

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2006 年 5 月 11 日 (11.05.2006)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2006/047912 A1

- (51) 国际专利分类号⁷: **G01N 33/50**, B04B 7/00
- (21) 国际申请号: PCT/CN2004/001342
- (22) 国际申请日: 2004 年 11 月 23 日 (23.11.2004)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200420112435.7
2004 年 11 月 5 日 (05.11.2004) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京博奥生物芯片有限责任公司(CAPITALBIO CORPORATION) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206 (CN)。清华大学(TSINGHUA UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国北京市 海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 鲜飞军(XIAN, Feijun) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206 (CN)。孙义民(SUN, Yimin) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206

(CN)。朱小湘(ZHU, Xiaoxiang) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, MISSING (CN)。邢婉丽(XING, Wanli) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206 (CN)。王艳(WANG, Yan) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206 (CN)。程京(CHENG, Jing) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命科学园路 18 号, Beijing 102206 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市宣武门西大街甲 129 号金隅大厦 602 室, Beijing 100031 (CN)。

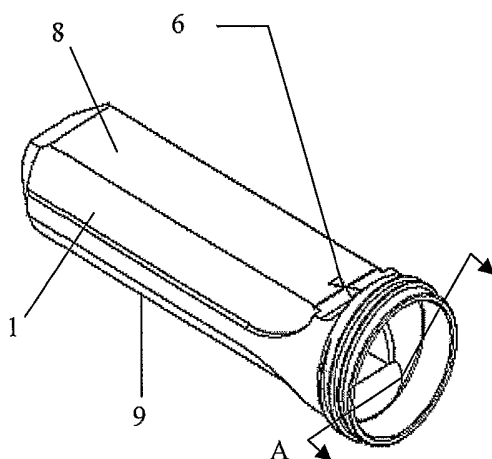
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

(54) Title: A CENTRIFUGAL TUBE FOR CLEANING MICROARRAY CHIPS

(54) 发明名称: 微阵列芯片清洗、离心管



(57) Abstract: A centrifugal tube for cleaning microarray chips includes a tube body. A couple of slots are mounted on the inner wall of such tube body for positioning chips. At least a ridge on which protrudes from the inner surface in order to support chips is set inside the bottom of such tube body.

(57) 摘要:

一种微阵列清洗、离心管, 包括一管体, 所述管体的内侧壁上设有一对芯片定位槽, 所述管体的管底内侧设有至少一道突出于内表面的芯片支撑筋。

WO 2006/047912 A1



SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

微阵列芯片清洗、离心管

技术领域

本发明涉及一种微阵列芯片清洗、离心管。

5 背景技术

微阵列芯片（Microarray Chip）作为一种快速、高效的检测工具而广泛应用于生物、医学、食品安全及相关领域。微阵列芯片是将多种探针（如核酸、蛋白、或组织）以规则的行与列的排列方式点制并固定于基片上，目前的基片多采用标准载玻片（尺寸约为 25 mm×75mm×1 mm）。利用微阵列芯片进行检测、分析的基本步骤包括：样品制备、生化反应和结果检测。在微阵列芯片完成生化反应的过程中，往往需要进行芯片清洗及离心。

目前，微阵列芯片的清洗方法，一般是把芯片放入清洗容器（如：普通塑料盒、烧杯）中，在摇床上进行。具体操作过程是：将芯片放于盛有清洗液的清洗容器中，将清洗容器放于摇床上，打开摇床电源进行振荡清洗，清洗完成后从清洗容器中取出芯片，进行离心。

常用的微阵列芯片离心方法主要有以下两种方式：第一种，将清洗后的芯片（标准载玻片）插入 50ml 普通塑料离心管，在常规离心机上进行离心；第二种，应用 TeleChem 公司（[Http://www.arrayit.com](http://www.arrayit.com)）开发的微阵列芯片离心机，进行 1 片标准载玻片的离心。将清洗后的载玻片插入该离心机上的载玻片固定架，便可离心。

