



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104519975 B

(45)授权公告日 2017.04.19

(21)申请号 201380042263.2

(22)申请日 2013.08.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104519975 A

(43)申请公布日 2015.04.15

(30)优先权数据

12179912.6 2012.08.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/066550 2013.08.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/023765 EN 2014.02.13

(73)专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 H.许默

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 邓雪萌 谭祐祥

(51)Int.Cl.

B01D 33/01(2006.01)

G01N 33/49(2006.01)

B01L 3/00(2006.01)

审查员 莫绪飞

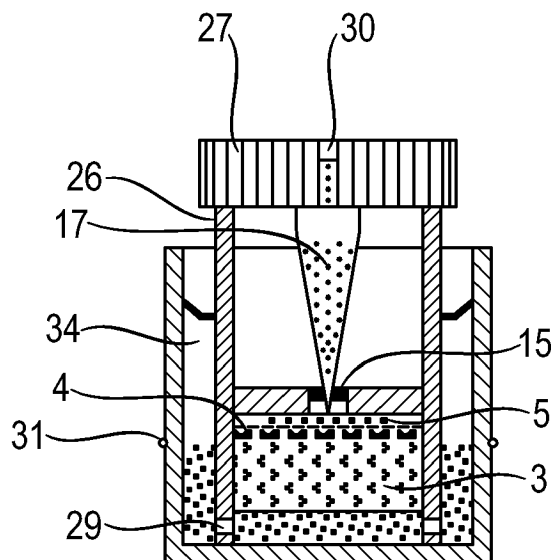
权利要求书2页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

用于从样本流体分离滤液的方法和分离装置

(57)摘要

本发明涉及用于从样本流体分离滤液的分离装置,尤其用于从全血(41)提取血浆(42),其包括样本器皿(25)用于接收样本流体以及过滤器柱塞(26)来被引入样本器皿(25)中处于密封下,其中过滤器柱塞在它的前端具有过滤器元件(24),以及在相对端上具有夹持元件(27),并且将在其内部接收所获得的滤液。在将所述过滤器柱塞(26)插入所述样本器皿(25)中之后,在所述样本器皿(25)的内壁与所述过滤器柱塞(26)的外壁之间形成环形室(34),其通过密封唇部(32)对外部密封,并且其中气垫在所述过滤器柱塞(26)引入所述样本器皿(25)时形成,该气垫作用在样本流体上。在所述过滤器柱塞(26)的插入终止后,在所述环形室(34)与所述过滤元件(24)的前侧之间提供流体连接。



1. 一种用于从样本流体分离滤液的分离装置,其包括:

样本器皿(25)以用于接收所述样本流体,

过滤器柱塞(26),其被引入所述样本器皿(25)中,该过滤器柱塞在它的前端具有过滤器元件(24),在相对端上具有夹持元件(27),以及具有来接收所获得的滤液的内部,

其中在所述过滤器柱塞(26)插入所述样本器皿(25)中之后,在所述样本器皿(25)的内壁与所述过滤器柱塞(26)的外壁之间形成环形室(34),

该环形室(34)通过密封元件(32)对外部密封,并且其中作用在样本流体上的气垫在所述过滤器柱塞(26)引入所述样本器皿(25)中时形成,

其特征在于,

在所述过滤器柱塞(26)的样本侧边沿与所述样本器皿(25)的底部接触并且由此所述过滤器柱塞(26)的引入终止之后,所述环形室(34)与所述过滤器元件(24)的前侧是流体连接的,其中

所述样本侧边沿延伸超过过滤器元件(24)的前表面并且形成前部润湿室(33),在前部润湿室(33)中凹部设置在所述边沿中或者设置流体开口(29),所述凹部或者所述流体开口(29)在所述环形室(34)与所述前部润湿室(33)之间产生流体连接,

和/或

所述样本器皿(25)的底部具有槽口或凹槽形的凹部,用于在所述样本侧边沿与所述样本器皿(25)的底部接触之后在所述环形室(34)与所述过滤器元件(24)的前侧之间产生流体连接。

2. 根据权利要求1所述的分离装置,其特征在于,所述过滤器柱塞(26)的夹持侧的凹部包含滤液收集容器(17),滤液收集容器(17)朝向所述过滤器元件(24)逐渐变细,并且具有接触所述过滤器元件(24)的尖端。

