

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-537055  
(P2022-537055A)

(43)公表日 令和4年8月23日(2022.8.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/27 (2006.01)	G 0 1 N 21/27	Z 2 G 0 4 5
G 0 1 N 21/01 (2006.01)	G 0 1 N 21/01	B 2 G 0 5 9
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	H
G 0 1 N 33/72 (2006.01)	G 0 1 N 33/72	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全70頁)

(21)出願番号	特願2021-576079(P2021-576079)	(71)出願人	518048123 エッセンリックス コーポレーション アメリカ合衆国 0 8 8 5 2 ニュージャ ージー州 モンマス ジャンクション デ ィアパーク ドライブ 1 スイート アール
(86)(22)出願日	令和2年6月22日(2020.6.22)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85)翻訳文提出日	令和4年2月17日(2022.2.17)	(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86)国際出願番号	PCT/US2020/039031	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87)国際公開番号	WO2020/257809	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)	(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(31)優先権主張番号	62/864,491		
(32)優先日	令和1年6月20日(2019.6.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA( AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 改善された光透過試料ホルダーおよび多波長での分析方法

(57)【要約】

本開示は、2つのプレート間の試料の薄い層の、特に多波長での光学分析を改善するための、装置、デバイス、および方法を提供する。

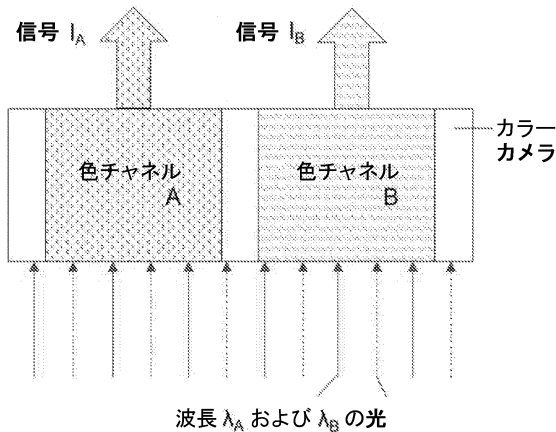


図 1A

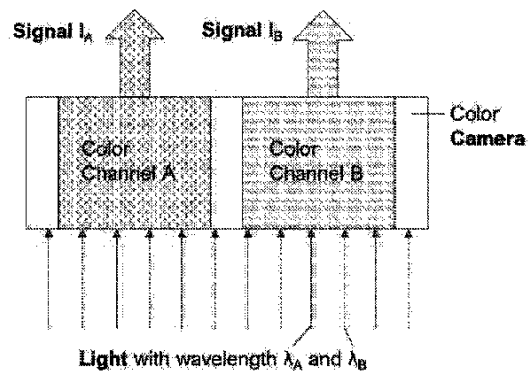


Fig. 1A.

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

カラーカメラを使用して、2つの異なる波長を有する光の各波長の強度を決定するためのデバイスであって、以下：

光を測定するためのカラーカメラであって、  
該光が、強度

$I_{\lambda_1}$

の第1の波長を、強度

$I_{\lambda_2}$

10

の第2の波長と混合した状態で有し、

該カメラが、第1の色チャンネルAおよび第2の色チャンネルBを含み、  
該色チャンネルそれぞれが該光を測定して、それぞれ信号

$I_A$  および  $I_B$

を生成する、カラーカメラと；

該信号

$I_A$  および  $I_B$

20

ならびに所定のチャンネルクロストークマトリックスを使用して、

$I_{\lambda_1}$  および  $I_{\lambda_2}$

のそれぞれの強度を決定するアルゴリズムを記憶する、非一時的コンピュータ可読媒体とを含む、デバイス。

## 【請求項 2】

2つの異なる波長それぞれに関して試料の光吸収を測定するための装置であって、以下：

第1のプレート、第2のプレート、導光スペーサ(LGS)、少なくとも1つのサンプリング区域、および少なくとも1つの参照区域を有する試料ホルダーであって、該2つのプレートが、分析される該試料を挟み付けて薄い層にする、試料ホルダーと；

30

強度

$I_{\lambda_1}$

の第1の波長を、強度

$I_{\lambda_2}$

の第2の波長と混合した状態で有する光ビームと；

光を測定するためのカラーカメラであって、  
該光が、強度

40

$I_{\lambda_1}$

の第1の波長を、強度

$I_{\lambda_2}$

の第2の波長と混合した状態で有し、

該カメラが、第1の色チャンネルAおよび第2の色チャンネルBを含み、  
該色チャンネルそれぞれが該光を測定して、それぞれ信号

$I_A$  および  $I_B$

50

を生成する、カラーカメラと；

(i) 該信号

$I_A$  および  $I_B$

ならびにチャネルクロストークマトリックスを使用して、

$I_{\lambda_1}$  および  $I_{\lambda_2}$

のそれぞれの強度、および (ii) 該波長それぞれに関する試料の光吸収を決定するアルゴリズムを記憶する、非一時的コンピュータ可読媒体と

を含み、

10

該サンプリング区域が、

該光が、該第1のプレート、該試料、そして該第2のプレートを順に通過することができる、区域

であり、該サンプリング区域が該LGSを有さず；

該参照区域が、

該光が、該第1のプレート、該導光スペーサ、そして該第2のプレートを順に透過するが、該試料を透過しない、区域

である、装置。

【請求項3】

カラーカメラを使用して、2つの異なる波長を有する光の各波長の強度を決定する方法であって、以下：

20

光を測定するためのカラーカメラを提供する工程であって、

該カメラが、第1の色チャンネルAおよび第2の色チャンネルBを含み、

該光が、強度

$I_{\lambda_1}$

の第1の波長を、強度

$I_{\lambda_2}$

の第2の波長と混合した状態で有する、工程と；

30

アルゴリズムを記憶する非一時的コンピュータ可読媒体を提供する工程と；

該カラーカメラを使用して該光を測定する工程であって、

該カラーカメラの各色チャンネルが、信号

$I_A$  および  $I_B$

を生成する、工程と；

該アルゴリズムならびに該信号

$I_A$  および  $I_B$

を使用して、

40

$I_{\lambda_1}$  および  $I_{\lambda_2}$

のそれぞれの強度を決定する工程と

を含み、

該アルゴリズムが、信号

$I_A$  および  $I_B$

を

$I_{\lambda_1}$  および  $I_{\lambda_2}$

50

の強度に関連付ける所定のチャンネルクロストークマトリックスを含む、方法。

【請求項 4】

2つの異なる波長それぞれに関して試料の光吸収を測定する方法であって、該装置が、以下：

請求項2記載の装置を提供する工程；

分析される試料を試料ホルダーに入れる工程；

該試料ホルダーを通して光ビームを照射する工程、およびカラーカメラの色チャンネルを使用して該光を測定する工程；

アルゴリズムを使用して各波長に関する該試料の光吸収を決定する工程、および試料区域および参照区域それぞれに関して

$I_{\lambda_1}$ および  $I_{\lambda_2}$

の強度を計算する工程

を含む、方法。

【請求項 5】

2つの異なる波長を有する光が、帯域フィルターから通過する広帯域光源を含み、該帯域フィルターが、該2つの波長の光の通過を可能にするが、他の波長は遮断する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 6】

2つの異なる波長を有する光が、同時に発光する2つの光源を含み、各光源が、異なる波長を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 7】

試料が、血液であり、分析が、ヘモグロビンを測定するためのものである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 8】

カラーカメラが、スマートフォン上のカメラである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 9】

カラーカメラが、少なくとも2つの色チャンネルを有し、各色チャンネルが、1つよりも多い検出素子を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 10】

第1のチャンネルが、カラーカメラの赤色チャンネルであり、第2のチャンネルが、同じ色の緑色チャンネルである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 11】

カメラ所定のクロスチャンネルマトリックスが、第1の波長および第2の波長を使用してそれぞれ測定し事前に決定されたマトリックス要素のそれぞれを有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 12】

第1のプレートおよび第2のプレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと移動可能である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 13】

参照区域が、 $0.1\mu\text{m}^2$ 未満、 $0.2\mu\text{m}^2$ 未満、 $0.5\mu\text{m}^2$ 未満、 $1\mu\text{m}^2$ 未満、 $2\mu\text{m}^2$ 未満、 $5\mu\text{m}^2$ 未満、 $10\mu\text{m}^2$ 未満、 $20\mu\text{m}^2$ 未満、 $50\mu\text{m}^2$ 未満、 $100\mu\text{m}^2$ 未満、 $200\mu\text{m}^2$ 未満、 $500\mu\text{m}^2$ 未満、 $1000\mu\text{m}^2$ 未満、 $2000\mu\text{m}^2$ 未満、 $5000\mu\text{m}^2$ 未満、 $10000\mu\text{m}^2$ 未満、 $20000\mu\text{m}^2$ 未満、 $50000\mu\text{m}^2$ 未満または2つの値のいずれかの間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項 14】

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、該導光ス

10

20

30

40

50

ペーサのうちの少なくとも1つが、試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項15】

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、隣接する2つの導光スペーサの間の距離が、既知であり、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが、試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項16】

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、隣接する2つの導光スペーサの間の距離が、既知であり、かつ実質的に一定であり（すなわち、該導光スペーサが実質的に周期的なアレイであり）、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが、試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

10

【請求項17】

導光スペーサをプレートの内表面で成形することによって、該導光スペーサの底面が、該プレート的一方の内表面に固定される、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項18】

導光スペーサの底面が、プレート的一方の内表面に固定され、該内表面と同じ材料から作られている、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

20

【請求項19】

導光スペーサの底面が、プレート的一方の内表面に固定され、該内表面と同じ材料から作られており、該導光スペーサの底面が、該プレートの内表面との接合部分を有しない、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項20】

試料厚さが、250um以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

【請求項21】

スペーサおよび/またはLGSが、100um以下の高さを有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置および方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2019年6月20日に出願された米国仮出願第62/864,491号の恩典を主張し、この出願は、すべての目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本開示は、2つのプレートの上に挟まれた試料の薄い層の光透過分析を改善するための、デバイスおよび方法に関する。

40

【0003】

本開示は概して、試料の光透過分析の分野に関する。より具体的には、本開示は、ヘモグロビンなどの試料の光透過分析のための方法および装置に関する。

【背景技術】

【0004】

試料の薄い層による光学吸収は、生物学的および化学的試料をアッセイする方法のうちの1つである。光学吸収を測定するための1つの方法は、それぞれ試料の中および外へ直接進行する、入射光および透過光の強度を測定することである。

【0005】

しかしながら、実際の多くの状況において、これらの光強度を直接測定することは、様

50

々な理由から困難であり得る。1つの理由は、薄い層の試料が測定のために試料ホルダーを必要とすることが多く、測定される透過光が、試料と試料ホルダーの両方を通過する光であるからである。したがって、試料ホルダーによる光吸収を、試料による光吸収から分け得る方法の必要性がある。

【0006】

別の理由は、入射光と透過光が試料に対して反対側にあり、単一の検出器を両方の光に使用するのが困難であるからである。したがって、吸収測定のために単一の光検出器を使用する必要性がある。

【0007】

薄い試料の光透過測定についての先行する手法では、2つのプレートを含む試料ホルダーを使用して、試料を2つのプレート間に挟んで薄い層にして、(ある特定の条件下で生じ得る)試料の薄い層内部の気泡を通した光透過を参照信号として使用して、試料ホルダーによる光吸収を試料の光吸収から分けた。この手法はまた、単一の光検出器による光学吸収測定を可能にする。その方法においては、(i)気泡領域を通した光透過が、厚さゼロの試料を通したものと同じであることと、(ii)試料ホルダーによる光吸収が、(参照信号が測定される)気泡領域、および(試料信号が測定される)試料領域で、同じであることが仮定される。しかしながら、実際には、両仮定は誤りであることがある。気泡は試料信号の位置からかなり離れて生成され得るので、2つの位置の間での試料ホルダーの吸収には著しい差異がある。気泡は非常に小さいことがあるので、光が著しく散乱され、参照信号は、厚さゼロの試料とはかなり異なるであろう。さらに、気泡の生成は、発生(発生し得るかまたは発生し得ない)、および位置(例えば、ランダム配置)の両方において不規則である。

【0008】

したがって、本発明の目的は、参照光を生成し、光透過測定を単純化して、試料取扱いを単純化するためのデバイスおよび方法を提供することである。本発明は、先行のデバイスまたはシステムの不利な点を克服するかまたは低減させることができる。

【発明の概要】

【0009】

概要

いくつかの態様では、本開示は、分析物感知および撮像のために単一のカラーカメラ(例えば、RGB)を使用して異なる波長を測定するための装置および方法を提供する。

【0010】

いくつかの態様では、本開示は、例えば、生物学的または化学的試料の特定の性質を光による試料のインタロゲーションによって測定または決定するための装置および方法を提供する。

【0011】

いくつかの態様では、本開示は、例えば、2つのプレートを含む試料ホルダー中に位置する試料の光透過分析のための装置および方法を提供する。

【0012】

いくつかの態様では、装置(例えば、試料キャビティの前にベイヤーフィルターを有する)は、

単一の白色光源；

試料をインタロゲートする前に例えば、白色光を成分色へと選択的にフィルタリングするためのデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルター；

例えば、試料を有するプレート、例えば、QMAXカードを受けるためのスロットを有する、試料を受けるためのキャビティ、例えば、試料ホルダー；

撮像レンズ(例えば、単一のレンズまたは複数のレンズ。撮像レンズの機能は、センサ上での増強された撮像を可能にすることである。)；

インタロゲートされた試料から放出された光をフィルタリングするためのRGBベイヤーフィルター；

10

20

30

40

50

RGBベイヤーフィルターからフィルタリングされた光を受けるためのセンサ；および任意で、センサによって記録された光信号情報の画像処理のためのプロセッサを上述の順序で含む。

## 【0013】

RGBベイヤーフィルターおよびセンサまたはセンサアレイは、組み合わせて、すなわち、フィルターとセンサとの組み合わせを有する単一または一体の構成要素として市販されている。

## 【0014】

いくつかの態様では、センサは、例えば、カメラの少なくとも1つの画素であり得；センサは、例えば、スマートフォンのカメラの一部であり得；RGBベイヤーフィルターとセンサとは単一の構成要素として組み合わされている。

10

## 【0015】

いくつかの態様では、方法は、

デュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターに、単一の白色光源からの光を照射して、狭い帯域幅（例えば、狭い帯域は50～100nmの幅を有することができる）のデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を有する、フィルタリングされた光を生成する工程；

フィルタリングされた光で試料をインテロゲートする工程；

任意で、インテロゲートされた試料から放出された光を撮像レンズ、例えば、少なくとも1つのレンズまたは複数のレンズに通してコンディショニングする、または通過させる工程；

20

撮像レンズから放出された光をRGBベイヤーフィルターに通す工程；

RGBベイヤーフィルターから放出された光をセンサで感知し、記録する工程；および感知され、記録された光を画像処理し、分析する工程を含む。

## 【0016】

いくつかの態様では、感知され、記録された光は、例えば、さらに処理されることができ、すなわち、方法は、例えば、感知され、記録された光を画像処理して、カラーオーバーラップを除去またはクリーンアップする（例えば、オーバーラップする色信号を減じる）工程；および特定の分析物、例えば、ヘモグロビンおよび類似の分析物のデータを分析する工程をさらに含む。

30

## 【0017】

以下の態様が、RGBフィルターが試料の後にまたは試料に続いて位置する、図N5に例示されている。

## 【0018】

いくつかの態様では、装置（例えば、試料キャビティの後にベイヤーフィルターを有する）（すなわち、試料および試料ホルダーのための）は、

単一の白色光源；

試料を受けるためのキャビティ、例えば、試料ホルダー；

インテロゲートされた試料から放出された光を成分色へと選択的にフィルタリングするためのデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルター；

40

撮像レンズ、例えば、単一のレンズまたは複数のレンズ（撮像レンズの機能は、センサ上での撮像を可能にすることである）；

撮像レンズから放出された光をフィルタリングするためのRGBベイヤーフィルター；および

RGBベイヤーフィルターからフィルタリングされた光を受けるためのセンサ；および任意で、センサによって感知された光の画像処理のためのプロセッサを上述の順序で含む。

## 【0019】

いくつかの態様では、方法は、

50

単一の白色光源からの光で試料をインテロゲートする工程；および  
インテロゲートされた試料から放出された光をデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターでフィルタリングして、狭い帯域または帯域幅を有するデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を生成する工程；  
任意で、狭い帯域幅のデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を撮像レンズでコンディショニングする工程；  
撮像レンズから放出された光をRGBベイヤーフィルターに通す工程；  
RGBベイヤーフィルターから放出された光をセンサで感知し、記録する工程；および  
任意で、センサによって記録された光信号情報の画像処理のためのプロセッサを含む。

10

**【0020】**

とりわけ、本発明は、2つのプレートの間に含有する、間に挟まれた試料の薄い層の光学分析を改善するための、特に、光学分析を改善し得る参照信号を生成するための、および、例えば、血液のヘモグロビンをアッセイするなどの用途のための、デバイスおよび方法に関する。

**【0021】**

試料の特性（例えば、生物学的または化学的特性）は、薄い試料層を通した透過光と入射光との強度の比率による試料の光学濃度（すなわち、OD）によって決定することができる（すなわち、ベール・ランベルトの法則）。しかしながら、薄い層の試料は、測定のために試料ホルダーを必要とすることが多く、測定される光もまた、試料ホルダーを通して。試料の光透過信号および光学吸収（例えば、光学濃度）を、試料と試料ホルダーとを通した光透過を含む総透過光から分ける必要がある。

20

**【0022】**

本発明の1つの目的は、試料ホルダーの特定の態様のデバイスおよび方法を提供し、その使用は、光透過測定を改善する。

**【0023】****参照による組み込み**

本明細書において挙げられるすべての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願それぞれが参照により組み込まれることが明確かつ個別に示される場合と同じ程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

30

**【図面の簡単な説明】****【0024】**

当業者は、以下に記載される図面が、単に例示目的のためであることを理解するであろう。いくつかの図面において、図面は縮尺どおりである。実験データ点を提示する図では、データ点をつなぐ線は、単にデータの表示を示すためのものであり、他の意味はない。明確さの目的で、図面中に示すとき、いくつかの要素が拡大される。図面は、要素を厳密な比率で示すように意図されたものではないことに留意されたい。要素の寸法は、参照によって提供されて組み込まれる本明細書の記載から表されるべきである。図面は、決して本発明の範囲を限定することを意図していない。

**【0025】**

40

**【図1A】**1つのカラーカメラを使用して、2つの異なる波長を有する光における各波長の強度を決定するためのデバイス。

**【図1B】**2つの異なる波長それぞれでの、試料の光吸収を測定するための装置。

**【図1c】**デュアル帯域フィルター構成を用いてQMAXカード中でヘモグロビンを測定するための光学構成を示す。

**【図N4】**RGBカラーカメラセンサを使用して、透過光信号を、緑色、青色および赤色の色領域のデュアル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法の模式図。

**【図N5】**RGBカラーカメラセンサを使用して、透過光信号を、緑色、青色および赤色の色領域のトリプル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定

50



する装置および方法の模式図。

【図 N 6】トッププレート、ボトムプレート、ボトムプレートの背面に積層された拡散層およびトッププレートとボトムプレートとの間の試料液を含む、すぐに試験可能な着色アッセイ試料カードの例を示す。

【図 N 7】積層された拡散層を有する試料カード中の試料液の着色信号を測定する試験装置であって、例えば、光源、積層された拡散層を有する着色試料カード、およびセンサを含む装置を示す。

【図 X 1】デュアル帯域フィルター構成を用いて QMAX カード中でヘモグロビンを測定するための光学構成を示す。LED の前の光学フィルターは、(a) 1 つの波長構成 (550 nm) (b) 2 つの別々の波長構成 (550 nm + 650 nm)、および (c) 1 つのデュアル BP 波長 (525 nm + 680 nm) であることができる。フィルターの帯域幅は 20 nm ~ 60 nm である。

10

【図 X 2】(a) 1 つの波長構成 (550 nm) (b) 2 つの別々の波長構成 (550 nm + 650 nm)、および (c) デュアル BP 波長 (525 nm + 680 nm) を使用した、iMOST プラットフォーム 対 HemoCue 301 市販 HgB 分析装置における HgB 性能を示す。

【図 X 3】5 日間で収集した全部で 60 の試料 (地元の病院の患者から集めた K2 EDTA 静脈血) を使用した、iMOST プラットフォーム 対 HemoCue 301 市販 HgB 分析装置における HgB 性能を示す。試料ごとに差 | | が計算されている。平均差は 2.3 % である。相関 R = 98.5 %、傾き 0.975 および偏り 0.2 %。60 の試料のうち 59 (98 %) が ± 7 % 許容全誤差の範囲内。

20

【図 X 4】2 種類の Q カードの蛍光写真を (a) 血液添加前および (b) 血液添加後で示す。一方の種類の Q カードは、インクジェットドットプリント法を液滴サイズ 10 nL、600 μm 周期および水中の試薬で使用する。他方の種類の Q カードは、ガイドフロープリント法を量 8 μL で使用し、試薬は 90 % 超アルコール中である。明らかに、ガイドフロープリント法は、血液添加の前後で液滴の境界がない均一なコーティングを提供する。

【図 X 5】HgB 吸収測定画像処理のワークフローのフローチャートを示す。

【図 X 6】水平方向柱チェック、垂直方向柱チェックおよび強度比計算を含む、HgB 画像処理の構成要素を示す。

【図 X 7】横寸法補正 (LDC) 計算のフローチャートを示す。

【図 1 M】第 1 のプレートと、第 2 のプレートと、導光スペーサ (LGS) とを含む、光を使用する光透過によって試料中の分析物 (例えば、血液試料中のヘモグロビン) を分析するための、OAC (例えば、光学分析カード) と呼ばれる試料ホルダーの一態様の断面図を示す。LGS は、柱形状を有し、LGS-プレート接触領域を形成するプレートのうちの 1 つに柱の各端部を直接接触させて 2 つのプレートの間に挟まれており、第 1 のプレートから LGS を通して試料を通過することなく第 2 のプレートへ光が透過するのを可能にするように構成されている。

30

【図 1 J】第 1 のプレートと、第 2 のプレートと、導光スペーサ (LGS) とを含む、光を使用する光透過によって試料中の分析物 (例えば、血液試料中のヘモグロビン) を分析するための、OAC (例えば、光学分析カード) と呼ばれる試料ホルダーの一態様の断面図を示す。2 つのプレートは互いに相対的に移動可能であって、柱は平坦な上部を有している。

40

【図 1 N】CROF (圧縮調節オープンフロー) 態様の図である。パネル (a) は、第 1 のプレートおよび第 2 のプレートを示し、第 1 のプレートはスペーサを有する。パネル (b) は、開放構成で試料を第 1 のプレート (図示あり)、または第 2 のプレート (図示せず)、または両方 (図示せず) に付着させることを示す。パネル (c) は、閉鎖構成で、(i) 試料を広げて (プレート間の試料の流れ) 試料厚さを低減するために 2 つのプレートを使用することと、(ii) 試料厚さを調節するためにスペーサおよびプレートを使用することとを示す。各プレートの内表面は、1 つまたは複数の結合部位および / または貯蔵部位 (図示せず) を有していてもよい。

【図 2 A】第 1 のプレートと、第 2 のプレートと、LGS とを有する試料ホルダー、ホルダ

50

一中の試料、サンプリング区域および参照区域の位置、ならびに試料区域および参照区域における入射光および透過光それぞれの一態様の断面図を示す。

【図2B】第1のプレートと、第2のプレートと、LGSとを有する試料ホルダー、ホルダー中の試料、ならびにサンプリング区域および参照区域の位置の一態様の斜視図を示す。

【図3】第1のプレートと、第2のプレートと、LGSとを有する試料ホルダー、LGSの位置、サンプリング区域、参照区域、ならびに参照区域および試料区域の縁部の例示的な位置の一態様の上面図を示す。縁部は、撮像処理中に選択されることに留意されたい。

【図4】波長200nm~1000nmにおける、酸素化ヘモグロビン [HbO<sub>2</sub>] および脱酸素化ヘモグロビン [Hb] のモル吸光係数を示す。

