(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119137485 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202380040261.3
(22)申请日 2023.05.12
(30)优先权数据
2022-079253 2022.05.13 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/017822 2023.05.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/219148 JA 2023.11.16
(71)申请人 株式会社普欧威盖特
地址 日本
(72)发明人 宫泽雄弥 熊谷阳子 伊藤成史
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 满凤 金龙河
(51)Int.Cl.
G01N 35/08(2006.01)
C12M 1/40(2006.01)
C12N 11/14(2006.01)
G01N 27/28(2006.01)
G01N 27/327(2006.01)
G01N 27/416(2006.01)
G01N 37/00(2006.01)

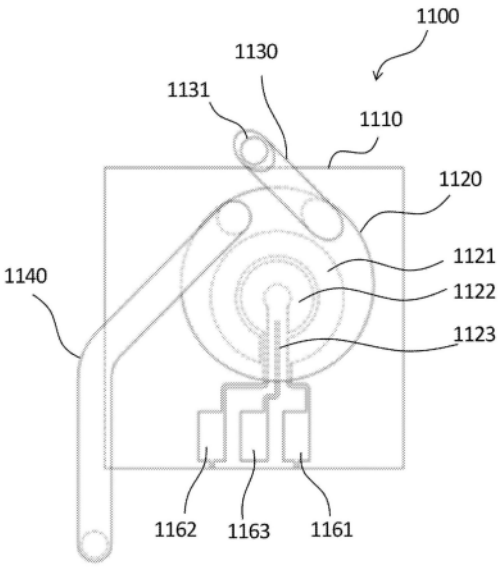
权利要求书1页 说明书14页 附图10页

(54)发明名称

流体器件

(57)摘要

本公开提供一种流体器件,其具有:器件主体,其在内部具有收容流体的圆盘状空间;流体入口,其以在圆盘状空间的实质上圆周部的0点钟的位置沿切线方向导入流体的方式构成;和流体出口,其以在圆盘状空间的实质上圆周部的6点钟到12点钟的位置将流体从所述空间导出的方式构成。



CN 119137485 A

1.一种流体器件,其具有:

器件主体,其在内部具有收容流体的圆盘状空间;

流体入口,其以在所述圆盘状空间的实质上圆周部的0点钟的位置沿切线方向导入所述流体的方式构成;和

流体出口,其以在所述圆盘状空间的实质上圆周部的6点钟到12点钟的位置将所述流体从所述空间导出的方式构成。

2.根据权利要求1所述的流体器件,其中,所述流体出口以在所述圆盘状空间的实质上圆周部的7点钟到12点钟的位置将所述流体从所述空间导出的方式构成。

3.根据权利要求2所述的流体器件,其中,所述流体出口以在所述圆盘状空间的实质上圆周部的9点钟到12点钟的位置将所述流体从所述空间导出的方式构成。

4.根据权利要求1所述的流体器件,其中,所述流体出口配置在所述圆盘状空间的与所述入口相比为逆时针方向的位置(流体的流动的上游侧)。

5.根据权利要求1所述的流体器件,其中,所述圆盘状空间的容积为1μL～100μL。

6.根据权利要求5所述的流体器件,其中,所述圆盘状空间的高度为0.3㎜以上。

7.根据权利要求1所述的流体器件,其中,所述圆盘状空间的容积与所述流体入口的容积的合计为2μL～200μL。

8.根据权利要求1所述的流体器件,其中,流体入口的容积实质上为圆盘状空间的容积的50%、100%、150%或200%。

9.根据权利要求1所述的流体器件,其中,在所述圆盘状空间的内壁还具有传感器。

10.根据权利要求9所述的流体器件,其中,所述传感器为生物传感器。

11.根据权利要求10所述的流体器件,其中,所述电极具有过氧化氢电极。

12.根据权利要求11所述的流体器件,其中,所述传感器在所述过氧化氢电极上还具有酶膜。

13.根据权利要求12所述的流体器件,其中,所述酶膜包含FAOD和蛋白酶。

14.根据权利要求12或13所述的流体器件,其中,所述酶膜包含葡萄糖氧化酶。

15.根据权利要求10所述的流体器件,其中,所述传感器具有糖化白蛋白传感器和/或白蛋白传感器。

16.根据权利要求1所述的流体器件,其在圆盘状空间的外侧具有光学传感器或者以与圆盘状空间的外侧的光学传感器组合的方式构成。

17.根据权利要求1所述的流体器件,其为停流流体器件。

流体器件

技术领域

[0001] 本公开涉及流体器件。

背景技术

[0002] 为了进行少量的液体样品的测定,已经开发了具有小容积的微流体器件。

[0003] 当流体被导入流道器件中时,在空间的角落等处容易产生空隙或死区。另外,由于壁面的阻力,有时对象溶液被导入容积的比较中心的部分而在壁面附近残留以前的液体。因此,在流体器件内产生不均衡的溶液分布。只要流体器件的容积大,这些问题在测定结果中所占的比例就小,并且可以在没有产生问题的部分进行测量。即,可以忽略这些问题。

发明内容

[0004] 但是,随着流道器件变小,相对于测定面积或容积,空气空隙的产生或残留、或者对象溶液的不均匀的分布变大,而且在微空间中的流体的行为变得显著。因此,这些问题可能对微流体的测定结果或测定效率产生实质的影响。但是,这样的问题只是一个例子,以下记载的本公开的课题不限于此。

[0005] 因此,在微流体器件中,希望改善空隙的产生或残留、流体的交换效率。本公开记载并提供抑制或避免这些问题或其它问题的微流体器件。

[0006] 在本公开的一个实施方式中,提供一种流体器件,其具有:器件主体,其在内部具有收容流体的圆盘状空间;流体入口,其以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的0点钟的位置沿顺时针方向且切线方向导入上述流体的方式构成;和流体出口,其以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的6点钟到12点钟的位置将上述流体从上述空间导出的方式构成。

[0007] 根据本公开的几个实施方式,例如能够对比较少量的样品有效地进行高精度的测定。

[0008] 本领域技术人员从仅示出并说明本公开的例示实施方式的以下的详细说明将容易地明白本公开的其它方式和优点。如可以理解的那样,本公开可以是其它不同的实施方式,其一些详细内容可以在不脱离本公开的情况下以各种显而易见的方式进行修改。因此,附图和说明本质上应视为例示,而不应该视为限定。

附图说明

[0009] 图1是示意性地示出比较例涉及的流体器件的俯视图。

[0010] 图2是示意性地示出比较例涉及的流体器件的俯视图。

[0011] 图3是示意性地示出几个实施方式涉及的流体器件的俯视图。

[0012] 图4是示意性地示出几个实施方式涉及的流体器件的俯视图。

[0013] 图5是示意性地示出一个实施方式涉及的流体器件的俯视图(A)和立体图(B)。

[0014] 图6是示意性地示出一个实施方式涉及的流体器件的俯视图(A)和立体图(B)。

[0015] 图7是示意性地示出一个实施方式涉及的流体器件的俯视图。

[0016] 图8是一个实施方式涉及的流体器件的分解立体图。

[0017] 图9是示意性地示出比较例涉及的流体器件的俯视图。

[0018] 图10是示出一个实施方式涉及的流体器件和比较例涉及的流体器件中的相对于导入量的输出的图。

[0019] 图11是示出一个实施例涉及的圆盘状空间的各高度下的输出的时间变化的图。

[0020] 图12是示出一个实施例涉及的圆盘状空间的高度与最大输出的保持时间的关系的图。

具体实施方式

[0021] 在本说明书中使用的“圆盘状空间”通常指圆筒状空间。圆筒的截面的尺寸(长径和/或短径的尺寸、直径或半径)等于或大于中心轴方向的尺寸。在几个实施方式中,“圆盘状空间”的圆筒具有实质上为正圆的截面,其直径或半径大于中心轴方向的尺寸(圆盘状空间的高度)。

[0022] “流体的入口”(称为“流体入口”、“入口”。)和/或“流体的出口”(称为“流体出口”、“出口”。)在内部具有管状的空间(流道),可以可装卸地连接在器件主体上,也可以固定在器件主体上,还可以与器件主体一体地形成或制造。入口和/或出口可以指流道本身。

[0023] 在本说明书中使用的0点钟是指,从流体入口流经的流体实质上进入圆盘空间的圆盘空间的角方向的位置。也可以将从圆盘空间的中心朝向流体入口与圆盘空间的连接位置的方向定义为0点钟。0点钟可以定义为与导入流体时的圆周方向垂直相交的径向。被导入的流体或至少其一部分在圆盘状空间的圆周附近沿圆周流动。在本说明书中,将该流动的方向定义为顺时针方向。

[0024] 入口和/或出口配置在圆周部上、实质上配置在圆周部上或者配置在圆周部附近。在本说明书中使用的“圆周部”是指流体器件的圆盘状空间的圆盘的圆周或其附近。这不是指几何学的圆周上的部位,而是指与几何学的圆周至少隔开将流体导入圆盘状空间或者从圆盘状空间导出所需要的距离的位置或部位。例如,入口和/或出口具有管结构,该管结构的直径的至少一部分或全部收容在圆盘内部。此时,入口或出口的管的中心不存在于圆盘的圆周上。或者,由于制造上的原因,入口和/或出口有时不能形成在圆周上或将其外缘紧密地形成在圆周上。

[0025] “圆盘状空间”是指以圆筒状形成空间。在几个实施方式中,与圆筒的中心轴垂直的截面可以是正圆。在几个实施方式中,圆筒的截面可以是非正圆,例如可以是椭圆。圆盘状空间的圆周面可以实质上由曲面形成,优选由连续曲面形成。

[0026] 在几个实施方式中,流体入口可以以在与圆盘状空间的圆筒的中心轴垂直的方向、即圆盘的面内方向上导入流体的方式构成。在几个方式中,可以从圆盘状空间的外侧连接到该圆盘的侧面。

[0027] 在几个实施方式中,流体入口可以以在与圆盘状空间的圆筒的中心轴垂直的方向、即从圆盘的面内方向倾斜的方向上导入流体的方式构成。在几个方式中,流体入口可以连接到圆筒的底面。在几个方式中,流体入口可以在不垂直于圆筒的底面的方向或倾斜于圆筒的底面的方向上连接。即,投影到圆筒的底面上的流体入口的方向朝向圆筒的圆周方向。

[0028] 在几个实施方式中,倾斜的入口和出口可以连接到圆盘状空间的同一底面。在几个实施方式中,倾斜的入口可以连接到第一底面(一个底面),出口可以连接到第二底面(另一个底面)。

[0029] 在几个实施方式中,两个底面可以未必平行。例如,底面可以不是平面。例如,至少一部分可以形成为锥形(相对于圆盘空间为凸向或凹向)。例如,圆筒的一个底面可以以在流体入口的附近远离另一个底面的方式构成(凸锥体)。由此,例如,圆盘空间内的气泡容易从流体出口排出。例如,圆筒的一个底面可以以在流体入口的附近靠近另一个底面的方式构成(凹锥体)。被导入圆盘空间的流体容易通过圆周附近。可以增强具有比较小的溶液交换率的圆周侧的水流,提高溶液交换率。

