



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 24 705 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 291 654 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 24 705.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP01/03730**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 926 055.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/084152**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **22.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **G01N 33/543** (2006.01)

**G01N 33/50** (2006.01)

**B01L 3/00** (2006.01)

**B01L 11/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**2000130767 28.04.2000 JP**

(73) Patentinhaber:

**Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, ES, FR, IT**

(72) Erfinder:

**Yokoi, Hiroyuki, Inashiki, Ibaraki, JP; Kurihara,  
Takashi, Inashiki, Ibaraki, JP**

(54) Bezeichnung: **AUTOMATISCHE MESSPATRONE UND DAZU GEHOERENDES MESSVERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen Einsatz für die automatische Messung, der verwendet wird, indem er in eine automatische Messvorrichtung zum automatischen Bestimmen einer in einer Probe enthaltenen Komponente eingesetzt wird, und ein automatisches Messverfahren unter Verwendung des Einsatzes für die automatische Messung.

## Stand der Technik

**[0002]** Bisher sind verschiedene Analysatoren für die automatische Analyse von menschlichem Blut entwickelt worden. Solche Analysatoren unterscheiden sich stark in den analysierbaren Konzentrationsbereichen für verschiedene zu analysierende Elemente (von beispielsweise mg/ml bis pg/ml). Abhängig von jeweiligen zu analysierenden Elementen sind unter Berücksichtigung der Konzentration der Zielsubstanzen verschiedene Analysenverfahren (Messprinzipien) ausgewählt worden, beispielsweise ein Enzymimmunoassay-(EIA)-Verfahren, ein Lateximmunoassay-(LIA)-Verfahren, ein Trübungsimmunoassay-(TIA)-Verfahren, und ein Fluoreszenzimmunoassay-(FIA)-Verfahren, ein Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay-(CLEIA)-Verfahren. Darüber hinaus gibt es zu analysierende Elemente, für die eine Probe in der Form einer unverdünnten Lösung gemessen wird, wie sie ist, und es gibt auch zu analysierende Elemente, für die eine Verdünnung einer Probe vor der Probenmessung notwendig ist. Kürzlich sind Geräte in die Entwicklung gekommen, die eine Vielzahl von Arten zu analysierender Elemente und einen weiten Konzentrationsbereich alleine abdecken können.

**[0003]** In den vorher genannten Geräten, die eine Multielementbearbeitung alleine durchführen, werden, obwohl eine Probenabgabevorrichtung, eine Reagenzienabgabevorrichtung, eine Reaktionsvertiefung usw., geteilt werden, jedoch mehrere Arten von den Messprinzipien entsprechenden Modulen in einem einzigen Gerät integriert, um somit zu erreichen, dass das Gerät einen sehr komplizierten Mechanismus besitzt und große Abmessungen aufweist. Der komplizierte Mechanismus führt insbesondere zu einer Zunahme in der Anzahl von Funktionsteilen, was naturgemäß zu einer Zunahme von Schwierigkeiten, wie etwa einem Ausfall, führt. Auf diese Weise stellt sowohl tägliche Wartung und Inspektion als auch die Einstellung der Genauigkeit des Instruments eine große Belastung dar. Außerdem erfordern verschiedene Messprinzipien in Abhängigkeit von den jeweiligen zu analysierenden Elementen verschiedene Analyseverfahren zum Einstellen der Menge der Probe, der Art eines Reagenz, der Menge eines Reagenz, der Rührbedingung, der Bedingung beim Trennen eines Reaktionsproduktes und eines überschüssigen Reagenzes voneinander (B/F-Trennung), der Reaktionsdauer, des Messverfahrens usw. Es ist im Wesentlichen unmöglich für ein einzelnes Gerät, eine Vielzahl unterschiedlicher Analyseverfahren gleichzeitig auszuführen; unter den gegenwärtigen Umständen ist der Fortgang einzelner Analyseverfahren streng kontrolliert, so dass unterschiedliche Analyseverfahren nicht miteinander Wechselwirken sollten. Deshalb ist in dem Fall, wo Proben, deren zu analysierende Elemente sich voneinander unterscheiden, gleichzeitig gemessen werden sollen, eine Wartezeit (Wartezustand) erforderlich, was zu einer Abnahme in der Durchsatzkapazität führt, was die Ursache für eine beträchtliche Zunahme in der für die Messung erforderlichen Zeit ist.

**[0004]** Außerdem müssen im Allgemeinen zwei bis sechs Arten von Reagenzien für jedes Element für die Analyse verwendet werden. Dies bringt eine große Belastung für den Anwender in der Vorbereitung vor der Messung mit sich.

**[0005]** Insgesamt erhöht bei den herkömmlichen Geräten die Komplexität ihres Mechanismus sowohl die Belastung ihrer Wartungs- und Herstellungskosten, als auch die für die Messung erforderliche Zeit und die Zeit und die Arbeitskraft für die Herstellung notwendiger Reagenzien. Zu großen Problemen führt dies insbesondere z.B. in Notfalluntersuchungen und in Patienten-nahen Untersuchungen (POCT), die Ärzte und Schwestern ausführen.

**[0006]** Um mit solchen Problemen fertig zu werden, ist ein Einsatz für die automatische Messung vom Typ "ein Test-ein Einsatz", gefüllt mit all den für die Messung notwendigen Reagenzien, in Form von Lösungen vorgeschlagen worden (JP 11-316226 A).

**[0007]** Es ist jedoch bis jetzt kein Verfahren vorgeschlagen worden, das mit verschiedenen Verdünnungen fertig wird, die in Abhängigkeit von den zu analysierenden Elementen erforderlich sein werden.

## Offenbarung der Erfindung

**[0008]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben herausgefunden, dass durch Bereitstellen eines Einsatzes mit einer Verdünnungsvertiefung zum Verdünnen einer Probe, und Verdünnen einer vorbestimmten Menge der Probe auf eine gewünschte Verdünnung in der Verdünnungsvertiefung, die Mechanismen des automatischen Messgeräts vereinfacht werden können und verhindert wird, dass die für die Messung erforderliche Zeit wesentlich erhöht wird, selbst wenn eine Vielzahl von Arten von zu analysierenden Elementen gleichzeitig gemessen wird, wodurch die vorliegende Erfindung verwirklicht wird.

**[0009]** Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Einsatz für die Verwendung in der Messung einer zu messenden Komponente, die in einer Probe enthalten ist, bereitgestellt, umfassend zumindest eine Verdünnungsvertiefung zum Verdünnen einer vorbestimmten Menge der Probe auf eine gewünschte Verdünnung; und eine Reaktionsvertiefung, in der die zu messende Komponente, die in der Probe enthalten ist, und eine Substanz, die damit spezifisch reagiert, umgesetzt werden, worin eine Verdünnungslösung in der Verdünnungsvertiefung in einer Menge enthalten ist, die ausreicht, um die gewünschte Verdünnung zu erreichen, abhängig von der Art der zu messenden Komponente, wenn die vorbestimmte Menge der Probe in die Verdünnungsvertiefung durch einen gleichförmigen Vorgang abgegeben wird.

**[0010]** In einigen Ausführungsformen sind zwei oder mehrere Zeilen von Vertiefungsgruppen parallel angeordnet, wobei jede Vertiefungsgruppe eine Verdünnungsvertiefung und eine Reaktionsvertiefung umfasst.

**[0011]** In weiteren Ausführungsformen hat ein Einsatz eine Reagenzenthaltende Vertiefung zum Aufnehmen eines Reagenz, das für die Messung notwendig ist, eine Probenabgabevertiefung zur Abgabe einer Probe, eine Waschvertiefung zur Durchführung des Waschens eines Reaktionsproduktes und/oder eine Messvertiefung zur Durchführung der Messung des Reaktionsproduktes.

**[0012]** In noch weiteren Ausführungsformen ist ein Einsatz bei der Messung in Kombination mit einem anderen Einsatz verwendbar, der mit einem Reagenz und/oder einer Lösung gefüllt ist, dass/die zur Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig sind/ist.

**[0013]** In noch weiteren Ausführungsformen ist das gesamte Reagenz und/oder die gesamte Lösung, die zur Messung der zu messenden Komponente, die in einer Probe vorhanden ist, notwendig sind/ist, in dem Einsatz verschlossen.

**[0014]** Für bestimmte zu messende Komponenten ist die Reaktion zwischen der zu messenden Komponente und der Substanz, die damit spezifisch reagiert, eine immunologische Reaktion.

**[0015]** Für diese Komponenten kann es wünschenswert sein, dass die immunologische Reaktion eine Reaktion ist, in der man die zu messende Komponente in der Probe und die Substanz, die damit immunologisch spezifisch reagiert, reagieren lässt, um einen ersten Immunkomplex zu bilden, und man den ersten Immunkomplex und eine Markierung, die damit immunologisch spezifisch reagiert, reagieren lässt, um einen zweiten immunologischen Komplex zu bilden.

**[0016]** Gemäß einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Messverfahren für eine zu messende Komponente, die in einer Probe enthalten ist, bereitgestellt, die folgende Schritte umfasst: Bereitstellen eines Einsatzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5; Abgeben der vorbestimmten Menge der Probe in die Verdünnungsvertiefung, wodurch die Probe auf die gewünschte Verdünnung in dem Einsatz verdünnt wird; Umsetzen der zu messenden Komponente in der verdünnten Probe mit einer spezifisch damit reagierenden Substanz; und Messen der Menge des Reaktionsproduktes.

**[0017]** In bestimmten Ausführungsformen wird eine Mehrzahl verschiedener Arten von zu messenden Komponenten gleichzeitig gemessen, indem man einen Einsatz verwendet, der zwei oder mehr Zeilen von Vertiefungsgruppen besitzt, wobei jede Vertiefungsgruppe eine Verdünnungsvertiefung und eine Reaktionsvertiefung umfasst, oder indem man eine Mehrzahl von Einsätzen verwendet.

**[0018]** In weiteren Ausführungsformen wird die Messung durchgeführt, indem man den Einsatz der vorliegenden Erfindung und einen anderen Einsatz, der mit einem Reagenz und/oder einer Lösung, das/die für die Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig sind/ist, verwendet.

**[0019]** In noch weiteren Ausführungsformen ist die Reaktion zwischen der zu messenden Komponente und

der spezifisch damit reagierenden Substanz eine immunologische Reaktion.