3. 根据权利要求2所述的分离装置,其特征在于,所述滤液收集容器(17)被附接至所述过滤器柱塞(26)的所述夹持元件(27),并且所述夹持元件(27)与所述滤液收集容器(17)一起能够从所述过滤器柱塞(26)被拧下或扭下。

4. 根据权利要求2所述的分离装置,其特征在于,所述过滤器柱塞(26)的所述夹持元件(27)被提供有可穿透膜(28),用于将滤液从所述滤液收集容器(17)中取出。

5. 根据权利要求1所述的分离装置,其特征在于,所述分离装置用于从全血(41)提取血浆(42)。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述过滤器元件(24)是分层的过滤器,所述分层的过滤器包括深床过滤器(3)、阻塞膜(4)和侧向栅格(5)。

7. 一种用于从样本流体分离滤液的方法,其特征在于下列步骤:

- 提供带有样本流体的样本器皿(25);

- 将过滤器柱塞(26)插入所述样本器皿(25)中直至其接触所述样本器皿(25)的底部,产生作用在环形室(34)中的样本流体上的加压气垫,所述环形室(34)在过滤器柱塞(26)与样本器皿(25)之间通过密封元件(32)对外部封闭;

- 借助于所述环形室(34)中的额外的压力,按压样本流体通过设置在所述过滤器柱塞(26)中的过滤器元件(24),使在所述环形室(34)与所述过滤器元件(24)的前侧之间位于所述过滤器柱塞的样本侧边沿中和/或所述样本器皿的底部中的流体连接,并且引起滤液离

开所述过滤器元件(24)的输出侧;并且

- 将滤液收集在包含在所述过滤器柱塞(26)中的滤液收集容器(17)中。

8.根据权利要求7所述的方法,其特征在于,小于500 mbar的额外的压力在所述环形室(34)中被产生。

9.根据权利要求8所述的方法,其特征在于,在100 mbar与150 mbar之间的额外的压力在所述环形室(34)中被产生。

10.根据权利要求7-9中任一项所述的方法,其特征在于,所述滤液收集容器(17)与分离出的滤液一起借助于螺旋运动从所述过滤器柱塞(26)被拆卸。

11.根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述方法用于从全血(41)提取血浆(42)。

用于从样本流体分离滤液的方法和分离装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于从样本流体分离滤液的方法和分离装置,特别地用于从全血提取血浆,其包括样本器皿用于接收样本流体,以及过滤器柱塞来被引入在所述样本器皿中处于密封之下,其中过滤器柱塞在它的前端具有过滤器元件,并且在其相对端具有夹持元件,并且将在其内部接收所获得的滤液。

背景技术

[0002] 对于从全血分离血浆,除了在实验室中主要使用的离心机,已经已知的是大量装置用于在床旁护理(PoC)设置时借助于过滤通过从全血分离血浆来获得非常少量的血浆。

[0003] 在最简单的情形下,血浆分离可借助于如在DE 40 15 589 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM)中所述的多层测试条而被实现,此处惰性的载体层上的传输层被提供用于从输入区域传输样本流体(全血)至测量区域。例如,传输层可由玻璃纤维垫制成,其在输入区域中被覆盖以血浆分离层。然而,该过程仅适合于处理测试条的分析仪。

[0004] 从WHATMAN INC. Florham Park, NJ 07932, USA中已知命名为“Mini-UniPrep”的分离装置,其适合于制备用于高效液相色谱法(HPLC)的样本。未过滤的样本被填充至样本器皿中并且随后过滤柱塞被引入,该过滤柱塞在它的前端具有过滤器。过滤柱塞被推入样本器皿中直至分离的滤液填充其内部,同时替代的空气被排出穿过通风开口。此后分离装置可被直接插入分析仪的样本更换单元中。滤液的收回可通过过滤柱塞的帽中的隔膜被实施。这个已知分离装置的缺点在于施加在过滤柱塞中的过滤器上的压力不能够以可再生的和均匀的方式被应用,以及对于样本不利的压力峰值不能够避免。当该装置被使用来从全血分离血浆时,这是尤其有害的,因为压力峰值会引起红血球(RBCs)的爆发(溶血现象),由于RBCs释放的内含物质引起不期望的血浆组分的污染。