[0030] 圆盘状空间的高度可以是10μm、15μm、20μm、25μm、30μm、40μm、50μm、60μm、70μm、80μm、90μm、100μm、150μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm、1000μm等值或比其大的值。

[0031] 圆盘状空间的高度可以是10μm、15μm、20μm、25μm、30μm、40μm、50μm、60μm、70μm、80μm、90μm、100μm、150μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm、1000μm、1.5mm、2mm等值或比其小的值。

[0032] 圆盘状空间的半径或面方向的特征量可以是1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm等值或比其大的值。

[0033] 圆盘状空间的半径或面方向的特征量可以是5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm、20mm等值或比其小的值。

[0034] 圆盘状空间的容积可以是1μL、2μL、3μL、4μL、5μL、6μL、7μL、8μL、9μL、10μL、15μL、20μL、30μL、40μL、50μL、60μL、70μL、80μL、90μL、100μL、200μL、300μL、400μL、500μL等值或比其大的值。

[0035] 圆盘状空间的容积可以是5μL、6μL、7μL、8μL、9μL、10μL、15μL、20μL、30μL、40μL、50μL、60μL、70μL、80μL、90μL、100μL、200μL、300μL、400μL、500μL、1mL等值或比其小的值。

[0036] 流体入口可以实质上具有圆盘状空间的容积的50%～200%的容积。流体入口的容积实质上可以是圆盘状空间的容积的50%、100%、150%或200%。圆盘状空间的容积与入口的容积(从向入口的流体导入部到圆盘状空间的容积)的合计可以是2μL、3μL、4μL、5μL、6μL、7μL、8μL、9μL、10μL等值或比其大的值。圆盘状空间的容积与入口的容积的合计可以是10μL、15μL、20μL、30μL、40μL、50μL等值或比其小的值。

[0037] 在几个实施方式中,流体器件可以在圆盘状空间的内壁上具有传感器。在几个实施方式中,传感器可以配置在圆盘状空间的一个或两个底面内壁上。

[0038] ＜测定对象＞

[0039] 在几个实施方式中,对象(受试者)可以包含人,也可以是人。在几个实施方式中,对象可以包含人以外的动物,也可以是人以外的动物。对象可以包含哺乳类动物,也可以是哺乳类动物。对象例如可以是役用动物、家畜动物、宠物动物、野生动物,但不限于此。

[0040] 测定对象的试样可以是溶液。“溶液”可以是体液,可以是来自体液的溶液,也可以是体液的稀释液。溶液可以是非体液(非体液来源)的溶液,也可以是体液或来自体液的溶液与非体液来源的溶液的混合液。溶液可以是在样品测定中使用的溶液,也可以是在校准用测定中使用的溶液。例如,溶液可以是标准液、校准液。例如,溶液可以是为了用于校准等

而有意地或计划性地不含有测定对象物质的液体。作为测定对象的试样可以是样本。溶液可以是包含化学物质的溶液。

[0041] “体液”可以是淋巴液,可以是组织间液、细胞间液、间质液等组织液,也可以是体腔液、浆膜腔液、胸水、腹水、心包液、脑脊液(脑脊液)、关节液(滑液)、眼房水(房水)。体液可以是唾液、胃液、胆汁、胰液、肠液等消化液,也可以是汗、泪、鼻涕、尿、精液、阴道液、羊水、乳汁。体液可以是动物的体液,也可以是人的体液。“体液”可以是溶液。溶液也可以含有包含测定对象物质的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)、N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙烷磺酸缓冲液(TES)等生理缓冲液。溶液只要含有测定对象物质就没有特别限制。

[0042] 溶液可以含有测定对象物质。溶液可以具有含有测定对象物质的可能性。在几个实施方式中,测定对象物质可以是分子、离子、高分子、生物分子等。测定对象物质也可以具有生物分子。测定对象物质可以是蛋白质、糖化蛋白质等。例如,溶液是泪液,测定对象物质可以是包含在泪液中的白蛋白、糖化白蛋白、血红蛋白、糖化血红蛋白。或者,测定对象物可以是血液、血清或血浆中的白蛋白、糖化白蛋白、血红蛋白、糖化血红蛋白,也可以是间质液、尿或唾液中的白蛋白、糖化白蛋白、血红蛋白、糖化血红蛋白。白蛋白可以是氧化型白蛋白(HNA)、还原型白蛋白(HMA)。在几个实施方式中,测定对象物质可以是AGE(Advanced Glycation End Products,糖基化终末产物,晚期糖化产物)。在几个实施方式中,测定对象物质可以是糖化脂质。

[0043] ＜传感器＞

[0044] 传感器可以是化学传感器、生物传感器、离子传感器等(以下有时称为“传感器”、“生化传感器”、“化学传感器”或“电化学传感器”。)。对于传感器而言,可以具有多个传感器。

[0045] 传感器可以具有电极。电极可以是安培型电极。电极可以具有过氧化氢电极。电极可以具有氧电极。电极可以是电位型电极。电极可以是离子检测用电极(pH电极、氰化物离子电极、碘化物离子电极等)。

[0046] 在几个实施方式中,传感器可以输出电信号。在几个方式中,传感器可以输出电流信号。传感器可以输出电压信号或电荷。传感器可以与电流计、电压计等电连接。

[0047] 在几个实施方式中,传感器可以在电极上具有酶膜。

[0048] 在几个实施方式中,酶膜可以包含蛋白酶。“蛋白酶”一般是将蛋白质、多肽水解而进行分解代谢的肽键水解酶的总称。蛋白酶可以是将蛋白质分解成肽片段的酶。在蛋白质包含糖化的氨基酸残基的情况下,在通过蛋白酶的作用产生的肽片段中可能存在包含糖化的氨基酸残基的肽片段和完全未糖化的肽片段。

[0049] “蛋白酶”可以是来自动物的蛋白酶,可以是来自植物的蛋白酶,也可以是来自微生物的蛋白酶。蛋白酶可以是外肽酶,也可以是内肽酶。蛋白酶可以是天冬氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶或巯基蛋白酶。

[0050] “蛋白酶”可以包含多种类型或种类的蛋白酶,也可以包含一种类型或种类的蛋白酶。例如蛋白酶可以包含蛋白酶和肽酶中的一种,也可以包含两种。通过混合多种蛋白酶,有时可以提高分解效率。蛋白酶可以包含改造型蛋白酶或改造后的蛋白酶。蛋白酶可以与添加剂一起使用。添加剂例如可以是表面活性剂、尿素。添加剂例如可以使蛋白质不稳定或变性,但不限于此。通过使用改造型蛋白酶、添加剂,例如能够提高蛋白质的分解效率、底物

的选择性,但不限于此。

[0051] “底物”是通过酶催化化学反应的物质。或者,底物是与酶蛋白结合的物质,所述酶蛋白通过与酶结合而使特定化学反应的活化能降低,结果以惊人的速率转化为特定产物。

[0052] 在几个实施方式中,酶膜可以包含氧化酶。“氧化酶”(oxidase)是以分子氧底物为电子受体的酶。或者,氧化酶(oxidase)是催化将氧分子作为氢或电子的受体的氧化还原反应的酶。

[0053] 在几个实施方式中,氧化酶可以包含酮胺氧化酶。在几个实施方式中,氧化酶可以包含葡萄糖氧化酶。使用该葡萄糖氧化酶,能够测定样品中的葡萄糖浓度。在此情况下,底物可以包含葡萄糖。在几个实施方式中,氧化酶可以包含醇氧化酶。在此情况下,底物可以包含伯醇。使用其能够测定样品中的醇浓度。

[0054] “酮胺氧化酶”通常指识别糖化氨基酸或包含糖化的氨基酸残基的肽或肽片段的酮胺结构并将糖化氨基酸氧化而产生氨基酸、葡糖醛酮(α-酮醛)和过氧化氢的氧化酶。因此,酮胺氧化酶生成与识别的糖化氨基酸或包含糖化的氨基酸残基的肽或肽片段的浓度成比例或相关的浓度的过氧化氢。

[0055] 酮胺氧化酶可以是脱氢酶,可以是激酶,也可以是氧化酶。酮胺氧化酶可以是果糖基氨基酸氧化酶(FAOD)、果糖基肽氧化酶、果糖基缬氨酰组氨酸氧化酶、果糖胺氧化酶、阿马多里酶、果糖胺脱糖酶、它们的改造型。

[0056] 在几个实施方式中,传感器可以进行糖化蛋白质的测定。在几个实施方式中,可以在电极的表面或附近配置有蛋白酶和酮胺氧化酶。在几个实施方式中,酶膜可以具有蛋白酶和酮胺氧化酶。利用一般的酶法的糖化蛋白质的测定方法如下:首先,在第一步骤中,利用蛋白酶将蛋白质分解为氨基酸,在第二步骤中,使酮胺氧化酶仅作用于这些氨基酸中糖化的氨基酸而产生过氧化氢,在第三步骤中,对该过氧化氢进行光学或电测定。

[0057] 在几个实施方式中,传感器可以具有检测部。检测部可以是过氧化氢检测部。“过氧化氢检测部”(过氧化氢传感器)可以是电化学方式的电极,也可以是过氧化氢电极。过氧化氢电极可以具有对电极、参比电极和工作电极。在某实施方式中,检测部可以检测氧。例如,可以检测在酶反应中减少的氧的量或浓度。认为氧检测对成为噪声源的分子、离子的灵敏度较低,抗干扰强。也可以通过氧检测来测量氧的消耗量。检测部由于成为大气饱和,因此也可以用于酶的传感检测。检测部也可以以能够有选择地或组合地进行多种检测方法的方式构成。

[0058] <光学测定>

[0059] 在几个实施方式中,流体器件主体可以以能够将光从外部导入圆盘状空间的内部的方式构成。流体器件主体可以至少一部分是透明的。

[0060] 流体器件可以具有光学器件,也可以以与光学器件连接的方式构成。

[0061] 在本说明书中使用的“光学测定”通常是指使用光学元件或器件来确定物质的光学特性。在几个实施方式中,可以进行对象物质的光学测定。在几个方式中,可以测定与对象物质结合或相关的物质(以下,不是对象物质本身,而是与对象物质化学、生物或物理性结合或相关的物质(例如试剂))的特性。可以测定试剂的特性。有时将该试剂称为“对象物质”。

[0062] 在几个方式中,光学测定可以包含光谱测定。例如,可以测定对象物质的吸光度。

在几个方式中,可以导入与对象物质对应的显色指示剂。可以检测或测定显色指示剂。

[0063] 流体器件可以具有多个圆盘状空间。各圆盘可以具有入口和出口。流体可以从共同的流道提供至多个入口和圆盘状空间。可以向多个入口和圆盘状空间的每一个单独地提供流体。流体器件所具有的多个圆盘状空间可以具有实质上相同的容积,可以在它们之间具有不同的容积。