**[0020]** In noch weiteren Ausführungsformen ist die immunologische Reaktion eine Reaktion, in der die zu messende Komponente in der Probe und die damit immunologisch spezifisch reagierende Substanz umgesetzt werden, um einen ersten Immunkomplex zu bilden, und der erste Immunkomplex und eine immunologisch spezifisch damit reagierende Markierung umgesetzt werden, um einen zweiten Immunkomplex zu bilden, und wobei die Menge der Markierung in dem durch die Reaktion gebildeten zweiten Immunkomplex gemessen wird.

**[0021]** Gemäß einem dritten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Messgerät bereitgestellt, umfassend zumindest einen Einsatzaufnahmebereich zum Aufnehmen des Einsatzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5; einen Abgabebereich zur Abgabe des Reagenzes und/oder einer Probe auf den in dem Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz durch einen gleichförmigen Vorgang, und einen Messbereich zum Messen eines Reaktionsproduktes auf dem in dem Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0022]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung eines Einsatzes gemäß Beispiel 1. Die Symbole in den Figuren sind folgendermaßen. 1 bezeichnet eine Probenabgabevertiefung; 2 eine Verdünnungsvertiefung 1; 3 eine Verdünnungsvertiefung 2; 4 eine magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung (Reaktionsvertiefung 1); 5 eine Waschvertiefung 1; 6 eine markierte Antikörper enthaltende Vertiefung (Reaktionsvertiefung 2); 7 eine Waschvertiefung 2; und 8 eine fotometrische Vertiefung.

**[0023]** [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung eines Einsatzes gemäß Beispiel 2 und eine Illustration der Arbeitsweise dafür. Der Arbeitsvorgang des Einfüllens von Reagenzien wird oberhalb des Einsatzes beschrieben, und der Arbeitsvorgang der Verdünnung einer Probe und die Reaktion werden unterhalb des Einsatzes beschrieben. Die Symbole in der Figur sind folgende: DS1 bezeichnet eine Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 1; DS2 eine Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 2; WS eine Waschlösung enthaltende Vertiefung; MP eine magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung; LA eine einen markierten Antikörper enthaltende Vertiefung; AMPPD, eine AMPPD enthaltende Vertiefung; SD eine Probenabgabevertiefung; D1 eine Verdünnungsvertiefung 1; DS eine Verdünnungsvertiefung 2; D3 eine Verdünnungsvertiefung 3; R1 eine Reaktionsvertiefung 1; W1 eine Waschvertiefung 1; R2 eine Reaktionsvertiefung 2; W2 eine Waschvertiefung 2; LM eine fotometrische Vertiefung; und M.P. magnetische Teilchen.

#### Ausführliche Beschreibung

**[0024]** Die hier verwendeten Ausdrücke haben die folgende Bedeutung, solange nicht anderweitig im Besonderen angegeben.

**[0025]** Der Einsatz der vorliegenden Erfindung wird verwendet, wenn eine zu messende Komponente, die in einer Probe enthalten ist, gemessen wird, und gewöhnlich wird sie so verwendet, dass sie in ein automatisches Messgerät eingesetzt wird.

**[0026]** Die vorgenannte Messung wird gewöhnlich durch das Verfahren zum Messen einer zu messenden Komponente gemäß der vorliegenden Erfindung durchgeführt, wobei das Verfahren die Schritte der Abgabe einer Probe, die eine zu messende Komponente enthält, Verdünnen der Probe, Reagieren der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, mit einer Substanz, die damit spezifisch reagiert, und Messen der Menge des Reaktionsproduktes umfasst. Die zu messende Komponente ist nicht im Besonderen beschränkt, und jede Komponente kann verwendet werden, soweit es eine Substanz gibt, die mit der Komponente spezifisch reagiert. Beispiele der Kombination einer zu messenden Komponente und einer Substanz, die damit spezifisch reagiert, schließen ein Antigen und einen Antikörper, einen Antikörper und ein Antigen, ein Enzym und ein Substrat, eine Zuckerkette und ein Lectin usw. ein. Auf diese Weise bedeutet in der vorliegenden Erfindung der Ausdruck "spezifisch reagieren oder spezifisch reagierend" biochemisch spezifische Bindung. Die zu messende Komponente oder die Substanz, die damit spezifisch reagiert, kann eine Substanz sein, deren chemische Natur sich zwischen vor und nach der Bindung ändert, wie etwa Substrate.

**[0027]** Die Probe kann jede Probe sein, solange sie eine zu messende Komponente enthält oder die Möglichkeit aufweist, sie zu enthalten. Beispiele davon können Blut, Serum, Plasma und Urin einschließen.

**[0028]** Bedingungen für beispielsweise den Schritt des Umsetzens der zu messenden Komponente und der

Substanz, die spezifisch damit reagiert, und den Schritt der Messung der Menge des Reaktionsproduktes, usw., können in Abhängigkeit von der Kombination der zu messenden Komponente und der Substanz, die spezifisch damit reagiert, geeignet ausgewählt werden. Beispielsweise kann die Reaktion zwischen einem Enzym und einem Substrat und die Messung der Menge eines Reaktionsproduktes durchgeführt werden, indem das Enzym mit dem Substrat gemischt wird, so dass das Enzym auf das Substrat wirken kann, und die Menge des Reaktionsproduktes (Abbauprodukt des Substrats) gemessen wird. Die Reaktion zwischen einem Antikörper oder einem Antigen und die Messung der Menge eines Reaktionsproduktes kann durchgeführt werden, indem der Antikörper oder das Antigen mit einem Festphasenträger gemischt wird, der darauf entsprechend ein Antigen oder einen Antikörper und eine Markierung gebunden hat, um ein Reaktionsprodukt (Immunkomplex) zu bilden, das Reaktionsprodukt gewaschen wird, um unbenutzten Antikörper oder unbenutztes Antigen und unbenutzte Markierung aus dem Immunkomplex abzutrennen (B/F-Trennung), und die Menge der durch die Bildung des Immunkomplexes an die Festphase gebundenen Markierung gemessen wird. Auf diese Weise umfasst in der vorliegenden Erfindung der Ausdruck "Messen der Menge eines Reaktionsproduktes" nicht nur direkt die Messung der Menge eines Reaktionsproduktes selbst, sondern auch die Messung der Menge einer Substanz, die quantitativ die Menge des Reaktionsproduktes betrifft. Aus der so gemessenen Menge des Reaktionsproduktes kann die Menge der zu messenden Komponente in der Probe berechnet werden.

**[0029]** Der Einsatz der vorliegenden Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass er zumindest eine Verdünnungsvertiefung zum Verdünnen einer vorbestimmten Menge einer Probe auf eine gewünschte Verdünnung und eine Reaktionsvertiefung zum Umsetzen einer zu messenden Komponente mit in der Probe mit einer Substanz, die spezifisch mit der Komponente reagiert, umfasst.

**[0030]** Wie oben erwähnt, kann die Verdünnung einer Probe abhängig von der zu messenden Komponente (zu analysierendes Element) unterschiedlich sein. Wenn jedoch der Einsatz der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ist es nur nötig, eine vorbestimmte Menge einer Probe im Messablauf abzugeben, ungeachtet dessen, wie immer das zu analysierende Element sein mag, da der Einsatz mit einer Verdünnungsvertiefung zum Verdünnen einer vorbestimmten Menge der Probe auf eine gewünschte Verdünnung ausgestattet ist. Dies verringert den für die Bestätigung der abgegebenen Menge erforderlichen Aufwand durch den Anwender. Auch verringert dies die Möglichkeit eines Messfehlers aufgrund eines Fehlers in der abgegebenen Menge beträchtlich. In einem automatischen Messgerät, das den Einsatz der vorliegenden Erfindung verwendet, indem dieser darin eingesetzt wird, ist der Mechanismus zum Ändern der abgegebenen Menge einer Probe in Abhängigkeit von dem zu analysierenden Element nicht weiter notwendig, so dass der Mechanismus vereinfacht werden kann. In dem Fall, wo die Verdünnung einer Probe bei einer hohen Verdünnung durchgeführt wird, ist es bevorzugt, dass zwei oder mehr Verdünnungsvertiefungen in dem Einsatz bereitgestellt werden und zweistufige oder mehr Verdünnungen durchgeführt werden.

**[0031]** Wie oben erwähnt, schließt der Einsatz der vorliegenden Erfindung einen Einsatz ein, der in der Lage ist, verschiedene Bedingungen zum Analysieren mit einem einheitlichen Arbeitsvorgang zu bewerkstelligen, und weiterhin einen ein, der mit zwei oder mehreren parallel angeordneten Vertiefungsgruppen ausgestattet ist, die für die Messung von zu messenden Komponenten erforderlich sind. Alternativ kann die Messung einer Mehrzahl von Arten unterschiedlicher zu messender Komponenten gleichzeitig durchgeführt werden, indem eine Mehrzahl von Einsätzen verwendet wird. Wenn der Einsatz der vorliegenden Erfindung verwendet wird, wird deshalb weder die Zeit, die für die Messung erforderlich ist, beträchtlich zunehmen, selbst in dem Fall der Messung einer Mehrzahl von Arten unterschiedlicher zu messender Komponenten, noch werden die Mechanismen des zu verwendenden automatischen Messgeräts geändert.

**[0032]** Die Verdünnung einer Probe und eine in die Verdünnungsvertiefung einzufüllende Verdünnungslösung können geeignet ausgewählt werden, abhängig von beispielsweise den Arten der Probe, den zu messenden Komponenten und den Substanzen, die spezifisch mit den zu messenden Komponenten reagieren. Die Verdünnungslösung kann ein Reagenz enthalten, das für die Vorbehandlung der Probe notwendig ist. Wenn dies zutrifft, können Verdünnung und Vorbehandlung gleichzeitig in der Verdünnungsvertiefung durchgeführt werden.

**[0033]** Der Einsatz der vorliegenden Erfindung kann eine Reagenz enthaltende Vertiefung besitzen, die ein Reagenz enthält, die für die Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig ist. Die Reagenz enthaltende Vertiefung kann auch als Reaktionsvertiefung dienen. In anderen Worten kann ein Teil des Reagenz, das an der Reaktion teilnimmt, in einer Reaktionsvertiefung enthalten sein. Das Reagenz, das in der Reagenz enthaltenden Vertiefung oder der Reaktionsvertiefung enthalten sein soll, kann eine Art oder eine Mehrzahl von Arten enthalten, soweit die enthaltenen Reagenzien nicht miteinander reagieren. Das enthaltene Reagenz kann flüssig (z.B. Lösung oder Suspension) sein, oder es kann fest sein, soweit

es in der Lösung, die in die Vertiefung eingespritzt werden soll, gelöst oder suspendiert werden kann.

