



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



FI000117577B

(10) FI 117577 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.11.2006

(51) Kv.lk. - Int.kl.

G01N 33/543 (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)
G01N 35/02 (2006.01)
B01L 3/02 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

953668

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

01.08.1995

(24) Alkupaivä - Löpdag

01.02.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

01.08.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FI94/00047

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

01.02.1993 FI 930440 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Thermo Electron Oy, Ratastie 2, 01620 Vantaa, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Tuunanen, Jukka, Koivikkotie 20 C, 00630 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Annankatu 42 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

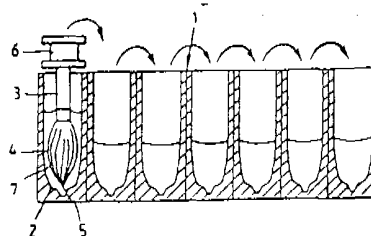
Kiinteäfaasinen määritysmenetelmä, johon kuuluu ainakin yksi pesuvaikhe
Fastfasbestämningsförfarande med åtminstone ett tvättsteg

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE 2824742 A, EP 42755 A, GB 2147698 A, US 4891321 A, US 4495151 A, US 4200613 A

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kiinteäfaasista määritysmenetelmää ja -laitteistoa sekä niissä käytettävää välikappaletta. Menetelmässä näytteen annetaan reagoida astiasta (2) irralliseen kiinteäfaasikappaleen (4) ulkopinnalle sidotun erotusreagenssin kanssa, minkä jälkeen kappale poistetaan astiasta ja viedään, tarvittaessa yhden tai useamman väli-vaiheastian kautta, mittausastiaan. Ainakin yhdessä astiassa on siinä suoritettavassa määritysvaiheessa tarvittavaa väliainetta kun faasikappale tuodaan tähän astiaan. Keksintö soveltuu erityisesti käytettäväksi automaattisissa immunomääritysjärjestelmissä.



117577

Uppfinningen avser ett förfarande och en apparatur för bestämning i solid fas samt ett mellanstycke att användas vid dessa. Vid förfarandet får provet reagera med en separationsreagens bunden från kärlet (2) på yttre ytan av en lös kropp (4) i solid fas, varefter kroppen avlägsnas ur kärlet och förs, vid behov via ett eller flera mellanstegskärl, till ett mätkärl. Åtminstone i ett kärl finns medium som behövs i det bestämningssteg som där skall utföras då faskroppen tillförs detta kärl. Uppfinningen är särskilt lämpad att användas i automatiska immunbestämningssystem.

Kiinteäfaasinen määritysmenetelmä, johon kuuluu ainakin yksi pesuvaihe

Tekniikan ala

- 5 Keksintö koskee kiinteäfaasista määritysmenetelmää ja -laitteistoa sekä niissä käytettävää välikappaletta. Keksintö soveltuu erityisesti käytettäväksi automaattisissa immunomääritysjärjestelmissä.

Tekniikan tausta

- 10 Kiinteäfaasinen immunomääritys suoritetaan yleensä yhdessä astiassa siten, että näytteessä mahdollisesti olevan määritettävän analyytin annetaan ensin reagoida kiinteään faasiin sidotun erotusreagenssin kanssa, minkä jälkeen suoritetaan samassa astiassa määrittämisen vaatimat muut vaiheet. Tässä on hankaluutena se, että joudutaan suorittamaan runsaasti nesteiden annosteluja ja poistoja. Kun määrittämiä on useita erilaisia, tarvitaan myös suuri erilaisten reagenssien varasto.

- 15 Julkaisussa EP-A-194789 esitetään myös järjestelmä, jossa määrittäminen suoritetaan käyttäen useita astioita. Kiinteän faasin muodostaa ohut liuska, jota siirretään astiasta toiseen. Astioissa on määritysmenetelmässä tarvittavat reagenssit.

Keksinnön kuvaus

Nyt on keksitty patenttivaatimuksen 1 mukainen määritysmenetelmä. Sen edullisia sovellutuksia esitetään muissa vaatimuksissa.

- 20 Erotusreagenssilla tarkoitetaan tässä yleisesti sellaista ainetta, joka reagoi määritettävän analyytin kanssa ja sitoo sen kiinteään faasiin. Immunomäärityksissä erotusreagenssi on yleensä antigeeni tai vasta-aine. Väliaine tarkoittaa tässä yleisesti jossain määritysvaiheessa käytettävää liuosta, kuten reaktio- tai pesuliuosta.