对于第一种方式，这些 50ml 离心管用于芯片的离心时，存在着如下问题：1）50ml 离心管一般较长，而且带一定的锥度（越往底部管体截面直径越小），造成芯片离心后卡在离心管底部，不容易取出；2）当芯片宽度公差较大（即宽度较宽）时，经常不能顺利插入离心管；3）芯片的清洗与离心分别在不同容器内完成，整个过程需要手动转移芯片，不仅操作繁琐，而且在转移过程中具有安全隐患。

对于第二种方式，需要购买专用离心机，成本较高；而且离心效率低，一次只能离心 1 片芯片；同时，芯片的清洗与离心也在不同容器内完成，整个过程需要手动转移芯片，也存在操作繁琐等问题。

30 发明公开

本发明的目的是能同时具备清洗和离心功能的微阵列芯片清洗、离心管。

为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：一种微阵列芯片清洗、离心管，包括一管体，所述管体的内侧壁上设有一对芯片定位凹槽，所述管体的管底内侧设有至少一道突出于内表面的芯片支撑筋。

5 为了便于取放芯片，所述芯片定位凹槽靠近管口的部分设为喇叭口状。

为了保证芯片在用于清洗时的水密封性，以及在用于存储芯片时的气密封性，所述微阵列芯片清洗、离心管还包括一管盖，所述管盖与所述管体通过螺纹连接。所述管盖内还设有密封圈。

作为本发明的一种改进，所述管体靠近管底部分的纵切面为梯形，形成
10 带锥度的液体收集空间，可以确保芯片的离心效果。

在本发明中，所述管体的管身表面为平面或曲面；所述管体优选为圆柱形。

为防止粘附生物小分子，所述管体的内壁为光面、压光面或砂面；其中，光面中优选的是极光表面。

15 以方便清洗芯片时，加入固定体积的清洗液，所述管体的外壁上还设有容积刻度标识。

在使用时，将芯片放于管内，加入清洗液，旋入带有密封圈的管盖，放于水平摇床进行清洗，清洗完成后倒掉清洗液，然后用常规离心机离心，即可完成芯片的清洗、离心。

20 本发明由于采用以上技术方案，具有如下优点：1) 芯片支撑筋、芯片定位凹槽以及芯片导向槽的设置，方便了芯片的装载与取出操作，并使芯片离心前后在管内位置不变，避免了应用普通 50ml 离心管进行离心时芯片的“下沉”现象，可以在一个管内进行清洗和离心操作；2) 管盖、密封圈的设置，使得本发明具有良好的密封性，不仅能用于芯片的清洗、离心，而且也可以
25 用于芯片的存储；3) 本发明可以采用常规的离心机进行操作，不需要使用专用的离心设备，操作方便。

附图说明

图 1A 为本发明的结构示意图；

图 1B 为本发明的内部结构示意图；

30 图 1C 为图 1A 的 A-A 剖面图；

图 2A 为装载芯片后的本发明结构示意图；

图 2B 为图 2A 的 B-B 剖面图；

图 3A 为带有管盖和密封圈的本发明结构示意图；

图 3B 为图 3A 的 C-C 剖面图；

5 图 4A 为管身为圆柱形的清洗管的结构示意图；

图 4B 为管身为圆柱形的清洗管的内部结构示意图；

图 5A 为利用常规清洗与离心的芯片的结果扫描图；

图 5B 为利用本发明进行芯片清洗与离心的芯片的结果扫描图；

图 5C 为扫描结果信号值的比较图；

10 图 5D 为变异系数值的比较图。

实施发明的最佳方式

实施例 1、微阵列芯片清洗、离心管

见图 1A、图 1B 和图 1C，本实施例中微阵列芯片清洗、离心管，包括管体 1，管底内壁上设有芯片支撑筋 2，管体侧壁有芯片定位凹槽 3，芯片支撑筋 2 与芯片定位凹槽 3 的设置，确保了芯片离心前后在管内位置不变，避免了应用普通 50ml 离心管进行离心时芯片的“下沉”现象；为了方便芯片的取放，在靠近管口的侧壁上还有带一定弧度的芯片导向槽 4，该芯片导向槽 4 呈“喇叭口”状，并与芯片定位凹槽 3 连成一体；为了确保芯片的离心效果，管体靠近管底部分的纵切面为梯形，在管底处形成具有一定锥度的液体收集空间 5。

