

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 30/00

G01N 31/20 G01N 33/53

G01N 33/48 G01N 37/00

G01N 35/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02814706.5

[43] 公开日 2004 年 12 月 1 日

[11] 公开号 CN 1551982A

[22] 申请日 2002.5.8 [21] 申请号 02814706.5

[86] 国际申请 PCT/JP2002/004458 2002.5.8

[87] 国际公布 WO2003/096008 日 2003.11.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.20

[71] 申请人 株式会社日立高新技术

地址 日本东京都

[72] 发明人 宫原裕二 长冈嘉浩 渡部成夫

竹中启 大桥智树

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

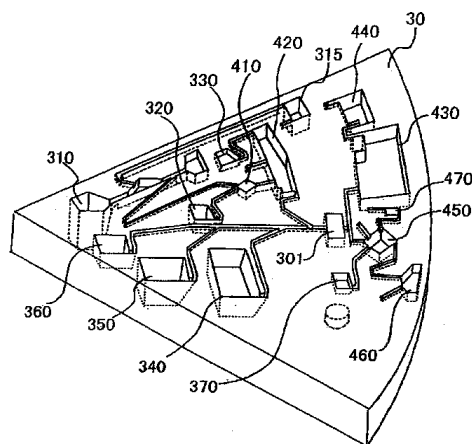
代理人 王永刚

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图 21 页

[54] 发明名称 化学分析设备和基因诊断设备

[57] 摘要

用于从包含多种化学物质的试样中提取诸如核酸之类的特定化学物质的化学分析设备，能够通过阀门消除其中残留的液体，该阀门用于控制液体的流动并防止前步骤的试剂污染后续步骤的试剂，其中，在试剂流动路径中设有安装控制液体流动的阀门的条件下，恒量的溶液被保持并通过离心力被供给。采用穿孔器(13)开孔使得通风孔(272, 273, 274)的盖子与分析盘(2)中的检测容器(450)和废液容器(460)和(470)相通，分析盘(2)被旋转以实现供给和固定量试样的保持。



ISSN 1008-4274

1、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，该设备还包括：

洗提液装载器，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；以及

与洗提液装载器相通的洗提液处置部分，用于处置部分洗提液，

其中在连接洗提液装载器和洗提液处置部分的连接通道和洗提液装载器之间的连接部分位于与连接通道和洗提液处置部分的连接部分相比更靠近旋转中心的位置。

2、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，

其中装载已通过俘获部件的洗提液的洗提液装载器具有用于排放部分洗提液的出口和用于处置除洗提液之外的其他液体的处置开口，洗提液出口位于与处置开口相比更靠近旋转中心的位置。

3、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，该设备还包括：

洗提液装载器，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；

废液处置通道，用于处置除洗提液装载器中的洗提液之外的其他液体；以及

洗提液处置通道，用于处置洗提液装载器中的部分洗提液，

其中洗提液装载器和洗提液处置通道间的连接部分位于与洗提液处置通道的最内部分相比更靠近外围的位置。

4、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部

件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，该设备还包括：

洗提液装载器，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；以及

检测试剂供给通道，用于向洗提液装载器中供给检测试剂，

其中洗提液装载器和检测试剂供给通道间的连接部分位于与洗提液处置通道的最内部分相比更靠近旋转中心的位置。

5、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，

其中为已通过俘获部件的试液和洗提液独立地提供装载器，其中，在试液通过俘获部件之后，洗提液装载器的通风孔被打开，以便洗提液能够通过俘获部件。

6、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装载将通过俘获部件的液体的试剂容器，该设备还包括：

洗提液装载器，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；以及

检测试剂容器，用于向洗提液装载器供给检测试剂，

其中用于控制检测试剂流动的检测试剂控制器位于向洗提液装载器提供检测试剂的检测试剂出口的上游，并且提供用于处置洗提液装载器中部分洗提液的洗提液处置通道，其中在部分洗提液从洗提液处置通道中被处置后导致检测试剂流向洗提液装载器。

7、如权利要求 6 的化学分析设备，其中试剂控制器包括可打开的通风孔和开孔装置。

8、如权利要求 6 的化学分析设备，其中试剂控制器是试剂分注器。

9、一种化学分析设备，包括可旋转的支撑结构部件，该结构部件包括用于在试样中俘获特定的化学物质的俘获部件，和多个用于装

载将通过俘获部件的液体的试剂容器，该设备还包括：

洗提液装载器，用于装载已经通过俘获部件的洗提液；以及
废液处置通道，用于处置除洗提液装载器中的洗提液之外的其他液体；

其中连接洗提液装载器和流动通道的流动通道入口位于与流动通道另一端的流动通道上流动通道出口相比更靠近旋转中心的位置。

其中在旋转结构部件的旋转过程中，在已经通过俘获部件的试剂流过流动通道后，旋转结构部件被停下来，再旋转，然后再停下来，而且此后导致洗提液通过俘获部件。

10、一种包括如权利要求 1-9 的化学分析设备的基因诊断设备。

化学分析设备和基因诊断设备

技术领域

本发明涉及一种化学分析设备，该设备用于从例如血液或尿之类的生物试样中提取特定的化学物质，例如核酸。所提取的例如核酸之类的化学物质与检测试剂混合，并分析该混合物。本发明也涉及一种装备有化学分析设备的基因诊断设备。

背景技术

作为用于从包含多种化学物质的试样中提取并分析诸如核酸之类的特定化学物质的一种化学分析设备的例子，第 2001-527220 (WO99/33559)号 JP 专利公布(PCT 译文)公开了一种集成流体操作筒(integrated fluid manipulation cartridge)。这种设备包括一种例如溶解(lysing)液、冲洗液、或洗提液之类的试剂，和一种用于俘获核酸的俘获部件(capturing component)。包括核酸的试样被注入筒中并与溶解液混合，并且该混合物被通过俘获部件。此外，冲洗液被通过俘获部件，并且然后洗提液被通过俘获部件。在通过俘获部件之后，洗提液被与一种 PCR 试剂接触，并被导致流向反应室。

作为在上述第一现有技术中采用的提取核酸的方法的例子，第 8-501321 (WO95/01359)号 JP 专利公布(PCT 译文)公开了一种通过色谱法提纯并分离核酸混合物的方法。在这种方法中，举例说来，核酸混合物被从含高浓度盐的水吸附液中吸附在硅胶的矿物衬底上。该衬底被通过冲洗液冲洗，并且核酸被使用一种含有低浓度盐的溶液洗提。硅胶被安装在空心圆柱内，通过吸收或离心法待分离的核酸混合物溶液被注入该圆柱内并通过矿物衬底。

WO00/78455 还公开了一种微观结构和基于放大的检验方法。所公开的设备，利用按照上述第 8-501321 (WO95/01359)号 JP 专利公

布(PCT 译文)的核酸混合物提纯和分离方法,将 DNA 混合物通过作为矿物衬底的玻璃滤器,并随后将其通过冲洗液和洗提液,从而仅收集 DNA。玻璃滤器被提供在可旋转结构上,并且例如冲洗液和洗提液之类的试剂被储存在相同结构内的单独的试剂容器中。通过由该构造旋转所产生的离心力移动各试剂,并且通过打开提供在连接各试剂容器与玻璃滤器的微通道上的阀门,使试剂通过玻璃滤器。

第 2001-502793(WO98/13684)号 JP 专利公布(PCT 申请)公开一种化学分析的设备和方法。该设备包括一种盘形部件,该部件带有室、通道、容器、和分析单元。血液样本被引入离心室并被离心以从血清中分离血细胞。仅血清被导致流入带有小珠的反应室,小珠的表面已经涂有试剂。随后,冲洗液流入反应室,再流入洗提液。然后,洗提液被从反应室中移至分析单元。

在第一现有技术中,也就是按照第 2001-527220(WO99/33559)号 JP 专利公布(PCT 译文)的集成流体操作筒,当通过泵输送单独试剂时,提供在连接各试剂室与俘获部件的微通道上的阀门等被打开,从而使该试剂通过俘获部件。通过控制提供在俘获部件和各室之间的通道上的阀门等,在已经通过俘获部件的试剂中,冲洗液被导致流至废液室而洗提液被导致流至反应室。当通过泵输送多种试剂时,试剂保留在通道壁上,特别是当有阀门之类的障碍物时。一旦这种液体被保留,它们决不移动,对于一种试剂可能导致连接点处的污染。此外,当通过切换阀门等导致已经通过俘获部件的冲洗液和洗提液流至单独室时,首先被流至废液室的冲洗液可以污染用来切换至反应室的阀门等的通道上游,有可能导致冲洗液与洗提液混合。

按照第二现有技术,即在第 8-501321(WO95/01359)号 JP 专利公布(PCT 译文)中公开的有关提纯和分离方法,核酸混合物被导入其中安装有硅胶的空心圆柱中。在通过离心力使核酸混合物通过硅胶之后,多种试剂被通过,从而仅收集核酸。但是,本公布没有公开将单独试剂导入空心圆柱的方法,或收集已经被通过硅胶的冲洗液和洗提液的方法。

按照第三现有技术，即在 WO00/78455 中公开的有关构造，当因为提供在连接各试剂容器与玻璃滤器的微通道上的阀门被打开从而通过离心力被移动时，单独试剂通过玻璃滤器。当阀门由当加热时熔化的蜡制成时，已经被通过的试剂就有可能保留在阀门处并污染所收集的 DNA。具体说来，DNA 混合物或冲洗液可能保留在阀门中，并且当洗提液被通过玻璃滤器时，当洗提液被由离心力通过玻璃滤器时，保留的 DNA 混合物或冲洗液可能流入玻璃滤器。

按照第四现有技术，即从第 2001-502793(WO98/13684)号 JP 专利公布(PCT 译文)已知的有关设备，当血清被分离时，盘形部件围绕盘形部件外部的中心轴回转（回转），而当血清被导入反应室时，盘形部件沿它内部的中心轴旋转（旋转）。因此，回转和旋转需要单独的旋转装置，这使得设备复杂化。此外，当冲洗液和洗提液被导入反应室时，被提供在盘形部件内的圆柱中的活塞被驱动，这进一步使得设备复杂化。

发明内容

本发明的目标是解决上述问题的至少其中之一，并且从而提供一种用于从液体试样中高精度地分析特定化学物质的廉价的化学分析设备。本发明的另一个目标是提供一种包括化学分析设备的基因诊断设备。

通过本发明能达到上述目标，在本发明中，提供一种洗提液装载器，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液，而且提供与洗提液装载器相连接的洗提液处置部分，用于处置部分洗提液。在用于连接洗提液装载器与洗提液处置部分的连接通道中，连接洗提液装载器的连接部分位于与连接洗提液处置部件的连接部分相比更靠近旋转中心的位置。

