

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公開特許公報 ( A ) (11)特許出願公開番号

特開2001 - 201504

(P2001 - 201504A)

(43)公開日 平成13年7月27日(2001.7.27)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 33/50			G 0 1 N 33/50	T
33/52			33/52	B
33/566			33/566	
33/86			33/86	
37/00	101		37/00	101

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13数)

(21)出願番号 特願2000 - 367717(P2000 - 367717)

(22)出願日 平成12年12月1日(2000.12.1)

(31)優先権主張番号 454196

(32)優先日 平成11年12月3日(1999.12.3)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 596159500  
 ライフスキャン・インコーポレイテッド  
 L I F E S C A N , I N C .  
 アメリカ合衆国、95035 カリフォルニア州  
 、ミルピタス、ジブラルター・ドライブ  
 1000

(72)発明者 イアン・エイ・ハーディング  
 アメリカ合衆国、94403 カリフォルニア州  
 、サン・マテオ、パーバンク・アベニュー  
 147

(74)代理人 100066474  
 弁理士 田澤 博昭 (外1名)

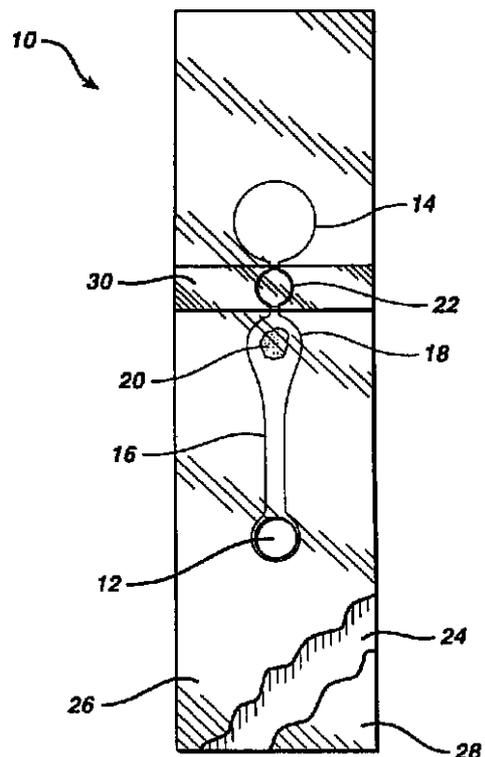
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医療診断装置用微小小滴調剤

(57)【要約】

【課題】 鮮明な診断結果を提供し得る高信頼性の医療診断装置を提供する。

【解決手段】 試薬を微小小滴の非衝撃性印刷処理により配置した親水性の目的領域を有する非吸収性の基材を有する医療用診断装置である。試薬の配置中に、本発明の装置は試薬の微小小滴の流れに対して移動して基材上に概ね均一な試薬の層を形成する。この装置は血液凝固時間の測定に特に適している。好ましい実施形態において、供給された血液サンプルが試薬に対して相互作用した時の目的領域を通過する光の光学的透過率をモニターすることにより各血液凝固時間を決定する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 医療診断用試薬装置を作成するための方法において、

(a) 表面上に少なくとも1個の親水性の目的領域を有する非吸収性基材を備える工程と、

(b) 前記目的領域上に診断用試薬液体の微小小滴の Puls 化した流れに非衝撃性の印刷ヘッドにより点として供給する工程と、

(c) 前記試薬液体の流れを前記基材に対して移動する工程と、

(d) 少なくとも前記目的領域上に前記試薬液体の概ね均一な層を形成するのに十分な時間で前記工程 (b) および工程 (c) を繰り返す工程とから成る方法。

【請求項2】 非吸収性の基材を備えている分析物濃度または生物流体の特性を測定するための診断用試薬装置において、

(a) 分析用の生物流体のサンプルを受容するためのサンプル供給領域と、

(b) 前記サンプルと相互作用して分析物濃度または生物流体の特性に関連させることのできる物理的に測定可能な変化をサンプル内に生じさせる診断用試薬液体が非衝撃性印刷処理により塗付された所定の親水性の試薬領域とから成る装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は非衝撃性印刷、特に、装置の親水性表面上への試薬の非衝撃性印刷により作成される医療診断装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】種々の医療診断処理は血液、尿、または唾液のような生物流体に関する検査を含み、これらの処理はこのような流体または血清のような流体の構成要素の物理的特性における変化に基づく。この特性は電気的、磁氣的、流体的、または光学的な特性とすることができる。光学特性をモニターする場合に、これらの処理方法は生物流体および試薬を含有するための透明または半透明の装置を利用する。この流体の光吸収作用における変化を当該流体における分析物または特性に関連付けることができる。一般に、光源を装置の一方の表面の近くに配置して、検出器を反対側の表面の近くに置く。この検出器が流体サンプルを透過した光を測定する。あるいは、光源および検出器を装置の同じ側に置いて、この装置によりサンプルにおいて散乱および/または反射した光を検出することができる。さらに、反射装置を反対側の表面またはその近くに配置することも可能である。このような光がまずサンプル領域内を伝達した後反射する後者の種類の装置は「トランスフレクタンス (transflectance)」装置と呼ばれる。なお、本明細書および特許請求の範囲の中で用いる「光 (light)」とは、赤外および紫外スペクトル、および可視光を含むものと理

解するべきである。また、用語の「吸収 (absorption)」とは、光が媒体中を通過する際の強度の減少を意味し、従って、「真の (true)」の吸収および散乱の両方を含むものとする。

【0003】透明検査装置の例が1994年2月3日に発行されたWells他のPCT国際公開第WO94/02850号に記載されている。彼らの装置は封止したハウジングにより構成されており、当該ハウジングは透明または不透明であり、不浸透性で、剛体または半剛体である。分析材料が所定の各部位に配置された1種類以上の分析試薬と共にハウジング内に収容されている。その後、ハウジングが開かれてサンプルが分析を行う直前に導入される。このサンプル内の分析試薬および分析物の組み合わせにより、分析の終了時に所定の試薬の色のような光学特性における変化が生じる。これらの結果は視覚的にまたは光学機器を介して読み取ることが可能である。

【0004】1971年11月16日にDavisに発行された米国特許第3,620,676号は液体用の比色指示装置を開示している。この指示装置は圧縮可能な「半球状の空孔部 (half-bulb cavity)」を含む。この球は圧縮され開放して吸引物を形成し、この吸引物が壁部内に印刷された指示装置を有する半管状の空孔部を通して供給源から流体を吸引する。この指示装置内への流体の流れを制御する手段は球を圧縮する程度および球の開放中における指示装置の入口の供給源内における浸漬の長さだけである。

