



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109998480 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201910102483.9

(22)申请日 2019.02.01

(71)申请人 中国科学院苏州生物医学工程技术  
研究所

地址 215163 江苏省苏州市高新区科技城  
科灵路88号

(72)发明人 周哲 尹焕才 付威威 潘力  
陈名利 刘敏 朱海龙

(74)专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11369

代理人 韩飞

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

C12M 1/34(2006.01)

C12M 1/00(2006.01)

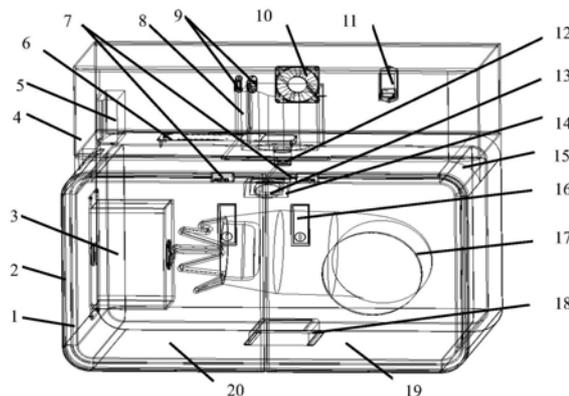
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54)发明名称

体内药物活体筛选系统

(57)摘要

本发明公开了一种体内药物活体筛选系统,包括:下箱体、设置在所述下箱体上部的上箱体、设置于所述上箱体内的电子倍增CCD、设置于所述下箱体上的避光手套、设置于所述下箱体内部的内胆以及设置于所述内胆中的生物放置恒温台、激发光光源、PMT微弱光探测计数装置、镜头和摄像头。本发明提出的体内药物活体筛选系统,可满足动物体内局部微弱光快速测量、精确计数,同时还可以对动物整体观察检测;在进行局部精确测量时可实现动物无需麻醉,直接活体测量,发光值稳定、结果准确,测量数据值无需其它处理就可直接用于药物客观评价;该系统可有效解决现有方法的不足,能提高药物筛选的效率,降低药物研发成本。



1. 一种体内药物活体筛选系统,其特征在于,包括:下箱体、设置在所述下箱体上部的上箱体、设置于所述上箱体内的电子倍增CCD、设置于所述下箱体上的避光手套、设置于所述下箱体内部的内胆以及设置于所述内胆中的生物放置恒温台、激发光光源、PMT微弱光探测计数装置、镜头和摄像头。

2. 根据权利要求1所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述镜头上端与所述电子倍增CCD连接,下端穿过所述上箱体、下箱体及内胆上的预留孔伸入所述内胆中。

3. 根据权利要求1所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述上箱体与下箱体内部相互隔离设置,所述上箱体内还设置有散热风扇、开关电源、控制主板、数据线转接头和电源转接头。

4. 根据权利要求1所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述内胆固定镶嵌于下箱体内壁上;所述生物放置恒温台设置在所述内胆底部中间,对应于所述镜头正下方;所述PMT微弱光探测计数装置设置于所述内胆左侧内壁上;所述激发光源设置在所述内胆右上侧内壁上,其光斑中心照射在所述生物放置恒温台上。

5. 根据权利要求4所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述内胆的内壁上部设置有摄像头底座,所述摄像头设置于所述摄像头底座上。

6. 根据权利要求1所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述下箱体上设置有左箱门和右箱门,所述左箱门和右箱门上均设置有门锁。

7. 根据权利要求6所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述下箱体上还设置有光电开关,以对箱门的开关进行检测。

8. 根据权利要求7所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述左箱门和右箱门的内壁边沿均设置有避光密封条。

9. 根据权利要求8所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述避光手套设置于所述右箱门中,且伸入所述内胆内部。

10. 根据权利要求1所述的体内药物活体筛选系统,其特征在于,所述内胆内部设置有大圆倒角。

## 体内药物活体筛选系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物研制领域,特别涉及一种体内药物活体筛选系统。

### 背景技术

[0002] 随着抗生素等抗菌药物的发明和使用,因微生物感染所导致的死亡率得到有效控制,但其伴随的耐药性问题越发严重。耐药病原菌引发的感染已经成为临床医生面临的最为棘手的问题。而更加残酷的现实是相应的新药研发速度进展缓慢。以结核病为例,近60年来全球只有2种全新的抗TB药物被批准,而且因潜在危险又被限制使用。因此,开发新型的抗菌药物成为一种必然趋势,否则若干年后将面临无药可用的危险境地,对整个人类的健康将产生极大威胁。

