



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101213451 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 03

(21) 申请号 200680023738. 3

G01N 1/28 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 28

G01N 37/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

B01L 11/00 (2006. 01)

60/694, 239 2005. 06. 28 US

B01D 71/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007. 12. 28

CN 1215163 A, 1999. 04. 28, 说明书第 5-6 页, 第 10-11 页, 实施例 1, 2, 说明书附图.

(86) PCT申请的申请数据

CN 1176389 A, 1998. 03. 18, 全文.

PCT/CA2006/001065 2006. 06. 28

WO 01/31337 A2, 2001. 05. 03, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

审查员 张丽颖

W02007/000048 EN 2007. 01. 04

(73) 专利权人 ZBX 公司

地址 加拿大安大略

(72) 发明人 史沁卫

(74) 专利代理机构 北京汇泽知识产权代理有限公司

公司 11228

代理人 张颖玲

(51) Int. Cl.

G01N 33/543 (2006. 01)

G01N 33/53 (2006. 01)

C40B 60/12 (2006. 01)

C40B 60/14 (2006. 01)

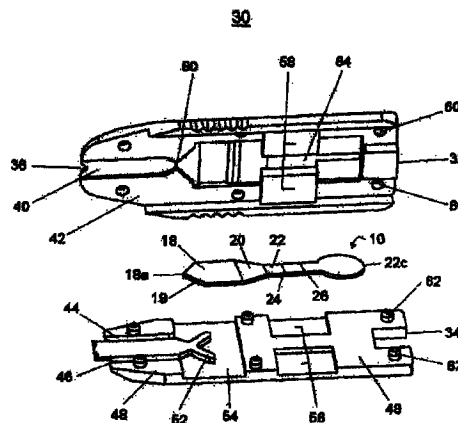
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 10 页

(54) 发明名称

膜阵列和分析设备

(57) 摘要

本发明提供了一种用于高灵敏度地检测小液体样品的一种或多种分析物的膜阵列。该膜阵列可用于各种分析设备并特别用于以最小或者可忽略的背景干扰识别全血分析物。



1. 一种改进的膜阵列,用于快速、高效和高灵敏度地检测小体积样品中的一种或多种分析物,所述膜阵列包括三个或多个多孔膜,该膜相对于相邻膜不在同一平面上,其中所述三个或多个多孔膜重叠并以阶梯结构设置,所述三个或多个多孔膜包括:

- 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂,所述第一阶梯在上游端具有顶点,所述顶点通过毛细管流经由其厚度用于接收所述样品,所述第一阶梯重叠第二阶梯;

- 所述第二阶梯的孔隙率低于所述第一阶梯,其中所述第二阶梯具有容纳红细胞而没有大量溶血的孔尺寸,所述第二阶梯重叠第三阶梯;以及

- 所述第三阶梯的孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂,

其中所述膜阵列产生所述样品的水平和均匀的流动,所述流动从所述样品在所述第一阶梯的所述顶点的接收开始到达所述第二阶梯然后到达所述第三阶梯,所述分析物的检测发生在所述第三阶梯中。

2. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述第一阶梯、第二阶梯或者第三阶梯由任何类型的血液相容和体液相容的多孔膜材料制成。

3. 如权利要求 2 所述的膜阵列,其中所述材料选自包括硝化纤维、玻璃纤维膜、合成纤维膜、聚醚砜膜、吡咯烷酮膜、聚偏氟乙烯及其组合的组。

4. 如权利要求 2 所述的膜阵列,其中所述第三阶梯由硝化纤维或者聚偏氟乙烯制成。

5. 如权利要求 2 所述的膜阵列,其中所述第二阶梯由硝化纤维制成。

6. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述第一阶梯的孔尺寸为  $8\ \mu\text{m}$  至  $60\ \mu\text{m}$ 。

7. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述第二阶梯的孔尺寸比哺乳动物的红细胞尺寸大,且所述第二阶梯的孔尺寸不超过  $8\ \mu\text{m}$ 。

8. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述样品体包括体液。

9. 如权利要求 8 所述的膜阵列,其中所述体液为全血。

10. 如权利要求 8 所述的膜阵列,其中所述样品为  $10\ \mu\text{l}$  至  $50\ \mu\text{l}$ 。

11. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中提供衬靶纸以支承所述膜阵列。

12. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中在每个、所有或者部分所述阶梯上提供透明覆盖带。

13. 如权利要求 12 所述的膜阵列,其中所述透明覆盖带为聚酯膜。

14. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述检测试剂为标记抗体或者抗原。

15. 如权利要求 2 所述的膜阵列,其中所述捕捉试剂为抗体或者抗原。

16. 如权利要求 1 所述的膜阵列,处于具有第一端和第二端的分析设备中。

17. 如权利要求 16 所述的膜阵列,其中所述分析设备的一端适合于接收可水平拆卸的盖,所述盖促进采用样品转移装置向所述膜阵列施加所述样品。

18. 如权利要求 17 所述的膜阵列,其中通过由盒的上半部和下半部的闭合所形成的样品施加装置施加所述样品。

19. 如权利要求 16 所述的膜阵列,其中所述分析设备的一端适合于浸入样品,从而通过所述分析设备的浸入端向所述膜阵列提供样品。

20. 一种用于快速检测小体积样品中一种或多种成分的分析设备,该分析设备包括:

- 膜阵列,具有至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜,该膜阵列包括:

- 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂,所述第一阶梯在上游端具有顶点,

所述顶点通过毛细管流经由其厚度用于接收所述样品,所述第一阶梯重叠第二阶梯;

- 所述第二阶梯的孔隙率低于所述第一阶梯,其中所述第二阶梯具有容纳红细胞而没有大量溶血的孔尺寸,所述第二阶梯重叠第三阶梯;以及

- 所述第三阶梯的孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂,

其中所述膜阵列产生所述样品的水平和均匀的流动,所述流动从所述样品在所述第一阶梯的所述顶点的接收开始到达所述第二阶梯然后到达所述第三阶梯,所述分析物的检测发生在所述第三阶梯中。

21. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述第一阶梯、第二阶梯或者第三阶梯由任何类型的血液相容和体液相容的多孔膜材料制成。

22. 如权利要求 21 所述的设备,其中所述材料选自包括硝化纤维、玻璃纤维膜、合成纤维膜、聚醚砜膜、吡咯烷酮膜、聚偏氟乙烯及其组合的组。

23. 如权利要求 21 所述的设备,其中所述第三阶梯由硝化纤维或者聚偏氟乙烯制成。

24. 如权利要求 21 所述的设备,其中所述第二阶梯由硝化纤维制成。

25. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述第一阶梯的孔尺寸为  $8\ \mu\text{m}$  至  $60\ \mu\text{m}$ 。

26. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述第二阶梯的孔尺寸比哺乳动物的红细胞尺寸大,且所述第二阶梯的孔尺寸不超过  $8\ \mu\text{m}$ 。

27. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述样品体包括体液。

28. 如权利要求 27 所述的设备,其中所述体液为全血。

29. 如权利要求 27 所述的设备,其中所述样品为  $10\ \mu\text{l}$  至  $50\ \mu\text{l}$ 。

30. 如权利要求 20 所述的设备,其中提供衬靶纸以支承所述膜阵列。

31. 如权利要求 20 所述的设备,其中在每个、所有或者部分所述阶梯上提供透明覆盖带。

32. 如权利要求 31 所述的设备,其中所述透明覆盖带为聚酯膜。

33. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述检测试剂为标记抗体或者抗原。

34. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述捕捉试剂为抗体或者抗原。

35. 一种改进的膜阵列,用于快速、高效和高灵敏度地检测  $10\ \mu\text{l}$  至  $50\ \mu\text{l}$  的样品体中的一种或多种分析物,所述膜阵列包括第一多孔膜,第一多孔膜在上游端具有顶点,所述顶点通过毛细管流经由其厚度用于接收所述样品;第二多孔膜,其具有比所述第一多孔膜低的孔隙率,其中所述第二多孔膜具有容纳红细胞而没有大量溶血的孔尺寸;以及第三多孔膜,其具有比所述第二多孔膜低的孔隙率,所述第一多孔膜、所述第二多孔膜和所述第三多孔膜相对于相邻膜不在同一平面上,以及重叠并以阶梯结构设置,使得所述第一多孔膜重叠所述第二多孔膜以及第二多孔膜重叠所述第一多孔膜,

其中所述  $10\ \mu\text{l}$  至  $50\ \mu\text{l}$  的样品体被施加在所述顶点处,并水平和均匀地移动通过所述第一多孔膜的厚度到达所述第二多孔膜,然后到达所述第三多孔膜,所述分析物的检测发生在所述第三多孔膜中。

36. 一种膜阵列在制备用于确定小体积液体样品中分析物量的设备中的应用,所述应用包括:

- 提供膜阵列来制备用于确定小体积液体样品中分析物量的设备,所述膜阵列包括三个或多个多孔膜,所述膜相对于相邻膜不在同一平面上,其中所述三个或多个多孔膜重叠

并以阶梯结构设置,所述三个或多个多孔膜包括:

第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂,所述第一阶梯在上游端具有顶点,所述顶点通过毛细管流经由其厚度用于接收所述样品,所述第一阶梯重叠第二阶梯;

所述第二阶梯的孔隙率低于所述第一阶梯,其中所述第二阶梯具有容纳红细胞而没有大量溶血的孔尺寸,所述第二阶梯重叠第三阶梯;以及

所述第三阶梯的孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂,其中所述膜阵列产生所述样品的水平和均匀的流动,所述流动从所述样品在所述第一阶梯的所述顶点的接收开始到达所述第二阶梯然后到达所述第三阶梯,所述分析物的检测发生在所述第三阶梯中,

其中,向所述第一阶梯的一端施加液体样品,其中所述液体样品经毛细管流移入并通过所述第二阶梯然后至所述第三阶梯,所述分析物的检测发生在第三阶梯中。

37. 如权利要求 36 所述的应用,其中所述液体样品移向第一阶梯,并经过膜阵列边沿厚度水平地进入第一阶梯。

38. 如权利要求 36 所述的应用,其中所述液体样品为小体积体液。

39. 如权利要求 38 所述的应用,其中所述体液为全血。

40. 如权利要求 36 至 39 中任一项所述的应用,其中所述样品为  $10\ \mu\text{l}$  至  $50\ \mu\text{l}$ 。

41. 如权利要求 36 所述的应用,其中所述分析物选自包括降钙素、降钙素原、肌红蛋白、肌钙蛋白 T(cTnT)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶 MB(CK-MB)、人体绒毛膜促性腺激素(hCG)、促黄体激素(LH)、癌细胞抗原、病毒感染抗原、细菌感染抗原、真菌感染抗原、药物及其组合的组。

42. 如权利要求 36 所述的应用,其中所述第一阶梯的孔尺寸为  $8\ \mu\text{m}$  至  $60\ \mu\text{m}$ 。

43. 如权利要求 36 所述的应用,其中所述第二阶梯的孔尺寸比哺乳动物的红细胞的尺寸大,且所述第二阶梯的孔尺寸不超过  $8\ \mu\text{m}$ 。

44. 一种分析设备,包括:

- 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述阵列仅仅包括两个阶梯。

45. 如权利要求 44 所述的分析设备,其中所述两个阶梯从由第一阶梯和第二阶梯或者第一阶梯和第三阶梯组成的组中选择。

46. 如权利要求 1 所述的膜阵列,其中所述阵列包括其它阶梯。

## 膜阵列和分析设备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及分析设备和用于分析液体样品的方法装置。更特别是,本发明涉及一种新型膜阵列和采用其的分析设备。本发明用于快速确定小样品体积内出现一种或多种分析物。

### 背景技术

[0002] 当前存在用于检测生物液体样品中出现分析物的免疫分析设备和步骤。通常,在干燥多孔载体例如细胞膜上进行包括抗原/抗体反应的免疫化学反应,待分析的样品通过毛细管作用流过细胞膜。可通过视觉或者采用基于反射或者荧光的检测系统和仪器检测样品中出现分析物。通常,标记为酶标记或者微粒直接标记,例如金溶胶标记。

[0003] 在下述美国专利中描述了这种性质的常规免疫层析设备:4,094,647; 4,235,601; 4,361,537; 4,703,017; 4,774,192; 4,839,297; 4,861,711; 4,885,240; 4,960,691; 5,075,078; 5,079,142; 5,110,724; 5,120,643; 5,135,716; 5,468,648; 5,591,645; 5,607,863; 5,622,871; 5,648,274; 5,656,503; 5,846,838; 5,869,345; 5,877,028; 5,998,220; 6,017,767; 6,168,956; 6,171,870; 6,187,598; 6,214,629B1; 6,228,660; 6,528,321; 和 6,534,320。

[0004] 美国专利 US 5,290,678 描述了一种组合干燥化学膜的分析试剂盒,其包括在心血管事件中所观测的多个分析物抗体对。在设备操作中,在分析之前需要多个转移步骤,而且该设备仅仅设计为接收血清或血浆样品,并且这种设备不适合采用全血进行分析。

[0005] 美国专利 US5,559,041 公开了一种具有膜阵列的免疫分析设备,其包括储藏垫的重叠设置、多个薄膜过滤器和全部具有相等孔尺寸的芯吸膜。使用该设备时,以小样品尺寸不能获得对分析物浓度的快速和高灵敏度分析。

[0006] PCT/IB2003/005088 描述了一种膜阵列和分析设备,其设计为用于灵敏检测小如水滴的液体样品的分析物。该膜阵列包括第一隔膜和分析捕捉膜的两个膜系统。但是,并非在所有情况下,以及具有少的样品体积的膜阵列结构中没有溶血(从红细胞中释放血红蛋白)所造成背景干扰下,实现采用全血对分析物所进行的快速和高灵敏度的检测。

[0007] 虽然上述设备通常用于检测样品中的分析物,但是期望提供采用更小的样品体积具有更高的灵敏度同时可提供快速测试结果的分析设备。因此,需要开发被设计用于消除现有技术设备某些缺陷的分析设备。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及一种改进的膜阵列和分析设备,和任何类型的现有技术膜阵列相比,其用于在一个步骤中高效率和高灵敏度地快速检测小体积样品的一种或多种分析物。在一些方面,本发明特别适合用于具有最少溶血的全血小样品。

[0009] 根据本发明一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小样品体积并对小样品体积中的一种或多种分析物进行快速、高效、和高灵敏度地检测。

[0010] 根据本发明的另一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小全血样品体积并能够以基本上最小或者可忽略不计的全血溶血快速、高效、和高灵敏度地检测全血样品体积中的一种或多种分析物。

[0011] 根据本发明的另一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小样品体积并能够快速、高效、和高灵敏度地检测样品中的一种或多种分析物,该膜阵列包括三种或多种多孔膜,每个膜以和相邻膜非平面接触的方式设置。

[0012] 根据本发明的另一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小全血样品体积并能够以最小或者可忽略不计的全血溶血快速、高效、和高灵敏度地检测全血样品体积中的一种或多种分析物,该膜阵列包括三种或多种多孔膜,每个膜以和相邻膜非平面接触的方式设置。

[0013] 根据本发明的另一方面,提供一种膜阵列,所述膜阵列包括:

[0014] - 至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜,包括:

[0015] - 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;

[0016] - 第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及

[0017] - 第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供一种膜阵列,所述膜阵列包括:

[0019] - 至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜,包括:

[0020] - 第一阶梯,适合于接收小全血样品,所述第一阶梯限制红细胞并包括检测试剂;

[0021] - 第二阶梯,具有多孔性,并且和具有样品最小溶血的所述第一阶梯相比,也是红细胞的限制因素;以及

[0022] - 第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂。

[0023] 根据本发明的另一方面是一种包括本发明膜阵列的分析设备。

[0024] 根据本发明的另一方面,提供一种检测小体积样品中分析物的分析设备,该设备包括:

[0025] - 膜阵列,具有至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜,该膜阵列包括:

[0026] - 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;

[0027] - 第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及

[0028] - 第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂。

[0029] 根据本发明的另一方面是一种用于快速和高度灵敏地检测样品滴中至少一种分析物的分析设备;该分析设备包括:

[0030] - 至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜的膜阵列,该膜阵列包括:第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂;

[0031] - 膜阵列,容纳在以样品施加装置和样品流通道形成的平台,其中所述样品流通道将样品流从样品施加装置引向第一阶梯,其中样品基本上水平地经过膜边沿厚度流入第一阶梯,其中样品经毛细管流过第二阶梯至所述膜阵列的第三或者随后的阶梯。

[0032] 根据本发明的另一方面是一种分析设备,包括:

[0033] - 膜阵列,支承在具有第一和第二端的分析设备中,其中一端适于接收可拆卸盖,所述盖有助于经样品流通道向所述膜阵列施加样品。

[0034] 在一些方面,如这里所述,膜阵列可以是两个膜或者三个或多个膜阶梯结构。另外,例如可经吸液管施加液体。

[0035] 本发明的另一方面提供一种分析设备,该设备包括:

[0036] - 膜阵列,支承在具有第一和第二端的分析设备盒中,其中一端适于浸入样品从而向所述膜阵列提供样品。

[0037] 在一些方面,如这里所述,膜阵列可以是两个膜或者三个或多个膜阶梯结构。

[0038] 根据本发明的另一方面为一种确定小体积液体样品中分析物量的方法,所述方法包括:

[0039] - 提供膜阵列,包括:

[0040] 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;

[0041] 第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及

[0042] 第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂;以及

[0043] - 经样品流通道向所述第一阶梯的一端施加液体样品,其中所述流体样品由毛细管流经膜边沿厚度水平地进入第一阶梯并移至所述第二阶梯然后移至所述第三阶梯,在此捕捉所述分析物。

[0044] 在一些方面,如这里所述,膜阵列可以具有多于三个的阶梯,并且液体样品从第一阶梯流至第二、第三和随后的阶梯。

[0045] 在本发明中,液体样品为小体积全血。

[0046] 根据本发明的另一方面为用于检测液体样品中分析物的一个阶梯方法,该方法包括:

[0047] - 向膜阵列施加液体样品,包括:

[0048] 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂;

[0049] 其中所述液体样品经样品流通道水平通过膜边沿厚度施加至所述第一阶梯的一端,所述液体样品经毛细管流移至所述第二阶梯然后移至所述第三阶梯,在此检测所述分析物。

[0050] 根据本发明的另一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小样品体积并对样品中的一种或多种分析物进行快速、高效和非常灵敏的检测,该膜阵列包括和相邻膜不处于同一平面内的三个或多个多孔膜。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供一种改进的膜阵列,其容纳小样品体积并对样品中的一种或多种分析物进行快速、高效和非常灵敏的检测,该膜阵列包括三个或多个多孔膜,每个膜具有不同的孔隙率,所述多孔膜和相邻膜不处于同一平面内。

[0052] 根据本发明的另一方面提供一种快速检测小体积样品中成分的分析设备,该分析设备包括:

[0053] - 膜阵列,具有至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜,该膜阵列包括:

[0054] - 第一阶梯,适合于接收液体样品并容纳检测试剂;

[0055] - 第二阶梯,孔隙率低于所述第一阶梯;以及

[0056] - 第三阶梯,孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂。

[0057] 根据本发明的另一方面提供一种用于快速和高度灵敏地检测样品滴中至少一种

分析物的分析设备；该分析设备包括：

[0058] - 至少三个以阶梯结构设置的重叠多孔膜的膜阵列，该膜阵列包括：第一阶梯，适合于接收液体样品并容纳检测试剂；第二阶梯，孔隙率低于所述第一阶梯；以及第三阶梯，孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂；

[0059] - 膜阵列，容纳在以样品施加装置和样品流通道形成的平台中，其中所述样品流通道将样品流从样品施加装置引向第一阶梯，其中样品经毛细管流过第二阶梯至所述膜阵列的第三阶梯。

[0060] 本发明的另一方面提供一种分析设备，该设备包括：

[0061] - 膜阵列，支承在具有第一和第二端的分析设备盒中，其中一端适于接收可拆卸盖，所述盖有助于采用样品转移装置向所述膜阵列施加样品。

[0062] 本发明的另一方面提供一种分析设备，该设备包括：

[0063] - 膜阵列，支承在具有第一和第二端的分析设备盒中，其中一端适于浸入样品使得通过所述分析设备的浸入端向所述膜阵列提供样品。

[0064] 本发明的另一方面提供一种确定小体积液体样品中分析物量的方法，所述方法包括：

[0065] - 提供膜阵列，包括：

[0066] 第一阶梯，适合于接收液体样品并容纳检测试剂；

[0067] 第二阶梯，孔隙率低于所述第一阶梯；以及

[0068] 第三阶梯，孔隙率低于所述第二阶梯并包括捕捉试剂；以及

[0069] - 向所述第一阶梯的一端施加液体样品，其中所述液体样品经毛细管流入并通过所述第二阶梯然后至所述第三阶梯，在此检测所述分析物。

[0070] 根据本发明的另一方面，提供一种改进的膜阵列，其容纳小样品体积并能够快速、高效、和高灵敏度地检测样品中的分析物，该膜阵列包括至少三种多孔膜，每个膜和相邻膜不在一个平面内。