20 在管体 1 外壁上设有容积刻度标识 6，以方便清洗芯片时，加入一定体积的清洗液；管体管身上表面 8、管身下表面 9 的形状可以是平面形状，方便清洗管的平放，而且还可以用来进行标记及粘贴标签。管体 1 内壁的表面可以是极光表面、光面、压光面、或砂面等；为防止粘附生物小分子，内壁表面优选极光表面。

25 管体 1 的制造材料可以是聚丙烯、聚碳酸酯、有机玻璃、聚苯乙烯、ABS、聚乙烯、聚氯乙烯、聚甲醛等，其透光性可为不透明、半透明、或透明，可以采用常规的注塑或吹塑等工艺进行加工。

30 图 2A 和图 2B 为本发明清洗、离心管装载芯片 10 后的结构示意图，芯片 10 放置于芯片定位凹槽 3 中，其一端与芯片支撑筋 2 接触。该清洗管不但可

以用于装载普通芯片，而且可以装载多样品围栏型芯片，可在常规离心机上离心。

图 3A 和图 3B 为装配有管盖、密封圈的本发明清洗管的结构示意图。为了保证在清洗芯片 10 时的水密封性，以及存储芯片 10 时的气密封性，本发明还可以设置有管盖 11、密封圈 12，管盖 11 与管体 1 通过螺纹 13 连接，密封圈 12 安装于管盖 11 内。

管盖 11 的制造材料可以与管体 1 相同，如聚丙烯、聚碳酸酯、有机玻璃、聚苯乙烯、ABS、聚乙烯、聚氯乙烯、聚甲醛等均可，其透光性可为不透明、半透明、或透明，可以采用常规的注塑或吹塑等工艺进行加工。

密封圈 12 可以采用硅橡胶、天然橡胶、丁腈橡胶、聚氨酯橡胶、氯丁橡胶、氟橡胶、乙丙橡胶等材料进行加工制造，常用加工工艺有硫化或冲压等，其透光性为不透明、半透明、或透明等。

图 4A 和图 4B 为管身为圆柱形的清洗管的结构示意图。该管的管身上表面 8、管身下表面 9 的形状为圆柱面，形状类似于 50ml 离心管的外表面。

实施例 2、本发明在蛋白芯片检测领域中的应用

利用以标准载玻片为基片的微阵列蛋白芯片进行动物源性食品中兽药残留物（恩诺沙星、新霉素、磺胺、链霉素）的检测，芯片的制作、检测等均采用本领域的常规方法进行。检测过程中，采用相同的芯片格式（10 孔围栏芯片与围栏芯片盖片）、相同的样品、相同的探针、相同的免疫反应条件、相同的扫描参数，仅仅是芯片免疫反应后分别采用两种不同的清洗、离心方法：

1) 常规的芯片清洗与离心方法：将芯片放于盛有清洗液的普通塑料盒中，将塑料盒放于水平摇床进行清洗，清洗完成后用从塑料盒中取出芯片，放于 50ml 清洗管，用常规离心机（飞鸽 TDL-5）离心。

2) 利用本发明进行芯片清洗与离心的方法：将芯片放于微阵列芯片清洗管管体，加入清洗液，旋入装有密封圈的管盖，放于水平摇床进行清洗，清洗完成后倒掉清洗液，然后用常规离心机（飞鸽 TDL-5）离心。

图 5A 为利用常规清洗与离心的芯片的结果扫描图，图 5B 为利用本发明进行芯片清洗与离心的芯片的结果扫描图，图 5C 为扫描结果信号值的比较图，图 5D 为变异系数值的比较图。从图中可见，与常规的芯片清洗、离心的