【図5】QMAXカードでヘモグロビンを測定するための光学装置を示す。

【図6】iPhoneによって行われる、QMAXカードでの例示的なヘモグロビン測定を示す。

【図7】ゴールドスタンダード (Abbott Emerald Hemocytometer) と比較した、例示的なQMAXヘモグロビン測定を示す。

【図8】iPhoneによって行われる、QMAXカードにおける例示的なヘモグロビン測定を示す。

【図9】サンプリング区域および参照区域を選択するための例示的な方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

詳細な説明

以下の詳細な説明は、本開示のある特定の態様を、限定ではなく例として示している。もしあれば、本明細書で使用されるセクション見出しおよび任意の小見出しは、単に系統化する目的であって、決して記載された主題事項を限定するものとして解釈されるものではない。セクション見出しまたは小見出しの内容は、セクション見出しまたは小見出しに限定されるものではなく、本開示の記載全体に適用される。

【0027】

任意の刊行物の引用は、出願日より前のその開示に対するものであり、先行の発明によって、本特許請求の範囲がこのような刊行物に先立つ権利を有しないという容認として解釈すべきではない。さらに、提供される刊行物の日付は、個別に確認し得る実際の刊行日とは異なることがある。

【0028】

定義

特に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術的および科学的な用語は、本開示が属する技術における当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または均等の任意の方法および材料もまた、本教示の実施または試験において使用されるが、いくつかの例示的な方法および材料をここで説明する。

【0029】

「インタロゲーション」、「インタロゲートする」、「インタロゲートされた」または類似の用語は、試料または標本を光もしくは照射に当てて、または光もしくは照射と接触させて、試料または標本と光との相互作用から生じる、試料または標本に関する情報を得ることを指す。インタロゲーションまたは初期の光もしくは照射と試料もしくは標本との相互作用から生じる光を分析すると、試料または標本に関する情報を明らかにすることができる。例えば、新鮮な血液などの試料がヘモグロビンまたはオキシヘモグロビンを含有し得るとき、分析された光は、ヘモグロビン、オキシヘモグロビンまたは両方が存在するかどうか、また、存在するならば、試料中のヘモグロビンおよびオキシヘモグロビンの相対量またはそれぞれの濃度を明らかにすることができる。

【0030】

「平均誤差」または類似の用語、例えば、「平均値誤差」とは通常、セット中の全誤差の平均を指す。これに関し、「誤差」は、測定における不確かさ、すなわち、測定値と真

10

20

30

40

50

値 / 正確な値との間の差である。誤差のためのより正式な用語は、観測誤差とも呼ばれる測定誤差である。

【0031】

「OTSA」または類似の用語は、薄い試料層の光学濃度(OD)を光透過によって測定する光透過試料分析を指す。

【0032】

「イメージャ」、「センサ」、「カメラ」および類似の用語は互換可能に使用することができる。

【0033】

「含む」または類似の用語は、包含するが、それに限定されない、すなわち、包含的であり、排他的ではないことを意味する。 10

【0034】

例えば、本開示の態様の説明に用いられる組成物中の成分の量、濃度、体積、プロセス温度、プロセス時間、収量、流量、圧力、粘度などの値ならびにそれらの範囲または構成要素の寸法および類似の値ならびにそれらの範囲を修飾する「約」とは、例えば、材料、組成物、複合材、濃縮物、構成部品、製造物品または使用調合物を調製するために使用される一般的な測定および取り扱い手順を通して；これらの手順における不注意による誤りを通して；方法を実施するために使用される出発原料または成分の製造、供給源または純度の差を通して；ならびに類似の考慮事項を通して、発生し得る数量の変動を指す。用語「約」はまた、組成物または調合物の経時変化に起因して特定の初期濃度または混合物とは異なる量、ならびに組成物または調合物の混合または処理に起因して特定の初期濃度または混合物とは異なる量を包含する。 20

【0035】

「任意の」または「任意で」とは、その後に記載される事象または状況が起こることもあるし起こらないこともあり、その記載が、その事象または状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを意味する。

【0036】

本明細書中で使用される不定冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」、およびその対応する定冠詞「その(the)」は、別段の指定がない限り、少なくとも1つ、または1つまたは複数を意味する。 30

【0037】

当業者に周知である略号が使用される場合がある(例えば、時間を表す「h」または「hrs」、グラムを表す「g」または「gm」、ミリリットルを表す「mL」および室温を表す「rt」、ナノメートルを表す「nm」および類似の略号)。

【0038】

「導光スペーサ」または「LGS」という用語は、柱を指すことがあり、試料の光透過測定の間、柱の一端は第1のプレートに直接接触しており、柱の他端は第2のプレートに直接接触している。特定の態様において、第1のプレートおよび第2のプレートは、2つのプレートの間に試料を挟む。特定の態様では、光学指数および柱のサイズは予め決定されており、既知である。ある態様では、LGSは、プレートのうちの一方または両方と同じ材料から作られる。ある態様では、LGSは、接着、成形、インプリントされるか、または他の方法で、一方または両方のプレートに接続される。 40

【0039】

「有意でない試料量」という用語は、2つのプレートおよび試料を有する領域で測定が実行されるとき、試料の光透過測定に対して無意味な試料量を指すことがある。

【0040】

「LGS-プレート接触領域」という用語は、プレートのうちの一方と直接接触している(柱形状を有する)LGSの各端部における領域を指すことがある。ある特定の態様では、LGSと1つのプレートが一体化された材料で作られるので、プレートに接続されたLGSの端部に対するLGS-プレート接触領域は、LGSの断面である。ある特定の態様では、LDG 50

および両方のプレートが単体成形の材料から作られるので、LGSの両端に対するLGS-プレート接触領域は、LGSの断面である。

【0041】

「LGSの横方向断面」という用語は、LGSが2つのプレートの間に挟まれたときにプレートと平行なLGSの断面を指すことがある。

【0042】

「LGS接触領域またはLGSの横方向断面は、光の波長よりも大きい」という用語は、光の波長よりも大きなLGS接触領域またはLGSの横方向断面が、光の波長と等しい直径を有するディスクの面積よりも大きいことを指すことがある。

【0043】

「OTSA」という用語は、光透過によって薄い試料層の光学濃度を測定する光透過試料分析を意味する。

【0044】

「SR区域」または「一対のSR区域」という用語は交換可能であって、1つのサンプリング区域および1つの対応する参照区域、を指すことがあり、ここで、薄い試料層のODは、試料区域および参照区域を通した透過光の強度の比率を利用することによって決定される。

【0045】

OACデバイスの「参照区域」という用語は、ある波長の光および偏光が、第1のプレート、導光スペーサ、および第2のプレートを通するデバイスの区域、を指すことがあり、導光スペーサは、第1および第2のプレートと直接接触している。OACデバイスの「参照区域」という用語は、導光スペーサが2つのプレートの間に挟まれて各プレートにそれぞれ直接接触を有するデバイスの区域、を指すことがあり、参照区域において、プロービング光は、試料を通することなく、順に、第1のプレート、導光スペーサ、そして第2のプレートを透過する。

【0046】

OACデバイスの「サンプリング区域」という用語は、参照区域を通する試料波長の光および偏光が、導光スペーサを通することなく、第1のプレート、2つのプレートの間の試料、および第2のプレートを通するデバイスの区域を指すことがある。

【0047】

OACデバイスの「サンプリング区域」という用語は、その区域においてLGSなしで試料が2つのプレートの間にあるデバイスの区域、を指すことがあり、すなわち、サンプリング区域では、プロービング光は、LGSに遭遇することなく、順に、第1のプレート、2つのプレートの間の試料、そして第2のプレートを透過する。

【0048】

「参照のための除外距離」という用語は、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離を指す。

【0049】

「サンプリングのための除外距離」という用語は、導光スペーサの縁部とサンプリング区域の縁部との間の最小距離を指す。

【0050】

OACデバイスの「サンプリング区域と参照区域との間の距離」という用語と「サンプリングと参照との間の除外距離」とは互換可能であり、参照区域の境界とサンプリング区域の境界との間の最短離隔距離を指す。すなわち、サンプリングと基準との間の除外距離は、サンプリングのための除外距離と参照のための除外距離との和である。

【0051】

「イメージャ」および「カメラ」という用語は、交換可能である。

【0052】

「インプリントされた」という用語は、材料の一部をインプリントして（例えば、エンボス加工して）スペーサをプレート表面上に形成することによって、スペーサとプレー

10

20

30

40

50

トが一体に固定されることを意味する。材料は、材料の単一の層または材料の複数の層であり得る。

【0053】

「エッチングされた」という用語は、材料の一部をエッチングしてスペーサをプレート表面上に形成することによって、スペーサとプレートとが一体に固定されることを意味する。材料は、材料の単一の層または材料の複数の層であり得る。

【0054】

「融着された」という用語は、スペーサとプレートを一緒に取り付けることによって、スペーサとプレートが一体に固定されることを意味し、スペーサおよびプレートのための元の材料は互いに融着されており、融着後の2つの材料の間にはっきりとした材料境界がある。

10

【0055】

「接着された」という用語は、スペーサとプレートを接着剤によって結合することによって、スペーサとプレートが一体に固定されることを意味する。

【0056】

「取り付けられた」という用語は、スペーサとプレートと一緒に接続されることを意味する。

【0057】

「CROFカード（またはカード）」、「COFカード」、「QMAXカード」、「Qカード」、「CROFデバイス」、「COFデバイス」、「QMAXデバイス」、「CROFプレート」、「COFプレート」、および「QMAXプレート」という用語は、交換可能であるが、例外として、いくつかの態様では、COFカードはスペーサを含まず、これらの用語は、（開放構成および閉鎖構成を含む）異なる構成へと互いに相対的に移動可能な第1のプレートおよび第2のプレートを含み、かつプレート間の間隔を調節するスペーサ（COFカードのいくつかの態様を除いて）を含むデバイスを指す。「Xプレート」という用語は、CROFカードの2つのプレートのうち一方を指すことがあり、スペーサは、このプレートに固定されている。COFカード、CROFカード、およびXプレートのさらなる説明は、2017年2月7日に出願された仮出願第62/456065号に与えられており、すべての目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0058】

QMAXプロセスにおける2つのプレートの「開放構成」という用語は、2つのプレートが部分的にまたは完全にのいずれかで分離され、プレート間の間隔がスペーサによって調節されない構成を意味する。

30

【0059】

QMAXプロセスにおける2つのプレートの「閉鎖構成」という用語は、プレートが互いに向き合っている構成を意味し、スペーサと適切な体積の試料とがプレート間にあり、プレート間の適切な間隔、したがって、適切な体積の試料の厚さが、プレートおよびスペーサによって調節され、適切な体積は、試料の全体積の少なくとも一部分である。

【0060】

QMAXプロセスにおける「試料厚さがプレートおよびスペーサによって調節される」という用語は、プレート、試料、スペーサ、およびプレート圧縮方法の所与の条件のために、プレートの閉鎖構成で、試料の少なくとも一部の厚さがスペーサおよびプレートの特性から予め決定され得ることを意味する。

40

【0061】

QMAXカードのプレートの「内表面」または「試料表面」という用語は、試料に触れるプレートの表面を指すことがある一方、プレートの他方の表面（試料に触れない）は、「外表面」と称される。

【0062】

QMAXプロセスにおける物体の「高さ」または「厚さ」という用語は、特に明記しない限り、プレートの表面に垂直な方向にある物体の寸法を指すことができる。例えば、ス

50

ペーサ高さは、プレートの表面に対して垂直な方向にあるスペーサの寸法であり、スペーサ高さおよびスペーサ厚さは、同じことを意味する。

【0063】

QMAXプロセスにおける物体の「面積」という用語は、特に明記しない限り、プレートの表面に平行な物体の領域を指すことがある。例えば、スペーサ面積は、プレートの表面に平行なスペーサの領域である。

【0064】

QMAXカードという用語は、QMAX（例えば、CROF）プロセスを試料に実行する、2つのプレートを接続するヒンジを有するかまたは有しないデバイスを指すことがある。

【0065】

「ヒンジを含むQMAXカード」および「QMAXカード」という用語は、交換可能である。

【0066】

「角度を自己維持する」、「角度の自己維持」、または「回転角度の自己維持」という用語は、プレートを最初の角度からその角度に動かす外力がプレートから除かれた後に、2つのプレート間の角度を実質的に維持するヒンジの特性を指すことがある。

【0067】

「スペーサが、予め決定された高さを有する」および「スペーサが、予め決定されたスペーサ間距離を有する」という用語は、それぞれ、QMAXプロセスの前にスペーサ高さおよびスペーサ間距離の値が既知であることを意味する。スペーサ高さとスペーサ間距離の値がQMAXプロセスの前にわからない場合は、予め決定されていない。例えば、ビーズがスペーサとしてプレートにスプレーされ、ビーズがプレートのランダムな位置に着地する場合、スペーサ間距離は予め決定されていない。スペーサ間距離が予め決定されていない別の例は、QMAXプロセス中にスペーサが移動する場合である。

【0068】

QMAXプロセスにおける「スペーサが、そのそれぞれのプレート上に固定される」という用語は、プレートの、ある位置にスペーサが取り付けられ、その位置への取り付けが、QMAXプロセス中維持されることを意味する（すなわち、それぞれのプレート上のスペーサの位置は変化しない）。「スペーサが、そのそれぞれのプレートに固定される」例は、スペーサがプレートの材料の一部から一体に作られて、プレート表面に対するスペーサの位置が、QMAXプロセス中に変化しないことである。「スペーサが、そのそれぞれのプレートに固定されていない」例は、スペーサが接着剤によってプレートに接着されたが、プレートの使用中、QMAXプロセスの間、接着剤がスペーサをプレート表面上のその元の位置に保持することができず、スペーサがプレート表面上のその元の位置から移動することである。

【0069】

単一のカラーカメラを使用する複数の波長強度および試料吸収の測定

いくつかの態様では、開示される装置および方法は、単一の白色光源およびデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターを使用して、単一の白色光を異なる色付き光の混合物へと変換またはクリーンにすることができる。帯域フィルターは、例えば、試料をインテロゲートする前（図N1～N4を参照）、試料をインテロゲートした後（図N5を参照）、または試料をインテロゲートする前とその後の両方（図示せず）で、単一の白色光を変換またはクリーンにすることができる。

【0070】

デュアルまたはトリプル波長は十分に分離され、例えば、1つの波長は赤色領域にあり、もう1つの波長は緑色領域にある。センサ（例えば、デジタルカメラまたはCCDアレイ）のR、G、およびBチャンネルによって光が最終的に収集された後は、各チャンネルの信号は、ほぼ排他的に、狭い帯域幅の単一の波長の光で構成されていた。単一のセンサ画像（単一の「ショット」）を撮る（すなわち、作成または記録する）ことにより、狭い帯域の2つの波長で、また、ベイヤーフィルターを用いると、狭い帯域の最大3つの波長で、送

10

20

30

40

50

信信号を得ることができる。

【0071】

いくつかの態様では、開示される装置および方法は、単一の白色光源およびデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターを使用することができる。いくつかの態様では、開示された装置および方法は、白色光をデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターに通過させて、まず白色光をクリーンアップする、すなわち、2または3つの色付き光成分、例えば、デュアルバンド帯域フィルターからは、赤色および緑色の光、またはトリプルバンド帯域フィルターからは、青色、赤色、および緑色の光に分離する。クリーンアップの後、光は、異なる色へと分離された光の混合物である。デュアルまたはトリプル波長は十分に分離され得、例えば、1つの波長は赤色領域にあり、もう1つの波長は緑色領域にある。センサ（例えば、デジタルカメラ、CCDアレイおよび類似のイメージャ）のR、G、およびBチャネルによって光が最終的に収集された後、各チャネルの信号は、ほぼ排他的に、狭い帯域幅の単一波長の光で構成されている。チャネルの信号が、狭い帯域幅の単一の波長または波長範囲の光で排他的に構成されていないならば、それは、隣接する色からの波長またはオーバーラップ、例えば、緑色の波長とわずかにオーバーラップする青色光、緑色の波長とわずかにオーバーラップする赤色光、または青色および赤色の光波長の一方または両方とわずかにオーバーラップする緑色を含み得る。単一のセンサ画像（すなわち、「単一のショット」または単一の露光；または複合露光）を撮る（すなわち、作成または記録する）ことにより、狭い帯域幅の2つの波長で、または、ベイヤーフィルターを用いると、狭い帯域幅の最大3つまたは3つ以下の波長で、送信信号を得ることができる。

10

20

【0072】

いくつかの態様では、本開示は、例えば、前記および図示の構成要素を、例えば、図5に示す構成へと組み立てる工程を含む、上述の装置を作製する方法を提供する。

【0073】

いくつかの態様では、本開示は、試料、例えば、血液試料を分析物、例えば、ヘモグロビンに関して分析するために上述の装置を使用する方法を提供する。

【0074】

いくつかの態様では、開示される装置および方法は、順次、

単一の光源から放出される白色光で撮像フィールド中の試料をインテロゲートし；

撮像フィールドから得られた光を処理し；

得られた光から試料に関するデジタル情報を生成し；

デジタル情報から試料に関する応答ファイルを生成する。

生成された応答ファイルは、例えば、試料の内容物のサイジング、計数、特性評価、分類および類似の分析のために使用することができる。

30

【0075】

処理工程は、例えば、光学検出工程と、それに続く電子処理工程とを含むことができる。

【0076】

「Improved Optical Transmission Sample Holder and Analysis, Particularly for Hemoglobin」と題する本出願人の前述の出願は、ヘモグロビンなどの分析物を測定するための装置および方法に言及している。本出願人は、OAC（すなわち、光学分析カード）と呼ばれる特定の試料ホルダーを有する装置またはデバイスに言及している。本出願人はまた、例えば、LEDなどの単一の光源でホルダー中の試料をインテロゲートし、2つの透過光（一方は、試料ホルダーのサンプリング区域を透過する光であり、他方は、試料ホルダーの参照区域を透過する光である）の強度の比率をとることによって材料の光学濃度を決定する、入射光を直接測定することなく試料の光学濃度（OD）が決定される、測定方法に言及している。

40

【0077】

[実施例]

50

2つの色チャンネルはカラーカメラの赤色および緑色チャンネルである

単一のカラーカメラを使用して2つの異なる波長それぞれに関して試料の光吸収を区別する方法であって、以下の工程を含む、方法：

各群が1つの異なる色を検出するための3つの群の検出素子を含むカラーカメラを提供する工程であって、3つの異なる色がそれぞれ赤色、緑色および青色である、工程と；

アルゴリズムを記憶する非一時的コンピュータ可読媒体を提供する工程と；

第1の波長の光と第2の波長の光とを同時に試料に透過させる工程と；

カメラを使用して、試料を透過しかつカメラによって収集された第1の波長および第2の波長の光の和である総透過光を検出する工程と；

総透過光およびアルゴリズムを使用して、試料を透過した第1の波長の透過光および試料を透過した第2の波長の透過光を測定する工程であって、

10

ここで、アルゴリズムは、式：

$$\begin{bmatrix} R_{\lambda_1} & R_{\lambda_2} \\ G_{\lambda_1} & G_{\lambda_2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} I_R \\ I_G \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I_{\lambda_1} \\ I_{\lambda_2} \end{bmatrix}$$

を含み；

ここで、

$I_{\lambda_1}$  および  $I_{\lambda_2}$

20

は、決定される第1および第2の波長の透過光強度であり、

$I_R$  および  $I_G$

は、カメラの緑色および赤色チャンネルで測定された総透過光強度の和であり；

ここで、

$$\begin{bmatrix} R_{\lambda_1} & R_{\lambda_2} \\ G_{\lambda_1} & G_{\lambda_2} \end{bmatrix}$$

は、チャンネルクロストークマトリックスであり；

30

ここで、

$R_{\lambda_1}$

は、第1の波長の光のみがカメラに入るときの、カメラの赤色チャンネルに入る光の割合であり、

$R_{\lambda_2}$

は、第2の波長の光のみがカメラに入るときの、カメラの赤色チャンネルに入る光の割合であり；

$G_{\lambda_1}$

40

は、第1の波長の光のみがカメラに入るときの、カメラの緑色チャンネルに入る光の割合であり、

$G_{\lambda_2}$

は、第2の波長の光のみがカメラに入るときの、カメラの緑色チャンネルに入る光の割合である、工程と；

試料領域と柱参照領域の両方の

$I_{\lambda_1}$

50



を計算する工程であって、2つの値の間の比率が第1の波長における試料吸収である、工程、

試料領域と柱参照領域の両方の

$I_{\lambda_2}$

を計算する工程であって、2つの値の間の比率が第2の波長における試料吸収である、工程。

【0078】

原理および特定の実施例

いくつかの態様では、本開示は、例えば、2つのプレートの上に位置する試料の薄い層の光透過分析を改善するための、特に、光学分析を改善することができる試料信号を生成するための、そして試料中の分析物、例えば、血液試料中のヘモグロビンをアッセイする用途のための、装置、デバイス、および方法を提供する。 10

【0079】

試料の特定の生物学的または化学的特性は、試料層に通す光透過実験において、薄い試料層の吸収係数  $\alpha_s$  を測定することによって決定することができる。ベール・ランベルトの法則を使用して、薄い試料層の光吸収係数  $\alpha_s$  は、入射光強度  $I_i$  (すなわち、試料に入射する光) および透過光強度  $I_t$  (すなわち、試料を通過する光) に関連付けられ、

$$OD = \ln\left(\frac{I_i}{I_t}\right) = \alpha_s L_s$$

20

であり、ここで、 $L_s$  は、試料層の長さ (すなわち、厚さ) であり、OD は、試料層を通した光学濃度である。薄い試料層の光吸収係数  $\alpha_s$  は、試料の特性に関連付けることができる。したがって、ベール・ランベルトの法則を使用して試料層のODを測定することによって、試料の特性を決定することができる。

【0080】

しかしながら、実際には、入射光 (すなわち、試料層に直接入射する光) および透過光 (すなわち、試料を通して直接透過する光) の両方の強度を直接測定することは困難である。典型的に、実験で測定されるものは、試料と試料ホルダーの両方を通した総透過光である。これは、薄い層の試料が測定のためにホルダーを必要とすることが多く、測定される光もまた試料ホルダーを通過するからである。したがって、試料のODを総透過光から分離または決定する必要性がある。 30

【0081】

いくつかの態様では、OAC (すなわち、光学分析カード) と呼ばれる特定の試料ホルダーが提供され、材料の光学濃度は、2つの透過光の強度の比率を利用することによって決定される。一方は、試料ホルダーのサンプリング区域を透過する光であり、他方は、試料ホルダーの参照区域を透過する光であり、試料のODは、入射光を直接測定することなく決定される。

【0082】

構成要素、成分、添加物、寸法、条件、時間および類似の局面ならびにそれらの範囲に関して開示される具体的な値および好ましい値は、例示のためのだけのものであり、他の所定の値または所定の範囲内の他の値を排除しない。本開示の装置、デバイスおよび方法は、本明細書に記載される値、特定の値、より特定の値および好ましい値の任意の値または任意の組み合わせを、明示的または暗示的な中間の値および範囲を含め、含むことができる。 40

【0083】

ベイヤーカラーフィルターアレイ (CFA) CMOS センサ

ベイヤーフィルターモザイクは、RGBカラーフィルターを例えば、フォトセンサの正方形格子に配置するためのカラーフィルターアレイ (CFA) である。カラーフィルタ 50

ーのその特定の配置は、カラー画像を作成するためにデジタルカメラ、カムコーダーおよびスキャナーに使用される大部分のシングルチップデジタルイメージセンサに使用されている。フィルターパターンは、緑50%、赤25%および青25%である。

【0084】

Bryce Bayer (米国特許第3,971,065号)は、緑色フィルタリングされたフォトサイトを輝度感受性素子と称し、赤色および青色のサイトをクロミナンス感受性素子と称した。Bayerは、人の眼の生理機能を模倣するために、赤色または青色の2倍の多さの緑色素子を使用した。センサからのBayerパターンデータが、RAW画像データと称されるものである。

【0085】

光学帯域フィルターは、入射放射線のスペクトルの一部分を選択的に透過させながら、すべてまたは実質すべての他の波長を拒絶または遮断するために使用される。初期の光学帯域フィルターは、白色光を光の色のスペクトルに分割または分散することができるプリズムである。プリズムによって白色光を分散させることによる白色光の分析が、分光分析の一例である。多様な帯域フィルターおよび蛍光帯域フィルターが市販されており(例えば、Edmund Optics, Inc., edmundoptics.comを参照されたい)、例えば、UV、可視およびIR中心波長で利用可能な従来のコーティング付き400~699nm帯域干渉フィルター、生物医学的用途および機器統合に利用可能であり、理想的な10~80nm帯域幅のものである。

