

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A) (11)特許出願公開番号

特開2002 - 323504

(P2002 - 323504A)

(43)公開日 平成14年11月8日(2002.11.8)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
G 0 1 N 35/02		G 0 1 N 35/02	E 2 G 0 4 5
C 1 1 D 1/72		C 1 1 D 1/72	2 G 0 5 8
	3/04	3/04	4 H 0 0 3
	17/08	17/08	
G 0 1 N 33/48		G 0 1 N 33/48	Z

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 7 数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 128233(P2001 - 128233)

(22)出願日 平成13年4月25日(2001.4.25)

(71)出願人 591045677
 関東化学株式会社
 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号

(71)出願人 000004271
 日本電子株式会社
 東京都昭島市武蔵野3丁目1番2号

(72)発明者 小野 敏広
 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号 関東
 化学株式会社内

(74)代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

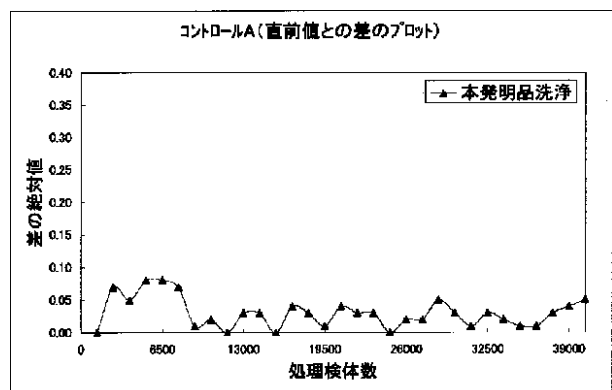
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液

(57)【要約】

【課題】 臨床検査自動分析装置を使用した多項目の同時分析に際して、他項目からの試薬持込等による測定異常を防ぐことによる、より精度の高い測定を可能とする洗浄液及びその製造方法、並びにそれをを用いた洗浄方法の提供。

【解決手段】 曇点の異なる2種以上のポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有し、曇点が36 ~ 50であることを特徴とする、臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有し、曇点が 36 ~ 50 である、臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液。

【請求項 2】 アルキル鎖炭素数が異なる 2 種以上のポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする、請求項 1 に記載のアルカリ洗浄液。

【請求項 3】 各ポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤の含有量が、非イオン性界面活性剤全体の 5 ~ 95 重量%であることを特徴とする、請求項 2 に記載のアルカリ洗浄液。

【請求項 4】 カチオン系界面活性剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のアルカリ洗浄液。

【請求項 5】 キレート剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のアルカリ洗浄液。

【請求項 6】 臨床検査自動分析装置が、生化学自動分析装置であることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のアルカリ洗浄液。

【請求項 7】 臨床検査自動分析装置用の反応セル及び試薬分注用ピペットの洗浄における、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のアルカリ洗浄液の使用。

【請求項 8】 洗浄温度が 36 ~ 46 であることを特徴とする、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】 臨床検査自動分析装置が、生化学自動分析装置であることを特徴とする、請求項 7 または 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】 アルキル鎖炭素数が異なる 2 種以上のポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有させることによって、洗浄温度に応じた臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液を製造する方法。

【請求項 11】 臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液の曇点を 36 ~ 50 とすることを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】 カチオン系界面活性剤をさらに含有させることを特徴とする、請求項 10 または 11 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、臨床検査自動分析装置において使用する試薬間のコンタミネーションの回避、またはラテックス粒子の反応セルへの吸着の回避のためのアルカリ洗浄液とその使用及び製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】近年の臨床検査における測定項目は数多く、そのための反応原理も酵素反応・化学反応・免疫反応などを利用する、極めて多岐にわたるものになっている。したがって、臨床検査自動分析装置ではそれらの多

岐にわたる原理の測定項目を同時に分析することが要求されている。しかしこの場合、試薬を反応セルへ分注する操作時、および反応終了後に別の測定項目の処理が行なわれる反応セル等において、測定異常を来す異なる試薬間相互の影響が大きな問題となる。この試薬間干渉の影響を避けるため、アルカリ洗浄液または界面活性剤を含むアルカリ洗浄液が用いられている。しかしながら、従来の洗浄液の洗浄効果は必ずしも十分ではなく、そのことによって問題が発生することも少なくない。