**[0034]** Es ist bevorzugt, dass der Einsatz der vorliegenden Erfindung außerdem eine Probenabgabevertiefung zum Abgeben einer Probe hat. Mit diesem Aufbau kann eine vorbestimmte Menge der Probe in einem einheitlichen Arbeitsvorgang aus der Probenabgabevertiefung, in die die Probe abgegeben worden ist, in die Verdünnungsvertiefung zugegeben werden. Außerdem ist, wenn eine Probe aus einem Container, in dem die Probe gesammelt worden ist, in den Einsatz abgegeben wird, die strenge Kontrolle der Menge der Probe unnötig, und der Arbeitsablauf wird für den Anwender einfach. Außerdem ist es in dem automatischen Messgerät, in das der Einsatz der vorliegenden Erfindung eingesetzt wird, unnötig, einen zusätzlichen Mechanismus, wie etwa einen Mechanismus zum direkten Quantifizieren und Abgeben der Probe aus einem Stammprobenbehälter außerhalb des Einsatzes, um eine vorbestimmte Menge der Probe abzugeben, bereitzustellen, so dass die Mechanismen vereinfacht werden können.

**[0035]** Der Einsatz der vorliegenden Erfindung kann auch eine Messvertiefung zum Messen der Menge eines Reaktionsproduktes besitzen. Zum Beispiel kann eine fotometrische Vertiefung zur optischen Messung bereitgestellt werden. In dem Fall, wo eine bestimmte Messbedingung gewünscht ist, beispielsweise in dem Fall, wo die Messung unter dunklen Bedingungen durchgeführt werden muss, kann hier die Messvertiefung in einem getrennten Einsatz oder in einer abtrennbaren Form bereitgestellt werden.

**[0036]** Die Gestalt und die Größe des Einsatzes der vorliegenden Erfindung sind nicht im Besonderen beschränkt. Für eine einfache Handhabbarkeit durch den Anwender ist der Einsatz jedoch vorzugsweise beispielsweise von der Form eines Bootes, in dem eine Reagenz enthaltende Vertiefung, eine Probenabgabevertiefung, eine Verdünnungsvertiefung, eine Reaktionsvertiefung und/oder eine Messvertiefung linear angeordnet sind/ist. Eine Mehrzahl von Vertiefungen kann für jede Art von Vertiefung verwendet werden. Außerdem kann für die Messung einer Mehrzahl von Arten von zu analysierenden Elementen der Einsatz der vorliegenden Erfindung, der zwei oder mehr parallel angeordnete Zeilen notwendiger Vertiefungsgruppen, wie oben beschrieben, aufweist, verwendet werden. Das Material des Einsatzes der vorliegenden Erfindung ist nicht im Besonderen beschränkt, aber ein transparentes Material ist bevorzugt, da optische Messung durch die Wandung des Einsatzes möglich ist.

**[0037]** In dem Einsatz der vorliegenden Erfindung ist die Reaktion zwischen der zu messenden Komponente und der Substanz, die spezifisch damit reagiert, vorzugsweise eine immunologische Reaktion. Das heißt, es ist bevorzugt, dass die zu messende Komponente und die Substanz, die spezifisch damit reagiert, ein Antikörper und ein Antigen sind.

**[0038]** Die immunologische Reaktion ist vorzugsweise eine, in der eine zu messende Komponente in einer Probe mit einer Substanz umgesetzt wird, die spezifisch damit reagiert, um einen ersten Immunkomplex zu bilden, und dann der erste Immunkomplex mit einer Markierung umgesetzt wird, die immunologisch spezifisch damit reagiert, um einen zweiten Immunkomplex zu bilden. In diesem Fall hat der Einsatz der vorliegenden Erfindung vorzugsweise eine Reaktionsvertiefung zum Bilden des ersten Immunkomplexes und eine Reaktionsvertiefung zum Bilden des zweiten Immunkomplexes. Weiter vorzugsweise hat der Einsatz der vorliegenden Erfindung Waschvertiefungen zum B/F-Trennen entsprechend den jeweiligen Reaktionsvertiefungen. Die Waschvertiefungen können im Voraus mit einer Waschlösung gefüllt sein oder durch Abgabe aus beispielsweise einem anderen Einsatz oder einer Flasche gefüllt werden.

**[0039]** Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Reagens und/oder die Lösung, die für die Messung der zu messenden Komponente, die in einer Probe enthalten ist, notwendig sind, können in einen anderen Einsatz im Voraus eingefüllt werden, und der Einsatz kann in Verbindung mit dem Einsatz der vorliegenden Erfindung beim Durchführen der Messung verwendet werden. Die Messung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem in einem einheitlichen Arbeitsvorgang eine Verdünnungslösung einer Probe, eine Substanz und eine Markierung, die spezifisch mit der zu messenden Komponente in der Probe reagiert, und eine Waschlösung, usw., zum Waschen des sich ergebenden Immunkomplexes in einem anderen Einsatz im Vorhinein eingefüllt werden, und das Reagenz und/oder der Lösung in den Einsatz der vorliegenden Erfindung abgegeben werden. Durch ein solches Verfahren kann der Mechanismus des Gerätes vereinfacht werden und die Struktur des Einsatzes der vorliegenden Erfindung kann vereinfacht und verkleinert werden. Zusätzlich wird es einfach, das Problem der Lagerstabilität des Reagenzes und/oder der Lösung, die verwendet werden sollen, zu lösen. Natürlich ist es möglich, die Reagenzien und/oder Lösungen, die für die Messung notwendig sind, sowohl in den Einsatz der vorliegenden Erfindung als auch den anderen Einsatz einzufüllen und sie in Kombination zu verwenden.

**[0040]** Die gesamten Reagenzien und/oder Lösungen, die für die Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig sind, können in den Einsatz der vorliegenden Erfindung eingefüllt werden. Es ist bevorzugt, dass die gesamten notwendigen Reagenzien, beispielsweise eine Verdünnungslösung einer Probe, eine Substanz und eine Markierung, die spezifisch mit der zu messenden Komponente in der Probe reagiert, und eine Waschlösung usw. zum Waschen des sich ergebenden Immunkomplexes, in den Einsatz der vorliegenden Erfindung im Vorhinein eingefüllt werden. Dadurch ermöglicht die Verwendung eines Einsatzes für eine zu messende Komponente die Handhabung all der Fälle, so dass die Vergeudung von Reagenzien ausgeschaltet werden kann. Die Zufuhr von Wasser oder das Entleeren von Wasser wird unnötig, was zu einer weiteren Vereinfachung des Messgerätes und zur Verringerung der für die Messung erforderlichen Zeit führt.

**[0041]** Es ist bevorzugt, dass der Einsatz der vorliegenden Erfindung, wenn er mit beispielsweise Reagenzien und/oder Lösungen und dergleichen, wie etwa einer Verdünnungslösung, einer Markierung, einer Waschlösung und dergleichen im Vorhinein gefüllt wird, vorzugsweise mit einer Aluminiumlaminatfolie, einer Kunststofffolie oder dergleichen an seiner Oberseite verschlossen wird, um eine Verunreinigung durch Fremdstoffe und Verdampfung/Verschlechterung von Reagenzien zu verhindern. Versiegelungen aus Aluminiumlaminatfolie sind insbesondere bevorzugt, da sie leicht automatisch durch einen Performationsmechanismus in dem automatischen Messgerät geöffnet werden können. In dem Fall, wo das Reagenz oder die Reagenzien und/oder die Lösung oder Lösungen und dergleichen in einen anderen Einsatz eingefüllt und die Messung unter Verwendung des Einsatzes in Kombination durchgeführt wird, ist es bevorzugt, dass der Einsatz ebenfalls versiegelt ist.

**[0042]** Auf dem Einsatz der vorliegenden Erfindung kann ein Strichcode, der Information über die Probe, Information über die zu analysierenden Elemente, Information über die Handhabung des Reagenz usw. codiert, durch Aufdrucken, Aufbringen oder dergleichen befestigt werden. Das Befestigen eines solchen Strichcodes auf dem Einsatz ermöglicht das Folgende: Wenn ein automatisches Messgerät verwendet wird, das den Barcode auf dem Einsatz erkennt und automatisch ein Analyseelement auswählt, kann der Anwender jedes Element oder alle Elemente, die analysiert werden sollen, einfach und wirkungsvoll messen, indem ein einzelnes automatisches Messgerät durch bloßes Auswählen eines geeigneten Einsatzes oder geeigneter Einsätze verwendet wird. Dies schließt auch die Notwendigkeit dafür aus, Arbeitsabläufe mit Arbeitsblättern durchzuführen, was eine Hauptursache für fehlerhafte Einstellungen von zu analysierenden Elementen gewesen ist, wie es in den konventionellen üblichen automatischen Messgeräten durchgeführt worden ist, und ermöglicht die Ausführung der Messung einer Mehrzahl von Arten von zu analysierenden Elementen ohne Fehlschlag und mit Leichtigkeit. Außerdem werden die Lagerung und die Handhabung von Reagenzien einfach.

**[0043]** In dem Messverfahren der vorliegenden Erfindung wird es in dem Fall, wo die Probe eine Mehrzahl von Arten von zu messenden Komponenten enthält, bevorzugt, die Mehrzahl von Arten unterschiedlicher zu analysierender Komponenten gleichzeitig zu messen, indem eine Mehrzahl von Einsätzen oder ein Einsatz verwendet wird, in dem zwei oder mehr Zeilen von Vertiefungsgruppen parallel zueinander angeordnet sind. In einem solchen Fall ist es bevorzugt, dass Gebrauch gemacht wird von einem automatischen Messgerät, das dazu in der Lage ist, eine Mehrzahl von zu analysierenden Elementen gleichzeitig zu messen und in dem eine Mehrzahl von Einsätzen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann, oder einem automatischen Messgerät oder in dem der Einsatz der vorliegenden Erfindung mit Vertiefungen entsprechend einer Mehrzahl von zu analysierenden Elementen (zwei oder mehr Zeilen von Vertiefungsgruppen parallel zueinander angeordnet) eingesetzt werden kann.