- 25 Menetelmässä käytetään kiinteänä faasina reaktioastiasta irrallisen kiinteän kappaletta ulkopintaa ja määritysvaiheet suoritetaan kahdessa tai useammassa astiassa. Kiinteäfaasikappaletta pidetään näytettä sisältävässä astiassa ja annetaan erotusreaktion tapahtua. Sen jälkeen suoritetaan mahdollisesti tarvittavat välivaiheet muissa astioissa ja lopuksi faasikappale siirretään mittausastiaan. Astioihin on etukäteen annosteltu määrityksessä tarvittavia väliaineita.

Faasikappale on poikkileikkaukseltaan reaktioastian muotoinen, tavallisesti pyöreä. Näin diffuusiomatkat liuoksesta kiinteään faasiin ovat mahdollisimman lyhyet. Lisäksi kappaletta voidaan käyttää tehokkaaseen reaktioseoksen sekoitukseen.

5 Faasikappaleen pinta on sellainen, että neste valuu sen pinnalta pois mahdollisimman täydellisesti. Paras on jonkinlainen soikea muoto, jossa on alhaalla lisäksi nipukka. Pinta-alan lisäämiseksi voi kappaleen pinnalla olla sopivia uurroksia tai nystyröitä. Reaktioastian pohjan muoto on edullista tehdä samanlaiseksi kuin faasikappaleen, jolloin väliainetta tarvitaan mahdollisimman vähän.

10 Parhaiten astiat on muodostettu yhdeksi yksiköksi. Periaatteessa voidaan kuitenkin osa vaiheista, erityisesti muodostuneen reaktiotuotteen määrän mittaus, suorittaa astiayksikön ulkopuolella, mikäli näin halutaan. Ulkopuolisen mittausastian käyttö voi tulla kysymykseen erityisesti silloin, kun kompleksi todetaan suoraan kiinteästä faasista esimerkiksi fluorometrisesti tai radiometrisesti.

15 Vastaavasti voidaan useampia vaiheita, esimerkiksi pesuja, suorittaa myös samassa astiassa. Väliainetta voidaan myös annostella johonkin astiaan tai poistaa siitä. Erilisten annostelujen käyttö voisi ehkä tulla kysymykseen niissä vaiheissa, joissa ei tarvita tarkkaa annostelua ja joissa esimerkiksi käytetään samaa väliainetta useissa eri määrityksissä. Tällaisia vaiheita voisivat olla nimenomaan pesut. Normaalitapauksissa on kuitenkin edullisinta käyttää astiayksiköjä, joissa on kaikki eri väliaineet
20 valmiina eri astioissa.

Määrityksen välivaiheissa suoritetaan ainakin pesuja. Lisäksi syntyneeseen reaktio-
kompleksiin liitetään välivaiheissa yleensä merkkiaine, joka mittausvaiheessa sitten
todetaan. Merkkiaine voi olla joko suoraan todettavissa tai sitten sellainen joka eri-
tyisesti substraatista vapauttaa todettavaa yhdistettä. Toteaminen tehdään yleensä
25 fluorometrisesti, luminometrisesti, absorptiometrisesti tai radiometrisesti.

Menetelmässä ei ole kontaminaatiovaaraa, koska näytettä ei imetä levyn astioista
laitteistoon. Menetelmä voidaan lisäksi toteuttaa yksinkertaisella ja erittäin toimin-
tavarmalla automaattilaitteistolla. Lisäksi faasikappale toimii reaktioastiassa tehok-
kaana sekoitusmäntänä.

30 Keksintö soveltuu esimerkiksi immunologisiin, DNA-hybridisaatio- tai hormoni-
määrityksiin.

Kiinteä kappale on parhaiten yhtä kappaletta. Se voidaan kuitenkin myös kasata
erilliseen runkoon useista osista, esimerkiksi renkaista.

Aineensiirron ja siten myös tarvittavan reaktioajan nopeuttamiseksi on edullista sekoittaa väliainetta reaktion aikana. Tämä tehdään faasikappaletta liikuttelemalla. Erityisen edullista on liikutella poistinta pystysuunnassa, jolloin väliaine joutuu virtaamaan poistimen astian välisestä raosta sekoittuen näin hyvin tehokkaasti. Sekoitumisen tehostamiseksi konstruoidaan kappale niin leveäksi, että astian ja poistimen väliin muodostuu sopivan kapea rako. Myös kappaleen ja astian muotoilulla voidaan sekoitusta edistää.

10 Astiayksikkö muodostaa yhteen määrittämiseen käytettävän levyn. Faasikappale voi olla pakattuna johonkin levyn astiaan. Eri vaiheissa käytettävät astiat voivat olla myös erikokoisia.