【0003】特願平 11 - 49737 には、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル系ノニオン系界面活性剤などの界面活性剤を含有するアルカリ洗浄液が開示されている。しかし、該洗浄液はポリスチレンラテックス、特に帯磁性ポリスチレンラテックスなどの微粒子の除去を目的とした洗浄のみに用いられるものであり、極めて多岐にわたる汚染物質の除去には必ずしも好適ではない。すなわち、臨床検査自動分析装置に使用できる、より洗浄効果が高い洗浄液に対する需要は依然として大きい。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の課題は、臨床検査自動分析装置を使用した多項目の同時分析に際して、他項目からの試薬持込等による測定異常を防ぐことにより、より精度の高い測定を可能とする洗浄液とその製造方法及びそれを用いた洗浄方法を提供することにある。特に本発明は、測定試薬中のラテックス粒子に対する洗浄効果が高い洗浄液とその製造方法及びそれを用いた洗浄方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、特定の非イオン性界面活性剤を特定の条件で調製することにより、洗浄液の洗浄効果を格段に向上させることができることを見出し本発明に至った。

【0006】

すなわち本発明は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有し、曇点が 36 ~ 50 である、臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液に関する。また、本発明は、アルキル鎖炭素数が異なる 2 種以上のポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする、前記アルカリ洗浄液に関する。さらに、本発明は、各ポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤の含有量が、非イオン性界面活性剤全体の 5 ~ 95 重量%であることを特徴とする、前記アルカリ洗浄液に関する。また、本発明は、カチオン系界面活性剤を含むことを特徴とする、前記アルカリ洗浄液に関する。さらに、本発明は、キレート剤を含むことを特徴とする、前記アルカリ洗浄液に関する。また、本発明は、臨床検査自動分析装置が、生化学自動分析装置であることを特徴とする、前記アルカリ洗浄液に関する。さらに、本発明は、臨床検査自動分析装置用の反応セル及び試薬

分注用ピペットの洗浄における、前記アルカリ洗浄液の使用に関する。また、本発明は、洗浄温度が36 ~ 46 であることを特徴とする、前記使用に関する。さらに、本発明は、臨床検査自動分析装置が、生化学自動分析装置であることを特徴とする、前記使用に関する。また、本発明は、アルキル鎖炭素数が異なる2種以上のポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤を含有させることによって、洗浄温度に応じた臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液を製造する方法に関する。さらに、本発明は、臨床検査自動分析装置用アルカリ洗浄液の曇点を36 ~ 50 とすることを特徴とする、前記方法に関する。また、本発明は、カチオン系界面活性剤をさらに含有させることを特徴とする、前記方法に関する。

【0007】非イオン性界面活性剤の界面活性能は曇点よりやや低い温度でもっとも大きいということは知られている(例えば、界面活性剤ハンドブックp24~25)。したがって、洗浄液の洗浄効果を向上させる手段として、一般的に生化学項目測定で使用される洗浄温度付近に曇点を有する非イオン性界面活性剤の使用が考えられる。しかしながら、臨床検査自動分析装置用洗浄液として、この考え方が採用されたことはない。その原因は必ずしも明確ではないが、一般に生化学項目測定で使用される洗浄温度は30 ~ 46、とくに約37の低温である場合が多く、曇点が低い非イオン性界面活性剤を添加した洗浄液は、その曇点の低さに起因する曇り易さなどの観点から実用上到底想起することができなかったこと、またこれまでの臨床検査自動分析装置用洗浄液においては、それほど高度の洗浄効果が求められていなかったことなどが考えられる。そのため、従来の生化学項目測定用アルカリ洗浄剤において、非イオン性界面活性剤を用いるとしてもせいぜい高い曇点を有するものを用いるに過ぎず、その洗浄効果は必ずしも満足できるものではなかった。

【0008】ところが、驚くべきことに、洗浄液の成分として非イオン性界面活性剤としてポリオキシエチレンアルキルエーテル系のものを曇点が36 ~ 50 となるようにして調整して用いると、その洗浄効果が格段に向上し、取り扱い上も特段の問題がないことが見出された。例えば、本発明の洗浄液によれば、4万回を超える測定を繰り返しても、その優れた洗浄効果によって、試薬成分の吸着がほとんどない測定を継続することができる。これは、従来の洗浄液と比較して顕著に優れている。

