

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 33/48 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99802853.3

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1249434C

[22] 申请日 1999.2.9 [21] 申请号 99802853.3
[30] 优先权
[32] 1998. 2.10 [33] US [31] 09/021,077
[86] 国际申请 PCT/US1999/002854 1999.2.9
[87] 国际公布 WO1999/040431 英 1999.8.12
[85] 进入国家阶段日期 2000.8.10
[71] 专利权人 李·H·安格罗斯
地址 美国俄克拉何马
[72] 发明人 李·H·安格罗斯
审查员 汪妍瑜

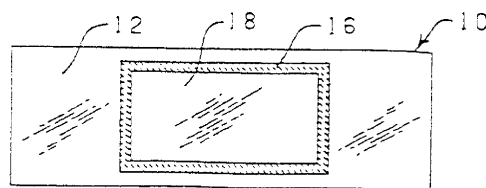
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 郭建新

权利要求书 3 页 说明书 6 页 附图 3 页

[54] 发明名称
分析板和方法

[57] 摘要

一种具有上表面(12)和下表面(14)的分析板，
例如显微镜载片(10)。在上表面(12)的一部分布
置了一个液体遏制边框(16)。



1. 一种分析板，它包括：

一种玻璃、塑料或陶瓷的板，它具有上表面和下表面，并且在所述上表面的一部分上具有遏制边框，该遏制边框包围水性或非水液体遏制区的至少一部分，并且其中，所述遏制边框是透明的并且厚度小于 0.0000254cm。

2. 权利要求 1 的分析板，其中，所述遏制边框是有色的。

3. 权利要求 1 的分析板，其中，所述遏制边框包括含聚硅氧烷、硅氧烷或硅流体组合物的涂层。

4. 权利要求 3 的分析板，其中，所述聚硅氧烷、硅氧烷或硅流体组合物包含烷基聚硅氧烷。

5. 权利要求 1-4 任一项的分析板，其中，所述遏制边框具有分子层的厚度。

6. 权利要求 1-4 任一项的分析板，它上面具有指示遏制边框的位置的印制信息，该印制信息进一步包括线条、数字或其它符号。

7. 权利要求 5 的分析板，它上面具有指示遏制边框的位置的印制信息，该印制信息进一步包括线条、数字或其它符号。

8. 权利要求 1-4 任一项的分析板，其中，所述遏制边框包括从板的一边延伸到另一边的两条条带。

9. 权利要求 1-4 任一项的分析板，其中，所述遏制边框完全包围遏制区。

10. 一种用于显微镜分析的试剂盒，它包括：

至少一块分析板，该分析板包括：

一种玻璃、塑料或陶瓷的板，它具有上表面并在所述上表面的一部分上具有遏制边框，该遏制边框包围水性或非水液体遏制区的至少一部分，并且其中，所述遏制边框是透明的并且厚度小于 0.0000254cm；以及

一种用于处理涂布后布置在该分析板上的生物样品的试剂。

11. 权利要求 10 的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框包括含聚硅氧烷、硅氧烷或硅流体组合物的涂层。

12. 权利要求 11 的试剂盒, 其中, 所述聚硅氧烷、硅氧烷或硅流体组合物包含烷基聚硅氧烷。

13. 权利要求 10 的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框是有色的。

14. 权利要求 10-13 任一项的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框具有分子层的厚度。

15. 权利要求 10-13 任一项的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框上面具有指示该遏制边框的位置的印制信息, 该印制信息进一步包括线条、数字或其它符号。

16. 权利要求 10-13 任一项的试剂盒, 其中, 所述试剂选自包括水性和非水处理试剂的组。

17. 权利要求 16 的试剂盒, 其中, 所述水性和非水处理试剂进一步包括: 染料、二甲苯、甲苯、丙酮、醇类、生物缓冲剂、单克隆抗体和多克隆抗体、分子探针以及用于所述单克隆抗体、多克隆抗体、分子探针的检测试剂。