15 Astiat on parhaiten suljettu kaivolla, joka puhkaistaan menettelmää suoritettaessa. Kalvo voidaan puhkaista faasikappaleen avulla, mutta suositeltavaa on käyttää erillistä puhkaisukärkeä. Kärjessä voi olla leikkaavia teriä, jotka muodostavat hallitusti repeävät liuskat. Puhkaisukärki voi olla kiinnitetty laitteistossa samaan toimielimeen kuin faasikappale. Astian yläreunassa on parhaiten laajennus, jota vasten puhkaistun kalvon liuskat voivat asettua. Suljetuissa astioissa voi olla säilyvyyden parantamiseksi inertti kaasufaasi. Levyn pinnassa on astioiden välissä parhaiten pieni rako. Se paljastaa mahdolliset kalvon alaiset astiasta toiseen johtavat vuodot.

20 Laitteistossa voi olla myös varmistusjärjestelmä, joka ennen vaiheen aloittamista tarkistaa, että astiassa on väliainetta. Faasikappale voi kätevästi toimia tällaisen, sähköjohtokyvyn mittaukseen perustuvan järjestelmän anturina.

25 Erityisesti siihen reaktioastiaan, johon näyte tuodaan, voidaan haluttaessa kiinnittää astian seinään tai erilliseen mutta astiaan jäävään kiinteään faasiin sopivaa ainetta, joka sitoo näytteestä tai muodostuneesta kompleksista määrittämisen myöhempiä vaiheita mahdollisesti häiritseviä aineita.

30 Levyn astiat ovat parhaiten yhdessä suorassa rivissä, jolloin faasikappaletta tarvitsee siirtää levyn suhteen vaakatasossa vain suoraa rataa pitkin. Eri vaiheiden astiat voivat sijaita toistensa suhteen missä järjestyksessä tahansa. Astiat ovat parhaiten pysyvästi kiinni toisissaan. Levy voidaan valmistaa jostain sopivasta materiaalista, parhaiten muovista.

Levyssä on edullista olla haittoja ja laitteistossa niiden vastinkappaleet siten, ettei levyä voi vahingossa sijoittaa väärään asentoon.

Seuraavassa selostetaan esimerkkinä vielä keksinnön eräitä sovellutuksia. Selostuksen piirustuksissa

- kuvio 1 esittää menetelmän toteutusta kiinteäfaasikappaletta käyttäen,
 kuvio 2 esittää vaihtoehtoista kiinteäfaasikappaletta,
 5 kuvio 3 esittää erästä menetelmän toteuttamisessa käyttökelpoista laitteistoa, ja
 kuvio 4 esittää erästä toista, kapasiteetiltaan suurempaa laitteistoa.

Kuvion 1 mukaisesti suoritetaan immunomääritys käyttäen levyä 1, joka muodostuu seitsemästä suoraan jonoon sijoitetusta kaivosta 2, sekä vartta 3, jossa on kiinteäfaasikappale 4 ja sen pinnalle kiinnitettynä määritettävän analyytin (esim. antigeenin) kanssa reagoivaa erotusreagenssia (vast. vasta-ainetta).

Kappale 4 on muodoltaan soikiomainen ja sen alapäässä on piikki 5. Astian 2 pohja on muotoiltu vastaavasti. Varren 3 yläpäässä on robotille edullinen kahva 6, josta varteen voidaan tarttua tarkka vaaka- ja pystypositio halliten. Kappaleen pinnalla on 15 pinta-alan lisäämiseksi sopivia kohoumia ja syvennyksiä 7. Ne ovat tässä piikkiä kohti vieviä uria.

Tutkittava näyte on tuotu ensin levyn 1 ensimmäiseen kaivoon 2, jossa on tarvittaessa sopivaa laimenninta, minkä jälkeen siihen on upotettu faasikappale 4. Nyt näytteessä mahdollisesti olevan analyytin annetaan reagoida erotusreagenssinsa kanssa 20 immunokompleksiksi. Tämän inkuboinnin jälkeen faasikappale siirretään toiseen kaivoon, jossa on ensimmäistä pesuliuosta, kolmanteen kaivoon, jossa on toista pesuliuosta, sekä neljänteen kaivoon, jossa on immunokompleksiin tarttuvaa entsyymikonjugaattia. Merkkiaineinkuboinnin jälkeen faasikappale viedään jälleen kahden pesukaivon kautta mitattavaksi viimeiseen kaivoon, jossa on entsyymin substraattia, 25 josta entsyymi irrottaa fluorometrisesti todettavissa olevaa yhdistettä. Substraattireaktion jälkeen faasikappale siirretään syrjään ja suoritetaan fluorometrinen mittaus, siten että sekä eksitaatio- että emissiosäteily johdetaan kaivon suun kautta.

Inkubointien ja pesujen aikana faasikappaletta liikutellaan edestakaisin astiassa, jolloin väliaine sekoittuu tehokkaasti.