【0086】

カラーフィルターアレイによって収集された「RAW」画像データなどのデータからフルカラーRGB画像を再構築するためには、何らかの形態の補間を使用してブランクを埋める。数学的処理はデモザイシングと呼ばれ、様々な方法で実施することができる。簡単な方法は、近隣にある同色の画素の色値を補間する。例えば、緑色フィルターを有する画素は、緑色成分の正確な測定値を提供する。この画素の赤色および青色の成分は近隣から得られる。緑色画素の場合、2つの赤色の近隣を補間して赤色値を生成することができる。また、2つの青色画素を補間して、青色値を生成することもできる。

【0087】

RAWとは、センサによって取り込まれた完全なデータを含むいくつかのネイティブデータフォーマットのいずれかを指す。通常、これらのネイティブデータフォーマットは専有であり、各企業が自社のフォーマットを使用している。RAWファイルはセンサ上の各画素の単一の輝度値のセットであるため、RAWファイルに対する実際の画素ごとの色情報は無い。色は、3色の1つに関してベイヤーマスクでフィルタリングされた隣接する画素どうしを比較することによって導出される。

【0088】

いくつかの態様では、ベイヤーカラーフィルターアレイに代わるものを考慮することができ、例えば、以下を含むことができる：

【0089】

Panasonicのローライトフィルターレスセンサ技術、すなわち、「マイクロカラーサブピクセル」を使用する回折によって色分離を達成することができ、より高い感度、より広いダイナミックレンジ、改善されたグローバルシャッターおよび可変感度を潜在的に提供するOPF(有機光電変換膜)技術；ならびに

【0090】

「BRIGHT IDEA FOR LOWLIGHT PHOTOGRAPHY」と題する文献(<https://unews.utah.edu/bright-idea-for-lowligh-photography/>)(2015年10月27日公表、2019年6月18日アクセス)が、従来のフィルターよりも3倍多くの光を取り入れて、ローライトで撮影されたとき、よりクリーンでより正確な画像を生み出すデジタルカメラ用のカメラカラーフィルターに言及している。この新たなフィルターは、いかなる種類のデジタルカメラにも使用することができるが、このフィルターは特にスマートフォンのカメラに役立つ。フィルターは厚さ約1ミクロン(人間の髪の毛の100分の1)である

10

20

30

40

50

。フィルターは、精密設計された微細なリッジを片側にエッチングされたガラスのウェーハを含み、そのウェーハが、光が透過するときその光を特定の方法で曲げ、一連のカラーパターンまたはコードを作成する。次いで、ソフトウェアがコードを読み取って、それらが何色かを決定する。

#### 【0091】

いくつかの態様では、RGBカラーカメラセンサを使用して、透過光信号を赤色および緑色の色領域のデュアル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法。白色光源からの白色光は、まず、デュアルバンド帯域フィルターを通過して、白色光を、狭い帯域幅の2つの波長（例えば、それぞれ緑色および赤色の光である）を有する光の混合物にする。帯域フィルターの後、得られたクリーンアップされた光は試料を通過し（すなわち、試料をインテロゲートし）、撮像レンズを通過し、最終的に、カメラセンサまたは類似のセンサの前に位置するRGBカラーフィルターに達する。RGBカラーフィルターのRフィルターまたはRチャンネルは、混合光中の狭帯域幅赤色光をほぼ排他的に収集し、RGBカラーフィルターのGフィルターまたはRチャンネルは、混合光中の狭帯域幅緑色光をほぼ排他的に収集する。デュアルバンド帯域フィルターの緑色領域における中心波長は、例えば、500～550nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。デュアルバンド帯域フィルターの赤色領域における中心波長は、例えば、600～700nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。

10

20

#### 【0092】

いくつかの態様では、RGBカラーカメラセンサを使用して、透過信号を赤色および青色の色領域のデュアル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法。白色光源からの白色光は、まず、デュアルバンド帯域フィルターを通過して、白色光を、狭い帯域幅の2つの波長（例えば、それぞれ青色および赤色の光である）を有する光の混合物にする。帯域フィルターの後、得られたクリーンアップされた光は試料を通過し（すなわち、試料をインテロゲートし）、撮像レンズを通過し、最終的に、カメラセンサまたは類似のセンサの前に位置するRGBカラーフィルターに達する。RGBカラーフィルターのRフィルターまたはRチャンネルは、混合光中の狭帯域幅赤色光をほぼ排他的に収集し、RGBカラーフィルターのBフィルターまたはBチャンネルは、混合光中の狭帯域幅青色光をほぼ排他的に収集する。デュアルバンド帯域フィルターの青色領域における中心波長は、例えば、400～450nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。デュアルバンド帯域フィルターの赤色領域における中心波長は、例えば、600～700nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。

30

#### 【0093】

いくつかの態様では、RGBカラーカメラセンサを使用して、透過信号を緑色および青色の色領域のデュアル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法。白色光源からの白色光は、まず、デュアルバンド帯域フィルターを通過して、白色光を、狭い帯域幅の2つの波長（例えば、それぞれ緑色および青色の光である）を有する光の混合物にする。帯域フィルターの後、得られたクリーンアップされた光は試料を通過し（すなわち、試料をインテロゲートし）、撮像レンズを通過し、最終的に、カメラセンサまたは類似のセンサの前に位置するRGBカラーフィルターに達する。RGBカラーフィルターのGフィルターまたはGチャンネルは、混合光中の狭帯域幅緑色光をほぼ排他的に収集し、RGBカラーフィルターのBフィルターまたはBチャンネルは、混合光中の狭帯域幅青色光をほぼ排他的に収集する。デュアルバンド帯域フィルターの青色領域における中心波長は、例えば、400～450nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。デュアルバンド帯域フィルターの緑色領域における中心波長は、例えば、500～550nmの

40

50

任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。

【0094】

いくつかの態様では、RGBカラーカメラセンサを使用して、透過信号を緑色、青色および赤色の色領域のトリプル波長で、単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法。白色光源からの白色光は、まず、トリプルバンド帯域フィルターを通過して、白色光を、狭い帯域幅の3つの波長（例えば、それぞれ緑色、青色および赤色の光である）を有する光の混合物にする。帯域フィルターの後、得られたクリーンアップされた光は試料を通過し（すなわち、試料をインテロゲートし）、撮像レンズを通過し、最終的に、カメラセンサまたは類似のセンサの前に位置するRGBカラーフィルターに達する。RGBカラーフィルターのGフィルターまたはGチャンネルは、混合光中の狭帯域幅緑色光をほぼ排他的に収集し、RGBカラーフィルターのBフィルターまたはBチャンネルは、混合光中の狭帯域幅青色光をほぼ排他的に収集し、RフィルターまたはRチャンネルは、混合光中の狭帯域幅赤色光をほぼ排他的に収集する。トリプルバンド帯域フィルターの青色領域における中心波長は、例えば、400nm～450nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたはそれらの間の任意の値であることができる。トリプルバンド帯域フィルターの緑色領域における中心波長は、例えば、500nm～550nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。トリプルバンド帯域フィルターの赤色領域における中心波長は、例えば、600nm～700nmの任意の波長であることができ、帯域幅は、例えば、1nm、5nm、20nm、50nmまたは任意の中間値であることができる。

10

20

【0095】

いくつかの態様では、RGBカラーカメラセンサを使用して、透過光信号を緑色、青色および赤色の色領域のトリプル波長で単一のセンサ画像または単一のカメラショットによって測定する装置および方法。デュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターの位置は、例えば、2つのレンズの間または撮像レンズの群の中に配置されることができる。

【0096】

いくつかの態様では、本開示は以下を提供する。

【0097】

単一の白色光源；  
 試料をインテロゲートする前に白色光を成分色へとフィルタリングするためのデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルター；  
 試料を受けるためのキャビティ；  
 センサ上での撮像増強のための任意の撮像レンズ；  
 インテロゲートされた試料から放出された光をフィルタリングするためのRGBベイヤーフィルター；および  
 RGBベイヤーフィルターからのフィルタリングされた光を受けるためのセンサを上述の順序で含む、装置。

30

【0098】

デュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターに、単一の白色光源からの光を照射して、それぞれ50～100nmの狭い帯域幅のデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を有する、フィルタリングされた光を生成する工程；  
 フィルタリングされた光で試料をインテロゲートする工程；  
 任意で、インテロゲートされた試料から放出された光を撮像レンズに通してコンディショニングする、または通過させる工程；  
 撮像レンズから放出された光をRGBベイヤーフィルターに通す工程；  
 RGBベイヤーフィルターから放出された光をセンサで感知し、記録する工程；  
 感知され、記録された光を画像処理してカラーオーバーラップを除去またはクリーンアップする工程；および

40

50

特定の分析物に関してデータを分析する工程を含む、方法。

【0099】

単一の白色光源；

試料を受けるためのキャビティ；

インテロゲートされた試料から放出された光を成分色へと選択的にフィルタリングするためのデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルター；

撮像レンズ；

撮像レンズから放出された光をフィルタリングするためのRGBベイヤーフィルター；

および

RGBベイヤーフィルターからのフィルタリングされた光を受けるためのセンサ

を上述の順序で含む、装置。

【0100】

単一の白色光源からの光で試料をインテロゲートする工程；および

インテロゲートされた試料から放出された光をデュアルバンドまたはトリプルバンド帯域フィルターでフィルタリングして、狭い帯域または帯域幅を有するデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を生成する工程；

任意で、狭い帯域のデュアルまたはトリプル波長を有する光の混合物を撮像レンズでコンディショニングする工程；

撮像レンズから放出された光をRGBベイヤーフィルターに通す工程；

RGBベイヤーフィルターから放出された光をセンサで感知し、記録する工程；および

感知され、記録された光を画像処理してカラーオーバーラップを除去またはクリーンアップする工程；および

特定の分析物に関してデータを分析する工程

を含む、方法。

【0101】

[実施例]

デュアル帯域フィルター構成を用いてQMAXカード中でヘモグロビンを測定するための光学構成

図X1は、デュアル帯域フィルター構成を用いてQMAXカード中でヘモグロビンを測定するための光学構成を示す。LEDの前の光学フィルターは、例えば、(a) 1つの波長構成(550nm)；(b) 2つの別々の波長構成(550nm+650nm)；および(c) 1つのデュアルBP波長(525nm+680nm)であることができる。フィルターの帯域幅は20nm~60nmである。

【0102】

実験において、QMAXデバイスは2つのプレートを有する。第1のプレートは、30mm×24mmのサイズの、厚さ1mmの平坦なPMMA基板である。第2のプレートは、24mm×22mmのサイズの、厚さ175umのPMMA膜であり、マイクロピラーアレイが付いている。ピラーアレイは、柱サイズが30um×40umであり、柱間の縁部距離が80umであり、柱高さが10umまたは30umである。アクリジンオレンジ色素およびZwittergentを有する試薬が第2のプレート(Xプレート)上に均一にコーティングされていた。

【0103】

試料は新鮮な全血であり(柱高さ30umの場合、7uL)、それを第1のプレート上のある位置に滴下し、第2のプレートによって押圧した。

【0104】

図X2は、(a) 1つの波長構成(550nm)、(b) 2つの別々の波長構成(550nm+650nm)、および(c) デュアルBP波長(525nm+680nm)を使用した、iMOSTプラットフォーム 対 HemoCue 301市販HgB分析装置におけるHgB性能を示す。

【0105】

地元の病院(Hunterdon Medical Center, NJ, US)の患者から集めた25のK<sub>2</sub>E

10

20

30

40

50

DTA静脈血および13の新鮮な指先から採取した血液試料を含む全部で38の試料を測定した。試料ごとに差| |を計算する。平均差は、(a)では3.2%、(b)では2.6%、および(c)では2.5%であった。デュアル帯域通過法が、最小の誤差を有し、他2つの結果と比べ、より優れた、すなわち、より正確な結果を提供した。

【0106】

加えて、iMOSTとHemoCue 301市販HgB分析装置との間の相関係数は、(a)単一波長測定の場合で95.3%、(b)2つの別々の波長測定の場合で96.1%、および(c)デュアル帯域通過波長測定の場合で96.6%であった。ここでもまた、デュアル帯域通過波長測定がiMOSTと参照法との間で最良の相関を有する。

【0107】

デュアル帯域フィルターiMOST構成を使用する別の測定において、図X3は、5日間で収集した全部で60の試料(地元の病院の患者から集めたK2 EDTA静脈血)を使用した、iMOSTプラットフォーム 対 HemoCue 301市販HgB分析装置におけるHgB性能を示す。試料ごとに差| |を計算した。平均差は2.3%であり、相関R=98.5%、傾き0.975および偏り0.2%であった。注目すべきことに、60の試料のうち59(すなわち、98%)が±7%許容全誤差の範囲内であった。

【0108】

均一な試薬コーティングのための微細構造ガイドフロープリント

Qmax-Card製造においては、新たなカードを製造するために新たな試薬プリント法を使用した。新たなカードは、例えば、HgB、WBCおよび他の分析物の測定に使用することが

【0109】

以前の開示においては、インクジェット液滴プリント法が使用されている。例えば、1 nL~100 nLの範囲の小さな液滴を、100 μm~1000 μmの周期性でXプレートに滴下し、乾燥させる。このようなプリント法は通常、プレート上に液滴境界を形成し、均一ではな

【0110】

いくつかの態様で、本開示は、新たな試薬のガイドフロープリント法を提供する。試薬は親水性であり、プレートを親水性にし、プレートに例えば、45度未満の接触角を持たせるために使用した。プレート上に微細構造(例えば、柱)がある場合、親水性試薬は、微細構造によって均一に誘導されてプレート上にコート

【0111】

開示されたガイドフロープリント法において、試薬中の溶媒は、プレートと小さな接触角を有するように選択した。溶媒は、例えば、アルコール、IPA、アセトン、芳香族化合物、ベンゼン、トルエン、アルコール類、メタノール、エステル類およびエーテル類、ケトン類、アセトン、アミン類、ニトロ化およびハロゲン化炭化水素、または類似の溶媒、およびそれらの混合物を含むことができる。

【0112】

開示されたガイドフロープリント法において、プレートは、試薬と小さな接触角を有するように処理された。処理は、例えば、親水性層のコーティング、プレートへの界面活性剤のコーティング、プラズマ処理、オゾン処理、親水性化学結合の形成、および類似の処理、またはそれらの組み合わせを含むことができる。

【0113】

ガイドフローコーティング法の例において、Qカード中のXプレートは、水中の90%超のアルコール中、アクリジンオレンジ色素を0.4 mg/mL~1.0 mg/mLの濃度で含み、Zwittergentを0.5 mg/mL~1.5 mg/mLの濃度で含む試薬製剤を使用する。試薬5 μL~8 μLを、30 μmの柱高さ、100 μmの周期および30 x 40 μmの柱サイズのピラーアレイを有する厚さ175 μmのXプレートに滴下した。試薬は、X-プレート上で、約15 mm~25 mmのサイズの正方形へと均一に展延し、乾燥した。

10

20

30

40

50

## 【0114】

図X4は、2種類のQカードの蛍光写真：(a)血液添加前、および(b)血液添加後を示す。一方の種類のQカードは、10nLの液滴サイズ、600umの周期および水中の試薬を有するインクジェットドットプリント法を使用した。他方の種類のQカードは、8uL量を有するガイドフロープリント法を使用し、試薬を90%超のアルコール中に溶解させた。明らかに、ガイドフロープリント法は、血液添加の前後いずれでも、液滴境界を示さない、カード表面の均一な表面コーティングを提供した。

## 【0115】

他の透過測定用途

ガイドフロープリント法の他の用途は、例えば、以下を含むことができる：

10

(1) CBC中のHgbおよびHCT測定など、透過および/または吸収ベースの用途；

(2) 任意の生物学的または化学的試料のOD(光学濃度)測定としての、透過および/または吸収ベースの用途；

(3) 任意の生物学的または化学的試料の分子密度測定としての、透過および/または吸収ベースの用途；

(4) 任意の生物学的または化学的試料の細胞または組織密度測定としての、透過および/または吸収ベースの用途；

(5) 任意の生物学的または化学的試料のビーズ粒子密度測定としての、透過および/または吸収ベースの用途；

(6) 任意の生物学的または化学的試料の濁度測定としての、透過および/または吸収ベースの用途；

20

(7) 例えば、グルコース測定、コレステロール測定およびトリグリセリド測定におけるような着色酵素反応としての、着色ベースの用途；

(8) すべての用途は、試料分析において、透過または吸収を使用することができる。

## 【0116】

先行する請求項のいずれかに記載のデバイスは、例えば、以下の試験の1つまたは複数の機能を有することができる：

繊維の識別、ブレンド分析などとしての、組成分析；

洗浄、洗濯、漂白などにおける、色堅牢度試験；

ラボ試料の精練および漂白などのための、湿式処理分析；

30

試料の欠陥解析；

炭化、溶解、ストリッピングおよび再染色、繊維の吸収性、漂白損失、乾燥収縮などを含む、一般的な化学試験；

密度、窒素含有量、発泡性、エマルジョン安定性などを含む、パラメータ試験；

例えば、pH、密度、導電率、臭気、濁度、全溶解固形分、全硬度、酸性度、全塩素などを含む、水、排水&スラッジ分析；

例えば、遊離ホルムアルデヒド、銅、コバルト、鉛、水銀、ポリ塩化ビニル、APEO/NPEO試験および類似の他の試験を含む、エコパラメータ試験。

## 【0117】

先行する請求項のいずれかに記載のデバイスは、例えば、以下の機能および目的の1つまたは複数を含むことができる：

40

1) 試料と他の既知の物質との相互作用を決定する；

2) 試料の組成を決定する；

3) 他の科学的、医学的および品質保証機能のための、標準データを提供する；

4) 最終用途の適性を検証する；

5) テクニカルコミュニケーションのための、基礎を提供する；

6) いくつかの選択肢の比較のための、技術的手段を提供する；

7) 法的手続きにおける、証拠を提供する；

8) 仕様、規制、もしくは契約の要件が満たされているかどうかを決定する、または仕様、規制、もしくは契約の要件が満たされていることを確認する。

50

## 【0118】

## 1. 積層された拡散層を有する着色試料カード

着色アッセイなどの光信号の検出を伴うアッセイにおいては、小さな容器が液体試料を保持し、光ビームを試料に透過させて、光吸収スペクトルまたは試料の色を測定する。試料が非常に薄い場合、光または色は薄くなり、測定が困難になる。

## 【0119】

関心対象の特定の試験シナリオにおいては、光信号を収集するためのセンサを試料の上方に配置し、試料に非常に近く位置させることができる。光源を試料の下（すなわち、試料の平面の反対側に配置することができ、センサが、例えば、光が試料を透過した後、光学濃度を測定する。

## 【0120】

試料から生成される色信号を増すために、光は、試料中でより長い距離を移動して、より多く吸収されるべきである。いくつかの態様では、本開示は、試料中を通過する光路を増すことによって色信号を増強することができる、薄い試料を保持するための着色試料カード（例えば、表面修飾されたQmaxカード）デバイスを提示する。

## 【0121】

試料カードデバイスは、トッププレート、ボトムプレート、トッププレートとボトムプレートとの間に位置する薄い試料層、およびインテロゲーション光によって最初に照らされる、試料の面上の拡散層を含む。拡散層は、例えば、試料カードの最初に照らされる面に取り付けられているかまたはそれと一体である、半透明の層であることができ、例えば、拡散器が、ボトムプレートの背面に積層され得る。

## 【0122】

態様では、本開示は、積層された拡散層を有する試料カードデバイス中で、試料液体の着色信号を測定するための試験装置であって、

光源；

試料カードのためのキャピティまたはホルダー（すなわち、光源に最も近い面の最初に照らされる面である試料カードの面上に積層された拡散層を有する修飾されたQmax着色試料などのワークピース）；および

センサ

を含む、装置を提供する。

## 【0123】

光源は、試料カードの背面から光を照射し、最初に拡散層に当たる。拡散層は、光ビームを偏向させ、試料液体層中を移動する光の光路を増加させて、着色試料の露光を増加させる。センサは、透過光信号を収集するために、試料カードの上方（すなわち、試料の反対側）に配置されている。

## 【0124】

図N6は、トッププレート、ボトムプレート、ボトムプレートの背面に積層された拡散層およびトッププレートとボトムプレートとの間の試料液体を含む、すぐに試験可能な着色アッセイ試料カードの例を示す。

## 【0125】

図N7は、積層された拡散層を有する試料カード中の試料液体の着色信号を測定する試験装置であって、例えば、光源、積層された拡散層を有する着色試料カード、およびセンサを含む、試験装置を示す。光源は、試料カードの背面から光を照射し、最初に拡散層に当たる。拡散層は、光ビームを偏向させ、試料液体層中を移動する光の光路を増加させて、着色試料の露光を増加させる。センサは、透過光信号を収集するために、試料カードの上方に配置されている。

## 【0126】

いくつかの態様では、拡散層は、例えば、白いプラスチック材料で作られた膜；透明な材料の、ただしテクスチャ加工された表面構造を有する膜；またはそれらの組み合わせを含む、ボトムプレートの背面に積層された白い拡散膜であることができる。

10

20

30

40

50



## 【0127】

いくつかの態様では、積層は、例えば、熱結合、接着剤および類似の方法によって達成することができる。

## 【0128】

いくつかの態様では、拡散層は、例えば、ボトムプレートの背面に塗布された白色塗料であることができる。

## 【0129】

いくつかの態様では、拡散層は、例えば、テクスチャ加工構造を有するボトムプレートの背面の表面処理によって形成することができる。

## 【0130】

## II. 横方向寸法補正 (LDC) アルゴリズム

柱は、図X7に示す横方向寸法補正 (LDC) に用いられる。HgB画像が、オーバーラップしない区域へと分割される。区域ごとに、以下のようなLDCアルゴリズムを実行する：

1. 柱検出を実行し；
2. 柱検出スコアをチェックし (チェックが不合格ならば、画像試料は拒絶される)；
3. 画像が柱検出スコアチェックに合格した後、水平方向柱チェックを実行し；
4. 垂直方向柱チェックを実行し；
5. 柱間距離をチェックし (チェックが不合格ならば、画像試料は拒絶される)；
6. 画像が柱間距離チェックに合格した後、アルゴリズムが柱格子を生成し；
7. 柱中心下の面積を計算し、LDCを導出する。

## 【0131】

## 試料ホルダー

本発明にしたがうと、図1および図2に示すように、光を使用する光透過によって試料中の分析物 (例えば、血液試料中のヘモグロビン) を分析するためのOAC (すなわち、光学分析カード) と呼ばれる試料ホルダーの一態様は、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサ (LGS) と、サンプリング区域と、参照区域と、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、試料を挟むように構成されており、これは、プレートの間の薄い層に入る光による光透過分析のためのものであり、各プレートが、試料に接触する内表面上に試料接触領域を有し、

(ii) 導光スペーサ (LGS) が、柱形状を有し、LGS-プレート接触領域を形成するプレートの一方に柱の各端部を直接接触させて2つのプレートの間に挟まれており、第1のプレートからLGSを通して第2のプレートに、試料を通過することなく光が透過できるように構成されており、

(iii) LGSを有しないサンプリング区域が、順に、第1のプレート、試料、そして第2のプレートを、光が通過できる区域であり、

(iv) 参照区域が、順に、第1のプレート、導光スペーサ、そして第2のプレートを、試料を通過することなく、光が通過する区域であり、

LGS接触面積およびLGSの横方向断面が、光の波長よりも大きく、

導光スペーサが、試料によって囲まれているかまたは近接しており、

サンプリング区域における試料は、500um以下の厚さを有する。

## 【0132】

参照区域およびサンプリング区域におけるプレートの少なくとも一部分は、光透過性である。

## 【0133】

本発明にしたがうと、図1および2に示すように、OAC (すなわち、光学分析カード) と呼ばれる試料ホルダーは、少なくとも「サンプリング区域」および「参照区域」を有しており、試料層光吸収係数は、サンプリング区域を透過した光と参照区域を透過した光との比率を利用することによって決定される。

## 【0134】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、(デバイスとも呼ばれる)試料ホルダーはさらに、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサを含み、導光スペーサのうちの少なくとも1つは、試料接触領域内にある。