【0009】また、本発明による洗浄液における非イオン性界面活性剤の含有量は、非イオン性界面活性剤全体の5 ~ 95重量%と極めて幅広い設定が可能である。したがって、本発明によれば使用目的、すなわち検体の種類や測定項目あるいは洗浄温度などの条件に応じて、アルキル鎖炭素数が異なる2種以上の非イオン性界面活性

剤を含有させることによって、洗浄液の曇点を極めて簡便にかつ正確に調整し、所望の洗浄力を容易に得ることができる。

【0010】本発明による洗浄液には、曇点調節を目的として、洗浄効果を低下させることなくカチオン系界面活性剤をさらに含むことも可能である。このようにカチオン系界面活性剤をさらに用いることにより、洗浄液の曇点の調整はより一層容易にかつ正確に行うことができる。また、本発明による洗浄液には、種々の生化学的測定項目のうち、金属類の他測定系への持ち込みを回避するために、対応する金属のキレート剤を含むこともより効果的である。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の洗浄液は、特定の界面活性剤を2種以上含み曇点を36 ~ 50 に調整し、また特定の金属の洗浄用にキレート剤を含んでもよいものである。用いるポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤としては、HLB値が6 ~ 20であり、 $R-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ ($R=C_{10-18}H_{21-37}$) の一般化学式で示されるポリオキシエチレンアルキルエーテル系のものが挙げられる。このような界面活性剤としては、例えば直鎖型の高級2級アルコールを親油基とした、NIKKOL BT-3、NIKKOL BT-5、NIKKOL BT-7、NIKKOL BT-9、NIKKOL BT-12 (以上日光ケミカルズ製) として市販されているものも使用することができる。

【0012】また、曇点の微調整用のカチオン界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウムを使用することができる。また、特定の金属の洗浄用に加えるキレート剤としてはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム及びエチレンジアミン四酢酸二カリウムなどが挙げられる。

【0013】非イオン性界面活性剤を2種含有する場合、それらの混合比率は重量比で通常0.5 : 9.5 ~ 9.5 : 0.5であり、好ましくは1 : 16 ~ 1 : 3である。また洗浄液中の非イオン性界面活性剤の濃度は、通常0.01 ~ 5重量%で、好ましくは0.02 ~ 2重量%である。曇点の微調整を目的として3種以上の界面活性剤を混合しても良い。また金属洗浄用のキレート剤の濃度は、通常5 mmol/L ~ 50 mmol/Lであり、好ましくは、7 mmol/L ~ 20 mmol/Lである。

【0014】一般に界面活性剤の曇点はその炭素数に比例する。したがって、本発明による洗浄液の曇点は、炭素数の異なる界面活性剤を混合することによって調節することができる。例えば、界面活性剤の濃度と2種以上の界面活性剤の混合による曇点の関係は図1に示すようになる。

【0015】次に、本発明による洗浄液の臨床検査自動分析装置での使用の態様について述べる。臨床検査自動

分析装置での測定は、例えば以下の手順に従って行われる：

(手順1) 反応セルに分析試薬1が、試薬分注ピペットにて所定量が注入される。

(手順2) 分析試薬1の注入された反応セルに、続けて検体が検体分注ピペットにて所定量が注入される。

(手順3) 一定時間後に分析試薬2が、検体及び分析試薬1の注入済み反応セルに、試薬分注ピペットにて所定量が注入される。

(手順4) 指定された時間吸光度が測定される

(手順5) 分析終了後、反応セルから検体及び試薬が排泄され次の分析のために洗浄される。

上記のような手順が繰り返し連続して行なわれるため、試薬分注ピペット及び反応セルは多種の反応原理の分析に反復して使用されることになる。

【0016】本発明の洗浄液は、分析終了時に反応セルの洗浄の場合は、分析装置内部に設置された所定の洗浄液ボトルから専用の洗浄液注入ノズルによって反応セルに注入され、一定時間後に排出される。また、試薬分注ピペットの洗浄の場合は、本発明の洗浄液は所定の位置にセットされた洗浄液ボトルから一定量ピペット内に吸引され、その後精製水と共に排出される。これらの操作によって、試薬ピペットおよび反応セルならびに廃液吸引ラインに付着した影響成分を洗浄することができる。また、検体の分注ピペットに対しても同様の操作を行うことによって洗浄が行われる。