[0064] 在几个实施方式中,流体器件可以是停流流体器件。在被导入的流体充满圆盘状空间之后,可以停止流体的导入。其后,可以对圆盘状空间内的流体进行规定的测定或传感检测。

[0065] 在几个实施方式中,可以在被导入的流体流过圆盘状空间的状态下对圆盘状空间内的流体进行规定的测定或传感检测。

[0066] <比较例1>

[0067] 在图1A中示出作为比较例的流体器件100的示意图。流体器件100在主体110中形成有圆盘状空间120。流体入口130和流体出口140流体连接于该圆盘状空间120。图1A的流体入口130配置在截面方向上。通过流体入口130的流体151(实线箭头)相对于圆盘状空间120的0点钟方向垂直地、即沿圆周方向被导入圆盘状空间120的内部。图1A的流体出口140配置在圆盘状空间120的大致中心,将内部的流体从底面(未图示)向圆盘状空间120的外部导出。

[0068] 图1A示出了垂直于该圆盘状空间120的中心轴的截面。流体出口140实际上连接到圆盘状空间120的任一个底面,不存在于截面上,但为了说明,示于同一图中。以下的图也同样。

[0069] 图1B示出了与图1A相同的流体器件100,使用该图说明圆盘状空间120内的流体151的流动的一例。流体151通过流体入口130进入圆盘状空间120,然后以通过其圆周部的方式流动(参照虚线152。)。然而,流体出口140位于圆盘状空间120的中心部。因此,流过圆周部的流体152并不绕圆周部一周,而是例如从6点钟到9点钟的附近离开圆周部。然后,流体152以朝向位于圆盘状空间120的中心的流体出口140或者被拉向流体出口140的方式流动。因此,形成液面153,以此为界形成不存在液体的空间(有时称为气泡。)154。结果,不能用流体填满圆盘状空间120、特别是其底面的所有部分。

[0070] <比较例2>

[0071] 在图2A中示出作为比较例的流体器件200的示意图。流体器件200在主体210中形成有圆盘状空间220。流体入口230和流体出口240流体连接于该圆盘状空间220。图2A的流体入口230配置在截面方向上。通过流体入口230的流体251(实线箭头)相对于圆盘状空间220的0点钟方向垂直地、即沿圆周方向被导入圆盘状空间220的内部。图2A的流体出口240配置在圆盘状空间220的圆周附近、3点钟的位置,将内部的流体从底面(未图示)向圆盘状空间220的外部导出。

[0072] 图2B示出了与图2A相同的流体器件200,使用该图说明圆盘状空间220内的流体251的流动的一例。流体251通过流体入口230进入圆盘状空间220,然后以通过其圆周部的方式流动(参照虚线252。)。流体出口240位于圆盘状空间220的3点钟的位置。流过圆周部的流体252的一部分在流体出口240向外部排出,其它进一步沿圆周部流动。但是,流体252并不绕圆周部一周,而是例如从6点钟到9点钟的附近离开圆周部。然后,流体252以朝向流体

出口240或被拉向流体出口240的方式流动。因此,形成液面253,以此为界形成不存在液体的空间(有时称为气泡。)254。结果,不能用流体填满圆盘状空间220、特别是其底面的所有部分。

[0073] 在图1和图2中示出的圆盘状空间120、220内部的流体152、252(由虚线示出的流动)是例示性的,不应限定于此来解释。也可能存在其它的流体的流动。在几个实施方式中,被导入的流体可以填满圆盘状空间120、220内。

[0074] <流体器件的形态>

[0075] 在图3A～3D中示出几个实施方式涉及的流体器件的构成。图3A示出流体出口340配置在圆盘状空间320的圆周附近6点钟的位置的流体器件300。图3B示出流体出口440配置在圆盘状空间420的圆周附近约7点半的位置的流体器件400。图3C示出流体出口540配置在圆盘状空间520的圆周附近9点钟的位置的流体器件500。通常,当流体出口位于更靠近流体入口的位置时,在圆盘状空间内更不易残留气泡。

[0076] 图3D示出流体出口640配置在圆盘状空间620的圆周附近约10点钟的位置的流体器件600。图3D的出口640在不干涉流体入口630的范围内,尽可能配置在靠近流体入口630的位置。在该位置,从流体入口630导入的流体与沿着圆盘状空间620的圆周部流过来的流体相遇,容易产生湍流。因此,容易残留空气(不存在液体的空间或气泡)。流体出口640能够将在图1B和图2B中可见的气泡有效地向外部排出。

[0077] 如图1～图3所示,圆盘状空间的截面可以是圆。或者,圆盘状空间的截面可以不是圆,可以是其它的曲线,也可以由多个曲面构成。在几个实施方式中,圆盘状空间的截面可以是椭圆。

[0078] 在图4A和图4B中示出具有椭圆的圆盘状空间的流体器件700、800。图4A所示的流体器件700在圆盘状空间720的0点钟-6点钟方向上具有椭圆的长轴。流体751利用流体入口730在作为长轴的一端的0点钟的位置沿圆周方向被导入圆盘状空间720。图4B所示的流体器件800在圆盘状空间820的3点钟-9点钟方向上具有椭圆的长轴。流体851利用流体入口830在作为短轴的一端的0点钟的位置沿圆周方向被导入圆盘状空间820。在任何情况下,流体出口740、840均配置在约10点钟或靠近流体入口730、830但不干涉流体入口730、830的位置。

[0079] 在几个实施方式中,流体入口可以配置在圆盘状空间的截面的面内方向上。在几个实施方式中,流体入口可以以相对于圆盘状空间的截面具有角度的方式配置。

[0080] 在图5中示出流体入口配置在圆盘状空间的截面的面内方向上的一个实施方式涉及的流体器件900。图5A示出与流体器件900的底面平行的截面或俯视图。图5B是流体器件900的立体图,省略了主体910。流体器件900具有配置在与圆盘状空间920的底面平行的面内方向上的流体入口930。

[0081] 流体入口930将流体951沿圆盘状空间920的面内方向、在0点钟的位置(实际上从11点钟附近到0点钟(12点钟)的位置)导入。流体(虚线952)主要沿圆周在圆盘状空间920内流动,并充满圆盘状空间920。流体952最后从配置于大致垂直于圆盘状空间920的一个底面的方向上的流体出口940排出。

[0082] 在图6中示出流体入口以相对于圆盘状空间的截面具有角度的方式配置的一个实施方式涉及的流体器件1000。图6A示出与流体器件1000的底面平行的截面或俯视图。图6B

是流体器件1000的立体图,省略了主体1010。流体器件1000具有相对于圆盘状空间1020的底面配置在角度θ的方向上的流体入口1030。

[0083] 流体入口1030将流体1051从角度θ的方向在圆盘状空间1020的0点钟的位置(实际上从11点钟附近到0点钟(12点钟)的位置)向圆盘状空间1020内导入。流体(虚线1052)主要沿圆周在圆盘状空间1020内流动,并充满圆盘状空间1020。流体1052最后从配置于大致垂直于圆盘状空间920的一个底面的方向上的流体出口1040排出。

[0084] <具有传感器的流体器件-1>

[0085] 在几个实施方式中,流体器件可以在其圆盘状空间的内部具有传感器。传感器能够进行与被导入圆盘状空间的内部的流体或包含在流体中的物质相关的传感检测。

[0086] 在图7中示出一个实施方式涉及的流体器件1100的俯视图。但是,实线和虚线不应解释为对应于是否从上表面可见,只不过是示意性地示出流体器件1100的内部部件的结构。

[0087] 流体器件1100在主体1110的内部具有圆盘状空间1120。对于圆盘状空间1120形成有流体入口1130和流体出口1140。流体入口1130以相对于圆盘状空间1120的底面倾斜的方式配置,流体出口1140配置在相对于圆盘状空间1120的底面成直角的方向上。流体导入口1131相对于主体1110或圆盘状空间1120的平面成直角地形成,将从外部导入的流体导入流体导入口1131。其后,流体进入流体入口1130,从倾斜方向导入圆盘状空间1120的内部。流体出口1140相对于主体1110或圆盘状空间1120的平面成直角地形成。流体从圆盘状空间1120经由流体出口1140向外部导出。

[0088] 在圆盘状空间1120中配置有传感检测电极1121、1122、1123。在本实施方式中,传感检测电极为具有三电极的电化学测定用电极。传感检测电极具有工作电极1121、对电极1122和参比电极1123。这些电极经由引出线与对应的连接端子1161、1162、1163连接。连接端子在主体1110的外表面露出,能够从外部形成电连接。

[0089] <具有传感器的流体器件-2>

[0090] 在图8中示出一个实施方式涉及的流体器件2000的分解立体图。流体器件2000从上向下具有吸液管入口2100、上表面密封件2200、流道单元2300、粘接膜2400、传感器芯片2500、传感器芯片支撑件2600、O形环2700和废液罐2800,将它们在上下方向上组合而构成。

[0091] 传感器芯片支撑件2600具有传感器芯片接收部2680,传感器芯片2500设置在其中。流道单元2300经由粘接膜2400密合在其上。

[0092] 流道单元2300在其下面具有圆盘状的凹陷2320。该圆盘状的凹陷2320、与其相对的传感器芯片2500的上表面的电极部2520的表面和夹在它们之间的粘接膜2400的通孔2320规定了圆盘状空间。

[0093] 上表面密封件2200与流道单元2300的上表面粘接并密封。在其上配置有吸液管入口2100。

[0094] 吸液管入口2100在中心具有流体入口流道2130和吸液管接收部2131,所述吸液管接收部2131接收吸液管前端并延续至流体入口流道2130。上表面密封件2200具有从吸液管入口2100通向流道单元2300的流道入口孔2230。

[0095] 传感器芯片支撑件2600经由O形环2700挤压在废液罐2800上。位于其上方的流道单元2300具有嵌合用爪2380,该嵌合用爪2380与废液罐2800的爪承接部2880嵌合。由此,通

过粘接而组装的吸液管入口2100、上表面密封件2200、流道单元2300、粘接膜2400、传感器芯片2500和传感器芯片支撑件2600与废液罐2800密合。

[0096] 吸液管入口2100的流体入口流道2130、上表面密封件2200的流道入口孔2230与流道单元2300的流体入口2330的上表面开口被对准。由此,从吸液管(未图示)导入的流体通过吸液管入口2100的流体入口流道2130、上表面密封件2200的流道入口孔2230和流道单元2300的流体入口2330被导入圆盘状空间2320内。

