



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103728445 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201310484478. 1

(22) 申请日 2013. 10. 16

(30) 优先权数据

13/653069 2012. 10. 16 US

(71) 申请人 奥索临床诊断有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J. B. 克劳瑟 A. L. 苏罗维茨

A. K. 鲁扎克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林毅斌 梁谋

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006. 01)

G01N 33/551(2006. 01)

G01N 33/80(2006. 01)

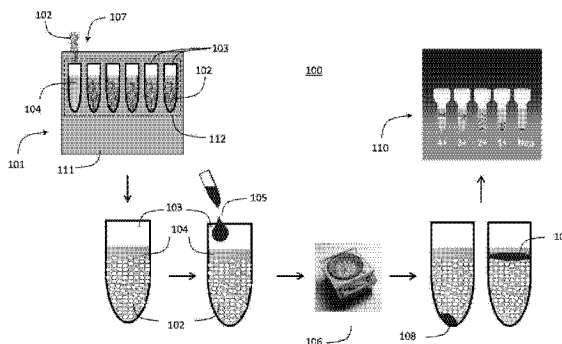
权利要求书1页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

提高玻璃珠流量以促进免疫诊断试验元件制造

(57) 摘要

本发明公开了一种制备玻璃珠混合物的方法、以及根据所述方法制造的试验元件,其中使用惰性纳米颗粒以提高玻璃珠的流量,用于制造免疫诊断试验元件诸如柱凝集试验盒的目的。



1. 一种方法,包括如下步骤:  
洗涤多个玻璃珠;  
将所述多个经洗涤的玻璃珠放置在混合设备中;  
将一定量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中,其中所述玻璃珠和所述纳米颗粒由基本上相同的材料制成;以及  
使用所述混合设备来将所述多个玻璃珠和所述惰性纳米颗粒混合在一起,使得在所述混合步骤之后,所述惰性纳米颗粒附着到所述珠子的外部,以允许所述珠子的流动。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多个玻璃珠均基本上包含至少约85%的SiO<sub>2</sub>。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约50-120μm之间的直径尺寸的硼硅酸盐玻璃珠。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置使所述惰性纳米颗粒与所述玻璃珠之间的重量比基本上等于约0.0001%至约1.0%的量的纳米颗粒。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置具有附聚物尺寸的纳米颗粒,所述附聚物尺寸基本上等于约1μm。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中将所述多个玻璃珠和所述惰性纳米颗粒混合在一起的所述步骤包括在聚集体中将所述惰性纳米颗粒的尺寸减小至约0.1至0.2μm之间,每个聚集体由多个原生颗粒组成。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述洗涤步骤包括使用酸洗,或碱洗和酸洗的组合。
8. 根据权利要求1所述的方法,还包括如下步骤:将所述多个经混合的玻璃珠和所述惰性纳米颗粒分配到免疫诊断试验元件的至少一个试验柱中,以及将至少一种水性试剂添加到所述至少一个试验柱中。
9. 根据权利要求8所述的方法,还包括如下步骤:将样品添加到至少一个试验柱中以及离心所述试验柱,以在所述至少一种水性试剂与所述样品之间产生凝集反应。
10. 一种免疫诊断试验元件,包括:  
平面基底;  
由所述平面基底支撑的多个试验柱,所述试验柱设置成线性阵列,其中所述试验柱中的每一个包含多个微型的玻璃珠和预选量的惰性纳米颗粒,其中所述多个试验柱中的每一个还包含至少一种水性试剂,并且其中所述玻璃珠包含具有在约50-120μm之间的直径尺寸的硼硅酸盐。
11. 根据权利要求10所述的试验元件,其中所述多个试验柱中的每一个由基本上透明的且刚性的材料制成。
12. 根据权利要求10所述的试验元件,其中所述惰性纳米颗粒包括烟雾硅胶。
13. 根据权利要求10所述的试验元件,其中所述预选量的惰性纳米颗粒占所述玻璃珠的重量的约0.0001%至约1.0%。

## 提高玻璃珠流量以促进免疫诊断试验元件制造

### 技术领域

[0001] 本文中公开的主题一般涉及如在免疫诊断试验元件中使用的玻璃珠的制造,更具体地涉及用于改善试验元件中的玻璃珠的流动性能而不干扰其功能性的方法。

### 背景技术

[0002] 柱凝集技术 (CAT) 采用免疫诊断试验元件诸如盒或卡,所述免疫诊断试验元件包括或支撑多个柱或室。在加入患者样品诸如全血、血浆、血清或红血细胞之前,将一定量的珠子(其通常由玻璃或类似材料制成)或作为另外一种选择凝胶基质连同适当的试剂一起添加到试验元件的柱中。然后可在每个试验室中产生凝集反应,随后将试验元件离心或搅拌,由此实现血液分型或其它试验。在离心过程中,大凝集物被捕集在珠子的上面,而较小的凝集物沿着柱的长度被捕集在珠子或凝胶基质内,并且较小的红血细胞 (RBC) 穿过其中到达柱的底部。采用 CAT 的试验盒的例子描述于美国专利 5,338,689 和 5,863,802 中,其各自以引用方式全文并入本文。