【0017】

【実施例】以下に実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるもの*

$$\text{汚染率}(\%) = \text{同時分析測定値} / \text{基準値} \times 100 \quad (\text{I})$$

すなわち、洗浄後汚染がない場合は100%となる。リパーゼの基準値は12単位/Lであった。また測定は、各比較用洗浄液を分析装置の反応セル洗浄用ボトルにセットし、コレステロールの分析で使用された反応セルを分析装置の通常洗浄操作の後リパーゼを測定することにより行った。その結果、各供試洗浄液の汚染率は、a) ハイアルカリD = 133%、b) セルクリーンBM1 = 142%およびc) 本発明品 = 100%となり、本発明品の洗浄能力は従来品より明らかに高かった。

【0019】実施例2：セル吸着防止効果の例として、ヘモグロビンA1c分画測定等に使用されるラテックス粒子の反応セルへの吸着による測定値の変動に対する効果について、市販洗浄液と本発明品の洗浄効果の比較を行なった。比較対照に用いた市販臨床検査自動分析装置用洗浄剤は、a) 1N-NaOHと界面活性剤を含む洗浄液(1)(商品名デタミナーオート洗浄剤；協和メディックス製)、b) 1N-NaOHと界面活性剤を含む洗浄液(2)(商品名ホワイトアルカリBM3；ユーアイ化成製)及びc) 本発明品(実施例1の本発明と同一成分)であった。使用試薬としてはデタミナーHbA1

*ではない。

【0018】以下の実施例においては、臨床検査自動分析装置として全自動臨床検査自動分析装置BioMajesty JCA-BM1650(日本電子株式会社製)を用いた。

実施例1：試薬間汚染の確認用測定項目として、汚染を与える項目=コレステロール測定試薬：シカリキッドCHO(関東化学社製)、汚染を受ける項目=リパーゼ測定試薬：ネスコートリパーゼ(アズウェル社製)の組み合わせを選択した。これらに対する反応セルの洗浄効果の比較を、a) 1N-NaOHと界面活性剤を含む洗浄液(商品名ハイアルカリD；日立製作所製)、b) 1N-NaOHのみからなる洗浄液(商品名セルクリーンBM1；日本電子製)およびc) 本発明品について行なった。本発明品としては、精製水で調製した1.0規定水酸化ナトリウム水溶液に界面活性剤としてポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤(n=9、HLB値=13.5)(商品名NIKKOLBT-9；日光ケミカルズ社製)を0.9重量%およびポリオキシエチレンアルキルエーテル系非イオン性界面活性剤(n=5、HLB値=10.5)(商品名NIKKOLBT-5；日光ケミカルズ社製)を0.06重量%を添加したものを使用した。また実際の洗浄操作は、上記臨床検査自動分析装置内部で本発明アルカリ洗浄液が自動的に精製水で10倍に希釈されたものが反応セルの洗浄に使用される。なお、この場合の装置内で希釈された洗浄液の曇点は44となる(図1参照)。単項目分析での測定値を基準値として、同時分析時の測定値の乖離を下記式(I)を用い汚染率として計算した：

c(協和メディックス製)を用い、人赤血球を検体として約40000検体の連続分析を行ない、1300検体毎に測定値確認用コントロール検体の測定を行なった。試薬中のラテックス粒子が反応セルに吸着されるとコントロール検体の測定値が変動する。したがって、この変動をコントロール測定の直前値との差を見ることによって洗浄液間の洗浄効果の比較を行った。その結果、図2~4に示すように、本発明品は他の市販臨床検査自動分析装置用洗浄液と比べて、明らかにラテックス粒子の反応セルへの吸着をより効果的に抑えた。すなわち、本発明品はラテックス粒子の反応セルへの吸着に対しても高い洗浄効果を有していることが明らかになった。

