

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00137319.6

G01N 33/52

G01N 33/86

G01N 31/22

G01N 21/01

G01N 1/28

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213302C

[22] 申请日 2000.12.2 [21] 申请号 00137319.6

[30] 优先权

[32] 1999.12.3 [33] US [31] 09/454196

[71] 专利权人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 I·A·哈丁 R·J·沙特勒

审查员 倪晓红

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 钟守期

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 9 页

[54] 发明名称 医学诊断装置的微滴分配

[57] 摘要

一种医学诊断装置，带有非吸收性基底，此基底有亲水性靶区域，可通过微滴非击打式打印，将试剂置于靶区域上。在试剂沉积过程中，该装置相对于微滴的液流移动，使之在基底上形成基本均匀的试剂层。此装置尤其适用于测定血液凝结时间。在一个优选实施方案中，当所测血样与试剂相互作用时，通过监测穿过靶区的透射光而测定凝结时间。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种构建医学诊断试剂装置的方法，其特征在于包括以下步骤：
 - a) 提供非吸收性基底，其至少有一个亲水性靶区域，
 - 5 b) 以非击打式打印头对亲水性靶区域内的一点上提供诊断试剂液体的微滴脉冲液流，其中试剂液体包含促凝血酶原激酶，
 - c) 相对于基底移动液流，并
 - d) 至少重复步骤 b) 和 c) 足够的次数，以在亲水性靶区域形成基本均匀的液层。
- 10 2. 一种用于测定生物液的分析物浓度或特性的诊断试剂装置，包括非吸收性基底，它含有
 - a) 用于接受欲分析的生物液样品的样品复盖区，
 - b) 亲水性试剂区，其通过非击打式打印接受与样品相互作用的包含促凝血酶原激酶的诊断试剂液体的微滴脉冲液流，以便在样品中产生与液体的分析物浓度
 - 15 或特性相关的可检测的物理变化。
3. 根据权利要求 2 所述的装置，进一步包括将样品从复盖区转移到试剂区的装置。
4. 根据权利要求 2 所述的装置，其中样品复盖区是亲水的。
5. 根据权利要求 2 所述的装置，其特征在于基底包括基本上透明的平的膜
- 20 片。
6. 根据权利要求 2 所述的装置，其特征在于基底包括基本上透明的热塑性膜片。
7. 根据权利要求 2 所述的装置，其中试剂液体含有着色剂。
8. 根据权利要求 3 所述的装置，其中将样品从复盖区转移到试剂区的装置包
- 25 括顶层，其通过一个中间层与基底分隔开，所述中间层具有一个通口和切入其中的相邻的通道，其中顶层、中间层和基底形成一个囊，当挤压并松开时，在通道内产生负压，将血液引至试剂区。
9. 根据权利要求 2 所述的装置，其中预定的亲水性表面区具有不大于约 60° 的水接触角度。
- 30 10. 根据权利要求 9 所述的装置，其中所述水接触角度是约 25°。

医学诊断装置的微滴分配

5 本申请是 1999 年 6 月 15 日提交的申请 NO. 09/333,765 的后续申请。

本发明涉及一种由非击打式打印法构建的医学诊断装置,更具体地说涉及由一种试剂以非击打式印于装置亲水性表面上而构建起来的医学诊断装置。

各种医学诊断方法,包括用生物液,如血液/尿液,或唾液进行的试验,是以此液体或其中的一种成分、如血清等的物理特性的变化为基础的。这些特性可以是电、磁、
10 流体或光学性能。当检测一种光学性能时,可以用透明或半透明装置盛装生物液或试剂。液体在光吸收方面的变化与液体中被分析物的浓度或性能有关。典型的是,光源邻近装置的一个表面,而检测器与相对的表面邻近。检测器测定透过液体样品的光。另外,光源和检测器可以在装置的同一侧,在这种情况下,检测器测定样品的散射光和/或反射光。最后,可以将反射器置于或邻近于相对的表面。后一种类型的装置,
15 其中光线透过样品区,然后第二次通过反射,它被称为“透射反射”(transflectance)装置。此说明书和权利要求书中所述的“光”包括红外和紫外光谱及可见光。“吸收”指光束通过介质后强度的减弱;因此它包括“真正的”吸收和散射。

1994 年 2 月 3 日出版的 Wells 等的 W094/02850 记载了一种透明的实验装置的例子。他们的装置包括一密封室,它是透明或半透明的、抗渗的、刚性或半刚性的。测定物和一种或多种测定试剂置于室中的预定位置处。在即将开始测定之前打开室加入
20 样品。测定试剂和样品中的被测物结合,在测定结束时导致所选试剂的光学性质、如颜色等变化。可以用肉眼或光学仪器观察结果。

1971 年 11 月 16 日授予的 Davis 的美国专利 U. S. 3,620,676 公开了一种液体色度指示器。此指示器包括可压缩的“半球形腔室”。压缩再放开此球形以形成从液源抽
25 吸液体的负压,使之通过半球形腔室,此半球形腔室的壁上压有指示器。只通过球被压缩的程度和当球被放开时指示剂入口浸在液源中的时间来控制液流进入指示器的流量。

1972 年 2 月 8 日授予的 Hurtig 的美国专利 U. S. 3,640,267 公开了一种收集体液样品的容器,其包括有弹性、可折叠壁的腔室。在容器入口放入被收集的液体前压缩其壁。放开后,此壁恢复到未折叠的状态,将液体从入口吸入。而用上述 Davis 的装置只能很有限地控制液流进入指示器。
30

1978年5月9日授予的Lilja等人的美国专利U. S. 4, 088, 448公开了一种透明容器，可以对混有试剂的样品进行光学分析。该试剂覆于腔室的壁上，然后室中充以液体样品。样品与试剂混合产生能被光学检测的变化。

5 以上所述的和参考文献中的实验装置特别包括一干燥试验带，试剂被覆在其上一个或多个预定的位置。在大量的此装置的预定位置涂上试剂，大体上是通过标准的印刷方法完成的；然而非击打式印刷有某些显著的优势。如，非击打式印刷机可以更小、更轻和更价廉，因为他们不必持续进行印刷头在基片上的重复击打。他们也允许使用透明的基片，如涉及光透射变化的光学仪器所需要的。J. L. Johnson, 的《非击打印刷原理》（第3版，Palatino出版社，Irvine, CA1998）一书中记载了各种非击打式印刷的资料（也可参见：《无溅射喷雾制备更好的胶片》，H. L. Berger, 《机械设计》，10 1998年2月5日，52—55页）。在这些各种非击打印刷中，认为喷墨打印适用于液体试剂。

1978年9月27日出版的英国专利说明书1, 526, 708公开了一种试剂实验装置，其包括一载体，其上印有两种不同的物质，它们以“预定的间隔”分离开。喷墨打印15 是已公开的一种打印技术。

1989年10月31日授予的Hayes等的美国专利U. S. 4, 877, 745公开了一种将试剂印到印刷介质上的系统，其从一喷射管推进微滴并重复此过程，直到理想的试剂轮廓印在介质上。该装置使用了一种压电印刷头。