18. 权利要求 10-13 任一项的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框包括从分析板的一边延伸到另一边的两条条带。

19. 权利要求 10-13 任一项的试剂盒, 其中, 所述分析板的遏制边框完全包围遏制区。

20. 一种应用分析板的方法, 它包括:

提供权利要求 1-9 任一项的玻璃、塑料或陶瓷的分析板; 以及将所述液体涂到该玻璃、塑料或陶瓷的分析板的遏制区。

21. 权利要求 20 的方法, 它包括将试剂涂到该分析板上的附加步骤, 其中, 涂到所述板上的试剂选自包括水性和非水处理试剂的组。

22. 权利要求 21 的方法, 其中, 所述水性或非水处理试剂选自下组: 染料、二甲苯、甲苯、丙酮、醇类、生物缓冲剂、单克隆抗体和多克隆抗体、分子探针以及用于所述单克隆抗体、多克隆抗体、分子

探针的检测试剂。

分析板和方法

本发明大体上涉及分析板领域（例如显微镜载片或诊断板），更具体地涉及上面带有边框的这类分析板。

标准的显微镜载片和诊断玻璃板都是薄长方形玻璃片或塑料片。在应用中，将样品置于该载片或诊断玻璃板的一部分上，所述样品包括：水性或非水液体、液体试剂、生物流体和/或生物组织切片。在分析前，载片或板上的样品在处理（为的是增强通过光、电子或荧光显微镜检术的显形和/或包括凭肉眼的大致分析）前可被干燥、置于固定剂中或保持新鲜。所述样品可被以其自然态分析或者可能需要用一种或多种液态染料处理以增强显形。进一步用分子生物技术的处理可以包括：例如通过单克隆抗体、多克隆抗体的处理，通过分子探针和/或它们的液态检测试剂的原位杂交。在常规分析或者载片或板的操作过程中，样品或液体试剂可能从载片溢出，流到或迁移到载片的其它部分，和/或“刮掉”（如果载片触及其它物体），于是导致液体样品或试剂的全部或部分损失。希望避免这种不同样品或液体试剂的偶然或不需要的混合或污染。

因而，对于载片来说，有利的是有办法将样品或用于处理该样品的液体限定在载片或板上特定的区域。以前这是通过形成在其中具有一个或多个凹陷或“孔”的载片或板而实现的。或者，可以加边框的型式将有形的屏障或疏水性物质应用到载片表面而将涂到板上的液体限制在由边框包围的区域内。这样的边框可以包括：特氟隆、油漆、蜡、石蜡、环氧树脂或其它树脂状物质的涂层或者油漆。这些物质的每一种都导致具有一定厚度的边框，所述厚度致使凸起的边框伸出玻璃表面一定的距离，例如，特氟隆层高度一般是约 0.00254~约 0.00635cm(约.001~约.0025英寸)。这些凸起的区域通常是不透明的，所以，最终结果是载片透明性的损失。尽管事实上这些凸起的边框可能在限制液体方面有点效果，但仍需要这样的载片或板：它实现了对载片上液体的限制，同时保持玻璃或板的透明性。本发明的目的是提供这种载片。

本发明预期一种分析板（例如显微镜载片或诊断板），它具有抑制其上的液体或液体样品迁移的遏制边框，其中，该边框基本上是透明的并且大致与载片或板的表面齐平，它只覆盖载片或板表面的一部分。

图 1A 是按本发明构制的一种显微镜载片的俯视图。

图 1B 是图 1A 的载片的侧视图。

图 2A 是按本发明构制的另一种显微镜载片的俯视图。

图 2B 是图 2A 的载片的侧视图。

图 3 是按本发明构制的又一种显微镜载片的俯视图。

图 4 是按本发明构制的又一种显微镜载片的俯视图。

图 5 是按本发明构制的又一种显微镜载片的俯视图。

图 6 是按本发明构制的又一种显微镜载片的俯视图。

图 7 是本发明应用的笔的俯视图。

本发明预期一种分析板（例如显微镜载片或诊断板），它具有抑制其上的液体或液体样品迁移的遏制边框，其中，该边框基本上是透明的并且大致与载片或板的表面齐平，它只覆盖载片或板表面的一部分。

