



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101925820 A

(43) 申请公布日 2010.12.22

(21) 申请号 200980103290.X

G01N 35/08(2006.01)

(22) 申请日 2009.01.27

G01N 37/00(2006.01)

(30) 优先权数据

016259/2008 2008.01.28 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.07.28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/051278 2009.01.27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/096391 JA 2009.08.06

(71) 申请人 东丽株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 石井健太郎 日笠雅史 平松绅吾

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 段承恩 黄革生

(51) Int. Cl.

G01N 35/00(2006.01)

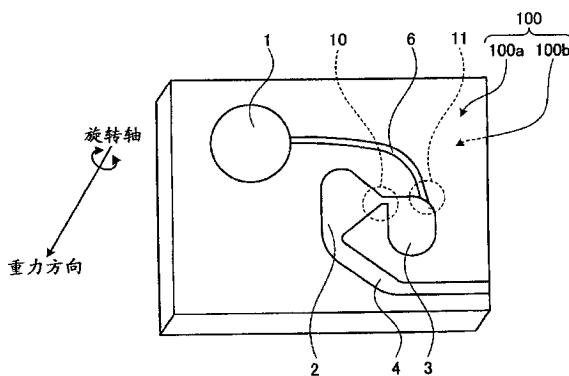
权利要求书 1 页 说明书 26 页 附图 18 页

(54) 发明名称

分离芯片和分离方法

(57) 摘要

用于使用通过旋转产生的离心力从悬浮液中分离不溶性成分的分离芯片,该芯片具有自旋转时的内周侧开始依次配置的悬浮液容纳槽、分离液容纳槽、不溶性成分容纳槽,悬浮液容纳槽和不溶性成分容纳槽相连,不溶性成分容纳槽和分离液容纳槽通过狭窄部相连,不溶性成分容纳槽与悬浮液容纳槽的连接部位位于狭窄部的外周侧。



1. 用于使用通过旋转产生的离心力从悬浮液中分离不溶性成分的分离芯片,所述分离芯片具有自旋转时的内周侧开始依次配置的悬浮液容纳槽、分离液容纳槽、不溶性成分容纳槽,所述悬浮液容纳槽和所述不溶性成分容纳槽相连接,所述不溶性成分容纳槽和所述分离液容纳槽通过狭窄部连接,所述不溶性成分容纳槽与所述悬浮液容纳槽的连接部位于所述狭窄部的外周侧。

2. 权利要求 1 所述的分离芯片,所述悬浮液容纳槽和所述不溶性成分容纳槽通过悬浮液导入通路连接,该悬浮液导入通路的所述不溶性成分容纳槽的开口位于所述狭窄部的外周侧,所述分离液容纳槽是能够容纳通过了所述狭窄部的液状成分的槽。

3. 权利要求 1 所述的分离芯片,所述不溶性成分容纳槽和所述悬浮液容纳槽的连接部位于该不溶性成分容纳槽的所述外周侧壁面。

4. 权利要求 1 所述的分离芯片,还具备与所述分离液容纳槽连接的、在重力方向延伸的、从该分离液容纳槽中排出所述液状成分的分液排出通路。

5. 权利要求 4 所述的分离芯片,所述分液排出通路在重力方向和外周侧延伸。

6. 权利要求 4 所述的分离芯片,所述分液排出通路,在流路途中具有流路截面积小于与所述分离液容纳槽的连接部中的流路截面积的部位。

7. 权利要求 1 所述的分离芯片,所述狭窄部位于所述不溶性成分容纳槽的上方。

8. 权利要求 1 所述的分离芯片,还具有配置于所述分离液容纳槽的上方的、与该分离液容纳槽连接的、在旋转时能够容纳洗涤液的洗涤液容纳槽。

9. 权利要求 1 所述的分离芯片,还具备与所述悬浮液导入通路和所述不溶性成分容纳槽在一端连接的溢流流路,该溢流流路从与所述悬浮液导入通路或所述不溶性成分容纳槽的连接部暂且向内周侧延伸后,向外周侧转换方向,继续延伸。

10. 权利要求 9 所述的分离芯片,所述溢流流路的所述折返部还具有连通至所述分离芯片外的通气孔。

11. 权利要求 1 所述的分离芯片,还具有与选自含有所述不溶性成分容纳槽、所述悬浮液导入通路和所述溢流流路的组中的 1 个或 2 个以上连接的不溶性成分排出通路。

12. 权利要求 11 所述的分离芯片,所述不溶性成分排出通路在从与所述不溶性成分容纳槽的连接部暂且向内周侧延伸后,在所述溢流流路的折返部的内周侧处向外周侧折返。

13. 权利要求 12 所述的分离芯片,所述不溶性成分排出通路的折返部位于所述狭窄部的上方。

14. 用权利要求 1 所述的分离芯片从悬浮液中分离不溶性成分的分离方法,所述分离方法是使在悬浮液容纳槽中导入了悬浮液的所述分离芯片在旋转轴的周围旋转,所述悬浮液送液到不溶性成分容纳槽,用离心力分离并储存所述不溶性成分,通过所述离心力分离的、并通过了连接所述不溶性成分容纳槽和分离液容纳槽的狭窄部的所述液状成分储存在所述分离液容纳槽中,停止所述分离芯片的旋转后,从所述分离液容纳槽中排出容纳在所述分离液容纳槽中的所述液状成分。

15. 权利要求 14 所述的分离方法,所述悬浮液为血液。

分离芯片和分离方法

技术领域

[0001] 本发明涉及分离芯片和分离方法,尤其是涉及用于将血液这样的悬浮液分离成不溶成分和液状成分的分离芯片和采用这种分离芯片的分离方法。

背景技术

[0002] 以往,临床诊断、食品卫生、环境分析涉及的微量分子分析大多是用离心分离器、气相色谱装置、液相色谱装置等装置处理样品后,用质量分析装置进行高精度分析。这些装置价格高而且操作需要专业知识,因此前述这种分离、测定和分析都是在临床检验公司或分析公司进行。近年来,作为当今的趋势,需要在患者的床边、食品加工、和食品输入这种现场下,进行简单迅速的诊断、分析和/或测定。也就是说,人们关注于例如在患者的床边、河川或废弃物处理场等现场进行疾病诊断、河川或废弃物中的有害物质的分析,重视开发能够简便、迅速、低价、高精度且高感度地进行样品分离、测定和分析的方法和装置。

[0003] 尤其是,在临床诊断中,为了早期诊断疾病的状态,重要的是进一步缩短分析时间,进一步微量分析所需检验样本(样品)量,用微量的检验样本简便、迅速、低价、高精度且高感度地进行检测。

[0004] 因此,近年来,为了解决这些问题,人们在开发应用微细加工技术,在数 cm(四角形)大小的芯片内形成微细流路,向芯片内注入极微量的被验者的血液等体液(样品),能够进行分析的新装置。在这种装置中,需要以从血液中采集血细胞或去除血细胞为首,从微量的(生物体)样品中分离特定成分的功能,为此,人们开发了各种技术。

[0005] 例如,已知有通过使芯片旋转,给予离心力,从而分离特定成分的技术。

[0006] 专利文献 1 中公开了,通过使大体水平面地配置的具有微细流路的芯片旋转,从血液中分离血细胞,旋转停止后,用外部吸引泵分取血浆成分的方法。

[0007] 专利文献 1 公开的芯片具有以下结构:(1) 容纳含有血细胞成分的血液的槽,和(2) 位于在容纳血液的槽外周侧连接的位置的具有容纳血浆的功能的流路,和(3) 位于与容纳血浆的流路的外周侧连接位置的血细胞级分收纳部。

[0008] 此外,专利文献 2 中记载了,通过配置于大体水平面上的具有微细流路的芯片的重复旋转和停止,通过利用离心力、毛细管现象、虹吸效果,可以进行血清分取的化学分析装置。

[0009] 该芯片具有(1) 容纳含有血细胞成分的血液等悬浮液的槽、(2) 在容纳悬浮液的槽的外周侧的容纳血清等分离液的槽,和(3) 在容纳分离液的槽的外周侧,通过闸等狭窄部与分离液容纳槽连接的容纳血细胞等不溶性成分的槽,且容纳悬浮液的槽与容纳分离液的槽通过闸等狭窄部连接的结构。

[0010] 此外,还可使用用于从容纳分离液的槽,通过表面张力,使毛细管流动的毛细管。

[0011] 专利文献 1:专利第 3803078 号公报

[0012] 专利文献 2:特开 2006-200923 号公报

发明内容

[0013] 发明要解决的问题

[0014] 上述专利文献 1 中公开的芯片,在血细胞分离后,连接外部连接的吸引泵,回收血浆成分。因此,专利文献 1 公开的芯片,需要预备外部连接的吸引泵,而且连接要花工夫等,不是一种简便迅速又便宜的分析手段。

[0015] 此外,专利文献 1 公开的芯片是在具有容纳血浆功能的流路外周侧具有血细胞级分容纳部的构造,在通过吸引泵分取、回收血浆时,血细胞成分需要粘附在血细胞级分容纳部。但是,由于个体差异或病情等,具有不同的粘度或组成、溶血状态等血细胞性质等的多种性状的临床血液检验样本等中,血细胞成分在血细胞级分容纳部的粘附不充分,因此通过泵抽吸回收时,由于施加在血细胞级分容纳部的吸引力,血浆有混入血细胞成分的危险。为此,专利文献 1 中公开了,为了在通过泵抽吸回收时,减小对血细胞级分施加的引力,防止血细胞成分混入血浆的危险性,将血细胞级分容纳部与具有容纳血浆功能的流路的连接部制成狭窄的结构的方法。

[0016] 然而,由于血细胞级分容纳部与具有容纳血浆功能的流路之间的连接部结构狭窄,因此存在连接部容易被血细胞成分堵塞这样的问题。此外,由于血细胞级分容纳部与具有容纳血浆功能的流路之间的连接部以外是密闭的空间,没有内部气体逸出的地方,因此在由于个体差异或病情等,具有不同的粘度或组成等多种性状的临床血液检验样本等中,存在着血细胞级分容纳部中产生气体层,血液无法进入,气泡会残留在血细胞级分容纳部中的危险。

[0017] 此外,专利文献 2 公开的芯片在进行血清分离的操作后再使芯片停止,血清通过毛细管流动导入到下游的混合部,不需要外接泵。但是,专利文献 2 公开的芯片中配置流路和各种槽,使得悬浮液通过由旋转产生的离心力通过分离液容纳槽后,通过狭窄部,流入到不溶性成分容纳槽。

[0018] 也就是说,不溶性成分容纳槽除了悬浮液流入口以外都是密闭的空间,因此没有内部气体逸出的地方,因此在由于个体差异或病情等,具有不同的粘度或组成等多种性状的临床血液检验样本等中,存在不溶性成分容纳槽中产生气体层,悬浮液无法进入的现象、或者气泡残留在不溶性成分容纳槽中,不溶性成分残留在分离液容纳槽中的危险。此外,还存在着如果不溶性成分容纳槽中残留气泡,分离液的定量性受损等问题。这种情况下,即使例如通过在不溶性成分容纳槽中设置通气孔进行改善,也无法完全防止气泡的残留。

[0019] 此外,专利文献 2 公开的芯片,使通过旋转分离的分离液在旋转停止后通过表面张力,毛细管流动到作为分离液排出通路的血清毛细管中,然后再度旋转,通过虹吸效果回收并分离血清。这样一来,在离心力不起动的状态下,就需要在微细流路中只靠表面张力使毛细管流动,但如前所述,在由于个体差异或病情等,具有不同的粘度或组成等多种性状的血清等临床血液检验样本等中,常常难以发生稳定的毛细管流动。为了产生稳定的毛细管流动,就需要尽可能减小管径,但缩小管径,提高了由于血凝块等固形物混入到血清毛细管,或者在毛细管内部产生、混入气泡等原因导致的虹吸效果容易不发生的危险。

[0020] 这样一来,在无法以正确的量稳定地回收和分离血清等分离液时,获得的分析、检查结果中产生了误差或错误,尤其是在医疗领域中成为重大问题。

[0021] 此外,专利文献 2 中公开的芯片,为了回收和分离血清,需要旋转、旋转停止、再次

旋转。

[0022] 此外,为了提高定量性,在溢流流路中设置折返部的情况下,旋转中超过折返部的悬浮液在流向溢流液容纳槽时,应当流入不溶性成分容纳槽的悬浮液由于虹吸现象而逆流回折返部,也就是说由于旋转中充满溢流流路内的悬浮液发生虹吸现象,分离前的悬浮液流出,定量性有受损的危险。

[0023] 本发明鉴于这种现状,目的在于提供不需要外接泵这种外部机器,可以更正确的、稳定地分离悬浮液中的不溶性成分和液状成分的分选芯片,和使用这种分选芯片的目的成分的分选方法。

[0024] 用于解决问题的方法

[0025] 本发明人进行了积极的研究,在用旋转产生的离心力从悬浮液中除去不溶性成分的分选芯片中,通过将分离液容纳槽与不溶性成分容纳槽的连接部制成狭窄的结构,且连接悬浮液容纳槽和不溶性成分容纳槽,形成如下机制,即首先,悬浮液通过离心力导入于位于狭窄的连接部的外周侧的不溶性成分容纳槽,分离的分选液(液状成分)在旋转中,经过狭窄部,逐渐充满位于更内周侧的分离液容纳槽,从而发现可以解决上述问题,从而完成本发明。

[0026] 本发明提供了下述(1)~(15)所示的发明。

[0027] (1) 用于使用通过旋转产生的离心力从悬浮液中分离不溶性成分的分选芯片,所述分选芯片具有自旋转时的内周侧开始依次配置的悬浮液容纳槽、分离液容纳槽、不溶性成分容纳槽,前述悬浮液容纳槽和前述不溶性成分容纳槽相连接,前述不溶性成分容纳槽和前述分离液容纳槽通过狭窄部连接,前述不溶性成分容纳槽与前述悬浮液容纳槽的连接部位于前述狭窄部的外周侧。

[0028] (2) (1)所述的分选芯片,前述悬浮液容纳槽和前述不溶性成分容纳槽通过悬浮液导入通路连接,该悬浮液导入通路的前述不溶性成分容纳槽的开口位于前述狭窄部的外周侧,前述分离液容纳槽是能够容纳通过前述狭窄部的液状成分的槽。

[0029] (3) (1)所述的分选芯片,前述不溶性成分容纳槽和前述悬浮液容纳槽的连接部位于该不溶性成分容纳槽的前述外周侧壁面。

[0030] (4) (1)~(3)任一项所述的分选芯片,还具备与前述分离液容纳槽连接的、在重力方向延伸的、从该分离液容纳槽中排出前述液状成分的分选液排出通路。

[0031] (5) (4)所述的分选芯片,前述分选液排出通路在重力方向和外周侧延伸。

[0032] (6) (4)或(5)所述的分选芯片,前述分选液排出通路,在流路途中具有流路截面积小于与前述分离液容纳槽的连接部中的流路截面积的部位。

[0033] (7) (1)~(6)任一项所述的分选芯片,前述狭窄部位于前述不溶性成分容纳槽的上方。

[0034] (8) (1)~(7)任一项所述的分选芯片,还具有配置于前述分离液容纳槽的上方的、与该分离液容纳槽连接的、在旋转时能够容纳洗涤液的洗涤液容纳槽。

[0035] (9) (1)~(8)任一项所述的分选芯片,还具备与前述悬浮液导入通路和前述不溶性成分容纳槽在一端连接的溢流流路,该溢流流路从与前述悬浮液导入通路或前述不溶性成分容纳槽的连接部暂且向内周侧延伸后,向外周侧转换方向,继续延伸。

[0036] (10) (9)所述的分选芯片,前述溢流流路的前述折返部还具有连通至前述分选芯

片外的通气孔。

[0037] (11) (1)-(10)任一项所述的分离芯片,其还具有与选自含有前述不溶性成分容纳槽、前述悬浮液导入通路和前述溢流流路的组中的 1 个或 2 个以上连接的不溶性成分排出通路。

[0038] (12) (11)所述的分离芯片,前述不溶性成分排出通路在从与前述不溶性成分容纳槽的连接部暂且向内周侧延伸后,在所述溢流流路的折返部的内周侧处向外周侧折返。

[0039] (13) (12)所述的分离芯片,前述不溶性成分排出通路的折返部位于前述狭窄部的上方。

[0040] (14) 用 (1) 至 (13) 任一项所述的分离芯片从悬浮液中分离不溶性成分的分方法,所述分离方法是使在悬浮液容纳槽中导入了悬浮液的前述分离芯片在旋转轴的周围旋转,前述悬浮液送液到不溶性成分容纳槽,用离心力分离并容纳前述不溶性成分,通过前述离心力分离的、并通过了连接前述不溶性成分容纳槽和分离液容纳槽的狭窄部的前述液状成分储存在前述分离液容纳槽中,停止前述分离芯片的旋转后,从前述分离液容纳槽中排出容纳在前述分离液容纳槽中的前述液状成分。

[0041] (15) (14) 所述的分离方法,前述悬浮液为血液。

[0042] 发明效果

[0043] 通过本发明的分离芯片可以更准确、稳定地分离悬浮液中的不溶性成分和液状成分。

[0044] 此外,根据本发明的分离芯片,可以通过重力送液,因此旋转停止时,能够比表面张力产生的毛细管流动更稳定地,而且准确地对分离液进行回收、分取。

[0045] 此外,按照本发明的分离芯片,通过设置自分离液容纳槽向重力方向延伸的分离液排出通路,只通过停止旋转,就可以通过重力作用将旋转中逐渐充满分离液容纳槽的分离液输送到其它槽,回收分离液或移行到接着的分析阶段。

[0046] 而且,按照本发明的分离芯片,通过在分离液容纳槽上方设置在旋转中容纳洗涤液的洗涤液容纳槽,利用重力作用输送洗涤液,可以清洗分离液容纳槽和流路。因此,不增加步骤,就可以提高分离液的回收率和定量性。

[0047] 此外,按照本发明的分离芯片,通过在折返部的内周侧设置通气孔,可以防止虹吸现象的发生,能够解决由于这种虹吸现象导致的分离前悬浮液流出,定量性受损的问题。

[0048] 此外,按照本发明的分离芯片,通过设置不溶性成分排出通路,能够防止在通过重力分离的液状成分排出到芯片外后,通过再次的离心分离步骤,不溶性成分容纳槽内的不溶性成分和液状成分的一部分向分离液排出通路漏出,分离的液状成分的定量性受损的问题,能够防止不溶性成分混入分离的液状成分。

