



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101796420 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 200880102224. 6

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(22) 申请日 2008. 10. 03

代理人 马淑香

(30) 优先权数据

- 2007-260450 2007. 10. 04 JP
- 2007-260451 2007. 10. 04 JP
- 2007-270764 2007. 10. 18 JP
- 2007-278249 2007. 10. 26 JP
- 2007-294983 2007. 11. 14 JP
- 2008-022195 2008. 02. 01 JP

(51) Int. Cl.

- G01N 35/08 (2006. 01)
- G01N 37/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日
2010. 02. 02

(56) 对比文件

- JP 2007-78676 A1, 2007. 03. 29, 说明书第 [0163] 至 [0199] 段、附图 19-22.
- JP 2007-78676 A1, 2007. 03. 29, 说明书第 [0163] 至 [0199] 段、附图 19-22.
- CN 1613542 A, 2005. 05. 11, 说明书第 5 页最后 1 段至第 7 页第 3 段、附图 1-7.
- JP 2007-010435 A, 2007. 01. 18, 全文.

(86) PCT申请的申请数据
PCT/JP2008/002779 2008. 10. 03

(87) PCT申请的公布数据
W02009/044552 JA 2009. 04. 09

审查员 陈辰

(73) 专利权人 松下电器产业株式会社
地址 日本大阪府

(72) 发明人 佐伯博司 田中正教 三木崇
冈野美保 藤井善之 田中宏桥
铃木拓也

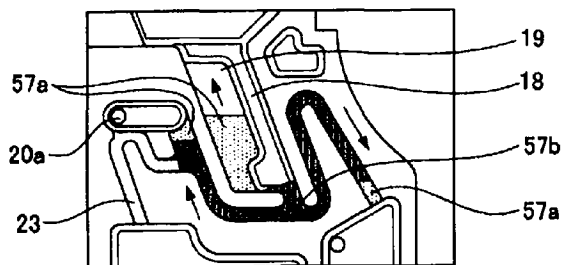
权利要求书1页 说明书39页 附图49页

(54) 发明名称

分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置
及分析方法

(57) 摘要

一种分析用仪器,其包括:分离腔(18),该分离腔(18)利用离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分;高比重成分定量腔(23),该高比重成分定量腔(23)保持分离好的固体成分中被输送至该高比重成分定量腔(23)的那部分;试样溶液溢流腔(22),该试样溶液溢流腔(22)设于高比重成分定量腔(23)与分离腔(18)之间,与输送分离腔(18)的试样液的连结流路(21)连结;毛细管腔(19),该毛细管腔(19)形成于分离腔(18)的内部,用于将分离腔(18)内的分离好的溶液成分(血浆)暂时保持,将残留在分离腔(18)中的血浆成分(57a)用毛细管腔(19)捕集。



CN 101796420 B

1. 一种分析用仪器,其具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于读取所述测定点中的反应物,其特征在于,包括:

分离腔,该分离腔采用所述离心力将所述试样液分离成溶液成分和固体成分;

第一保持部,该第一保持部保持所述分离腔中分离好的所述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分;

溢流流路,该溢流流路设于所述第一保持部与分离腔之间,并与输送所述分离腔的试样液的连结流路连结;以及

毛细管腔,该毛细管腔形成于所述分离腔内部,用于将所述分离腔内的分离好的溶液成分暂时保持,并抑制分离好的所述溶液成分被移送至所述第一保持部,

所述溢流流路的厚度方向的截面尺寸比所述连结流路的厚度方向的截面尺寸小。

2. 一种分析装置,其安设有权利要求 1 所述的分析用仪器,其特征在于,包括:

旋转驱动元件,该旋转驱动元件使所述分析用仪器绕轴心旋转;以及

分析元件,该分析元件接入由所述旋转驱动元件输送来的所述分析用仪器内的反应物后进行分析,

所述分析装置构成为能利用所述旋转驱动元件的旋转与停止将试样液分离成溶液成分和固体成分后采集固体成分的一部分。

3. 一种分析方法,其特征在于,具有:

将权利要求 1 所述的分析用仪器安设于具有轴心的转子,使所述转子旋转,将滴注于所述分析用仪器的试样液输送到分离腔进行离心分离后,使所述转子停止,将离心分离好的试样液的溶液成分在形成于所述分离腔内部的毛细管腔中保持,并且将从所述分离腔向连结通路流动的所述试样液的溶液成分和固体成分中的溶液成分通过与连结通路连通的溢流流路去除,将固体成分输送到第一保持部的步骤;

使所述转子旋转,混合所述第一保持部内的固体成分和稀释溶液的步骤;以及

使所述转子旋转,在读取位置上夹设有所述测定点的时间内接入所述测定点的反应物的步骤。

分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置及分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种在从生物等采集的液体的分析中使用的分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置及分析方法,尤其涉及一种在分析用仪器内分离后的液体的固体成分的采集方法,具体而言,涉及一种采集血液中的血球成分的技术。

背景技术

[0002] 作为现有的分析从生物等采集的液体的方法,已知使用形成液体流路的分析用仪器来进行分析的方法。分析用仪器能使用旋转装置来进行流体的控制,能利用离心力进行溶液的计量、固体成分的分离、分离后流体的输送分配以及溶液与试剂的混合等,因此能进行各种生物化学上的分析。

[0003] 如图 51A 所示,利用离心力输送溶液的专利文献 1(日本专利特开 2007-78676 号)所记载的分析用仪器 501 在通过分析用仪器 501 的旋转将保持于分离腔 70 的血液离心分离后,从分离腔 70 的下侧经由连结流路 71 和溢流流路 72 与计量流路 73 连结,毛细管输送血球成分。在通过离心分离使残留在连结流路 71 内的血浆成分捕集(trap)到溢流流路 72 后,能仅将血球成分输送到计量流路 73,从而采集规定量的血球成分。捕集到溢流流路 72 的血浆成分被回收到溢流腔 74。

[0004] 此外,在专利文献 1 中构成为如图 55 所示从注入口 68 用吸移管等插入器具将试样液注入收容腔 69,通过分析用仪器 501 的旋转将试样液输送至分离腔 70 进行离心分离后,经由连结流路 71 将溶液成分采集到连结流路 73 中,通过分析用仪器 501 的下一次旋转将连结流路 73 内的溶液成分朝测定点 76 输送,并且利用连结流路 77 的虹吸效果将分离腔 70 内的废弃试样液向溢流腔 78 排出。

[0005] 一直以来,利用一台装置使血液等生物试样与分析试剂反应且能定量生物试样中的各种成分的大型自动分析装置正在被实际应用,并成为医疗领域中不可或缺的存在。然而,并非所有的医院都能引进上述装置,特别是在诊疗所等小规模医疗机构中,不少医院因使用成本等各种原因而采用将试样分析进行外部委托的形式。当采用将分析进行外部委托的形式时,到得到分析结果需要花费时间,其结果是,存在患者为接受基于检查结果的适当的治疗而不得不再次来医院等不便和在急病等紧急情况下不容易迅速应对等问题。

[0006] 在这样的背景下,市场上希望出现实现低成本、试样液的少量化、装置的小型化、短时间测定、多项目同时测定等的更高精度且运用的自由度高的分析装置。

[0007] 为实现运用的自由度高的分析装置,一个理想形态为例如满足从通过指尖采血等采集的少量标本中能短时间且高精度地测定多种成分的浓度的条件。但是,通过指尖采血等无需压力便可采集到的标本量最多也就十几微升左右,将如此少量的标本直接进行分析时,从技术上很难满足上述条件,特别是高精度地进行多种成分的分析。

[0008] 作为对上述技术问题的一个解决方法,有通过使分析系统灵敏度提高,并用稀释液稀释少量标本,使其容量增加后分析特定成分的方法。此外,上述方法不仅能被用作微量标本的解决方法,即使是在任意物质的浓度较高的情况下或因分析装置的方便等原因,也

经常利用稀释液

[0009] 近年来,作为检查各种疾病的发展程度(日文:進行度合い)所需的项目之一,可列举血液中的糖化血红蛋白的浓度。作为血红蛋白衍生物之一的糖化血红蛋白因为可以排除进食对血糖值变化产生的影响来判定平时的血糖水平,因此是为了早期发现生活习惯病而经常测定的项目。糖化血红蛋白被称为血红蛋白A1c,是红细胞中所含的血红蛋白与葡萄糖结合而成的物质,以糖化血红蛋白相对于血红蛋白的存在比例(%)数值化。作为糖化血红蛋白的常规测定方法,可列举 HPLC(高效液相色谱)法、免疫法、硼酸亲和层析法等。此外在其中,免疫法为了测定血红蛋白 A1c 的存在比例,需要分别测定血红蛋白和血红蛋白 A1c。

[0010] 血红蛋白的测定一般采用利用血红蛋白特有的光吸收特性而以 415nm 附近的波长或 540nm 附近的波长进行测定的方法。作为以 540nm 附近的波长进行测定的方法,众所周知的有氰化正铁血红蛋白法和 SLS 血红蛋白法。

[0011] 此外,为了用免疫法测定糖化血红蛋白(血红蛋白 A1c),需要以下的处理:首先通过使血液试样溶血而从红细胞中取出血红蛋白,接着为判别血红蛋白是非糖化血红蛋白还是糖化血红蛋白(血红蛋白 A1c),通过改变血红蛋白的立体结构而使血红蛋白的被糖化了的部分从其立体结构中暴露至外部。

[0012] 上述处理称为血红蛋白的变性,但还可以通过使其与特异性地识别被糖化了的部分的抗体反应,从而以免疫学的方式测定糖化血红蛋白量(血红蛋白 A1c)。

[0013] 另外,作为光学分析生物流体的方法,已知作为糖化血红蛋白的分析用仪器的通过非离心性以及非毛细管性的操作来实施逐次反应试验用的反应盒。

[0014] 图 52A 是表示专利文献 2(日本专利特开平 3-46566 号)所记载的在生物流体的分析中使用的血红蛋白比浊的反应盒的图,由在上表面和下表面上具有透射面的容器主体 400、供试样进入的毛细管夹具(holder)401 以及供稀释液流入的稀释液容器 402 构成。容器主体 400 中安设有氧化剂 403、抗体粒子 404、凝集剂 405。

[0015] 其分析工序如下所述:将采集试样的毛细管夹具 401 如图 52B 所示插入容器主体 400,从稀释液容器 402 向容器主体 400 供给稀释液 406。通过如图 52B 到图 52C 所示将容器主体 400 倾转,试样与氧化剂 403 和稀释液 406 在反应路 407 内混合,然后将混合液输送到抗体粒子 404、凝集剂 405,反应工序后,使容器主体 400 处于图 52C 的姿势,从窗 408 光接入液体混合物 409,进行液体混合物 409 的浑浊度等各种生物化学分析。

[0016] 此外,作为以光学方式分析生物流体的方法,已知在其他现有技术文献中采用形成有液体流路的分析用仪器来进行分析,例如专利文献 3(日本专利特表平 5-508709 号)。

[0017] 图 53 是表示专利文献 3 所记载的在生物流体的分析中使用的分析用仪器的图,由于形成有流体流路的分析用仪器 246 能使用旋转装置在利用离心力的同时进行流体的控制,且能进行采样溶液的计量、流体成分的离心分离、分离后的流体成分的输送分配等,因而能进行各种生物化学分析。

[0018] 更具体而言,旋转装置 200 具有:试样收容容器 248,该试样收容容器 248 具有试样入口端口 250;以及稀释剂腔 252,该稀释剂腔 252 含有稀释液,利用由分析用仪器 246 的旋转 218 产生的离心力将试样液和稀释剂两者输送到混合腔 205 中,通过分析用仪器 246 的旋转和减速来混合,经过一定时间后,经浓缩的试样液中的细胞成分被收容于在收容混

合腔 254 的半径方向外周形成的细胞保持范围 206、即分离腔。此后,包含上述细胞成分的液体经由流动控制通路 262 被输送到分馏腔 260,在此通过分析用仪器 246 的进一步旋转和减速,包含细胞成分的液体的细胞成分被进一步浓缩,并保持于在分馏腔 260 的半径方向的外侧形成的细胞保持范围 211。另一方面,没有细胞的液体向分配通路 264 内以及分析腔 268 的光学比色池 (cuvette) 内输送,在此进行特定的分析。而且,当试样液为血液、细胞成分为血球成分时,利用混合腔 254 和分馏腔 260 能有效地将分离并去除了血球成分的血浆成分提取分配。

[0019] 如上所述,作为用于测定在液态试验试样中存在的分析对象物的量的分析方法,已知有包含与分析试剂的分析反应并采用分光测定法进行分析的方法,使用上述分析方法的分析反应容器或装置等专用器具对实施需要使用比色池或需要进行如液态试验试样与分析试剂的混合以及加温放置等多步烦杂的操作阶段的免疫测定法特别有用,此外,不需要将这些专用器具运送至检查场所,能当场进行迅速测定。

[0020] 在专利文献 4(日本专利特开 2004-150804 号公报)中如图 54 所示,构成为将注入分析用仪器的受液部 600 的试样液 S 经由上述分析用仪器的流路 601 利用离心力、毛细管现象输送至上述分析用仪器的测定点 601B,在测定点 601B 中,使安设于测定点 601B 的试剂部 602 与上述试样液 S 反应,并光接入测定点 601B 的混合液,读取上述混合液的显色反应。

[0021] 分析装置的上述光接入是指用装载于分析装置的光源对试剂溶于试样液 S 后发生显色反应的测定点 601B 内进行照射,由受光部检测其反射光或透射光,从而根据上述照射光量与检出光量间的比的对数、即吸光度 :ABS 为

[0022] $ABS = \log_{10}(I/O)$

[0023] 其中 :I 为照射光量 (入射光量)、O 为检出光量 (出射光量),

[0024] 和预先储存在装置内的吸光度与浓度间的关系数据、即校正曲线来换算出试样液中的特定成分的浓度。

[0025] 上述分析用仪器包括 :底座基板,该底座基板的上表面形成有形成流路 601 和测定点 601B 等的各种凹部 ;盖基板,该盖基板通过粘接层粘接于上述底座基板的上表面,测定点 601B 上的试剂 602 的承载是在将盖基板粘接于底座基板的上表面之前,在测定点 601B 上滴加必要量的液体状试剂,自然干燥或冷冻干燥之后,通过用粘接层粘接上述底座基板和上述盖基板来完成分析用仪器。

[0026] 发明的公开

[0027] 发明所要解决的技术问题

[0028] 但是,在上述现有结构中,如图 51B 所示的放大图,现状为当溢流流路 72 的开口面积为 w_3 、计量流路 73 的开口面积为 w_4 时,通过设定为 $w_3 > w_4$,藉此欲使血浆成分优先输送到开口面积较大的溢流流路 72 中而将血球成分输送到计量流路 73 中以采集规定量的血球成分,但计量流路 73 的方向上也会因壁面的表面张力的影响而流入少量血浆,无法完全抑制血浆的混入,而成为稀释倍率偏差的主要原因。

[0029] 本发明解决上述现有的技术问题,其目的在于提供一种能准确取出规定量的试样中的固体成分 (血球) 后向分析工序中输送的分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置及分析方法。

[0030] 此外,专利文献 1 中在测定点 76 及溢流腔 78 的内周位置形成有与大气连通的空气孔 81、82。在分析中,利用伴随分析用仪器 501 的上述旋转而产生的离心力朝测定点 76 及溢流腔 78 的外周位置压入试样液并保持,因而向外部泄漏的危险性较小,但在将分析结束后的分析用仪器 501 废弃的过程中,试样液从空气孔 81、82 泄漏,作业者与该试样液接触而引发感染事故的危险性高。

[0031] 本发明的目的在于提供一种能降低保持于分析用仪器内的试样液的处理中的泄漏的危险性的分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置及分析方法。

[0032] 此外,专利文献 2 中存在需要反应液量较多而仪器不容易小型化的技术问题。此外,由于以非离心方式进行,因而没有定量机构,会产生在稀释液的保存期间内等时候因稀释液向保存容器外的自然蒸发等而使上述稀释液减少的现象。此时,存在反应液量改变,测定精度降低的技术问题。

[0033] 此外,专利文献 3 中虽然具有利用离心力的定量以及测定技术,但在利用乳胶试剂的凝集反应等反应中,存在测定时产生的凝集物因离心力产生沉降而无法进行准确的测定的技术问题。

[0034] 本发明的目的在于提供一种能简单且迅速地自动测定血红蛋白以及血红蛋白 A1c 的成分分析的分析仪器用分析方法。

[0035] 此外,在图 52B、图 52C 中,现状为虽然欲通过上述旋转或摆动采用重力使试样与稀释液的混合液移动来与试剂混合,但由于分析用仪器中的液量为微量(数十 μL 左右),因而通过在分析用仪器内壁的表面与上述混合液之间产生的表面张力的作用,混合液被分析用仪器的内壁吸住,成为不易于流动的状态,搅拌不充分。

[0036] 本发明解决上述现有的技术问题,其目的在于提供一种能将微量的液体与试样充分搅拌混合的分析用仪器及搅拌装置。

[0037] 图 54 中,包含于试样液 S 的特定成分的浓度可用如上所述的方法换算,这是依据朗伯·比尔(Lambert·Beer)定律求得的浓度。

[0038] $ABS = \epsilon \cdot c \cdot L$

[0039] 其中:ABS 为吸光度、 ϵ 为摩尔吸光系数、c 为测定对象物的浓度、L 为测定对象物的光路长。从上述公式可知,即使测定相同浓度的测定对象物,因分析用仪器的测定点 601B 的光路长的偏差,吸光度包括与上述偏差成比例的误差,其结果是:从校正曲线换算的浓度也包括误差。

[0040] 但是,光路长偏差由部件的误差及在贴合工序时产生的贴合误差等产生,仅在制造上下功夫是无法完全避免的。

[0041] 因此,为提高分析精度,需要在制造时实测光路长,将实测值作为分析用仪器信息制成条形码(bar code)等预先写入分析用仪器,并在分析时进行修正。

[0042] 但是,在贴合分析用仪器后,即使欲采用利用激光的非接触式位置计测器来测定光路长,由于激光被载于测定点 601B 的试剂 602 阻挡,因而无法测定测定点的光路长。

[0043] 此外,还存在在试剂承载前测定光路长时,由于连贴合误差都未考虑,因而无法准确测定光路长的技术问题。

[0044] 本发明解决现有的技术问题,其目的在于提供一种在制造阶段中,即使在测定点承载有试剂也能准确测定光路长的分析用仪器。

[0045] 解决技术问题所采用的技术方案

[0046] 本发明的分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于读取上述测定点中的反应物,其特征在于,包括:分离腔,该分离腔采用上述离心力将上述试样液分离成溶液成分和固体成分;第一保持部,该第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分;以及溢流流路,该溢流流路设于上述第一保持部与分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结,上述溢流流路的厚度方向的截面尺寸比上述连结流路的厚度方向的截面尺寸小。

[0047] 此外,还具有如下特征:在上述溢流流路与上述连结流路的分叉部处的上述溢流流路的与上述溢流流路处的流动方向交叉的方向的宽度比上述连结流路的与上述连结流路处的流动方向交叉的方向的宽度宽。

[0048] 此外,还具有如下特征:上述溢流流路的厚度方向的截面尺寸为上述连结流路的厚度方向的截面尺寸的一半以下。

[0049] 本发明的分析装置安设有如下分析用仪器,该分析用仪器包括:分离腔,该分离腔采用上述离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分;第一保持部,该第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分;以及溢流流路,该溢流流路设于上述第一保持部与分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结,上述溢流流路的厚度方向的截面尺寸比上述连结流路的厚度方向的截面尺寸小,其特征在于,包括:旋转驱动元件,该旋转驱动元件使上述分析用仪器绕轴心旋转;以及分析元件,该分析元件接入由上述旋转驱动元件输送来的上述分析用仪器内的反应物后进行分析,上述分析装置构成为能利用上述旋转驱动元件的旋转与停止将试样液分离成溶液成分和固体成分后采集固体成分的一部分。

[0050] 本发明的分析方法的特征在于,具有:将分析用仪器安设于具有轴心的转子,使上述转子旋转,将滴注于上述分析用仪器的试样液输送到上述分离腔进行离心分离的步骤,其中该分析用仪器包括分离腔、第一保持部以及溢流流路,上述分离腔采用上述离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分,上述第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分,上述溢流流路设于上述第一保持部与分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结,上述溢流流路的厚度方向的截面尺寸比上述连结流路的厚度方向的截面尺寸小;使上述转子停止,从上述分析用仪器的分离腔中通过溢流流路去除连结通路内的溶液成分,并将固体成分输送到第一保持部的步骤;使上述转子旋转,混合第一保持部内的固体成分和稀释溶液的步骤;以及使上述转子旋转,在读取位置上夹设有上述测定点的时间内接入上述测定点的反应物的步骤。

[0051] 本发明的分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于读取上述测定点中的反应物,其特征在于,包括:分离腔,该分离腔采用上述离心力将上述试样液分离成溶液成分和固体成分;第一保持部,该第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分;溢流流路,该溢流流路设于上述第一保持部与上述分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结;以及毛细管腔,该毛细管腔形成于上述分离腔内部,用于将上述分离腔内的分离好的溶液成分暂时保持。

[0052] 此外,还具有如下特征,包括:连结流路,该连结流路与上述连结流路的最外周位

置连通,并具有在比保持于上述分离腔的试样液的液面更靠内周位置处弯曲的虹吸管结构;以及试样溶液溢流腔,该试样溶液溢流腔位于比上述连结流路的最外周位置更靠外周,经由上述连结流路与上述分离腔连通。

[0053] 此外,还具有如下特征:上述毛细管腔形成于上述分离腔内的任一侧的侧面。

[0054] 此外,还具有如下特征:上述毛细管腔的一端形成到比上述试样液的液面更靠外周的位置为止,以使其浸入保持于上述分离腔内的试样液。

[0055] 本发明的分析装置安设有如下分析用仪器,该分析用仪器包括:分离腔,该分离腔采用上述离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分;第一保持部,该第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分;溢流流路,该溢流流路设于上述第一保持部与上述分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结;以及毛细管腔,该毛细管腔形成于上述分离腔的内部,用于将上述分离腔内的分离好的溶液成分暂时保持,其特征在于,包括:旋转驱动元件,该旋转驱动元件使上述分析用仪器绕轴心旋转;以及分析元件,该分析元件接入基于由上述旋转驱动元件输送来的溶液的上述分析用仪器内的反应物后进行分析,上述分析装置构成为能利用上述旋转驱动元件的旋转与停止将试样液分离成溶液成分和固体成分后采集固体成分的一部分。

[0056] 本发明的分析方法的特征在于,具有:将分析用仪器安设于具有轴心的转子,使上述转子旋转,将滴注于上述分析用仪器的试样液输送到上述分离腔进行离心分离后,使上述转子停止,将离心分离好的试样液的溶液成分在形成于上述分离腔内部的毛细管腔中保持,并且将从上述分离腔向连结通路流动的上述试样液的溶液成分和固体成分中的溶液成分通过与连结通路连通的溢流流路去除,将固体成分输送到第一保持部的步骤,其中该分析用仪器包括分离腔、第一保持部、溢流流路以及毛细管腔,上述分离腔采用上述离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分,上述第一保持部保持上述分离腔中分离好的上述固体成分中被输送至该第一保持部的那部分,上述溢流流路设于上述第一保持部与上述分离腔之间,并与输送上述分离腔的试样液的连结流路连结,上述毛细管腔形成于上述分离腔的内部,用于将上述分离腔内的分离好的溶液成分暂时保持;使上述转子旋转,混合第一保持部内的固体成分和稀释溶液的步骤;以及使上述转子旋转,在读取位置上夹设有上述测定点的时间内接入上述测定点的反应物的步骤。

[0057] 本发明的分析方法采用了具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于接入读取上述测定点中的反应液的分析用仪器,其特征在于,使用于敏化与上述试样液中的特定成分发生特异性反应的抗体的乳胶试剂和上述试样液发生免疫反应,并用凝集试剂对其进行凝集处理来制成上述反应液,在上述分析用仪器的旋转过程中接入上述反应液进行测定。

[0058] 此外,还具有如下特征:上述乳胶试剂的粒径平均值在 $0.3\mu\text{m}$ 以下。

[0059] 此外,还具有如下特征:被上述乳胶试剂敏化的抗体与凝集试剂内的抗原间的混合比为抗原过量。

[0060] 此外,还具有如下特征:上述乳胶试剂与上述凝集试剂发生反应后 3 分钟以内的凝集物粒径的平均值在 700nm 以下。

[0061] 此外,还具有如下特征:上述抗体是由独立行政法人产业技术综合研究所(National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) 专利生物保藏

中心 (International Patent Organism Depository) 保藏编号 FERM BP-10795 号生产的单克隆 (monoclonal) 抗体。

[0062] 此外,还具有如下特征:上述乳胶试剂与上述凝集试剂发生反应后 3 分钟以内的凝集物粒径的平均值在 700nm 以下,测定过程中上述凝集物所受到的离心力在 200G 以下。

[0063] 此外,还具有如下特征:上述免疫反应使乳胶试剂与将上述试样液和在分析用仪器内计量好的稀释液混合而成的混合溶液发生反应。

[0064] 此外,还具有如下特征:上述免疫反应使乳胶试剂与将上述试样液和在分析用仪器内计量好的稀释液混合而成的混合溶液发生反应,上述试样液为血液,将上述血液中的血球成分利用离心力浓缩后,采集一定量的包含浓缩血球成分的血液,使其与上述稀释液混合。

[0065] 此外,还具有如下特征:上述免疫反应使乳胶试剂与将上述试样液和在分析用仪器内计量好的稀释液混合而成的混合溶液发生反应,进一步计量上述混合溶液后使其与上述乳胶试剂发生反应。

[0066] 此外,还具有如下特征:用变性试剂使上述试样液变性以使得上述试样液中的特定成分能与上述乳胶试剂发生免疫反应。

[0067] 本发明的分析用仪器具有供试样液流入的操作室,利用摆动动作中的加速度来搅拌上述操作室内的上述试样液,其特征在于,上述操作室的内周壁的形状由从上述摆动动作中的内周侧开始朝最外周位置前端缩窄的倾斜壁面形成。

[0068] 此外,还具有如下特征:上述操作室的内周壁的上述最外周位置的形状为圆弧形状。

[0069] 此外,还具有如下特征:对上述操作室内的内周面实施斥水处理。

[0070] 此外,还具有如下特征:在上述操作室内设置包含表面活性剂的试剂。

[0071] 本发明的分析装置安设有如下分析用仪器,该分析用仪器的供试样液流入的操作室的内周壁的形状由从摆动动作中的内周侧开始朝最外周位置前端缩窄的倾斜壁面形成,其特征在于,具有:转子,该转子具有转轴芯,并保持上述分析用仪器;旋转驱动元件,该旋转驱动元件使上述转子旋转以使得离心力作用于上述分析用仪器;以及分析元件,该分析元件接入上述分析用仪器的上述操作室内的液体来进行测定。

[0072] 此外,还具有如下特征:上述旋转驱动元件产生比作用在保持于上述分析用仪器的上述试样液上的表面张力更大的离心力。

[0073] 本发明的分析用仪器被用于光接入读取被输送至测定点的试样液与安设于上述测定点的试剂的混合液,其特征在于,在一个上述测定点中设有:试样承载区域,该试样承载区域承载上述试剂;以及分析区域,该分析区域与上述试剂承载区域相邻,并流入有上述混合液。

[0074] 此外,还具有如下特征:在一个上述测定点的底面和上表面中的至少一个面上形成凹凸,上述凹凸的一侧作为试剂承载区域;上述凹凸的另一侧作为分析区域。

[0075] 此外,还具有如下特征:在一个上述测定点的底面和上表面中的至少一个面上形成同一水平的上述试剂承载区域和上述分析区域,在上述试剂承载区域和上述分析区域的分界处形成凸部或凹部。

[0076] 此外,还具有如下特征:对上述分析区域实施疏水处理。

[0077] 此外,还具有如下特征:在一个上述测定点中设有承载不同种类的上述试剂的多个试剂承载区域。

[0078] 本发明的分析装置的特征在于,具有:转子,该转子保持分析用仪器并具有转轴芯,其中,该分析用仪器在一个测定点中设有试剂承载区域以及分析区域,该试剂承载区域承载试剂,该分析区域与上述试剂承载区域相邻并流入有上述混合液;旋转驱动元件,该旋转驱动元件使上述转子旋转以使得离心力作用于上述分析用仪器;以及分析元件,该分析元件光接入上述分析用仪器的上述操作室内的液体来进行测定。

[0079] 本发明的分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于接入读取上述测定点中的试样,其特征在于,在保持试样液的测定点或保持剩余部分的溢流腔中,在比被保持的试样液的液面更靠上述离心力产生时的旋转的内周位置处设置流路的槛部来将厚度方向的截面尺寸限制为毛细管力起作用的大小。

[0080] 本发明的分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,被用于接入读取上述测定点中的试样,其特征在于,在保持试样液的测定点或保持剩余部分的溢流腔中,上述离心力产生时的旋转的外周部的厚度方向的截面尺寸比内周部的厚度方向的截面尺寸小,形成为毛细管力起作用的大小。

[0081] 此外,还具有如下特征:在比上述槛部更靠内周侧的毛细管力不起作用的区域设有与大气侧连通的空气孔。

[0082] 此外,还具有如下特征:在比上述毛细管区域更靠内周侧的毛细管力不起作用的区域设有与大气侧连通的空气孔。

[0083] 本发明的分析装置安设有如下分析用仪器,该分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,在上述测定点或保持剩余部分的溢流腔中,在比被保持的试样液的液面更靠上述离心力产生时的旋转的内周位置处设置流路的槛部来将厚度方向的截面尺寸限制为毛细管力起作用的大小,其特征在于,包括:旋转驱动元件,该旋转驱动元件使上述分析用仪器绕轴心旋转;分析元件,该分析元件接入基于被上述旋转驱动元件输送来的溶液的上述分析用仪器内的试样并进行分析,所述分析装置构成为能通过上述旋转驱动元件的旋转将试样液朝上述测定点以及上述溢流腔输送。

[0084] 本发明的分析方法的特征在于,具有:使分析用仪器旋转,将滴注于上述分析用仪器的试样液的至少一部分朝测定点输送,除此外的试样液朝溢流腔输送的步骤,其中,上述分析用仪器具有利用离心力将试样液朝测定点输送的微通道结构,在上述测定点或保持剩余部分的溢流腔中,在比被保持的试样液的液面更靠上述离心力产生时的旋转的内周位置处设置流路的槛部来将厚度方向的截面尺寸限制为毛细管力起作用的大小;将上述输送来的试样液与试剂混合的步骤;使上述分析用仪器旋转,在读取位置上夹设有上述测定点的时间内接入上述测定点的试样的步骤。

[0085] 发明效果

[0086] 根据上述结构,能准确地将规定量的固体成分从分离腔朝计量流路输送,能使分析用仪器的测定精度提高。

[0087] 此外,根据上述结构,能将微量的试样液与试剂混合搅拌,继而能使分析用仪器小型化。

[0088] 此外,根据上述结构,能简单且迅速地自动测定血红蛋白以及血红蛋白 A1c 的成

分分析。

[0089] 此外,根据上述结构,由于在一个上述测定点中设置试剂承载区域,并且在与试剂承载区域不同的上述一个上述测定点中设置流入有混合液的分析区域,因此在将试样液送入测定点前能测定上述分析区域来测定光路长。此外,能将试样液被送入测定点后与上述试剂承载区域的试剂发生反应后的混合液接收到上述分析区域进行分析。

[0090] 此外,根据上述结构,利用毛细管力将保持于测定点及溢流腔内的试样液捕集,能抑制试样液从空气孔流出,能降低作业者引发感染事故的危险性。

附图说明

[0091] 图 1 是本发明实施方式中将分析用仪器安设于分析装置后的主要部分立体图。

[0092] 图 2 是上述实施方式的分析用仪器的分解立体图。

[0093] 图 3 是上述实施方式的分析装置的外观图。

[0094] 图 4 是上述实施方式的分析装置的结构图。

[0095] 图 5 是上述实施方式的分析装置的剖视图。

[0096] 图 6A 是表示上述实施方式中的分析用仪器的旋转停止位置的图。

[0097] 图 6B 是表示上述实施方式中的分析用仪器的旋转停止位置的图。

[0098] 图 6C 是表示上述实施方式中的分析用仪器的旋转停止位置的图。

[0099] 图 7A 是上述实施方式中的分析用仪器的稀释单元开启部的俯视图。

[0100] 图 7B 是上述实施方式中的分析用仪器的稀释单元开启部的剖视图。

[0101] 图 8A 是上述实施方式的分析用仪器的注入口周边的放大立体图。

[0102] 图 8B 是上述实施方式中的分析用仪器的注入口周边的主视图。

[0103] 图 9 是表示上述实施方式中的分析用仪器的微通道结构的俯视图。

[0104] 图 10 是表示上述实施方式中的分析用仪器的截面位置的俯视图。

[0105] 图 11A 是上述实施方式中的分析用仪器的各部分的剖视图。

[0106] 图 11B 是上述实施方式中的分析用仪器的各部分的剖视图。

[0107] 图 11C 是上述实施方式中的分析用仪器的各部分的剖视图。

[0108] 图 11D 是上述实施方式中的分析用仪器的各部分的剖视图。

[0109] 图 11E 是上述实施方式中的分析用仪器的各部分的剖视图。

[0110] 图 12 是表示上述实施方式中的分析用仪器的亲水处理位置的俯视图。

[0111] 图 13 是上述实施方式中的分析用仪器的结构图。

[0112] 图 14A 是上述实施方式中的分析用仪器的注入过程的说明图。

[0113] 图 14B 是上述实施方式中的分析用仪器的分离 / 计量过程的说明图。

[0114] 图 15A 是上述实施方式中的具有毛细管腔 19 的分离腔 18 及试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的作用说明图。

[0115] 图 15B 是上述实施方式中的具有毛细管腔 19 的分离腔 18 及试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的作用说明图。

[0116] 图 15C 是上述实施方式中的具有毛细管腔 19 的分离腔 18 及试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的作用说明图。

[0117] 图 15D 是上述实施方式中的具有毛细管腔 19 的分离腔 18 及试样溶液溢流腔 22

与连结流路 21 的分叉部的作用说明图。

[0118] 图 16A 是不具有毛细管腔 19 的比较例的分离腔 18 的作用说明图。

[0119] 图 16B 是不具有毛细管腔 19 的比较例的分离腔 18 的作用说明图。

[0120] 图 17A 是上述实施方式中的分析用仪器的计量过程的说明图。

[0121] 图 17B 是上述实施方式中的分析用仪器的混合过程的说明图。

[0122] 图 18A 是上述实施方式中的分析用仪器的混合过程的说明图。

[0123] 图 18B 是上述实施方式中的分析用仪器的混合过程的说明图。

[0124] 图 19A 是上述实施方式中的分析用仪器的稀释溶液输送过程的说明图。

[0125] 图 19B 是上述实施方式中的分析用仪器的计量过程的说明图。

[0126] 图 20A 是上述实施方式中的分析用仪器的输送过程的说明图。

[0127] 图 20B 是上述实施方式中的分析用仪器的试剂反应 / 测定过程的说明图。

[0128] 图 21A 是上述实施方式中的分析用仪器的输送过程的说明图。

[0129] 图 21B 是上述实施方式中的分析用仪器的试剂反应 / 测定过程的说明图。

[0130] 图 22A 是上述实施方式中的分析用仪器的输送过程的说明图。

[0131] 图 22B 是上述实施方式中的分析用仪器的试剂反应 / 测定过程的说明图。

[0132] 图 23A 是上述实施方式中的分析用仪器的试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的放大图。

[0133] 图 23B 是上述实施方式中的分析用仪器的试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的主要部分的剖视图。

[0134] 图 24 是上述实施方式中的分析用仪器的详细结构图。

[0135] 图 25 是实施例 2 中的血红蛋白浓度与吸光度之间的关系图。

[0136] 图 26 是实施例 3 中的 HbA1c 浓度与吸光度变化量之间的关系图。

[0137] 图 27 是实施例 5 中在是否有稀释定量的不同情况下混合溶液中的 Hb 值与糖化血红蛋白值之间的关系图。

[0138] 图 28 是实施例 7 中的乳胶粒子在离心前和离心后的浊度变化的关系图。

[0139] 图 29 是实施例 8 中在使敏化了抗体的乳胶粒子发生凝集反应后的平均粒径的经时平均粒径的变化图。

[0140] 图 30A 是本发明实施方式 2 中的分析用仪器的分解立体图。

[0141] 图 30B 是上述实施方式中的分析用仪器的外观图。

[0142] 图 31 是上述实施方式的搅拌装置的结构图。

[0143] 图 32 是上述实施方式中的操作室的立体图。

[0144] 图 33 是表示上述实施方式中在摆动动作时液体试剂所受到的力的图。

[0145] 图 34A 是本发明实施方式 3 中的分析用仪器的分解立体图。

[0146] 图 34B 是上述实施方式中的分析用仪器的组装立体图。

[0147] 图 35 是上述实施方式中的底座基板的俯视图。

[0148] 图 36 是图 35 的沿 B-BB 线的主要部分的放大剖视图。

[0149] 图 37A 是上述实施方式中的试剂涂布工序的立体图。

[0150] 图 37B 是上述实施方式中的试剂涂布工序的 C-CC 剖视图。

[0151] 图 38A 是说明上述实施方式中的试剂和试样液的混合液与光路长之间的关系的

剖视图。

[0152] 图 38B 是说明上述实施方式中的试剂和试样液的混合液与光路长之间的关系的剖视图。

[0153] 图 39 是用安设有上述实施方式中的分析用仪器的分析装置进行分析时的剖视图。

[0154] 图 40A 是本发明实施方式 4 中的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板前的俯视图。