【0135】

いくつかの態様において、第1のプレートおよび第2のプレートは、LGSにより固定されている(図1A)。いくつかの態様では、図1Bに示すように、第1のプレートおよび第2のプレートは、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと互いに相対的に移動可能である。開放構成では、プレートは分離され、試料が付着される。閉鎖構成では、第1および第2のプレートは、それぞれLGSの平坦な端部と接している。

【0136】

いくつかの態様において、試料区域および参照における第1のプレートおよび第2のプレートは、均一な厚さを有しており、光透過性である。

【0137】

プレートの材料は、プラスチック、ガラス、または開示によって記載される他の材料である。

【0138】

いくつかの態様において、第1のプレートと第2のプレートとの間の間隔、したがって試料厚さを調節するために、他のスペーサが使用される。

【0139】

試料OD測定方法

いくつかの態様において、試料の特性は、試料の薄い層のODを測定することによって決定され、ここで、ODは、OACのサンプリング区域を透過した光とOACの参照区域を透過した光との比率から決定される。

【0140】

いくつかの態様において、試料ホルダー中の試料の画像は、デジタルカメラによって撮られて分析され得る。

【0141】

いくつかの態様において、光の波長は、500nm~1200nm、200nm~3000nm、3000nm~30,000nm、または100nm~200nmの範囲内である。

【0142】

(A) サンプリングおよび参照区域における光透過によって決定された、試料を通した光吸収

入射光強度 $I_0$ を有する光に対し、試料を通した透過光強度 $I_s$ は、ベール・ランベルトの法則を使用して、

$$OD_s = \ln\left(\frac{I_0}{I_s}\right) = \varepsilon_s c L_s$$

によってもたらされ、

ここで、 $\varepsilon_s$ は、試料(例えば、ヘモグロビン)の吸光係数であり、 $c$ は、試料(例えば、ヘモグロビン)の平均濃度であり、 $L$ は、試料を通した光路の長さである( $\varepsilon_s$ は $\text{cm}^{-1}/\text{M}$ 単位、 $c$ は $\text{M}$ 単位、 $L$ は $\text{cm}$ 単位)。 $OD_s$ は、試料を通した光学濃度を指すことがある。

【0143】

入射光強度 $I_0$ を有する光に対し、長さ $L_r$ の導光スペーサを通した透過光 $I_r$ は、ベール・ランベルトの法則を使用して、

$$OD_r = \ln\left(\frac{I_0}{I_r}\right) = \alpha_r L_r$$

10

20

30

40

50

によって与えられ、

ここで、 $\alpha_r$ は、導光スペーサの吸光係数であり、 $L$ は、試料を通した光路の長さであり、 $OD_S$ は、参照として使用される導光スペーサを通した光学濃度を指すことがある。

【0144】

第1の式を第2の式によって減算すると、

$$OD_S - OD_r = \ln\left(\frac{I_0}{I_S}\right) - \ln\left(\frac{I_0}{I_r}\right) = \ln\left(\frac{I_r}{I_S}\right) = \varepsilon_S c L_S - \alpha_r L_r$$

が導かれる。

【0145】

本発明にしたがうと、上記の式は、(2つの区域での入射光が有意に同じであると仮定して)入射光を測定することなく、サンプリング区域を通した透過光と参照区域を通した透過光との比率を利用することによって試料層の吸収係数が決定できることを示している。

【0146】

スペーサを使用した均一な薄い試料層の形成

図1は、CROF(圧縮調節オープンフロー)態様の図である。パネル(a)は、第1のプレートおよび第2のプレートを示し、第1のプレートはスペーサを有する。パネル(b)は、開放構成で試料を第1のプレート(図示あり)、または第2のプレート(図示せず)、または両方(図示せず)に付着させることを示す。パネル(c)は、閉鎖構成で、(i)試料を広げて(プレート間の試料の流れ)試料厚さを低減するために2つのプレートを使用することと、(ii)試料厚さを調節するためにスペーサおよびプレートを使用することを示す。各プレートの内表面は、1つまたは複数の結合部位およびまたは貯蔵部位(図示せず)を有していてもよい。

【0147】

(B)2種類のヘモグロビン

血液中に2種類のヘモグロビンがある。酸素化ヘモグロビン [ $HbO_2$ ] は、結合酸素を有するヘモグロビンの形態であるが、脱酸素化ヘモグロビン [ $Hb$ ] は、結合酸素のないヘモグロビンの形態である。典型的に、酸素化ヘモグロビン [ $HbO_2$ ] は、おおよそ、静脈中に75%、動脈中に90%ある。

総ヘモグロビン濃度 = [ $HbO_2$ ] + [ $Hb$ ]

【0148】

2種類のヘモグロビンは、図4に示すように、異なる波長で異なる吸光係数(すなわち、光吸収)を有し得る。したがって、異なる波長範囲にわたって血液の光吸収を測定することによって、血液中の [ $HbO_2$ ] および [ $Hb$ ] の濃度をそれぞれ決定することができる。

【0149】

(C)サンプリング区域からおよび参照区域からの光透過の比較による光透過試料分析

本発明にしたがうと、薄い試料層を通した光吸収(および光学濃度(「OD」))は、試料区域からおよび参照区域からの光透過を比較することによって測定される。

【0150】

いくつかの場合、比較は、試料区域から参照区域への光透過の比率を利用している。

【0151】

(D)改善された光透過試料分析

実際の多くの測定状況では、OD測定の正確性を著しく低減させることがある多くの不完全性がある。例えば、試料ホルダー中の試料および/または試料ホルダー自体が、均一でない厚さを有することがある。気泡、塵等のような、試料または試料ホルダーにおける

10

20

30

40

50

欠陥があり、これは完全な（すなわち、理想的な試料）を通したものと異なる光透過となることがある。光強度は、全測定領域において均一でないおそれがある。

【0152】

本発明は、不完全性によって生じる光透過試料分析（OTSA）の誤差を低減するための多数の方法を有する。本発明にしたがうと、OD測定の正確性を改善するために、下記（すなわち、セクション1.4およびそのサブセクションにおいて）の以下の特徴、デバイス、および方法が、個々にまたはその組み合わせにおいて使用される。

【0153】

I. LGS側壁および/またはLGS-プレート接合部分による光散乱の低減

本発明にしたがうと、試料区域および参照区域の光強度を測定して、その後2つの強度の比率を利用するOD測定方法の一態様において、参照区域を通過する光が、（a）LGS側壁もしくは（b）LGSからの強い散乱を有する場合、または、試料区域から進行する光がLGS側壁付近からの著しい散乱を有する場合、測定の正確性がかなり低減されることがある。

10

【0154】

参照区域からの光に対するLGS側壁による光散乱の影響を低減させるために、OD決定のために使用される参照区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にあるべきである。参照区域は、著しい光回折を被ることなく光の波長の区域より小さくすることができないので、したがって、参照区域からの光に対するLGS側壁による光散乱の影響を低減させるために、LGSの少なくとも断面は、光の波長よりも大きくあるべきである。

20

【0155】

いくつかの態様において、OD決定のために使用される参照区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にある。

【0156】

いくつかの態様において、LGSの断面は、光の波長よりも大きくあるべきであり、OD決定のために使用される参照区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にある。

【0157】

参照区域からの光と同様に、サンプリング区域からの光に対する光散乱の影響を低減させるために、サンプリング区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にあるべきである。

30

【0158】

いくつかの態様において、OD決定のために使用されるサンプリング区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にある。

【0159】

いくつかの態様において、OD決定のために使用される参照区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にあり、OD決定のために使用されるサンプリング区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にある。

【0160】

いくつかの態様において、LGSの断面は、光の波長よりも大きくあるべきであり、OD決定のために使用される参照区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にあり、OD決定のために使用されるサンプリング区域の縁部は、LGS側壁から離れた特定の距離にある。

40

【0161】

II. 参照区域およびサンプリング区域の面積ならびにそれらの間の距離

試料区域および参照区域を通した光の強度の比率を利用することによって試料のODを決定する際、各区域における入射光が同じ強度を有するか、または第1のプレートと第2のプレートと試料との厚さがサンプリング区域および参照区域でそれぞれ同じ、もしくは既知であると仮定する。しかしながら、多くの実際的な光学系では、上記の仮定のいずれも真実ではなく、このことはODを決定する際に不確定要素（すなわち、誤差）を引き起こす。例えば、実際には、試料光透過測定のための入射光の強度は均一ではなく、特に照

50

光面積は大きく；第1のプレート、第2のプレート、および試料の厚さは、それぞれサンプリング区域および参照区域において同じでも既知でもなく、それぞれが著しい変動を有する場合がある。

【0162】

本発明にしたがうと、誤差を低減させるための1つの方法は、試料のODを決定するのに使用されるサンプリング区域および参照区域の面積を限定するか、またはLGS側壁によって散乱される有意な光を回避するためにサンプリング区域と参照区域との間の距離（すなわち、サンプリング除外距離）を最適化することか、またはその両方である。

【0163】

いくつかの態様において、サンプリング区域の面積、および試料区域と参照区域との間の距離は、上記2つの段落の組み合わせである。 10

【0164】

III. サンプリング区域および参照区域の複数の対

試料区域および参照区域の一つの対を使用することは、大きな誤差を導くことがある。これにはいくつかの理由がある：(i) 第1のプレート、第2のプレート、および試料の厚さの空間的変動はそれぞれランダムであり、ただ一つの対の試料区域および参照区域では、試料の大部分を表さないおそれがあるからである；(ii) 多数の光学的不完全性およびそれらの位置もまたランダムであり、これらの光学的不完全性は、サンプリング区域および/または参照区域の位置で生じることがあり、サンプリング区域および参照区域の対を、OTSAにおいて使用不可能にするからである。 20

【0165】

これらの問題を解決するために、本発明にしたがって、SR区域の複数の対を使用する。

【0166】

いくつかの態様において、OACは、SR区域の複数の対を含み、ここで、隣接する2つのSR区域の中心間の距離、そしてその距離は、実質的に周期的または非周期的のいずれかである。

【0167】

本発明にしたがうと、試験を促進する試薬がOACのプレートの内表面に付着され、試薬は、染色試薬、界面活性剤、抗体、タンパク質、および核酸を含むが、これらに限定されない。 30

【0168】

導光柱（例えば、スペーサ）

いくつかの態様では、導光スペーサは、スペーサ間距離において実質的に周期的であり、予め決定されている。

【0169】

導光柱の高さ

いくつかの態様において、導光スペーサの高さは、1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1,000 $\mu$ m、2,000 $\mu$ m、5,000 $\mu$ m、10,000 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0170】

導光柱の周期性

いくつかの態様では、スペーサ（LGSともいう）は、1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、300 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1,000 $\mu$ m、2,000 $\mu$ m、5,000 $\mu$ m、10,000 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲の周期を有する周期的なアレイに配列されている。 40

【0171】

いくつかの態様では、好ましいスペーサ（LGSともいう）は、1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、300 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲の周期を有する周期的なアレイに配列されている。

【0172】

## 導光柱のスペーサ間距離

いくつかの態様では、スペーサ（LGSともいう）は、1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、300 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1,000 $\mu$ m、2,000 $\mu$ m、5,000 $\mu$ m、10,000 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲のスペーサ間距離を有する。

【0173】

いくつかの態様では、好ましいスペーサ（LGSともいう）は、1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、300 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲のスペーサ間距離を有する。

【0174】

## 導光スペーサ（LGS）の幾何学的形状

いくつかの態様において、LGSは、その端部が実質的に平坦である柱形状を有する。いくつかの態様において、LGSの端部の一方または両方は、接着され、融着され、単一部分から作られるか、またはLGSをプレートに接続する他の方法によって、プレート的一方または両方に固定される。

【0175】

いくつかの態様において、LGSの横方向断面の形状は、円形、長方形、正方形、三角形、多角形、アルファベット、数字、またはその組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0176】

いくつかの態様において、各導光スペーサ（LGS）の平均的な横方向断面は、1 $\mu$ m<sup>2</sup>（ミクロン平方）、10 $\mu$ m<sup>2</sup>、20 $\mu$ m<sup>2</sup>、30 $\mu$ m<sup>2</sup>、50 $\mu$ m<sup>2</sup>、100 $\mu$ m<sup>2</sup>、150 $\mu$ m<sup>2</sup>、200 $\mu$ m<sup>2</sup>、300 $\mu$ m<sup>2</sup>、500 $\mu$ m<sup>2</sup>、1000 $\mu$ m<sup>2</sup>、2000 $\mu$ m<sup>2</sup>、5000 $\mu$ m<sup>2</sup>、10,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、30,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、100,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、200,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、500,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、1mm<sup>2</sup>、2mm<sup>2</sup>、5mm<sup>2</sup>、10mm<sup>2</sup>、50mm<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0177】

いくつかの好ましい態様において、各導光スペーサの平均的な横方向断面は、1 $\mu$ m<sup>2</sup>（ミクロン平方）、10 $\mu$ m<sup>2</sup>、20 $\mu$ m<sup>2</sup>、30 $\mu$ m<sup>2</sup>、50 $\mu$ m<sup>2</sup>、100 $\mu$ m<sup>2</sup>、150 $\mu$ m<sup>2</sup>、200 $\mu$ m<sup>2</sup>、300 $\mu$ m<sup>2</sup>、500 $\mu$ m<sup>2</sup>、1000 $\mu$ m<sup>2</sup>、2000 $\mu$ m<sup>2</sup>、5000 $\mu$ m<sup>2</sup>、10,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、30,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、100,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、200,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0178】

ある好ましい態様において、各導光スペーサの平均的な横方向断面は、1 $\mu$ m<sup>2</sup>（ミクロン平方）、10 $\mu$ m<sup>2</sup>、20 $\mu$ m<sup>2</sup>、30 $\mu$ m<sup>2</sup>、50 $\mu$ m<sup>2</sup>、100 $\mu$ m<sup>2</sup>、150 $\mu$ m<sup>2</sup>、200 $\mu$ m<sup>2</sup>、300 $\mu$ m<sup>2</sup>、500 $\mu$ m<sup>2</sup>、1000 $\mu$ m<sup>2</sup>、2000 $\mu$ m<sup>2</sup>、5000 $\mu$ m<sup>2</sup>、10,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、30,000 $\mu$ m<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0179】

ある好ましい態様において、各導光スペーサの平均的な横方向断面は、1 $\mu$ m<sup>2</sup>（ミクロン平方）、10 $\mu$ m<sup>2</sup>、20 $\mu$ m<sup>2</sup>、30 $\mu$ m<sup>2</sup>、50 $\mu$ m<sup>2</sup>、100 $\mu$ m<sup>2</sup>、150 $\mu$ m<sup>2</sup>、200 $\mu$ m<sup>2</sup>、300 $\mu$ m<sup>2</sup>、500 $\mu$ m<sup>2</sup>、1000 $\mu$ m<sup>2</sup>、2000 $\mu$ m<sup>2</sup>、5000 $\mu$ m<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0180】

いくつかの態様において、各導光スペーサの平均的な横方向断面は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい。

【0181】

ある好ましい態様において、各導光スペーサの平均的な横方向断面は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい。

【0182】

10

20

30

40

50

## 参照区域の幾何学的形状 形状

いくつかの態様において、参照区域は、導光柱の最小横方向断面のサイズよりも小さい。1つの利点は、参照信号に影響を及ぼす導光側壁の光散乱を回避または低減させることである。

### 【0183】

いくつかの態様において、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離（すなわち、参照のための除外距離）は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1000 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

10

### 【0184】

いくつかの好ましい態様において、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

### 【0185】

ある好ましい態様において、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

### 【0186】

特定の好ましい態様では、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、測定波長（すなわち、参照区域を通過する光）の波長の1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍の大きさである。

20

### 【0187】

特定の好ましい態様では、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、測定波長の波長の20倍、30倍、50倍、100倍の大きさである。

### 【0188】

ある好ましい態様において、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい。

30

### 【0189】

ある好ましい態様において、導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、サンプリング区域を通過する波長よりも大きい。

### 【0190】

参照区域面積と導光スペーサ面積との比率は、3/10、2/5、1/2、3/5、7/10、4/5、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

### 【0191】

## サンプリング区域の幾何学的形状

40

いくつかの態様において、サンプリング区域の縁部は、導光柱の縁部から離れた距離（すなわち、サンプリングのための除外距離）にある。1つの利点は、参照信号に影響を及ぼす導光側壁の光散乱を回避または低減させることである。

### 【0192】

いくつかの態様では、サンプリングのための除外距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1000 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲である。

### 【0193】

いくつかの好ましい態様では、サンプリングのための除外距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、または2

50

つの値のいずれかの間の範囲である。

【0194】

特定の好ましい態様では、サンプリングのための除外距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、50 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲である。

【0195】

特定の好ましい態様では、サンプリングのための除外距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、または2つの値のいずれかの間の範囲である。

【0196】

いくつかの好ましい態様において、サンプリング区域の面積は、周期的なスペーサ間距離の3/5、7/10、4/5、9/10、1、11/10、6/5、13/10、7/5、3/2、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。 10

【0197】

いくつかの好ましい態様において、サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、導光スペーサ面積の、1/5、3/10、2/5、1/2、3/5、7/10、4/5、9/10、1、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0198】

いくつかの好ましい態様において、サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい。 20

【0199】

いくつかの好ましい態様において、サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、サンプリング区域を通過する波長よりも大きい。

【0200】

いくつかの態様では、柱壁からの除外距離は7.5 $\mu$ m～10 $\mu$ mである。

【0201】

いくつかの態様では、柱壁からの除外距離は導光スペーサ面積の1/4である。 30

【0202】

いくつかの態様では、サンプリング区域境界は120 $\mu$ m×110 $\mu$ mのサイズを有し；  
サンプリング領域の縁部は60 $\mu$ m×45 $\mu$ mのサイズを有し；  
導光スペーサまたは柱は40 $\mu$ m×30 $\mu$ mのサイズを有し；  
参照区域は20 $\mu$ m×15 $\mu$ mのサイズを有する。

【0203】

いくつかの態様では、参照区域の面積は、導光スペーサ面積のサイズの1/2であり、サンプリング領域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、導光スペーサ面積の1/2であり、そしてサンプリング領域の面積は、周期的なスペーサ間距離に等しい。

【0204】

サンプリング区域と参照区域の間の距離（すなわち、サンプリングと参照との間の除外距離） 40

いくつかの態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、1 $\mu$ m（ミクロン）、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、40 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1000 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0205】

ある好ましい態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、30 $\mu$ m（ミクロン）～50 $\mu$ m、20 $\mu$ m～60 $\mu$ m、10 $\mu$ m～70 $\mu$ m、5 $\mu$ m～75 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0206】



ある好ましい態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい。

【0207】

いくつかの態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、導光スペーサ面積の、 $2/5$ 、 $1/2$ 、 $3/5$ 、 $7/10$ 、 $4/5$ 、 $9/10$ 、1、 $11/10$ 、 $6/5$ 、 $13/10$ 、 $7/5$ 、 $3/2$ 、 $8/5$ 、 $17/10$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である。

【0208】

いくつかの態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい。

10

【0209】

いくつかの態様において、サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離は、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、サンプリング区域を通過する光の波長よりも大きい。

【0210】

Qカードパラメータのいくつかの例

20

いくつかの態様では、スペーサ高さ、プレート間の間隔および/または試料厚さは約30 $\mu\text{m}$ である。スペーサ高さ、プレート間の間隔および/または試料厚さは20 $\mu\text{m}$ ~40 $\mu\text{m}$ である。スペーサは、丸みを帯びた角を有する矩形形状である。スペーサは丸形である。スペーサの横方向寸法は約30 $\mu\text{m}$ ×40 $\mu\text{m}$ である。スペーサの横方向寸法は10 $\mu\text{m}$ ~40 $\mu\text{m}$ である。スペーサの丸みを帯びた角は10 $\mu\text{m}$ の直径を有する。スペーサは長方形の格子アレイである。スペーサのスペーサ間の間隔は約80 $\mu\text{m}$ である。スペーサのスペーサ間の間隔は70 $\mu\text{m}$ ~150 $\mu\text{m}$ である。Qカードの1つのプレートの長さは27mmであり、このプレートの幅は22mmである。Qカードの1つのプレートの長さは32mmであり、このプレートの幅は24mmである。1つのプレートの面積は約600 $\text{mm}^2$ であり、別のプレートの面積は約750 $\text{mm}^2$ である。Qカードの1つのプレートの厚さは約175 $\mu\text{m}$ である。Qカードの1つのプレートの厚さは約1mmである。QMAXカードの切欠きの面積は10~30 $\text{mm}^2$ の範囲である。切欠きは直径3~6mmの半円形である。切欠きは3mmの幅および6mmの長さを有する。ヒンジジョイントの幅は約6mmである。ヒンジジョイントの長さは約20mmである。ヒンジは約70 $\mu\text{m}$ の厚さを有する。

30

【0211】

試薬は、液滴プリントによってアレイへとコーティングされる。試薬はスプレーによってコーティングされる。アクリジンオレンジまたは他の染色試薬が第1のプレートまたは第2のプレートまたは両方にコーティングされる。Zwittergentまたは他の洗剤が第1のプレートまたは第2のプレートまたは両方にコーティングされる。アクリジンオレンジは、5~20 $\text{ng}/\text{mm}^2$ の面積濃度でプレートにコーティングされ、Zwittergentは、10~30 $\text{ng}/\text{mm}^2$ の面積濃度でプレートにコーティングされる。

40

【0212】

第1のプレートおよび第2のプレートの材料はポリ(メチルメタクリレート)である。血滴のためのランディングマークが第1のプレートまたは第2のプレートの外面にある。血滴のためのランディングマークは小さな点または小さな十字である。血滴のためのランディングマークは画像の視野の外にある。血滴のためのランディングマークはカードの中央近くにある。プレートの少なくとも1つは透明である。

【0213】

アダプタフィルターパラメータの例

1つの態様では、デュアル帯域通過波長フィルターは、500nm~550nmに少なくとも

50

1つの中心波長を有する。

【0214】

1つの態様では、デュアル帯域通過波長フィルターは、600nm～700nmに少なくとも1つの中心波長を有する。

【0215】

1つの態様では、デュアル帯域通過波長フィルターは、10nm～50nmの帯域幅を有する。

【0216】

1つの態様では、デュアル帯域通過波長フィルターは、50nm～100nmの帯域幅を有する。

【0217】

1つの態様では、デュアル帯域通過波長フィルターは、50nm～100nmの帯域幅を有する。

【0218】

受動照明器から放出された光を拡散器に向けて反射するように構成された反射器をさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載のデバイス、装置、または方法。

【0219】

1つの態様では、波長依存減衰器が、デュアル帯域フィルターの前に追加されて、2つの帯域からの光の光強度を均衡させる。

【0220】

導光スペーサ、サンプリング区域および参照区域の例

いくつかの態様では、柱壁からの除外距離は7.5um～10umである。いくつかの態様では、柱壁からの除外距離は、導光スペーサ面積の1/4である。いくつかの態様では、サンプリング区域境界は、120um×110umのサイズを有し；サンプリング領域の縁部は、60um×45umのサイズを有し；導光スペーサまたは柱は、40um×30umのサイズを有し；参照区域は、20um×15umのサイズを有する。

【0221】

いくつかの態様では、参照区域の面積は、導光スペーサ面積のサイズの1/2であり、サンプリング領域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、導光スペーサ面積の1/2であり、そしてサンプリング領域の面積は、周期的なスペーサ間距離に等しい。

【0222】

色干渉除去 (de-interference) マトリックスおよびHgB計算アルゴリズムの例

干渉除去アルゴリズムの前に、1セットのdc-RAWパラメータを (-W -r 1 1 1 1 -g 1 1 -o 0 -c -6 -T) として使用する。

-W : オートブライトネスを使用しない

-r 1 1 1 1 : RGBGのチャンネルゲインを1に設定する

-g 1 1 : ガンマ補正をオフにする

-c : 出力をstdoutに送る

-6 : 16ビット出力

-T : tiff出力

-o 0 : 色空間を伝送しない。RAW RGBを使用する。

【0223】

色干渉を減らすために、色干渉除去マトリックス (「チャンネルクロストークマトリックス」とも呼ばれる) を適用して、新たな赤色および緑色チャンネルを導出する：

$$\begin{pmatrix} R_{new} \\ G_{new} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 \\ b_1 & b_2 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} R \\ G \end{pmatrix}$$