30 Levy 1 voidaan valmistaa jostain halvasta muovimateriaalista, koska valoa ei tarvitse johtaa kaivon seinän läpi. Tämän vuoksi voidaan myös käyttää mahdollisimman yksinkertaista valmistustekniikkaa. Taustasäteilyn vähentämiseksi materiaali on parhaiten valoa läpäisemätöntä.

Luminometriset määritykset voidaan toteuttaa vastaavalla tavalla.

Jos reaktiotulos mitataan absorptiometrisesti, mittausastian on oltava läpinäkyvä tai säteily on saatava erikoisjärjestelyin (esim. heijastava pohja) mittausastiasta detektorille.

Määrittäksessä ei tarvitse lainkaan suorittaa nesteensiirtoja, jolloin voidaan konstruoida turvallinen, yksinkertainen ja varmatoiminen järjestelmä.

Kuvion 2 mukaisessa laitteessa on ohut varsi 3.1 ja kiinteäfaasikappale 4.1, jonka ulkopinta muodostuu kahdesta sisäänpäin kaarevasta perusmuodoltaan kartiomaisesta pinnasta 8 ja 9. Varren halkaisija voi olla esimerkiksi noin kymmenesosa faasikappaleen halkaisijasta. Erotusreagenssipäällystys pyritään suorittamaan siten, että myös varsi päällystetään koko siitä pituudelta, jolta se tulee kosketukseen reaktio-

liuoksen kanssa. Näin estetään päällystämättömällä osalla tapahtuvat epäspesifiset reaktiot. Koska varren pinta-ala on kuitenkin pieni suhteessa faasikappaleen pinta-alaan, eivät prosessin aikaiset annostelutarkkuudet vaikuta voimakkaasti päällysteen käsittelyalaan.

Kappaleen 4.1 kaarevat pinnat 8 ja 9 lisäävät pinta-alaa. Terävä kärki 10 ja pintojen terävä yhtymäkohta 11 helpottavat nesteen irtoamista kappaleesta. Astian 12 pohjan 13 muoto vastaa reunoiltaan kappaleen muotoa, mutta keskellä on kuitenkin tasainen alue.

Moniajoja varten voidaan tehdä moniosaisia kappaleita, joiden eri osat on päällystetty eri reagenssilla. Esimerkiksi kuvion 1 mukainen kappale voisi muodostua kahdesta pystysuuntaisesta pisaran puolikkaasta. Kuvion 2 mukainen kappale taas voisi muodostua kahdesta kartiomaisesta osasta.

Kuvio 3 esittää laitteistoa, jossa voidaan kerrallaan suorittaa kymmenen määrittystä. Määrittyslevyt 1 on sijoitettu kasettiin 14. Kunkin levyn viimeisen kaivon puoleisessa päässä on koodi 15, joka kertoo laitteistolle mistä määrittäyksestä on kysymys. Lisäksi koodilla voidaan ilmoittaa muitakin tietoja, erityisesti vanhenemisaika.

Kasetti 14 työnnetään laitteistoon levyjen pituussuunnassa koodipää edellä aukosta 16, minkä jälkeen kasettia liikutellaan automaattisesti. Laitteistossa on levyjen poikisuunnassa liikuteltava detektoripää 17, jossa on tunnistinlaite 18 koodin lukemiseksi sekä mittauslaite 19 reaktiotuloksen toteamiseksi. Faasikappaleet ja mahdolliset kaivojen suljinkalvojen lävistimet on sijoitettu orteen 20. Laitteistossa on myös termостоitu lämmitin levyjen lämpötilan pitämiseksi haluttuna.

Orteen 20 kiinnitetään kullekin näytelevylle faasikappale. Näytteet annostellaan kasetissa 14 olevien levyjen 1 ensimmäiseen kaivoon, ja kasetti työnnetään sisään. Se siirtyy ääriasentoonsa, jossa tunnistinlaite 18 lukee koodin 15, jolloin ohjausyksikkö saa määrittämisen suorittamiseen tarvittavat tiedot. Faasikappaleet lasketaan ensimmäisiin kalvoihin. Inkuboinnin jälkeen faasikappaleet nostetaan ylös, levyä siirretään askel eteenpäin ja suoritetaan toinen vaihe. Näin edetään kaivosta toiseen ja lopuksi suoritetaan viimeisessä kaivossa mittaus. Kunkin levyn määrittystulos esitetään näytössä 21.

Määrittäykset voivat olla kaikki erilaisia, kunhan ne vain voidaan suorittaa levyssä käytettävissä olevassa kaivomäärässä. Kaikissa määrittäyksissä ei ehkä tarvita kaikkia kaivoja, jolloin niissä ei ole väliainetta.