[0003] 目前,比较常用的药物筛选流程是,动物感染、给药、动物处死、脏器研磨与活菌计数等多个环节,操作繁琐,药物研制周期长,成本高。该方法在使用中由于缺乏合理的过程监测手段,对动物是否感染成功、给药后药物治疗效果等均无法监测,只能靠最后动物处死后菌体计数结果来判断。而且计数前菌体浓度未知,获得正确菌体数量变得十分困难,计数结果准确度差,甚至有时无法得到结果。当动物组织内药物浓度较高时会影响铺板后平板药物的浓度,干扰平板上菌体生长,计数结果偏差极大。只能通过不断的重复,利用统计学方法得到相对的药效评价结果。重复实验也造成了成本的攀升。基于菌体计数方法的体内药物筛选技术系统准确度低这一关键科学问题一直未能解决。现在,也有一些基于发光菌的抗菌药物筛选系统,这些设备的成像系统能够实现对于动物体发光信号的探测,但是其采集的图像为伪彩,无法给出具体客观发光值,后期数据分析需借助第三方软件才能完成,多组数据间缺乏一致性工具。且由于其曝光成像要求的时间较长,使得成像检测时需要麻醉动物,而麻醉前后动物的发光强度影响很大。操作者发现,随着麻醉时间的延长,动物的发光值可降低达30%之多,麻醉后检测时间若不一致,可导致测量数据间的较大偏差。目前的仪器设备既不能稳定测定整个活体动物的发光值,也无法满足精确测定动物局部发光值的需求,测量输出的数据与实际偏差也极大,导致在实际评判新研制的药物作用时的偏差较大。

[0004] 目前已有的技术主要缺点是:现在常用的解剖式计算统计的方法,操作繁琐,药物研制周期长,成本高,计数结果偏差也大。而现有的体内药物筛选仪器设备,不能稳定测定整个活体动物的发光值,也无法满足精确测定动物局部发光值的需求,测量输出的数据与实际结果相比较偏差也极大,导致在实际评判新研制的药物作用时的偏差较大。

### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于针对上述现有技术中的不足,提供一种结构简单、功能齐全的体内药物活体筛选系统。可满足动物体内局部微弱光快速测量、精确计数,同时还可以对动物体内微弱光进行整体观察检测。在进行局部精确测量时可实现动物无需麻醉,直接活体测量,发光值稳定、结果准确,测量数据值无需其它处理就可直接用于药物

客观评价。

[0006] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:一种体内药物活体筛选系统,包括:下箱体、设置在所述下箱体上部的上箱体、设置于所述上箱体内的电子倍增CCD、设置于所述下箱体上的避光手套、设置于所述下箱体内部的内胆以及设置于所述内胆中的生物放置恒温台、激发光光源、PMT微弱光探测计数装置、镜头和摄像头。

[0007] 优选的是,所述镜头上端与所述电子倍增CCD连接,下端穿过所述上箱体、下箱体及内胆上的预留孔伸入所述内胆中。

[0008] 优选的是,所述上箱体与下箱体内部相互隔离设置,所述上箱体内还设置有散热风扇、开关电源、控制主板、数据线转接头和电源转接头。

[0009] 优选的是,所述内胆固定镶嵌于下箱体内部壁上;所述生物放置恒温台设置在所述内胆底部中间,对应于所述镜头正下方;所述PMT微弱光探测计数装置设置于所述内胆左侧内壁上;所述激发光源设置在所述内胆右上侧内壁上,其光斑中心照射在所述生物放置恒温台上。