[0071] 根据本发明的另一方面提供一种用于快速检测小体积样品中成分的分析设备，该分析设备包括：

[0072] - 膜阵列，具有至少三个阶梯设置的重叠多孔膜，包括：

[0073] - 第一隔膜，适合于接收液体样品并容纳检测试剂；

[0074] - 第二隔膜，位于所述第一隔膜下游并且孔隙率小于所述第一隔膜的孔隙率；以及

[0075] - 分析膜，位于所述第二隔膜下游，孔隙率小于所述第二隔膜的孔隙率并且容纳捕捉试剂。

[0076] 根据本发明的另一方面提供一种用于快速和高灵敏度地检测样品滴中至少一种分析物的分析设备，该分析设备包括：

[0077] - 膜阵列，具有至少三个阶梯设置的重叠多孔膜，包括：

[0078] - 第一隔膜，适合于接收液体样品并容纳检测试剂；

[0079] - 第二隔膜，位于所述第一隔膜下游并且孔隙率小于所述第一隔膜的孔隙率；以及

[0080] - 分析膜，位于所述第二隔膜下游，孔隙率小于所述第二隔膜的孔隙率并且容纳捕

捉试剂。

[0081] - 膜阵列, 容纳在以样品施加装置和样品流通道形成的平台, 其中所述样品流通道将样品流从样品施加装置引向第一隔膜, 这里样品经第二隔膜流至所述膜阵列的分析膜。

[0082] 根据本发明的另一方面提供一种用于快速检测小体积样品中分析物的分析设备, 该分析设备包括:

[0083] - 膜阵列, 具有至少三个阶梯设置的重叠多孔膜;

[0084] - 样品施加装置, 用于接收所述样品;

[0085] - 样品流通道, 与所述样品施加装置连通, 所述样品流通道的尺寸设置为向所述膜阵列提供基本上均匀的所述样品水平流。

[0086] 根据本发明的另一方面提供一种检测液体样品中分析物的方法, 该方法包括:

[0087] - 向膜阵列施加液体样品, 包括:

[0088] 第一隔膜, 适合于接收液体样品并容纳检测试剂; 第二隔膜, 位于所述第一隔膜下游并且孔隙率小于所述第一隔膜的孔隙率; 以及分析膜, 位于所述第二隔膜下游, 孔隙率小于所述第二隔膜的孔隙率并且容纳捕捉试剂; 其中所述液体样品经样品流通道施加至所述第一隔膜的一端, 所述液体样品经毛细管流至所述第二隔膜然后至检测所述分析物的所述分析膜。

[0089] 从下面的详细描述将清楚本发明的其它特征和优势。但是, 应当理解因为本领域技术人员从详细的描述将清楚本发明实质和范围内的各种变化和更改, 所以仅仅通过描述给出表示本发明实施例的详细描述和特别实例。

## 附图说明

[0090] 下面将参考附图, 仅以举例的方式描述实施方式。

[0091] 图 1 是本发明膜阵列的透视图;

[0092] 图 2 是组合本发明膜阵列的分析设备的分解图;

[0093] 图 3 是在分析设备中组合本发明膜阵列的另一个实施例的分解图, 其中形成组合本发明膜阵列的流道, 在其下半部的顶面上具有凹痕;

[0094] 图 4 是设计为促进向分析设备施加液体样品并保护使用者不受液体样品污染的盖的顶部透视图;

[0095] 图 5 是图 4 的盖和图 2 或图 3 的分析设备的底部透视图;

[0096] 图 6 是示出用于可逆结合分析设备的图 4 的盖的顶部透视图;

[0097] 图 7 是示出安装于分析设备上的图 4 盖的顶部透视图; 以及

[0098] 图 8 是设计为促进向分析设备施加液体样品并保护使用者不受液体样品污染的盖另一个实施例的顶部透视图;

[0099] 图 9 是图 8 的盖和本发明分析设备另一个实施例的底部透视图;

[0100] 图 10 是配置为浸入样品容器的分析设备中的本发明特征为膜阵列的另一个实施例的分解图。

## 具体实施方式

[0101] 词汇

[0102] 下面的术语当用于发明的描述和权利要求书中时具有下面的一般意义。

[0103] “分析设备”是膜阵列和包括上半部和下半部的支承平台的组合,该上半部和下半部被用以容纳和支承膜阵列。这些半部通常由硬塑料制成,例如但不限于聚丙烯酸脂或者聚甲基丙烯酸酯。其可通过模制、压印、机加工或者任何等效的过程形成期望结构,其与干燥多孔载体配合以形成通道。可通过从多孔材料条压印或者以灰水物质例如石蜡或者墨水在干燥多孔材料来形成通道。

[0104] “抗原”是哺乳动物中引发产生抗体的分子。本发明的设备可用于确定在全血或者任何其它类型体液中存在抗原或者抗体。因为特征为特别生理状况例如感染、癌症或者怀孕,所以抗原常常指“分析物”。

[0105] “捕捉试剂”是常常为液体样品中待检测分析物的第二抗体的材料。将其固定于检测试剂下游的载体上。其与载体上的合成体反应并使该合成体聚集以形成肉眼可见或者借助合适仪器可读的产品。

[0106] “心脏分析物”为由于心脏组织恶化释放进血液的分析物。

[0107] “通道”是分析设备中任何形成的导管,所分析液体样品流过该导管。当一个通道中的液体基本上直接流入另一个通道时,通道作用连通。

[0108] “控制试剂”是任何与和样品中分析物隔开的检测试剂或者另一种成分反应的试剂,该反应产生可见产品从而建议操作员该样品到达分析膜。

[0109] “检测试剂”是通常为在液体样品中待检测的分析物抗体的材料。其通常可释放地束缚至位于液体样品施加点或者液体样品下游的干燥多孔载体。对于多数免疫化学分析物,其以可检测标记表示,例如胶体金并和待确定分析物一起形成联合体。

[0110] “有效的”是指即使当通常如多数分析物例如心脏分析物肌钙蛋白 I (cTnI) 存在非常低 / 小浓度抗原时也可采用少量试剂由低 / 小体积液体例如仅仅一滴全血 (大约  $10 \mu\text{l}$  至大约  $50 \mu\text{l}$ ) 形成可检测产品。

[0111] “膜阵列”指待分析样品通过毛细管作用经过的细胞产品。将从附图看出并由本发明的说明可理解,以阶梯结构设置三个或者可能地多个膜部分的阵列以供毛细管流。

[0112] “快速”指相对于测量相同分析物的当前计数的检测时间例如在大约 2 至大约 30 分钟内在很短的时间内形成可检测产品以使医疗人员得出有意义和有用的结论。另外,可以理解的是分析所需要的时间将根据所讨论的特别分析物而变化。

[0113] 本发明为一种新型膜阵列以及组合膜阵列的分析设备,该膜阵列和分析设备可快速、非常有效以及高灵敏度地检测所需要的分析物。在一些方面,该检测可以是定性、半定量或者基本上定量的检测。该膜阵列包括至少三个以阶梯设置的膜层,在这里孔尺寸沿每个连续阶梯下降。该膜阵列特别适合于快速分析分析物以及液体样品中的成分,特别是分析小体积液体样品。在一些方面,本发明特别适合于采用一个步骤方法快速分析全血成分。因为仅仅需要少量血液进行高灵敏度检测而没有背景干扰并且溶血最少,所以可以以最小的侵入性进行分析。容易例如以任何类型的手指小刀或者手指针刺提供小体积全血。另外,本发明的膜阵列可适合用于各种分析设备结构中。膜阵列以及组合该膜阵列的分析设备容易制造,不需要单独样品收集或者毛细管血液样品的转移设备,并且需要单独的计时设备。另外,测试结果长时间较稳定。本发明可采用小体积样品快速而准确地诊断。

[0114] 现在参考图 1 在这里描述本发明,图 1 示出总体表示为附图标记 10 的膜阵列。膜

阵列 10 包括三个阶梯设置的重叠多孔膜,即相邻的层不在同一平面内。第一阶梯为第一隔膜 18,第二阶梯为第二隔膜 20,而第三阶梯为分析膜 22。第一隔膜具有上游端 18a、下游端 18c 和第一隔膜边沿 19。第一隔膜 18 初始过滤样品,并且在全血滴的情况下,第一隔膜 18 用于阻止全部红细胞向下游移动。第一隔膜 18 还包括用于所感兴趣分析物例如分析物上抗原决定部位的标记抗体的至少一种检测试剂,以形成标记抗原 / 抗体联合体。选择第二隔膜 20 的孔尺寸小于第一隔膜 18、大于分析膜 22。第二隔膜 20 具有上游端 20a 和下游端 20c。当所施加样品为全血滴时,第二隔膜 20 用于进一步以最少的溶血阻止样品中全部红细胞向下游移动。分析膜 22 包括捕捉试剂并具有上游端 22a 和下游端 22c。

[0115] 第一隔膜 18 由任何类型的血液相容并且一般体液相容的多孔膜材料形成。该材料可选自但不限于硝化纤维、PVDF(聚偏氟乙烯)、玻璃纤维例如 Whatman F87-14、Pall 公司(Long Island, New York)的合成纤维膜以及 Spectral Diagnostics(Toronto, Canada)的聚醚砜膜和吡咯烷酮膜。本领域技术人员将理解任何相似类型的这里所描述的材料将适合用于本发明。选择第一隔膜 18 的孔尺寸大于第二隔膜 20 的孔尺寸。在本发明中,第一隔膜 18 的孔尺寸可选自大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $60\ \mu\text{m}$  的孔尺寸(可在其间变动)。该范围可包括但不限于大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $10\ \mu\text{m}$ 、大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $20\ \mu\text{m}$ 、大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $30\ \mu\text{m}$ 、大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $40\ \mu\text{m}$  以及大约  $8\ \mu\text{m}$  至大约  $50\ \mu\text{m}$ 。其还包括这些范围的子范围。

[0116] 如本领域技术人员将理解,第二隔膜 20 可相似地由任何类型的血液相容以及总体液相容的多孔膜材料制成。在一些方面,第二隔膜由孔尺寸小于第一隔膜 18 孔尺寸的硝化纤维制成。在本发明的优选方面,选择孔尺寸以没有大的溶血地容纳红细胞。在本发明的一个方面,该孔尺寸大约比红细胞的尺寸大,且该孔尺寸不超过  $8\ \mu\text{m}$ 。利用其比第一隔膜 18 小的孔尺寸,第二隔膜 20 也是红细胞运动的阻止因素。

[0117] 如本领域技术人员所理解的,分析膜 22 可由任何类型的以高亲和力束缚蛋白质的多孔膜材料例如但不限于硝化纤维、PVDF(聚偏氟乙烯)制成。在本发明中采用硝化纤维并选为孔尺寸小于第二隔膜 20 的孔尺寸。在本发明的一个方面,该膜的孔隙率小于第二隔膜 20。由于其小孔尺寸,分析膜 22 可束缚大量捕捉试剂,例如和在捕捉线 24 上形成可检测标记抗体分析物 / 抗原产品的分析物上的第二抗原决定基反应的抗体。该捕捉试剂还可以是抗原。量增加的捕捉试剂造成本发明分析设备的高灵敏度。分析膜 22 可选择地包括可具有与检测试剂或者另一种同样品中分析物隔开的成分反应以形成可见产品的控制线 26,从而告知操作员该样品通过第二隔膜 20 并到达分析膜 22。