本文应用的术语“分析板”表示那些类型的板：例如显微镜载片和诊断板，它们被用于例如显微镜分析或诊断分析或样品的比较方面。分析板通常由透明玻璃或塑料构成，但还可能包含陶瓷材料。当应用于本文时，规定术语“板”和“载片”可互换。

现在参照图 1A 和 1B，示出了一种总体标号为 10 的显微镜载玻片。载片 10 具有本领域普通技术人员熟知的常规长度、宽度和厚度。载片 10 具有上表面 12 和下表面 14。在上表面 12 的一部分上设置了一个液体遏制边框 16，它在图 1A 的型式中呈长方形。本文应用的术语“液体遏制边框”或“遏制边框”表示一种透明的边框，它防止水性或非水性液体越过。遏制边框 16 包围载片 10 的上表面 12 的遏制区 18。遏制边框 16 围绕遏制区 18 形成一道液体屏障。当将一种液体或液体样品（未示出）置于载片 10 的遏制区 18 上供分析时，遏制边框 16 防止该液体或液体样品从遏制区 18 扩散、渗漏或迁移，于是使样品被保持在载片 10 上独立的限定位置。本文应用的术语“液体”或“液体样品”旨在表示要求固定在载片上的液体物质或者液态生物样品（例如，血液、尿、

血浆或脑脊液)。

用于形成遏制边框 16 的涂布材料包括这种物质：当将它涂到载片 10 上时，虽然它可能具有指示它在载片上的位置的颜色，或者已通过本领域普通技术在载片 10 的下表面 14 和/或上表面 12 上印制了指示液体边框 16 在上表面 12 上的位置的信息（线条或数字或符号），但它优选是透明的或透亮的。当干燥时，边框 16 形成分子层，因而基本上与载片 10 的上表面 12 齐平（水平）。因此，边框 16 未凸起高于上表面 12 至肉眼可见的程度。实际上，遏制边框 16 优选具有小于约 0.0000254cm（约 0.00001 英寸）的厚度。在将涂料涂到载片上从而形成遏制边框并将载片干燥后，该载片可被擦光或者被化学处理（例如通过二甲苯、酒精或丙酮或其它常用实验溶剂处理），其时，遏制边框变得透明和不可见，于是，当通过显微镜观察时，边框未使载片的折光指数改变。

在一个优选的实施方案中，构成遏制边框 16 的涂料是一种组合物，它包含溶于挥发性溶剂中的液体排斥化合物(liquid repellent compound)。在一个特别优选的型式中，该组合物包含与溶剂以本领域熟知的方式混合的烷基聚硅氧烷和无机酸。这种混合物被描述于美国专利 No. 3, 579, 540 中，它的说明书全部并入本文作参考。能永久地或者至少基本上永久地结合在玻璃表面并且按本发明起作用的其它聚硅氧烷、硅氧烷和硅流体也是所预期的并且是本领域熟知的，也是可商购（而供本文应用）的。虽然聚硅氧烷酸混合物是特别优选的，但本领域普通技术人员将明白：能粘到玻璃、塑料或陶瓷的载片或板的至少一种的表面上并且如本文描述的和要求的那样形成基本上未凸起的分子层的任何物质都适用于本发明。

能以本领域已知的将液体涂到表面上的任何方法将所述涂料涂到载片 10 上，例如，通过刷涂、涂抹，通过应用压印装置，通过喷涂或者通过从灌注了待涂到载片或板上的涂料的装置（笔状）涂布（下文更详细地描述）。

在一种备选的涂布遏制边框 16 用的涂料的方法中，可为分析载片提供能除去的材料（例如硅橡胶）凸起层，它作为凸起的条带被涂到载片 10 的上表面 12 的一部分上（未示出）。在涂所述液体或待处理的液