Voidaan luonnollisesti käyttää myös laitteistoa, jossa sekä detektoripää että faasikappaleet on kiinnitetty samaan orteen.

Kuvio 4 esittää moduulirakenteista laitteistoa, jossa voidaan käsitellä samanaikaisesti kuutta kasettia.

Tässä käytettävissä levyissä 1 on koodi 15 ensimmäisen kaivon puoleisessa päässä. Kasetit 14 esilämmitetään inkubaattorissa 22 ja työnnetään laitteistoon koodipää edellä syöttöaukosta 16. Kunkin kasetin tarvitsemat faasikappaleet sijoitetaan vastaavien levyjen kohdalle orsiin 20.

Laitteistossa on yksi yhteinen poikittain liikuteltava detektoripää 17, jossa on tunnistuslaite 18 ja mittauslaite 19. Tunnistuslaite lukee kunkin levyn koodin 15, minkä jälkeen kasetti siirtyy sisäänpäin ääriasentoonsa, jossa ensimmäiseen kaivoon annostellaan näyte sekä mahdollisesti myös laimenninta. Annostelulaitteen liikerataa on merkitty katkoviivalla 23. Sen jälkeen kasettia siirretään ulospäin niin, että ensimmäinen kaivo tulee faasikappaleorren 20 alle, ja suoritetaan ensimmäinen vaihe. Kasettia siirretään sitten vaiheittain sisäänpäin, kunnes viimeinen kaivo tulee mittauslaitteen kohdalle.

Kuvioon 4 on merkitty kaaviomaisesti vielä laitteiston energianvälitysyksikkö 24, ohjausyksikkö 25 sekä näyteannostelijan pumppu 25, ilmaus- ja laimenninyksikkö 26 ja kärjen pesukaivo 27.

Patenttivaatimukset

1. Kiinteäfaasinen määrittymenelmä, jossa määritettävää analyyttiä mahdollisesti sisältävän näytteen annetaan reaktioastiassa väliaineessa reagoida astiasta irrallisen kiinteän faasikappaleen pinnalle sidotun analyytin erotusreagenssin kanssa
- 5 analyytti-reagenssikompleksiksi, suoritetaan yksi tai useampia välivaiheita, joihin kuuluu ainakin yksi pesuvaihe, minkä jälkeen todetaan mahdollisesti muodostunut kompleksi, **tunnettu** siitä, että
- näytteen annetaan reagoida poikkileikkaukseltaan reaktioastian muotoisen kiinteän faasikappaleen ulkopinnalle kiinteään faasiin sidotun erotusreagenssin kanssa, jolla
 - 10 faasikappaleella nesteen valumisen edistämiseksi on kaikkialta olennaisesti alaspäin viettävä pinta ja terävä kärki,
 - reaktion jälkeen faasikappale poistetaan astiasta,
 - viedään faasikappale yhden tai useamman välivaiheastian kautta suorittaen näissä väliaineessa välivaiheet mittausastiaan ja
 - 15 - mittausastiassa todetaan mahdollisesti muodostunut kompleksi, ja
 - että ainakin jonkin määrittymävaiheen aikana väliainetta sekoitetaan astiassa faasikappaleen avulla,
- jolloin ainakin yhdessä astiassa on siinä suoritettavassa määrittymävaiheessa tarvittava väliainetta, kun faasikappale tuodaan tähän astiaan.
- 20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että väliainetta sekoitetaan liikuttamalla faasikappaleta pystysuunnassa.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että yhdessä tai useammassa määrittymävaiheessa, parhaiten ensimmäisessä vaiheessa, josta faasikappale siirretään seuraavaan vaiheeseen, näytteen tai mahdollisesti muodostuneen
- 25 kompleksin annetaan reagoida astian seinämään tai väliaineeseen lisättyyn, astiaan jäävään kiinteään faasiin sidotun aineen kanssa, joka sitoo määrittymisen seuraavia vaiheita häiritseviä aineita.
4. Laitteisto analyytin määrittämiseksi sitä mahdollisesti sisältävästä näytteestä
- 30 sidotun analyytin erotusreagenssin kanssa analyytti-erotusreagenssikompleksiksi ja

välivaiheiden jälkeen, joihin kuuluu ainakin yksi pesuvaihe, toteamalla mahdollisesti muodostunut kompleksi, **tunnettu** siitä, että laitteistoon kuuluu