ここで、a1、a2、b1およびb2は色干渉除去マトリックス係数である。一例において、a1、a2、b1、b2は0～1.0の範囲である。

10

20

30

40

50

## 【0224】

a1、a2、b1、b2の測定およびキャリブレーションは、デュアル帯域フィルターに正確に適合する2つの別々のフィルターを使用する実験を含む。2つの別々のフィルターを使用する2つの画像をRnewおよびGnewの参照標準として採用する。

## 【0225】

HgB値計算には、赤色と緑色の両チャンネルの強度比rredおよびrgreenの中位値を用いる。HgB値計算のための式は、これら2つの比率の対数の線型結合に基づく。

$$HgB = A \ln(r_{red}) + B \ln(r_{green}) + C$$

10

3つの係数A、BおよびCは、例えば、既知のHgB値のHgB血液試料に対して回帰を使用して事前に決定される。例えば、Hemocueなどの市販品のHgB分析装置による測定で5 g/dL ~ 25 g/dLの範囲の50の全血試料を使用してA、BおよびCを決定する1つのケースでは、回帰を使用して、A、B、C値を適合する市販品のHgB分析装置に当てはめる。Aは、例えば、20 ~ 30の範囲であり、Bは、例えば、-20 ~ -30の範囲であり、Cは、例えば、0 ~ 1の範囲である。

## 【0226】

複数の導光構造(LGS)を使用する光透過測定/計算

(a) 実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサを有する、導光スペーサの2つ以上が試料接触領域内にある、QMAX試料ホルダーを有する工程；

20

(b) 試料領域を撮像する工程；

(c) (b)における画像を使用して、LGSの参照区域および同LGSの周囲の試料領域を通過する光透過を測定し、次いで、LGSの周囲の領域の光吸収を計算し、もう1つのLGSに関してそのような測定を繰り返す工程；

(d) 各LGS領域中の光吸収から試料中の光吸収を平均する工程を含む、透過および/または光吸収を測定する方法。

## 【0227】

LGSは、周期的なLGSなどの、本明細書に記載される異なる構成をとることができる。

## 【0228】

混合導光構造(M-LGS)

30

M-LGSは導光構造であり、構造の高さがスペーサの高さよりも小さいため、スペーシングの一部が試料によって埋められる(光が試料の一部およびM-LGSの一部を通過する)。これは、異なる試料厚さの場合に光吸収を計算するのに有用である。

## 【0229】

機械学習を使用して1波長法でHgB値を予測する

1つの波長のみを使用してHgB値を正確に予測する1つの方法は、(1)既存のデータから散乱成分を学習する機械学習、および/または(2)既存のデータから純粋な吸収成分を学習する機械学習を使用する方法である。

## 【0230】

500nm ~ 550nmでの1波長測定のみからのHgB予測の課題は、この波長で溶解しない全血が吸収成分と散乱成分の両方を有することである。吸収は、全血中のHgBを予測するための真値であり、散乱は干渉である。

40

## 【0231】

本特許の開示において、別個の波長またはデュアル帯域通過波長が600nm ~ 800nmで別の波長を使用して散乱成分を測定し、そのようなものを500nm ~ 550nmの波長からそらす。

## 【0232】

散乱および/または吸収成分を予測する1つの方法は、機械学習を使用して学習する方法である。

## 【0233】

50

注釈付きの画像が機械学習（ML）訓練モジュールに送られ、機械学習モジュールのモデルトレーナーが、訓練データ（注釈付きの試料画像）からのMLモデルを訓練する。入力データが、特定の停止基準が満たされるまで、複数の反復でモデルトレーナーに供給される。ML訓練モジュールの出力は、MLモデル 特定のタスク（例えば、オブジェクトを検出し、分類する）を自ら実行する能力をコンピュータに与える、データからの機械学習における訓練プロセスから構築される計算モデル である。

【0234】

ディープラーニング-敵対的生成ネットワーク（GAN）がこのような用途で使用される。

【0235】

1つの波長から純粋な吸収成分を予測するための1つの機械学習法においては、次のように訓練される：

（1）同じ血液を使用してQカードの実験画像のペアに注釈を付ける。1つは溶解なしの全血（散乱あり）であり、1つは溶解した同じ全血（細胞からの散乱成分なし）である。

。

（2）溶解した全血に対し、溶解なしで全血を正確に予測することができるよう、ネットワークを訓練する。

（3）訓練においては、柱を一定の参照領域として使用して、モデルのためのベースラインを設定することができる。

【0236】

1つの波長から純粋な散乱成分を予測するための1つの機械学習方法においては、次のように訓練される：

（1）同じ血液を使用してQカードの実験画像のペアに注釈を付ける。1つは、500～550nmで測定された溶解なしの全血（散乱あり）、1つは、600～800nmで測定された溶解なしの全血（散乱あり）である。

（2）600～800nmでの測定値に対し、溶解なしで500～550nmで全血を正確に予測することができるよう、ネットワークを訓練する。

（3）訓練においては、柱を一定の参照領域として使用して、モデルのためのベースラインを設定することができる。

【0237】

比色に基づいてヘモグロビンを計算する際の散乱効果が最小である、1つの単一チャネルヘモグロビン画像を同等の溶解画像に変換するための、ディープラーニングに基づく方法。

【0238】

グラウンドトゥルスヘモグロビン値を有する血液試料に基づいて、溶解ヘモグロビン訓練データの大きなセットを自動的にシミュレートする方法。これらの訓練データを使用して、単一チャネルヘモグロビン画像を溶解画像に変換するためのディープモデルを訓練する。

【0239】

iMOST-HgBデバイスのための溶解試薬コーティング

いくつかの態様において、デバイス内の赤血球の均一な分散を達成するために、界面活性剤がプレート上にコーティングされ、血液中に溶ける。ここで、コーティングは、第1のプレート、または第2のプレート、または両方にあり得る。

【0240】

いくつかの態様において、デバイス内で赤血球を溶解するために、界面活性剤がプレート上にコーティングされ、血液中に溶ける。ここで、コーティングは、第1のプレート、または第2のプレート、または両方にあり得る。

【0241】

いくつかの態様において、デバイス内でコーティングされる界面活性剤は、これらに限定されないが、Zwittergent、ASB-14、ASB-16、CHAPS、カチオン界面活性剤NN

10

20

30

40

50

- [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]-N-アルキル-N,N-ジメチルアンモニウムクロリド(IIa)、IIb、IIc、II d、CTAC、Tween 20、Tween 40、Tween 60、Tween 80、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリル硫酸アンモニウム、CTAB、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、ミレス硫酸ナトリウム、ドキュセート、ペルフルオロオクタンスルホン酸塩、アルキル-アリールエーテルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、CTAB、塩化セチルピリジニウム(CPC)、塩化ベンザルコニウム(BAC)、塩化ベンゼトニウム(BZT)、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド(DODAB)、ココミドプロピルヒドロキシスルタイン、ココミドプロピルベタイン、狭範囲のエトキシレート、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ノノキシノール(nonxynols)、トリトンX-100、ポリエトキシシタロウアミン、ココミドモノエタノールアミン、ココミドジエタノールアミン、ポロキサマー、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノラウラート、ソルビタンモノラウラート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド、ラウリルジメチルアミンオキシド、ジメチルスルホキシド、ホスフィンオキシドを含む。

10

## 【0242】

いくつかの態様において、デバイス内でコーティングされる赤血球溶解用試薬は、これらに限定されないが、プルロニックF-127、クレモフォルEL、プルロニックF-68、Myrj 52、Brij 35、オレイン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、Tween 20、Tween 40、Tween 60、Tween 80、SLS、CTAB、CTAC、タモキシフェン、サポニン、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、乳酸、ABS-14、ABS-16、抗マラリア薬(キニーネ化合物)、ヒ素、ダブソン、金属(クロム/クロム酸、白金塩、ニッケル化合物、銅、鉛、シスプラチン)、亜硝酸塩、ニトロフランチン、ペニシリン、フェナゾピリジン(ピリジウム)、Rho免疫グロブリン、リバビリン、スルホンアミド、スルホンを含む。

20

## 【0243】

いくつかの態様において、デバイス内でコーティングされる抗凝固剤は、これらに限定されないが、EDTA、例えば、エチレンジアミン四酢酸二カリウム(K2 EDTA)、エチレンジアミン四酢酸三カリウム(K3 EDTA)、クマリン(ビタミンKアンタゴニスト)、ワルファリン(クマジン)、アセノクマロール、フェンプロクモモン、アトロメンチン、フェニンジオン、ヘパリン、フォンダパリヌクスおよびイドラパリヌクス、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、NOAC、ヒルジン、レピルジン、ビパリルジン、アルガトロバン(agratroban)、ダビガトラン、パトロキシピン、ヘメンチン、ビタミンE、クエン酸ナトリウム、クエン酸デキストロース、フルオリドオキサラートなどのオキサラート、ダルテパリン(deltaparin)、デシルジン、エノキサパリンを含む。

30

## 【0244】

いくつかの態様において、デバイス内での赤血球の均一な分散を達成するために、Zwittergentを、3ng/mm<sup>2</sup>、5ng/mm<sup>2</sup>、8ng/mm<sup>2</sup>、12ng/mm<sup>2</sup>、15ng/mm<sup>2</sup>、25ng/mm<sup>2</sup>、35ng/mm<sup>2</sup>、50ng/mm<sup>2</sup>、80ng/mm<sup>2</sup>、100ng/mm<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内の好ましい領域濃度でプレート上にコーティングする。

40

## 【0245】

いくつかの態様において、デバイス内で赤血球を溶解するために、Zwittergentを、100ng/mm<sup>2</sup>、120ng/mm<sup>2</sup>、150ng/mm<sup>2</sup>、180ng/mm<sup>2</sup>、200ng/mm<sup>2</sup>、300ng/mm<sup>2</sup>、400ng/mm<sup>2</sup>、500ng/mm<sup>2</sup>、800ng/mm<sup>2</sup>、1000ng/mm<sup>2</sup>、または任意のこれら2つの値の間の範囲内の好ましい領域濃度でプレート上にコーティングする。

## 【0246】

いくつかの態様において、デバイス内での赤血球の均一な分散を達成するために、Zwittergentを、0.05mg/mL、0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.5mg/mL、0.6mg/mL、1.0mg/mL、2mg/mL、または任意のこれら2つの値の間の範囲内の好ま

50

しい血中最終濃度でプレート上にコーティングする。

【0247】

いくつかの態様において、デバイス内で赤血球を溶解するために、Zwittergentを、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、または任意のこれら2つの値の間の範囲内の好ましい血中最終濃度でプレート上にコーティングする。

【0248】

iMOST-HgBデバイスの測定範囲

いくつかの態様において、デバイスのヘモグロビン測定範囲は、0g/dL ~ 40g/dLの間である。

10

【0249】

いくつかの態様において、デバイスの好ましいヘモグロビン測定範囲は、0g/dL ~ 30g/dLの間である。

【0250】

いくつかの態様において、デバイスの好ましいヘモグロビン測定範囲は、5g/dL ~ 26g/dLの間である。

【0251】

散乱粒子除去および補償

ある特定の状況において、吸収および/またはヘモグロビン測定の正確性を著しく低減させ得る不完全性がある。

20

【0252】

例えば、試料または試料ホルダー中の干渉粒子は、これらに限定されないが、濁度を高める粒子、光散乱粒子、気泡、塵などを含み、これは、完全な（すなわち、理想的な試料）を通したものと異なる光透過となることがある。

【0253】

本発明は、不完全性によって生じる光透過試料分析（OTSA）の誤差を低減させるための多数の方法を有する。

【0254】

いくつかの態様において、SR区域の複数の対を使用する。SR区域の各対について、試料区域および参照区域を通した光強度の比率を利用することによって、試料のODを決定する。SR区域の所与の対について、SR区域の品質測定が計算されて、品質測定値が低い場合、このSR区域の対は、次の段階でプーリングアルゴリズムから除かれる。プーリングアルゴリズムは、SR区域の全対にわたる試料のODをプール化するためのものである。中間、平均、最大、最小、k-平均法等を含むが、これらに限定されない様々なプーリングアルゴリズムが利用できる。

30

【0255】

いくつかの態様において、光強度分析の前に、不完全領域は、画像から除去されるかまたは除かれる。

【0256】

いくつかの態様において、光強度分析の前に、境界を有する不完全領域は、画像から除去されるかまたは除かれ、境界サイズは、1μm ~ 50μmの間にあり、好ましい境界サイズは、5μm ~ 20μmの間にある。

40

【0257】

走査による測定 / 走査なしの測定

ある特定の態様において、デバイス上のある位置が、特にヘモグロビンの分析のために測定される。

【0258】

QMAXシステム

(A) QMAXカード

QMAXカードの詳細は、すべての目的のために、参照によって本明細書に組み込まれ

50

た国際出願PCT/US2016/046437 (Essenlixドケット番号ESSN-028WO) を含む様々な刊行物において詳細に説明されている。

【0259】

(B) 機械学習

ネットワークの詳細は、国際出願(IA)2018年2月8日に出願されたPCT/US2018/017504および2018年10月26日に出願されたPCT/US2018/057877を含む様々な刊行物に詳細に記載されており、これらのそれぞれが、すべての目的のために参照によって本明細書中に組み込まれている。

【0260】

本発明の一局面は、分析物検出およびローカリゼーションのための機械学習およびディープラーニングの枠組みを提供する。機械学習アルゴリズムは、データから学習することができるアルゴリズムである。機械学習のさらに厳密な定義は、「性能評価尺度Pによって測定されたタスクTでのコンピュータプログラムの性能が、経験Eにより改善した場合、コンピュータプログラムが、何らかの階層のタスクTおよびPに関して経験Eから学習したとされる」ことである。これは、データから学習して予測することができるアルゴリズムの研究や構築を探り、このようなアルゴリズムは、サンプル入力からモデルを確立することを通してデータ駆動予測または決定を行うことによって、静的なプログラム命令を克服する。

10

【0261】

ディープラーニングは、データにおける高レベルな抽出をモデリングするように試行するアルゴリズムのセットに基づいた機械学習の具体的な種類である。単純な場合には、2セットのニューロン、入力信号を受信するものおよび出力信号を送信するものがあり得る。入力層が入力を受信したとき、入力層は、入力の修正されたバージョンを次の層に伝える。ディープネットワークでは、入力と出力との間に多くの層があり(層は、ニューロンから作られていないが、そのように考えるのに助けとなり得る)、アルゴリズムが、複数の線形および非線形の変換からなる複数の処理層を使用できるようにする。

20

【0262】

本発明の一局面は、2つの分析物検出およびローカリゼーション手法を提供することである。第1の手法は、ディープラーニング手法であり、第2の手法は、ディープラーニングおよびコンピュータビジョン手法の組み合わせである。

30

【0263】

(i) ディープラーニング手法

第1の手法において、開示される分析物検出およびローカリゼーションワークフローは、2つの段階、訓練および予測からなる。以下の段落で、本発明者らは、訓練および予測の段階を説明する。

【0264】

(a) 訓練段階

訓練段階において、アノテーション付き訓練データが畳み込みニューラルネットワークに送られる。畳み込みニューラルネットワークとは、グリッド様のフィードフォワード階層型ネットワークトポロジーを有する、データを処理するための特殊なニューラルネットワークである。データの例は、規則的な時間間隔で試料を取得する1Dグリッドと見なすことができる時系列データおよびピクセルの2Dグリッドと見なすことができる画像データを含む。畳み込みネットワークは実用に成功している。「畳み込みニューラルネットワーク」という名称は、ネットワークが、畳み込みと呼ばれる数学的演算を用いることを示す。畳み込みは特殊な種類の線形演算である。畳み込みネットワークは単に、その層の少なくとも1つにおいて汎用行列乗算の代わりに畳み込みを使用するニューラルネットワークである。

40

【0265】

機械学習モデルは、試料を保持するQMAXデバイス上でイメージャによって撮影された分析対象物を含有する試料の1つまたは複数の画像を訓練データとして受け取る。訓練

50

データは、アッセイされる分析対象物に関してアノテーションが付され、そのアノテーションが、分析対象物が訓練データ中にあるかどうか、また、画像中のどこに位置するのかを示す。アノテーションは、分析対象物を完全に含む、または分析対象物の中心位置を含むタイトなバウンディングボックスの形態で実施することができる。後者の場合、中心位置はさらに、分析対象物をカバーする円またはポイントマップ中のガウスクーネルに変換される。

【0266】

訓練データのサイズが大きい場合、機械学習モデルの訓練は2つの難題を呈する。アノテーション（通常はヒトが実施する）は時間を要し、訓練はコンピュータ的に費用を要する。これらの難題を克服するためには、訓練データを小さなサイズのパッチに分割したのち、これらのパッチまたはこれらのパッチの一部にアノテーションを付け、訓練することができる。用語「機械学習」とは、統計学的技術と、明示的にプログラムされることなくデータから訓練された人工ニューラルネットワークとをしばしば使用する、人工知能の分野におけるアルゴリズム、システムおよび装置を指し得る。

10

【0267】

アノテーション付き画像は機械学習（ML）訓練モジュールに送られ、機械学習モジュール中のモデルトレーナーが訓練データ（アノテーション付き試料画像）からのMLモデルを訓練する。入力データは、特定の停止基準が満たされるまで、複数回の反復でモデルトレーナーに送られる。ML訓練モジュールの出力がMLモデル コンピュータが特定のタスク（たとえば物体を検出し、分類する）を自ら実行する能力をコンピュータに与える、データから機械学習中に訓練プロセスから構築される計算モデル である。

20

【0268】

訓練された機械学習モデルは予測（または推論）段階中にコンピュータによって適用される。機械学習モデルの例はResNet、DenseNetなどを含む。これらは、ネットワーク構造中の接続された層の深さが理由で「ディープラーニングモデル」とも呼ばれる。特定の態様においては、完全畳み込みネットワーク（FCN）を有するCaffeライブラリをモデル訓練および予測に使用したが、TensorFlowなどの他の畳み込みニューラルネットワークアーキテクチャおよびライブラリを使用することもできる。

【0269】

訓練段階は、予測段階において使用されるモデルを生成する。モデルは、入力をアッセイするために予測段階で繰り返し使用することができる。したがって、計算ユニットは、生成されたモデルにアクセスするだけでよい。訓練データにアクセスする必要はなく、訓練段階をコンピューティングユニット上で再び実行する必要もない。

30

【0270】

(b) 予測段階

予測/推論段階においては、検出コンポーネントが入力画像に適用され、入力画像は、訓練段階から生成された訓練済みモデルを事前にロードされた予測（推論）モジュールに送られる。予測段階の出力は、検出された分析対象物を、分析対象物の中心位置もしくは各分析対象物の位置を示すポイントマップまたは検出された分析対象物の情報を含むヒートマップとともに含むバウンディングボックスであることができる。

40

【0271】

予測段階の出力がバウンディングボックスのリストである場合、アッセイのための試料の画像中の分析対象物の数は、検出されたバウンディングボックスの数によって特徴付けられる。予測段階の出力がポイントマップである場合、アッセイのための試料の画像中の分析対象物の数は、ポイントマップの積分によって特徴付けられる。予測の出力がヒートマップである場合、ローカリゼーションコンポーネントを使用して位置が特定され、検出された分析対象物の数は、ヒートマップのエントリによって特徴付けられる。

【0272】

ローカリゼーションアルゴリズムの1つの態様は、ヒートマップ値を、一次元順序付きリスト中に、最高値から最低値へとソートすることである。次いで、最高値のピクセルを

50



選択し、そのピクセルを、その隣接ピクセルとともに、リストから削除する。すべてのピクセルがリストから削除されるまでプロセスを繰り返して、リスト中の最高値を有するピクセルを選択する。

【0273】

ヒートマップを使用する検出コンポーネントにおいては、入力画像が、訓練段階から生成されたモデルとともに、畳み込みニューラルネットワークに送られ、検出段階の出力は、ヒートマップの形式の、ピクセルレベルの予測である。ヒートマップは、入力画像と同じサイズを有することもできるし、入力画像の縮小バージョンであることもでき、ローカリゼーションコンポーネントへの入力である。本発明者らは、分析対象物の中心をローカライズするためのアルゴリズムを開示する。主な概念は、ヒートマップからローカルピークを繰り返し検出することである。ピークがローカライズされたのち、そのピークを包囲するローカルエリアを計算することができる（ただし値はより小さい）。この区域をヒートマップから削除し、残りのピクセルから次のピークを見つける。すべてのピクセルがヒートマップから削除されるまでこのプロセスを繰り返す。

10

【0274】

特定の態様において、本発明は、ヒートマップ値を、一次元順序付きリスト中に、最高値から最低値へとソートするためのローカリゼーションアルゴリズムを提供する。次いで、最高値のピクセルを選択し、そのピクセルを、その隣接ピクセルとともに、リストから削除する。すべてのピクセルがリストから削除されるまでプロセスを繰り返して、リスト中の最高値を有するピクセルを選択する。

20

【0275】

Algorithm GlobalSearch (heatmap)

Input:

heatmap

Output:

loci

loci ← {}

sort(heatmap)

30

while (heatmap is not empty) {

    s ← pop(heatmap)

    D ← {disk center as s with radius R}

    heatmap = heatmap \ D // remove D from the heatmap

    add s to loci

}

40

【0276】

ソート後、ヒートマップは、ヒートマップ値が最高から最低の順に並ぶ一次元順序付きリストである。各ヒートマップ値は、その対応するピクセル座標と関連付けられる。ヒートマップの最初のアイテムは、最高値を有するアイテムであり、それが pop(heatmap) 関数の出力である。1つのディスクが作成され、その中心は、最高ヒートマップ値を有するもののピクセル座標である。次いで、ピクセル座標がディスク内にあるすべてのヒートマップ値をヒートマップから削除する。アルゴリズムは、現在のヒートマップ中の最高値を繰り返しポップアップし、アイテムがヒートマップから削除されるまで、その周囲のディスクを削除する。

【0277】

50

順序付きリストヒートマップ中、各アイテムは、先行アイテムおよび後続アイテムの知識を有する。順序付きリストからアイテムを削除する場合、以下の変更を加える：

- ・削除アイテムが  $x_r$  であり、先行アイテムが  $x_p$  であり、後続アイテムが  $x_f$  であると仮定する。

- ・先行アイテム  $x_p$  に関し、その後続アイテムを削除アイテムの後続アイテムに再定義する。したがって、 $x_p$  の後続アイテムは  $x_f$  となる。

- ・削除アイテム  $x_r$  に関し、その先行アイテムおよび後続アイテムを定義解除し、それを順序付きリストから削除する。

- ・後続アイテム  $x_f$  に関し、その先行アイテムを削除されたアイテムの先行アイテムに再定義する。したがって、 $x_f$  の先行アイテムは  $x_p$  となる。

10

【 0 2 7 8 】

すべてのアイテムが順序付きリストから削除されたのち、ローカリゼーションアルゴリズムは完了する。設定位置中の要素の数が分析対象の数となり、位置情報は、設定位置中の各  $s$  のピクセル座標である。

【 0 2 7 9 】

別の態様は、必ずしも最高ヒートマップ値を有するものではないローカルピークを探索する。各ローカルピークを検出するためには、ランダムな出発点から出発し、ローカル最大値を探索する。ピークを見つけたのち、そのピークを包囲するローカルエリアを計算する（ただし値はより小さい）。この区域をヒートマップから削除し、残りのピクセルから次のピークを見つける。ヒートマップからすべてのピクセルが削除されるまでこのプロセスを繰り返す。

20

【 0 2 8 0 】

Algorithm LocalSearch ( $s$ , heatmap)

Input:

$s$ : starting location ( $x$ ,  $y$ )

heatmap

Output:

$s$ : location of local peak.