【0005】1972年2月8日にHurtig他に発行された米国特許第3,640,267号は弾性の崩壊可能な壁部を有するチャンバーを備えている体液サンプル採取用のコンテナを開示している。この場合に、コンテナの入口を採取する流体内に入れる前に壁部が押しつぶされる。開放時において、この壁部は崩壊する前の状態に戻り、その入口を通して流体を吸引する。しかしながら、上記のDavisの装置の場合と同様に、この指示装置内の流体の流れの制御手段は極めて限られている。

【0006】1978年5月9日にLilja他に発行された米国特許第4,088,448号は試薬と混合したサンプルの光学的分析を可能にするキュベットを開示している。この試薬は空孔部の壁部にコーティングされており、その後、空孔部が液体サンプルにより充填される。このサンプルが試薬と混合して光学的に検出可能な変化を生じる。

【0007】上記の各検査装置および引用文献は一般に1個以上の所定の位置にコーティングした試薬を有する乾燥した検査片により構成されている。これらの多数の装置における目的的位置に各試薬を塗付することは、原理的に、標準的な印刷方法により行うことができるが、非衝撃性の印刷の方が幾つかの顕著な利点を示す。例えば、非衝撃性印刷装置は基材上への印刷ヘッドの繰り返し

される衝撃に耐える必要がないために、比較的小さく、計量で安価である。また、このような装置は光透過率における変化を含む光学装置に必要な透明基材の使用が可能である。種々の非衝撃性印刷処理に関する情報がJ. L. Johnson の「非衝撃性印刷の原理 (Principles of Nonimpact Printing)」(第3版、Palatino出版社、カリフォルニア州アーバイン、1998年)に見られる。(さらに、H. L. Bergerの「非スプラッター式スプレーは優れたウエハを作成する (No-splatter spray makes better wafers,)」(Machine Design、1998年2月5日、第52頁乃至第55頁)を参照されたい。)これらの種々の非衝撃性印刷処理の中で、インク - ジェット印刷が試薬流体と共に使用するのに適していると認められている。

【0008】また、1978年9月27日に公告された英国特許第1,526,708号明細書は「所定の内部空間 (predetermined interspace)」により分離された2種類の異なる物質が印刷されている担体により構成されている試薬検査装置を開示している。

【0009】1989年10月31日にHayes 他に発行された米国特許第4,877,745号はジェットング・チューブから小滴を押し出して、媒体上に所望の形態で試薬を印刷するまでこの処理を繰り返すことにより印刷媒体上に試薬を印刷するためのシステムを開示している。この場合、圧電変換印刷ヘッドが使用されている。

【0010】1992年4月28日にKlebe に発行された米国特許第5,108,926号はセルを基材上に直接配置するかセル接着材料を配置するためのインク - ジェット印刷装置を使用することにより基材上にセルを正確に配置するための装置を開示している。このインク - ジェット印刷装置はHewlett-Packard Thinkjet(商標)印刷装置という熱インク - ジェット印刷装置である (Hewlett-Packard ジャーナル、1985年5月を参照されたい)。

【0011】1995年、1月3日にDeeg他に発行された米国特許第5,378,638号は液体サンプル中の分析物を決定するための分析素子を開示している。この素子は熱インク - ジェット・ヘッドを用いて一連の「区画部分 (compartments)」の形態で試薬をインク - ジェット印刷処理することにより製造されている。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】上記の各引用文献は、液体の「インク (ink)」が乾燥前に表面上に拡散する程度により画像の鮮明さが低下する点で、印刷媒体上への画像拡散に直接的または間接的に関係している。しかしながら、診断用の用途においては、異なる試薬が装置の表面上に近接して配置されているが、装置が供給されたサンプルにより濡れるまでは(例えば、反応するために)接触しないようになっているので、鮮明な「画像 (images)」が一般的に必要とされている。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は医療診断用試薬装置を作成するための方法を提供し、当該方法は、(a)少なくとも1個の親水性の目的領域を表面上に有する非吸収性基材を備える工程と、(b)診断用試薬液体の微小小滴のパルス化した流れを上記目的領域内の一点上に非衝撃性印刷ヘッドにより供給する工程と、(c)上記試薬液体の流れを上記基材に対して移動する工程と、(d)上記工程(b)および工程(c)を上記目的領域上に上記液体の概ね均一な層を形成するのに十分な時間で繰り返す工程とから成る。ここで、「試薬液体の流れを基材に対して移動する」とは、相対的な移動を意味し、試薬液体の流れを基材に対して移動すること、および基材を試薬流体の流れに対して移動することを含む。

【0014】本発明の診断用試薬装置は分析物濃度または生物流体の特性を測定し、当該装置は、(a)分析用の生物流体のサンプルを受容するためのサンプル供給領域と、(b)上記サンプルと相互作用してサンプル内に分析物濃度または生物流体の特性に関連付けることのできる物理的に測定可能な変化を生じる診断用試薬液体を非衝撃性印刷処理により塗付した所定の親水性の試薬領域とから成る。

【0015】上記のサンプル供給領域および試薬領域は同一であってもよく、また、サンプルを運搬するための中間経路を介して互いに離間していてもよい。この測定は、必要ではないが、一般に、サンプルが試薬領域上にある時に以下の処方で行われ、特に必要のある測定が、サンプルが試薬領域上にある時に行われる。

【0016】この方法は血液凝固カスケードに対して触媒作用する試薬組成物をコーティングした目的領域によりプロトンピン時間(P T時間)を測定するための装置を作成するのに特に適している。同様に、本発明の診断用試薬片は全血サンプルのP T時間を測定するのに特に適している。

【0017】本明細書および特許請求の範囲において使用する用語の「微小小滴 (microdroplet)」とは、約1ピコリットル乃至1マイクロリットルの範囲内の一定容量を有する小滴を意味する。

【0018】本発明の顕著な特徴は上記の目的領域における親水性が優れた作用効果をもたらすことであるが、このような親水性の表面は配置されている試薬を拡散することが予想でき、このことはこれまで不所望と考えられていた。

【0019】

【発明の実施の形態】本発明の医療診断用試薬装置は非衝撃性印刷処理により非吸収性基材における親水性の「試薬領域 (reagent area)」上に試薬を配置することにより作成される。この装置は、生物流体の物理的パラメータ、当該流体の構成要素と、この流体における分析

物濃度または当該流体の一定の特性とを関係付ける種類のものである。例えば、電気的、磁氣的、流体的、光学的な特性等の種々の物理特性がこの測定の基礎データとなり得るが、特に光学的パラメータにおける変化が好ましい基礎データであるので、以下の詳細な説明を光学装置について行う。本発明の好ましい実施形態は熱可塑性シートのような平面状基材を含む。この基材はその表面上にサンプル供給領域および試薬領域を有しており、この領域内においてサンプルが光散乱のような光学的パラメータにおける変化を生じる。この基材または「下層 (bottom layer)」は「中間層 (intermediate layer)」および「上層 (top layer)」と共にサンプルを装置内に引き込むための吸引力を生じる袋部、および試薬領域の充填後における流れを正確に停止するための停止結合部を構成している。

