



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95108404.6

[51]Int.Cl⁶

G01N 33 / 53

[43]公开日 1996年7月24日

[22]申请日 95.6.15

[30]优先权

[32]94.6.15 [33]JP[31]157959 / 94

[32]95.2.6 [33]JP[31]039425 / 95

[71]申请人 准确系统科学株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 田岛秀二

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 汪 洋

权利要求书 8 页 说明书 17 页 附图页数 9 页

[54]发明名称 利用吸管装置的磁性物料吸引 / 释放控制方法和使用该方法的各分析仪器

[57]摘要

一种利用吸管装置的磁性材料吸引 / 释放控制方法, 所述吸管装置从容器中吸取液体或者将液体排放到容器中。在吸管装置的吸液管上设有一个或多个磁体, 并且任何含于被吸到吸液管内的液体中的磁性材料可以通过磁力沉积到该管的内表面上。在由磁体产生的磁力的影响被中断的状态下磁性材料与吸液管中的液体一起被释放并排出。

权 利 要 求 书

1. 一种磁性材料吸引/释放控制方法,该方法利用带有一个或多个磁体的吸管装置从容器中吸取液体和排放所述液体,所述磁体设置在所述吸管装置的吸液管上,所述吸管装置通过吸附和保持含于液体中的和由于所述一个或多个磁体的磁力被吸到吸液管的内表面上的磁性材料提供控制,还通过借助于中断所述磁体的磁力的影响从所述吸液管中释放所述磁性材料提供控制,所述释放使所述磁性材料与所述液体一起排放到所述吸液管外部。

2. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是一组所述吸液管相互平行装置,而且所述吸液管的吸取和排放所述液体的操作如此驱动和控制使得所述磁性材料分别以相同的时间同时被吸取和排放。

3. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是一组所述吸液管相互平行设置,而且每个所述吸液管被如此驱动和控制使得每个吸液管中的液体的吸取和排放是以单独按不同的时间选择和分别对每个吸液管经特殊的过程吸引或释放磁性材料的方式进行。

4. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述吸液管和一个或多个磁体被结合到一个装置中,而且沿容器移动路径设置一组所述装置。

5. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是在所述吸液管上设置一个或一组所述磁体装置。

6. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述一个或多个磁体设置在所述吸液管外部。

7. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述一个或多个磁体装在所述吸液管上。

8. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁体包括永磁体,通过将所述磁体移近所述吸液管,使含于液体中的所述磁性材料被所述吸液管吸引,而被吸附并沉积到所述吸液管的内表面上,并且所述磁性材料与所述液体一起被排放到所述吸液管外,所述排放通过使所述磁体移开所述吸液管而使所述磁性材料与所述吸液管分离来进行。

9. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁体包括电磁体,通过所述电磁体产生磁力使含于液体中的所述磁性材料被所述吸液管吸引,而被吸附并保持在所述吸液管的内表面上,并且当由所述电磁体产生的磁力消失或尽量地降低时所述磁性材料与所述吸液管分开,并与所述吸液管中的液体一起被排放。

10. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是一个吸管头可拆卸地装在所述吸液管的所述吸液侧的端部以形成所述吸液管,由所述磁体产生的磁力可以对贮于所述吸管头中的液体中的磁性材料产生作用。

11. 一种按权利要求10的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述吸管头带着所吸附的并保持在其内表面上的磁性材料按照每种检测方法被移至特定的处理位置。

12. 一种按权利要求10的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放

控制方法,其特征是所述吸管头只有对于按照由所述样品要求的特定检测方法相同的样品才被重复使用。

13. 一种按权利要求10的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁性材料与含有它的液体的分离、搅拌和清洗操作是在所述吸液管的液体接触段的内部和外部借助于反复吸取和排放所述液体到不会出现交叉污染的程度后进行的。

14. 一种按权利要求1的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁性材料与含有它的液体的分离、搅拌和清洗是通过用所述吸液管一次或多次吸取和排放所述液体来进行操作的。

15. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁性材料与含有它的液体的分离是通过只排放所述液体而所述磁性材料保持被所述磁体吸引进行的。

16. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述搅拌是在所述带有由所述磁体吸引到所述吸管头内表面上的磁性材料的吸管头已被插入贮于另一容器中的液中后,通过反复吸取和排放所述液体而进行的,所述操作是在不受所述磁体产生的磁力影响的状态下进行的。

17. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述清洗是在带有被所述磁体吸引到所述吸管头内表面上的所述磁性材料的所述吸管头被移到清洗位置后,通过反复吸取和排放所述清洗液而进行的。

18. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述清洗是在磁性材料被吸引到所述吸管头内

表面上时用清洗液进行的。

19. 一种按权利要求18的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述用清洗液的清洗是在所述操作不受由所述磁体产生的磁力影响的状态下通过吸取和排放清洗液一次或多次来进行的。

20. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁性材料与含有它的液体的分离、搅拌和清洗是通过吸取和排放先前贮存在每个贮液区中的液体来进行,所述贮液区设置在按需设有一个或多个贮液区的简体中。

21. 一种按权利要求14的利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是所述磁性材料与含有它的液体的分离、搅拌、和清洗是通过将来自容器中的残留液排放到所述容器之外,磁性材料沉积在所述吸管头的内表面,然后将下一步处理所需的液体注入相同容器中,并用所述吸管头吸取和排放所注入的液体来进行的。

22. 一种利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法,其特征是由吸液管吸取的液体的量被控制到特定的值,并且每次由所述吸管装置吸取和排放所述液体以高精度进行目标物的定性和定量分析。

23. 一种使用利用吸管装置的磁性材料的吸引/释放控制方法的分析仪,其特征是将按照权利要求1至22的任一个利用吸管装置的磁性材料吸引/释放控制方法用于一种分析检测方法。

24. 一种按权利要求23的分析仪,其特征是所述分析仪基于免疫化学检测法进行操作。

25. 一种按权利要求24的分析仪,其特征是一个容器形成有多

个贮液区的盒状,液体和样品按照反应或处理需要,预先注入每个所述贮液区中,并且所述容器与所述沉积到吸液管内表面的磁性材料一起移动,所述沉积是由所述磁体产生的磁力引起的。

26. 一种按权利要求24的分析仪,其特征是所述容器形成微皿状,并有设置并排列其中的一组贮液区。

27. 一种使用吸管装置分析含于液体物质中的目标物料的方法,包括下述步骤:

(a) 将所述液体物质与磁性材料混合到一容器中形成磁性混合物,

(b) 将该磁性混合物从容器中移到所述吸管装置的贮存段中,

(c) 反复施加和去掉贮存段的磁场以处理磁性材料,

(d) 从所述贮存段转移磁性材料到容器中以产生测试混合物,
和

(e) 然后测试该测试混合物以分析目标物料。

28. 按权利要求27的方法,其特征是所述步骤(a) 包括将第一份预定量的液体物质从第一容器转移到吸管装置的贮存段。

29. 按权利要求28的方法,其特征是所述步骤(a) 进一步包括将第一份预定量的液体物质从吸管装置排放至一个含有第二份预定量的磁性材料的第二容器中。

30. 按权利要求29的方法,其特征是磁性材料包括不溶的磁性液体。

31. 按权利要求27的方法,其特征是所述步骤(c) 进一步包括反复地将磁性混合物从吸管装置移至容器并从容器移至吸管装置以搅拌磁性混合物直至磁性材料与液体物质均匀混合。