**[0044]** In dem automatischen Gerät, in das der Einsatz oder die Einsätze der vorliegenden Erfindung im Gebrauchsfall eingesetzt werden, können jeweils bekannte Mittel verwendet werden zum Zweck des Aufsaugens einer vorbestimmten Menge einer Flüssigkeit aus einer Vertiefung und Abgabe davon in eine andere Vertiefung, zum Zweck des Mischens des Inhalts der Vertiefung, zum Zweck des Durchführens von B/F-Trennung, zum Zweck der Messung der Menge eines Reaktionsprodukts oder einer Markierung, zum Zweck der Berechnung der Menge der zu messenden Komponente aus dem Ergebnis der Messung der Menge des Reaktionsprodukts oder der Markierung, zum Zweck der Regelung der Temperatur eines Einsatzes, zum Zweck des Erkennens eines Strichcodes, zum Zweck der gleichzeitigen Durchführung einer Messung einer Mehrzahl von Einsätzen, usw.

**[0045]** Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung in Bezug auf ein Beispiel eines Immunoassays, insbesondere eines Chemilumineszenz-Enzymimmunoassays (CLEIA), gemäß einem Beispiel eines bevorzugten Aspekts verdeutlicht.

**[0046]** Ein Einsatz gemäß einem bevorzugten Aspekt ist ein Einsatz für die automatische Messung, der so

verwendet werden soll, dass er in ein automatisches Messgerät eingesetzt wird, das automatisch eine zu messende Komponente in einer Probe quantifiziert. Dieser Einsatz hat eine Reaktionsvertiefung für das Umsetzen der zu messenden Komponente mit der Substanz, die immunologisch spezifisch damit reagiert, eine Mehrzahl von Reagenz enthaltenden Vertiefungen zum Einfüllen von Reagenzien, die jeweils in der Reaktion verwendet werden sollen, eine Probenabgabevertiefung zum Abgeben einer Probe, eine Verdünnungsvertiefung zum Verdünnen der Probe, eine Waschvertiefung zum Durchführen der B/F-Trennung und/oder eine fotometrische Vertiefung. Wie oben beschrieben, kann die Reagenz enthaltende Vertiefung auch als Reaktionsvertiefung dienen. Vorzugsweise werden diese Vertiefungen wie folgt verwendet. Die Verdünnungsvertiefung wird mit einer Verdünnungslösung in einer Menge gefüllt, die ausreichend ist für die Verdünnung einer vorbestimmten Menge der Probe auf eine gewünschte Verdünnung. Eine Mehrzahl von Reagenz enthaltenden Vertiefungen werden einzeln mit einem Festphasenträger zum Ausführen einer immunologisch spezifischen Reaktion, einem markierten Antigen oder Antikörper, einem Reagenz zum Durchführen der Messung der Menge der Markierung usw., gefüllt. Die Waschvertiefung ist gefüllt mit einer Waschlösung zum Waschen von Immunkomplexen.

**[0047]** In die Reagenz enthaltende Vertiefung des Einsatzes wird beispielsweise ein fester Träger (empfindlich gemachte feste Phase) mit einem daran gebundenen Antigen oder Antikörper gegeben, so dass die Vertiefung als eine Reaktionsvertiefung dienen kann. Der Festphasenträger kann Polystyrolkugeln, magnetische Teilchen und dergleichen einschließen, die herkömmlicherweise in Immunoassays verwendet worden sind. Außerdem ist es auch möglich, dass kein Festphasenträger zu der Vertiefung zugegeben wird, aber ein Antikörper oder ein Antigen so verwendet wird, dass dieser bzw. dieses an der Innenwandung der Vertiefung immobilisiert wird.

**[0048]** Der Immunoassay, der in dem vorliegenden Aspekt verwendet werden soll, ist vorzugsweise ein Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay (CLEIA), der im Hinblick auf die Empfindlichkeit vorteilhaft ist. Der Festphasenträger umfasst vorzugsweise magnetische Teilchen der B/F-Trennung, die einfach mit Hilfe eines Magneten durchgeführt werden kann. Die B/F-Trennung kann durch Anwendung eines Magnetfeldes an den Einsatz von außen davon durchgeführt werden, indem ein Permanentmagnet, ein Elektromagnet oder dergleichen verwendet wird. Auch kann, wie in JP 11-262678 A offenbart, die Anwendung eines Magnetfeldes unter Verwendung eines an den Ansaug- und Abgabeseiten der Pipettenspitze usw. des Abgabegeräts bereitgestellten Magneten durchgeführt werden.

**[0049]** Die anderen Reagenz enthaltenden Vertiefungen können auch als eine Reaktionsvertiefung dienen, indem dazu ein markiertes Antigen oder ein markierter Antikörper zugegeben wird. Beispielsweise schließen Beispiele der Markierung Enzyme, Radioisotope, färbende Substanzen, fluoreszierende Substanzen und Lumineszenzsubstanzen, verschiedene gefärbte Teilchen ein. In Chemilumineszenz-Enzymimmunoassays (CLEIA) werden Enzyme bevorzugt verwendet. Beispiele solcher markierenden Enzyme schließen Alkaliphosphatase, Peroxidase, Galactosidase und Glucooxidase ein. Als Substrate für die markierenden Enzyme werden jene Substrate geeignet verwendet, die den jeweiligen Enzymen entsprechen. Beispielsweise kann Adamantylmethoxyphenylphosphoryldioxetan (AMPPD) für die alkalische Phosphatase verwendet werden, Luminol/Peroxid kann für Peroxidase verwendet werden und Adamantylmethoxyphenyl- $\beta$ -D-galactosyldioxethan (AMPGD) kann für Galactosidase verwendet werden.

**[0050]** Eine vorbestimmte Menge einer verdünnten Lösung für jedes Analyselement wird im Vorhinein in die Verdünnungsvertiefung eingefüllt. Zum Beispiel wird in dem Fall, wo zwei verschiedene zu analysierende Elemente, z.B. Hepatitis C-Virus (HCV)-Antikörper und HBs-Antigen (HBsAg), gemessen werden sollen, ermöglichen eine identische Einstellung der Probenmenge, der Menge der Reagenzlösung des Festphasenträgers, der Menge der Reagenzlösung des markierten Antigens oder Antikörpers, der Menge der Waschlösung und der Messbedingungen für Markierungen, usw., für jedes der beiden Elemente und Verwenden eines Einsatzes, bei dem die in die Verdünnungsvertiefungen eingefüllte Verdünnungslösung für die beiden Elemente unterschiedlich sind, in einem automatischen Messgerät, das mit zwei oder mehr parallelen Mechanismus zum Durchführen von Reihen von Immunreaktionsprozessen ausgestattet ist, die gleichzeitige Verarbeitung beider Elemente in dem gleichen Analysenschritt.

**[0051]** In dem Fall, wo eine hohe Verdünnung der Probe durchgeführt werden soll, ist es bevorzugt, dass zwei oder mehr Verdünnungsvertiefungen auf dem Einsatz bereitgestellt sind, so dass zwei- oder mehrstufige Verdünnung durchgeführt werden kann. [Fig. 1](#) illustriert ein Beispiel eines solchen Einsatzes. Das heißt, in dem Fall von HCV-Antikörper wird, da eine verhältnismäßig große Menge von zu messenden Komponenten in einer Probe vorliegt und es somit notwendig ist, die Probe zu messen, nachdem sie vorher verdünnt wird, ein Einsatz für einen HCV-Antikörper mit einer Verdünnungsvertiefung 1 (2), in die 500  $\mu$ l einer Verdünnungslösung im Vorhinein eingefüllt werden, und einer Verdünnungsvertiefung 2 (3), in die 335  $\mu$ l der Verdünnungslösung im vor-



hinein eingefüllt werden, verwendet. Mit Hilfe von Flüssigkeitsansaug/Abgabemechanismen des automatischen Messgeräts wird die Probe in einer Menge von 70 µl aus einer Probenabgabevertiefung (1) angesaugt und die ganzen 70 µl davon in eine Verdünnungsvertiefung 1 (2) abgegeben und mit 500 µl der Verdünnungslösung gemischt, wodurch sich eine etwa 8,1-fache Verdünnung ( $570/70 = 8,14$ ) in dieser ersten Verdünnungsstufe ergibt. Dann werden 65 µl der in der ersten Stufe verdünnten Probe aus der Verdünnungsvertiefung 1 (2) angesaugt und die ganze Menge davon in die Verdünnungsvertiefung 2 (3) abgegeben und mit 335 µl der Verdünnungslösung verdünnt. In dieser zweiten Verdünnungsstufe wird die Probe schließlich etwa 50-fach verdünnt ( $570/70 \times 400/65 = 50,1$ ). Zuletzt werden 60 µl der in der zweiten Stufe verdünnten Probe aus der Verdünnungsvertiefung 2 (3) angesaugt und 60 µl der schließlich 50-fach verdünnten Probe werden in eine Reaktionsvertiefung (4) abgegeben. Andererseits wird, da HBsAg ein Analyseelement ist, das hohe Empfindlichkeit erfordert, die Probe, wie sie ist, in Form einer Stammlösung ohne Verdünnung verwendet. Unter Verwendung eines Einsatzes für HBsAg, in dem weder etwas in die Verdünnungsvertiefung 1 (2) noch in die Verdünnungsvertiefung 2 (3) eingefüllt ist, werden 70 µl einer jeden Probe auf die gleiche Weise wie bei dem vorgenannten HCV-Antikörper und gleichzeitig damit aus der Probenabgabevertiefung (1) abgesaugt, und die ganzen 70 µl davon werden in die Verdünnungsvertiefung (2) abgegeben und dann werden 65 µl aus der Verdünnungsvertiefung 1 (2) abgesaugt und die ganze Menge wird in die Verdünnungsvertiefung 2 (3) abgegeben. Zuletzt werden 60 µl aus der Verdünnungsvertiefung 2 (3) aufgesaugt und die ganzen 60 µl werden in die Reaktionsvertiefung abgegeben. Da die Verdünnungsvertiefung nicht mit einer Verdünnungslösung gefüllt ist, wird die Probenverdünnung nicht durchgeführt und eine 60 µl-Menge der Probe wird schließlich als eine Stammlösung in die Reaktionsvertiefung (4) abgegeben. Auf diese Weise ist es in der vorliegenden Erfindung möglich, gleichzeitig unterschiedliche zu analysierende Elemente zu messen, selbst wenn ein Gerät verwendet wird, das nur eine einzige Art von Analyseverfahren durchführt.

