



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104204794 B

(45)授权公告日 2017.07.11

(21)申请号 201380005166.6

(22)申请日 2013.01.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104204794 A

(43)申请公布日 2014.12.10

(30)优先权数据

61/585050 2012.01.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/020483 2013.01.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/106269 EN 2013.07.18

(73)专利权人 艾德克斯实验室公司

地址 美国缅因州

(72)发明人 E.陈 K.纳西夫

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 肖日松 谭祐祥

(51)Int.Cl.

G01N 33/24(2006.01)

审查员 吴菲

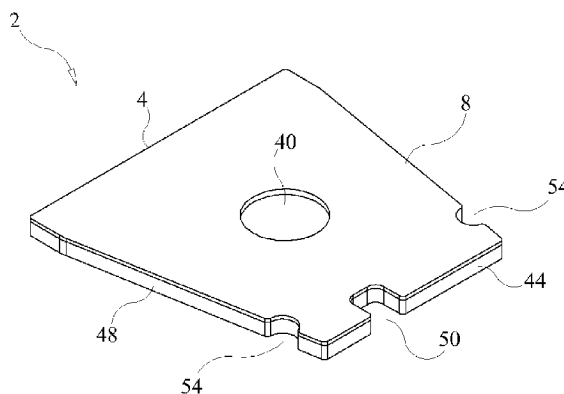
权利要求书6页 说明书12页 附图24页

(54)发明名称

免疫分析测试载玻片

(57)摘要

一种用于在干化学分析仪器中使用的免疫分析测试载玻片包括由两个可匹配节段(载玻片盖件和载玻片底件)形成的载玻片壳体或外壳。载玻片壳体限定内腔,片状多孔载体基质位于该内腔中。载玻片盖件具有形成为穿过其厚度的开口,以使流体流基质的中心部分暴露,以使优选为与轭合物试剂预混的精确体积的血液、血清等的流体样本,以及精确体积的清洗试剂和基材(检测器试剂)可通过分析仪器的计量装置经由盖开口沉积在基质上。



1. 一种免疫分析测试载玻片,其包括:

壳体,所述壳体限定腔;以及

流体流基质,所述流体流基质设置在所述壳体的腔内用于接收包含分析物的流体样本,或一种或更多种液体试剂;

所述壳体包括底侧、顶侧、前侧、后侧以及相对的侧向侧,所述底侧由光透射材料形成,所述顶侧包括凹入部分以至少部分地限定用于接收所述流体流基质的所述腔,所述后侧定位成与所述前侧相对,所述腔位于所述前侧与所述后侧之间,以及所述壳体的相对的侧向侧之间;

并且其中,所述测试载玻片还包括:

顶部膜部分,所述顶部膜部分与所述底侧相对地位于所述壳体上,并且与所述流体流基质对准并且覆盖所述流体流基质,所述顶部膜部分具有形成为穿过其厚度的开口,所述开口与所述壳体的所述腔连通,并且提供成接收包含分析物的所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂,所述流体流基质设置在所述壳体内,并且定位成与形成在所述膜部分中的所述开口对准,以将所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂接收在其上;以及

所述壳体的顶侧包括至少一个凹入凸脊,所述至少一个凹入凸脊位于所述凹入部分附近,所述凹入部分接收所述流体流基质,所述至少一个凹入凸脊具有所述顶部膜部分的下侧表面的一部分依靠在其上的顶部表面。

2. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体具有大体上梯形形状,并且其中所述壳体的前侧和后侧大体上平行于彼此,并且所述后侧比所述前侧更长。

3. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述顶部膜部分由聚苯乙烯材料形成。

4. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述顶部膜部分具有0.2毫米的厚度。

5. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,形成为穿过所述顶部膜部分的所述开口为圆形或长方形的开口。

6. 根据权利要求5所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,形成为穿过所述顶部膜的所述开口如果所述开口为长方形则具有沿其短轴线的在6毫米至12毫米之间的宽度,并且如果所述开口为圆形则具有在6毫米至12毫米之间的直径。

7. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述流体流基质由包含塑料粘合剂的基于玻璃纤维的材料形成。

8. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述载玻片壳体由聚苯乙烯材料形成。

9. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述载玻片壳体的顶侧包括位于其上的条码。

10. 根据权利要求1所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体包括包绕所述腔的侧壁,所述侧壁的至少一部分沿侧向与所述流体流基质间隔,以在其间限定用于接收过量体积的所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂的通道。

11. 根据权利要求6所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,形成为穿过所述顶部膜部分的所述开口如果所述开口为长方形形状则具有沿其短轴线的10毫米的宽度,并且如果

所述开口为圆形形状则具有10毫米的直径。

12. 一种免疫分析测试载玻片,其包括:

载玻片壳体,其大体上总体形状为梯形;

设置在所述壳体的腔中的吸收剂材料;所述壳体包括底侧、顶侧、前侧、后侧以及相对的侧向侧,所述底侧由光透射材料形成,所述顶侧包括凹入部分以至少部分地限定用于接收所述吸收剂材料的所述腔,所述后侧定位成与所述前侧相对,所述腔位于所述前侧与所述后侧之间,以及所述壳体的相对的侧向侧之间;

限定开口的器件,所述限定开口的器件为具有形成穿过其厚度的所述开口的顶部膜部分,所述开口设置成与设置在所述壳体的腔中的所述吸收剂材料对准,并且与所述腔和设置在其中的所述吸收剂材料连通,所述开口提供成接收包含分析物的流体样本或一种或更多种液体试剂;以及

所述壳体的顶侧包括至少一个凹入凸脊,所述至少一个凹入凸脊位于所述凹入部分附近,所述凹入部分接收所述吸收剂材料,所述至少一个凹入凸脊具有所述器件的下侧表面的一部分依靠在其上的顶部表面。

13. 一种免疫分析测试载玻片,其包括:

壳体,所述壳体具有盖部分和连结于所述盖部分的底部部分,所述壳体限定所述盖部分与所述底部部分之间的内腔,所述盖部分具有形成穿过其厚度的顶部开口,所述顶部开口与所述壳体的内腔流体连通,并且提供成接收包含分析物的流体样本或一种或更多种液体试剂;以及

流体流基质,所述流体流基质设置在所述壳体内,并且定位成与形成在所述盖部分中的所述顶部开口对准,以在其上接收所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂;

所述壳体包括底侧、顶侧、前侧、后侧以及相对的侧向侧,所述底侧由光透射材料形成,所述顶侧包括凹入部分以至少部分地限定用于接收所述流体流基质的所述内腔,所述后侧定位成与所述前侧相对,所述内腔位于所述前侧与所述后侧之间,以及所述壳体的相对的侧向侧之间;

并且其中,所述测试载玻片还包括:

顶部膜部分,所述顶部膜部分与所述底侧相对地位于所述壳体上,并且与所述流体流基质对准并且覆盖所述流体流基质,所述顶部膜部分具有形成穿过其厚度的开口,所述开口与所述壳体的所述内腔连通,并且提供成接收包含分析物的所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂,所述流体流基质设置在所述壳体内,并且定位成与形成在所述膜部分中的所述顶部开口对准,以将所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂接收在其上;以及

所述壳体的顶侧包括至少一个凹入凸脊,所述至少一个凹入凸脊位于所述凹入部分附近,所述凹入部分接收所述流体流基质,所述至少一个凹入凸脊具有所述顶部膜部分的下侧表面的一部分依靠在其上的顶部表面。

14. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述盖部分形成附连于所述壳体的底部部分的膜。

15. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,还包括:

位于与所述盖部分中的所述顶部开口对准的所述流体流基质上的至少一种固定分析

物采集试剂。

16. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体包括包绕所述内腔的侧壁,所述侧壁的至少一部分沿侧向与所述流体流基质间隔,以在其间限定用于接收过量体积的所述流体样本或所述一种或更多种液体试剂的通道。

17. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,还包括:

在所述壳体的内腔内在所述盖部分与所述底部部分之间延伸的至少一个支承件。

18. 根据权利要求17所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述流体流基质具有形成穿过其厚度的至少一个开口,其定位成与所述至少一个支承件对准,所述至少一个支承件穿过所述流体流基质中的所述至少一个开口。

19. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,还包括:

在所述壳体的内腔内在所述盖部分与所述底部部分之间延伸的多个支承件,所述多个支承件围绕所述盖部分的顶部开口的外周设置。

20. 根据权利要求19所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述流体流基质具有形成穿过其厚度的多个开口,所述流体流基质的开口定位成与穿过其的对应支承件对准并且收纳所述对应支承件。

21. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述底部部分具有形成穿过其厚度的底部开口,所述底部部分中的所述底部开口至少部分地定位成与所述盖部分的顶部开口对准。

22. 根据权利要求21所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,还包括:

光透射膜,所述光透射膜位于所述壳体的内腔内,并且覆盖所述底部部分的底部开口。

23. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述底部部分由透射光的材料形成。

24. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体大体上为矩形形状。

25. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体大体上为梯形形状,并且包括前壁、定位成与所述前壁相对的后壁,以及两个相对的侧壁,所述两个侧壁沿非平行方向相对于彼此延伸,所述前壁具有小于所述后壁的长度的长度。

26. 根据权利要求25所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体的前壁具有形成在其中的定向缺口。

27. 根据权利要求25所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述壳体的各个侧壁具有形成在其中的凹口。

28. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述流体流基质由选自以下构成的组的多孔材料形成:天然的或合成的材料。

29. 根据权利要求13所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述流体流基质由选自以下构成的组的多孔材料形成:纤维材料、多孔凝胶、基于淀粉的材料、陶瓷材料、热塑性材料。

30. 根据权利要求29所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述纤维材料包括玻璃纤维、纤维素材料的膜片、天然出现的纤维材料的织物、合成纤维材料的织物以及交联的右旋糖酐链,所述天然出现的纤维材料的织物包括棉,所述合成纤维材料的织物包括尼龙。

31. 根据权利要求30所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,所述纤维素材料的膜片包括纸、纤维素和纤维素衍生物;所述多孔凝胶包括硅胶、琼脂糖、右旋糖酐和白明胶;所述热塑性材料包括以下材料的膜:聚氯乙烯、聚乙烯、聚醋酸乙烯酯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯、醋酸乙烯酯和氯乙烯的共聚物、聚氯乙烯-二氧化硅的组合物。

32. 根据权利要求31所述的免疫分析测试载玻片,其特征在于,纤维素衍生物包括醋酸纤维素和硝化纤维。

33. 一种使用由权利要求13限定的免疫分析测试载玻片来执行试验的方法,所述方法包括以下步骤:

通过所述载玻片的盖部分的顶部开口将流体样本和轭合物试剂的混合物沉积在所述流体流基质上;

通过所述载玻片的盖部分的顶部开口将清洗试剂沉积在所述流体流基质上至少一次;以及

通过所述载玻片的盖部分的顶部开口将基材沉积在所述流体流基质上。

34. 根据权利要求33所述的方法,其特征在于,还包括以下步骤:

以预定波长的光照射所述载玻片的底部部分;以及

检测由所述载玻片反射或发射的所述光。

35. 一种制造由权利要求13限定的免疫分析测试载玻片的方法,所述方法包括以下步骤:

形成所述载玻片的盖部分和底部部分;

将所述流体流基质定位在所述盖部分与所述底部部分之间;以及

将所述盖部分和所述底部部分连结在一起,其中所述流体流基质介于其间。

36. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,将所述盖部分和所述底部部分连结在一起的所述步骤包括以下子步骤中的至少一个:a) 将粘合剂施加于所述盖部分和所述底部部分中的至少一个,以及b) 通过热冲压和声波焊接中的一个熔化所述盖部分和所述底部部分中的至少一个的至少一部分。

37. 一种免疫分析装置,包括:

大体上梯形的盖部分,其具有前部部分、后部部分、第一侧部分和第二侧部分,以及顶侧和底侧,其中所述前部部分和所述后部部分大体上平行于彼此,并且所述后部部分比所述前部部分更长,其中至少一个孔口形成在所述盖部分中,所述孔口穿过所述顶侧和底侧,并且其中所述盖部分的底侧具有形成在其中的至少一个凹口;

大体上梯形的底部部分,其形成了壳体,所述壳体包括底侧、顶侧、前侧、后侧以及相对的侧向侧,所述底侧由光透射材料形成,所述顶侧包括凹入部分以至少部分地限定用于接收吸收剂材料的腔,所述后侧定位成与所述前侧相对,所述腔位于所述前侧与所述后侧之间,以及所述壳体的相对的侧向侧之间;

用于将所述盖部分连结于所述底部部分以形成大体上梯形装置的器件,所述大体上梯形装置具有至少部分地由所述至少一个盖部分凹口和所述至少一个底部部分凹口限定的内部空间,所述内部空间具有从20微升至200微升的容积;以及

设置在所述内部空间中的吸收剂材料;

所述壳体的顶侧包括至少一个凹入凸脊,所述至少一个凹入凸脊位于所述凹入部分附

近,所述凹入部分接收所述吸收剂材料,所述至少一个凹入凸脊具有所述盖部分的下侧表面的一部分依靠在其上的顶部表面。

38.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,至少一个缺口形成在所述装置中。

39.根据权利要求38所述的免疫分析装置,其特征在于,所述至少一个缺口通过所述盖部分和所述底部部分两者的前部部分中没有材料来限定。

40.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述吸收剂材料选自以下构成的材料组:烧结的聚乙烯珠;硝化纤维;玻璃纤维;以及纸。

41.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述吸收剂材料利用表面活性剂处理。

42.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述盖部分和所述底部部分由相同材料制成。

43.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述盖部分和所述底部部分由包括聚苯乙烯的材料制成。

44.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述底部部分由可由可见光或红外光透过的材料制成。

45.根据权利要求44所述的免疫分析装置,其特征在于,所述底部部分由可由具有645纳米的波长的光透过的材料制成。

46.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,还包括设置在所述吸收剂材料上的抗体或抗原。

47.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,用于将所述盖部分连结于所述底部部分的所述器件包括来自已经熔化并且允许变硬的所述盖部分、所述底部部分或所述盖部分和所述底部部分两者的材料。

48.根据权利要求47所述的免疫分析装置,其特征在于,所述材料由声波焊接熔化。

49.根据权利要求47所述的免疫分析装置,其特征在于,所述材料由热冲压熔化。

50.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,用于将所述盖部分连结于所述底部部分的所述器件包括从所述盖部分的底侧延伸的至少一个凸起,以及形成在所述底部部分的顶侧上的至少一个结构,其构造和大小确定成在所述盖部分和所述底部部分连结在一起时容纳所述盖部分的所述至少一个凸起。

51.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,用于将所述盖部分连结于所述底部部分的所述器件包括从所述底部部分的顶侧延伸的至少一个凸起,以及形成在所述盖部分的底侧上的至少一个结构,其构造和大小确定成在所述盖部分和所述底部部分连结在一起时容纳所述底部部分的所述至少一个凸起。

52.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述吸收剂材料具有占据所述内部空间的至少50%的体积。

53.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述吸收剂材料具有占据所述内部空间的至少60%的体积。

54.根据权利要求37所述的免疫分析装置,其特征在于,所述吸收剂材料具有占据所述内部空间的至少70%的体积。

55. 根据权利要求37所述的免疫分析装置, 其特征在于, 所述吸收剂材料具有占据所述内部空间的至少80%的体积。

56. 根据权利要求37所述的免疫分析装置, 其特征在于, 所述吸收剂材料具有占据所述内部空间的至少90%的体积。

免疫分析测试载玻片

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请涉及于2012年1月10日提交且标题为“Immunoassay Test Slide”的美国临时申请序列第61/585,050号,该申请的公开通过引用并入本文中,并且由此请求享有其优先权。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于执行试验以确定流体样本中的所关心特定分析物的存在或量的装置及方法。

背景技术

[0004] 用于检测和/或量化流体样本中的所关心分析物的许多装置为公知的,并且为侧向流类型或微井类型。大体上,侧向流装置包括固相流体可渗透的流动路径,样本和各种试剂通过毛细作用行进穿过该流动路径。流动路径在其上固定用于分析物(或其类似物)的各种结合试剂、其它结合助剂,或涉及用于分析物和信号产生系统的部件(例如,标签)的结合助剂的轭合物。对于测试样本中的所关心分析物的直接或间接检测,与这些装置一起使用的各种试验格式是公知的。

[0005] 各个均授予Scott M.Clark且记录在案成转让给IDEXX Laboratories, Inc.的美国专利第5,726,010号、第5,726,013号、第5,750,333号和第7,816,122号描述了使用固相结合三元复合物的形成来检测流体样本中的所关心分析物的试验方法及装置,这些专利的公开通过引用并入本文中。Clark的专利中公开的装置利用了层析结合试验中的可逆流。包含分析物的溶液施加于装置,并且接着由毛细作用沿长形流基质输送,首先沿一个方向并且接着沿相反方向。流动基质大体上包括四个不同的区域。区域一是添加具有与标记的抗体或抗原混合的样本的溶液的位置。也称为检测地带的区域二包含第二抗体或抗原,其固定成固相。区域三包含施加清洗液的部位。区域四包含位于区域一附近的吸收剂储存器,并且使流动沿相反方向进行。装置还包括检测分析物的存在或量的器件。

[0006] Clark的专利中公开的可逆侧向流装置在检测流体样本中的分析物时工作非常好。然而,其类似于其它侧向流动装置,需要相对显著的样本体积和其它试剂,以使基质可充分地润湿来允许样本液体、清洗物和基材的侧向流动。更具体而言,此类侧向流装置可需要大约0.35克(0.35毫升)的样本液体。因此,在样本体积较小时,样本通常需要稀释。

[0007] 具有由框架包绕的膜的干化学试剂测试载玻片也是本领域中公知的,并且用于分析在化学分析器中沉积在其上的血液或流体样本,诸如美国专利第5,089,229号(Heidt等人)和美国专利申请公布第2010/0254854号(Rich等人)中公开的,这些专利的公开通过引用并入本文中。沉积在载玻片上的样本与膜上的化学试剂反应,并且载玻片的反射率或荧光接着由化学分析器测量,以检测在样本中发现的化合物或物质,诸如钙(Ca)、天冬氨酸转氨酶(AST)或葡萄糖(Glu),其可为病症或疾病的指示物。仅样本流体的小等分部分需要沉积在载玻片上用于检测疾病的某些指示剂。如果免疫分析可在此类干化学分析仪器上使用

测试载玻片执行,则将是有利的。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供了一种根据本发明形成的免疫分析测试载玻片,其可在干化学分析仪器中使用。