作为选择，通过本发明能够达到目标。在本发明中，装载已通过俘获部件的洗提液的洗提液装载器具有用于排放部分洗提液的出口和用于处置除洗提液之外的其他液体的处置开口，洗提液出口位于与

处置开口相比更靠近旋转中心的位置。

作为选择，能够达到目标的本发明包括：

洗提液装载机，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；

废液处置通道，用于处置除洗提液装载机中的洗提液之外的其他液体；和

洗提液处置通道，用于处置洗提液装载机中的部分洗提液，

其中洗提液装载器和洗提液处置通道间的连接部分位于与洗提液处置通道的最内部分相比更靠近外围的部分。

作为选择，能够达到目标的本发明包括：

洗提液装载机，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；和

检测试剂供给通道，用于向洗提液装载机中供给检测试剂，

其中洗提液装载器和检测试剂供给通道间的连接部分位于与洗提液处置通道的最内部分相比更靠近旋转中心的位置。

作为选择，通过本发明能够达到目标，在本发明中，为已通过俘获部件的试液和洗提液分别提供装载机，其中，在试液通过俘获部件之后，洗提液装载器的通风孔被打开，以便洗提液能够通过俘获部件。

作为选择，能够达到目标的本发明包括：

洗提液装载机，用于在特定的化学物质已经从俘获部件中洗提出来之后装载洗提液；和

检测试剂容器，用于向洗提液装载机中提供检测试剂，

其中用于控制检测试剂流量的检测试剂控制器被定位于向洗提液装载机中提供检测试剂的检测试剂出口的上游，而且提供用于处置洗提液装载机中的部分洗提液的洗提液处置通道，其中在部分洗提液从洗提液处置通道中被处置后检测试剂被致使流向洗提液装载机。

特别是，试剂控制器可能包括可打开的通风孔和开孔装置。

试剂控制器可以是试剂分注器。

能够达到目标的本发明包括：

洗提液装载器，用于装载已经通过俘获部件的洗提液；和
流动通道，用于溶液从洗提液装载器的流动，

其中连接洗提液装载器和流动通道的流动通道入口位于与流动通道另一端的流动通道出口相比更靠近旋转中心的位置。

其中在旋转结构部件的旋转过程中，当已经通过俘获部件的试剂流过流动通道后，旋转结构部件被停下来，再旋转，然后再停下来，而且此后洗提液被致使通过俘获部件。

此外，通过包括上述化学分析设备的基因诊断设备也能够达到目标。

附图说明

图 1 表示依照本发明的遗传分析设备的整体结构。

图 2 表示依照本发明的分析盘的结构。

图 3 表示依照本发明的流动通道部分的结构。

图 4 表示依照本发明的分析操作流程。

图 5 表示分析过程中的单独操作并说明它们与单独图形的对应关系。

图 6 说明依照本发明在血清分离过程中的流动通道部分的操作。

图 7 说明依照本发明在血清分离过程中的流动通道部分的操作。

图 8 说明依照本发明在血清分离过程中的流动通道部分的操作。

图 9 说明依照本发明当血清与溶解液混合时流动通道部分的操作。

图 10 说明依照本发明当血清与溶解液混合并起反应时流动通道部分的操作。

图 11 说明依照本发明在结合过程中流动通道部分的操作。

图 12 说明依照本发明在冲洗过程中流动通道部分的操作。

图 13 说明依照本发明在冲洗过程中流动通道部分的操作。

图 14 说明依照本发明在冲洗过程中流动通道部分的操作。

图 15 说明依照本发明当洗提液的流动被控制时流动通道部分的操作。

图 16 说明依照本发明在洗提过程中流动通道部分的操作和保持一定量的洗提液的操作。

图 17 说明依照本发明在放大过程中流动通道部分的操作。

图 18 (a) 和图 18 (b) 为依照本发明每个试剂容器的试剂入口和通风孔的横断面视图。

图 19 表示依照本发明定位装置的电路图。

图 20 表示依照本发明定位操作的时间图。

图 21 表示依照本发明遗传分析设备的另一个实例的整体结构。

图 22 表示依照本发明分析操作步骤的另一个实例。

具体实施方式

(实施例 1)

将参照图 1 到 17 描述本发明化学分析设备的一种实施方式。

图 1 是依照本发明的遗传分析设备 1 的整体视图。该遗传分析设备 1 包括由电动机 11 可旋转地支撑的装载盘 12、多个经由装载盘 12 上的突起 121 定位的扇形分析盘 2、控制溶液流动的穿孔器 13、用于加热和检测的两个光学器件，也就是上光学器件 14 和下光学器件 15、和定位传感器 16，该传感器将在下文（图 19）进行描述。该装载盘 12 包含用于下光学器件 15 的装载盘光学窗口 122。

图 2 表示分析盘 2 的结构，该分析盘包括上盖 20 和连成一体的液体通道部分 30。该上盖 20 包含试样入口 210，多个试剂入口 220、230、240、250、260 和 270，多个通风孔 212、222 和 223、以及多个有盖的通风孔 221、231、241、251、261、271、272、273 和

274. 该液体通道部分 30 包含定位孔 710、在后面描述的容器、和通道。当定位孔 710 与分析盘 2 上的突起 121 装配在一起时分析盘 2 被定位。

图 3 表示液体通道部分 30 的一个示例，它包括当血清从全血中分离出来、血清中的病毒包含的核酸被提取出来时、提取出来的核酸溶液被定量测定、以及添加检测试剂来分析溶液时所使用的通道。

下面，将以全血用作试样的案例说明病毒核酸的提取和分析的操作。提取和分析的流程在图 4 和图 5 中描述。在流动通道部分 30 中的流态将参照图 6 到 17 进行逐步描述。

操作员通过分析盘 2 的上盖 20 上的试剂入口 220、230、240、250、260 和 270 将试剂分注到每个试剂容器 320、330、340、350、360 和 370 中，并且盖上盖子。根据分析的数量，将试剂注入所需的许多分析盘中。然后将分析盘固定在装载盘 12 上。

然后，全血用真空血液收集试管收集起来，例如，经由试样入口 210 引入到试样容器 310 中。（图 6）

全血 501 被引入后，电动机 11 带动装载盘 12 旋转。由于装载盘 12 旋转产生的离心力，引入到试样容器 310 中的全血向外围移动。这样全血充满血细胞储存容器 311 及血清定量测定容器 312 中，而且多余的全血经由窄溢流通道 313 和宽溢流通道 314 流到全血处置容器 315 中（图 7）。全血处置容器 315 具有用于处置全血的通风通道 318。此外，在上盖 20 上与全血处置通风通道 318 的最内部分相应的位置有一个用于处置全血的、允许空气自由流通的通风孔 212。在窄溢流通道 313 和宽溢流通道 314 间的连接部分尺寸突然增加而且位于窄溢流通道 313 的最内一侧（半径位置 601）。这样，全血仅充满窄溢流通道 313 而且不会继续流动而超出连接部分。因此，在超出半径位置 601 之外盘中心处没有流体存在，而且血清定量测定容器 312 的液位与半径位置 601 平齐。全血也流入从血清定量测定容器 312 分支出来的血清毛细管 316 中，其中全血的最内部分也处于半径位置 601。

当旋转进一步继续下去，全血 501 分离成血细胞和血清（离心分离）。结果是，血细胞 502 移动到外侧的血细胞储存容器 311 中，以便血清定量测定容器仅充满血清 503（图 8）。

在上述血清分离操作顺序中，上盖 20 的每个试剂容器的通风孔 221、231、241、251、261 和 271 被盖子关闭，因而是气密的。虽然单独的试剂由于离心力易于从试剂容器的外侧流出，但容器的气密性降低内部压力，这平衡离心力从而避免试剂流出。然而，随着旋转速度增加而且离心力增大，每个试剂容器内部的压力逐渐进一步降低，而且一旦压力降低到试剂的饱和气压以下时，形成气泡。因此，一种流动通道结构（反向通道 322、332、342、352、362 和 372）被采用，如图 6 所示，借以使得从每个试剂容器外侧流出的试剂能够朝旋转中心返回，因而控制试剂容器中的压力降低而且防止气泡产生。这样，单独的试剂被保持在试剂容器的内部而不会在血清分离操作过程中流出。

在分析盘旋转预定的时段并且血清分离操作结束后，分析盘 2 停下来。由于毛细现象，通过表面张力血清定量测定容器 312 中的部分血清 503 移至毛细管 316 中，到达混合部分入口 411，其中混合部分 410 和血清毛细管 316 是相连的。因此，血清毛细管 316 充满血清。

此后，当穿孔器 13 在每个试剂容器上方的通风孔的盖上逐个穿孔时，电动机 11 旋转，从而通过离心力移动单独的试剂。如图 18（a）分析盘的横断面视图所示，上盖 20 在单独试剂的上方具有试剂入口（240、250、260）和通风孔（241、251、261），并且每个通风孔被盖有盖子。通过用穿孔器 13 在盖上穿孔，空气被允许进入试剂容器。此外，如图 18（b）所示，为防止穿孔器 13 的污染，在通风孔和试剂容器间提供过滤器 242、252 和 262。

以下，将血清分离完成后的操作进行描述。

用于溶解在血清中的病毒的膜蛋白质的溶解液 521 被分注到溶解液容器 320 中。溶解液通风孔 221 的盖被穿孔器 13 穿孔后，电动

机旋转，以便溶解液容器 320 中的溶解液 521 在离心力作用下经由溶解液反向通道 322 流向混合部分 410。当血清定量测定容器 312 中的血清（在完成血清分离时位于半径位置 601）的最内部分位于比混合部分入口 411（在半径位置 602）更靠近旋转中心的位置时，由于离心力产生的压头差(head difference)，血清定量测定容器 312 中和血清毛细管 316 中的血清经由混合部分入口 411 流向混合部分 410（图 9）。混合部分 410 包含混合血清和溶解液的部件。该部件的示例包括由树脂、玻璃或纸、纤维、和硅或通过蚀刻或加工制成的金属突起制成的多孔过滤器。

血清和溶解液在混合部分 410 被混合并导致流向反应容器 420（图 10）。反应容器 420 有反应容器通风通道 423，而且反应容器通风孔 222 被安装在上盖 20 上与反应容器通风通道 423 的最内部分相对应的位置，从而允许空气自由流入和流出反应容器 420。由于从血清定量测定容器 312 分支出来到血清毛细管 316 的分支部分 317（半径位置 603）位于比混合部分入口 411（半径位置 602）更靠近中心的位置，血清毛细管 316 中的所有血清由于虹吸效应被致使流出到混合部分 410 中。同时，血清定量测定容器 312 中的血清由于离心力被致使流到血清毛细管 316，所以血清流入混合部分 410，直到血清定量测定容器 312 中血清的液位达到分支部分 317（半径位置 603）的位置。当血清的液位达到分支部分 317 时，空气进入血清毛细管 316 并且当管是空的时流动停止。因此，导致存在于血清定量测定容器 312、窄溢流通道 313 和半径通道 601 和 603 间的血清毛细管通道 316 中的血清分离已经完成的血清流入混合部分 410 并在此与溶解液混合。