[0005] 从US 4,990,253 A中,尤其是从图4至图6中,流体取样过滤装置是已知的。填充以待过滤的样本的装置的外部器皿可滑动地接收中空柱塞,该柱塞具有过滤器介质布置在前端附近以及密封装置围绕柱塞周围布置在环形凹槽中。在使用中,待过滤的液体样本被放置在外部器皿中。柱塞被插入过滤器端部,首先进入外部器皿的开放端,以及密封装置密封地接合内壁以形成外部器皿与柱塞之间的气密密封。随着柱塞进一步被按压至外部器皿中,空气被迫使穿过过滤器介质并且逃逸穿过松弛的接头帽。一旦柱塞到达待过滤的样本流体的表面,固定量的空气被限制在密封装置(O形环)与流体液面之间,并且在柱塞的进一步按压时,这些被限制的空气被压缩。加压空气反过来迫使流体样本穿过过滤器介质并且进入中空柱塞内部中的收集室。当柱塞碰撞外部器皿的底端时,过滤完成。同时,O形环卡入经过形成在器皿内壁中的块以将两个组件锁定在一起。这种已知过滤的缺点在于,在柱塞接触外部器皿底部之后,过滤被终止。

[0006] EP 0 297 441 A2公开的分离和传输装置包括用于保持所需量的液体的器血管和开放端的管状柱塞,其具有O形环用于与器血管的内部形成液密的密封,其中当柱塞在管内滑动时,该密封被保持。该装置进一步包括当柱塞被按压时布置在柱塞下方的液体收集杯。

收集杯和柱塞被装备有用于在柱塞的按压期间允许替换气体通过的装置。当柱塞碰撞器皿管底部时,分离完成。其存在与如上所述相同的缺点。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提出如上所述的分离装置(例如由WHATMAN INC.的“Mini-UniPrep”或US 4,990,253 A)的改进,其将允许从相对少的全血样本中可再现地提取血浆样本,同时对于使用者而言提供简单的操作。

[0008] 本发明目的的实现是通过提出在过滤器柱塞的插入被终止以后,环形室与过滤器元件的前侧是流体连接的。与现有技术状态相反,压力将通过压缩气垫以缓慢并且均匀减小的方式施加在样本流体(例如全血样本)上,而不是以直接的不受控制的方式,同时压力情况通过分离装置的单独部件的几何尺寸(例如体积比)以及过滤器元件的特征而被限定并且是可调节的。

[0009] 过滤器柱塞的边沿延伸超过过滤器元件的前表面(即与样本流体接触的一侧),并且形成前部润湿室。在此室中,在边沿中提供凹部或流体开口,其在环形室和前部润湿室之间产生流体连接。在过滤器柱塞已经被完全推入样本器皿的底部之后,在过滤器柱塞的下边沿上的这些流体开口允许血液样本的流入。

[0010] 可替代地或额外地,样本器皿的底部可具有槽口或凹槽形凹部用于在样本侧边沿与样本器皿的底部接触之后产生环形室与过滤器元件的前侧之间的流体连接。

[0011] 根据本发明的用于从样本流体分离滤液的方法,尤其从全血提取血浆的方法的特征在于下列步骤:

[0012] - 提供带有样本流体的样本器皿;

[0013] - 将过滤器柱塞插入所述样本器皿中直至其接触所述样本器皿的底部,其产生作用在环形室内的样本流体上的加压气垫,所述环形室在过滤器柱塞与样本器皿之间通过密封元件对外部(大气)而被封闭;

[0014] - 借助于所述环形室中的额外的压力按压样本流体通过设置在所述过滤器柱塞中的过滤器元件,使用在所述环形室与所述过滤器元件的前侧之间的流体连接,并且引起滤液离开所述过滤器元件的输出侧;并且

[0015] - 将滤液收集在包含在所述过滤器柱塞中的滤液收集容器中。

附图说明

[0016] 本发明现在将参照附图更详细地进行解释。其中显示:

[0017] 图1以截面图示出了根据本发明的用于从样本流体分离滤液的分离装置;

[0018] 图2是本发明的分离装置的可替代变型;以及

[0019] 图3至图7是图2中呈现的分离装置在一个接一个的过程步骤的系列中的使用。

具体实施方式

[0020] 在图1和图2中所示的分离装置基本上包括样本器皿25(例如圆柱状样本试管),在其已经被填充以全血41达到标记31之后,过滤器柱塞26被插入,其在面对样本的一侧上包含过滤器元件24。在由夹持元件27闭合的过滤器柱塞26的空间中,布置有圆锥的滤液收集