30

> 0 の値のピクセルのみを考慮する

Algorithm Cover ( $s$ , heatmap)

Input:

$s$ : location of local peak.

heatmap:

Output:

cover: a set of pixels covered by peak:

40

【 0 2 8 1 】

これは、 $s$  から出発する幅優先探索アルゴリズムであるが、訪問点の条件が 1 つ変更されている。 $heatmap[p] > 0$  かつ  $heatmap[p] \leq heatmap[q]$  ならば、現在位置  $q$  の隣接位置  $p$  だけがカバーに加えられる。したがって、カバー中の各ピクセルは、ローカルピーク  $s$  に通じる非下降経路を有する。

【 0 2 8 2 】

50

## Algorithm Localization (heatmap)

Input:

heatmap

Output:

loci

loci ← {}

pixels ← {all pixels from heatmap}

while pixels is not empty {

s ← any pixel from pixels

s ← LocalSearch(s, heatmap) // s is now local peak

probe local region of radius R surrounding s for better local peak

r ← Cover(s, heatmap)

pixels ← pixels \ r // remove all pixels in cover

add s to loci

【 0 2 8 3 】

( i i ) ディープラーニングとコンピュータビジョンアプローチの混合

第2のアプローチでは、検出およびローカリゼーションがコンピュータビジョンアルゴリズムによって実現され、分類がディープラーニングアルゴリズムによって実現され、コンピュータビジョンアルゴリズムが分析対象物の可能な候補を検出し、見つけ、ディープラーニングアルゴリズムが各可能な候補を真の分析対象物と偽の分析対象物とに分類する、ディープラーニングとコンピュータビジョン手法の組み合わせを含む画像解析。すべての真の分析対象物の位置が（真の分析対象物の総数とともに）出力として記録される。

【 0 2 8 4 】

( a ) 検出

コンピュータビジョンアルゴリズムは、強度、色、サイズ、形状、分布などをはじめとする分析対象物の特徴に基づいて、可能な候補を検出する。前処理スキームが検出を改善することができる。前処理スキームは、コントラスト強調、ヒストグラム調整、色強調、ノイズ除去、スムージング、デフォーカスなどを含む。前処理後、入力画像は検出器に送られる。検出器は、分析対象物の可能な候補の存在を知らせ、その場所の推定を出す。検出は、適応的閾値処理などのスキームを使用して、分析対象物構造（たとえばエッジ検出、ライン検出、円検出など）、接続性（たとえばプロブ検出、接続コンポーネント、輪郭検出など）、強度、色、形状などに基づくことができる。

【 0 2 8 5 】

( b ) ローカリゼーション

検出後、コンピュータビジョンアルゴリズムは、境界またはそれを含むタイトなバウンディングボックスを提供することにより、分析対象物の可能な候補それぞれを見つける。これは、物体セグメンテーションアルゴリズム、たとえば適応的閾値処理、背景差分法、flood Fill、Mean Shift、Watershedなどによって達成することができる。非常に多くの場合、ローカリゼーションを検出と組み合わせて、分析対象物の可能な候補それぞれの場所とともに検出結果を出すことができる。

【 0 2 8 6 】

( c ) 分類

畳み込みニューラルネットワークなどのディープラーニングアルゴリズムは最先端の視覚的分類を達成する。本発明者らは、分析対象物の可能な候補それぞれの分類のためにデ

10

20

30

40

50

ィーラーニングアルゴリズムを用いる。VGGNet、ResNet、MobileNet、DenseNetなど、様々な畳み込みニューラルネットワークを分析対象物分類に利用することができる。

【0287】

分析対象物の可能な候補それぞれを仮定して、ディープラーニングアルゴリズムは、畳み込みフィルタおよび非線形フィルタを介してニューロンの層を通して計算を実行して、分析対象物を非分析対象物から区別する高レベル特徴を抽出する。完全畳み込みネットワークの層が高レベル特徴を分類結果へと組み合わせ、それが真の分析対象物であるかどうか、または分析対象物である確率を教える。

【0288】

[実施例]

(A) 実施例1

OACは、2つのプレートに有するQMAXデバイスである。

【0289】

第1のプレートは、平坦な表面と、例えば、0.8mm~1.1mm、0.5mm~1.5mmまたは0.3mm~2mmの厚さと；例えば、28mm~32mm、25mm~35mmまたは20mm~50mmの長さ；例えば、20mm~28mm、15mm~34mmまたは10mm~40mmの幅とを有する矩形形状のPMMAプレートである。

【0290】

第2のプレートは、平坦な表面と、平坦な表面上にインプリントされたマイクロピラーアレイのアレイ、すなわちピラーアレイと、を有する、矩形形状のPMMA膜である。PMMA膜は、例えば、0.8mm~1.1mm、0.5mm~1.5mmまたは0.3mm~2mmの厚さと；例えば、28mm~32mm、25mm~35mmまたは20mm~50mmの長さ；例えば、20mm~28mm、15mm~34mmまたは10mm~40mmの幅と、を有する。いくつかの態様では、第1のプレートと第2のプレートと一緒にして試料を保持させたとき、第2のプレートの少なくとも3つの側が、第1のプレートの領域内にある。ピラーアレイは、長方形または正方形のいずれかの形状、平坦な上部、および例えば、30um~40ミクロン(um)、25~45um、20~50um、10~60umまたは5~70umの柱横方向寸法、例えば、10um~30um、5um~40um、1um~50umまたは0.1um~100umの柱高さ、および例えば、80~110um、60~130um、30~180umまたは30~200umの隣接する2つの柱中心間距離を有する。

【0291】

(B) 1つの波長を使用するOACを用いたヘモグロビン測定

例示的な実験において、OACは、例えば、2つのプレートに有するQMAXデバイスである。第1のプレートは、30mm×24mmのサイズを有する厚さ1mmの平坦なPMMA基板である。第2のプレートは、24mm×22mmのサイズを有する、マイクロピラーアレイを有する厚さ175umのPMMA膜である。ピラーアレイは、30um×40umの柱サイズ、80umの柱と柱との縁部距離、および10umまたは30umの柱高さを有する。

【0292】

試料は、第1のプレートの位置に滴下された新鮮な全血(柱高さ10umの場合2.5マイクロリットル(uL)、柱高さ30umの場合5uL)であり、第2のプレートによって押圧される。

【0293】

図5に示される光学測定において、LED白色光源は、デュアル帯域フィルター(例えば、532~576nm緑；および例えば、625~675nm赤)によってフィルタリングされて、2つの45度のミラーセットを照らす。そして、光は半透明の拡散器を通過し、点源の波面の干渉を取り除いて、強度変化が吸収のみに起因することを確実にする。最後に、得られた拡散光はQMAXデバイス(すなわち、試料カード)を透過して、レンズによって収集され、カメラによって撮像および記録される。

【0294】

10

20

30

40

50

この実施例で使用するLED源光とカメラは両方とも、モバイルフォンからのものでもよい。

【0295】

カメラによって撮られた写真、すなわち記録画像は、2つの区域があることを示している。一方の区域は柱区域であり、他方は血液区域である。

【0296】

柱区域における光の吸収は無視することができる。また、532nm～576nmの波長範囲内の酸素化ヘモグロビン [HbO<sub>2</sub>] および脱酸素化ヘモグロビン [Hb] の吸光係数は、同様に、

$$\varepsilon_{Hb} \approx \varepsilon_{HbO_2} = 44000 - 48000 \text{ cm}^{-1}/\text{M}$$

10

である。

【0297】

したがって、

$$OD^{green} = \ln(I/I_0) = \varepsilon_{HbO_2}^{green} \{[Hb] + [HbO_2]\}L$$

である。

【0298】

図6に示されるように、Iは、血液区域における平均的な強度であり、I<sub>0</sub>は、柱区域の中心における平均的な強度である。平均的な強度を計算するとき、平均誤差を低減させるために、柱境界に近い5μm領域を減じる。

【0299】

$$\text{総ヘモグロビン濃度} = [HbO_2] + [Hb] = \frac{\ln(I/I_0)}{\varepsilon \times gap}$$

20

【0300】

QMAXデバイス構成および市販のAbbott Emerald血球計算器の両方により、6g/dL～11g/dLの範囲の血中ヘモグロビンを測定して、図7に示すように結果を比較した。各濃度について、標準偏差を計算するために、3つのカードを測定した。

30

【0301】

結果から、同じ血液試料に対するQMAXカードによるヘモグロビン測定の繰り返し精度(CV)は、約5%であり、工業規格、すなわち、HemoCue America (www.hemocue.us) の市販品の計器、例えば、HemoCue (登録商標) Hb 801システムまたはHb 301システムと比較したときのR<sup>2</sup>値は、96%であった。HemoCue (登録商標) Hb 301システムは、3秒以内にラボ品質の結果への速やかかつ簡単なアクセスを提供する。この計器は、血液バンク献血および公衆衛生の状況でのヘモグロビン測定に最適化されるとされている。

40

【0302】

(C) 実施例3

図8は、ヘモグロビン測定の例を示しており、ここで、画像は、OAC (例えば、図1に記載された試料ホルダー) における (溶解していない) 全血の薄い層を通した光透過画像であり、光源は、拡散性の光源であり (例えば、光拡散器は、点光源の前方に配置されている)、そして、画像は、iPhoneによって撮られたものである。図8では、120μmの垂直方向の周期的な距離と、110μmの水平方向の周期的な距離により、導光スペーサがQMAXカード上に周期的に配置されている。

【0303】

図9は、図9からの画像を使用してヘモグロビンを決定するために選択された試料区域

50

および参照区域の例を示している。サンプリング区域および参照の境界が印付けられている。図9において、参照区域（薄い陰影で示された外部境界を有する）は導光スペース内にあり；参照区域と導光スペースとの縁部間の距離Dは、10 $\mu$ mであり；サンプリング区域と導光スペースの縁部間の距離dは、30 $\mu$ mであり；そしてサンプリング区域と参照区域の縁部間の距離Tは、40 $\mu$ mである。

#### 【0304】

##### (D) 画像処理

単一の白色光源およびベイヤーフィルターを有する開示される装置によって実施されるヘモグロビン吸収測定に使用される画像処理アルゴリズムは、以下の工程を含む：

生の画像データファイル（例えば、RAWファイル）を、例えば、ベイヤーパターン補間により、ただし、例えば、色空間変換、ホワイトバランス、ガンマ、カーブ、ノイズ低減またはそれらの任意の組み合わせなしで（すなわち、特定の従来の分析およびメトリックスを省略して）、画素ごとに2つまたは3つの色値を有する画像ファイルに変換する工程；

10

導光スペースを検出する工程；

参照区域およびサンプリング区域を決定し、特定の参照区域を特定のサンプリング区域と関連付けて、識別された個々の区域を創出する工程；

関連付けされ識別された個々の区域の1つまたは複数に関し、サンプリング区域の強度および参照区域の強度から、上記式を使用して、識別された個々の区域の総分析物濃度、例えば、総ヘモグロビン濃度を計算する工程；および

20

例えば、プーリングアルゴリズムを使用して、1つまたは複数の個々の区域をプール化して、分析試料に関する単一の分析物吸収測定または値を生成する工程。

#### 【0305】

導光スペースを検出することは、例えば、QMAXカード上に周期的、体系的または規則的に配置されることができ導光スペースを検出し、位置付ける。テンプレートマッチング、プロップ検出、輪郭検出および類似のアルゴリズムを含む様々な物体検出アルゴリズムを用いることができる。検出は、色空間（例えば、RGB、HSV、HSI、Lab、YCrCbなど）中の単一の色チャンネル、例えば、RGB色空間中の緑色チャンネル、またはHSV空間中の色相チャンネル、または2つ以上の色チャンネルの組み合わせ、例えば、RGB色空間中の赤色 - 緑色 - 青色チャンネルを使用して実施することができる。

30

#### 【0306】

周期的な導光スペースを検出し、位置付けた後、参照区域（すなわち、導光スペース区域の内または範囲内に位置する）およびサンプリング区域が選択される。参照区域およびサンプリング区域のサイズ、ならびに導光スペース、参照区域、およびサンプリング区域の縁部の間の距離の例が、詳細な説明図で言及されている。

#### 【0307】

参照区域およびサンプリング区域について、相対的な位置および距離によってこれらと関係付けることができる。1つ（または複数）の参照区域が、1つ（または複数）のサンプリング区域と関係付けられて個々の区域を創出した場合、ヘモグロビン吸収測定値は、上述の方法および式によって計算することができる。いくつかの態様では、1つの参照区域を、例えば、最短距離を有する1つのサンプリング区域と関係付け、各関係についてヘモグロビン吸収測定値を計算することができる。

40

#### 【0308】

プーリングアルゴリズムを使用して、測定データを数学的に特性評価し、さらに分析して、例えば、参照区域とサンプリング区域との各関係からヘモグロビン吸収測定値をプール化し、血液試料のための単一のヘモグロビン吸収測定値を生成することができる。様々なプーリングアルゴリズムを使用して、中間、平均、最大、最小、k - 平均法および類似のアルゴリズムのような測定データを特性評価することができる。プール化はまた、データの組み合わせを指すこともできるが、プール化はまた、生データではなく情報の組み合わせを指すこともできる。プール化の1つの一般的な使用が、分散を推定することである

50

。一例において、プール化は、2つの異なる群からの試料の2つの分散の推定値を組み合わせ、プールの重み付き平均値をとることにより、共通分散の単一の推定値が提供される。

【0309】

いくつかの態様では、画像処理は、人工知能、機械学習または両方を使用する。いくつかの態様では、画像処理は、ディープラーニングを使用する。

【0310】

(E) 2つの波長の使用

2つの異なる帯域フィルターを使用することと、2枚の写真を撮ることを除いて、上記の実験構成と同様である。

【0311】

写真を撮った後、血液の

$$OD = \ln\left(\frac{I}{I_0}\right)$$

を、2つの異なる波長  $\lambda_1$  および  $\lambda_2$ 、例えば、660nm および 940nm で、

$$OD^{\lambda_1} = \{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_1}[Hb] + \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1}[HbO_2]\}L$$

$$OD^{\lambda_2} = \{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_2}[Hb] + \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2}[HbO_2]\}L$$

により、計算することによって、

$$[HbO_2] = \frac{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} OD^{\lambda_1} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} OD^{\lambda_2}}{L(\varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2})}$$

$$[Hb] = \frac{\varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} OD^{\lambda_1} - \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} OD^{\lambda_2}}{L(\varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1})}$$

を得る。

$\varepsilon$  は、ヘモグロビンの吸光係数であり、 $[Hb]$  および  $[HbO_2]$  は、ヘモグロビンの濃度であり、そして、 $L$  は、試料を通した光路の長さまたは QMAX デバイスの間隙サイズである。

【0312】

したがって、

$$\text{総ヘモグロビン濃度} = [HbO_2] + [Hb]$$

である。

【0313】

本方法はさらに、 $[HbO_2]$  と  $[Hb]$  の間の比率の詳細な情報を提供し得る。

【0314】

2つの波長を使用して血液試料から吸収測定値を計算するための HgB 画像処理

いくつかの態様では、本開示は、HgB 血液試料の撮像の方法を提供する。画像は、以下の工程で処理することができ、アルゴリズムは：

1. ヘモグロビン試料のデジタル画像を入力として取り込み；
2. 色分布チェックを実行する。チェックが不合格ならば、画像試料は拒絶され；
3. 柱検出を実行し；
4. 柱検出スコアをチェックする。チェックが不合格ならば、画像試料は拒絶され；
5. 画像が柱検出スコアチェックに合格した後、アルゴリズムは水平方向柱チェックを実行し；

10

20

30

40

50

6. 垂直方向柱チェックを実行し；
7. ヘモグロビン（HgB）値を計算する。

## 【0315】

図X5は、HgB吸収測定画像処理のワークフローのフローチャートを示す。色分布チェック中、色チャンネルの平均強度が所与の範囲の外である場合、その画像を拒絶した。各チャンネルを異なる範囲に対してチェックした。柱の柱検出スコアが所与の範囲の外である場合、その画像を拒絶した。

## 【0316】

図X6は、水平方向柱チェック、垂直方向柱チェックおよび強度比計算を含むHgB画像処理の構成要素を示す。水平方向クラスター化は、柱中心を通過する水平方向線を識別する。アルゴリズムは以下の工程を含む： 10

1. 水平方向に沿って柱中心のクラスターを作成し；
2. 柱中心への水平方向線の当てはめを実行し；
3. 主要な水平方向を識別し；
4. 線平行度チェックを実行し（チェックが不合格ならば、その画像試料は拒絶される）；
5. 画像が線平行度チェックに合格した後、アルゴリズムは垂直方向クラスター化の次の工程に進む。

## 【0317】

垂直方向クラスター化は、柱中心を通過する垂直方向線を識別する。アルゴリズムは以下の工程を含む： 20

1. 垂直方向に沿って柱中心のクラスターを作成し；
2. 柱中心への垂直方向線の当てはめを実行し；
3. 主要な垂直方向を識別し；
4. 線平行度チェックを実行する（チェックが不合格ならば、その画像試料は拒絶される）。

## 【0318】

「HgB値の計算」構成要素アルゴリズムは以下の工程を含む：

1. 柱間距離をチェックし（チェックが不合格ならば、その画像試料は拒絶される）；
2. 画像が柱間距離チェックに合格した後、アルゴリズムは柱格子を生成し； 30
3. 色干渉除去マトリックスを用いて、赤色および緑色チャンネルを分離し；
4. 赤色と緑色の両チャンネルの各柱の柱強度に対する血液強度の比率を計算し；
5. 強度比の変動係数（CV）をチェックし（チェックが不合格ならば、その画像試料は拒絶される）；
6. 画像がCVチェックに合格した後、赤色および緑色チャンネルの強度比の中位値を見だし；
7. 赤色および緑色チャンネルからの出力強度比の線型結合を計算し、結果をHgB値として出力する。

## 【0319】

柱間距離の場合、隣接する柱中心の各ペア間の平均距離が所与の範囲の外であるならば、その画像は拒絶される。 40

## 【0320】

デュアル波長からのHgB画像の赤色および緑色チャンネルは互いに干渉することができる。色干渉を減らすために、色干渉除去マトリックスを適用して新たな赤色および緑色チャンネルを導出する。

$$\begin{pmatrix} R_{new} \\ G_{new} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 \\ b_1 & b_2 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} R \\ G \end{pmatrix}$$

ここで、 $a_1$ 、 $a_2$ 、 $b_1$ および $b_2$ は色干渉除去マトリックス係数である。それらは、例 50



えば、単一波長参照試料を使用して決定される。

【0321】

赤色と緑色の両チャンネルの各柱の強度比が計算された後、アルゴリズムは強度比のCVをチェックする。強度のCVが所与の範囲の外であるならば、その画像は拒絶される。

【0322】

HgB値計算には、赤色と緑色の両チャンネルの強度比 $r_{red}$ および $r_{green}$ の中位値が用いられる。HgB値計算のための式は、これら2つの比率の対数の線型結合に基づく。

$$HgB = A \ln(r_{red}) + B \ln(r_{green}) + C$$

10

【0323】

3つの係数A、BおよびCは、例えば、既知のHgB値のHgB血液試料に対して回帰を使用して事前に決定される。

【0324】

(F) 導光スペーサ、サンプリング区域、および参照区域

いくつかの態様では、サンプリング区域境界は、 $120\mu\text{m} \times 110\mu\text{m}$ のサイズを有し、サンプリング区域の縁部は、 $60\mu\text{m} \times 45\mu\text{m}$ のサイズを有し、導光スペーサまたは柱は、 $40\mu\text{m} \times 30\mu\text{m}$ のサイズを有し、参照区域は、 $20\mu\text{m} \times 15\mu\text{m}$ のサイズを有する。いくつかの態様では、参照区域の面積は、導光スペーサ面積のサイズの1/2であり、サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離は、導光スペーサ面積の1/2であり、そしてサンプリング区域の面積は、周期的なスペーサ間距離に等しい。

20

【0325】

[実施例]

以下の実施例は、上記の一般的な手順に従う、開示された装置および方法の作製、使用および分析を実証する。

【0326】

実施例1(実際)

血中ヘモグロビン分析のためのデュアルバンド帯域フィルターを有する装置

図N1に示すような装置において、光源は、スマートフォンのLEDなどの単一の白色光源であり、フィルターは、単一の白色光源を、緑色および赤色の2つの異なる色の光の混合物へと変換するかまたはクリーンにするデュアルバンド帯域フィルターであり、試料は、分析物としてヘモグロビンを含有すると予想されるヒト全血であった。デュアルバンドフィルターは、例えば、試料をインテロゲートする前に、単一の白色光を変換するかまたはクリーンにした。

30

【0327】

実施例2(仮想)

血中ヘモグロビン分析のためのトリプルバンド帯域フィルターを有する装置

図N5に示すような装置において、光源は、スマートフォンのLEDなどの単一の白色光源であり、フィルターは、単一の白色光源を、赤色、緑色および青色などの3つの異なる色の光の混合物へと変換するかまたはクリーンにするトリプルバンド帯域フィルターであり、試料は、分析物としてヘモグロビンを含有すると予想されるヒト全血である。トリプルバンド帯域フィルターは、例えば、試料をインテロゲートした後、単一の白色光を変換するかまたはクリーンにする。

40

【0328】

1.

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサ(LGS)と、サンプリング区域と、参照区域と、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、試料を挟むように構成されており、これは該プレート間の薄い層に入る光による光透過分析のためのものであり、各プレートが、該試料に接触するその内表面上に試料接触領域を有し；

50

(ii) 該導光スペーサ(LGS)が、柱形状を有し、LGS-プレート接触領域を形成する該プレートの一方に該柱の各端部を直接接触させて2つのプレートの上に挟まれており、該第1のプレートから該LGSを通して該第2のプレートに、試料を通過することなく光が透過できるように構成されており；

(iii) 該LGSを有しないサンプリング区域が、順に、該第1のプレート、該試料、そして該第2のプレートを、光が透過できる区域であり；

(iv) 該参照区域が、順に、該第1のプレート、該導光スペーサ、そして該第2のプレートを、該試料を通過することなく、光が透過する区域であり、

該LGS接触領域および該LGSの横方向断面が、光の波長よりも大きく、  
該導光スペーサが、該試料によって囲まれているかまたは近接しており、  
該サンプリング区域における該試料が、500um以下の厚さを有する  
デバイス。

10

2 .

試料中のヘモグロビンを分析するためのデバイスであって、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサと、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと互いに相対的に移動可能であり；

(ii) 該プレートのそれぞれが、ヘモグロビンを含有するかまたは含有する疑いのある試料に接触するための試料接触領域を有する内表面を含み；

(iii) 該導光スペーサが、柱形状を有し、該導光スペーサの上面および底面が実質的に平坦であり、該底面が該プレートの一方の内表面に固定され、各スペーサの上面および底面ならびに平均的な横方向断面の領域が、該試料を分析する光の波長よりもそれぞれ大きく、該導光スペーサが該試料接触領域内にあり、

20

該開放構成が、2つのプレートが分離され、該プレート間の間隔が該導光スペーサによって調節されず、該試料が該プレートの一方または両方に付着される構成であり、

該閉鎖構成が、該開放構成での試料付着の後に構成される構成であり、該閉鎖構成では、該試料の少なくとも一部が、2つのプレートによって高度に均一な厚さの層に圧縮され、該層の均一な厚さが、該プレートの試料接触領域によって制限され、かつ該プレートおよび該導光スペーサによって調節され、

該閉鎖構成において、(a) 該試料接触領域における少なくとも1つのスペーサが、該プレートの一方と直接接触しているその上面を有し、該少なくとも1つのスペーサと、該少なくとも1つのスペーサの上下のプレートの区域とが、波長範囲内の光に対して透明な参照区域を規定し、(b) 一方のプレート上の該試料接触領域における少なくとも1つの区域と、他方のプレート上のその対応する区域とが、該導光スペーサによって占有されず、同じ波長範囲内の光に対して透明なサンプリング区域を規定している  
デバイス。

30

3 .

試料中の分析物におけるヘモグロビンを分析するためのデバイスであって、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサと、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、分析物を含有するかまたは含有する疑いのある試料を保持するように構成され、該試料の少なくとも一部が、2つのプレート間にあり、両方のプレートと接触しており；

40

(ii) 該導光スペーサが、柱形状と、実質的に予め決定された高さとを有し、

該導光スペーサの上面および底面が、実質的に平坦であり、少なくとも1つのスペーサの上面および底面が、該プレートと直接接触しており、

各スペーサの上面および底面ならびに平均的な横方向断面の領域が、該試料を分析する光の波長よりもそれぞれ大きく、

(a) 該少なくとも1つのスペーサと、該少なくとも1つのスペーサの真上および真下のプレートの区域とが、該プレートおよび該スペーサを通過する波長範囲内の光に対して透明な参照区域を規定し、(b) 一方のプレート上の試料接触領域における少なくとも1つ

50

の区域と、他方のプレート上のその対応する区域とが、該導光スペーサによって占有されず、同じ波長範囲内の光に対して透明なサンプリング区域を規定しているデバイス。

4 .

