施例の細孔径の範囲はほぼ3つのミクロンに対するほぼ0.1である。この方法論のための最適の細孔径は、0.2のミクロンである。

#### 【0022】

フィルター150の適用法によって、フィルター150の厚さは、また、フィルター導管105で異なる実施例において変化することができる。たとえば、フィルター150の厚さは、ほぼ3つのミクロンからほぼ5mmまで変動することができる。好適な実施例において、フィルター150はほぼ100のミクロンにほぼ3つのミクロンの間にある。最適に、フィルター150の厚さは、ほぼ10のミクロンおよびほぼ75のミクロンの間にある。

#### 【0023】

フィルター150のために運用される材料は、複数の小孔を備えるフィルター導管105(好ましくは非活性の材料)のさまざまな実施例のいかなる材料でもあってもよい。フィルター150の適用法に従い、フィルター150の材料は、変化することができる。個体RBCsがそれによって移すことができると共に、フィルター150の機能がRBC会合物を保つことになっている場合、たとえば

、濾過剤は規制される否定、ポリエステル・メッシュ、ナイロンメッシュまたはポリカーボネート以外はトラック - エッチングされたメンブレンであってもよい。フィルター150がこれの型が製造されて、カンザスシティー（ミズーリ）のS e f a r社から市販されている効果があつて、フィルター150の適用法がある米国I fは全部R B C sを保つ、しかし、濾過剤が運用した好適な実施例において、それによってパスに抗体を包含している他流体を許すことは0.2マイクロン重合ビニリデンフィルターメンブレンが製造した二フッ化物でアクトン、マサチューセッツ、米国のL i f e S c i e n c e s社をC o m i n gすることから市販されている。代わりに、被支持セルロースアセテート膜（たとえば酢酸塩プラス）メンブレン製造されたそばに、そして、商業上利用できるO s m o n i c s社から可能も、本出願のために運用される（ミネアポリス、ミネソタ、米国）。

#### 【0024】

図2で分かるように、フィルター導管105は、複数のフィルター150を包含することができる。複数のフィルター150が運用される場合、フィルター150'd i s p o s e dは下がるかまたは、より小さい孔の好適な実施例において、第1のフィルター150の下で通常サイズである。そして、大きさによってそのさまざまな成分にそれによって分析試料を外に壊す。図で分かるように、2、分析試料147（否定必然的に一部分は本発明の）は配置されるフィルター、第1のフィルター150より上の導管105。テストの最大の大きさの会合物において、サンプル147のキャリア155は、第1のフィルター150より上に残る。（b）サンプル147の非接着するかより小さい会合物156は、第2のフィルター150を残るかまたは通過する』。

#### 【0025】

図3は、真空システム120を表す、それは、1種類の免疫学的なシステム100のサンプル区切りシステム115の成分である。減圧120は、複数のフィルター導管105を有する図3またはその中で処置されるフィルター導管106のプレートに示す。本発明の範囲内で勘定に入れられるそれがその中で勘定に入れられる一つ以上のフィルター導管を有する減圧であると理解されなければなら

ない。個人のフィルター導管105に対する連結は減圧管160（それは減圧コントローラ165を通過する）である。そして、それは真空ポンプ170に接続している。

#### 【0026】

図3で示す減圧120の優先の配位は、96-フィルター導管プレート・フォーマットを運用する。他配位が他実施例において可能である間、好適な実施例において、真空システム減圧120はそれぞれに各々のフィルター導管105に接触して、他のフィルター導管105の中で、それぞれに各々のフィルター105に圧力を行使するものである。本実施例において、導管プレート106（図1）が個人のガスケットによって接触される、一回転においてあるフィルターの各々のフィルター導管105は、フィルター導管105を真空ポンプ170に接続する管160の個人の一片に接続される。このように、管の96のセグメントが電動輸送体170からフィルター導管106のプレートまでである、そして、管160の各々のセグメントはそれぞれに入れ換えられる真空圧力を有してもよい。しかし、減圧120がまた、いかなる1つの時間でもフィルター導管105のサブセットに、減圧を行使することができるかと理解しなければならない。または、また、フィルター導管105またはフィルター導管プレート106の同時に全ての多数に対する減圧を行使してもよい。