[0009] 本发明的另一个目的在于提供一种根据本发明的用于制造此类免疫分析载玻片的方法。

[0010] 本发明的又一个目的在于提供一种根据本发明的用于在干化学分析仪器中使用本发明的免疫分析测试载玻片来执行试验的方法。

[0011] 根据本发明的一种形式,一种用于在干化学分析仪器中使用和用于执行用于检测分析物(例如,抗原或抗体等)的存在或量的试验的免疫分析测试载玻片包括由两个可匹配的节段形成的载玻片壳体或外壳—大体上平面的载玻片盖件和可连结于盖件的大体上平面载玻片底件。由盖件和底件形成的载玻片壳体在连结在一起时,在使用期间大致防漏,并且限定内腔。片状多孔载体基质设置在壳体腔的范围内。

[0012] 载玻片盖件具有形成为穿过其厚度的开口,以使流体流基质的中心部分暴露。盖件中的开口提供成使多孔载体基质的中心部分暴露,以使优选为与轭合物试剂(如将阐释的,清洗物试剂和基材(检测器试剂))预混的精确体积的流体样本(例如,血液、血清等)可通过分析仪器的计量装置经由盖开口沉积在基质上。载体基质的中心部分具有沉积在其上的干且固定的特定结合试剂,定位成与盖件中的中心开口对准。

[0013] 免疫分析测试载玻片的底件还包括形成为穿过其厚度的中心开口,该开口可由透明(透光)材料的薄片(诸如聚脂薄膜)覆盖,以避免污染和保持壳体的防漏。底件中的开口提供成使得反射率或荧光测量可由免疫分析载玻片进行,因为该免疫分析载玻片由分析仪器在形成分析仪器的一部分的反射计或荧光计上面输送。作为备选,免疫分析测试载玻片的底件可由透明材料形成,代替具有形成在底件中的开口,以便在载玻片上进行此类测量。

[0014] 免疫分析测试载玻片的总体形状优选为矩形或正方形,类似于上述Heidt等人的'229专利(美国专利第5,089,229号)中公开的化学试剂测试载玻片,或梯形,类似于上述Rich等人的公布申请(公布第2010/0254854号)中公开的化学试剂测试载玻片。免疫分析测试载玻片的厚度优选为与常规干化学载玻片相同或比其略大,以使它们可与现有干化学分析仪器一起使用,该现有干化学分析仪器接受如上述Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的此类干化学载玻片。

[0015] 根据使用干化学分析仪器上的免疫分析测试载玻片来执行试验的方法,免疫分析测试载玻片加载到分析仪器的输送机构中,该输送机构使载玻片在样本计量装置下方和反射计或荧光计上方移动。包含在小瓶中的液体样本的等分部分也加载到分析仪器中。流体样本可在加载到分析仪器中之前与轭合物试剂预混,或通过仪器与轭合物试剂混合。取决于试验格式,轭合物试剂可特别地结合于流体样本中的分析物,以形成分析物和轭合物试剂的复合物。在另一方面,轭合物试剂包括分析物的类似物,其不与分析物复合。样本/轭合物试剂混合物接着培养预定的时间段。

[0016] 接着,预定体积的样本/轭合物穿过形成在盖件中的开口在免疫分析测试载玻片上由分析仪器的计量装置计量。包含分析物和轭合物试剂(不论是否复合)的样本液体流入

位于盖件中的顶部开口处的基质的中心部分中,并且由毛细作用在基质内沿所有方向输送。此后,通过使分析仪器的计量装置将预定体积的清洗物试剂穿过盖件的顶部开口沉积到载玻片上来执行测试载玻片的一系列清洗。最后,预定体积的基材(诸如检测器试剂)通过分析仪器的计量装置穿过顶部开口添加于载玻片。

[0017] 反射率或荧光测量接着以特别波长穿过载玻片的透光的底件或底部开口在载玻片上进行。流体样本中的所关心特定分析物的存在或量可由此类测量来确定。作为优选,存在载玻片上的可检测的颜色反应,其由分析仪器测量,该分析仪器用于检测和量化流体样本中的分析物。

[0018] 本发明的免疫分析测试载玻片可通过将来自相同材料的片的多孔载体基质的冲切节段置于盖件与具体定形为可匹配的塑料材料(诸如,聚苯乙烯)的底件之间来形成。两个件可通过施加热或粘合剂来限定多孔载体基质位于其中的大致防漏的壳体来连结在一起。多孔载体基质可在其插入在两个匹配的载玻片片之间之前沾有固定的特定结合试剂,或者可沾有特定的结合试剂并且加热至特定温度并且加热预定的时间段来干燥和固定盖件中的开口下方的基质的中心部分中的结合试剂。如果提供形成在免疫分析测试载玻片的底件中的底部开口,则在多孔载体基质插入在盖件与底件之间之前,透明(透光)材料的薄片(诸如聚脂薄膜)在底部开口上面置于由载玻片壳体限定的内腔内。作为备选,如果载玻片的底件由光可透射或透明材料形成,则不需要此类底部开口或盖片。

[0019] 本发明的这些及其它目的、特征和优点将从将结合附图阅读的其说明性实施例的以下详细描述为显而易见的。

附图说明

[0020] 图1为根据本发明构成的一种形式的免疫分析测试载玻片的分解俯视透视图。

[0021] 图2为图1中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的分解侧视立面图。

[0022] 图3为图1中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的俯视平面图。

[0023] 图4为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的又一个实施例的分解俯视透视图。

[0024] 图5为示出使用根据本发明形成的fPL免疫分析测试载玻片的两步骤测试协议的发展曲线的光反射率对时间的图表。

[0025] 图6为示出使用根据本发明形成的fPL免疫分析测试载玻片的两步骤测试协议的校准器剂量曲线的光反射率对毫微克/毫升的图表。

[0026] 图7为示出使用根据本发明形成的fPL免疫分析测试载玻片的一步骤测试协议(单预混分送)的校准器剂量曲线的光反射率对毫微克/毫升的图表。

[0027] 图8为示出使用根据本发明形成的fPL免疫分析测试载玻片的一步骤测试协议(多预混分送)的校准器剂量曲线的光反射率对毫微克/毫升的图表。

[0028] 图9为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的又一个实施例的俯视透视图。

[0029] 图10为图9中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的仰视透视图。

[0030] 图11为图9和图10中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的分解俯视透视图。

[0031] 图12为图9-11中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的分解仰视透视图。

[0032] 图12A为具有相比于图9-12中所示的备选形状的本发明的免疫分析测试载玻片的

俯视透视图。

[0033] 图13为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的盖件的外侧的平面图。

[0034] 图14为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的盖件的内侧的平面图。

[0035] 图15为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的盖件的侧视图。

[0036] 图16为沿图14的线16-16截取的本发明的免疫分析测试载玻片的盖件的截面图。

[0037] 图17为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的底件的外侧的平面图。

[0038] 图18为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的底件的内侧的平面图。

[0039] 图19为根据本发明形成的免疫分析测试载玻片的底件的侧视图。

[0040] 图20为沿图18的线20-20截取的本发明的免疫分析测试载玻片的底件的截面图。

[0041] 图21A为使用本发明的免疫分析测试载玻片来检测样本流体中的分析物的方法的简图。

[0042] 图21B为示出根据图21A中所示的本发明的方法在T4载玻片上执行的测试的示例性结果的反射率测量结果对时间的图表。

[0043] 图22为与常规干化学分析载玻片和本发明的免疫分析测试载玻片两者一起使用的根据本发明的一种形式形成的化学分析器的正视等距视图。

[0044] 图23为图22中所示的化学分析器的正视等距视图,示出了分析器的前面上的第一滑动门开启,并且化学分析器的第一载玻片插入机构延伸超过分析器壳体的前面。

[0045] 图24为化学分析器的正视等距视图,其中其壳体被部分地剖开,并且示出了本发明的分析器的各种构件。

[0046] 图25为在本发明的化学分析器中使用的反射计的俯视等距视图,其中反射计的部分被部分地剖开。

[0047] 图26为在本发明的化学分析器中使用的荧光计的断面插图。

[0048] 图27为在本发明的化学分析器中使用的载玻片插入机构的一部分的正视等距视图,并且示出了离心转子或其上的样本小瓶的放置。

[0049] 图28为图22中所示的本发明的化学分析器的正视等距视图,并且示出了从托盘的分析器壳体的前面的延伸部,其用于承载稀释剂和混合杯或用于容纳试剂等的其它杯。

具体实施方式

[0050] 首先参看附图中的图9-20,将看到的是,根据本发明构成的免疫分析测试载玻片2包括由两个节段(盖件6,以及可连结于盖件6的底件8)形成的大致防漏的壳体或外壳4。由连结在一起时的盖件6和底件8限定的壳体或外壳4限定内腔10,吸收剂材料12位于内腔10中,吸收剂材料12在本文中也称为多孔载体基质或流体流基质,如将更详细描述。

[0051] 壳体4的盖件6和底件8由塑料材料形成,诸如聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯。盖件6和底件8中的各个包括面对壳体4的内腔10的内表面14,18,以及暴露的相对的外表面22,24。底件8包括从底件的内表面18向外延伸的一个或更多个凸起或肋条28,肋条28从底件8的周缘略微向内设定。肋条28提供成有助于将盖件6固定于底件8,即,肋条28提供可在焊接操作期间流动的材料。

[0052] 盖件6包括围绕盖件的外周延伸的连续的侧壁30。盖件6的侧壁30的优选厚度优选为等于底件8的肋条28从其周缘向内设定的距离,以使当盖件6安装在底件8上时,盖件的侧

壁30的下缘依靠在底件8的内表面18上,其中侧壁30的外表面与底件8的周缘齐平,并且进一步其中底件的肋条28定位成与盖件的侧壁30的内表面接触或紧邻。当然,应当认识的是,前文关于盖件6和底件8描述的结构可相反,即,其中肋条28位于盖件6上,并且侧壁30位于底件8上,并且此类结构构想成在本发明的范围内。

[0053] 盖件6和底件8利用粘合剂或通过将两件热密封在一起来连结在一起,以便形成用于免疫分析测试载玻片的壳体4的大致防漏的密封。作为优选,盖件6和底件8的部分可通过熔合这些部分来连结在一起,诸如通过声波焊接或热冲压,允许这些部分变硬和熔接在一起。

[0054] 为了增加强度,并且进一步便于在两件连结在一起时相对于底件8定位盖件6,盖件6可包括一个或更多个(优选四个)柱32,其从盖件6的内表面14垂直地向外延伸预定距离到内腔10中。此外,底件8可包括一个或更多个(优选四个)圆筒或支承件34,其从底件8的内表面18垂直地向外延伸预定距离到内腔10中。底件的各个圆筒或支承件34包括至少部分地沿轴向形成在其中的开孔36,其大小确定为收纳盖件6的对应的柱32。底件8的圆筒或支承件34定位成与盖件6的柱32对准,以使当盖件6匹配于底件8时,盖件的柱32由底件的支承件或圆筒34中的开孔36收纳,其中柱32的自由端部优选在它们相应圆筒或支承件34内依靠在底件8的内表面18上。盖件6和底件8的相应的柱32和圆筒34进一步增大了免疫分析测试载玻片2的强度和刚性,尤其是对于其内部部分,并且有助于将免疫分析测试载玻片2的壳体4的总体厚度保持在期望的大小。当然,应当认识的是,柱32和圆筒34的定位可相反,即,其中柱32从底件8的内表面18向外延伸,并且圆筒34从盖件6的内表面14向外延伸,并且此类结构构想成在本发明的范围内。

[0055] 免疫分析测试载玻片2的盖件6具有形成为穿过其厚度的开口38,其可为圆形、矩形,或如附图中所示为椭圆形形状。该顶部开口38提供成使得精确量的样本流体(诸如血液、血清等)以及试剂可通过干化学分析仪器的样本计量装置来在测试载玻片2上计量,并且沉积在位于开口38下方的吸收剂材料12(多孔载体基质或流体流基质)上,诸如上述Heidt等人的'229专利和Rich等人的公布申请中公开的,如将更详细地描述的。此外,底件8可具有形成为穿过其厚度的开口40,当两件匹配在一起时,底部开口40定位成与盖件6的顶部开口38对准。底部开口40提供成使得由分析仪器的反射计或荧光计发射的光可穿过其,并且冲击免疫分析测试载玻片2内的流体流基质12,并且由此反射或发荧光,在该免疫分析测试载玻片在反射计或荧光计上面通过分析仪器的输送机构移动时,反射或发荧光的光在于免疫分析测试载玻片上执行的测试期间通过反射计或荧光计检测到。底部开口40类似于顶部开口38,可为矩形、椭圆形,或如附图中所示为圆形形状。

[0056] 盖件6中的顶部开口38和底件8中的底部开口40两者大致位于各个相应件的中心并且与彼此对准,并且进一步基本上位于四个柱32和圆筒34之间。

[0057] 如果提供底部开口40,则透明或透光(透射光)的材料的薄片42(诸如聚酯薄膜)可置于底部开口上面,并且在壳体的内腔10内粘性地连结或热密封于底件8的内表面18(即,介于底件的内表面18与吸收剂多孔材料12之间),以确保壳体4的防漏性。作为备选,底件8可由透明或透光(透射光)材料(例如,玻璃或塑料)形成,并且可省略底部开口。更具体而言,关于该备选实施例,制造底件8的材料选择为允许可见光或红外光,或更优选的是大约645纳米波长的光扩散穿过其。由分析仪器的反射计或荧光计发射的光将穿过透明聚酯薄

膜盖42或透明底件8,以在分析仪器在免疫分析测试载玻片2上进行反射率或荧光测量时冲击吸收剂材料12。

[0058] 由盖件6和底件8限定的免疫测试载玻片的壳体4在连结在一起时,优选具有类似于上述Heidt等人的'229专利中公开的常规干化学试剂载玻片的总体矩形形状,或类似于上述Rich等人的公布申请中公开的化学试剂测试载玻片的总体梯形形状。因此,壳体4包括前壁44、位于与前壁相对的后壁46,以及两个相对的侧壁48,其中各个至少部分地由盖件6的侧壁30限定。如果免疫分析测试载玻片壳体4采用矩形形状,则各个壁44-48如图12A中所示垂直地连结于其下一个相邻壁。如果免疫分析测试载玻片壳体具有诸如图9-12和图12A-20中所示的梯形形状,则前壁44和后壁46大体上平行于彼此,并且后壁46具有大于前壁44的长度,并且相对的侧壁48不平行于彼此,并且从后壁46朝前壁44相互汇合。

[0059] 此外,免疫分析测试载玻片2的总体大小及其总体厚度与Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的干化学试剂测试载玻片的大小和厚度大致相同。以该方式,免疫分析测试载玻片2可与Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的此类分析仪器一起使用,并且就像具有包绕承载试剂的膜部分的框架的干化学测试载玻片一样,与其它常规分析仪器一起使用,如上述Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的。

[0060] 此外,盖件6和底件8中的各个形成为包括和限定免疫分析测试载玻片2的壳体4,具有与包括在上述Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的干化学测试载玻片中的缺口和侧向侧凹口方式相同且位置相同的、用于分析仪器上的测试载玻片的适当定向的转位(indexing)缺口50,以及用于将测试载玻片加载在分析仪器上的侧向侧凹口54。应当注意的是,盖件6的侧壁30围绕缺口50和侧向侧凹口54延伸以确保壳体4大致防漏。

[0061] 如前文所述,吸收剂材料12(即,多孔载体基质或流体流基质)设置在壳体腔10的范围内。流体流基质12优选为由一片此类材料冲切,并且定形为符合壳体4的内部大小。更具体而言,并且如在附图中看到的,流体流基质12包括缺口部分56和凹入侧部分58,以容纳形成在壳体4中的缺口50和侧向凹口54,并且包括形成为穿过其厚度的四个切口60,其与底件8的圆筒或支承件34对准并且大小确定为容纳圆筒或支承件34,以便不干扰盖件6的柱32由底件8的圆筒的开孔36收纳的能力。因此,穿过流体流基质12的厚度的底件8和盖件6的相应的圆筒34和柱32有助于将流体流基质保持在壳体的内腔10内的适当位置,而没有转移。

[0062] 如前文进一步提到的,流体流基质12大小和形状确定为配合在测试载玻片壳体4的内腔10的范围内。然而,作为优选,基质的大小确定为略微小于内腔10的大小,以使其侧缘与盖件6的侧壁30的内表面略微间隔开,以限定基质12与至少部分地围绕壳体的外周的侧壁30之间的通道或井62(见图20)。该通道或井62提供成从基质12接收任何流出的流体样本,试剂或清洗液,该通道或井62构想成变得充满此类流体。井或通道62提供超过充满流体流基质12的流体样本、试剂和清洗液的体积的能力。由免疫分析测试载玻片的壳体4限定的内腔10的优选体积在大约20毫升至大约200毫升之间,并且优选为大约270毫升。在本发明的免疫分析测试载玻片2的各种备选实施例中,吸收剂基质12可具有占据由壳体限定的内部空间10的大约百分之50,或大约百分之60,或大约百分之70,或大约百分之80,或大约百分之90的体积。

[0063] 流基质材料优选拥有以下特性:(1)对于样本材料和标记的特定结合试剂的低非特定亲和力,(2)通过毛细作用在一定距离上利用横过基质12的一致的液体流来输送液体

的能力,以及(3)准备结合于固定的特定结合试剂(例如,通过共价或非共价附接,或通过物理截留)。拥有这些特性的材料包括纤维垫,其由以下构成:合成或天然纤维(例如,玻璃或基于纤维素的材料或热塑性聚合物,诸如聚乙烯、聚丙烯或聚酯);由颗粒材料(例如,玻璃或各种热塑性聚合物)构成的烧结结构;或由硝化纤维、尼龙、聚砒等(大体上合成性质)构成的铸造膜片膜。本发明可利用由聚乙烯(通常称为多孔聚乙烯,诸如烧结的聚乙烯珠)的烧结的微粒构成的流基质12;作为优选,此类材料拥有0.35到0.55克每平方厘米之间的密度、5到40微米之间的孔径,以及百分之40到60之间的空隙容积。由交联或极高分子量的聚乙烯构成的颗粒聚乙烯是优选的。由多孔聚乙烯构成的流基质12拥有上文列出的所有合乎需要的特征,并且此外,容易制造成各种尺寸和形状。特别优选的材料是来自Chromex Corporation FN#_38-244-1 (Brooklyn, N.Y.)的10到15微米的多孔聚乙烯。另一优选材料为可从美国的Whatman, Inc.获得的Fusion5™侧向流基质。