**[0052]** Natürlich ist die Verdünnung der Probe nicht auf das 50-fache wie im vorher genannten Beispiel beschränkt, kann jedoch in Abhängigkeit von der Menge der Verdünnungslösung, die in die Verdünnungsvertiefung eingefüllt werden soll, auf eine gewünschte ein- oder mehrfache Verdünnung geändert werden. Damit unter Berücksichtigung der Anhaftung an der Wandung einer Vertiefung eine vorbestimmte Menge exakt in die Reaktionsvertiefung eingeführt wird, selbst wenn die Verdünnung 1 ist, ist es bevorzugt, dass die Ansaugmenge kleiner ist als die Abgabemenge in der Verdünnungsvertiefung.

**[0053]** Die vorgenannte Messung kann unter Verwendung einer Kombination eines ersten Einsatzes und eines anderen Einsatzes durchgeführt werden, in den ein Reagenz und/oder eine Lösung, die für die Messung nötig sind/ist, gefüllt wird. Zum Beispiel wird der erste Einsatz mit einer Probenabgabevertiefung, einer Verdünnungsvertiefung, einer Reaktionsvertiefung, einer Waschvertiefung und einer fotometrischen Vertiefung verwendet, ohne dass irgendein Reagenz und/oder eine Lösung darin eingefüllt wird. Im Gegensatz dazu werden eine Verdünnungslösung, ein Festphasenträger, ein markiertes Antigen oder ein markierter Antikörper, ein Reagenz zur Messung der Menge einer Markierung usw. in einen anderen Einsatz eingefüllt, von dem sie durch Ausführen eines Abgabearbeitsschrittes abgegeben werden, und die Messung in der gleichen Weise wie oben ausgeführt werden kann. [Fig. 2](#) zeigt ein Beispiel eines Einsatzes dieses Aspekts.

**[0054]** In dem Probenverdünnungsschritt kann die Vorbehandlung einer Probe durchgeführt werden, indem eine Säure, eine Lauge, ein organisches Lösungsmittel, ein Proteindenaturierungsmittel, ein Tensid usw. der Verdünnungslösung zugegeben wird. Da Blut eine große Menge von Interferenzen enthält, und aus einigen anderen Gründen, ist es beispielsweise in dem Fall, wo Blut (Vollblut) als eine Probe verwendet wird, bevorzugt, dass die Vorbehandlung durch Zugabe eines jeglichen gewünschten Tensids durchgeführt wird. Durch gleichzeitige Durchführung der Verdünnung und der Vorbehandlung der Probe auf diese Weise kann eine hochgenaue Messung leicht durchgeführt werden, selbst wenn Blut und dergleichen als Proben verwendet werden. Im Ergebnis kann die vorliegende Erfindung vorzugsweise in Notfalluntersuchungen und patientennahen Untersuchungen (POCT), die von Ärzten und Schwestern durchzuführen sind, verwendet werden.

**[0055]** Die Waschlösung zum Auswaschen unreaktierter Probe und Markierung aus Immunkomplexen (B/F-Trennung) erfordert viel Zeitaufwand und Aufwand für die Herstellung der Waschlösung, deren Ergänzung während der Messung und Entsorgung von Restflüssigkeit, wenn die Waschlösung aus einem Teil von Vorrichtungen in dem automatischen Messgerät zugeführt wird, wie es in dem herkömmlichen automatischen Messgerät gesehen wird. Die Waschlösung, die in dem herkömmlichen automatischen Messgerät verwendet wird, ist hinsichtlich der Zusammensetzung und Flüssigkeitsmenge der Waschlösung standardisiert, ungeachtet der zu analysierenden Elemente, so dass es unmöglich ist, sich eine optimale Zusammensetzung der Waschlösung für jedes zu analysierende Element zu eigen zu machen. von den vorher genannten Punkten wird bevorzugt, dass die Waschlösung auch in einem Einsatz enthalten ist. Jedoch in dem Fall, wo z.B. die Zusammensetzung oder die Flüssigkeitsmenge identisch ist, kann die Waschlösung gleichförmig aus einem

Vorrichtungsteil in dem automatischen Messgerät, wie oben beschrieben, zugeführt werden.

**[0056]** Zum Beschleunigen der Reaktion ist es bevorzugt, dass ein Mechanismus an dem automatischen Messgerät angebracht ist, in das der Einsatz der vorliegenden Erfindung im Gebrauch eingesetzt ist, um den Einsatz der vorliegenden Erfindung auf einer notwendigen Temperatur, beispielsweise im Bereich von 35 bis 45°C, der geeignet für enzymatische Reaktionen ist, zu halten.

**[0057]** Die Messung von Markierungen kann folgendermaßen durchgeführt werden. In dem Fall eines Chemilumineszenz-Enzymimmunoassays kann die Messung beispielsweise direkt durch eine fotometrische Vertiefung unter Verwendung eines Fotomultipliers usw. nach dem Mischen eines Immunkomplexes und eines Substrats für ein Markierungsenzym durchgeführt werden. In dem Fall eines Enzymimmunoassays kann die Messung nach dem Mischen eines Immunkomplexes mit einer Enzymsubstratlösung durchgeführt werden, indem man Messlicht mit einer zu messenden Wellenlänge von einem Boden oder einer Seite der Messvertiefung einstrahlt, und das durch die fotometrische Vertiefung geht, misst.

**[0058]** Das automatische Messgerät, in das der Einsatz der vorliegenden Erfindung im Gebrauch eingesetzt wird, enthält zumindest einen Einsatzaufnahmebereich zum Aufnehmen eines Einsatzes, einen Abgabebereich zum Abgeben eines Reagens und/oder einer Probe in den im Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz, und einen Messbereich zum Messen eines Reaktionsproduktes auf dem in dem Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz. Der Einsatzaufnahmebereich kann der gleiche sein wie ein herkömmlicher Einsatzaufnahmebereich, mit der Ausnahme, dass er so hergestellt ist, dass er einen Aufbau besitzt, der in der Lage ist, den Einsatz der vorliegenden Erfindung aufzunehmen. Der Abgabebereich wird durch herkömmliche Mechanismen, wie etwa Flüssigkeitsabsaug-/abgabemechanismus usw. gebildet, die den Arten und Eigenschaften eines Reagens und/oder einer Probe entsprechen. Der Ausdruck "Abgabe", wie er hier verwendet wird, umfasst beides folgende: Überführen eines Reagens und/oder einer Probe von außerhalb eines Einsatzes in eine Vertiefung auf dem Einsatz und Überführen eines Reagens und/oder einer Probe aus einer Vertiefung zu einer anderen Vertiefung auf dem Einsatz. Der Messbereich wird durch herkömmliche Mechanismen, wie etwa fotometrische Mechanismen, in Abhängigkeit von den Arten und Eigenschaften eines Reaktionsproduktes gebildet. In dem Fall, wo die Messung durchgeführt wird, indem man den Einsatz der vorliegenden Erfindung mit zwei oder mehr parallelen Zeilen von Vertiefungsgruppen darauf oder eine Mehrzahl von Einsätzen der vorliegenden Erfindung verwendet, ist das automatische Messgerät vorzugsweise ein Gerät, in dem parallel eine Mehrzahl von Mechanismen zum Ausführen einer Reihe von Immunreaktionen bereitgestellt ist und das dazu in der Lage ist, die Vorgänge beispielsweise der Abgabe einer Probe, Verdünnung einer Probe, Abgabe eines Reagens, B/F-Trennung und Fotometrie gleichzeitig durchzuführen und zu steuern. Auf diese Weise kann selbst in dem Fall von Immunoassays eine Vielzahl von zu analysierenden Elementen gleichzeitig gemessen werden, indem ein Gerät verwendet wird, das nur eine einzige Art von Analysenverfahren verwendet, ohne die Zeit, die für die Messung selbst unterschiedlicher zu analysierender Elemente erforderlich ist, wesentlich zu erhöhen.

**[0059]** Es ist bevorzugt, dass der Abgabebereich mit einem Reagens und/oder einer Probe in Berührung kommende Teile (Spitze usw.) einschließt, die ausgetauscht werden können. Indem die Teile bei jeder Messung durch neue ersetzt werden, kann die Verschmutzung des in einer nachfolgenden Messung verwendeten Einsatzes leicht verhindert werden.

**[0060]** Wie vorher erwähnt, ist es bevorzugt, dass die Messung durchgeführt wird, indem ein Strichcode an dem Einsatz der vorliegenden Erfindung befestigt und ein Gerät, das mit einem Mechanismus zum Erkennen des Strichcodes ausgestattet ist, verwendet werden. Durch Verwenden eines Geräts, das einen Strichcode erkennen und ein Analyseelement automatisch auswählen kann, kann eine automatische Messung einer Mehrzahl von zu analysierenden Elementen leichter und wirkungsvoller durchgeführt werden; beispielsweise wird die individuelle Einstellung der Reaktionstemperatur und der fotometrischen Bedingungen unnötig, und die Analyse der Ergebnisse der Messung kann einfach durchgeführt werden.

#### Beispiele

**[0061]** Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von Beispielen ausführlicher verdeutlicht. Die folgenden Beispiele dienen jedoch ausschließlich der Verdeutlichung, und der Umfang der vorliegenden Erfindung sollte nicht so ausgelegt werden, als dass er durch die folgenden Beispiele beschränkt wäre. Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass Veränderungen, Verbesserungen oder Modifikationen an der vorliegenden Erfindung durchgeführt werden können, ohne den Umfang der Ansprüche zu verlassen.

## Herstellungsbeispiel 1 – Herstellung von Reagenz und Lösung

**[0062]** Jeweilige Reagenzien und Lösungen, die für die Messung des HBs-Antigens (HBsAg), Hepatitis C-Virus-(HCV)-Antikörpers, des menschlichen Immundefizienzvirus-(HIV)-Antikörpers, des menschlichen T-Zellen-Leukämie-Virus 1-(HTLV-1)-Antikörpers und des *Typhus pallidum*-(TP)-Antikörpers notwendig sind, wurden hergestellt.

## 1. Herstellung magnetischer Teilchen

**[0063]** Ein polyklonaler Anti-HBsAg-Antikörper wurde physikalisch auf magnetischen Teilchen (0,3 µm) in 50 mM Phosphatpuffer (pH 4) adsorbiert und die resultierenden Teilchen wurden in 0,2 BSA enthaltendem Tris-Puffer (0,1 M, pH 8) bei 37°C für 1 Tag behandelt, um magnetische Teilchen, an die Anti-HBsAg-Antikörper gebunden ist, herzustellen.