[0049] 附图的简要说明

[0050] 【图 1-1】图 1-1 是模式表示以往的分片芯片的结构例的斜视图。

[0051] 【图 1-2】图 1-2 是模式表示从厚度方向看图 1-1 所示的以往的分片芯片的图。

[0052] 【图 2】图 2 是模式表示比较例 2 的分片芯片的平面图。

[0053] 【图 3-1】图 3-1 是模式表示分片芯片的一个实例的斜视图。

[0054] 【图 3-2】图 3-2 是模式表示从厚度方向看图 3-1 所示的分片芯片的图。

[0055] 【图 4】图 4 是模式表示分片芯片的其它结构例的平面图。

- [0056] 【图 5】图 5 是模式表示分离芯片的其它结构例的平面图。
- [0057] 【图 6-1】图 6-1 是透视表示分离芯片的其它结构例的平面图 (1)。
- [0058] 【图 6-2】图 6-2 是接着图 6-1, 透视表示分离芯片的其它结构例的平面图 (2)。
- [0059] 【图 6-3】图 6-3 是接着图 6-2, 透视表示分离芯片的其它结构例的平面图 (3)。
- [0060] 【图 6-4】图 6-4 是接着图 6-3, 透视表示分离芯片的其它结构例的平面图 (4)。
- [0061] 【图 7-1】图 7-1 是用于说明分离芯片工作的模式图 (1)。
- [0062] 【图 7-2】图 7-2 是用于说明分离芯片工作的模式图 (2)。
- [0063] 【图 7-3】图 7-3 是用于说明分离芯片工作的模式图 (3)。
- [0064] 【图 7-4】图 7-4 是用于说明分离芯片工作的模式图 (4)。
- [0065] 【图 8】图 8 是透视表示分离芯片的其它结构例的平面图。
- [0066] 【图 9-1】图 9-1 是用于说明分离芯片工作的模式图 (1)。
- [0067] 【图 9-2】图 9-2 是用于说明分离芯片工作的模式图 (2)。
- [0068] 【图 9-3】图 9-3 是用于说明分离芯片工作的模式图 (3)。
- [0069] 【图 9-4】图 9-4 是用于说明分离芯片工作的模式图 (4)。
- [0070] 符号说明
- [0071] 1 悬浮液容纳槽
- [0072] 2 分离液容纳槽
- [0073] 3 不溶性成分容纳槽
- [0074] 4 分离液排出通路
- [0075] 4A 第 1 部分区域
- [0076] 4B 第 2 部分区域
- [0077] 4C 第 3 部分区域
- [0078] 5 洗涤液容纳槽
- [0079] 6 悬浮液导入通路
- [0080] 6a、30a、31a、33a 停止阀
- [0081] 7、18 溢流流路
- [0082] 7a 第 1 溢流流路部
- [0083] 7b 第 2 溢流流路部
- [0084] 8、17、19a、20、22、23 通气孔
- [0085] 9 洗涤液储液槽
- [0086] 10 狭窄部
- [0087] 11、12 连接部
- [0088] 13、31 前半部分
- [0089] 14、21、32 折返部
- [0090] 15、33 后半部分
- [0091] 16 洗涤液导入通路
- [0092] 19、24 溢流用容纳槽
- [0093] 25 气体流路
- [0094] 30 不溶性成分排出通路

- [0095] 40 废液槽
- [0096] 50A 基部
- [0097] 50B 第 1 突出部
- [0098] 50Ba 部分区域
- [0099] 50C 第 2 突出部
- [0100] 60 弯曲部
- [0101] 70A 第 1 流路群
- [0102] 70B 第 2 流路群
- [0103] 80 悬浮液
- [0104] 80A 不溶性成分
- [0105] 80B 液状成分
- [0106] 90 洗涤液
- [0107] 100 主面
- [0108] 100a 第 1 主面
- [0109] 100b 第 2 主面
- [0110] 200 混合液
- [0111] 300 分离液回收容器
- [0112] 用于实施发明的最佳方式

[0113] 以下,参照附图,对本发明的实施方式进行说明。另外,各图不过是以能够理解发明的程度,概略地表示构成要素的形状、大小和配置。本发明不限于以下描述,各构成要素在不超出本发明要点的范围下可进行适当改变。此外,图中有图案的地方是指悬浮液、不溶性成分和液状成分本身,或者存在这些物质。以下说明中使用的各图中,对相同的构成要素用相同符号表示,有时省略重复的说明。

[0114] 本发明的分离芯片是用于通过旋转,从悬浮液中分离不溶性成分和液状成分的芯片。

[0115] 本发明中所谓旋转,是指以某中心轴(旋转轴)为基础向其周围旋转,有时相对于自转,称之为公转。

[0116] 参照图 3-1 至图 5,就本发明的分离芯片的结构和动作进行说明。

[0117] 图 3-1 是模式化表示本发明的分离芯片的一个例子的斜视图。图 3-2 是模式化地表示从厚度方向看图 3-1 所示的以往的分流芯片的图。图 4 是模式化表示本发明的分离芯片的另一个例子的平面图。图 5 是模式化表示本发明的分离芯片的另外一例的平面图。

[0118] 例如,如图 3-1 和图 3-2 中所示,本发明分离芯片的形状通常为立方体状或长方体状的薄板状。本发明分离芯片的大小只要是能够安装于旋转装置(离心机)的大小就可以了。

[0119] 本发明的分离芯片,在透视观察时,分离芯片坚硬的厚度内具有能够观察作为空间设置的槽和流路的侧面的主面 100。主面 100 有例如第 1 主面 100a 和与第 1 主面 100a 相对的第 2 主面 100b。而且,各图中,分离芯片厚度内的槽和流路,原则上用实线表示轮廓。

[0120] 本发明的分离芯片优选安装在转子上使用。作为转子,更优选使用角式转子。此外,还可以使用具有例如数厘米左右厚度的圆柱状转子。

[0121] 在设想本发明的分离芯片安装在角式转子上使用时,考虑流路的延伸方向(延伸角度)、槽的形状等,安装在角式转子上的状态的芯片的倾斜度,进行设计。

[0122] 以下的说明中,本发明的分离芯片的形状和状态的说明、尤其是角度的说明,有时以分离芯片安装在旋转装置上的状态、即使用角式转子的情形时,以安装在角式转子上的倾斜状态为基准进行说明。

[0123] 以下说明中,称之为上方、下方(重力方向)、外周侧、内周侧等的配置关系的说明,以分离芯片使用时、即分离芯片设置于旋转装置中的状态作为基准进行定义。如后所述,旋转时倾斜分离芯片的情形时,以倾斜的状态作为基准。此外,水平旋转分离芯片的主面 100 的情形时,以这种状态作为基准进行说明。

[0124] 以下的说明中,所谓“外周侧”是指,以旋转轴作为基准,离心力起作用的方向、即离开旋转轴的方向。所谓“内周侧”是指外周侧的反方向,即向着旋转轴的方向。

[0125] 此外,所谓“重力方向”,其被定义为分离芯片旋转时重力起作用的方向,也表达为下方。这里所谓重力方向,不一定限于垂直方向,也包括表示包含垂直方向的成分的矢量的方向(略垂直方向)。此外,重力方向可表达为分离芯片内的液体由于重力作用而流动的方向。此外,本发明中所谓上方被定义为与重力方向相反的方向。以下说明中表达为上方、下方的情形,有时也指任何基准的相对的位置。

[0126] 此外,以下说明中。所谓“送液”,是指在分离芯片内部的多个槽间,使液体(悬浮液、分离液和洗涤液)通过例如流路,流动性移动。

[0127] 而且,本发明的分离芯片的旋转轨道可以是略圆形,轨道半径没有特别限定。旋转时的芯片方向、即配置状态,没有特别限定。通常,分离芯片主面 100 的任意一个向上方旋转,或主面 100 的任意一个向旋转周方向旋转。

[0128] 例如,如图 3-1 和图 3-2 所示,分离芯片的主面 100、即第 1 主面 100a 向上方旋转的情形时,可以按主面 100(该例中为第 1 主面 100a 和第 2 主面 100b 中的任意一个)与向垂直方向(重力方向)延伸的旋转轴相垂直的方式,即按分离芯片的主面达到水平的方式配置,再旋转。

[0129] 使主面 100 向旋转轨道的四周方向旋转的情形时,可以使主面 100 与旋转轴平行地立着旋转。此时,例如,也可以以分离芯片的旋转轴侧及上侧的角隅部,以旋转轴侧及下侧的角隅部作为支点,向旋转轴侧倾斜着旋转。具体的是,可以使向着旋转轴的端缘向旋转轴倾斜 10° 至 80° ,优选 20° 至 50° 的角度,再旋转。

[0130] 以下的说明中,所谓旋转停止,是指旋转完全停止,施加在分离芯片上的离心力为 0G 的状态。然而,如果是极低速的旋转,重力成为送液动力源的程度的低速,被定义为旋转停止(状态)。具体的是,如果施加在分离芯片上的离心力为 3G 以下程度,通过在重力方向延伸的流路和连接部,通过重力作用可进行重力方向的送液。因此,此时为旋转停止(状态)。

[0131] 本发明中所谓悬浮液,是指混合了 1 种或 2 种以上的固体、液体的液体。其中,优选生物体成分的混合液(生物体样品)。例如,可以列举以血液、尿、髓液、唾液、痰、细胞悬浮液等为代表的从生物体采集的液体等生物体样品或细胞培养液。作为可以在本发明的分离芯片中使用的悬浮液,这其中,优选血液、尿。

[0132] 本发明中所谓不溶性成分,是指对悬浮液施加离心力和重力,从溶质(液状成分):

分离液)中分离的成分。不溶性成分通常比重比分离液大。

[0133] 作为不溶性成分,可以列举例如血细胞等细胞、血凝块、微生物、变性的蛋白质等沉淀状的固形物或凝集物、尿酸等结晶等。

[0134] 悬浮液是例如血液时,作为分离或除去的不溶性成分的具体例子,可以列举血细胞等细胞成分或血凝块,作为分离的分离液,可以列举血清或血浆。

[0135] 悬浮液为例如尿时,作为分离的不溶性成分的具体例子,可以列举细胞成分和尿酸,作为分离的分离液,可以列举尿上清。

[0136] 例如,如图 3-1 所示,本发明的分离芯片具备悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2、不溶性成分容纳槽 3。这些槽在本发明的分离芯片旋转时、即设置在旋转装置中的状态下,从内周侧(偏旋转轴侧)开始依次配置悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2、不溶性成分容纳槽 3。

[0137] 悬浮液容纳槽 1 是可以容纳悬浮液的槽。悬浮液在通常旋转开始前(旋转停止时),通过该例中没有图示的流路、开口部或通气孔,预先存储在悬浮液容纳槽 1 内。

[0138] 分离液容纳槽 2 是可以容纳在芯片旋转时从悬浮液容纳槽 1 送出的悬浮液中分离的液状成分的分液液槽。分离液容纳槽的形状,由于只需芯片旋转时可以是能够暂时容纳分离液就可以了,因此不一定需要槽结构,也可以是流路壁面的一部分(例如流路的弯曲部的低洼部分等)。

[0139] 不溶性成分容纳槽 3 是指可以容纳芯片旋转时从悬浮液容纳槽 1 输送的悬浮液中分离的不溶性成分的槽。

[0140] 悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2、不溶性成分容纳槽 3 的大小只要分别有足以容纳悬浮液、分离液、不溶性成分的容量即可。各槽的容量优选是,例如、悬浮液容纳槽 1 为 10 微升(μL)至 6000 微升、分离液容纳槽 2 为 3 微升至 4000 微升、不溶性成分容纳槽 3 为 3 微升至 4000 微升的容量。

[0141] 以悬浮液是血液的情形为例,悬浮液容纳槽 1 优选为能够储存 10 微升至 6000 微升的血液的大小。此外,分离液容纳槽 2 优选为在旋转时能够储存 3 微升至 2000 微升的血浆等血细胞以外的成分的大小。此外,不溶性成分容纳槽 3 优选为在旋转时能够容纳 7 微升至 4000 微升的含有血细胞的成分的大小。

[0142] 血液的情况下,由于血液中作为不溶性成分的血细胞成分的比例通常为 40%至 60%,因此为了血细胞成分不混入分离液容纳槽 2,分离液容纳槽 2 与不溶性成分容纳槽 3 的容量比,优选较 4 : 6 而言不溶性成分容纳槽 3 的容量更大,尤为优选大于 3 : 7。

[0143] 悬浮液为例如尿的情形时,悬浮液容纳槽 1 的大小优选为能够容纳 10 微升至 6000 微升的尿。分离液容纳槽 2 的大小优选为在旋转时能够储存 7 微升至 4000 微升的尿上清。不溶性成分容纳槽的大小优选为在旋转时能够容纳 3 微升至 2000 微升的含有尿酸等的结晶或细胞等的成分。

[0144] 本发明的分离芯片中,悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2 和不溶性成分容纳槽 3,从旋转轴侧(内周侧)向远离旋转轴的方向(外周侧)依次并列配置。为了使不溶性成分容纳槽 3 和分离液容纳槽 2 通过比这些槽更细的(直径更细的)狭窄部 10 相连,理想的是让它们相互邻接。此外,优选使不溶性成分容纳槽 3 位于分离液容纳槽 2 的外周侧。而且,还优选悬浮液容纳槽 1 位于分离液容纳槽 2 的内周侧。

[0145] 也就是说,悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2 和不溶性成分容纳槽 3 从接近旋转轴的位置开始按此顺序依次排列。分离液容纳槽 2 与不溶性成分容纳槽 3 邻接,通过狭窄部 10 连接(连通)。悬浮液容纳槽 1 位于不溶性成分容纳槽 3 的上方的内周侧。

[0146] 本发明的分离芯片中,悬浮液容纳槽 1 和不溶性成分容纳槽 3,通过作为以三维空间延伸的隧道状(虫蛀孔状)的孔(流路)的悬浮液导入通路 6 相连接。也就是说,这两个槽不通过分离液容纳槽 2 来连接。因此,与图 1-1 和图 1-2 所示的这样的悬浮液容纳槽 1 通过分离液容纳槽 2 与不溶性成分容纳槽 3 连通的以往的分离芯片相比,悬浮液不会由于离心力而流入分离液容纳槽 2 与不溶性成分容纳槽 3 之间的狭窄部 10 中,不会发生堵塞或在不溶性成分容纳槽内混入气泡这样的问题。

[0147] 参照图 1-1、图 1-2 和图 2,对以往芯片的问题进行说明。图 1-1 是模式化表示以往分离芯片的一个例子的斜视图。图 1-2 是模式化表示图 1-1 所示的以往分离芯片的从厚度方向看的图。图 2 是模式化表示后述比较例 2 中所示分离芯片的另一例的平面图。

[0148] 在图 1-1、图 1-2 所示的以往的分离芯片和图 2 所示的比较例 2 中的这种分离芯片中,悬浮液容纳槽 1、分离液容纳槽 2 和不溶性成分容纳槽 3 从旋转轴侧开始,按此顺序并列相连排列。使分离芯片旋转,从悬浮液容纳槽 1 中经由悬浮液导入通路 6 送液到分离液容纳槽 2 的悬浮液中,不溶性成分被捕获在不溶性成分容纳槽 3 中,此时就需要通过分离液容纳槽 2 和不溶性成分容纳槽 3 之间的狭窄部 10,但悬浮液通过离心力从该狭窄部 10 的内周侧(向旋转轴侧)向外周侧(远离旋转轴侧)通过时,会有不溶性成分会堵塞狭窄部 10 这样的问题。此外,还存在这样的问题,即悬浮液中的不溶性成分通过离心力,经狭窄部 10,流入不溶性成分容纳槽 3,因此没有不溶性成分容纳槽 3 内的气体逸出的场所,结果导致气泡容易进入不溶性成分容纳槽 3 中。

[0149] 本发明的分离芯片是通过旋转,能够以悬浮液容纳槽 1、不溶性成分容纳槽 3 和分离液容纳槽 2 的顺序送液的方式相连接,且分离液或悬浮液由狭窄部 10 的外周侧的不溶性成分容纳槽 3 输送到内周侧的分离液容纳槽 2 的机制,因此通过离心力分离的不溶性成分直接被捕获(保持)在不溶性成分容纳槽 3 中,狭窄部 10 中不会发生不溶性成分导致的闭塞。此外,不溶性成分容纳槽 3 有狭窄部 10 和悬浮液容纳槽 1 的与不溶性成分容纳槽 3 侧的连接部 11 这至少 2 处连接部,由连接部 11 流入不溶性成分容纳槽 3 的悬浮液量,和不溶性成分容纳槽 3 内部气体通过狭窄部 10 从分离液容纳槽 2 侧稳定地流出,不溶性成分容纳槽 3 中不会残存气泡。因此,可以稳定地进行不溶性成分与分离液的分离。

[0150] 在本发明的分离芯片中,不溶性成分容纳槽 3 的与悬浮液容纳槽 1 的连接部 11 位于分离液容纳槽 2 与不溶性成分容纳槽 3 之间的狭窄部 10 的外周侧。所谓“狭窄部 10 的外周侧”是指位于狭窄部 10 的不溶性成分容纳槽 3 侧的开口部的外周侧。

[0151] 此外,不溶性成分容纳槽 3 与悬浮液容纳槽 1 的连接部 11、即悬浮液导入通路 6 的不溶性成分容纳槽 3 侧的开口部优选位于不溶性成分容纳槽 3 的外周侧壁面。这样,不仅可以更有效地防止悬浮液混入分离液容纳槽 2,而且还能更有效地抑制气泡残留于不溶性成分容纳槽 3 内部。这里所谓“不溶性成分容纳槽 3 的外周侧壁面”,是在本发明的分离芯片旋转时的不溶性成分容纳槽 3 的侧壁中,位于更外周侧的侧壁的壁面。

[0152] 悬浮液容纳槽 1 与不溶性成分容纳槽 3 之间的连接可以通过开口部相互直接连接,例如可以通过作为隧道状的流路的悬浮液导入通路 6 连接。这其中优选通过悬浮液导

入通路6连接。之所以优选设置悬浮液导入通路6,是因为即使在不溶性成分容纳槽3的外周侧壁面设置不溶性成分容纳槽3中与悬浮液容纳槽1的连接部11时,悬浮液容纳槽1的位置和形状的自由度也很高。

[0153] 悬浮液导入通路6由悬浮液容纳槽1向外周方向延伸,与不溶性成分容纳槽3连接,并开口。悬浮液导入通路6与不溶性成分容纳槽3的连接部11,与已经说明的不溶性成分容纳槽3和悬浮液容纳槽1之间的连接部的构成同样地,优选位于不溶性成分容纳槽3与分离液容纳槽2之间的狭窄部10的外周侧,尤为优选位于不溶性成分容纳槽3的外周侧壁面。由于这种连接部11位于狭窄部10的外周侧,不会引发堵塞或气泡混入不溶性成分容纳槽3内,可以顺利地进行不溶性成分的分。

[0154] 图3-1、图3-2、图4和图5所示的分离芯片的构成例中,悬浮液导入通路6都设置在悬浮液容纳槽1和不溶性成分容纳槽3之间。图3-1、图3-2和图4所示的分离芯片中,悬浮液导入通路6与不溶性成分容纳槽3的连接部11、即悬浮液导入通路6的不溶性成分容纳槽3侧的开口部,位于狭窄部10的外周侧,而且位于不溶性成分容纳槽3的外周侧上端的侧面。

[0155] 图5所示的分离芯片中,悬浮液导入通路6与后述的溢流流路7合流后,与不溶性成分容纳槽3,以连接部12开口相连接。该连接部12位于狭窄部10的外周侧,而且位于不溶性成分容纳槽3的外周侧侧面。

[0156] 悬浮液导入通路6的大小(直径、流路长等)没有特别限制,悬浮液可以通过即可。短径为例如通常10微米(μm)至1000微米,优选为50微米至500微米。长度为例如通常1微米至100毫米(mm),优选为10微米至50毫米。

[0157] 本发明的分离芯片中,可以设置悬浮液和分离液等液体不通过,而只有气体通过悬浮液容纳槽1和分离液容纳槽2之间的通气用流路。

[0158] 本发明的分离芯片中,分离液容纳槽2和不溶性成分容纳槽3,如上所述,通过狭窄部10相连接。也就是说,这些槽的连接部可以是狭窄的变细状结构,也可以通过狭窄的开口部相连,也可以通过微细的流路相连。图3、图4和图5中所示的分离芯片的构成实例中,狭窄部10是连通分离液容纳槽2和不溶性成分容纳槽3的开口部。狭窄部10的大小,横断面的短径通常为5微米至5000微米,其中优选为10微米至1000微米。由于优选悬浮液中的不溶性成分难以通过的大小,因此短径为10微米至100微米的范围是优选的。此外,狭窄部10为流路的情形时,流路的长度优选较短,通常为10微米至10000微米、优选100微米至1000微米。