32. 按权利要求31的方法,其特征是当磁场施加到吸管装置时磁性混合物从吸管装置移到容器并从容器移到吸管装置。

33. 按权利要求32的方法,其特征是磁体设置在吸管装置外以产生磁场。

34. 按权利要求32的方法,其特征是施加磁场使磁性材料聚积在贮存段的内壁上。

35. 按权利要求32的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括当磁性材料聚集在贮存段的内壁上时将液体物质排放到容器中。

36. 按权利要求35的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括在排放液体物质之后,将清洗液从第三容器转移到贮存段。

37. 按权利要求36的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括在清洗液移到贮存段之后去掉磁场。

38. 按权利要求37的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括当磁场去掉时将清洗液和磁性材料从贮存段移到第三容器并从第三容器移至贮存段,如此清洗磁性材料。

39. 按权利要求38的方法,其特征是在清洗步骤后施加磁场使磁性材料聚集在贮存段的内壁上,并且排放清洗液。

40. 按权利要求39的方法,其特征是所述清洗步骤多次重复。

41. 按权利要求40的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括在排放清洗液后将标记液从第四容器转移到贮存段。

42. 按权利要求41的方法,其特征是所述步骤(c)进一步包括在磁场去掉后使标记液和磁性材料从贮存段移至第四容器并从第四容器移至贮存段,如此标记磁性材料。

43. 按权利要求42的方法,其特征是在标记步骤后施加磁场使

磁性材料聚积到贮存段的内壁上,并排掉标记液。

44. 按权利要求43的方法,其特征是在标记步骤后重复清洗步骤。

45. 按权利要求44的方法,其特征是所述步骤(d) 包括在施加磁场将基质液从第五容器移到贮存段。

46. 按权利要求45的方法,其特征是所述步骤(d) 进一步包括在去掉磁场将基质液和磁性材料从贮存段排回第五容器以在第五容器产生测试混合物。

47. 按权利要求27的方法,其特征是所述步骤(a) 包括测量由测试液发出的光。

48. 按权利要求47的方法,其特征是基质液包括发光引发液。

49. 按权利要求47的方法,其特征是基质液包括过氧化氢。

50. 按权利要求46的方法,其特征是所述容器包括所述第一、第二、第三、第四和第五容器。

51. 用于进行化学发光检测的设备,包括:

一个容器,

一个吸管装置,用于将要被检测的液体和磁性材料的混合物从容器移至吸管装置的贮存段,和

一个磁体装置,该装置设置在吸管装置外,用于将磁场施加到贮存段,所述磁体装置周期性地施加磁场使磁性材料聚积到贮存段的内壁上和去掉磁场使磁性材料能被移到容器中。

52. 按权利要求51的设备,其特征是所述贮存段包括插入容器中的第一部分,有比第一部分大的直径的第二部分,和有比第二部分大的直径的第三部分。

53. 按权利要求52的设备,其特征是所述磁性装置设置在贮存段的第二部分附近,为使磁性材料聚集在第二部分的内壁上。

54. 按权利要求53的设备,其特征是吸管装置进一步包括用于将液体移至容器并从容器中移出的装置。

55. 按权利要求54的设备,其特征是装置与贮存段的第三部分相连。

说明书

利用吸管装置的磁性物料吸引/释放 控制方法和使用该方法的各分析仪器

本发明涉及一种新的磁性材料吸引/释放控制方法，该法可以捕捉和分散磁性材料。本发明还涉及各种使用该方法的分析器。

应当注意在本说明书中所述的"磁性材料"并不仅限于球状材料，还包括颗粒的和微粒的材料，而且材料不限于球形，任何形状都是允许的。

近年来，开发了各种各样的化学发光方法(CL法)，这些方法包括，例如酶免疫分析法(EIA)，该法利用一种抗原抗体反应，一种狭义的化学发光免疫分析法(CLIA)，其中一种化学发光化合物被用于标记作为免疫测定的示迹物，和一种化学发光酶免疫分析(CLEIA)，该法在一种检测系统中用一种化学发光化合物很灵敏地检测酶的活性。

作为一种使用上述任何技术的检测方法，有公知的磁性颗粒法，该法使用每个粒子表面涂有一种抗原或一种抗体的磁性粒子。乳液法，该法使用表面涂有一种抗原或一种抗体的乳液；球法，该法使用每个球表面涂有一种抗原或一种抗体的球粒；或者所谓的管涂法，该法使用内壁涂有一种抗原或一种抗体的小室。然而，当考虑到一种抗原或一种抗体的捕捉效率和生产成本及维护费，使用磁体如磁性粒子或球粒是较为有利的。

然而,在上述使用磁性材料的这种常规的检测方法中,要求净化磁性材料或者通过将磁性材料收集到反应器中浮动或沉积而使磁性材料与一种试剂反应,所述反应器例如是一种样品反应容器,或者在反应器中几次产生浮动状态,然而,在这种方法中使磁性材料保持高度精确的收集或搅动是非常困难的,而且这是为什么利用磁性材料的检测方法一直没有自动地用于各种应用场合的原因之一。

下面参照图9对使用上述磁性材料的一种免疫化学方法的流程进行说明。在该流程中,步骤(a)为先用第一吸量装置 P_1 取所需量的样品加入容器1中,步骤(b)为将不溶的磁性液体反应物3用第二吸量 P_2 注入容器1中。步骤(c)为通过震动式搅拌器进行搅拌,步骤(d)为进行保温(在恒温下),步骤(e)为用一磁体M吸引磁性材料并放掉所述液体。步骤(f)为用第三吸量装置 P_3 将清洗液注入该容器中。

然后,步骤(g)为通过震动式搅拌器进行搅拌,步骤(h)为用磁体M吸引磁性材料2,同时放掉清洗液,步骤(i)为用第四吸量装置 P_4 将标记液6注入,步骤(j)为用震动式搅拌器进行搅拌,步骤(k)为进行保温(因为在恒定的反应下),步骤(l)为用磁体M吸引磁性材料,同时排掉应液,步骤(m)为通过第五吸量装置 P_5 注入清洗液。步骤(n)为通过震动式搅拌器进行搅拌。

然后,例如按CLEIA法,步骤(o)为用磁体M吸引磁性材料2,同时排掉清洗液,步骤(p)为注入载液,步骤(q)为用震动式搅拌器进行搅拌,步骤(r)为样品静置一定时间,步骤(s)为用一种光学测量仪如PMT测量从反应体系中发出的光量。