[0118] 在本发明的实施例中,膜阵列 10 可选择地具有支承条,或者使用公知的用于支承的衬靶纸(未示出)。通常该衬靶纸为具有不会在膜阵列 10 中移动的合适粘合剂的聚苯乙烯带。一种这类聚苯乙烯带为 Super **White**<sup>®</sup>聚苯乙烯带(G & L Precision Die Cutting, Inc, San Jose, California)。还可在一种或者全部膜 18、20 和 22 上采用透明覆盖带以抑制样品蒸发。适合于在本发明中采用的典型透明覆盖带为作为大约  $50\ \mu\text{m}$  厚的聚酯膜的 **ARcare**<sup>®</sup>(Adhesives Research, Glenn Rock, Pennsylvania)。

[0119] 本发明的膜阵列可制造为各种尺寸和形状,并且如本领域技术人员所理解的不限于图 1 所具体示出的情形。可制造膜阵列以根据需要容纳在各种分析设备中。另外,虽然膜阵列示出为包括三个阶梯,但是本领域技术人员可理解只要该阶梯功能从而整个膜阵列的功能保持相同则每个阶梯可提供为具有多个膜。另外,提供为具有多于三个阶梯的膜阵

列应当从膜阵列一端的第一阶梯向膜阵列的最后一个阶梯降低孔尺寸。

[0120] 在图 2 所示出本发明的一个实施例中,提供了一种用于本发明膜阵列的分析设备 30。该设备具有协作容纳膜阵列 10 的上半部 32 和下半部 34。液体样品从与样品施加装置配合的样品流通道进入分析设备 30,上述样品流通道的组成包括该设备上半部 32 的底面 42 上的凹痕 40,以及该设备上半部 32 中的凹痕 36。还有开放区域 44 和 46,在这里上半部 32 的底面 42 与该设备下半部 34 的顶面 48 接触。开放区域 44 和 46 用于抑制样品流从样品流通道流入该设备两个半部之间的空间。开放区域 44 和 46 延伸至区域 54 以防止样品从膜阵列 10 流入两个表面 42 和 48 之间的空间。

[0121] 样品流通道在第一隔膜 18 的上游端 18a 的顶点结束,该上游端由从下半部 34 的顶面 48 延伸的 Y-形凸起 52 支承。将注意,样品流通道的下游端具有收缩部分 50 从而样品经过第一分隔边沿 19 的厚度水平并均匀地流入顶点 18a 上的第一隔膜 18。在第一隔膜边沿 19 和收缩部分下游的加宽区域的侧壁之间还存在表面接触,该加宽部分的侧壁还称做上半部 32 的交叉通道 50。应注意的是,第一隔膜 18 成形并设置为使得该样品通过毛细管流经第一分隔边沿 19 的厚度在上游端 18a 进入第一隔膜 18。从上面的段落,本领域技术人员容易清楚膜阵列 10 比分析设备 30 样品流通道大的毛细管力保证分析设备仅仅当接收足量样品时才开始。

[0122] 为辅助将设备 30 的两个半部保持在一起,该设备的下半部 34 的顶面 48 包括:矩形凹痕 56 和柱形柱 62,其分别对应于该设备上半部 32 底面 42 中的矩形凸起 58 和柱形凹痕 60。部件 56 和 58 还用于将膜阵列 10 保持在合适位置。

[0123] 如图 1 和 2 所示出,第一隔膜 18 的上游端 18a 与分析设备的交叉通道 50 的下游端接触。相似地,第一隔膜 18 的下游端 18c 稍微覆盖第二隔膜 20 的上游端 20a。第二隔膜 20 的下游端 20c 反过来稍微覆盖分析膜 22 的上游端 22a。阶梯配置的重叠膜允许样品从样品流通道连续流入交叉通道 50 并经膜阵列 10 到达其封闭端 22c。为使样品快速通过膜部分,而又保持捕捉线 24 和控制线 26 间隔足够远以通过观察窗 64 可观察到,将分析膜 22 成形为具有窄的上游端 22a 和圆形的下游端 22c。样品流至分析膜 22 的下游端 22c 表示分析试验结束,并且通过上半部 32 中的观察窗 64 可以清楚看到,从而不需要定时设备以确定试验完成。因此,当液体样品完成其移动至下游端 22c 的毛细管流时,样品流通道基本上为空的。该装置用作确定并限制在该试验中所采用样品体积的控制装置。在该优选实施例中,由大约  $10\ \mu\text{l}$  至大约  $50\ \mu\text{l}$  的单滴血液所占据的全部吸收体积确定第一隔膜 18、第二隔膜 20 以及分析膜 22 的全部尺寸。

[0124] 使用时,容易通过手指小刀步骤获得单滴足量(大约  $10\ \mu\text{l}$  至大约  $50\ \mu\text{l}$ ) 的全血样品。该血液样品经组装该分析设备 30 的上半部和下半部时所形成的样品流通道与第一隔膜 18 上游端 18a 上的膜阵列 10 接触。样品流通过毛细管作用,水平地流经第一隔膜边沿 19 的厚度进入并通过第一隔膜 18,在这里红细胞初次被阻止在第一隔膜 18 中。该样品然后通过毛细管作用流向第二隔膜 20,这里进一步阻止样品中的红细胞并且血浆继续流至下游分析膜 22。

[0125] 容易清楚的是,在接触第一隔膜 18 时,样品的红细胞开始与血浆分离,并且在流动过程中,分析物将遇到检测试剂,该试剂通常为,但不限于这样的标记抗体:涉及分析物抗原决定基以形成分析物-检测试剂联合体。分析物-检测试剂联合体然后流至第二隔

膜 20, 在这里进一步阻碍 / 阻止红细胞的移动。该分析物 - 检测试剂联合体然后移向分析膜 22 并遇到固定的捕捉试剂, 该试剂通常为但不限于涉及分析物的分隔抗原决定基的抗体。分析物 - 检测试剂联合体与固定捕捉试剂的反应形成采用肉眼或者合适仪器可见的聚集捕捉线 24。捕捉线 24 下游的选择控制线 26 将包括控制试剂。在本发明中, 控制试剂可以是抗动物 (anti-animal) IgG。可选择地, 代替控制线 26, 膜阵列 10 的膜 18、20 和 22 上透明覆盖带长度的变化在其到达分析膜 22 的端部 22c 时可造成样品以显示容易检测信号的控制方式蒸发。

[0126] 图 3 中示出了组合本发明膜阵列的另一个实施例。总体表示为 130 的该分析设备与图 2 所示出的分析设备 30 相似, 只是样品流通道由上半部 132 的底面 142 中的凸起 138 形成, 该凸起配合下半部 134 的顶面 142 中的凹痕 140。样品流通道的下游是可加宽为开放区域 154 的交叉通道 150。可选择地, 还可通过使上半部底面中的凹痕配合下半部顶面中的凸起来形成样品流通道。本领域技术人员容易清楚该变化, 并且没有示出。为辅助将该设备 130 的两个半部保持在一起, 设备 130 的下半部 134 的顶面 142 包括柱形柱 162, 其配合设备 130 上半部 132 的底面 142 中的柱形凹痕 160。从图 3 容易看出, 下半部 134 的顶面 148 具有形状为膜阵列 10 的凹痕, 该凹痕用作是将阵列 10 保持在设备 130 中的合适位置。

[0127] 另一个包括本发明膜的实施例为图 4 中总体表示为附图标记 200 的可拆卸盖, 在图 4 中示出并设计为促进采用微量吸管向分析设备施加小体积样品并保护用户不受液体样品的污染。在一个实施例中, 提供盖, 并在向分析设备 30 的样品施加装置注入小体积液体之前, 用作设置样品转移设备 (例如微量吸管尖端) 的导轨。该盖 200 由被中部体 216 连接的两个导轨臂 212 和 214 形成。在中心体 216 的一侧中有一个开口, 该开口具有侧表面 218 和 220 以及斜面 222, 从而形成通道 236, 这样该通道设计为促进从吸液管注入的液体流入分析设备 30 的样品施加装置。如图 5 所示, 从中心体 216 上形成具有凹痕 226 的凸起 224, 该凹痕配合位于分析设备 30 一端的下半部 34 的下表面 76 上的相应元件 78。从图 6 和 7 可清楚, 凹痕 226 和凸起 78 提供摁扣或者插锁配合装置, 并且通常协作以防止盖 200 和设备 30 弯曲连接时无意分离。

[0128] 图 6 示出了与分析设备 30 配合的盖 200 的透视图。盖 200 具有槽 228 和 230, 上述槽分别与分析设备 30 上相应的导轨凸起 68 和 70 啮合。可以很容易地通过操作员的手把持盖 200 的面 232 和 234, 使盖 200 与分析设备 30 啮合以形成在图 7 中示出的总体描述为 300 的组合分析设备。如图 7 所示, 盖 200 的中心体 216 与分析设备 30 邻接, 从而盖 200 的通道 236 与分析设备 30 的样品施加装置在操作上连通。使用时, 当由微量吸管尖端施加液体样品时, 样品连续流过通道 236 至样品施加装置, 并流过分析设备 30 的样品流通道到达膜阵列 10。还可理解的是, 并且本领域技术人员可理解的是, 盖 200 还可安装至分析设备 130 或者任何相似的分析设备。另外, 本领域技术人员将理解, 因为盖 200 可释放地固定在设备 30 上, 所以在进行手指小刀步骤后, 可再次连接盖 200 以保护使用者不受液体样品的污染。

[0129] 图 8 示出了总体以附图标记 200' 表示的可拆卸盖的另一个实施例的透视图。在该实施例中, 盖 200' 和盖 200 的相似之处在于: 盖 200' 在向分析设备 30' 的样品施加装置注入小体积液体之前, 还用作放置微量吸管的导轨。该盖 200' 由被中部体 216' 连接的两个导轨臂 212' 和 214' 形成。在中心体 216' 的一侧中具有开口, 上述开口具有侧表

面 218' 和 220' 以及斜面 222' , 从而形成通道 236' , 该通道设计为促进从微量吸管注入的液体流入分析设备 30' 的样品施加装置。如图 9 所示, 在中心体 216' 上形成具有元件 226' 的凸起 224' , 该元件适合于配合位于分析设备 30' 一端上的下半部 34' 的下表面 76' 上的相应凹痕 78' 。元件 226' 和凹痕 78' 配合时提供摁扣或者插锁配合装置, 并且通常协作以防止当盖 200' 和设备 30' 连接时盖 200' 和设备 30' 无意地分离。盖 200' 具有槽 228' 和 230' , 上述槽分别与盖 200' 上相应的导轨凸起 68' 和 70' 啮合。为进一步提供盖 200' 和设备 30' 之间更可靠的配合, 盖 200' 的导轨臂 212' 和 214' 还分别具有凸起 238' 和 240' , 该凸起以摁扣或者插锁配合方式和设备 30' 上相应的凹痕 242' 和 244' 配合。本领域技术人员容易清楚其它已知的方式, 以为本发明任何分析设备提供盖 200 或者 200' 可释放的连接。