[0159] 不溶性成分容纳槽3中,狭窄部10的开口部优选位于更上方。由此可以有效防止不溶性成分容纳槽3内和悬浮液导入通路6内和后述溢流流路内的不溶性成分在旋转停止时混入分离液容纳槽2。所谓“位于上方”,表示旋转停止时位于不溶性成分容纳槽3的上半部分。尤其是,如果位于不溶性成分容纳槽3的上侧以及内周侧的壁面,旋转停止时比重大的不溶性成分难以流出,因此优选。如按图4和图5所述的构成实例中的说明,中间变细状的狭窄部10,在不溶性成分容纳槽3的壁面中,从旋转轴看,在上侧和内周侧的壁面上开口。

[0160] 本发明的分离芯片中,可以在分离液容纳槽2上设置分离液排出通路4。本发明中,分离液排出通路4具有在旋转停止时通过重力作用使旋转中蓄积在分离液容纳槽2的

分离液（液状成分）从分离液容纳槽 2 中进而排出到分离芯片外的功能。分离液排出通路 4 优选由分离液容纳槽 2 向重力方向延伸，更优选向重力方向及外周侧延伸。也就是说，本发明的分离液排出通路，在向重力方向延伸的流路的途中，优选具有以旋转轴基准，向外周方向弯曲的弯曲部。由此，能够在再次离心时利用离心力输送分离液，因此可以防止分离液的逆流和残留，有效地回收分离液。

[0161] 图 3-1、图 3-2 和图 4 所示的构成实例中，分离液容纳槽 2 连接分离液排出通路 4，分离液排出通路 4 向外周侧延伸，在分离芯片的外周侧的外壁（图 4 所示的构成实例的情况下缺少外周侧下端部的部分）开口。此外，在图 5 所示的构成实例中，分离液排出通路 4 的第 1 部分区域 4A 构成与洗涤液容纳槽 5、分离液容纳槽 2 所共通的流路，该流路途中的第 2 部分区域 4B 与作为分离液排出通路 4 的后半部分的第 3 部分区域 4C 相连。分离液排出通路 4 的部分区域 4A、4B 和 4C 的部分向芯片的重力方向和外周侧延伸。此外，分离液排出通路 4 的第 3 部分区域 4C 向芯片的外周侧延伸，在外周侧的外壁开口，或进一步与后段流路连通。

[0162] 本发明的分离芯片的分离液排出通路 4，优选在流路途中具有流路截面积小于与分离液容纳槽 2 的连接部中的流路截面积的部位。更优选的是，在流路途中具有流路截面积慢慢变小的部位。通过使分离液排出通路 4 的截面积变得更小，能够联合使用重力和毛细管力（毛细管现象），因此可以在更短时间内有效进行分离液的排出。

[0163] 如图 5 所示，本发明的分离芯片可以具有洗涤液容纳槽 5。本发明中的洗涤液容纳槽 5 在旋转中容纳洗涤液，具有在旋转停止时通过重力作用将洗涤液排出（供给）到分离液容纳槽 2 的功能。因此，洗涤液容纳槽 5 有足以蓄积洗涤液的容量就可以了，可以是能够蓄积例如 10 微升至 1000 微升的洗涤液的程度。

[0164] 洗涤液容纳槽 5 设置在分离液容纳槽 2 的上方。洗涤液容纳槽 5 与分离液容纳槽 2 优选通过流路相互连接。由此可以在分离芯片的旋转停止时将洗涤液输送到分离液容纳槽 2 中。实际上，洗涤液容纳槽 5 能够在旋转时暂时容纳洗涤液即可，因此可以形成与分离液容纳槽 2 一样的槽的形状，即流路状，也可以设置成洗涤液容纳槽 5 和分离液容纳槽 2 共通的流路的各自的一部分。

[0165] 图 5 所示的分离芯片的构成实例中，洗涤液容纳槽 5 设置在分离液容纳槽 2 的上方。该构成实例中，洗涤液容纳槽 5、分离液容纳槽 2、分离液排出通路 4 的第 1 部分区域 4A 构成一个共通的流路。该流路中从分离液排出通路 4 的第 2 部分区域 4B 和第 3 部分区域 4C 分支的部分暂且向内周侧下方延伸后，在折返部 21 改变方向，向上方延伸，中途终止，构成末端部。流路终止的末端部的第 1 主面 100a 侧开了通气孔 22。

[0166] 本发明中的洗涤液不仅具有清洗分离液容纳槽 2 的功能，也可还具有稀释分离液的功能。此外，洗涤液还可具有作为与分离液中特定成分反应的试剂的功能。具体的是，还可以含有与分离液中特定成分反应的抗体、抗原、酶、核酸等。例如，通过使用标识抗体作为洗涤液，还可以同时进行槽内清洗和抗原抗体反应。作为洗涤液的具体例子，可以列举包含表面活性剂的溶液、含有甘油等稳定化剂的溶液、含有标识抗体或标识抗原、酶的蛋白质溶液、酶反应的底物溶液等。

[0167] 本发明的分离芯片中，可以设置与洗涤液容纳槽 5 相连的洗涤液储液槽 9。因此，就不需要预先在洗涤液容纳槽 5 中容纳洗涤液。因此，如果设置洗涤液储液槽 9，洗涤液容

纳槽 5 只要是在旋转时可以容纳洗涤液的结构即可,因此洗涤液容纳槽 5 的大小和形状的自由度提高。洗涤液储液槽 9 的大小可以适当设定在能够储存洗涤液的范围内,能够蓄积洗涤液 10 微升至 1000 微升即可,通常槽的容量为 20 微升至 1500 微升,尤为优选 50 微升至 500 微升。洗涤液容纳槽 5 和洗涤液储液槽 9 可以通过与各个槽连通的开口部相连接,如图 5 所示,可以通过洗涤液导入通路 16 连接。

[0168] 图 5 所示的分离芯片的构成实例中,洗涤液储液槽 9 设置在洗涤液容纳槽 5 的下部和内周侧。洗涤液容纳槽 5 和洗涤液储液槽 9,通过由洗涤液储液槽 9 向外周侧上方延伸的洗涤液导入通路 16 相连。在洗涤液储液槽 9、洗涤液容纳槽 5 中分别在第 1 主面 100a 设置开口的通气孔 17、23。本发明的分离芯片中,洗涤液储液槽 9 位于洗涤液容纳槽 5 的内周侧,形成通过洗涤液导入通路 16 连接的结构,由此预先储存在洗涤液储液槽 9 内的洗涤液,通过旋转产生的离心力经由洗涤液导入通路 16,容纳于洗涤液容纳槽 5 中。此外,通过在洗涤液储液槽 9 中设置通气孔 17,可以有效地进行洗涤液通过离心力由洗涤液储液槽 9 向洗涤液容纳槽 5 的移动。通过旋转的停止,容纳于洗涤液容纳槽 5 内的洗涤液清洗分离液容纳槽 2,可以将蓄积在分离液容纳槽 2 中的分离液挤出到在重力方向延伸的分离液排出通路 4 中。此外,通过在洗涤液容纳槽 5 设置通气孔 23,可以有效进行洗涤液由于旋转的停止而向重力方向的移动。此外,在图 5 所示的分离芯片中,洗涤液在由洗涤液容纳槽 5 向分离液容纳槽 2 移动时,为了有效地进行洗涤液的移动,连接分离液容纳槽 2 和洗涤液容纳槽 5,设置用于移动气体的气体流路 25。

[0169] 例如,如图 5 所示,本发明的分离芯片可具有分别与悬浮液容纳槽 1 和不溶性成分容纳槽 3 连接的溢流流路 18 和 7。溢流流路 18 和 7 在通过旋转将悬浮液容纳槽 1 中的悬浮液输送到不溶性成分容纳槽 3 和分离液容纳槽 2 时,规定输送的悬浮液的量或旋转中分离液容纳槽 2 中形成的液面,其结果是,它们是用于给予规定旋转停止时分取、回收的分离液的液量功能的流路。通过将溢流流路 18 和 7 设置成与悬浮液容纳槽 1 和不溶性成分容纳槽 3 相连,就可以不论悬浮液容纳槽 1 的悬浮液的量如何,而使分取、回收的分离液的量保持一定,可以确保定量性。

[0170] 分离芯片中,可以设置通过与溢流流路 18 和 7 相连,用于容纳溢流的悬浮液的槽、即溢流用容纳槽 19 和 24。溢流用容纳槽 19 和 24 的位置没有特别的限制,通常可以设置在溢流流路 18 和 7 的外周侧。

[0171] 溢流流路 7 是由与悬浮液导入通路 6 或不溶性成分容纳槽 3 的连接部 12 向内周侧延伸后,在折返部 14 形成向外周侧折返的结构。由此,芯片旋转时,通过将分离液容纳槽 2 内形成的液面与溢流流路 7 的折返部 14 在同一圆周面上,可以将分离液容纳槽 2 中的液面高度规定在一定。

[0172] 溢流流路 7 优选地是由与悬浮液导入通路 6 或不溶性成分容纳槽 3 的连接部 12 暂且向内周侧延伸后,形成在外周侧和重力方向折返的结构。通过形成这种结构,可以通过重力作用防止从折返部 14 移动到前端的溢流流路 7 中和其之前的槽中的液体,在旋转停止时向悬浮液导入通路 6 或不溶性成分容纳槽 3 逆流,其结果是,可以确保定量性和有效防止不溶性成分混入分离液容纳槽 2。

[0173] 就图 5 所示的分离芯片的构成实例的溢流流路进行具体的说明。溢流流路 7 通过连接部 12 与悬浮液导入通路 6 相连。溢流流路 7 的前半部分 13 暂且由连接部 12 向上方

和内周侧延伸,经过折返部 14,在后半部分 15 向下方和外周侧延伸。后半部分 15,在与连接部 12 几乎平行的位置的末端部 15A 与储存溢流的悬浮液的溢流用容纳槽 19 相连。

[0174] 溢流流路 7 优选在折返部 14 的内周侧还具有在主面 100 上开口的通气孔 8。通过在折返部 14 设置通气孔 8,可以完全抑制旋转时充满溢流流路 7 的悬浮液产生的虹吸现象的发生。由此可以防止分离液和悬浮液从分离液容纳槽 2 和不溶性成分容纳槽 3 流出。

[0175] 在折返部 14 中设置通气孔 8 的情形时,延伸至折返部 14 的内周侧的溢流流路 7 的前半部分 13 内的液体在旋转停止时有逆流到悬浮液导入通路 6 或不溶性成分容纳槽 3 的危险。为了防止这种情况,理想的是延伸至折返部 14 的内周侧的溢流流路 7 的容量比不溶性成分容纳槽 3 的容量小。例如,向内周侧延伸的溢流流路 7 的容量相对于不溶性成分容纳槽 3 的容量通常可以为 20% 以下,优选为 10% 以下的容量。此外,理想的是,旋转停止时溢流流路 7 的前半部分 13 内的溶液由于表面张力连续保持,不逆流到不溶性成分容纳槽 3 或悬浮液导入通路 6 中的结构。因此优选溢流流路 7 的前半部分 13 的截面积小,通常为 0.3 平方毫米,优选在 0.1 平方毫米以下。

[0176] 如图 5 所示,在溢流流路 7 的折返部 14 的内周侧延伸的前端部上设置通气孔 8。溢流流路 7 的前半部分 13 的容量在该例中要比不溶性成分容纳槽 3 的容量小 5% 左右。

[0177] 还可以设置与悬浮液容纳槽 1 连接的溢流流路 18。由此不论悬浮液容纳槽 1 的悬浮液量如何,可以将分取、回收的分离液量保持一定,可以确保定量性。通过将溢流流路 18 和悬浮液导入通路 6 或与不溶性成分容纳槽 3 连接的前述溢流流路 7 组合,可以更有效地调节悬浮液量。

[0178] 使悬浮液容纳槽 1 与溢流流路 18 的连接部,位于悬浮液容纳槽 1 与不溶性成分容纳槽 3 的连接部 12 的上方。在设置悬浮液导入通路 6 时,使之位于悬浮液导入通路 6 与悬浮液容纳槽 1 的连接部的上方。与悬浮液容纳槽 1 连接的溢流流路 18 与悬浮液导入通路 6 和与不溶性成分容纳槽 3 连接的溢流流路 7 不同,具有在悬浮液容纳槽 1 中大量进入悬浮液时,防止由于离心(旋转)而导致的悬浮液从分离芯片流出的功能。

[0179] 如图 5 所示,溢流流路 18 与悬浮液容纳槽 1 相连。连接部位于悬浮液导入通路 6 的上方。在溢流流路 18 的外周侧的端部连接储备溢流的悬浮液的溢流用容纳槽 24。在溢流用容纳槽 24 中设置通气孔 20。

[0180] 参照图 6-1、图 6-2、图 6-3 和图 6-4,对本发明的分离芯片的其它构成实例进行说明。

[0181] 图 6-1 是透视表示本发明的分离芯片其它构成实例的平面图 (1)。图 6-2 是接着图 6-1,透视表示本发明的分离芯片的其它构成实例的平面图 (2)。图 6-3 是接着图 6-2,透视表示本发明的分离芯片的其它构成实例的平面图 (3)。图 6-4 是接着图 6-3,透视表示本发明的分离芯片的其它构成实例的平面图 (4)。

[0182] 如图 6-1、图 6-2 和图 6-3 所示,该构成实例的分离芯片具有在靠第 1 主面 100a 设置的第 1 流路群 70A (图 6-2 参照) 和、按和该第 1 流路群 70A 在分离芯片的厚度方向重叠的靠第 2 主面 100b 设置的第 2 流路群 70B (参照图 6-3。在图 6-1 中用虚线表示)。而且,有时,用白色空心○表示与第 1 流路群 70A 和第 2 流路群 70B 连接的一体的流路的边界。

[0183] 第 1 流路群 70A 位于靠第 1 主面 100a 处,其被设置成与第 2 流路群 70B 在分离芯片的厚度方向重叠。

[0184] 第 1 流路群 70A 具有分离液容纳槽 2, 与分离液容纳槽 2 通过狭窄部 10 相连的不溶性成分容纳槽 3, 和与分离液容纳槽 2 的下端部相连的分离液排出通路 4, 连接悬浮液容纳槽 1 和不溶性成分容纳槽 3 的悬浮液导入通路 6, 和在一端与溢流用容纳槽 19 连接的第 1 溢流流路部 7a。

[0185] 分离芯片在从悬浮液容纳槽 1 位于最下侧的结构来看时, 具有突出于基部 50A 的长度不同的 2 个突出部, 整体具有字母 F 的形状。该例中, 具备从基部 50A 向同一方向延伸的第 1 突出部 50B 和比该第 1 突出部 50B 在向外延伸的长的第 2 突出部 50C。

[0186] 这样一来, 如后所述, 例如就容易安装其它的分离液回收容器, 而且在安装这种分离液回收容器时, 通过利用突出部之间的空间, 可以不扩张整体的大小, 而对分离芯片追加更多功能。

[0187] 分离液容纳槽 2 略微具有反 C 字状的形状。不溶性成分容纳槽 3 通过狭窄部 10 与分离液容纳槽 2 的反 C 字的弯曲部分相连。分离液排出通路 4 越向前端, 径慢慢变得越小, 流路途中向外周侧弯曲后, 成直线状向下方 (重力方向) 延伸, 在分离芯片外开口。

[0188] 如图 6-4 所示, 可以在分离液排出通路 4 向内部延伸的第 1 突出部 50B 上安装与分离芯片不形成一体的分离液回收容器 300。该分离液回收容器 300 在内部存储从分离液排出通路 4 向分离芯片外流出的分离液。

[0189] 分离液回收容器 300 在该例中, 外观呈长方体状, 具有只有上面开放, 且厚度内具有能够存储分离液的凹部的容器状的形态。

[0190] 分离液回收容器 300 在该例中, 分离液排出通路 4 向内部延伸, 其前端部上分离液排出通路 4 开口的第 1 突出部 50B 按能够在凹部存储留于凹部内且逐步流出的分离液的方式构成。此时, 分离液回收容器 300 和第 1 突出部 50B 最好按相互自由装卸的方式嵌合而构成。该例中通过使第 1 突出部 50B 的基部 50A 附近、即前端部的相反侧的部分区域 50Ba, 比其它区域略厚, 使得分离液回收容器 300 与第 1 突出部 50B 以自由装卸的方式嵌合。

[0191] 此外, 悬浮液导入通路 6 在流路途中还有疙瘩状的停止阀 6a。

[0192] 第 2 流路群 70B 有与第 1 溢流流路部 7a 连接的第 2 溢流流路部 7b, 和与不溶性成分容纳槽 3 连接的不溶性成分排出通路 30, 和与第 2 溢流流路部 7b 连接且向上方延伸的在分离芯片外开口的通气孔 8。该第 2 溢流流路部 7b 与第 1 溢流流路部 7a 成一体, 构成溢流流路 7。

[0193] 不溶性成分排出通路 30 在不溶性成分容纳槽 3 的与悬浮液导入通路 6 的连接部的下侧位置, 按在外周侧的壁面开口方式连接。不溶性成分排出通路 30 由在内周侧延伸的前半部分 31 和折返部 32、在外周侧延伸的后半部分 33 构成。前半部分 31 按暂且向上方延伸, 再弯曲, 钻入相对于不溶性成分容纳槽 3 的第 2 主面 100b 侧那样, 与在内周侧延伸的折返部 32 连接。折返部 32 弯曲成 U 字状, 在内周侧延伸的前半部分 31 与在外周侧延伸的后半部分 33 相连。也就是说, 不溶性成分容纳槽 3 的由外周侧壁面向内周侧延伸的不溶性成分排出通路 30 通过折返部 32 折返, 进行方向转换, 向外周侧延伸。向外周侧延伸的后半部分 33 再向下方 (重力方向) 弯曲, 再与溢流用容纳槽 19 相连。

[0194] 第 2 溢流流路部 7b 按一端在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧壁面开口的方式连接。此时, 第 2 溢流流路部 7b 与悬浮液导入通路 6 一体地在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧的壁面上相连。第 2 溢流流路部 7b 按从不溶性成分容纳槽 3 的外周侧暂且向上方延伸, 再弯曲,

钻入相对于不溶性成分容纳槽 3 的第 2 主面 100b 侧那样,向内周侧延伸,再与折返部 14 相连。折返部 14,通过向内周侧延伸的第 2 溢流流路部 7b 向外周侧折返,使得方向发生转换。在外周侧折返的第 2 溢流流路部 7b 的另外一端再向第 1 主面 100a 的方向弯曲,与第 1 溢流流路部 7a 的另外一端连接。也就是说,溢流流路 7 与不溶性成分容纳槽 3 和溢流用容纳槽 19 相连。

[0195] 在折返部 14 的端部连接通气孔 8。通气孔 8 在该例中,在第 1 主面 100a 与第 2 主面 100b 之间的上方侧面开口。

[0196] 第 2 溢流流路 7b 与不溶性成分排出通路 30 的前半部分 31 以几乎平行的方式配置。此外,将不溶性成分排出通路 30 的折返部 32 设置于溢流流路 7 的折返部 14 的内周侧。

[0197] 在设置了溢流用容纳槽 19 的第 2 突出部 50C 中设置通气孔 19a。通气孔 19a 由溢流用容纳槽 19 的上端部向内周侧延伸,在第 2 突出部 50C 的内周侧端缘开口。该通气孔 19a 具有将溢流用容纳槽 19 内的气体向分离芯片外释放的功能。

