

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580012019.7

[43] 公开日 2007年4月4日

[11] 公开号 CN 1942765A

[22] 申请日 2005.4.5

[21] 申请号 200580012019.7

[30] 优先权

[32] 2004.4.5 [33] AU [31] 2004901816

[86] 国际申请 PCT/AU2005/000490 2005.4.5

[87] 国际公布 WO2005/098432 英 2005.10.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.8

[71] 申请人 普罗托姆系统知识产权有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

[72] 发明人 大卫·伊恩·马尔伯勒

马修·C·A·德雷瑞克

[74] 专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司
代理人 周艳玲 朱登河

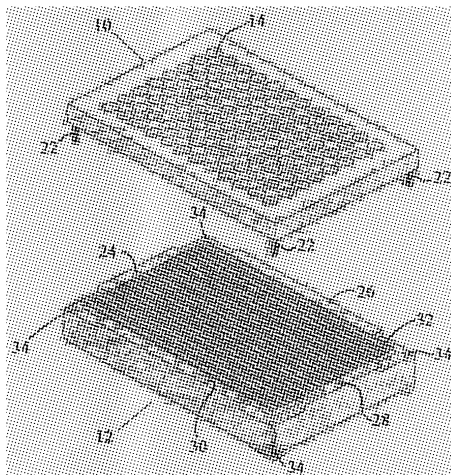
权利要求书1页 说明书5页 附图4页

[54] 发明名称

改进的诊断检验设备

[57] 摘要

一种用于化验过程的设备，包括预培养室(10)，其限定多个井(14)，并具有多孔性基底(18)。预培养室(10)可连接到壳体(12)上，壳体(12)上布置有多孔膜(32)，并且与吸收材料体(36)接触。多孔膜(32)上带有捕获分析物图案。从预培养室下侧(20)垂下的插脚定位于在壳体顶部各角处限定的孔中，以将该预培养室定位在壳体顶部的设定位置，以便将捕获分析物放置于预培养室井的基底之下。



- 1、一种用于化验过程的设备，包括：
预培养室，其限定多个井，所述井具有多孔性基底；和
壳体，其上布置有多孔膜，并且与吸收材料体接触；
其中该多孔膜上带有捕获分析物图案，进一步包括将预培养室定位在该壳体顶部的装置，以便将所述捕获分析物放置于预培养室井的基底之下。
- 2、如权利要求1所述的设备，其中所述壳体与预培养室分离。
- 3、如权利要求1所述的设备，其中所述壳体与预培养室连接成这样一种结构，在该结构中井的多孔性基底可以移近或移离所述膜。
- 4、如权利要求2所述的设备，其中所述分离的壳体限定一矩形的框架，所述膜和吸收材料体置于该框架中，而且所述膜也为矩形，并且基本上与框架的尺寸和形状相同，以便在将所述膜插入框架时，框架的位置限定该膜的位置。
- 5、如上述任一项权利要求所述的设备，其中所述捕获分析物通过印刷在多孔膜上沉积成带状、线状或点阵列。
- 6、如权利要求5所述的设备，其中每一条带包括若干条间隔很近的不同捕获分析物的线，以便使用时，每个井可用于同时检测若干个反应物。
- 7、如上述任一项权利要求所述的设备，其中所述多孔性基底包括熔结物或多孔塞，其悬于所述预培养室的下侧。
- 8、如权利要求2或从属于权利要求2的权利要求4至7中任一项所述的设备，其中将预培养室定位在壳体顶部的装置为这样的装置，该装置包括从预培养室各角下侧垂下的插脚，和在壳体各角处限定的孔。

改进的诊断检验设备

技术领域

本发明涉及改进的诊断检验设备。

背景技术

酶标记免疫吸附测定法 (ELISA) 是一种众所周知的检测方法, 其中通过与抗原特有的抗体或依次结合于特定抗体的抗甲状腺球蛋白 (Anti-Ig) 化学结合的酶检测抗原或抗体。被检测的抗原或抗体附于小容器的表面或塑料珠子上, 特定的抗体可以依次结合。随后, 通过加入水解时产生颜色的酶用的培养基 (substrate) 测量结合量。

假定可以得到目标抗原的涂板, 典型的 ELISA 操作涉及的步骤如下:

