

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015139001, 20.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.03.2013 US 61/806,841

(43) Дата публикации заявки: 04.05.2017 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.10.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/031275 (20.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/165327 (09.10.2014)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**КЛАРИЕНТ ДАЙАГНОСТИК  
СЕРВИСЕЗ, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЧЕНЬ Жуй НМН (US),  
ПАН Чженгуи (US),  
МАККАЛЛОХ Колин (US),  
ЛАЗАРЕ Майкл Стивен (US),  
ФИЛКИНС Роберт Джон (US),  
ДЖИНТИ Фиона (US)**(54) **Предметные стекла микроскопа с контролями качества на них**(57) **Формула изобретения**

1. Предметное стекло микроскопа для образца ткани, содержащее:  
удлиненную плоскую подложку, содержащую первую главную поверхность,  
имеющую область прикрепления образца, в пределах которой может быть прикреплен  
образец ткани;

первый образец положительного контроля, прикрепленный на указанной первой  
главной поверхности в первом месте, смежном с указанной областью прикрепления  
образца;

второй образец положительного контроля, прикрепленный на указанной первой  
главной поверхности во втором месте, смежном с указанной областью прикрепления  
образца;

где указанные первое и второе места расположены на таком расстоянии друг от  
друга, что качество окрашивания указанных первого и второго образцов  
положительного контроля указывает на качество окрашивания образца ткани.

2. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где указанные первое и второе места  
расположены на таком расстоянии друг от друга, что по меньшей мере часть указанной  
области прикрепления образца простирается между указанными первым и вторым  
местами вдоль продольной оси указанной подложки.

3. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где по меньшей мере одно из указанных  
первого и второго мест расположено в поперечном направлении рядом с указанной  
областью прикрепления образца.

4. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где по меньшей мере одно из указанных первого и второго мест расположено в поперечном направлении между указанной областью прикрепления образца и длинным краем указанной подложки.
5. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где указанные первое и второе места находятся на противоположных сторонах указанной области прикрепления образца.
6. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где указанные первое и второе места расположены диаметрально по разные стороны указанной области прикрепления образца.
7. Предметное стекло микроскопа по п. 1, дополнительно содержащее третий образец положительного контроля, прикрепленный на указанной первой главной поверхности в третьем месте, смежном с указанной областью прикрепления образца.
8. Предметное стекло микроскопа по п. 7, дополнительно содержащее четвертый образец положительного контроля, прикрепленный на указанной первой главной поверхности в четвертом месте, смежном с указанной областью прикрепления образца.
9. Предметное стекло микроскопа по п. 8, дополнительно содержащее один или более чем один образец положительного контроля, прикрепленный на указанной первой главной поверхности в одном или более чем одном другом месте, смежном с указанной областью прикрепления образца.
10. Предметное стекло микроскопа по любому из пп. 7-9, где три или более чем три образца положительного контроля по существу равномерно распределены вдоль периметра указанной области прикрепления образца.
11. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где два или более чем два образца положительного контроля образуют непрерывную линию, которая окружает весь периметр указанной области прикрепления образца.
12. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где образцы положительного контроля выбраны из группы, состоящей из клеточного агломерата, образца контрольной ткани или носителя, нагруженного биоматериалами.
13. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где образцы положительного контроля и образец ткани включают одинаковый биомаркер.
14. Предметное стекло микроскопа по п. 13, где средством выявления является иммуноанализ, и где образец положительного контроля и образец ткани содержат один и тот же вид антигенного биомаркера.
15. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где первый и второй образцы положительного контроля содержат общий биомаркер.
16. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где первый и второй образцы положительного контроля содержат разные биомаркеры, и оба контроля могут быть выявлены при анализе образца ткани.
17. Предметное стекло микроскопа по п. 1, дополнительно содержащее один или более чем один образец отрицательного контроля, прикрепленный на указанной первой главной поверхности в местах, смежных с указанной областью прикрепления образца.
18. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где каждый контрольный образец содержит биомаркер, который включает соответствующий парный ассоциированный биомаркер в другом контроле, расположенном по другую сторону части области прикрепления ткани подложки предметного стекла.
19. Предметное стекло микроскопа по п. 18, где два парных ассоциированных биомаркера представляют собой один и тот же биомаркер.
20. Предметное стекло микроскопа по п. 18, где два парных ассоциированных маркера являются разными, и оба могут быть выявлены при анализе образца ткани.
21. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где каждый контрольный образец содержит два или более чем два разных вида биомаркеров.

22. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где указанное предметное стекло содержит три или более чем три контрольных образца вокруг области прикрепления ткани, причем по меньшей мере два из контрольных образцов, расположенных по разные стороны части области прикрепления ткани, включают общий биомаркер.

23. Предметное стекло микроскопа по п. 1, содержащее контрольные образцы, содержащие разные количества биомаркера, причем указанные контрольные образцы предоставлены по меньшей мере парами так, что пары подобных контрольных образцов расположены по разные стороны некоторой части области прикрепления ткани.

24. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где по меньшей мере один из указанных контрольных образцов поднят над указанной областью прикрепления образца.

25. Предметное стекло микроскопа по п. 24, дополнительно содержащее по меньшей мере одну поддерживающую платформу, расположенную на указанной первой главной поверхности в указанных местах, где расположены контрольные образцы, причем указанная поддерживающая платформа содержит поддерживающую поверхность, поднятую над указанной первой главной поверхностью, где к указанной поддерживающей поверхности прикреплен указанный по меньшей мере один контрольный образец.

26. Предметное стекло микроскопа по п. 24, где указанная область прикрепления образца дополнительно содержит плоскую углубленную область, причем указанная подложка ограничивает углубление, гидравлически связывающее указанную плоскую углубленную область и отверстие на указанной первой главной поверхности.

27. Предметное стекло микроскопа по п. 1, где указанная подложка дополнительно содержит по существу плоскую область маркировки, поднятую над указанной областью прикрепления образца.

28. Набор, содержащий предметное стекло микроскопа по любому из пп. 1-27, выполненное с возможностью размещения на нем образца ткани, подлежащего анализу.

29. Набор по п. 28, где предметные стекла также выполнены с возможностью размещения на них маркировочного средства, содержащего знаки, относящиеся к анализу, который следует провести.

30. Способ изготовления предметного стекла микроскопа, как оно определено по любому из пп. 1-29, включающий перенос и прикрепление тонкого слоя образца положительного контроля на предметное стекло микроскопа в первом месте и втором месте.

31. Способ по п. 30, где образец положительного контроля содержит клеточные агрегаты.

32. Способ по п. 31, где клеточные агрегаты содержат зафиксированные в формалине клетки, суспендированные в расплавленном парафиновом воске.

33. Способ по п. 30, где на стадии переноса выполняют контактную печать.

34. Способ по п. 30, где на стадии переноса добавляют аликвоты зафиксированных в формалине клеточных агрегатов в растворе расплавленного воска на предметное стекло с использованием методики микродозирования.

35. Способ по п. 30, где на стадии переноса:

вырезают блок зафиксированных в формалине, залитых в парафин клеток, имеющий размер предметного стекла;

переносят блок на предметное стекло микроскопа; и

удаляют часть блока с получением предметного стекла микроскопа по любому из пп. 1-19.

36. Способ анализа, в котором:

окрашивают предметное стекло микроскопа по любому из пп. 1-27;

выявляют образец положительного контроля из по меньшей мере первого и второго

места.

37. Способ по п. 36, где присутствие сигналов от всех мест расположения образцов положительного контроля обеспечивает подтверждение качества окрашивания.

38. Способ по п. 36, где присутствие сигналов от всех мест расположения образцов положительного контроля обеспечивает подтверждение качества окрашивания в реальном времени.

39. Способ по п. 36, где отсутствие сигналов от некоторых мест расположения образцов положительного контроля указывает на неудачу окрашивания.

40. Способ по п. 36, где предметное стекло дополнительно содержит один или более чем один образец отрицательного контроля, прикрепленный на указанной первой главной поверхности в местах, смежных с указанной областью прикрепления образца, и где присутствие сигналов от некоторых мест расположения образцов отрицательного контроля указывает на неудачу окрашивания.

41. Способ по п. 36, где образцы положительного контроля представляют собой клеточные агломераты, и на стадии выявления маскируют части изображения, не содержащие клеточные агломераты, и учитывают локализацию маркера внутри каждой клетки клеточных агломератов.

42. Способ по п. 41, в котором дополнительно осуществляют двухкомпарментное разделение изображения, которое очерчивает ядро каждой клетки плюс круговую область вокруг каждого ядра каждой клетки клеточного агломерата.

43. Способ по п. 42, в котором дополнительно измеряют среднее окрашивание каждого маркера в обоих компарментах каждой клетки клеточных агломератов в поле зрения и обобщают эти показатели на уровне клетки с получением общего показателя для поля зрения.

44. Способ по п. 43, где указанный показатель для поля зрения содержит среднюю ядерную экспрессию известного ядерного маркера.

45. Способ по п. 44, в котором дополнительно:  
выявляют артефакты путем проверки коэффициентов в линейной статистической модели; и  
оценивают пространственные артефакты окрашивания с использованием указанной линейной статистической модели, где ответом является показатель уровня окрашивания в поле зрения для каждого клеточного агломерата и предикторами являются два пространственных измерения предметного стекла.

46. Способ по п. 45, в котором дополнительно исправляют небольшие пространственные артефакты с использованием модели аппроксимации для оценки и вычитания неравных профилей окрашивания.

47. Способ по п. 36, где предметное стекло микроскопа дополнительно содержит образец ткани.

RU 2015139001 A

RU 2015139001 A