[0064] 多孔载体基质12可由具有用于分析物或测试试剂的低亲和力的材料制成。这将最小化或避免测试基质的预处理,以防止分析物和/或试剂的非特定结合。然而,需要预处理的材料可提供优于不需要预处理的材料的优点。因此,材料由于它们需要预处理而不需要被简单地避免。亲水性基质大体上减少了与基质12的非特定结合的量。

[0065] 在一方面,多孔载体基质12可具有开口孔结构,其具有1到250微米的平均孔径,并且在另外的方面,大约3到100微米,或大约10到大约50微米。基质12从几密耳(0.001英寸)到若干密耳厚,典型地在从大约10密耳到大约20密耳的范围中,并且最优选为大约16密耳。

[0066] 全方向流发生的适合的多孔载体基质12的实例为Porex Technologies Corp. (Fairburn, Ga., USA)制造的高密度或超高分子量的聚乙烯片材。该材料通过烧结而熔接超高分子量聚乙烯(UHWM-PE)的球形颗粒来制成。这产生了具有八到20微米的平均孔径的多孔结构,这取决于粒子的尺寸(分别20到60微米)。聚乙烯表面利用氧等离子处理,并且接着涂覆有聚乙烯亚胺(PEI)和聚丙烯酸(PAA)的交替层来产生具有0.01到0.5cm/s的毛细渗透率的无表面活性剂的亲水表面。

[0067] 尽管已经发现由聚乙烯制成的基质12非常令人满意,但可使用由其它烯烃或其它热塑性材料形成的全方向流材料,例如,聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯、醋酸乙烯酯和氯乙烯的共聚物、聚酰胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯等。适合的材料实例包括来自GE Osmonics (Minnetonka, Minn)的Magna尼龙支承膜片、来自CUNO Inc. (Meriden, Conn.)的Novylon尼龙膜片,以及来自Millipore (Billerica, Mass)的Durapore膜片。

[0068] 基质材料可在并入到本发明的免疫分析测试载玻片2中之前开缝、切割、冲切或冲压成多种形状。

[0069] 适用于吸收剂载体12的其它多孔材料可包括天然、合成或天然出现或合成改性的材料:纤维素材料的纸(纤维性)或膜片(微孔),诸如纸、纤维素和纤维素衍生物,诸如醋酸纤维素和硝化纤维、玻璃纤维、玻璃丝、天然出现(例如,棉)和合成(例如,尼龙)的织物;多孔凝胶,诸如硅胶、琼脂糖、右旋糖酐和白明胶;多孔纤维基质;交联右旋糖酐链的基于淀粉的材料;陶瓷材料;烯烃或热塑性材料,包括聚氯乙烯、聚乙烯、聚醋酸乙烯酯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯、醋酸乙烯酯和氯乙烯的共聚物,以及聚氯乙烯-二氧化硅的组合物;等。该清单是代表性的,而不旨在限制。

[0070] 例如前文提到的美国专利第5,726,010号中阐明的流体流基质的多孔材料和规格

可用于本发明的免疫分析测试载玻片2中,并且此类公开通过引用并入本文中。

[0071] 一个或更多个分析物采集试剂固定在流体流基质12上,并且位于其上,在形成于底件8中的底部开口40的上方,并且在形成于盖件6中的顶部开口38的下方。分析物采集试剂为结合于基质且具有用于所关心分析物的特定亲和力的分子。作为优选,亲和力依靠拥有与分析物互补的三维结构的试剂而出现,例如,如在酶和基材或抗原和抗体之间的关系中所见。在给定对内,组成部分可认作是分析物或采集试剂。该限定仅用于将样本中检测到的成分(即,分析物)与包括在免疫分析测试载玻片2中的试剂(即,分析物采集试剂)区分开。

[0072] 如上文陈述的,不同的分析物采集试剂可固定在基质12上用于不同的测试。例如,一种分析物采集试剂可包括用于猫科免疫缺乏病毒的固定的特定抗体,而另一种可包括猫科白血病病毒特有的固定抗体。单个生物样本(例如,猫科血清的样本)可沉积在载玻片2上,并且试验一种或两种病毒的存在。固定的分析物结合助剂可在免疫分析测试载玻片2组装之前预先沉积在免疫分析测试载玻片2上,或可沉积在组装的载玻片上并且可选为被热干燥。

[0073] 实例:T4免疫分析

[0074] 现在将描述使用本发明的免疫分析测试载玻片2来执行试验的方法,并且应当参照附图中的图21A-28。在图21A和21B中所示的实例中,使用抗体-辣根过氧化物酶轭合物来执行甲状腺素(T4)的试验。对于该描述,应当进一步参照上述Rich等人的公布申请和其中的化学分析器的结构和操作的描述,但还参照图22,其示出了类似于Rich等人的公布申请中公开的化学分析器64,以及示出化学分析器的参考构件的相关图23-28。试验消耗物构想成包括T4载玻片;"CTdx"稀释剂抽屉包,其包括轭合物、清洗缓冲液和基材;以及样本,诸如血清或血浆。

[0075] 方法中的第一步骤在于将所有消耗物加载到化学分析器中。更具体而言,本发明的一个或更多个免疫分析测试载玻片2加载到位于化学分析器的门16(见图23)(在Rich等人的申请中附图标记也为16)后面的载玻片插入机构20(见图23)(在Rich等人的申请中附图标记也为20)上,门16开启来让两个载玻片插入机构中的一个进入。载玻片插入机构将免疫分析测试载玻片(除了其它化学试剂测试载玻片以外)加载到载玻片输送机构26(见图24)(在Rich等人的申请中附图标记也为26)上。载玻片输送机构26有选择地将免疫分析测试载玻片定位在流体样本计量装置84(见图24)(在Rich等人的申请中附图标记也为84)下方,并且在反射计684(见图25)(在Rich等人的申请中附图标记也为684)和荧光计654(见图26)(在Rich等人的申请中附图标记也为654)中的一个或两个上方,以进行色度或荧光测量。

[0076] 预定体积的流体样本(诸如血液、血清等)添加至样本小瓶242(见图27)(在Rich等人的申请中附图标记也为242),并且样本小瓶在井206(见图27)(在Rich等人的申请中附图标记也为206)中置于载玻片插入机构20上用于保持小瓶。此外,含有液体轭合物试剂、清洗试剂和检测器试剂(TMB)的单独的小瓶可加载到化学分析器的门132(见Rich等人的申请中的附图标记36和32)后方的稀释剂抽屉136(见图28)中形成的相应的井中,或在任何其它适合的位置,只要试剂对分析器的流体计量系统为可接近的(见图21A中的步骤1)。

[0077] 接着,在步骤2(见图21A)中,流体样本和轭合物试剂由化学分析器64的计量装置

84在共轭小瓶或在位于门132后方的稀释剂抽屉136中的单独空小瓶中混合。样本和轭合物的混合可以以Rich等人的公布申请中公开的方式执行。样本/轭合物的混合物接着在化学分析器64内以预定温度(例如,37℃)培养预定时间段(例如,五分钟)。当样本和轭合物试剂混合时,T4从流体样本中的血清结合蛋白分离,并且接着结合于T4抗体*HRP。

[0078] 在培养之后,相对小的量(优选8微升)的样本/轭合物的混合物通过化学分析器的计量装置84分送在免疫分析测试载玻片2上,如图21A中所示的步骤3中阐明的。此处,未结合的T4抗体*HRP结合于流体流基质12上的固定采集试剂点,在所示的实例中,其为T3-PAA。上述的Rich等人的公布申请中公开了从小瓶吸收样本/轭合物的混合物并通过化学分析器的计量装置84将混合物沉积在免疫分析测试载玻片2上的一种可用的方法。

[0079] 现在,在图21A中所示的步骤4中,免疫分析测试载玻片2被清洗多次。更具体而言,测试载玻片优选为使用8微升清洗试剂经历四次清洗,各次清洗由化学分析器的计量装置84分送,各次清洗优选为时间间隔大约30秒。化学分析器的计量装置84从含有此类溶液的吸取剂抽屉中的小瓶吸收优选至少32微升的清洗试剂,并且定期将优选8微升的清洗试剂分送到载玻片2上。利用此类清洗物,结合于血清T4的T4抗体*HRP被洗掉。

[0080] 清洗液为液体试剂,其用于至少从位于底件8中的底部开口40上方或在经受由反射计或荧光计的测量测试的基质12的区域中的流体流基质12的中心部分除去未结合的材料。清洗试剂包含表面活性剂,诸如表面活性剂,或能够允许清洗物润湿流体流基质12的任何其它成分。清洗试剂的一些其它实例为酒精(例如,甲醇),或任何其它水溶性有机溶剂。因此,在图21A和图21B中所示的实例中,未结合的样本和未结合的抗体辣根过氧化酶轭合物通过清洗试剂移位。应当存在在将样本/轭合物的混合物分送在载玻片上(图21A中的步骤3)与开始多个清洗步骤(图21A中的步骤4)之间分配的足够时间来最大化样本分析物至特定结合试剂的结合。

[0081] 在流体流基质12被清洗第四次之后等待大约30秒之后,基材或检测器试剂以预定体积分送在免疫分析测试载玻片2上,优选为大约8微升(见图21A中的步骤5)。基材或检测器试剂在于基质12的中心部分处与酶-抗体轭合物反应时产生可检测的信号。在与酶(辣根过氧化酶)反应之后产生不可溶解的最终产物的检测器试剂或基材的实例为四甲基联苯胺或TMB,诸如可从TSI Incorporated(Worcester, Massachusetts)获得的料号为TM101的TMBLue。由TMBLue基材产生的最终产物为吸收光的染料。在图21A和图21B中所示的实例中,结合于成点的T3-PAA的T4-抗体*HRP产生颜色,其能够由化学分析器的反射计684检测到。作为备选,检测器试剂或基材可选择成在由化学分析器的荧光计654发射例如荧光时使光从载玻片发射。基质的颜色变化程度反映了流体样本中的分析物的量。各种轭合物试剂、特定结合试剂、流体流基质、清洗试剂和检测器试剂和基材的实例和描述在上述美国专利第5,726,010号和其中引用的专利和公布中公开,并且此类公开通过引用并入本文中。

[0082] 图21B示出了绘出在以上所述和图21A中所示的方法的步骤之后的T4载玻片的反射率测量结果对时间的示例性测试结果的图表。反射率测量优选为以645纳米每15秒在沾有样本的T4载玻片(图21A中标记为“7.0ug/dL T4”)上执行,并且优选地,控制T4载玻片并未沾有样本(在图21A中标记为“0.0ug/dL T4”)。样本T4载玻片(由菱形线示出)和控制T4载玻片(由正方形线示出)两者的示例性反射率测量结果在图21B中的图表中绘出。

[0083] 实例:猫科胰脂肪酶(fPL)免疫分析

[0084] 现在将描述根据本发明形成的猫科胰脂肪酶 (fPL) 免疫分析测试载玻片的制造和使用。fPL免疫分析测试载玻片可具有图9-20的实施例或图1-4中所示的实施例中所示的结构,如将更详细地描述的。

[0085] 作为优选,在形成fPL免疫分析测试载玻片时,优选为由Fusion5™吸收剂材料形成的多孔基质12放置到具有晶体透光(即,透射光)底侧的载玻片壳体4中。十微升的fPL17A试剂颗粒沾到多孔基质上(基质的上侧或底侧上)。沾染的载玻片接着在大约95°F下在干燥通道中干燥大约0.5小时。接着,干燥载玻片可直接使用或在优选为大约4°C下储存。

[0086] 猫科胰脂肪酶的测试的两步骤协议在下文描述,并且在附图中的图5和6中示出。十六微升的样本从样本杯吸出,并且接着以4微升的等分部分分送到测试载玻片上。接着,16微升的轭合物从轭合物杯吸出,并且接着以4微升的等分部分分送到载玻片上。此后,24微升的清洗缓冲液从清洗杯吸出,并且接着以4微升的等分部分分送到载玻片上。这之后是从TMB杯吸出24微升的TMB基材(即,检测器试剂),并且以4微升的等分部分分送到载玻片上。最后,基质的斑点的蓝色显影由光反射率(以645纳米)优选以一秒的间隔记录60秒。绘出数据,并且在Excel™中拟合所得的线性曲线来获得试验的运动读数。使用本发明的免疫分析测试载玻片的该两步骤协议的fPL发展曲线和fPL校准剂量曲线分别在附图中的图5和图6中示出。

[0087] 现在将描述使用本发明的fPL免疫分析测试载玻片的一步骤协议。在该一步骤协议中,样本和轭合物在化学分析器的移液管末端中预先混合,并且接着分送混合物。下文描述了用于测试三个fPL免疫分析载玻片的倍数的末端中混合的一步骤协议。

[0088] 典型地,80微升的样本首先从样本杯吸出到化学分析器的移液管末端中。接着,80微升的轭合物从轭合物杯吸出到包含样本的分析器的移液管末端中。样本和轭合物在分析器的移液管末端内利用10微升的末端混合容积来混合10秒。

[0089] 对于多预混分送协议,30微升的样本/轭合物预混物以10微升的等分部分分送到本发明的免疫测试载玻片上。

[0090] 对于单预混分送协议,15微升的样本/轭合物预混物以15微升的等分部分优选以90秒预混后分送时间延迟来分送到本发明的免疫分析测试载玻片上。预混后分送时间延迟优选提供成容许用于载玻片上的免疫反应的足够培养时间。

[0091] 接着,30微升的清洗缓冲液以10微升的等分部分分送到载玻片上。在此之后,12微升的TMB基材以12微升的等分部分分送到载玻片上。最后,测试载玻片基质12上的斑点的蓝色显影由光反射率(OR)以645纳米优选以两秒的间隔记录60秒。接着,数据绘制成获得试验的端点读数。对于末端中混合一步骤测试协议,对应于单预混分送和多预混分送的特定fPL校准器剂量曲线分别在附图中的图7和图8中示出。

[0092] 化学分析器的由反射计检测到的载玻片2的颜色变化或由荧光计检测到的载玻片的荧光可被定量地或定性地测量,以确定流体样本中的分析物的量(见图21B和图21A中的步骤6)。构想出的是,本发明的免疫分析测试载玻片2可加载到具有其它免疫分析载玻片或具有干化学试剂测试载玻片的化学分析器中,载玻片被同时地测试。优于用于执行试验的其它常规方法和装置的免疫分析测试载玻片的另一个优点在于用于检测流体样本中的分析物的存在所需的流体样本和液体试剂的微量。在通常以商标SNAP提及且由IDEXX Laboratories, Inc.制造的一个常规免疫分析测试装置中,典型地需要大约1,330微升的

样本和液体试剂来执行试验和获得可检测的结果。然而,利用本发明的免疫分析测试载玻片2,需要小于100微升的样本和液体试剂来执行试验以获得可检测的结果。

[0093] 本发明的免疫分析测试载玻片2可通过将来自相同材料的片的多孔载体基质12的冲切节段置于盖件6与塑料材料(诸如,具体定形为可匹配的聚苯乙烯)的底件8之间来形成。两个件可通过施加热或粘合剂来限定多孔载体基质12位于其中的大致防漏的壳体4而连结在一起。多孔载体基质12可在其插入在两个匹配的载玻片片之间之前沾有固定的特定结合试剂,或者可沾有特定的结合试剂并且加热至特定温度并且加热预定的时间段来干燥和固定基质12的中心部分中的结合试剂。如果提供形成在免疫分析测试载玻片2的底件8中的底部开口40,则在多孔载体基质12插入在盖件6与底件8之间之前,透明(透光)材料的薄片42(诸如聚脂薄膜)被优选使用,并且在底部开口40上面置于由载玻片壳体4限定的内腔10内。作为备选,如果载玻片的底件8由光可透射或透明材料(诸如聚苯乙烯)形成,则不需要此类底部开口或盖片。

[0094] 图1-4中示出了本发明的免疫分析测试载玻片2的其它实施例。这些另外的实施例的测试载玻片2中的各个包括载玻片壳体4、诸如前文所述的多孔载体基质或膜片12,以及膜或盖片70。如图1-4中所示,载玻片壳体4优选为总体形状为梯形,但可为矩形或正方形。因此,载玻片壳体包括前壁44、定位成与前壁相对的后壁46,以及两个相对的侧壁48。如果免疫分析测试载玻片壳体4为矩形,则各个壁44-48垂直地连结于其下一个相邻壁。如果免疫测试载玻片壳体具有梯形形状,诸如图1-4中所示,则前壁44和后壁46大体上平行于彼此,并且后壁46具有大于前壁44的长度,并且相对的侧壁48不平行于彼此,并且从后壁46朝前壁44相互汇合。图4中所示的免疫分析测试载玻片的实施例在结构上类似于图1-3中所示的免疫分析测试载玻片,除了两个相对的侧壁48比图1-3中所示的测试载玻片的那些更长,给出了图4中所示的载玻片壳体的实施例为长梯形。如前文所述的实施例那样,图1-4中所示的免疫分析测试载玻片2可包括与包括在上述Heidt等人的专利和Rich等人的公布申请中公开的干化学测试载玻片中的缺口和侧向侧凹口方式相同且位置相同的、用于分析仪器上的测试载玻片的适当定向的转位缺口50,以及用于将测试载玻片加载在分析仪器上的侧向侧凹口54。

[0095] 在图1-4中所示的本发明的免疫分析测试载玻片的实施例中,测试载玻片壳体4包括其顶侧74的凹入部分72,以限定可为正方形、矩形或甚至梯形的凹口或腔10。该腔10大小确定为将多孔载体基质12至少部分地收纳在其中。基质12执行相同的功能,并且可由与先前关于免疫分析测试载玻片的其它实施例描述的基质相同的材料制成,即,用于保持特定的结合试剂,并且用于吸收预定体积的流体样本和轭合物试剂。此外,多孔载体基质12以与先前关于免疫分析测试载玻片的其它实施例描述的相同的方式形成,并且优选为大小确定成略微小于载玻片壳体4中形成的腔10的大小,以使其侧缘76与限定腔10的载玻片壳体4的内部侧壁78略微间隔开,以便限定至少部分地围绕壳体的外周的、在基质12与内部侧壁78之间的通道或井62。如其它实施例那样,该通道或井62提供成接收来自构想成变成充满流体样本、试剂或清洗液的基质12的流体样本、试剂或清洗液的任何流出物。井或通道62提供超过充满多孔基质12的流体样本、试剂和清洗液的体积的能力。由壳体4的凹入部分72限定的腔10的优选体积与先前关于免疫分析测试载玻片的其它实施例描述相同。