[0010] 优选的是,所述内胆的内壁上部设置有摄像头底座,所述摄像头设置于所述摄像头底座上。

[0011] 优选的是,所述下箱体上设置有左箱门和右箱门,所述左箱门和右箱门上均设置有门锁。

[0012] 优选的是,所述下箱体上还设置有光电开关,以对箱门的开关进行检测。

[0013] 优选的是,所述左箱门和右箱门的内壁边沿均设置有避光密封条。

[0014] 优选的是,所述避光手套设置于所述右箱门中,且伸入所述内胆内部。

[0015] 优选的是,所述内胆内部设置有大圆倒角。

[0016] 本发明的有益效果是:本发明提出的体内药物活体筛选系统,可满足动物体内局部微弱光快速测量、精确计数,同时还可以对动物整体观察检测;在进行局部精确测量时可实现动物无需麻醉,直接活体测量,发光值稳定、结果准确,测量数据值无需其它处理就可直接用于药物客观评价;该系统可有效解决现有方法的不足,能提高药物筛选的效率,降低药物研发成本。本系统不仅可用于抗菌药物筛选,还有其它用途,如快速检测抗病毒(如流感病毒)药物、疫苗、抗体的体内作用效果;结核分枝杆菌(Mtb)毒力相关基因的高效研究;快速检测抗肿瘤药物体内作用效果等。

## 附图说明

[0017] 图1为本发明的体内药物活体筛选系统的内部结构示意图;

[0018] 图2为本发明的体内药物活体筛选系统的外部结构示意图;

[0019] 图3为本发明的体内药物活体筛选系统的原理结构示意图;

[0020] 图4为本发明的体内药物活体筛选系统的原理框图;

[0021] 图5为本发明的体内药物活体筛选系统的一种实施例中的工作流程示意图。

[0022] 附图标记说明:

[0023] 1、内胆;2、下箱体;3、PMT微弱光探测计数装置;4、上箱体;5、开关电源;6、控制主板;7、光电开关;8、电子倍增CCD;9、数据线转接头;10、散热风扇;11、电源转接头;12、镜头;13、摄像头;14、摄像头底座;15、激发光光源;16、门锁;17、避光手套;18、生物放置恒温台;

19、右箱门;20、左箱门;21、观察窗口;22、工作站。

### 具体实施方式

[0024] 下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明,以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

[0025] 应当理解,本文所使用的诸如“具有”、“包含”以及“包括”术语并不排除一个或多个其它元件或其组合的存在或添加。

[0026] 如图1-3所示,本实施例的一种体内药物活体筛选系统,包括:下箱体2、设置在下箱体2上部的上箱体4、设置于上箱体4内的电子倍增CCD8 (EMCCD)、设置于下箱体2上的避光手套17、设置于下箱体2内部的内胆1以及设置于内胆1中的生物放置恒温台18、激发光光源15、PMT微弱光探测计数装置3、镜头12和摄像头13。镜头12上端与电子倍增CCD8连接,下端穿过上箱体4、下箱体2及内胆1上的预留孔伸入内胆1中。参照图3,为本发明的一种实施例中的系统原理结构示意图。

[0027] 在一种实施例中,还包括工作站22,工作站22可为计算机,用于系统控制及数据处理等工作。

[0028] 整体结构采用上下分离式设计,即上箱体4与下箱体2内部相互隔离;上箱体4中用于放置电气元器件,下箱体2中用于生物检测,实现电气分离,避免生物检测环境对电气稳定性的影响,同时避免了电气元件对测量结果的影响,上箱体4通过螺钉固定于下箱体2上。下箱体2采用内外分离式设计,内胆1固定镶嵌于下箱体2内壁上,生物检测及监控等在内胆1中完成,内胆1中固定的各种元器件的线缆都通过内胆1与下箱体2之间的夹层连接到上箱体4中的控制主板6上,从而保证内胆1内部的整洁,同时内胆1内部采用大圆角设计便于清洁。

[0029] 参照图2,为本发明的体内药物活体筛选系统的内部结构示意图。

[0030] 其中,上箱体4内还设置有散热风扇10、开关电源5、控制主板6、数据线转接头9和电源转接头11。数据线转接头9、散热风扇10、电源转接头11安装固定在上箱体4中的内壁上,方便与外界工作站22进行数据、电源等的交互连接。

[0031] 其中,生物放置恒温台18设置在内胆1底部中间,对应于镜头12正下方;PMT微弱光探测计数装置3设置于内胆1左侧内壁上,便于工作人员通过避光手套17右手操作;激发光光源设置在内胆1右上侧内壁上,其光斑中心照射在生物放置恒温台18上。