[0198] 不溶性成分排出通路 30 具有将容纳于不溶性成分容纳槽 3 内的含有不溶性成分的成分(不溶性成分的比率增高的悬浮液)从不溶性成分容纳槽 3 中排出的功能。因此可以更有效地防止不溶性成分混入于分离液。

[0199] 尤其是,通过重力排出分离液时,仍然有以下可能性,即悬浮液导入通路 6 和溢流流路 7 内的悬浮液通过重力作用流入到不溶性成分容纳槽 3,导致分离液容纳槽 2 中混入含有不溶性成分的悬浮液。然而,通过设置不溶性成分排出通路 30,可以更有效抑制不溶性成分混入于分离液。

[0200] 此外,在通过重力排出分离液后,以完全排出分离液等为目的而再次进行旋转操作时,悬浮液导入通路 6 或溢流流路 7 内的悬浮液的液面移动到最初旋转时的外周侧。因此,悬浮液导入通路 6、溢流流路 7 或不溶性成分容纳槽 3 内的分离液仍然有流入分离液容纳槽 2 的可能性。结果是,再次旋转停止时,分离液由于重力而再被排出,分离液的定量性和分析的正确性仍然有受损的可能性。因此,通过设置不溶性成分排出通路 30 可有效抑制分离液由于再次旋转而流入分离液容纳槽 2,这样可以不破坏分离液的定量性和分析的正确性。

[0201] 不溶性成分排出通路 30 成为发生毛细管现象的流路。不溶性成分排出通路 30,其一端可以在狭窄部 10 的外周侧相连。不溶性成分排出通路 30 在狭窄部 10 的外周侧,优选与悬浮液导入通路 6 或溢流流路 7、或不溶性成分容纳槽 3 相连。不溶性成分排出通路 30 最优选连接在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧壁。这样一来,可完全排出不溶性成分。

[0202] 不溶性成分排出通路 30 的另一端可以与通气孔、流路、槽等任一相连,优选与废液槽相连。不溶性成分排出通路 30 可以与溢流用容纳槽 19 相连,此时,使溢流用容纳槽 19 兼具废液槽的功能,可以减少必要的槽的数量,使分离芯片更为小型化。

[0203] 不溶性成分排出通路 30 优选形成由与不溶性成分容纳槽 3 的连接部暂且向内周侧延伸,再向外周侧折返的结构。通过这种结构,在最初旋转时,不溶性成分预留在不溶性成分容纳槽 3 内,通过旋转停止时的毛细管现象和再次旋转时的虹吸效果,能够排出不溶性成分。更优选的是,不溶性成分排出通路 30 的折返部 32 设置在溢流流路 7 的折返部 14 的内周侧。通过这种结构,即使悬浮液的液量过剩,过量的悬浮液在旋转中通过溢流流路 7 而被丢弃,因此可以正确规定液量,而且可以使不溶性成分排出通路 30 内的液面确实地位

于向内周侧延伸的流路中。此后,由于旋转停止时在不溶性成分排出通路 30 中发生的毛细管现象,含有不溶性成分的悬浮液通过折返部 32,充满作为向外周侧延伸的流路的后半部分 33。通过此后在旋转时发生的虹吸效果,能够将不溶性成分排出到例如溢流用容纳槽 19 中。

[0204] 优选使不溶性成分排出通路 30 的折返部 32、即连接向内周侧延伸的前半部分 31 和向外周侧延伸的后半部分 33 的折返部 32,位于不溶性成分容纳槽 3 和分离液容纳槽 2 之间的狭窄部 10 的上方。通过这种结构可以防止,在从旋转开始到旋转停止之间,不溶性成分排出通路 30 内的悬浮液跨越不溶性成分排出通路 30 的折返部 32。因此,就能够在从旋转到旋转停止的过程中防止发挥虹吸效果,消除应当分取的分离液与不溶性成分一起被排出的可能性。

[0205] 不溶性成分排出通路 30 优选在流路的途中具有比流路截面积(径)大的疙瘩状停止阀 31a。不溶性成分排出通路 30 中的停止阀 31a 优选位于不溶性成分排出通路 30 向外周侧折返的后半部分 33 的下游,且最好位于狭窄部 10 的外周侧。旋转停止时,含有很多不溶性成分的悬浮液,由于毛细管现象流动到停止阀 31a 后,被存留下来。因此,通过设置停止阀 31a,能够减少不溶性成分排出通路 30 内流动的悬浮液的量,能够防止分离液的回收率损失。

[0206] 参照图 7-1、图 7-2、图 7-3 和图 7-4,对具备采用图 6-1、图 6-2 和图 6-3 说明的结构分离芯片工作的一例进行说明。

[0207] 图 7-1 是用于说明分离芯片工作(旋转停止状态)的模式图(1)。图 7-2 是用于说明分离芯片工作(最初的旋转时)的模式图(2)。图 7-3 是用于说明分离芯片工作(旋转停止状态)的模式图(3)。图 7-4 是用于说明本发明的分离芯片工作(再度的旋转时)的模式图(4)。

[0208] 如图 7-1 所示,在旋转停止状态下,悬浮液 80 被导入到分离芯片的悬浮液容纳槽 1 中。此时,通过在悬浮液导入通路 6 中设置的停止阀 6a,可以防止悬浮液 80 向不溶性成分容纳槽 3 流入。

[0209] 如图 7-2 所示,通过最初的旋转动作,分离芯片一旦开始旋转,悬浮液 80 通过悬浮液导入通路 6,流动地送液,被导入到不溶性成分容纳槽 3 中。悬浮液 80 通过旋转产生的离心力被分离成不溶性成分 80A 和液状成分 80B。不溶性成分 80A 主要附着在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧的侧壁上。液状成分 80B 从不溶性成分容纳槽 3 中溢出,从外周侧经过狭窄部 10,被导入(送液)到分离液容纳槽 2 中。剩余的悬浮液 80 通过溢流流路 7 被排出(送液)到溢流用容纳槽 19 中。此时,分离液容纳槽 2 内、悬浮液导入通路 6 内、不溶性成分排出通路 30 内的液面都被规定在溢流流路 7 的折返部 14 的几乎垂直面。这样一来,利用由于旋转产生的离心力分离悬浮液 80 的不溶性成分 80A 和液状成分 80B 后,使旋转停止。

[0210] 这里,对悬浮液中不溶性成分的比重与液状成分的比重差小的情形时的分离动作进行说明。通过最初的旋转动作,分离芯片一旦开始旋转,悬浮液 80 通过悬浮液导入通路 6,流动地送液,被导入于不溶性成分容纳槽 3 中。悬浮液 80 从不溶性成分容纳槽 3 溢出,从外周侧通过狭窄部 10,被导入(送液)至分离液容纳槽 2。剩余的悬浮液 80 通过溢流流路 7 被排出(送液)到溢流用容纳槽 19 中。此时,分离液容纳槽 2 内、悬浮液导入通路 6 内、

不溶性成分排出通路 30 内的液面都被规定在溢流流路 7 的折返部 14 的几乎垂直面。悬浮液 80 通过由于旋转产生的离心力被逐渐分离成不溶性成分 80A 和液状成分 80B。不溶性成分 80A 主要附着在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧的侧壁上。液状成分 80B 主要被贮存于分离液容纳槽 2。这样一来,利用由于旋转产生的离心力分离悬浮液 80 的不溶性成分 80A 和液状成分 80B 后,使旋转停止。

[0211] 如图 7-3 所示,在分离芯片的旋转停止后,通过重力作用,分离液、即液状成分 80B 中,贮存在分离液容纳槽 2 中的部分落入到分离液排出通路 4 中,在向外周侧的弯曲部的下方移动。如前所述,分离液排出通路 4 在流路途中具有比与分离液容纳槽 2 的连接部中的流路截面积更小的流路截面积的部位,向作为延伸方向的重力方向,截面积慢慢变小。由此,可以联合利用重力和毛细管力(毛细管现象),能够在更短时间内使分离液在重力方向落下。此外,分离液排出通路 4 在流路的途中形成向外周侧弯曲的结构,具有向重力方向和外周侧延伸的部位。这样,如果分离液排出通路 4 形成向外周侧弯曲的流路,液状成分 80B 则停留于分离液排出通路 4 中向重力方向和外周侧延伸的部位。

[0212] 此时,含有较多不溶性成分 80A 的悬浮液 80 通过毛细管现象在不溶性成分排出通路 30 内前行,依次通过不溶性成分排出通路 30 的前半部分 31、折返部 32、后半部分 33,充满不溶性成分排出通路 30。

[0213] 如图 7-4 所示,通过再次旋转时产生的离心力,存留于位于向外周侧弯曲的部位的下方的分离液排出通路 4 内的液状成分 80B,通过离心力的作用,从向外周侧延伸的分离液排出通路 4 被完全排出到分离芯片外。不溶性成分容纳槽 3 内的含有较多不溶性成分 80A 的悬浮液 80 经过不溶性成分排出通路 30,通过虹吸效果,在该例中被完全排出到兼具废液槽的溢流用容纳槽 19 中。

[0214] 参照图 8,对本发明的分离芯片的另一个构成实例进行说明。图 8 是透视表示本发明的分离芯片的其它构成实例的平面图。

[0215] 如图 8 所示,该构成实例的分离芯片具有略矩形状(略正方形)的主面 100、即第 1 主面 100a 和对着该第 1 主面 100a 的第 2 主面 100b。

[0216] 悬浮液导入通路 6 的一端,与溢流流路 7 的一端,以及不溶性成分排出通路 30 的一端合流后形成一体的流路,以开口的方式连接在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧上方的壁面。

[0217] 不溶性成分排出通路 30 由向内周侧延伸的前半部分 31、U 字状的折返部 32、通过折返部 32 折返再向外周侧方向转换再延伸的后半部分 33 构成。

[0218] 溢流流路 7 的另一端按开口的方式连接在设置在分离芯片的最外周侧以及最上方的溢流用容纳槽 19 上。

[0219] 不溶性成分排出通路 30 按开口的方式被连接在前述兼具溢流用容纳槽 19 功能的废液槽 40 上。不溶性成分排出通路 30 的折返部 32 被设置成位于溢流流路 7 的折返部 14 的内周侧。此外,在不溶性成分排出通路 30 的后半部 33 上设置疙瘩状的停止阀 33a。

[0220] 悬浮液导入通路 6 的另一端按开口的方式被连接在位于分离芯片的最内周侧和最上方的悬浮液容纳槽 1 的外周侧上。悬浮液导入通路 6 从与悬浮液容纳槽 1 的连接部暂且向水平方向延伸,再弯曲,向重力方向和外周方向延伸,再弯曲,向水平方向延伸,在该部分区域中设置疙瘩状的停止阀 6a。悬浮液导入通路 6 在停止阀 6a 的前方,再向重力方向

和外周方向延伸,与溢流流路 7 和不溶性成分排出通路 30 合流后,再与不溶性成分容纳槽 3 连接,以便绕入后述洗涤液容纳槽 5 的上端侧。

[0221] 该构成实例的分离芯片具备洗涤液储液槽 9。洗涤液储液槽 9 并列设置在分离芯片的最内周侧的悬浮液容纳槽 1 的正下方。洗涤液储液槽 9 在该例中,与悬浮液容纳槽 1 几乎相同形状、相同大小。

[0222] 在洗涤液储液槽 9 的内周侧连接洗涤液导入通路 16 的一端。洗涤液导入通路 16 暂且向外周方向和重力方向延伸,再弯曲,向水平方向延伸,以开口的方式连接在洗涤液容纳槽 5 的内周侧上方。

[0223] 洗涤液容纳槽 5 在该例中具有反 C 字状的弯曲的形状。洗涤液容纳槽 5 内周侧的上端部和内周侧的下端部按这些部分相互连通的方式,与在重力方向(垂直方向)延伸的气体流路 25 连接。

[0224] 洗涤液容纳槽 5 内周侧的下端部与具有与前述几乎相同的反 C 字状结构的分离液容纳槽 2 的上端相连。

[0225] 分离液容纳槽 2 的弯曲部分(外周侧的顶点)通过中间变细状的狭窄部 10 与不溶性成分容纳槽 3 内周侧的上端部相连。分离液排出通路 4 一体的连接在分离液容纳槽 2 的下端部。在分离液排出通路 4 的弯曲部 60,原本向内周侧和重力方向延伸的分离液排出通路 4 将方向改变为外周侧和重力方向。进而,分离液排出通路 4 延伸,然后向外周方向和上方弯曲,形成略 C 字状的形状后,再弯曲,向水平方向延伸,在分离芯片外开口。

[0226] 参照图 9-1、图 9-2、图 9-3 和图 9-4,对前述分离芯片工作的一个实例进行说明。

[0227] 图 9-1 是用于说明分离芯片工作的模式图(1)。图 9-2 是用于说明分离芯片工作的模式图(2)。图 9-3 是用于说明分离芯片工作的模式图(3)。图 9-4 是用于说明分离芯片工作的模式图(4)。

[0228] 如图 9-1 所示,在悬浮液容纳槽 1 中导入悬浮液 80,并在洗涤液储液槽 9 中导入洗涤液 90,将分离芯片安装在未图示的旋转装置(离心机)上。或者,在预先安装在旋转装置中的分离芯片的悬浮液容纳槽 1 中导入悬浮液 80,并在洗涤液容纳槽 9 中导入洗涤液 90。

[0229] 如图 9-2 所示,通过最初的旋转动作,分离芯片一旦开始旋转,悬浮液 80 通过悬浮液导入通路 6,流动的送液,被导入到不溶性成分容纳槽 3 中。悬浮液 80 通过旋转产生的离心力被分离成不溶性成分 80A 和液状成分 80B。不溶性成分 80A 主要附着在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧的侧壁上。液状成分 80B 从不溶性成分容纳槽 3 中溢出,从外周侧经过狭窄部 10,被导入(送液)到分离液容纳槽 2 中。剩余的悬浮液 80 通过溢流流路 7 被排出(送液)到溢流用容纳槽 19 中。此时,分离液容纳槽 2 内、悬浮液导入通路 6 内、不溶性成分排出通路 30 内的液面都被规定在溢流流路 7 的折返部 14 的几乎垂直面。这样一来,利用由于旋转产生的离心力分离悬浮液 80 的不溶性成分 80A 和液状成分 80B,在分离液容纳槽 2 中容纳液状成分 80B。此时,洗涤液储液槽 9 内的洗涤液 90 按附着在洗涤液容纳槽 5 外周侧的壁面被容纳。这样一来,在分离不溶性成分 80A 和液状成分 80B 后,使旋转停止。

[0230] 对悬浮液中不溶性成分的比重与液状成分的比重差小的情形时进行说明。通过最初的旋转动作,分离芯片一旦开始旋转,悬浮液 80 通过悬浮液导入通路 6,流动性送液,被导入于不溶性成分容纳槽 3 中。悬浮液 80 从不溶性成分容纳槽 3 溢出,从外周侧通过狭窄部 10,被导入(送液)于分离液容纳槽 2。剩余的悬浮液 80 通过溢流流路 7 被排出(送

液)到溢流用容纳槽 19 中。此时,分离液容纳槽 2 内、悬浮液导入通路 6 内、不溶性成分排出通路 30 内的液面都被规定在溢流流路 7 的折返部 14 的几乎垂直面。悬浮液 80 通过由于旋转产生的离心力被逐渐分离成不溶性成分 80A 和液状成分 80B。不溶性成分 80A 主要附着在不溶性成分容纳槽 3 的外周侧的侧壁上。液状成分 80B 主要被贮存于分离液容纳槽 2。这样一来,利用由于旋转产生的离心力分离悬浮液 80 的不溶性成分 80A 和液状成分 80B 后,使旋转停止。

[0231] 如图 9-3 所示,分离芯片的旋转一旦停止,分离液 80 在重力作用下在重力方向落入分离液排出通路 4,在分离液排出通路 4 中移动到向外周侧的弯曲部 60 的下方,并被储存。此时,洗涤液 90 从位于分离液容纳槽 2 上方的洗涤液容纳槽 5 落下,在清洗分离液容纳槽 2 内和分离液排出通路 4 内的同时,液状成分 80B 在重力作用下促进下落。这样一来,洗涤液 90 也储存在分离液排出通路 4 中,生成与液状成分 80B 混合的混合液 200。使用洗涤液 90 的结果是,液状成分 80B 的回收率提高,而且能够使液状成分 80B 的回收率稳定化。

[0232] 分离液排出通路 4 在流路途中具有比与分离液容纳槽 2 的连接部中的流路截面积更小的流路截面积的部位,截面积慢慢变小。由此,可以联合利用重力和毛细管力,能够在更短时间内使液状成分 80B 落下。另外,分离液排出通路 4 在流路的途中采用向外周侧弯曲的结构,具有向重力方向和外周侧延伸的部位。液状成分 80B 停留于分离液排出通路中的向重力方向和外周侧延伸的部位。

[0233] 此时,含有较多不溶性成分 80A 的悬浮液 80 通过毛细管现象在不溶性成分排出通路 30 内前行,依次通过不溶性成分排出通路 30 的前半部分 31、折返部 32、后半部分 33,前行至停止阀 33a,充满不溶性成分排出通路 30。然后,再使分离芯片旋转。

[0234] 如图 9-4 所示,通过再次旋转时产生的离心力,存留于分离液排出通路 4 内的混合液 200 被完全排出到分离芯片外。

[0235] 此时,不溶性成分容纳槽 3 内、溢流流路 7 内、悬浮液导入通路 6 内和不溶性成分排出通路 30 内的含有较多不溶性成分 80A 的悬浮液(不溶性成分 80A 的比例更高的悬浮液 80)经过不溶性成分排出通路 30,通过虹吸效果,被完全排出(送液)到兼具废液槽 40 的溢流用容纳槽 19 中。

[0236] 本发明的分离芯片中根据需要可设置的通气孔的大小(径)通常可以在 0.1mm 至 5.0mm,优选在 0.5mm 至 2.0mm 的范围。此外,通气孔还可以用管状的通气流路来代替。对通气流路的位置和角度没有特别限定,但为了防止送液时流入样品和试剂,优选由各储液槽向旋转轴方向(内周侧)延伸并开口。

[0237] 本发明的分离芯片优选吸附抑制处理槽和流路中的至少一部分的内壁面。分离芯片的内壁面如果进行了吸附抑制处理,能够减小由于悬浮液的吸附导致成分浓度减少造成的测定、分析、反应的误差,可以提高精度。此外,导入槽中的悬浮液如果吸附在分离芯片的内壁面,送液则会停滞,但通过实施吸附抑制处理就可以解决这种问题。作为吸附抑制处理,可以采用使亲水性高分子材料静电表面吸附的涂覆处理,照射高能量线,通过使亲水性高分子共价键合在树脂表面,坚固地进行固定化的方法等。

[0238] 本发明的分离芯片的材料没有特别的限制,可以列举例如树脂、玻璃等。尤其是,以从分离芯片外容易观察槽和流路的观点来看,至少槽和流路的一部分可以是透明的,也可以是不透明的。如果分离芯片的槽和流路透明,则可以从分离芯片外容易地观察送液状

况。

[0239] 作为用于构成分离芯片的透明材料,可以列举各种有机材料、无机材料,例如,可优选使用聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚碳酸酯、聚丙烯、聚乙烯、聚甲基戊烯、聚苯乙烯、聚四氟乙烯、ABS 树脂、聚二甲基硅氧烷、聚硅氧烷等树脂、含有这些高分子化合物的共聚物或复合物;石英玻璃、Pyrex(注册商标)玻璃、钠玻璃、硼酸玻璃、硅酸玻璃、硼硅酸玻璃等玻璃类及其复合物;用绝缘材料涂覆表面的金属及其复合物、陶瓷及其复合物等。这其中可特别优选使用聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯。