体样品之前，从载片 10 的上表面 12 剥离该凸起的硅氧烷条，留下残余的涂层构成本发明的遏制边框 16。在已剥离了凸起的硅橡胶条而留下遏制边框 16 之后，就可按本发明应用分析板。

本发明的另一个区别特征是，在将所述涂料涂到载片 10 上而形成遏制边框 16 并且其上的涂料已干之后，遏制边框 16 高度耐磨蚀和耐通过洗涤，擦洗，在酸、碱、有机溶剂和水性溶剂中浸泡的化学脱除和物理脱除。因此，载片 10 可重复应用而不会失去它的功能。

本发明的载片 10 的遏制边框 16 还不同于现有技术具有边框的载片（它们具有特氟隆边框或其它有形屏障），因为在特氟隆涂料能粘到载片上（例如应用粘合剂）之前必须处理这类现有技术载片的表面，于是引起溶剂溶解所述粘合剂，结果因剥离而损失边框的效能和/或损失边框的液体遏制完全性。应用特氟隆涂料、环氧涂料或油漆的载片边框通常不透明并且凸起于载片表面之上，不同于本发明的载片上的边框。在本发明中，在玻璃和构成遏制边框 16 的涂层之间没有中间层（例如粘合剂）。此外，这类现有技术载片的边框还具有这一缺点，即沿它们的边缘有试剂的非专一性结合，于是干扰样品。一个实例是来自非专一性荧光的干扰。

虽然本发明的显微镜载片可能只由其上有遏制边框 16 的载片 10 构成，但在一些实施方案中，该载片可能进一步在其上具有明显的标记表面供在上面书写或向该处贴标签。图 2A 和 2B 示出了这种载片，其中由总体标号 10a 标示。载片 10a 具有标记表面 20，它是载片 10a 的“毛化”部分（即，已被蚀刻或磨蚀了的载片 10a 的一部分）。在这种载片的另一种型式，标记表面 20 可以是不透明的环氧或涂漆的涂层。形成一个标记表面的其它方法对本领域普通技术人员而言是显而易见的。图 2A 进一步示出本发明的另一种型式，其中，由总体标号 22 标示的遏制边框包括从载片的一边延伸到另一边的两条条带，而不是形成如载片 10a 中所示的盒式图形。图 3 示出一种载片 10b，它与载片 10a 大体相同，不同的是：遏制边框是边框 24，它在载片 10b 的表面 12 上形成一个完整的“盒”。图 4 示出本发明的一个备选实施方案，载片 10c 具有这种遏制边框 26，它包括一对独立的遏制区 28。于是，独立的遏制区

28 能含分隔的样品，它们通过遏制边框 26 的区段 30（它分隔两个遏制区 28）防止混合。正如本领域普通技术人员应当懂得的那样，尽管图中未特别示出，但载片 10c 可被制成包括两个以上的多个独立遏制区 28 以便容纳多个样品。图 5 示出了一种载片 10d，它具有一对包围遏制区 34 的环形遏制边框 32。载片 10d 的另一型式可能只具有一个环形遏制边框 32，或者可能具有多个环形遏制边框 32。图 6 示出一种载片 10e，它包括的遏制边框 36 具有一条对角线边框 38，它延伸穿过那里而形成一对三角形遏制区 40。载片 10e 的另一型式可能只有一个三角形遏制区 40，或者可能具有多个区 40。此外，本领域普通技术人员应懂得：遏制区的形状不仅仅限于本文图中示出的那些。遏制区可具有其它形状，例如卵形、星形、椭圆形、五边形、六边形、梯形，或者甚至是非几何形状或想象的形状。另外，一个载片可具有多于一种其上配置的遏制边框的特定形状，例如，一个环和一个盒或者一对环和一对盒。