- 1) 稀释样品和参考标准, 而且稀释的样品被等分到微井阵列板中。
- 2) 微井阵列板在室温或高达 37°C 的环境下培养 10 分钟到 2 小时。
- 3) 严格清洗该板, 以去除样品, 保证完全清除未结合的分析物和/或任何干扰试剂。
- 4) 接着, 加入稀释的初级抗体, 典型情况是非结合的, 但有些情况直接带有标记物探针。
- 5) 重复第 2 步, 微井阵列板的培养。
- 6) 重复第 3 步, 清洗步骤。
- 7) 如果第 4 步中加入的是非结合的初级抗体, 则加入二级抗体, 与标记物探针结合。
- 8) 加入二级抗体的场合下重复培养步骤。
- 9) 加入二级抗体的场合下重复清洗步骤。
- 10) 如果标记物是酶, 加入标记物探针用的培养基。

11) 在指定时间间隔内加入阻断试剂, 时间可根据二级抗体结合的特性改变。

12) 结果可在专用读板器上测量。

理想的 ELISA 分析中培养的步骤可以控制在 10 分钟内, 初级抗体即可与探针结合, 这样执行操作至少有 7 个步骤, 时间跨度为至少 30 分钟。更为典型的情况下, 操作需要 11 个步骤, 需要 2.5 到 3 个小时来完成。

本发明试图提供更加快速的诊断检验设备, 但是仍然提供定量精度的等级。

本说明书中包涵的任何文件、过程、材料、设备或物品等的论述, 仅仅为了提供本发明的来龙去脉。并不代表承认这些内容中的任意一部分或全部在本申请的各个权利要求的优先权日之前已经存在, 而构成现有技术基础的一部分, 或者对于本发明相关的领域是公知的常识。

发明内容

根据本发明的第一个方面, 提供一种用于化验过程的设备, 包括:

预培养室, 其限定多个井, 该井具有多孔性基底;

壳体, 其上布置有多孔膜, 并且与吸收材料体接触;

其中该多孔膜上带有捕获分析物图案, 进一步包括将预培养室定位在壳体顶部的装置, 以便将捕获分析物放置于预培养室井的基底之下。

该壳体可与预培养室分离, 或者也可以与预培养室连接成这样一种结构, 在该结构中井的多孔性基底可以移近或移离所述膜。

典型地分离壳体限定一矩形的框架, 该膜和吸收材料体置于该框架中。典型地, 该膜也为矩形, 并且基本上与框架的尺寸和形状相同, 以便将该膜插入框架时, 框架的位置限定该膜的位置。

捕获分析物可以通过印刷在多孔膜上沉积成带状、线状或点阵列。每一条带可以包含若干条间隔很近的不同捕获分析物的线, 以便使用时, 每个井可用于同时检测若干个反应物。

多孔性基底可包括熔结物 (frit) 或多孔塞。该塞可悬于预培养室的下侧。

将预培养室定位在壳体顶部的装置可包括从预培养室各角下侧垂下的插脚, 和相对应的壳体各角处限定的孔。

使用本技术领域的术语描述诊断设备和方法会让人迷惑, 某些情况下类似的术语可被用于描述该检验的不同组成部分。为了避免疑惑, 对前述说明中用到的如下术语作如下定义。术语“反应物”用来指化验要检测的复合蛋白质或其他反应物。术语“捕获分析物”用来指与膜结合的化合物, 并且该化合物将与反应物结合。术语“检测分析物”用来指这样的化合物, 该化合物也将与反应物结合, 并携带示踪剂或某些其他可被检测出存在的元素, 且这些元素一般在可见光或荧光下凭视觉可检测出来。

附图说明

现在仅作为实例, 将参照附图描述本发明的具体实施例:

图 1 表示诊断检验设备的预培养室和过流盒;

图 2 表示过流盒承载的吸收垫和膜;

图 3 表示预培养室的纵向截面;