容器17用于分离的血浆42,其被连接至过滤器元件24的输出侧。在样本器皿25的内壁与过滤器柱塞26的外壁之间形成有环形室34,其对外部通过密封元件32而被封闭,优选地通过密封唇部,其中当过滤器柱塞26被引入时,在室34中产生作用在样本流体上的气垫。密封元件或密封唇部32可被形成至过滤器柱塞26的外壁上,或者可以是以密封肩部形式的过滤器柱塞26的外壁的集成部分。

[0021] 可选地,在样本器皿25与过滤器柱塞26之间可提供额外的固定元件,例如卡入连接器或类似物,其允许将过滤器柱塞26锁定在按压位置,并且由此阻止其由于积聚压力再次被向上推动,其将减小所产生的气垫的压力。然而,若在密封唇部32与样本器皿25的壁之间存在足够的摩擦,这样可以足以使得即使不存在额外的固定元件时,过滤器柱塞仍保持在其按压位置。

[0022] 过滤器柱塞26的边沿在样本的一侧上延伸超过过滤器元件24并且形成前部润湿室33,其中在边沿中的凹部或流体开口29提供从环形室34进入前部润湿室33中的流体连接。过滤器柱塞26的通风是通过夹持元件27区域中的开口30。

[0023] 可替代地,可在样本器皿25的底部中提供槽口或凹槽形的凹部,其产生从环形室34至过滤器元件24的前侧或者至润湿室33的流体连接。

[0024] 在图1的变型中,过滤器柱塞26的夹持元件27具有可刺穿的膜28用于从滤液收集容器17提取滤液。

[0025] 根据图2中所示的变型,滤液收集容器17被附接至过滤器柱塞26的夹持元件27,并且夹持元件27与滤液收集容器17一起可被拧下或扭下过滤器柱塞,使得圆锥尖头的滤液收集容器17(血浆尖端)可直接被对接至分析仪的输入元件上。通风通道30可被提供在夹持元件27中,优选地该通风通道30被覆盖以透气膜。

[0026] 例如过滤器柱塞26的过滤器元件24被配置为包括深床过滤器3、阻塞膜4和侧向栅格5的分层过滤器。

[0027] 借助于本发明的根据图2的分离装置的血浆提取可以下列方式被实施:

[0028] - 从无菌包装中取出包括样本器皿25和过滤器柱塞26的分离装置,并且将过滤器柱塞26从样本器皿25拆卸(图3)。

[0029] - 将样本器皿25填充以全血41达到标记31,(例如500 μ l,优选地1ml),例如使用注射器或吸液管装置,并且将带有密封元件32的过滤器柱塞26放置就位(图4)。

[0030] - 通过在夹持元件27上按压推动过滤器柱塞26向下直至其接触样本器皿25的底部。

[0031] 由于过滤器柱塞26的向下运动和在过滤器柱塞26的外侧上的密封唇部32与样本器皿25的内壁之间产生的气密密封,在密封唇部32和存在于环形室34中的血液样本41的表面之间形成气垫。随着过滤器柱塞26前进,额外的压力在环形室34中积聚。

[0032] - 由于过滤器柱塞26的向下运动,前部润湿室33中由此形成的过滤器元件24的前侧被血液样本41润湿,并且与此同时,额外的压力在柱塞26的外壁与样本器皿25的内壁之间的环形室34中积聚(图5)。

[0033] 在过滤器柱塞26的下边缘上的流体开口29允许血液样本41的进一步流入。通风通道30或者透气覆盖膜28(若存在)允许滤液收集容器17中的血浆液面升高。

[0034] 例如,过滤器元件24的深层过滤器3可由玻璃纤维制成而不带有粘合剂(典型地

FV-2, Whatman Inc., 分别地DE 40 15 589 A1或EP 0 239 002 A1 Böhlinger-Mannheim), 其带有的保留范围(retention range)是从0.5 μm 至10 μm , 更好地从1 μm 至5 μm , 优选地小于3 μm 。红血球(RBCs)将在深层过滤器3的薄玻璃纤维上聚集, 而不爆发或过度地影响流动流量。

[0035] - 取决于过滤器柱塞26中的过滤器元件24的横截面和血细胞容量计上的“血浆前体”或“血浆组分”40将形成, 其能够无阻挡地穿过阻塞膜4。不被深层过滤器阻挡的剩余的RBCs通过阻塞膜4被滤出(图6)。为此目的, 阻塞膜4具有的孔尺寸明显小于深层过滤器3的孔尺寸, 即小于400 nm的孔直径, 优选地小于200 nm。通过结合深层过滤器3与随后的阻塞膜4, 由于深层过滤器3的孔尺寸已经保持了更大部分的血细胞, 但是不阻止血浆组分的流动, 以及由于阻塞膜4的更小的孔尺寸, 其将可靠地保持剩下的血细胞, 但是如果前述的深层过滤器3存在, 由于其有限的孔数量, 过滤器将会很快阻塞, 能够实现血细胞的可靠分离而不阻塞过滤器, 由此使得其能够获得足够大体积的血浆样本。