[0097] 上表面密封件2200的接触开口2260、流道单元2300的接触通孔2360和粘接膜2400的接触开口2460以配置在传感器芯片2500的接触端子2560的上部的方式对准。由此,连接销(未图示)能够从流体器件2000的外部通过这些开口和通孔接近传感器芯片2500的接触端子2560并进行电连接。这样,能够经由传感器芯片2500的电极部2520对导入的液体进行表面电化学测量,并获取电信号。

[0098] 从流道单元2300的圆盘状空间2320流出的流体(废液)从流道单元2300的流体出口2340向上流出,通过由在流道单元2300的上表面形成的槽2341和上表面密封件2200封闭而形成的通路2341,从第二流体出口2342向下导出。其后,废液通过粘接膜的通孔2440和传感器芯片支撑件2600的通孔2640而落到废液罐2800的废液收容空间2840中,在这里被密封地回收。

[0099] 上表面密封件2200的空气开口2270、流道单元2300的空气通孔2370、粘接膜2400的空气开口2470和传感器芯片支撑件2600的空气通孔2670被对准。即,废液罐2800的废液收容空间2840与流体器件2000的外部流体连接,形成空气通风口。由此,随着向废液收容空间2840导入废液,存在于被O形环2700密封的废液收容空间2840的内部的空气能够向外部逃逸。换言之,废液能够流入废液罐2800内的收容空间2840。

[0100] <比较例:直线型流道>

[0101] 在图9中示出作为比较例的具有直线型流道的流体器件1200的俯视图。但是,实线和虚线不应解释为对应于是否从上表面可见,只不过是示意性地示出流体器件1200的内部部件的结构。

[0102] 流体器件1200在主体1210的内部具有直线(直线状)空间1220。在直线空间1220的端部附近形成有流体入口1230和流体出口1240。流体入口1230和流体出口1240相对于主体1210或直线空间1220的平面垂直地形成。流体从流体入口1230被导入直线空间1220,在直线空间1220内沿其长度方向流动,填充直线空间1220,并从流体出口1240向外部导出。

[0103] 在直线空间1220中配置有沿其长度方向延伸的传感检测电极1221、1222、1223。在本比较例中,传感检测电极为具有三电极的电化学测定用电极。传感检测电极具有工作电极1221、参比电极1222和对电极1223。这些电极经由引出线与对应的连接端子1261、1262、1263连接。连接端子在主体1210的外表面露出,能够从外部形成电连接。

[0104] <圆盘式与直线式的比较>

[0105] 一般认为,在采用停流方式的传感检测器件中,在测定液为低容量的情况下,传感检测性能降低。可以推测其原因之一为,在停流方式中,与始终持续供给测定液的流动方式相比,难以用测定液完全置换充满前液的测定空间内,并且难以排除混入的气泡。因此,在本实验例中,对导入圆盘状流道和直线型流道的液体的量、特别是低容量下的传感检测性能进行了比较。所使用的器件的结构如下。

[0106] 圆盘状流道具有与图7所示的结构相同的结构。圆盘状空间的形状为直径6.0mm×高度0.3mm。因此,内部空间的容积为约8.48mm^3=8.48μL。在该空间内部的底面上配置有具有与图7所示的结构大致相同结构的三电极。

[0107] 另一方面,直线型流道具有长度20.5mm×宽度3.0mm×高度0.3mm的内部空间。因此,内部空间的容积为约18.45mm^3=18.45μL。在该空间内部的底面上配置有具有与图9所示的结构大致相同结构的三电极。

[0108] 在该电极上形成有酶膜,该酶膜具有通过与牛血清白蛋白(BSA)的交联而固定的果糖基氨基酸氧化酶(FAOD)。

[0109] 首先,准备HEPES溶液(10mM HEPES,150mM NaCl,微量的防腐剂,pH8.0)。准备在该HEPES溶液中溶解了FK(果糖基赖氨酸)14μM～15μM的溶液作为测定液。用HEPES溶液填充各流道,调整酶膜的状态以用于测定。其后,以多个量(50μL～1000μL)通过吸液管操作将测定液导入各个流道器件,此时,测定从电极输出的电流的经时变化。在以下所示的图中,采用从溶液导入起经过规定时间(约120秒)后的电流值。

[0110] 在图10中示出在各个器件中相对于溶液的量(横轴)得到的电流值(纵轴)。在图10中,将1000μL(1mL)下的值作为100%对电流值进行归一化。

[0111] 在直线型流道中,随着容量变少,特别是在400μL以下,输出大幅度下降。即,认识到在低容量下输出减少。另一方面,在圆盘型流道中,在200μL以下观察到输出的减少,但即使在50μL时,输出减少为约7%。对于圆盘型流道而言,并未认识到在直线型流道中所看到的低容量下的输出显著减少的问题。由此可知,圆盘型流道对于低容量的导入溶液也具有高传感检测性能。

[0112] 以下作为一个解释,讨论上述结果。在直线型流道内,在流体力学上认为被导入的测定液的流道中心部(宽度方向的中心部)最容易流动。即,在导入了足够量的溶液的情况下(例如,1000μL),认为流道内的全部容量的HEPES液被测定液置换。但是,在未导入足够量的溶液的情况下(例如,400μL以下),认为流道内的全部容量的HEPES液未被测定液置换。因此,测定液仅与电极的整个面积的一部分接触。认为这导致测定电流的降低。认为该情况是导入量越小越恶化,这与图10的实验结果的倾向一致。换言之,直线型流道的溶液的转换效率低,圆盘状流道相对于此具有高转换效率。

[0113] 另外,低的溶液转化效率是指残留有先前的溶液。因为这是两种不同流体接触而发生的现象,因此这可能导致溶液的转换效率、即传感检测输出的偏差。实际上,发明人在直线型流道中观测到这样的偏差。另一方面,圆盘状流道的转换效率高,容许某种程度的先前的溶液的残留,并且不易引起输出的偏差。

[0114] 像这样,圆盘状流道对于低容量的导入测定溶液具有高的溶液转换效率,能够进行高灵敏度和/或高稳定性的测定。

[0115] 以上的讨论只是一个例子,实验结果的解释可以是其它的。本公开不排除其它科学技术解释、讨论、理论等。

[0116] ＜圆盘状空间的高度的影响＞

[0117] 在本实施例中,研究了圆盘状流道的高度对输出电流特性产生的影响。准备作为内部空间的尺寸具有直径为6.0mm、高度为0.1mm、0.28mm、0.6mm和1.0mm的流道器件。在该空间内部的底面配置有具有与图7所示的结构大致相同的结构的三电极。

[0118] 在该电极上形成有酶膜,该酶膜具有通过与牛血清白蛋白(BSA)的交联而固定的果糖基氨基酸氧化酶(FAOD)。该酶膜具有约25μm的厚度,比内部空间的高度的精度小。这样,4种流道器件具有相同的底面的形状和面积和相同的酶膜,具有不同的内部空间的高度。

[0119] 与在图10中示出的实验同样地准备HEPES溶液。准备在作为溶剂的该HEPES溶液中溶解了作为底物的FK 20μM的溶液作为底物液。用HEPES溶液填充各流道,调整酶膜的状态以用于测定。其后,通过吸液管操作将底物液100μL导入各个流道器件,此时,测定从电极输出的电流的经时变化。

[0120] 在图11中示出关于各流道器件得到的从底物液导入(时刻t=0)开始的输出电流的时间变化。在各高度准备多个流道器件并进行测定,在图11中分别示出了一个例子。高度为0.1mm的器件显示出最高的最大输出(约28nA)和最快的最大输出到达时间(约58秒),但保持最大输出的时间很短。高度为0.28mm的器件显示出比其低的最大输出(约24nA)和较慢的最大输出到达时间(约120秒),但保持最大输出的时间极长。高度为0.6mm的器件和高度为1.0mm的器件显示出更低的最大输出和更慢的最大输出到达时间,但保持最大输出的时间比0.28mm更长。在图12中示出圆盘状空间的高度与最大输出的保持时间的关系。

[0121] 在图11中所示的高度为0.6mm的器件与高度为1.0mm的器件相比,显示出略低的最大输出电流。但是,在两者之间没有确认到实质性差异。即推测在0.6mm以上的高度下特性几乎没有变化(参照图12。)。当然,如果高度变得非常大,则这些特性的倾向可能改变。例如,高度可以是1mm以下。能够将测定的容积抑制得小。另外,能够抑制气泡的混入等。

[0122] 理论上认为,显示出最高的最大输出电流的高度为0.1mm的器件具有最高的测定灵敏度。但是,高度为0.6mm的器件和高度为1.0mm的器件所显示的最大输出电流对本公开的器件而言带来足够的测定灵敏度。由于向流道器件导入底物液的时机、送液速度等的偏差,最大输出电流的时刻产生偏差。即,保持最大输出电流的时间长对测定结果的稳定性有利。例如,向流道器件的底物液的导入可以是计算测定时刻的起点。例如,也可以采用从向流道器件导入底物液的测定时刻起经过一定时间后的电流值作为测定值。在图12中示出流道器件的高度与最大输出的保持时间的关系。计算从提供最大输出电流的时刻到表示降低了电流数据的偏差的最大值即1.2nA的电流值的时刻为止的时间作为最大输出的保持时间。

[0123] 高度为0.6mm的器件和高度为1.0mm的器件提供了大致100秒左右的最大输出的保持时间。实际上,由于最大输出电流是稳定的,因此该计算的保持时间的误差大。另外,如上所述,在本实施例中,高度为0.6mm的器件与高度为1.0mm的器件之间存在一些差异,但可知整体上显示出相同的特性。因此,如上所述,在0.6mm以上的高度下,推测最大输出的保持时间几乎没有变化(图12)。

[0124] 另一方面,从高度0.1mm到0.6mm,最大输出的保持时间大致线性地单调增加(图12)。例如,如果该时间为1分钟(60秒),则能够稳定地进行测定。由于0.28mm的高度显示了约60秒的最大输出保持时间,因此认为这实质上是足够的。因此,在几个实施方式中,内部空间的高度可以为0.28mm以上。另外,高度0.3mm能够提供约60秒的最大输出的保持时间。因此,在几个实施方式中,内部空间的高度可以为0.3mm以上。内部空间的高度可以为0.4mm、0.5mm等值或更大的值。

[0125] 需要说明的是,在本实施例中,酶膜的厚度如上所述为约25μm,但发明人也确认了在10μm～35μm时为同样的倾向(未图示)。在酶膜的厚度小于10μm的情况下,输出电流值急剧变化,其稳定性低。另一方面,在酶膜的厚度为40μm的情况下,底物在酶膜中的扩散缓慢,电流测定效率低。

[0126] 最大输出时间短在多数情况下表示电流值在最大输出电流的时刻之后急剧降低。在制造工序中一定程度地产生酶膜的特性的偏差。导致电流的急剧的变化的构成在测定上可能是降低再现性的主要原因。因此,具有某种程度的最大输出电流的保持时间至少对于高再现性是有意义的。最大输出时间长表示底物向酶膜的扩散/供给速度或酶膜内的底物的浓度梯度恒定的时间长。因此,能够得到高再现性。此外,基于输出电流曲线得到的GA值的测定值的精度也提高。