[0003] 柱凝集试验元件的有效制造要求:在制造填充步骤中,当最初将玻璃珠分配到每个试验柱中时,在其中使用的玻璃珠能够自由地流动。在其制造之后,并且如从供应商接收到一样,玻璃珠通常具有足够的流量。然而,所述珠子也包括各种杂质,诸如灰尘、油和苏打灰,这会在使用中妨碍总体一致性。因此,在填充试验元件的柱之前,洗涤珠子。尽管洗涤操作除去杂质,但该过程也会在珠子之间产生吸引力,在填充试验元件的室时,所述吸引力可显著地减慢珠子的流速以及影响制造时间。

[0004] 在柱凝集试验元件的制造中通常使用具有大约 50-120 $\mu\text{m}$  直径的 I 型硼硅酸盐玻璃珠。所述珠子的清洁光滑表面会造成每个珠子与邻近的珠子在它们的接触点处结合或附着。该附着力不利地影响珠子的流动能力。因而,需要提高经清洁的玻璃珠的流量以及使不同批次的经清洁的珠子之间的流量的差异性最小化,以便减小制造机器停工时间。

### 发明内容

[0005] 本发明包括以下实施方案:

1. 一种方法,包括如下步骤:

洗涤多个玻璃珠;

将所述多个经洗涤的玻璃珠放置在混合设备中;

将一定量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中,其中所述玻璃珠和所述纳米颗粒由基本上相同的材料制成;以及

使用所述混合设备来将所述多个玻璃珠和所述惰性纳米颗粒混合在一起,使得在所述混合步骤之后,所述惰性纳米颗粒附着到所述珠子的外部,以允许所述珠子的流动。

[0006] 2. 实施方案 1 所述的方法,其中所述多个玻璃珠均基本上包含至少约 85% 的  $\text{SiO}_2$ 。

[0007] 3. 实施方案 2 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 50-120 $\mu\text{m}$

之间的直径尺寸的硼硅酸盐玻璃珠。

[0008] 4. 实施方案 3 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 65-90 $\mu\text{m}$  之间的直径尺寸的硼硅酸盐玻璃珠。

[0009] 5. 实施方案 4 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 75-90 $\mu\text{m}$  之间的直径尺寸的硼硅酸盐玻璃珠。

[0010] 6. 实施方案 1 所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置使所述惰性纳米颗粒与所述玻璃珠之间的重量比基本上等于约 0.0001% 至约 1.0% 的量的纳米颗粒。

[0011] 7. 实施方案 6 所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置使所述惰性纳米颗粒与所述玻璃珠之间的重量比基本上等于约 0.0005% 至约 0.1% 的量的纳米颗粒。

[0012] 8. 实施方案 7 所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置使所述惰性纳米颗粒与所述玻璃珠之间的重量比基本上等于约 0.0005% 至约 0.0015% 的量的纳米颗粒。

[0013] 9. 实施方案 1 所述的方法,其中将惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括放置具有附聚物尺寸的纳米颗粒,所述附聚物尺寸基本上等于约 1 $\mu\text{m}$ 。

[0014] 10. 实施方案 9 所述的方法,其中所述惰性纳米颗粒包含至少约 99% 或更多的  $\text{SiO}_2$ 。

[0015] 11. 实施方案 9 所述的方法,其中将所述多个玻璃珠和所述惰性纳米颗粒混合在一起的所述步骤包括在聚集体中将所述惰性纳米颗粒的尺寸减小至约 0.1 至 0.2 $\mu\text{m}$  之间,每个聚集体由多个原生颗粒组成。

[0016] 12. 实施方案 1 所述的方法,其中所述洗涤步骤包括使用酸洗,或碱洗和酸洗的组合。

[0017] 13. 实施方案 1 所述的方法,还包括如下步骤:将所述多个经混合的玻璃珠和所述惰性纳米颗粒分配到免疫诊断试验元件的至少一个试验柱中。

[0018] 14. 实施方案 13 所述的方法,还包括如下步骤:将至少一种水性试剂添加到所述至少一个试验柱中。

[0019] 15. 实施方案 14 所述的方法,还包括如下步骤:将样品添加到至少一个试验柱中以及离心所述试验柱,以在所述至少一种水性试剂与所述样品之间产生凝集反应。

[0020] 16. 一种制造免疫诊断试验元件的方法,所述元件包括多个试验柱,所述方法包括:

洗涤多个玻璃珠;

将所述多个玻璃珠放置在混合设备中;

将预选量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中,其中所述玻璃珠和所述纳米颗粒由基本上相同的材料制成;

使用所述混合设备来将所述多个玻璃珠和所述惰性纳米颗粒混合在一起,其中致使所述惰性纳米颗粒附着到所述玻璃珠的外表面;