[0155] 图 40B 是上述实施方式的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板前的沿 D-DD 的试剂涂布前的剖视图。

[0156] 图 40C 是上述实施方式中的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板后的剖视图。

[0157] 图 41A 是本发明实施方式 5 中的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板前的俯视图。

[0158] 图 41B 是上述实施方式的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板前的沿 E-EE 的试剂涂布前的剖视图。

[0159] 图 41C 是上述实施方式中的分析用仪器的测定点的在粘贴盖基板后的剖视图。

[0160] 图 42A 是本发明实施方式 6 中的盖基板的俯视图。

[0161] 图 42B 是上述实施方式中的盖基板的沿 F-FF 的剖视图。

[0162] 图 43A 是本发明实施方式 7 中的盖基板的俯视图。

[0163] 图 43B 是上述实施方式中的盖基板的沿 G-GG 的剖视图。

[0164] 图 44 是本发明实施方式 8 中的分析用仪器的剖视图。

[0165] 图 45 是本发明实施方式 9 中的分析用仪器的测定点的剖视图。

[0166] 图 46A 是本发明实施方式 10 中的分析用仪器的测定点的底座基板侧的立体图。

[0167] 图 46B 是上述实施方式中的安设于分析装置后的分析用仪器的测定点的剖视图。

[0168] 图 47A 是根据上述实施方式的分析装置进行分析用仪器的姿势控制工序的说明图。

[0169] 图 47B 是根据上述实施方式的分析装置进行分析用仪器的姿势控制工序的说明图。

[0170] 图 47C 是根据上述实施方式的分析装置进行分析用仪器的姿势控制工序的说明图。

[0171] 图 47D 是根据上述实施方式的分析装置进行分析用仪器的姿势控制工序的说明图。

[0172] 图 47E 是根据上述实施方式的分析装置进行分析用仪器的姿势控制工序的说明图。

[0173] 图 48A 是图 9 中的主要部分放大图。

[0174] 图 48B 是图 48A 中的 G-G 剖视图。

[0175] 图 49 是溢流腔 25、26 的其他实施例的剖视图。

[0176] 图 50 是测定点 29 的其他实施例的剖视图。

[0177] 图 51A 是专利文献 1 中的分析用仪器的主要部分的俯视图。

[0178] 图 51B 是专利文献 1 中的分析用仪器的主要部分的放大图。

- [0179] 图 52A 是专利文献 2 的说明图。
[0180] 图 52B 是专利文献 2 的说明图。
[0181] 图 52C 是专利文献 2 的说明图。
[0182] 图 53 是表示专利文献 3 中的分析用仪器的俯视图。
[0183] 图 54 是专利文献 4 中的分析用仪器的俯视图。
[0184] 图 55 是专利文献 1 的分析用仪器的主要部分的俯视图。

具体实施方式

[0185] (实施方式 1)

[0186] 以下根据图 1 ~ 图 23A、图 23B 对本发明的分析用仪器和使用该分析用仪器的分析装置及分析方法的实施方式进行说明。

[0187] 图 1 表示将本发明实施方式的分析用仪器 1 安设在分析装置的转子 103 上的状态,图 2 表示使分析用仪器 1 的与上述转子 103 接触的面朝向上侧地分解后的状态。

[0188] 分析用仪器 1 采用以下五个部件组合而成:保护罩 2,该保护罩 2 用于防止试样液飞散;底座基板 3,该底座基板 3 形成表面具有细微的凹凸形状的微通道结构;盖基板 4,该盖基板 4 覆盖底座基板 3 的表面;稀释液收容腔 5,该稀释液收容腔 5 保持稀释液;开启按钮 6,该开启按钮 6 排出设于形成于底座基板 3 上表面的多个凹部中的一个凹部 50 的稀释液收容腔 5 内的稀释液。

[0189] 底座基板 3 和盖基板 4 以将稀释液收容腔 5 等安设于内部的状态接合,在上述接合状态的部件上安装有保护罩 2。此外,开启按钮 6 以形成于盖基板 4 的开启孔 7 的位置为中心进行接合。

[0190] 用盖基板 4 覆盖在底座基板 3 的上表面形成的多个凹部的开口,藉此形成后述多个收容区域(与后述的测定点相同)和连接这些收容区域之间的流路等(参照图 2)。收容区域中所需要的有预先在收容区域内承载有各种分析所需要的试剂。

[0191] 上述分析用仪器 1 能从注入口 11 采集试样液,例如血液等溶液,盖上保护罩 2 并安设于分析装置的上述转子 103,便能进行试样液的成分分析。符号 102 表示转子 103 旋转中的轴心。

[0192] 分析用仪器 1 构成为对从注入口 11 取入内部的试样液施加以比注入口 11 更靠近内周的上述轴心 102 为中心使分析用仪器 1 旋转而产生的离心力和设在分析用仪器 1 内的毛细管流路的毛细管力,在分析用仪器 1 内部输送溶液,保护罩 2 是为防止附着在注入口 11 附近的试样液在分析中因离心力向外部飞散而安装的。

[0193] 作为构成本发明的分析用仪器 1 的部件的材料,较为理想的是采用材料成本低且量产性好的树脂材料。上述分析装置通过测定透过分析用仪器 1 的光的光学测定方法来进行试样液的分析,因此,作为底座基板 3 和盖基板 4 的材料,较为理想的是采用 PC、PMMA、AS、MS 等透明性较高的树脂。

[0194] 此外,作为稀释液收容腔 5 的材料,由于需要将稀释液长时间封入稀释液收容腔 5 的内部,因而较为理想的是采用 PP、PE 等水分透过率较低的结晶性树脂。对于开启按钮 6 来说,由于使其在稀释液收容腔 5 开启时变形来使用,因而较为理想的是采用 PP 等弹性模量较大的结晶性树脂。作为保护罩 2 的材料,只要是成形性较好的材料就没有特别的问题,

较为理想的是采用 PP、PE 等低价的树脂。

[0195] 底座基板 3 与盖基板 4 的接合较为理想的是采用不会对承载于上述收容区域内的试剂的反应活性带来影响的方法,较为理想的是采用在接合时不容易出现反应性气体和溶剂的超声波熔敷和激光熔敷等。

[0196] 此外,对利用底座基板 3 与盖基板 4 接合所形成的两基板 3、4 之间的微小缝隙中的毛细管力来输送溶液的部分进行用于提高毛细管力的亲水处理。具体而言,使用亲水性聚合物和表面活性剂等进行亲水处理。在此,亲水性是指与水的接触角不足 90° ,更为理想的是接触角不足 40° 。

[0197] 图 3 ~ 图 6A、图 6B、图 6C 表示安设有分析用仪器 1 的分析装置。

[0198] 图 3 中,分析用仪器 1 以底座基板 3 和盖基板 4 中的盖基板 4 侧朝下的形态安装在以分析装置主体 100 的上述轴心 102 为中心旋转的转子 103 上,在关闭盖 101 的状态下进行分析。

[0199] 如图 4 和图 5 所示,上述分析装置主体 100 由如下结构构成:旋转驱动元件 107,该旋转驱动元件 107 用于使转子 103 旋转;光学测定元件 109,该光学测定元件 109 以光学方式测定分析用仪器 1 内的溶液;控制元件 108,该控制元件 108 控制转子 103 的旋转速度和旋转方向以及光学测定元件的测定时间等;运算部 110,该运算部 110 对光学测定元件 109 得到的信号进行处理并运算测定结果;显示部 111,该显示部 111 显示运算部 110 得到的结果。

[0200] 旋转驱动元件 107 构成为通过转子 103 使分析用仪器 1 不仅能绕轴心 102 向任意方向以规定的旋转速度旋转,还能在规定的停止位置处以轴心 102 为中心按规定的振幅范围、周期左右往复运动,使分析用仪器 1 摆动。在此,作为旋转驱动元件 107,使用电动机 104,使转子 103 绕轴心 102 旋转。轴心 102 以轴心 102 上的规定位置为中心并以倾斜角度 θ° 倾斜地安装成能自由旋转。

[0201] 另外,在此采用了分析用仪器 1 的旋转动作和摆动动作由一个旋转驱动元件 107 进行的结构,但为了使旋转驱动元件 107 的负荷减轻,也可以另外设置用于摆动动作的驱动元件。具体而言,通过将上述电动机 104 以外的震动电动机等加震元件直接地或间接地与安设在转子 103 上的分析用仪器 1 接触,使分析用仪器 1 摆动并对分析用仪器 1 内的溶液施加惯性力。

[0202] 光学测定元件 109 包括:光源 105,该光源 105 向分析用仪器 1 的测定部照射光;光电检测器(photo detector)106,该光电检测器 106 检测出从光源 105 照射出的光中透过分析用仪器 1 的透射光的光量。转子 103 为透光性较差的材料或无透光性的材料时,在转子 103 的分析用仪器 1 的安装位置穿设有孔 51、52。

[0203] 在此,光源 105 使用能切换出射光的波长的光源,光电检测器 106 使用能检测出光源 105 的出射光的任一波长的光的检测器。

[0204] 另外,光源 105 和光电检测器 106 也可根据测定需要的波长的种类设置多对。

[0205] 此外,分析装置主体 100 中设有将分析用仪器 1 内的稀释液收容腔 5 自动开启的开启元件,具体而言是设有能在转子 103 处上下运动以能对安设于转子 103 的分析用仪器 1 的开启按钮 6 进行操作的臂构件,还可以设有将开启按钮 6 通过上述臂构件上顶的机构。

[0206] 转子 103 被安装于如图 5 所示的倾斜的轴心 102 处,相对水平线以倾斜角度 θ° 。

倾斜,根据分析用仪器 1 的旋转停止位置能控制分析用仪器 1 内的溶液所受到的重力的方向。

[0207] 具体而言,在图 6A 所示位置(正上方用 0° (360°) 表示时的 180° 附近的位置)处使分析用仪器 1 停止时,由于分析用仪器 1 的下侧从正面看朝向下侧,因此分析用仪器 1 内的溶液朝外周方向(下侧)受到重力。

[0208] 此外,在图 6B 所示的 60° 附近的位置处使分析用仪器 1 停止时,由于分析用仪器 1 的左上侧 54 从正面看朝向下侧,因此分析用仪器 1 内的溶液朝左上方受到重力。相同地,在图 6C 所示的 300° 附近的位置处,由于分析用仪器 1 的右上侧 55 从正面看朝向下侧,因此分析用仪器 1 内的溶液朝右上方受到重力。

[0209] 如上所述,使轴心 102 倾斜,在任意位置处使分析用仪器 1 停止,便能作为用于将分析用仪器 1 内的溶液向规定方向输送的驱动力中的一种来利用。

[0210] 分析用仪器 1 内的溶液所受到的重力的大小可通过调整轴心 102 的倾斜角度 θ 来设定,较为理想的是根据输送的液体量和附着在分析用仪器 1 内的壁面上的力的关系来设定。

[0211] 较为理想的是,倾斜角度 θ 处在 $10^\circ \sim 45^\circ$ 的范围内,若倾斜角度 θ 小于 10° ,则溶液受到的重力过小而可能无法得到输送所需的驱动力,若倾斜角度 θ 大于 40° ,则对轴心 102 的载荷增大,利用离心力来输送的溶液可能因自重随意移动而无法控制。

[0212] 本实施方式的分析装置主体 100 中,倾斜角度 θ 固定为 $10^\circ \sim 45^\circ$ 的范围内的任意角度,作为旋转驱动元件 107 的电动机 104、光源 105、光电检测器 106 也与倾斜的轴心 102 平行地安装,但倾斜角度 θ 可调整为任意角度,电动机 104、光源 105、光电检测器 106 也能跟随地改变角度,藉此能根据分析用仪器 1 的规格和分析用仪器 1 内的输送流程设定最适合的倾斜角度。在此,在能将倾斜角度 θ 调整为任意角度的结构时,较为理想的是,倾斜角度 θ 的范围为 $0^\circ \sim 45^\circ$,当不想受到重力影响时,能将倾斜角度设为 0° ,即使转子 103 水平地进行旋转。

[0213] 图 7A、图 7B ~ 图 13 表示分析用仪器 1 的详细结构。

[0214] 图 7A、图 7B 表示分析用仪器 1 的稀释单元开启部。

[0215] 图 7A 是表示开启按钮 6 的安装位置的俯视图,图 7B 表示图 7A 的 A-A 剖视图。

[0216] 如图 7B 所示,稀释液收容腔 5 的开启及排出中,将与盖基板 4 接合的开启按钮 6 的中心部从下方上顶,销子 8 便能刺破被贴于稀释液收容腔 5 表面的铝密封 10,开启稀释液收容腔 5。而且,若在稀释液收容腔 5 开启的状态下使分析用仪器 1 旋转,则稀释液收容腔 5 内的稀释液会经由开启孔 7 与排出孔 9 之间形成的空间(底座基板 3 与盖基板 4 之间形成的排出槽,以及盖基板 4 与开启按钮 6 之间形成的空间)被排出到作为第二保持部的稀释液定量腔 14 中。

[0217] 图 8A 是分析用仪器 1 的注入口周边的放大立体图,图 8B 是其主视图。图 9 表示图 2 所示底座基板 3 的与上述盖基板 4 接合的接合面的俯视图。

[0218] 分析用仪器 1 通过使试样液附着在注入口 11,便能利用形成于内部的试样收容腔 17 的毛细管力来吸引试样液,因此能从指尖等直接采集血液。在此,由于注入口 11 为在分析用仪器 1 主体一侧的表面向轴心 102 方向突出的形态,因此具有防止注入口 11 以外的地方因与手指等接触而附着有血液,并在分析时防止附着的血液向外部飞散的效果。

[0219] 此外,在试样收容腔 17 的侧面设有厚度方向的截面尺寸比试样收容腔 17 的尺寸大且与大气连通的腔体 12、13。通过设置腔体 12、13,使得在试样收容腔 17 内流动的试样液不是以侧面部先行流动的毛细管流进行填充,而是以中央部先行流动的毛细管流进行填充,因此即使分多次进行填充,试样液也会以被保持于试样收容腔 17 的试样液的中央部和之后采集的试样液的中央部先接触的形态流动,在将试样收容腔 17 内的空气向侧面的腔体 12、13 排出的同时进行填充。因此,即使注入口 11 附着的试样液的量在采集过程中不足或在采集过程中指尖等离开注入口 11,向试样收容腔 17 内的采集也能在结束之前多次地采集。在此,试样收容腔 17 的厚度方向的截面尺寸为 $50 \sim 300 \mu\text{m}$,腔体 12、13 的厚度方向的截面尺寸为 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$,但只要试样收容腔 17 的尺寸是能通过毛细管力采集试样液 17 的尺寸,腔体 12、13 的尺寸是通过毛细管力无法输送试样液 17 的尺寸,则没有特别限定。

[0220] 另外,图 11A ~ 图 11E 表示图 10 所示的 AA-AA、B-B、C-C、D-D、E-E 的各个位置上的截面的放大图。符号 20a、20b1、20b2、20c、20d、20e、20f、20g、20h、20i 为空气孔。此外,图 12 中用阴影表示实施了亲水处理的亲水处理位置 56。

[0221] 接着对本发明实施方式 1 的分析用仪器的微通道结构以及溶液的输送流程进行详细说明。

[0222] 图 13 用框图表示分析用仪器 1 的结构,在分析用仪器 1 的内部形成有如下部件:试样液采集部 150,该试样液采集部 150 采集试样液;稀释液保持部 151,该稀释液保持部 151 保持稀释试样液的稀释液;分离部 152,该分离部 152 在保持从试样液采集部 150 输送来的试样液并将其离心分离为溶液成分和固体成分后采集含有规定量的固体成分的试样液;稀释液计量部 153,该稀释液计量部 153 计量从稀释液保持部 151 输送来的稀释液;混合部 154,该混合部 154 在将从分离部 152 输送来的试样液和从稀释液计量部 153 输送来的稀释液保持并在内部混合后根据分析必需的量计量稀释溶液;测定部 155,该测定部 155 使从混合部 154 输送来的稀释溶液与分析试剂反应并进行测定。

[0223] 如图 9 所示,试样液采集部 150 由如下部件构成:注入口 11,该注入口 11 采集试样液;试样收容腔 17,该试样收容腔 17 经由注入口 11 用毛细管力采集并保持规定量的试样液;腔体 12、13,该腔体 12、13 在试样液采集时排出试样收容腔 17 内的空气。

[0224] 如图 9 所示,稀释液保持部 151 在稀释液收容腔 5 内保持有稀释液,通过图 7B 中所说明的开启动作来散开稀释液。

[0225] 分离部 152 在试样液采集部 150 的下游侧如图 9 所示由如下部件构成:分离腔 18,该分离腔 18 形成为通过腔体 12 而与试样收容腔 17 连通,将利用离心力从试样收容腔 17 输送来的试样液保持,并利用离心力将试样液分离成溶液成分和固体成分;高比重成分定量腔 23,该高比重成分定量腔 23 作为第一保持部,形成在分离腔 18 与稀释液计量部 153 之间,将经分离腔 18 分离后的固体成分的一部分输送并保持;连结流路 21,该连结流路 21 将高比重成分定量腔 23 与分离腔 18 连结并输送分离腔 18 内的试样液;试样溶液溢流腔 22,该试样溶液溢流腔 22 作为溢流流路,形成在分离腔 18 与稀释液计量部 153 之间,将在连结流路 21 内分离好的试样液的溶液成分优先保持,并只将固体成分向高比重成分定量腔 23 输送;毛细管腔 19,该毛细管腔 19 形成在分离腔 18 内以抑制分离好的分离腔 18 内的溶液成分向高比重成分定量腔 23 输送的情况;连结流路 24,该连结流路 24 形成在以分离腔 18 为边界的与高比重成分定量腔 23 相反的一侧,并将分离腔 18 和连结流路 21、试样溶液溢流

腔 22 内的分析中废弃的试样液排出；试样溶液溢流腔 25、26，该试样溶液溢流腔 25、26 保持经由连结流路 24 输送来的废弃的试样液。

[0226] 如表示图 10 所示的 E-E 位置的截面的放大图的图 11E 所示，溢流腔 25、26 是连通的，而且在离心力产生时的旋转的外周部作为毛细管区域的溢流腔 26 的厚度方向的截面尺寸 (g1) 比内周部的溢流腔 25 的厚度方向的截面尺寸 (g2) 小，形成为毛细管力起作用的大小。

[0227] 在此，连结流路 21、试样溶液溢流腔 22、高比重成分定量腔 23、连结流路 24、毛细管腔 19、试样溶液溢流腔 26 的厚度方向的截面尺寸 (g1) 为 $50 \sim 300 \mu\text{m}$ ，但只要是能通过毛细管力输送试样液的尺寸，则没有特别限定。此外，分离腔 18、试样溶液溢流腔 25 的厚度方向的截面尺寸 (g2) 为 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ ，但能根据需要的试样液的数量进行调整。

[0228] 如图 9 所示，稀释液计量部 153 由如下部件构成：稀释液定量腔 14，该稀释液定量腔 14 形成在稀释液保持部 151 的下游侧，保持规定量的利用离心力从稀释液收容腔 5 输送来的稀释液；虹吸管流路 15，该虹吸管流路 15 作为连结流路，形成在稀释液定量腔 14 与分离部 152 之间，将经稀释液定量腔 14 计量后的稀释液向上述混合部 154 输送；溢流流路 16，该溢流流路 16 形成在以稀释液定量腔 14 为边界的与连结流路 15 相反的一侧，在输送至稀释液定量腔 14 的稀释液超过规定量时使其向稀释液定量腔 14 外溢流；溢流腔 27，该溢流腔 27 规定被稀释液定量腔 14 保持的液面高度，并使稀释液经由溢流流路 16 溢流；稀释液溢流腔 29，该稀释液溢流腔 29 保持溢流出的稀释液并被用于光学测定元件 109 的参比测定；槛部 28，该槛部 28 用于防止被保持在稀释液溢流腔 29 内的稀释液逆流并流到其他区域。槛部 28 的位置形成在比保持于测定部 29 的试样的液面更靠内周位置。

[0229] 图 48A 表示图 9 中的主要部分放大图。图 48B 表示槛部 28 的一部分的 G-G 剖视图。厚度方向的截面尺寸 (g3) 限制为毛细管力起作用的大小。

[0230] 在此，连结流路 15、溢流流路 16 的厚度方向的截面尺寸为 $50 \sim 300 \mu\text{m}$ ，槛部 28 的厚度方向的截面尺寸 (g3) 也为 $50 \sim 300 \mu\text{m}$ ，但只要是能利用毛细管力限制液体的通过的尺寸即可。

[0231] 此外，稀释液定量腔 14、溢流腔 27、稀释液溢流腔 29 的厚度方向的截面尺寸为 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ ，但能根据需要的试样液的数量和测定吸光度的条件（光路长、测定波长等）进行调整。

[0232] 如图 9 所示，混合部 154 由如下部件构成：混合腔 30，该混合腔 30 作为第三保持部，在分离部 152 和稀释液计量部 153 的下游侧形成为与高比重成分定量腔 23 和虹吸管流路 15 连通，将从高比重成分定量腔 23 输送来的试样液和从稀释液定量腔 14 输送来的稀释液保持并在内部混合；凸缘 31，该凸缘 31 形成为在混合中防止稀释溶液从设于混合腔 30 内的空气孔 20c 流出；保持腔 32，该保持腔 32 作为第四保持部，形成在比被保持于混合腔 30 的稀释溶液的相对于轴心 102 方向的液面高度更靠近内侧处，保持混合后从混合腔 30 输送来的稀释溶液；混合溶液定量腔 35，该混合溶液定量腔 35 形成在保持腔 32 的下游侧，保持规定量的利用离心力从保持腔 32 输送来的稀释溶液；毛细管部 33，该毛细管部 33 形成在保持腔 32 与溢流腔 27 之间，抑制向保持腔 32 输送的稀释溶液向溢流腔 27 流出；连结流路 34，连结流路 34 形成在保持腔 32 与混合溶液定量腔 35 之间，抑制向保持腔 32 输送的稀释溶液向混合溶液定量腔 35 流出；虹吸管流路 37，该虹吸管流路 37 形成在混合溶液定量

腔 35 与位于混合溶液定量腔 35 下游侧的测定部 155 之间,将经混合溶液定量腔 35 计量后的稀释溶液向测定部 155 输送;溢流流路 36,该溢流流路 36 形成在混合溶液定量腔 35 与溢流腔 27 之间,在输送至混合溶液定量腔 35 的稀释溶液超过规定量时用于使其向混合溶液定量腔 35 外溢流。

[0233] 在此,毛细管部 33、连结流路 34、溢流流路 36、虹吸管流路 37 的厚度方向的截面尺寸为 $50 \sim 300 \mu\text{m}$,但只要是能产生毛细管力的尺寸,则没有特别限定。此外,保持腔 32、混合液定量腔 35 的厚度方向的截面尺寸为 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$,但能根据需要的稀释溶液的量进行调整。

[0234] 如图 9 所示,测定部 155 由如下部件构成:变性反应腔 38,该变性反应腔 38 作为操作腔和测定点,在混合部 154 的下游侧形成为通过虹吸管流路 37 与混合溶液定量腔 35 连通,用于使承载于内部的试剂与从混合溶液定量腔 35 通过虹吸管流路 37 输送来的稀释溶液反应并保持,进行第一测定;变性溶液定量腔 39,该变性溶液定量腔 39 作为收容腔,形成在从作为操作腔和测定点的免疫测定腔 43 处看比被保持于作为操作腔的上述变性反应腔 38 的第一反应液的相对于轴心 102 方向的液面高度更靠内侧处,在第一反应液的测定后采集变性反应腔 38 内的第一反应液;毛细管腔 40,该毛细管腔 40 形成在变性反应腔 38 与变性溶液定量腔 39 之间,用于使返回到变性反应腔 38 的第一反应液量稳定;连结流路 41,该连结流路 41 形成在变性溶液定量腔 39 的下游侧,抑制被变性溶液定量腔 39 采集的第一反应液向免疫测定腔 43 流出;凸缘 42,该凸缘 42 位于变性溶液定量腔 39 与毛细管腔 40 的连结部,利用离心力使变性溶液定量腔 39 内的第一反应液破裂并使规定量的稀释溶液返回变性反应腔 38;免疫测定腔 43,该免疫测定腔 43 在变性溶液定量腔 39 的下游侧形成为通过连结流路 41 与变性溶液定量腔 39 连通,用于使承载于内部的试剂与从变性溶液定量腔 39 通过连结流路 41 输送来的第一反应液反应并保持,进行第二测定;免疫测定定量腔 44,该免疫测定定量腔 44 作为收容腔,形成在从作为测定点的凝集反应腔 46 处看比被保持于作为操作腔的上述免疫测定腔 43 的第二反应液的相对于轴心 102 方向的液面高度更靠内侧处,在第二反应液的测定后采集免疫测定腔 43 内的第二反应液;毛细管腔 64,该毛细管腔 64 作为第三连结部,形成在免疫测定腔 43 与免疫测定定量腔 44 之间,并用于使返回到免疫测定腔 43 的第二反应液量稳定;连结流路 45,该连结流路 45 形成在免疫测定定量腔 44 的下游侧,抑制被免疫测定定量腔 44 采集的作为第二反应液的免疫测定溶液 62 向凝集反应腔 46 流出;凝集反应腔 46,该凝集反应腔 46 在免疫测定定量腔 44 的下游侧形成为通过连结流路 45 与免疫测定定量腔 44 连通,用于使承载于内部的试剂与从免疫测定定量腔 44 通过连结流路 45 输送来的第二反应液反应并保持,进行第三测定。

[0235] 在此,变性溶液定量腔 39、毛细管腔 40、连结流路 41、免疫测定定量腔 44、连结流路 45 的厚度方向的截面尺寸为 $50 \sim 500 \mu\text{m}$,但只要是能产生毛细管力的尺寸,则没有特别限定。此外,变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 的厚度方向的截面尺寸为 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$,但能根据需要的稀释溶液的量 and 测定吸光度的条件(光路长、测定波长、样品溶液的反应浓度、试剂种类等)进行调整。

[0236] 接着,以血液中的血球内含有的血红蛋白及 HbA1c 的浓度测定为例对分析用仪器 1 的试样液分析工序进行详细说明。

[0237] 另外,图 14A、图 14B ~ 图 22A、图 22B 表示在从转子 103 的表面侧看的状态下所图

示的安设于转子 103 的分析用仪器 1, 旋转方向 C1 表示在图 1 中相对轴心 102 左旋, 旋转方向 C2 表示在图 1 中相对轴心 102 右旋。

[0238] 图 14A、图 14B 表示本发明实施方式 1 的分析用仪器的注入过程及分离 / 计量过程。

[0239] - 工序 1-

[0240] 图 14A 中, 作为试样液的血液从被穿刺后的指尖等经过分析用仪器 1 的注入口 11 并通过试样收容腔 17 的毛细管力采集, 直到试样收容腔 17 内被填充。在此, 能根据由试样收容腔 17 的空隙和相对面积而定的体积来计量试样液、例如大约 10 μ L 的血液, 但也可根据分析所需要的量来规定试样收容腔 17 的形状尺寸, 调整能采集的容量。

[0241] 采集了需要量血液的分析用仪器 1 安装在分析装置主体 100 的转子 103 上, 通过稀释液收容腔 5 的开启元件进行开启动作。

[0242] - 工序 2-

[0243] 稀释液收容腔 5 的开启结束后, 使转子 103 旋转 (用 C2 表示的右旋, 3000rpm), 试样收容腔 17 内的血液和稀释液如图 14B 所示向分离腔 18 输送, 稀释液收容腔 5 内的 300 μ m 稀释液向稀释液定量腔 14 输送。在此, 当稀释血液并取出血球中的测定成分时, 为使因具有个体差异的血细胞比容值 (血液中含有的血球成分的比率) 的影响而引起的稀释的偏差降低, 利用离心力将输送至分离腔 18 的血液分离成血浆成分和血球成分, 采集外周部的高血细胞比容血液并进行稀释, 藉此降低稀释的偏差。

[0244] 此外, 在上述旋转中被输送到稀释液定量腔 14 并超过规定量的稀释液通过溢流流路 16、溢流腔 27、槛部 28 流入稀释液溢流腔 29 内并被保持。

[0245] 图 15A ~ 图 15D 表示具有毛细管腔 19 的分离腔 18 中的上述离心分离动作和通过高比重成分定量腔 23 向混合腔 30 输送的流程。

[0246] 上述实施方式的毛细管腔 19 是靠近分离腔 18 内的左侧侧面形成的, 也可以靠近分离腔 18 内的右侧侧面形成。毛细管腔 19 的一端如图 15A 所示形成到比血液 57 的液面更靠外周位置为止, 以使其浸入作为保持于分离腔 18 内的试样液的血液 57。

[0247] 此外, 连结流路 24 具有虹吸管结构, 该虹吸管结构与连结流路 21 的最外周位置连通, 并在比保持于分离腔 18 的试样液的液面更靠内周位置处弯曲。试样溶液溢流腔 26 位于比连结流路 21 的最外周位置更靠外周的位置, 并通过连结流路 24 与分离腔 18 连通。

[0248] 如图 15A 所示滞积在分离腔 18 底部的血液 57 通过离心力的作用, 如图 15B 所示被分离成血浆成分 57a 和血球成分 57b。若旋转停止、离心力消失, 则如图 15C 所示, 分离腔 18 中的血浆成分 57a 朝毛细管腔 19 进行毛细管输送, 连结流路 21 的血浆成分 57a 和血球成分 57b 朝与腔体 58 连接的试样溶液溢流腔 22 进行毛细管输送, 上述腔体 58 具有与大气连通的空气孔 20a。连结流路 24 的血浆成分 57a 和血球成分 57b 朝具有与大气连通的空气孔 20d 的试样溶液溢流腔 26 进行毛细管输送。在此, 高比重成分定量腔 23 的端部在血球成分 57b 到达的位置处与连结流路 21 连接, 如图 15D 所示, 从连结流路 21 通过高比重成分定量腔 23 的毛细管力输送需要量的血球成分 57b。

[0249] 由于本实施方式中分离腔 18 形成有毛细管腔 19, 因此在分离腔 18 内残留的血浆成分 57a 的大部分能在毛细管腔 19 中保持, 有助于向高比重成分定量腔 23 仅毛细管输送需要量的血球成分 57b。具体而言, 如图 16A 所示的分离腔 18 未形成有毛细管腔 19 的比较

例中,血浆成分 57a 滞积在分离腔 18 的底部,若通过高比重成分定量腔 23 的毛细管力进行毛细管输送,则如图 16B 所示,滞积在分离腔 18 底部的血浆成分 57a 会从连结流路 21 混入高比重成分定量腔 23,无法得到需要量的血球成分 57b,由上述现象也可知毛细管腔 19 的有效性。

[0250] 而且,对试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部进行详细的说明,该分叉部设于分离腔 18 与高比重成分定量腔 23 之间。

[0251] 图 23A、图 23B 表示试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的分叉部的放大图和该分叉部的主要部分的剖视图。图 23B 表示图 23A 中的 F-F 剖视图。当连结流路 21 的厚度方向的截面尺寸 g_1 为 0.2mm 时,为了尽量不使血浆成分混入高比重成分定量腔 23,试样溶液溢流腔 22 的厚度方向的截面尺寸 g_2 形成为比 g_1 小,例如形成为 g_1 的一半、即 0.1mm,并且试样溶液溢流腔 22 的与试样溶液溢流腔 22 处的流动方向交叉的方向上的宽度 w_2 形成为比连结流路 21 的与连结流路 21 处的流动方向交叉的方向上的宽度 w_1 宽。

[0252] 如上所述,通过将试样溶液溢流腔 22 的厚度方向的截面尺寸 g_2 设成连结流路 21 的厚度方向的截面尺寸 g_1 的一半,由于产生在试样溶液溢流腔 22 的毛细管力比连结流路 21 的毛细管力大,因此在连结流路 21 与试样溶液溢流腔 22 的分叉部,血浆成分优先向试样溶液溢流腔 22 内输送。而且,通过将试样溶液溢流腔 22 的与试样溶液溢流腔 22 处的流动方向交叉的方向上的宽度 w_2 设成比连结流路 21 的与连结流路 21 处的流动方向交叉的方向上的宽度 w_1 宽,由于产生在试样溶液溢流腔 22 的毛细管力比连结流路 21 的毛细管力大,因此能可靠地将连结流路 21 内的血浆成分向试样溶液溢流腔 22 输送。在此,当截面尺寸 g_2 为截面尺寸 g_1 的一半以上时,由于根据流路的表面状态的不同等,试样溶液溢流腔 22 与连结流路 21 的毛细管力可能会变得接近而使血浆成分的一部分流入高比重成分定量腔 23,因此,较为理想的是,试样溶液溢流腔 22 的厚度方向的截面尺寸 g_2 在连结流路 21 的厚度方向的截面尺寸 g_1 的一半以下。

[0253] 此外,连结流路 24 与连结流路 21 的最外周位置连通,因而利用离心力将被保持于高比重成分定量腔 23 的血球成分 57b 向混合腔 30 输送时,能将被保持于试样溶液溢流腔 22、分离腔 18、毛细管腔 19、连结流路 21、连结流路 24 内的上述测定中废弃的试样液全部向试样溶液溢流腔 26 排出,能防止因残留试样液的跟入而向混合腔 30 流入。

[0254] 通过如上所述在分离腔 18 中形成毛细管腔 19,并将残留于分离腔 18 的血浆成分 57a 用毛细管腔 19 捕集,能在离心分离后去除混入高比重成分定量腔 23 的血浆成分,且混入连结流路 21 的血浆成分 57a 能利用毛细管力由试样溶液溢流腔 22 上吸除去,因此,在高比重成分定量腔 23 中只准确地保持规定量的血球成分 57b,在后续工序中向混合腔 30 流入,在混合腔 30 中通过虹吸管流路 15 从稀释液定量腔 14 准确地流入规定量的稀释液。也就是说,若输送至稀释液定量腔 14 的稀释液的被保持的液面高度超过溢流流路 16 与溢流腔 27 的连结位置,则会经由溢流流路 16 向溢流腔 27 排出,从而可在稀释液定量腔 14 内保持规定量。在此,由于虹吸管流路 15 为包括曲管的虹吸管形状,该曲管被配置于比溢流流路 16 与溢流腔 27 的连结位置更靠半径方向内侧,因此在分析用仪器 1 的旋转中能将稀释液在稀释液定量腔 14 内保持。

[0255] 此外,由于连结稀释液定量腔 14 与溢流腔 27 的溢流流路 16 为毛细管,因此在分析用仪器 1 减速及停止时,能通过毛细管力防止稀释液因惯性力和表面张力而从稀释液定

量腔 14 向溢流腔 27 流出,能高精度地进行稀释液的计量。

[0256] - 工序 3-

[0257] 使转子 103 的上述旋转(用 C2 表示的右旋,3000rpm)停止并静止后,从图 17A 开始使转子 103 旋转(用 C2 表示的右旋,2000rpm),藉此,被保持在高比重成分定量腔 23 中的需要量的血球成分 57b 与稀释液定量腔 14 的稀释液流入混合腔 30 进行混合稀释,多余的血球成分 57b 如图 17B 所示被保持于试样溶液溢流腔 26。此外,光学测定元件 109 实施在分析用仪器 1 的稀释液溢流腔 29 的稀释液介于光源 105 和光电检测器 106 之间的时间内进行读取的参比测定。此时,光源 105 的波长在 535nm 和 625nm 间切换并进行参比测定。

[0258] - 工序 4-

[0259] 接着,将分析用仪器 1 移动到图 18A 所示的 60° 附近的位置,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,从而搅拌稀释液。

[0260] - 工序 5-

[0261] 接着,将分析用仪器 1 移动到图 18B 所示的 180° 附近的位置,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,从而搅拌稀释液。

[0262] 在此,混合腔 30 与保持腔 32 之间通过连结部 59 连通,由于在搅拌时该连结部 59 的位置相对于产生离心力的旋转的轴心 102 比被保持在混合腔 30 内的混合溶液的液面更靠内周侧,因此搅拌混合中的稀释液不会向保持腔 32 流出。

[0263] - 工序 6-

[0264] 接着,将分析用仪器 1 移动到图 19A 所示的 300° 附近的位置,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,将混合腔 30 的稀释后的血球成分 57b(混合溶液)通过连结部 59 摆动输送到保持腔 32。

[0265] 在此,即使将分析用仪器 1 移动到图 19A 所示的 300° 附近的位置,被保持于混合腔 30 的混合溶液也会被作用于混合腔 30 壁面的表面张力保持(由于表面张力比作用于混合溶液的重力大),通过使分析用仪器 1 摆动、对混合溶液施加惯性力,可打破作用于混合腔 30 壁面的表面张力,通过作用于混合溶液的惯性力和重力将混合溶液输送到保持腔 32。

[0266] - 工序 7-

[0267] 接着,如图 19B 所示,对于分析用仪器 1,通过使转子 103 旋转(用 C2 表示的右旋,2000rpm),藉此从保持腔 32 通过连结流路 34 向混合溶液定量腔 35 输送规定量的混合溶液。输送至混合溶液定量腔 35 的混合溶液的超过规定量的部分通过溢流流路 36 向溢流腔 27 溢流,在混合溶液定量腔 35 中保持规定量的混合溶液 60。