[0032] 其中,内胆1的内壁上部设置有摄像头底座14,摄像头13设置于摄像头底座14上。摄像头13用于拍摄监控内胆1中的状况。

[0033] 其中,下箱体2上设置有左箱门20和右箱门19,左箱门20和右箱门19上均设置有门锁16,用来锁紧箱门。下箱体2上还设置有光电开关7,以对箱门的开关进行检测。

[0034] 左箱门20和右箱门19的内壁边沿均设置有避光密封条。避光密封条嵌入内胆1的边沿的回形结构中,达到下箱体2内胆1完全密封避光的效果。

[0035] 其中,避光手套17设置于右箱门19中,且伸入内胆1内部。便于工作人员右手抓取操作实验对象。左箱门20上设置有观察窗口21,便于工作人员操作。

[0036] 参照图4,为本发明的一种实施例中的工作原理框图,实验对象(小鼠)既可进行全体成像测量,又可进行局部发光测量,工作站22(本实施例中为计算机)进行数据采集、处理

分析,并得出检测结果,以曲线或报告形式输出;同时计算机还能显示摄像头13的监控画面,

[0037] 本发明既可进行实验对象的全体测量,又可进行局部精确测量。参照图5,以下提供一种实施例中,本发明的工作流程:

[0038] 在药物研制的前期进行大批量筛选时的,利用本发明的系统设计进行初步筛选,首先将发光菌种注射到小动物体内,一定时间后小动物固定好放置在生物放置恒温台18上,关闭箱门,保证内胆1中没有外界杂散光进入,然后通过EMCCD(电子倍增CCD8)进行初步粗略的光子计数;之后给小动物注射研制的药物,拿出小动物放养一定时间后,再通过EMCCD(电子倍增CCD8)进行光子粗略计数,对比两次菌种数量变化,可以在研制的大量药物中筛选出有一定药效的药物;

[0039] 为了进一步确定有药效的药物是否能够达到预期要求就需要精确测量;通过本发明可再进行小批量精确药物筛选,此时首先将发光菌种注射到小动物体内,一定时间后小动物固定好放置在生物放置恒温台18上,关闭箱门,保证内胆1中没有外界杂散光进入,然后通过EMCCD(电子倍增CCD8)进行光子计数并观察菌种感染小动物的部位,然后打开红外监控摄像头13,在摄像头13的指导下,操作人员通过避光手套17将手伸入箱体内胆1中,抓住小动物,将感染部位贴附在PMT微弱光探测计数装置3上,关闭红外摄像头13,打开PMT微弱光探测计数装置3,其快速精确检测计算该部位的菌体数,这个检测过程在3秒钟左右,快捷精确;之后给小动物注射研制的药物,拿出小动物放养一定时间后,再通过PMT微弱光探测计数装置3计数,对比两次菌种数量变化,可以通过精确的数据说明研制的药物的药效。整个筛选过程快捷精确,能提高药物筛选的效率和准确度,降低药物研发成本。

[0040] 尽管本发明的实施方案已公开如上,但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用,它完全可以被适用于各种适合本发明的领域,对于熟悉本领域的人员而言,可容易地实现另外的修改,因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下,本发明并不限于特定的细节。