图 3a 为图 3 所示截面图的局部放大图; 和

图 4 表示预培养室对过流盒的装配。

具体实施方式

参见附图, 图 1 表示诊断设备的两个组成部分: 预培养室 10 和过流盒 (flow-through cassette) 12 形式的壳体。该预培养室为由塑料注模制成的矩形块 11, 其限定 96 个井 14, 排成 12 排, 每排 8 个井。参照图 3 和图 3a, 每个井大致为圆柱形, 对于其深度方向大部分的圆形水平横截面大致恒定, 但在井的收缩处有直径减小的部分 16, 其下有多孔塞形式的聚乙烯熔结物 18 配合压入。塞 18 的最低部分悬在块 11 下侧 20 的下方。如图 1 最好看出

的那样，插脚 22 从预培养室 10 的每个角垂下。

过流盒 12 包括由塑料注模制造的块，其包括四个高出的区域，限定为矩形框架的四个边 24、26、28 和 30，用来接收和定位矩形膜和垫组件 32。孔 34 限定在预培养室的每个角。孔的设置是为了接收预培养室 10 的悬垂插脚 22。

参见图 2，垫和膜组件 32 包括吸收垫 34 和印花硝化纤维膜 36，吸收垫 34 一般采用吸水纸制造。八条带状抗体 38（捕获分析物）限定在该膜顶面。这些抗体是利用注射泵印制在该膜上的。每个条带包括三条间隔很近的线状抗体，总共有 24 排抗体。每个三条抗体的条带包含三条不同捕获分析物构成的线状物，且每个条带包含相同的三种捕获分析物。每个条带可以检测一种不同的反应物。更多的条带则可以用于检测更多的反应物。

硝化纤维膜粘合到垫 34 上。如图 2，胶水线 40 限定在垫的上表面上。胶水线的位置使得膜粘合到垫上去的时候，胶水线置于每个印花抗体条带 38 的两边，以便不影响化验结果。胶水线也可以采用注射泵印制在垫 34 上。

参见图 4，使用时，包含诊断检验待测反应物的样品和检测分析物——胶质免疫金轭合物（colloidal immunogold conjugate），采用自动液体操作方法装入预培养室的井 14。接着进行较短的预培养步骤，检测分析物与样品中的反应物结合。一般需要约 2 分钟。

作为加入胶质免疫金轭合物的替代，轭合物可以固定在塞 18 上或者塞的上一层并与之接触，以便样品吸取免疫金，然后流过而与膜 36 接触。

接着，预培养室 10 利用插脚 22 和孔 34 安装在过流盒 12 上，以保证该预培养室放置在正确的位置，并且抗体条带位于限定井基底的塞 18 的下面，如图 4 所示。在这一阶段，预培养室中井基底上的多孔塞 18 与硝化纤维膜 36 接触，并且预培养室井中的样品被吸入吸收垫 32。由于样品被吸入吸收垫，因而任何与印花硝化纤维膜上的抗体结合的反应物将被抗体捕获。

样品经过滤后，仔细控制用量的清洗缓冲液可被等分到预培养室的井中。然后去掉壳体 10，将过流盒放入专用读板器来检查化验结果。

上述参考过程中，总共只有 7 个步骤，全过程大约需要 8 分钟执行。在一种将免疫金轭合物固定在塞 18 上的变型中，向样品加入胶质免疫金轭合物的步骤可以省略，可以节省大约 10~20 秒的少量时间。

上述过程与耗时 1.5 到 2 小时的典型 ELISA 检验测量相比，显著地节省了时间。

相对于 ELISA 方法的进一步优势在于，可以通过划上多条捕获分析物线，在一个井中检测多于一种分析物，例如，在图 2 所示的印花硝化纤维膜中，对于每个井有 3 条分析物线。

在一种变型中，可提供未示出的盖子，其在处理过程中可以搭扣配合在预培养室 10 的上面，以减少预培养室井中的任何样品溢出和溅出的可能。

在进一步的变型中，设想提供一种从预培养室 10 下侧吸出多余物质的装置。例如，底板 12 可以设计成在多孔膜下面有一空间，可以附在真空泵上。

本领域技术人员能够理解可对具体实施例所示的本发明可以进行众多变更和/或修改，而不离开所概述的本发明的精神和范围。因此，本发明的实施例应从各方面被理解为对本发明的说明，而不是限定。