試料中の分析物を分析するためのデバイスであって、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサと、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと互いに相対的に移動可能であり；

(ii) 該プレートのそれぞれが、分析物を含有するかまたは含有する疑いのある試料に接触するための試料接触領域を有する内表面を含み；

(iii) 該導光スペーサが、柱形状と、予め決定された実質的に均一な高さとを有し、該導光スペーサの上面および底面が、実質的に平坦であり、該底面が該プレート的一方の内表面に固定され、各スペーサの上面および底面ならびに平均的な横方向断面の領域が、該試料を分析する光の波長1よりもそれぞれ大きく、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが、該試料接触領域内にあり、

該開放構成が、2つのプレートが分離され、該プレート間の間隔が該導光スペーサによって調節されず、該試料が該プレート的一方または両方に付着される構成であり、

該閉鎖構成が、該開放構成での試料付着の後に構成される構成であり、該閉鎖構成では、該試料の少なくとも一部が、2つのプレートによって高度に均一な厚さの層に圧縮され、該層の均一な厚さが、該プレートの試料接触領域によって制限され、かつ該プレートおよび該導光スペーサによって調節され、

該閉鎖構成において、(a) 該試料接触領域における少なくとも1つのスペーサが、該プレート的一方と直接接触しているその上面を有し、該少なくとも1つのスペーサと、該少なくとも1つのスペーサの上下のプレートの区域とが、波長範囲内の光に対して透明な参照区域を規定し、(b) 一方のプレート上の試料接触領域における少なくとも1つの区域と、他方のプレート上のその対応する区域とが、該導光スペーサによって占有されず、該波長範囲内の光に対して透明なサンプリング区域を規定しているデバイス。

5 .

試料中のヘモグロビンを分析するためのデバイスであって、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサと、を含み、

(v) 第1のプレートおよび第2のプレートが、試料を薄い層に挟むように構成されており、

第1のプレートと、第2のプレートと、導光スペーサと、を含み、

(i) 第1のプレートおよび第2のプレートが、試料を薄い層に挟むように構成されており；

(ii) 該導光スペーサが、2つのプレートの上に挟まれた柱形状を有し、該柱の端部とそれぞれのプレートとの間に試料がないように該柱の各端部がプレート的一方に直接接触しており、該導光スペーサが、該試料によって囲まれているかまたは近接しているかのいずれかであり、該直接接触領域および該柱の平均的な横方向断面が、それぞれ少なくとも  $1\text{ }\mu\text{m}^2$  (平方マイクロン) 以上であり、

該プレートの内表面間の間隔が、 $200\text{ }\mu\text{m}$  以下であるデバイス。

6 .

試料分析のための装置であって、

先行するデバイス態様のいずれか1つのデバイスと、光源と、カメラと、アダプタと、を含み、

(i) 該光源が、参照区域を通過するように構成された波長範囲内で発光するように構成され、

(ii) 該カメラが、該参照区域およびサンプリング区域を撮像するように構成され、

10	
20	
30	
40	
50	

(iii) 該光源からの光が、該参照区域および該サンプリング区域を通過して、該カメラによって撮像されるように、該アダプタが、該デバイスと、該光源と、該カメラとを互いに相対的に位置付けるように構成されている装置。

7 .

カメラによって捕捉された画像を処理し、参照区域およびサンプリング区域からの光透過を比較することに基づいて試料中の分析物の特性を決定するように構成された、プロセッサをさらに含む、先行する装置態様のいずれか1つに記載の装置。

8 .

カメラおよびプロセッサが、単一のモバイルデバイスの部品である、先行する請求項のいずれか一項に記載の装置。

9 .

光源およびプロセッサが、単一のモバイルデバイスの部品である、先行する請求項のいずれか一項に記載の装置。

10 .

光源、カメラ、およびプロセッサが、単一のモバイルデバイスの部品である、先行する請求項のいずれか一項に記載の装置。

11 .

モバイルデバイスがスマートフォンである、先行する装置態様のいずれか1つに記載の装置。

12 .

透過光を使用する試料分析のための方法であって、

(a) 先行するデバイス態様のいずれか1つのデバイスを有する工程、

(b) 該デバイスの開放構成で、分析物を含有する疑いのある試料を付着させる工程、

(c) 該デバイスを閉鎖構成にする工程、

(d) 該デバイスの参照区域を通過するように構成された波長を有する光源を有する工程、

(e) 該デバイスの参照区域およびサンプリング区域を撮像するように構成されたイメージャを有する工程、

(f) 該光源からの光が、該参照区域および該サンプリング区域を通過して、カメラによって撮像されるように、該デバイスと、該光源と、該カメラとを互いに相対的に位置付けるように構成されたアダプタを有する工程、

(g) 該サンプリング区域および該参照区域からの光透過を比較することによって分析物の特性を決定する工程

を含む、方法。

13 .

分析物がヘモグロビンである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

14 .

分析物が細胞型である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

15 .

試料層の厚さが、プレートおよび導光スペーサによって調節され、該導光スペーサの均一な高さを実質的に同じである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

16 .

分析物が赤血球である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

17 .

10

20

30

40

50

分析物が白血球である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

18.

参照区域およびサンプリング区域が同じサイズを有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

19.

参照区域が、導光スペーサの断面の対応する領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

20.

参照区域が、 $0.1\mu\text{m}^2$ 未満、 $0.2\mu\text{m}^2$ 未満、 $0.5\mu\text{m}^2$ 未満、 $1\mu\text{m}^2$ 未満、 $2\mu\text{m}^2$ 未満、 $5\mu\text{m}^2$ 未満、 $10\mu\text{m}^2$ 未満、 $20\mu\text{m}^2$ 未満、 $50\mu\text{m}^2$ 未満、 $100\mu\text{m}^2$ 未満、 $200\mu\text{m}^2$ 未満、 $500\mu\text{m}^2$ 未満、 $1000\mu\text{m}^2$ 未満、 $2000\mu\text{m}^2$ 未満、 $5000\mu\text{m}^2$ 未満、 $10000\mu\text{m}^2$ 未満、 $20000\mu\text{m}^2$ 未満、 $50000\mu\text{m}^2$ 未満、 $100000\mu\text{m}^2$ 未満、 $200000\mu\text{m}^2$ 未満、 $500000\mu\text{m}^2$ 未満、 $1\text{mm}^2$ 未満、 $2\text{mm}^2$ 未満、 $5\text{mm}^2$ 未満、 $10\text{mm}^2$ 未満、 $20\text{mm}^2$ 未満、もしくは $50\text{mm}^2$ 未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

21.

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

22.

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、隣接する2つの導光スペーサの間の距離が既知であり、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

23.

デバイスが、実質的に均一な高さを有する複数の導光スペーサをさらに含み、隣接する2つの導光スペーサの間の距離が既知でありかつ実質的に一定であり（すなわち、該導光スペーサが実質的に周期的なアレイである）、該導光スペーサのうちの少なくとも1つが試料接触領域内にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

24.

導光スペーサをプレートの内表面で成形することによって、該導光スペーサの底面が、該プレート的一方の内表面に固定される、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

25.

導光スペーサの底面が、プレート的一方の内表面に固定され、該内表面と同じ材料から作られている、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

26.

導光スペーサの底面が、プレート的一方の内表面に固定され、該内表面と同じ材料から作られており、該導光スペーサの底面が該プレートの内表面との接合部分を有しない、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

27.

光の波長が $300\text{nm}$ よりも長く、該光の波長がまた、 $20\mu\text{m}$ 未満、 $15\mu\text{m}$ 未満、 $10\mu\text{m}$ 未満、 $5\mu\text{m}$ 未満、 $4\mu\text{m}$ 未満、 $3\mu\text{m}$ 未満、 $2\mu\text{m}$ 未満、 $1\mu\text{m}$ 未満、 $800\text{nm}$ 未満、 $750\text{nm}$ 未満、 $700\text{nm}$ 未満、 $650\text{nm}$ 未満、 $600\text{nm}$ 未満、 $550\text{nm}$ 未満、 $500\text{nm}$ 未満、 $450\text{nm}$ 未満、 $400\text{nm}$ 未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

10

20

30

40

50

28 .

光の波長が500nmよりも長く、該光の波長がまた、600nm未満、590nm未満、580nm未満、570nm未満、560nm未満、550nm未満、540nm未満、530nm未満、520nm未満、510nm未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

29 .

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$  (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 、 $100,000\mu\text{m}^2$ 、 $200,000\mu\text{m}^2$ 、 $500,000\mu\text{m}^2$ 、 $1\text{mm}^2$ 、 $2\text{mm}^2$ 、 $5\text{mm}^2$ 、 $10\text{mm}^2$ 、 $50\text{mm}^2$ 未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

10

30 .

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$  (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 、 $100,000\mu\text{m}^2$ 、 $200,000\mu\text{m}^2$ 未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

31 .

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$  (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 未満、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

20

32 .

試料接触領域が、 $100\mu\text{m}^2$  (ミクロン平方)よりも大きい、 $200\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $400\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $600\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $800\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $1,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $2,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $4,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $6,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $8,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $10,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $20,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $40,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $60,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $80,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $100,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $200,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $250,000\mu\text{m}^2$ よりも大きい、 $500,000\mu\text{m}^2$  (ミクロン平方)よりも大きい、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

30

33 .

予め決定された一定のスペーサ間距離が、分析物のサイズよりも少なくとも約2倍大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

34 .

予め決定された一定のスペーサ間距離が、少なくとも2倍、少なくとも6倍、少なくとも8倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも40倍、少なくとも60倍、少なくとも80倍、または少なくとも100倍の倍率だけ分析物のサイズよりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

40

35 .

導光スペーサの高さが、 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $1,000\mu\text{m}$ 、 $2,000\mu\text{m}$ 、 $5,000\mu\text{m}$ 、 $10,000\mu\text{m}$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

36 .

スペーサが、 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $1,000\mu\text{m}$ 、 $2,000\mu\text{m}$ 、 $5,000\mu\text{m}$ 、 $10,000\mu\text{m}$ 、または任意のこれら2つの値の

50

間の範囲内の周期を有する周期的なアレイに配置されている、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

37.

LGSが、その端部が実質的に平坦な柱形状を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

38.

LGSの端部の一方または両方が、接着されることによって、融着されることによって、単一部分から作られることによって、または該LGSをプレートに接続する他の方法によって、該プレート的一方または両方に固定されている、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

10

39.

LGSの横方向断面の形状が、円形、長方形、正方形、三角形、多角形、アルファベット、数字、またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

40.

各導光スペーサ(LGS)の平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$ (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 、 $100,000\mu\text{m}^2$ 、 $200,000\mu\text{m}^2$ 、 $500,000\mu\text{m}^2$ 、 $1\text{mm}^2$ 、 $2\text{mm}^2$ 、 $5\text{mm}^2$ 、 $10\text{mm}^2$ 、 $50\text{mm}^2$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

20

41.

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$ (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 、 $100,000\mu\text{m}^2$ 、 $200,000\mu\text{m}^2$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

42.

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$ (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、 $10,000\mu\text{m}^2$ 、 $30,000\mu\text{m}^2$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

30

43.

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、 $1\mu\text{m}^2$ (ミクロン平方)、 $10\mu\text{m}^2$ 、 $20\mu\text{m}^2$ 、 $30\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $150\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $300\mu\text{m}^2$ 、 $500\mu\text{m}^2$ 、 $1000\mu\text{m}^2$ 、 $2000\mu\text{m}^2$ 、 $5000\mu\text{m}^2$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

44.

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

40

45.

各導光スペーサの平均的な横方向断面が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

46.

50

参照区域が、導光柱の最小横方向断面のサイズよりも小さい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。1つの利点は、参照信号に影響を及ぼす導光側壁の光散乱を回避または低減することである。

47.

導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離が、 $1\mu\text{m}$  (ミクロン)、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $1000\mu\text{m}$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

48.

導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離が、 $1\mu\text{m}$  (ミクロン)、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。 10

49.

導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離が、 $1\mu\text{m}$  (ミクロン)、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

50.

導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。 20

51.

導光スペーサの縁部と参照区域の縁部との間の最小距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、サンプリング区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

52.

参照区域面積と導光スペーサ面積との比率が、 $3/10$ 、 $2/5$ 、 $1/2$ 、 $3/5$ 、 $7/10$ 、 $4/5$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。 30

53.

サンプリング区域の縁部が、導光柱の縁部から離れた距離にある、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

54.

サンプリング区域の面積が、周期的なスペーサ間距離の $3/5$ 、 $7/10$ 、 $4/5$ 、 $9/10$ 、 $1$ 、 $11/10$ 、 $6/5$ 、 $13/10$ 、 $7/5$ 、 $3/2$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

55.

サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離が、導光スペーサ面積の、 $1/5$ 、 $3/10$ 、 $2/5$ 、 $1/2$ 、 $3/5$ 、 $7/10$ 、 $4/5$ 、 $9/10$ 、 $1$ 、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。 40

56.

サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

57.

サンプリング区域の縁部と導光スペーサの縁部との間の距離が、1倍、2倍、3倍、5倍 50



、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、サンプリング区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

58 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、1 $\mu$ m (ミクロン)、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m、20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、40 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m、500 $\mu$ m、1000 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

59 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、30 $\mu$ m (ミクロン) ~ 50 $\mu$ m、200 $\mu$ m ~ 60 $\mu$ m、10 $\mu$ m ~ 70 $\mu$ m、5 $\mu$ m ~ 75 $\mu$ m、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

60 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

61 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、導光スペーサ面積の、2/5、1/2、3/5、7/10、4/5、9/10、1、11/10、6/5、13/10、7/5、3/2、8/5、17/10、または任意のこれら2つの値の間の範囲内である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

62 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、5000倍、または任意のこれら2つの値の間の範囲内だけ、参照区域を通過する光の波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

63 .

サンプリング領域の縁部と参照区域との間の距離が、1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍だけ、サンプリング区域を通過する波長よりも大きい、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

64 .

分析物が、バイオマーカー、環境マーカー、または食品マーカーである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

65 .

分析物が、疾患または状態の存在または重症度を示すバイオマーカーである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

66 .

分析物が、細胞、タンパク質、または核酸である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

67 .

分析物がヘモグロビンである、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

68 .

分析物が、タンパク質、ペプチド、核酸、合成化合物、無機化合物、有機化合物、細菌、ウイルス、細胞、組織、ナノ粒子、およびその他の分子、化合物、混合物、ならびにこれらの物質を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

69 .

試料が、体液、便、羊水、房水、硝子体液、血液、全血、画分血液、血漿、血清、母乳

10

20

30

40

50

、脳脊髄液、耳垢、乳糜、糜汁、内リンパ、外リンパ、糞便、胃酸、胃液、リンパ、粘液、鼻漏、痰、心膜液、腹膜液、胸膜液、膿、粘膜分泌物、唾液、皮脂、精液、喀痰、汗、滑液、涙、嘔吐物、尿、または呼気凝縮物の、元の、希釈された、または処理された形態である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

70 .

試料が、元の、希釈された、または処理された形態の血液である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

71 .

試料が全血を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

72 .

スペーサ間距離 (SD) が、約150um (マイクロメートル) 以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

73 .

スペーサ間距離 (SD) が、約100um (マイクロメートル) 以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

74 .

可撓性プレートの厚さ (h) およびヤング率 (E) で割ったスペーサ間距離 (ISD) の4乗 ( $ISD^4 / (hE)$ ) が、 $5 \times 10^6 \text{um}^3 / \text{GPa}$  以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

75 .

可撓性プレートの厚さ (h) およびヤング率 (E) で割ったスペーサ間距離 (ISD) の4乗 ( $ISD^4 / (hE)$ ) が、 $5 \times 10^5 \text{um}^3 / \text{GPa}$  以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

76 .

スペーサが、柱形状、実質的に平坦な上面、予め決定された実質的に均一な高さ、および分析物のサイズよりも少なくとも約2倍大きい予め決定された一定のスペーサ間距離を有し、該スペーサのヤング率に該スペーサの充填率を乗じたものが、2MPa以上であり、該充填率が、スペーサ接触面積と総プレート面積との比率であり、各スペーサについて、該スペーサの横方向寸法とその高さとの比率が少なくとも1である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

77 .

スペーサが、柱形状、実質的に平坦な上面、予め決定された実質的に均一な高さ、および分析物のサイズよりも少なくとも約2倍大きい予め決定された一定のスペーサ間距離を有し、該スペーサのヤング率に該スペーサの充填率を乗じたものが、2MPa以上であり、該充填率が、スペーサ接触面積と総プレート面積との比率であり、各スペーサについて、該スペーサの横方向寸法とその高さとの比率が少なくとも1であり、可撓性プレートの厚さ (h) およびヤング率 (E) で割ったスペーサ間距離 (ISD) の4乗 ( $ISD^4 / (hE)$ ) が、 $5 \times 10^6 \text{um}^3 / \text{GPa}$  以下である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法またはデバイス。

78 .

スペーサの間隔間距離とスペーサの平均幅との比率が2以上であり、該スペーサの充填率を該スペーサのヤング率で乗じると2MPa以上である、先行するデバイス請求項のいずれか一項に記載のデバイス。

79 .

一方または両方のプレートが、該プレートの表面上または内側のいずれかに、該プレートの位置情報を提供する位置マーカーを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

80 .

一方または両方のプレートが、該プレートの表面上または内側のいずれかに、試料およ

10

20

30

40

50

び/または該プレートの構造の横方向寸法の情報を提供するスケールマーカを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

8 1 .

一方または両方のプレートが、該プレートの表面上または内側のいずれかに、試料の撮像を補助する撮像マーカを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、装置、または方法。

8 2 .

試料が、体液、便、羊水、房水、硝子体液、血液、全血、画分血液、血漿、血清、母乳、脳脊髄液、耳垢、乳糜、糜汁、内リンパ、外リンパ、糞便、胃酸、胃液、リンパ、粘液、鼻漏、痰、心膜液、腹膜液、胸膜液、膿、粘膜分泌物、唾液、皮脂、精液、喀痰、汗、滑液、涙、嘔吐物、尿、または呼気凝縮物の、元の、希釈された、または処理された形態である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

10

8 3 .

試料が、元の、希釈された、または処理された形態の血液である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

8 4 .

試料が全血を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

8 5 .

試料が、生物学的試料、化学的試料、環境試料、または食品試料である、先行する請求項のいずれか一項に記載のデバイス、方法、またはシステム。

20

【0329】

本明細書および特許請求の範囲で使用される単数形、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」は、そうではないことを文脈が明確に指図しない限り、例えば、「単一の」という語が使用されない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「分析物」の言及は、単一の分析物および複数の分析物を含み、「捕捉剤」の言及は、単一の捕捉剤および複数の捕捉剤を含み、「検出剤」の言及は、単一の検出剤および複数の検出剤を含み、「作用物質」の言及は、単一の作用物質および複数の作用物質を含む。

【0330】

本明細書において、範囲は、「約」1つの特定の値から、および/または「約」別の特定の値まで、のように表現されることがある。このような範囲が表現されるとき、別の態様は、一方の特定の値からおよび/または他方の特定の値までを含む。同様に、値が近似として表現されるとき、先の「約」の使用によって、特定の値が別の態様を形成することが理解されるであろう。さらに、範囲のそれぞれの端点は、他方の端点に関して、そして他方の端点とは無関係に、両方有効であることが理解されるであろう。「約」または「おおよそ」という用語は、当業者によって決定された特定の値について許容可能な誤差範囲内を意味することがあり、これは、値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの限定に部分的に依存するであろう。例えば、「約」は、技術の実施毎に1以上の標準偏差内を意味し得る。あるいはまた、「約」は、所与の値の20%まで、10%まで、5%まで、または1%までの範囲を意味し得る。あるいはまた、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、用語は、値の、同じ桁内、5倍以内、より好ましくは2倍以内を意味し得る。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載される場合、特に示されない限り、特定の値について許容可能な誤差範囲内を意味する「約」という用語を仮定すべきである。「約」という用語は、当業者によって通常理解される意味を有する。特定の態様では、「約」という用語は、 $\pm 10\%$ を指すことがある。特定の態様では、「約」という用語は、 $\pm 5\%$ を指すことがある。

30

40

【0331】

本明細書中で使用される「適合された」および「構成された」という用語は、要素、構成要素または他の主題が、所与の機能を実行するように設計および/または意図されていることを意味する。したがって、「適合された」および「構成された」という用語の使用

50

は、所与の要素、構成要素または他の主題が所与の機能を単に実行「することができる」ことを意味するものと解釈されるべきではない。同様に、特定の機能を実行するように構成されていると記載される主題は、追加的または代替的に、その機能を実行するように作用すると記載されることもできる。

【0332】

本明細書中、本開示の1つまたは複数の構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法に関して使用される「例えば」、「例として」および/または単に「例」および「例示的」という語句は、記載される構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法が、本開示の構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法の例示的で非排他的な例であることを伝えることを意図したものである。したがって、記載される構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法は、限定的、必須または排他的/網羅的であると意図されず；構造的および/または機能的に類似および/または同等の構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法を含む他の構成要素、特徴、詳細、構造、態様および/または方法もまた、本開示の範囲内である。

10

【0333】

本明細書中で使用される、1つよりも多い実体のリストに関連する「~の少なくとも1つ」および「~の1つまたは複数」という語句は、実体のリスト中の実体のいずれか1つまたは複数を意味し、実体のリスト内に具体的にリストされたあらゆる実体の少なくとも1つに限定されない。例えば、「AおよびBの少なくとも1つ」（または、同等に「AまたはBの少なくとも1つ」、または同等に「Aおよび/またはBの少なくとも1つ」）は、Aのみ、BのみまたはAとBの組み合わせを指すことができる。

20

【0334】

本明細書中で使用される、第1の実体と第2の実体との間に配置される「および/または」という用語は、(1)第1の実体、(2)第2の実体、および(3)第1の実体と第2の実体、のいずれかを意味する。「および/または」でリストされた複数の実体は、同じやり方で、例えば、そのように結合された実体の「1つまたは複数」として解釈されるべきである。「および/または」節によって具体的に特定された実体以外の他の実体が、具体的に特定された実体に関連するか関連しないかにかかわらず、任意で存在することもできる。

【0335】

本明細書で数値範囲が述べられる場合、本発明は、端点が含まれる態様、両方の端点が除外される態様、および一方の端点が含まれ、他方が除外される態様を含む。別段の指示がない限り、両方の端点が含まれるとみなすべきである。さらに、別段の指示がない限り、または文脈および当業者の理解から他のやり方で明白ではない限り。

30

【0336】

任意の特許、特許出願または他の参考文献が参照により本明細書に組み込まれ、(1)本開示の非組み込み部分または他の組み込まれた参考文献のいずれかと矛盾するやり方で用語を定義する、および/または(2)本開示の非組み込み部分または他の組み込まれた参考文献のいずれかと他のやり方で矛盾する場合、本開示の非組み込み部分が優先するものとし、その中に組み込まれた用語または開示は、その用語が定義されている、および/または組み込まれた開示が元々存在する参考文献に関してのみ、優先するものとする。

40

【図面】

【図01A】

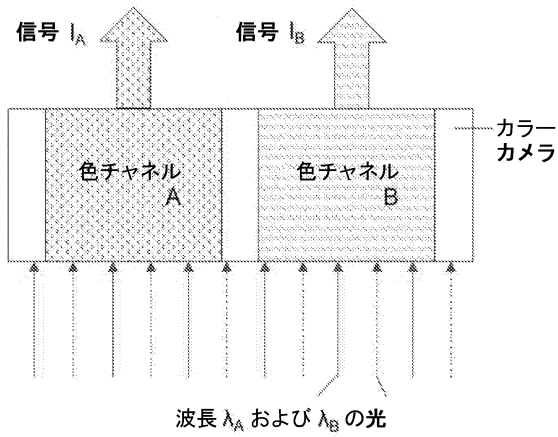


図1A

【図01B】

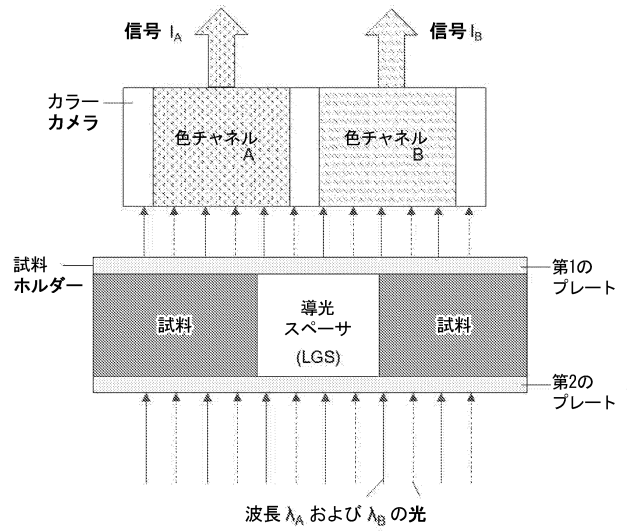
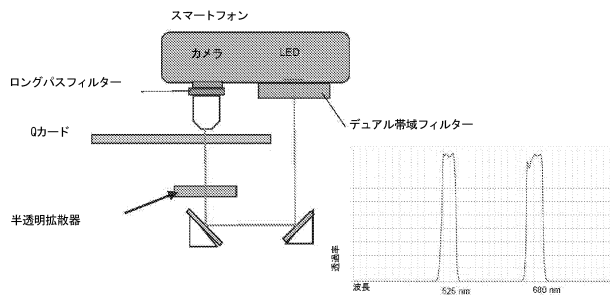