**[0064]** Auf ähnliche Weise wurden HCV-Antigen, HIV-Antigen, HTLV-1-Antigen und TP-Antigen der gleichen Behandlung wie oben unterzogen, um magnetische Teilchen mit daran gebundenem HCV-Antigen, magnetische Teilchen mit daran gebundenem HIV-Antigen, magnetische Teil mit daran gebundenem HTLV-1-Antigen bzw. magnetische Teil mit daran gebundenem TP-Antigen herzustellen.

**[0065]** Die hergestellten magnetischen Teilchen wurden in 0,1 M Tris-Puffer (pH 8,0) suspendiert und dann verwendet (Konzentrationen wurden individuell für jedes Element zwischen 100 bis 200 µg/ml eingestellt).

## 2. Herstellung von markiertem Antikörper

**[0066]** Monoklonaler Anti-HBsAg-Antikörper wurde an Rinderalkalinphosphatase (ALP) durch eine Maleimidmethode gebunden, um ALP-markierten HBsAg-Antikörper herzustellen. Auf ähnliche Weise wurde monoklonaler anti-human IgG-Antikörper verwendet, um ALP-markierten anti-human IgG-Antikörper herzustellen. Die hergestellten markierten Antikörper wurden in 0,1 M Tris-Puffer (pH 8,0) gelöst und verwendet (die Konzentrationen wurden für jedes Element individuell zwischen 0,2 bis 0,5 µg/ml eingestellt).

## 3. Herstellung der Waschlösung

0,1 M Tris-Puffer (pH 8,0), enthaltend 0,1 % Tween 20 und 0,15 M NaCl, wurde hergestellt.

## 4. Herstellung der Verdünnungslösung

0,1 M Tris-Puffer (pH 8,0), enthaltend 1 % BSA und 0,15 M NaCl, wurde hergestellt.

## 5. Lumineszenzsubstrat

**[0067]** Als ein Lumineszenzsubstrat wurde eine 25 mM AMPPD-Lösung (Tropix Co.) verwendet.

Beispiel 2 – Messungen (A) von HBsAg, HCV-Antikörper, HIV-Antikörper, HTLV-1-Antikörper und TP-Antikörper

**[0068]** Die Messungen wurden unter Verwendung eines in [Fig. 1](#) gezeigten, aus Polystyrol hergestellten Einsatzes durchgeführt. Nach dem Einfüllen der jeweiligen Reagenzien und Lösungen, die nach 1 bis 5 des oben beschriebenen Herstellungsbeispiels 1 hergestellt wurden, in eine Verdünnungsvertiefung 1 (2), eine Verdünnungsvertiefung 2 (3), eine magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung (4), eine markierten Antikörper enthaltende Vertiefung (6), eine Waschvertiefung 1 (5), eine Waschvertiefung 2 (7) und eine fotometrische Vertiefung (8) wurde die Oberseite einer jeden Reagenzien enthaltenden Vertiefung mit Aluminiumlaminatfolie verschlossen. Die Position der Füllung und die Füllmenge waren wie folgt.

Tabelle 1

	Einsatz für HBsAg	Einsatz für HCV- Antikörper	Einsatz für HIV- Antikörper	Einsatz für HTLV-1- Antikörper	Einsatz für TP- Antikörper
Probenab- gabevertie- fungen	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer
Verdünnungs- vertiefung 1	Leer	Proben- verdün- nungs- lösung 500 µl	Proben- verdün- nungs- lösung 500 µl	Proben- verdün- nungslösung 500 µl	Proben- verdün- nungs- lösung 500 µl
Verdünnungs- vertiefung 2	Leer	Proben- verdün- nungs- lösung 335 µl	Proben- verdün- nungs- lösung 335 µl	Proben- verdün- nungs- lösung 335 µl	Proben- verdün- nungs- lösung 335 µl
Magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung (Reaktions- vertiefung 1)	Anti-HBsAg- Antikörper gebundene magnetische Teilchen 150 µl	HCV- Antigen gebundene magnetische Teilchen 150 µl	HIV- Antigen gebundene magnetische Teilchen 150 µl	HTLV-1- Antigen- gebundene magnetische Teilchen 150 µl	TP- Antigen- gebundene magnetische Teilchen 150 µl
Wasch- vertiefung 1	Waschlö- sung 500 µl	Waschlö- sung 500 µl	Waschlö- sung 500 µl	Waschlö- sung 500 µl	Waschlö- sung 500 µl
markierte Antikörper enthaltende Vertiefung (Reaktions- vertiefung 2)	ALP- markierter anti-human HBsAg-Anti- körper 150 µl	ALP- markierter anti-human IgG- Antikörper 150 µl	ALP- markierter anti-human IgG- Antikörper 150 µl	ALP- markierter anti-human IgG- Antikörper 150 µl	ALP- markierter anti-human IgG-Anti- körper 150 µl
Wasch- vertiefung 2	Wasch- lösung 500 µl	Wasch- lösung 500 µl	Wasch- lösung 500 µl	Wasch- lösung 500 µl	Wasch- lösung 500 µl
Fotometri- sche Ver- tiefung	AMPPD- Lösung 200 µl	AMPPD- Lösung 200 µl	AMPPD- Lösung 200 µl	AMPPD- Lösung 200 µl	AMPPD- Lösung 200 µl

**[0069]** Die hergestellten fünf Arten von Reagenzeinsätzen wurden mit einem automatischen Messgerät, ausgestattet mit 5-fachen Absaug-/Abgabemechanismen und 5-fachen magnetischen Teilchentrennungsmechanismen, gemäß den folgenden Schritten gleichzeitig gemessen.

(1) Proben (negatives Kontrollserum und positives Kontrollserum) wurden in einer Menge von 70 µl oder mehr in jeweilige Probenaufnahmevertiefungen auf dem Einsatz für HBsAg, Einsatz für HCV-Antikörper, Einsatz für HIV-Antikörper, Einsatz für HTLV-1-Antikörper und Einsatz für TP-Antikörper abgegeben.

(2) Die Reagenzeinsätze mit einer darauf abgegebenen Probe werden in ein automatisches Messgerät eingesetzt. Die Anordnung der Reagenzeinsätze kann optional sein.

(3) Das automatische Messgerät wurde gestartet.

(4) Das automatische Messgerät liest einen an dem Reagenzeinsatz angebrachten Strichcode und erkennt, welches Analyseelement ausgewählt wurde. Danach wurden fünf Reagenzeinsätze gleichzeitig der gleichen Prozedur unterzogen.

(5) Die Aluminiumversiegelung auf der Oberseite des Reagenzeinsatzes wurde mit einem stabartigen Vor-sprung durchstoßen.

(6) 70 µl der Probe wurden aus einer Probenabgabevertiefung (1) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Verdünnungsvertiefung 1 (2) abgegeben. Außerdem wurde durch Wiederholen der Absaug- und Abgabevorgänge in der Verdünnungsvertiefung 1 (2) ein erster Verdünnungsstufenvorgang durchgeführt.

(7) 65 µl der Probe wurden aus der Verdünnungsvertiefung 1 (2) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Verdünnungsvertiefung 2 (3) abgegeben. Außerdem wurde durch Wiederholen der Absaug- und Abgabevorgänge in die Verdünnungsvertiefung 2 (3) ein zweiter Verdünnungsstufenvorgang durchgeführt.

(8) 60 µl der Probe wurden aus der Verdünnungsvertiefung 2 (3) abgesaugt, in eine magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung (4) abgegeben und mit magnetischen Teilchen gemischt, gefolgt durch Reaktion bei 42°C für 10 Minuten.

(9) In der magnetische Teilchen enthaltenden Vertiefung (4) wurden die magnetischen Teilchen unter Verwendung eines Magneten abgetrennt, und darüber hinaus wurden die magnetischen Teilchen in einer Waschvertiefung 1 (5) gewaschen. Danach wurden die magnetischen Teilchen davon unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt.

(10) Die magnetischen Teilchen wurden in eine einen markierten Antikörper enthaltende Vertiefung (6) abgegeben und konnten bei 42°C für 10 Minuten weiter reagieren.

(11) In der den markierten Antikörper enthaltenden Vertiefung (6) wurden die magnetischen Teilchen unter Verwendung eines Magneten getrennt, und darüber hinaus wurden die magnetischen Teilchen in einer Waschvertiefung 2 (7) gewaschen. Danach wurden die magnetischen Teilchen daraus unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt.

(12) Die magnetischen Teilchen wurden in eine fotometrische Vertiefung (8) abgegeben, mit AMPPD-Lösung gemischt, und einer enzymatischen Reaktion bei 42°C für 5 Minuten ausgesetzt. Danach wurde die Menge an Lumineszenz von oberhalb der fotometrischen Vertiefung unter Verwendung eines Fotomultiplifiers (PMT) gemessen.

**[0070]** Die vorher genannten Messungen wurden für 12 Tage wiederholt, und die Reproduzierbarkeit wurde Tag für Tag überprüft, um die folgenden guten Ergebnisse zu erhalten.

Tabelle 2

		HBsAg	HCV-Anti-körper	HIV-Anti-körper	HTLV-1-Anti-körper	TP-Anti-körper
Negatives Kontrollserum	Mittelwert	257	3.646	1.521	1.563	2.585
	Standardabweichung	17	425	199	199	291
	CV (%)	6,5 %	11,7 %	13,1 %	12,7 %	11,3 %
Positives Kontrollserum	Mittelwert	45.035	43.601	72.983	215.806	34.571
	Standardabweichung	1.404	1.984	2.902	13.593	1.659
	CV (%)	3,1 %	4,6 %	4,0 %	6,3 %	4,8 %

(Numerische Werte zeigen die Intensität der Lumineszenz an.)

Beispiel 2 – Messung (B) von HBsAg, HCV-Antikörper, HIV-Antikörper, HTLV-1-Antikörper und TP-Antikörper

**[0071]** Die Messungen wurden unter Verwendung eines in [Fig. 2](#) gezeigten, aus Polystyrol hergestellten Einsatzes durchgeführt. Das heißt, Proben-verdünnende Lösungen und Reagenzien, die an der Reaktion teilnehmen (magnetische Teilchen, markierter Antikörper, AMPPD) werden in einen Einsatz eingefüllt (im Nachfolgenden in einigen Fällen als "Reagenzieneinsatz" bezeichnet), der verschieden ist von dem Einsatz der vorliegenden Erfindung (im Nachfolgenden in einigen Fällen als "Reaktionseinsatz" bezeichnet). Die Messungen wurden so durchgeführt, dass die Reagenzien nicht physikalisch gebunden waren und die Verdünnung der Proben in drei Stufen durchgeführt wurde. Als Reagenzien und Lösungen wurden diejenigen verwendet, die im oben beschriebenen Herstellungsbeispiel 1 hergestellt wurden.