从上文可见，本文预期的每种载片只有一部分表面涂上了涂料，具体目的是为了在载片的隔离的和预定的部分保持液体或液体样品。

在本发明的一个备选实施方案中，本文预期的一块或多块载片或板可与样品的显微镜分析法中应用的其它组分一起作为一个试剂盒提供。所述其它组分可能包括普通技术常用的染色剂和试剂，包括但不限于：染色剂，染料，分子生物试剂（包括单克隆抗体和多克隆抗体），分子探针及其检测试剂，以及其它水性和非水处理试剂。水性和非水处理试剂的实例包括：二甲苯、甲苯、丙酮，和其它有机和无机溶剂，醇类，生物缓冲剂，以及与抗体、分子探针及其检测试剂一起应用的水性试剂。

如前所述，所述遏制边框可通过笔或笔状的装置（它的一个实例示于图 7 中）涂布。该笔由标号 50 标示，它包括：内部具有贮液囊（未示出）的笔身，贮液囊中盛有一定量本文别处描述过的液体涂料（例如，聚硅氧烷）。笔 50 还包括：涂布器端 54 和笔帽 56（用于抑制涂料的蒸发或尖端 54 的干燥）。笔 50 或笔帽 56 可包括夹到例如口袋上的装置。涂布器端可以是刷子、刷液笔、橡胶头或是涂布笔领域普通技术人员已知的任何其它装置。

如本文预期的那样，用户可以应用笔 50 来定制他自己的具有本文

所述遏制边框的“加边载片”。如前所述，按这种方式涂布的边框基本上是耐久性的并且耐通过有机溶剂（例如二甲苯）的除去。使用时，用户在载片上涂一层聚硅氧烷材料，让它干燥，然后涂上水性或非水液体或组织物质或其它生物样品，并且进行本领域已知的分析样品所用的各种处理步骤（例如，用染色剂和有机溶剂处理）。在处理步骤中用到的用有机溶剂的处理对本文要求的耐久性遏制边框基本上无影响。本发明的笔式涂布器不同于本领域已知的其它笔式涂布器（例如 PAP 笔），因为这类现有技术笔只被用来在载片上涂布油脂性或油性层，它既不耐磨蚀或摩擦，又不耐有机溶剂，即该涂布层可通过物理方法擦去或磨损，并且不耐大多数有机溶剂（例如二甲苯）。由应用本文所述的笔 50 所提供的遏制边框能耐磨蚀或者耐通过有机溶剂的除去。

用户可能需要将聚硅氧烷材料涂到预先用赋予载片以阳电荷的涂料处理过的载片上。优选地，在涂布聚硅氧烷之前，应从需要设置遏制边框的载片区除去这种带电涂料。该带电涂料可通过物理磨蚀除去或者通过化学脱除法除去。可以在涂布聚硅氧烷材料之前将用于除去所述带电涂料的化学药品（例如有机酸或无机酸，或者碱）涂到载片上。或者，可以同时涂布用于除去带电涂料的化学药品和聚硅氧烷。例如，可以单一组合物形式一起涂布用于除去所述涂料的化学药品和聚硅氧烷。