另一方面,按照CLIEA法,在上述步骤(n)后,步骤(t)为容器1中的含有磁性材料2的清洗液被吸出并注入设有过滤器测量室中,含于清洗液中的磁性材料2被过滤器收集。后面的步骤(u)为将过氧化氢(H_2O_2)液体注入由所述过滤器收集的磁性材料2,使液体缓慢地放出,由PMT测量放出的光量,严格挡住来自外界的光。

另一方面,按照一种测试方法,象CLEIA法或EIA法一样,步骤(s)为基质液体注入后光的放出持续一定时间,步骤(t)为用一种光学测量仪如PMT测量反应产生的光量。

上述说明涉及利用磁性材料的常规的检测方法,但是从上述可以清楚地看出,按照常规的利用如上所述的磁性材料的检测方法,需要将磁性材料吸引到容器的内壁上,然后几次将所吸引的磁性材料均匀分散到液体中。一个需要解决的问题是从液体中分离出磁性材料、搅拌和清洗容器高度精确地进行是非常困难的。

这就是说,当按照常规的检测方法从液体中分离磁性材料时,一般地在一个大的容器的侧壁上产生磁性引力,将分散到液体中的任何磁性材料吸引到容器的内壁上需要较长的时间。这样收集磁性材料的效率是非常低的。

而且,当收集容器内表面上的磁性材料,并将吸管插入液体中吸取液体时,磁性材料可能与液体一起被吸走,所以完全捕集磁性材料是非常困难的。

进一步而言,当搅拌分散有磁性材料的液体,常常要消掉磁体和混合物中的磁性并将曾吸收到液体中的磁性材料分散到容器中时,通常使用震动。然而,另一个要解决的问题是要将磁性材料均匀地分散液体中是较困难的,而且含有混在其中的磁性材料的液体

有时会溅出到容器的上表面上。结果是,按常规技术使用运动搅拌的情况下,需要洗掉溅出到容器的上表面上的含有磁性材料的液体。从而,处理过程变得更复杂,而且如果这步洗掉液体的操作进行得不彻底的话,过程的后续步骤会受到严重影响。

进一步而言,如上述清洗容器中的液体和磁性材料,通过进行上述的分离和搅拌过程除去了沉积在磁性材料表面的那些以外的材料,但与出现在分离和搅拌过程中的相同的问题可能会发生。

而且按照利用常规的磁性材料的检测方法,如果反应过程和处理过程是非常特殊的,则需要建立适用于该特殊过程的分离、搅拌、清洗以及控制系统的装置。从而,装置或控制系统变得非常复杂,实际上利用基于非常特殊的反应或处理过程的磁性材料进行检测是不可能的。结果是,设备或运行费变得非常高。

另外,按照基于上述常规技术的收集磁性材料的方法,很难将上述磁体定位在这样的一种容器如一种微型皿中,而且即使可能的话,很难将磁体定位在容器的侧面上。通过从液体中吸引磁性材料来分离、搅拌和清洗也是很难进行的,结果是通过使用微型皿来缩减容器是非常困难的,这是一个避免不了的缺陷。

本发明的一个目的是提供一种使用新的吸管的磁性材料吸引/释放控制方法,该方法的最突出的特征是从液体中捕集和收集分散到液体中的磁性材料不是在容纳样品的容器的侧面上进行的,而是在一个可以吸取和排放含有磁性材料的液体的吸管中进行。该吸管可以显著改进用这种磁性材料的检测方法的测量精度,这种改进是通过用设置在吸管装置中的吸管口之类的吸取/排放侧的磁体的磁力在短时间内完全吸引而实现的。如果使用一次性的吸管头,可

避免交叉污染,而且该方法可以容易地分别适应各种基于特殊的反应或处理过程的检测。用本发明的器材可以制造使用磁性材料的检测装置,其结构和操作简单,而且更通用,成本较低。

为了实现上述目的,按照本发明的使用吸管的磁性材料吸引/释放控制方法,在吸管的吸液管中设有磁体以吸取和排放来自容器内部的液体。由于磁体的磁力被吸液管吸引的液体中的磁性材料被吸取并保留在吸液管的内表面上,然后,磁性材料从吸管上分离,并与来自吸液管的液体一起排放。

在本发明中,为增加处理能力,相互平行设置一组吸液管。驱动和控制每个吸液管吸取或排放液体,而使液体中的磁性材料的吸收或分离同时进行。这样能实现允许同时处理一组样品的多管路系统。

进一步而言,本发明增加了处理能力并适应任何需要特殊处理方法的液体,有可能提供上述的一组吸液管。每个吸液管按不同的时间选择独立控制,以控制液体的吸取和排放,分别按特殊的处理方法吸引或分离混合和分散在其中的磁性材料。

在本发明中,只有至少一个吸液管是必需的。处理能力方面的改进可以仅通过使一个吸液管和磁性材料结合到一装置中并沿容器输送路径设置一组上述装置。

按本发明,上述磁体还包括任何类型的永久磁体或电磁体,只要它可以产生吸引磁性材料的磁力,而且可以与吸液管的直径要被吸引的磁性材料量和磁体的尺寸相应地在每个吸液管中设置一个或多个磁体。磁体的各种定位方法都可以被考虑,如磁体可以设置在液体流过吸液管的方向上或者设置在吸液管两侧的相对位置上,

或者设置在径向上。

进一步而言,按照本发明,上述磁体可以设置在吸液管的外部,或者直接设在吸液管上。

当如上所述将磁体设置在吸液管外部,使用一组永磁体作为上述磁性体并将磁性体设置在吸液管上或附近时,有可能吸取并保留含于液体中的被吸液管吸引的磁性材料到吸液管的内表面上。进一步可能的是通过将磁体从吸液管移开而使磁体材料与液体一起从吸液管排放以使磁性材料与管分开。

当通过用电磁体形成磁性体并在电磁体上产生磁力而使磁性体直接设置在吸液管上或附近时,有可能吸取并保留含于吸入吸液管中的液体中的磁性材料到吸液管的内表面上。还可能通过对电磁体的控制使磁力消失或减小而使磁性材料与吸液管分开从而使磁性材料和液体一起从吸液管排放。不言自明的是,为了形成上述的电磁体,可将励磁线圈直接附到吸液管上或者可将线圈绕在吸液管上。电磁体可以移近或移开吸液管的构型也是允许的。

本发明的一个重要的特征是通过将一个吸管头可拆卸地装在其吸液侧的末端段上而形成吸液管。磁性体如此布置使得由磁性体产生的磁力对吸管头内部的磁性材料产生作用。

这样当用吸管头吸取或排放含有磁性材料的液体时,能够将含在液体中的磁性材料吸到吸管头的内表面上,磁性材料可被尽可能完全地被捕集。还可能将吸管头与沉积在其内表面上的磁性材料一起转移到下一反应或处理步骤。这对于没有使用本发明的吸管装置的技术是不可能实现的,至少在这个意义上来说,本发明是新颖的。