[0096] 由其形成多孔基质12的优选材料以可从美国的Whatman, Inc.获得的商标

Fusion5™ 被提及,其为含有塑料粘合剂的基于玻璃纤维的材料。

[0097] 作为优选,载玻片壳体4由晶体聚苯乙烯形成,但其可由先前关于免疫分析测试载玻片的其它实施例描述的相同材料形成。晶体聚苯乙烯为透明的,或至少是透光的。然而,构想出的是,如果壳体由较少光透射或不透明的材料形成,则诸如图10中所示的底部开口40可形成为穿过壳体4的底部侧。接着,透明或透光(透射光)的材料的薄片42(见图11)(诸如聚酯薄膜)可置于底部开口上面,并且粘性地连结或热密封于与载玻片壳体的凹口或腔10对准的底部侧的内表面,即,介于壳体的底部侧的内表面与吸收剂多孔材料12之间,以确保壳体4的防漏性。优选为由其形成载玻片壳体4的晶体苯乙烯材料允许可见光或红外光,以及更优选为大约645纳米波长的光扩散穿过其。因此,当分析仪器在免疫分析测试载玻片上进行反射率或荧光测量时,由分析仪器的反射计684或荧光计652发射的光将穿过载玻片壳体4的透明的底部侧。

[0098] 作为优选,在容纳基质12的凹入部分72的底上方升高但略微在载玻片壳体的顶侧74的表面下方的凹入的凸脊80形成在凹口或腔10的至少两个相对侧上。作为优选,各个凸脊80包括长形肋条82,其从凸脊80的顶部表面略微向上和向外突出。如将看到的,长形肋条82用作“能量引导器”,并且提供用于焊接目的。肋条82联结于覆盖膜70的平底侧表面,以将覆盖膜70附连于载玻片壳体4,从而在载玻片组装时在膜覆盖物下方将基质12固定在凹口10内。此外,载玻片壳体的顶侧74可包括位于其上的条码86,以识别载玻片上使用的试剂的类型,该条码86由形成化学分析器的一部分的光学读码器读取。

[0099] 聚苯乙烯薄膜70置于多孔基质12上面,并且优选位于形成在载玻片壳体4的顶侧74中的凹口或腔10中或上方。作为优选,该聚苯乙烯膜70具有大约0.2毫米的厚度。膜70优选为大小确定成紧密地配合在凹口10内,能量引导器或肋条82位于凹口10中,载玻片壳体10的相对内侧壁78定位并且大小确定成帮助将覆盖膜70定位在其间。

[0100] 以与前文所述的免疫分析测试载玻片的盖件6具有开口38大致相同的方式,聚苯乙烯覆盖膜70包括形成为穿过其厚度的开口88。顶部开口88提供成使得精确量的样本流体(诸如血液、血清等)以及试剂可通过诸如上述Heidt等人的'229专利和Rich等人的公布申请中公开的干化学分析仪器的样本计量装置84在测试载玻片2上计量,并且沉积在位于开口88下方的多孔基质12上。如图1-3中所示,该顶部开口88可为圆形、矩形或椭圆形或如图4中所示的长形形状。作为优选,如果开口为长方形形状,形成为穿过顶部膜部分70的开口88具有沿其短轴线在大约6毫米至大约12毫米之间,以及更优选为大约10毫米的宽度,而如果开口为圆形,则具有大约6毫米至大约12毫米之间,以及更优选为大约10毫米的直径。覆盖膜70通过将覆盖膜紧密地定位在由壳体的侧壁78限定的凹口10内来位于测试载玻片壳体4上,以使膜70完全地覆盖位于载玻片壳体的凹口或腔10内的多孔基质12。覆盖膜70可通过粘合剂或通过将膜声波焊接或热冲压于壳体来联结于载玻片壳体4。甚至更优选的是,膜70的下侧表面依靠在凸脊80上,并且接触能量引导器或肋条82,并且膜70通过声波焊接使用能量引导器82联结于凸脊80。

[0101] 尽管本文中已经参照附图描述了本发明的说明性实施例,但将理解的是,本发明不限于那些精确实施例,并且各种其它变化和改型可在其中由本领域技术人员实现,而未背离本发明的范围或精神。