因此，通过设计血清定量测定容器 312、窄溢流通道 313 和半径通道 601 和 603 间的血清毛细管通道 316，以具有预定的容量（所需的血清的量），即便当血清与全血的比例由于每种血样的不同而不同时，用于分析的血清也能够定量测定。例如，当血细胞储存容器的容积为 $250\ \mu\text{l}$ 并且所需的血清容量是 $200\ \mu\text{l}$ 时，如果分注 $500\ \mu\text{l}$ 的全

血， $50\mu l$ 的全血溢流到全血处置容器 315 中，剩下的 $450\mu l$ 被分离成血清和血细胞，而且 $200\mu l$ 分离出来的血清流入混合部分 410。也就是说，依照本发明的设备能分析包含相对于 $450\mu l$ 全血的 $200\mu l$ 或更多的血清的全血试样。考虑到含小比例血清的全血，为增加全血试样的容量，可以增加血细胞储存容器的容量。

在反应容器 420 中，已经混合的血清和溶解液相互反应。当血清和溶解液的混合液流入反应容器 420 后，反应容器 420 中的液位的位置比反应溶液通道 421 的最内部分（半径位置 604）更靠近外围。因此，当旋转时混合液不能越过反应流动通道最内部分而因此保留在反应容器 420 中。

通过溶解病毒或细菌的膜，溶解液起到从血清中的病毒或细菌中洗提核酸的作用。此外，溶解液有利于核酸在核酸结合部件 301 上的吸附，该部件 301 被本发明称作俘获部件。溶剂的示例包括溶解并吸附 DNA 的盐酸胍、和 RNA 的硫氰酸胍。核酸结合部件可以由石英或玻璃的多孔部件、或纤维过滤器制成。

血清和溶解液被保留在反应容器 420 中之后，电动机 11 停止，附加溶液通风孔 231 被穿孔器 13 穿孔，以供给空气至附加溶液容器 330。当电动机 11 被再次旋转时，通过离心力，附加溶液 531 从附加溶液容器 330 流出，通过附加溶液通道 332 至反应容器 420。因此，反应容器中的混合物的液位被向盘的中心移动（图 11）。当液位到达反应溶液通道 421 的最内部分（半径位置 604）时，混合物流动超过反应溶液通道的最内部分，通过合并通道 422 进入核酸结合部件 301。例如，附加溶液可以是上述溶解液。

根据实例，混合物具有良好的对壁表面的浸润性，因此当盘静止时混合物可以在反应溶液通道 421 内由于毛细作用而流动。在这种情况下，不需要附加溶液 531。

当溶解液和血清的混合物以上述方式通过核酸结合部件时，核酸被吸附在核酸结合部件上。该混合物进一步通过废液通道 431 流入废液储存容器 430。多个容器和通道被提供在洗提液通道 451 的下

游，并且在随后步骤中产生穿孔以供空气进入这些容器。但是，当混合物通过核酸结合部件 301 时，容器被密封，以使混合物不流入洗提液通道 451。废液容器 430 通过压力控制通道 432 被连接至压力控制容器 440。压力控制容器 440 提供有压力控制通风通道 441，并且在上盖 20 中对应于压力控制通风通道 441 的最内部分的位置提供压力控制通风孔 223。因此，空气可以自由进出压力控制容器 440。

然后，电动机 11 被停止，并且第一冲洗液通风孔 241 的盖被穿孔器 13 穿孔，以供空气至第一冲洗液容器 340。当电动机 11 再次旋转时，第一冲洗液 541 由于离心力而流出第一冲洗液容器 340。第一冲洗液 541 进一步通过第一冲洗液反向通道 342 流入核酸结合部件 301，并冲洗已附着至核酸结合部件 301 的不需要的成分，例如蛋白质（图 12）。第一冲洗液可以上述溶解液、或具有降低盐浓度的这种溶液。

冲洗后的废液流经废液通道 431 进入废液储存容器 430，混合物也一样。

相同的冲洗操作被重复数次。例如，第一冲洗液之后，在电动机停止的情况下，第二冲洗液通风孔 241 的盖被穿孔器 13 穿孔，以提供空气至第二冲洗液容器 350。随后，电动机 11 被再次旋转，附着至核酸结合部件 301 的诸如盐之类的不需要成分被冲洗。第二冲洗液可以是乙醇或乙醇的水溶液。

如果需要可以重复相同的冲洗操作。

在冲洗步骤中，当各冲洗液经过废液通道 431 流至废液储存容器 430 时，洗提液通道 451 的部分，具体说来为靠近连接废液通道的分支部分的区域，可能被污染。如随后将说明的那样，因为从核酸结合部件 301 洗提的核酸通过洗提液通道 451，也需要冲洗洗提液通道 451。

在图 6 至 17 所示的第一实施方式中，两种冲洗液，即第一冲洗液 541 和第二冲洗液 551 被用于冲洗。下文中将说明使用第二冲洗液冲洗洗提液通道 451 的示例。

图 13 表示所有的第一冲洗液已经通过废液通道 431 的状态。废液已经从废液储存容器 430 通过压力控制通道 432 溢流至压力控制容器 440。电动机一旦停止, 并且第二冲洗液通风孔 241 的盖被穿孔器 13 穿孔以传送空气进入第二冲洗液容器 350。检测容器通风孔 272 的盖被穿孔, 以使检测容器 450 与外部联系。最终冲洗液通风孔 273 的盖被穿孔, 以使最终冲洗液处置容器 460 与外部联系。

当电动机 11 再次被旋转时, 由于离心力第二冲洗液 551 流出第二冲洗液容器 350。第二冲洗液 551 进一步通过第二冲洗液反向通道 352 流入核酸结合部件 301, 并且冲洗已附着至核酸结合部件 301 的第一冲洗液 (图 14)。已通过核酸结合部件 301 的第二冲洗液趋于流入检测容器 450 和废液储存容器 430 中。但是, 第二冲洗液不能进入废液储存容器 430, 这不仅归因于当溶液将进入压力控制通道 432 时遇到的压头差 (h_1), 而且归因于从压力控制通道 432 推动空气进入压力控制容器 440 所需的另一压头差 (h_2)。另一方面, 由于通过上述穿孔操作所产生的通风孔, 溶液可以实际上无阻地流入检测容器 450。因此, 第二冲洗液在通过核酸结合部件 301 之后, 流经洗提液通道 451 进入检测容器 450, 该检测容器被本发明称作洗提液装载机。同时, 靠近连接至已经被混合物或第一冲洗液污染的废液通道 431 的分支部分的区域被冲洗。

当第二冲洗进入检测容器 450 并且只要它的液位到达冲洗液处置通道 452 的最内部分 (半径位置 605) 时, 第二冲洗液开始流入最终冲洗液处置容器 460。因为冲洗液处置通道 452 和检测容器之间的连接部分 (半径位置 606) 位于与通道的最内部分 (半径位置 605) 相比更靠近外围的位置, 一旦溶液流入最终冲洗液处置容器 460, 由于虹吸效应检测容器 450 中的所有溶液倾向于被排出。但是, 举例说来, 残留在核酸结合部件 301 中的微量溶液, 可以在排出完成之后流入检测容器 450。如果这种情况发生, 旋转一旦停止, 并且随后在冲洗液处置通道 452 被通过毛细管流动由残留在检测容器 450 中的溶液充满之后被重新开始, 以使残留在检测容器 450 中的溶液通过虹吸效

应被再次排出至最终冲洗液处置容器 460。因此，关于最终冲洗液，最好在产生通风孔之后重复旋转及停止程序两次。

在核酸结合部件 301 被如此冲洗以使仅在其上吸附核酸之后，执行洗提核酸的步骤。

具体说来，在电动机停止的情况下，洗提液通风孔 261 的盖被穿孔器 13 穿孔以供给空气至洗提液容器 360。此外，洗提液处置通风孔 274 的盖被穿孔以使洗提液处置容器 470 与外部联系，洗提液处置容器 470 被本发明称作洗提液处置部分。电动机 11 被再次旋转，并且洗提液流至核酸结合部件 301（图 15）。洗提液为一种从核酸结合部件 301 中洗提核酸的溶液，并且它可以为水或 pH 被调节为 7 至 9 之间的水溶液。该溶液最好被加热至 40℃ 以上以有利于洗提。可以使用图 1 所示的上光学器件 14 照射洗提液容器 360 进行加热。

在通过核酸结合部件 301 之后，洗提液通过洗提液通道 451 流入检测容器 450。当洗提液处置容器 470 通过如上所述的穿孔与外部相通时，洗提液通过洗提液处置通道 471 流出至洗提液处置容器 470。因为洗提液处置通道 471 和检测容器 450 间的连接部分（半径位置 607）位于与连接到洗提液处置容器 470 的连接部分（半径位置 608）相比更靠近中心的位置，存在于超过半径位置 607 靠近中心位置的检测容器 450 中的洗提液通过虹吸效应被排放至洗提液处置容器 470。因而，检测容器 450 中可能装载一定量的含有核酸的洗提液（图 16）。

此后，随着电动机停止，检测溶液通风孔 271 的盖被穿孔器 13 穿孔以供给空气至检测溶液储存容器 370。电动机 11 再次转动，并且检测溶液 571 流至检测容器 450（图 17）。举例说来，该检测溶液是放大并检测核酸的试剂，并且它包括脱氧核苷三磷酸、DNA 合成酶、或荧光试剂。根据放大方法，可以利用上光学器件 14 从上方通过检测容器 450 加热检测溶液。

接着，举例说来，下光学器件 15 被移到检测容器 450 的下方以检测荧光值。

在穿孔、加热、和检测过程中，装载盘 12 必须在预定位置停下来。如图 19 所示，装载盘 12 拥有定位突起 17。这允许装载盘的旋转位置能被定位传感器 16 检测到，以便电动机 11 的旋转，穿孔器 13 的旋转和垂直移动，和上下光学器件 14 和 15 的移动、照射、和检测能受到控制器 18 的控制。

例如，图 20 表示穿孔器 13 的操作定时。在全血或各试剂被移动后，装载盘 12 的旋转速度被降低，并且保持用以定位的低旋转速度。当定位传感器 16 检测定位突起 17 时，装载盘 12 被停止。然后穿孔器 13 被降低以为每个试剂储存容器在通风孔盖上穿孔，并且然后再次升高。穿孔后，装载盘 12 以低速旋转从而使得穿孔后试剂不会流出单独的试剂储存容器。装载盘 12 在下一个分析盘的位置停下来，就是说，在六个分析盘被安装的情况下旋转 60°之后。重复相同的穿孔操作。分析盘的位置能够通过从上方利用低光学器件照射光穿过流动通道光学窗口 490 和检查反射光知道。当所有的分析盘都穿孔后，装载盘被高速旋转以导致试剂流动。