方法相比，采用本发明进行清洗、离心后的芯片，其探针信号强度值、变异系数差值均在可接受的误差范围内，表明本发明可以用于微阵列芯片的清洗、离心，芯片从清洗管中的取放均非常方便。

工业应用

- 5 微阵列芯片清洗、离心管结构简单，方便实用，在微阵列芯片的清洗和离心中将得到广泛应用。

权 利 要 求 书

1、一种微阵列芯片清洗、离心管，包括一管体，其特征在于：所述管体的内侧壁上设有一对芯片定位凹槽，所述管体的管底内侧设有至少一道突出
5 于内表面的芯片支撑筋。

2、根据权利要求1所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述芯片定位凹槽靠近管口的部分为喇叭口状。

3、根据权利要求1或2所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述微阵列芯片清洗、离心管还包括一管盖，所述管盖与所述管体通过螺纹
10 连接。

4、根据权利要求3所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述管盖内还设有密封圈。

5、根据权利要求1或2所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述管体靠近管底部分的纵切面为梯形。

15 6、根据权利要求5所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述管身表面为平面或曲面。

7、根据权利要求6所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述管体为圆柱形。

8、根据权利要求1或2所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：
20 所述管体的内壁为光面、压光面或砂面。

9、根据权利要求1或2所述的微阵列芯片清洗、离心管，其特征在于：所述管体的外壁上还设有容积刻度标识。

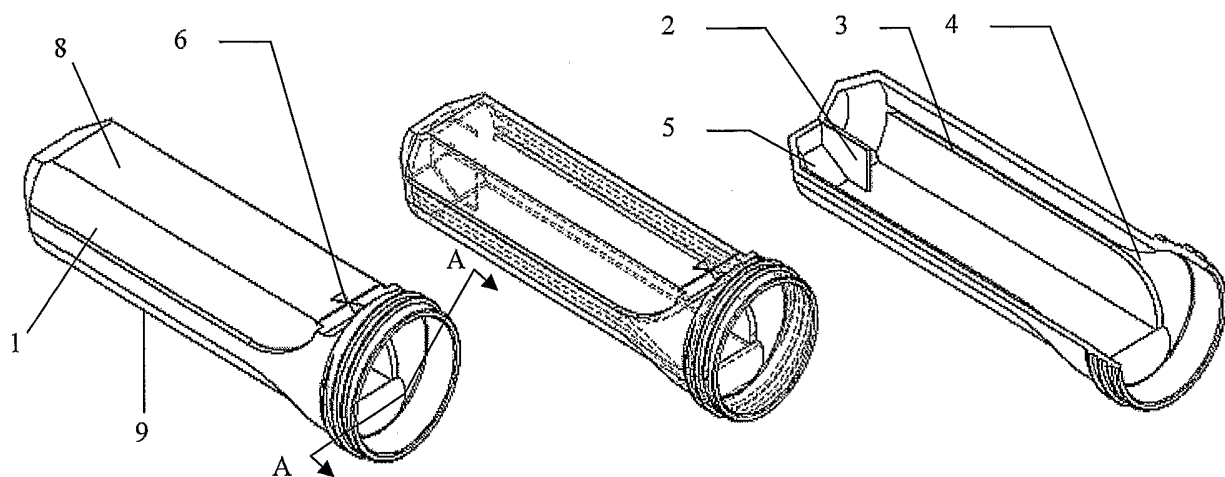


图 1A

图 1B

图 1C

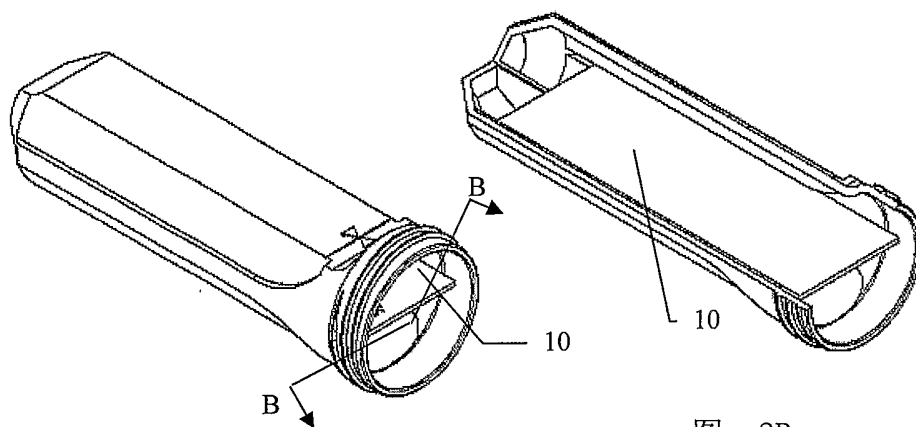


图 2A

图 2B

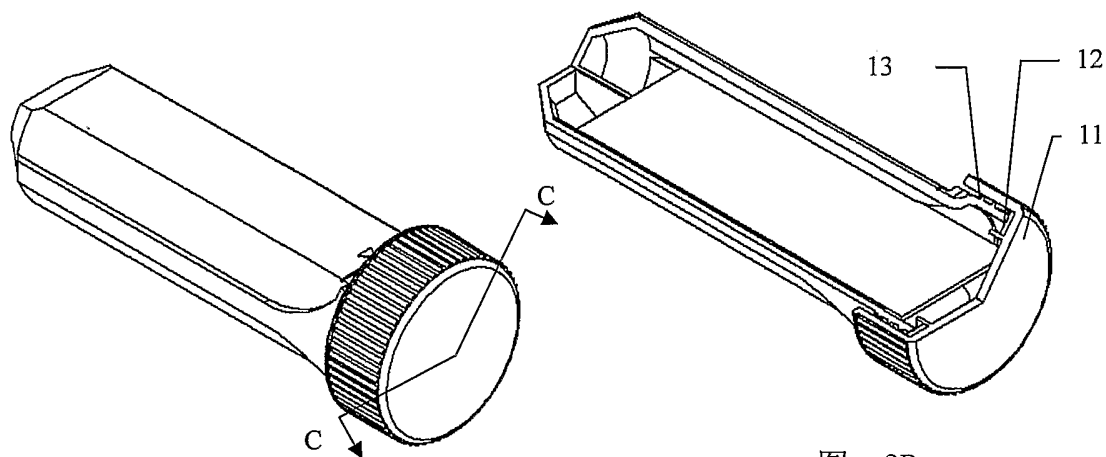


图 3A

图 3B

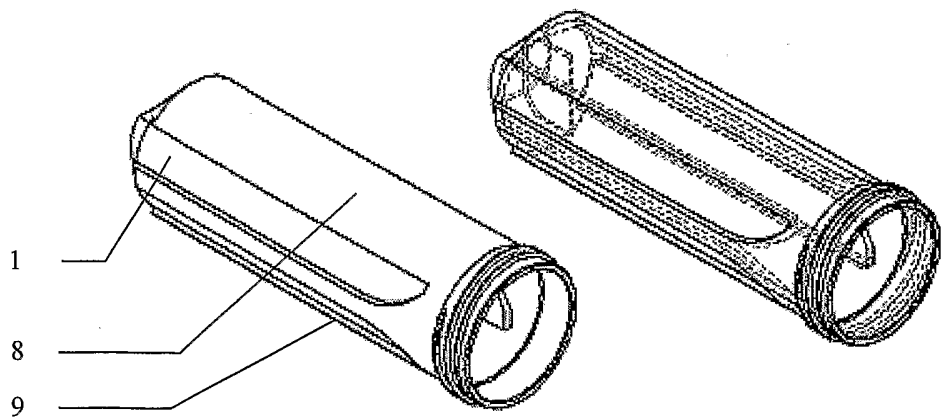