将所述玻璃珠和所述惰性纳米颗粒的混合物放置到所述试验柱中;以及

将水性试剂放置到所述试验柱中。

[0021] 17. 实施方案 16 所述的方法,还包括将所述多个试验柱基本上平行地固定在刚性包装件中。

[0022] 18. 实施方案 16 所述的方法,其中将预选量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括以烟雾硅胶与所述玻璃珠之间约 0.0001% 至约 1.0% 的重量比,将所述烟雾硅胶放置在所述混合设备中。

[0023] 19. 实施方案 18 所述的方法,其中将预选量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括以烟雾硅胶与所述玻璃珠之间约 0.0005% 至约 0.1% 的重量比,将所述烟雾硅胶放置在所述混合设备中。

[0024] 20. 实施方案 19 所述的方法,其中将预选量的惰性纳米颗粒放置在所述混合设备中的所述步骤包括以烟雾硅胶与所述玻璃珠之间约 0.0005% 至约 0.0015% 的重量比,将所述烟雾硅胶放置在所述混合设备中。

[0025] 21. 实施方案 16 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 50-120 $\mu\text{m}$  之间的直径的硼硅酸盐玻璃珠。

[0026] 22. 实施方案 21 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 65-90 $\mu\text{m}$  之间的直径的硼硅酸盐玻璃珠。

[0027] 23. 实施方案 22 所述的方法,其中所述多个玻璃珠基本上包含具有在约 75-90 $\mu\text{m}$  之间的直径的硼硅酸盐玻璃珠。

[0028] 24. 实施方案 18 所述的方法,其中附着到所述玻璃珠的外表面的惰性纳米颗粒包括烟雾硅胶颗粒,所述烟雾硅胶颗粒熔融成具有约 0.1 $\mu\text{m}$  至约 0.2 $\mu\text{m}$  的尺寸的聚集体。

[0029] 25. 一种免疫诊断试验元件,包括:

平面基底;

由所述平面基底支撑的多个试验柱,所述试验柱设置成线性阵列,其中所述试验柱中的每一个包含多个微型的玻璃珠和预选量的惰性纳米颗粒。

[0030] 26. 实施方案 25 所述的试验元件,其中所述多个试验柱中的每一个还包含至少一种水性试剂。

[0031] 27. 实施方案 26 所述的试验元件,其中所述多个试验柱中的每一个由基本上透明的和基本上刚性的材料制成。

[0032] 28. 实施方案 27 所述的试验元件,其中所述玻璃珠包含具有在约 50-120 $\mu\text{m}$  之间的直径尺寸的硼硅酸盐。

[0033] 29. 实施方案 28 所述的试验元件,其中所述玻璃珠包含具有在约 75-90 $\mu\text{m}$  之间的直径尺寸的硼硅酸盐。

[0034] 30. 实施方案 29 所述的试验元件,其中所述玻璃珠包含具有在约 65-90 $\mu\text{m}$  之间的直径尺寸的硼硅酸盐。

[0035] 31. 实施方案 28 所述的试验元件,其中所述惰性纳米颗粒包括烟雾硅胶。

[0036] 32. 实施方案 31 所述的试验元件,其中所述预选量占所述玻璃珠的重量的约 0.0001% 至约 1.0%。

[0037] 33. 实施方案 32 所述的试验元件,其中所述预选量占所述玻璃珠的重量的约 0.0005% 至约 0.1%。

[0038] 34. 实施方案 33 所述的试验元件,其中所述预选量占所述玻璃珠的重量的约

0.0005% 至约 0.0015%。

[0039] 进行中的研究已经表明,玻璃珠与痕量的化学惰性的纳米颗粒诸如烟雾硅胶共混,会导致玻璃珠的流量显著提高,并且可改善试验元件填充过程。由于经清洁的和经干燥的珠子因经清洁的珠子之间的强吸引力而不能自由地流动,因此将为有利的是,通过添加惰性纳米颗粒诸如烟雾硅胶来破坏那些力。这些纳米颗粒附着到玻璃珠的外表面,从而造成表面不完整性,所述表面不完整性会破坏玻璃珠之间的吸引力并改善它们的流动性能。有利地,烟雾硅胶或其它合适的惰性纳米颗粒的添加对试验元件的功能或功效没有影响。少量添加的烟雾硅胶(例如,以约 0.0001% 至约 1.0% 的重量比)会在制造过程中提供显著的流动改善。水性试剂在柱中的存在会有效地消除纳米颗粒与玻璃珠的结合,并因此不会干扰随后产生的凝集反应。

[0040] 一个实施方案包括如下步骤:洗涤多个玻璃珠,然后将所述玻璃珠与一定量的惰性纳米颗粒一起放置在混合设备中,以及使用混合设备将它们混合在一起。在所述混合步骤中,惰性纳米颗粒分解为更小的颗粒。优选地,玻璃珠和纳米颗粒由基本上相同的材料制成。