#### 【0027】

真空システムによって行使されることができる圧力は、approximately - 0.1からapproximately - 100インチ水銀（インチHg）まで変動することができる。好適な実施例において、圧力の範囲は、approximately - 10インチHgにapproximately - 0.1の間にある。最適に、減圧120によって維持される圧力は、approximately - 3インチHgに対するapproximately - 0.1である。

#### 【0028】

図4は、遠心機125を表す、それは、サンプル区切りシステム115（免疫学的なシステム100の成分）の他の型である。公知で、当業者によって使われ

る遠心機システムのいかなる型も遠心機125として運用されることができると理解されなければならない。たとえば、典型的遠心機は製造したによって、そして、ベックマンCoulterから市販されていて、Inc(フラトン、カリフォルニア、米国)はフィルター導管105を遠心機が改められるくらい、長く拘留するために本発明の一実施例に従って運用されることができ。図4に示される遠心機125は、好適な実施例において運用される遠心の角度を興行する。多数角度が機能してもよいと共に、好適な実施例において、フィルター導管105は回転軸175に45の角度で配置される。

#### 【0029】

また、免疫学的なアッセイ方法は、本発明の範囲内で勘定に入れられる。免疫学的なアッセイ方法180は、図のフローチャートにおいて表される。5. フィルター導管105の免疫学の分析試料を配置して、見られた遮断185でありえるように、方法180が任意の工程を備える免疫学的なアッセイ。本発明の他の実施例において、免疫学的な分析試料は、また、標準の試験管またはmicrocentrifugeチューブに置かれることができる。他導管は、方法180の他実施例の分析試料を拘留するために運用されることができ。遮断190は、検定用試薬をフィルター導管105に加える次の任意の工程を興行する。次の工程(遮断195に示される)は、サンプル混合液200を形成するために試薬を有するサンプルを混和している。遮断205は、サンプル混合液200を培養する任意の工程を興行する。遮断205のインキュベーション工程の、サンプル混合液200がほぼ4つのCからほぼ37のC. Inまで変動している温度で温置されることができること好適な実施例、混合液200がほぼ温度域で温置されるサンプルは、泊まる温度(20-25のC)、そして、サンプル混合液200のインキュベーション時間がインキュベーションからほぼ30のマイニユートまで値域を定めることができないほぼ37 C.。好適な実施例において、インキュベーション時間はほぼ2からほぼ5つのマイニユートまでである。

#### 【0030】

任意のインキュベーション工程の後、遮断210にて図示するように、次の任意の工程は、サンプル混合液200をそのさまざまな成分に分けることである。

この工程は、サンプル区切りシステム115のサンプル混合液200を配置することによって通常果たされる。遮断210の分離工程において運用されるサンプル区切りシステム115が遠心機125である場合、遠心機速度は通常10,000のX gにほぼ10の間にある。但し、他速度は運用されることができる。好適な実施例において、遠心機速度は、ほぼ5000のX gにほぼ1000の間にある。最適に、遠心機速度は、3000のX gである。遠心機時間は、ほぼ5つの秒からほぼ5つのマイニユートまで変動することができる。他時間が運用されることができるにもかかわらず、好適な実施例において、遠心機時間はほぼ30の秒にほぼ10の間にある。最適に、遠心機時間は、ほぼ20の秒にほぼ15の間にある。