图 4A

图 4B

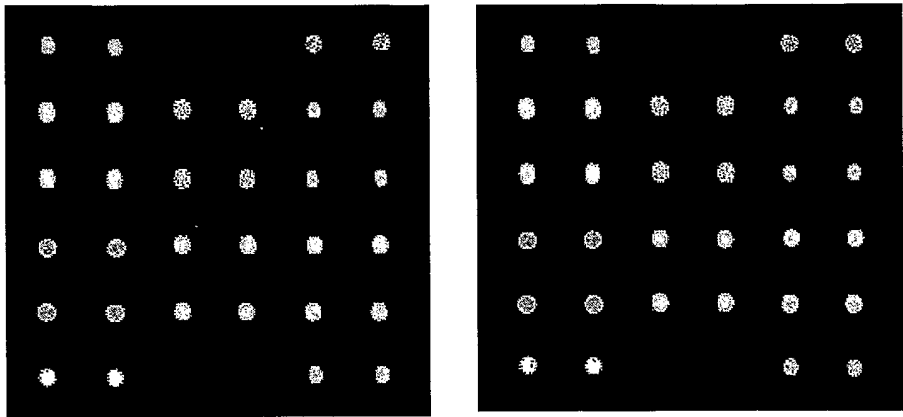


图 5A

图 5B

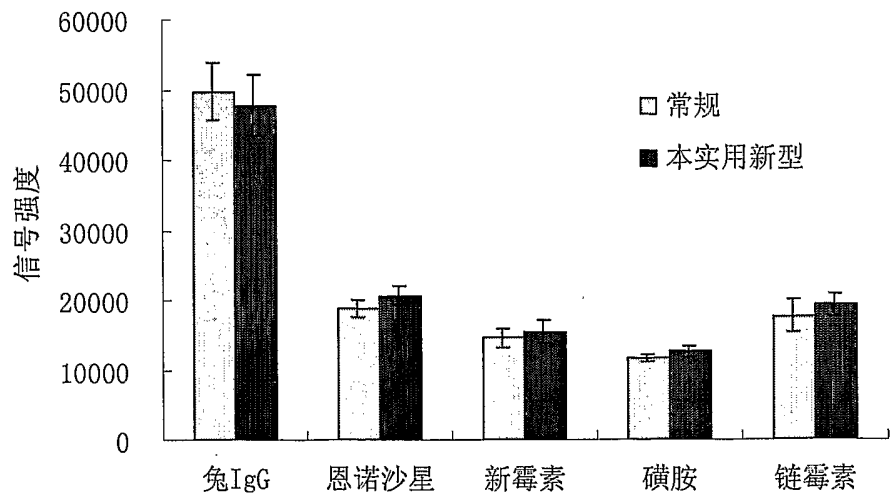


图 5C

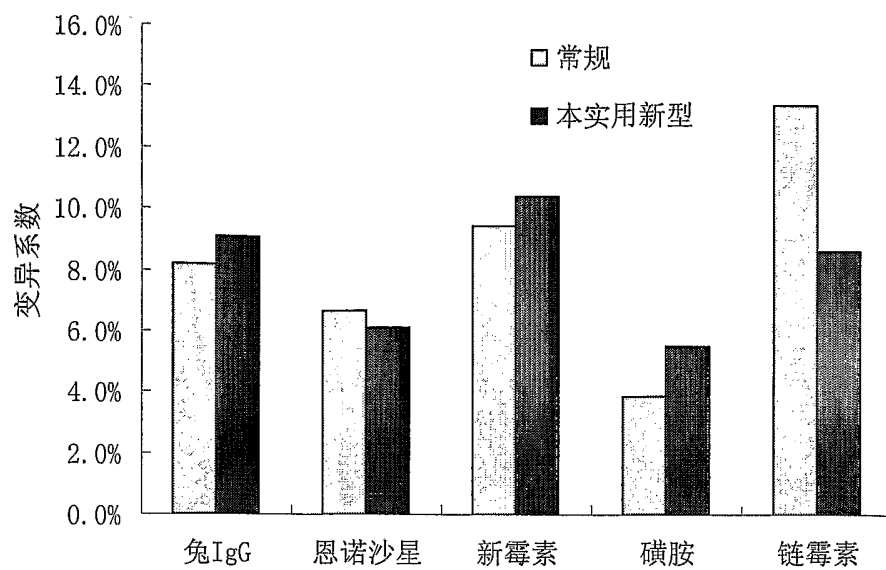


图 5D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: G01N33/50, B04B7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷: G01N, B04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINESE PATENT DOCUMENTS(1985~)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT; centrifugal tube, centrifugal pipe, cleaning, washing, chip, biochip, array microarray matrix

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1334338A (ZHONGMIN GENE ENG CO LTD SHENZHEN) 06. Feb. 2002(06.02.2002), whole documents	1-9
A	US6401552B (ELKINS C D) 11Jun.2002 (11.06.2002) whole documents	1-9
A	JP3270701A (TERUMO CORP) 02.Dec.1991 (02.12.1991) whole documents	1-9
A	US5030421A (DAVSTAR CALIFORNIA INC) 09.Jul.1991 (09.07.1991) whole documents	1-9
A	US4301963A (BECKMAN INSTR INC) 24.Nov.1981 (24.11.1981) whole documents	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date	

Date of the actual completion of the international search