依照本实施例，不必在流动通道中提供用于控制试样和每种试剂流动的阀门。因而，在流动通道期间溶液保留在阀门处的问题不存在，并且可以防止在预处理时被试剂污染。因此，液体试样中诸如核酸等特定成分能够被高纯度地提取并且精确分析。

(实施例 2)

当实施例 1 中试剂的流动由使用穿孔器打开通风孔控制时，可以采用试剂分注装置。具体说来，如图 21 所示，用试剂分注器 19 从单独试剂瓶 400 中分注预定的试剂到图 3 所示的试剂储存容器，分析盘旋转导致试剂流动。该过程在图 22 中说明。

依照本实施例，不必在流动通道中提供用于控制试样和每种试剂流动的阀门。因而，在流动通道期间溶液保留在阀门处的问题不存在，并且可以防止在预处理时被试剂污染。因此，液体试样中诸如核酸等特定成分能够被高纯度地提取并且精确分析。

图1

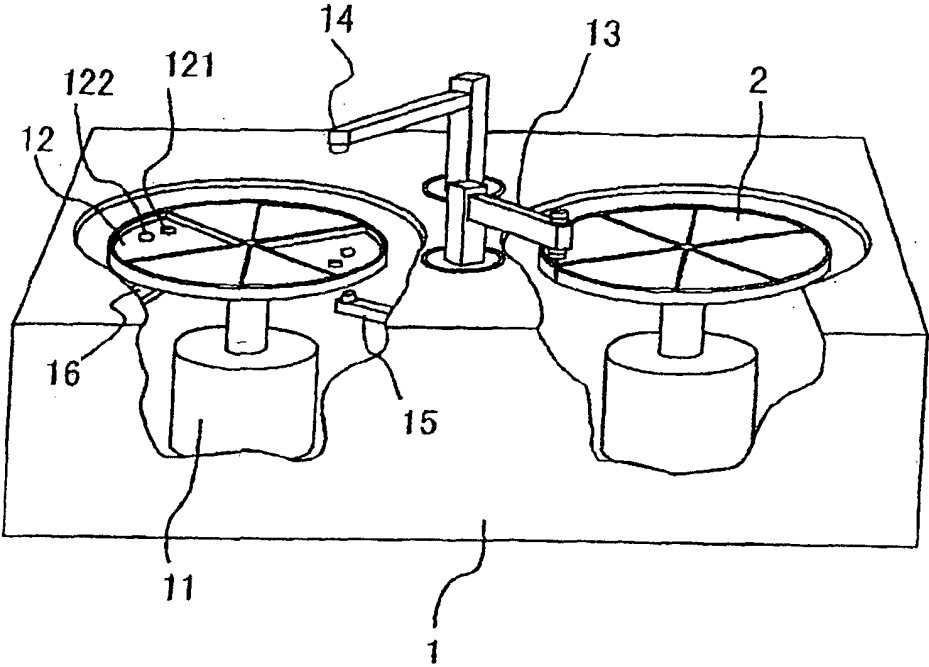


图 2

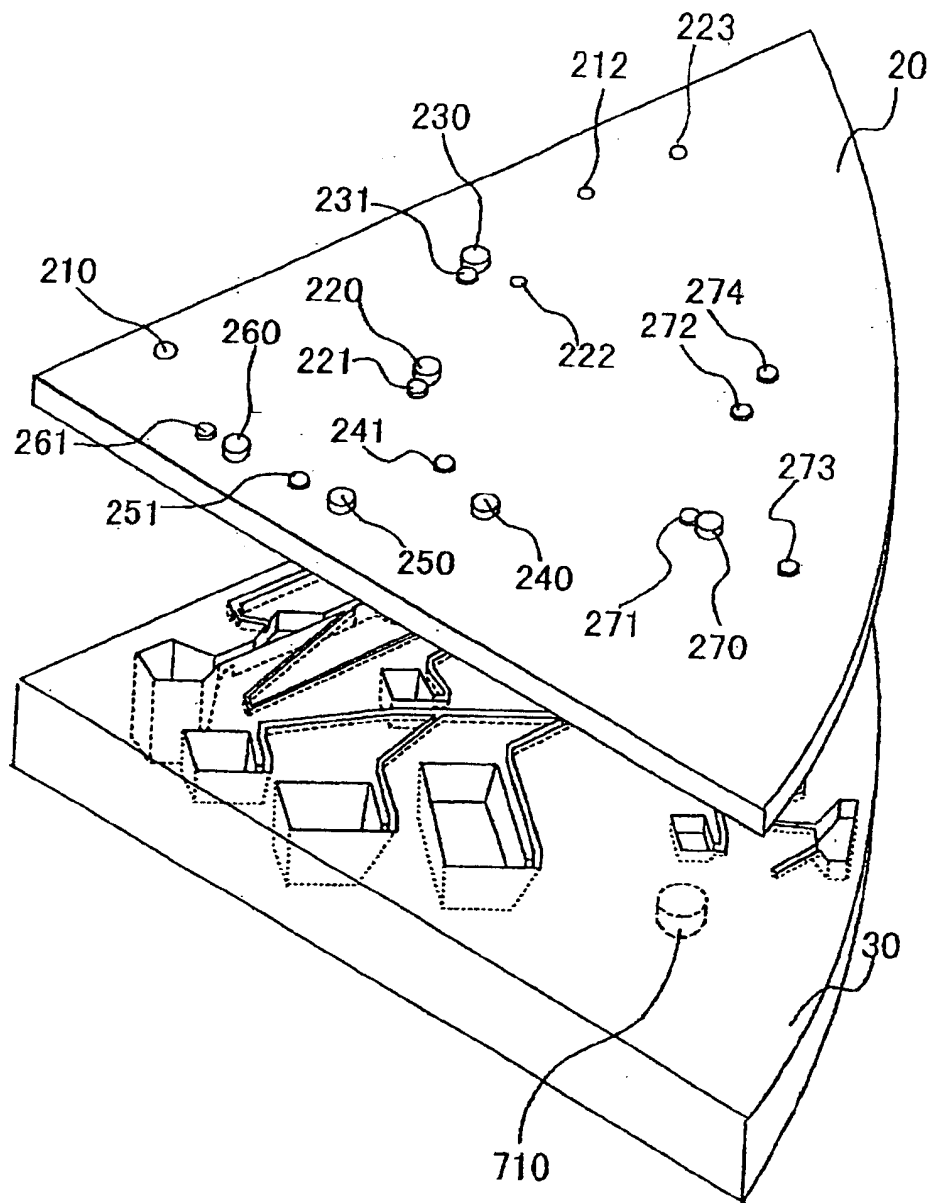


图 3

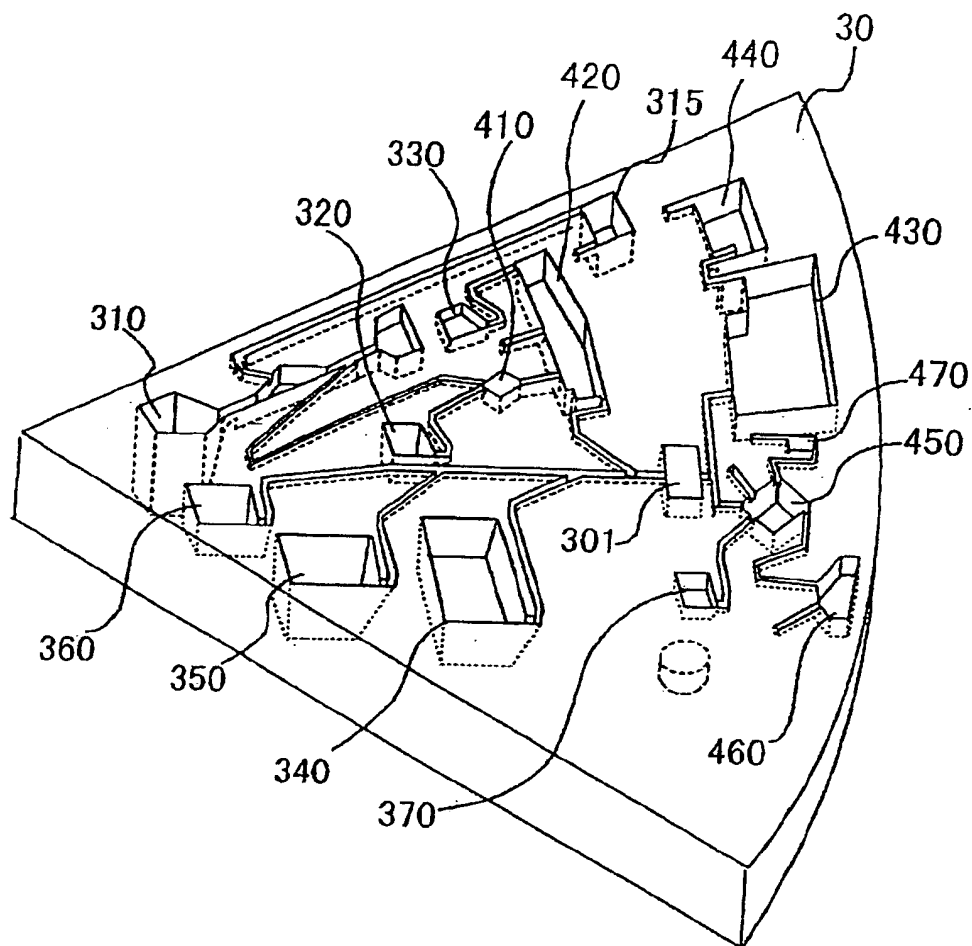


图 4

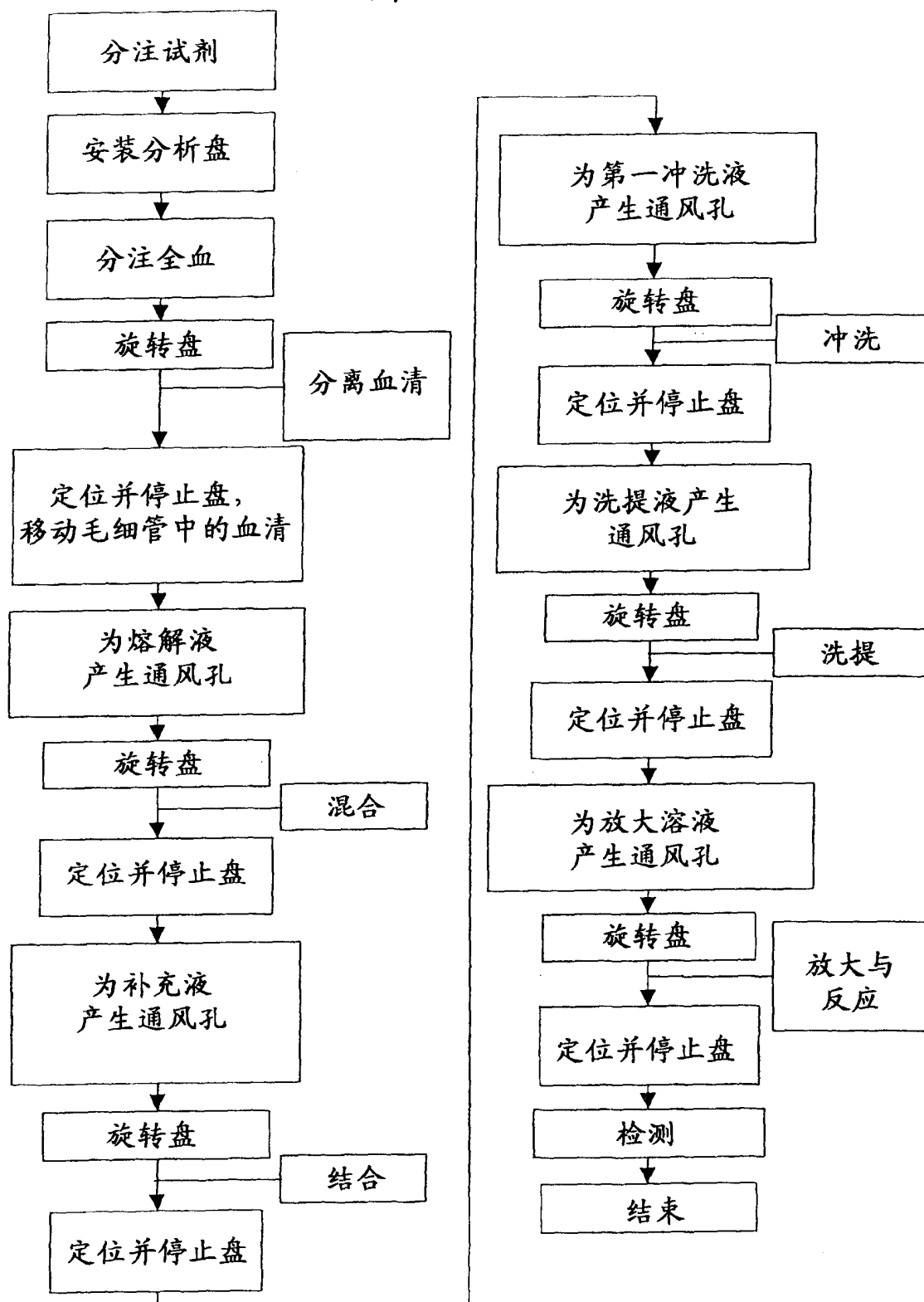


