



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108982830 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201710417565.3

审查员 胡晓佳

(22) 申请日 2017.06.05

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108982830 A

(43) 申请公布日 2018.12.11

(73) 专利权人 广州东林生物科技有限公司

地址 510730 广东省广州市经济技术开发区
蓝玉四街九号科技园五号厂房四楼

(72) 发明人 张传春 屈兴翠 白丽娟 谭再丽
罗余香

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

代理人 胡辉

(51) Int. Cl.

G01N 33/531 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种性能稳定配套使用的缓冲液和线性稀
释液

(57) 摘要

本发明提供了一种性能稳定的用于Abbott Axsym/plus免疫发光分析仪配套使用的缓冲液和线性稀释液原装替代试剂,其中缓冲液(3号液)由Tris、浓盐酸、氯化钠、防腐剂、抗菌剂和二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐组成,线性稀释液(4号液)由磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、防腐剂、抗菌剂和二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐组成。本发明提供的一套试剂与原装配套试剂用于Abbott Axsym/plus免疫发光分析仪测定结果相关性良好,稳定性较文献报道的国产化试剂更高,具有较高的临床应用价值。

1. 一种性能稳定的液体试剂组合,其特征在于:

所述液体试剂组合用于Abbott AxSYM/plus免疫发光分析仪配套使用;

所述液体试剂组合由3号液和4号液组成;

所述3号液,其作用是洗涤去除未结合的物质,冲洗未反应的抗体;

所述4号液,其作用是清洗管路探针,稀释样本,并作为样品的反应介质;

所述3号液的组分和含量为:

Tris 1~5g/L

浓盐酸 0.5~2ml/L

氯化钠 10~50g/L

防腐剂 0.1~2.0g/L

抗菌剂 0.1~2.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐 0.1~2.0g/L;

所述4号液的组分和含量为:

磷酸氢二钠 10~90mmol/L

磷酸二氢钠 10~90mmol/L

防腐剂 0.1~2.0g/L

抗菌剂 0.1~2.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐 0.1~2.0g/L。

2. 如权利要求1所述的液体试剂组合,其特征在于:

所述3号液的组分和含量为:

Tris 2~3g/L

浓盐酸 1~2ml/L

氯化钠 10~30g/L

防腐剂 0.5~1.0g/L

抗菌剂 0.5~1.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐 0.5~1.0g/L;

所述4号液的组分和含量为:

磷酸氢二钠 50~90mmol/L

磷酸二氢钠 10~50mmol/L

防腐剂 0.5~1.0g/L

抗菌剂 0.5~1.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐 0.5~1.0g/L。

3. 如权利要求1所述的液体试剂组合,其特征在于:

所述3号液的组分和含量为:

Tris 2.42g/L

浓盐酸 1.3ml/L

氯化钠 18g/L

防腐剂 1.0g/L

抗菌剂 1.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L;

所述4号液的组分和含量为:

磷酸氢二钠80mmol/L

磷酸二氢钠20mmol/L

防腐剂1.0g/L

抗菌剂1.0g/L

二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L。

一种性能稳定配套使用的缓冲液和线性稀释液

技术领域

[0001] 本发明涉及一种性能稳定的用于Abbott AxSYM/plus免疫发光分析仪配套使用的缓冲液和线性稀释液的原装配套试剂替代试剂的制备组方,属于医学体外诊断技术领域。

背景技术

[0002] Abbott AxSYM/plus全自动化学发光免疫分析仪是当今国内外最新最先进的临床免疫技术的集中体现,该设备同时采用四种专利测试原理和多项雅培独创的专利技术,根据待测物的不同,灵活选择不同的分析技术、分析步骤和分析过程,以达到最佳的检测效果、最高的检测精度、最快的检测速度,是继放免、酶免、普通的化学发光技术之后的新一代标记免疫分析技术。其检测的灵敏度高,可达皮克水平;检测速度快,从上机到出第一个结果的时间最快仅需10分钟,大大节省病人等结果时间;检测范围宽,可达6个数量级;其全部项目的试剂均通过美国FDA认证,结果准确可靠。无论是在速度、精度、灵敏度,还是在检测范围和特异性等方面都具有极大的优势。目前该仪器可开展的项目已达80余项,并以每年7-8种的速度增加,项目涉及肿瘤标志物、甲状腺功能、生殖/内分泌、心血管类、先天性疾病等方面。