[0240] 此外,作为具有耐药性、耐水性的化学稳定的材料,可以列举各种有机材料、无机材料,例如、可优选使用聚丙烯、聚乙烯、聚甲基戊烯、聚苯乙烯、聚四氟乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚硅氧烷等树脂、含有这些高分子化合物的共聚物或复合物;石英玻璃、Pyrex(注册商标)玻璃、钠玻璃、硼酸玻璃、硅酸玻璃、硼硅酸玻璃等玻璃类及其复合物;陶瓷及其复合物等。这其中,尤为优选使用聚丙烯、聚乙烯、聚甲基戊烯、聚苯乙烯。

[0241] 本发明的分离芯片的制造方法没有特别的限制。例如可以将形成各槽和各流路的凹部的板状基板与其它基板或膜接合进行制作。或者,通过从具有形成流路的狭缝的基板的两侧夹入两块基板来制作。各槽和各流路凹部的形成,在材料为树脂时,可以通过采用模具的一般的成型方法,例如注射成型、加压成型、吹塑成型、真空成型、热模压成形 (hot embossing) 等进行。

[0242] 本发明的分离芯片可用于从悬浮液中分离不溶性成分和液状成分。例如,在分离芯片的悬浮液容纳槽中导入悬浮液后,一旦用转子等旋转分离芯片,分离芯片内的悬浮液从悬浮液容纳槽中被输送到不溶性成分容纳槽中,不溶性成分被储存于不溶性成分容纳槽,分离液被输送到分离液容纳槽中。然后,通过停止旋转,可以获得不溶性成分。分离芯片的旋转速度、旋转时间取决于悬浮液的种类和量等,但在例如从血液分离血细胞时,旋转速度通常为 10G 至 6000G,旋转时间通常为 1 分钟至 10 分钟。优选地,旋转速度为 1000G 至 4000G,旋转时间为 1 分钟至 5 分钟。

[0243] 实施例

[0244] 比较例 1

[0245] 使用具有参照图 1-1 和图 1-2 已经说明的结构分离芯片,进行从人血液的血浆分离。该分离芯片,其悬浮液容纳槽的容量为 300 μL ,不溶性成分容纳槽的容量为 90 μL 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体,形成流路。悬浮液容纳槽与分离液容纳槽连接,分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1 mm^2 。

[0246] 采用 7 个分离芯片,将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 150 μL 人血液导入悬浮液容纳槽,密封分离芯片的上方。分离芯片以悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在水平转子上,以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 1-1 表示从斜上方看安装在水平转子上的分离芯片的状态。旋转停止后,7 个样品中的 3 样品中,不溶性成分容纳槽中混入了气泡,其中 1 个样品中,血细胞成分溢出到分离液容纳槽中。从分离液排出通路获得的血浆量示于表 1。

[0247] 【表 1】

[0248]

	芯片 1	芯片 2	芯片 3	芯片 4	芯片 5	芯片 6	芯片 7
血浆量 (μL) (观察结果)	64.8(气泡)	53.8	71.1	55.4	56.6	>90(不能分离血细胞)	56.4

[0249] 能够在分离液排出通路中获得血浆的 6 个样品的血浆量分散在 $53.8\ \mu\text{L}$ 至 $71.1\ \mu\text{L}$ 之间, 确认了残留在不溶性成分容纳槽中的气泡的影响。

[0250] 比较例 2

[0251] 采用具有参照图 2 已经说明的结构分离芯片, 从人血液中分离血浆。该分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 $400\ \mu\text{L}$, 不溶性成分容纳槽的容量为 $90\ \mu\text{L}$ 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体, 形成流路。悬浮液容纳槽与分离液容纳槽连接, 分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1mm^2 。

[0252] 采用 7 个芯片, 将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 $150\ \mu\text{L}$ 人血液导入于悬浮液容纳槽。分离芯片以悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在角式转子上, 以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 2 表示从水平面看安装在角式转子上的分离芯片的状态。旋转停止后, 7 个样品中的 2 个样品中, 不溶性成分容纳槽中混入了气泡, 其中 1 个样品中, 血细胞成分混入分离液中。

[0253] 实施例 1

[0254] 采用具有参照图 3-1 和图 3-2 已经说明的结构分离芯片, 从人血液中分离血浆。该分离芯片的悬浮液容纳槽容量为 $300\ \mu\text{L}$, 不溶性成分容纳槽的容量为 $90\ \mu\text{L}$ 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体, 形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接, 分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1mm^2 。

[0255] 采用 7 个分离芯片, 将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 $150\ \mu\text{L}$ 人血液导入于悬浮液容纳槽, 密封分离芯片的上方。分离芯片以悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在水平转子上, 以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 3-1 表示从斜上方看到的安装在水平转子上的分离芯片的状态。旋转停止后, 7 个样品中都没有观察到不溶性成分容纳槽中混入气泡的芯片, 所有样品中都可以分离成血细胞成分和血浆。从分离液排出通路获得的血浆量示于表 2。

[0256] 表 2

[0257]

	芯片 1	芯片 2	芯片 3	芯片 4	芯片 5	芯片 6	芯片 7
血浆量 (μL)	52.8	53.5	56.1	55.8	56.7	56.3	54.5

[0258] 能够在分离液排出通路中获得血浆的 7 个样品的血浆量集中在 $52.8\ \mu\text{L}$ 至 $56.7\ \mu\text{L}$ 的范围。

[0259] 实施例 2

[0260] 采用具有参照图 4 已经说明的结构分离芯片, 从人血液中分离血浆。该分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 $300\ \mu\text{L}$, 不溶性成分容纳槽的容量为 $90\ \mu\text{L}$ 。分离液容纳槽与

分离液排出通路成为一体,形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接,分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1mm^2 。

[0261] 采用 7 个分离芯片,将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 $150\ \mu\text{L}$ 人血液导入悬浮液容纳槽。将分离芯片装入管中后,按悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在角式转子上,以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 4 表示从水平面看到的安装在角式转子上的分离芯片的状态。旋转停止后,7 个样品中都没有观察到不溶性成分容纳槽中混入气泡的芯片,所有样品中都可以分离成血细胞成分和血浆。从分离液排出通路获得的血浆量示于表 3。

[0262] 表 3

[0263]

	芯片 1	芯片 2	芯片 3	芯片 4	芯片 5	芯片 6	芯片 7
血浆量 (μL)	54.5	54.6	57.1	56.6	53.9	58.0	57.3

[0264] 获得的血浆量集中在 $53.9\ \mu\text{L}$ 至 $58\ \mu\text{L}$ 的范围内。

[0265] 实施例 3

[0266] 采用具有参照图 4 已经说明的结构分离芯片,给予 1000G、2000G、3000G 的离心力,从全血中分离血浆。除了改变离心力,样品变为 1 种之外,其余按与前述实施例 2 相同条件进行,用 Sysmex 公司制多项目自动血细胞计算装置 K-1000 进行全血和血浆的成分分析。分别将全血的分析结果示于表 4,血浆的分析结果示于表 5,通过 2000G、1 分钟的离心分离,能够充分除去血细胞成分。

[0267] 表 4(全血的成分)

[0268]

全血成分分析	WBC(白细胞)[$\times 100/\mu\text{L}$]	48
	RBC(红细胞)[$\times 10000/\mu\text{L}$]	440
	HGB(血红蛋白)[g/dl]	13.1
	HCT(血细胞比容)[%]	38.5
	PLT(血小板)[$\times 10000/\mu\text{L}$]	21.2

[0269] 表 5(血浆的成分)

[0270]

		1 分钟	2 分钟	3 分钟	4 分钟	5 分钟
3000G 离心 分离后 血浆成 分分析	WBC (白细胞)[$\times 100/\mu\text{L}$]	0	0	0	0	0
	RBC(红细胞) [$\times 10000/\mu\text{L}$]	1	0	0	0	0
	HGB (血红蛋白)[g/dl]	0	0	0	0	0
	HCT (血细胞比容)[%]	0	0	0	0	0
	PLT (血小板)[$\times 10000/\mu\text{L}$]	0	0	0	0	0
2000G 离心 分离后 血浆成 分分析	WBC(白细胞) [$\times 100/\mu\text{L}$]	0	0	0	0	0
	RBC(红细胞) [$\times 10000/\mu\text{L}$]	2	0	0	0	0

[0271]

分分析	HGB(血红蛋白)[g/dl]	0.1	0.1	0.1	0	0
	HCT(血细胞比容)[%]	0.2	0	0	0	0
	PLT(血小板) [$\times 10000/\mu\text{L}$]	0.5	0	0	0	0
1000G 离心 分离后 血浆成 分分析	WBC (白细胞)[$\times 100/\mu\text{L}$]	0	1	0	0	0
	RBC(红细胞) [$\times 10000/\mu\text{L}$]	0	0	0	0	0
	HGB(血红蛋白)[g/dl]	0.1	0.1	0	0	0
	HCT(血细胞比容)[%]	0	0	0	0	0
	PLT(血小板) [$\times 10000/\mu\text{L}$]	7	1.4	0.2	0.1	0

[0272] 实施例 4

[0273] 采用具有参照图 5 已经说明的结构分离芯片, 从人血液中分离血浆。本实施例中使用的分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 $200\mu\text{L}$, 不溶性成分容纳槽的容量为 $93\mu\text{L}$ 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体, 形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接, 分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1 平方毫

米 (mm^2)。溢流流路的前半部分的截面积为 0.03mm^2 。而且,本实施例中使用的分离芯片具备洗涤液储液槽,但不进行洗涤液的导入。

[0274] 采用 7 个分离芯片,将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 $160\ \mu\text{L}$ 至 $200\ \mu\text{L}$ 人血液导入悬浮液容纳槽。将分离芯片装入管中后,按悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在水平转子上,以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 5 表示从水平面看到的安装在角式转子上的分离芯片的状态。本实施例中使用的分离芯片被设计成,使分离芯片以 2000G 旋转时,根据溢流流路的功能,分离液容纳槽与不溶性成分容纳槽中合起来 $133\ \mu\text{L}$ 的溶液在旋转中被保持。旋转停止后,7 个样品中都没有观察到不溶性成分容纳槽中混入气泡的芯片,所有样品中都可以分离成血细胞成分和血浆。通过溢流流路,剩余的全血被排出。对所获得的血浆量进行研究,尽管导入的全血量不同,但获得的血浆液量的偏差小,通过设置溢流流路,可以确保定量性。从分离液排出通路获得的血浆量示于表 6。

[0275] 表 6

[0276]

	芯片 1	芯片 2	芯片 3	芯片 4	芯片 5	芯片 6	芯片 7
血浆量 (μL)	38.5	37.5	38.9	38.4	38.4	39	38.5

[0277] 实施例 5

[0278] 采用具有参照图 5 已经说明的结构分离芯片,从人血液分离血浆。本实施例中使用的分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 $200\ \mu\text{L}$,不溶性成分容纳槽的容量为 $93\ \mu\text{L}$ 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体,形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接,分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 2.1mm^2 。溢流流路的前半部分的截面积为 0.03mm^2 。

[0279] 图 5 所示的分离芯片与图 3 和图 4 所示的分离芯片相比较,在设置洗涤液容纳槽、洗涤液储液槽和溢流流路这一点不同。在洗涤液储液槽中导入作为洗涤液的 $40\ \mu\text{L}$ 1% 甘油溶液。

[0280] 采用 7 个分离芯片,将用 EDTA 采血管从 7 人中采集的 $160\ \mu\text{L}$ 至 $200\ \mu\text{L}$ 人血液导入悬浮液容纳槽。将分离芯片装入管中后,按悬浮液容纳槽位于内周侧的方式安装在水平转子上、以给予离心力 2000G 的旋转速度使之旋转 2 分钟。图 5 表示从水平面看到的安装在角式转子上的分离芯片的状态。本实施例中使用的分离芯片被设计成,在使分离芯片以 2000G 旋转时,根据溢流流路的功能,分离液容纳槽与不溶性成分容纳槽中合起来 $133\ \mu\text{L}$ 的溶液在旋转中被保持。旋转停止后,7 个样品中都没有观察到不溶性成分容纳槽中混入气泡的芯片,所有样品中都可以分离成血细胞成分和血浆。而且,分离液容纳槽和分离液排出通路被洗涤液清洗。通过溢流流路,剩余的全血被排出。对获得的血浆和洗涤液的合计量进行调查。结果示于表 7。

[0281] 表 7

[0282]

	芯片 1	芯片 2	芯片 3	芯片 4	芯片 5	芯片 6	芯片 7
合计量 (μL)	73.3	76.1	76.3	77.5	75.9	78.1	77.3

[0283] 获得的血浆与洗涤液量,如表 7 所示,集中在 73.3 μL 至 78.1 μL 的范围内。尽管导入的全血量不同,但获得的血浆和洗涤液的混合液的液量偏差小,通过设置溢流流路,可以确保定量性。此外,通过利用洗涤液可以减小回收量的差异。

[0284] 实施例 6

[0285] 使用具有参照图 6-1、图 6-2、图 6-3 和图 6-4 已经说明的结构分离芯片,从人血液分离血浆。本实施例中使用的分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 1mL,不溶性成分容纳槽的容量为 500 μL 。储存于分离液容纳槽的分离液的容量根据溢流流路的折返部的位置被规定在 200 μL 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体,形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接,分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 3mm²。

[0286] 图 6-1 所示的分离芯片与图 5 所示的分离芯片相比较,在没有设置洗涤液容纳槽、洗涤液储液槽这一点和设置不溶性成分排出通路这一点上不同。此外,如参照图 6-4 说明的那样,可以在设置分离液排出通路 4 的第 1 突出部 50B 上,安装分离液回收用的分离液回收容器 300。由此,不需要人的操作或用于这种目的的器具,就可以回收分离液至容器中,还可以直接用于分析和测定。

[0287] 采用具有参照图 6-1、图 6-2 和图 6-3 已经说明的结构分离芯片,从人血液分离血浆。在悬浮液容纳槽 1 中导入人血液 800 μL ,在设置分离液排出通路 4 之处安装血浆回收用的 2mL 管,将分离芯片安装在离心机(旋转装置)中。在狭窄部 10 中的离心力达到 2000G 这样的旋转速度下旋转 2 分钟后,停止旋转,静置 30 秒。然后再次以相同的旋转速度旋转 30 秒,使旋转停止。其结果是,通过设计值,约 200 μL 的血浆被回收到 2mL 管内,可以确认能够除去血细胞成分。此外,不溶性成分容纳槽 3 内、悬浮液导入通路 6 内和溢流流路 7 内的含有较多不溶性成分的悬浮液被排出到溢流用容纳槽 19。

[0288] 实施例 7

[0289] 采用具有参照图 8 已经说明的结构分离芯片,从人血液分离血浆。本实施例中使用的分离芯片的悬浮液容纳槽的容量为 250 μL ,不溶性成分容纳槽的容量为 55 μL 。分离液容纳槽的容量根据溢流流路的折返部的位置被规定在 26 μL 。分离液容纳槽与分离液排出通路成为一体,形成流路。悬浮液容纳槽与不溶性成分容纳槽连接,分离液容纳槽通过狭窄部与不溶性成分容纳槽连接。狭窄部的截面积为 3mm²。

[0290] 图 8 所示的分离芯片与图 6-1 所示的分离芯片相比较,在设置洗涤液容纳槽、洗涤液储液槽这一点上不同。

[0291] 采用参照图 8 已经说明的结构分离芯片,从人血液分离血浆。在悬浮液容纳槽 1 中导入人血液 150 μL ,在洗涤液储液槽 9 中导入洗涤液 80 μL ,将分离芯片安装在离心机(旋转装置)中。在狭窄部 10 中的离心力达到 1500G 这样的旋转速度下旋转 2 分钟后,停止旋转,静置 30 秒。然后再次以相同的旋转速度旋转 30 秒,使旋转停止。其结果是,通过设计值,约 26 μL 的血浆被回收到分离芯片外,可以确认能够除去血细胞成分。此外,不溶