#### 【0031】

遮断215に示すように、任意の区切り工程210の後、フィルター導管105は、分析試料間のインタラクションおよびフィルター150より上に残る試薬の有無を決定するために任意に分析されることができる。サンプルは、画像収集システム130のフィルター導管105を配置することによって分析される。分析試料および試薬間のインタラクションが遮断215の分析工程の獲得システム130によって、フィルター150より上に材料に認められる場合、免疫学的なアッセイ方法180は完了される。たとえば、インタラクションが細胞の成分の間に分析試料および抗体試薬にあった場合、材料はフィルターより上に検出される。抗体による細胞の成分の中で、インタラクションと一緒にアグルチネーションまたはクランピングの形でそれ自体を立証する。このアグルチネーションは、画像収集システム130によって検出されることができる。同様に、アグルチネーションの証明の非共存は、インタラクションが細胞の成分および抗体試薬の間になかったことを示す。同様に、アッセイ方法は、画像収集システム130によって抗体成分によって細胞の試薬のアグルチネーションの有無を検出することによって分析試料および細胞の試薬の抗体成分間のインタラクションを検出するために用いてもよい。

#### 【0032】

遮断215の分析工程の結果が明らかに否定である、そして、インタラクショ

ンがフィルター導管105のフィルター150より上に、材料に認められない場合、免疫学的なアッセイ方法180はサンプル混合液200を水洗機140で洗う工程220に、任意に延期することができる。以前に強調されるように、好適な実施例において、水洗機140はまた、減圧120である。減圧がさまざまな実施例に従う時間の長さを変化させるために行使されることができると共に、好適な実施例において、全ての流体がフィルター導管システム105のフィルター150で掃除機で掃除されるまで、減圧は行使される。時間の長さ、減圧は行使される真空圧力上の被支配頂にあって、しかし、ほぼ2つのマイニユートに対するまたはサンプル混合液200の液状の成分がフィルター150で豊富にまたは完全に描かれたこの種の時間までのほぼ5つの秒にしばしばある。

#### 【0033】

遮断220の任意の洗浄工程において、サンプル混合液200は、生理食塩液によって蒸留水に通されることができ。塩溶液が、たとえば規制される否定、塩類溶液、e以外はあってもよい。g。(塩化ナトリウム0.9%の(NaCl)溶液)アッセイ方法の間、細胞の成分の生育性を維持するリン酸塩緩衝食塩水またはいかなる生理食塩液も。洗浄工程は生理食塩液を規定する工程を含むことができる。そして、サンプル混合液200が適用法のために十分に蒸留水に通されるまで、テスト・キャリア、いずれの細胞の成分もまたはフィルター150を通過して、残る液状の成分から、フィルター150より上に残る合成的ビードを切り離して、1からほぼ10の時間までこれらの加算で分離工程を反覆して、サンプル混合液200にほぼ10マイクロリットルを生理食塩液のほぼ5つのミリリットルに添加される。

#### 【0034】

遮断220の任意の洗浄工程の後、検定用試薬がある任意の工程190で、方法180が再び開始する免疫学的なアッセイは、フィルター導管105のフィルター150より上に残る蒸留水に通されたテスト・キャリアを添加した。結果として生じるサンプル混合液200が任意のインキュベーション工程へ進む任意の混合工程195に従うことは205をブロック化する。そこにおいて、サンプル混合液200は再びインキュベータ110に置かれる。インキュベーションに、

サンプル混合液200は、任意に遮断210で示すサンプル区切りシステム130に置かれて、遮断215に示すように、それから再び任意に分析される。

【0035】

分析試料が最初に標準の試験管またはmicrocentrifugeチューブに置かれる本発明の実施例において、サンプルは画像収集システム130によって最初に分析される。それから、画像収集システム130のテスト結果が不明であるならば、サンプル混合液200はそれからそれが遮断220の洗浄工程へ進むフィルター導管105に置かれる。そして、遮断190、遮断195のサンプルおよび試薬の混合、遮断205のインキュベーション工程、遮断210のサンプル区切り工程および遮断215の解析工程のテスト試薬の添加が続く。それは強調されなければならないその本発明の特に上記の実施例、any "preferred" embodimentsは実施の単に可能な実例だけである。そして、単に本発明の原理の明白な理解のために記載されるだけである。