[0036] 不超过500 mbar, 优选地不超过300 mbar, 理想地100 mbar至150 mbar的额外的压力将确定流量, 并且由此确定特别地作用在阻塞膜4内的RBCs上的剪切力, 该额外的压力的产生取决于过滤器特征和润湿室33和环形室34的几何形状。RBCs的爆发(溶血现象)能够通过优化环形室34中的压力体积而有效地被阻止。

[0037] - 过滤器元件24的侧向栅格5允许在阻塞膜4后面的血浆42来被收集和吸取朝向滤液收集容器17, 并且阻止阻塞膜4紧密地“密封”。侧向栅格5由于其栅格结构用作阻塞膜4的非连续支撑件, 允许血浆从阻塞膜4的输出侧上流出进入滤液收集容器17。此外, 通过形成通道, 栅格结构使离开阻塞膜4区域上方的血浆能朝向滤液收集容器17聚集并且流入其中。

[0038] (可替代地, 侧向栅格5的此功能也可由将过滤器柱塞26的底部冲压在输出侧上所提供, 或者以其它方式提供其表面足够的粗糙度。)

[0039] - 当血浆前体40到达阻塞膜4时, 通常血浆提取将终止。

[0040] - 在红细胞压积值小于40%的情形下, 由于过早的压力补偿, 血浆提取可停止。

[0041] (可替代地, 例如, 血浆提取也可被停止, 若滤液收集容器17具有由疏水膜闭合的通风开口, 其在滤液收集容器的填充完成时将阻止滤液的进一步流入, 由此终止血浆提取。)

[0042] - 借助于滤液收集容器17上的标记, 视觉检查能够确定是否已经获得所需量的血浆。

[0043] - 通过夹持元件27的转动移除滤液收集容器17(图6、图7)。

[0044] (可替代地, 血浆可被取出经过穿透的覆盖膜28(图1)。)

[0045] (可替代地, 滤液收集容器17的尖端可被配置为鲁尔锥。)