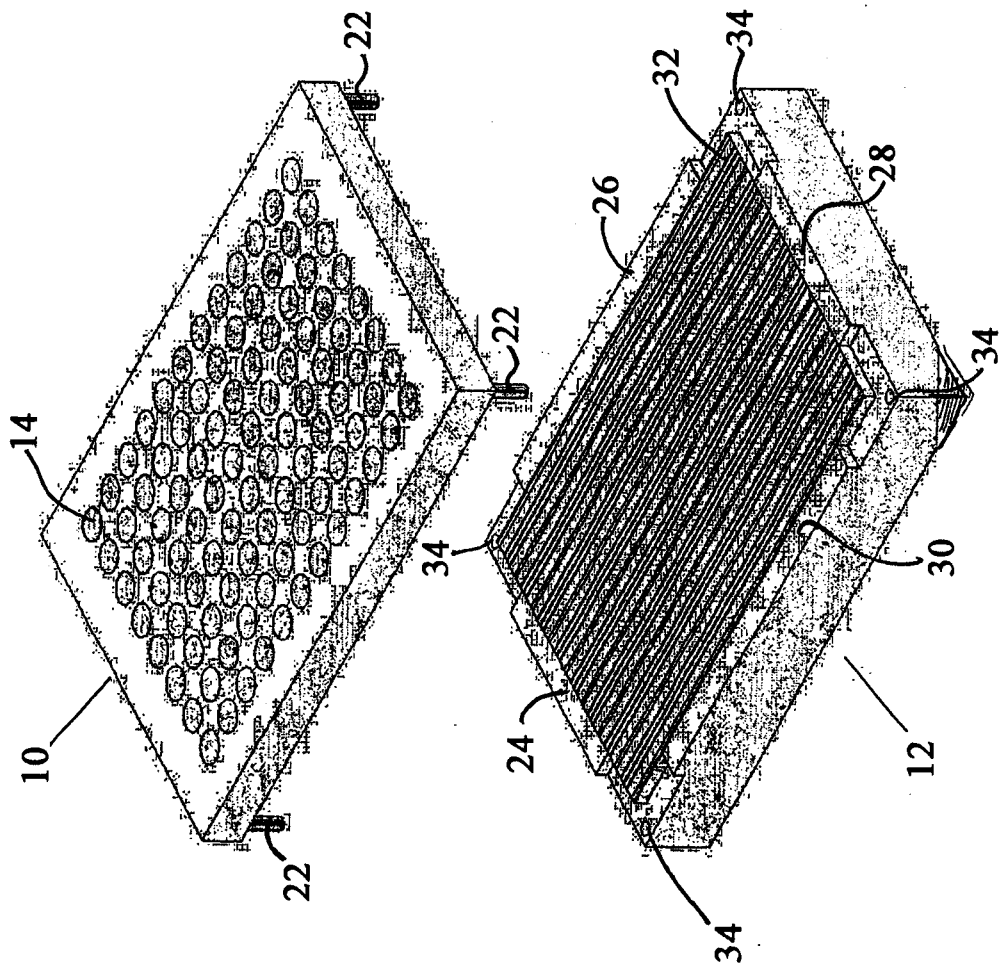


图 1