【0036】

多数変異および一時変異は、エキスから実質的に逸脱することのない本発明の上記の実施例(s)および本発明の原理に作られることができる。全てのこの種の一変異および変異は、この告知および本発明の範囲内で本願明細書において勘定に入れられることを目的として、以下の主張によって保護した。1. 本発明は、以下の図面に関してよりよくよく理解されていることがありえる。図面の成分が必ずしも比例することになっているというわけではない。そして、エンファシスが本発明の原理を明らかに具体的に説明すると、即座に、その代わりに配置される。

さらに、図面の、数個ビューの全体にわたる対応する一部は、参照番号のように指示する。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の免疫学的なシステムを具体的に説明しているダイアグラムである。

【図2】

図2は、フィルター導管システム（図1の免疫学的なシステムの成分として役立つフィルター導管の型の1つの実例）を具体的に説明しているダイアグラムである。

【図3】

図3は、減圧（図1の免疫学的なシステムのサンプル区切りシステム成分の1つの実例）を具体的に説明しているダイアグラムである。

【図4】

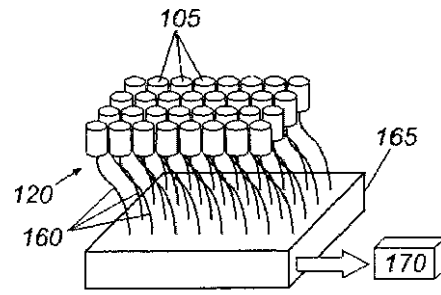
図4は、遠心機（図1の免疫学的なシステムのサンプル区切りシステム成分の他の実例）を具体的に説明しているダイアグラムである。