上述的吸管头只有对于在一个过程中相同的样品才重复使用,以防止交叉污染,在所述过程中,按照用于检测的特定的处理后续步骤处理样品。对于相同的样品,按照各种检测的反应或处理过程的需要可以使用任意数量的吸管头。

在本发明中,如果用一喷嘴系统构成吸液管,其中吸管头不能被安装或拆卸,有可能从液体中分离磁性材料,搅拌并清洗与液体接触的部分的内、外表面到不会发生交叉污染的程度,其中与液体接触的部分是通过吸取或排放液体而与吸液管中的液体接触的。

本发明的另一个特征是可以通过将液体吸入吸液管或排出吸液管一次或多次来进行磁性材料与液体的分离、搅拌和清洗。

也就是说,在本发明中,通过保持磁性材料被吸取并沉积到吸液管的内表面上和只排放液体这种状态来进行磁性材料与液体的分离。这种情况的一种可供选择的实现方案是将一个带有由磁性体吸引并沉积到其内表面上的磁性材料的吸管头插入贮在另一容器中的液体中并反复吸取和排放该液体,直到磁性材料不受上述的磁性体的磁性影响这样一种状态为止。

这样,通过借助于反复吸取和排放一个吸管装置的吸液管中的液体进行液体和含于该液体中的磁性材料之间的分离,有可能捕集到几乎全部磁性材料。可以在所有的需要从含有磁性材料的液体中分离磁性材料的情况实现磁性材料与含有该磁性材料的液体的液体的几乎彻底的分离。

在本发明中,当吸管头安装在吸液管上时,上述搅拌和清洗步骤通过将吸管口和由磁性体吸引的并沉积在其内表面上的磁性材料转移到搅拌和清洗位置并重复吸取和排放该液体的操作而进行

的。在这种情况下,磁性材料沉积到吸管头的内表面上或者进行吸取和排放液体的一次或多次操作直到磁性材料不受磁性体的影响时止,这样进行搅拌和清洗。

如上所述,本发明通过吸取和排放吸管装置中的吸液管中的液体可以均匀地将磁性材料分散到液体中。还可能改进清洗效率,另外,虽然液体吸取和排放是在吸液管和容器之间进行,含有磁性材料的液体不会从容器中溅出。从而,可以在稳定的条件下进行搅拌和清洗过程而不会由于含有磁性材料的液体的溅出引起降低测定精度的可能性。

应当注意到,本发明中从含有磁性材料的液体中分离磁性材料的操作、搅拌以及清洗可以通过将磁性体转移至含有磁性材料的液体中进行,它预先贮存在一个有一组贮液段的室的贮液段中。按需要进行吸取或排放液体,或者保持磁性材料沉积到吸管头的内表面上并将残留的液体排放出容器的状态。然后,将下一过程所需的液体注入相同的容器中并且用吸管头进行吸取或排放重新注入的液体。概括来说,在本发明中,为了进行吸取和排放吸液管中的液体以完成从含有磁性材料的液体中分离磁性材料、搅拌和清洗的操作不需要任何特殊形状的设备。

本发明的另一个显著的特征是可能进行含于一种液体中的目标材料的定量和定性确定,这是通过精确地控制由吸液管吸取的液体量来实现的。

本发明的方法可有效地适用于磁性材料和一种不含任何磁性材料的液体之间发生的反应,存在于一种液体中的材料,和其它可以物理或化学地沉积到磁性体上的材料。所述材料包括免疫学材

料、生物学材料和分子生物学材料如抗原、抗体、蛋白质、酶、DNA、媒介物DNAs、RNAs或质粒。该方法可用于定性或定量分析所需的同位素、酶、和其它用于化学发光、氟发光、和电化学发光之类的标记材料的检测或分析器。例如,按照本发明的方法可用于免疫分析设备、利用化学反应的检测、提取、回收和DNAs的分离。

例如,如果本发明的方法用于免疫化学检测设备,在一个有一组贮液区的盒中形成一个容器。将反应或处理所需的液体或试剂注入每个贮液区,该容器应当优选与由磁性体吸引的磁性材料一起转移到并沉积到吸液管的内表面上。在这种情况下,液体先注入上述每一个贮液区中,而且只有它的一部分可能被处理或在处理过程中逐渐被处理。

进一步而言,可以直接定量测量一个样品,例如在一个透明的样品容器中测量,然后注入每个贮液区。应当注意到,盒中的贮液区可以布置成单排或者多排,并形成一种象微皿的形状。如果该盒象微皿形,可以通过与贮液区排列相应设置一组吸液管来实现一种多管路体系,从而显著地改进处理能力。

本发明的其它目的和特征将参照附图从下面的描述中得到理解。

图1是一种表示本发明适用于基于化学发光法的免疫化学检测法的过程的流程图;

图2是表示用于本发明的吸管头的实例的断面图;

图3是表示本发明用于基于CLEIA法的免疫化学检测法的情况下的一个测量部分的一般结构实例的示意图;

图4是表示本发明用于基于CLIA法的免疫化学检测法的测量部

分的一般结构实例的示意图；

图5是表示本发明用于基于EIA 法的免疫化学检测法的测量部分的一般结构实例的示意图；

图6是表示本发明中的吸液管为喷嘴系统的情况的磁体布置实例的示意图；

图7是表示本发明中的磁体布置的另一个实例的示意图；

图8是表示本发明中的磁体布置的又一个实例的示意图；

图9是表示基于常规的化学发光法的免疫化学检测法过程的流程图。

下面针对本发明用于基于化学发光法的免疫化学检测法的情况参照附图所示的本发明的实施例进行详细描述。本发明的应用领域并不限于该实施例,本发明可以用于任何利用吸管装置的磁性材料吸引/释放法适用的和使用磁性材料的场合。

下面参照图1描述按本发明的免疫化学检测的流程,与常规的免疫化学检测流程相对比。

应当注意,在本实施例中,磁性材料定义,为可以吸附到一种抗原或一种抗体的表面,被磁性体吸引而B/F分离(结合到抗原或抗体上的物料和未结合到它们上的物料的分)的磁性材料。

在该图中,标号P表示一个吸管头,用于从一个原容器如一个血管(未示出)中将具体量的样品注入样品反应器1,并且还用于向样品反应容器1中排放或吸入一种不溶的磁性材料反应液3,一种清洗液5,一种酶标记液6,一种基质液7,一种中止反应液8或类似液。

如图2所示,吸管头P为三级形式,由插入样品反应容器1的最细段10、直径比最细段10大的中径段11、直径比中径段11 大的大直

径段12组成。用于吸引反应的不溶磁性材料3的磁体M可拆开地装在中径区11的外表面上,有吸取或排放筒体之类中的液体的机械装置,所述筒体之类可分开地连接到该吸管头P的顶边段上。不言自明的是吸管头P的形状不限于该图中所示的形状;只要当液体被吸入吸管头P时任何含于任何中的磁性材料可由磁体M成功地捕集,任何形状都是允许的。然而,为了用磁体完全捕集磁性材料,所希望的是与磁体接触的段有较小的直径。当吸取或排放液体时还优选有效地控制流速。