- (1) Ein Reaktionseinsatz für HBsAg, ein Einsatz für HCV-Antikörper, ein Reagenzeinsatz für HIV-Antikörper, ein Reagenzeinsatz für HTLV-1-Antikörper und ein Reagenzeinsatz für TP-Antikörper wurden in ein automatisches Messgerät eingesetzt. Die Anordnung der Reagenzeinsätze kann optional sein. Die Reagenzeinsätze wurden mit Reagenzien bzw. Lösungen im Vorhinein wie in Tabelle 3 gezeigt gefüllt und mit einer Aluminiumlaminatfolie verschlossen.
- (2) Der Reaktionseinsatz wurde in das Gerät eingesetzt. Der Reaktionseinsatz ist hier ein leerer Einsatz, in den weder eine Verdünnungslösung noch ein Reagenz eingefüllt ist (ohne Aluminiumverschluss), so dass er allgemein ist, ungeachtet dessen, welches Analyseelement betroffen ist.
- (3) Proben (negatives Kontrollserum und positives Kontrollserum) wurden in die Probenabgabevertiefung (SD) eines jeden Reaktionseinsatzes in Übereinstimmung mit einer Zeile auf jedem Reaktionseinsatz in einer Menge von 115 µl oder mehr abgegeben.
- (4) Das automatische Messgerät wurde gestartet.
- (5) Das automatische Messgerät liest einen Strichcode, der an dem Reagenzeinsatz angebracht ist und erkennt, welcher Analysenprozess ausgewählt wurde. Danach wurden fünf Reagenzeinsätze und den Reagenzeinsätzen entsprechende Reaktionseinsätze gleichzeitig der gleichen Prozedur unterzogen.
- (6) Die Aluminiumversiegelung auf der Oberseite des Reagenzeinsatzes wurde mit einem stabartigen Voratz durchstoßen.
- (7) Reagenzien wurden in die Reaktionseinsätze aus jedem Reagenzeinsatz eingefüllt. Die Abgabereihenfolge wurde unter Berücksichtigung der Kontamination von Abgabespitzen festgelegt.
- (8) Zuerst wurden 1.000 µl Waschlösung aus einer Waschlösung enthaltenden Vertiefung (WS) abgesaugt und 500 µl Mengen wurden in eine Waschvertiefung 1 (W1) bzw. eine Waschvertiefung 2 (W2) abgegeben.
- (9) 200 µl AMPPD wurden aus einer AMPPD enthaltenden Vertiefung (AMPPD) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine fotometrische Vertiefung (LM) abgegeben.
- (10) 190 µl einer Probenverdünnungslösung wurden aus der Verdünnungslösung enthaltenden Vertiefung 1 (DS1) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine Verdünnungsvertiefung 1 (D1) abgegeben. Als die Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 1 (DS1) leer war, blieb die Verdünnungsvertiefung 1 (D1) nach diesem Vorgang leer.
- (11) 290 µl einer Probenverdünnungslösung wurden aus einer Verdünnungslösung enthaltenden Vertiefung 1 (DS1) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine Probenverdünnungsvertiefung 2 (D2) abgegeben. Als die Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 1 (DS1) leer war, blieb die Verdünnungsvertiefung 2 (D2) nach diesem Vorgang leer.
- (12) 285 µl einer Probenverdünnungslösung wurden aus der Verdünnungslösung enthaltenden Vertiefung 1 (DS1) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine Probenverdünnungsvertiefung 3 (D3) abgegeben. Als die Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 1 (DS1) leer war, blieb die Verdünnungsvertiefung 3 (D3) nach diesem Vorgang leer.
- (13) 115 µl der Probenverdünnungslösung wurden aus einer Verdünnungslösung enthaltenden Vertiefung 2 (DS2) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Probenverdünnungsvertiefung 1 (D1) abgegeben. Als die Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 2 (DS2) leer war, blieb die Menge der Verdünnungslösung in der Verdünnungsvertiefung 1 (D1) nach diesem Vorgang unverändert.
- (14) 250 µl eines markierten Antikörpers wurden aus einer markierten Antikörper enthaltenden Vertiefung (LA) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine Reaktionsvertiefung 2 (R2) abgegeben.
- (15) 250 µl einer magnetischen Teilchensuspension wurden aus einer magnetische Teilchen enthaltenden Vertiefung (MP) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in eine Reaktionsvertiefung 1 (R1) abgegeben.
- (16) Durch die obigen Arbeitsschritte wurden die ganzen notwendigen Reagenzien aus den Reagenzeinsätzen in die Reaktionseinsätze gefüllt. Danach liefen Probenverdünnung, Reaktion und fotometrische Prozesse unter Verwendung der Reaktionseinsätze fort.
- (17) 115 µl Probe wurden aus einer Probenabgabevertiefung (SD) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Verdünnungsvertiefung 1 (D1) abgegeben. Außerdem wurde durch Wiederholen von Ansaug- und Abgabe-Arbeitsschritten in der Verdünnungsvertiefung 1 (D1) ein erster Verdünnungsstufenvorgang durchgeführt.
- (18) 110 µl der Probe wurden aus der Verdünnungsvertiefung 1 (D1) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Verdünnungsvertiefung 2 (D2) abgegeben. Außerdem wurde durch Wiederholen von Ansaug- und Abgabe-Arbeitsvorgängen in der Verdünnungsvertiefung 2 (D2) ein zweiter Verdünnungsstufenvorgang durchgeführt.
- (19) 105 µl der Probe wurden aus der Verdünnungsvertiefung 2 (D2) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Verdünnungsvertiefung 3 (D3) abgegeben. Außerdem wurde durch Wiederholen von Ansaug- und Abgabe-Arbeitsschritten in der Verdünnungsvertiefung 3 (D3) ein dritter Verdünnungsstufenvorgang durchgeführt. Durch die obigen Arbeitsabläufe erhielt man eine gewünschte Lösung wie in Tabelle 4 gezeigt.

(20) 100 µl der Probe wurden aus der Verdünnungsvertiefung 3 (D3) abgesaugt und die ganze Menge davon wurde in die Reaktionsvertiefung 1 (R1) abgegeben und mit magnetischen Teilchen gemischt, gefolgt durch Reaktion bei 37°C für 10 Minuten.

(21) In der Reaktionsvertiefung 1 (R1) wurden die magnetischen Teilchen unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt, und darüber hinaus wurden die magnetischen Teilchen in einer Waschvertiefung 1 (W1) gewaschen. Danach wurden die magnetischen Teilchen daraus unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt.

(22) Die magnetischen Teilchen wurden in eine Reaktionsvertiefung 2 (R2) abgegeben, gemischt mit einem markierten Antikörper. Zusätzlich ließ man sie nach dem Mischen bei 37°C für 10 Minuten reagieren.

(23) In der Reaktionsvertiefung 2 (R2) wurden die magnetischen Teilchen unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt, und darüber hinaus wurden die magnetischen Teilchen in einer Waschvertiefung 2 (W2) gewaschen. Danach wurden die magnetischen Teilchen daraus unter Verwendung eines Permanentmagneten abgetrennt.

(24) Die magnetischen Teilchen wurden in eine fotometrische Vertiefung (LM) abgegeben, mit AMPPD-Lösung gemischt und der Enzymreaktion bei 37°C für 5 Minuten ausgesetzt. Danach wurde die Menge der Lumineszenz von oberhalb der fotometrischen Vertiefung (LM) unter Verwendung eines Fotomultipliers (PMT) gemessen.

Tabelle 3

	HBsAg	HCV, HIV, HTLV-1	TP
Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 1	0 µl	800 µl	0 µl
Verdünnungslösung enthaltende Vertiefung 2	0 µl	150 µl	150 µl
Waschlösung enthaltende Vertiefung	1100 µl	1100 µl	1100 µl
Magnetische Teilchen enthaltende Vertiefung	300 µl	300 µl	300 µl
Markierten Antikörper enthaltende Vertiefung	300 µl	300 µl	300 µl
AMPPD enthaltende Vertiefung	250 µl	250 µl	250 µl

Tabelle 4

	Eingefüllte Menge der Verdünnungslösung			Probenmenge (Einführmenge)
	HBsAg	HCV, HIV, HTLV-1	TP	
Verdünnungs- vertiefung 1	0 µl	305 µl	115 µl	115 µl
Verdünnungs- vertiefung 2	0 µl	290 µl	0 µl	110 µl
Verdünnungs- vertiefung 3	0 µl	285 µl	0 µl	105 µl
Letzte Verdünnungs- vergrößerung	1-fach	50-fach	2-fach	100 µl

Tabelle 5

		HBsAg	HCV-Antikörper	HIV-Antikörper	HTLV-1-Antikörper	TP-Antikörper
Negatives Kontrollserum	dreifache	704	13.096	10.068	11.740	420
	Messung	560	12.328	10.084	11.408	412
		496	12.484	10.296	12.108	404
	Mittelwert	587	12.636	10.149	11.752	412
	CV (%)	18,2 %	3,2 %	1,3 %	3,0 %	1,9 %
Positives Kontrollserum	dreifache	272.316	372.308	870.088	2.668.518	82.272
	Messung	260.004	363.888	919.080	2.719.068	83.844
		266.800	364.948	930.576	2.567.712	89.089
	Mittelwert	266.373	367.048	906.581	2.651.764	85.071
	CV (%)	2,3 %	1,2 %	3,5 %	2,9 %	4,2 %

**[0072]** Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von: einem Einsatz für die automatische Messung, für die Verwendung mit einem automatischen Messgerät, in der Lage, für die Messung einer Mehrzahl von Arten von zu analysierenden Elementen verwendet zu werden – jeweils unterschiedliche Verdünnungen erfordernd – in einer Probe, ohne im Wesentlichen eine Messzeit zu verlängern, selbst wenn diese Elemente gleichzeitig gemessen werden, in einem Instrument, das nur Mechanismen enthält, die soweit als möglich vereinfacht sind; und ein Messverfahren unter Verwendung dieses Einsatzes.