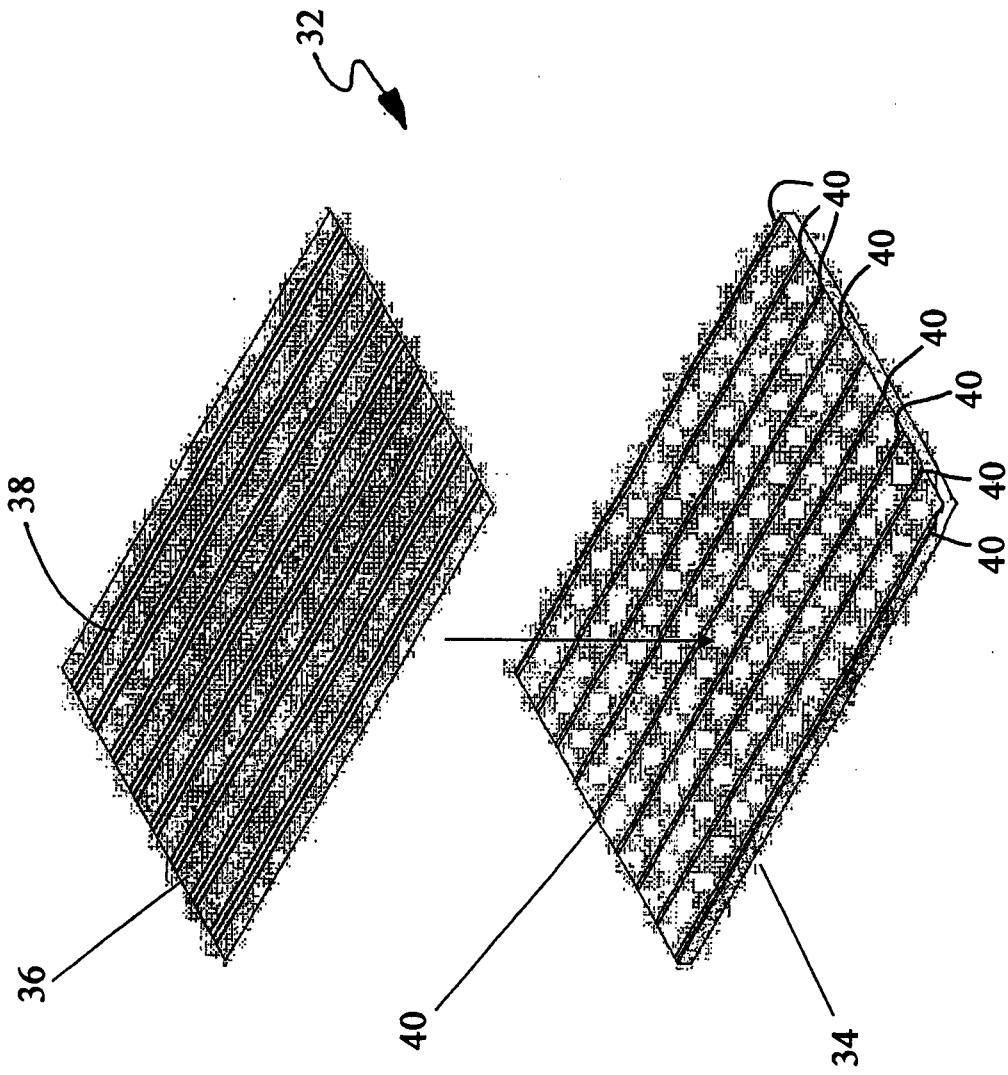


图 2

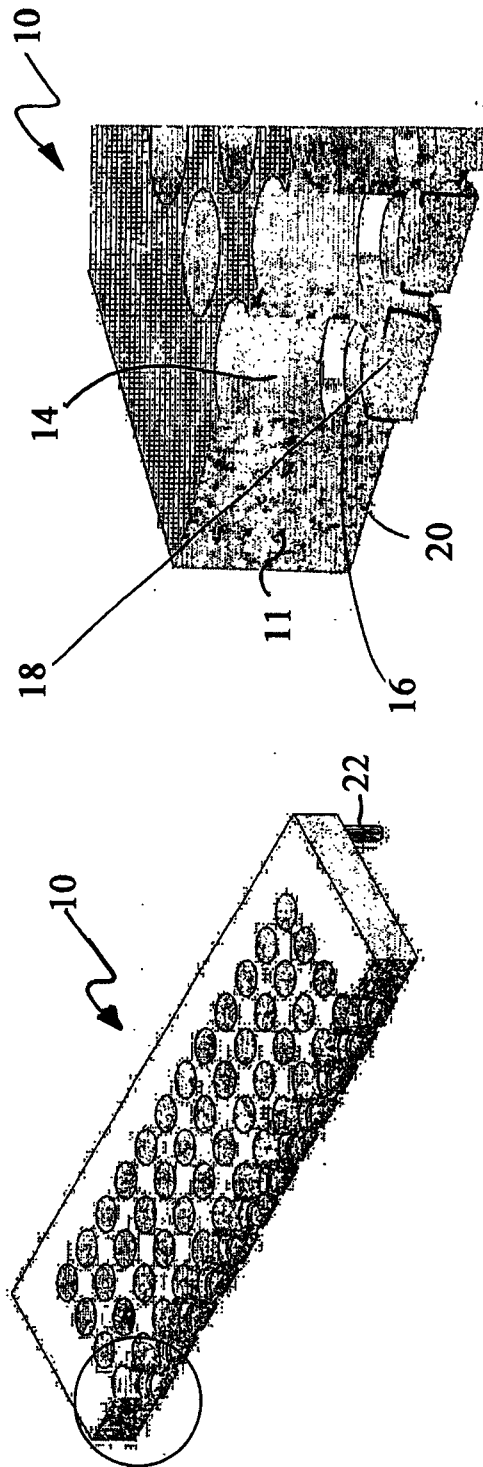