应当注意到,当提取、回收或分离DNAs时,可以使用大直径的成型的吸管头,以防止当液体被吸取或排放时产生的和磁性材料沉积到DNAs上的物理力损坏DNAs。

在样品反应容器1中,设有一组贮液区1A到1H,以直线、圆圈或之字形排列,大致特定量的样品已被注入贮液区1A,特定量的反应不溶的磁性材料液3在贮液区1B中,特定量的清洗液5在贮液区1C和1D内,特定量的标记液在贮液区1E内,特定量的清洗液5在贮液区1F和1G内,在开始检测前每个贮液区填充有液体,基质液在贮液区1H用于测量放出光的状态。

在CLIA或CLEIA检测的情况下,样品反应容器1由不透光材料制成以防止受发光影响,在EIA检测的情况下至少底部区由透明材料制成。

当按照本发明使用如上述结构的样品反应容器1和吸管头P进行免疫化学检测时,将已经以大致特定的量注入贮液区1A的样品用上述吸管头P吸取特定的量用于定量分析。

然后,吸有样品的吸管头P被移动,并将所吸的全部样品排入在

贮液区1B中的反应不可溶磁性材料液3中。然后用吸管头P将样品和反应不溶的磁性材料液3的混合物反复吸取和排放(后面将这种操作称为液体吸取/排放)以产生磁性材料2已被均匀地搅拌和混合的状态。几个小时后,用吸管头P吸取全部或特定量的保温的混合液。

在该步骤中,由吸管头P吸取的混合液中漂浮的磁性材料2被捕集到中径段11的内壁表面上,这是由当混合液经过吸管头P的中等直径段11时如图2所示设置在吸管头P外侧的磁体M的磁力产生的结果。混合液被吸入吸管头P中的高度如图2所示,使得当全部混合液被吸入吸管头时,底面X在磁体M的较下边附近,或者底面到比所述位置高的位置,从而磁性材料2被完全捕集。

在磁性材料2被完全捕集后,将已从中除去磁性材料的混合液排入贮液区1B,并且只有磁性材料2保留在吸管头P中,由于磁性材料是湿的,即使混合液被排掉,磁性材料2仍保持沉积在吸管头P的中径段11的内表面上,所以,即使移动吸管头,磁性材料极少从内表面掉下。然后将吸管头P和其中所捕集的磁性材料2移到下一个贮液区1C,并吸取贮液区1C中的清洗液5。然后将磁体M移开吸管头P以释放磁性材料2,从而通过吸取和排放清洗液5,可以有效地清洗所有的磁性材料。

在吸取和排放该液体的操作完成后,吸管头P缓慢地吸取贮液区1C中的所有清洗液5(持续5-10秒)。然后磁体M再移向吸管头P以捕集所有漂浮在所吸的清洗液5中的磁性材料2,已从中除去磁性材料2的清洗液5排入贮液区1C,使得只有磁性材料2保留在吸管头P中。

然后带有所捕集的磁性材料2的吸管头P移到下一个贮液区1D,

并吸取贮液区1D中的清洗液5,按照与在贮液区1C 中相同的步骤进行清洗和捕集磁性材料2的操作。

然后带有所捕集的清洗后的磁性材料2的吸管头P 移到下一个贮液区1E,并吸取贮液区1E中的标记液6。然后将磁体M移开吸管头P以释放磁性材料2,这样通过吸取和排放标记液6,所有磁性材料2和标记液6可以均匀地相互反应。

在吸取和排放该液体的操作完成后,继续保温一段时间,然后吸管头P缓慢地吸取贮液区1E中的所有标记液6(例如持续5-10秒)。然后磁体M再靠近吸管头P以捕集漂浮在所吸的标记液6中的所有磁性材料2,已从中除去磁性材料2的标记液6排入贮液区1E,并且只有磁性材料2保留在吸管头P中。

然后,带有捕集在其中的磁性材料2的吸管头P移到下一个贮液区1F,吸取贮液区1F中的清洗液5,按照与在贮液区1C和1D中相同的步骤进行清洗和捕集磁性材料2的操作,按照与吸取和清洗贮液区1F中的相同的步骤吸取贮液区1G中的清洗液5,然后进行清洗和捕集磁性材料2的操作。

然后吸管头P移到贮液区1H,并且例如如果在按CLEIA检测法的所要进行的测量中与基质液混合后持续发光且需要一段时间光的放出速度才稳定,用吸管头P吸取先前贮存在贮液区1H中的基质液7。然后磁体M移开吸管头P并释放磁性材料2,以使得能够通过吸取和排放基质液7均化磁性材料2的基质液7之间的反应。

当吸取和排放该液体的操作完成并已经进行一段时间保温后,用光学测量仪9如图3所示的PMT测量放出的光量。

在按CLIA检测法,发光只持续非常短的时间的情况下,贮液区

1H的设置如图4所示,在贮液区1H中设有过滤器16和吸水垫20,磁性材料2与在前过程中吸取的清洗液5一起从吸管头P排放到贮液区1H中,使磁性材料2被过滤器16捕集。然后从喷嘴17加入一种发光引发液7如过氧化氢液(H_2O_2)以使磁性材料发光,并且用光学测量仪9如PMT可以测量所述基质液注入时放出的光量。

进一步而言,在按EIA检测法的情况下,在注入基质液7后,加入一种终止反应液,如图5所示,从贮液区1H的底部发出有特定波长的光束,由接收光元件和检测特定颜色的检测器测量吸收度。

这样按照本发明实施例的样品反应容器1可能适应多种免疫化学检测法,只需按照各种检测法改变贮液区1H的结构,所以可大大地改进了通用性。这种多管路系统还可以通过在样品反应器1中提供多排贮液区使它形成类似微皿形而实现。

然后处置吸管头P和样品反应容器1。

应当注意的是,虽然上述实施例的描述假定在反应不可溶磁性材料液3排放后和标记液6排放后样品反应容器1都被清洗两次,但是本发明并不局限于上述情况,样品反应容器1可以按需要被清洗任意次数。

上述描述还假定吸管头P被移至样品反应容器1中的每个贮液区这种情况,但是还允许吸管头P只竖直方向移动,而且样品反应容器1周期性地移动,以进行上述每项操作。

进一步而言,上述实施例的描述假定吸管头P和样品反应容器1是一次性的,但是还允许吸管头P和样品反应器1可被清洗并重复使用这种情况。上述实施例的描述还假定由吸管头P吸取后的废液再排放到原来的贮液区,该液体是从该区被吸取的。然而还允许废液