1992年4月28日授予的Klebe的美国专利U. S. 5, 108, 926公开了一种装置，该20 装置通过用喷墨打印机直接将细胞设置在基底上、或涂上细胞粘合材料上，以使细胞在基底上准确固定。所用的喷墨打印机是Hewlett-Packard Thinkjet™打印机，其为热喷墨打印机（见Hewlett-Packard杂志，1985年5月）。

1995年1月3日授予的Deeg等的美国专利U. S. 5, 378, 638公开了一种测定液体样品中的被分析物的分析元件。该元件装配有喷墨打印机、使用热喷墨打印头，将一25 系列分隔室中的试剂喷墨打印出。

上述各参考文献明确或含蓄地表明与印刷介质上的图像铺展有关，因为图像清晰度随液体“墨水”干燥前在表面的铺展程度而降低。对于诊断应用，尤其需要清晰的图像，因为在装置的表面上不同的试剂紧挨着放置在一起，但在装置被所测样品沾湿前试剂不能相互接触（例如反应）。

30 本发明提供一种构建医学诊断试剂装置的方法，包括以下步骤：

a) 提供非吸收性基底，其表面至少有一亲水性靶区域，

- b) 以非击打式打印头对靶区以内的一点上提供诊断试剂液体的脉冲式液流,
- c) 相对于基底移动该液流, 并
- d) 重复步骤 b) 和 c) 足够的遍数以在靶区域形成足够均匀的液层。

本发明的诊断试剂装置可测定生物液分析物的浓度和特性, 包括:

- 5 a) 接受分析用的生物液样品的样品复盖区域, 和
- b) 一个预定的亲水试剂区, 通过非击打式印刷将诊断试剂液体置于其上, 使其与样品反应, 产生与液体中的分析物的浓度或特性相关的样品的可检测的物理变化。样品复盖区和试剂区域可以相同, 也可以隔有输送样品的中间通道。测定一般是、但不必须是当样品在试剂域上时进行, 在以下的描述中, 所研究的测定是样品在试剂区内
- 10 时进行。

此方法尤其适用于构建一种测定凝血酶原时间 (PT) 的装置, 靶区域被覆一试剂组合物, 其催化血液的级联式凝结。类似地, 本发明的诊断试剂带尤其适用于测定全血样品的 PT 时间。

- 15 用于本说明书和权利要求书的术语“微滴”指体积在 1 皮升 (picoliter) 至一微升的范围内的液滴。

我们惊奇地发现靶区域的亲水性产生了优越的效果, 亲水表面能铺展沉积的试剂, 而这曾被认为是不理想的。

图 1: 本发明装置的平面图

图 2: 图 1 装置的分解图

- 20 图 3: 图 1 装置的透视图

图 4: 用于本发明装置的计量器的简图

图 5: 用于测定 PT 时间的数据图

图 6: 本发明装置另一实施方案的平面图

图 7: 用本发明的方法制备的涂层的平面图

- 25 图 8: 本发明的非击打式印刷法的图解

图 9: 证明本发明优点的图表

- 30 本发明的医学诊断试剂装置是通过非击打印刷工艺将试剂沉积在非吸收基底的亲水“试剂区”上而构建的。此类装置涉及生物液或其中某成分的物理参数, 涉及液体的分析物浓度或液体的性质。虽然各种物理参数, 如电、磁、流体或光学的, 可以成为测定的基础, 但光学参数的变化是优选的, 下述的记载涉及一种光学装置。本装置的一个优选实施方案包括平面基底, 如一种热塑膜。基底表面有样品复盖区和试剂

区,样品在此发生光学参数的变化,如光散射。基底,或“底层”,与“中间”层和“上”层形成囊,产生负压,将样品吸入装置中,形成断流接点,在样品布满试剂区后精确地切断液流。

5 优选装置在试剂区上大体是透明的,所以可以用一侧的光源照亮此区,在另一侧测定透射光。非击打印刷试剂使样品发生变化,用透射光的变化测定所需的分析物或流体特性。或者,从流体样品散射出的光或通过样品的光、和从二次反射(通过对侧的反射器等)回的光,可以作为光源用同侧的检测器进行检测。

此类装置适用于各种生物流体的分析试验,如测定生物化学或血液学特性,或测定这些流体中的蛋白、激素、碳水化合物、脂类、药物、毒物、气体、电解质等的浓度。进行这些测定的方法在文献中已有描述。这些试验中,它们的记载见如下文献:

(1) 产色因子 XIIa 测定(和其他凝结因子): Rand, M. D. 等,《血液》, 88, 3432 (1996)。

(2) X 因子测定: Bick, R. L. 《血栓形成和止血失调: 临床和实验室实践》, 芝加哥, ASCP 出版社, 1992

15 (3) DRVVT (稀释的鲁塞尔氏蝰蛇毒试验): Exner, T 等,《凝血和纤维蛋白溶解作用》(Blood Coag. fibrinol.), 1, 259 (1990)。

(4) 蛋白质的免疫浊度和免疫比浊测定法: Whicher, J. T., CRC Crit. Rev. 临床实验室科学 18: 213 (1983)。

(5) TPA 测定: Mann, K. G., 等,《血液》, 76, 755, (1990); 和 Hartshorn, J. N. 等,《血液》, 78, 833 (1991)

(6) APTT (活化的部分促凝血酶原激酶时间测定): Proctor, R. R. 和 Rapaport, S. I. 《美国临床病理学杂志》, 36, 212 (1961); Brandt, J. T. 和 Triplett, D. A. 《美国临床病理学杂志》, 76, 530 (1981); 和 Kelsey, P. R. 《血栓形成血细胞》(Thromb. Haemost.) 52, 172 (1984)。

25 (7) HbA1c 测定(糖基化的血红蛋白测定): Nicol, D. J. 等,《临床化学》29, 1694 (1983)。

(8) 总血红蛋白: Schneck 等,《临床化学》, 32/33, 526 (1986); 和美国专利 4,088,448。

(9) Xa 因子: Vinazzer, H., Proc. Symp. Dtsch. Ges. Klin. Chem., 203 (1977), 30 Witt, I 编辑。

(10) 氧化氮的比色法测定: Schmidt, H. H. 等,《生物化学》2, 22 (1995)

本装置尤其适用于测定血液凝结时间—“凝血酶原时间”或“PT 时间”—关于此装置的详述见下文。为使此装置适宜上述应用所需的改进仅需通过常规实验来实现。

图 1 是本发明装置 10 的平面图。图 2 是此装置的分解图，图 3 是其透视图。将气囊 14 压缩后样品置于样品口 12 处。显然，层 26 和/或层 28 区域，即与气囊 14 的开口毗连的区域必须是有回弹力的，以使气囊 14 被压缩。约 0.1mm 厚的聚酯有适宜的回弹力和弹性。优选，顶层 26 的厚度约为 0.125mm，底层 28 的厚度约为 0.100mm。当气囊被松开后，负压吸引样品通过通路 16 进入试剂区 18，此区含有非击打印刷试剂 20。为保证试剂区 18 充满样品，气囊 14 的体积优选至少约等于通道 16 和试剂区 18 的总体积。如果试剂区 18 从下面照亮，层 28 必须是透明的，在此它与试剂区 18 毗连。对于 PT 试验，试剂 20 含有促凝血酶原激酶，而不含通常在冷冻干燥试剂中发现的增量剂。