[0130] 在所示出的以盖作为分析设备一部分的实施例中, 该分析设备可制造为具有本发明的膜阵列或者可选择地具有在申请人的 PCT IB/2003/005088(其全部内容组合参考在此) 示出和描述的两个部分膜。简言之, 该两个部分膜包括具有检测试剂的上游第一隔膜以及具有捕捉试剂的下游捕捉膜。

[0131] 图 10 中示出了分析设备的另一个实施例, 其中该设备设计为浸入包括液体样品的容器中。该实施例中, 分析设备 430 一端配置为具有延长部分 431, 但和图 2 或图 3 的设备作用相同, 只是由可浸入液体样品例如尿样的延长部分 431 提供样品入口。液体样品从延长样品流通道进入分析设备 430, 该通道由上半部 434 中的凹槽 436 形成。延长的样品流通道止于膜阵列 10 的第一隔膜 18 的上游端 18a。需注意的是, 样品流通道的下游端为收缩部分 450, 从而样品在顶点 18a 均匀地流入第一隔膜 18。在第一隔膜边沿 19 和上半部 434 收缩部分 450 下游的加宽区域的侧壁之间还存在表面接触。将注意, 第一隔膜 18 成形并设置为使得该样品通过毛细管流经第一隔膜 18 的第一分隔边沿 19 的厚度进入。为帮助将该两个半部保持在一起, 上半部 434 的底面 448 包括柱形凹痕 460, 其与下半部 432 的上表面 442 中的柱形柱 462 相配合。通过放置在支承结构 476 和 478 上而将膜阵列 10 保持在适当位置, 并且膜阵列 10 由上半部 434 的底面 448 上的矩形凸起 458、下半部 432 的顶面 442 上的矩形凸起 466 包围起来。在分析设备 430 的上半部 434 中还有观察窗 464, 用于观察膜阵列 10 的分析膜 22。在示出为具有分析设备延长部分的实施例中, 分析设备可制造为具有本发明的膜阵列或者可选择地具有在申请人的 PCT IB/2003/005088(其全部内容组合参考在此) 示出和描述的两个部分膜。简言之, 该两个部分膜包括具有检测试剂的上游第一隔膜以及具有捕捉试剂的下游捕捉膜。

[0132] 检测分析物甚至一次检测液体样品中多种分析物处于本发明的范围内。因此本领域技术人员将理解一种或多种检测试剂和 / 或一种或多种捕捉试剂沉积在本发明的膜阵列 10 中。

[0133] 可利用本领域技术人员可获得用在本发明膜阵列中的任意的各种标记抗体。通常使用金属和酶标记。由于其显著的灵敏度, 特别优选金属标记。在金属中, 因为非常广泛地应用于这种反应, 并且其特征非常好地理解, 所以原则上最优选金。尽管可根据熟知的因素, 例如分析物的临床隔断以及反应物的亲和力, 但是在本发明中采用的金标记抗体的优选颗粒尺寸为大约从 20 至 65nm。另外, 可增强金信号, 以借助形态为可视产品沉淀, 容易看到可还原银盐。常规的反应盐为乳酸银, 其以对苯二酚为还原剂用作可还原银离子源。金

属银在每个金颗粒周围形成容易识别的黑色沉淀。

[0134] 或者,如果采用酶标记,例如辣根过氧化物酶,则可通过根据标准步骤添加过氧化氢以及染料例如正苯二胺而检测该反应。可良好地用在本发明中的其它标记为:可具有更高灵敏度以进行分析检测的顺磁标记,例如美国专利 6,046,585 中所描述的(其全部内容组合参考在此)。

[0135] 可根据本发明检测的多种分析物为与心血管事件例如肌红蛋白、肌钙蛋白 T(cTnT) 和 I(cTnI) 以及肌酸激酶 MB(CK-MB) 相关的心脏分析。另外,还可采用本发明或者其各种实施例检测与怀孕或者排卵相关的荷尔蒙例如人体绒毛膜促性腺激素(hCG) 以及促黄体激素(LH)。采用本发明检测其它疾病抗原例如癌症、特别是前列腺癌抗原(前列腺血清抗原(prostate serum antigen),PSA) 也在本发明的范围内。本发明的其它应用包括识别与病毒干扰相关的分析物例如肝炎、细菌和真菌感染,包括胃肠溃疡的幽门螺杆菌,由炭疽芽胞杆菌、人体虱、蚤目和革兰氏(染色)阳性细菌如化脓性链球菌、肺炎链球菌和粪链球菌引起的其它感染均为非限制性实施例。本发明还可用于检测药品包括滥用药品。本发明还考虑例如确定血液中葡萄糖水平的酶分析。应认为,使用该设备不限于那些专用分析物或者全血,而是同样适用于其它分析步骤例如上述步骤。

[0136] 尽管原则上描述了本发明,如应用于所谓的层分析,但是本领域技术人员将理解,其还适用于其它类型的分析例如抑制酶分析。在抑制酶分析中,另外包括作为第一隔膜 18 中检测试剂的标记抗原将和样品中的分析物(抗原)一起完成以束缚至捕捉试剂例如抗原束缚分子。在本发明中,抗原束缚分子可以是多细胞或者单细胞抗体。

[0137] 在分析物为抗原束缚分子例如本发明的抗体的本发明实施例中,检测试剂可以为标记反人类 IgG,而捕捉试剂可以是任何液体样品中抗体(或多种抗体)的合适固定抗原(或多种抗原)。本领域技术人员熟知在本发明中采用并适于应用的多种天然或者合成抗原。可以固定的合适抗原实例包括但不限于人类免疫缺陷病毒(HIV) 和肝炎病毒。相似地,本领域技术人员将容易理解在本发明的其它实施例中,检测试剂还可以是液体样品中抗体的标记抗原。

[0138] 上述公开内容总体描述了本发明。可通过参考下面的特别实例更完整的理解本发明。这些实例仅仅为描述目的而非用于限制本发明的范围。因为环境可建议或者使得有利,所以可考虑形式变化以及等效物置换。尽管这里采用的专用术语,但是这些术语期望为描述意义而非限制目的。

[0139] 实例

[0140] 不是限制范围,下面的实例用于描述本发明的各种实施例。

[0141] 实例 1

[0142] 根据本发明制备采用一滴全血样品的人体心脏肌钙蛋白 I 试验(TnI) 设备。对于分析膜,采用常规液体分配器,使孔尺寸大约为 5  $\mu$ m 的硝化纤维(Whatman) 浸渍于控制和捕捉溶液。控制溶液包括 1mg/mL 羊抗-小鼠 IgG 多细胞抗体(Arista Biologicals),而捕捉试剂包括 2mg/mL 的抗-肌钙蛋白 I 单细胞抗体(HyTest)。在 37°C 下孵化浸渍硝化纤维 30 分钟以固定抗体。以胶体金合成溶液喷洒第一隔膜(Whatman),然后冻干以去除水分。从 40nm 金颗粒(Arista Biologicals) 和人体心脏肌钙蛋白 I(HyTest) 专用单细胞抗体制备与 540nm 的最终 2.20D 合成的胶体金。将 8  $\mu$ m 的硝化纤维膜(Whatman) 用作第二隔

膜。该膜阵列由 25  $\mu\text{m}$  的透明聚酯带 (Adhesive Research) 覆盖并由聚苯乙烯支承带 (G&L Precision Die Cutting, Inc) 支承。如图 1 所示组装膜阵列并将该膜阵列如图 2 所示出地包容在分析设备中。采用冲切工具获得膜阵列的形状。采用 35  $\mu\text{L}$  血液或者血清试验该分析设备在需要大约 10 分钟的测试步骤中显示出良好的血浆分离和样品流动。该试验获得 1ng/mL TnI 的灵敏度。

[0143] 实例 2

[0144] 根据本发明制备采用一滴全血样品的人体降钙素原 (PCT) 试验设备。对于分析膜,采用常规液体分配器对孔尺寸大约为 5  $\mu\text{m}$  的硝化纤维 (微孔) 浸渍控制和捕捉溶液。控制溶液包括 1mg/mL 羊抗 - 小鼠 IgG 多细胞抗体 (Arista Biologicals), 而捕捉试剂包括 2mg/mL 的抗 - 降钙素羊多细胞抗体 (Brahms)。在 37°C 下孵化浸渍硝化纤维 30 分钟以固定抗体。以胶体金合成溶液喷洒检测膜或血浆隔膜 (Whatman) 然后冻干以去除水分。从 40nm 金颗粒 (Arista Biologicals) 和 PCT (Brahms) 专用单细胞抗体制备的金合成溶液具有 540nm 的最终 1.50D。将 8  $\mu\text{m}$  的硝化纤维膜 (Whatman) 用作隔膜。该试验条由 25  $\mu\text{m}$  厚的透明聚酯带 (Adhesive Research) 覆盖并由 G&L Precision Die Cutting, Inc 的聚苯乙烯支承带支承。如图 1 所示组装测试膜。采用冲切工具获得测试膜的形状。采用 35  $\mu\text{L}$  血液或者血清测试该设备显示出良好的血浆分离和样品流动。该试验步骤花费大约 25 分钟完成。获得 0.1ng/mL PCT 的灵敏度。