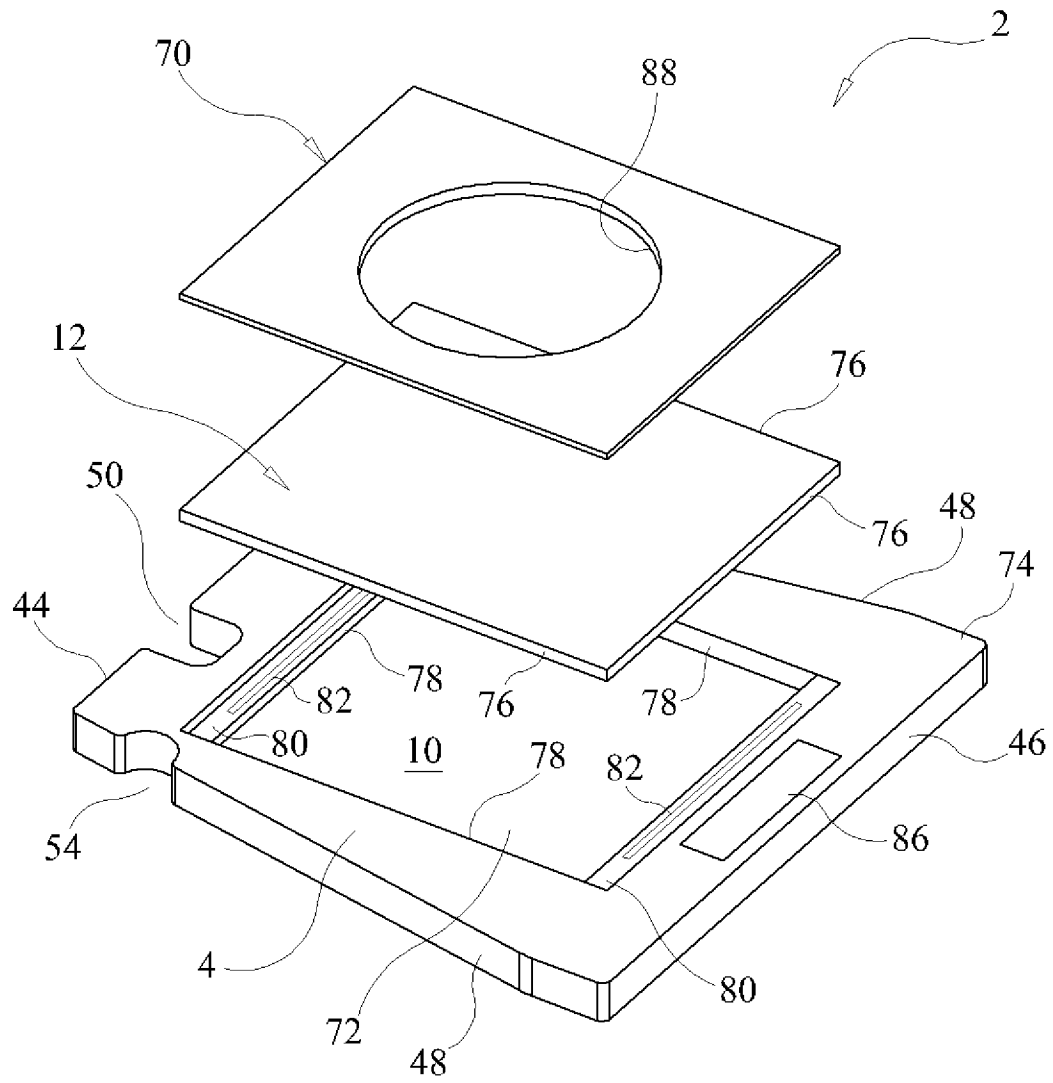


图 1

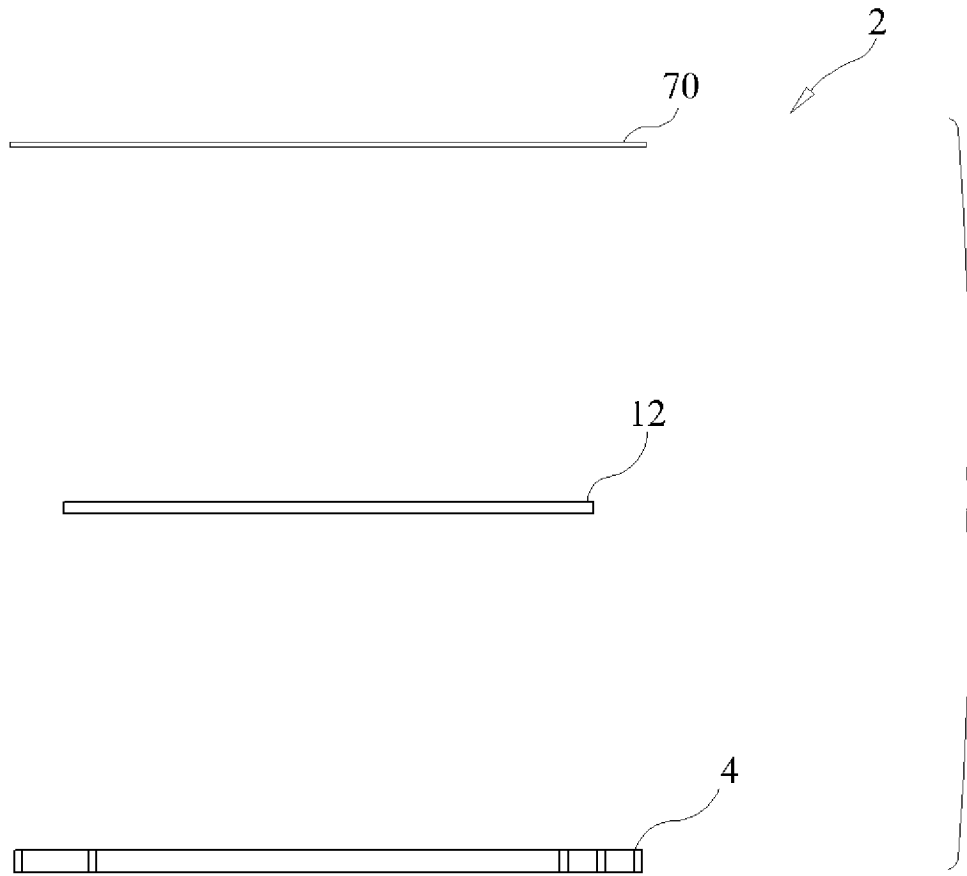


图 2

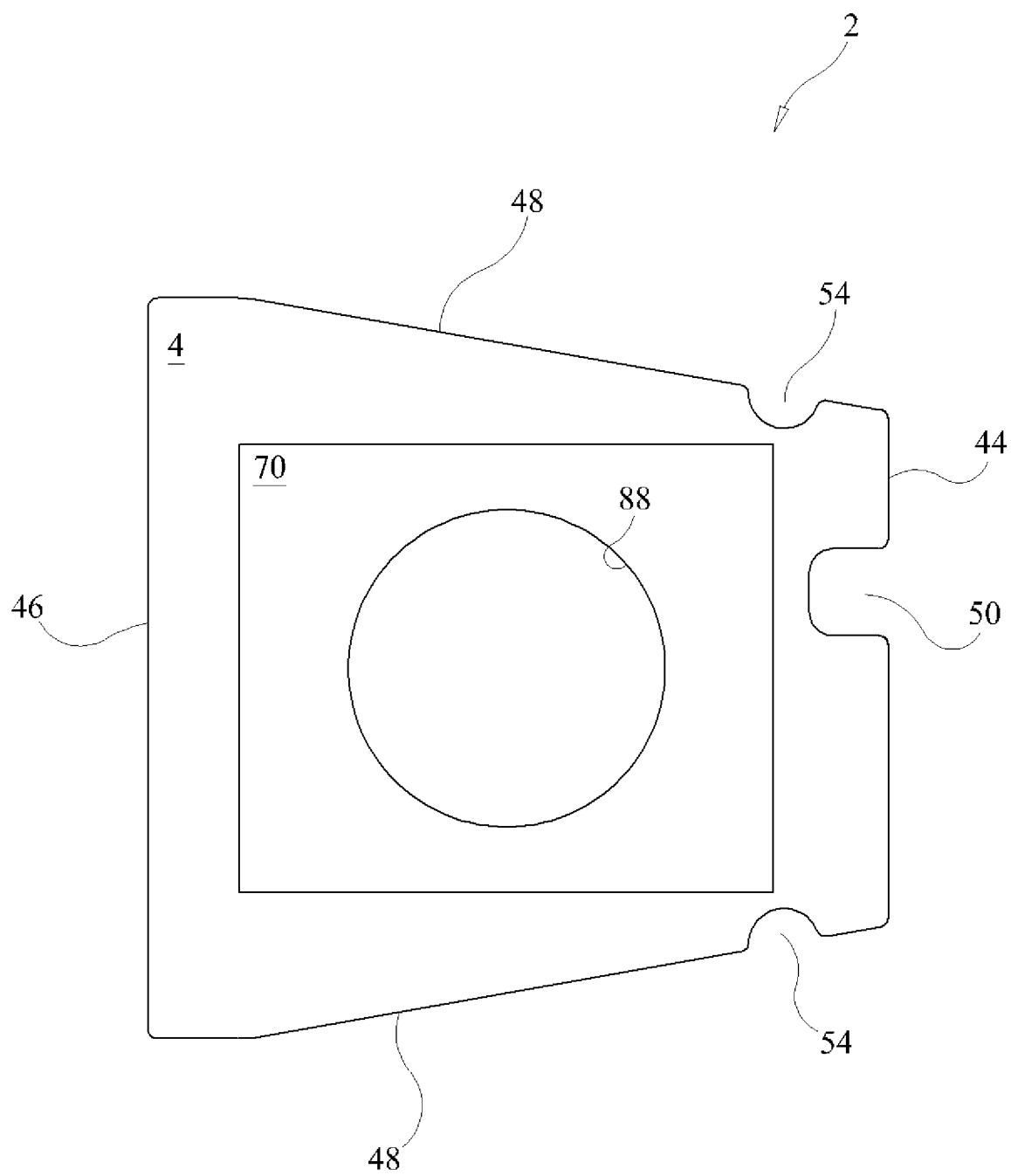


图 3

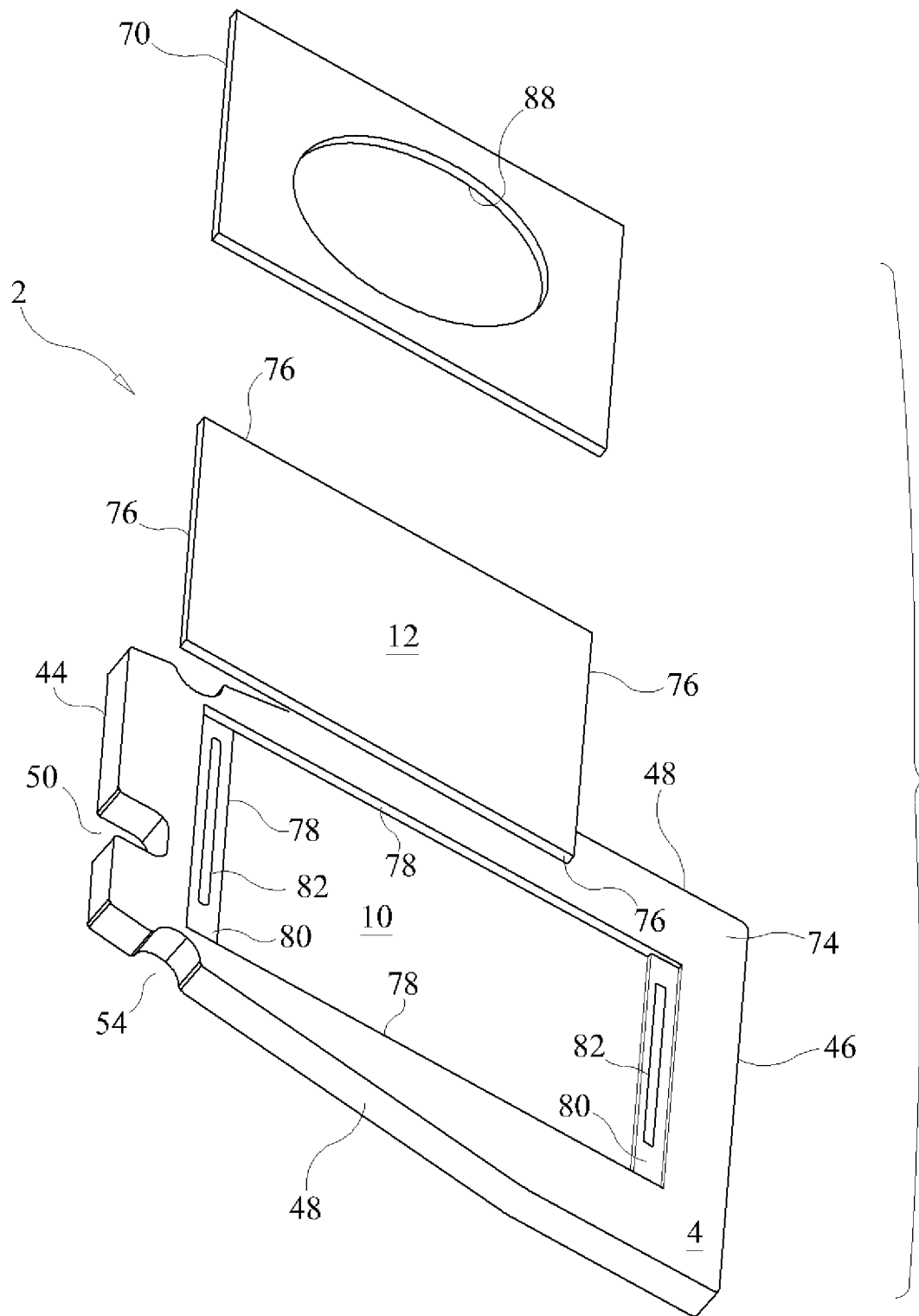


图 4

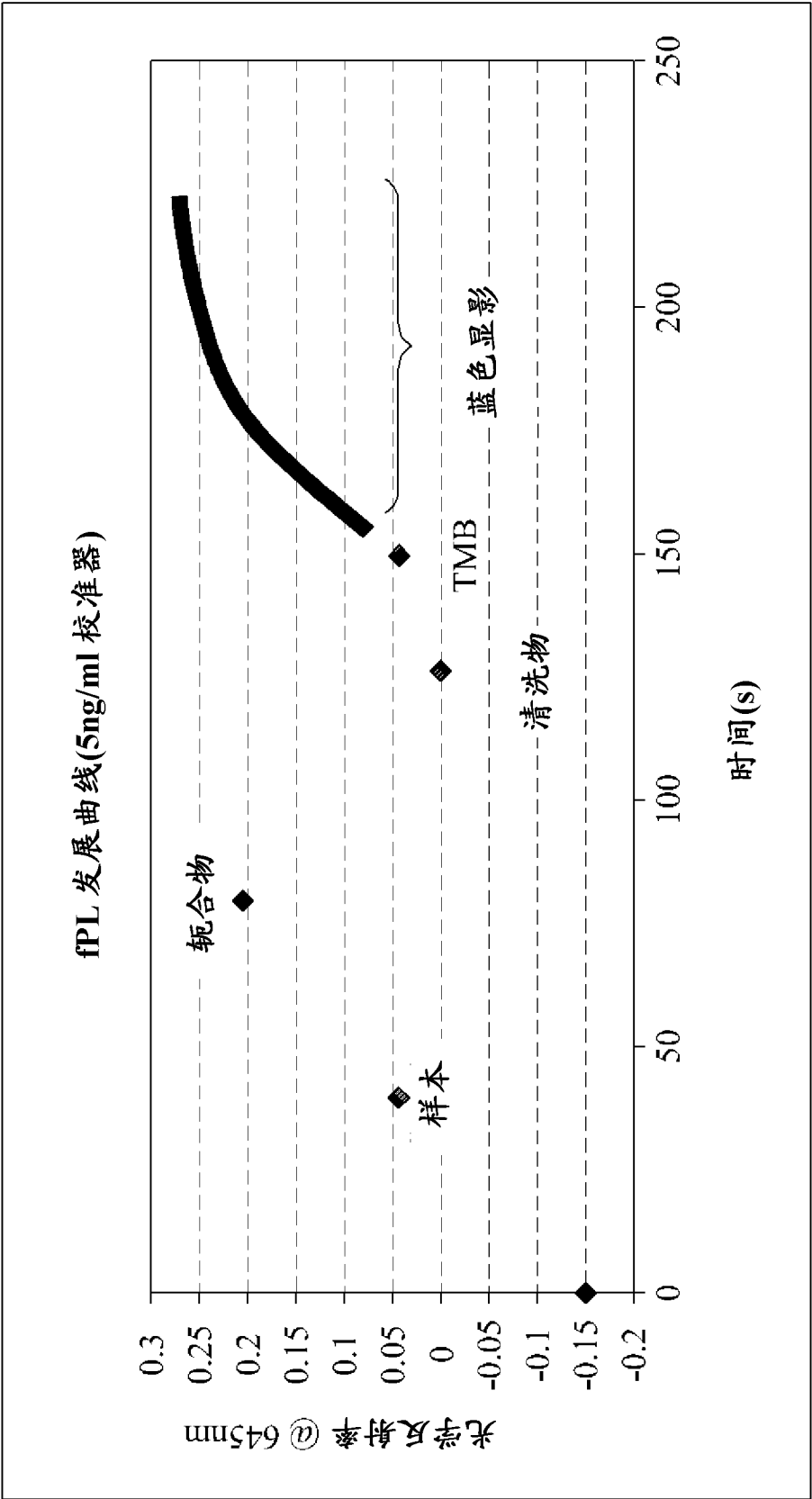


图 5

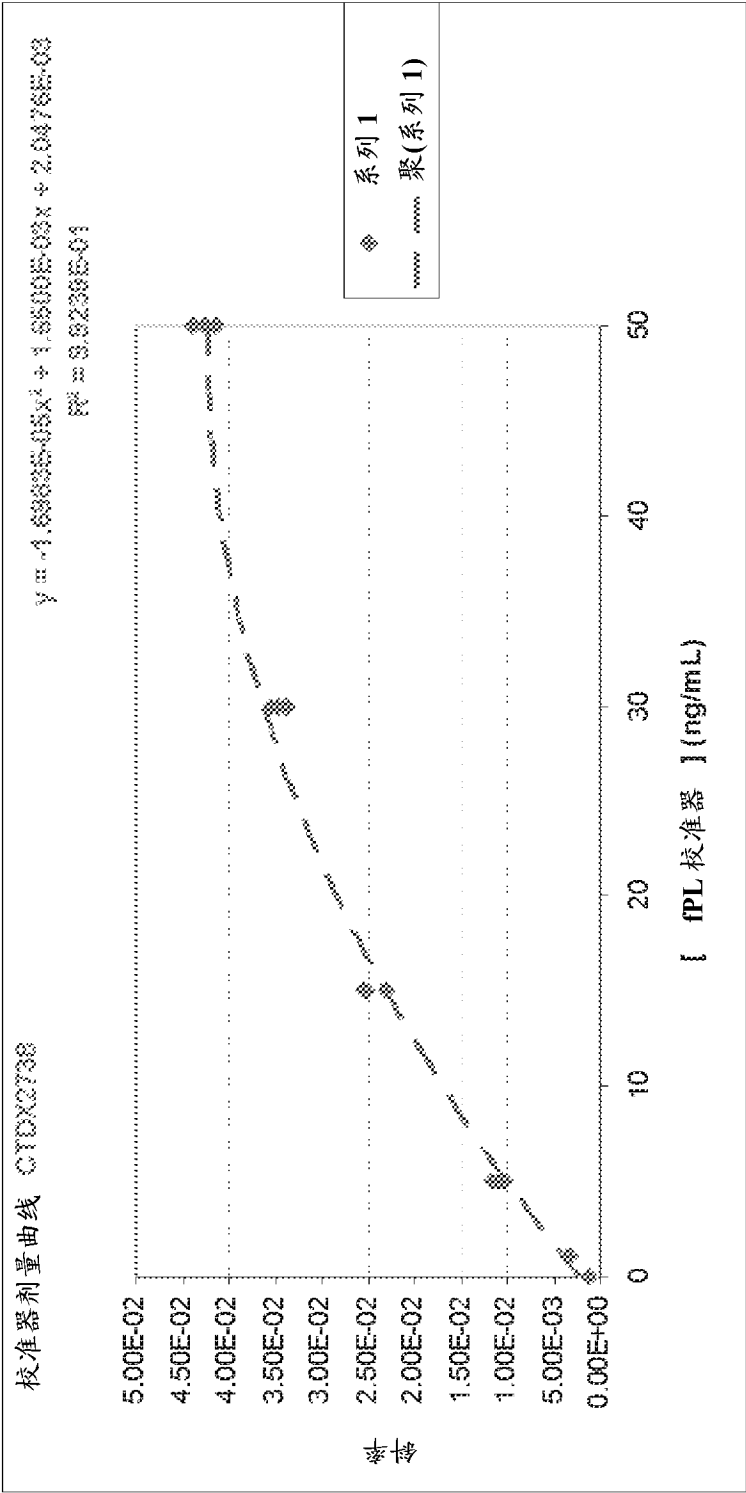


图 6

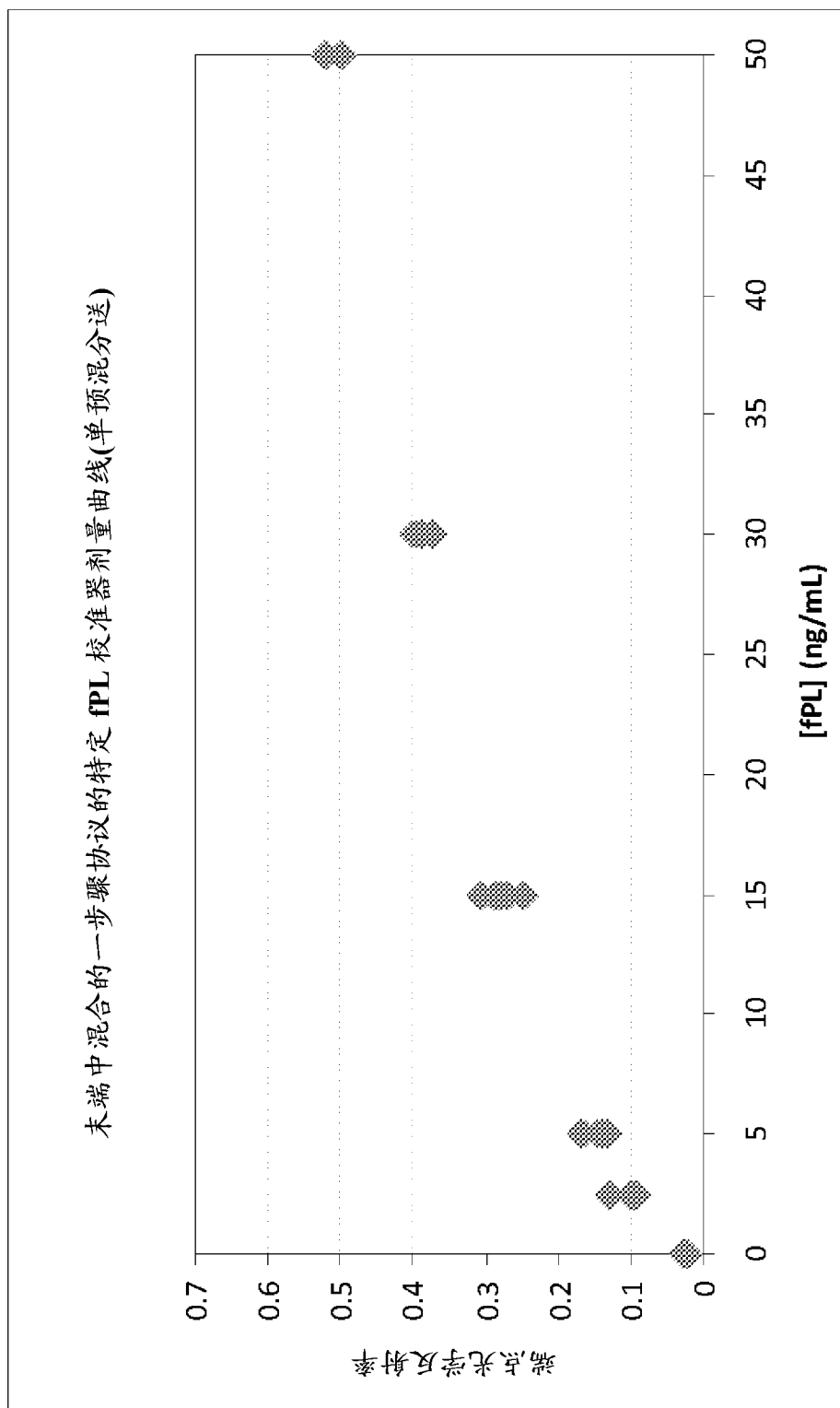


图 7