如图 1、2、3 所示，断流接点 22 连接气囊 14 和试剂区 18；然而，通道 16 可以在断流接点 22 的一侧或两侧延伸，将断流接点与试剂区 18 和/或气囊 14 分隔开。当样品到达断流接点 22 时，样品流停止。对于 PT 测定，重要的是在样品到达会重复出现“红细胞钱串形成”，即红细胞堆叠的点时，便使样品流停止，这是用本发明监控血液凝结的重要步骤。U. S. 专利 5, 230, 866 记载了断流接点的操作原理，将其结合于此作为参考。

如图 2 所示，所有上述元件是借助夹在顶层 26 和底层 28 之间的中间层 24 中的开口形成。优选层 24 是双面粘着带。借助层 26 和/或 28 中的附加开口形成断流接点 22，与层 24 中的开口对准，用封闭层 30 和/或 32 进行密封。如所示优选断流接点包括层 26 和 28 中的开口、密封层 30 和 32。断流接点的开口至少与通道 16 等宽。图 2 还显示一种覆盖样品入口 12 视需要配置的滤器 12A。滤器可以从全血样品中分离红细胞，和/或可以含有与血液反应的试剂以提供额外的信息。适宜的滤器包括各向异性膜，优选聚砜膜，可以从加拿大 Toronto 的光谱诊断用品公司得到。视需要配置的反射器 18A 可以在层 26 表面上或与其相邻，并位于试剂区 18 上方。如果有反射器，此装置成为透射反射装置。

用图 1、2、3 所示使用试验带的方法可以参考图 4 所示的计量器元件的图解进行理解，该计量器是一种自动计量器。或者，也可以进行手工操作（在此情况下，在样品加到样品入口 12 前以手工压缩气囊 14，然后松开）。

使用者进行的第一步骤是接通计量器，由此给试验带检测器 40、样品检测器 42、测定系统 44 和视需要配置的加热器 46 供能。第二步是插入试验带。优选至少试验带

上的一部分区域不透明,以便插入的试验带将阻挡检测器 40b 的 LED40a 的光照。(更优选的是,中间层由非透明材料组成,以使背照光不能进入测定系统 44)。检测器 40b 因此感测到带已插入、并触发气囊驱动器 48 以压迫气囊 14。计量器显示屏 50 然后引导使用者将样品置于样品入口 12 处作为第三步,使用者必须进行的最后一步是开始测定程序。

空的样品入口是反射性的。当将样品加入样品入口时,它从 LED 42a 吸收光,然后使反射到检测器 42b 的光减弱。此光的减弱又转过来向驱动器 48 发出信号以放开气囊 14。由此在通道 16 中产生的负压吸引样品通过试剂区 18 到达断流接点 22。从 LED 44a 发出的光通过试剂区 18,当样品凝结时,检测器 44b 监测透过样品的光。当有多个试剂区时,测定系统 44 包括对每一个试剂区设置的 LED/检测器对(如 44a 和 44b)。将透射光作为时间的函数进行分析(如下所述)能够计算出 PT 时间,它显示于计量器显示屏 50 上。优选用加热器 46 将样品温度控制在 37℃。

图 5 描述的是典型的“凝结特征”曲线,其中将从检测器 44b 通过的电流绘制成时间的函数。在试剂区内用 44b 于时间 1 首次检测血液。在 1 和 2 点间的间隔时间 A 内血液充满试剂区。由于红细胞使光散射,导致此时间间隔内电流降低,由此可近似地测定血细胞比容。在点 2,样品充满试剂区并静止,断流接点使其停止运动。红细胞开始如硬币样堆叠(红细胞钱串形成)。红细胞钱串效应会增加点 2 和 3 时间间隔内通过样品的透射光(和减少散射)。在点 3,凝块形成使红细胞钱串形成停止,而通过样品的透射光达到最大值。从 1 与 3 点或 2 与 3 点之间的间隔 B 可以计算出 PT 时间。然后,血液从液体变为半固体凝胶状,同时伴随相应的光透射降低。最大值 3 和终点 4 之间的电流 C 的降低与样品的血纤维蛋白原相关。

图 6 描述了本装置的一个优选实施方案。它是一个包括旁路 52 的多通道装置。旁路 52 为样品提供一个进入试剂区 118、218 和 318 后的流通通道。通过断流接点 122 处的气囊侧的负压将样品吸入旁路。当断流接点两侧的周围压力相等时样品流停止。试剂区 118 含有促凝血酶原激酶。优选试剂区 218 和 318 含有对照样,进一步优选下述对照样。试剂区 218 含有促凝血酶原激酶、牛洗脱物和重组因子 VIIa,选择组合物,以便通过抗凝剂,如华法令的反作用使血样的凝结时间达正常。试剂区 318 仅含有促凝血酶原激酶和牛洗脱物,部分抑制抗凝剂的效应。因此,在此试验带上进行 3 种测定。在试剂区 118 测定样品的 PT 时间,这是主要的欲测项目。然而,仅当试剂区 218 和 318 的测定产生预定范围内的结果时,此测定才有效。如果一种或两种这种对照测定超出范围,就进行再次试验。延伸的断流接点 122 使 3 个试剂区内的所有液流停止。

上述图 1 和 2 画出的装置优选由热塑性片 26 和 28 层压到两侧表面均涂有粘合剂的热塑性中间层 24 上而形成。可以通过例如激光切割或冲切层 24、26 和 28 形成开口，该开口形成图 1 所示的元件。

底层 28 上的试剂区 18 由中间层 24 的开口限定。优选地，面向底层 28 的顶层 26 的底表面是疏水性的，至少在通道 16 和试剂区 18 的范围内如此。试剂区 18 的表面是亲水性的。优选样品入口 12 的表面也是亲水性的，以便于装置的灌注；即，使样品从入口 12 流向试剂区 18。亲水性样品和试剂区所具有的常见方式是使底层 28 的全部表面都是亲水性的。市售的有适宜的亲水表面的热塑性膜包括 3M 9962 防雾膜（“Antifog”），可以从 St. Paul, MN 的 3M 健康护理公司、医疗专用品部购得；FMC GelBond 膜可以从 Rockland, ME 的 BioWhittaker 分子应用公司购得；表面经火焰—电晕处理或等离子体处理的聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）膜；离聚物膜；和其他常用的有亲水性表面或涂层的热塑性膜。涂以一层 3M 专用涂层的 PET 防雾膜膜是优选的基底材料。

在对用于本装置和方法的基底的适用性所进行的测定中，可以用多种不同方法测定表面亲水性。

接触角是位于可湿润的表面上液（通常是纯化水）滴的边缘，与此表面之间的标称角度。测定接触角的方法已经标准化，并可用手工或自动设备进行测定。（ASTM 实验方法 D5946—96，采用水接触角测定法的电晕处理聚合物膜的标准试验法。）当所测的角大于 25°时，一般认为该数据是精确的和可再现的，如果接触角约为 60°或更小，就认为膜是容易湿润的。测得的防雾膜的角约为 25°。