性成分容纳槽 3 内、悬浮液导入通路 6 内和溢流流路 7 内的含有较多不溶性成分的悬浮液被排出到溢流用容纳槽 19 (废液槽 40) 中。

[0292] 工业实用性

[0293] 本发明的分离芯片可以将例如血液这样的悬浮液分离成不溶性成分和液状成分，可以合适地用于进行各种测定、检查的情况等。

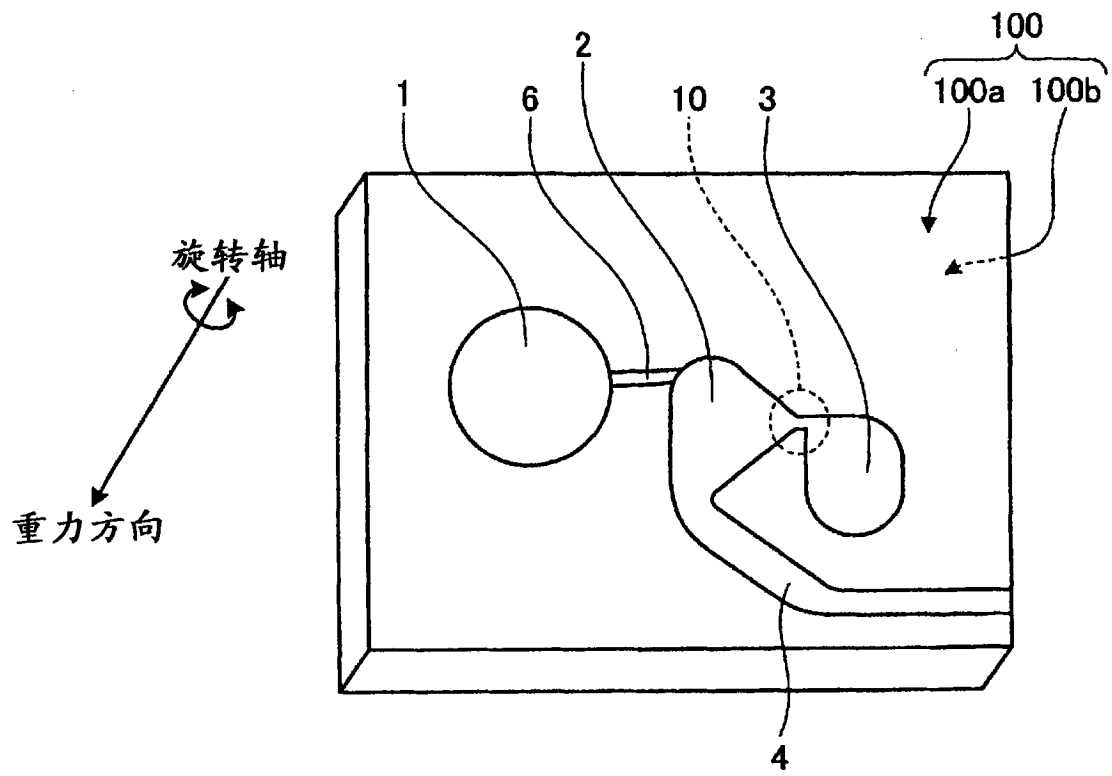


图 1-1

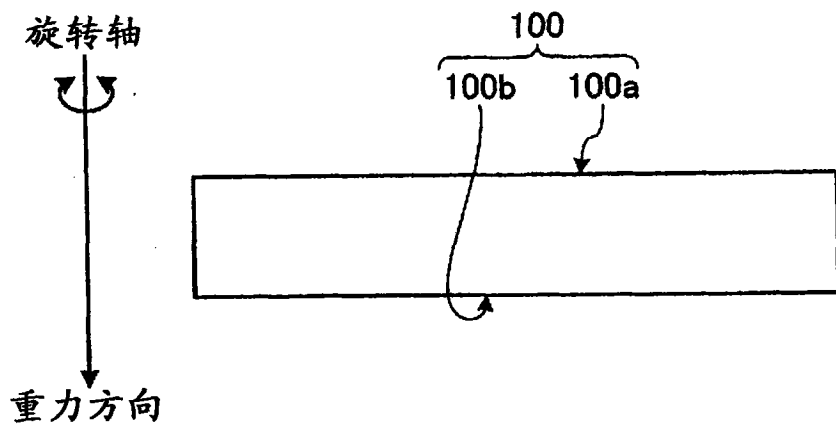


图 1-2

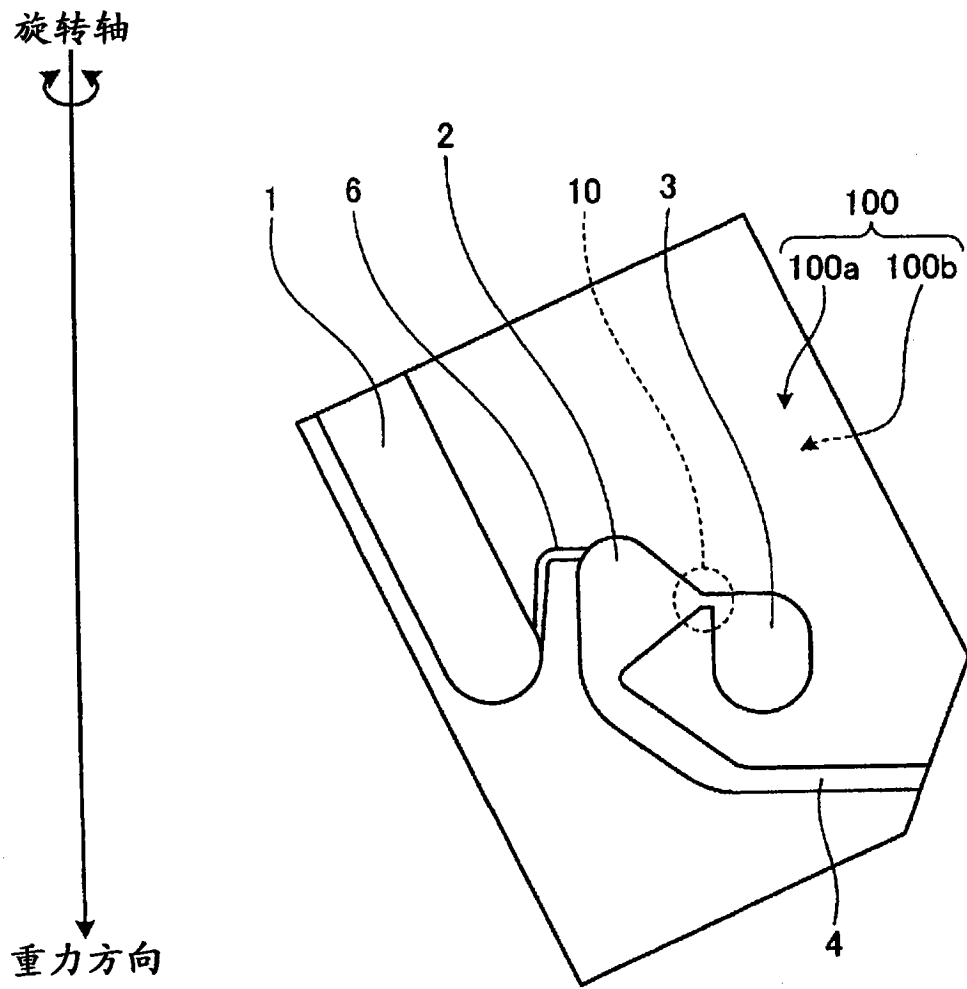


图 2

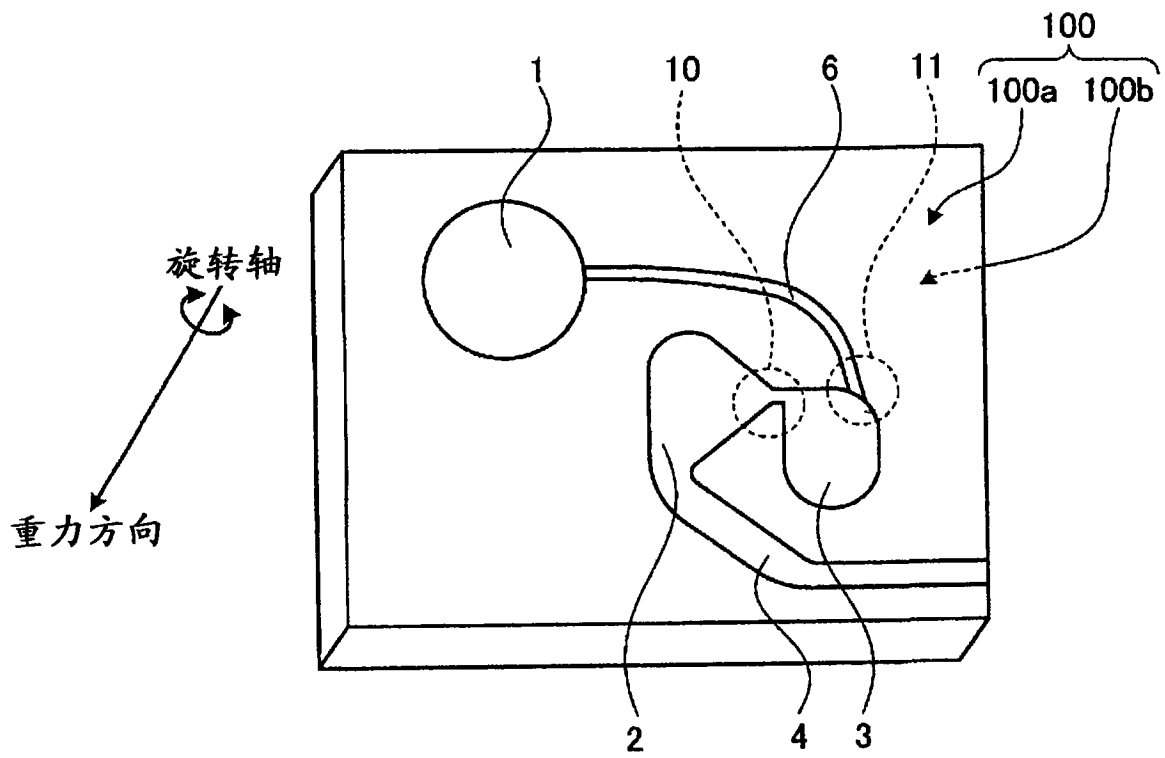


图 3-1