【0020】好ましくは、この装置は試薬領域上において概ね透明であって、この領域が一方の側において光源により照射されて、その反対側において透過した光が測定できるようになっている。非衝撃印刷処理した試薬はサンプルに変化を生じさせ、透過光におけるこの変化により関与の分析物または流体の特性の測定が行われる。あるいは、流体サンプルから散乱する光またはサンプル中を通過して（反対側の反射装置により）反射する光を光源と同じ側に配置した検出器により検出することもできる。

【0021】この種類の装置は生物化学的または病気学的な諸特性の決定、あるいは蛋白質、ホルモン、炭水化物、脂質、薬物、毒物、ガス、電解質等のような流体における濃度の測定のような生物流体の種々の分析検査に適している。これらの検査を行うための処理方法は文献において記載されている。これらの検査および当該検査が記載されているものとして以下の文献が挙げられる。

(1) 色素因子 X I I a 分析 (および他の凝固因子等) Rand, M. D. 他 (Blood, 88, 第 3432 頁, (1996 年))

(2) 因子 X 分析: Bick, R. L.、血栓症および止血の異常: (Clinical and Laboratory Practice, シカゴ, ASCP 出版, 1992 年)

(3) DRVVT (希釈ラッセルクサリヘビ毒物検査): Exner, T 他 (Blood Coag. Fibrinol. 1, 第 259 頁, (1990 年))

(4) 蛋白質における免疫比濁測定および免疫混濁測定分析: Whicher, J. T. (CRC Crit. Rev. Clin Lab Sci., 18: 第 213 頁, (1983 年))

(5) TPA 分析: Mann, K. G. 他 (Blood, 76, 第 755 頁, (1990 年)), Hartshorn, J. N. 他 (Blood, 78, 第 833 頁, (1991 年))

(6) APTT (活性化部分的トロンボプラスチン時間検査): Proctor, R. R. および Rapaport, S. I. (Amer. J. Clin. Path., 36, 第 212 頁, (1961

年)), Brandt, J. T. および Triplett, D. A. (Amer. J. Clin. Path., 76, 第 530 頁, (1981

年)), および Kelsey, P. R. (Thromb. Haemost., 52, 第 172 頁 (1984 年))

(7) HbA1c 検査 (グリコシル化ヘモグロビン検査): Nicol, D. J. 他 (Clin. Chem., 29, 第 1694 頁 (1983 年))

(8) 総合ヘモグロビン: Schneck 他 (Clinical Chem., 32/33, 第 526 頁 (1986 年)) および 米国特許第 4,088,448 号

(9) 因子 X a: Vinazzer, H. (Proc. Symp. Dtsch. Ges. Klin. Chem., 第 203 頁 (1977 年)) Witt, I 編集

(10) 一酸化窒素についての比色検査: Schmidt, H. H. 他 (Biochemica, 2, 第 22 頁 (1995 年))

【0022】本発明の装置は血液凝固時間、すなわち、「プロトロンビン時間 (prothrombin time)」または「PT 時間」の測定に特に好適であり、このような装置の概観について以下に詳細に説明する。上記に列挙したような各用途に対して装置に適合する必要がある変更については通常の実験手法を超えるものは何ら必要としない。

【0023】図 1 は本発明の装置 10 の平面図である。また、図 2 はこの装置 10 の分解斜視図であり、図 3 はこの装置 10 の斜視図である。袋部 14 が圧縮された後に、サンプルがサンプル・ポート 12 に供給される。図から明らかに分かるように、袋部 14 の切欠部分を接合している層 26 および / または層 28 の領域は弾性であって、袋部 14 を圧縮可能であることが必要である。この場合に、約 0.1 mm の厚さのポリエステルが適当な弾性およびバネ性を有している。好ましくは、上層 26 は約 0.125 mm の厚さであり、下層 28 は約 0.100 mm の厚さを有している。袋部が開放されると、吸引力によりサンプルが通路 16 を通って試薬領域 18 まで引き込まれ、この領域 18 には非衝撃印刷処理された試薬 20 が含有されている。確実に試薬領域 18 をサンプルで充填するために、通路 16 および試薬領域 18 を組み合わせた領域の容量に対して袋部 14 の容量を少なくともほぼ等しくすることが好ましい。この試薬領域 18 を下方から照射する場合に、当該試薬領域 18 に接合している層 28 の部分を透明にする必要がある。PT 検査の場合に、試薬 20 は脂質親和化剤において通常見られるような増量剤を含まないトロンボプラスチン含有している。

【0024】図 1、図 2 および図 3 に示すように、停止結合部 22 が袋部 14 および試薬領域 18 を接合しているが、通路 16 はこの停止結合部 22 の片側だけまたはその両側のいずれかで連通していて、この停止結合部 22 が試薬領域 18 および / または袋部 14 から分離されている。サンプルが停止結合部 22 に到達すると、サン

ブルの流れが停止する。PT測定の場合に、サンプルが停止結合部22に到達した時にサンプルの流れが停止して「連銭状体形成(rouleaux formation)」、すなわち赤血球の堆積、を可能にすることが重要であり、このことは本発明による血液凝固をモニターする工程において重要である。このような停止結合部の動作原理については本明細書に参考文献として含まれる米国特許第5,230,866号に記載されている。

【0025】図2に示すように、上記の全ての構成要素は上層26および下層28の間に挟まれた中間層24の10中の各切欠部分により形成されている。好ましくは、この層24は両面接着テープである。停止結合部22は層24内の切欠部分と整合する層26および/または層28内の付加的な切欠部分により形成されていて、シール層30および/またはシール層32によりシールされている。好ましくは、図示のように、停止結合部22は両方の層26および層28の切欠部分とそれらのシール層30およびシール層32により構成されている。停止結合部22における各切欠部分は少なくとも通路16と同じ幅を有している。さらに、図2においてサンプル・ポ12を被覆するための光学フィルター12Aが示されている。このフィルターは赤血球を全血サンプルから分離したり、血液と相互作用して付加的な情報を与えることのできる試薬を含有することができる。適当なフィルターは異方性の膜、好ましくはカナダ国トロントのSpectral Diagnostics社から入手可能な種類のポリスルホン膜により構成されている。さらに、光学反射装置18Aを層26の表面上、またはこの近傍に取り付けて試薬領域18の上方に配置してもよい。この反射装置が存在している場合は、この装置はトランスフレクタンス装置30として使用される。