通过已知表面张力的溶液在被测表面上铺展并观察该溶液是否“成珠”来测定湿润张力（ASTM 实验方法 D2578—94，测定聚乙烯和聚丙烯膜的湿润张力的标准试验法）。成珠表示液体内部吸引力超过了表面的吸附。将该液体以达因/cm 单位校准，该溶液称为达因溶液。在 30—60 达因/cm 的范围内它们可从市售获得。用最低值溶液开始测定表面，并逐渐增加，至最高值溶液。该表面的润湿张力达因/cm 值，指定为在该表面上铺展需约 2 秒钟的溶液所具有的相应达因/cm 值。因为防雾膜湿润了所有溶液，其特点即为表面湿润张力大于 60 达因/cm。

3M 的医疗专业部已开发了一种表征膜的水湿润作用的湿润实验。（3M SMD # 6122，湿润实验，12 月 4 日，1998—能从 3M 中心得到，St, Paul, MN55144-1000）。该实验包括细心地将染料的水溶液置于表面上，使其干燥，测定干燥斑的直径。收集数据通常在 35—40 点范围内，其显示一个非常易湿润的表面。

基于上述测定,我们得出结论:防雾表面是十分亲水的。当一表面有足够的亲水性时,那么试剂滴在表面铺展,就有足够多的液滴沉积,在预定区域形成足够均匀的试剂层。如本说明书和权利要求书使用的,术语“基本均匀”不能解释为整个靶区域上被覆盖表面的厚度必需是相同的,甚至也不表示整个表面都被覆盖。

5 图7描述了一个典型的被覆盖靶区域的一部分的平面图。注意表面(A)的部分未被覆盖,虽然大部分表面(B)被覆盖了。优选至少80%靶区域是被覆盖的。优选被覆区(B)的厚度变化达最小化;如,最厚的区域小于被覆区平均厚度的3倍。根据试剂的性质和特定的应用,被覆区平均被覆厚度通常约为0.1mm—1mm。

图8描述了将试剂通过非击打方式印刷到本申请基底的试剂区的装置略图。印刷
10 头60重复将试剂液滴的液流喷射到卷材(web)62上,卷材62按箭头所示的方向运动。视需要配置的罩64和66保证液滴流只到达试剂区18内的卷材62上。

为控制印刷,罩66,即最接近打印头60的罩,可视需要具有面向打印头的疏水表面68。从印刷头60的多重分配器喷嘴流出的试剂在罩表面68上形成多重试剂点。因为表面是疏水的,各点保持分隔,并可以用下游光学系统70分别观测。表面18的
15 亲水性使液滴到达能使之铺展和/或融合的表面,所以使光学系统直接检测试剂区的各个液滴更困难。

如果需要,光学系统70可以检测并排除不合格产品。如若是缺少点,可以表示一个或多个分配器喷嘴不合格。适宜的光学检测法是暗视野显微镜检查、阴影、图形、激光照明等。可视需要将着色剂或荧光染料加到试剂中,使其更易被光学系统70所
20 检出。如在试剂中加入亚甲蓝染料使其终浓度约为0.1%,可使试剂能被光学系统检出,而基本不改变用试剂进行的测定结果。

打印头60可以是任何本领域已知的非击打式打印头,包括超声波式、电记录式、离子喷射式等打印头。优选打印头60是喷墨打印头,更优选热喷墨打印头。

以下的实施例描述本发明的各种实施方案,但并不对本发明进行任何方式的限
25 定。

实施例1(对比例)

制备上述用于PT测定类型的两个试验带(见图1—3)。试验带之间的不同在于:试验带A有未加以处理的聚对苯二甲酸乙二醇酯底层28,试验带B有FMC GelBond膜的底层28。把血样加到每个试验带上,按图4所述的装置测定PT时间。图9描述了
30 得到的凝结曲线。试验带A的曲线有一比较平的峰(与图5中的峰3相应)。峰的平坦度限制了PT计算结果的精确度。相反,试验带B的曲线有非常尖的峰,拥有更大

的精确度。（注意用两个试验带测定的样品的 PT 时间不同）。

实施例 2

先将夹在两个可揭下式衬垫之间的双面涂有粘合剂的胶带(RX 675SLT, 购自 Scapa Tapes, Windsor, CT) 穿过层压和旋转冲切转化系统中而构建本发明装置。图 2 显示的方式, 除断流接点外, 是通过顶层的可揭下式衬垫和胶带 (tape) 进行切割, 而不通过底层的可揭下式衬垫切割, 然后将该底衬垫与从胶带切下的一同作为废料除去。将 3M 防雾膜层压到胶带的暴露底面。然后通过热喷墨打印将试剂 (促凝血酶原激酶, 购自 Ortho 临床诊断剂公司, Raritan, NJ) 打印到膜的试剂区 (18), 使用的打印头为 Hewlett Packard, Corvallis, OR 的 51612A。在未经处理的聚酯膜 (AR1235, 购自 Glen Rock, PA, 粘合剂研究所) 上切出样品入口, 然后层压到双面胶带的顶层 (除去可揭下层后)。然后以冲模通过三层夹层的切出断流接点。最后, 将可以从 3M, St. Paul, MN 购得的单面粘合胶带—Catalog No. 9843 (MSX4841) 铺到聚酯层的外面密封该断流接点。

实施例 3

接着用类似于实施例 1 所述的方法, 制备图 6 所述的试验带。通过热喷墨打印到区域 118P、218P 和 318P 的试剂分别是促凝血酶原激酶; 促凝血酶原激酶, 牛洗脱物和重组因子 VIIa; 以及仅有促凝血酶原激酶和牛洗脱物。可以从 Haemotologic Technologies, Burlington, VT 得到牛洗脱物 (血浆柠檬酸钡牛洗脱物); 从美国诊断用品公司, 格林威治 (Greenwich), Ct. 得到重组因子 VIIa。

可以用此实施例的试验带测定全血样品, 得到图 5 所示的关于各个试剂区的曲线。用从曲线上得到的对照 (试剂区 218P 和 318P) 数据评定从试剂区 118P 的曲线上得到的数据。结果是, 比只用单个试剂区的试验带进行的测定, 可以更可靠地确定 PT 时间。