[0268] - 工序 8-

[0269] 使转子 103 的上述旋转(用 C2 表示的右旋,2000rpm)停止并静止,藉此如图 20A 所示,混合溶液定量腔 35 的混合溶液被加启动水到虹吸管流路 37,接着从图 20A 开始使转子 103 旋转(用 C1 表示的左旋,2000rpm),藉此,被保持于混合溶液定量腔 35 的规定量的混合溶液通过虹吸管流路 37 被输送到作为操作腔和测定点的变性反应腔 38,溶解变性反应腔 38 内预先承载有的变性试剂。

[0270] - 工序 9-

[0271] 此后,在图 20B 所示的 180° 附近的位置上,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,搅拌分析用仪器 1 的作为第一反应液的变性反

应腔 38 的变性溶液 61。

[0272] 在此,变性反应腔 38 与免疫测定腔 43 侧之间通过毛细管腔 40 和变性溶液定量腔 39 连通。在此,毛细管腔 40 起到第二连结部的作用,由于在搅拌时该毛细管腔 40 的位置相对于产生离心力的旋转的轴心 102 比被保持在变性反应腔 38 内的混合溶液的液面更靠内周侧,因此搅拌混合中的混合溶液不会向免疫测定腔 43 侧的变性溶液定量腔 39 流出。

[0273] - 工序 10-

[0274] 接着,使分析用仪器 1 静止,在使变性反应腔 38 的变性溶液 61 发生变性反应后,使转子 103 旋转(用 C1 表示左旋,1500rpm),实施第一测定。

[0275] 第一测定是在将光源 105 的波长切换成 535nm 的发光状态下,在分析用仪器 1 的变性反应腔 38 的变性反应后的变性溶液 61 介于光源 105 与光电检测器 106 之间的时间内进行读取。运算部 110 根据预先将光源 105 的波长调整为 535nm 后读取稀释液溢流腔 29 而得到的基准值对由第一测定得到的测定值进行处理并数值化,将数值化得到的变性血红蛋白浓度显示在显示部 111 中。

[0276] 在混合溶液与保持于变性反应腔 38 的变性试剂进行反应后,通过在形成于变性反应腔内的测定区域中测定血红蛋白衍生物的浓度,藉此进行混合溶液或变性溶液中的总血红蛋白的确定。

[0277] 另外,在变性前的混合腔 30 中,也可以利用血红蛋白的 γ 峰(索雷谱带)的吸收,通过波长 410nm 的发光二极管的光源下的比色程度进行血红蛋白的测定。

[0278] 在此,“变性”是指使特异性部位从蛋白质的结构内伸出(暴露)至结构外,后述的抗原抗体反应采用与上述从蛋白质的结构内暴露的部位即“变性后的部位”进行特异性反应的乳胶试剂来进行。

[0279] - 工序 11-

[0280] 接着,将分析用仪器 1 移动到图 21A 所示的 60° 附近的位置,将电动机 104 以 1500rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ± 1 mm 左右的摆动,藉此使被保持于变性反应腔 38 的变性溶液 61 向变性溶液定量腔 39 进行毛细管输送,在变性溶液定量腔 39 内保持作为第一反应液的规定量的变性溶液 61。

[0281] - 工序 12-

[0282] 接着,使转子 103 旋转(用 C1 表示的左旋,2000rpm),藉此变性溶液 61 从变性溶液定量腔 39 通过连结流路 41 流入免疫测定腔 43,溶解免疫测定腔 43 内预先承载有的乳胶试剂。

[0283] - 工序 13-

[0284] 此后,在图 21B 所示的 180° 附近的位置上,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ± 1 mm 左右的摆动,搅拌分析用仪器 1 的免疫测定腔 43 的免疫测定溶液 62。在上述免疫测定腔 43 中,免疫测定溶液用包含对血红蛋白衍生物的变性后的部位具有特异性的抗体的试剂(例如乳胶试剂)进行抗原抗体反应。

[0285] 在此,免疫测定腔 43 与凝集反应腔 46 侧之间通过免疫测定定量腔 44 连通,连接免疫测定腔 43 与免疫测定定量腔 44 的毛细管腔 64 在搅拌时的位置相对于产生离心力的旋转的轴心 102 位于比被保持于免疫测定腔 43 的混合溶液的液面更靠内周侧,因而搅拌混合中的混合溶液不会向凝集反应腔 46 侧的免疫测定定量腔 44 流出。

[0286] - 工序 14-

[0287] 接着,使分析用仪器 1 静止,在使免疫测定溶液 62 发生抗原抗体反应后,使转子 103 旋转(用 C1 表示左旋,1500rpm),实施第二测定。

[0288] 第二测定是在将光源 105 的波长切换到 625nm 的发光状态下测定血红蛋白衍生物的浓度,通过在分析用仪器 1 的免疫测定腔 43 中的发生抗原抗体反应后的免疫测定溶液 62 介于光源 105 与光电检测器 106 之间的时间内进行读取,藉此进行空白测定。

[0289] - 工序 15-

[0290] 接着,将分析用仪器 1 移动到图 22A 所示的 60° 附近的位置,将电动机 104 以 1500rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,从而将作为第二反应液的免疫测定溶液 62 向免疫测定定量腔 44 毛细管输送。

[0291] - 工序 16-

[0292] 此后,使转子 103 旋转(用 C1 表示的左旋,2000rpm),藉此,被保持于免疫测定定量腔 44 的规定量的免疫测定溶液 62 通过连结流路 45 流入到凝集反应腔 46,溶解凝集反应腔 46 内承载有的凝集试剂。

[0293] - 工序 17-

[0294] 此后,在图 22B 所示的 180° 附近的位置上,将电动机 104 以 1000rpm 的频率控制为对分析用仪器 1 施加 ±1mm 左右的摆动,搅拌分析用仪器 1 的凝集反应腔 46 的凝集溶液 63。这样,在凝集反应腔 46 中,通过凝集剂和未反应体的反应结合而产生凝集,上述未反应体是上述抗体中未与血红蛋白衍生物结合的抗体。

[0295] - 工序 18-

[0296] 接着,在使分析用仪器 1 静止并使作为第三反应液的凝集溶液 63 进行凝集反应后,使转子 103 旋转(用 C1 表示的左旋,1500rpm),实施第三测定。

[0297] 第三测定是在将光源 105 的波长切换成 625nm 的发光状态下,在分析用仪器 1 的凝集反应腔 46 的凝集反应后的凝集溶液 63 介于光源 105 与光电检测器 106 之间的时间内进行读取,测定凝集溶液 63 的混浊程度。

[0298] 运算部 110 根据将光源 105 的波长调整为 625nm 后预先读取稀释液溢流腔 29 而得到的基准值对由第二测定和第三测定得到的测定值进行处理并数值化,将数值化后的 HbA1c 浓度和以上述变性血红蛋白浓度为基础算出的 HbA1c% 的值显示在显示部 111 中。

[0299] 另外,在混合腔 30 和保持腔 32 的部分,保持腔 32 为收容腔。

[0300] 此外,在变性反应腔 38 和变性溶液定量腔 39 的部分,变性反应腔 38 为操作腔,变性溶液定量腔 39 为收容腔。

[0301] 此外,在免疫测定腔 43 和免疫测定定量腔 44 的部分,免疫测定腔 43 为操作腔,免疫测定定量腔 44 为收容腔。

[0302] 在上述实施方式中,在分析用仪器 1 的变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 中读取反应物的接入元件对变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 中作为反应物的反应液进行光接入读取,也可以与变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 中的至少任一测定点的反应物静电结合或电磁结合以进行非接触式电接入读取,还可以在变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 的至少任一测定点上预先设置电极,通过上述电极电连接读取测定点的反应物。上述反应物可以是液体、固体,也可以是胶状及凝胶状等半固

态物。

[0303] 由于如上所述构成,测定结束后在试样溶液溢流腔 25、26 的区域中残留有剩余部分的血液,通过将试样溶液溢流腔 26 的毛细管区域的容积形成为剩余部分的血液的容积以上,剩余部分的血液被试样溶液溢流腔 26 的毛细管力保持并捕集,因而能抑制其从形成于比试样溶液溢流腔 26 更靠内周位置的空气孔 20d 向分析用仪器 1 的外部流出,能降低作业者引发感染事故的危险性。

[0304] 此外,在测定结束后,在作为测定点的稀释液溢流腔 29 的区域中残留有用稀释液稀释血球成分而成的试样,但由于形成了将流路控制为毛细管力起作用的大小的槛部 28,因此试样不会从稀释液溢流腔 29 流出到溢流腔 27,能抑制稀释后的血球成分从稀释液溢流腔 29 的内周侧的空气孔 20f 向分析用仪器 1 的外部流出,能降低作业者引发感染事故的危险性。

[0305] 在上述实施方式中,在保持剩余部分的血液的试样溶液溢流腔 25、26 侧,将试样溶液溢流腔 26 构成为毛细管力起作用的毛细管区域,以抑制血液流出,但也能将试样溶液溢流腔 25 和试样溶液溢流腔 26 的厚度方向的截面尺寸都形成为毛细管力不起作用的大小,如图 49 所示在试样溶液溢流腔 25 与试样溶液溢流腔 26 的边界设置和形成于稀释液溢流腔 29 与溢流腔 27 的边界的槛部 28 相同的槛部 90,将流路的间隙限制在毛细管力起作用的大小 g3。

[0306] 在上述实施方式中,在保持稀释后的血球成分的稀释液溢流腔 29 与溢流腔 27 之间形成槛部 28 以抑制试样的流出,但如试样溶液溢流腔 26 中所见,也能如图 50 所示将稀释液溢流腔 29 的厚度方向的截面尺寸 g4 构成为比溢流腔 27 的厚度方向的截面尺寸 g5 小以作为毛细管力起作用的毛细管区域。

[0307] 在上述说明中,以稀释液溢流腔 29 为例进行了说明,但作为测定点的凝集反应腔 46 亦是如此,通过将设于稀释液溢流腔 29 的内周侧的连结流路 45 构成为毛细管力起作用的间隙,以使得试样液不会从稀释液溢流腔 29 向作为毛细管腔的免疫测定定量腔 44 流出,藉此能抑制试样液从空气孔 20i 流出,能保护作业者免受危险。

[0308] 此外,在本实施方式中,光源采用了发光二极管,但不限于此,此外,在比色测定中光源波长为血红蛋白有光吸收作用的波长区域即可,能利用在 400 ~ 450nm 区域内有光吸收作用的 γ 峰(索雷谱带)、500 ~ 580nm 的区域内有吸收作用的血红蛋白及血红蛋白衍生物的可见光部分的光吸收作用。对于浊度,虽然在可见光区域便有吸收,但优选 500 ~ 800nm。

[0309] 图 24 是针对上述工序 1 ~ 工序 18 更详细地表示图 13 的图。

[0310] 对于保持于分析用仪器 1 的试剂,对测定血红蛋白衍生物的情况进行更具体的说明。

[0311] 本发明的实施方式、即血红蛋白衍生物的测定方法包括通过变性用的试剂(变性剂)使上述试样中的血红蛋白衍生物变性的工序。

[0312] 血红蛋白(下面也记作 Hb)是指以 α 链和非 α 链(β 、 γ 、 δ 链)的球蛋白(globin)与血红素(heme)结合并复合而形成的四聚体结构为基础的蛋白质。其种类多样,特别是结合有糖的 HbA1、由饮酒产生的乙醛化 Hb、见于透析患者等的氨甲酰化 Hb 等。如上所述,血红蛋白衍生物是指上述血红蛋白的一部分区域被修饰的结构不同的衍生物,有占

血红蛋白衍生物的约 90% 的 HbA ($\alpha 2 \beta 2$)、约 3% 的 HbA2 ($\alpha 2 \delta 2$)、约 1% 的 HbF ($\alpha 2 \gamma 2$) 等。在 HbA 中有 β 链氨基酸末端未结合糖的 HbA0 和结合有糖的 HbA1。而且,在上述 HbA1 中有 HbA1a、HbA1b、HbA1c,这些也是血红蛋白衍生物。其中,在血红蛋白的 β 链 N 末端结合有血液中的糖的血红蛋白 A1c 公知为反映过去 2 ~ 3 个月内的血液中的糖浓度的指标。

[0313] 作为决定血红蛋白衍生物的关键是肽结构上是否有特异的区域的氨基酸序列,或者是否存在有氨基酸残基及肽末端被磷酸化或糖化的区域。例如,HbA1a 为 β 链 N 末端被磷酸化后所得的产物,HbA1b 为 β 链 N 末端被乙醛化后所得的产物,HbA1c 为 β 链 N 末端被果糖基化后所得的产物。此外,HbF 的不同之处在于,亚基在 β 与 γ 上有差别。氨基酸单元的差别在于,在 HbA2 的 β 亚基的 N 末端起第 9 个残基、第 21 个残基上有差异。本发明的血红蛋白衍生物是指上述一部分区域不同的血红蛋白。而且,除了这些以外,血红蛋白衍生物还有各种种类,不仅有因乱用上述酒精而产生的乙醛-血红蛋白加成物、存在于尿毒症患者的血液中的尿素-血红蛋白加成物,还有例如阿司匹林-血红蛋白复合物、羧甲基化血红蛋白等,名目繁多。血红蛋白衍生物特别地可列举了通过血红蛋白上的反应性氨基与葡萄糖的非酶反应而生成的糖化血红蛋白作为有用的测定项目,但本发明不限于此。

[0314] 在测定本发明所示的血红蛋白衍生物的基础上,还需要区分、识别血红蛋白衍生物的有细微差别的区域,对各种血红蛋白衍生物进行鉴定和定量。在本发明中将使上述差异部分、即血红蛋白衍生物的特异性的部位从蛋白质的结构内伸出至结构外的处理称为变性。

[0315] 变性的程度可以达到:构成四级结构的亚基结构解离的程度;构成三级结构的疏水键、氢键、范德华力、离子键解离的程度;构成二级结构的 α -螺旋及 β 折叠的结构改变的程度;或成为直链状的结构。一般而言,蛋白质在生物体内作为功能性物质存在,这是由于:蛋白质保持由上述结构形成的精密的立体结构。因此,使结构变化是指很多蛋白质的功能变化,且性质改变。这包括功能减弱和提升。作为用于实现上述变性的变性剂,例如有用锂盐形态的阴离子使血红蛋白变性的方法(日本专利特开平 3-51759 公报)、包括非离子性表面活性剂的方法(WO2006/112339)等,但本发明不限于此。

[0316] 在本实施方式中,免疫测定用的试剂为包含对血红蛋白衍生物经变性的部位具有特异性的抗体的试剂,既可以是本发明的免疫测定抗原抗体反应为基础的测定原理,也可以是众所周知的免疫比浊法、免疫散射比浊法、乳胶免疫凝集法、免疫凝集抑制法、乳胶免疫凝胶抑制法、荧光免疫测定法、化学发光免疫测定法、电化学免疫测定法、荧光偏光免疫测定法、免疫色谱法中的任意一种。

[0317] 在本发明的血红蛋白衍生物的测定方法中,尤为重要是利用对血红蛋白衍生物的糖化部位具有特异性的抗体的免疫测定。糖化的血红蛋白在上述中已表示,是指 HbA1a、HbA1b、HbA1c。其中,特别是 HbA1c 近年已成为用于管理作为三大成人病之一成为难题的糖尿病患者的指标,并成为 1 ~ 3 个月内的长期血糖控制的基准。具体而言,包括在对 HbA1c 进行变性处理后包含针对 HbA1c 特有的 β 链 N 末端的氨基酸被糖化了的化合物的抗体的试剂。

[0318] 在本实施方式中,凝集用的凝集剂是指与抗体发生特异性抗原抗体反应的凝集多价抗原,只要是使用针对血红蛋白衍生物的特异性部位的抗体来测定的免疫测定反应,不限于上述凝集剂。

[0319] 作为本发明的试剂的保持方法,不限于于液体状态、干燥物状态、冷冻干燥物状态等,能用在实施上有意义的方法保持。

[0320] 接着,在下述实施例 1~实施例 8 中,用图 25~图 29 和(表 1)~(表 6)更为具体地对血红蛋白衍生物的代表性检查项目、即血红蛋白 A1c 进行说明。

[0321] (实施例 1)

[0322] 作为本发明的实施例中的一例,对用 HbA1c 乳胶凝集抑制法进行研究时的试剂组成进行说明。此外,在本实施例中,抗体在标记于乳胶珠(latex beads)的状态下使用。

[0323] (a) 单克隆抗体的制成

[0324] 免疫原的制作

[0325] HbA1c 的免疫原的制作按如下所述进行实施。首先,为了制作与 HbA1c 的 β 链 N 末端部位相同的结构,通过使果糖与以缬氨酸-组氨酸-亮氨酸-苏氨酸-半胱氨酸(以下省略为 VHLTC)的序列使氨基酸结合而成的多肽的缬氨酸结合,藉此制成果糖基 VHLTC。接着,为了提高免疫原性,借助果糖基 VHLTC 的半胱氨酸残基,使用缩合试剂 N-(6-马来酰亚胺基己酰氧基)琥珀酰亚胺来标记鸡 γ 球蛋白(以下省略为 CGG)的氨基,上述结果得到的果糖基 VHLTC 标记 CGG 作为免疫原。

[0326] 1. 小鼠的免疫

[0327] 对 10 只出生后大约 8 周的小鼠(Ba1b/c),将如上所述制作的免疫原(果糖基 VHLTC 标记 CGG)制成乳液,向每只小鼠的腹腔内注入 10 μ g。每隔 2 周实施上述免疫作业。

[0328] 2. 抗体产生的检查

[0329] 对已实施 5 次免疫后的小鼠从眼静脉采集 50~100 μ L 血液到离心管。将血清离心分离,在用 ELISA 法进行抗体滴度评价后,所有小鼠都确认了抗 HbA1c 抗体的产生。

[0330] 3. 小鼠的免疫加强

[0331] 在上述抗体滴度评价中,特别地对效价高的小鼠进行用于使小鼠的脾脏肥大的免疫加强(弱免疫原的注射)。免疫原使用将 10 μ g 份的果糖基 VHLTC 标记 CGG 用 PBS 稀释而成的溶液。

[0332] 4. 细胞融合

[0333] 将经过免疫加强后 3 日的小鼠的脾脏细胞摘出,通过采用聚乙二醇的常用方法来使其与来源于小鼠骨髓肿瘤的细胞融合。对上述融合细胞在 96 孔板上用含 15% 的胎牛血清(以下称为 FCS)的 HAT 培养基进行培养。1 周后,更换为含 15% FCS 的 HT 培养基。

[0334] 5. 克隆

[0335] 用 ELISA 法进行抗体滴度的测定,选择效价高的孔。

[0336] 稀释(极限稀释)成每孔包含 1 个细胞的浓度,分注到 96 孔的微孔板。在增加板的大小的同时进行培养,适时对上清用 ELISA 法反复进行抗体滴度测定,最终分选出表现出对 HbA1c 的高效价且表现出良好增殖的细胞群。

[0337] 6. 细胞的冷冻保存

[0338] 最终分选出的细胞在 3×10^6 细胞/mL 的浓度下且在 800°C 下冷冻后转移到液氮中长期保存。

[0339] 7. 抗体的评价

[0340] 将所得到的细胞用向小鼠腹腔内注入的常规方法制作腹水,用填充有蛋白 A-琼

脂糖凝胶的柱来纯化抗体。关于如上所述得到的抗体,抑制上述各抗体与涂于 ELISA 板的血红蛋白 A1c 的结合的果糖基 VHLTC 标记 CGG 的半数浓度(半数抑制浓度)当为来源于独立行政法人产业技术综合研究所专利生物保藏中心保藏编号(国际保藏)FERM BP-10795 号株的单克隆抗体的情况下为 2×10^{-10} M。

[0341] (b) 乳胶试剂

[0342] 采用积水化学工业株式会社(SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 制的 $0.15 \mu\text{m}$ 的聚苯乙烯乳胶,通过在腔体温度下进行 2 小时的搅拌,对上述纯化抗体用物理吸附法进行标记。此后,在 0.5% BSA(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Co.)制)/PBS 悬浊液中进行封闭,接着用离心分离法进行未标记抗体的分离、洗涤,再次在 0.5% BSA(西格玛奥德里奇公司制)/PBS 悬浊液中进行再悬浊,藉此制成抗体的乳胶试剂。

[0343] (c) 凝集试剂

[0344] 凝集试剂利用考巴斯(cobas)试剂 HbA1c 罗氏诊断株式会社(Roche Diagnostics K. K.) 制的凝集试剂(合成多价 HbA1c 抗原)。

[0345] (d) 变性试剂

[0346] 参考包括非离子性表面活性剂的方法(即 W02006/112339)来确定下述组成。

[0347] 1. 蔗糖单癸酸酯(和光纯药制)/反应时浓度 0.25%

[0348] 2. 铁氰化钾(和光纯药制)/反应时浓度 0.25%

[0349] (e) 稀释液

[0350] 稀释液采用通过一般的离子交换法制备的纯水。

[0351] (实施例 2)

[0352] 以下,详细记述关于血红蛋白浓度测定进行研究的实施例。

[0353] (a) 分析用仪器的制作方法

[0354] 分析用仪器是在上述实施方式的分析用仪器中,通过将实施例 1 中所示的乳胶试剂、凝集试剂、变性试剂用冷冻干燥分别承载于免疫测定腔 43、凝集反应腔 46、变性反应腔 38 中而成。

[0355] (b) 混合溶液的制备

[0356] 试样溶液(血液)通过将人体采集的血液用纯水稀释来制备。

[0357] 混合用液体 Hb 浓度的测定是使用和光纯药工业株式会社(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 销售的“血红蛋白 B 试剂盒(商品名:ヘモグロビン B-テストワコー)”进行浓度确定。这是通过 SLS-血红蛋白法检测血红蛋白的方法。

[0358] (c) 采用分析用仪器的 Hb 测定

[0359] 使用承载有试剂的分析用仪器,用钻孔机在混合腔 30 的上部形成注入口,在直接注入混合溶液后,密封注入口。此后,将分析用仪器 1 安设于分析装置主体 100,并依照实施例 1 所记载的进行从混合腔 30 向变性反应腔 38 的输送,检测其与变性试剂反应 1 分钟时的 535nm 处的吸光度值。

[0360] 图 25 是以混合液的血红蛋白浓度为横坐标、以吸光度为纵坐标点绘而得的图。其结果是:在本方法中,由于 Hb 浓度与吸光度的值在 Hb 浓度为 $0 \sim 50.0 \text{mg/dL}$ 的范围内呈比例关系,因此暗示了与 Hb 浓度相对应的 Hb 测定是完全可行的。

[0361] (实施例 3)

[0362] 以下,详细记述关于糖化血红蛋白(HbA1c)测定进行研究的实施例。

[0363] (a) 分析用仪器的制作方法与实施例 2 所述相同

[0364] (b) 混合溶液的制备

[0365] 通过将罗氏诊断株式会社销售的考巴斯试剂糖化血红蛋白共同封装的 24.6 μ M 的糖化血红蛋白标准液用纯水稀释,制备已知的糖化血红蛋白浓度的混合液。

[0366] (c) 采用分析用仪器的糖化血红蛋白测定

[0367] 使用承载有试剂的分析用仪器,用钻孔机在混合腔 30 上部形成注入口,在直接注入混合溶液后,密封注入口。此后,将分析用仪器 1 安设于分析装置主体 100,并依照实施例 1 所记载的进行从混合腔 30 向变性反应腔 38 的输送,在上述输送的各工序中,在 625nm 处测定在变性反应腔 38 中将变性试剂与混合溶液反应 1 分钟且在免疫测定腔 43 中与乳胶试剂反应 2 分钟后的乳胶空白(浊度),最后在 625nm 处测定发生凝集反应后的凝集浊度(浊度)。计算出与乳胶空白间的凝集浊度的变化量。

[0368] 图 26 是以糖化血红蛋白浓度为横坐标,以吸光度变化量为纵坐标点绘而得的图。另外,当将糖化血红蛋白浓度从摩尔转换为 mg/dL 时,将血红蛋白分子量设为 64500 来进行计算。其结果是:在本方法中,由于 HbA1c 浓度与吸光度的值在 HbA1c 浓度为 0.1 ~ 10.0mg/dL 的范围内(更为理想的是 0.2 ~ 4.0mg/dL)大致呈比例关系,因此暗示了糖化血红蛋白的测定是完全可行的。

[0369] (实施例 4)

[0370] 以下,详细记述关于测定糖化血红蛋白/Hb 的存在比的方法进行研究的实施例。

[0371] (a) 分析用仪器的制作方法与实施例 2 所述相同

[0372] (b) 试样溶液的制备

[0373] 试样溶液采用 3 种全血。此外,表 1 为用在对上述血液样本进行糖化血红蛋白测定时广泛应用的以 HPLC 法为原理的东曹公司(日文:東ソー社)的自动糖化血红蛋白分析仪(HLC-723GHbV)测定糖化血红蛋白(%)的结果。

[0374] 表 1:

[0375]

	样本 1	样本 2	样本 3
糖化血红蛋白 (%)	4.8	7.6	11.2

[0376] (c) 采用分析用仪器的测定

[0377] 通过向分析用仪器 1 的试样收容腔分别注入上述 3 种血液试样和稀释液、安设于分析装置主体 100、输送液体、测定在 535nm 处的血红蛋白衍生物的吸光度和在 625nm 处的浊度,藉此通过吸光度来测定乳胶空白以及凝集程度。血红蛋白浓度的确定是通过测定吸光度利用实施例 2 的血红蛋白浓度曲线从图 25 计算出变性溶液所含的血红蛋白浓度。此外,糖化血红蛋白浓度的确定根据浊度的变化量从图 26 计算出凝集溶液 63 所含的糖化血红蛋白浓度。将其结果显示于表 2。

[0378] 表 2:

[0379]

	样本 1	样本 2	样本 3
混合溶液中的 Hb 浓度 (mg/dL)	25.6	24.6	22.2
混合溶液中的 糖化血红蛋白浓度 (mg/dL)	1.21	1.86	2.46
糖化血红蛋白 (%)	4.7	7.6	11.1

[0380] 根据表 2, 用本分析用仪器 1 测定糖化血红蛋白所占比例的结果与预先用东曹公司的自动糖化血红蛋白分析仪 (HLC-732GHbV) 测定糖化血红蛋白所占比例的结果 (参照表 1) 非常接近, 可以确认用本分析用仪器 1 能进行准确的糖化血红蛋白浓度的测定。

[0381] (实施例 5)

[0382] 以下, 详细记述关于稀释液定量进行研究的結果。

[0383] (a) 分析用仪器的制作

[0384] 为了再现在稀释液保存时的蒸发, 以使 300 μ L 的稀释液保持于分析用仪器的状态, 在 4°C、15°C、25°C、45°C 环境下保存 2 个月后, 对上述分析用仪器, 通过冷冻干燥使实施例 1 所示的乳胶试剂、凝集试剂、变性试剂分别承载于免疫测定腔 43、凝集反应腔 46、变性反应腔 38。这次是用于对比, 准备与混合腔 30 直接连结的流路以代替与稀释液定量腔 14 连结的虹吸管流路, 并将此作为比较例 (未图示)。

[0385] 分析结果

[0386] 向用实施例 2 的方法制成的分析用仪器 1 注入样本试样, 根据实施例 4, 进行糖化血红蛋白 /Hb 的存在比测定的测定。将各测定结果的 Hb 值与糖化血红蛋白值显示于图 27, 表 3 表示糖化血红蛋白 /Hb 的存在比的再现性。

[0387] 表 3:

[0388] 糖化血红蛋白测定值

[0389]

	未稀释定量	稀释定量
1	4.7%	4.9%
2	4.7%	4.7%
3	5.0%	4.7%
4	4.9%	4.7%

5	4.4%	4.6%
6	4.4%	4.6%
7	4.7%	4.9%
8	4.9%	4.7%
平均	4.7%	4.7%
C. V.	4.8%	2.4%

[0390] 在进行稀释定量后的样品中, Hb 浓度在 13.0 ~ 17.0mg/dL 的范围内, HbA1c 浓度的值在 0.6 ~ 0.8mg/L 的范围内。相反, 在未进行稀释定量的样品中, Hb 浓度在 10.0 ~ 22.0mg/dL 的范围内, HbA1c 浓度的值在 0.4 ~ 1.0mg/L 的范围内, 进行稀释定量的样品与未进行稀释定量的样品相比, Hb 值的偏差变小。而且, 未进行稀释定量的样品的测定 CV 为 4.8%, 但若进行稀释定量则变为 2.4%, 确认了糖化血红蛋白 /Hb 的存在比的再现性变好。

[0391] (实施例 6)

[0392] 以下, 详细记述在试样溶液与各试剂反应前对试样溶液的分离工序的有效性进行研究的实施例。

[0393] 分析用仪器的制作按照实施例 2 所述进行。

[0394] 通过改变同一样本(糖化血红蛋白 4.8%)的血浆量来制备 Hb 浓度为 4.0mg/dL、7.1mg/dL、13.7mg/dL、20.9mg/dL 的各不相同的 4 种试样血液(样本 A、B、C、D), 用此进行。各 Hb 浓度用希森美康(SYSMEX)KX-21 进行检测。将检测值和有无分离工序的情况下的混合溶液中的 Hb 浓度显示于表 4、表 5、表 6。

[0395] 表 4:

[0396] Hb 测定结果

[0397]

样本	样本 Hb (g/dL)	无浓缩工序 混合液中的 Hb 浓度 (mg/dL)	浓缩工序后的 混合液中的 Hb 浓度 (mg/dL)
样本 A	4	7.8	12.5
样本 B	7.1	14.1	28.4
样本 C	13.7	27.4	36.1
样本 D	20.9	41.6	45.3

[0398] 表 5:

[0399] 糖化血红蛋白测定结果

[0400]

样本	样本 Hb (g/dL)	无浓缩工序 混合液中的 糖化血红蛋白浓度 (mg/dL)	浓缩工序后的 混合液中的 糖化血红蛋白浓度 (mg/dL)
样本 A	4	0.30	0.60
样本 B	7.1	0.72	1.39
样本 C	13.7	1.34	1.73
样本 D	20.9	2.00	2.13

[0401] 表 6 :

[0402] 糖化血红蛋白 /Hb 存在比

[0403]

样本	样本 Hb (g/dL)	无浓缩工序 混合液中的 糖化血红蛋白浓度 (%)	浓缩工序后的 混合液中的 糖化血红蛋白浓度 (%)
样本 A	4	3.8	4.8
样本 B	7.1	5.1	4.9
样本 C	13.7	4.9	4.8
样本 D	20.9	4.8	4.7

[0404] 首先,在无分离工序时,由于如表 4 所示,样本 A、B、C、D 的混合液的 Hb 浓度分别为 7.8mg/dL、14.1mg/dL、27.4mg/dL、41.6mg/dL, HbA1c 浓度如表 5 所示分别为 0.30mg/dL、0.72mg/dL、1.34mg/dL、2.00mg/dL,因此 HbA1c/Hb 存在比如表 6 所示,分别为 3.8%、5.1%、4.8%。

[0405] 相反,在具有本实施例的分离工序时,由于样本 A、B、C、D 的混合液的 Hb 浓度如表 4 所示,分别为 12.5mg/dL、28.4mg/dL、36.1mg/dL、45.3mg/dL, HbA1c 浓度如表 5 所示分别为 0.60mg/dL、1.39mg/dL、1.73mg/dL、2.13mg/dL,因此 HbA1c/Hb 存在比如表 6 所示,分别为 4.8%、4.9%、4.8%、4.7%。

[0406] 因而可知:具有分离工序时与无分离工序时相比,为近似接近最初的混合溶液的糖化血红蛋白浓度 4.8% 的值,可得到高精度的结果。

[0407] 这是由如下推测所得:由于即使是 Hb 浓度极端低的样本 A 及样本 B,也能通过进行如本实施例的分离工序进行浓缩并能维持高浓度,因此能抑制浓度低时给测定系统带来

的不良影响,其结果是能准确测定在无分离工序时无法测定的样本的 Hb/ 糖化血红蛋白的存在比。

[0408] (实施例 7)

[0409] 图 28 是对 $0.12\ \mu\text{m} \sim 0.8\ \mu\text{m}$ 的乳胶粒子,用日本分光(显微分光光度计 MSV350)测定离心前的浊度与以 $45\text{G} \sim 180\text{G}$ 分别进行 5 分钟的离心后的浊度变化比例的结果。比 $0.8\ \mu\text{m}$ 大的乳胶粒子受到因离心力所导致的沉降的影响较大而浊度减少。可知其影响程度很大程度上取决于粒径。对凝集后的乳胶平均粒径亦是如此。

[0410] 在此,浊度的变化量由下式计算出:

[0411] 浊度变化量(%) = (离心后的浊度 / 离心前的浊度) \times 100

[0412] (实施例 8)

[0413] 图 29 表示对使敏化了抗体的粒径为 $0.15\ \mu\text{m}$ 的乳胶粒子发生凝集反应后的平均粒径采用粒度分布计(希森美康株式会社 SYSMEX CORPORATION 泽塔纳米粒度仪(Zetasizer Nano))进行测定的结果。从其结果来看,反应 3 分钟后的凝集物的平均粒径为凝集前的乳胶粒径的 2 倍以内。此外,较为理想的是,在被乳胶试剂敏化的抗体与凝集试剂内的抗原的混合比为抗原过量状态的凝集反应中,经时平均粒径不会增加,能更精密地进行凝集反应的粒径控制。而且,若图 28 中的凝集物的平均粒径在 700nm 以下,则用 200G 以下的离心力、测定时间为 1 分钟时,对吸光度的影响在 2% 以下,能进行高精度测定。

[0414] 如上所述,根据采用本发明的分析用仪器的分析方法,由于设置能可靠地进行稀释液定量及混合溶液定量的工序,并且包括将微量的上述试样溶液可靠地分成血浆成分(低比重成分)和血球成分(高比重成分)的上述分离工序,而且能简化测定时的输送顺序及分析用仪器的流路图案,因此能利用免疫反应等的凝集抑制反应高精度地进行比色或比浊测定,特别是能高精度地测定血红蛋白衍生物(例如血红蛋白 A1c)的浓度。

[0415] 此外,通过用血液的分离机构降低全血中的血红蛋白浓度的个体差异,能进行各种样本的测定,且也提升了测定精度。

[0416] 而且,不会受到操作员操作的影响,能在分析用仪器内进行简便且迅速的血液成分的测定。

[0417] (实施方式 2)

[0418] 关于变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 的形状,基于图 30A、图 30B ~ 图 32 和图 33 对具体例进行说明。

[0419] 图 30A、图 30B 表示分析用仪器。

[0420] 分析用仪器 1 如图 30A 所示由底座基板 3 和封闭该底座基板 3 上表面的盖基板 4 构成。在底座基板 3 上形成有连结保持腔 304、操作室 305 以及连结保持腔 304 和操作室 305 的连结流路 306。盖基板 4 上形成有进行空气的吸入排出的空气孔 307a、307b。

[0421] 当底座基板与上述盖基板 4 贴合时,在操作室 305 中预先安设有试剂 308。在保持腔 304 中注入有试样液 309。

[0422] 上述分析用仪器 1 如图 31 所示,在倾斜的转子 103 上安设成保持腔 304 在转子 10 的轴心 102 侧、操作腔 305 位于转子 103 的外周侧。旋转驱动元件 107 以轴心 102 为中心使转子 103 旋转,以使离心力作用于分析用仪器 1。或者以规定的角度使其反复旋转进行摆动动作,例如电动机。另外,在图 31 中省略了盖基板 4 的标注。

[0423] 空气孔 7a、7b 进行空气的进入和排出,以使得能利用离心力将试样液 306 从保持腔 304 向操作室 305 输送。这是由于:为使试样液 309 移动,空气需要从移动目的地向移动出发地流入,但连结流路 6 已被试样液 309 填满,若无空气孔 307a,则空气无法移动。

[0424] 此外,为防止试样液 309 通过空气孔 307a 向外飞散,空气孔 307a、307b 配置在比操作室 305 更靠轴心 102 处。

[0425] 上述操作室 305 的形状为与连结流路 306 相反侧的里侧(后述的外周)的宽度逐渐变窄的形状,与转子 103 的旋转方向交叉的方向上的壁面 305a、305b 在分析用仪器 1 的外周部分相交构成操作室 305 的前端部 305c。

[0426] 根据在分析装置中安设上述分析用仪器 1 后的分析工序来说明其结构。

[0427] 首先,试样液 309 保持于保持腔 304。旋转驱动元件 107 使转子 103 旋转产生离心力,试样液 309 被连结流路 306 从保持腔 304 向操作室 305 输送。被输送的试样液 309 流入操作室 305 的前端部 305c,并浸泡试剂 308。旋转驱动元件 107 进行摆动动作,在操作室 5 内混合试样液 9 和试剂 8。

[0428] 在此,对摆动动作时施加于操作室 305 的混合液的力进行说明。

[0429] 图 32 省略了盖基板 3 的标注,表示摆动动作中流入分析用仪器和流入操作室 305 中的试样液 309 的液面 309a 的俯视图,图 33 是表示图 32 中的操作室 305 的壁面 305a、305b 的图,在操作室 305 的试样液 309 上从壁面 305b 作用有下述力。壁面 305a 亦是如此。

[0430] 摆动动作时与壁面 305b 接触的试样液 309 上施加有旋转的加减速时产生的加速度 A 和离心力 B。若将上述两个力分解成斜面上的力,则可分解成加速度的分力 C 和离心力的分力 D。而且,在试样液 309 上施加有表面张力 E,此时施加于试样液 309 的力为加速度的分力 C、表面张力 E 和离心力的分力 D 之和。