[0127] 由输出电流特性(也称为电流的时间变化/曲线、波形数据等。)计算GA值的方法可以有多种。例如,可以从底物液向器件空间内的导入时刻开始在规定时刻获取电流值。例如,可以选择或获取电流曲线上的多个电流值。例如,可以由电流曲线求出统计值。例如,可以由多个时刻的电流值求出某个统计值。可以基于一个或多个统计值来计算GA值。例如,可以根据最大输出电流值和该最大输出电流值前后10秒的电流值求出GA值。例如,可以基于由输出电流曲线提供的面积来求出GA值。这些是例示性的,也可以采用其它的计算方法。

[0128] 本公开包含以下的实施方式:

[0129] A001

[0130] 一种流体器件,其具有:器件主体,其在内部具有收容流体的圆盘状空间;流体入口,其以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的0点钟的位置沿切线方向导入上述流体的方式构成;和流体出口,其以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的6点钟到12点钟的位置将上述流体从上述空间导出的方式构成。

[0131] A011

[0132] 根据实施方式A001所述的流体器件,其中,上述流体出口以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的7点钟到12点钟的位置将上述流体从上述空间导出的方式构成。

[0133] A012

[0134] 根据实施方式A011所述的流体器件,其中,上述流体出口以在上述圆盘状空间的实质上圆周部的9点钟到12点钟的位置将上述流体从上述空间导出的方式构成。

[0135] A013

[0136] 根据实施方式A001～A012中任一项所述的流体器件,其中,上述流体出口配置在上述圆盘状空间的与上述入口相比为逆时针方向的位置(流体的流动的上游侧)。

[0137] A021

[0138] 根据实施方式A001～A013中任一项所述的流体器件,其中,上述圆盘状空间的容积为1μL～100μL。

[0139] A022

[0140] 根据实施方式A021所述的流体器件,其中,上述圆盘状空间的容积为3μL～20μL。

[0141] A023

[0142] 根据实施方式A021所述的流体器件,其中,上述圆盘状空间的高度为0.28mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm和0.6mm中的任一者或比其大。

[0143] A025

[0144] 根据实施方式A001～A023中任一项所述的流体器件,其中,上述圆盘状空间的容积与上述流体入口的容积的合计为2μL～200μL。

[0145] A026

[0146] 根据实施方式A025所述的流体器件,其中,上述圆盘状空间的容积与上述流体入口的容积的合计为6μL～40μL。

[0147] A027

[0148] 根据实施方式A001～A026中任一项所述的流体器件,其中,流体入口的容积实质上为圆盘状空间的容积的50%、100%、150%或200%。

[0149] A031

[0150] 根据实施方式A001～A027中任一项所述的流体器件,其中,在上述圆盘状空间的内壁还具有传感器。

[0151] A032

[0152] 根据实施方式A031所述的流体器件,其中,上述传感器为生物传感器。

[0153] A033

[0154] 根据实施方式A031或A032所述的流体器件,其中,上述传感器具有电极。

[0155] A034

[0156] 根据实施方式A033所述的流体器件,其中,上述电极具有过氧化氢电极。

[0157] A035

[0158] 根据实施方式A034所述的流体器件,其中,上述传感器在上述过氧化氢电极上还具有酶膜。

[0159] A036

[0160] 根据实施方式A035所述的流体器件,其中,上述酶膜包含氧化酶。

[0161] A037

[0162] 根据实施方式A036所述的流体器件,其中,上述氧化酶为FAOD。

[0163] A038

[0164] 根据实施方式A035～A037中任一项所述的流体器件,其中,上述酶膜包含蛋白酶。

[0165] A039

[0166] 根据实施方式A036所述的流体器件,其中,上述氧化酶为葡萄糖氧化酶。

[0167] A041

[0168] 根据实施方式A031～A039中任一项所述的流体器件,其中,上述传感器为蛋白质传感器。

[0169] A042

[0170] 根据实施方式A041所述的流体器件,其中,上述传感器具有糖化白蛋白传感器和/或白蛋白传感器。

[0171] A051

[0172] 根据实施方式A031～A042中任一项所述的流体器件,其中,上述流体器件在圆盘状空间的外侧具有光学传感器或者以与圆盘状空间的外侧的光学传感器组合的方式构成。

[0173] A061

[0174] 根据实施方式A001～A051中任一项所述的流体器件,其中,上述流体器件为停流流体器件。

[0175] 以上,对本公开的几个实施方式和实施例进行了说明,但是这些实施方式和实施例例示性地说明了本公开。例如,上述各实施方式是为了容易理解地说明本公开而详细地进行了说明的实施例,也可以根据需要追加变更尺寸、结构、材质、线路。需要说明的是,将上述列举的本公开的一个或多个特征任意组合而得到的实施方式也包含在本公开的范围内。权利要求书在不偏离本公开的技术思想的范围内包含针对实施方式的许多变形方式。因此,在本说明书中公开的实施方式和实施例是为了例示而示出的,不应认为限定本公开的范围。

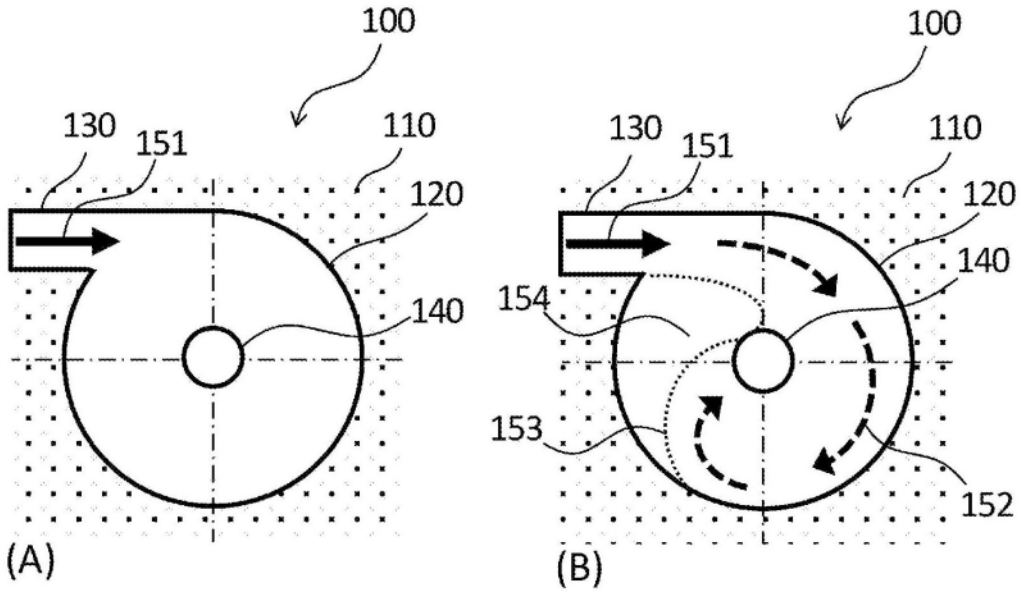

100
130
151
110
120
140
(A)
100
130
151
110
120
140
154
153
152
(B)

图1

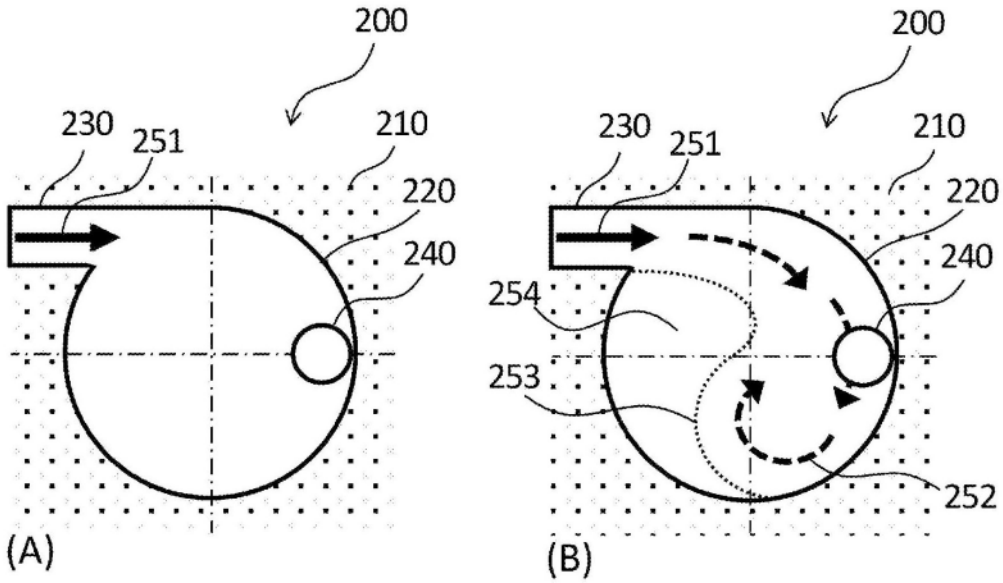

200
230
251
210
220
240
(A)
200
230
251
210
220
240
254
253
252
(B)