图5

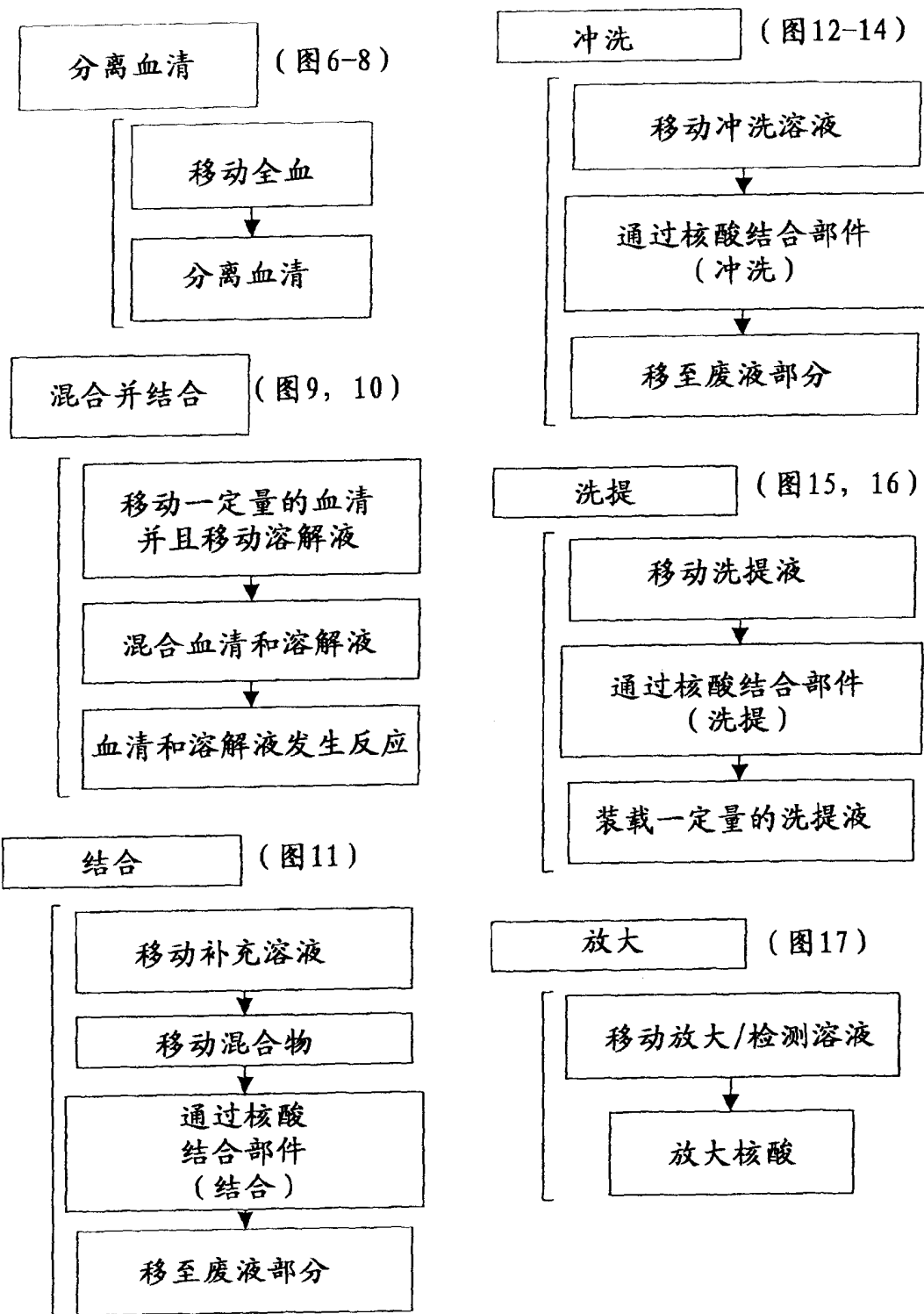


图6

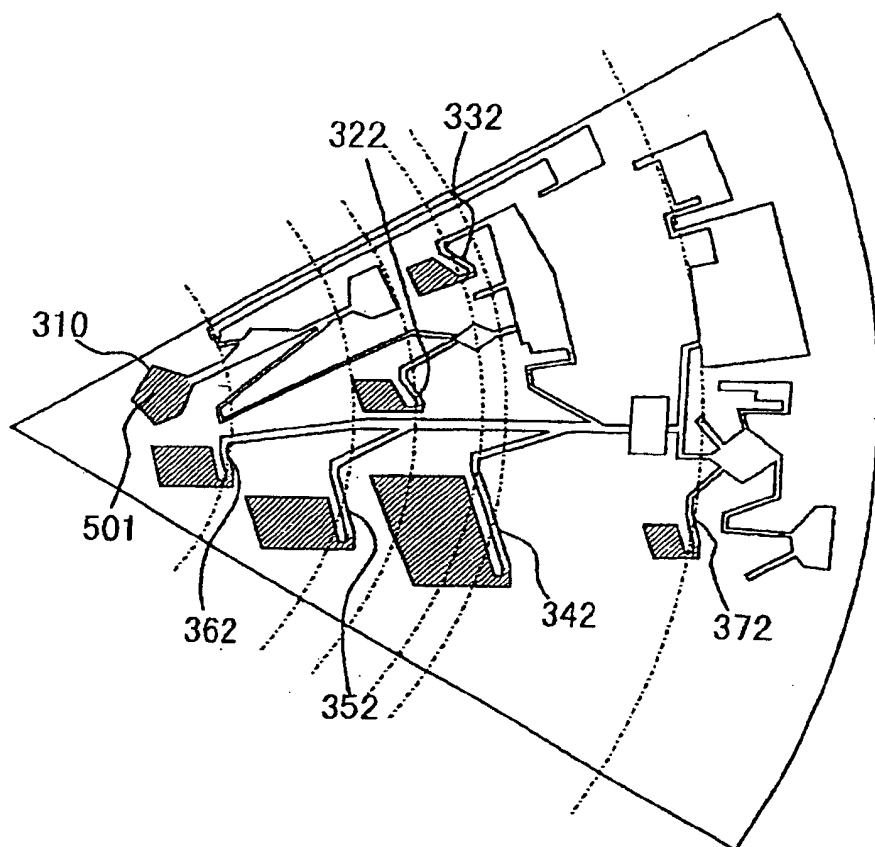


图7

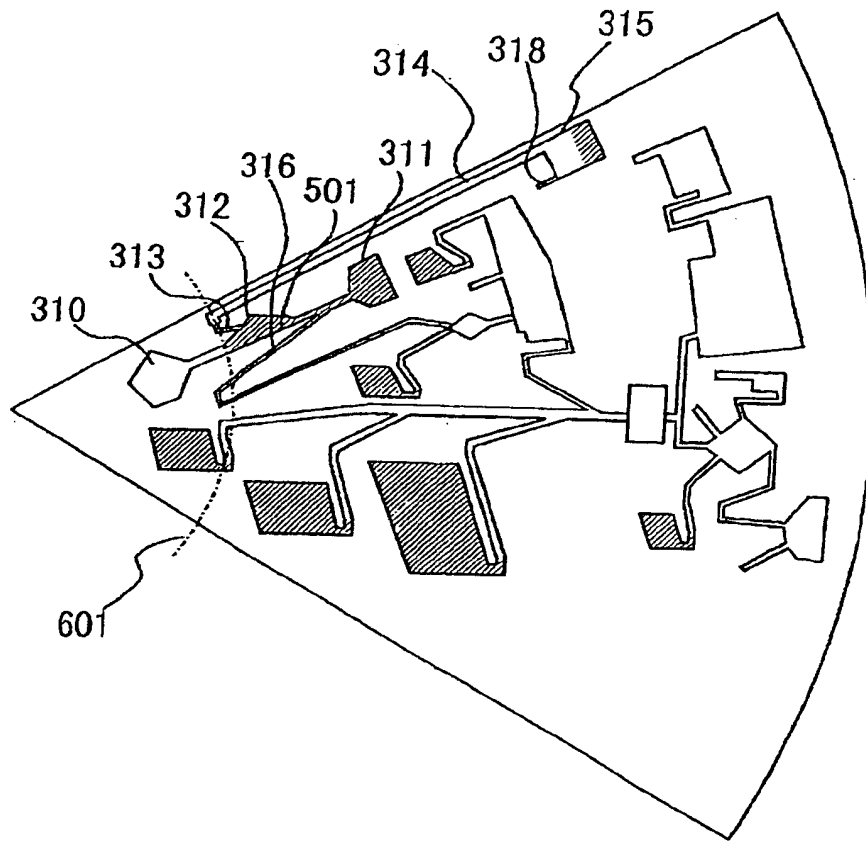


图 8

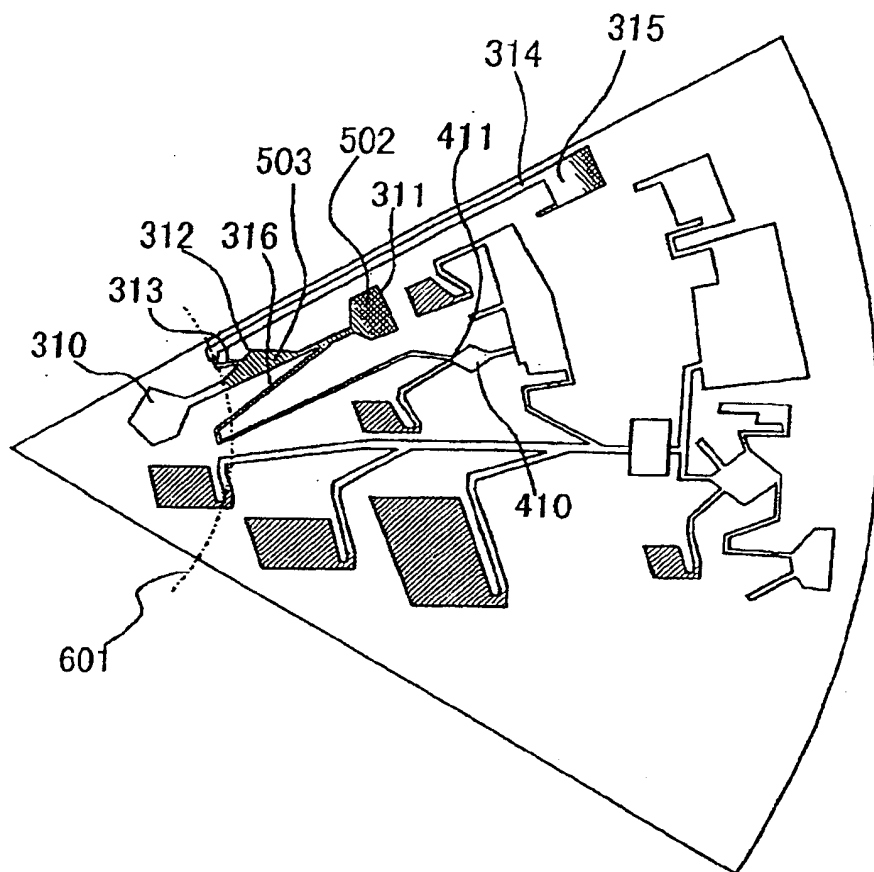


图9

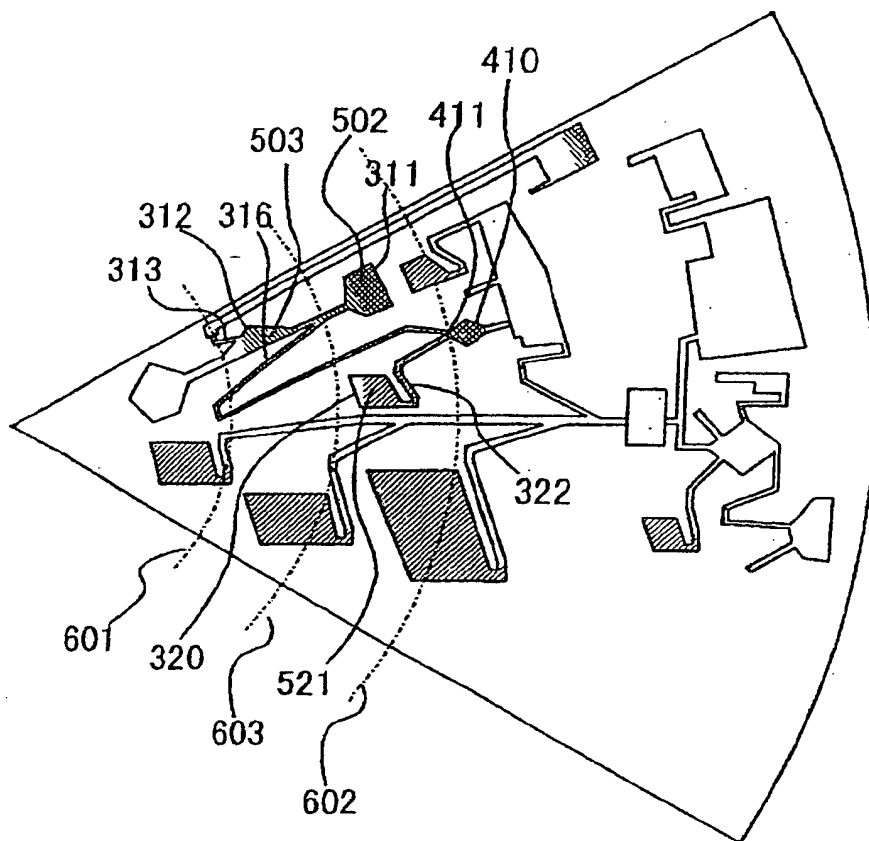


图10