- laitteistoon asetettava reaktioastia (2) sekä reaktioastiaa varten poikkileikkaukseltaan reaktioastian muotoinen kiinteäfaasikappale (4), jonka ulkopinnalle kiinteään faasiin erotusreagenssi on sidottu ja jolla faasikappaleella nesteen valumisen edistämiseksi on kaikkialta olennaisesti alaspäin viettävä pinta ja terävä kärki,
 - mittausastia ja mittauslaite mahdollisesti muodostuneen kompleksin toteamiseksi,
 - väliaineessa suoritettavia välivaiheita varten yksi tai useampi astia, sekä
 - toimilaite faasikappaleen poistamiseksi astiasta sekä siirtämiseksi toiseen astiaan,
- 10 jolloin ainakin yhdessä astiassa on siinä suoritettavassa määritysvaiheessa käytettävää väliainetta

ja jolloin faasikappale (4) toimii myös sekoittimena.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että faasikappaleessa on uurroksia (7) tai kohoumia kiinteän faasin pinta-alan lisäämiseksi.

15 6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että faasikappaleen alimmassa kohdassa on terävä nystyrä (5/10).

7. Patenttivaatimusten 5 ja 6 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että faasikappaleessa on kappaleen alimpaan kohtaan vieviä uria tai harjanteita (7).

20 8. Jonkin patenttivaatimuksen 4-7 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että reaktioastia ja ainakin yksi muu määrittämissä tarvittava astia, parhaiten kaikki määrittämissä tarvittavat astiat, on liitetty yhdeksi astiayksiköksi (1).

9. Jonkin patenttivaatimuksen 4-8 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että siihen kuuluu lisäksi

- väliaineessa suoritettavia välivaiheita varten yksi tai useampi astia,

25 jolloin ainakin yhdessä astiassa on siinä suoritettavassa määritysvaiheessa tarvittavaa väliainetta.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että astioissa on kaikki mittauksessa tarvittavat väliaineet.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että ainakin yksi astia, ja parhaiten kaikki astiat, on suljettu puhkaistavalla kalvolla.
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että ainakin jossain suljetussa astiassa on inertti kaasufaasi.
- 5 13. Jonkin patenttivaatimuksen 4-12 mukainen laitteisto, **tunnettu** siitä, että faasi-kappaleessa on ohuempi varsi.

Patentkrav

- 10 1. Bestämningsförfarande i fast fas, varvid ett prov eventuellt innehållande en analyt att bestämmas får reagera i ett medium inneslutet i ett reaktionskärlet med analytens separeringsreagens bunden på ytan av ett fastfasstycke separat från kärlet till ett analyt-reagenskomplex, ett eller flera mellansteg utförs, vilka innefattar åtminstone ett tvättsteg, varefter det eventuellt bildade komplexet detekteras, **kännetecknat** av att
- 15 - provet får reagera med en separeringsreagens bunden till den fasta fasen och den yttre ytan av det fasta fasstycket med en genomskärningsform motsvarande reaktionskärlet, varvid fasstycket för främjande av vätskans avrinning har en överallt väsentligen nedåt sluttande yta och en vass spets,
- 20 - efter reaktionen avlägsnas fasstycket ur kärlet,
- fasstycket förs via ett eller flera mellanstegskärlet och i dess medier utförs mellansteg till mätningskärlet och
- 25 - i mätkärlet detekteras ett eventuellt bildat komplex, och att
- åtminstone under något bestämningssteg omrörs mediet i kärlet, med tillhjälp av fasstycket,
- 30 varvid åtminstone ett kärlet innehåller det medium som behövs i bestämningssteget som där utförs då fasstycket tillförs detta kärlet.
- 35 2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att mediet omrörs genom att flytta fasstycket vertikalt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av att i ett eller flera bestämningsssteg, företrädesvis i det första steget, från vilket fasstycket flyttas till följande steg, får provet eller det eventuellt bildade komplexet reagera med ett ämne tillfört kärlets vägg eller mediet och bundet vid den fasta fasen som kvarstår i kärlet, varvid ämnet binder ämnen som stör bestämningens följande steg.

4. Anläggning för att bestämma en analyt i ett prov som eventuellt innehåller det genom att låta provet i ett i kärlet ingående medium reagera med analytens separeringsreagent bunden vid fast fas separat från kärlet till ett analytsepareringskomplex och genom att efter mellansteg i vilka ingår åtminstone tvättsteg detektera ett eventuellt bildat komplex, **kännetecknad** av att anläggningen innefattar

- ett reaktionskär (2) att ställas i anläggningen samt för reaktionskärlet ett fastfasstycke (4) med en genomskärning motsvarande reaktionskärlet och på vars yttre yta separeringsreagensen är bunden i fast fas och varvid fasstycket för att befrämja vätskeavrinning har en överallt nedåtluttande yta och en vass spets,

- ett mätkär och en mätanordning för att detektera ett eventuellt bildat komplex,

- ett eller flera kär för mellansteg som skall utföras i mediet, samt

- en drivanordning för att avlägsna fasstycket ur kärnen och överföra det i ett annat kär,

varvid åtminstone ett kär innehåller ett medium att användas i bestämningsssteget som där skall utföras

och varvid fasstycket (4) fungerar också som omrörare.