[0046] - 带有过滤器柱塞的剩余部分的样本器皿25用作废弃的容器并且可以无污染的方式被丢弃(图7)。

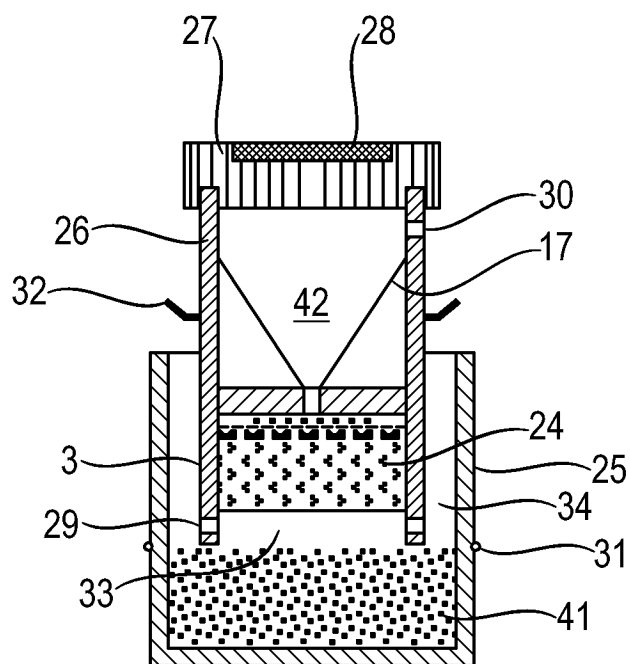


图 1

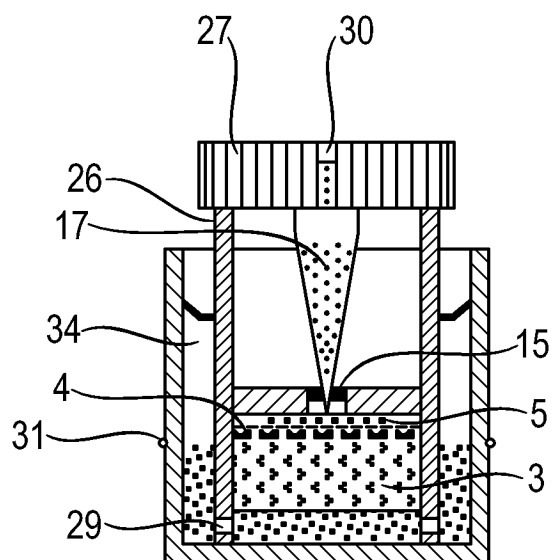


图 2

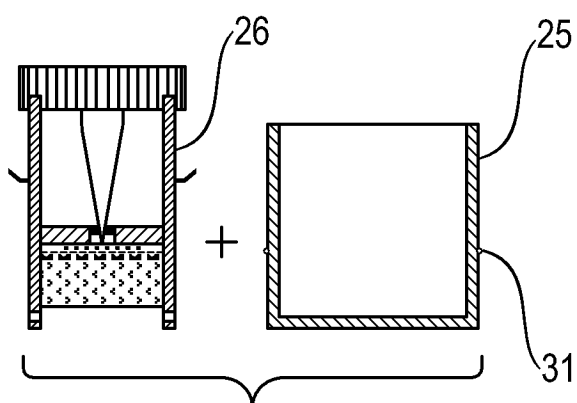


图 3

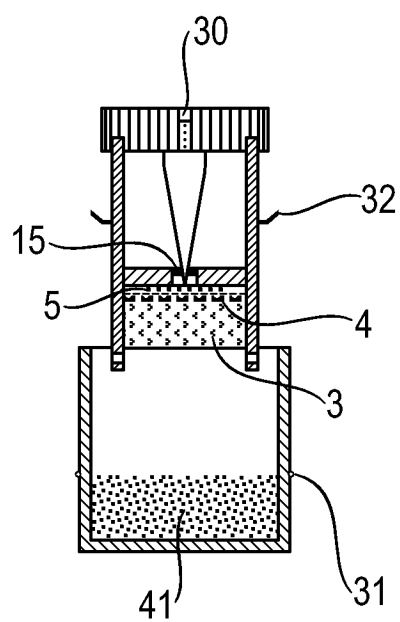


图 4

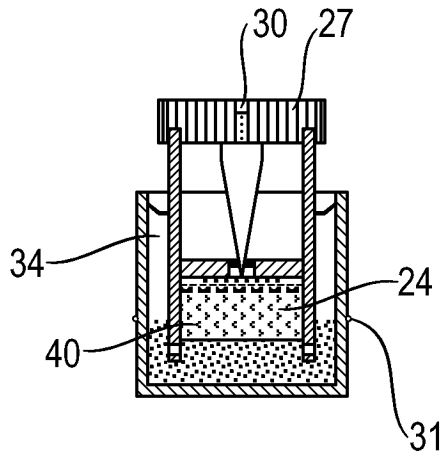


图 5

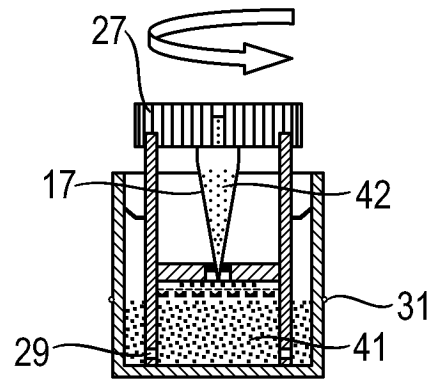


图 6

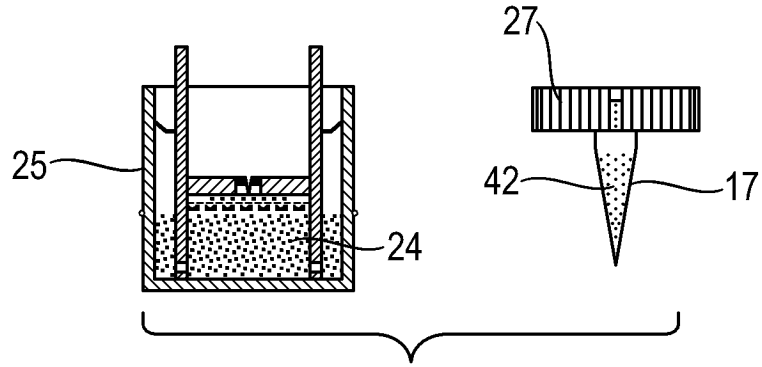


图 7