[0041] 另一个实施方案包括制造具有多个试验柱的免疫诊断试验元件的方法。所述方法包括洗涤多个玻璃珠。然后将所述珠子与预选量的惰性纳米颗粒一起放置在混合设备中,并混合或共混。在所述混合过程中,惰性纳米颗粒分解为更小的颗粒。将水性试剂和玻璃珠/纳米颗粒混合物以任意次序一次一种地、或同时地放置在试验柱中。该混合物消除惰性纳米颗粒对玻璃珠的附着力。玻璃珠和纳米颗粒优选地由基本上相同的材料制成。

[0042] 根据另一个方面,免疫诊断试验元件包括平面基底,其支撑形成为线性阵列的多个试验柱,并且其中每个试验柱包括水性试剂、玻璃珠和预选量的惰性纳米颗粒。

[0043] 当结合下述描述和附图考虑时,将更好地明白和理解本发明的这些和其它方面和目的。然而,应当理解,下述描述尽管指示了本发明的优选实施方案及其众多具体细节,但是其作为说明而非限制目的而给出。例如,上文总结性描述无意描述其要素不可互换的各个单独实施方案。实际上,许多关于特定实施方案描述的要素可与描述的其它实施方案的要素一起使用并可能与其互换。在本发明的范围内可作出许多变化和修改形式而不脱离本发明的精神,并且本发明包括所有这样的修改形式。下面的附图旨在既不是关于相对尺寸、角度关系或相对位置而言按照任何精确比例绘制,也不是关于实际实现的可互换性、置换或表示而言按照任意组合关系绘制。

## 附图说明

[0044] 图 1 是柱凝集试验元件的制造和使用的简图;

图 2 是制备玻璃珠的方法的流程图,所述玻璃珠用于制造柱凝集试验元件;

图 3 描绘了在共混过程中,惰性纳米颗粒对玻璃珠的表面的影响;并且

图 4 是基于制备的玻璃珠的流量的对照表。

## 具体实施方式

[0045] 在以下讨论中,使用多个术语诸如“外”、“内”、“顶”、“底”、“上”和“下”,以便提供关于附图的合适参考系。

[0046] 术语“样品”是指一定体积的液体、溶液或悬浮液，旨在关于其性能中的任一种(诸如组分是否存在、组分的浓度等)对其进行定性或定量测定。本发明的实施方案可适用于人和动物的全血样品。在如本文所述的本发明的上下文中的典型样品包括血液、血浆、红细胞、血清及其悬浮液。

[0047] 在说明书和权利要求书中结合数值使用的术语“约”表示本领域的技术人员熟悉的和可接受的准确度区间。控制该术语的区间为优选地  $\pm 10\%$ 。除非详细说明，否则上述术语不旨在缩小如本文中所述的和根据权利要求书的本发明的范围。

[0048] 参见附图，图 1 示出了具有添加至其的纳米颗粒的微型的玻璃珠的应用的一个示例性实施方案 100。更具体地，采用柱凝集技术 (CAT) 的免疫诊断试验元件 101 包括由适当地刚性材料诸如塑料或其它惰性材料制成的平面基底 111，所述平面基底支撑多个试验柱 103，所述试验柱形成为管状构型并设置成线性阵列 112。根据本实施方案，平行地提供六 (6) 个试验柱 103 并且其彼此等距离地隔开。应当认识到，试验柱的数目可容易地变化。每个试验柱 103 的尺寸设定成保持一定量的玻璃珠和至少一种水性试剂 104，用于测试患者样品诸如全血 105 和 / 或血浆、血清或红细胞悬浮液的目的。

[0049] 当测试血液样品 105 时，穿过柱 103 的顶部的开口，将一定量的患者的血液样品 105 分配在试验柱 103 的每一个中。然后将试验元件 101 离心或垂直摇动，以产生样品和凝集试剂的混合。在通过离心机 106 进行旋转的同时，在施加的 g 力的驱动下，血液基于形成的凝集物的尺寸穿过玻璃珠 102 和水性试剂 104 而下降至不同的水平。取决于水性试剂 104 中的血液样品 105 的凝集，血液样品的全部或部分可能不会穿过玻璃珠 102。凝集的细胞 109 不会完全地穿过玻璃珠，而未凝集的红血细胞 108 继续在珠子 102 之间经过，并最终沉到试验柱 103 的底部。取决于凝集的量，凝集物可在不同的水平被捕集在玻璃珠 102 中。使用用于对比的常规凝集模式度量 110，血液样品的特征性的凝集模式决定样品 105 的反应结果。以此方式，玻璃珠 102 充当血液在其中经过的过滤器(基于血液样品的凝集性能)，并促进通过肉眼或通过仪器观察进行的检查，以便确定反应程度。