#### Industrielle Anwendbarkeit

**[0073]** Gemäß der vorliegenden Erfindung können Messungen einer Mehrzahl von Arten von zu analysierenden Elementen mit unterschiedlichen Verdünnungen in einer Probe gleichzeitig mit einem einheitlichen Analyseverfahren durchgeführt werden. Dies führt zur Vereinfachung eines automatischen Messgeräts, zur Verringerung der Kosten, zur Verkürzung der für die Messung erforderlichen Zeit und ermöglicht eine einfache Messung.

#### Patentansprüche

1. Einsatz zur Verwendung bei der Messung einer zu messenden Komponente, die in einer Probe enthalten ist, umfassend zumindest eine Verdünnungsvertiefung zur Verdünnung einer vorbestimmten Menge der Probe auf eine gewünschte Verdünnung; und eine Reaktionsvertiefung, in der die zu messende Komponente, die in der Probe enthalten ist, und eine Substanz, die spezifisch damit reagiert, umgesetzt werden sollen, wobei eine Verdünnungslösung in der Verdünnungsvertiefung in einer Menge enthalten ist, die ausreicht, um die gewünschte Verdünnung, abhängig von der Art der zu messenden Komponente, zu erhalten, wenn die vorbestimmte Menge der Probe in die Verdünnungsvertiefung durch einen gleichförmigen Vorgang abgegeben wird.

2. Einsatz gemäß Anspruch 1, wobei zwei oder mehr Linien von Vertiefungsgruppen parallel angeordnet sind, wobei jede Vertiefungsgruppe eine Verdünnungsvertiefung und eine Reaktionsvertiefung umfaßt.

3. Einsatz gemäß Anspruch 1 oder 2, umfassend eine Reagenz enthaltende Vertiefung zur Aufnahme eines für die Messung notwendigen Reagenzes, eine Probenabgabevertiefung zur Abgabe einer Probe, eine Waschvertiefung zur Durchführung des Waschens des Reaktionsprodukts und/oder eine Meßvertiefung zur Durchführung der Messung des Reaktionsprodukts.

4. Einsatz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, der bei der Messung in Kombination mit einem anderen Einsatz verwendbar ist, der mit einem Reagenz und/oder einer Lösung gefüllt ist, das die zur Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig sind/ist.

5. Einsatz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das gesamte Reagenz und/oder die gesamte Lösung, das die zur Messung der zu messenden Komponente, die in einer Probe vorhanden ist, notwendig sind/ist, in dem Einsatz verschlossen sind/ist.

6. Einsatz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die zu messende Komponente und die Substanz,



die spezifisch damit reagiert, eine immunologische Reaktion eingehen, wenn sie miteinander umgesetzt werden.

7. Einsatz gemäß Anspruch 6, wobei die immunologische Reaktion eine Reaktion ist, in der die zu messende Komponente in der Probe und die immunologisch spezifisch damit reagierende Substanz reagieren, um einen ersten Immunkomplex zu bilden, wobei der erste Immunkomplex immunologisch spezifisch mit einer Markierung reaktiv ist, um damit zu reagieren, um einen zweiten immunologischen Komplex zu bilden.

8. Meßverfahren für eine zu messende Komponente, die in einer Probe enthalten ist, umfassend die Schritte:

Bereitstellen eines Einsatzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5;

Abgeben der vorbestimmten Menge der Probe in die Verdünnungsvertiefung, wodurch die Probe auf die gewünschte Verdünnung auf dem Einsatz verdünnt wird;

Umsetzen der zu messenden Komponente in der verdünnten Probe mit einer spezifisch damit reagierenden Substanz;

und Messen der Menge des Reaktionsprodukts.

9. Meßverfahren gemäß Anspruch 8, wobei eine Mehrzahl verschiedener Arten von zu messenden Komponenten gleichzeitig unter Verwendung eines Einsatzes mit zwei oder mehr Linien von Vertiefungsgruppen, wobei jede Vertiefungsgruppe eine Verdünnungsvertiefung und eine Reaktionsvertiefung umfaßt, oder unter Verwendung einer Mehrzahl von Einsätzen gemessen werden.

10. Meßverfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, wobei die Messung unter Verwendung des Einsatzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und eines anderen Einsatzes, der mit einem Reagenz und/oder einer Lösung, das die für die Messung der zu messenden Komponente, die in der Probe enthalten ist, notwendig sind/ist, durchgeführt wird.

11. Meßverfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei die Reaktion zwischen der zu messenden Komponente und der spezifisch damit reagierenden Substanz eine immunologische Reaktion ist.

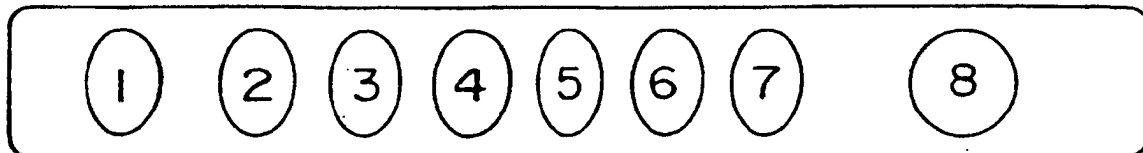
12. Meßverfahren gemäß Anspruch 11, wobei die immunologische Reaktion eine Reaktion ist, in der die zu messende Komponente in der Probe und die damit immunologisch spezifisch reagierende Substanz umgesetzt werden, um einen ersten Immunkomplex zu bilden, und der erste Immunkomplex und eine immunologisch spezifisch damit reagierende Markierung umgesetzt werden, um einen zweiten Immunkomplex zu bilden, und wobei die Menge der Markierung in dem durch die Reaktion gebildeten zweiten Immunkomplexes gemessen wird.

13. Meßinstrument umfassend zumindest einen Einsatzaufnahmebereich, der den Einsatz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 aufnimmt; einen Abgabebereich zur Abgabe des Reagenzes und/oder der Probe auf den in dem Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz durch einen gleichförmigen Vorgang, und einen Meßbereich zum Messen eines Reaktionsprodukts auf dem in dem Einsatzaufnahmebereich aufgenommenen Einsatz.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Draufsicht



Seitliche Schnittdarstellung

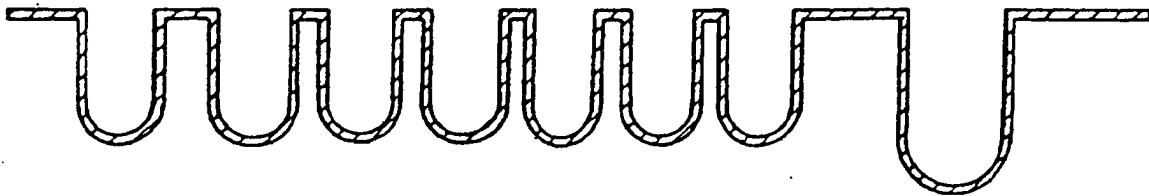


Fig. 1

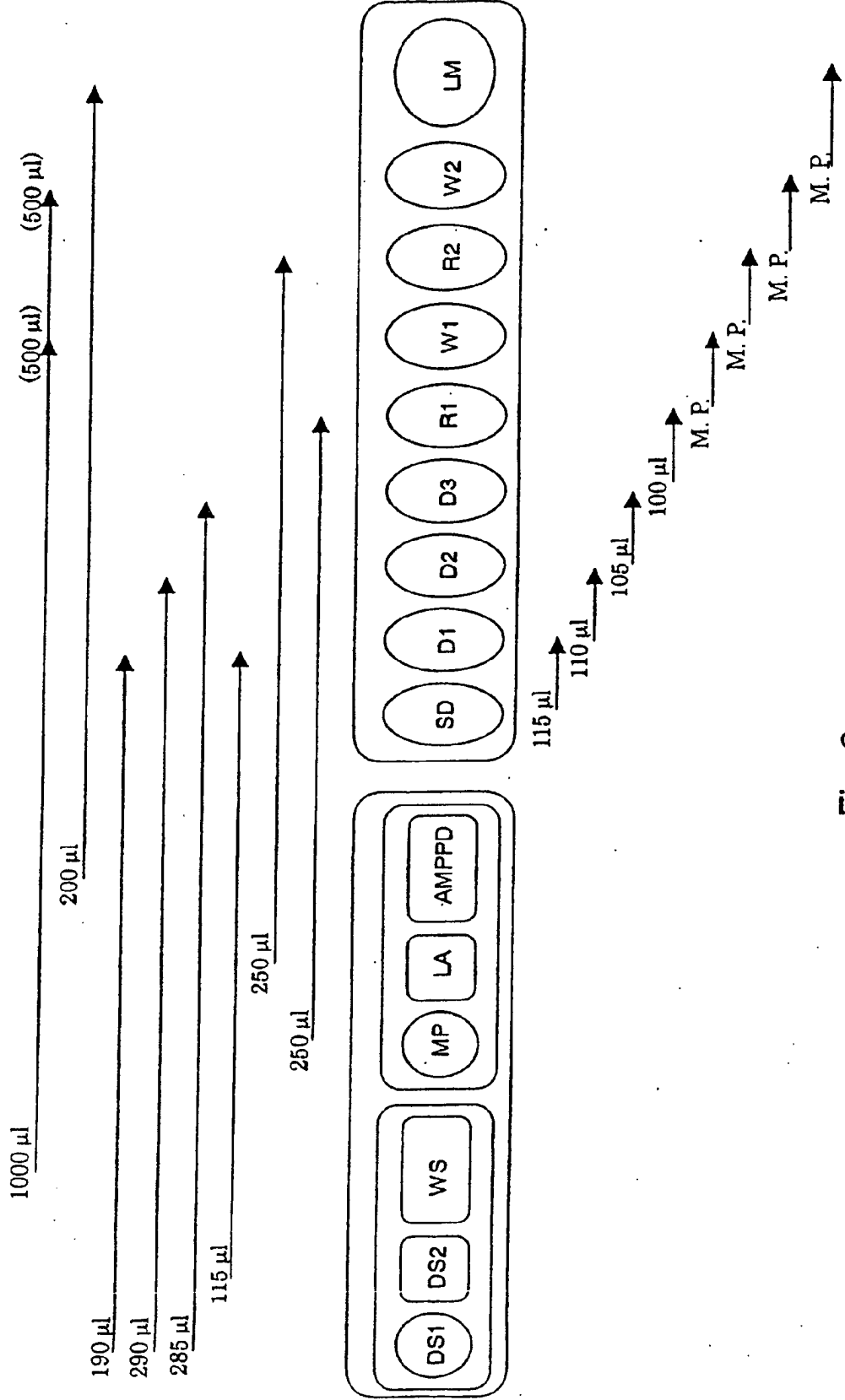


Fig. 2