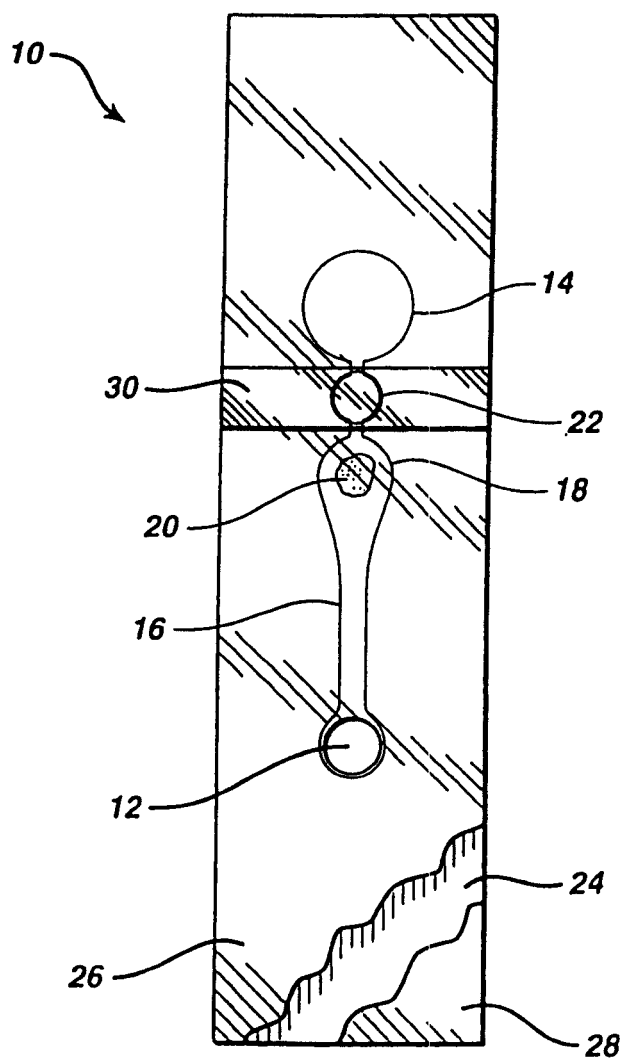
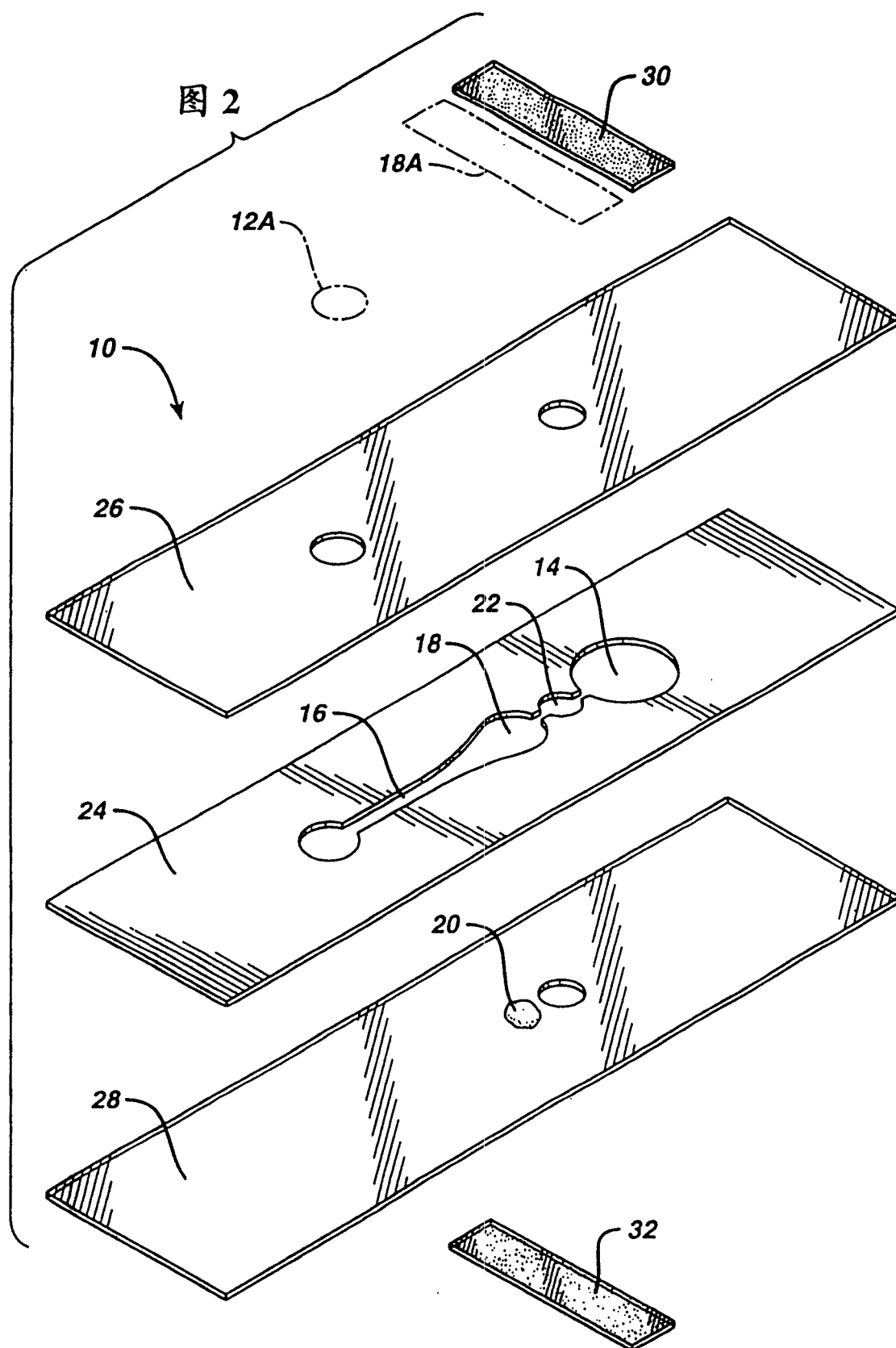