[0050] 如上所述且为了实现玻璃珠对本文中描述的试验元件 101 的试验柱 103 的有效填充，期望的是，保持玻璃珠 102 在制造批次之间的均匀流动性能。图 2 示出的流程图描绘了一种制备微型的玻璃珠 102 的方法，所述玻璃珠用于免疫诊断试验元件诸如采用柱凝集技术的盒或试验卡中。在步骤 201 处，从供应商接收尺寸基本上不可改变的珠子。根据一个示例性实施方案，提供 1 型、优选 1A 型硼硅酸盐玻璃珠，其尺寸范围为约 50–120 $\mu\text{m}$  直径，更优选 65–90 $\mu\text{m}$  直径，并且甚至更优选 75–90 $\mu\text{m}$  直径。1 型和 1A 型命名是由美国试验与材料协会 (ASTM) 指定的种类命名符。所述玻璃珠通常包含 85–95 重量 % 的  $\text{SiO}_2$ ，并且具有约 80 $\mu\text{m}$  直径的平均尺寸， $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$  和  $\text{Al}_2\text{O}_3$  构成珠子的其它示例性的化学组分。

[0051] 作为第一步，可测试未洗过的玻璃珠的流量和其它性能，尽管仍需执行洗涤过程。该试验步骤可帮助确保，在洗涤玻璃珠和将纳米颗粒添加到玻璃珠的步骤之后，珠子将以足够的速率流动，如将在下文所述。输入玻璃珠的其它质量控制要求可包括例如通过目检或其它方式发现的微量变色珠子、球形一致性的最低要求、以及指定范围的粒度的证实、和特定污染物的最大量。

[0052] 污染物和 / 或杂质在玻璃珠的表面上的存在可导致血细胞附着到珠子，并影响试验元件的功能性和一致性。例如，苏打灰和油可能出现在玻璃珠的表面上，作为它们的制造

的副产物。为了从所提供的玻璃珠的表面除去这些和其它污染物,在步骤 202 处执行示例性酸洗,包括在蒸馏水中冲洗玻璃珠。可执行替代性的附加洗涤,其包括在酸洗之前或之后的碱洗,以及使用蒸馏水的冲洗步骤。在步骤 203 处,在烘箱中干燥经洗涤的珠子。应当指出,碱洗和酸洗以及干燥步骤是本领域的普通技术人员所熟知和熟悉的。这些清洁步骤不是本发明必需的,并且可用同样有效的清洁和干燥操作来替换。这样的其它操作被认为是本文中描述的洗涤和干燥步骤的等效的和可互换的替代操作,且被包括在下面的权利要求书中。在步骤 204 处,将玻璃珠进行筛选或筛分,以分离任何残余的块。

[0053] 在步骤 205 处,然后使用霍尔流量计 (Hall Flow meter) 或类似的设备来测试玻璃珠的流量,霍尔流量计为标准化的校准的钢漏斗。在此时,取决于制造过程,具体地,取决于用于填充柱凝集试验元件 101 的工具,可能需要最小流量。为了增加珠子在各批之间流量的一致性,可根据它们的测量流量,对已经进行上述制备步骤的批次分类。为了实现流量在各批之间的一致性,可将它们混合在一起。例如,可将两批放置在适当尺寸的容器中,并使用匙手工混合,或者可将两批流过筛子。

[0054] 在步骤 206 处,将惰性纳米颗粒与经洗涤的玻璃珠共混,以提高经洗涤的玻璃珠的流量。根据本实施方案,使用亲水的烟雾硅胶,其包含约 99 重量%或更多的  $\text{SiO}_2$ , 形成球形  $\text{SiO}_2$  颗粒的成链附聚物。烟雾硅胶是一种普通市售产品,其可从多个生产商商购获得,例如 Evonik Degussa Corporation、Cabot Corporation、Wacker Chemie-Dow Corning 和其它。更具体地且根据一个实施方案,使用具有 Aerosil® 380 商标的烟雾硅胶作为与玻璃珠共混的纳米颗粒的源。

[0055] 仍然参见步骤 206, 作为一个实施例,可根据下述实施方案执行玻璃珠和烟雾硅胶的共混。将预定量的玻璃珠(例如,约 20kg)放置在 Patterson-Kelley V- 搅拌机中。将少量烟雾硅胶颗粒(例如,约 0.2g)添加到 V- 搅拌机中,然后将 V- 搅拌机以约 24 转/分钟 (RPM) 运行约 3 分钟。该步骤允许烟雾硅胶纳米颗粒与玻璃珠实质性地且均匀地共混。添加的烟雾硅胶的量优选为约 0.0001 重量%至约 1.0 重量%,更优选约 0.0005 重量%至约 0.1 重量%,且甚至更优选约 0.0005 重量%至约 0.0015 重量%,这会在试验元件制造过程中提供足够的玻璃珠流量。

[0056] 图 3 示出了该共混过程。在共混过程中,玻璃珠 301 的硬度足以将机械地缠结的烟雾硅胶附聚物 306 破碎成更小的基本上三维的聚集体 307,从而在玻璃珠之间有效地分散烟雾硅胶,其中所述聚集体具有约 0.1 $\mu\text{m}$  至约 0.2 $\mu\text{m}$  的尺寸。聚集体 307 本身由熔融的原生颗粒构成,其中每个原生颗粒具有约 7nm 的直径尺寸,其以聚集形式附着到玻璃珠的表面,并破坏玻璃珠之间的物理吸引力。考虑如上所述的 7nm 原生颗粒和 80 $\mu\text{m}$  玻璃珠,根据该示例性实施方案的玻璃珠与原生纳米颗粒的直径/尺寸比为约 11,429。