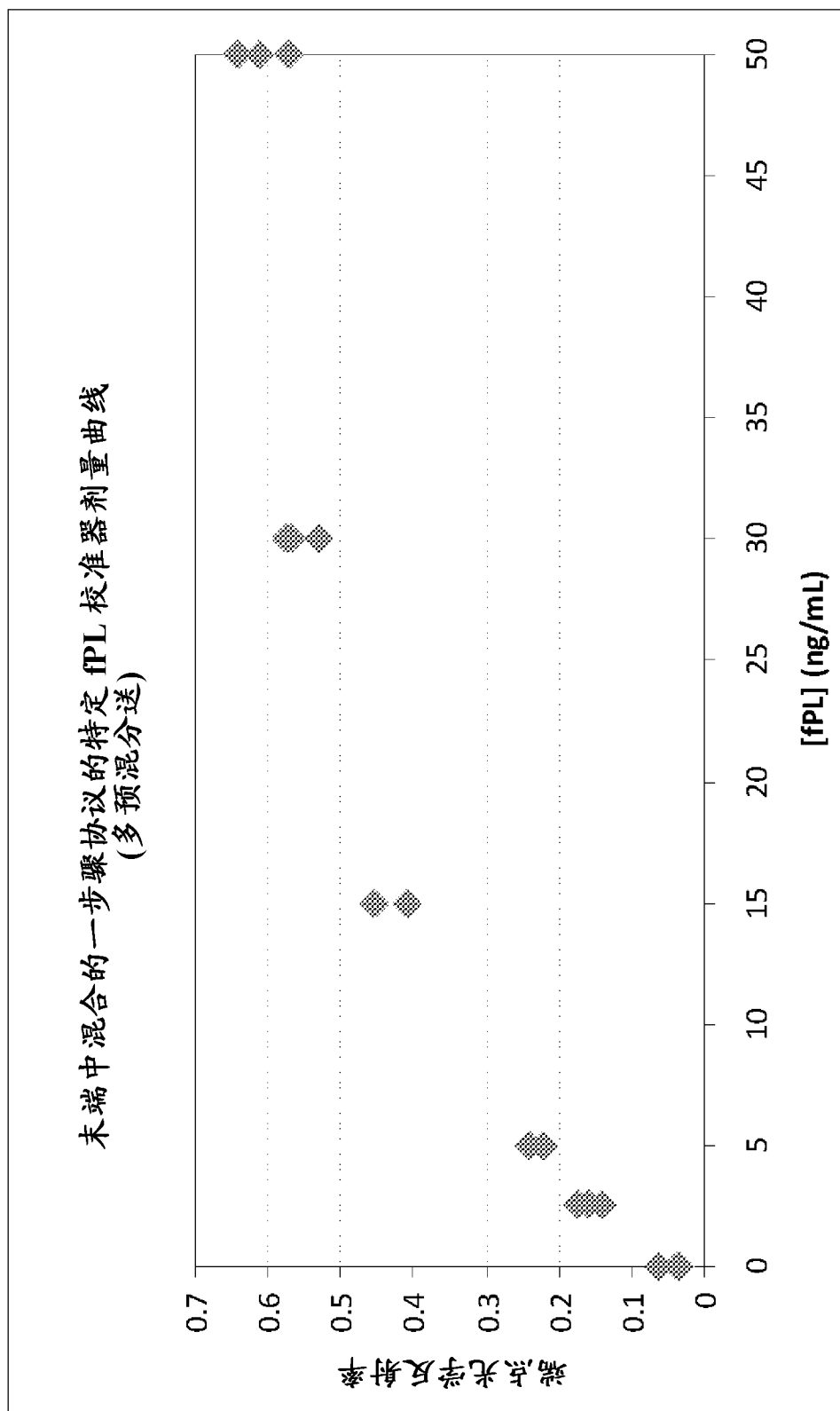


图 8

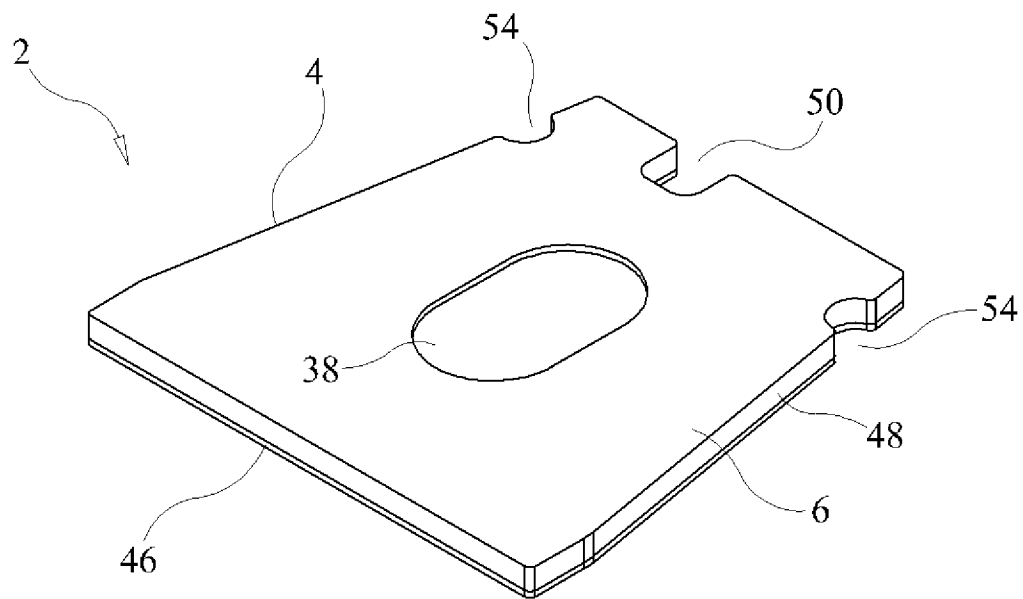


图 9

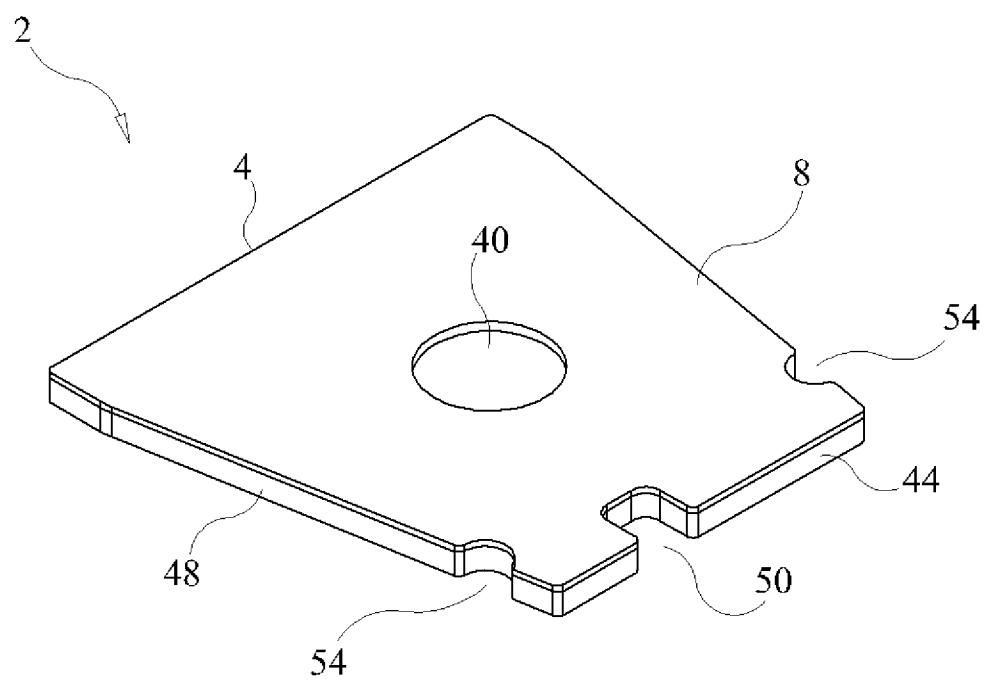


图 10

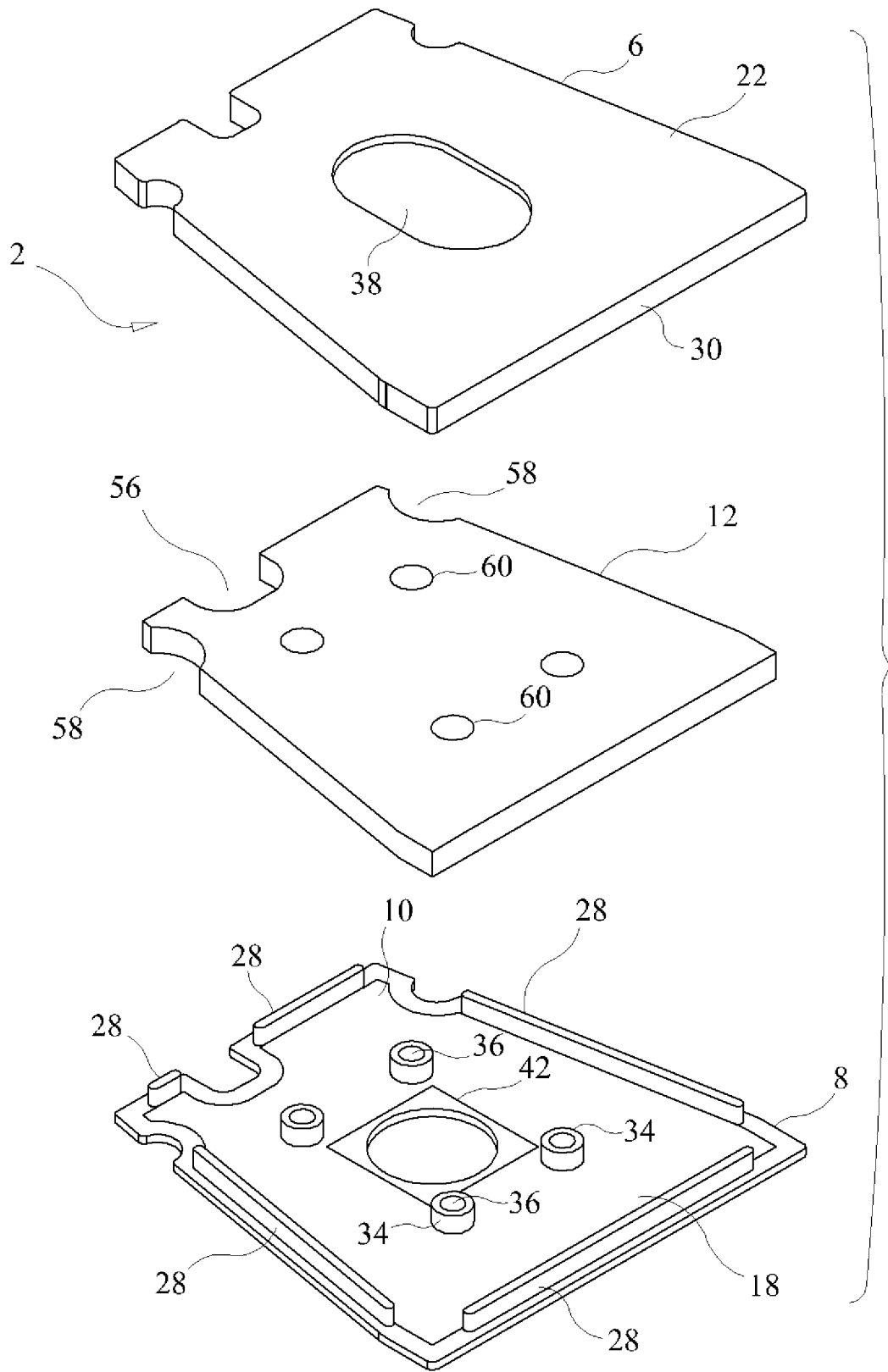


图 11

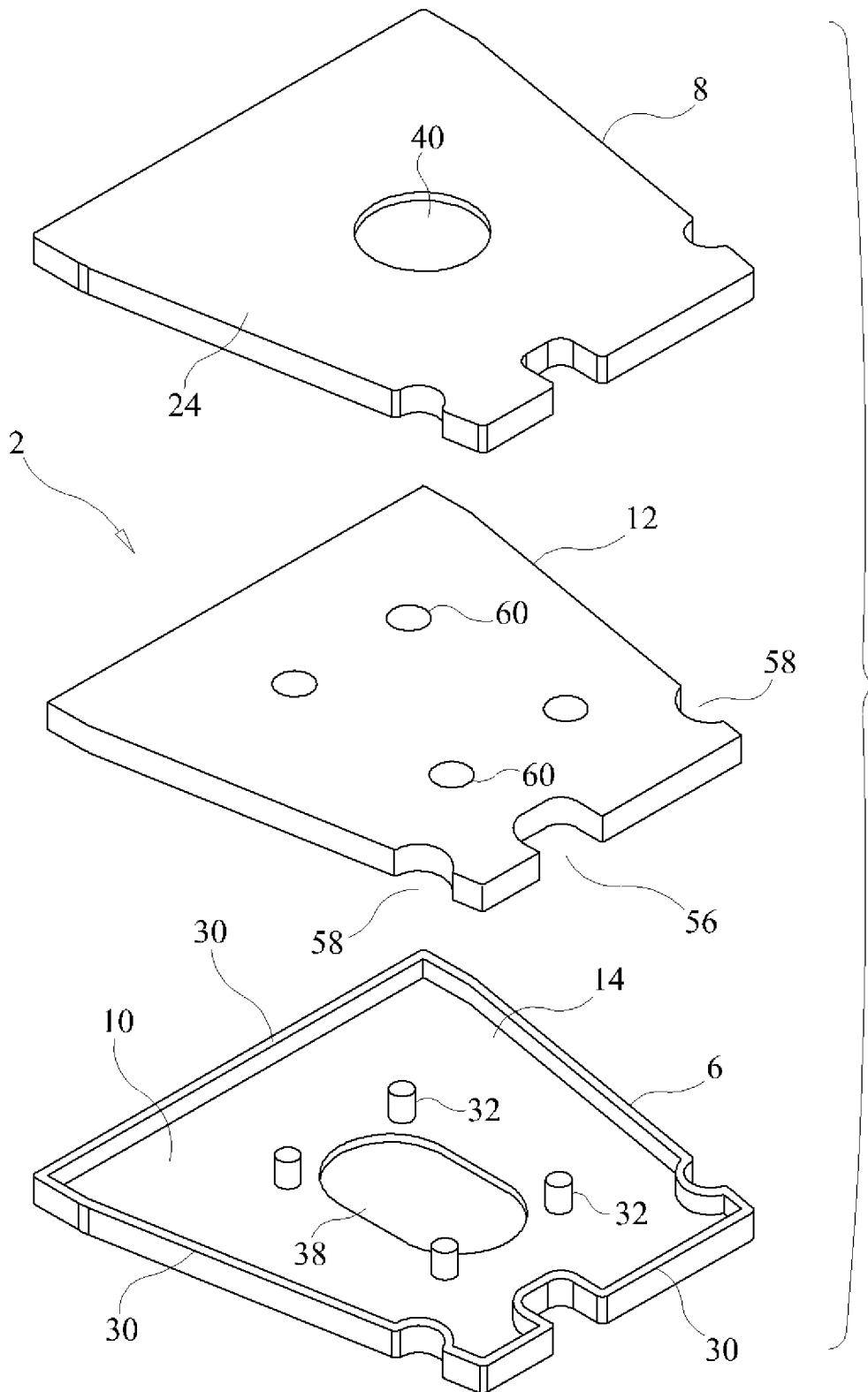


图 12

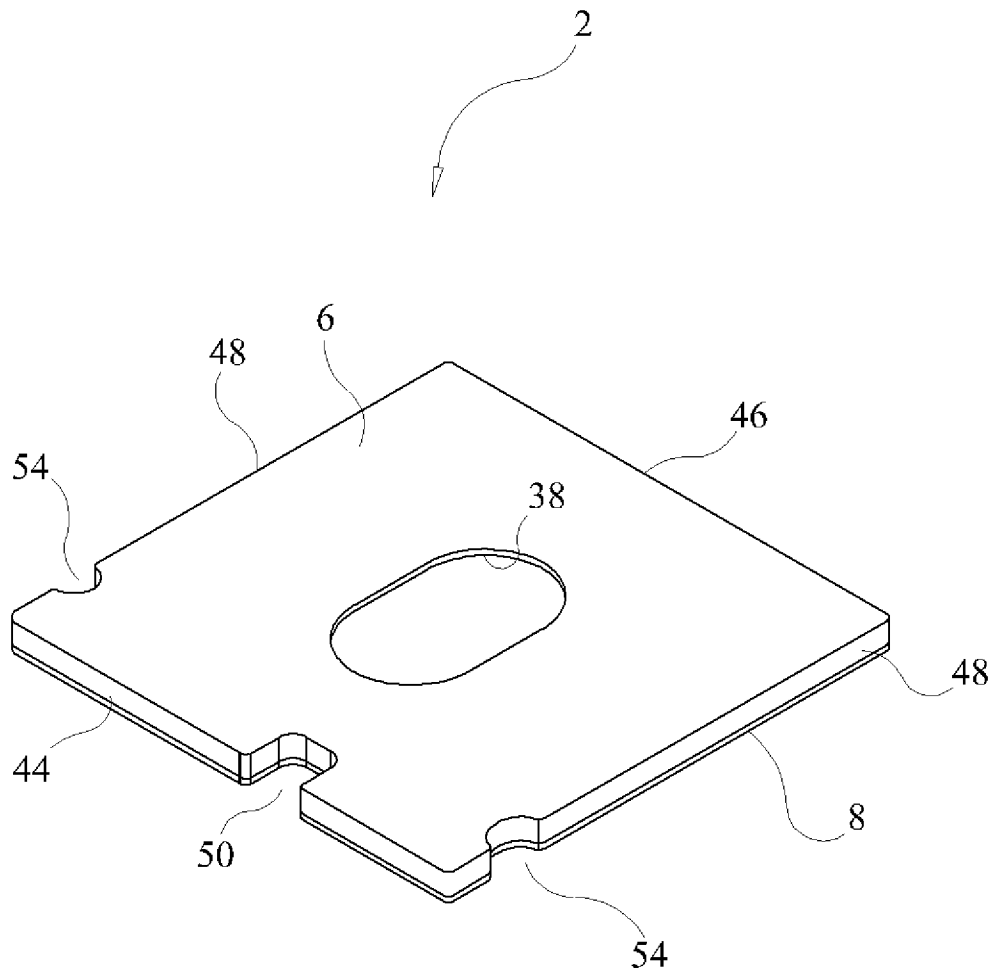


图 12A

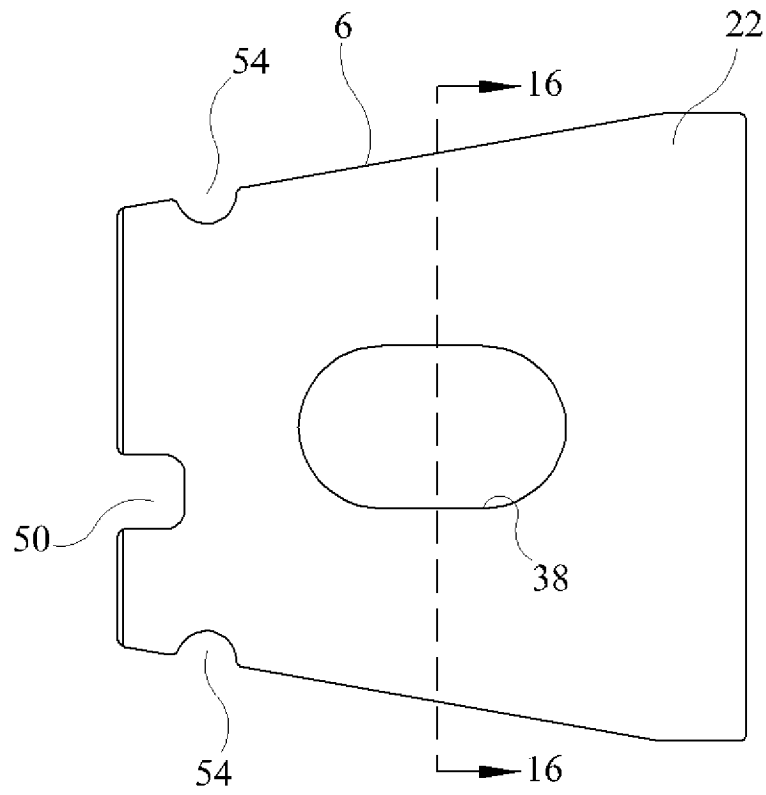


图 13

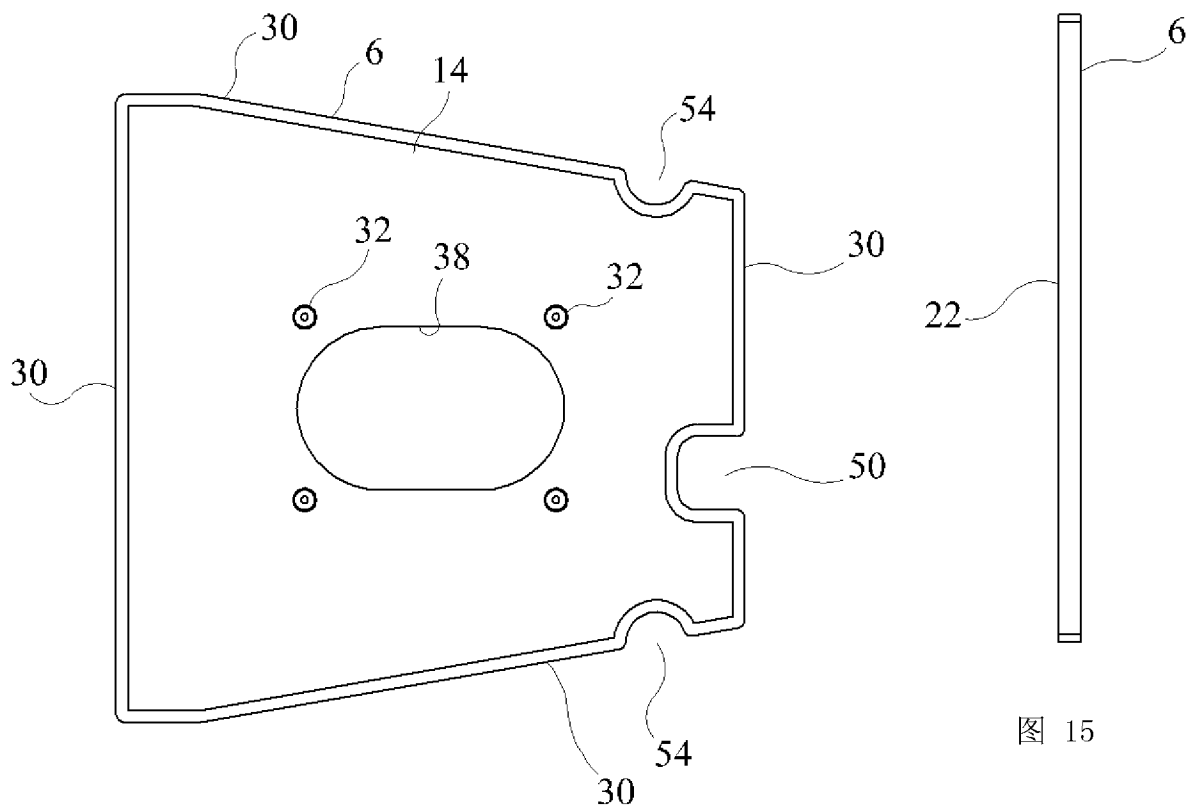