图 1



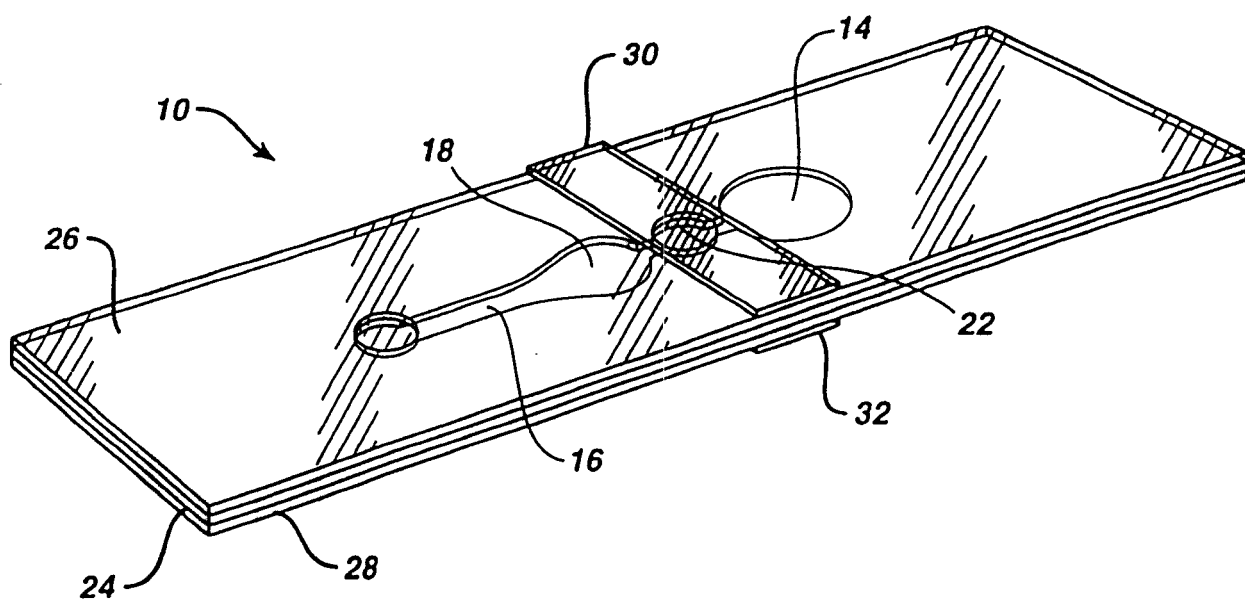
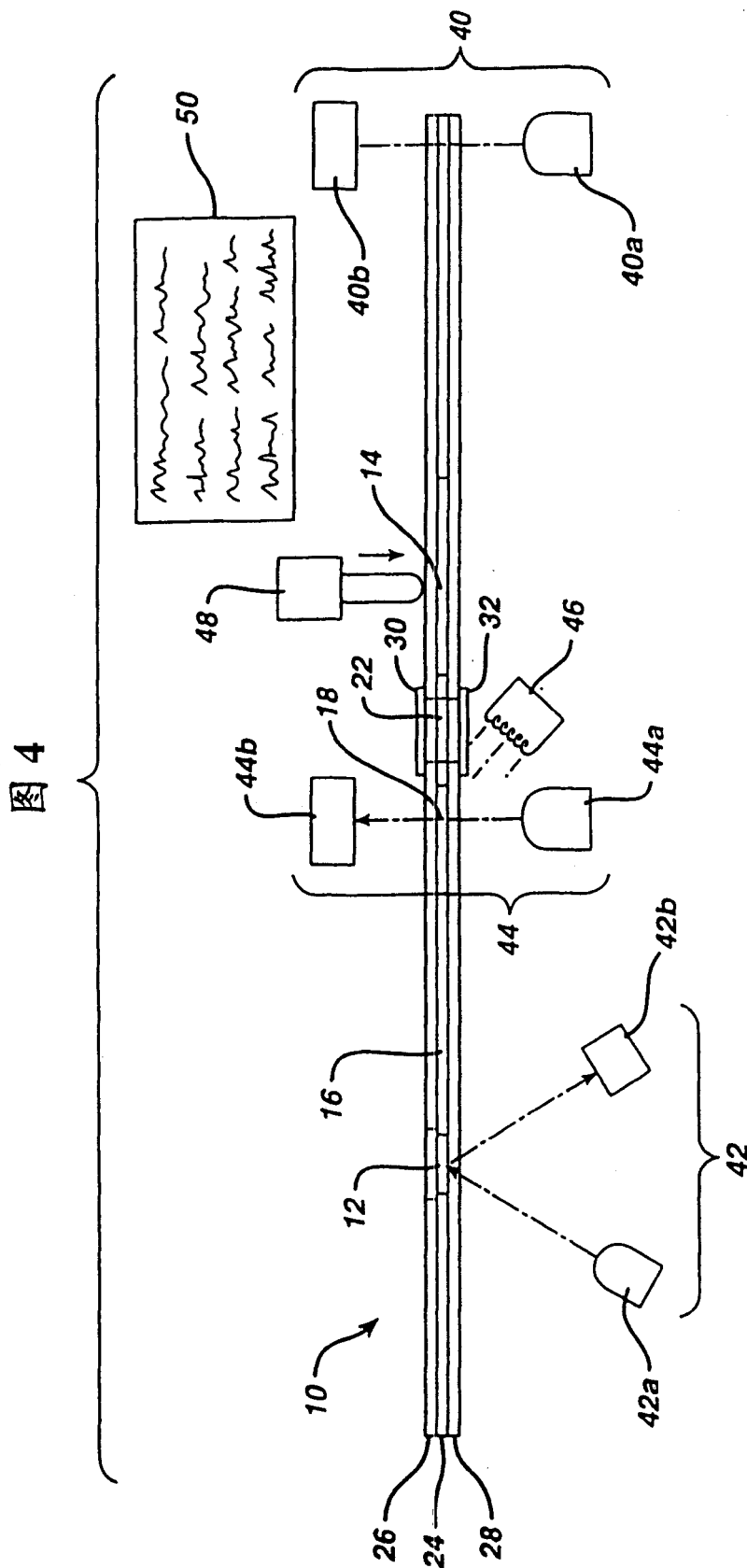