图2

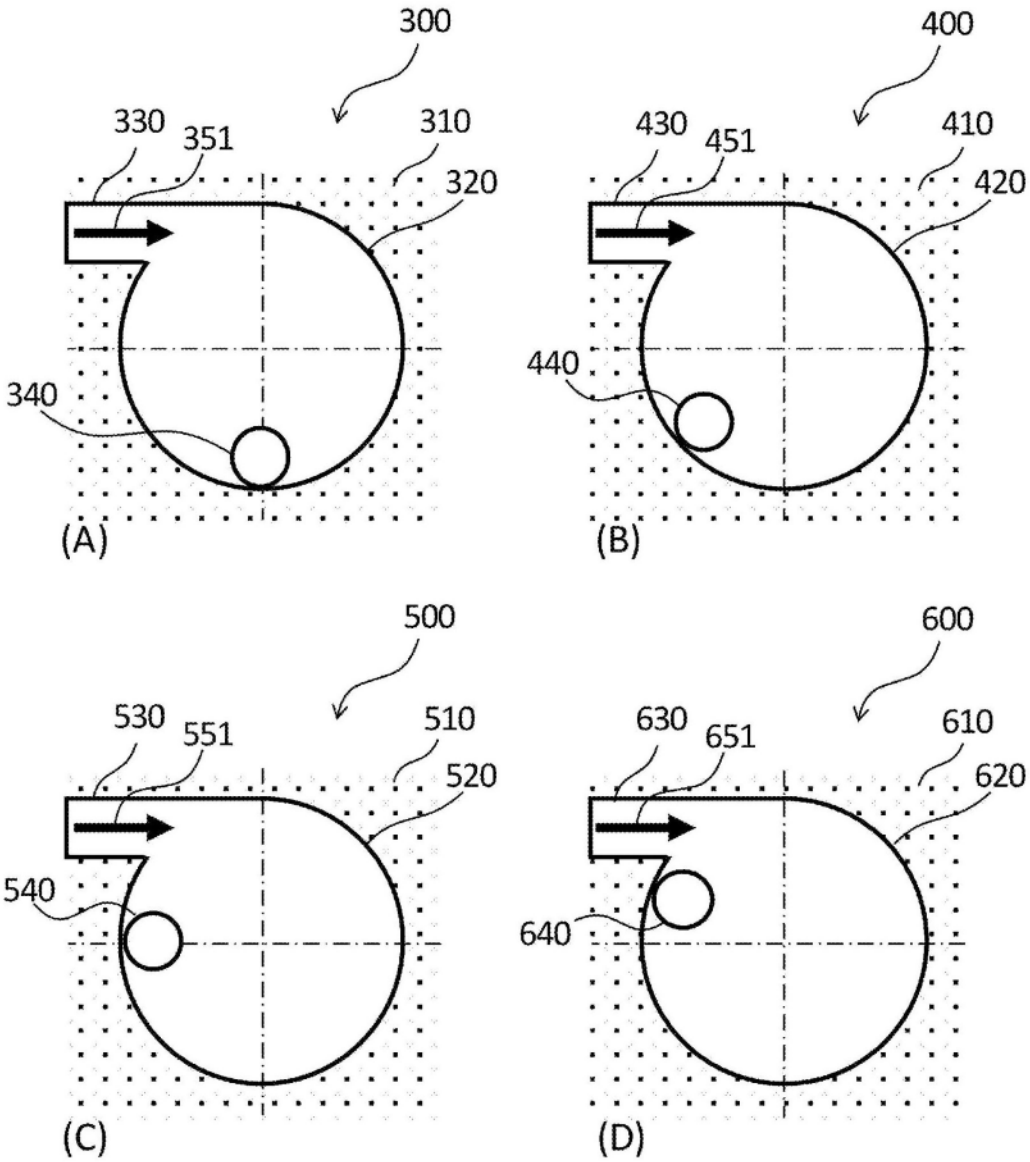

300
330
351
310
320
340
(A)
400
430
451
410
420
440
(B)
500
530
551
510
520
540
(C)
600
630
651
610
620
640
(D)

图3

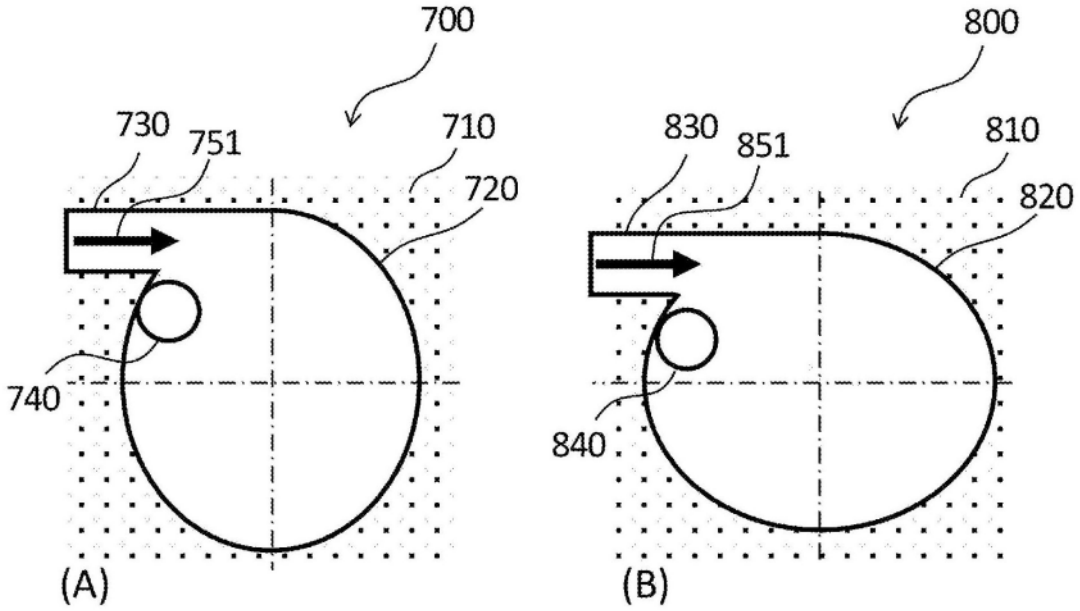
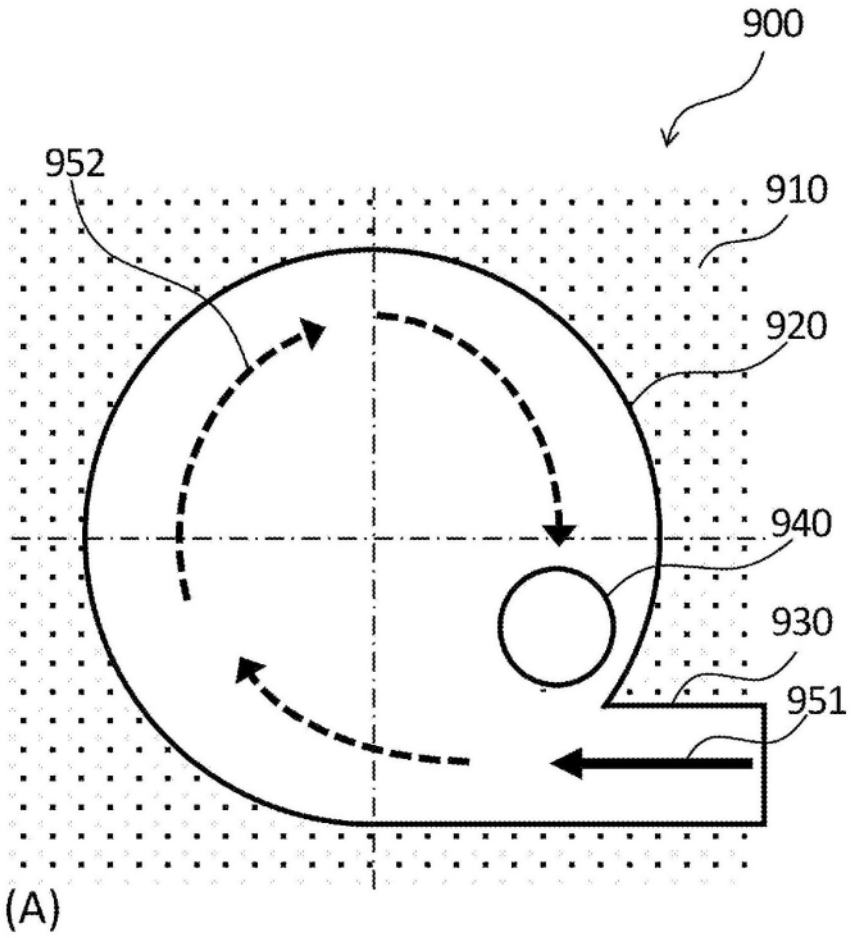