【0026】図1、図2および図3の装置から成る検査片を使用する方法は自動化計測器を意図する図4に示すような計測器における各構成要素の概略図により理解できる。あるいは、自動操作のほか手動操作もまた可能である。(この場合には、サンプルをサンプル・ポート12に供給する前に袋部14を手動で押圧して、その後開放する。)

【0027】使用者が行う最初の工程は計測器をオンにして、検査片検出器40、サンプル検出器42、測定シ40ステム44、および任意的なヒーター46を起動することである。第2の工程は検査片を挿入することである。好ましくは、検査片が少なくともその一部の領域において不透明であって、挿入した検査片が検出器40bへのLED40aによる照射を遮断する。(さらに好ましくは、上記の中間層が不透明な材料により形成されていて、背景の光が測定システム44の中に入らないようになっている。)この結果、検出器40bは検査片が挿入されたことを感知して袋部駆動装置48を作動して袋部14を圧縮する。その後、使用者が一連の測定処理を開

始する必要がある第3の工程すなわち最終工程になった時に、計測器ディスプレイ50が使用者に対してサンプルをサンプル・ポート12に供給するように指示する。

【0028】空のサンプル・ポートは反射作用を有しているが、サンプルをこのサンプル・ポート内に導入すると、当該サンプル・ポートはLED42aからの光を吸収して検出器42bに反射する光が減少する。この光の減少により、駆動装置48に袋部14を開放するための信号が送られる。この結果、吸引力が生じて、サンプルが通路16を介して試薬領域18を経て停止結合部22まで引き込まれる。LED44aからの光は試薬領域18を通過し、検出器44bが凝固中のサンプルを透過する光をモニターする。多数個の試薬領域が存在している場合は、測定システム44は各試薬領域に対する(44aおよび44bと同様の)LED/検出器の対を備えている。時間の関数(以下に説明する)としての透過光の分析によりPT時間の計算が可能になり、この結果が計測器ディスプレイ50上に表示される。好ましくは、サンプル温度はヒーター46により約37に維持される。

【0029】図5は典型的な「(血液)凝固特性(clot signature)」曲線を示しており、当該曲線において、検出器44bからの電流が時間の関数としてプロットされている。すなわち、時間点1において検出器44bにより試薬領域において血液がまず検出される。次に、時間点1と時間点2との間の時間間隔Aにおいて、血液が試薬領域を満たす。この時間間隔中の電流の減少は赤血球細胞による光散乱のためであり、ヘマトクリットの大きな測定結果を示している。さらに、時間点2において、サンプルは試薬領域を満たして静止状態、すなわち、その移動が停止結合部により停止された状態になっている。この時点において、赤血球細胞がコインのように堆積(連銭状体形成)し始める。このような連銭状体形成作用により、時間点2と時間点3との間の時間間隔においてサンプルを通過する光透過率が増加する(散乱が減少する)。その後、時間点3において、凝固形成が終了して、連銭状体形成およびサンプル中の光透過率が最大になる。このPT時間は時間点1と時間点3または時間点2と時間点3との間の時間間隔により計算できる。その後、血液は液体から半固体のゲル状に変化し、光透過率がこれに伴って減少する。この場合の電流Cにおけるその最大点3から終了点4までの減少はサンプル中のフィブリノーゲンと相関関係がある。

【0030】図6は本発明の好ましい実施形態を示している図である。この実施形態は多数通路型の装置であり、バイパス通路52を備えている。このバイパス通路52はサンプルが各試薬領域118、試薬領域218および試薬領域318の中に引き込まれた後にサンプルを移動するための経路を構成している。すなわち、サンプルは停止結合部122の袋部側における減少した圧力に

よりバイパス通路内に引き込まれる。サンプルの流れは停止結合部の両側における周囲圧力が等しくなった時点で停止する。試薬領域118はトロンボプラスチン含有している。好ましくは、試薬領域218および試薬領域318は対照物、さらに好ましくは以下に記載する対照物含有している。すなわち、領域218はトロンボプラスチン、ウシ溶出液、および組換え因子VIIa含有している。この組成物はワルファリンのような抗凝固剤の作用を打ち消すことにより血液サンプルの凝固時間を標準化するように選択される。また、試薬領域318はトロンボプラスチンおよびウシ溶出液のみを含有している、抗凝固剤の作用を部分的に打ち消すようになっている。このようにして、3種類の測定が検査片上で行われる。すなわち、主目的の測定であるサンプルのPT時間が領域118において測定される。しかしながら、この測定は領域218および領域318が所定範囲内の結果を生じる場合にのみ有効になる。つまり、これらの対照測定的一方または両方が所定範囲外の結果を生じた場合は、再検査が指示される。その後、延長された停止結合部122が3種類の試薬領域の全てにおける流れを停止する。

【0031】図1および図2に示し且つ上述した装置は、両方の表面上に接着剤を有する熱可塑性の中間層24に、熱可塑性シート26および熱可塑性シート28をラミネート処理することにより形成されているのが好ましい。また、図1に示す各構成要素を形成する切欠部分は例えば各層24、層26および層28をレーザー切断またはダイ切断することにより形成することができる。下層28の試薬領域18は中間層24における切欠部分により形成される。好ましくは、下層28に対向している上層26の下面部は少なくとも通路16および試薬領域18の領域において疎水性である。一方、試薬領域18の表面は親水性である。好ましくは、サンプル・ポート12の表面も親水性であって、装置の充填、すなわち、ポート12から試薬領域18へのサンプルの移動が容易になっている。このような親水性のサンプル・ポートおよび試薬領域を設けるための有効な方法は下層28の表面全体を親水性にすることである。適当に親水性の表面を有している市販の熱可塑性フィルムとしては、ミネソタ州セントポールのMedical Specialties, 3M Health Care社から販売される3M 9962 Antifogフィルム(「Antifog」)、メイン州ロックランドのBio Whittaker Molecular Applications社から販売されるFMC GelBondフィルム、表面を炎災・コロナ処理またはプラズマ処理したポリエチレン・テレフタレート(PET)フィルム、イオノマー・フィルム等の親水性の表面またはコーティングを有する従来の熱可塑性フィルムが含まれる。上記のAntifogは3M社専売のコーティングを有するPETフィルムであり、好ましい基材材料である。