图 3



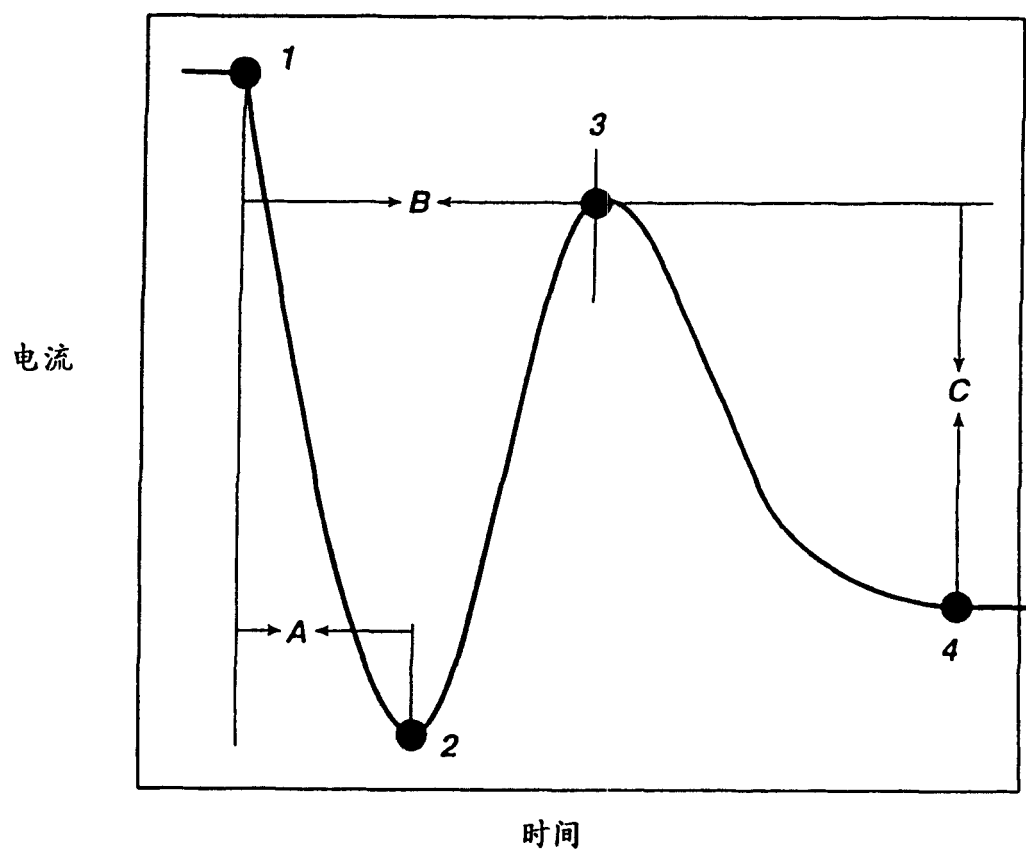


图 5

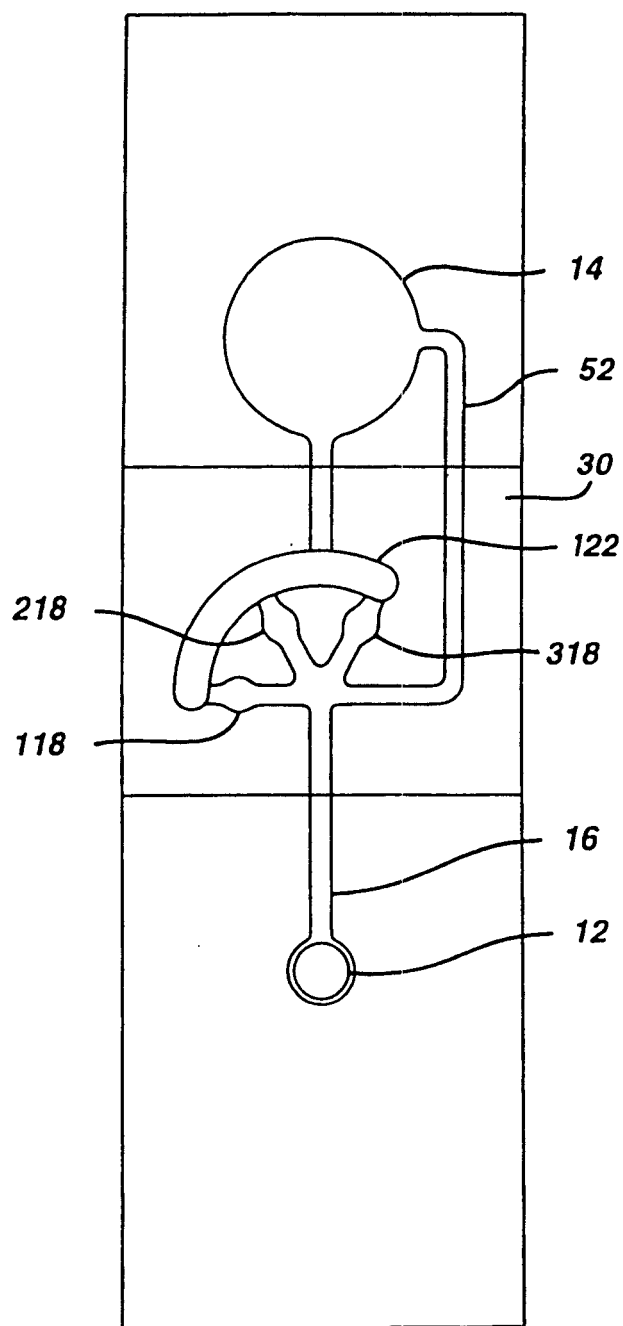


图 6

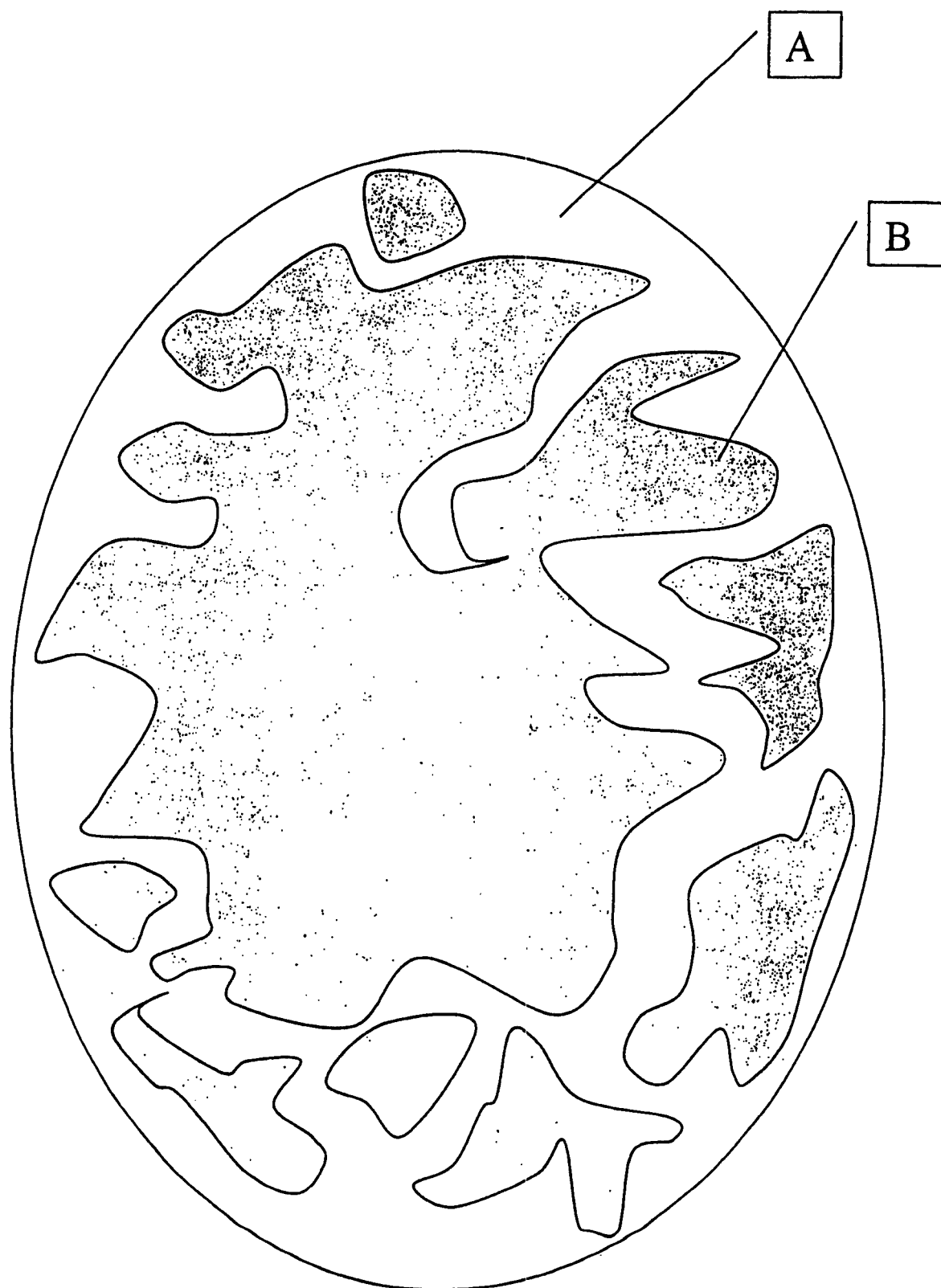


图 7

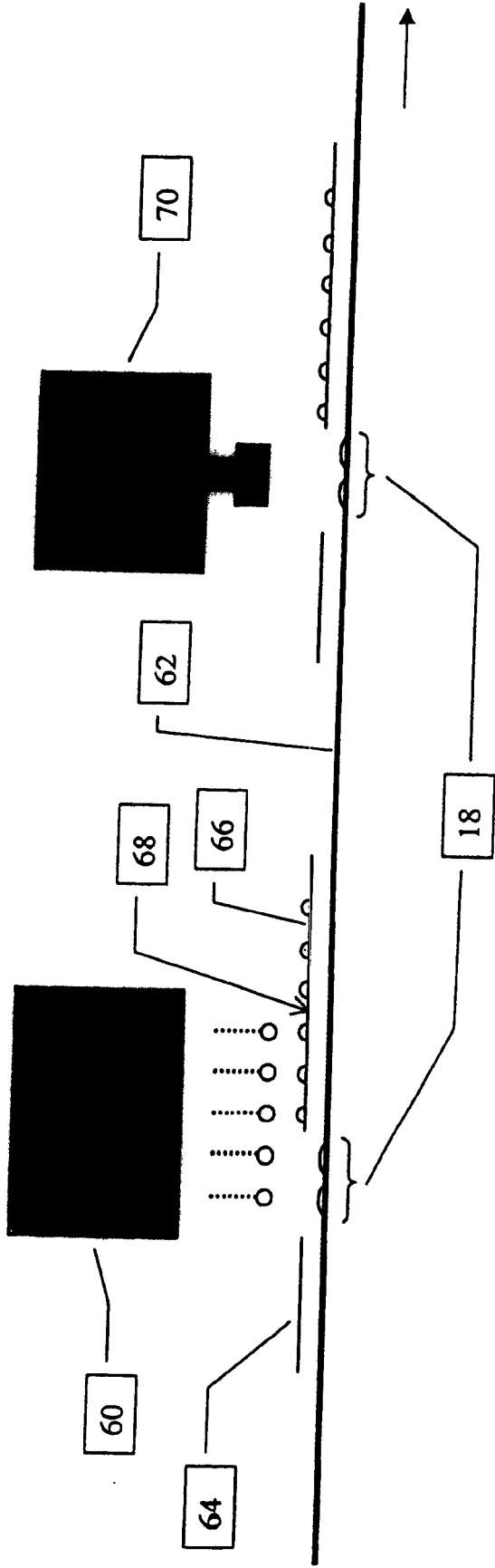


图 8

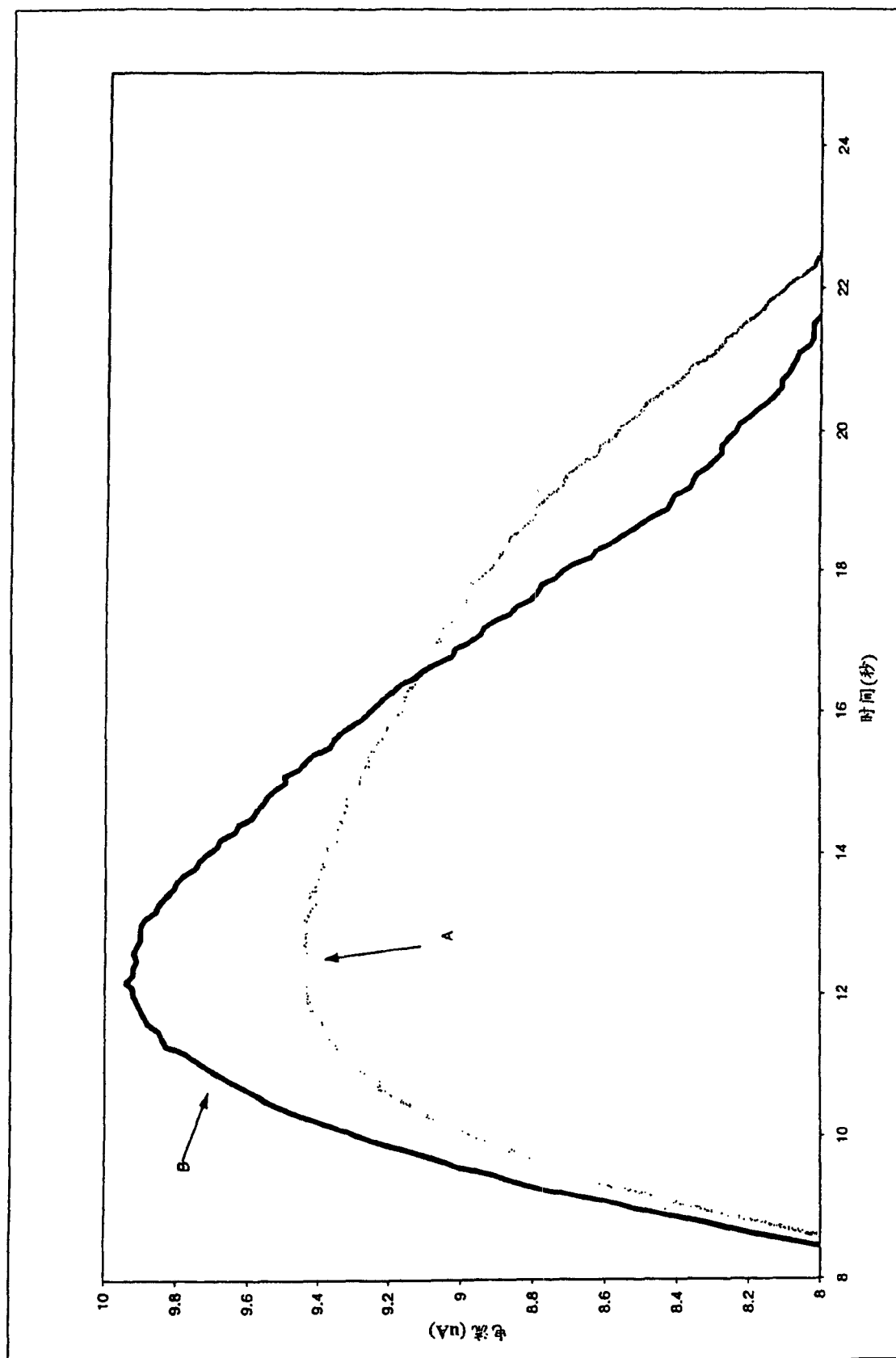


图 9

专利名称(译)	医学诊断装置的微滴分配		
公开(公告)号	CN1213302C	公开(公告)日	2005-08-03
申请号	CN00137319.6	申请日	2000-12-02
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
[标]发明人	IA哈丁 RJ沙特勒		
发明人	I·A·哈丁 R·J·沙特勒		
IPC分类号	G01N33/52 G01N33/86 G01N31/22 G01N21/01 G01N1/28 G01N33/50 A61B5/145 B01L3/00 G01N21/75 G01N33/483 G01N33/49 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/566 G01N37/00		
CPC分类号	G01N33/4905 G01N33/558 B01L2300/0822 B01L2200/16 B01L2300/0681 B01L2300/087 G01N2333/7454 G01N33/86 G01N33/525 B01L2300/0864 B01L3/5027 G01N2333/96447 B01L3/502707 G01N33/54386 B01L2400/0481 B01L2300/0825 B01L2200/12 G01N33/5304 B01L2400/0688 B01L2300/0887 B01L2400/0406 G01N33/521 B01L2200/0621 B05D3/00 G01N21/8483		
代理人(译)	王景朝		
优先权	09/454196 1999-12-03 US		
其他公开文献	CN1301965A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种医学诊断装置，带有非吸收性基底，此基底有亲水性靶区域，可通过微滴非击打式打印，将试剂置于靶区域上。在试剂沉积过程中，该装置相对于微滴的液流移动，使之在基底上形成基本均匀的试剂层。此装置尤其适用于测定血液凝结时间。在一个优选实施方案中，当所测血样与试剂相互作用时，通过监测穿过靶区的透射光而测定凝结时间。