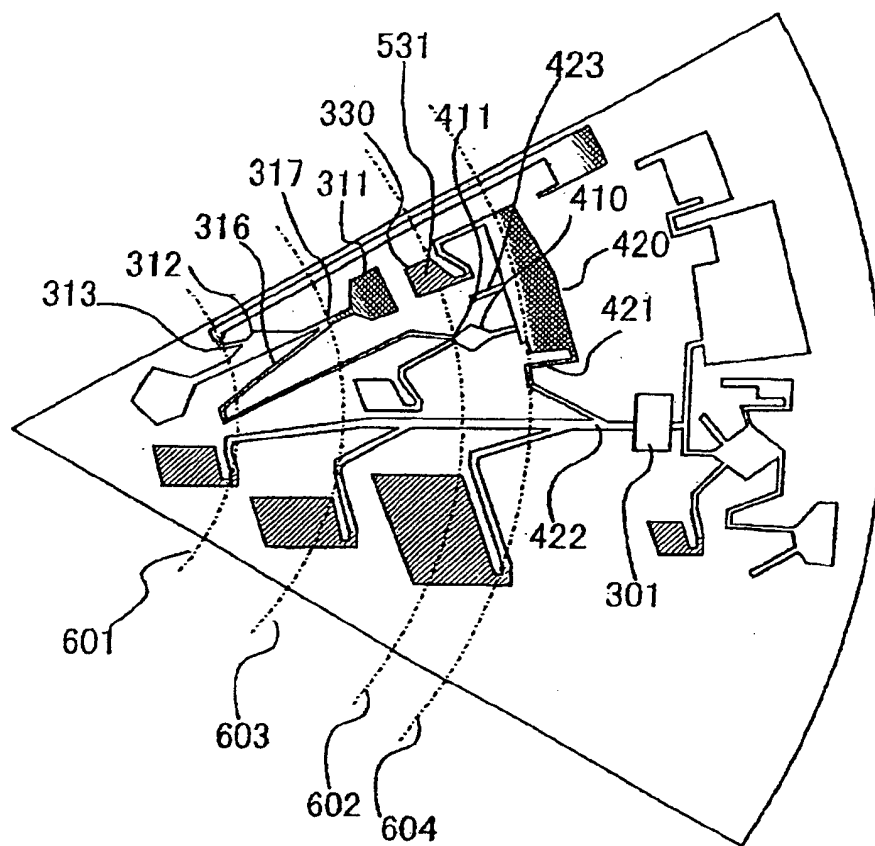


图 11

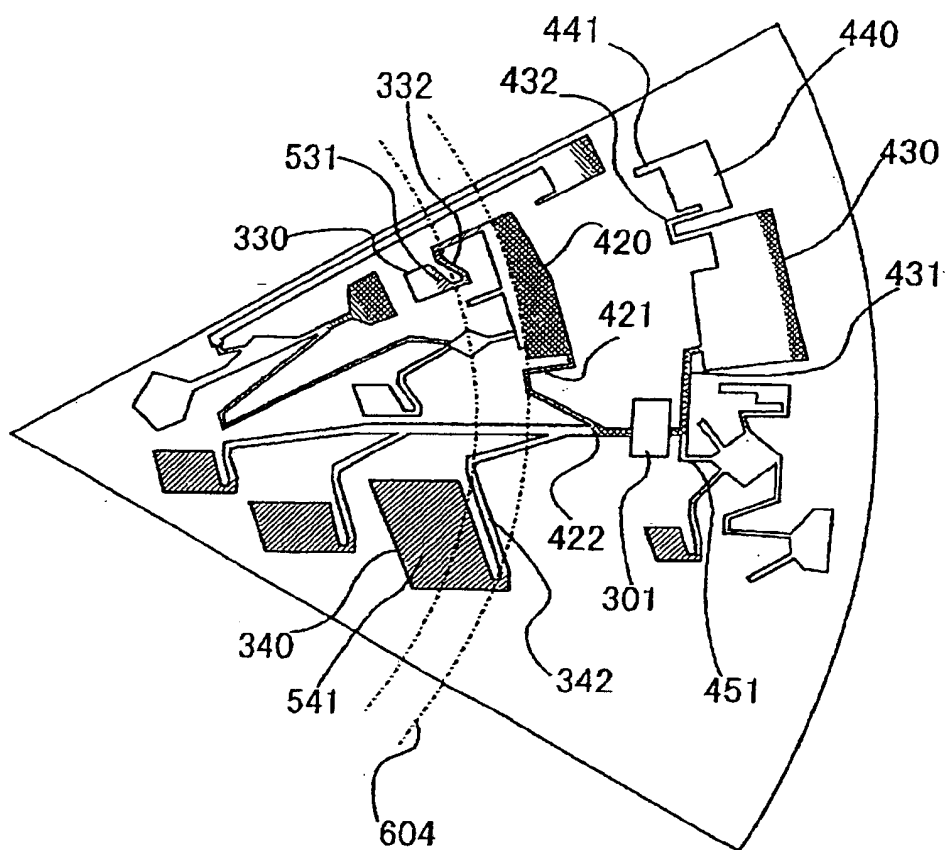


图12

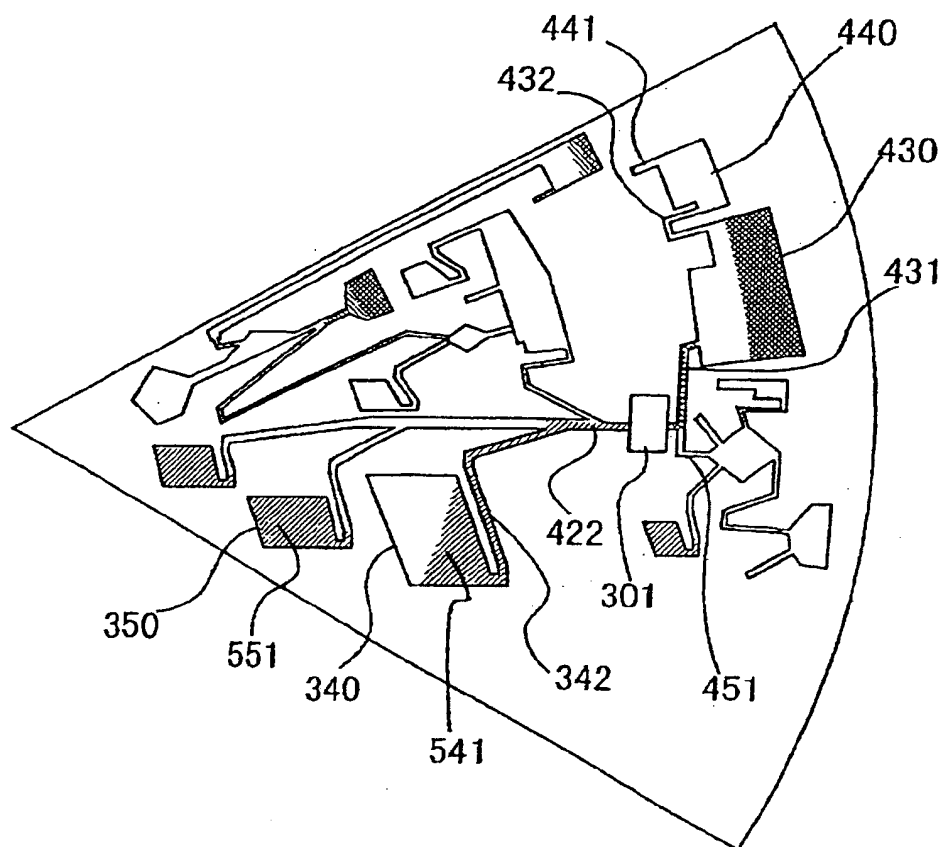


图13

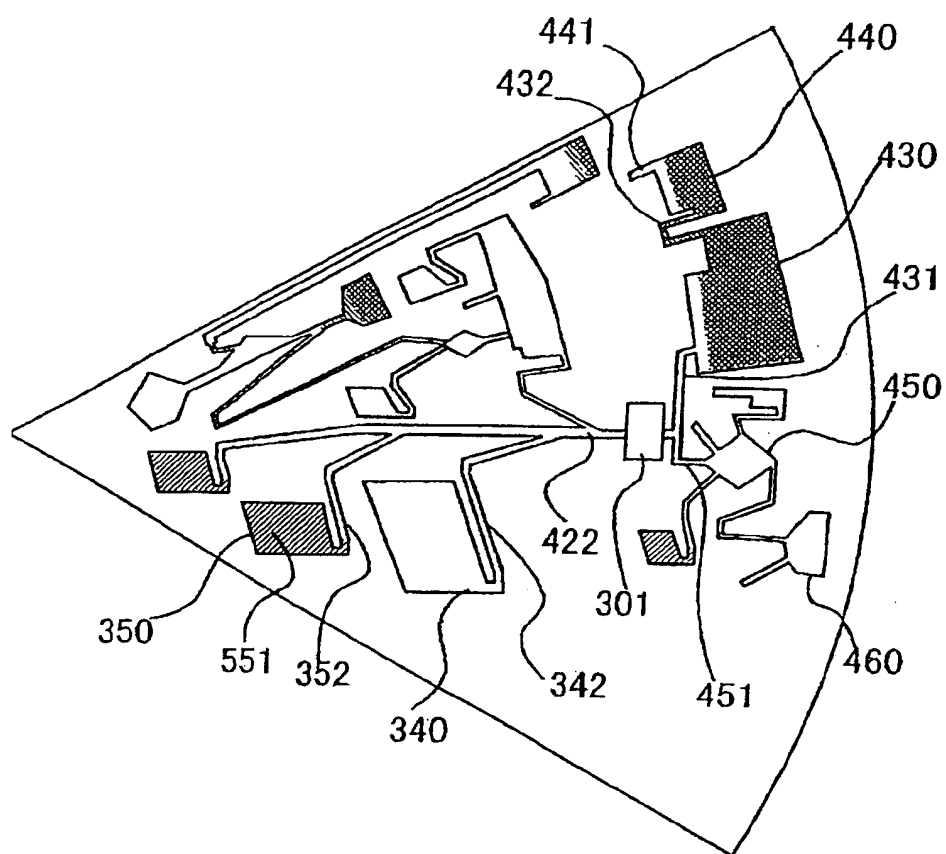


图14

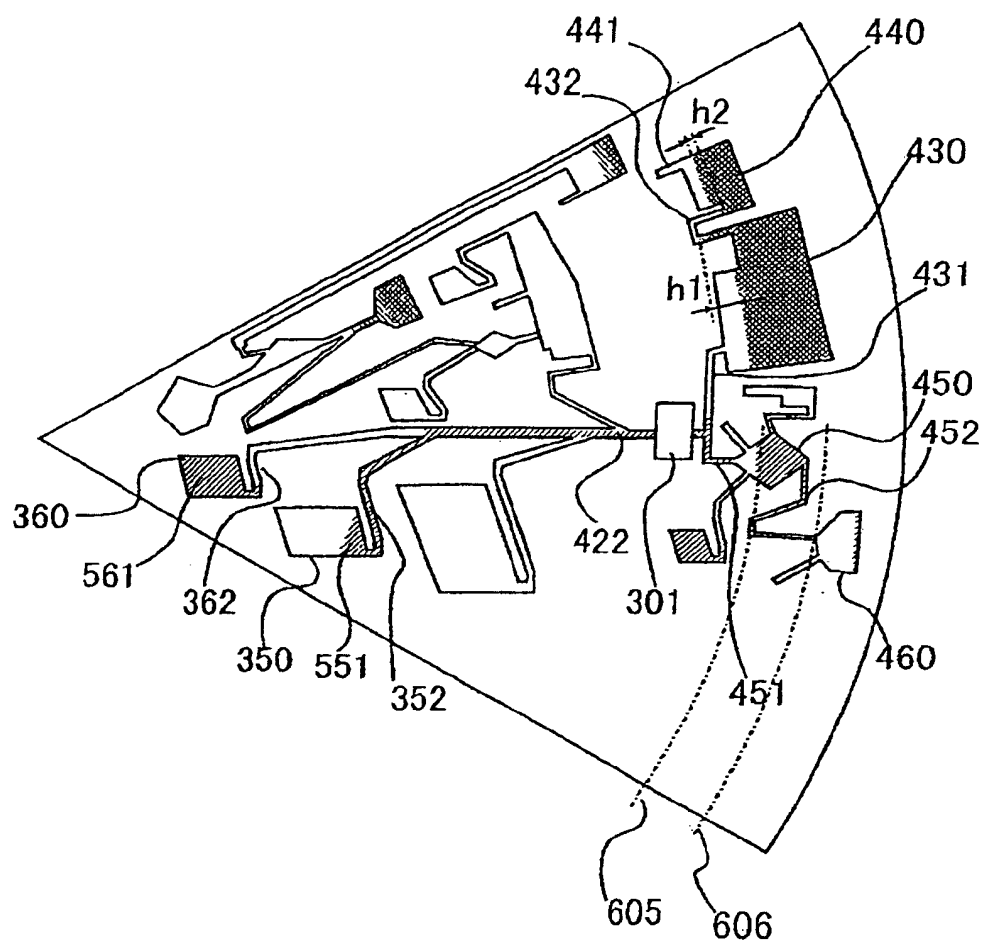


图15

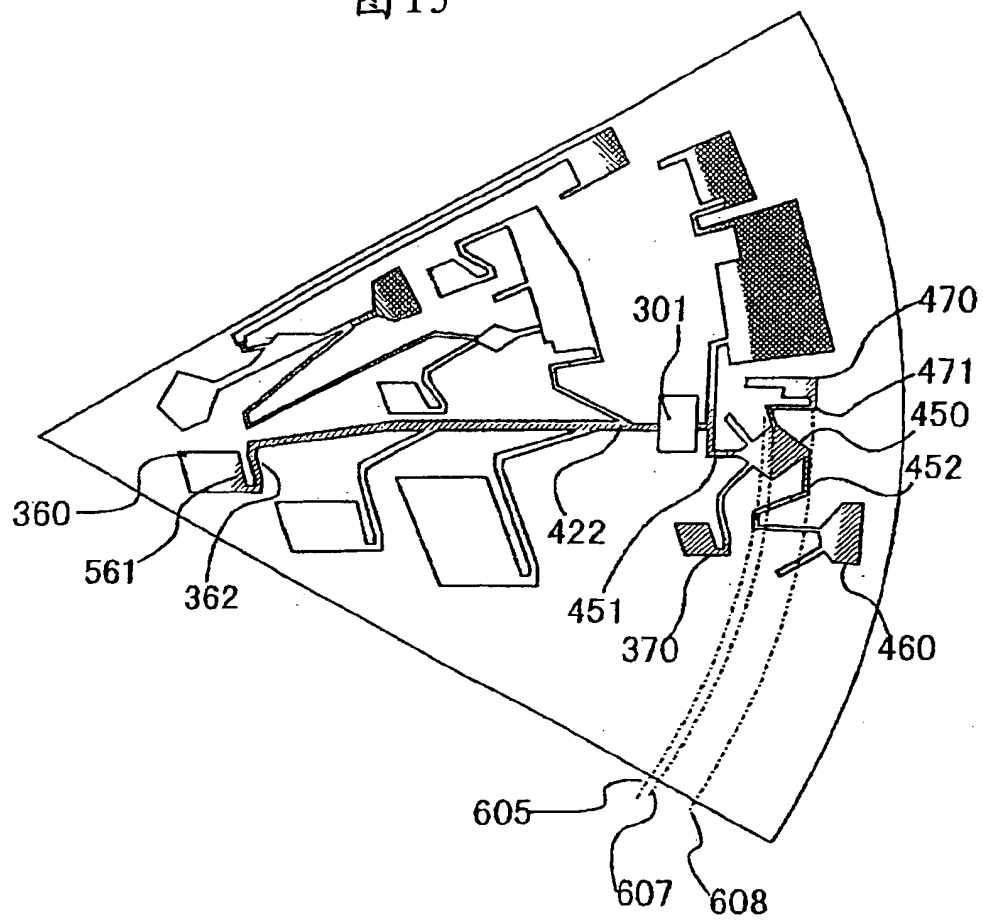