本文描述的实例不是想限制本发明的范围。

在本文描述的各种组分、元件和组件的构建和操作中或者在本文所述方法的步骤或步骤的顺序中可作改变而不偏离附后的权利要求书中所限定的本发明的范围。

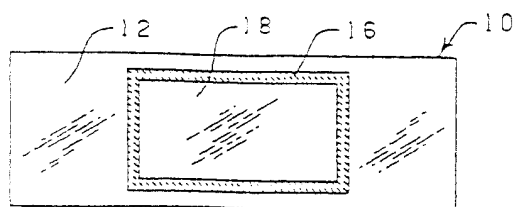


图 1A

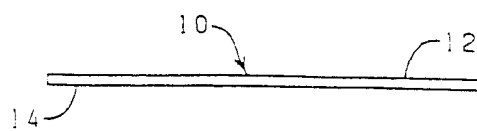


图 1B

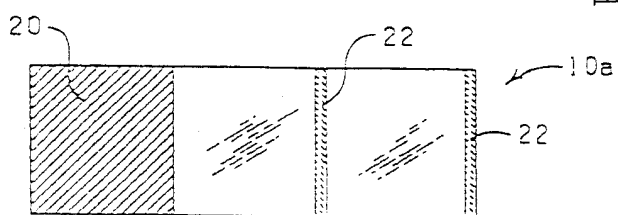


图 2A

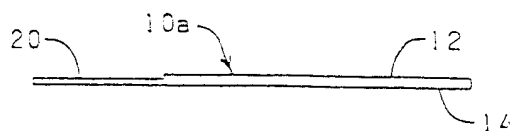


图 2B

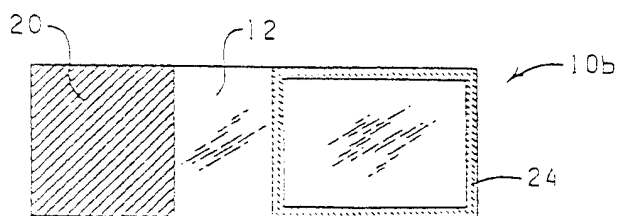


图 3

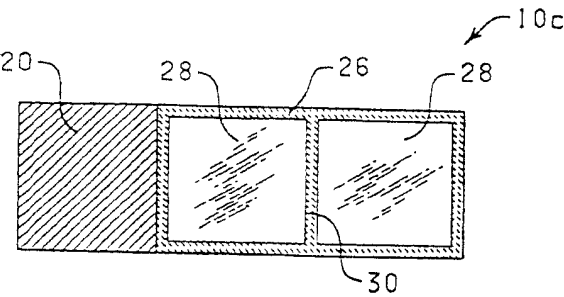


图 4

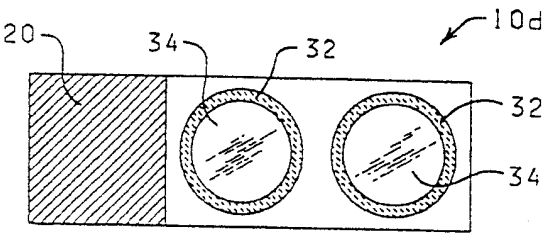


图 5

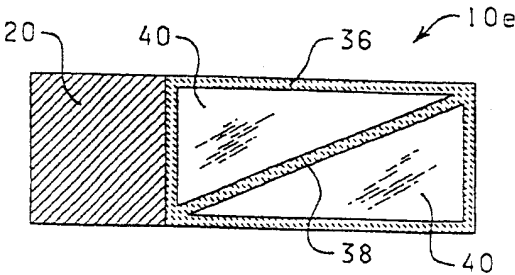


图 6

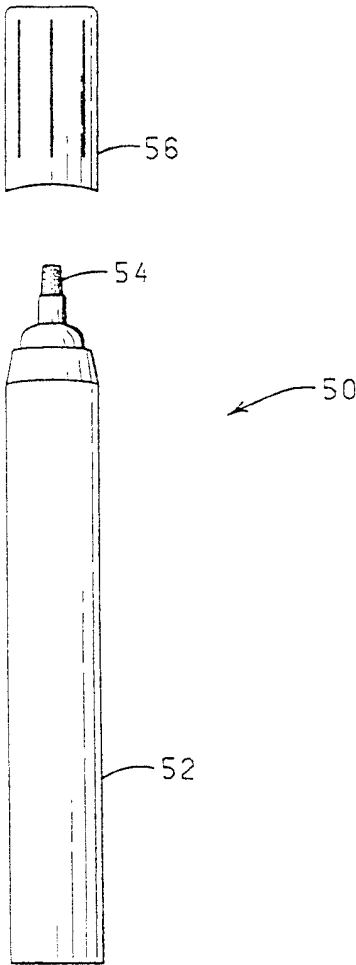


图 7