[0431] 在图 33 中,由于加速度的分力 C 比表面张力 E 与离心力的分力 D 的和更大,因而试样液 309 沿加速度的分力 C 方向运动。

[0432] 因此,作为倾斜的壁面 305a、305b 的条件,需将倾斜的壁面 305a、305b 之间(前端部 305c)滞积的试样液 309 的液面 309a 和倾斜的壁面 305a、305b 处形成的液面-壁面角 θ 设定成加速度的分力 C 比离心力的分力 D 与表面张力 E 的和大,且朝向内周方向。

[0433] 具体而言,当液面-壁面角 θ 为 90° 时,加速度的分力 C 为 0,离心力的分力 D 与离心力 B 相等。于是,试样液 309 欲朝外周方向移动,但由于在前端部 305c 滞积,因而试样液 309 无法流动。此外,当液面-壁面角 θ 小于 90° 时,加速度的分力 C 和离心力的分力 D 朝向外周方向。于是,试样液 309 欲朝外周方向移动,但由于在前端部 305c 滞积,因而试样液 309 无法流动。

[0434] 与此相对的是,在本实施方式 2 中,由于液面-壁面角 θ 形成为大于 90° ,因而当加速度的分力 C 比表面张力 E 与离心力的分力 D 的和大时,试样液 309 能朝加速度的分力 C 的方向流动。另外,液面-壁面角 θ 越大于 90° ,便能用越小的加速度进行搅拌。

[0435] 而且,为了使试样液 309 在摆动动作时充分流动,倾斜的壁面 305a、305b 的长度需要朝比液面 309a 更靠内周方向延伸。

[0436] 如上所述,在本实施方式 2 中,通过形成以规定的角度扩展的倾斜的壁面 305a、305b 以使得在操作室 305 的外周方向形成有前端部 305c,在朝旋转方向进行摆动动作时,试样液 309 能在操作室 305 内充分流动,且能得到即使液量较少试剂 308 也能充分浸入试

样液 309 中的结构,因而试样液 309 即使为微量也能充分溶解并混合试剂 308。

[0437] 此外,若前端部 305c 为尖端,则试样液 309 在前端稍微附着,且即使进行摆动动作也不会流动,因而更好的是将角去除,将前端部 305c 制成曲面。具体而言,操作室 305 的前端部 305c 的 R 尺寸,相对于深度为 3mm,较好的是 R 半径为 1mm ~ 3mm。另外,该 R 能根据液量、室的深度、形状及表面状态的不同进行任意改变。

[0438] 而且,为了能进行高效率的搅拌,对操作室 305 的壁面 305a、305b 实施斥水处理。作为斥水处理的方法,有在操作室 305 内涂布斥水剂,并进行蒸镀的方法。此外,作为得到斥水效果的方法,有效的是在底座基板 3 的材质中使用聚丙烯、聚乙烯、氟树脂等斥水性材料。

[0439] 特别地,通过对倾斜的壁面 305a、305b 及其附近实施斥水处理,操作室 305 的壁面和试样液 309 的表面张力 E 下降,能以更小的加速度 A 进行搅拌。

[0440] 而且,通过在试剂 308 内包含表面活性剂,操作室 305 的壁面和试样液 309 的表面张力 E 下降,能用更小的力进行搅拌。

[0441] 而且,通过在试样液 309 内包含表面活性剂,操作室 305 的壁面和试样液 309 的表面张力 E 下降,能以更小的加速度 A 进行搅拌。

[0442] 图 31 中的分析装置主体 100 如下所述构成。

[0443] 上述分析装置主体 100 的结构构成如下:旋转驱动元件 107,该旋转驱动元件 107 驱动转子 103;光学测定元件 109,该光学测定元件 109 以光学方式测定分析用仪器 1 内的溶液;控制元件 108,该控制元件 108 控制转子 103 的旋转速度和旋转方向以及光学测定元件 109 的测定时间等;运算部 110,该运算部 110 用于对光学测定元件 109 得到的信号进行处理并运算测定结果;以及显示部 111,该显示部 111 显示运算部 110 得到的结果。光学测定元件 109 包括:光源 105,该光源 105 用于向操作腔 305 的前端部 305c 照射光;光电检测器 106,该光电检测器检测出从光源 105 照射出的光中透过分析用仪器 1 的透射光的光量。

[0444] 根据图 34A、图 34b ~ 图 47A、图 47B ~ 图 47E 对将试剂承载于变性反应腔 38、免疫测定腔 43、凝集反应腔 46 中的具体例进行说明。通过如上述具体例所示将试剂承载,藉此在制造阶段中,即使在测定点承载有试剂也能准确测定光路长,并能期待测定精度的提升。

[0445] (实施方式 3)

[0446] 图 34A、图 34B ~ 图 38A、图 38B 表示本发明的实施方式 3。

[0447] 上述实施方式 3 的分析用仪器如图 34A、图 34B 所示,通过在底座基板 3 上贴合盖基板 4 来构成。底座基板 3 的与盖基板 4 贴合的面上形成有:保持腔 704,该保持腔 704 用于暂时收容试样液;多个测定点 705a、705b、705c,该测定点 705a、705b、705c 用于以光学方式检测出试样液与试剂的显色反应;溢流腔 706,该溢流腔 706 用于积存多余的试样液。以上各室通过将形成于底座基板 3 的凹部的开口用盖基板 4 封闭来形成。符号 703a 是将从盖基板 4 的试样液注入入口 702 接受来的试样液向保持腔 704 运送的第一流路,符号 703b 是将试样液从保持腔 704 朝测定点 705a、705b、705c、溢流腔 706 运送的第二流路,通过将形成于底座基板 3 的凹部的开口用盖基板 4 封闭来形成。

[0448] 底座基板 3 的与盖基板 4 的贴合是在将试剂 708a、708b、708c 承载于成为测定点 705a、705b、705c 的底座基板 3 的凹部后,使用 UV 粘接剂、热熔胶、双面胶等粘接用材料进行的。此外,也能将底座基板 3 及盖基板 4 的一部分用激光及超声波熔化后进行粘接。

[0449] 图 35 表示底座基板 3 的详细结构,图 36 表示通过底座基板 3 与盖基板 4 的粘接层 711 贴合后的在图 35 的 B-BB 处所示的测定点 705a 附近的截面。

[0450] 在测定点 705a 的凹部的底面形成有中间比周围高的分析区域 721,包围分析区域 721 的槽中承载有试剂 708a,上述部分作为与分析区域 721 相邻的试剂承载区域 722。

[0451] 测定点 705b、705c 的凹部也以相同方式形成,测定点 705b 的包围分析区域 721 的槽中承载有的试剂 708b 与试剂 708a 为不同种类。测定点 705c 的包围分析区域 721 的槽中承载有的试剂 708c 与试剂 708a、708b 为不同种类。

[0452] 图 37A 表示向包围分析区域 721 的槽中将试剂 708 承载的工序,通过试剂涂布机 712 将所需量的液态的试剂 708a 滴加在试剂承载区域 722,此后通过自然干燥或冷冻干燥使其固化,并被固定。

[0453] 图 37B 表示图 37A 的 C-CC 截面,各测定点 705a、705b、705c 的成为试剂承载区域 722 的槽 707a、707b、707c 的深度 d 在 $50\mu\text{m}$ 以上,对试剂的承载较适宜。对测定点 705b 的槽 707b、测定点 705c 的槽 707c 同样也承载有试剂 708b、708c。

[0454] 另外,使试剂 708a、708b、708c 承载于试剂承载区域 22 时,较为理想的是,预先对测定点 705a、705b、705c 的各分析区域 721 实施疏水处理,以使得试剂不附着于分析区域 21。

[0455] 这样,承载有试剂的分析用仪器 1 的测定点 705a、705b、705c 的各分析区域 721 的光路长能利用激光进行测定,得到的光路长的实测值作为分析用仪器信息制成条形码印刷在分析用仪器上。

[0456] 当将上述光路长的测定如图 38A 所示从盖基板 4 侧进行测量时,盖基板 4 由从激光测长机 723 射出的激光的波长能透过且在后述的分析装置中进行分析时使用的发光二极管等光源的波长的光也能透过的材质成形。底座基板 3 不需要透过上述波长的光,但为了能在分析装置中进行分析时能检测出显色反应,需要确保入射到受光部的光量为固定光量。

[0457] 在此,当激光测长机 723 所检测出的分析区域 721 的实测距离为 L_1 、激光测长机 723 所检测出的盖基板 4 的内侧面 4a 的实测距离为 L_2 时,将光路长 (L_1-L_2) 制成条形码印刷在分析用仪器上。

[0458] 当盖基板 3 的材料使用不透光的材料而在分析装置中进行分析时用反射式来测定显色反应时,需要对各分析区域 721 的表面实施铝等的蒸镀等,使通过测定点的光朝盖基板 4 侧反射,用配置于盖基板 4 侧的受光部检测。底座基板 3、盖基板 4 可以都由透光材料构成。

[0459] 当光路长的测定如图 38B 所示从底座基板 3 侧开始进行测量时,底座基板 3 为能透过测量所用的激光的波长的材质,且还需要能透过在分析装置中进行分析时所用的光源的波长的光。盖基板 4 无需透过光,但当盖基板 4 的材料使用不透光的材料时,需要对盖基板 4 实施铝等的蒸镀等,使通过测定点的光朝底座基板 3 侧反射,用配置于底座基板 3 侧的受光部检测。底座基板 3、盖基板 4 可以都由透光材料构成。

[0460] 在此,当激光测长机 723 所检测出的分析区域 721 的实测距离为 L_2 、激光测长机 723 所检测出的盖基板 4 的内侧面 4a 的实测距离为 L_1 时,将光路长 (L_1-L_2) 制成条形码印刷在分析用仪器上。

[0461] 另外,作为分析用仪器信息的记录方法,不限于条形码,也可以使记录光路长信息的 IC 标签等数据载体附属于分析用仪器来构成。

[0462] 这样可使用承载有试剂的分析用仪器 1 进行如下所述的分析处理。

[0463] 试样液中,采用血液的血浆成分等,将用离心分离机分离后的血液的血浆成分用微量吸移管 (micropipette) 等抽出固定量,从试样液注入口 702 注入。从试样液注入的试样液利用毛细管现象向保持腔 704 输送。以后的试样液的输送操作及分析在将分析用仪器插入分析装置后在分析装置内进行。

[0464] 如图 5 所示的分析装置主体 100 的转子 103 上在远离转子 103 的轴心 102 的位置上安设有分析用仪器 1。符号 104 是绕轴心 102 驱动转子 103 的电动机,从铅垂方向倾斜角度 θ 安装。转子 103 上设有孔 51、52,配置成使得从光源 105 射出的光透过安设于转子 103 的分析用仪器 1 的测定点 705a、705b、705c 的各分析区域 721 的位置,由光电检测器 106 检测。

[0465] 通过转子 103 旋转,如图 35 所示朝箭头 A 方向产生离心力,并进行保持腔 704 内部的试样液的输送,试样液朝测定点 705a、705b、705c 运送。

[0466] 通过使试样液流入测定点 705a、705b、705c,试剂 708a、708b、708c 被试样液溶出,根据其成分发生显色反应。此时,如图 39 所示,分析区域 721 在光路长方向被试剂与试样液的混合液 715 填满,不能有因气泡而产生的间隙。当在测定点内有气泡时,需要利用由旋转产生的离心力使混合液 715 朝一个方向靠拢等,以使得分析区域 721 被混合液 715 填满,在光路长方向上不产生间隙。各测定点 705a、705b、705c 的分析区域 721 在被混合液 715 填满的状态下,在通过光源 105 与光电检测器 106 之间的时间内由分析装置主体 100 执行读取,通过此时的吸光度和从分析用仪器 1 读取的各测定点 705a、705b、705c 的光路长的信息等运算出试样液中的特定成分的浓度。

[0467] 如上所述,虽然在测定点承载有试剂,但能在不受到试剂妨碍的情况下测定光路长,因此即使因贴合工序的作业偏差而产生粘接层 711 厚度的偏差,也能更高精度地导出分析结果。

[0468] (实施方式 4)

[0469] 在图 36 中所示的实施方式 3 中,分析区域 721 的高度形成得比试剂承载区域 722 更高,但在图 40A ~ 图 40C 所示的本发明的实施方式 4 中,在这点上有所不同。

[0470] 图 40A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 的俯视图,图 40B 是图 40A 的测定点 705 的沿 D-DD 的在涂布试剂前的剖视图,图 40C 表示盖基板粘贴后的剖视图。

[0471] 在本实施方式 4 中,如图 40A、图 40B 所示,即使将分析区域 721 与试剂承载区域 722 形成为相同水平,并在分析区域 721 与试剂承载区域 722 的边界形成凸部 724,通过上述试剂涂布机 712 将所需量的液体状的试剂 708a 滴加于试剂承载区域 722 后如图 40C 所示使其承载,也能抑制试剂 708a 向分析区域 721 的侵入。测定点 705b、705c 亦是如此。

[0472] (实施方式 5)

[0473] 在图 36 中所示的实施方式 3 中,分析区域 721 的高度形成得比试剂承载区域 722 更高,但在图 41A ~ 图 41C 所示的本发明的实施方式 5 中,在这点上有所不同。

[0474] 图 41A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 的俯

视图,图 41B 是图 41A 的测定点 705 的沿 E-EE 的在涂布试剂前的剖视图,图 41C 表示盖基板粘贴后的剖视图。

[0475] 在本实施方式 5 中,如图 41A、图 41B 所示,即使将分析区域 721 与试剂承载区域 722 形成为相同高度,并在分析区域 721 与试剂承载区域 722 的边界形成凹部 725,通过上述试剂涂布机 712 将所需量的液体状的试剂滴加于试剂承载区域 722 后如图 41C 所示使其承载,也能抑制试剂向分析区域 721 的侵入。测定点 705b、705c 亦是如此。

[0476] (实施方式 6)

[0477] 在上述各实施方式中均为试剂承载区域 722 包围分析区域 21 的外侧的形状,但在图 42A、图 42B 所示的本发明的实施方式 6 中,在这点上有所不同。

[0478] 图 42A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 的俯视图,图 42B 表示图 42A 的测定点 705c 的 F-FF 截面。

[0479] 在本实施方式 6 的测定点 705c 中,在通过将分析用仪器 1 安设于转子 103 后使其旋转而产生的离心力的方向 A 的最外端形成比分析区域 721 更深的试剂承载区域 722,在该试剂承载区域 722 中承载有试剂 708c。测定点 705a、705b 亦是如此。

[0480] 另外,在本实施方式 6 中,以分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度不同的情况为例进行了说明,但即使通过将分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度形成为相同,且将图 40A ~ 图 40C 中所见的凸部 724 设在与上述离心力的方向 A 交叉的方向来划分成分析区域 721 和试剂承载区域 722,也能得以实现。

[0481] 另外,在本实施方式 6 中,以分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度不同为例进行了说明,但即使通过将分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度形成为相同且将图 41A ~ 图 41C 中所见的凹部 725 设在与上述离心力的方向 A 交叉的方向来划分成分析区域 721 和试剂承载区域 722,也能得以实现。

[0482] (实施方式 7)

[0483] 在上述各实施方式中均为试剂承载区域 22 包围分析区域 21 的外侧的形状,但在图 43A、图 43B 所示的本发明的实施方式 7 中,在这点上有所不同。

[0484] 图 43A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 的俯视图,图 43B 表示图 43A 的测定点 705c 的 G-GG 截面。

[0485] 在本实施方式 7 中,如图 43A 所示,在测定点 705c 中,沿着通过在测定点 705c 的中央将上述分析用仪器 1 安设于转子 103 后使其旋转而产生的离心力的方向 A 形成分析区域 721,且沿上述离心力的方向 A 在分析区域 721 的两侧如图 43B 所示形成比分析区域 21 更深的试剂承载区域 722,在该试剂承载区域 722 中承载有试剂 8c。试剂承载区域 722 不仅可以形成在分析区域 721 的上述两侧,还可以形成在一侧。

[0486] 在上述实施方式 7 中,当在分析区域 721 的两侧形成试剂承载区域 722 时,承载于两个试剂承载区域 722 的试剂为相同种类,也可以是在形成于分析区域 721 两侧的试剂承载区域 722 中承载的试剂为不同种类。

[0487] 另外,在本实施方式 7 中,以分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度不同的情况为例进行了说明,但即使通过将分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度形成为相同,且将图 40A ~ 图 40C 中所见的凸部 724 设在沿上述离心力的方向 A 的方向来划分成分析区域 721 和试剂承载区域 722,也能得以实现。

[0488] 另外,在本实施方式 7 中,以分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度不同为例进行了说明,但即使通过将分析区域 721 与试剂承载区域 722 的高度形成为相同,且将图 41A ~ 图 41C 中所见的凹部 725 设在沿上述离心力的方向 A 的方向来划分成分析区域 721 和试剂承载区域 722,也能得以实现。

[0489] (实施方式 8)

[0490] 在上述各实施方式中只在底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 侧形成试剂承载区域 722,但在图 44 所示的本发明的实施方式 8 中,在这点上有所不同。

[0491] 图 44A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的与图 36 相同位置处的剖视图,不仅在底座基板 3 侧,还在盖基板 4 侧的与底座基板 3 的分析区域 721 不相对的位置处形成槽 726,也能在该槽 726 中承载有试剂 708d。测定点 705a、705b 亦是如此。

[0492] 在本实施方式 8 中,底座基板 3 侧的试剂 708a 与盖基板 4 侧的试剂 708d 既可以为相同种类,也可以为不同种类。

[0493] 另外,在本实施方式 8 的上述说明中对实施方式 3 的变形例进行了说明,但在实施方式 4 ~ 实施方式 7 的各实施方式中,也能构成为在盖基板 4 侧的与分析区域 721 不相对的位置处形成槽,并在该槽中承载有试剂。

[0494] 另外,在本实施方式 8 的上述说明中对实施方式 3 的变形例进行了说明,但在实施方式 4 ~ 实施方式 7 的各实施方式中,也能构成为在盖基板 4 侧形成划分成分析区域和试剂承载区域的凸部或凹部,并在盖基板 4 侧承载有试剂。

[0495] (实施方式 9)

[0496] 在上述实施方式 3 的分析用仪器中,分析区域 721 的高度形成得比试剂承载区域 722 高,但在图 45 所示的本发明的实施方式 9 中,在这点上有所不同。

[0497] 实施方式 9 的底座基板 3 的俯视图与图 35A 相同,测定点 705 的 B-BB 截面如图 45 所示形成为分析区域 721 的高度比试剂承载区域 722 的高度低。其他部分与实施方式 3 相同。测定点 705a、705b 亦是如此。

[0498] (实施方式 10)

[0499] 在上述各实施方式的分析用仪器中,承载于一个测定点的试剂通过一次操作溶入填满测定点的试样液中并进行反应,此后用于通过分析装置从分析区域的光透射量分析某一特定成分的浓度,但图 46A、图 46B 和图 47A ~ 图 47E 所示的本发明的实施方式 10 表示了特定成分的分析中作为试剂与试样液的反应步骤需要 2 个阶段的情况。

[0500] 随后按照工序顺序进行说明。

[0501] 图 46A 表示将底座基板 3 与盖基板 4 贴合而成的分析用仪器 1 的底座基板 3 的主要部分的立体图。图 46B 表示将上述分析用仪器 1 安设于分析装置主体 100 的上述转子 103 后的状态的剖视图。图 46B 的底座基板 3 表示图 46A 的 H-HH 截面。

[0502] 如图 46A 所示,在作为测定点 705a 的底座基板 3 的凹部形成有:液体接受部 728,该液体接受部 728 作为分析区域 721,形成在相对于转子 103 的轴心 102 靠最外周部的位置;第一试剂承载区域 722a、第二试剂承载区域 722b,上述第一试剂承载区域 722a、第二试剂承载区域 722b 作为试剂承载区域 722,形成在与液体接受部 728 相邻,且相对于转子 103 的轴心 102 比液体接受部 728 更靠内周侧的位置。

[0503] 液体接受部 728 和第一试剂承载区域 722a、第二试剂承载区域 722b 被盖基板 4 如图 41B 所示封闭来形成测定点 705a, 第一试剂承载区域 722a、第二试剂承载区域 722b 与盖基板 4 的内表面之间形成有对试样液作用有毛细管力的间隙 729。将盖基板 4 与底座基板 3 贴合前, 在第一试剂承载区域 722a 上承载有第一试剂 708aa。将盖基板 4 与底座基板 3 贴合前, 在第二试剂承载区域 722b 上承载有与第一试剂 708aa 不同种类的第二试剂 708ab。

[0504] 在未将试样液接受到液体接受部 728 的状态下, 与图 38A、图 38B 一样, 使用激光测长机 723 测定光路长 L, 将该光路长 L 制成条形码印刷于分析用仪器 1 或记录到附属于分析用仪器的数据载体。

[0505] 这样可使用承载有第一试剂 708aa、第二试剂 708ab 的分析用仪器 1 进行如下所述的分析处理。

[0506] 试样液中, 采用血液的血浆成分等, 将用离心分离机分离后的血浆成分用微量吸取管等抽出固定量, 注入到分析用仪器 1。注入后的试样液利用毛细管现象和通过转子 103 的旋转而产生的离心力, 经由流路 703 如图 47A 所示输送到液体接受部 728。接着, 分析用仪器 1 如图 47B 所示在以第一试剂承载区域 722a 为下方的位置处使转子 103 停止。藉此, 液体接受部 728 的试样液 730 被保持在第一试剂承载区域 722a 的间隙 729 中, 并在此状态下, 通过使转子 103 停止规定时间, 第一试剂 708aa 溶入试样液 730 并进行反应 (第一反应)。

[0507] 接着使转子 103 旋转后, 保持于第一试剂承载区域 722a 的间隙 729 的混合液 731 利用上述离心力如图 47C 所示被输送至液体接受部 728。

[0508] 接着分析用仪器 1 如图 47D 所示在以第二试剂承载区域 722b 为下方的位置处使转子 103 停止。藉此, 液体接受部 728 的混合液 731 被保持在第二试剂承载区域 722b 的间隙 729 中, 并在此状态下, 通过使转子 103 停止规定时间, 第二试剂 708ab 进一步溶入试样液 731 并进行反应 (第二反应), 形成混合液 732。

[0509] 接着使转子 103 旋转后, 保持于第二试剂承载区域 722b 的间隙 729 的混合液 732 利用上述离心力如图 47E 所示被输送至液体接受部 728。液体接受部 728 被溶入有第二试剂 708ab 的混合液 732 填满的测定点 705a 在通过分析装置主体 100 的上述光源 105 与光电检测器 106 间的时间内执行读取, 通过此时的吸光度和预先从分析用仪器 1 读取并保持的测定点 705a 的光路长 L 的信息等运算出试样液中的特定成分的浓度。

[0510] 如上所述, 虽然在测定点 705a 承载有第一、第二试剂 708aa、708ab, 但能在不受试剂妨碍的情况下测定光路长, 因此即使因贴合工序的作业偏差而产生有粘接层 711 厚度的偏差, 也能更高精度地导出分析结果。此外, 在一个测定点 705a 中设置承载有不同种类的试剂的多个试剂承载区域 708aa、708ab, 因而通过分析装置主体 100 的分析用仪器 1 的姿势控制, 仅使用一个测定点 705a 即可实施作为试剂与试样液的反应步骤的需要 2 个阶段的特定成分的分析。测定点 705b、705c 亦是如此。

[0511] 另外, 在上述各实施方式中, 在分析用仪器 1 外进行分析的预处理的血球分离处理, 但也可以构成为在将分析用仪器 1 安设于分析装置主体 100 后, 通过转子 103 的旋转控制进行分离, 然后朝测定点 705a、705b、705c 输送。

[0512] 此外, 在上述各实施方式中, 朝测定点 705a、705b、705c 的试样液的输送采用伴随转子 103 的旋转产生的离心力, 但也可以构成为不用离心力而是采用泵将试样液朝测定点

输送。

[0513] 另外,在实施方式 3 ~实施方式 7、实施方式 9 中,在一个测定点 705a、705b、705c 的底面(底座基板 3 侧)和上表面(盖基板 4 侧)的底面形成凹凸,上述凹凸的一方作为试剂承载区域,上述凹凸的另一方作为分析区域,但也可以构成为在一个测定点 705a、705b、705c 的底面(底座基板 3 侧)和上表面(盖基板 4 侧)的上表面形成凹凸,上述凹凸的一方作为试剂承载区域,上述凹凸的另一方作为分析区域。