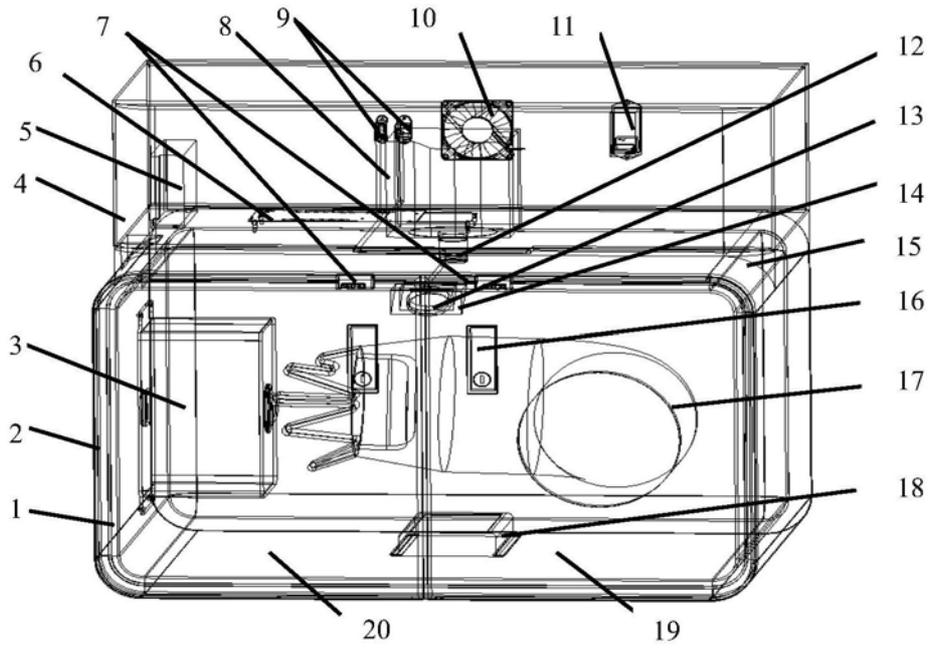


图1

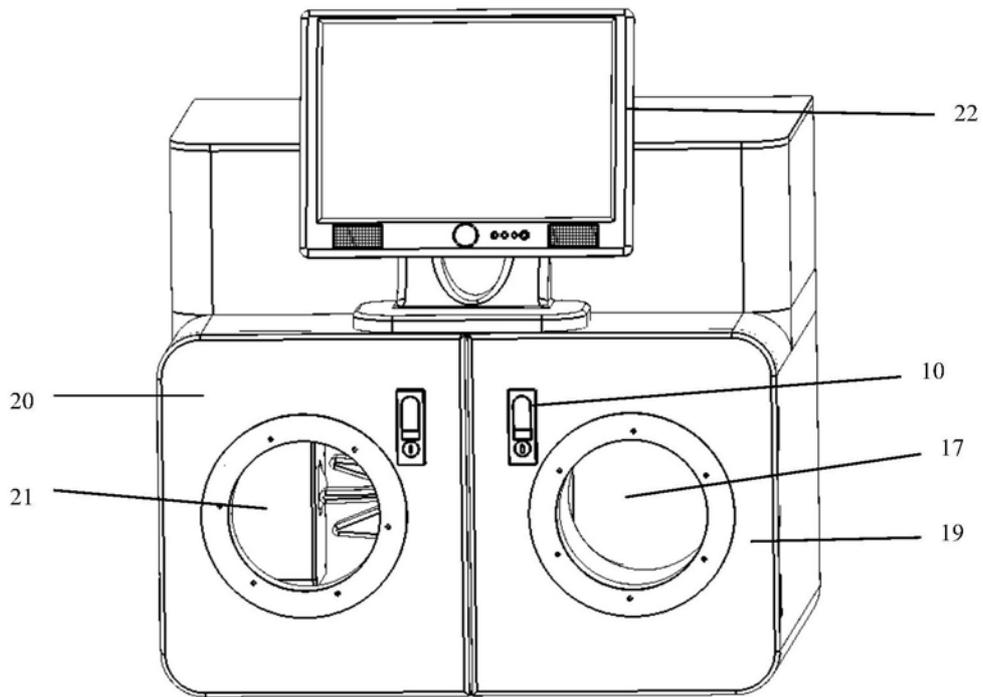


图2

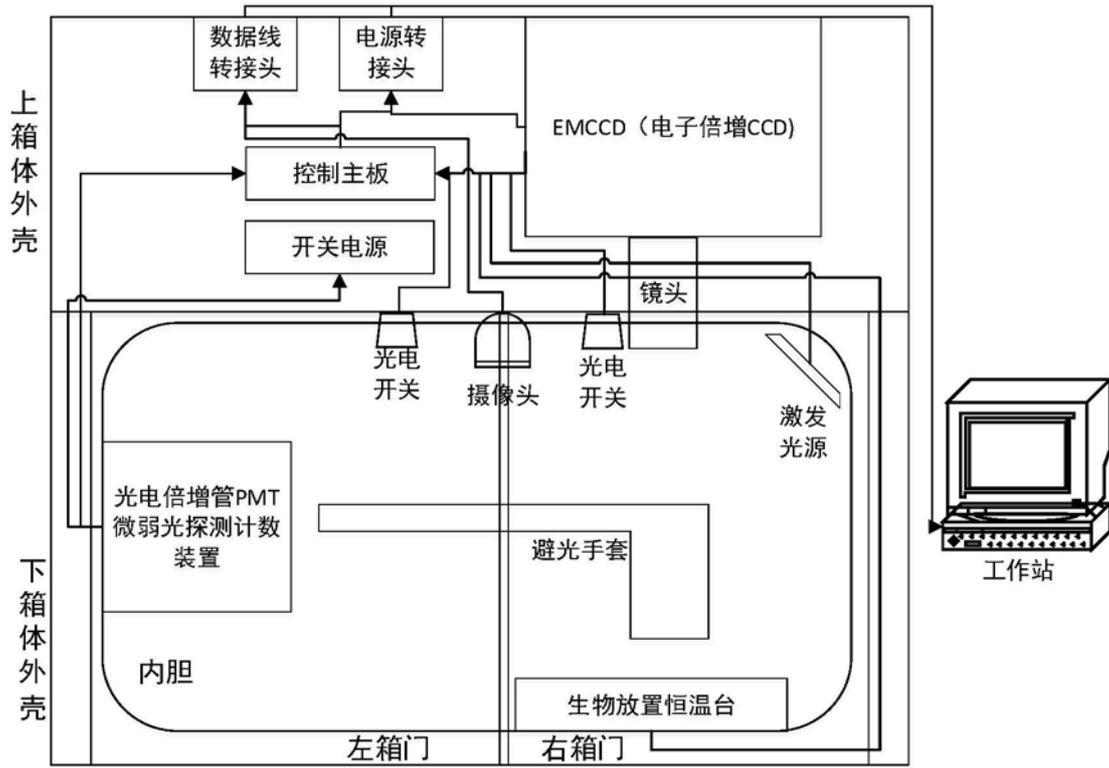


图3

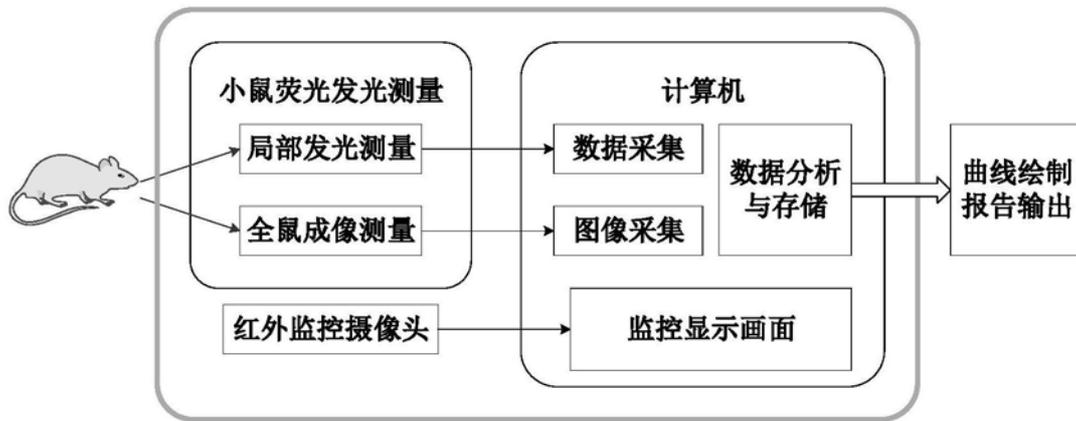


图4

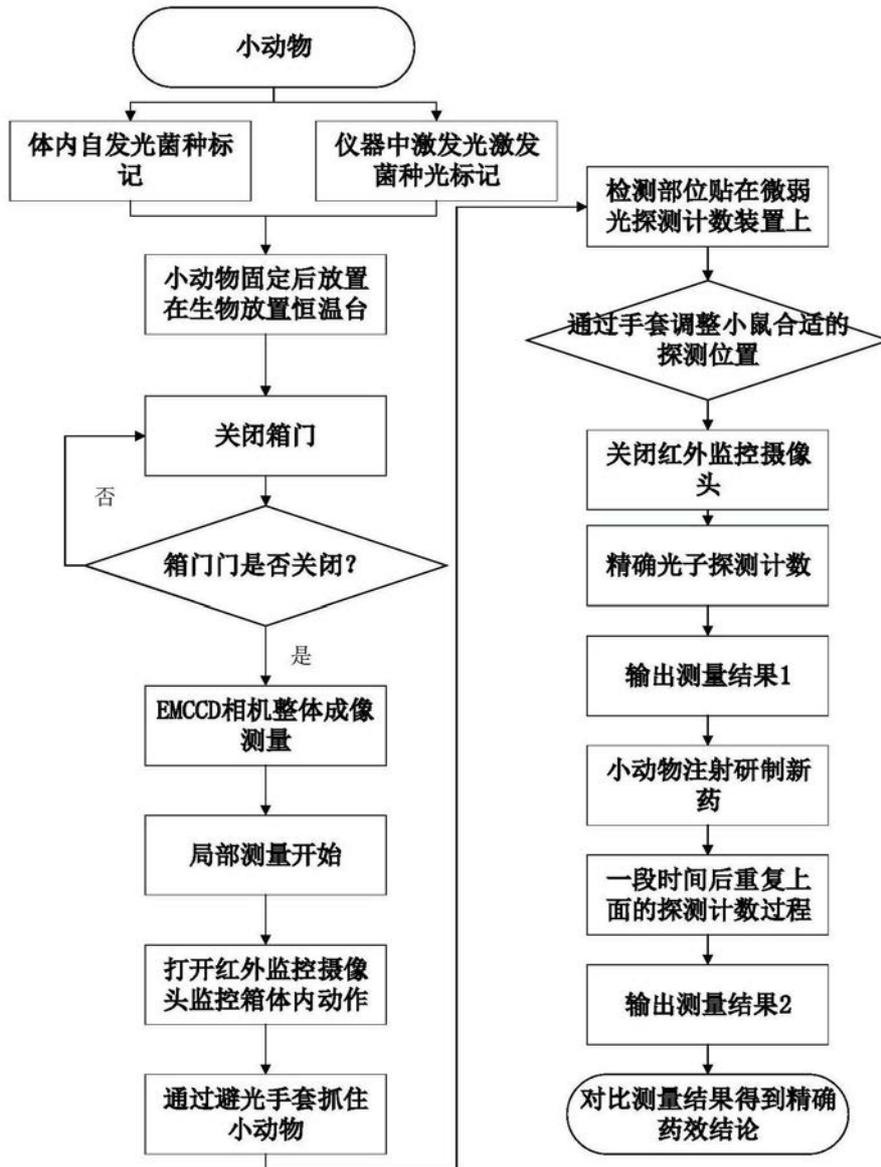


图5

专利名称(译)	体内药物活体筛选系统		
公开(公告)号	<a href="#">CN109998480A</a>	公开(公告)日	2019-07-12
申请号	CN201910102483.9	申请日	2019-02-01
[标]申请(专利权)人(译)	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所		
申请(专利权)人(译)	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所		
当前申请(专利权)人(译)	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所		
[标]发明人	周哲 尹焕才 付威威 潘力 陈名利 刘敏 朱海龙		
发明人	周哲 尹焕才 付威威 潘力 陈名利 刘敏 朱海龙		
IPC分类号	A61B5/00 C12M1/34 C12M1/00		
CPC分类号	A61B5/4848 C12Q1/06		
代理人(译)	韩飞		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了一种体内药物活体筛选系统，包括：下箱体、设置在所述下箱体上部的上箱体、设置于所述上箱体内部的电子倍增CCD、设置于所述下箱体上的避光手套、设置于所述下箱体内部的内胆以及设置于所述内胆中的生物放置恒温台、激发光光源、PMT微弱光探测计数装置、镜头和摄像头。本发明提出的体内药物活体筛选系统，可满足动物体内局部微弱光快速测量、精确计数，同时还可以对动物整体观察检测；在进行局部精确测量时可实现动物无需麻醉，直接活体测量，发光值稳定、结果准确，测量数据值无需其它处理就可直接用于药物客观评价；该系统可有效解决现有方法的不足，能提高药物筛选的效率，降低药物研发成本。