【0032】本発明の装置および方法に対する基材の適

応性を決定する場合に、その表面の親水性は幾つかの異なる方法で決定することができる。

【0033】通常、接触角(度)とは湿潤性の表面上に置かれた一滴の液体(通常は純粋)の端部と表面自体との間の角度を言う。このような接触角を測定するための方法は標準化されており、説明書または自動化設備を使用して行うことができる。(ASTM試験方法D5946-96、水接触角測定によるコロナ-試験済ポリマー・フィルムについての標準試験方法。)このデータについては、その測定した角度が25°よりも大きい場合に高精度で再現性があると考えることができ、その接触角度が約60°以下である場合にフィルムの湿潤性が極めて高いと評価される。この場合、Antifogについての測定角度は約25°である。

【0034】湿潤張力は試験する表面上に既知の表面張力の溶液を分散して溶液が「玉になる(bead up)」現象を観察することにより測定される。(ASTM試験方法D2578-94、ポリエチレン・フィルムおよびポリプロピレン・フィルムの湿潤張力についての標準試験方法。)すなわち、この玉になる現象により、液体の内部引力が表面の吸着力よりも強いことが示される。各溶液はダイン/cmの単位で測定されて、ダイン溶液と呼ばれる。これらは30ダイン/cm乃至60ダイン/cmの範囲で市販されている。これにより、表面を最小値の溶液から始めて最高値の溶液まで進行することにより試験する。この結果、溶液が約2秒間分散した状態で保たれる値に対応するダイン/cmの値が表面に与えられる。Antifogは全ての溶液に対して完全に濡れるので、60ダイン/cmよりも大きい表面湿潤張力を有していると評価されている。

【0035】3M社のメディカル・スペシャルティズ・デパートメント(Medical Specialties Department)はフィルムの水湿潤性を特徴付ける湿潤性試験法を開発している。(3M・SMD#6122、湿潤性試験法、1998年12月4日、ミネソタ州セントポール55144-1000の3Mセンターから入手可能。)この試験法は水性色素溶液の表面上への注意深い配置、その乾燥、および乾燥した各スポットの直径の測定を含む。これにより集めたデータは一般に35個乃至40個の点の範囲であり、これにより極めて湿潤性のある表面であることが示される。

【0036】上記の各測定方法に基づいて、本発明者はAntifogの表面が極めて親水性が高いと結論付けた。表面が適当な親水性を有している場合に、試薬の小滴をこの表面上に拡散して、十分な小滴をコーティングすることにより所望の領域上にその試薬の概ね均一な層を形成することができる。本明細書および特許請求の範囲において使用する用語の「概ね均一(substantially uniform)」とは、表面コーティングの厚さが目的領域上全体において必ず同一であることを示していると考える必要

はなく、また、表面全体がコーティングされていると考える必要もない。

【0037】図7は典型的なコーティング処理した目的領域の一部分の平面図である。この場合に、表面(A)の部分はコーティングしていない状態のままであり、表面(B)のたいていの部分はコーティングされている。好ましくは、目的領域の少なくとも約80%がコーティングされている。好ましくは、コーティングした領域(B)の厚さのばらつきは、できるだけ少なくなるようにされ、例えば、当該コーティングした領域における平均のコーティング厚は一般に約0.1マイクロメートル乃至約1マイクロメートルであり、試薬の性質および特定の用途により決まる。

【0038】図8は本発明の基材における試薬領域上に試薬を非衝撃印刷処理するための装置の概略図である。印刷ヘッド60は矢印で示す方向に移動するウェブ62の上に試薬の小滴のパルス化した流れを繰り返し放出する。付随的なマスク64およびマスク66により、確実に小滴の流れを試薬領域18内のウェブ62のみに到達させることができる。

【0039】この印刷処理を制御するために、マスク66、すなわち、印刷ヘッド60に最も近いマスクが印刷ヘッドに対向する疎水性の表面部を必要に応じて有することができる。印刷ヘッド60における多数個のディスペンサ・ノズルから放出される試薬によりマスク表面68上に多数個の試薬の点が形成される。しかしながら、この表面が疎水性であるので、これらの点は分離した状態のままになっていて、下流側の光学システム70により個々に観察することができる。一方、表面18の親水性により、この表面上に到達した各小滴を分散および/または合体するので、光学システム70により試薬領域18上の個々の点を直接検出することは困難である。

【0040】光学システム70は欠陥品を検出し、必要であれば、これを排除することができる。例えば、試薬小滴の点の不存在は1個以上のディスペンサ・ノズルが不良であることを示す。適当な光学的検出方法としては、顕微鏡、増影法、パターン化、レーザー照射等がある。必要に応じて、着色剤、蛍光色素等を試薬に添加して試薬を光学システム70に対してさらに見やすくすることができる。例えば、メチレン・ブルー色素を最終濃度において約0.1%で添加することにより、測定物を試薬によりほとんど変化させることなく、この試薬を光学システムに対して可視化することができる。

【0041】印刷ヘッド60は超音波、写真電送、イオン投射等の当該技術分野において既知の任意の非衝撃性印刷ヘッドとすることができる。好ましくは、印刷ヘッド60はインク・ジェット印刷ヘッドであり、さらに好ましくは熱インク・ジェット印刷ヘッドである。

【0042】以下の実施例は本発明をその種々の実施形態において示しているが、これらは本発明を何ら制限することを目的としていない。

#### 【0043】実施例1(比較例)

PT測定のための上述した種類の2個の検査片を作成した(図1乃至図3参照)。これらの検査片の間の違いは、検査片Aは未処理のポリエチレン・テレフタレートの下層28を有していて、検査片BはFMC GelBondフィルムの下層28を有していることである。血液サンプルを各検査片に供給して、図4に示す種類の装置内においてPT測定を行なった。図9は結果として得られた凝固曲線を示している図である。検査片Aの場合の凝固曲線は比較的平坦なピーク(図5におけるピーク点3に対応する)を有している。このようなピークにおける平坦さは結果として得られるPT値の計算の精度を制限する。これに対して、検査片Bの場合の凝固曲線はかなり鋭いピークを有しており、精度を大幅に高めることができる。(2個の検査片により測定した各サンプルに対応する各PT時間が異なっている点に注意されたい。)

#### 【0044】実施例2

2個の剥離ライナーの間に挟まれた両面接着テープ(コネチカット州ウィンザーのScapa Tapes社から販売されているRX・675SLT)をラミネート処理およびロータリー・ダイ切断加工システム内にまず通すことにより本発明の装置を作成した。停止結合部を除いた図2に示すパターンを上部剥離ライナーおよびテープを通して切り出す。後にテープから生じた切欠部分と共に廃棄物として除去される下部剥離ライナーは切断しなかった。その後、3M社のAntifogフィルムをテープの露出した下面部にラミネートした。さらに、試薬(ニュージャージー州ラリタンのOrtho Clinical Diagnostics社から販売されるトロンボプラスチン)をオレゴン州コルバリスのHewlett Packard社から販売される印刷ヘッド51612Aによる熱インク・ジェット印刷処理によりフィルムの試薬領域(18)上に印刷した。その後、サンプル・ポートを未処理のポリエステル・フィルム(ペンシルバニア州グレン・ロックのAdhesives Research社から販売されるAR1235)に切断形成した後に、(剥離層を除去した後の)両面テープの上部に整合してラミネート処理した。さらに、ダイによりこのサンドイッチ構造における3個の層を切断して停止結合部を形成した。最後に、片面接着テープの検査片(ミネソタ州セントポールの3M社から販売されるカタログ番号9843(MSX4841))をポリエステル層の外側に取り付け停止結合部をシールした。