图 3a

图 3

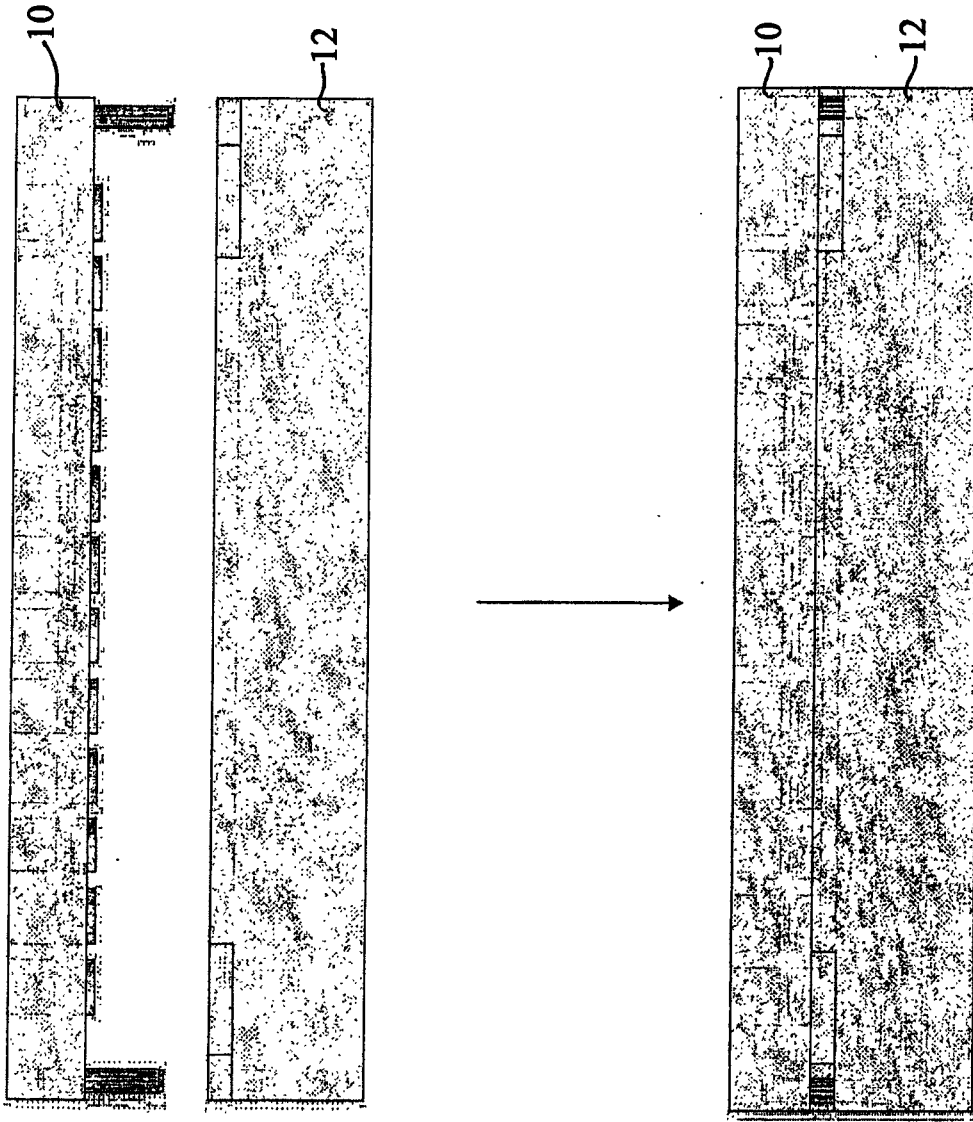


图 4