图16

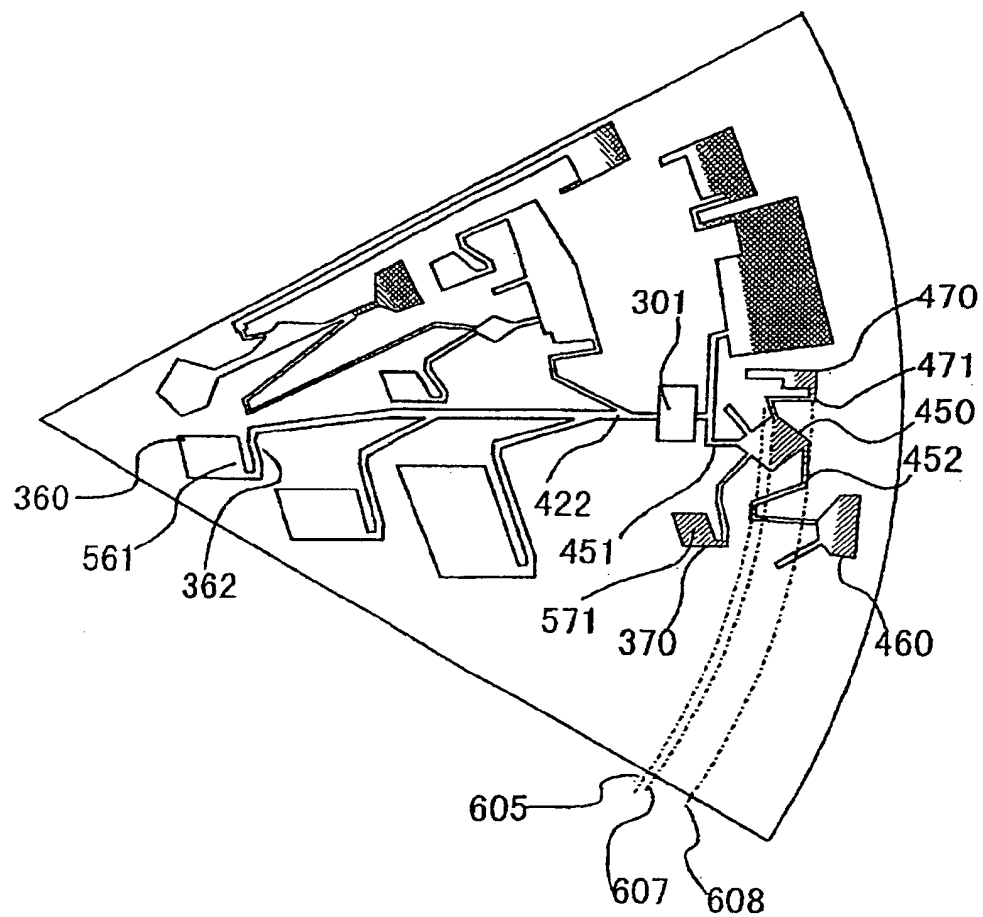


图 17

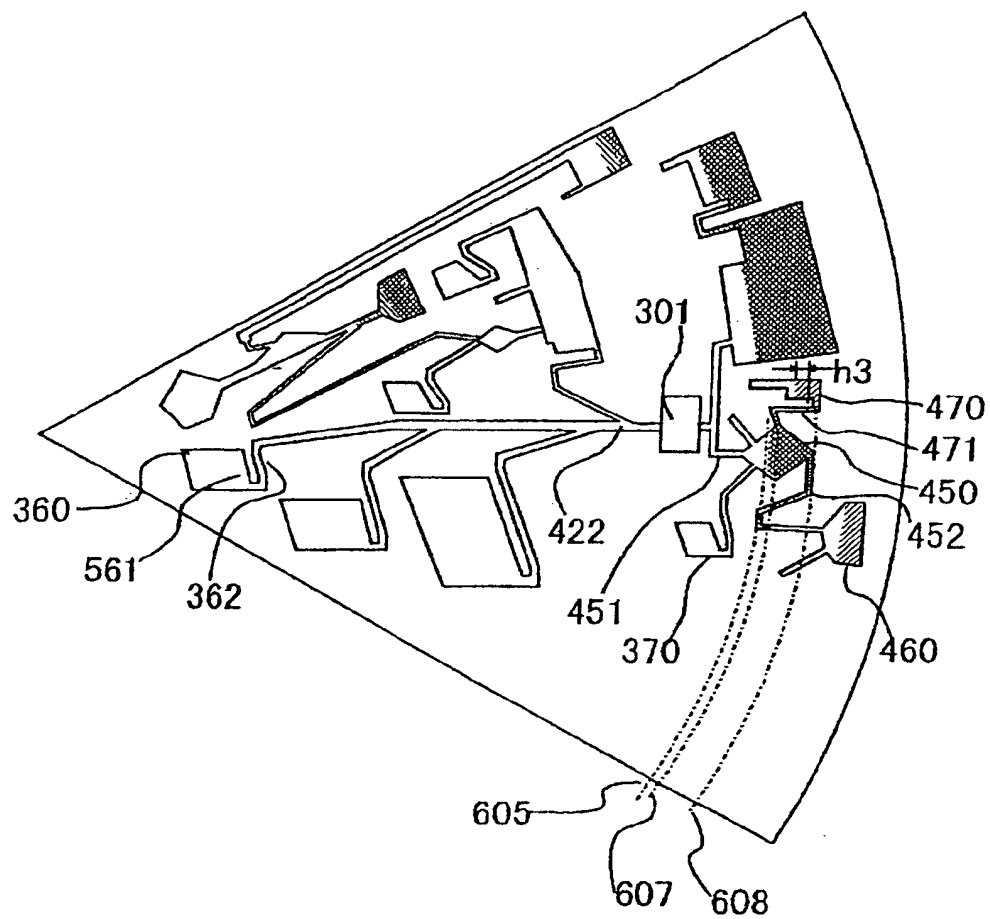


图18A

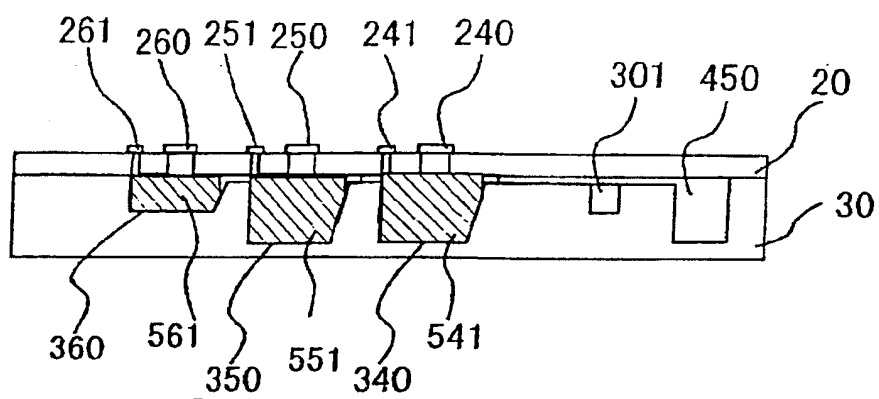


图18B

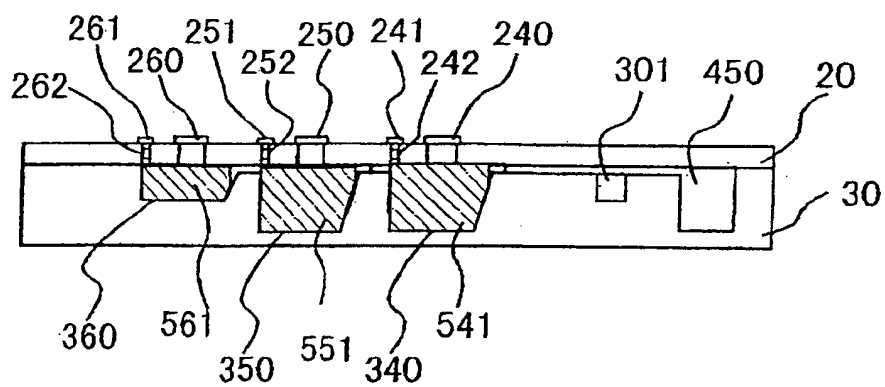


图 21

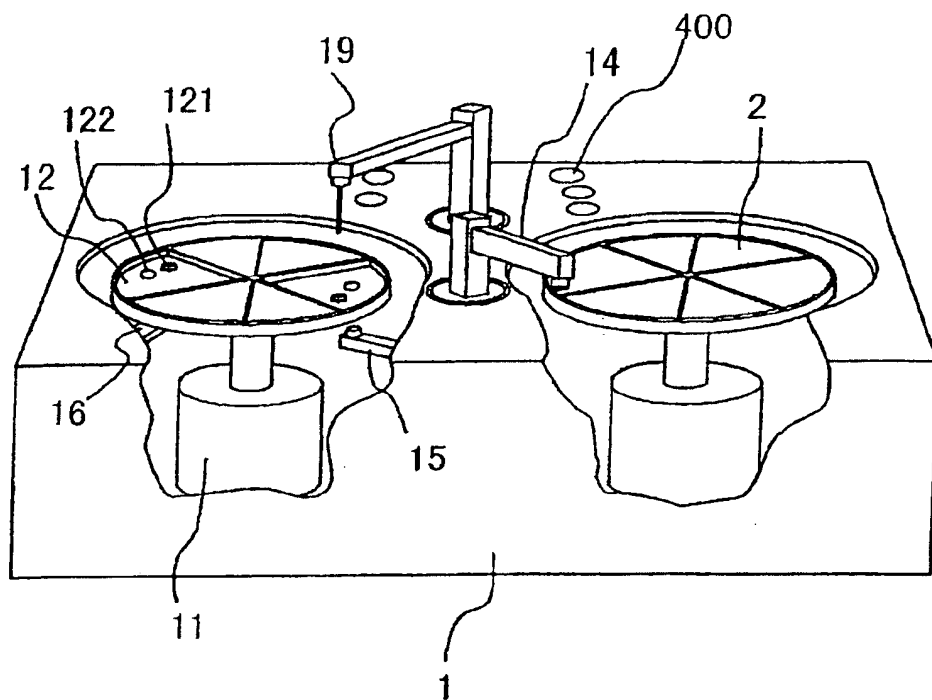


图 22