被放入设置在样品反应容器1外面的废液区。

不言自明的是本发明适用于不使用吸管头P而且吸液管形成一喷嘴系统的情况,在这种情况下,图6所示的结构是允许的,其中吸液管P₁的较低边界区P_A形成一细径段,而且磁体M或电磁体移向或离开吸液管P₁的较低边界区P_A。当使用电磁体时,允许电磁体装到吸液管的细径段,或者电磁体直接绕在吸液管的细径段上,而且从液体中分离磁性材料、搅拌和清洗操作通过通电或断电来进行。

该实施例的上述描述还假定磁体M要分开地装到吸管头P的中径段11的一侧上,但是磁体M可以设置在中径段11的两侧,如图7所示。一组磁体M可以按径向形式围绕中径段11设置,如图8所示,还可以将一组磁体沿中径段11的纵向设置,在此设有示出这种情况。

如上所述,在本发明中,通过利用吸管装置装卸磁性材料,而且并不在贮存液体的容器内进行磁性材料的捕集,而是在用于吸取和排放含有磁性材料的液体的吸液管内利用所设置的磁体的磁力来进行捕集,所以磁性材料可以在短时间内几乎完全被捕集。

在本发明中,可同时处理一组样品的多管路系统,和处理能力可通过设置一组上述吸液管并控制吸取和排放液体的操作使得每个吸液管分别以相同的时间选择吸取或释放磁性材料来增强。

进一步而言,在本发明中,处理可以被增强,并且每种液体需要特殊的过程的各种液体可以被处理,这是通过提供一组上述吸液管并控制每个吸液管,使得按照每种液体所需的特殊过程以不同的时间选择独立地吸取或排放每种含有磁性材料的液体来吸取或释放磁性材料这样的方式来实现的。

通过将吸液管和磁性体结合到一个装置中并沿容器移动途径

设置一组这样的装置可以进一步增强处理能力。

在本发明中,当含有磁性材料的液体被吸取或排放时,磁性材料被吸到吸管头的内表面上,使得磁性材料可以几乎完全被捕集,而且带有沉积在其内表面的磁性材料的吸管头可以被移到下一个反应过程或处理步骤。

吸管头只有对于一个过程中的相同的样品才重复使用,使得可以防止交叉污染,在所述过程中按照特定检测方法处理样品。如果吸液管是基于一种吸管头不能装卸的喷嘴系统,通过借助于吸取和排放液体来清洗吸液管的内表面可以防止交叉污染。

进一步而言,在本发明中,用于从含有磁性材料的液体中分离磁性材料、搅拌和清洗的操作是通过一次或多次吸取和排放上述清洗后的吸液管来进行的,使得磁性材料可以几乎完全地被捕集。另外,在本发明中,搅拌和清洗磁性材料的操作如上所述是在吸管装置的吸液管内通过吸取和排放液体来进行的,使得磁性材料可以均匀地分散在液体中,而且还可以改进清洗效率。另外,吸取和排放液体是在吸液管和容器之间进行的,但是含有磁性材料的液体不会溅出。结果是,搅拌和清洗操作可以是稳定的,而且测量精度不会由于含有溅出的液体的磁性材料的污染而变低。