图 15

图 14

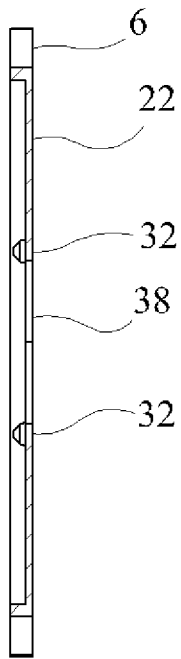


图 16

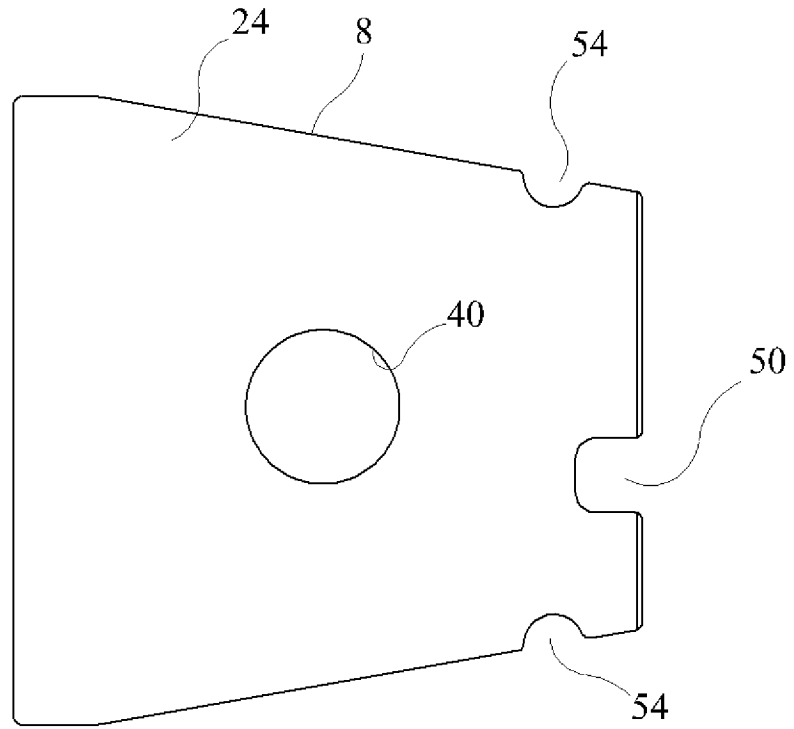


图 17

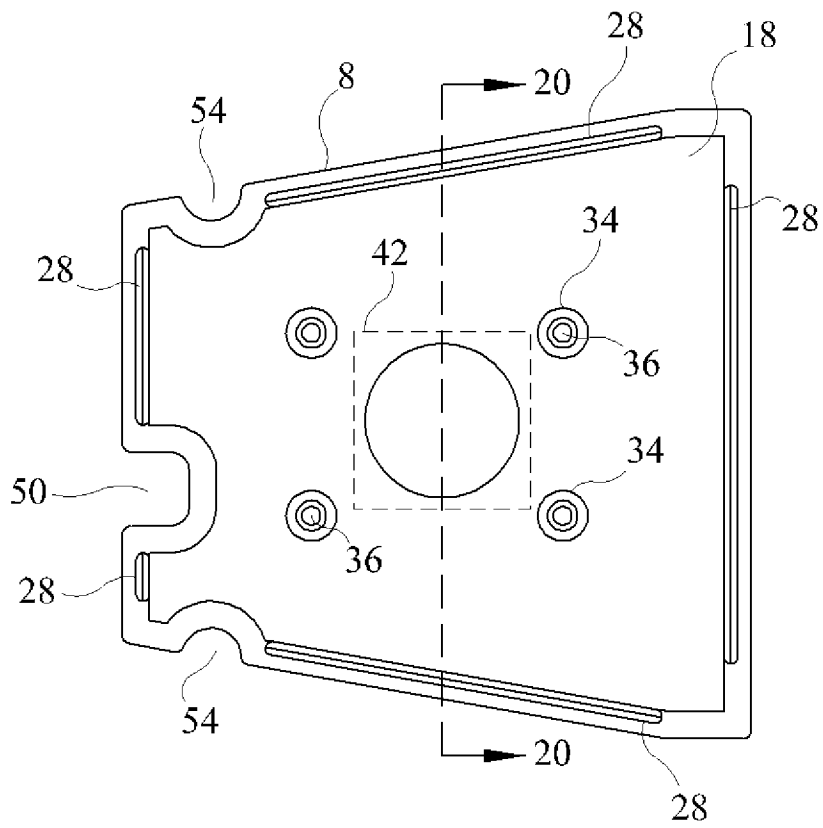


图 18

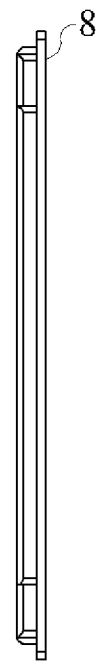


图 19

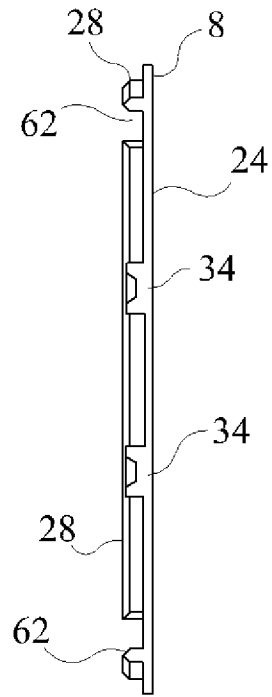


图 20

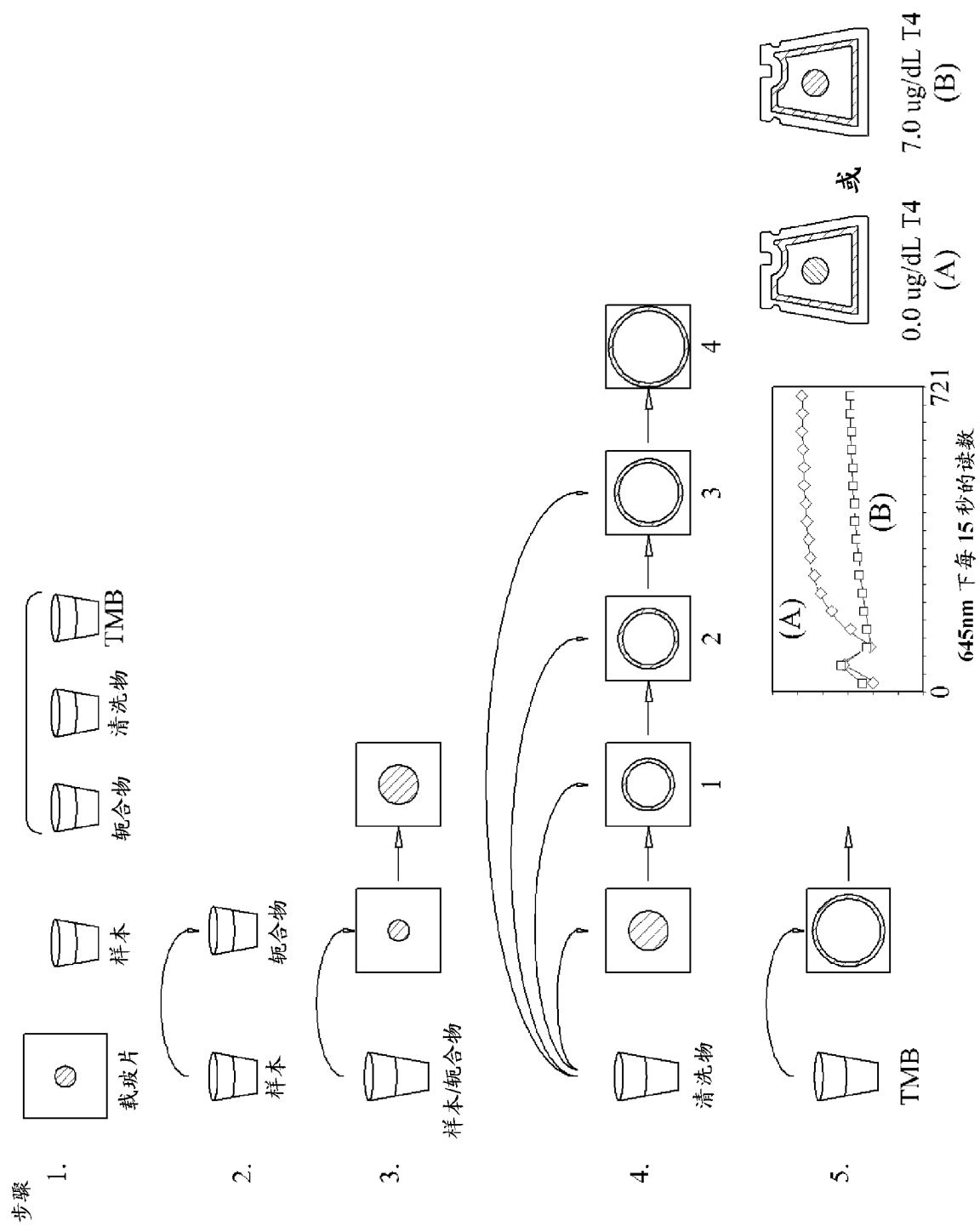


图 21A

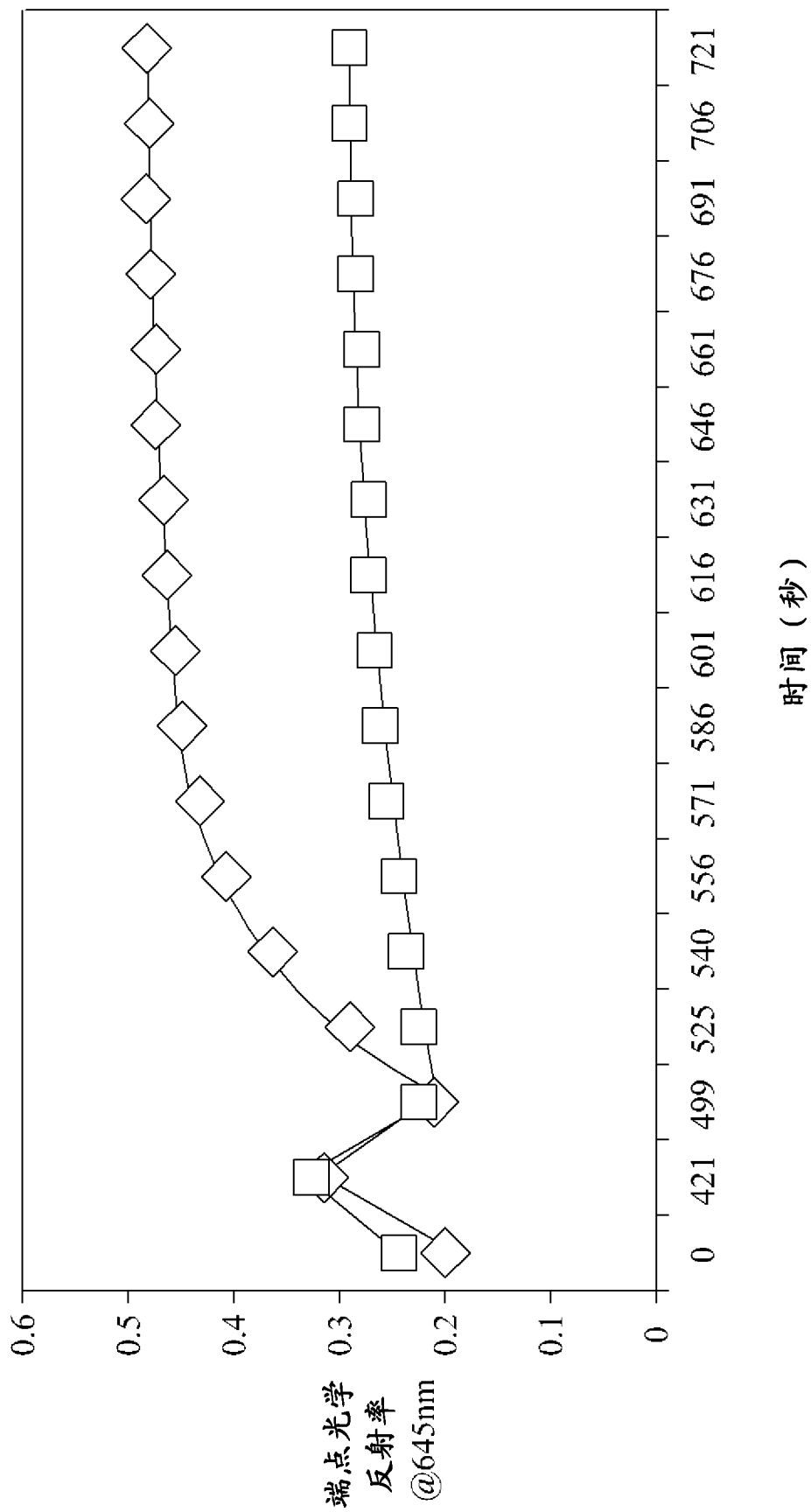