【図5】

図5は、図1の免疫学的なシステムを運用する本発明の免疫学的なアッセイ方法のフローチャートである。

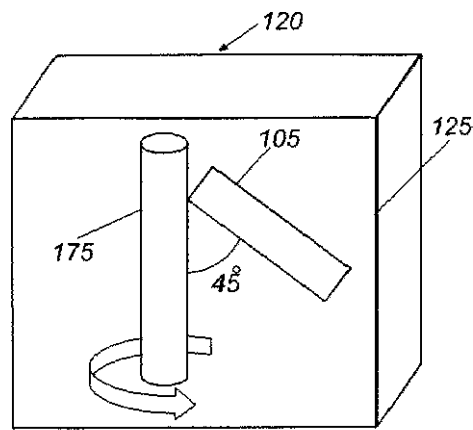


【図3】



**Fig. 3**

【図4】



**Fig. 4**

【図5】

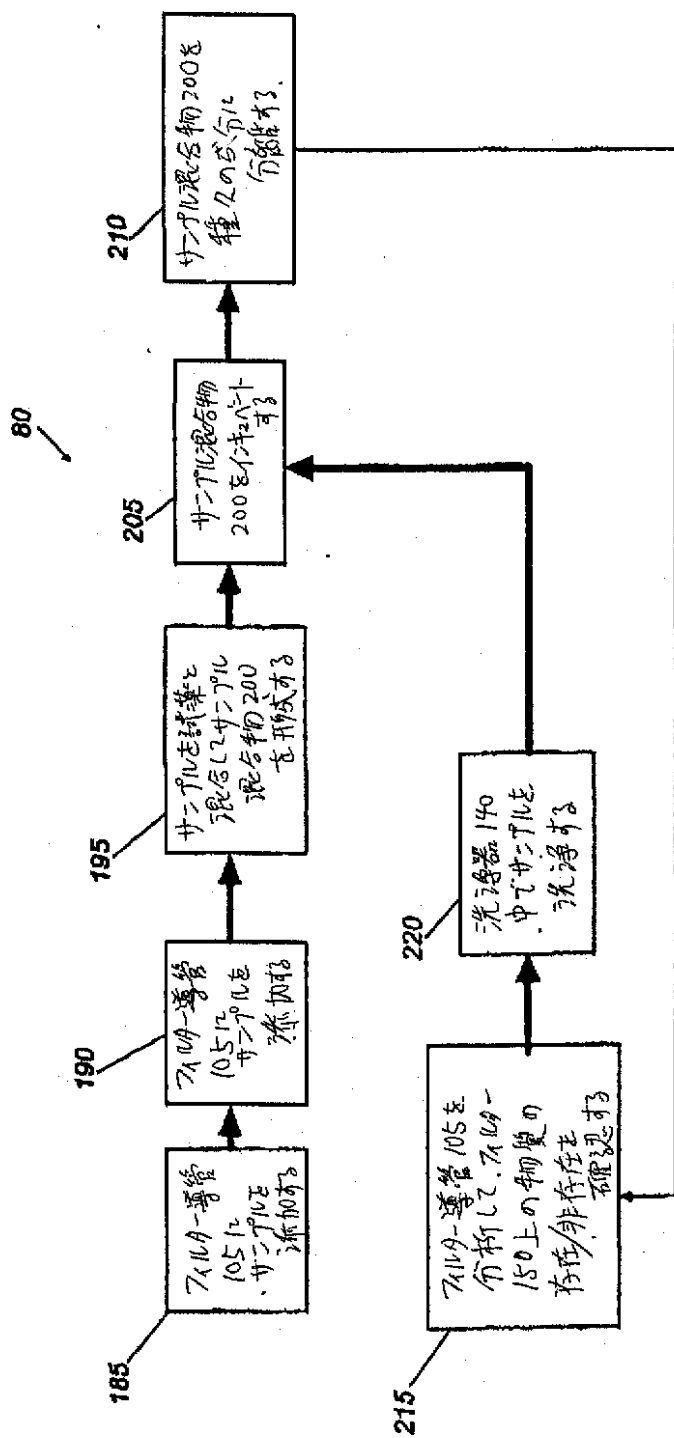


Fig. 5

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Internat. Application No. PCT/US 01/03206
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N35/02 B01L3/00 G01N33/49		
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 7 G01N B01L		
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 practical, search terms used) EPC-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 41 24 778 A (UNIV SCHILLER JENA) 28 January 1993 (1993-01-28)	1,3-12, 14,15, 18-29
A	column 2, line 30 - line 57; examples 1-5	2,13,16, 17
X	DE 197 46 455 C (JENOPTIK JENA GMBH) 27 May 1999 (1999-05-27)	12,14, 15,18, 22,23, 25,28
A	column 3 -column 4; figures	1-7,9, 13,15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 15 June 2001		Date of mailing of the international search report 10/07/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hodson, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 01/03206

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 702 050 A (BOY INST JACQUES) 2 September 1994 (1994-09-02)  page 3 -page 4 ---	1-4, 9, 12, 14-17, 22, 23, 25, 26, 28
X	DE 38 05 808 A (EUROP LAB MOLEKULARBIOLOG) 7 September 1989 (1989-09-07)  column 5, line 8 ~ line 40 column 10, line 4 -column 11, line 40 ---	1-7, 9, 11, 12, 18, 22, 23, 25, 26, 28
A	US 5 273 718 A (ANDERSSON KENT ET AL) 28 December 1993 (1993-12-28) ---	
A	US 5 762 878 A (CLARK FREDERICK L ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/us 01/03206