[0057] 基于上述的惰性纳米颗粒与玻璃珠的共混,提供了显著提高的流量。参见图 4,收集了许多批次的对比数据,其中测量的流量从经洗涤的玻璃珠的约 0.84g/s (克/秒)的平均值增加至经洗涤的、已添加惰性纳米颗粒的珠子的约 1.05g/s 的平均值。应当指出,V- 搅拌机用于共混干燥颗粒的用途是本领域的普通技术人员所熟知和熟悉的。在本文中描述的特定的设备、量、持续时间、和其它共混步骤可用同样有效的已知共混技术来替代,并且这被视作涵盖于下面的权利要求书中。

[0058] 图 3 示出了散置的纳米颗粒的得到的效应,其促成了经洗涤的玻璃珠的流量提

高。最初,经洗涤的玻璃珠 301 的表面与邻近玻璃珠的表面直接接触,如在 304 处所示。这会造成玻璃珠彼此附着,所述附着归因于附着力诸如物理附着力例如范德华力、静电力,或由邻近玻璃珠的靠近造成的其它化学附着力。通过将烟雾硅胶附聚物 306 与玻璃珠 302 混合,添加的纳米颗粒分解成聚集体 307,并附着到经洗涤的玻璃珠 303 的表面,并且在实际上,用辅助附着力替代邻近玻璃珠之间的吸引力。也就是说,烟雾硅胶纳米颗粒的作用是分离经洗涤的玻璃珠(如 305 所示),并减小经洗涤的玻璃珠 304 之间的附着力。因而,纳米颗粒会维持玻璃珠之间的分离,这会导致珠子之间减小的附着力和提高的流量。玻璃珠的流动性增加如下辅助柱填充操作:增加玻璃珠流动性和减小瓶颈和在柱填充操作过程中的停工时间。图 4 显示了在玻璃珠处理过程中的三个不同点处的玻璃珠流量的表:接收时、洗涤后、和烟雾硅胶共混后。

[0059] 在柱填充操作之后,当将水性凝集试剂和玻璃珠 / 纳米颗粒分配在每个试验柱中(作为试验元件制造的一部分)时,在烟雾硅胶颗粒与玻璃珠之间产生的吸引力会容易地扩散,并且纳米颗粒分离成溶液。因此,纳米颗粒允许在填充操作过程中保持足够的流量,但是由于它们的相对较小的尺寸,不会干扰试验元件制造的其它部分或预期的试验方案。

[0060] 图 1-4 的部件列表

- 100 具有添加的纳米颗粒的玻璃珠的应用
- 101 试验元件
- 102 玻璃珠
- 103 试验柱
- 104 水性试剂
- 105 血液样品
- 106 离心机
- 107 倾倒的玻璃珠
- 108 下降的血液样品
- 109 未下降的血液样品
- 110 柱凝集反应
- 111 基底
- 112 线性阵列
- 201 步骤 - 接收玻璃珠
- 202 步骤 - 洗涤玻璃珠
- 203 步骤 - 干燥玻璃珠
- 204 步骤 - 筛选珠子
- 205 步骤 - 试验和混合玻璃珠
- 206 步骤 - 将玻璃珠与烟雾硅胶共混
- 301 经洗涤的玻璃珠
- 302 将玻璃珠与烟雾硅胶混合
- 303 具有附着的纳米颗粒的玻璃珠
- 304 玻璃珠表面接触
- 305 被纳米颗粒分离的玻璃珠表面

306 纳米颗粒附聚物

307 纳米颗粒聚集体

本书面描述使用实施例来公开本发明,包括最佳方式,并且也使本领域的任何技术人员能够实践本发明,包括制备和使用任意设备或系统以及执行任何并入的方法。本发明的可取得专利的范围由下面的权利要求限定,并且可包括由本领域的技术人员实践的其它实施例。这样的其它实施例旨在落在下面的权利要求的范围内,如果它们具有与权利要求的字面语言没有差异的结构要素,或者如果它们包括与权利要求的字面语言具有非实质差异的等效结构性要素。