[0145] 尽管已经在这里详细描述了本发明的优选实施例,但是本领域技术人员将理解可对此进行更改而不偏离本发明的实质或者附加权利要求的范围。

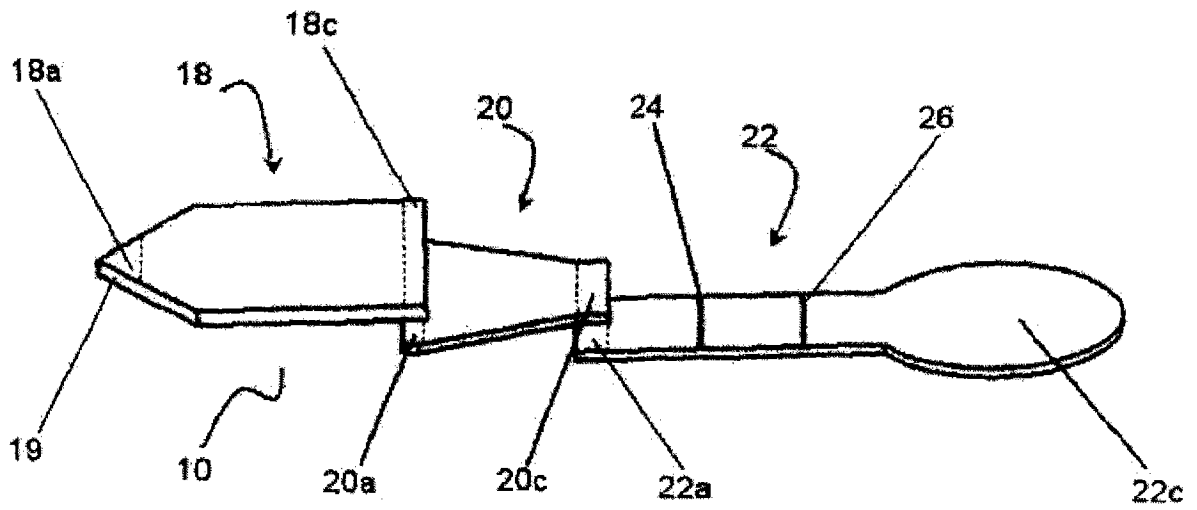


图 1

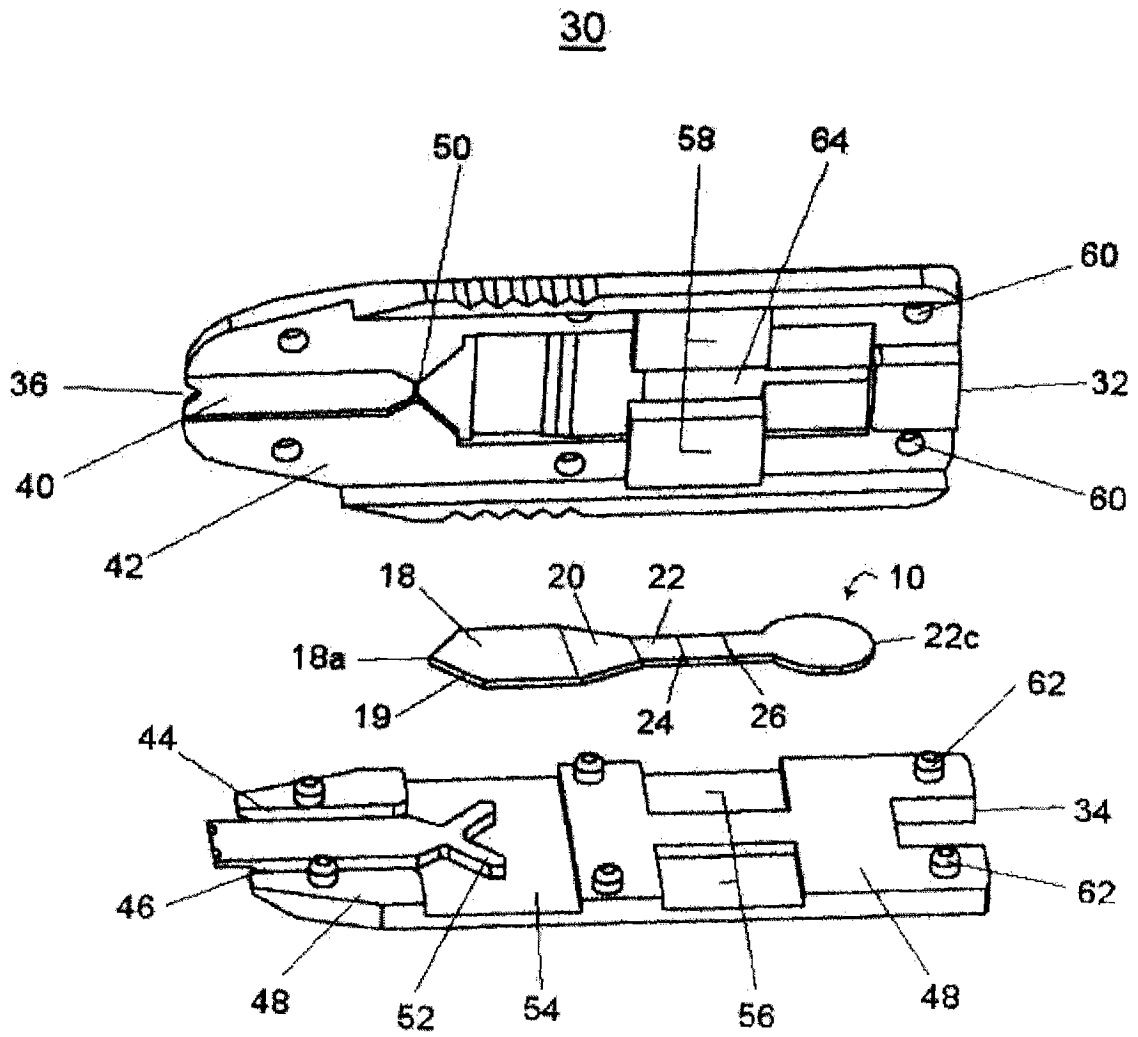


图 2

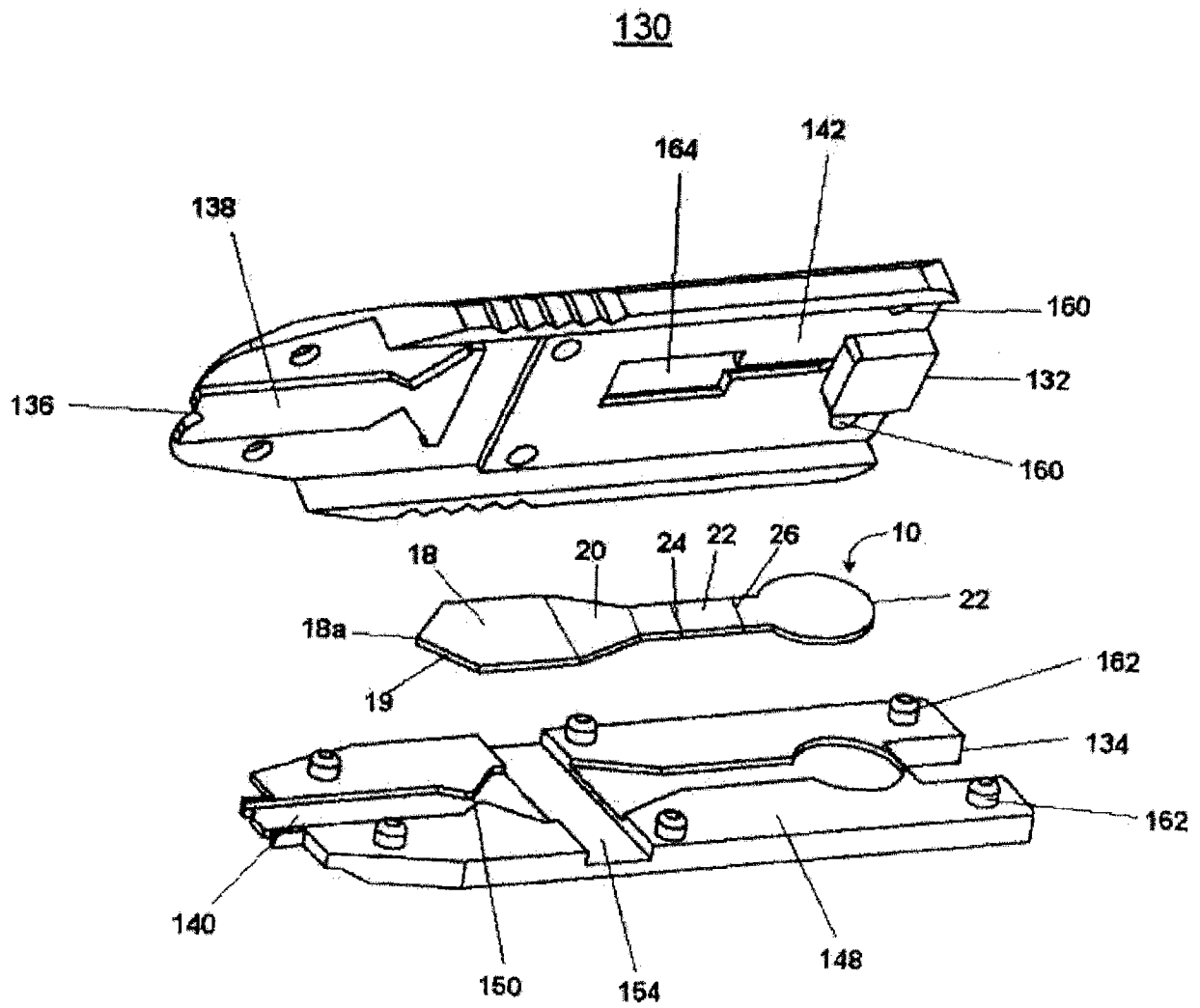


图 3

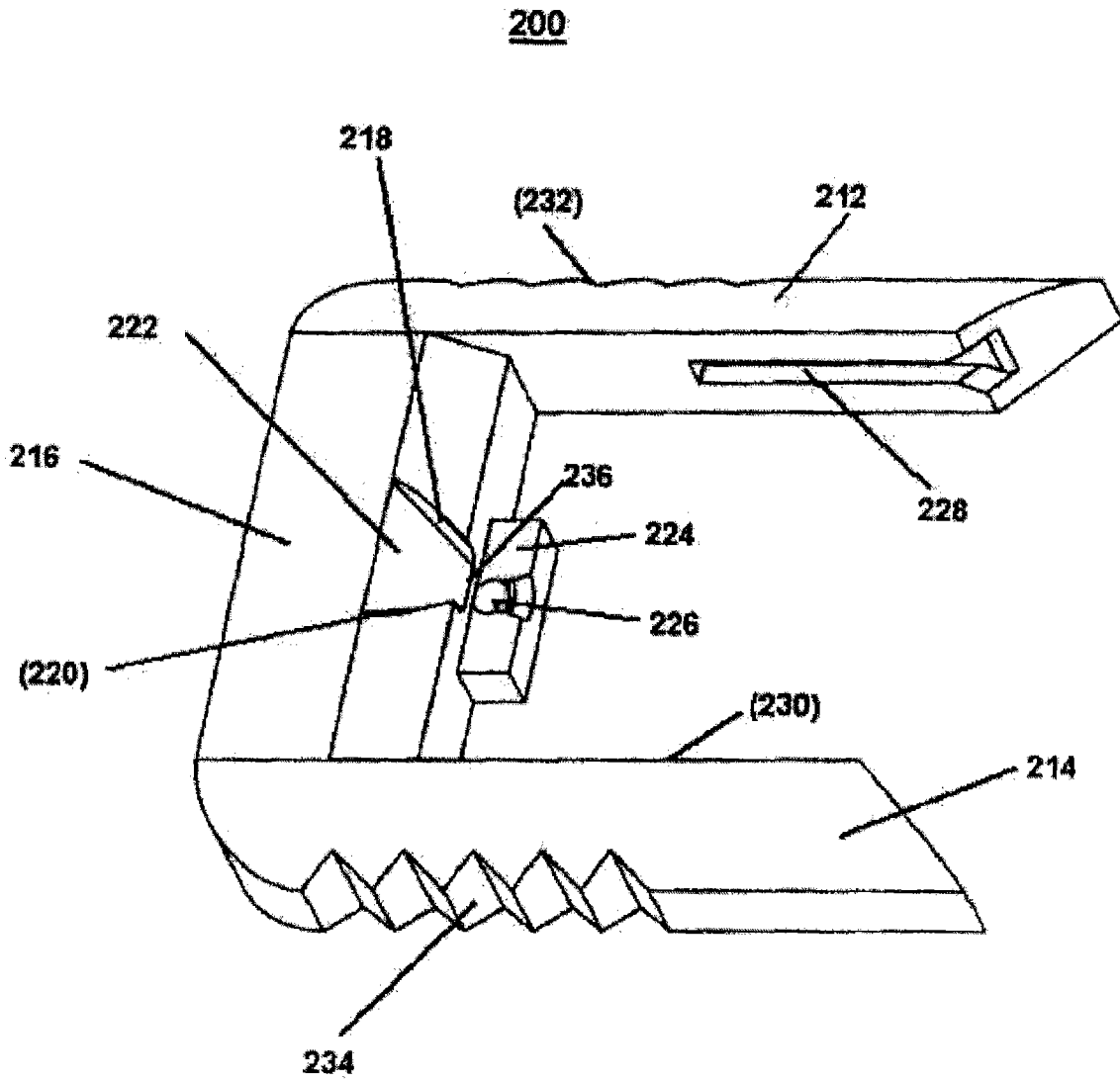


图 4

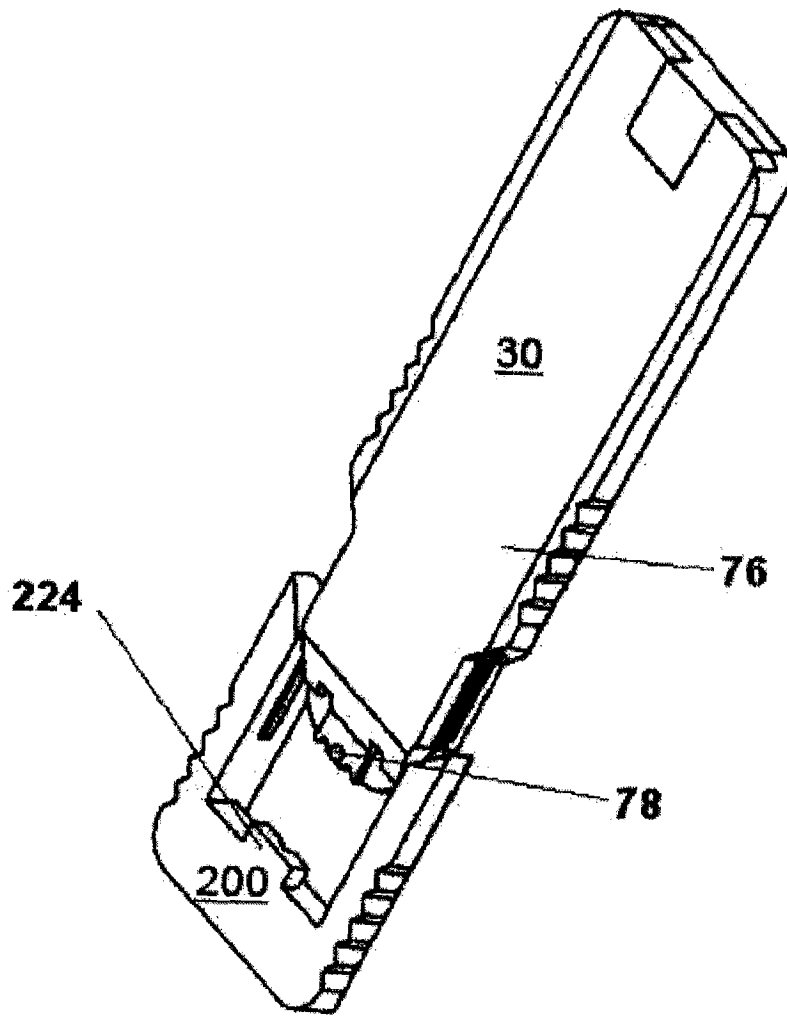


图 5

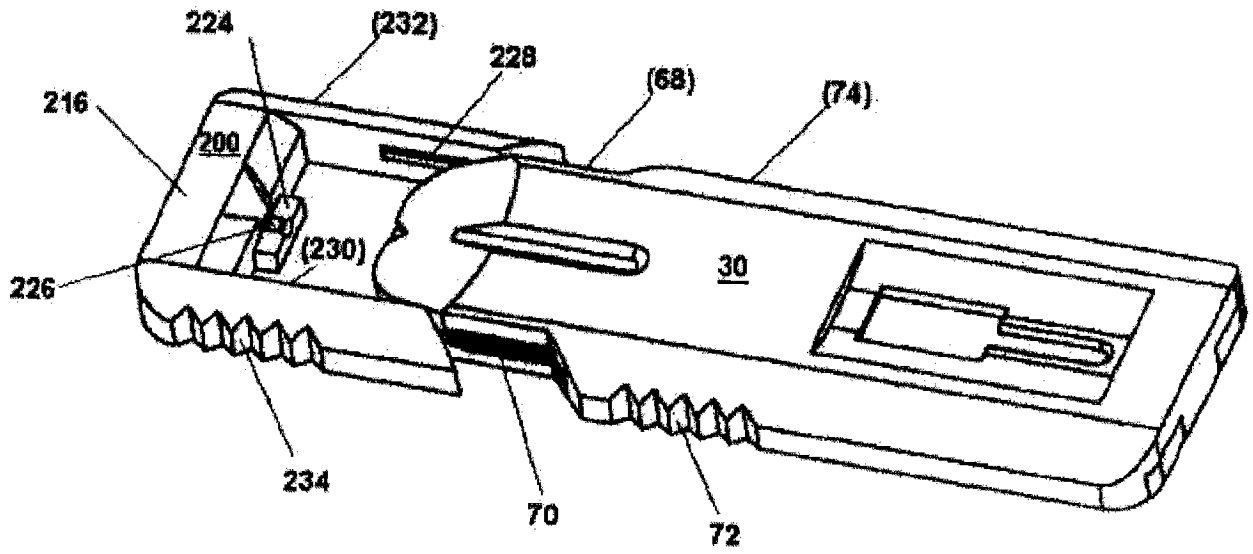


图 6

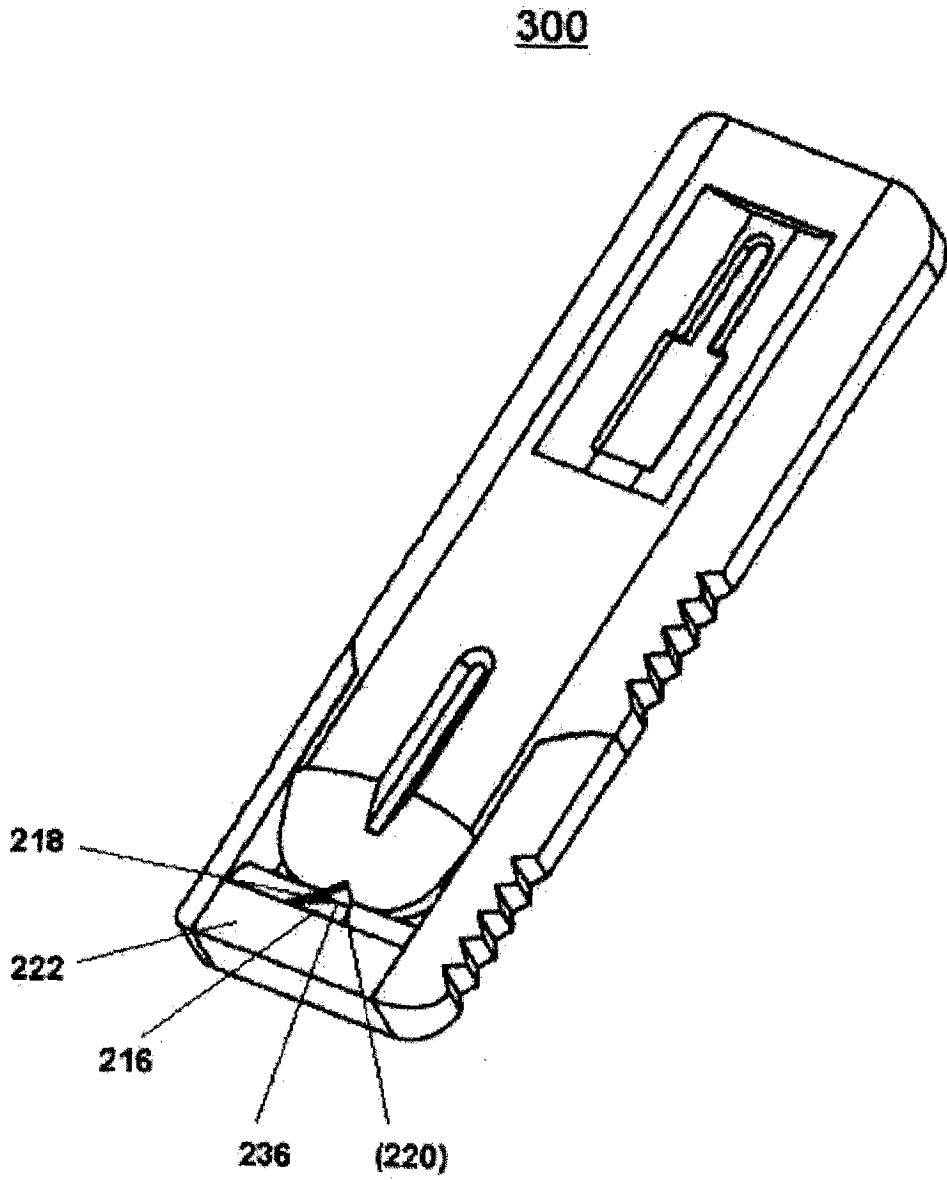


图 7

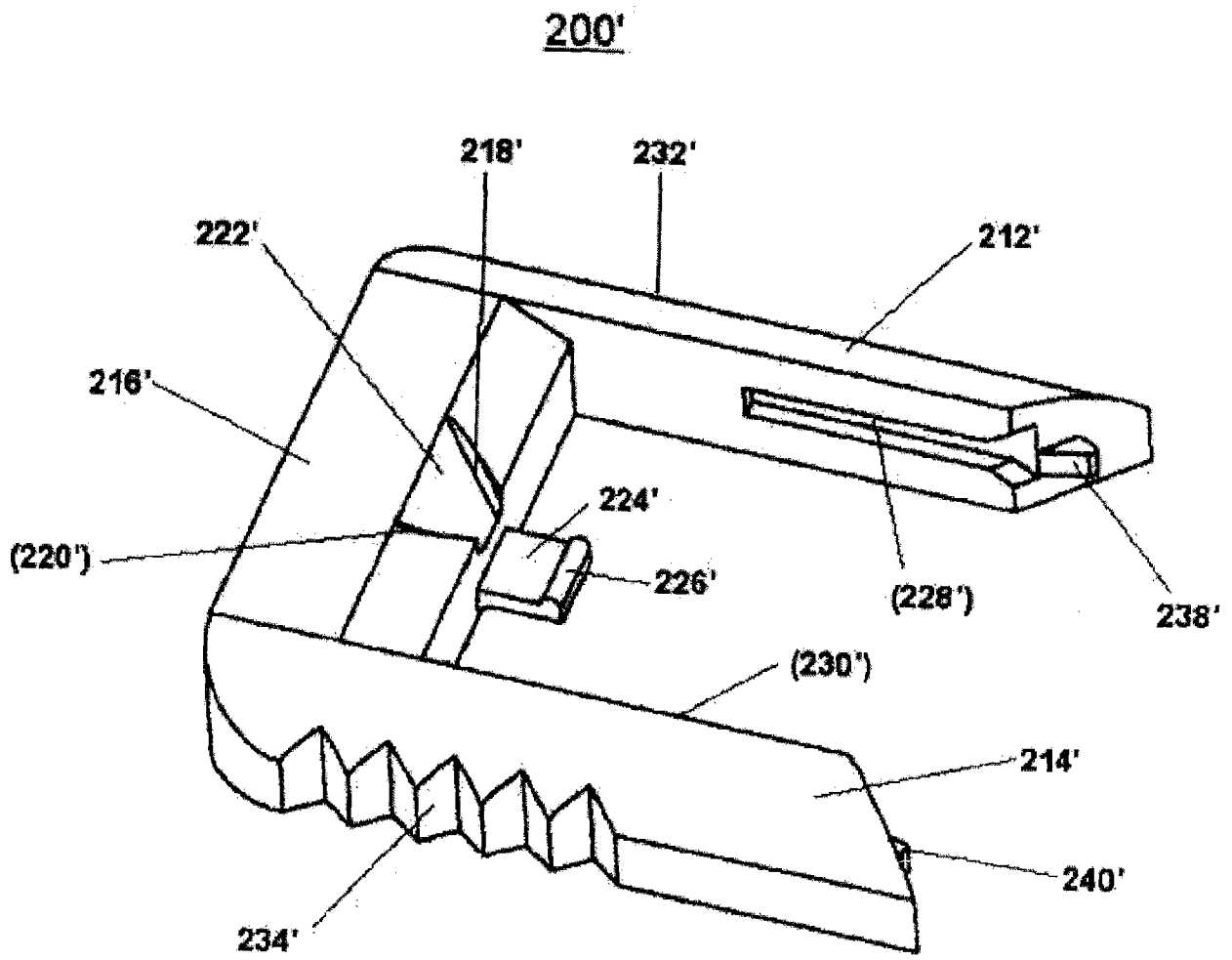


图 8

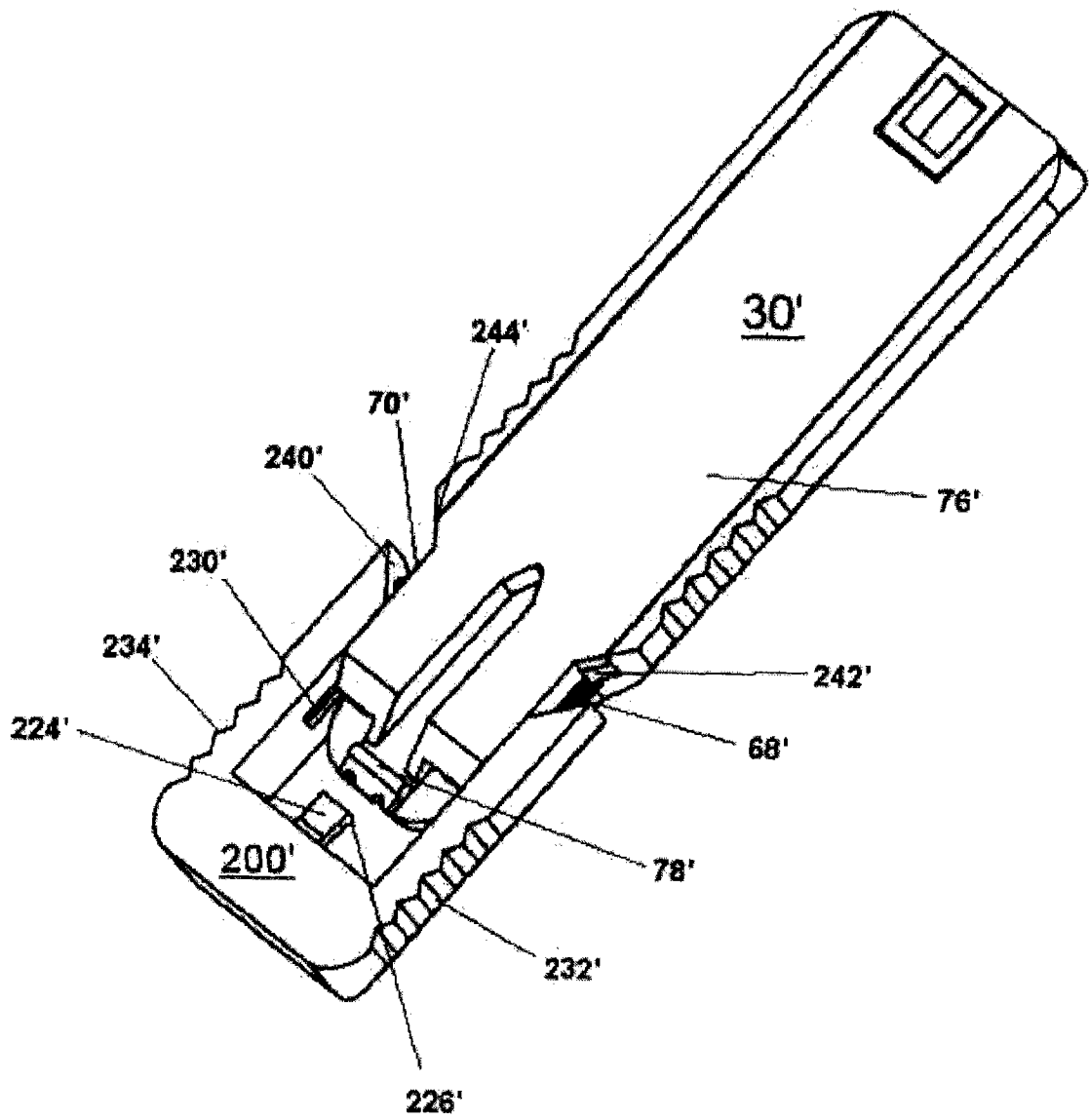


图 9

**430**

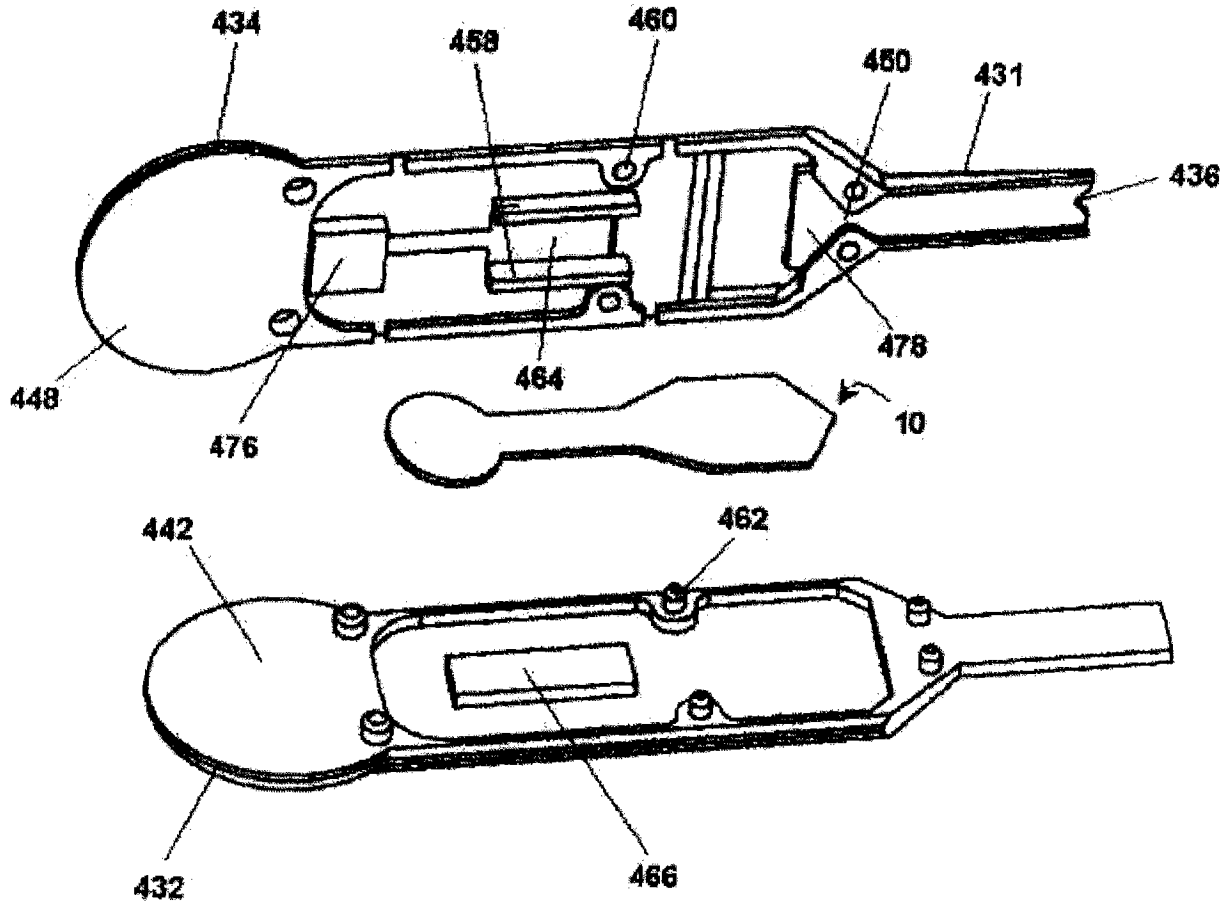


图 10