5. Anläggning enligt patentkrav 4, **kännetecknad** av att fasstycket har spår (7) eller åsar för att öka ytan i den fasta fasen.

6. Anläggning enligt patentkrav 4 eller 5, **kännetecknad** av att fasstycket har vid sin nedre ände en vass spets (5/10).

7. Anläggning enligt patentkrav 5 eller 6, **kännetecknad** av att fasstycket har spår eller åsar (7) som sträcker sig till styckets lägsta punkt.

8. Anläggning enligt något av patentkraven 4-7, **kännetecknad** av att reaktionskärlet och åtminstone ett annat kärl som behövs vid bestämningen, företrädesvis samtliga kärl som behövs vid bestämningen, sammanfogas till en kärlehet (1).
- 5
9. Anläggning enligt något av patentkraven 4-8, **kännetecknad** av att den ytterligare innefattar
- för mellansteg att utföras i mediet ett eller flera kärl,
- 10
- varvid åtminstone ett kärl innehåller ett medium att användas i bestämningssteget som utförs i det.
10. Anläggning enligt patentkrav 9, **kännetecknad** av att kärleheten innehåller samtliga medier som behövs vid mätningen.
- 15
11. Anläggning enligt patentkrav 9 eller 10, **kännetecknad** av att åtminstone ett kärl, företrädesvis samtliga kärl är förslutna med en genomtränglig film.
- 20
12. Anläggning enligt patentkrav 11, **kännetecknad** av att åtminstone ett slutet kärl innehåller en inert gasfas.
13. Anläggning enligt något av patentkraven 4-12, **kännetecknad** av att fasstycket har en tunnare stav.

Fig. 1

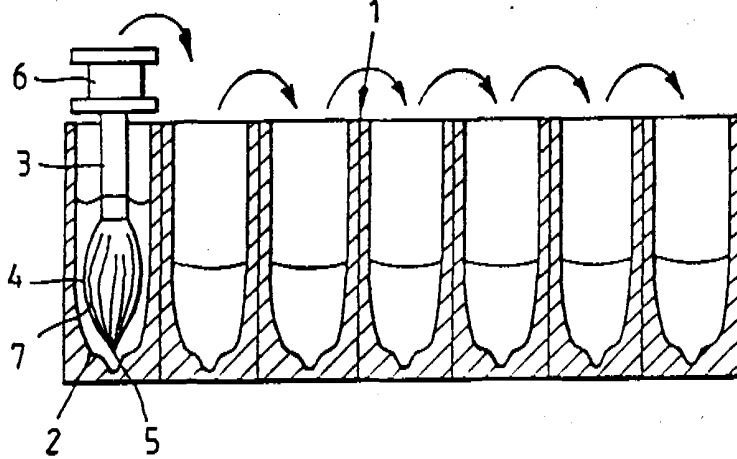


Fig. 2

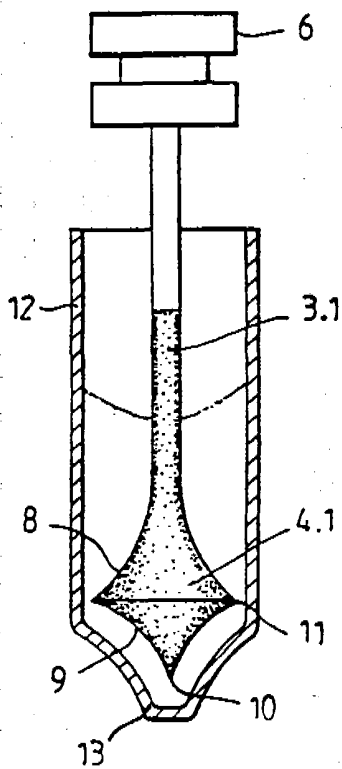
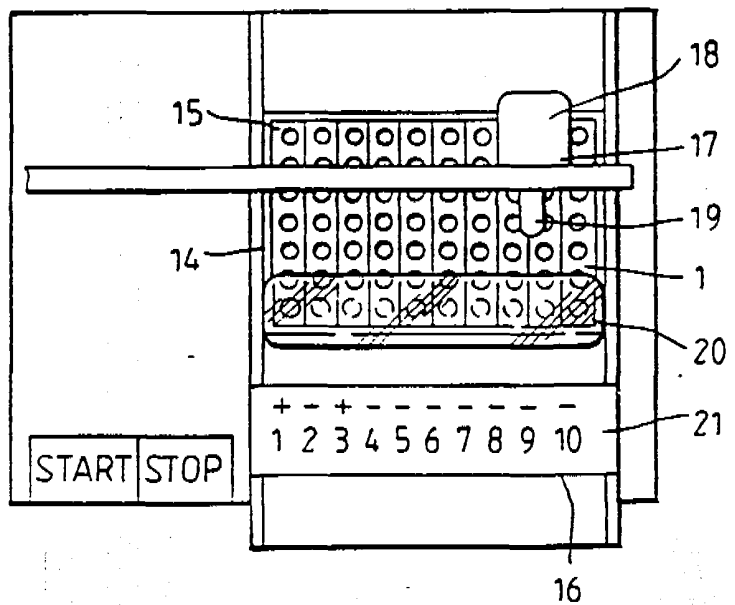