图4



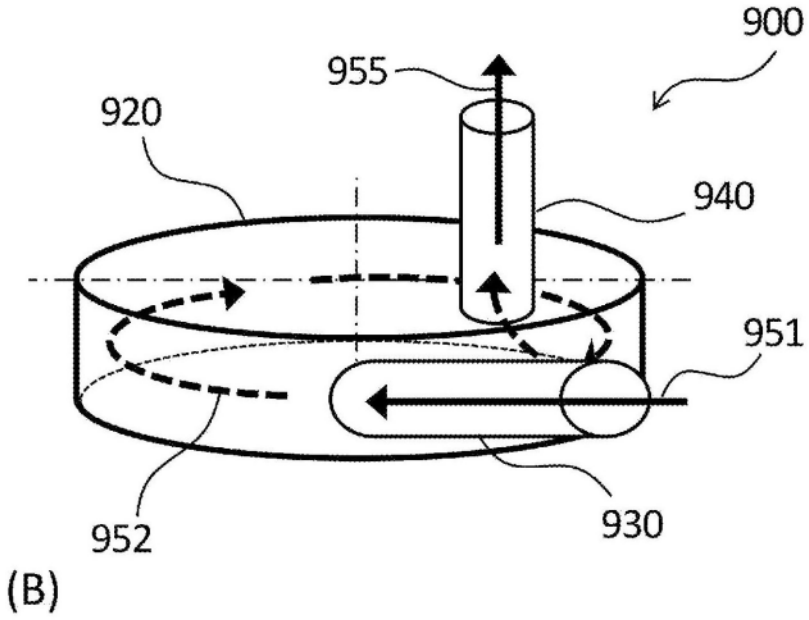


图5

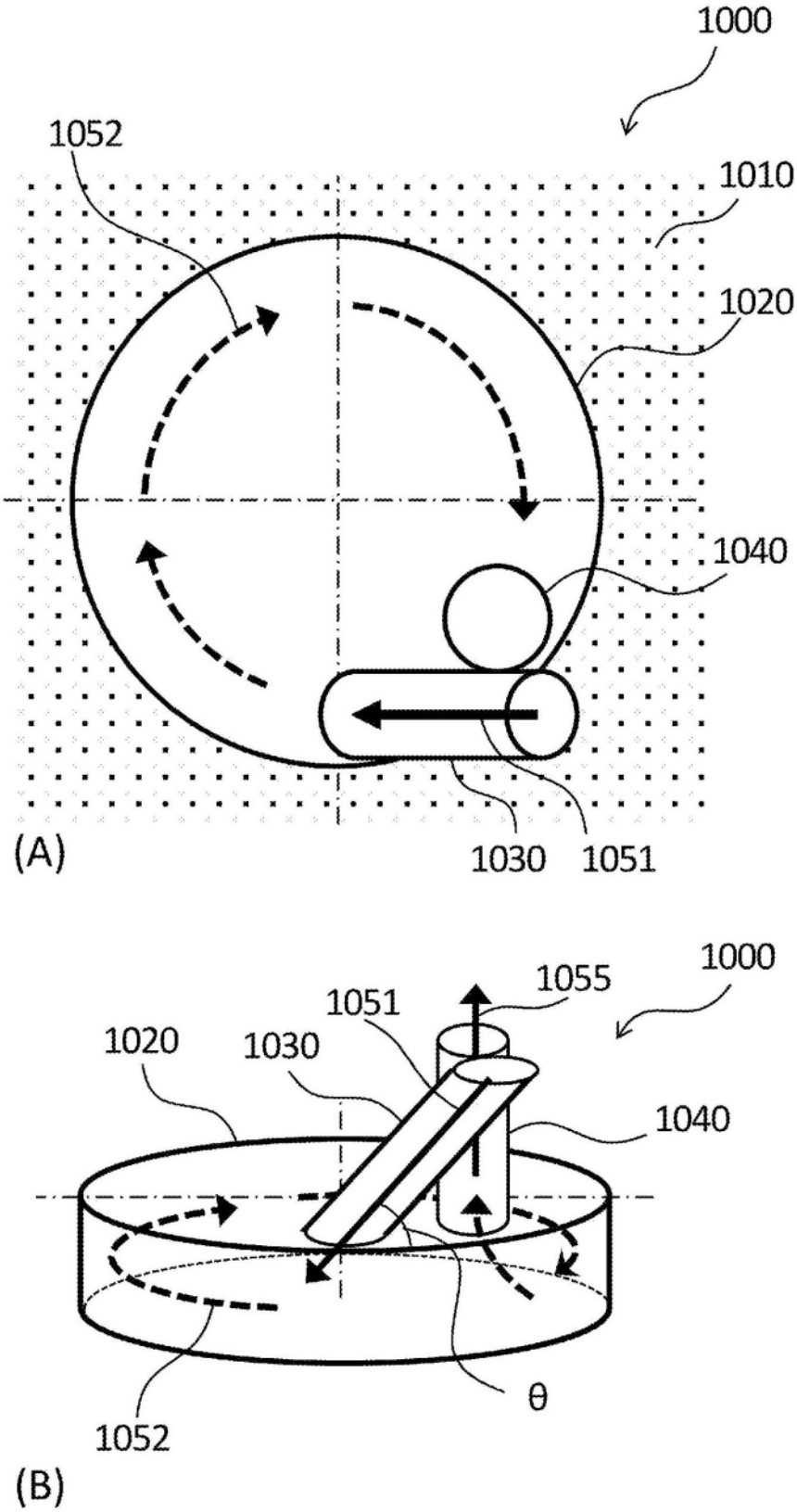

1000
1052
1010
1020
1040
1030
1051
(A)
1000
1055
1051
1020
1030
1040
θ
1052
(B)

图6

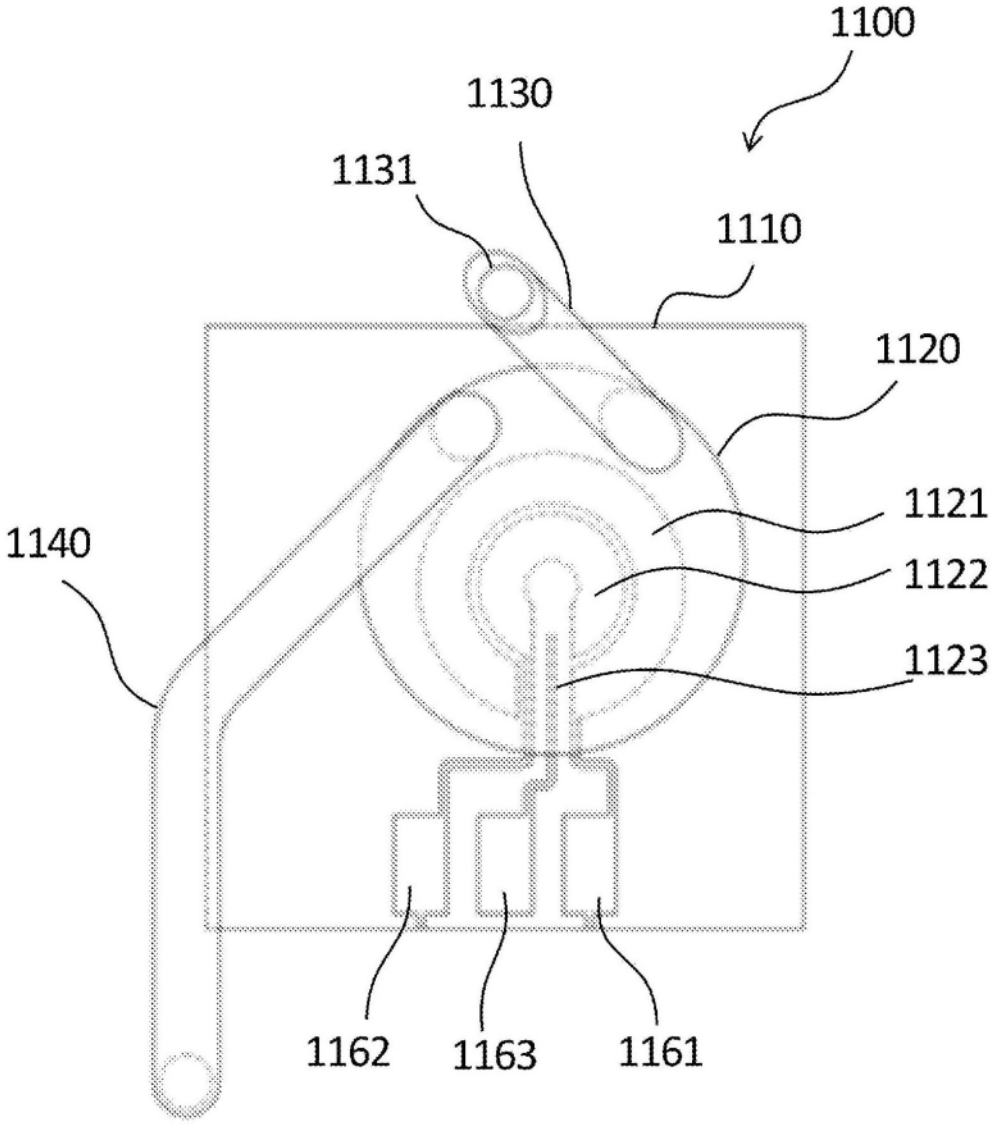


图7

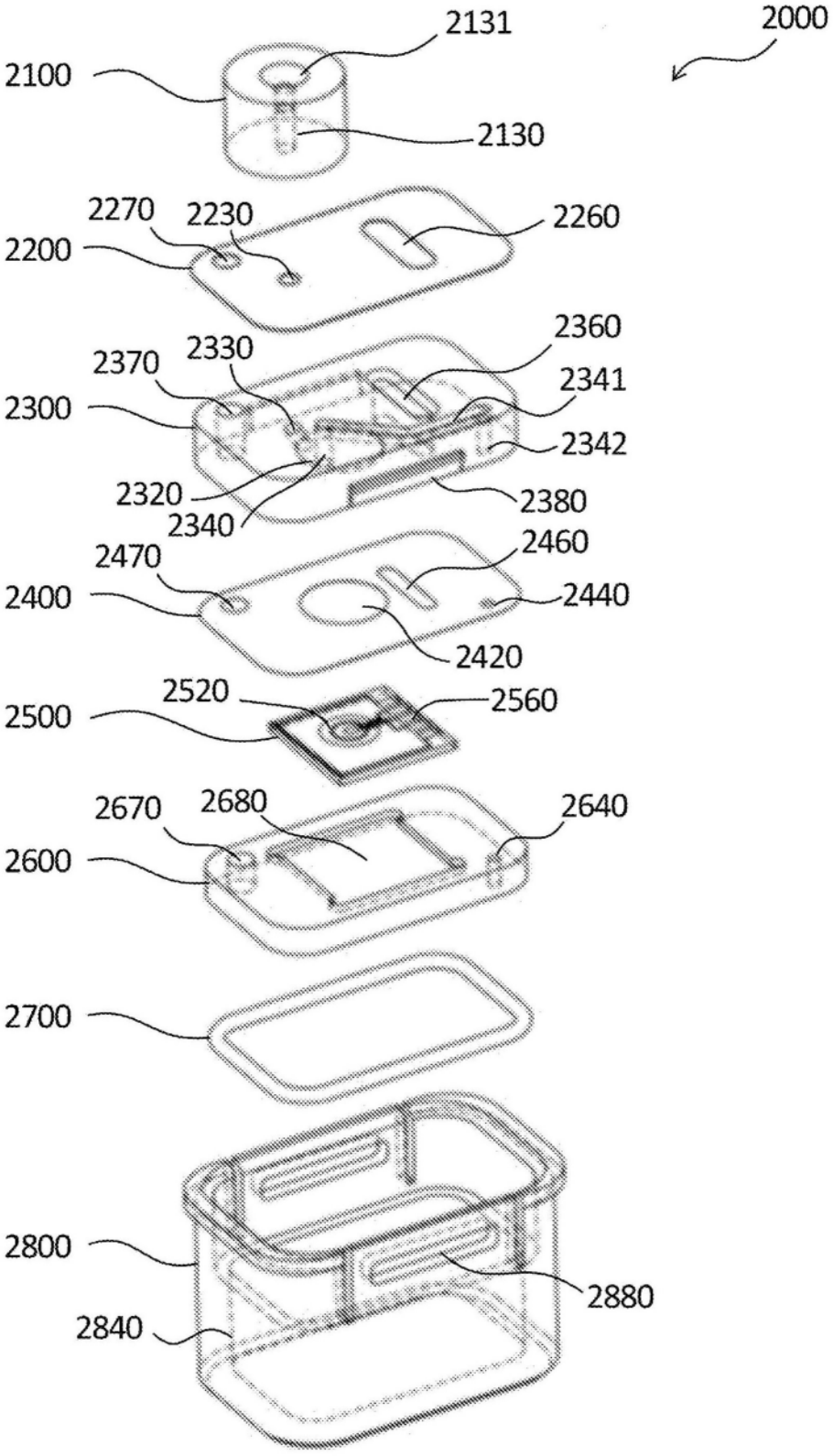

2131
2000
2100
2130
2270
2230
2260
2200
2360
2330
2370
2341
2300
2342
2320
2380
2340
2460
2470
2400
2440
2420
2520
2560
2500
2670
2680
2640
2600
2700
2800
2880
2840