[0514] 工业上的可利用性

[0515] 本发明能从分离腔向计量流路准确地输送规定量的固体成分,因而能使分析精度提升,并作为用于从生物中采集的液体的成分分析的分析用仪器的输送控制元件有用。

[0516] 特别地,本发明在用于进行简单且迅速的血红蛋白和血红蛋白 A1c 的成分分析的自动测定的领域内有用。

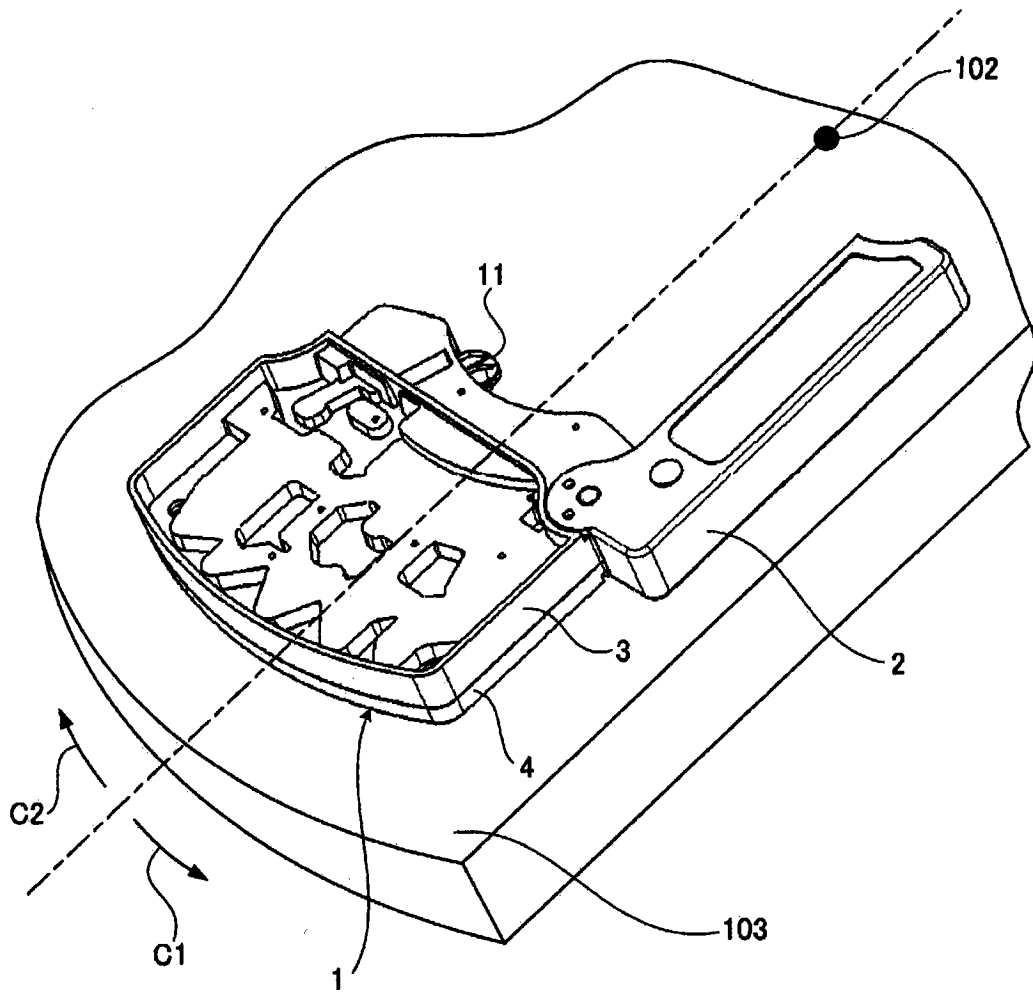


图 1

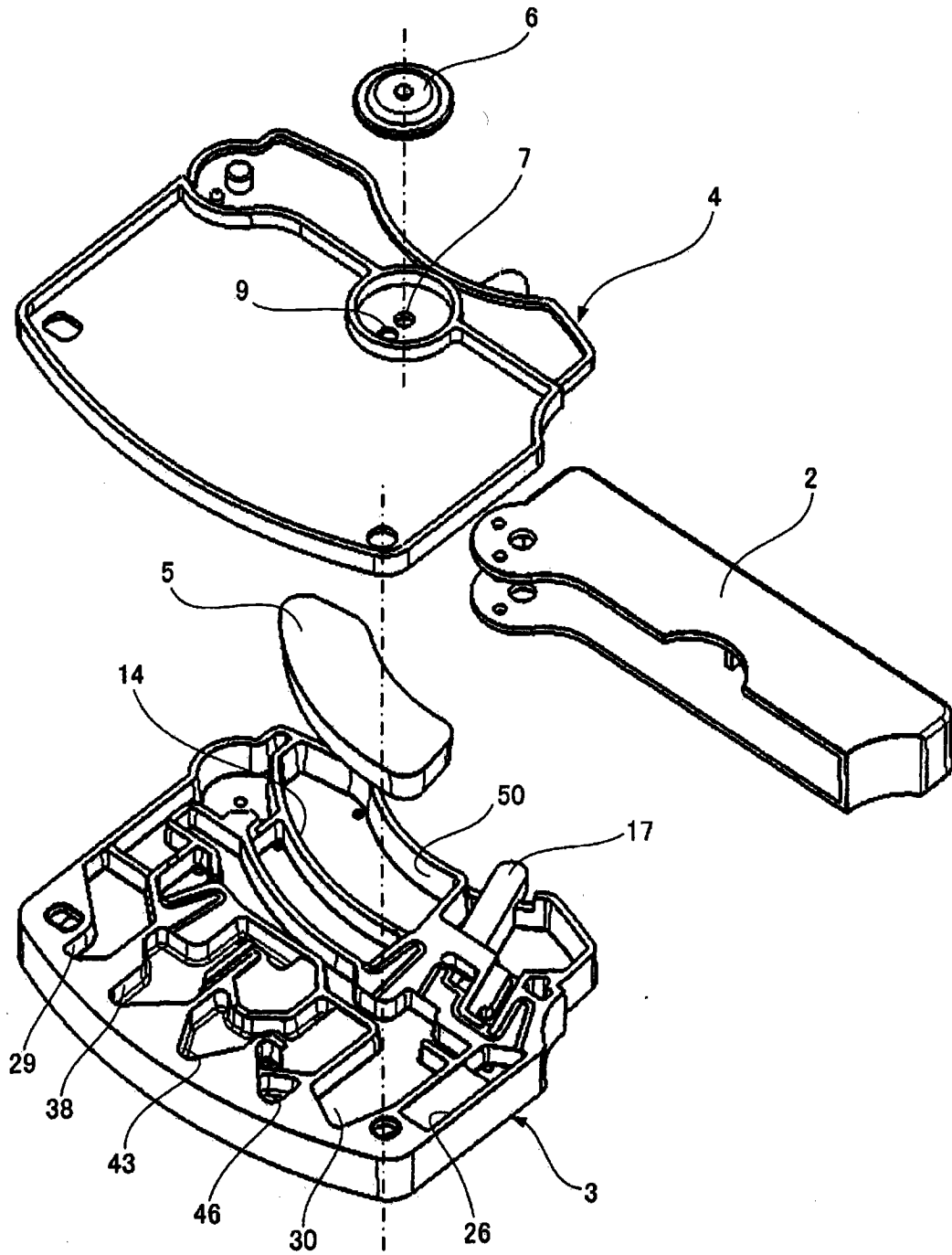


图 2

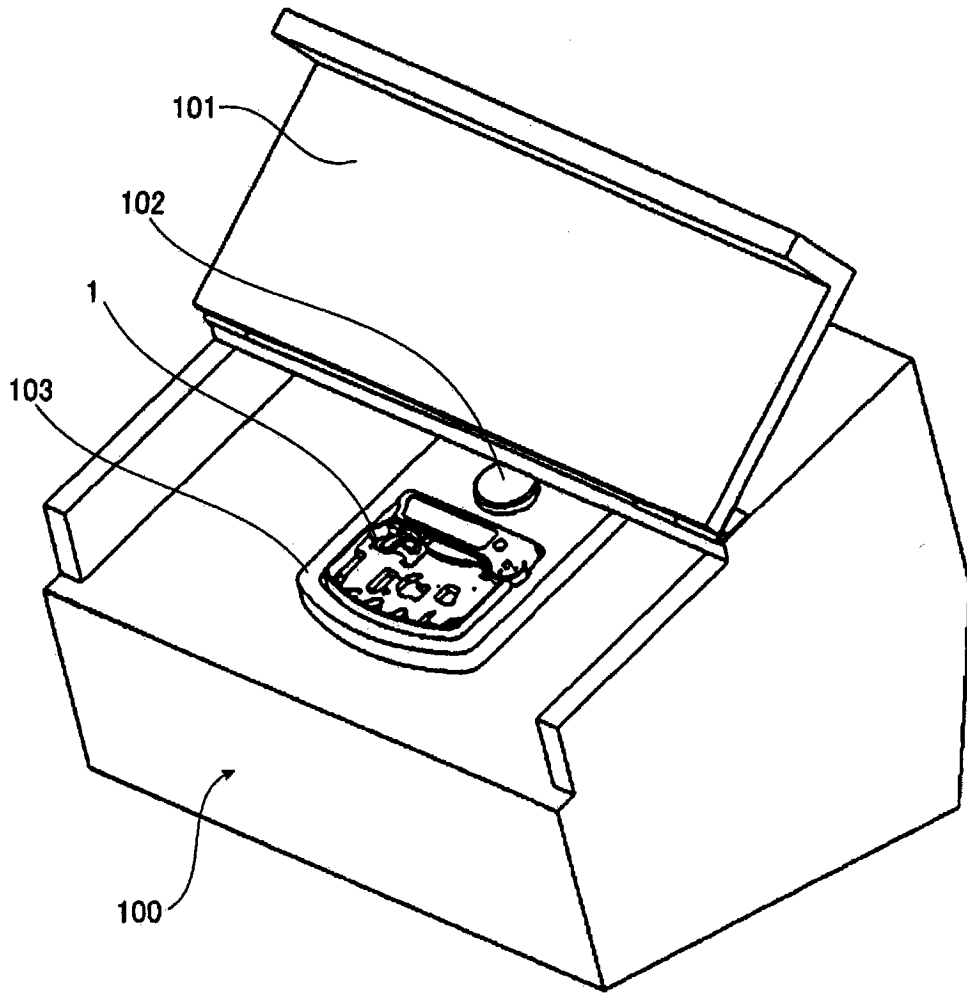


图 3

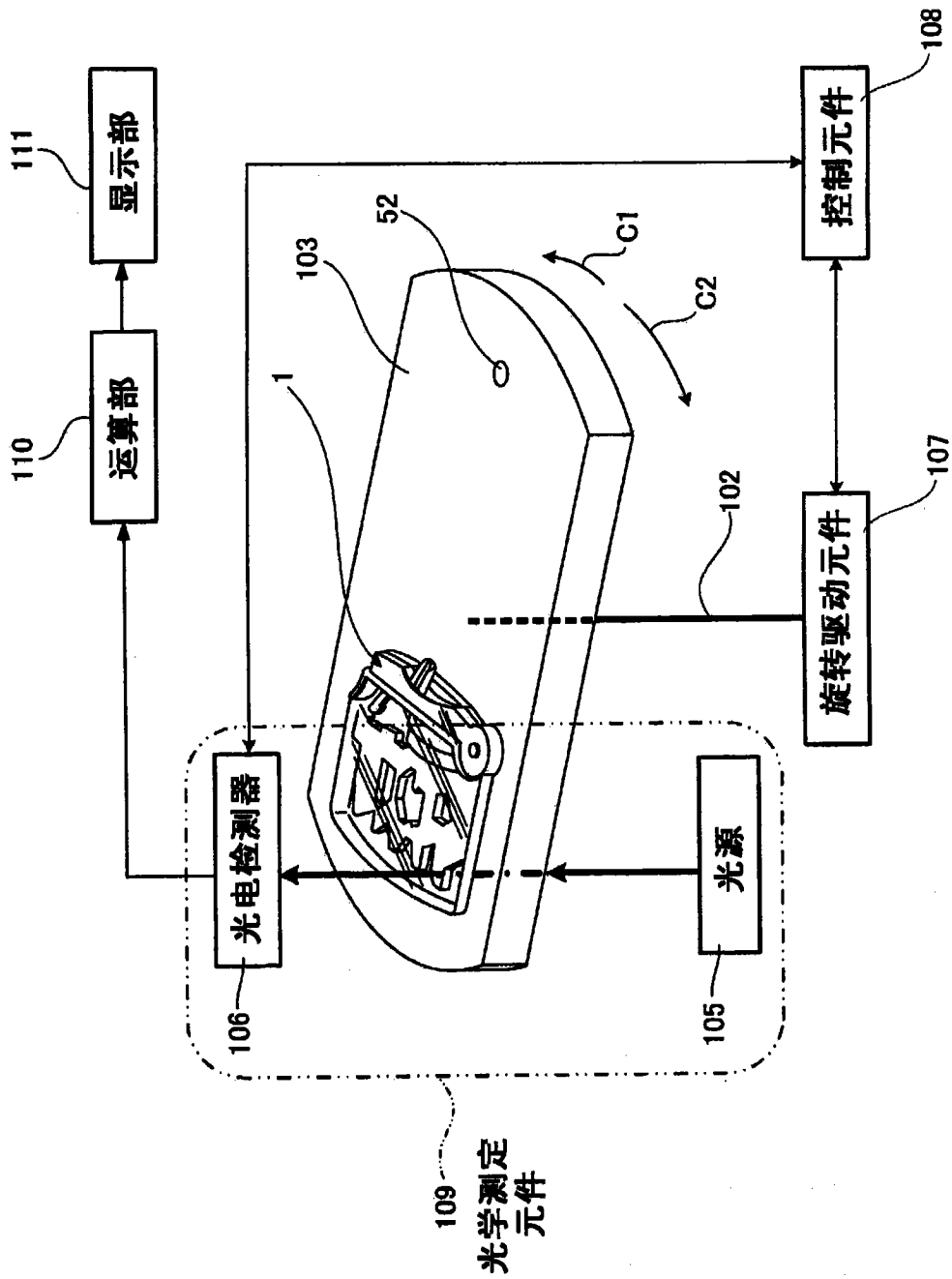


图 4

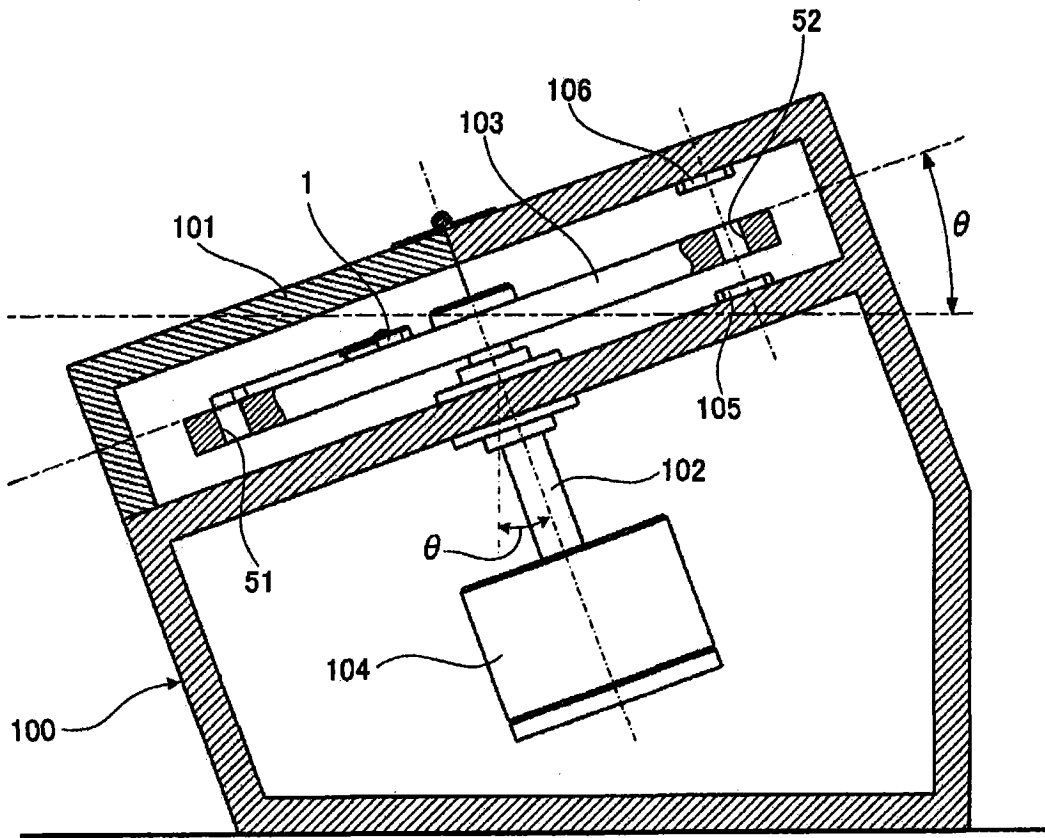


图 5

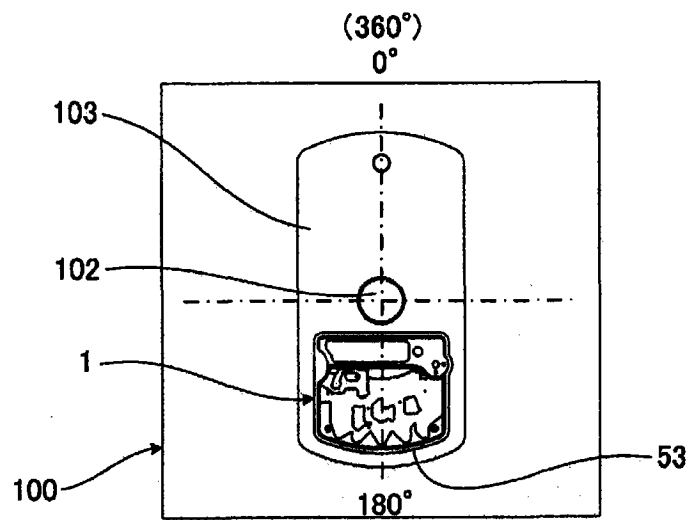


图 6A

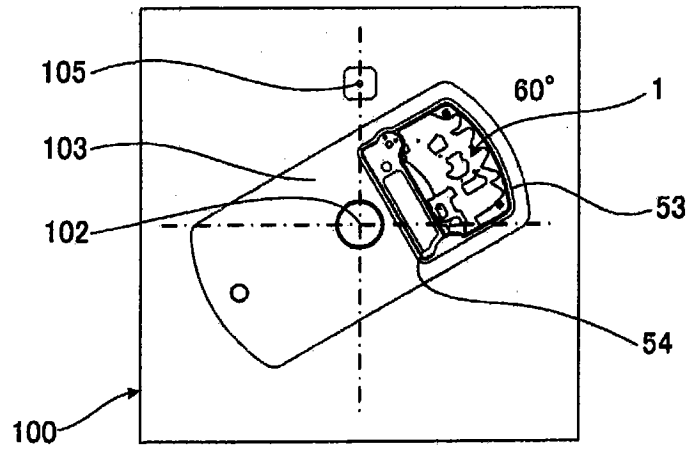


图 6B

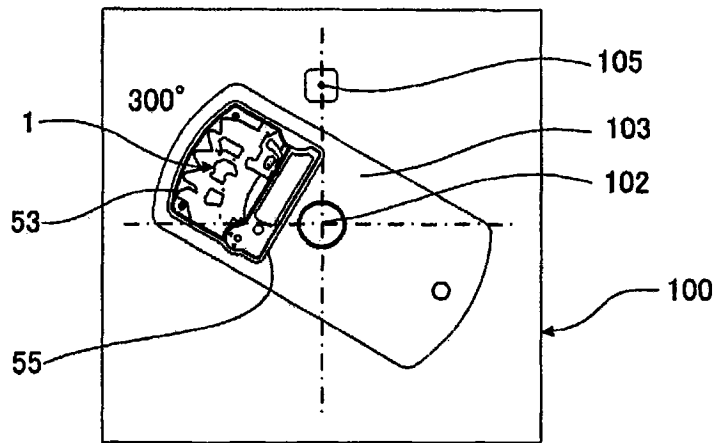


图 6C

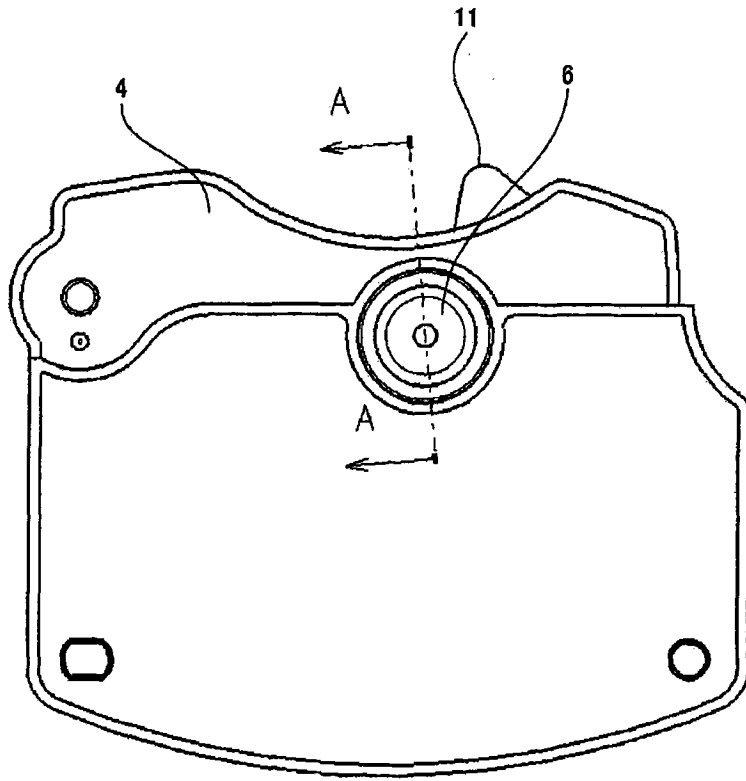


图 7A

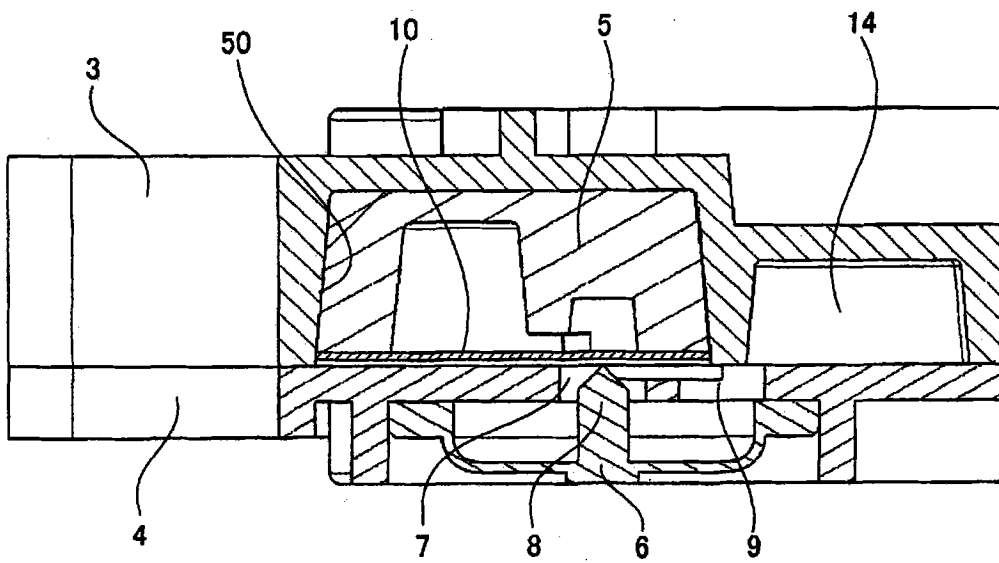


图 7B

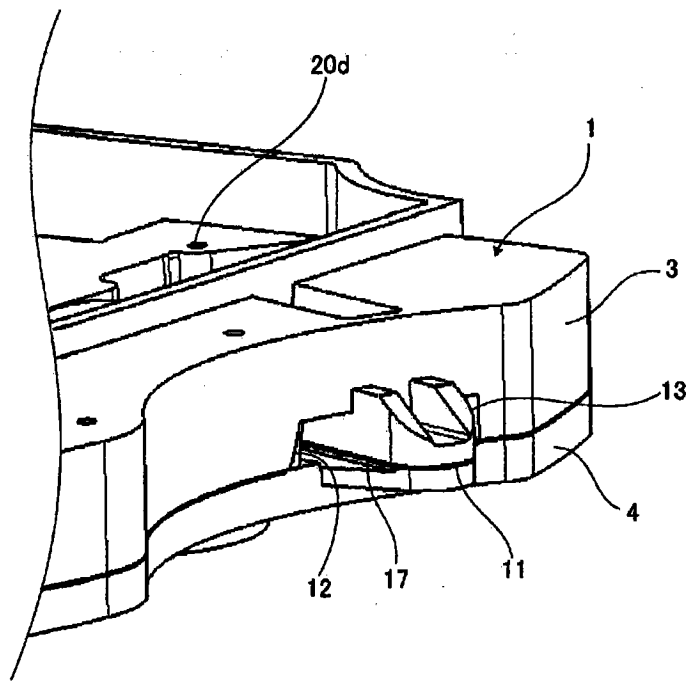


图 8A

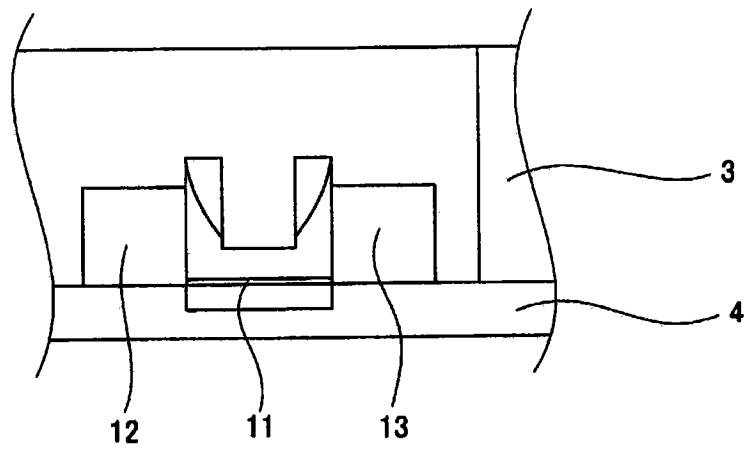


图 8B

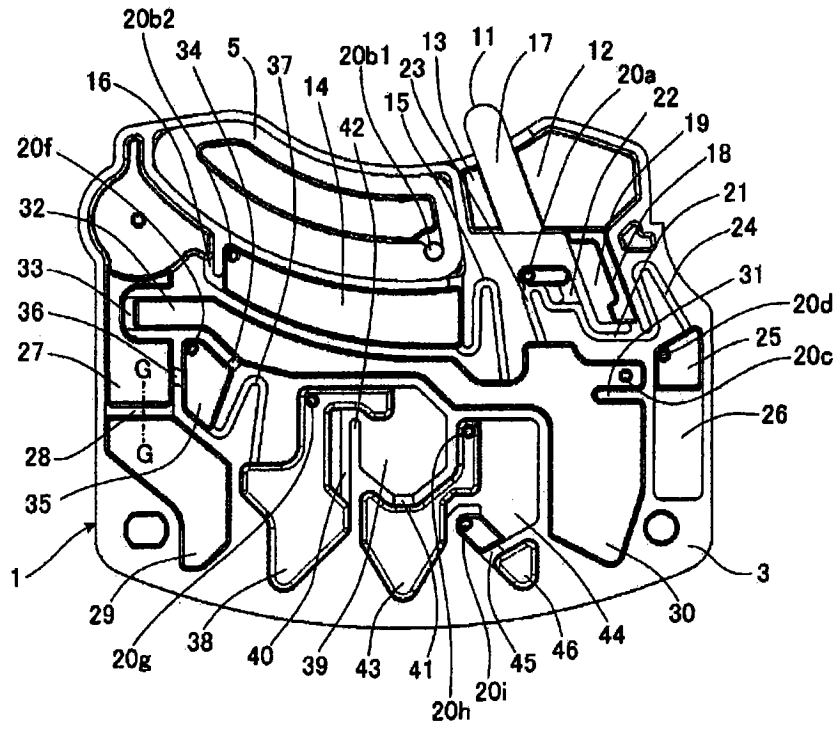


图 9

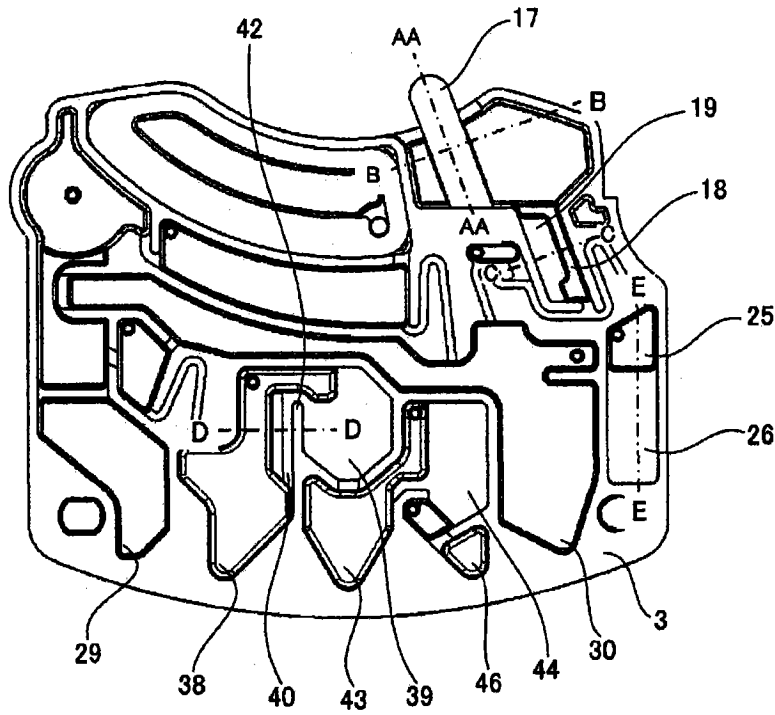


图 10

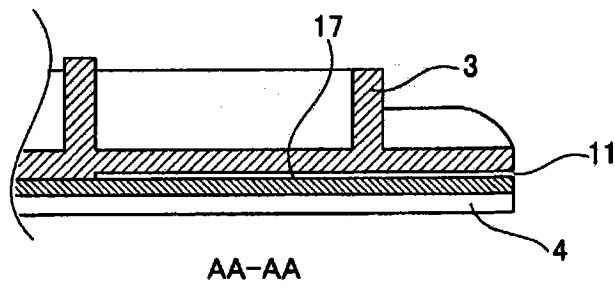


图 11A

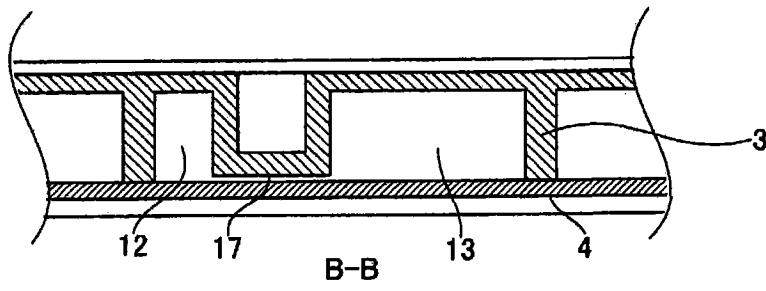


图 11B

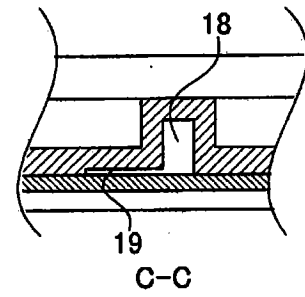


图 11C

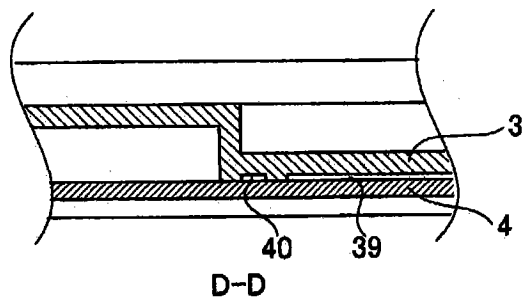


图 11D

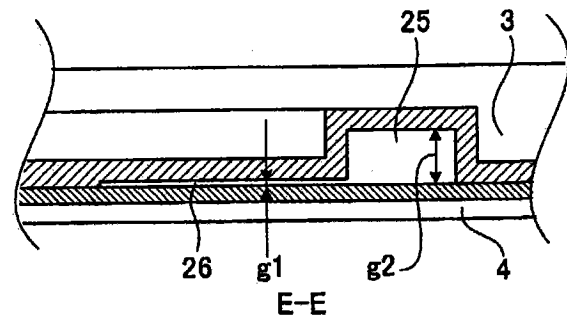


图 11E

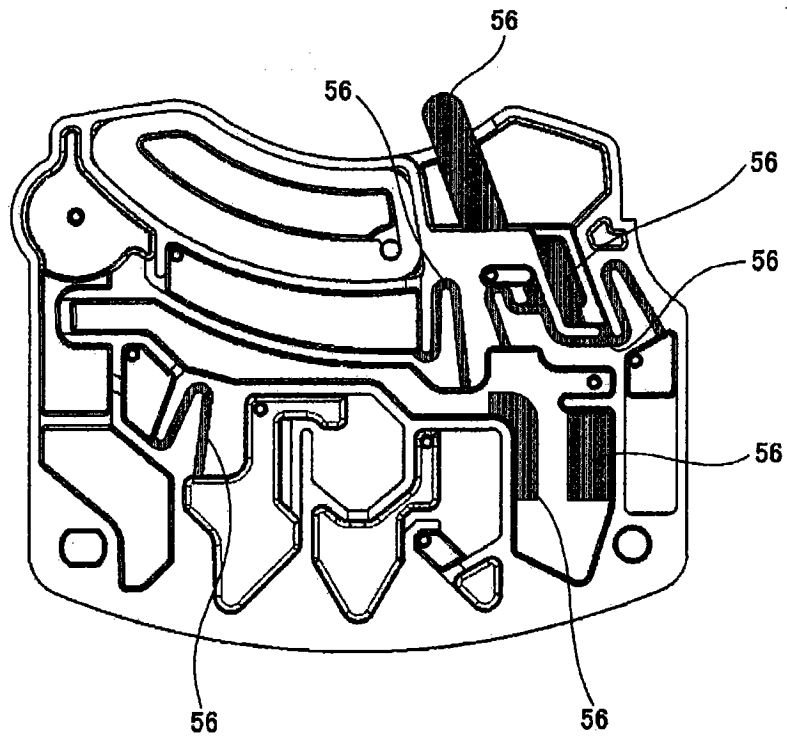


图 12

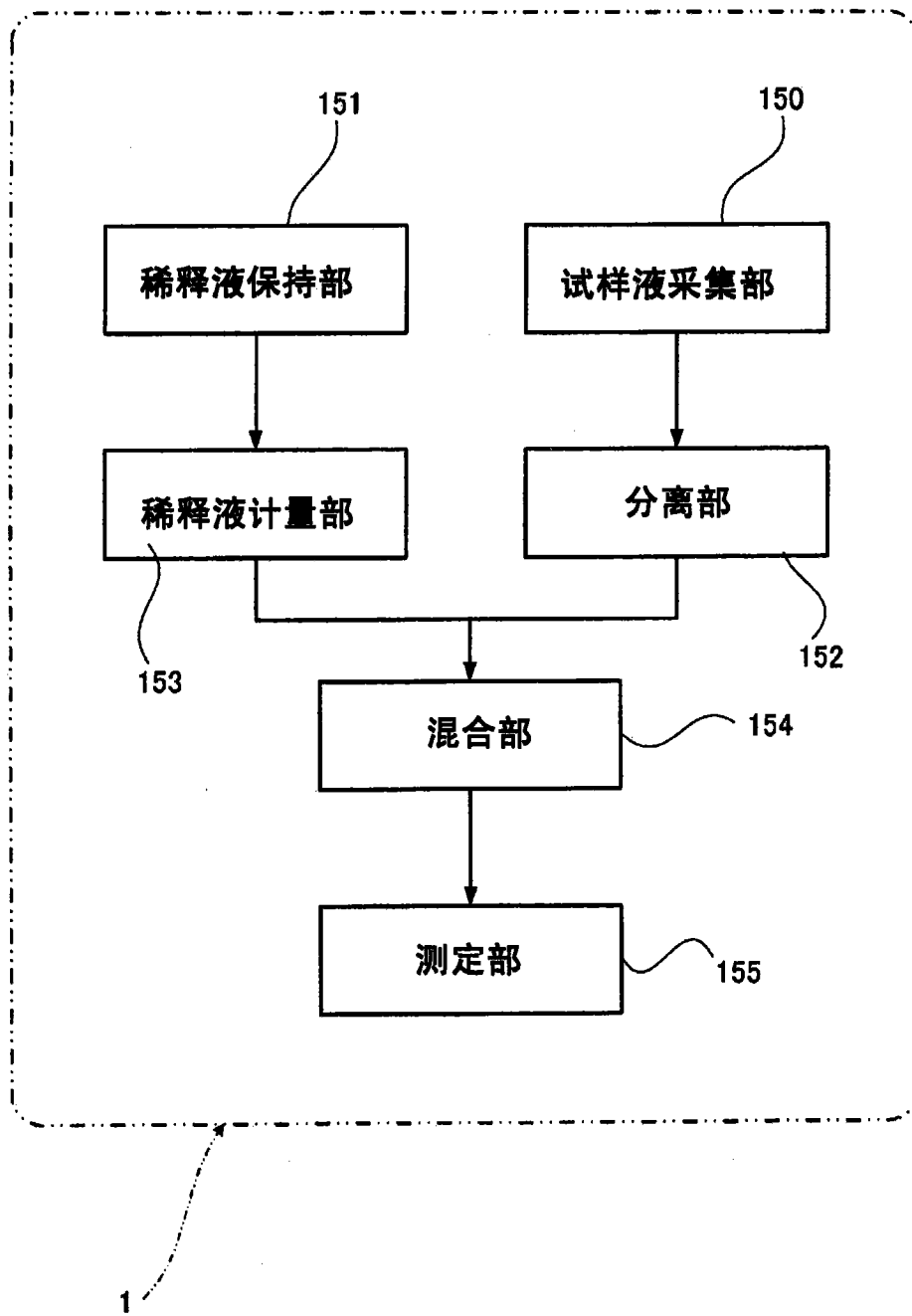


图 13