#### 【0045】実施例3

実施例1において説明した処理と同様の処理を行なって図6に示す種類の検査片を作成した。各試薬領域118P、試薬領域218Pおよび試薬領域318P上に熱インク・ジェット印刷した試薬は、それぞれ、トロンボプ

ラスチン、トロンボプラスチンおよびウシ溶出液および組換え因子V I I a、およびトロンボプラスチンおよびウシ溶出液である。このウシ溶出液（プラズマ・パリウム・シトレート・ウシ溶出液）はバーモント州バーリントンのHaemotologic Technologies社から入手でき、組換え因子V I I aはコネチカット州グリニッジのAmerican Diagnostica社から入手できる。

【0046】この実施例の検査片により全血サンプルについて測定を行なって、各試薬領域について図5に示す型の曲線を得た。各対照測定（試薬領域218Pおよび試薬領域318P）に対応する各曲線から得たデータを用いて試薬領域118Pに対応する曲線から得たデータを評価した。この結果、単一の試薬領域を有する検査片により測定を行う場合に比して、PT時間がさらに高い信頼性で決定できることが分かった。

【0047】本発明の実施態様は以下の通りである。

(1) 前記基材が概ね平面状のシートにより構成されている請求項1に記載の方法。

(2) 前記基材が熱可塑性シートにより構成されている請求項1に記載の方法。

(3) 前記少なくとも1個の目的領域がそれぞれ約60°以下の水接触角を有している請求項1に記載の方法。

(4) 前記印刷ヘッドが熱インク・ジェット印刷ヘッドである請求項1に記載の方法。

(5) 前記試薬液体がトロンボプラスチンを含有する請求項1に記載の方法。

【0048】(6) 前記試薬液体の流れが前記基材に対してほぼ平行な方向に移動し、当該流れがこの流れの方向にほぼ平行な方向に前記基材を移動することにより当該基材に対して移動する実施態様(1)に記載の方法。

(7) 前記試薬液体の流れがディスペンサと基材との間に配置されたシート内の穴を通過する請求項1に記載の方法。

(8) 前記シートがディスペンサに対向する疎水性の表面を有している実施態様(7)に記載の方法。

(9) 前記試薬が着色剤を含有している実施態様(8)に記載の方法。

(10) 前記サンプル供給領域および試薬領域がほぼ一致している請求項2に記載の装置。

【0049】(11) さらに、前記サンプル供給領域から前記試薬領域にサンプルを搬送するための手段から成る請求項2に記載の装置。

(12) 前記サンプル供給領域が親水性である請求項2に記載の装置。

(13) 前記基材がほぼ透明な平面状シートにより構成\*

\*されている請求項2に記載の装置。

(14) 前記基材がほぼ透明な熱可塑性シートにより構成されている請求項2に記載の装置。

(15) 前記試薬液体がトロンボプラスチンを含有する請求項2に記載の装置。

【0050】(16) 前記試薬液体が着色剤を含有している請求項2に記載の装置。

(17) 前記サンプル供給領域から前記試薬領域にサンプルを搬送するための手段が内部に切断形成した貫通孔および接合通路を有する中間層により基材から分離されている上層により構成されており、当該上層、中間層、および基材が袋部を形成して、当該袋部がその圧縮状態から開放された時に前記通路内の圧力を減少して血液を試薬領域に引き込む実施態様(11)に記載の装置。

(18) 前記上層が少なくとも前記通路および試薬領域内において前記基材に対向する疎水性の表面を有している実施態様(17)に記載の装置。

【0051】

20 【発明の効果】従って、本発明によれば、鮮明な診断結果を提供し得る高信頼性の医療診断装置が提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の装置の平面図である。

【図2】図1の装置の分解図である。

【図3】図1の装置の斜視図である。

【図4】本発明の装置と共に使用するための計測器の概略図である。

【図5】PT時間を決定するために使用するデータのグラフ図である。

【図6】本発明の装置の別の実施形態の平面図である。

【図7】本発明の方法により作成したコーティングの平面図である。

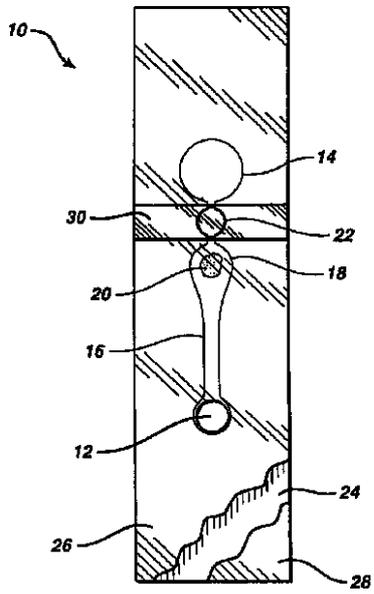
【図8】本発明の非衝撃性印刷処理方法の概略図である。

【図9】本発明の利点を示すグラフ図である。

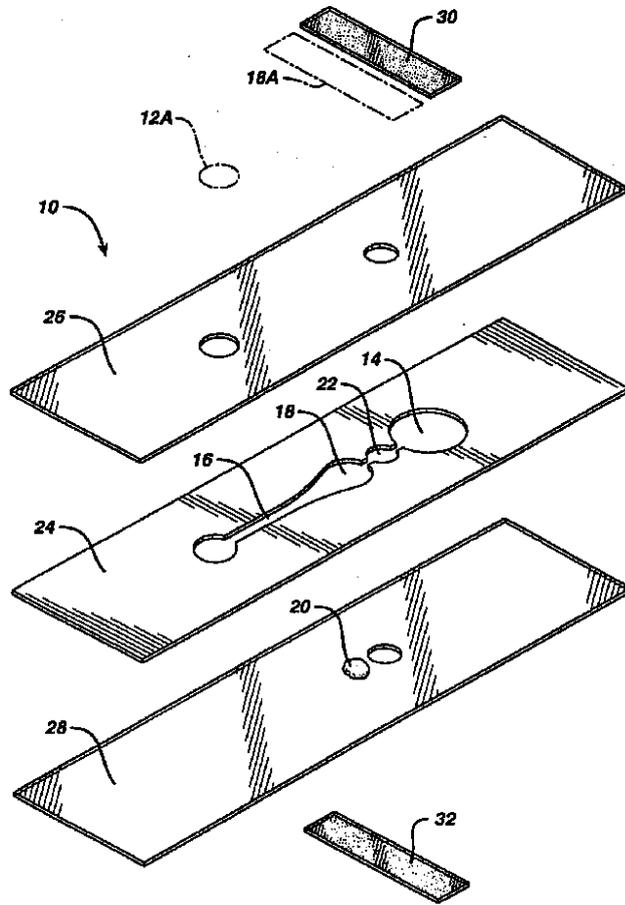
【符号の説明】

- 10 装置
- 12 サンプル・ポート（サンプル供給領域）
- 14 袋部
- 16 通路
- 18 試薬領域（目的領域）
- 20 非衝撃印刷処理した試薬
- 60 印刷ヘッド
- 62 ウェブ（基材）