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 膜阵列和分析设备   |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN101213451B</a>   | 公开(公告)日 | 2013-04-03 |
| 申请号            | CN200680023738.3   | 申请日     | 2006-06-28 |
| [标]申请(专利权)人(译) | ZBX公司  |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | ZBX公司  |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | ZBX公司  |         |            |
| [标]发明人         | 史沁卫  |         |            |
| 发明人            | 史沁卫  |         |            |
| IPC分类号         | G01N33/543 G01N33/53 C40B60/12 C40B60/14 G01N1/28 G01N37/00 B01L11/00 B01D71/00 B01L99/00  |         |            |
| CPC分类号         | B01L2200/027 G01N33/54366 G01N33/558 B01L2300/0825 B01L2300/0681 Y10S435/97 B01L2300/087 B01L2400/0406 B01L2400/065 B01L3/5023 Y10S435/971 |         |            |
| 审查员(译)         | 张丽颖  |         |            |
| 优先权            | 60/694239 2005-06-28 US  |         |            |
| 其他公开文献         | CN101213451A   |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>   |         |            |

摘要(译)

本发明提供了一种用于高灵敏度地检测小液体样品的一种或多种分析物的膜阵列。该膜阵列可用于各种分析设备并特别用于以最小或者可忽略的背景干扰识别全血分析物。