【0020】実施例3：金属類の試薬間汚染の回避効果の例として、無機リン測定法の1つであるリン-モリブデン酸法による測定試薬の直後の1.5-アンヒドログルシトール(1.5AG)測定における効果を比較検討した。この系においては、試薬間汚染によって測定値が低くなる。

【0021】無機リン測定試薬としてオートセラIP(第一化学薬品製)、1.5AG測定試薬としてラナ

1.5AGオート(カイノス製)を使用した。比較用市販洗浄液としては、a)ハイアルカリD、b)セルクリーンBM1およびc)本発明品(実施例1の本発明アルカリ洗浄液に70mmol/l(重量/容量)のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを添加したもの)を用いた。単項目分析での測定値を基準値として、同時分析時の測定値の乖離を前記数式(I)を用いた汚染率を計算した。1.5AGの基準値としては、22μg/mlを設定した。各洗浄液を分析装置所定の反応セル洗浄用ボトルにセットし、無機リンの分析で使用された反応セルを分析装置の通常洗浄操作によって洗浄した後、1.5AGを測定した。その結果、各市販洗浄液を用いた場合の汚染率は、a)ハイアルカリD=27%およびb)セルクリーンBM1=93%であったのに対し、c)本発明品=100%となった。すなわち、対応するキレート剤を含有する本発明による洗浄液は、特定の試薬間汚染に対する洗浄効果が高く、金属類の試薬間汚染の回避効

*果も従来品より優れていることが明らかになった。

【0022】

【発明の効果】臨床検査自動分析装置においては、測定結果報告の迅速化や省力化が進み、今後さらに多種多様の反応原理を用いた分析試薬が同時に使用されることは必至である。このような背景の下、本発明のアルカリ洗浄液を使用することにより、試薬間の汚染及びラテックス粒子の吸着による反応セルの劣化を防ぐとともに、測定値の正確性・精密性を向上させることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