图 21B

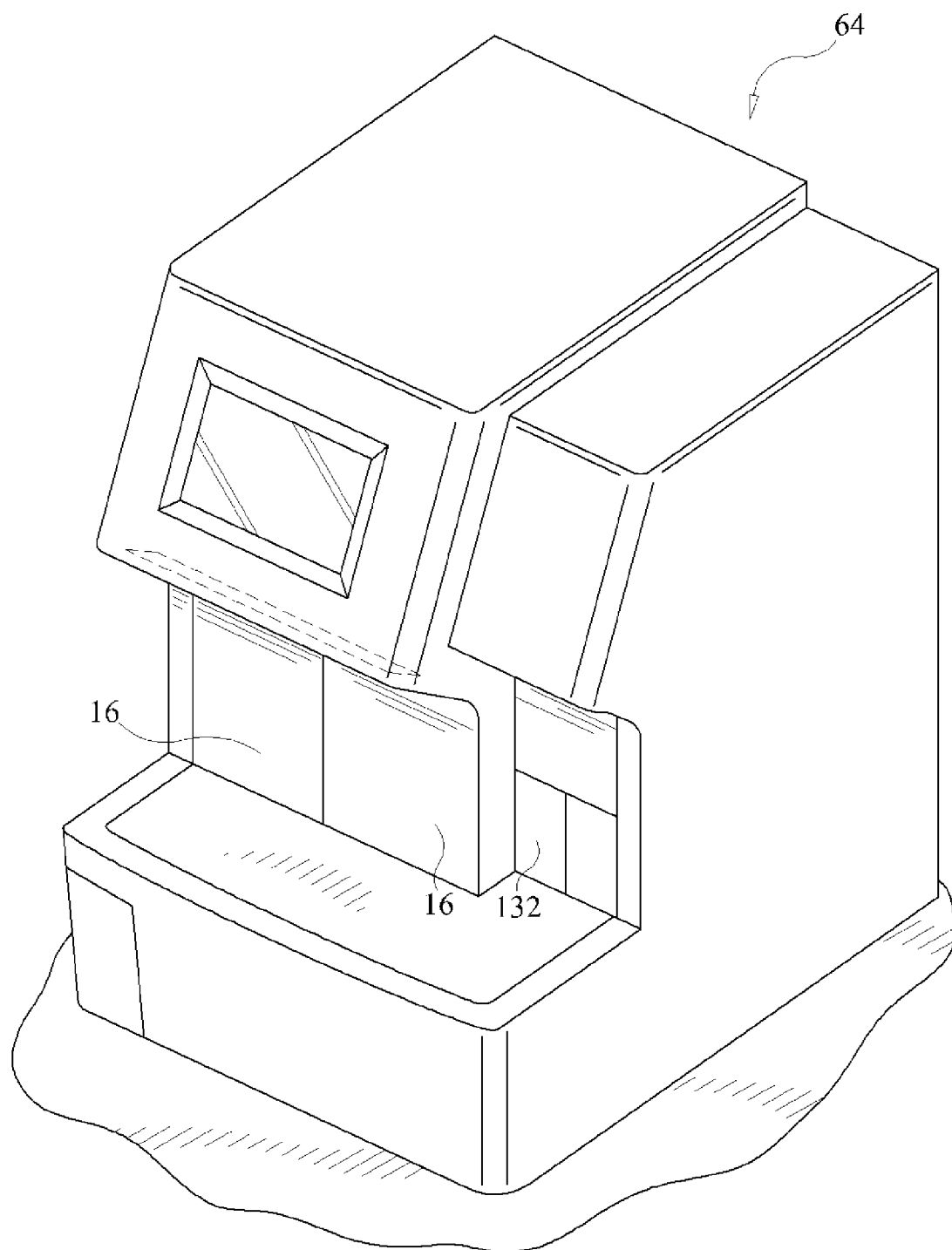


图 22

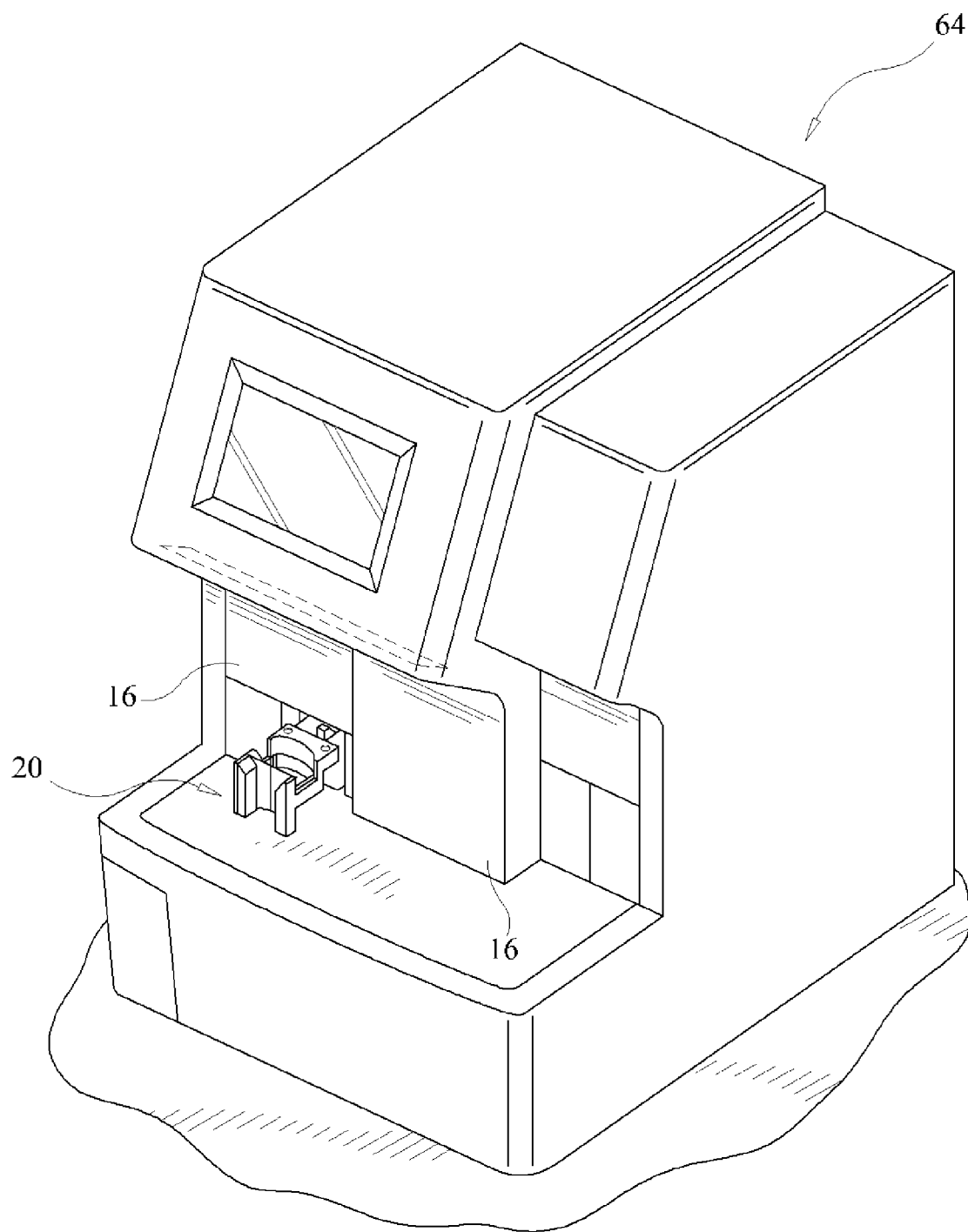


图 23

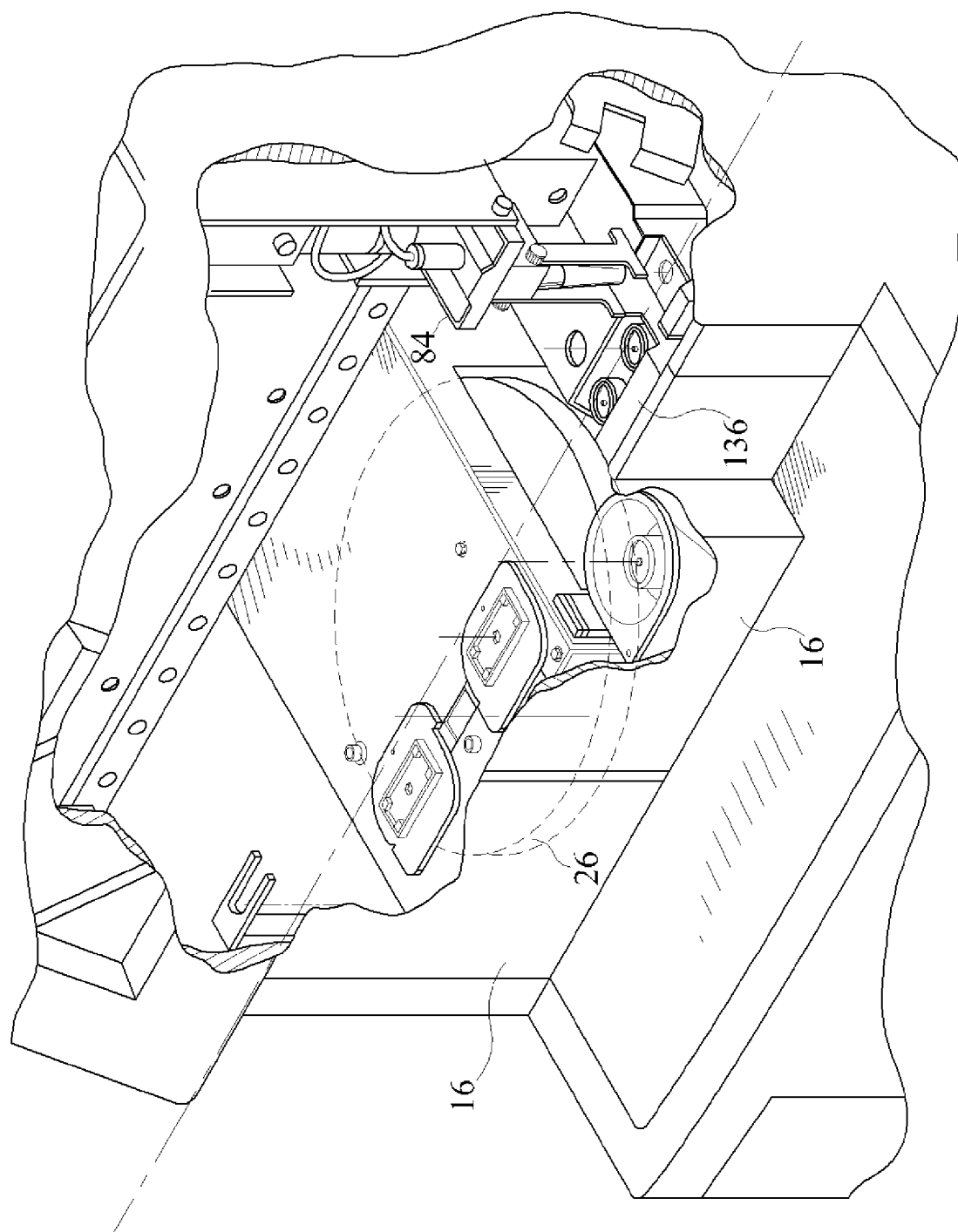


图 24

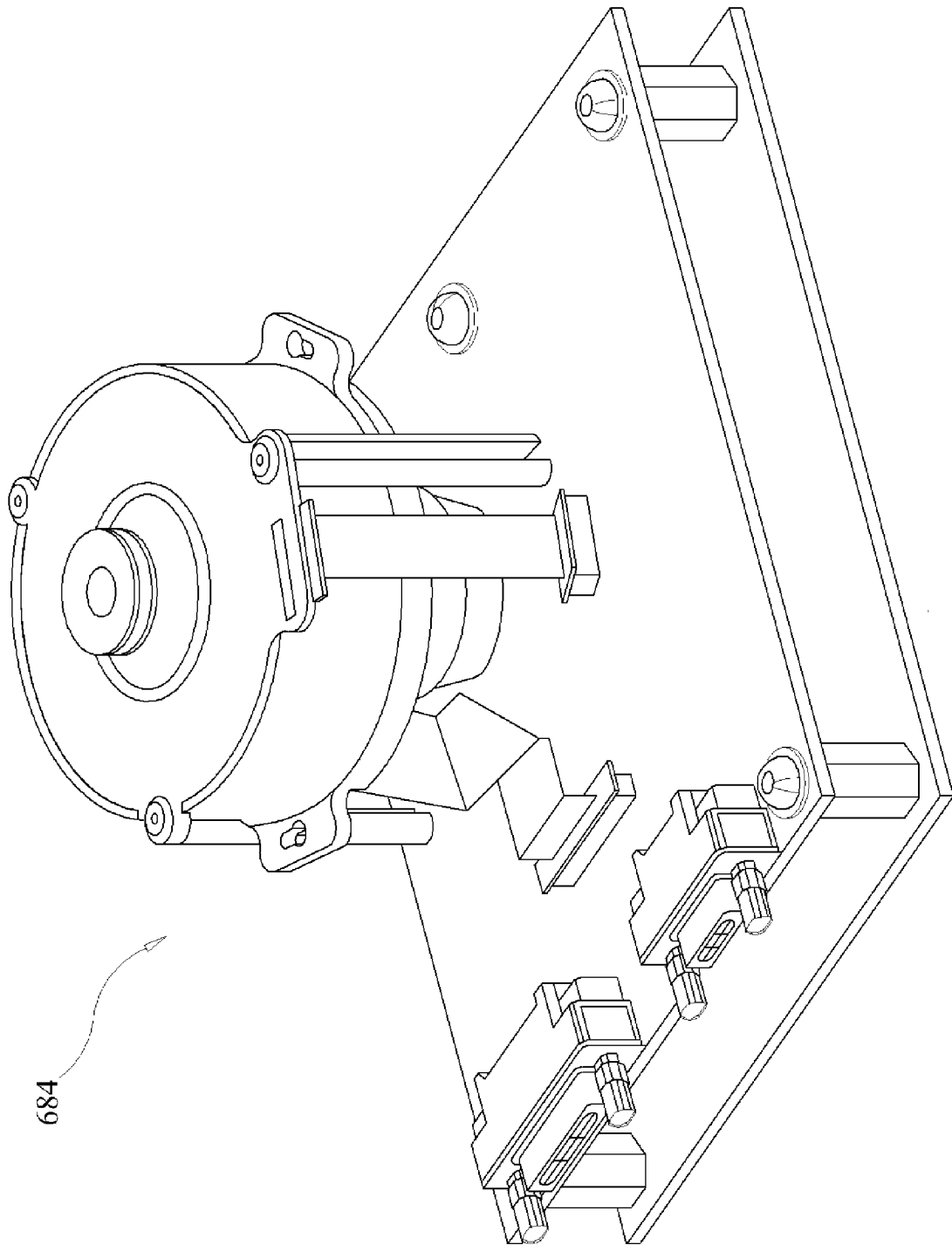


图 25

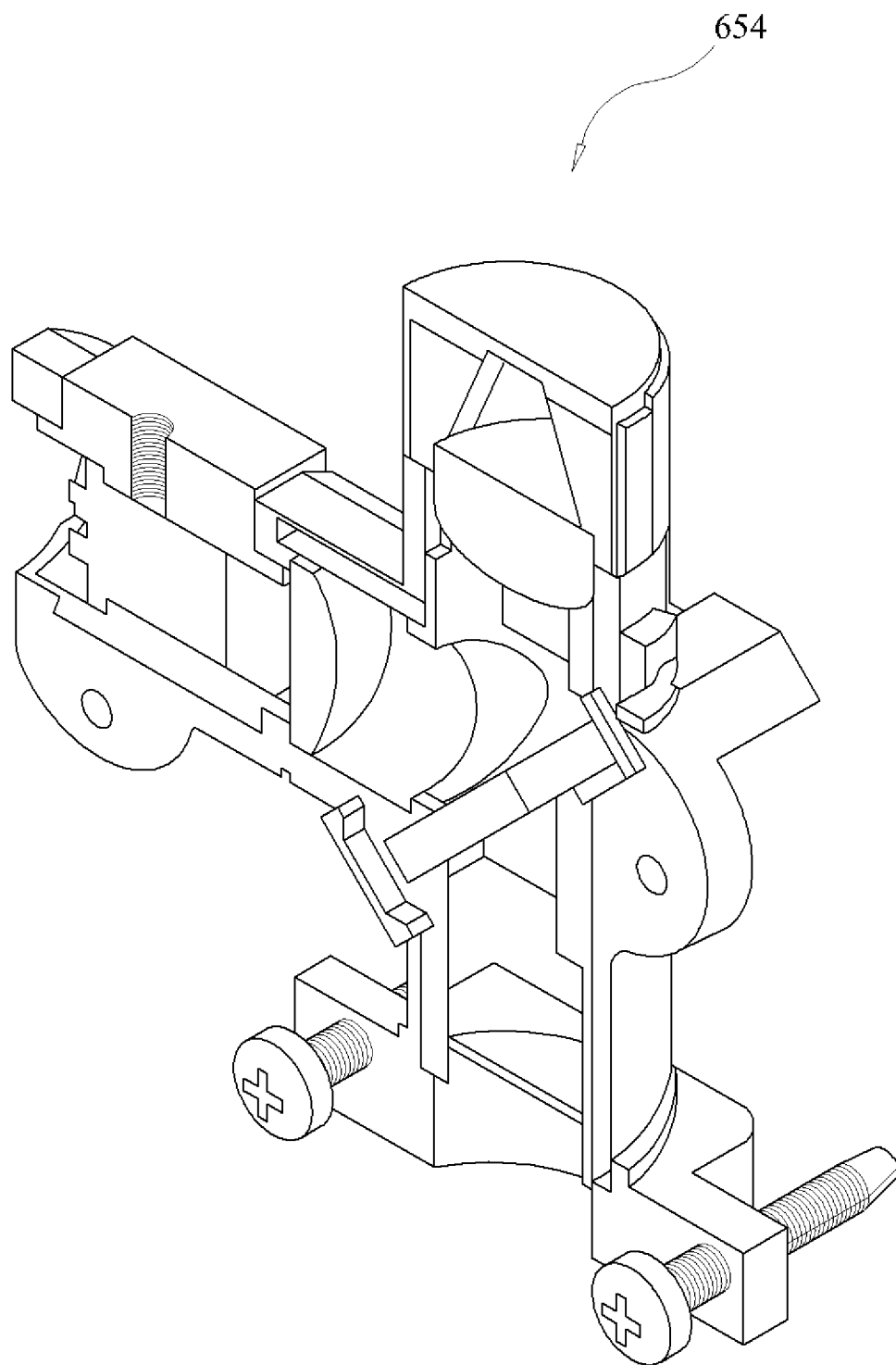


图 26

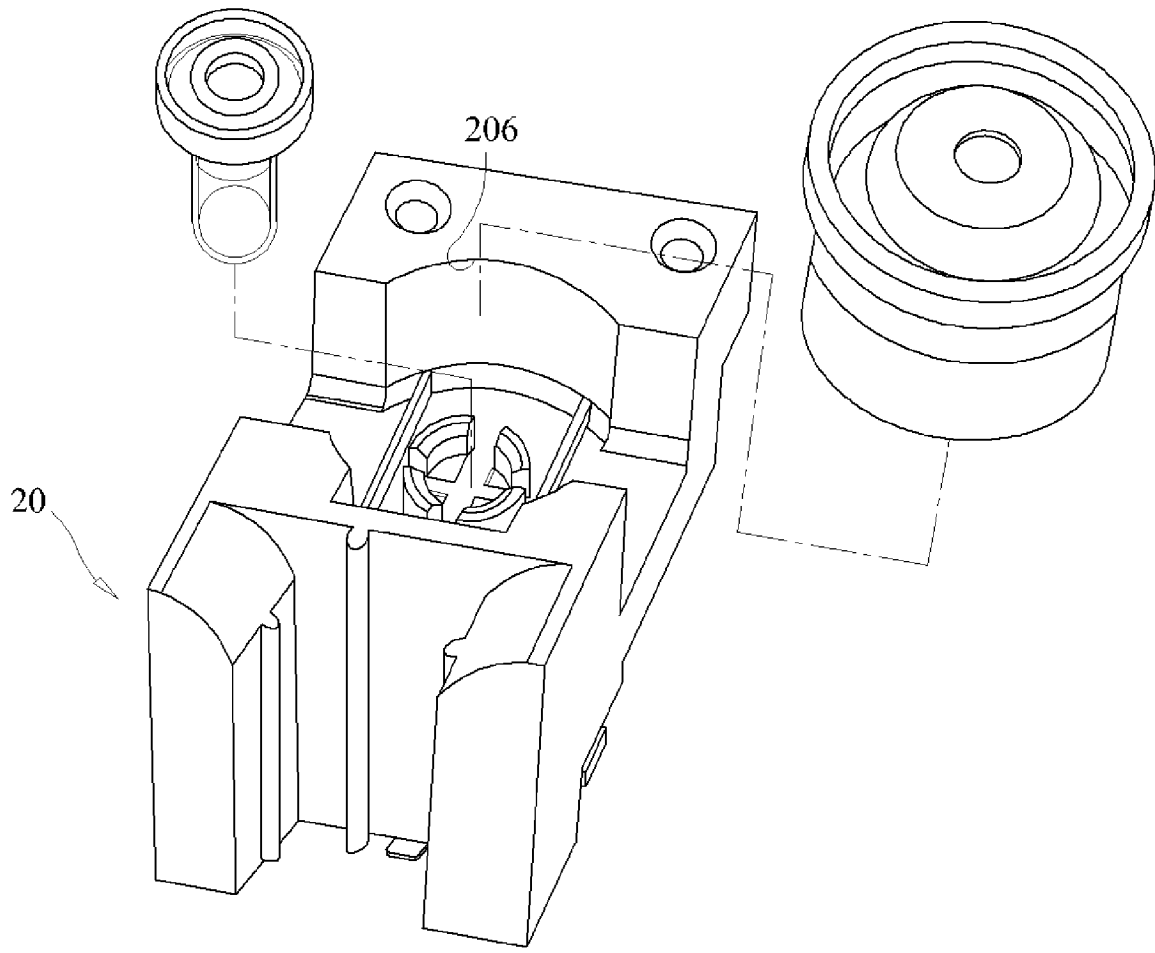


图 27

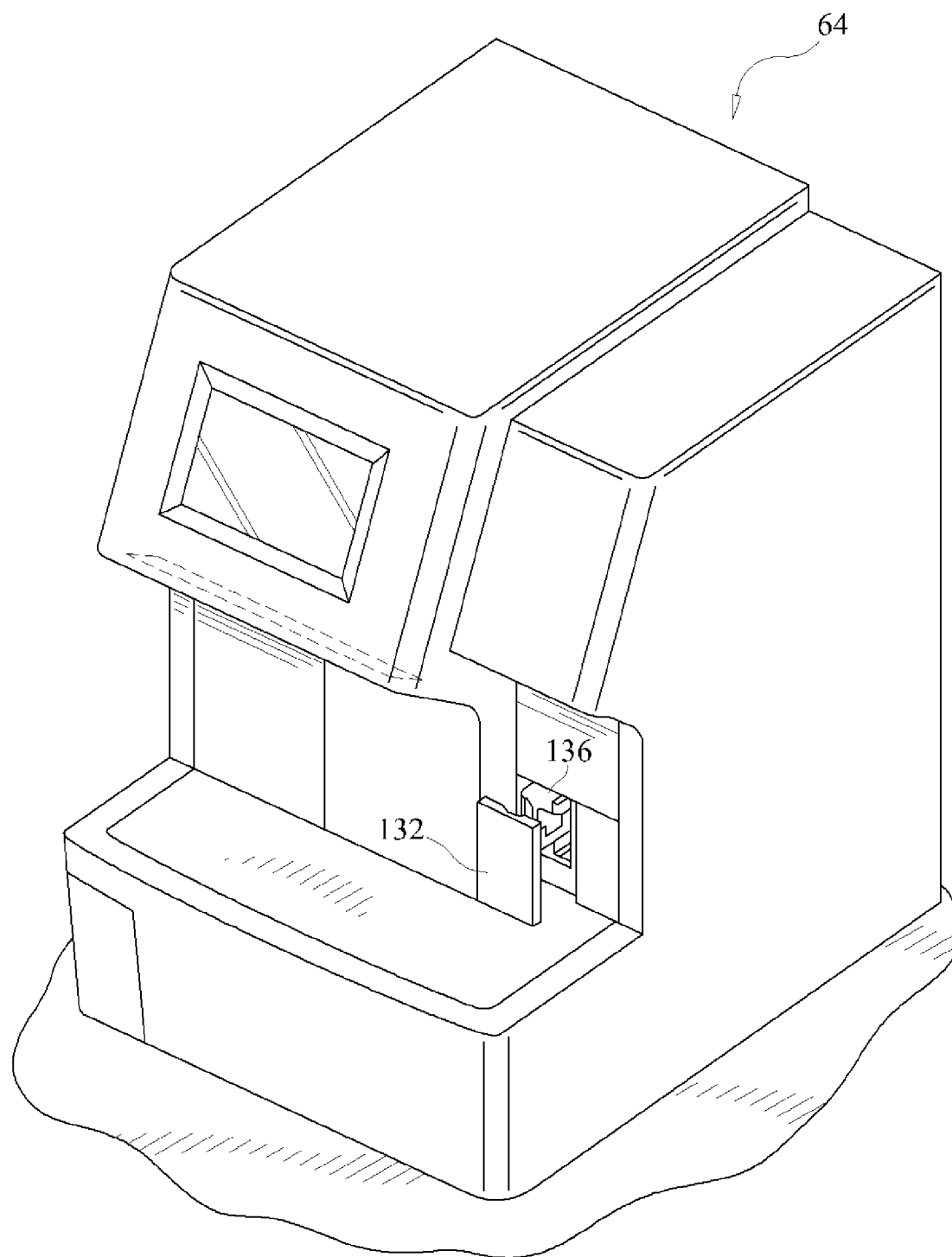


图 28