图8

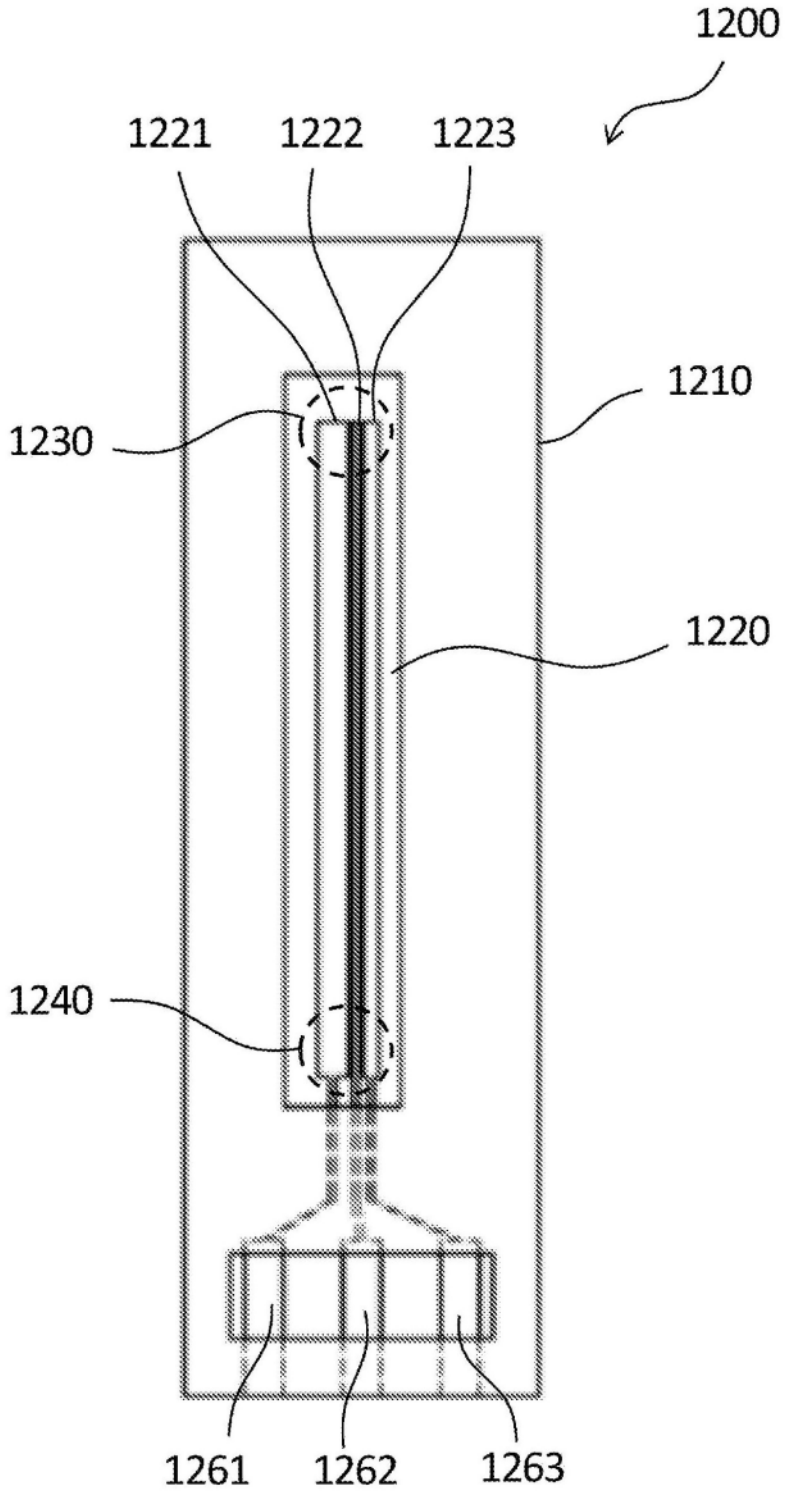


图9

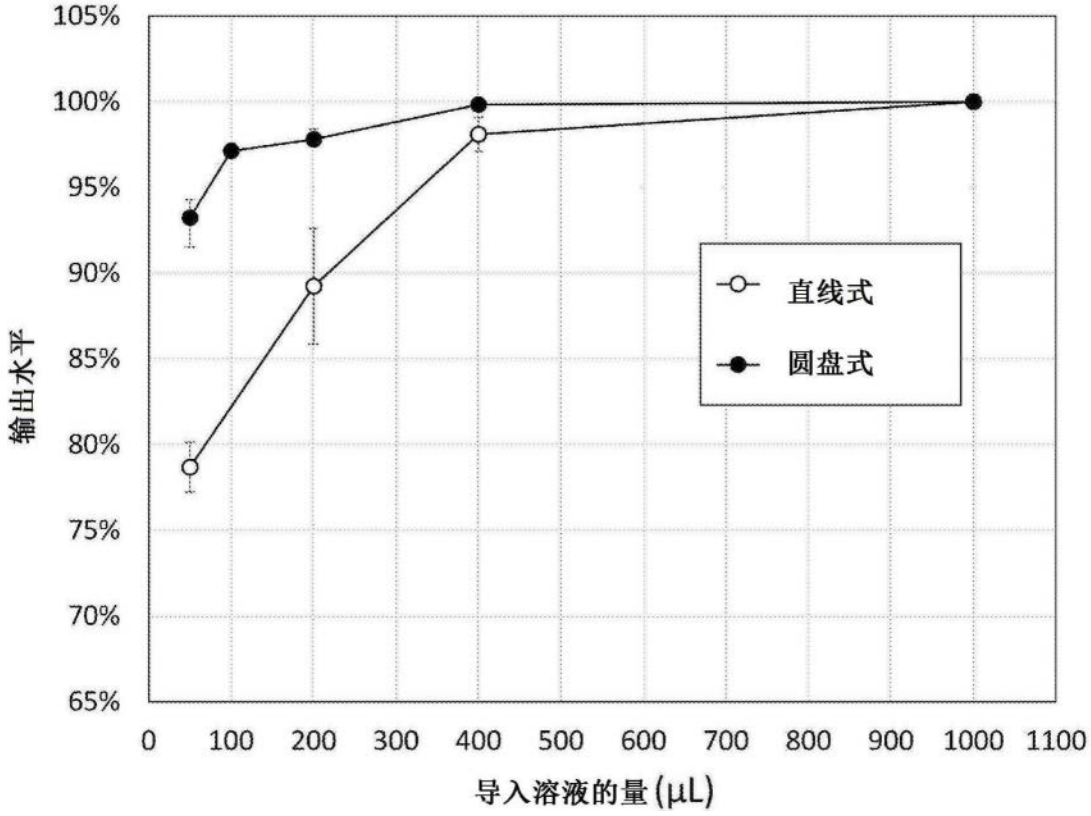

105%
100%
95%
90%
85%
80%
75%
70%
65%
输出水平
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
导入溶液的量(μL)
直线式
圆盘式

图10

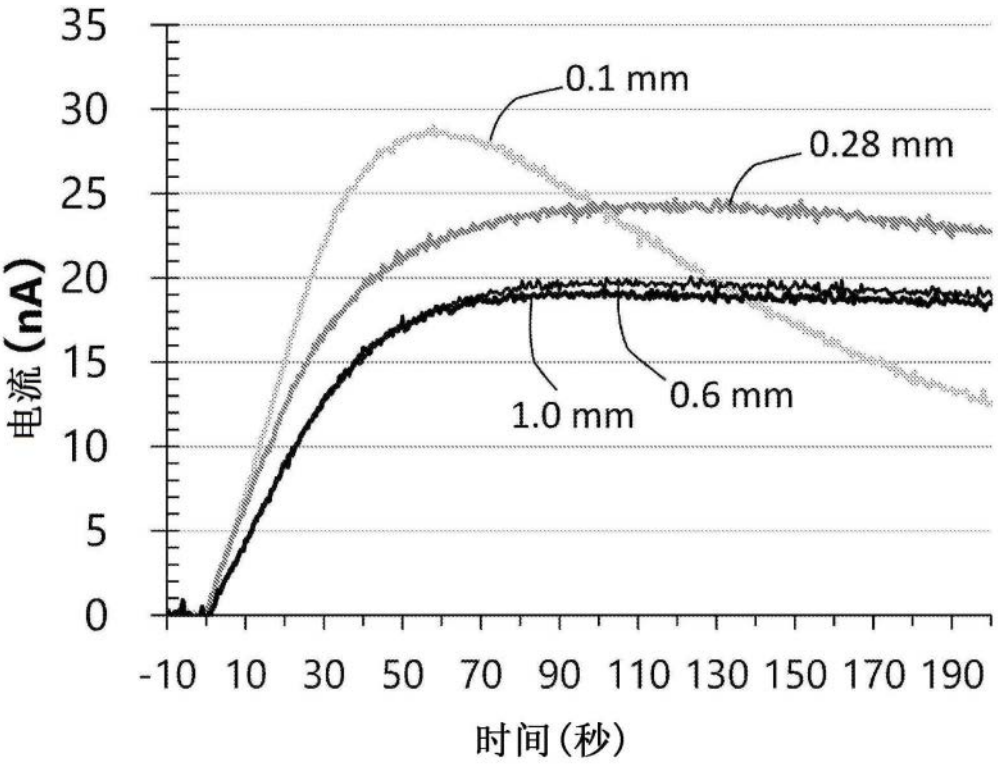

35
30
25
20
15
10
5
0
电流(nA)
-10
10
30
50
70
90
110
130
150
170
190
时间(秒)
0.1 mm
0.28 mm
0.6 mm
1.0 mm

图11

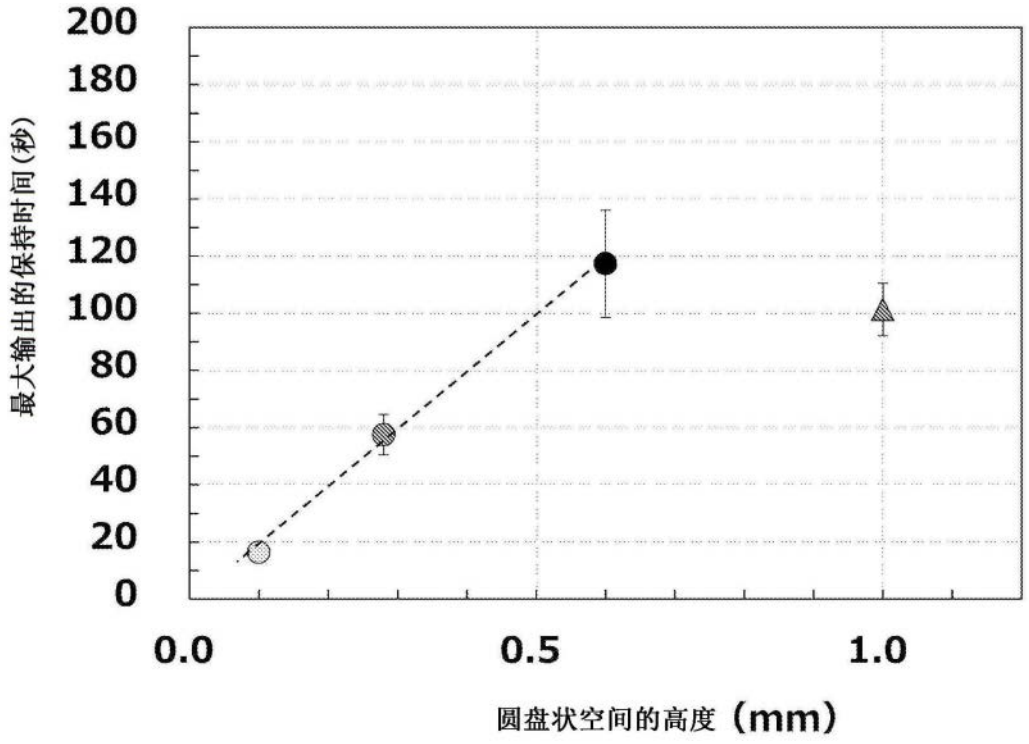

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
最大输出的保持时间(秒)
0.0
0.5
1.0
圆盘状空间的高度（mm）

图12