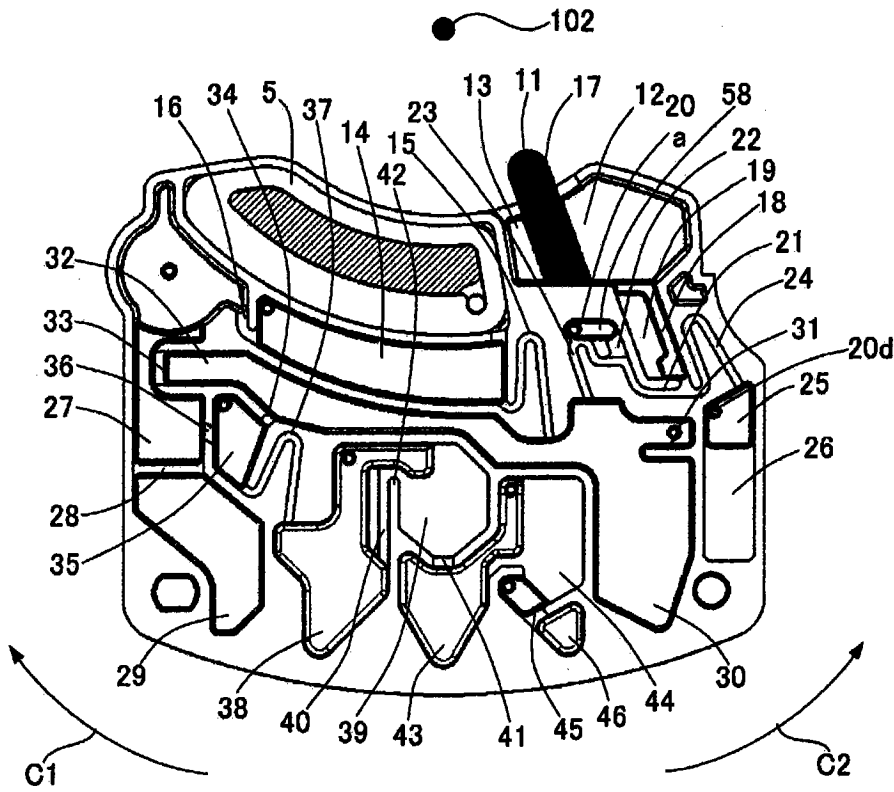


图 14A

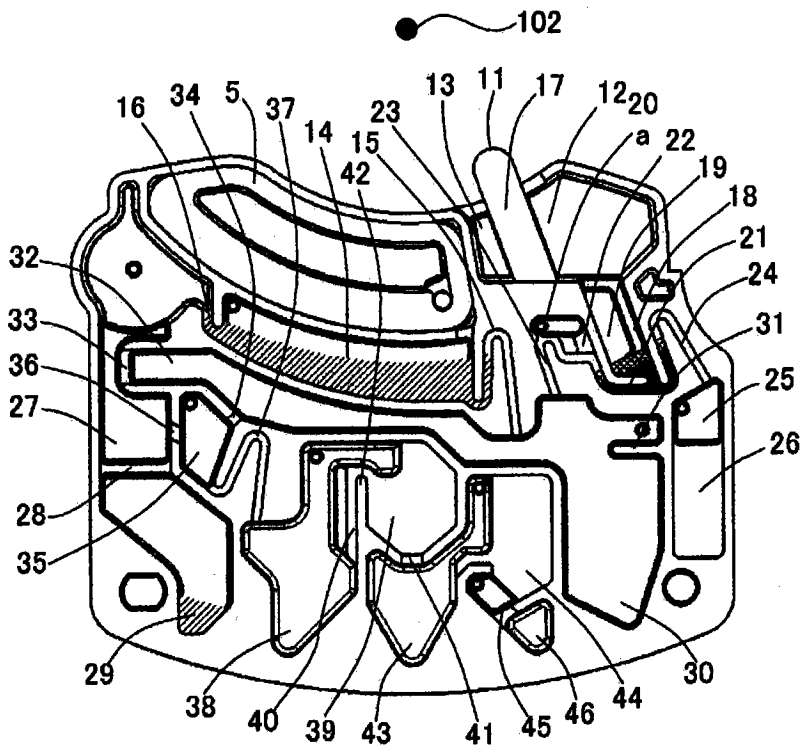


图 14B

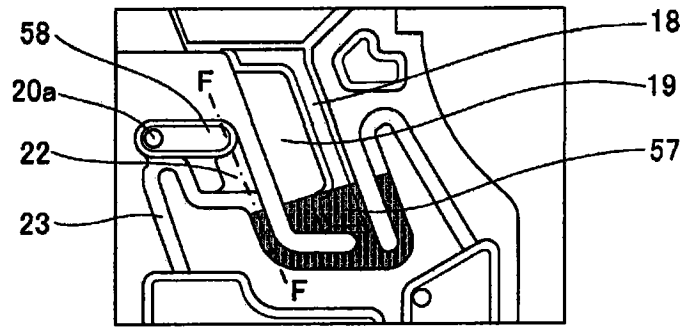


图 15A

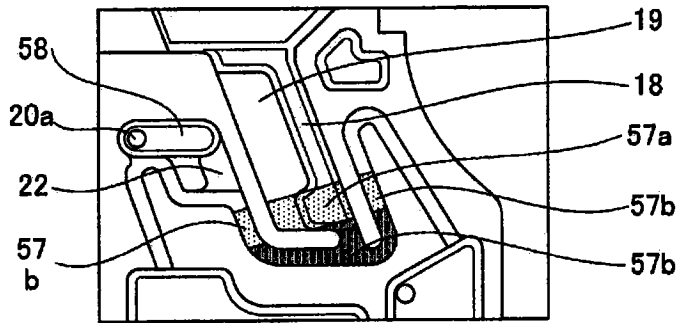


图 15B

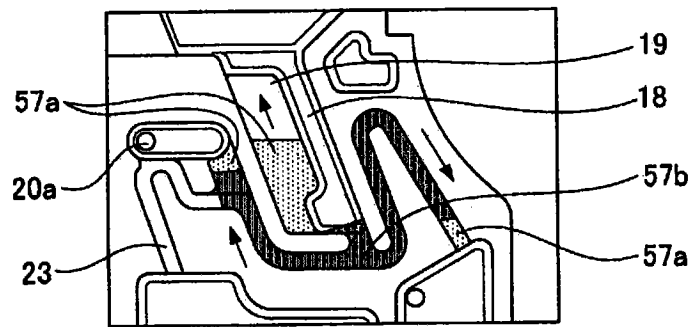


图 15C

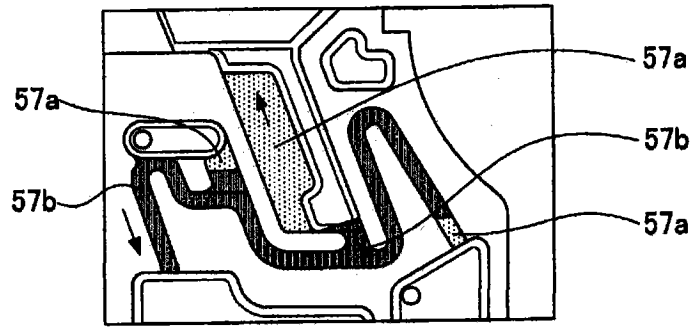


图 15D

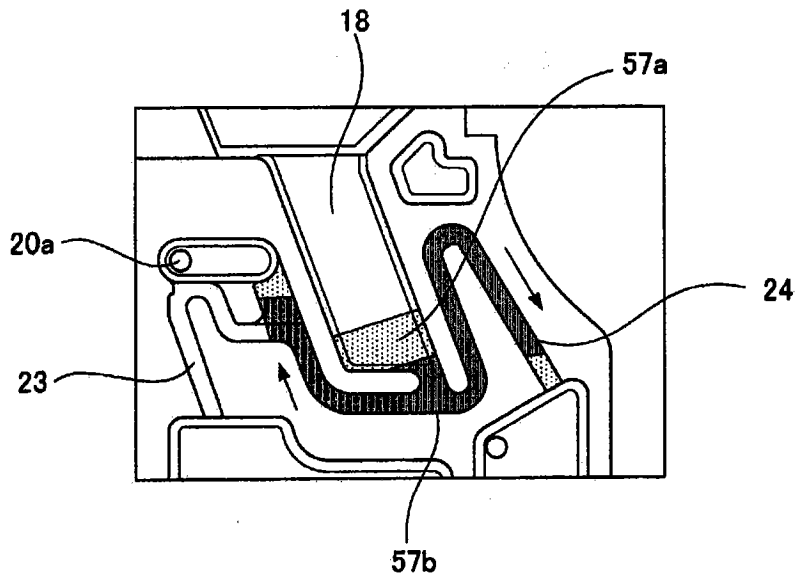


图 16A

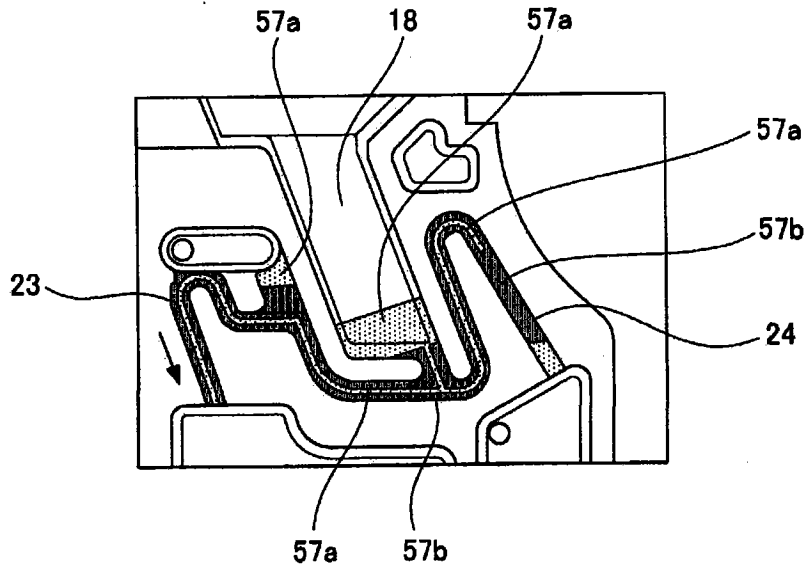


图 16B

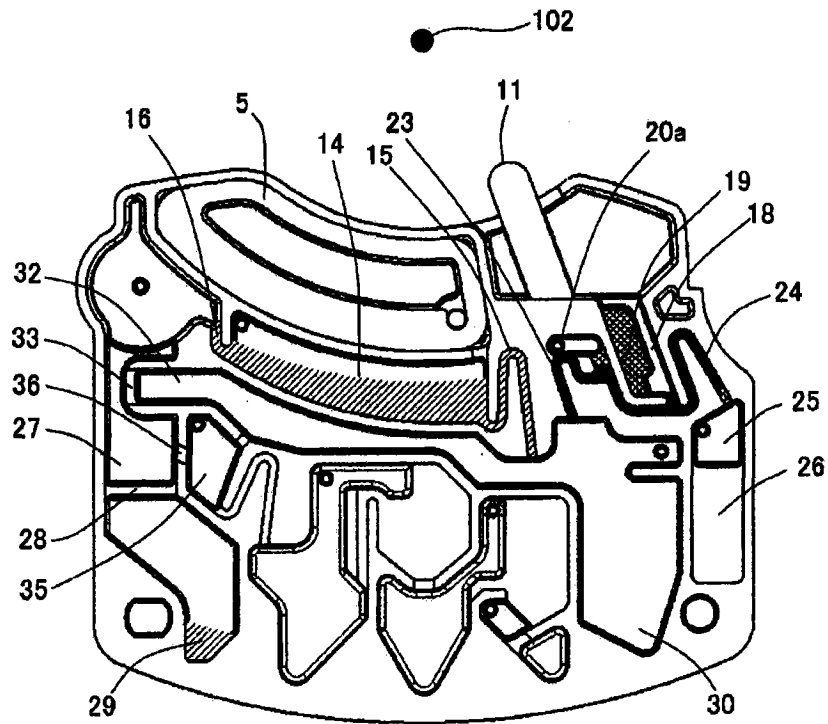


图 17A

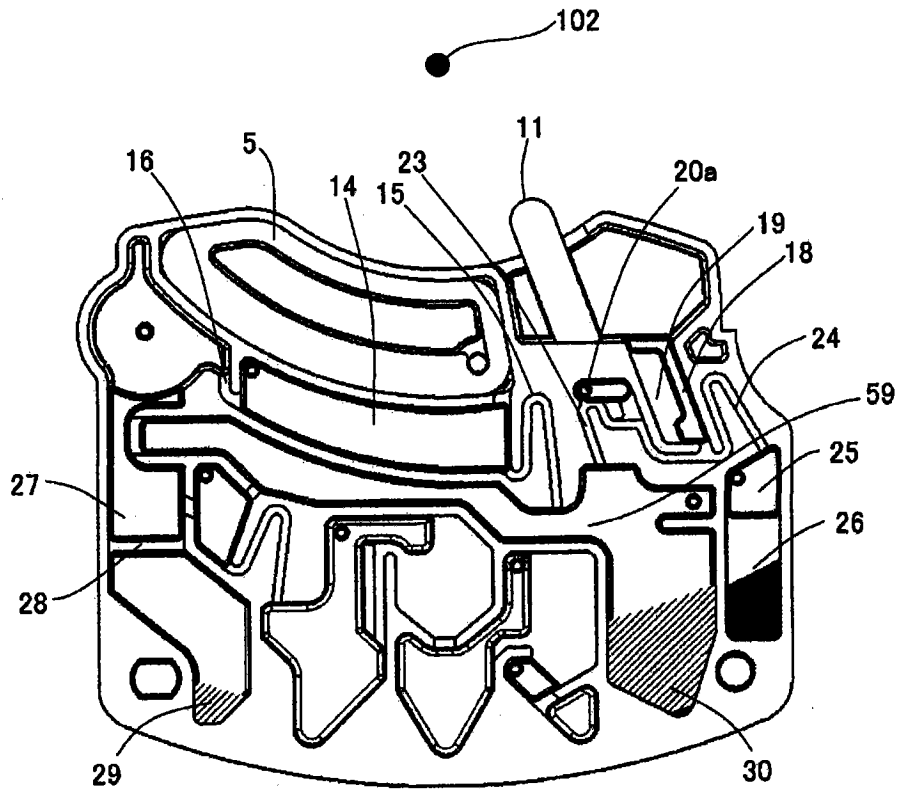


图 17B

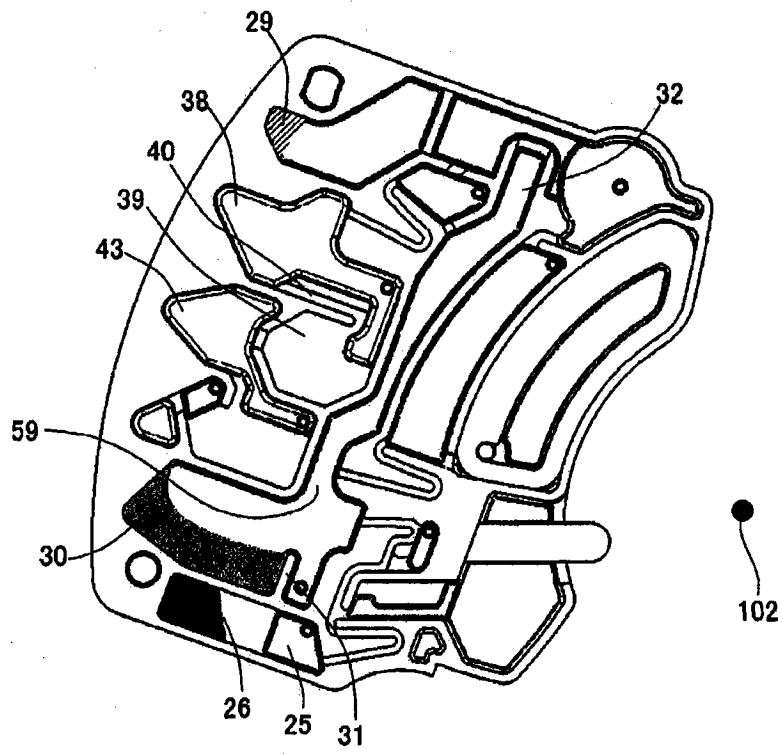


图 18A

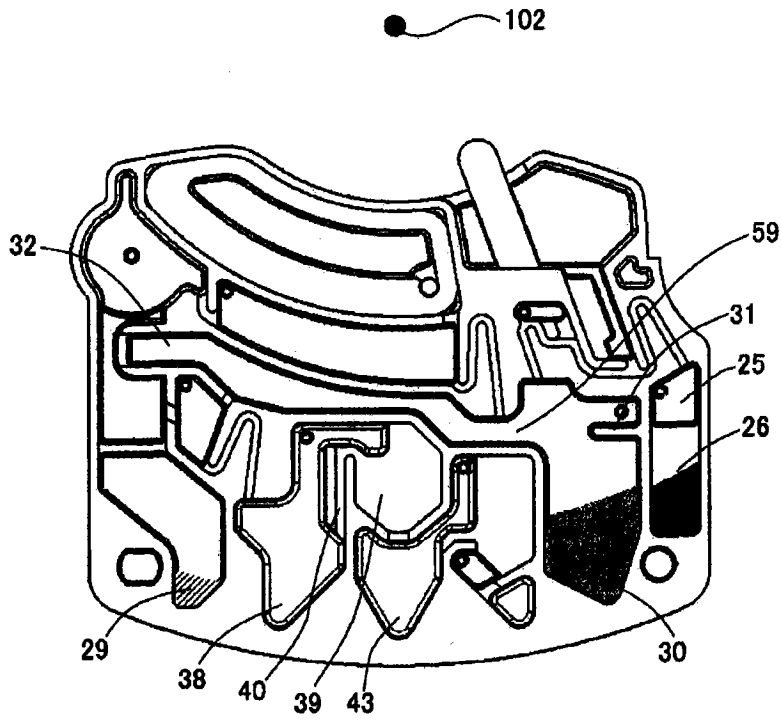


图 18B

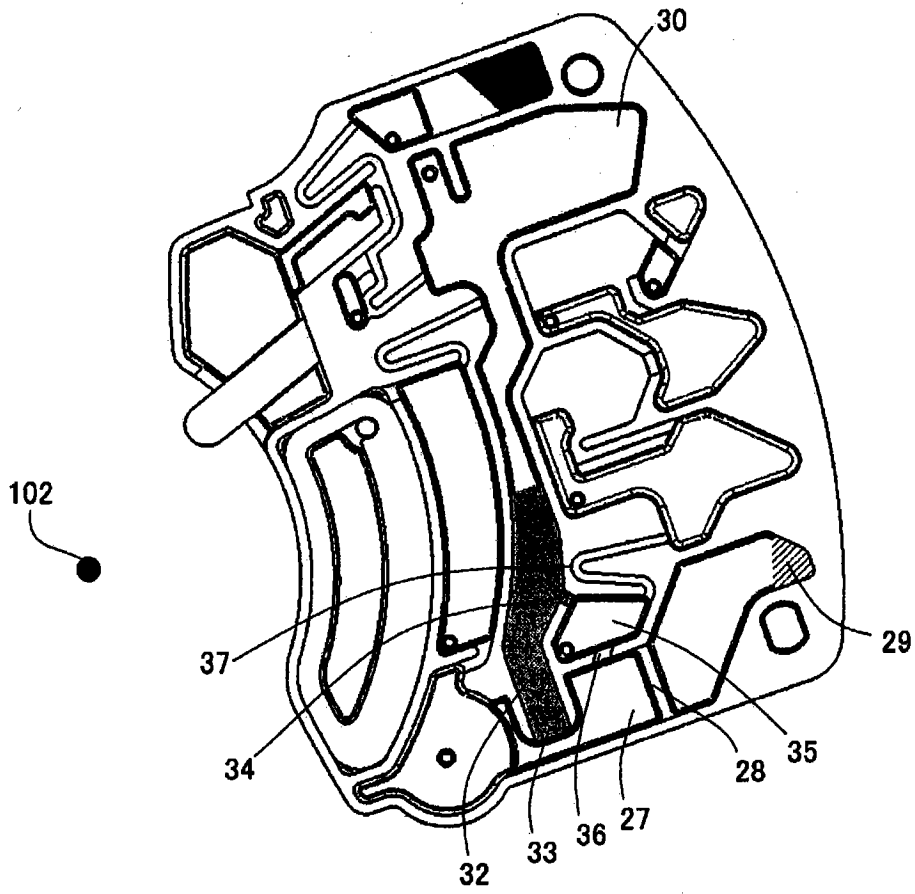


图 19A

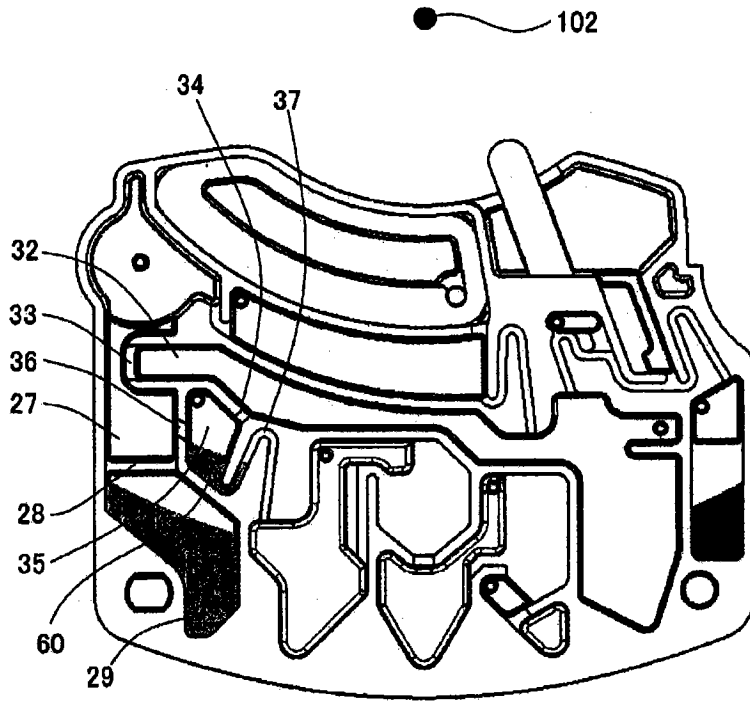


图 19B

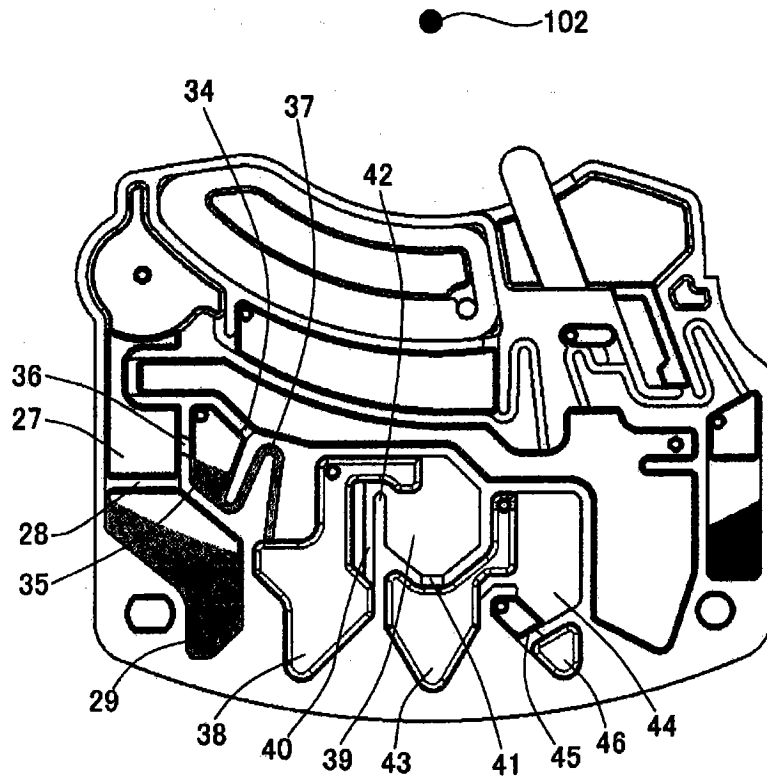


图 20A

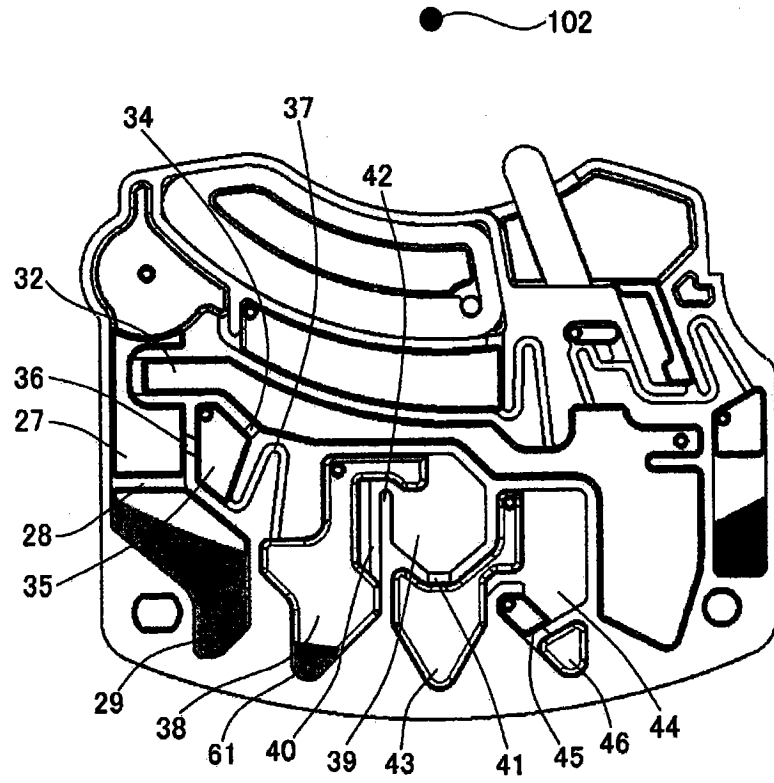


图 20B

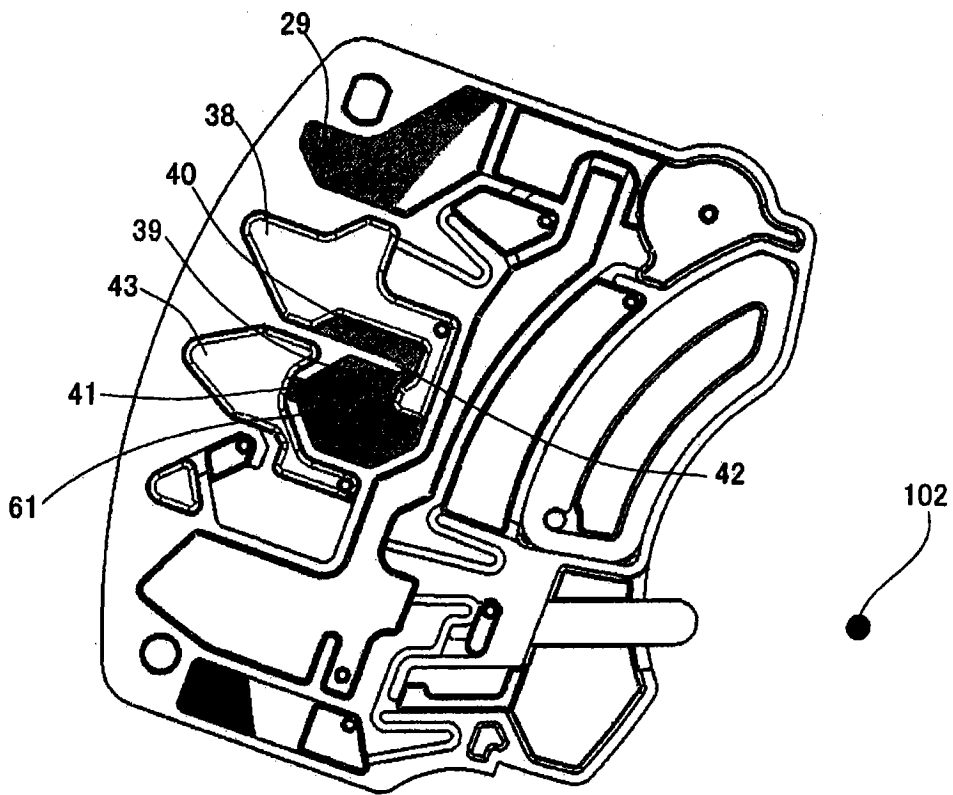


图 21A

102

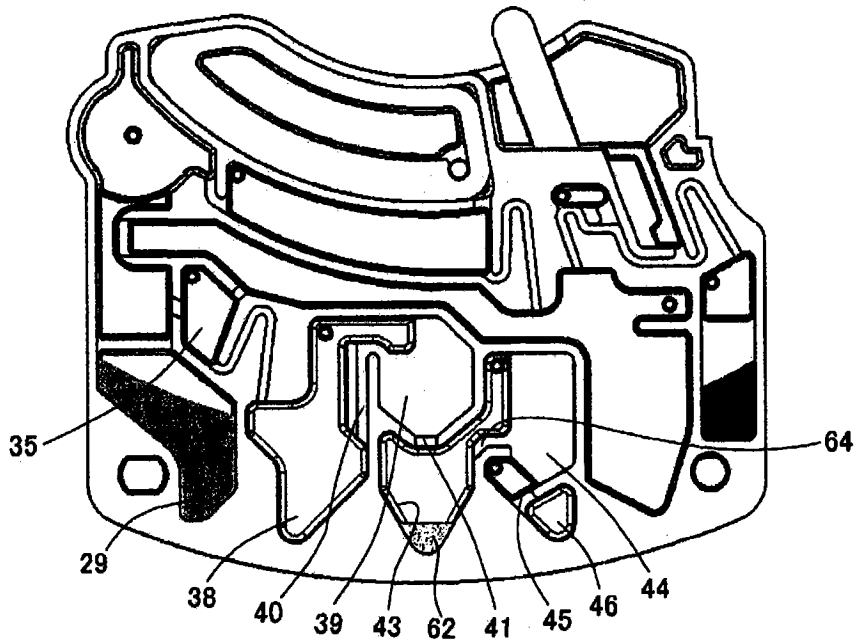


图 21B

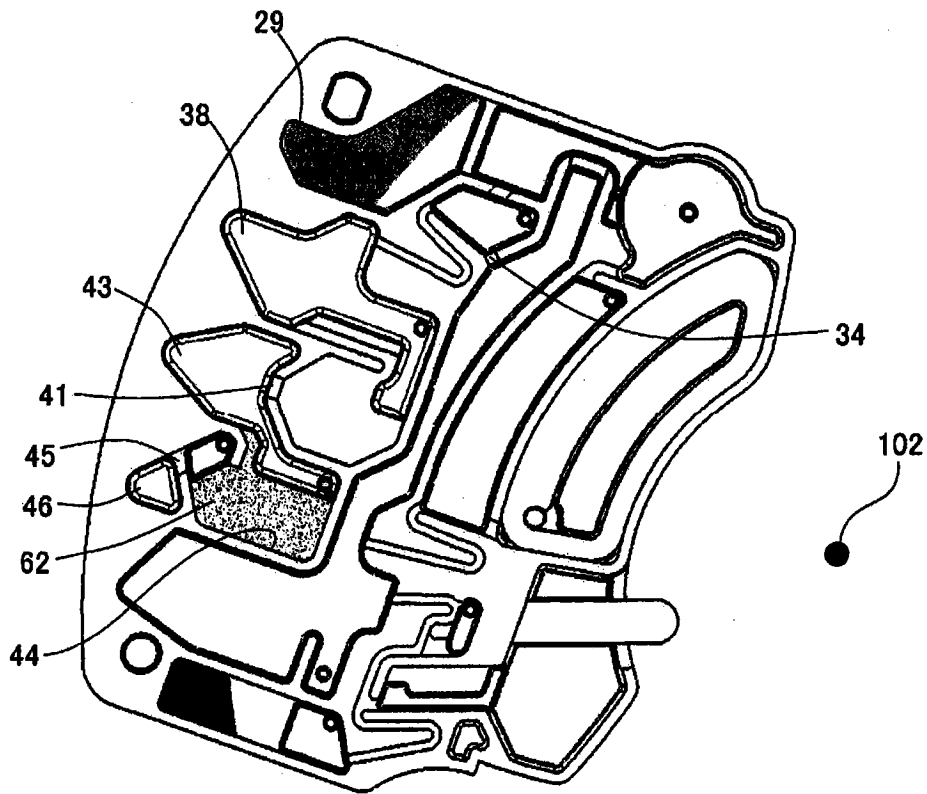


图 22A

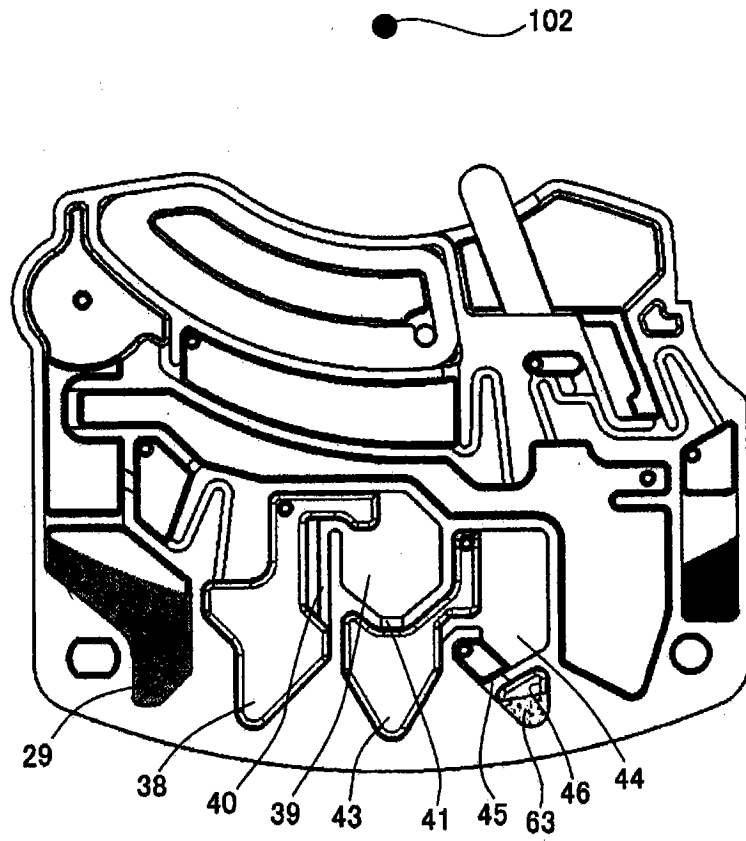


图 22B

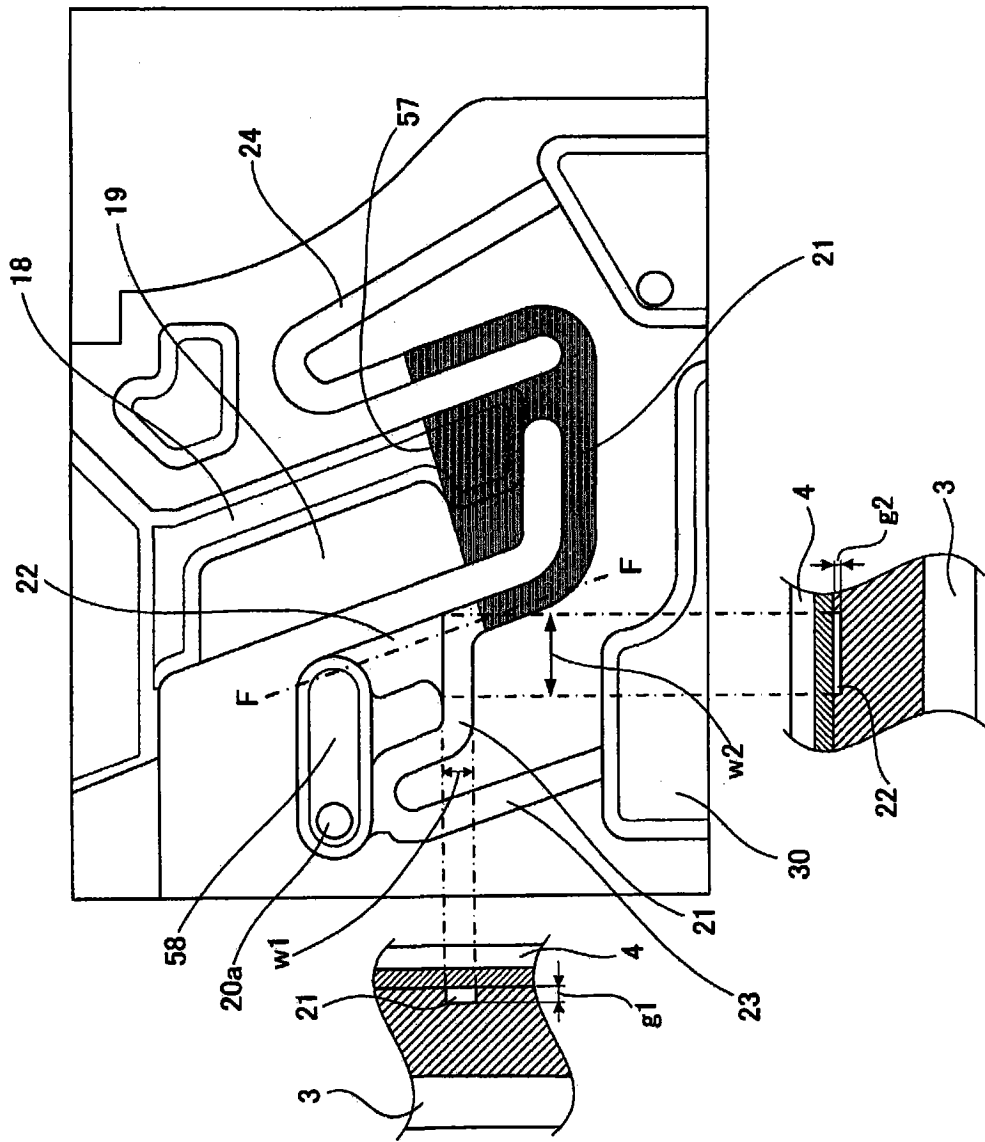


图 23A

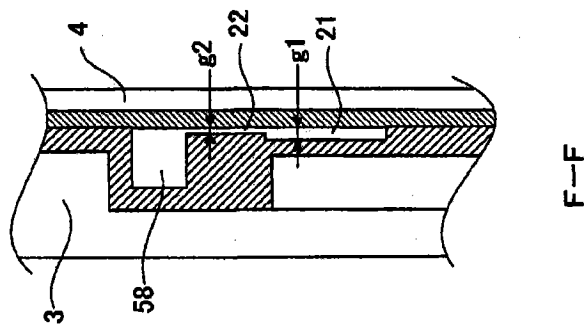


图 23B

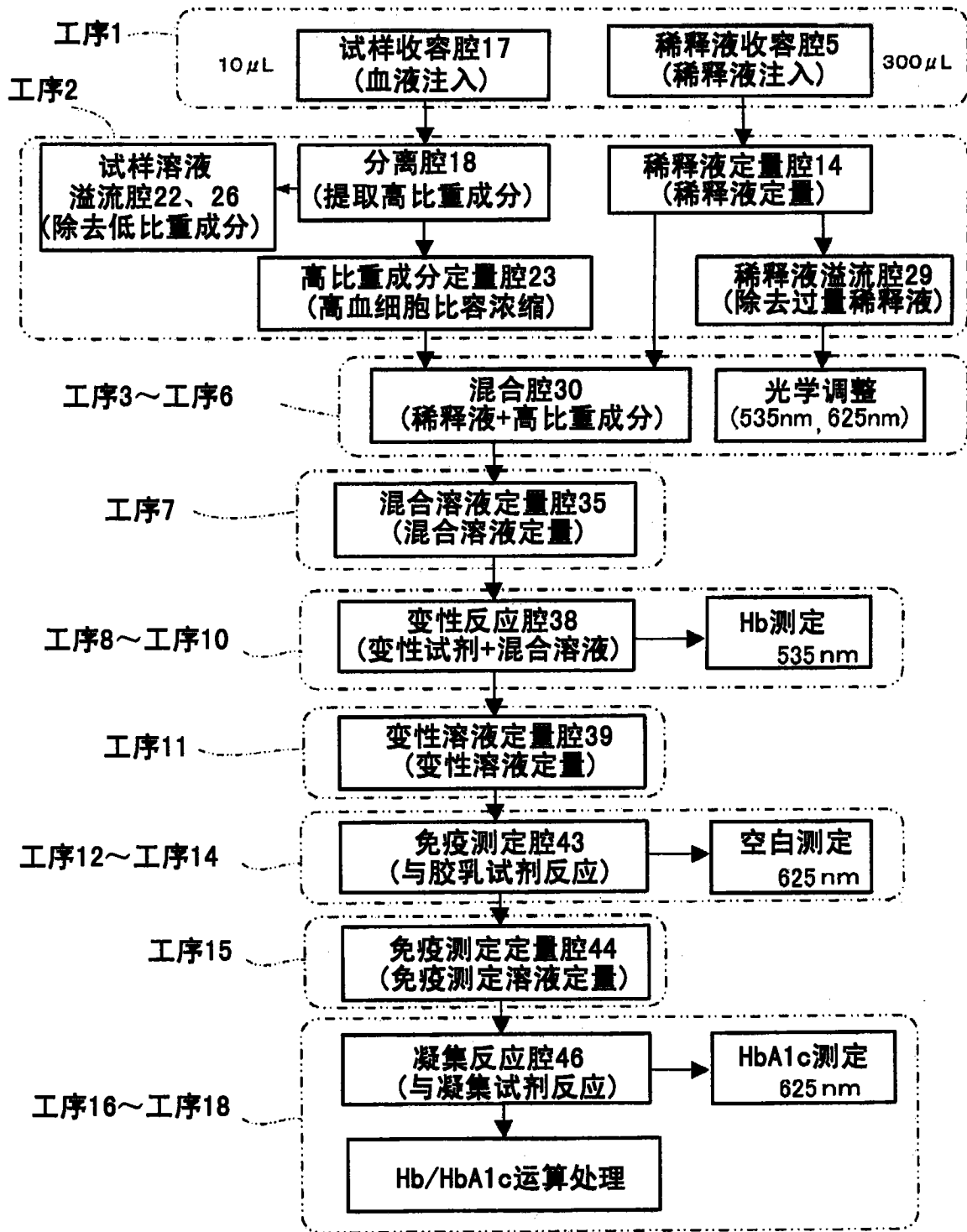


图 24

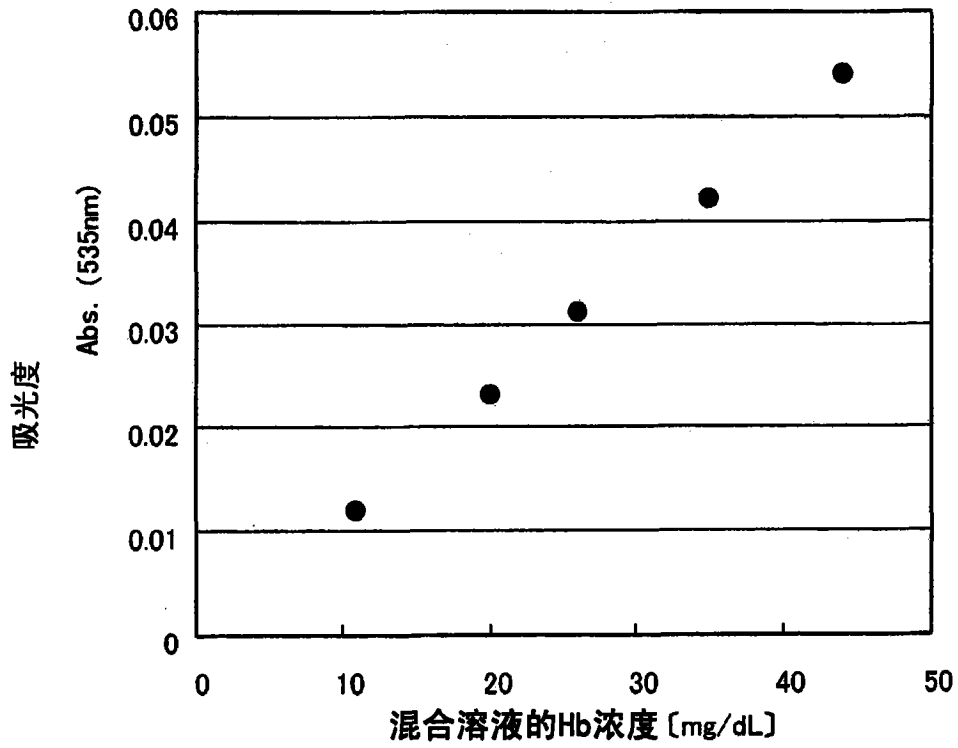


图 25