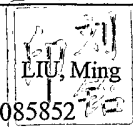
15.Jul.2004 (15.07.2004)

Date of mailing of the international search report

11 · AUG 2005 (11 · 08 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer



Telephone No. (86-10)62085852

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/001342

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1334338A	06. Feb. 2002	none	
US6401552B	11.Jun.2002	none	
JP3270701A	02.Dec.1991	none	
US5030421A	09Jul.1991	EP0357272A	07.Mar.1990
		JP2107941A	19.Apr.1990
		CA1319843C	09.Jul.1991
		DE68913626D	14.Apr.1994
		DE68913626T	29.Sep.1994
US4301963A	24.Nov.1981	DE2922208A	06.Dec.1979
		GB2021982A	12.Dec.1979
		FR2427846A	04.Jan.1980
		CH633979A	14.Jan.1983
		IT1121773B	23.Apr.1986

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001342

A. 主题的分类

IPC⁷: G01N33/50, B04B7/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷: G01N, B04B

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献 (1985-)

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT; 离心管, 清洗, 芯片, 阵列, centrifugal tube, centrifugal pipe, cleaning, washing, chip, biochip, array, microarray, matrix

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1334338A (深圳市三九基因工程有限公司) 06.2月.2002(06.02.2002), 全文	1-9
A	US6401552B (ELKINS C D) 11.6月.2002 (11.06.2002) 全文	1-9
A	JP3270701A (TERUMO CORP) 02.12月.1991 (02.12.1991) 全文	1-9
A	US5030421A (DAVSTAR CALIFORNIA INC) 09.7月.1991 (09.07.1991) 全文	1-9
A	US4301963A (BECKMAN INSTR INC) 24.11月.1981 (24.11.1981) 全文	1-9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

15.7月2004 (15.07.2004)

国际检索报告邮寄日期

11·8月2005 (11·08·2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员



电话号码: (86-10)62085852

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/001342

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1334338A	06.2月2002	无	
US6401552B	11.6月2002	无	
JP3270701A	02.12月1991	无	
US5030421A	09.7月1991	EP0357272A	07.3月.1990
		JP2107941A	19.4月.1990
		CA1319843C	09.7月.1991
		DE68913626D	14.4月.1994
		DE68913626T	29.9月.1994
US4301963A	24.11月.1981	DE2922208A	06.12月.1979
		GB2021982A	12.12月.1979
		FR2427846A	04.1月.1980
		CH633979A	14.1月.1983
		IT1121773B	23.4月.1986