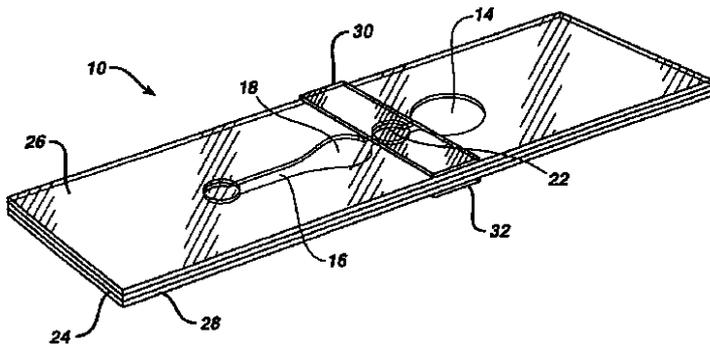
【図1】



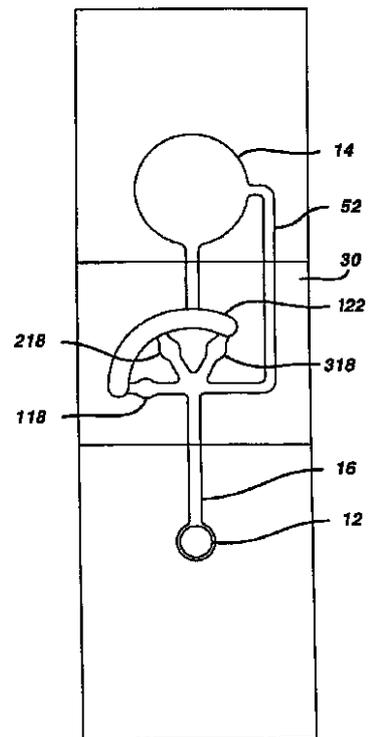
【図2】



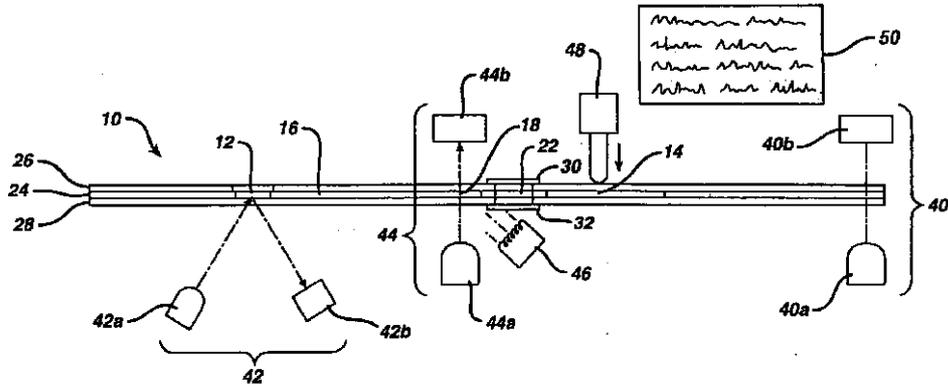
【図3】



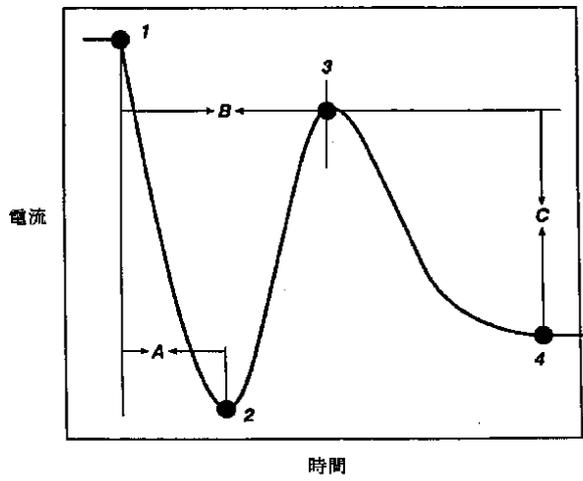
【図6】



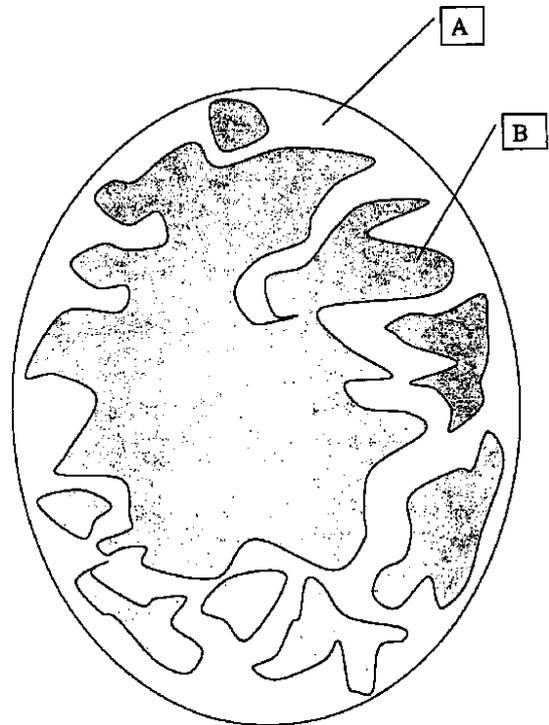
【図4】



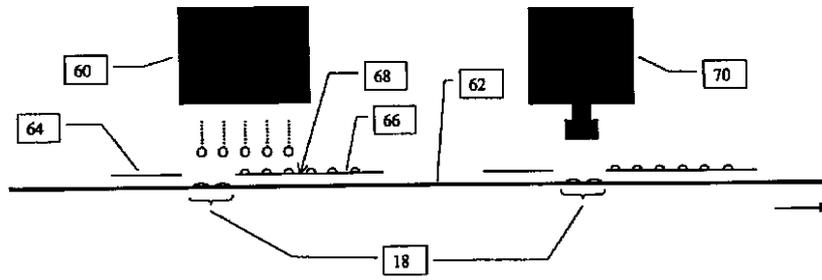
【図5】



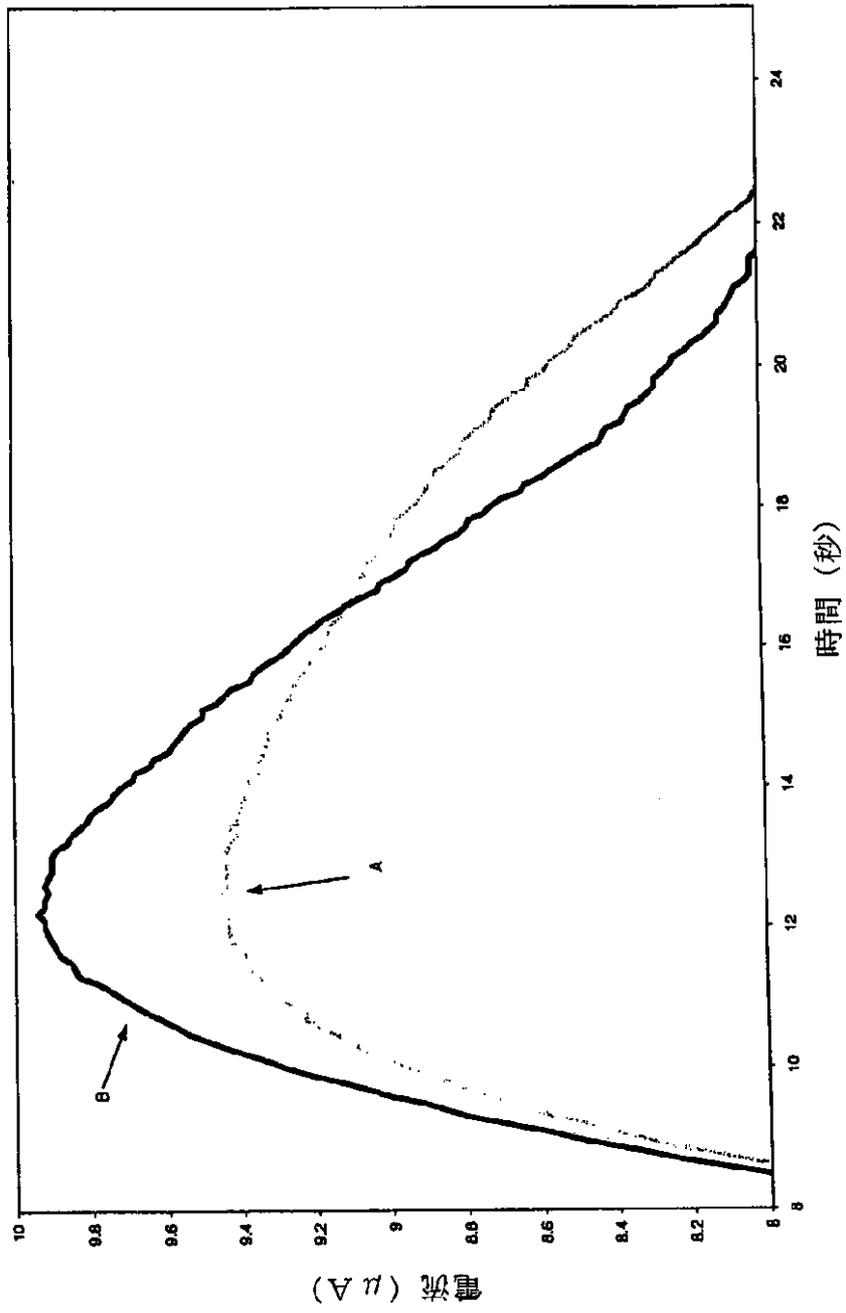
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(71)出願人 596159500  
1000 Gibraltar Drive,  
Milpitas, California  
95035, United States  
of America

(72)発明者 ロバート・ジャスティス・シャートル  
アメリカ合衆国、94550 カリフォルニア  
州、リバーモア、ジュネーブ・コート  
1264

专利名称(译)	用于医疗诊断设备的微滴准备		
公开(公告)号	<a href="#">JP2001201504A</a>	公开(公告)日	2001-07-27
申请号	JP2000367717	申请日	2000-12-01
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	LifeScan公司, 公司		
[标]发明人	イアンエイハーディング ロバートジャスティスシャートル		
发明人	イアン・エイ・ハーディング ロバート・ジャスティス・シャートル		
IPC分类号	G01N33/50 A61B5/145 B01L3/00 G01N21/75 G01N33/483 G01N33/49 G01N33/52 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/566 G01N33/86 G01N37/00		