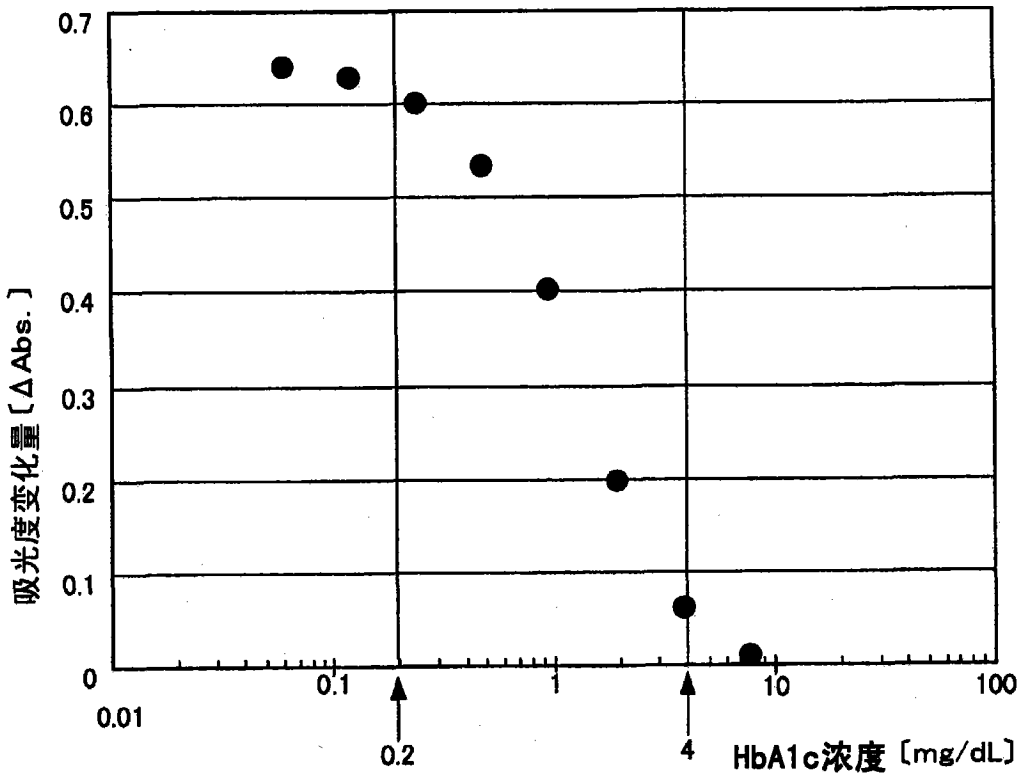


图 26

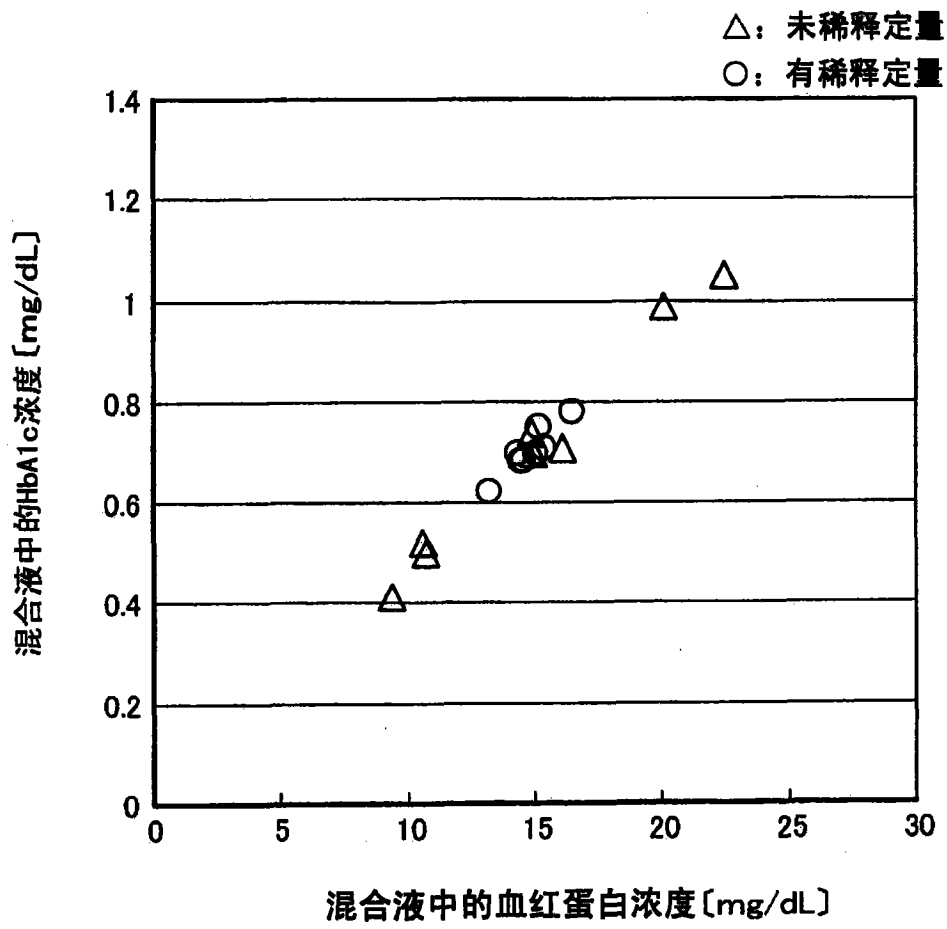


图 27

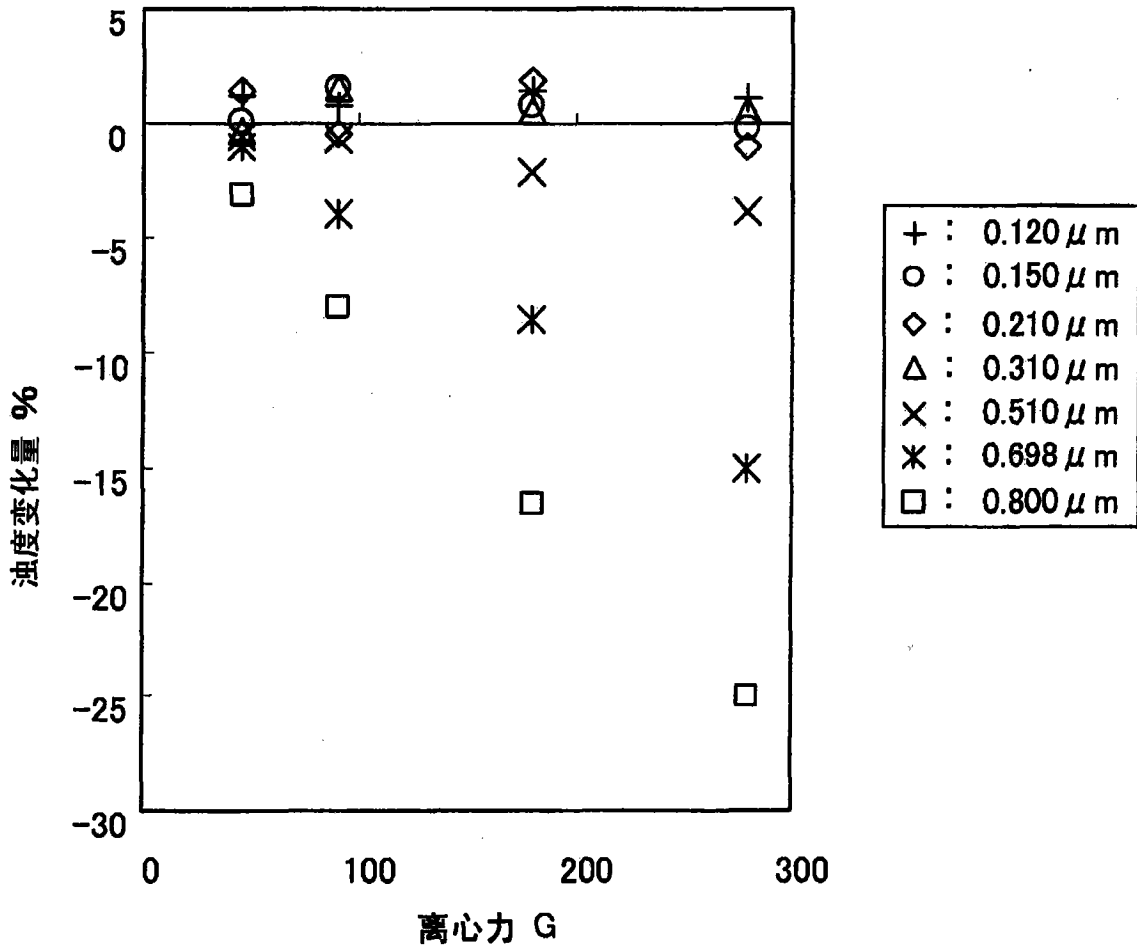


图 28

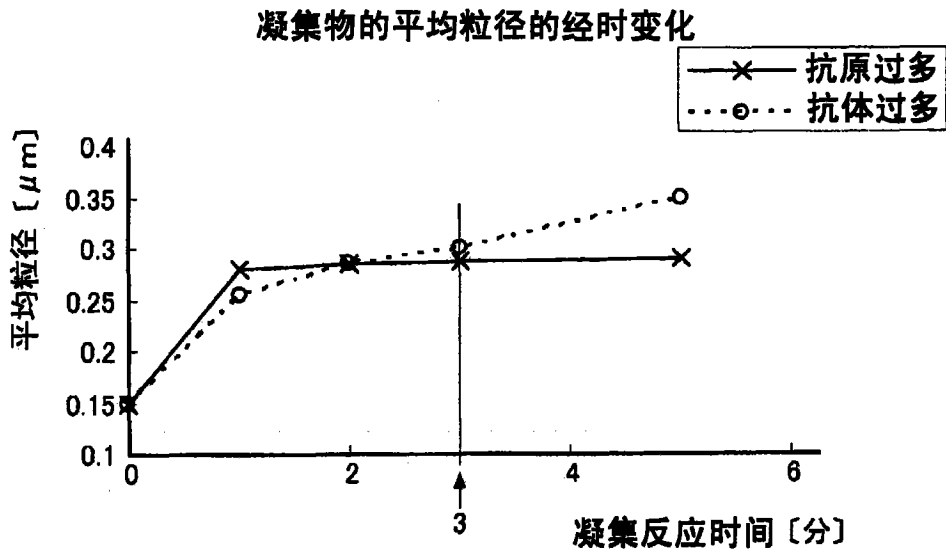


图 29

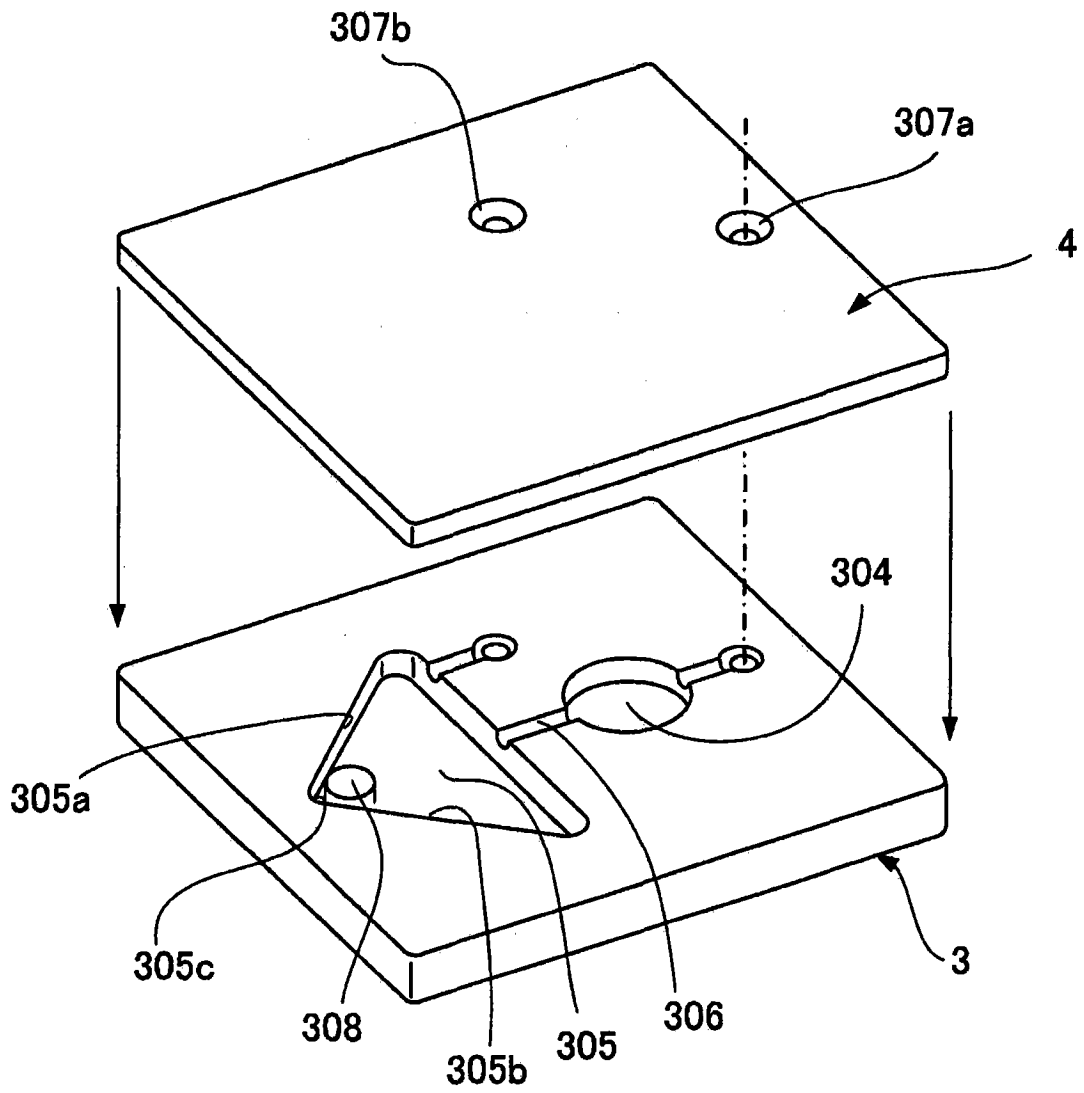


图 30A

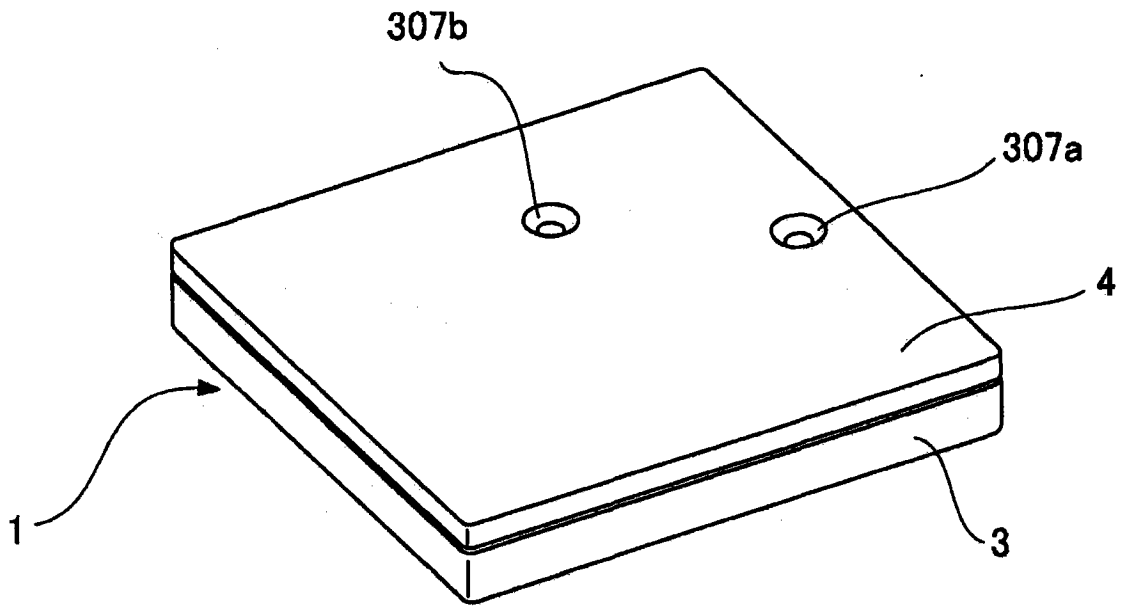


图 30B

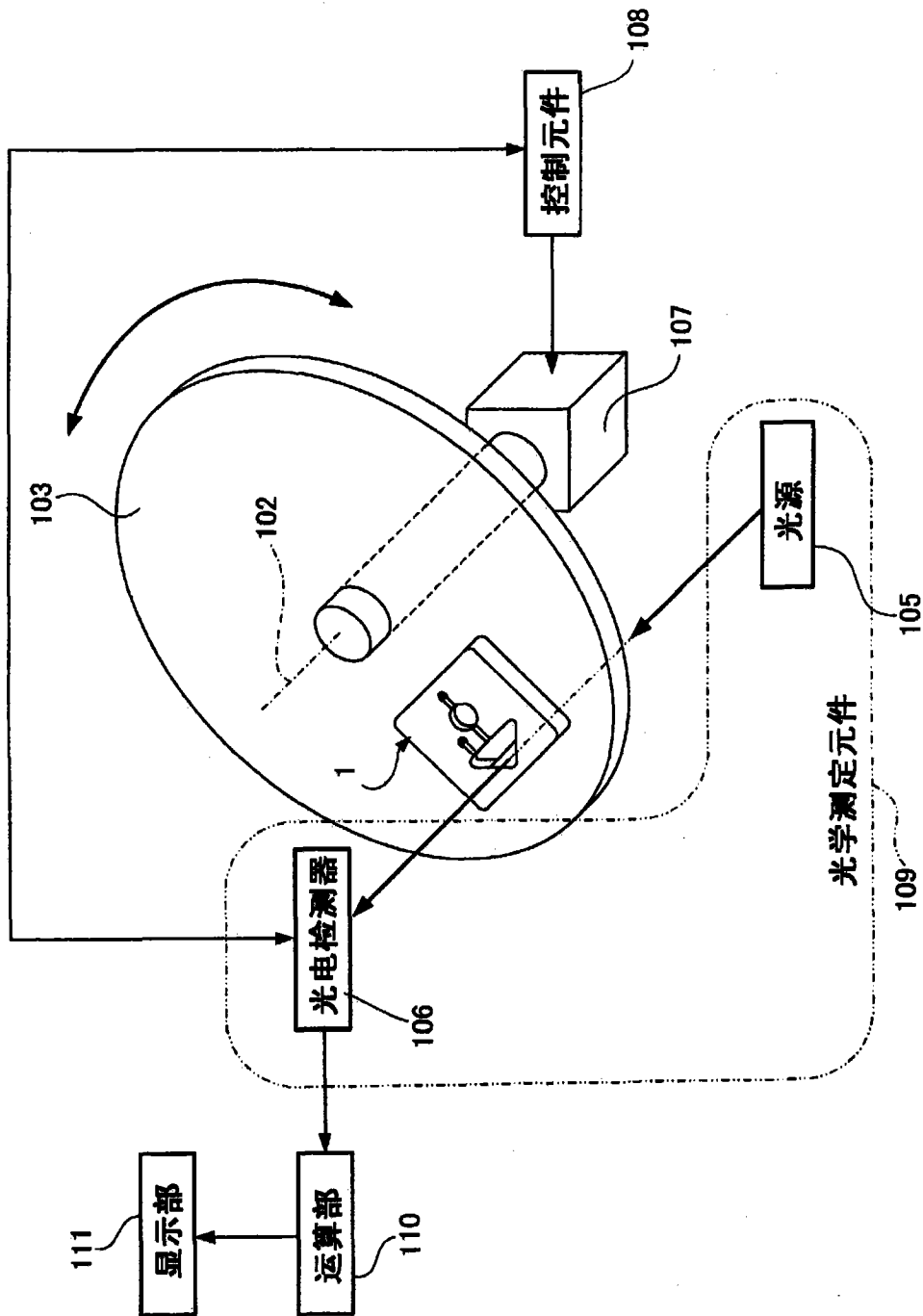


图 31

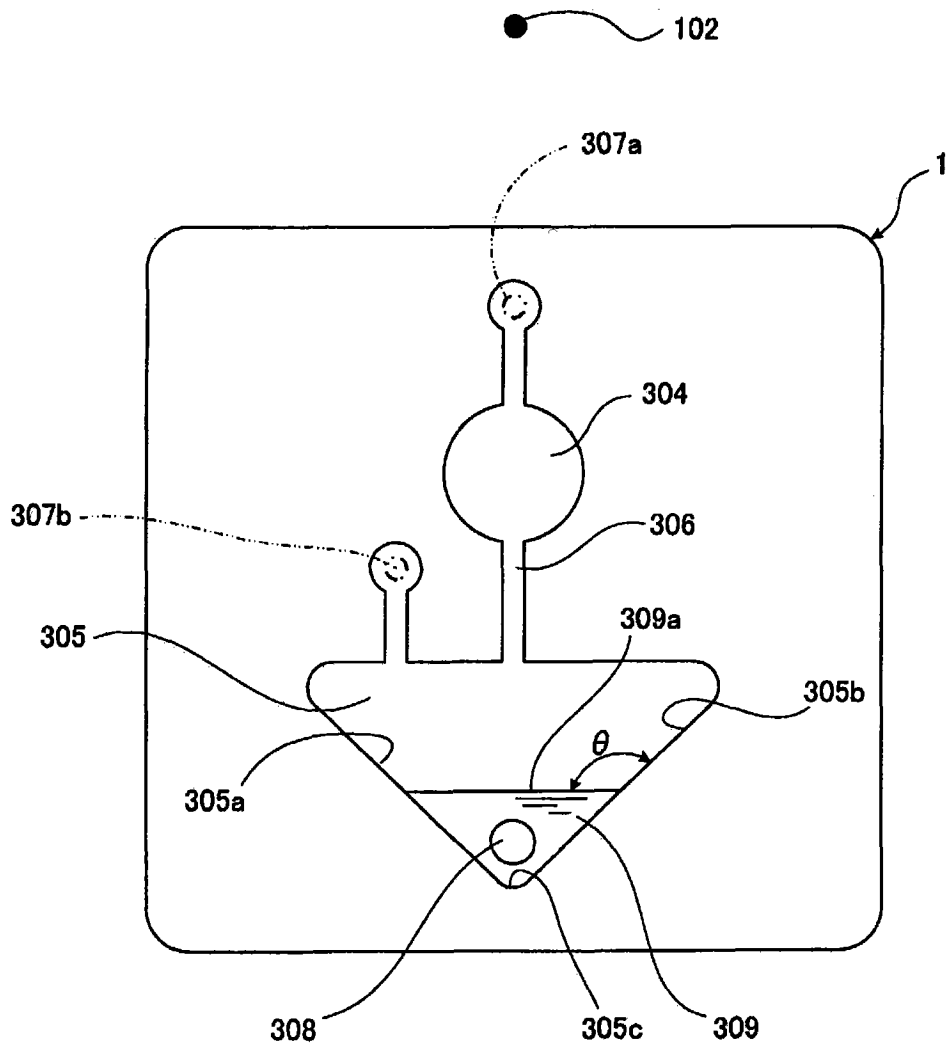


图 32

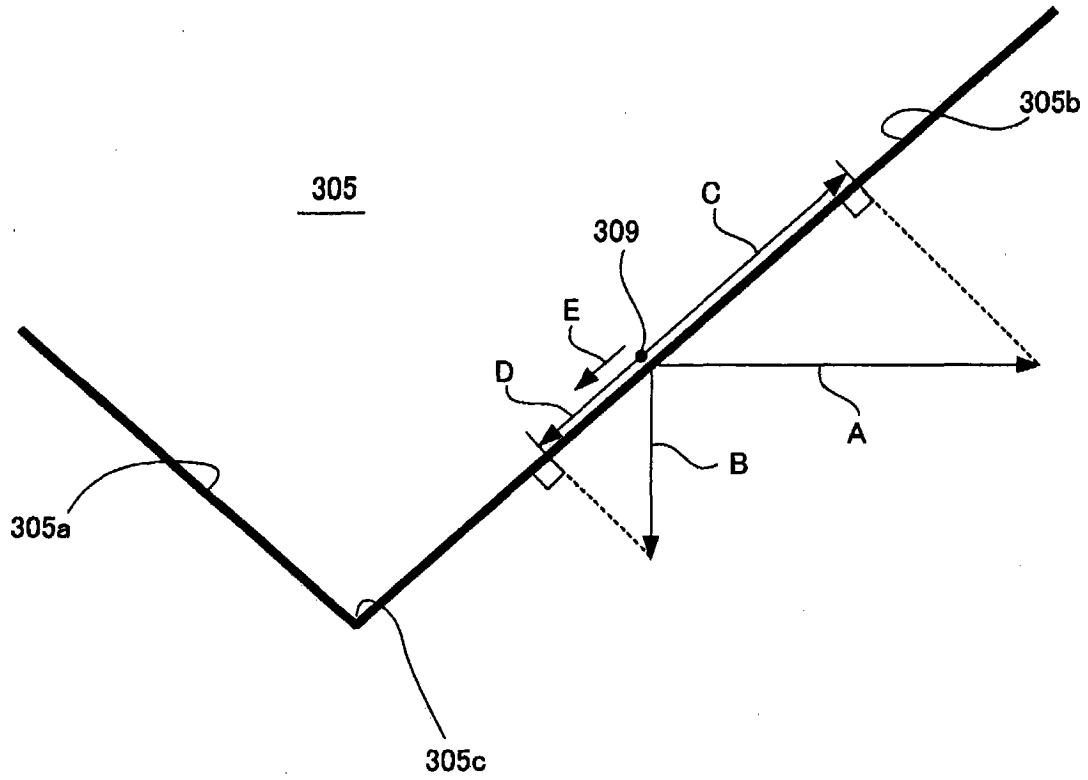


图 33

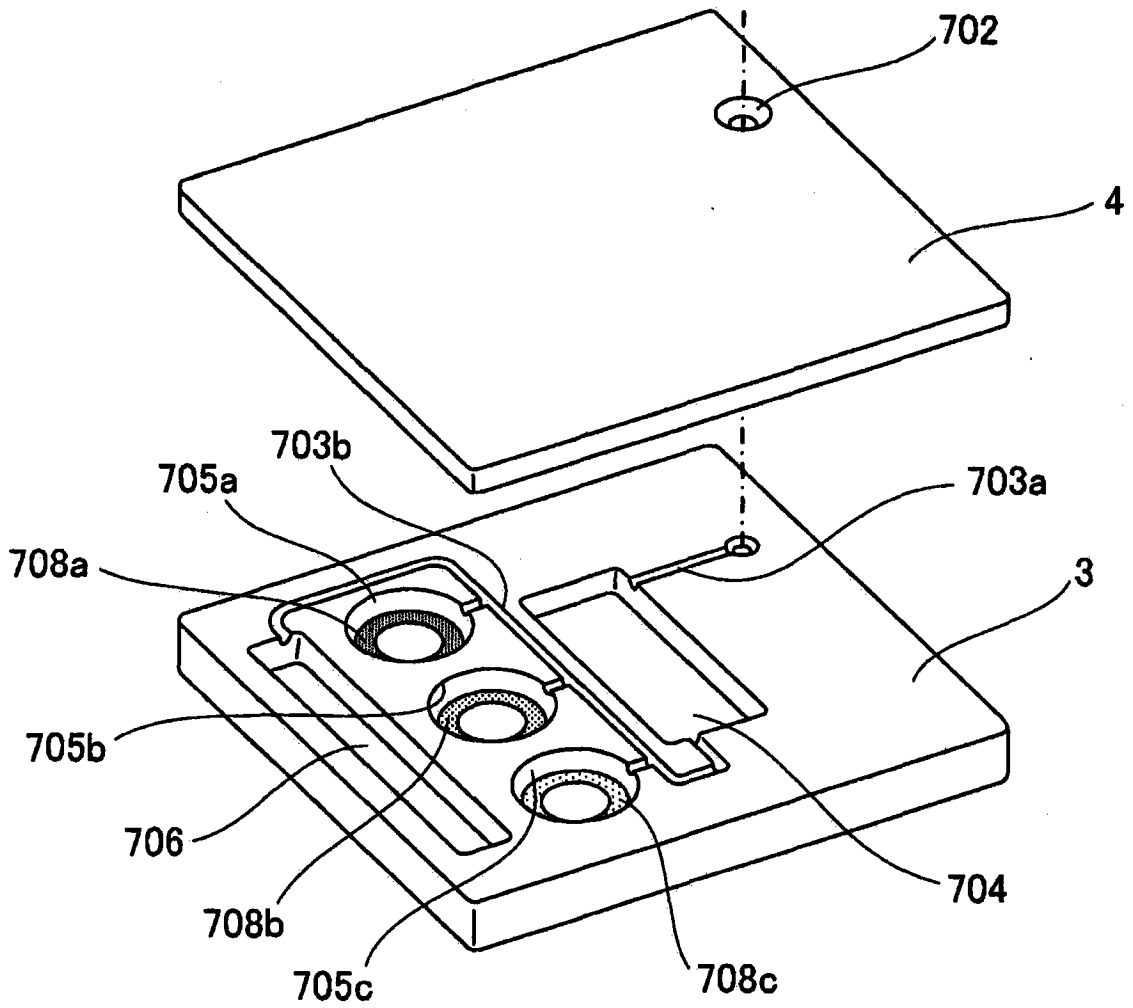


图 34A

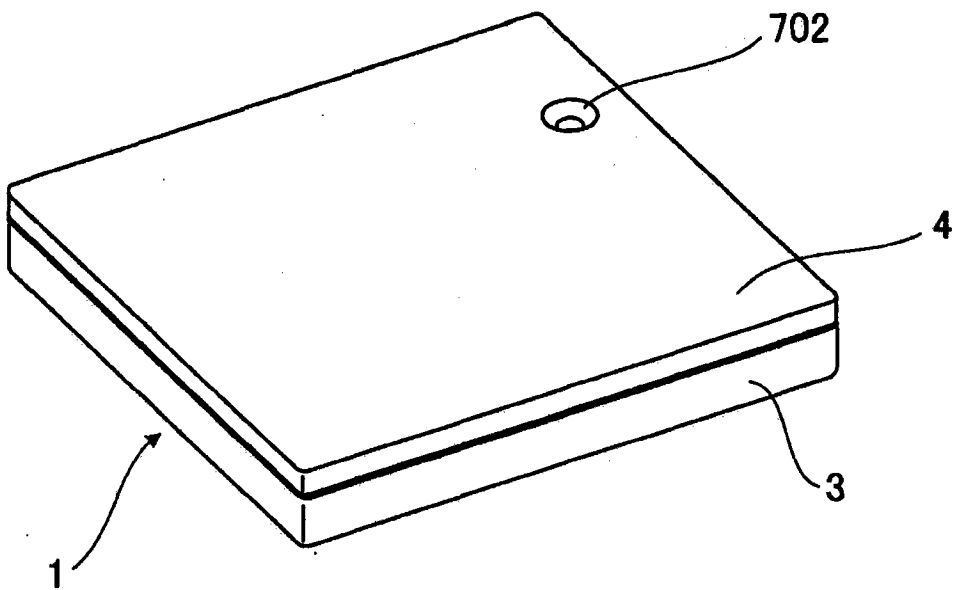


图 34B

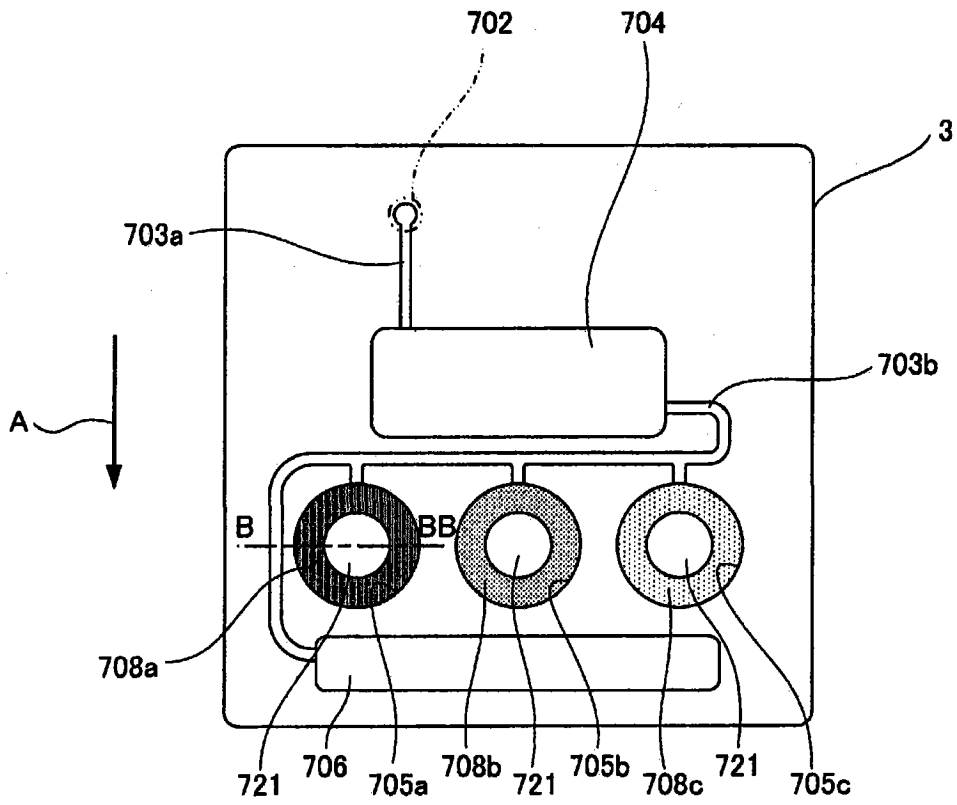


图 35

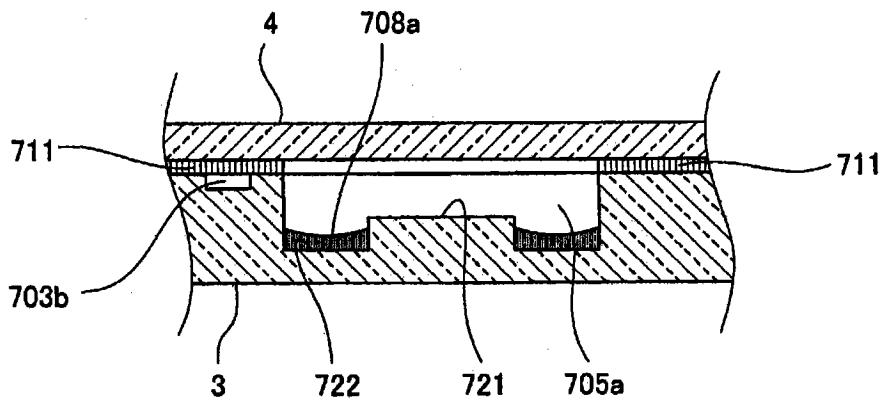


图 36

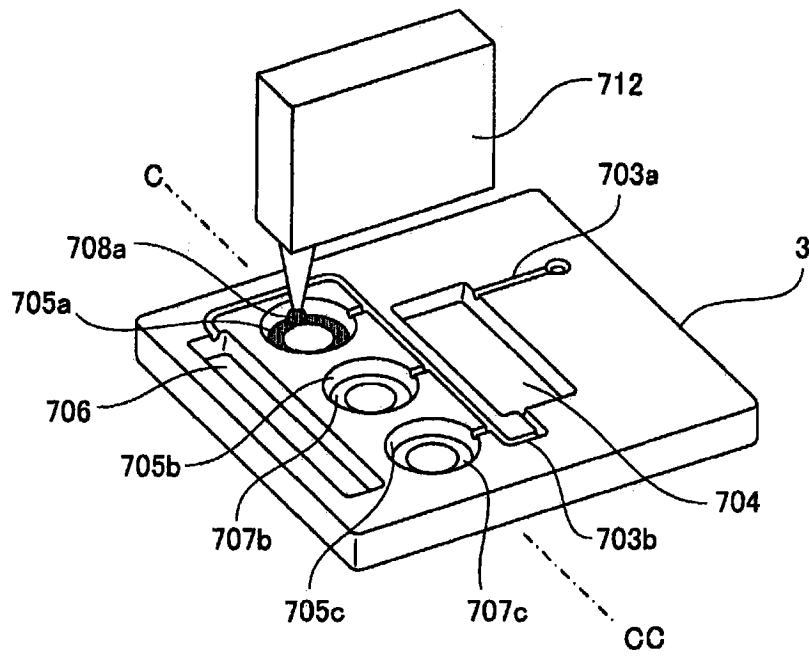


图 37A

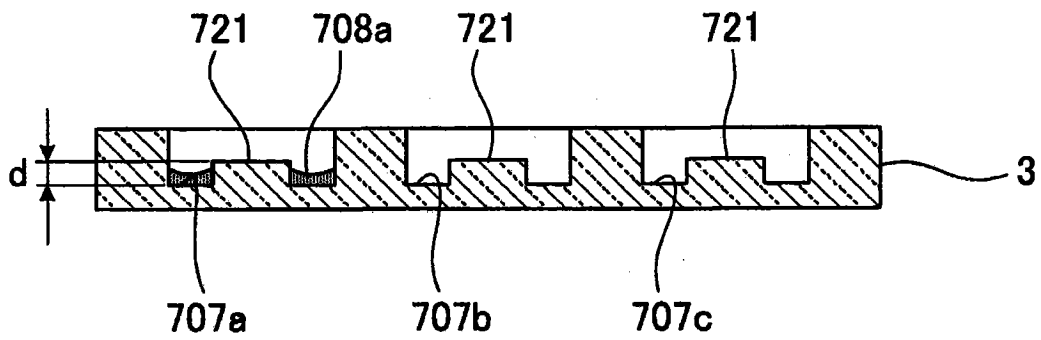


图 37B

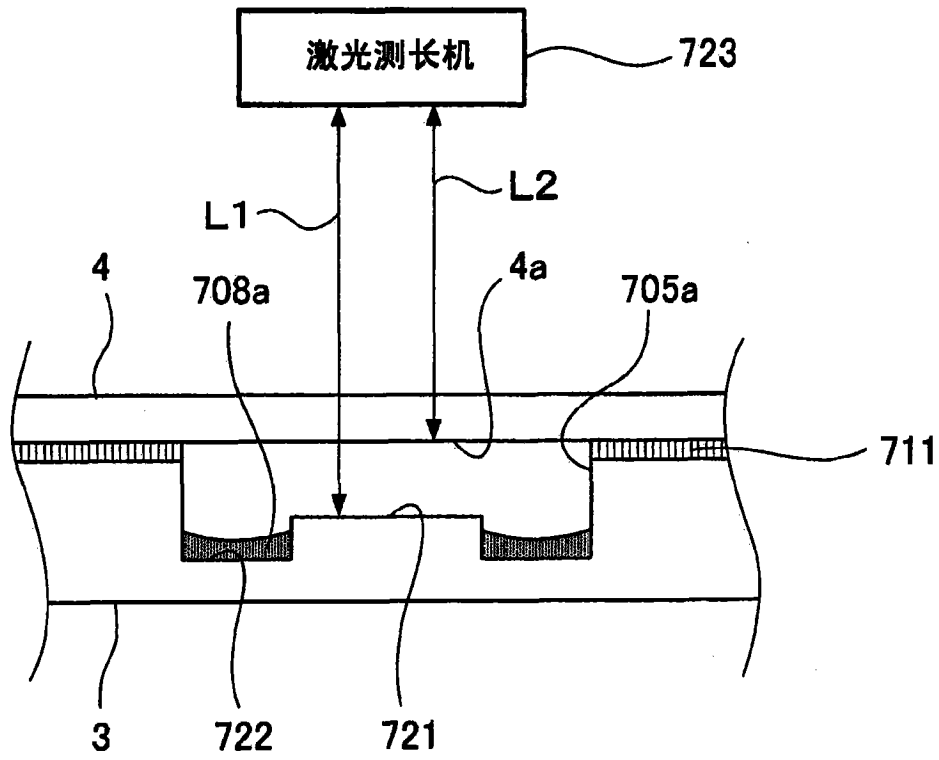


图 38A

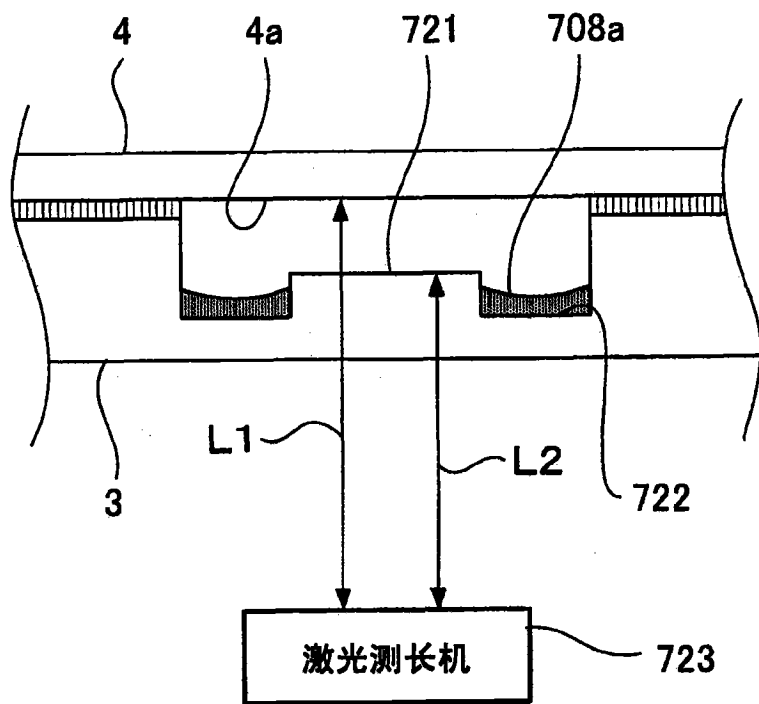


图 38B

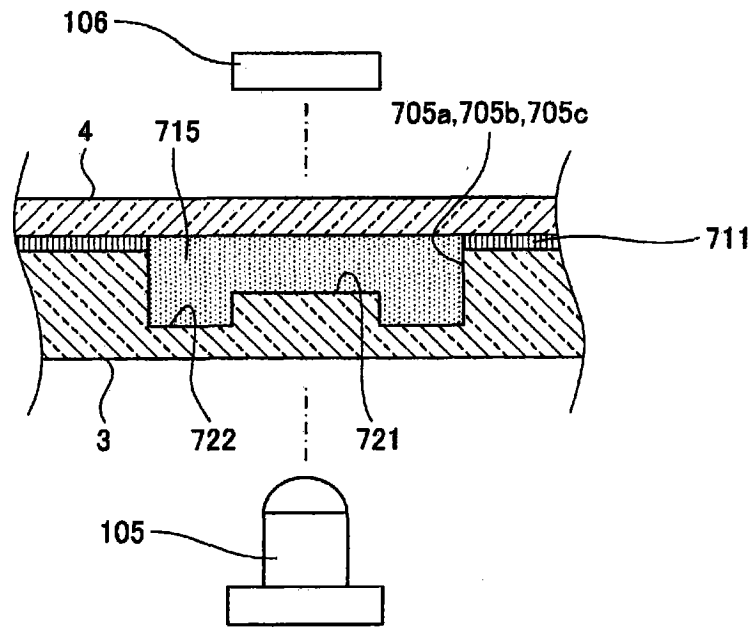


图 39

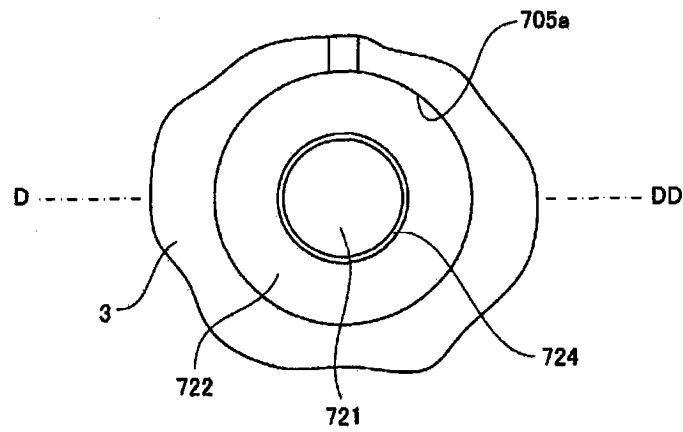


图 40A

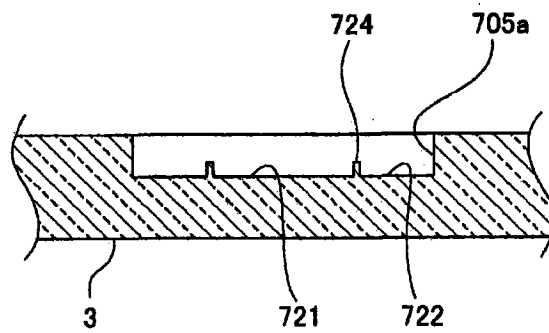


图 40B

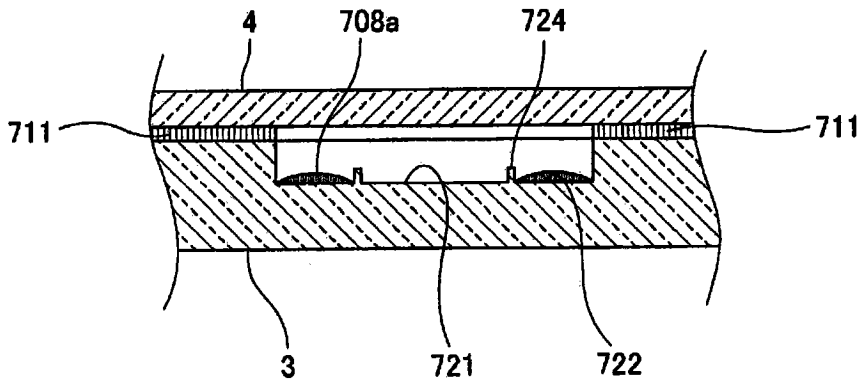


图 40C

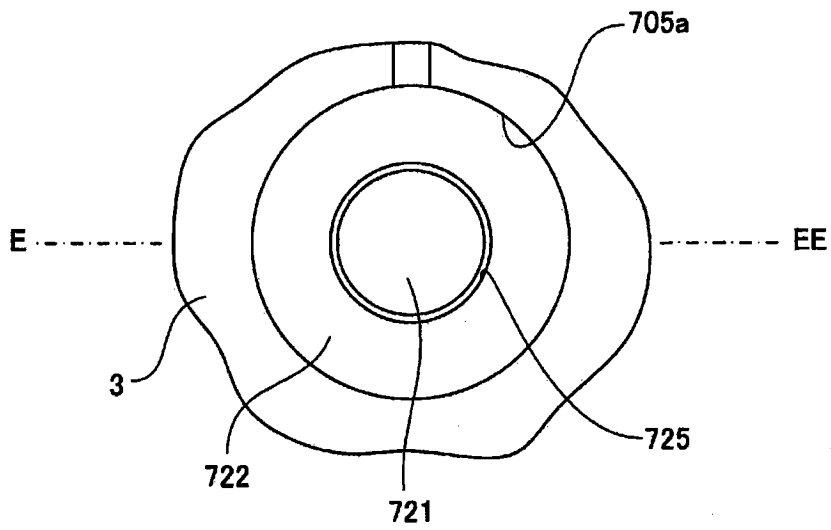


图 41A

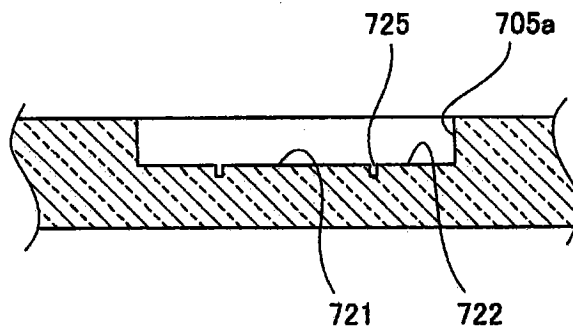


图 41B

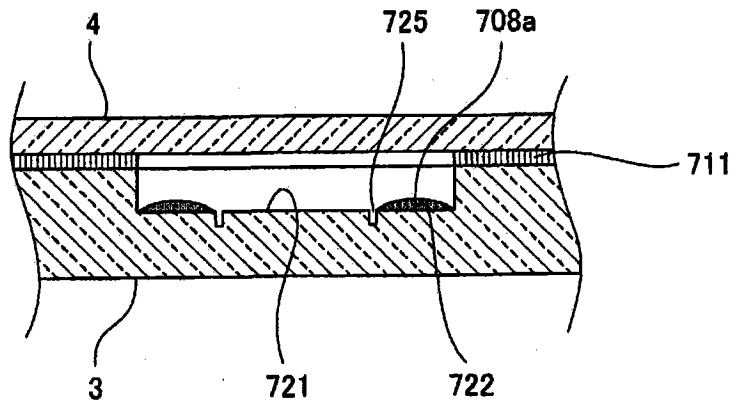


图 41C

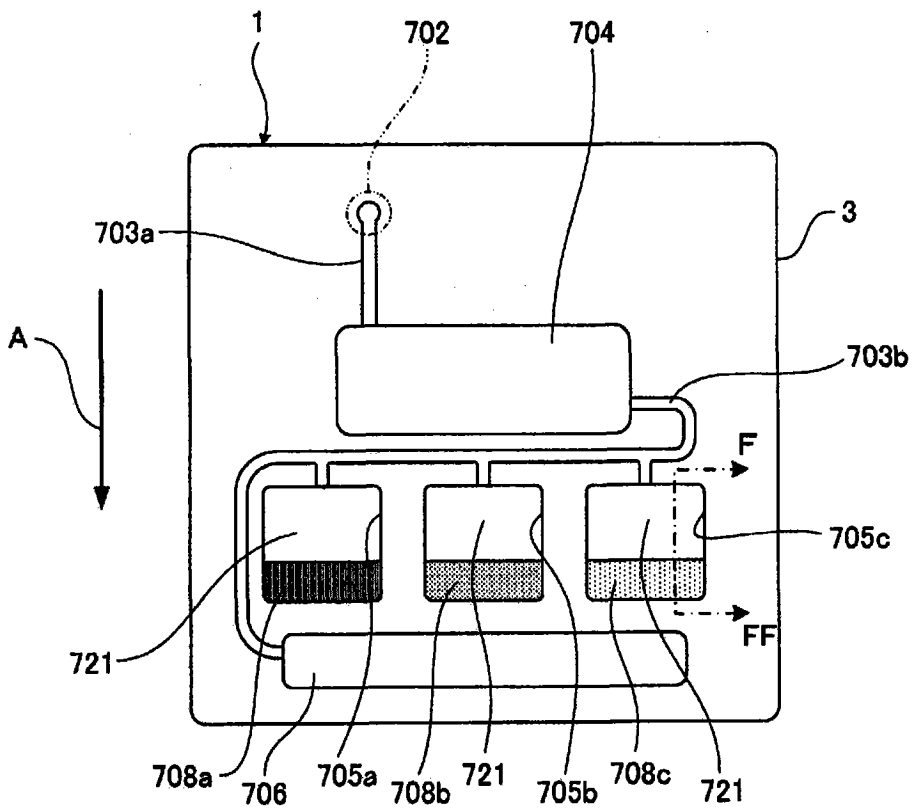