在本发明中,要吸取的液体量可以由吸液管精确地控制,使得含于液体中的目标材料的定性和定量分析都可以高精度地进行。

进一步而言,按照本发明的方法可以被用于各种设备,而且在这种情况下控制磁性材料所需的装置可大大简化,而且测量精度被显著地改进和稳定。

虽然本发明为了完全而清楚地公开而描述了一种实施例,但是

权利要求并不受此限制,具体它包含所有改进和可供选择的方案,所述改进和方案对于受到在此提出的教导的本领域的技术人员来说是可能提出的。

图 1

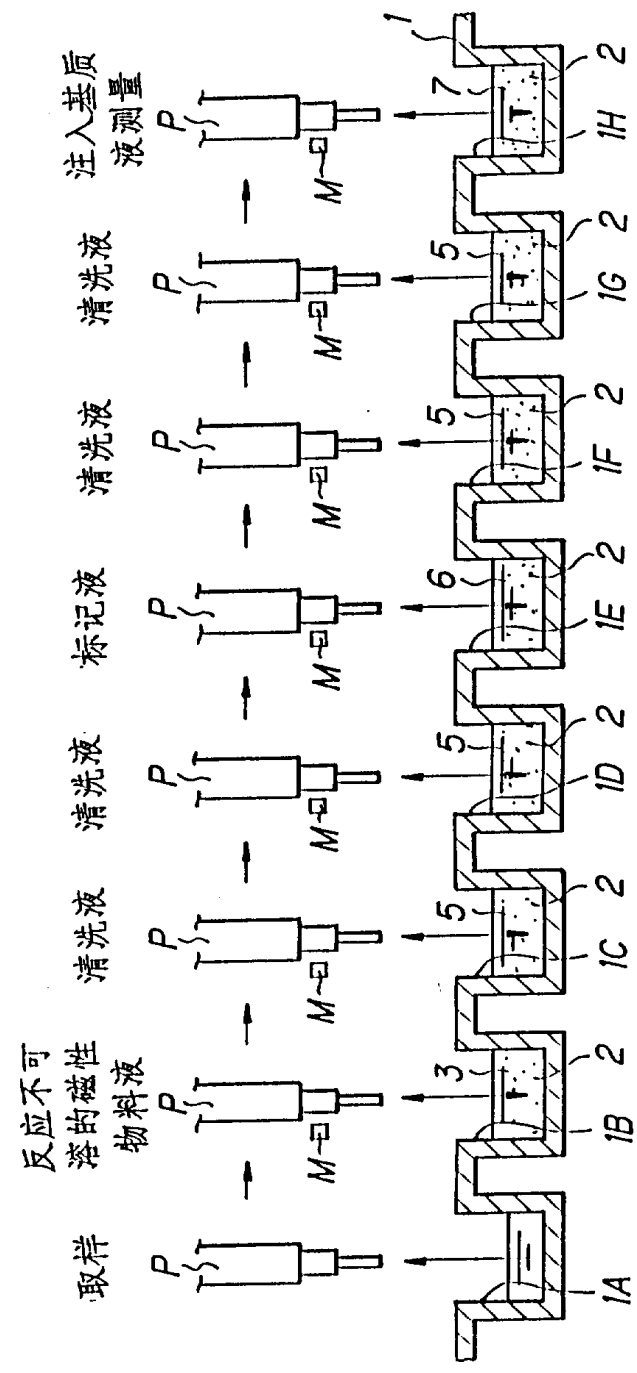


图 2

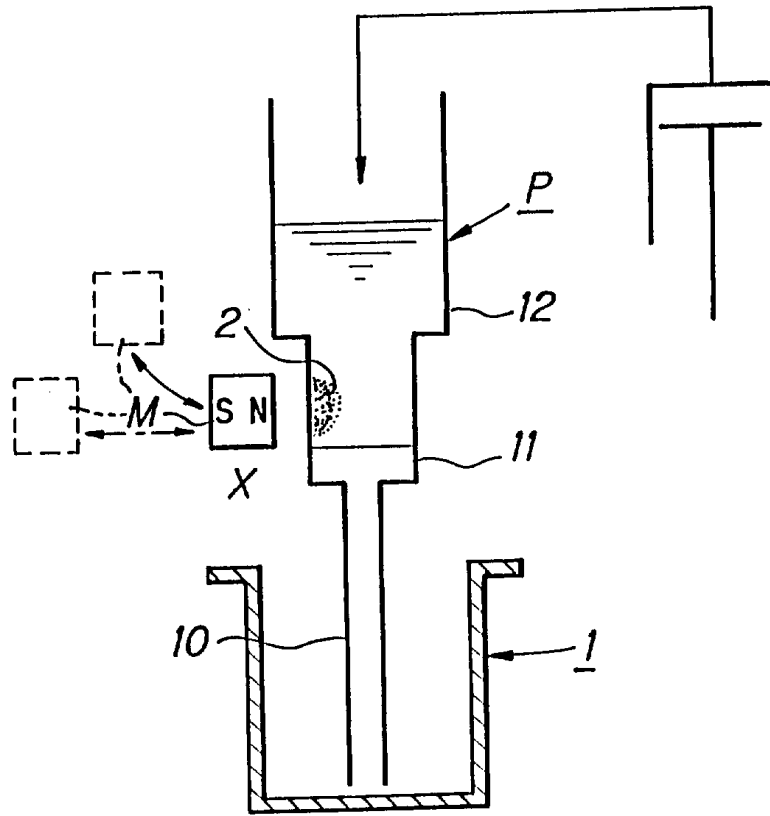


图 3