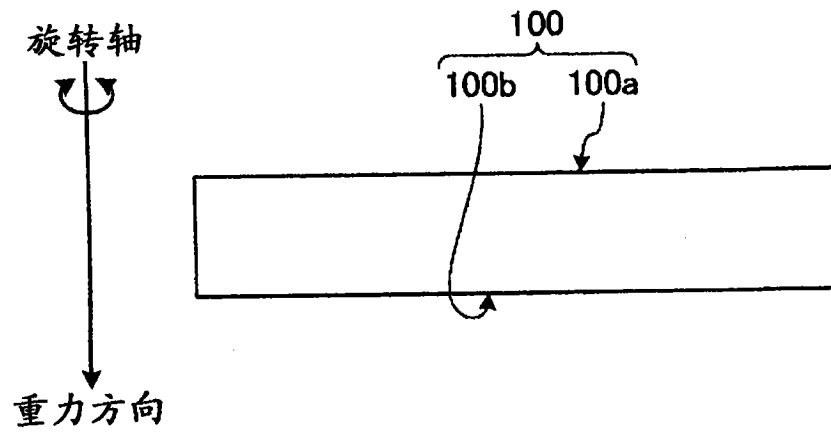


图 3-2

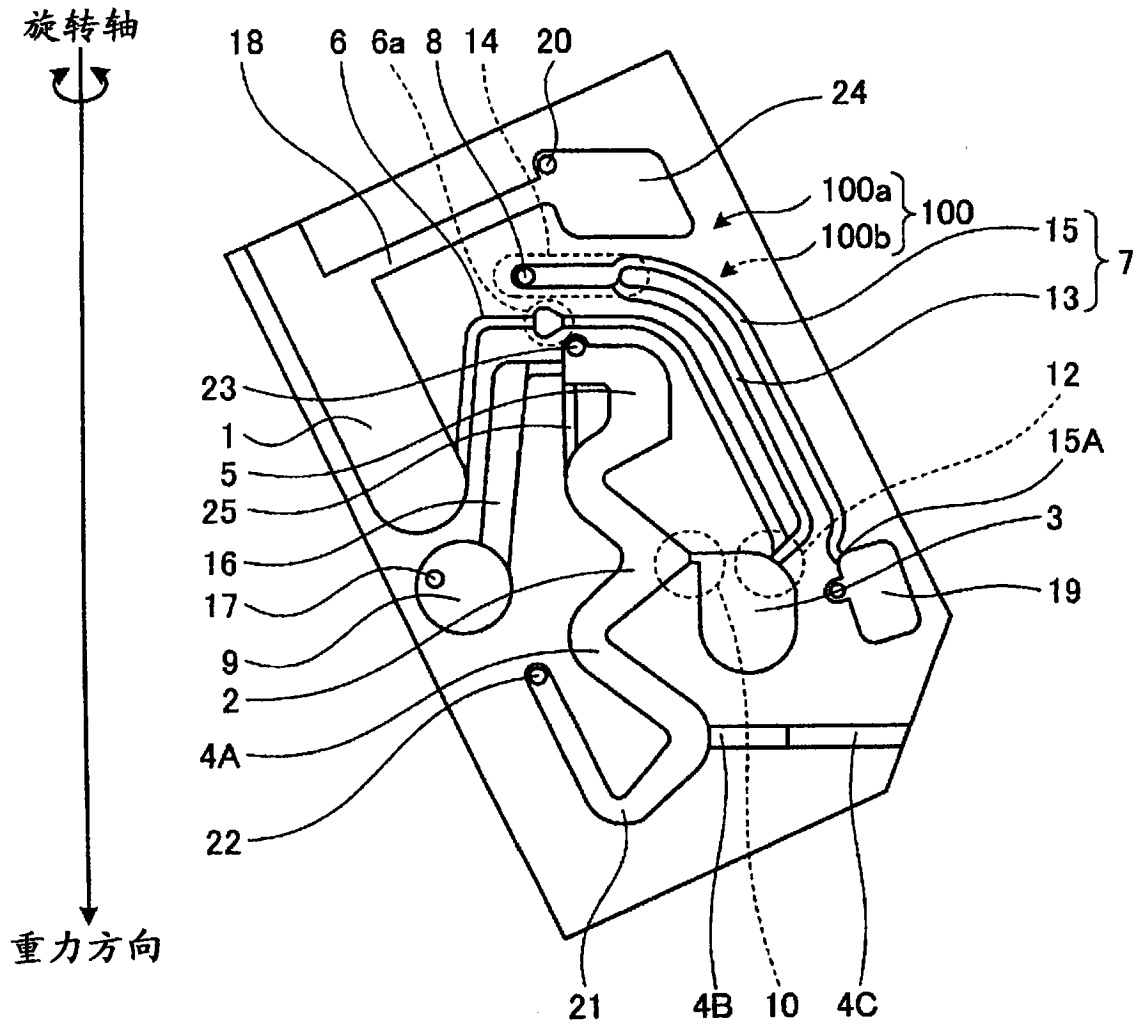


图 5

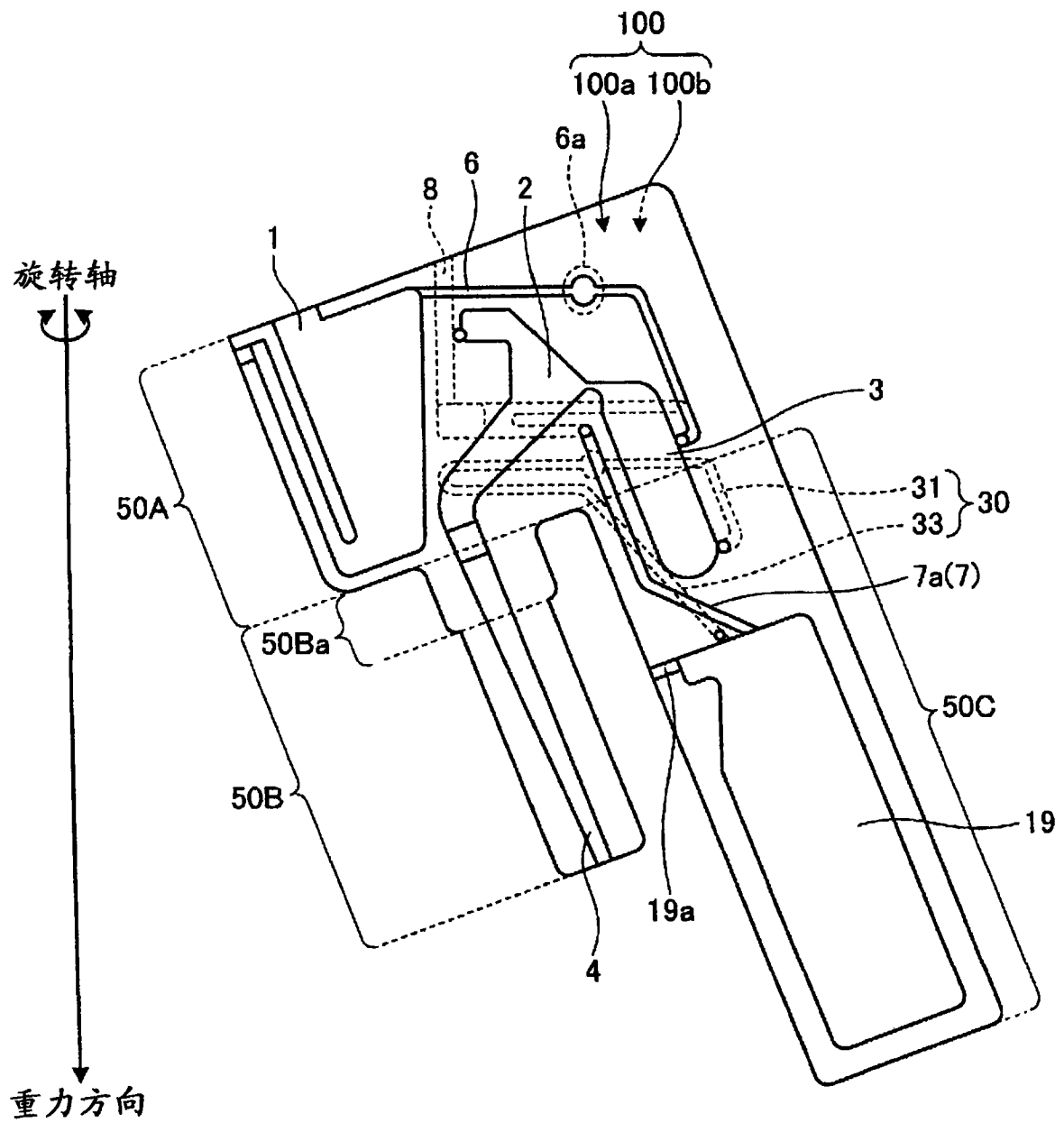


图 6-1

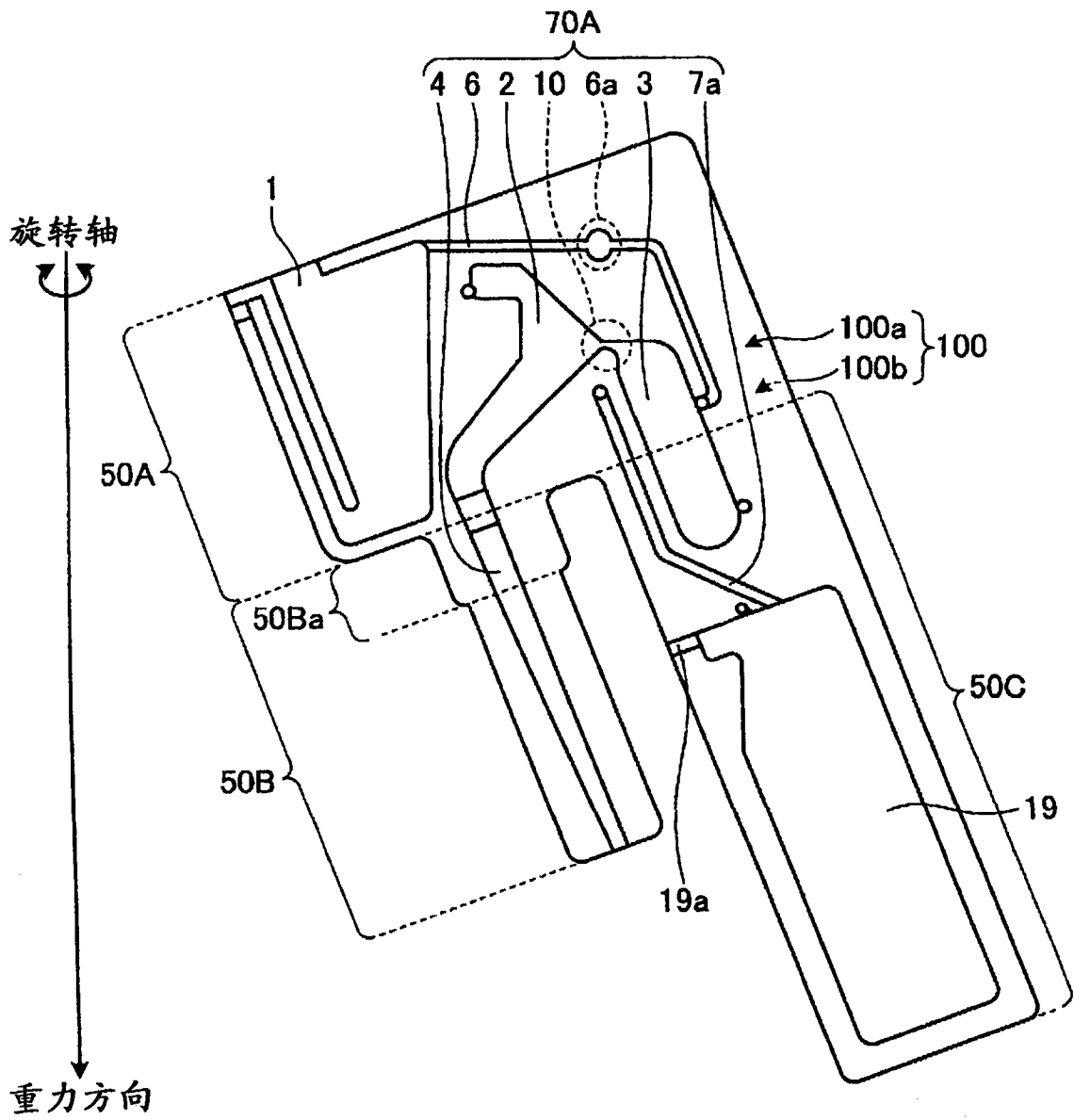


图 6-2

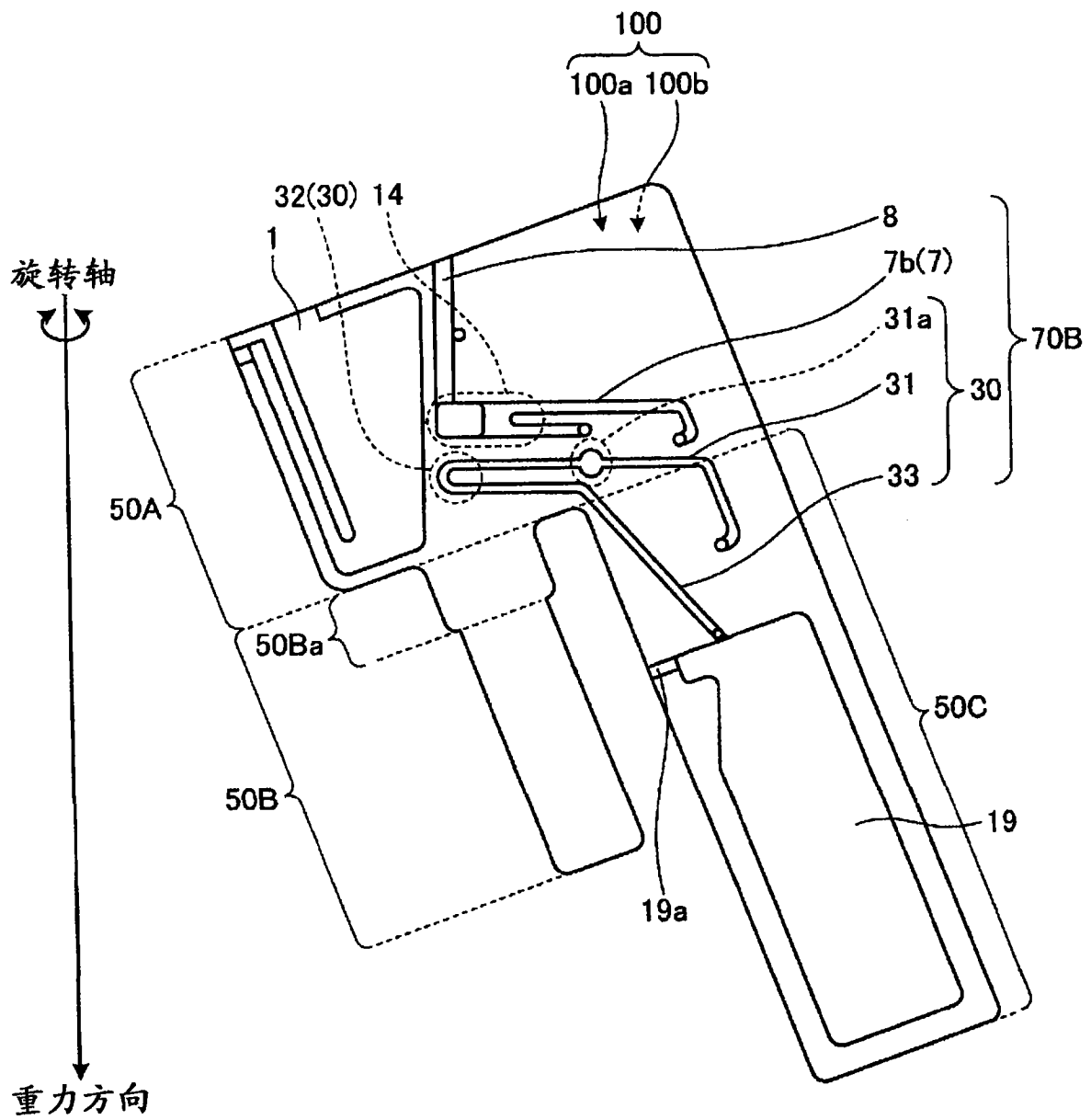


图 6-3

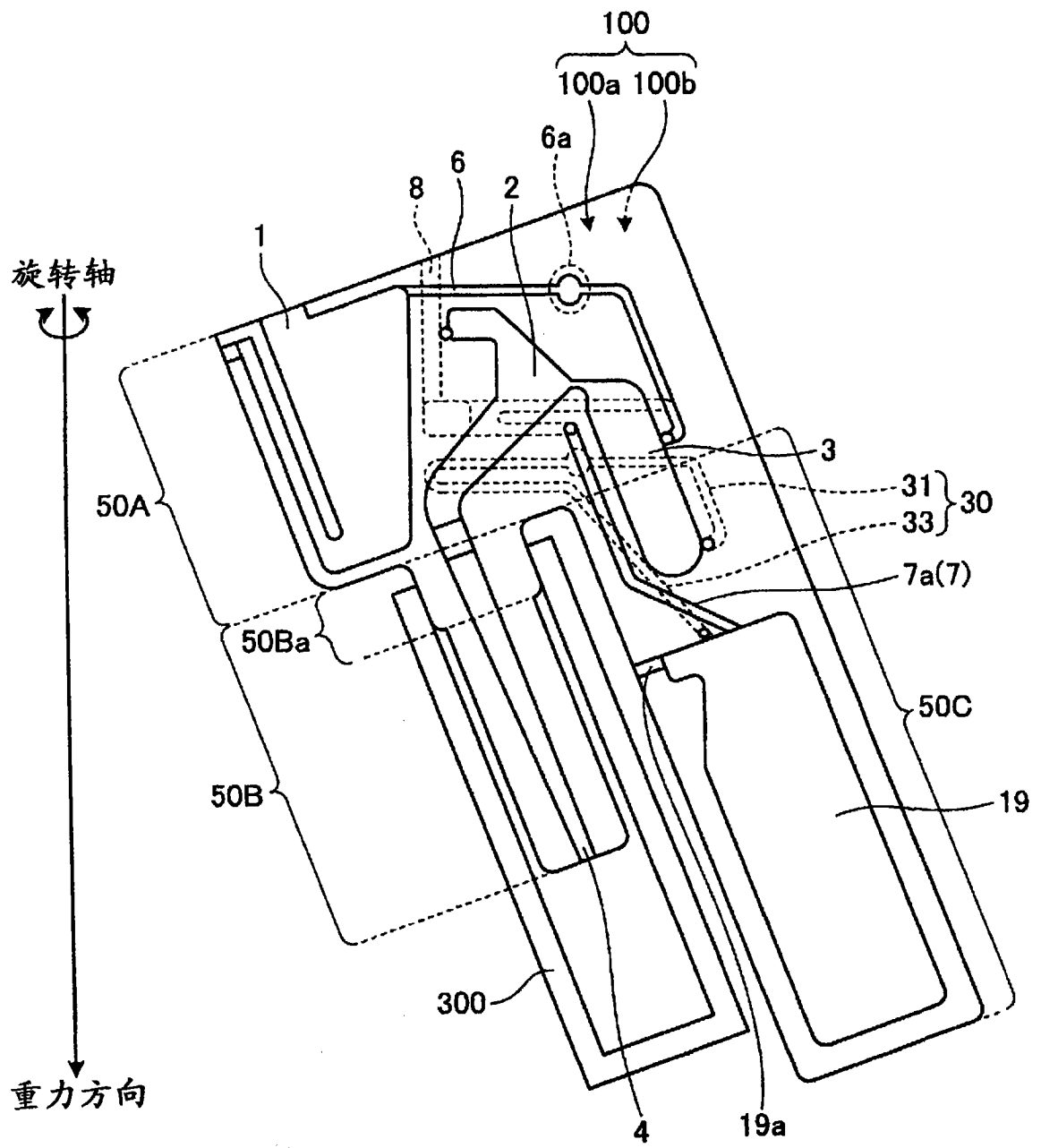


图 6-4

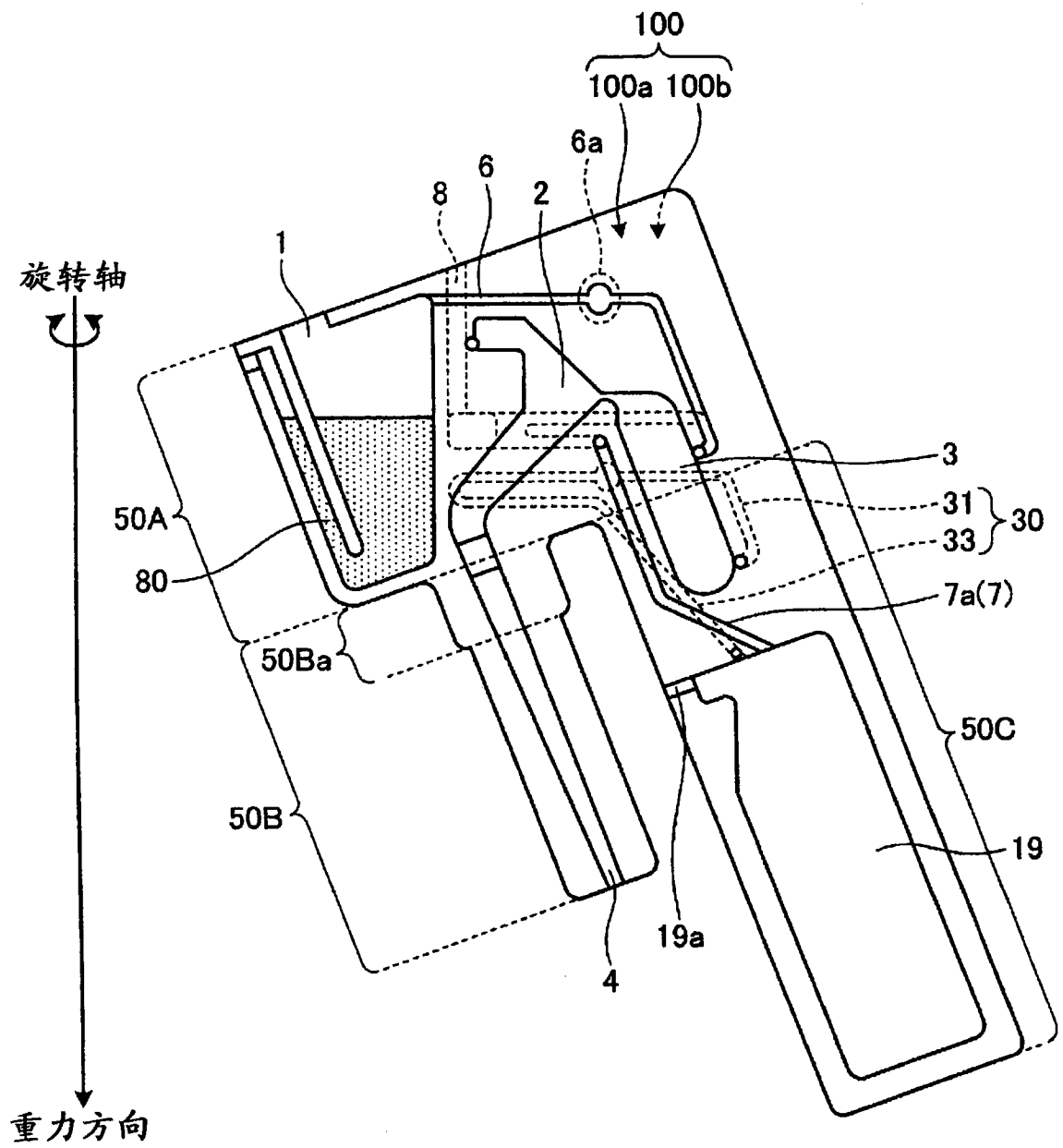


图 7-1

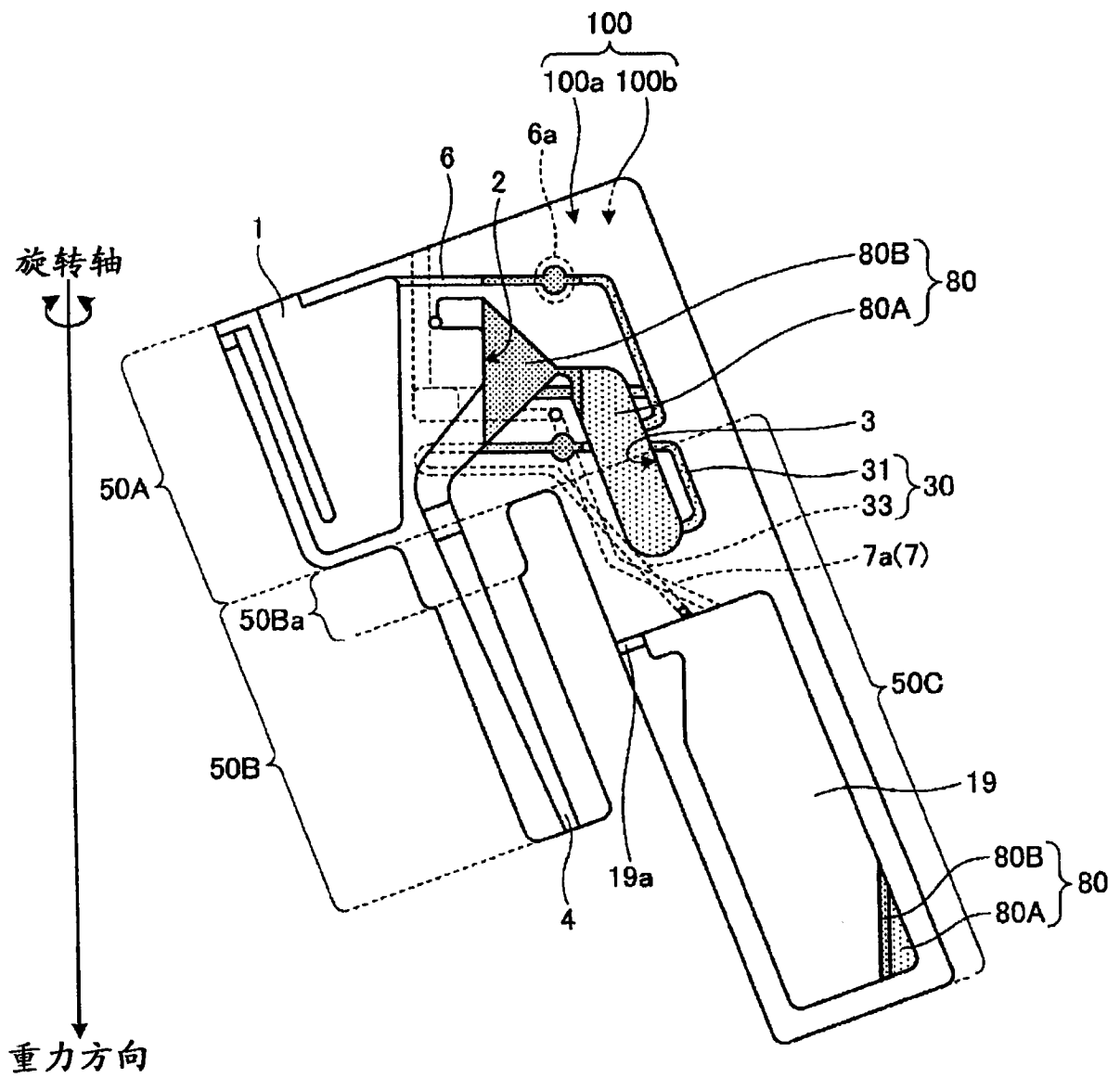