[0003] 雅培3号液、4号液为Abbott AxSYM/plus系列发光免疫分析仪配套使用的缓冲液和线性稀释液,其中雅培3号液为缓冲液,其作用是洗涤去除未结合的物质,冲洗未反应的抗体,4号液为线性稀释液,其作用是清洗管路探针,稀释样本,并作为样品的反应介质。虽然Abbott AxSYM/plus系列免疫发光分析仪检测项目齐全,结果准确、灵敏,但其不足之处是所需专用配套试剂价格偏高,从而影响其临床推广。为了使拥有该仪器的单位能充分利用该仪器为临床服务,进一步研究开发出替代雅培免疫发光分析仪配套使用的3号液、4号液的国产试剂,以降低医疗成本,更为关键的是测定结果与原装配套试剂保持良好的相关性,并保证试剂稳定性是亟待解决的技术问题,这也正是本发明得以完成的基础所在和动力所倚。

发明内容

[0004] 进一步研究开发出替代Abbott AxSYM/plus系列免疫发光分析仪配套使用的3号液和4号液的国产试剂,以降低医疗成本,更为关键的是测定结果与原装配套试剂保持良好的相关性,并且较文献报道国产化试剂具有更高的稳定性,本公司发明人对此进行了深入的研究,在付出大量创造性劳动后,从而完成了本发明。

[0005] 具体而言,本发明涉及一套用于Abbott AxSYM/plus系列免疫发光分析仪的3号液和4号液性能稳定的原装替代试剂,其中3号液组分包括:Tris、浓盐酸、氯化钠、防腐剂、抗菌剂和二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐,4号液组分包括:磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、防腐剂、抗菌剂和二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐。

[0006] 优选的,其中的3号液组分和含量为:Tris 1~5g/L,浓盐酸0.5~2ml/L,氯化钠10~50g/L,防腐剂0.1~2.0g/L,抗菌剂0.1~2.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐0.1

~2.0g/L;其中的4号液其组分和含量为:磷酸氢二钠10~90mmol/L,磷酸二氢钠10~90mmol/L,防腐剂0.1~2.0g/L,抗菌剂0.1~2.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐0.1~2.0g/L。

[0007] 更优选的,其中的3号液其组分和含量为:Tris 2~3g/L,浓盐酸1~2ml/L,氯化钠10~30g/L,防腐剂0.5~1.0g/L,抗菌剂0.5~1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐0.5~1.0g/L;其中的4号液其组分和含量为:磷酸氢二钠50~90mmol/L,磷酸二氢钠10~50mmol/L,防腐剂0.5~1.0g/L,抗菌剂0.5~1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐0.5~1.0g/L。

[0008] 进一步优选的,其中的3号液其组分和含量为:Tris 2.42g/L,浓盐酸1.3ml/L,氯化钠18g/L,防腐剂1.0g/L,抗菌剂1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L;其中的4号液其组分和含量为:磷酸氢二钠80mmol/L,磷酸二氢钠20mmol/L,防腐剂1.0g/L,抗菌剂1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L。

[0009] 稳定性是体外诊断试剂必须具有的基本属性、是确保产品在使用过程中安全有效的重要指标。本发明中二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐作为试剂性能稳定剂,其作用是,在保证测定准确性的基础上更好的稳定试剂的性能,维持更长久的试剂稳定性,减少使用过程中因稳定性问题导致的浪费,适合于更广泛的临床应用。

具体实施方式

[0010] 下面通过具体的实施例对本发明进行详细说明,但这些例举性实施方式的用途和目的仅用来例举本发明,并非对本发明的实际保护范围构成任何形式的任何限定,更非将本发明的保护范围局限于此。

[0011] 实施例1

[0012] 3号液的组分和含量为:Tris 1g/L,浓盐酸0.5ml/L,氯化钠10g/L,迭氮钠0.1g/L,Proclin 300 0.3g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐2.0g/L;4号液其组分和含量为:磷酸氢二钠10mmol/L,磷酸二氢钠90mmol/L,迭氮钠0.2g/L,Proclin 300 0.8g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐2.0g/L。