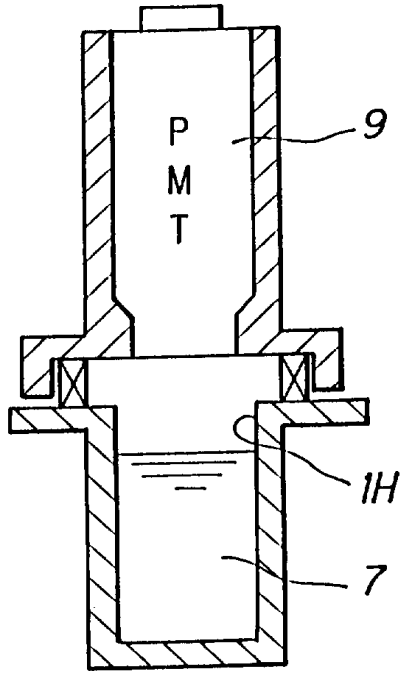


图 4

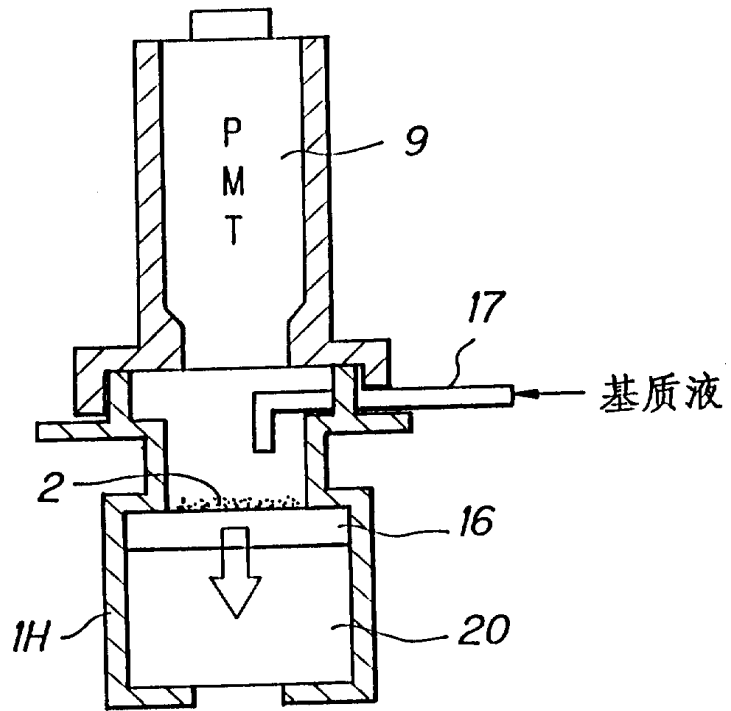


图 5

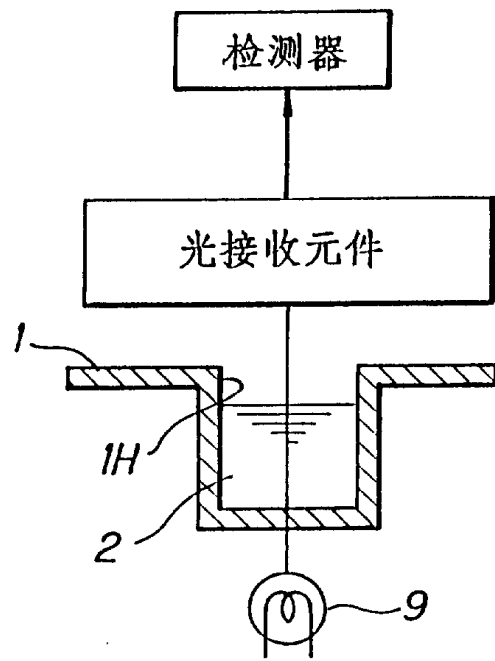


图 6

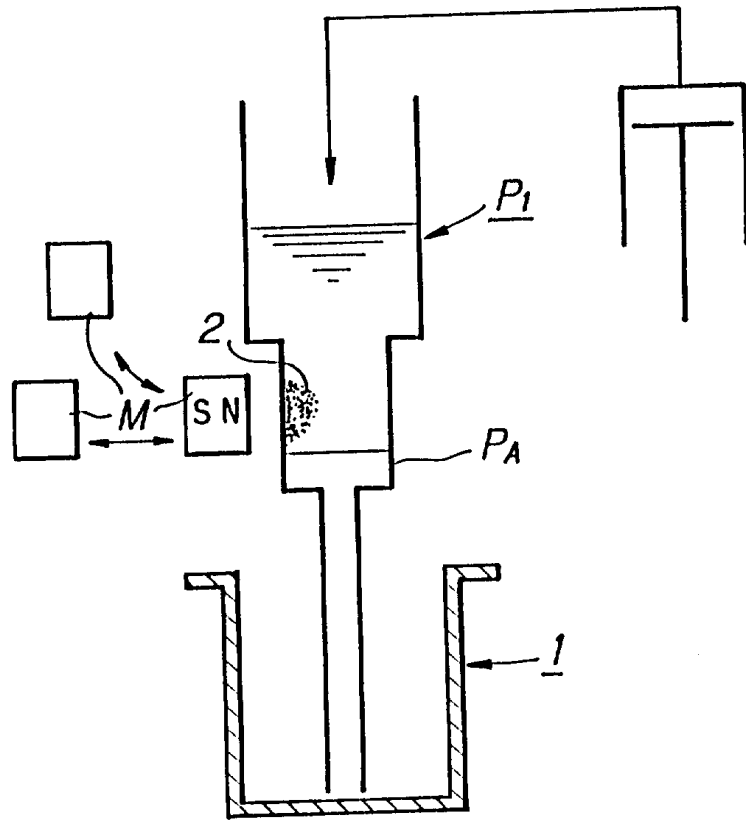


图 7

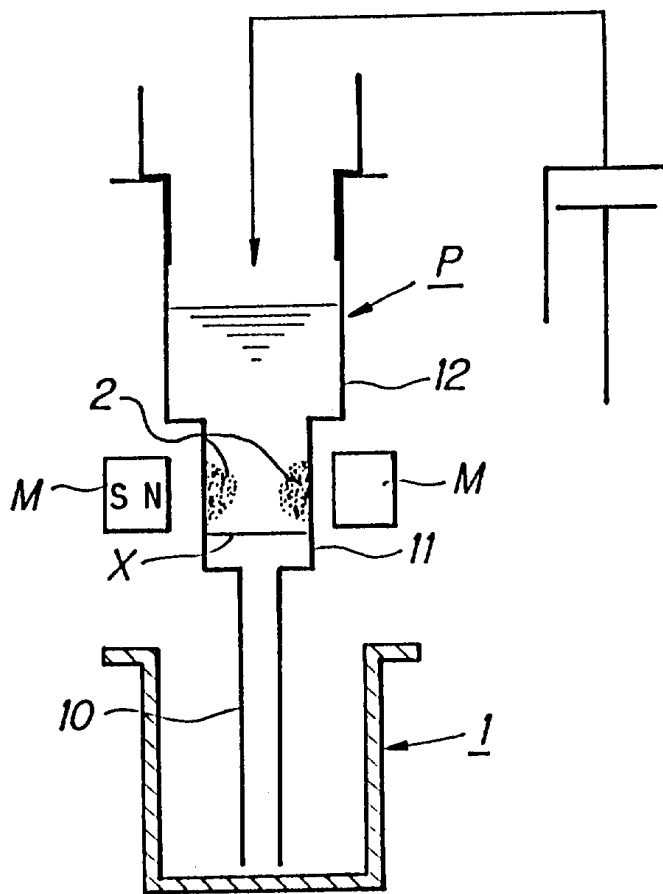
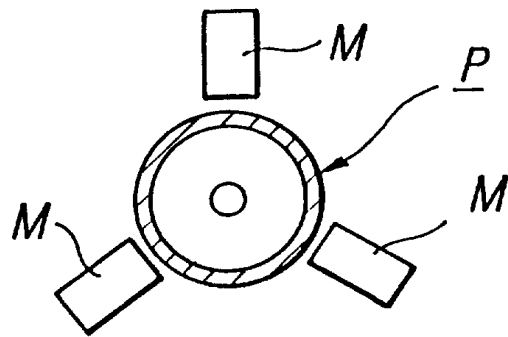


图 8



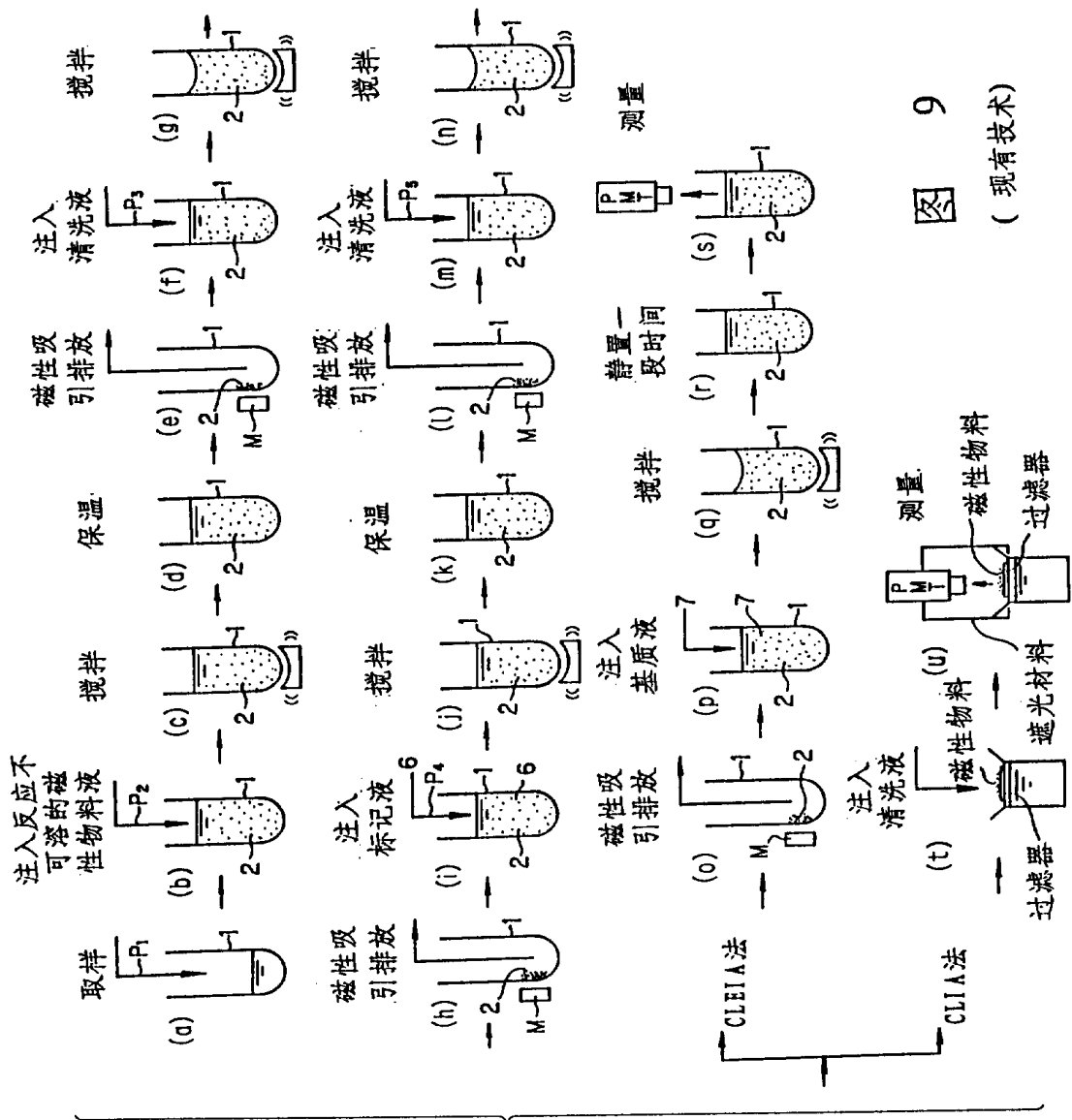


图 9
(现有技术)