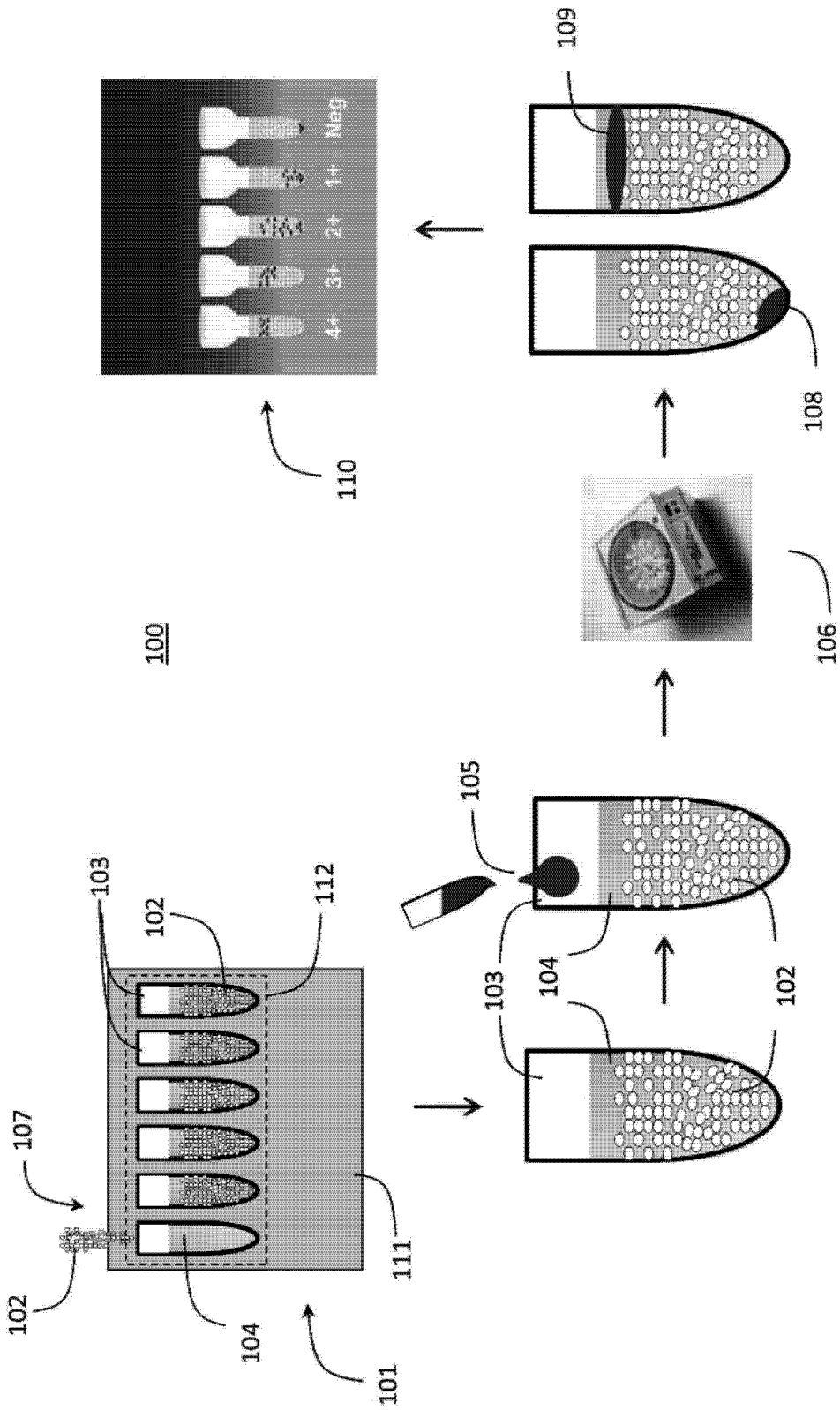


图 1

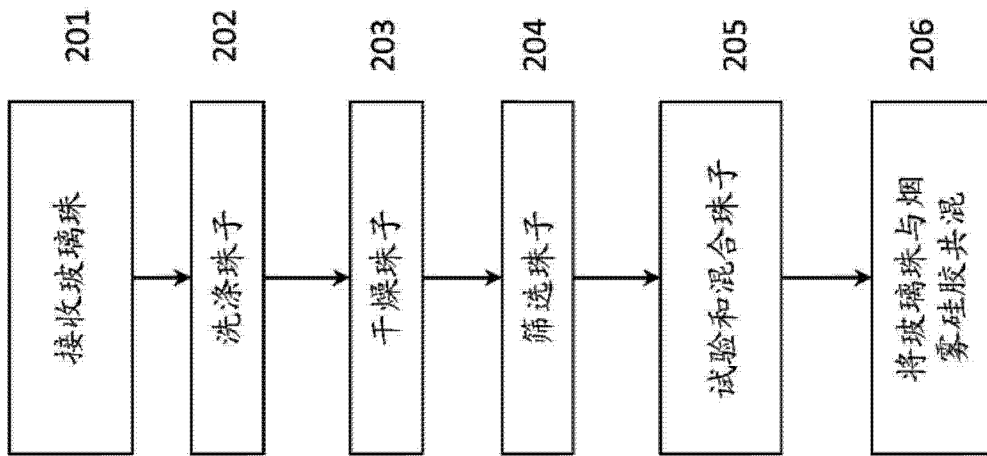


图 2

玻璃珠	平均流量 (g/s)
接收时	1.19
洗涤后	0.84
微粉硅胶共混后	1.05

图 4

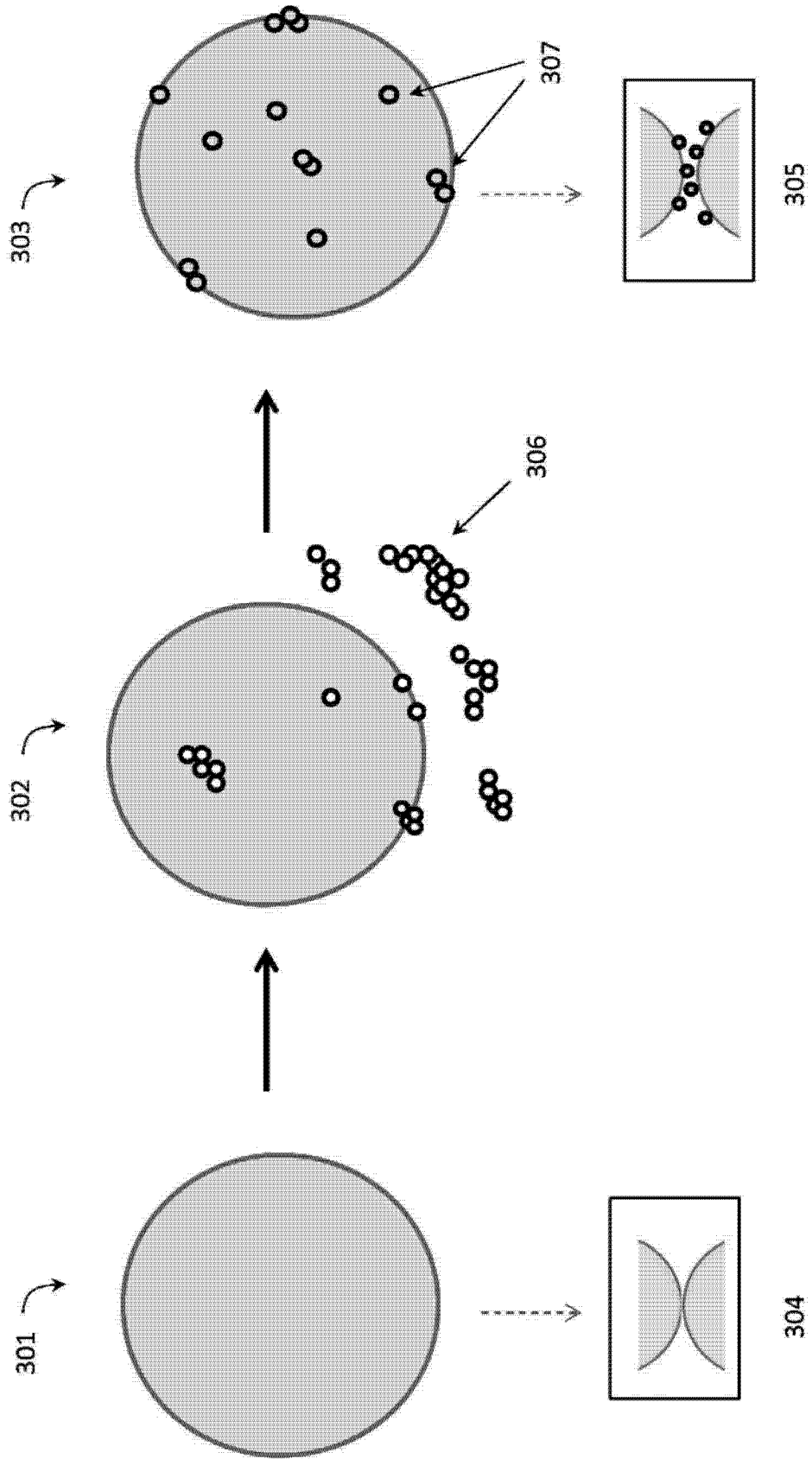


图 3

专利名称(译)	提高玻璃珠流量以促进免疫诊断试验元件制造		
公开(公告)号	<a href="#">CN103728445A</a>	公开(公告)日	2014-04-16
申请号	CN201310484478.1	申请日	2013-10-16
[标]申请(专利权)人(译)	奥索临床诊断有限公司		
申请(专利权)人(译)	奥索临床诊断有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	奥索临床诊断有限公司		
[标]发明人	J B 克劳瑟 A L 苏罗维茨 A K 鲁扎克		
发明人	J.B.克劳瑟 A.L.苏罗维茨 A.K.鲁扎克		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/551 G01N33/80		
CPC分类号	G01N33/5304 G01N33/80 G01N2021/825 G01N33/552 G01N33/531 Y10T29/49982 Y10T436/25		
代理人(译)	林毅斌 梁谋		
优先权	13/653069 2012-10-16 US		
其他公开文献	CN103728445B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了一种制备玻璃珠混合物的方法、以及根据所述方法制造的试验元件，其中使用惰性纳米颗粒以提高玻璃珠的流量，用于制造免疫诊断试验元件诸如柱凝集试验盒的目的。