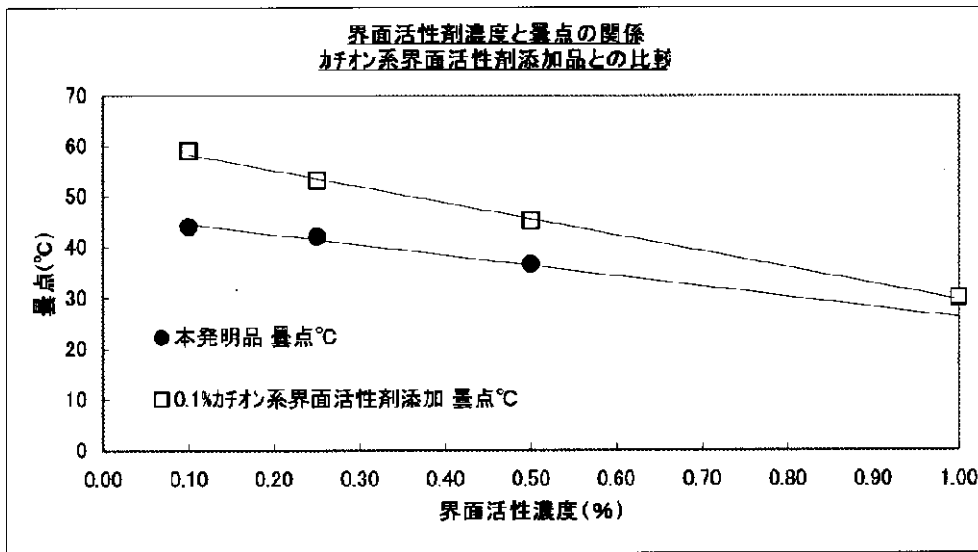
【図1】界面活性剤濃度と曇点の関係を示す図である。

【図2】デタミナーオート洗浄剤の、ラテックス粒子の付着による測定値変動に対する効果を示す図である。

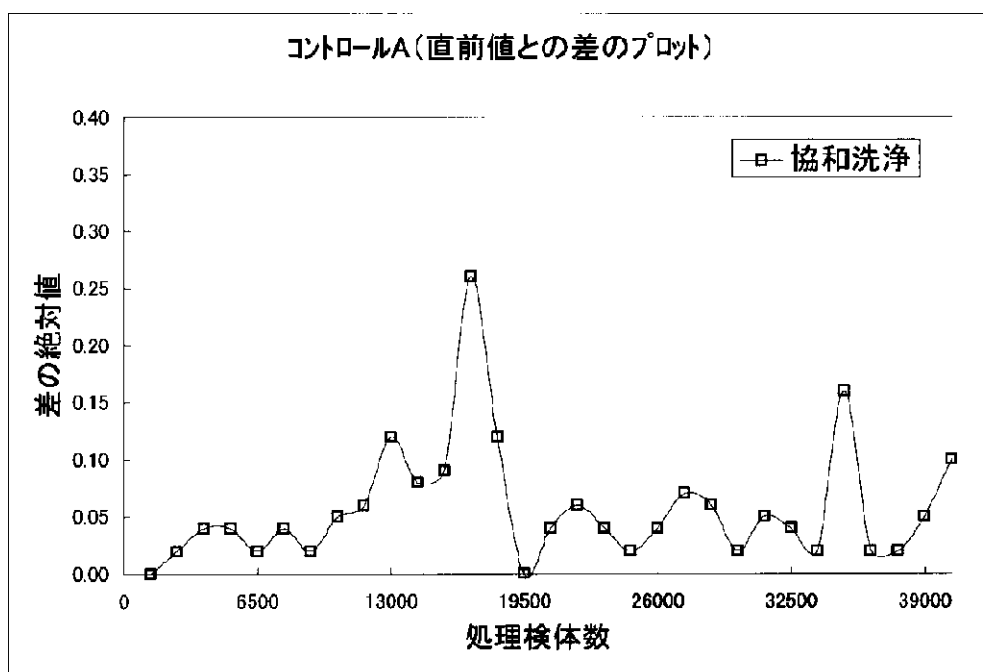
【図3】ユーアイBM3の、ラテックス粒子の付着による測定値変動に対する効果を示す図である。