[0013] 实施例2

[0014] 3号液的组分和含量为:Tris 3g/L,浓盐酸2ml/L,氯化钠30g/L,硫柳汞0.5/L,卡松0.5g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐0.5g/L;4号液的组分和含量为:磷酸氢二钠50mmol/L,磷酸二氢钠50mmol/L,硫柳汞0.5g/L,卡松0.5g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐0.5g/L。

[0015] 实施例3

[0016] 3号液的组分和含量为:Tris2.42g/L,浓盐酸1.3ml/L,氯化钠18g/L,2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚1.0g/L,苯扎溴铵1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L;4号液的组分和含量为:磷酸氢二钠80mmol/L,磷酸二氢钠20mmol/L,2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚1.0g/L,苯扎溴铵1.0g/L,二亚乙基三胺五亚甲基膦酸七钠盐1.0g/L。

[0017] 实施例4

[0018] 一、测定准确性验证试验

[0019] 1、将按照本发明实施例1组方所配置的3号液和4号液分别置于Abbott AxSYM免疫

发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取50位患者的血清进行验证试验,将按照本发明的实施例1组方所配置的3号液和4号液的检测结果与原装配套3号液和4号液的检测结果的进行相关性对比分析。结果如下:

	实施例 1	自配试剂与配套试剂检测结果线性相关方程	线性相关系数 r
[0020]	总前列腺特异抗原(tPSA)	$y=0.9976x-0.0581$	0.9997
	促甲状腺素 (TSH)	$y=1.0032x+0.0075$	0.9997
	血清游离甲状腺素 (FT4)	$y=0.9957x+0.0200$	0.9971

[0021] 结果显示,本发明实施例1组方的自配3号液和4号液与原装配套3号液和4号液性能一致性良好。

[0022] 2、将按照本发明实施例2组方所配置的3号液和4号液分别置于Abbott AxSYM免疫发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取50位患者的血清进行验证试验,将按照本发明的实施例2组方所配置的3号液和4号液的检测结果与原装配套3号液和4号液的检测结果的进行相关性对比分析。结果如下:

	实施例 2	自配试剂与配套试剂检测结果线性相关方程	线性相关系数 r
[0023]	总前列腺特异抗原(tPSA)	$y=1.0003x-0.0619$	0.9997
	促甲状腺素 (TSH)	$y=1.0018x-0.0308$	0.9997
	血清游离甲状腺素 (FT4)	$y=1.0026x-0.1544$	0.9973

[0024] 结果显示,本发明实施例2组方的自配3号液和4号液与原装配套3号液和4号液性能一致性良好。

[0025] 3、将按照本发明实施例3组方所配置的3号液和4号液分别置于Abbott AxSYM免疫发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取50位患者的血清进行验证试验,将按照本发明的实施例3组方所配置的3号液和4号液的检测结果与原装配套3号液和4号液的检测结果的进行相关性对比分析。结果如下:

	实施例 3	自配试剂与配套试剂检测结果线性相关方程	线性相关系数 r
[0026]	总前列腺特异抗原(tPSA)	$y=1.0013x-0.1760$	0.9998
	促甲状腺素 (TSH)	$y=1.0020x+0.0317$	0.9998
	血清游离甲状腺素 (FT4)	$y=0.9941x+0.2208$	0.9985

[0027] 结果显示,本发明实施例3组方的自配3号液和4号液与原装配套3号液和4号液性能一致性良好。

[0028] 综上,实施例1-3组方的自配3号液和4号液与原装配套3号液和4号液性能一致性良好,表明自配试剂改进配方的基础上仍能完成免疫测试,且结果准确可靠。

[0029] 实施例5

[0030] 二、自配3号液、4号液稳定性性能提高试验验证

[0031] 1、将按照本发明实施例1和按照文献(张国元,唐中,王兰兰等.美国ABBOTT AXSYM 免疫发光分析仪Solution 3和Solution 4的研制开发及临床应用[J].陕西医学检验, 2001,16(4),62-64)组方所配置的与实施例1相应的防腐剂、杀菌剂的3号液和4号液按照储存条件分别储存24个月,分别在0月、3月、6月、9月、12月、15月、18月、21月、24月取出置于Abbott Axsym免疫发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取朗道质控品血清进行验证试验,将按照本发明的实施例1组方所配置的3号液和4号液的检测结果与文献配方配置的3号液和4号液的检测结果进行稳定性对比分析。结果如下:

[0032]

项目		稳定性相对偏差 (%)								
		0 月	3 月	6 月	9 月	12 月	15 月	18 月	21 月	24 月
TPSA	文献	-5.58	-4.15	-3.19	-5.74	0.64	-6.70	12.12	——	
	实施例 1	2.23	-4.78	0.80	-3.19	-5.58	-6.22	2.55	0.16	-4.78
TSH	文献	2.92	5.56	-4.39	0.88	8.19	-11.70	——		
	实施例 1	-2.63	-0.58	-5.56	-3.51	-2.63	4.39	0.29	-3.80	3.22
FT4	文献	2.94	0.29	1.54	-2.64	-3.60	-12.48	——		
	实施例 1	-0.44	-4.04	3.60	0.15	-2.79	6.02	-1.03	-2.79	1.54

[0033] 2、将按照本发明实施例2和按照张国元文献组方所配置的与实施例2相应的防腐剂、杀菌剂的3号液和4号液按照储存条件分别储存24个月,分别在0月、3月、6月、9月、12月、15月、18月、21月、24月取出置于Abbott Axsym免疫发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取朗道质控品血清进行验证试验,将按照本发明的实施例2组方所配置的3号液和4号液的检测结果与文献配方配置的3号液和4号液的检测结果进行稳定性对比分析。结果如下:

项目	稳定性相对偏差 (%)									
	0 月	3 月	6 月	9 月	12 月	15 月	18 月	21 月	24 月	
TPSA	文献	2.07	-3.67	-3.83	-2.07	5.10	-9.09	12.92	——	
	实施例 2	2.23	0.80	-5.90	-0.80	-2.87	2.87	-1.75	-1.44	-6.22
TSH	文献	1.75	-1.75	-3.80	7.31	4.39	-13.16	——		
	实施例 2	3.22	6.43	2.05	3.22	-4.97	-4.09	4.39	-5.85	7.02
FT4	文献	3.96	2.50	-0.66	-3.23	-5.80	-11.89	——		
	实施例 2	-1.84	-5.73	3.89	0.51	-4.85	4.77	-1.54	-2.35	3.45

[0035] 3、将按照本发明实施例3和按照张国元文献组方所配置的与实施例3相应的防腐剂、杀菌剂的3号液和4号液按照储存条件分别储存24个月,分别在0月、3月、6月、9月、12月、15月、18月、21月、24月取出置于Abbott Axsym免疫发光分析仪的相应的位置上进行验证试验,取朗道质控品血清进行验证试验,将按照发明的实施例3组方所配置的3号液和4号液的检测结果与文献配方配置的3号液和4号液的检测结果进行稳定性对比分析。结果如下:

[0036]

项目	稳定性相对偏差 (%)									
	0 月	3 月	6 月	9 月	12 月	15 月	18 月	21 月	24 月	
TPSA	文献	-6.38	0.16	1.44	4.63	1.12	-12.28		—	
	实施例 3	3.99	5.42	-5.10	-1.12	-4.47	1.12	4.94	5.26	-5.26
TSH	文献	2.05	-3.22	2.05	7.31	-7.89	11.40		—	
	实施例 3	0.58	-1.75	5.26	4.09	-3.51	4.97	4.39	-6.73	4.09
FT4	文献	-4.55	0.88	-1.91	1.76	-1.40	12.48		—	
	实施例 3	4.77	0.07	-1.76	7.05	-3.60	1.91	0.66	-5.73	-1.76

[0037] 测定值在靶值的允差范围之内(测定值与靶值的偏差应在 $\pm 10\%$)即表示测定结果可靠,试剂稳定。因此以上结果显示,自配实施例1-3改进配方的3号液和4号液可以在储存条件下稳定储存24个月,张国元文献报道的3号液和4号液在储存15个月(或18个月)以上性能便不稳定,因此本发明加入了二亚乙基三胺五亚甲基磷酸七钠盐改进配方的3号液和4号液在保证测定准确性的基础上,稳定性更高。

[0038] 应当理解,这些实施例的用途仅用于说明本发明而非意欲限制本发明的保护范围。此外,也应理解,在阅读了本发明的技术内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动、修改和/或变型,所有的这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的保护范围之内。