图 42A

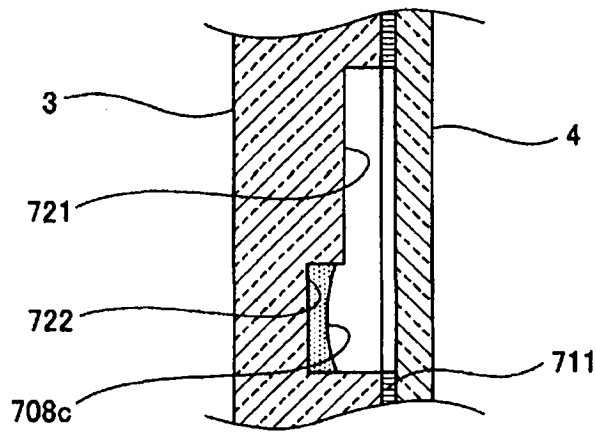


图 42B

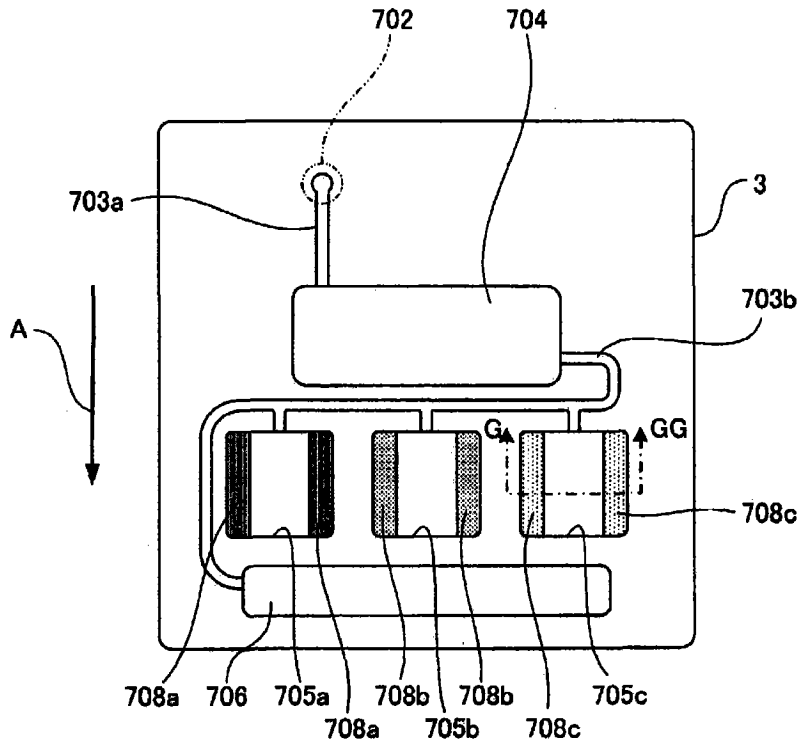


图 43A

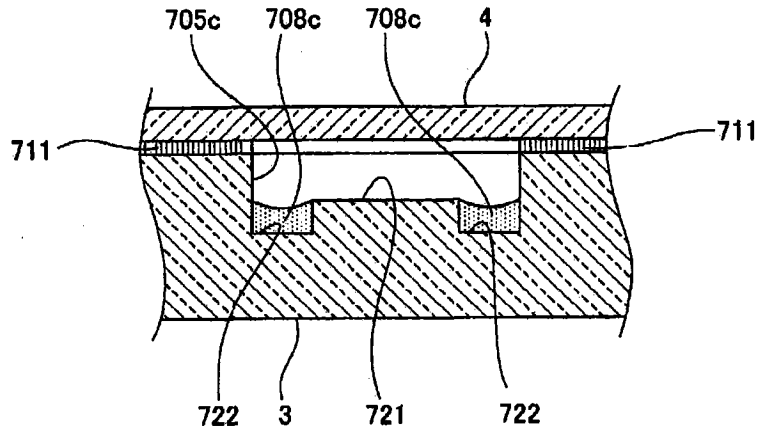


图 43B

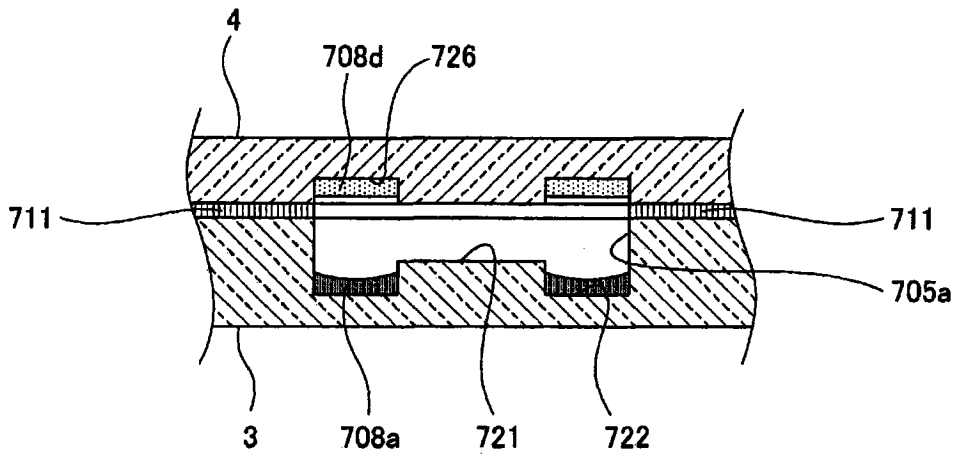


图 44

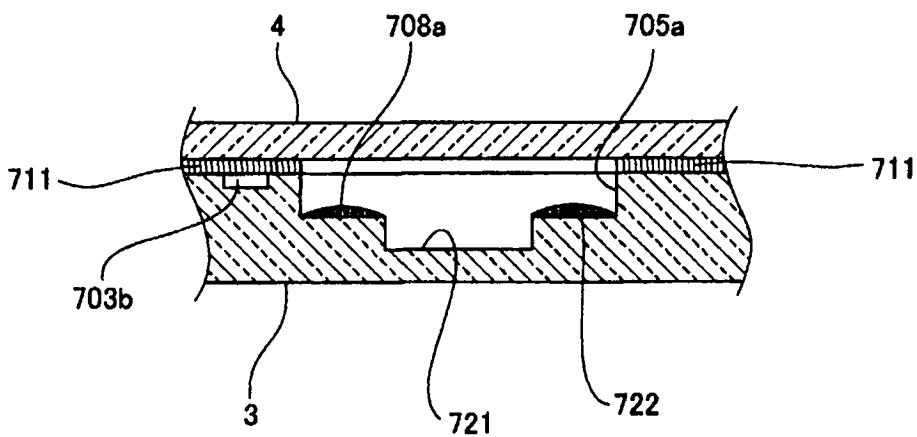


图 45

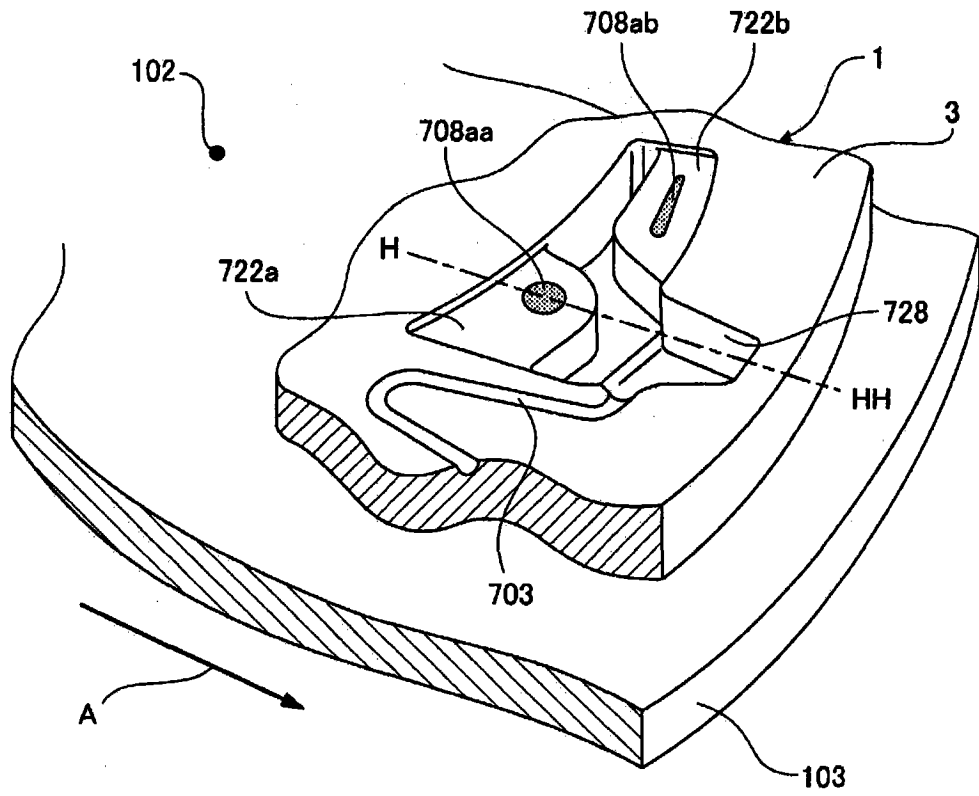


图 46A

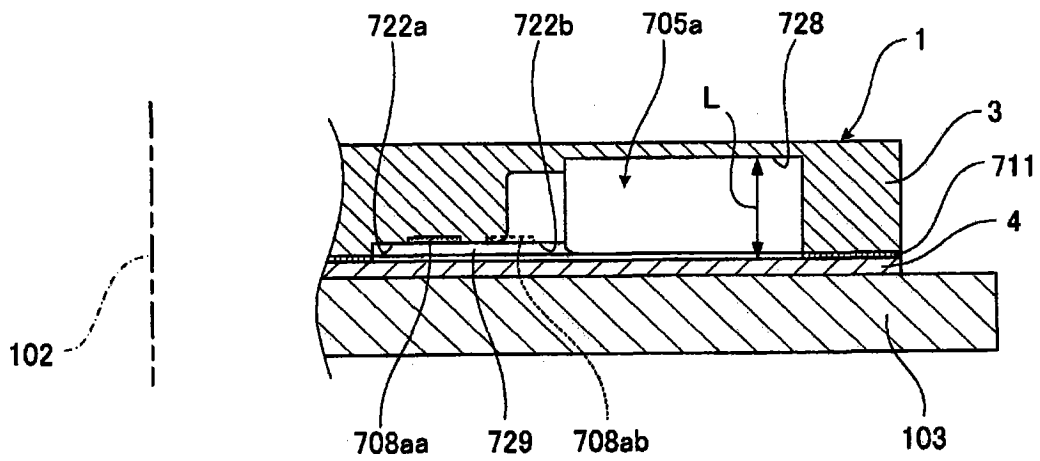


图 46B

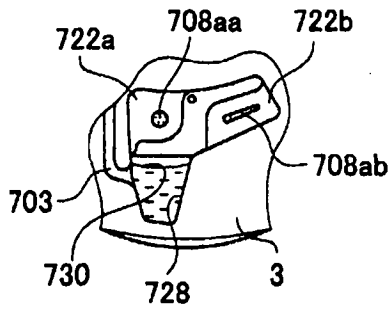


图 47A

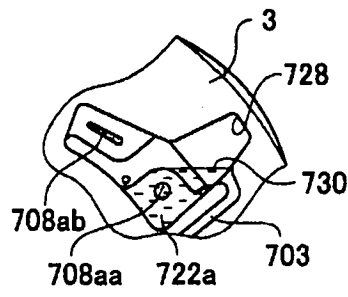


图 47B

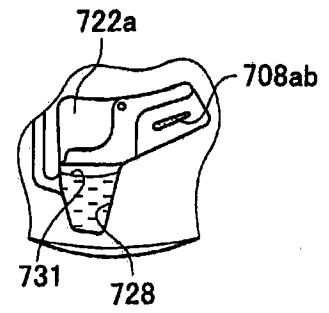


图 47C

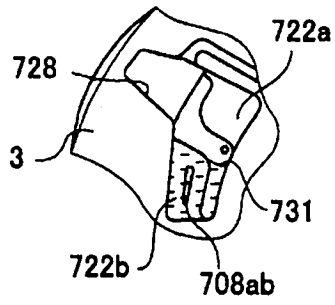


图 47D

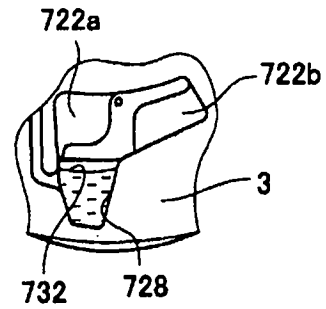


图 47E

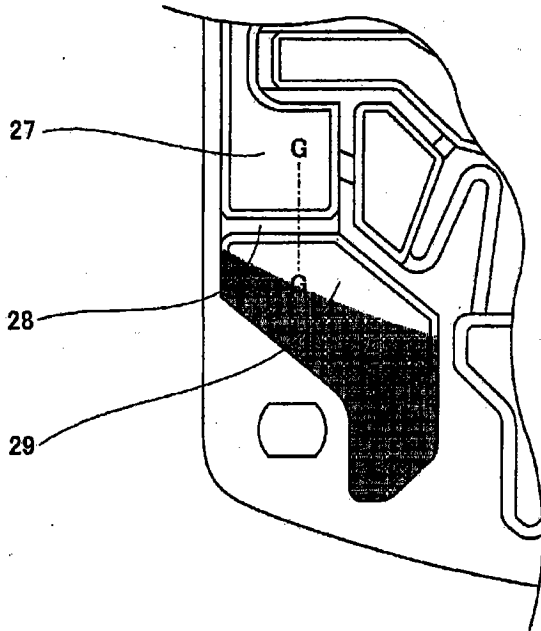


图 48A

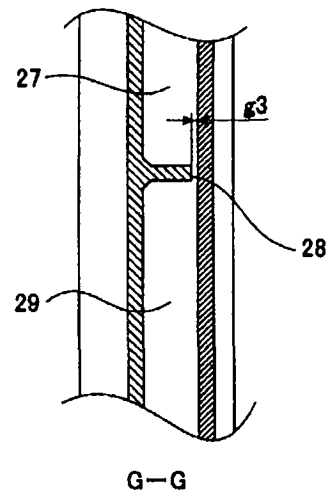


图 48B

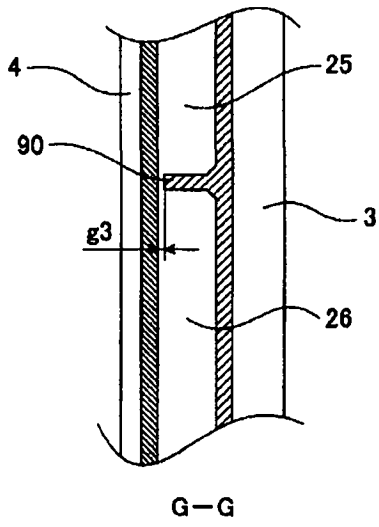


图 49

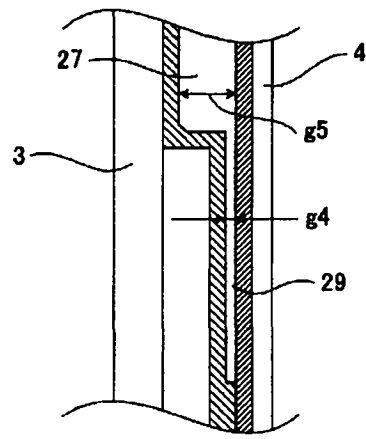


图 50

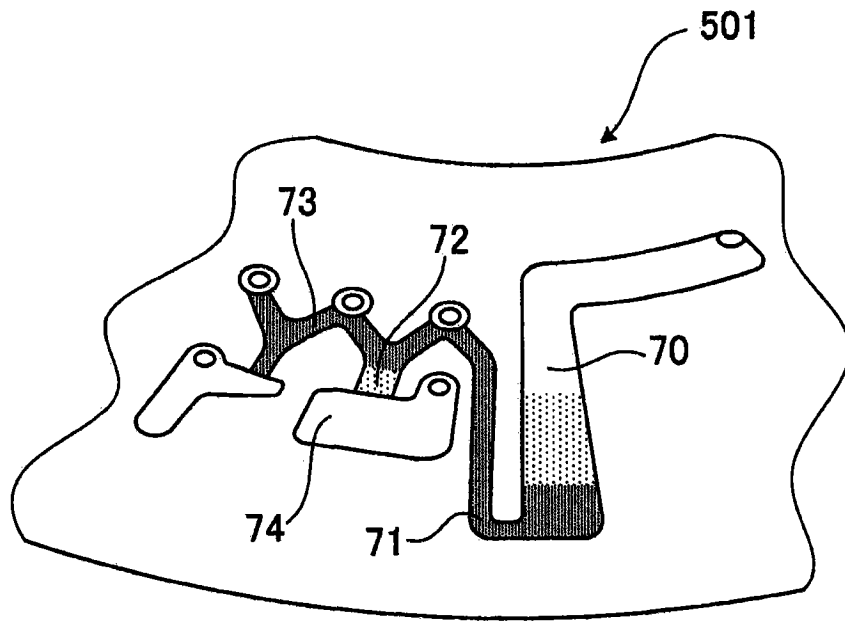


图 51A

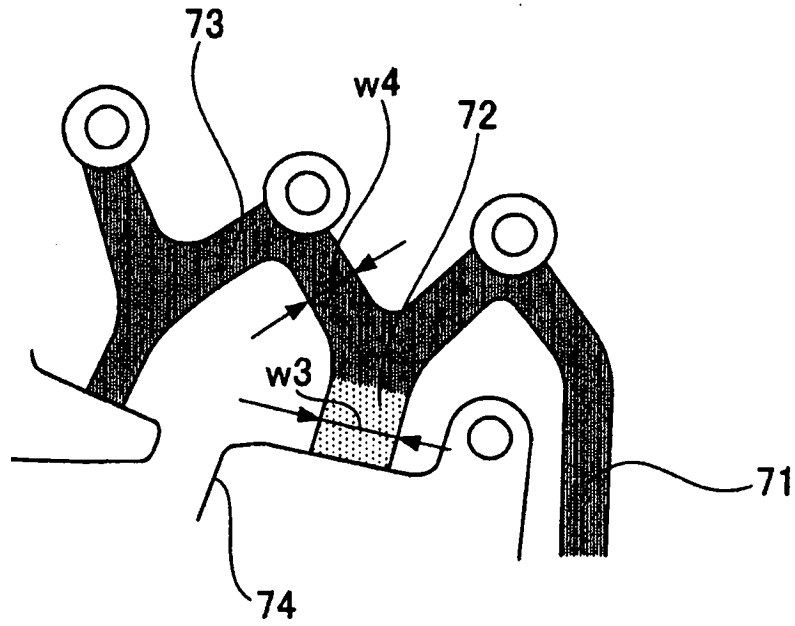


图 51B

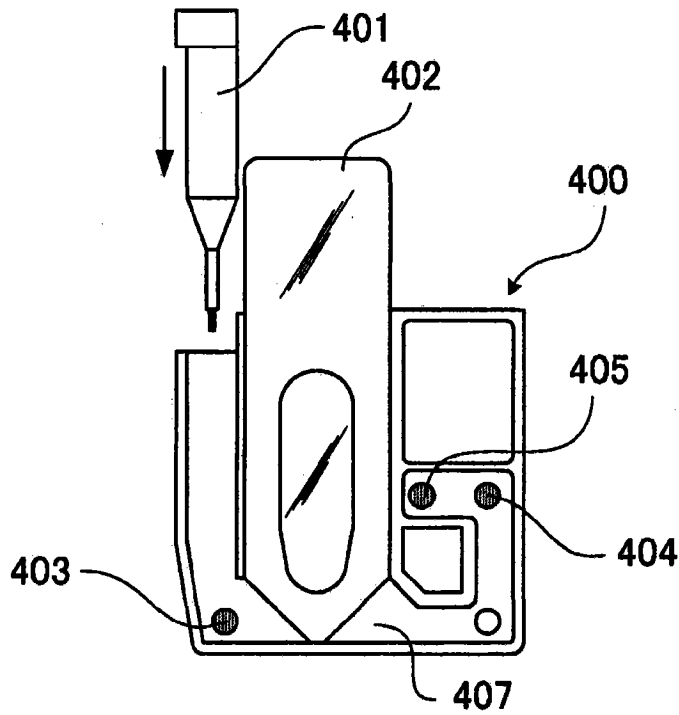


图 52A

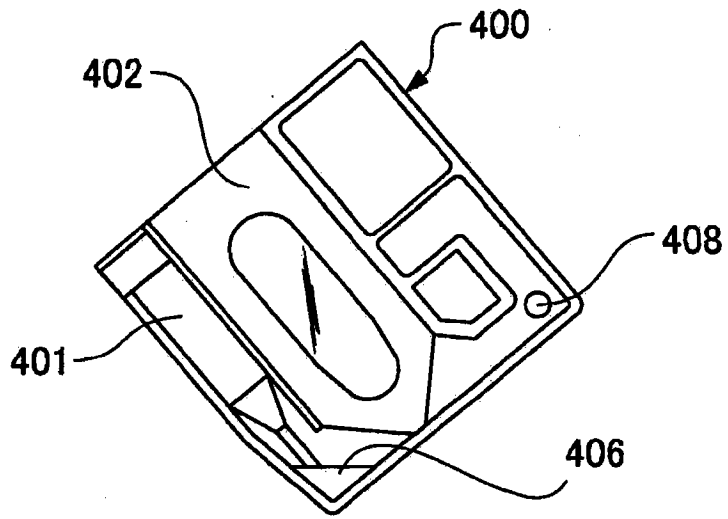


图 52B

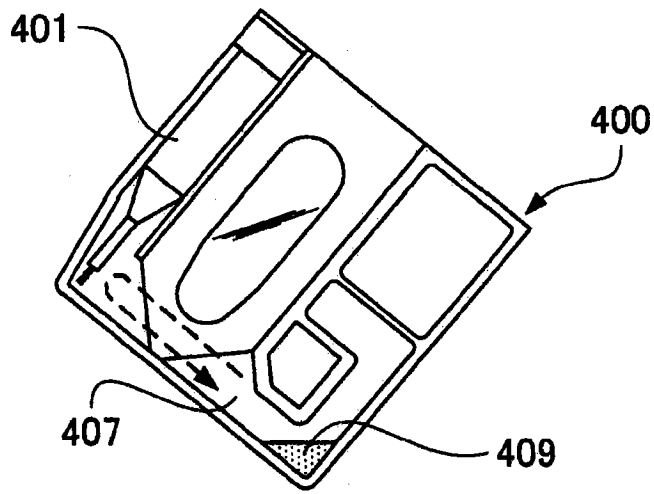


图 52C

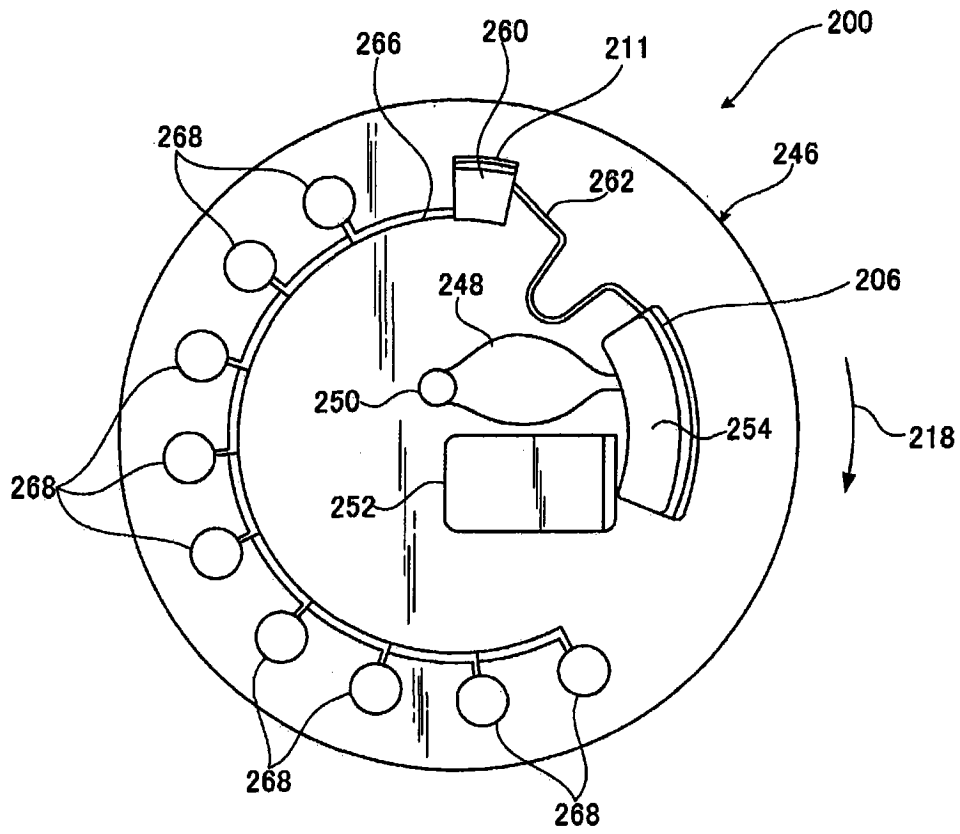


图 53

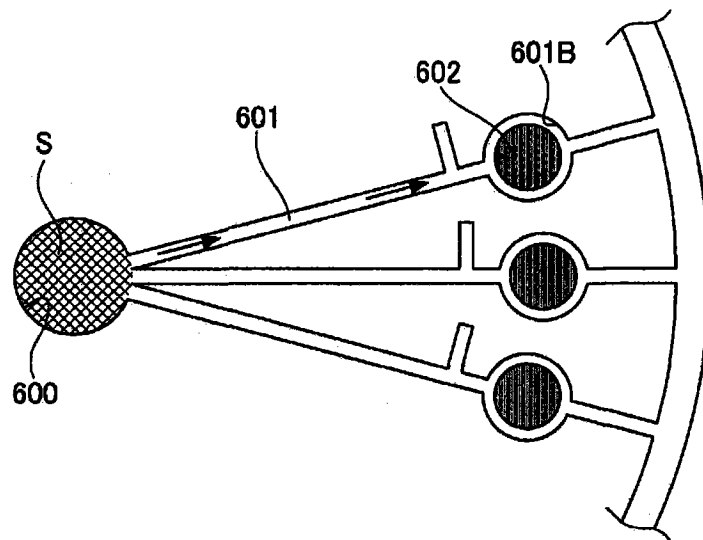


图 54

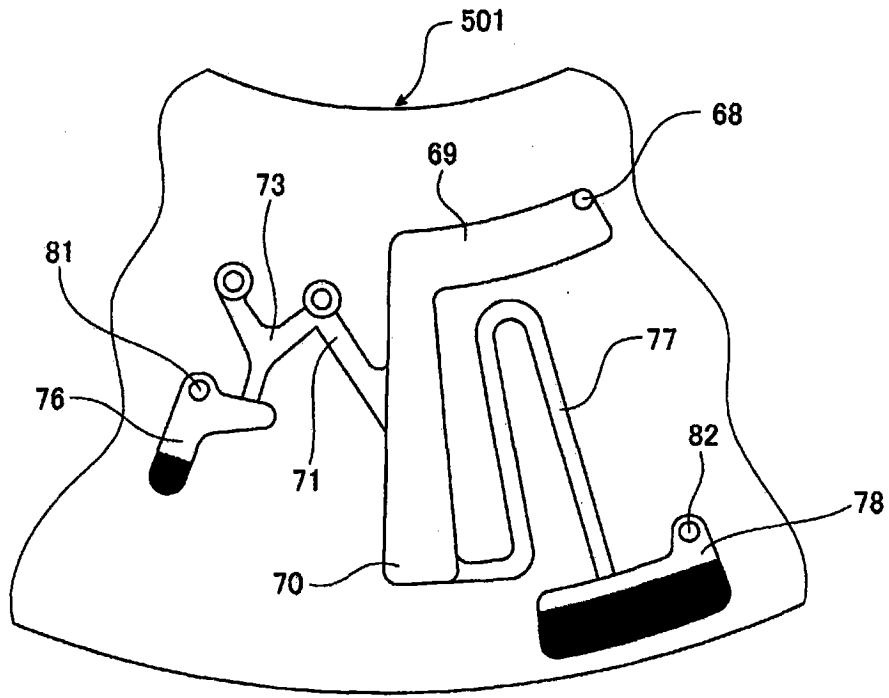


图 55