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4124778 A	28-01-1993	AU 2374592 A WO 9303374 A	02-03-1993 18-02-1993
DE 19746455 C	27-05-1999	WO 9921016 A EP 0946881 A	29-04-1999 06-10-1999
FR 2702050 A	02-09-1994	NONE	
DE 3805808 A	07-09-1989	NONE	
US 5273718 A	28-12-1993	AT 131746 T DE 69115674 D DE 69115674 T EP 0495066 A JP 5502105 T JP 3068184 B WO 9202303 A	15-01-1996 01-02-1996 01-08-1996 22-07-1992 15-04-1993 24-07-2000 20-02-1992
US 5762878 A	09-06-1998	US 5575978 A US 5376313 A US 6190617 B AU 7843194 A CA 2172363 A EP 1028320 A EP 0720747 A JP 9503060 T WO 9508774 A US 5646049 A US 5635364 A US 5605665 A US 5627522 A US 5536471 A US 5507410 A US 5610069 A US 5960160 A US 5578494 A US 6096561 A AU 3929093 A AU 3934393 A AU 3934993 A AU 3935093 A AU 3967793 A AU 3968093 A CA 2129245 A CA 2129246 A CA 2129367 A CA 2129368 A CA 2132959 A CA 2132960 A DE 69329147 D DE 69329147 T DE 69329276 D DE 69329276 T EP 0755519 A EP 0634016 A EP 0637283 A EP 0746769 A EP 0632894 A	19-11-1996 27-12-1994 20-02-2001 10-04-1995 31-03-1995 16-08-2000 10-07-1996 25-03-1997 30-03-1995 08-07-1997 03-06-1997 25-02-1997 06-05-1997 16-07-1996 16-04-1996 11-03-1997 28-09-1999 26-11-1996 01-08-2000 08-11-1993 08-11-1993 08-11-1993 08-11-1993 08-11-1993 08-11-1993 14-10-1993 14-10-1993 14-10-1993 14-10-1993 14-10-1993 14-10-1993 07-09-2000 07-06-2001 28-09-2000 12-04-2001 29-01-1997 18-01-1995 08-02-1995 11-12-1996 11-01-1995

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/03206

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5762878 A		EP 0632896 A	11-01-1995
		ES 2150442 T	01-12-2000
		ES 2150942 T	16-12-2000
		JP 7505473 T	15-06-1995
		JP 3003118 B	24-01-2000
		JP 7505474 T	15-06-1995
		JP 2769245 B	25-06-1998
		JP 7505475 T	15-06-1995
		JP 7505343 T	15-06-1995
		JP 7505476 T	15-06-1995

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003521689A5</a>	公开(公告)日	2008-03-27
申请号	JP2001555814	申请日	2001-01-31
[标]申请(专利权)人(译)	埃默里大学		
申请(专利权)人(译)	埃默里大学		
当前申请(专利权)人(译)	埃默里大学		
[标]发明人	ロバックジョンディー ヒリヤークリストファーディー		
发明人	ロバック, ジョン ディー. ヒリヤー, クリストファー ディー.		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 G01N35/10 G01N33/555		
CPC分类号	B01L3/50255 G01N35/028 G01N2035/00485 G01N2035/00356 B01L2300/0851 G01N2035/0097 B01L2300/0829 B01L3/5025 Y10T436/11 Y10T436/111666		
FI分类号	G01N33/53.T G01N33/543.521 G01N33/543.531 G01N35/06.A G01N33/555		
F-TERM分类号	2G058/AA09 2G058/BA06 2G058/BA07 2G058/CC17 2G058/CD04 2G058/FB12 2G058/GA20		
优先权	60/179248 2000-01-31 US		
其他公开文献	JP2003521689A		

#### 摘要(译)

公开了一种免疫学或免疫血液学测定系统，其包括可以包括分析样品，培养箱，样品分离器系统，图像采集系统和机器人移液器的过滤器导管。免疫测定系统也可以包括水清洗机。同样，将测试试剂添加到过滤器导管中，以孵育过滤器导管中的样品和试剂混合物，以将过滤器导管中的样品和试剂混合物分离到过滤器的上部和下部，以确保样品和试剂之间 公开了一种免疫学测定方法，其包括以下步骤：分析过滤器导管以确定包括过滤器的过滤器导管的免疫分析样品，以确定相互作用的存在。