图 7-2

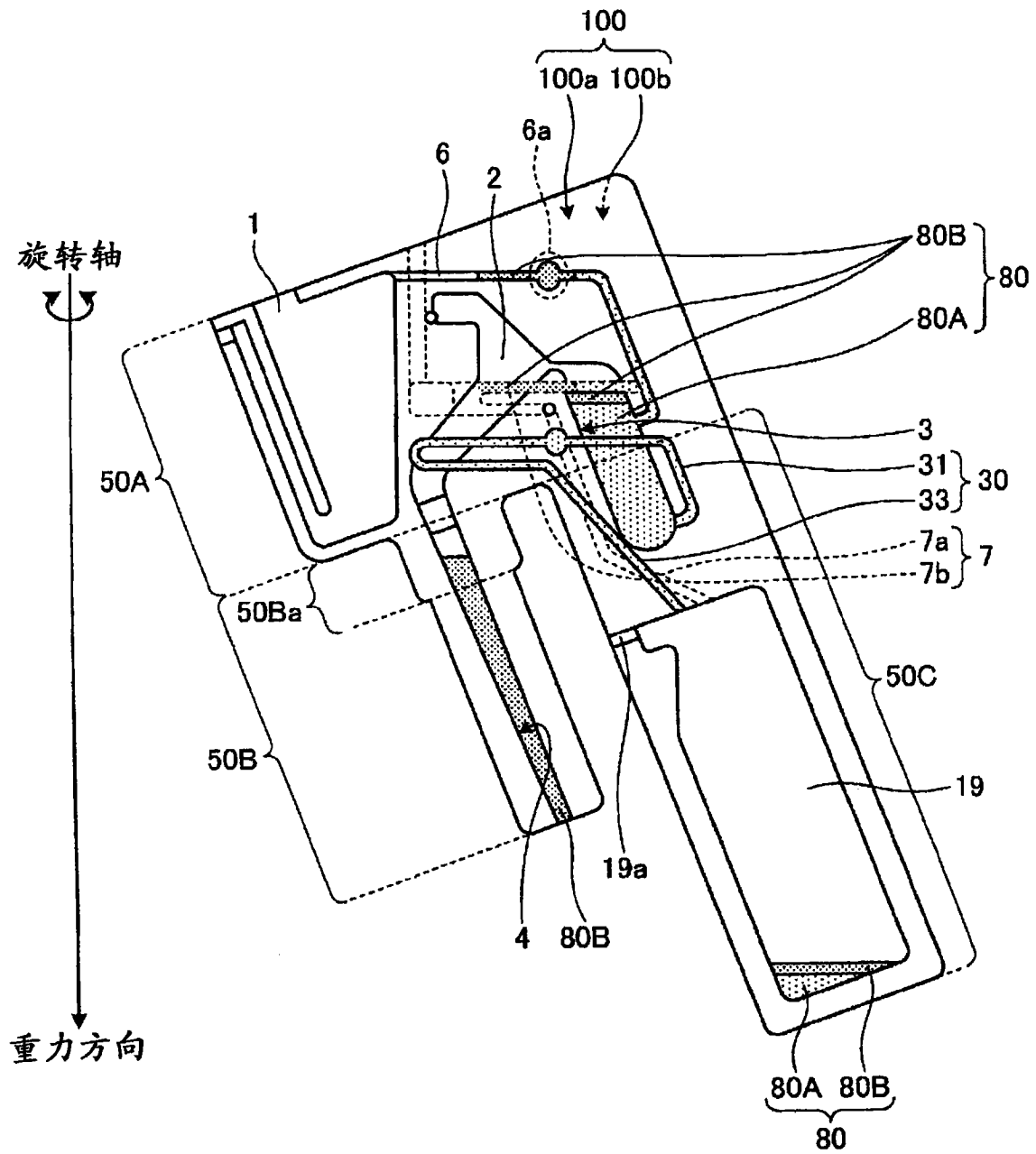


图 7-3

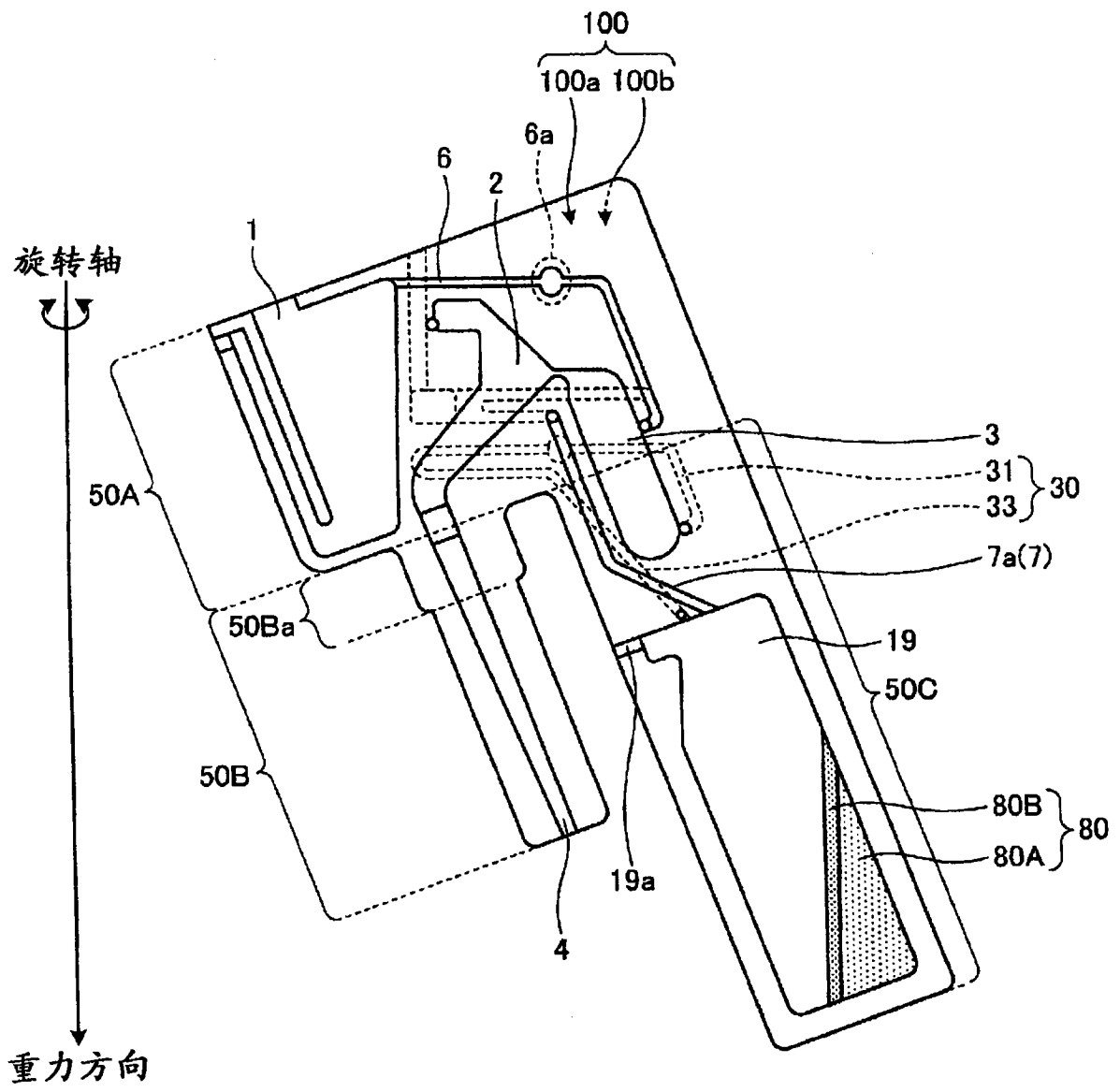


图 7-4

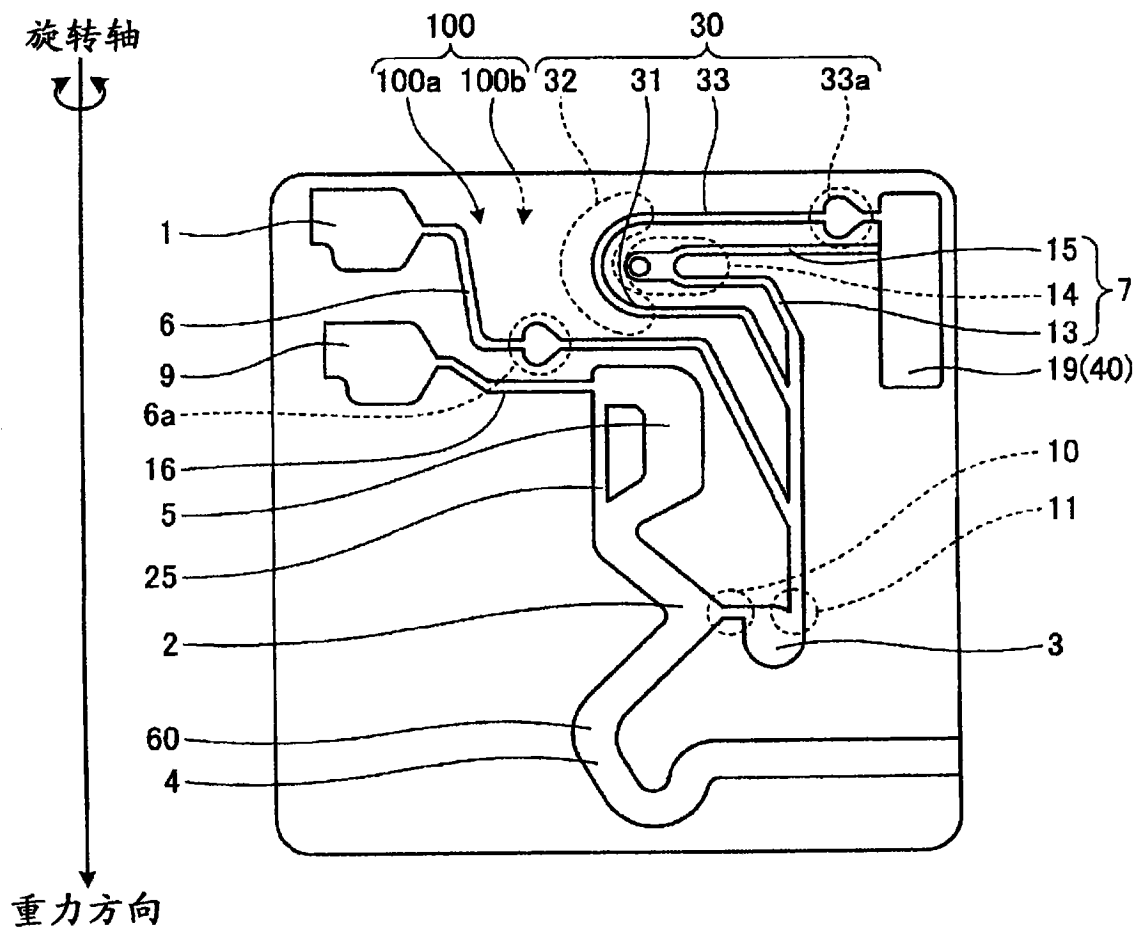


图 8

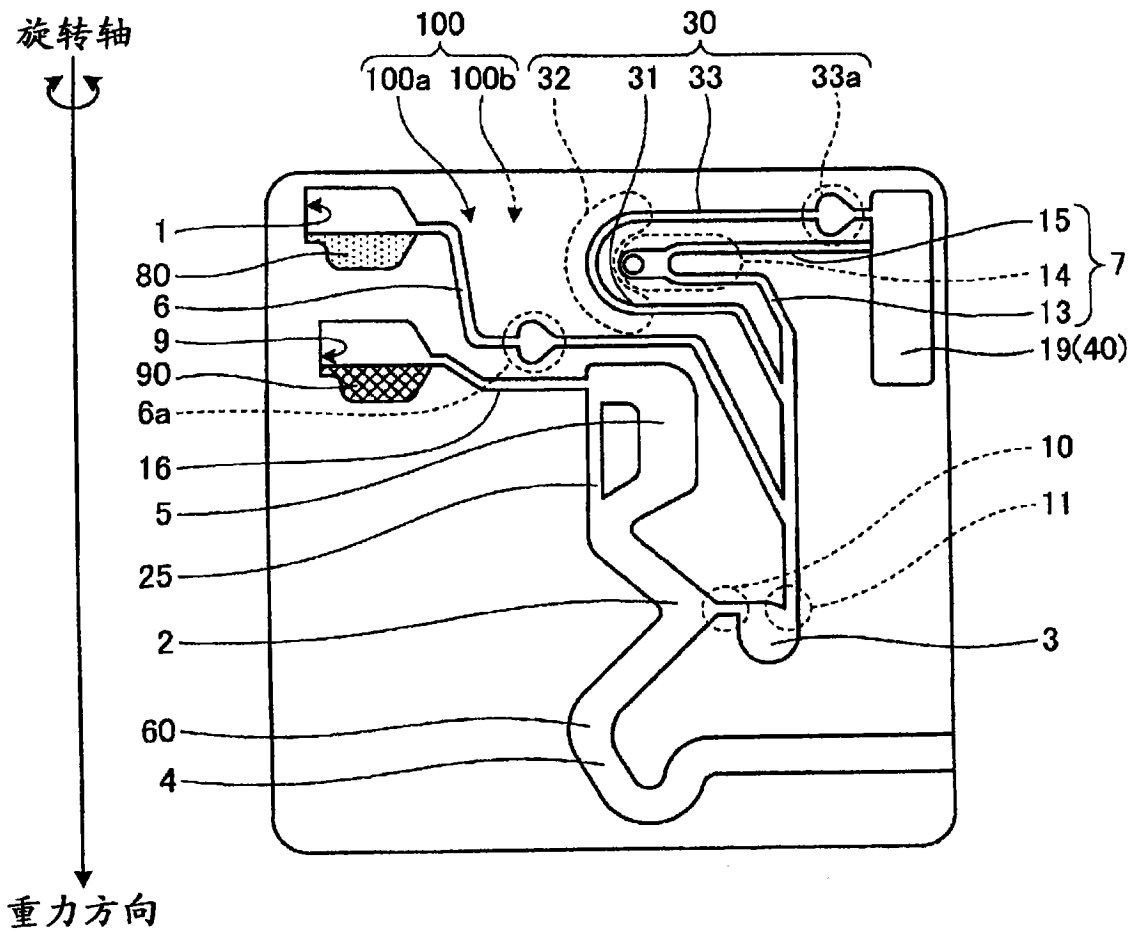


图 9-1

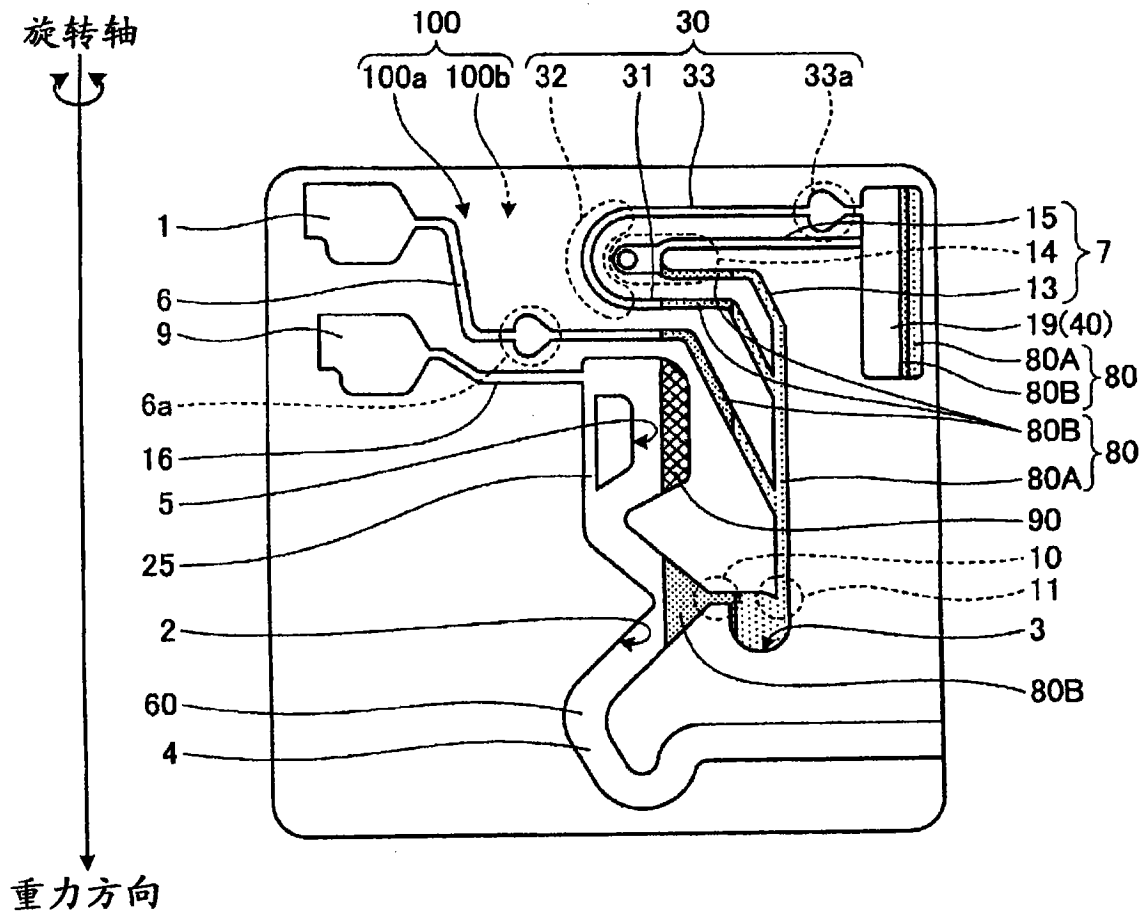


图 9-2

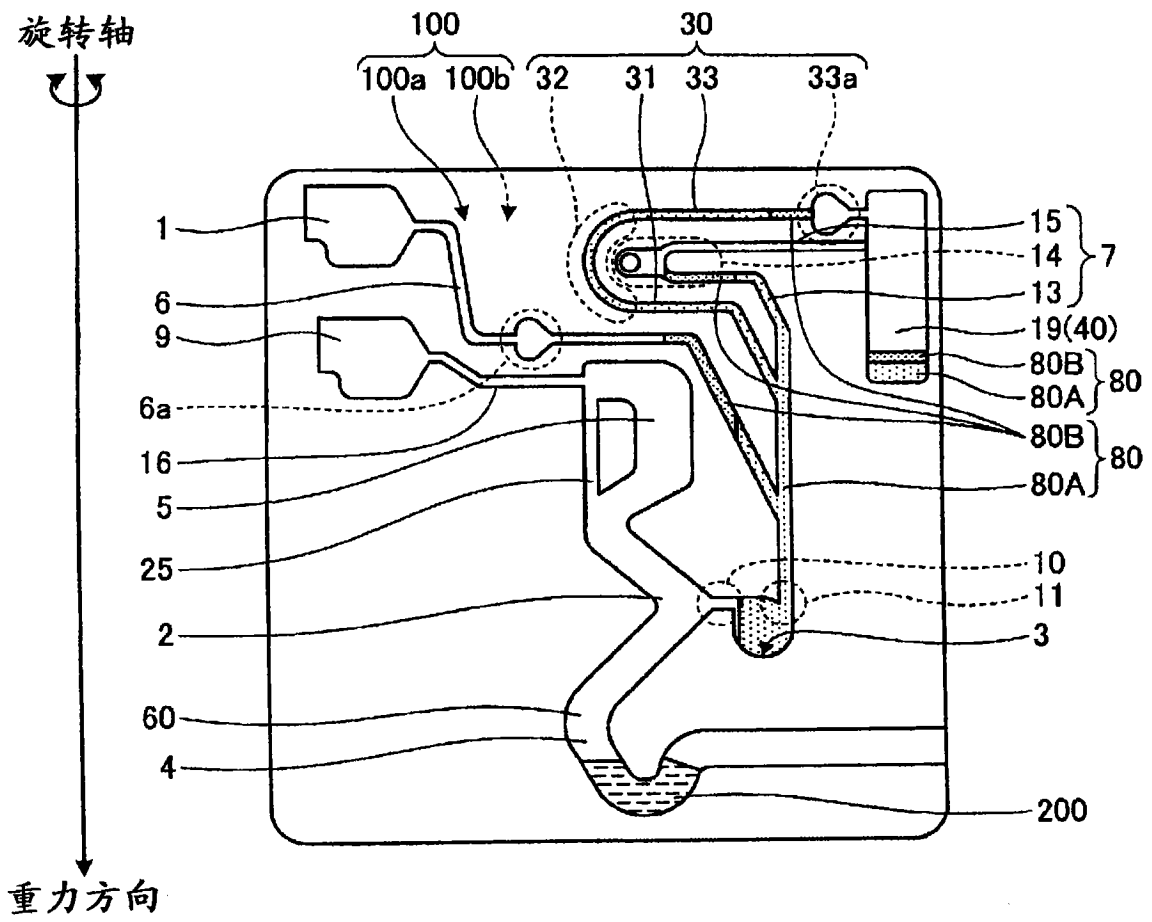


图 9-3

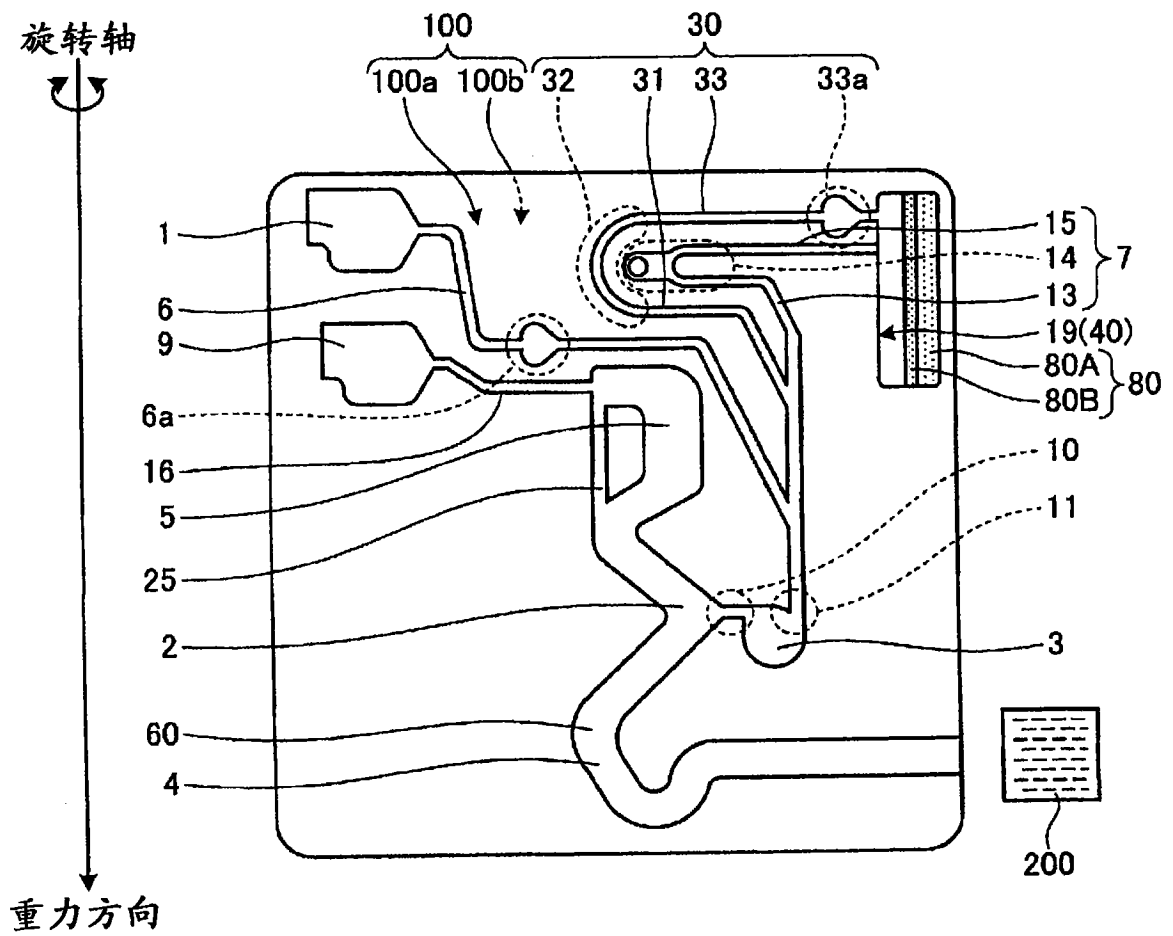


图 9-4