CPC分类号	B05D3/00 B01L3/5027 B01L3/502707 B01L2200/0621 B01L2200/12 B01L2200/16 B01L2300/0681 B01L2300/0822 B01L2300/0825 B01L2300/0864 B01L2300/087 B01L2300/0887 B01L2400/0406 B01L2400/0481 B01L2400/0688 G01N21/8483 G01N33/4905 G01N33/521 G01N33/525 G01N33/5304 G01N33/54386 G01N33/558 G01N33/86 G01N2333/7454 G01N2333/96447		
FI分类号	G01N33/50.T G01N33/52.B G01N33/566 G01N33/86 G01N37/00.101		
F-TERM分类号	2G045/AA10 2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA25 2G045/BB21 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045 /CB03 2G045/CB07 2G045/DA36 2G045/DA54 2G045/FA11 2G045/FA34 2G045/FA36 2G045/FB05 2G045/FB06 2G045/FB16 2G045/FB17 2G045/GC12 2G045/HA06 2G045/HA09 2G045/HA10 2G045 /HA14 2G045/HA20 2G045/JA07 2G045/JA08 2G045/JA11		
优先权	09/454196 1999-12-03 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种高度可靠的医疗诊断设备，能够提供清晰的诊断结果。A1一种医疗诊断装置，其具有非吸收性基材，该非吸收性基材具有亲水性靶区域，在该亲水性靶区域中，通过微滴的无冲击印刷工艺来布置试剂。在放置试剂期间，本发明的装置相对于试剂微滴流运动，以在基板上形成大致均匀的试剂层。该设备特别适合于测量凝血时间。在一个优选的实施方案中，每个血液凝固时间是通过在所提供的血液样品与试剂相互作用时监测穿过感兴趣区域的光的光学透射来确定的。