【図4】本発明による洗浄液の、ラテックス粒子の付着による測定値変動に対する効果を示す図である。

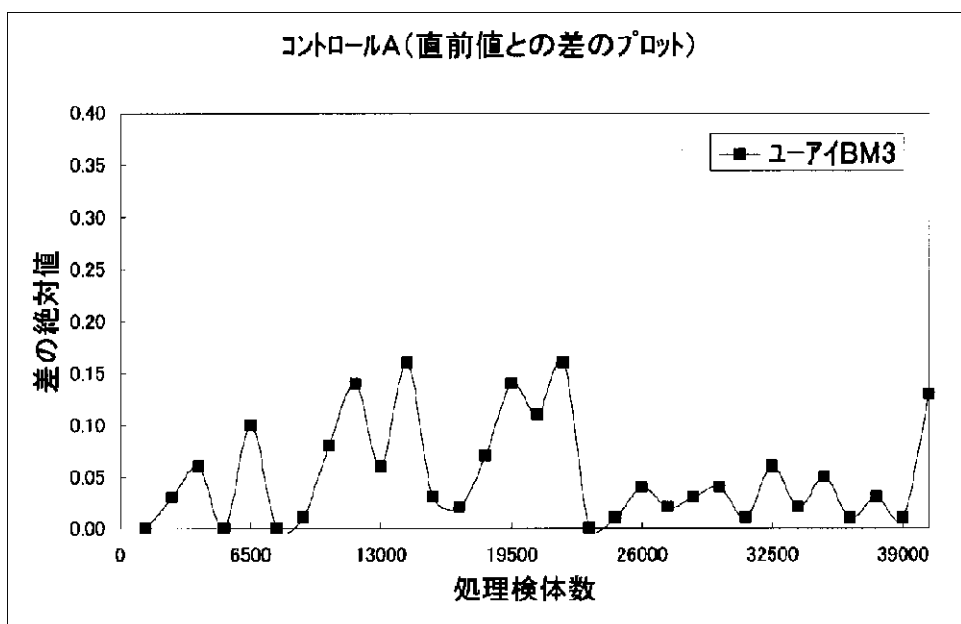
【図1】



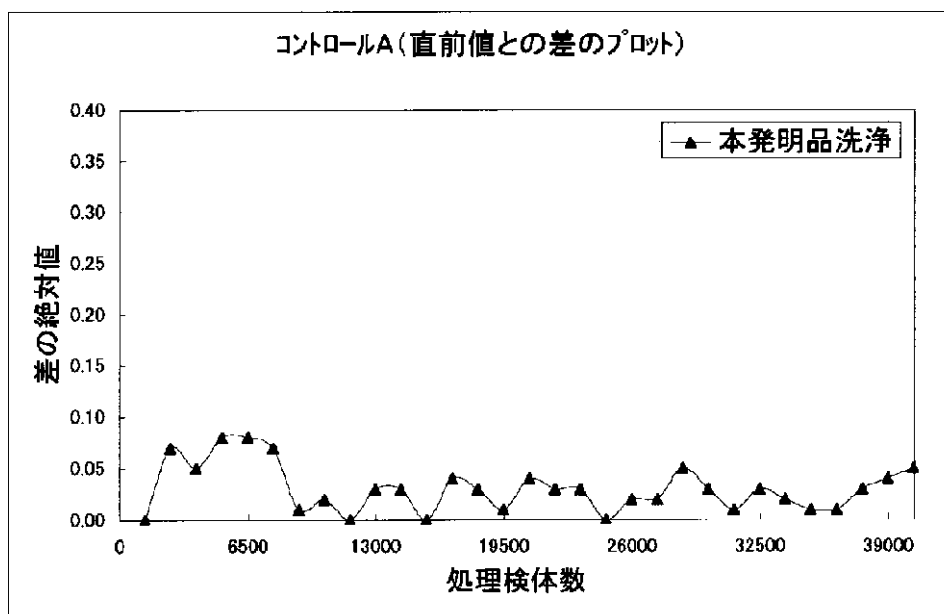
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
G 0 1 N 33/531		G 0 1 N 33/531	Z
35/10		35/06	F

(72)発明者 小西 靖之
 神奈川県伊勢原市鈴川21番地 関東化学株式会社伊勢原工場内

(72)発明者 柏木 泰敏
 東京都昭島市武蔵野3丁目1番2号 日本電子株式会社内

Fターム(参考) 2G045 BB15 BB29 GC30
 2G058 FB02 FB05 FB12 GA01
 4H003 AA03 AC08 AE05 BA12 DA12
 EA21 EB16 ED02 FA04

专利名称(译)	用于临床实验室自动分析仪的碱性清洗液		
公开(公告)号	JP2002323504A	公开(公告)日	2002-11-08
申请号	JP2001128233	申请日	2001-04-25
[标]申请(专利权)人(译)	关东化学股份有限公司 日本电子株式会社		
申请(专利权)人(译)	关东化学株式会社 日本电子有限公司		
[标]发明人	小野敏広 小西靖之 柏木泰敏		
发明人	小野 敏広 小西 靖之 柏木 泰敏		
IPC分类号	G01N33/48 C11D1/62 C11D1/72 C11D1/825 C11D1/835 C11D3/04 C11D11/00 C11D17/08 G01N33/531 G01N35/02 G01N35/10		
CPC分类号	C11D1/825 C11D1/62 C11D1/72 C11D1/8355 C11D11/0041		
FI分类号	G01N35/02.E C11D1/72 C11D3/04 C11D17/08 G01N33/48.Z G01N33/531.Z G01N35/06.F G01N35/10.F		
F-TERM分类号	2G045/BB15 2G045/BB29 2G045/GC30 2G058/FB02 2G058/FB05 2G058/FB12 2G058/GA01 4H003/AA03 4H003/AC08 4H003/AE05 4H003/BA12 4H003/DA12 4H003/EA21 4H003/EB16 4H003/ED02 4H003/FA04		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种清洗液及其制造方法，其通过在使用自动临床测试分析仪同时分析多个物品时防止由于来自其他物品的试剂的引入而引起的异常测量，从而能够进行更准确的测量。提供一种使用该清洁方法的清洁方法。解决方案：临床测试自动分析仪的特征在于包含两种或更多种具有不同浊点且浊点为36°C至50°C的聚氧乙烯烷基醚型非离子表面活性剂。碱性清洗液。