図1B

10

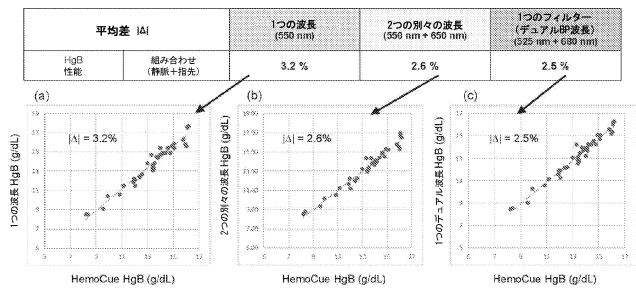
20

【図X1】



図X1は、デュアル帯域フィルター構成を用いてQMAXカード中でヘモグロビンを測定するための光学構成を示す

【図X2】



図X2は、(a) 1つの波長構成 (550nm)、(b) 2つの別々の波長構成 (550nm+650nm)、および (c) デュアル波長 (525nm+680nm) を使用した、IMOS1プラットフォーム 対 HemoCue 301市販Hb分析装置における検出性能を示す。全部で38の試料は、地元の病院の患者から集めたK2EDTA静脈血および指先から採取した新鮮な血液である。試料ごとにΔが計算されている。平均差は、(a) では3.2%、(b) では2.6%、および (c) では2.5%である。デュアル帯域透過法が、最小の誤差、ひいては、他の2つの結果と比べ、より正確な結果を有する。

30

40

50

【 図 X 5 】

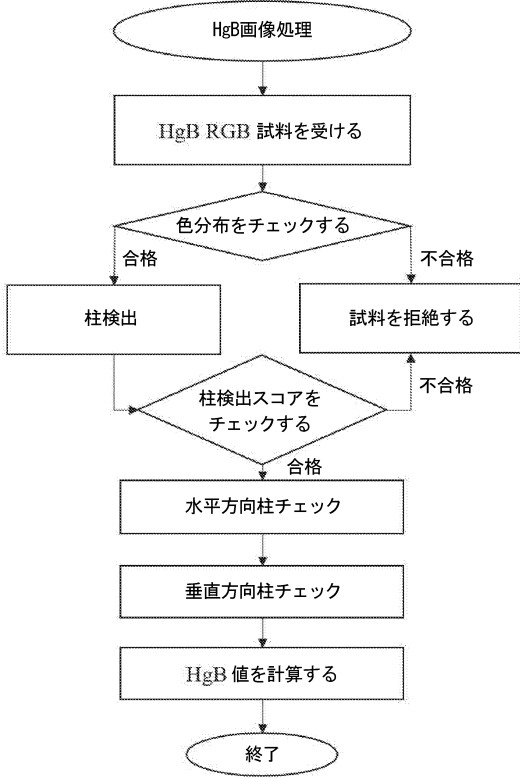


図 X5

【 図 X 6 】

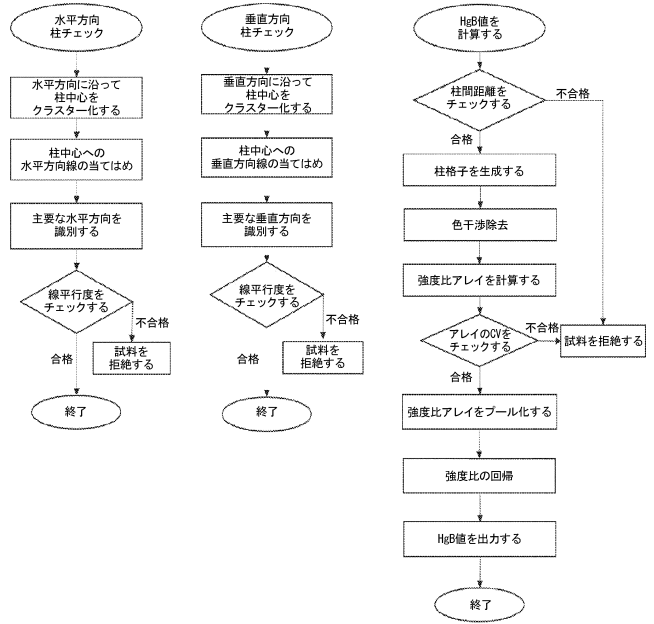


図 X6

10

20

【 図 X 7 】

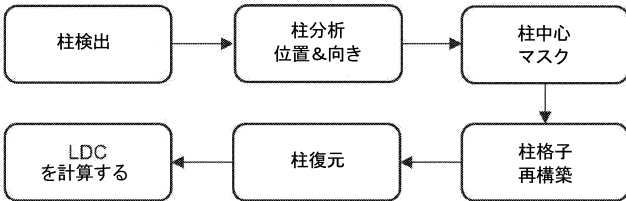


図 X7

【 図 1 A 】

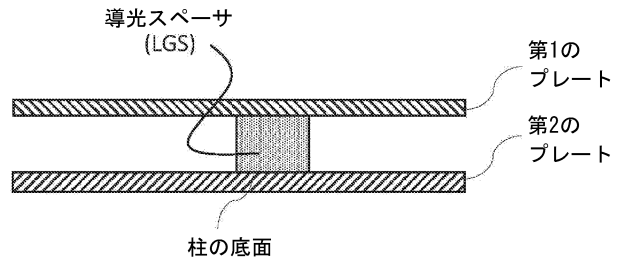


図 1A

30

40

50

【図1B】

互いに相対的に移動可能なプレート

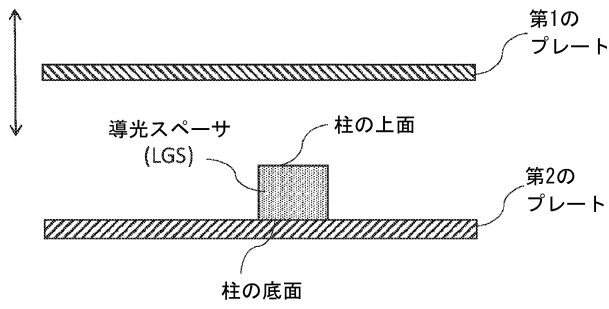
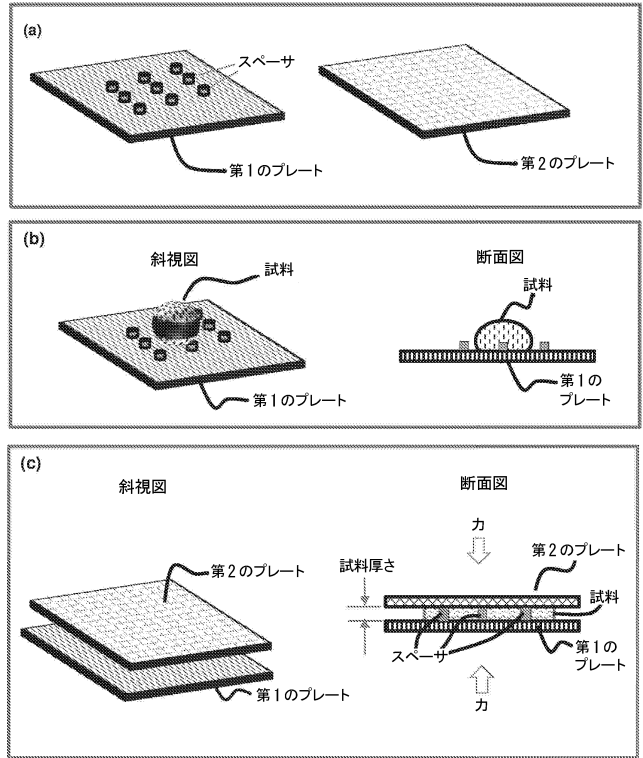


図1B

【図1C】



10

20

図1C

【図2A】

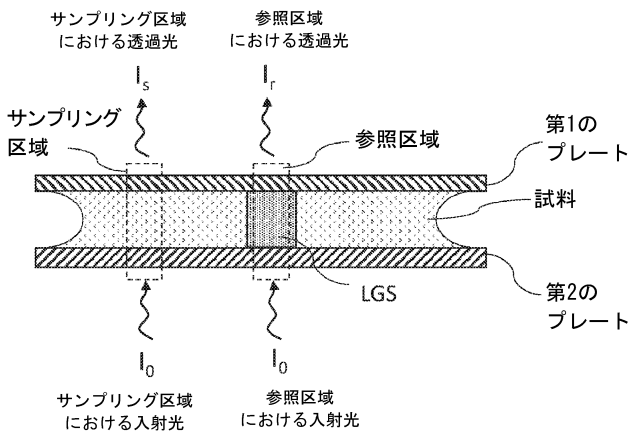
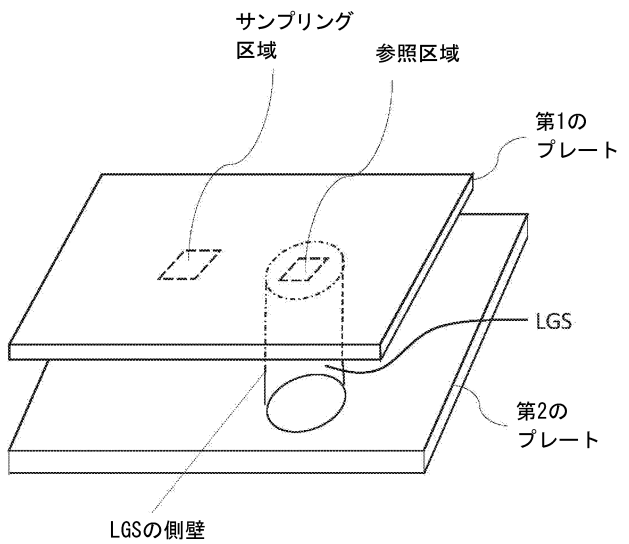


図2A

【図2B】



30

40

図2B

50

【 図 3 】

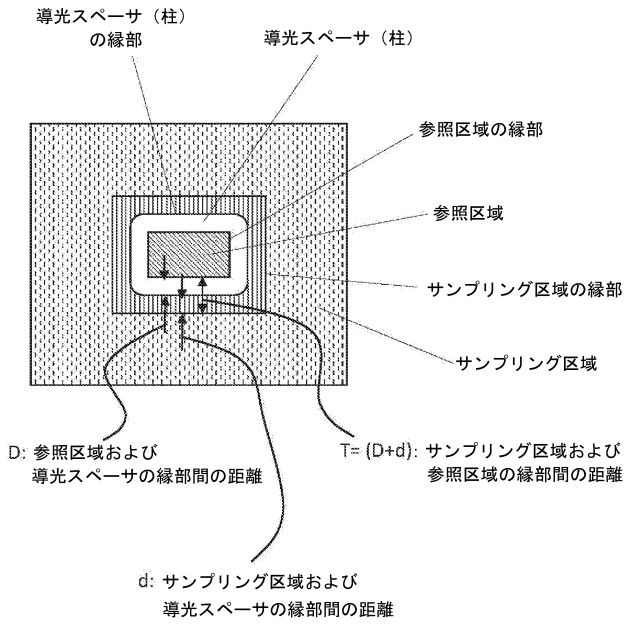


図 3

【 図 4 】

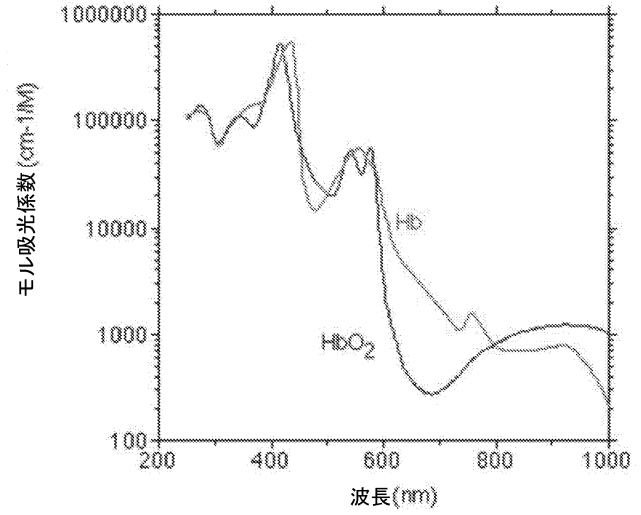


図 4

10

20

【 図 5 】

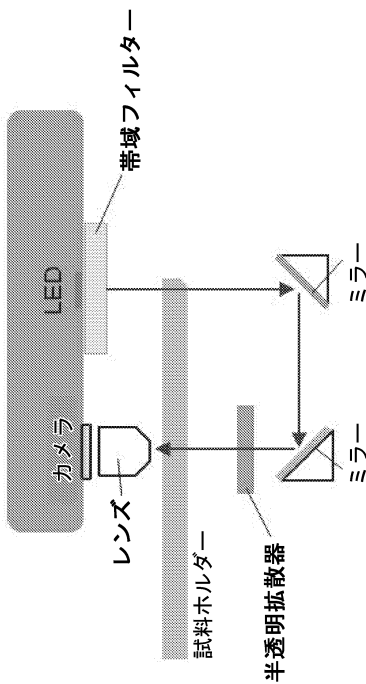


図 5

【 図 6 】

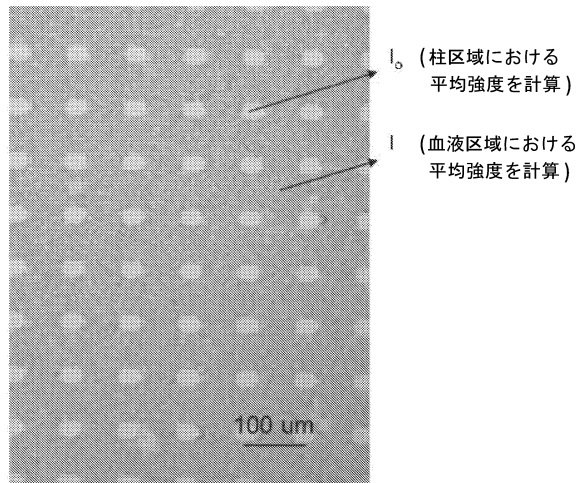


図 6

30

40

50



【 図 7 】

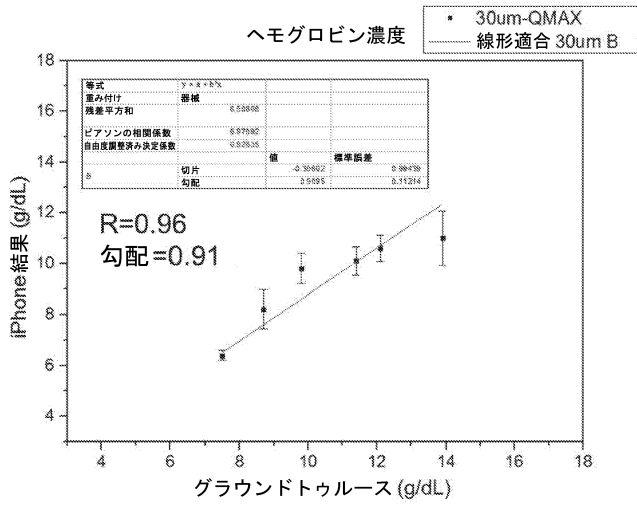


図 7

【 図 9 】

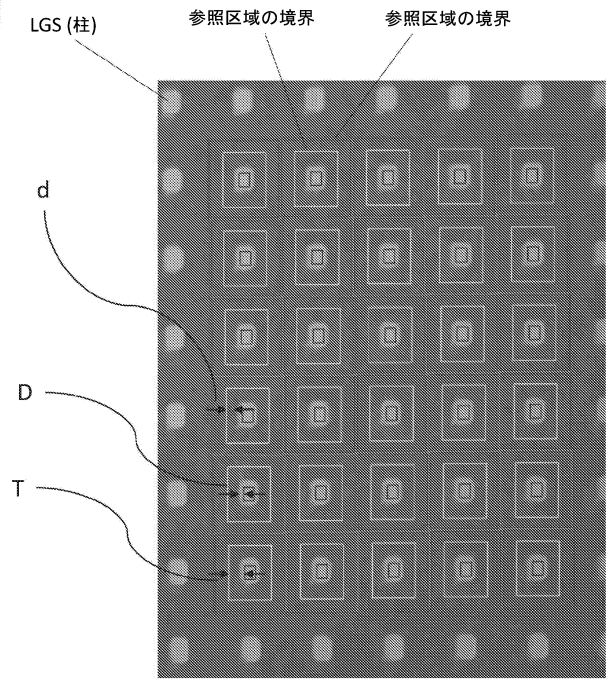


図 9

【 図 N 6 】



図 N6

【 図 N 7 】

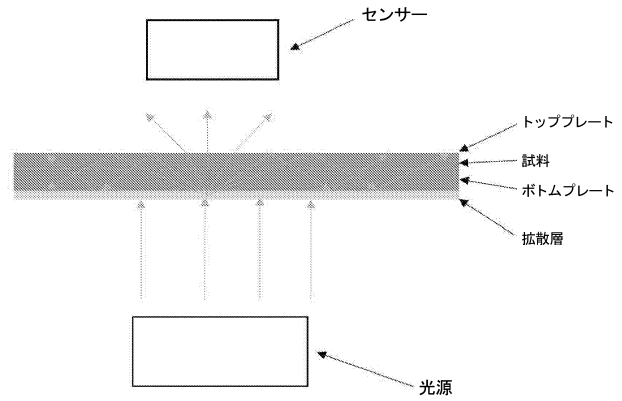


図 N7

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2020/039031**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.: 6-21  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
  
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

40

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2020/039031**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**G01N 15/14(2006.01)i, G01N 21/25(2006.01)i, G01N 21/31(2006.01)i, G01N 1/28(2006.01)i, G01N 35/00(2006.01)i, G01N 21/17(2006.01)i**

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)  
G01N 15/14; C12N 13/00; C40B 30/00; G01N 21/27; G01N 33/487; G01N 33/49; H04N 001/46; H04N 5/32; H05G 1/64; G01N 21/25; G01N 21/31; G01N 1/28; G01N 35/00; G01N 21/17

10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean utility models and applications for utility models  
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: light, absorption, color, camera, wavelength, intensity

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018-191180 A1 (XCELLA BIOSCIENCES, INC.) 18 October 2018 claims 1-5B; figures 1-7B	1-5
A	JP 2010-078611 A (TRIPATH IMAGING INC.) 08 April 2010 whole document	1-5
A	US 2003-0128409 A1 (VOOK, D. W. et al.) 10 July 2003 whole document	1-5
A	US 9407836 B2 (LANGHOFF, N. et al.) 02 August 2016 whole document	1-5
A	WO 2017-027643 A1 (ESSENLIIX CORP.) 16 February 2017 whole document	1-5

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.


* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"D" document cited by the applicant in the international application	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family
"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	

40

Date of the actual completion of the international search  
12 October 2020 (12.10.2020)


Date of mailing of the international search report  
**13 October 2020 (13.10.2020)**

Name and mailing address of the ISA/KR  
International Application Division  
Korean Intellectual Property Office  
189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea



Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer  
HAN, Inho



Telephone No. +82-42-481-3362

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2020/039031**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2018-191180 A1	18/10/2018	EP 3610012 A1 US 2018-0299379 A1	19/02/2020 18/10/2018	10
JP 2010-078611 A	08/04/2010	AT 391907 T AU 2002-334590 B2 AU 2007-249081 A1 AU 2007-249081 B2 CA 2460801 A1 CA 2460801 C DE 60226043 T2 EP 1428016 A2 EP 1428016 B1 ES 2301706 T3 JP 2005-504276 A JP 4550415 B2 US 2003-0091221 A1 US 7065236 B2 WO 03-025554 A2 WO 03-025554 A3	15/04/2008 10/01/2008 10/01/2008 02/10/2008 27/03/2003 23/08/2011 14/05/2009 16/06/2004 09/04/2008 01/07/2008 10/02/2005 22/09/2010 15/05/2003 20/06/2006 27/03/2003 21/08/2003	20
US 2003-0128409 A1	10/07/2003	US 7196829 B2	27/03/2007	
US 9407836 B2	02/08/2016	DE 102009009602 A1 EP 2377309 A1 EP 2377309 B1 EP 2934001 A1 US 2011-0293068 A1 WO 2010-049409 A1	29/04/2010 19/10/2011 29/04/2015 21/10/2015 01/12/2011 06/05/2010	
WO 2017-027643 A1	16/02/2017	AU 2016-304896 A1 AU 2016-304896 B2 AU 2016-323062 A1 AU 2016-323072 A1 AU 2016-323072 B2 AU 2019-222844 A1 AU 2019-229327 A1 CA 2995204 A1 CA 2998587 A1 CA 2998635 A1 CN 108633304 A CN 108700577 A CN 108780081 A EP 3335042 A1 EP 3341724 A1 EP 3341728 A1 HK 1254027 A1 HK 1255316 A1 JP 2018-529982 A JP 2018-532998 A	01/03/2018 13/09/2018 12/04/2018 05/04/2018 19/09/2019 19/09/2019 03/10/2019 16/02/2017 23/03/2017 23/03/2017 09/10/2018 23/10/2018 09/11/2018 20/06/2018 04/07/2018 04/07/2018 12/07/2019 16/08/2019 11/10/2018 08/11/2018	30 40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2020/039031**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2018-532999 A	08/11/2018
		JP 2020-008594 A	16/01/2020
		JP 6594528 B2	23/10/2019
		JP 6701338 B2	27/05/2020
		JP 6703599 B2	03/06/2020
		KR 10-1982330 B1	24/05/2019
		KR 10-1982331 B1	24/05/2019
		KR 10-1982332 B1	24/05/2019
		KR 10-2018-0048699 A	10/05/2018
		KR 10-2018-0056420 A	28/05/2018
		KR 10-2018-0059828 A	05/06/2018
		KR 10-2019-0057444 A	28/05/2019
		KR 10-2019-0057445 A	28/05/2019
		KR 10-2019-0057446 A	28/05/2019
		US 10132794 B2	20/11/2018
		US 10324009 B2	18/06/2019
		US 10416151 B2	17/09/2019
		US 10605805 B2	31/03/2020
		US 2018-0156775 A1	07/06/2018
		US 2018-0202903 A1	19/07/2018
		US 2018-0246089 A1	30/08/2018
		US 2019-0017996 A1	17/01/2019
		US 2019-0361002 A1	28/11/2019
		US 2020-0049600 A1	13/02/2020
		US 2020-0049701 A1	13/02/2020
		WO 2017-048871 A1	23/03/2017
		WO 2017-048881 A1	23/03/2017

10

20

30

40

## フロントページの続き

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . i P h o n e

2 . T W E E N

3 . プルロニック

4 . B R I J

5 . T E N S O R F L O W

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チョウ スティーブン ワイ .

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州 プリンストン フォーレット ドライブ 7

(72)発明者 ディン ウェイ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州 プリンストン ニール コート 1 5 8

(72)発明者 キ ジ

アメリカ合衆国 0 8 8 4 4 ニュージャージー州 ヒルズボロ ファーム ロード 3 2 - 2

(72)発明者 ティアン ジュン

アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州 ベル ミード グレイソン ドライブ 7

(72)発明者 チョウ ウー

アメリカ合衆国 0 7 9 2 0 ニュージャージー州 バスキング リッジ センティネル ドライブ 5 7

(72)発明者 リ ホンビン

アメリカ合衆国 0 8 5 5 8 ニュージャージー州 スキルマン ウェセックス レーン 2 8

F ターム ( 参考 ) 2G045 AA01 AA13 CA26 DA51 FA14

2G059 AA01 AA03 BB12 BB13 CC18 EE01 EE11 FF08 GG02 HH02

JJ02 KK04 MM01