Fig. 3



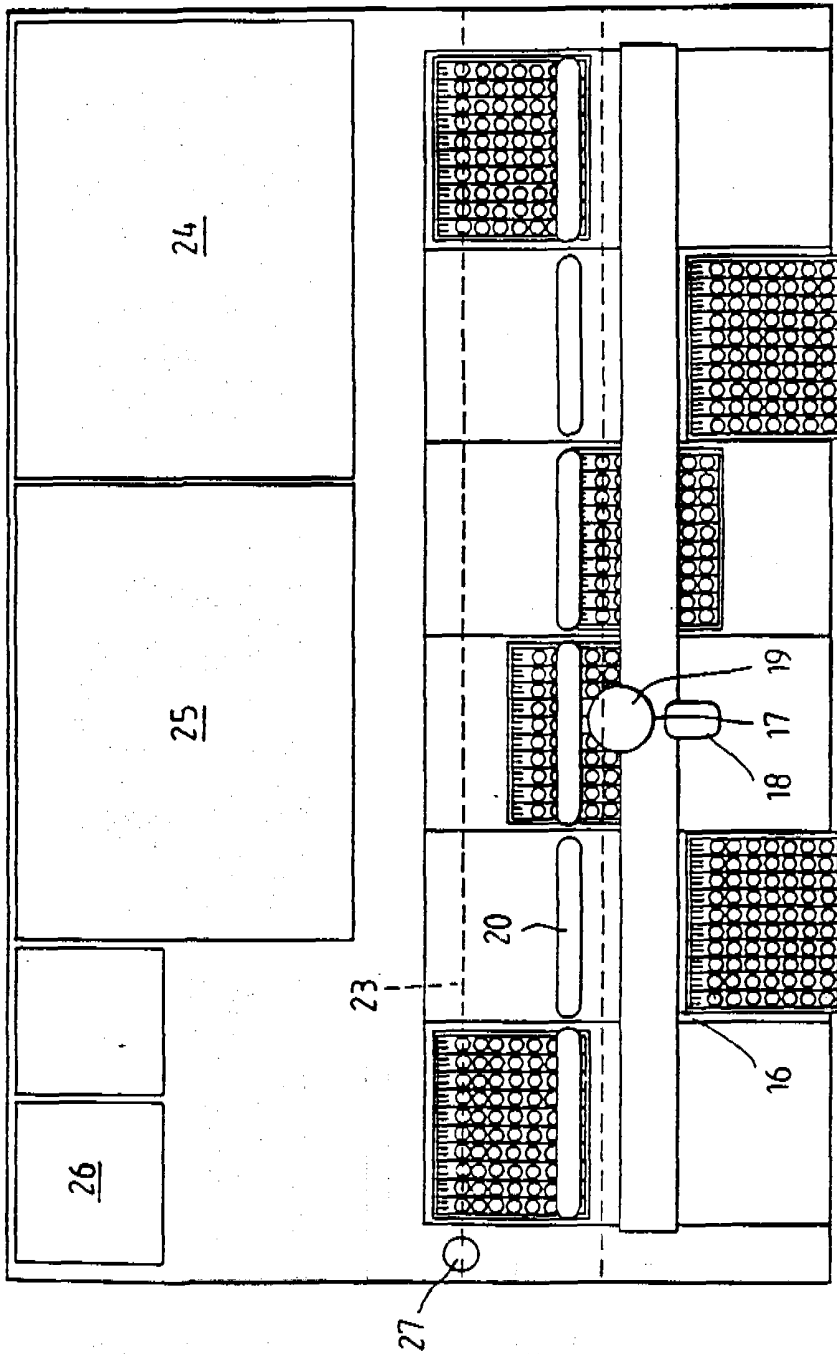


Fig. 4

