

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 27/447

G01N 33/561 G01N 33/544



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03122610.8

[43] 公开日 2003年10月1日

[11] 公开号 CN 1445542A

[22] 申请日 2003.2.8 [21] 申请号 03122610.8

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 6 [33] FR [31] 0201433

[71] 申请人 莎碧亚公司

地址 法国伊西莱穆利诺

[72] 发明人 弗兰克·贝隆

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

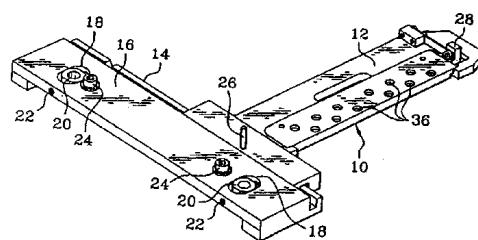
代理人 黄必青

权利要求书7页 说明书31页 附图15页

[54] 发明名称 在分析用载体上沉积和分布试剂用的掩模片

[57] 摘要

本发明涉及一种用于将一种或多种试剂分布于一种分析用载体上的掩模片，所述分析用载体具体为一种电泳载体，例如电泳凝胶体。被保持在一掩模片保持装置12中的掩模片(10)(称为可移动掩模片)被设计成在分析用载体上的预定区域上移动，且包括用于将试剂分布于分析用载体上的横向孔36。本发明应用于例如对存在于生物样本中的成分进行检测和鉴定的领域。特别是，检测可以通过免疫固定而完成。



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

1.一种掩模片，用于将试剂沉积并分布于一用于生物样本的分析用载体上，其包括：

5 一一至少部分相互平行的一下表面和一上表面，彼此间隔开一构成所述掩模片厚度的距离；

一一位于所述掩模片下表面水平上的一个或多个限定区域（狭道），其包括一从所述掩模片的下表面凸出的部件（32）（凸出部件），每个凸出部件包括一部分一一其构成相对于水平面倾斜的斜面；

10 一一与一狭道相连的一开口，其从所述掩模片的上表面上的一上部孔（36）穿过所述掩模片的整个厚度通到一下部孔（34），所述下部孔位于所述狭道中，在所述狭道斜面的最低点附近；

所述掩模片是这样的，其包括的一个或多个狭道可以将载入每个开口中的且借助毛细作用沉积在所述分析用载体上的试剂保持在所述狭道和所述分析用载体的表面之间，朝着所述表面放置着所述掩模片。

15 2.如权利要求 1 所述的掩模片，其适合于将试剂分布于一用于生物样本的分析用载体上，其包括：

一一至少部分相互平行的一下表面和一上表面，彼此间隔开一构成所述掩模片厚度的距离；

20 一一一个或多个狭道，每个狭道包括一从所述掩模片下表面之下凸出的细长形状的凸出部件（32），所述凸出部件包括一部分一一其构成相对于水平面倾斜的斜面；

一一一开口，其与一狭道相连，并从所述掩模片的上表面上的一上部孔（36）穿过所述掩模片的整个厚度通到一下部孔（34），所述下部孔位于所述狭道中，在所述狭道斜面的最低点附近；

25 所述掩模片是这样的，其包括的一个或多个狭道可以将载入每个开口中的且借助于毛细作用沉积在所述分析用载体上的试剂保持在所述狭道和所述分析用载体的表面之间，朝着所述表面放置着所述掩模片。

3.如权利要求 1 的掩模片,其适合于将试剂分布于一用于生物样本的分析用载体上,其包括:

——至少部分相互平行的一下表面和一上表面,彼此间隔开一构成所述掩模片厚度的距离;

5 ——一个或多个狭道,每个狭道包括一从所述掩模片的下表面之下突起的凸出部件(32),所述凸出部件由一呈截头平行六面体形状的隆起构成,所述凸出部件包括一部分——其构成相对于水平面倾斜的斜面;

10 ——一开口,其与一狭道相关联,并从所述掩模片的上表面上的一上部孔(36)穿过所述掩模片的整个厚度通到一下部孔(34),所述下部孔位于所述狭道中,在所述狭道斜面的最低点附近;

所述掩模片是这样的,其包括的一个或多个狭道可以将载入每个开口中的且借助于毛细作用沉积在所述分析用载体上的试剂保持在所述狭道和所述分析用载体的表面之间,朝着所述表面放置着所述掩模片。

15 4.一种适合于将试剂沉积并分布于一用于生物样本的分析用载体上的掩模片,其包括:

——至少部分相互平行的一下表面和一上表面,彼此间隔开一构成所述掩模片厚度的距离;

20 ——位于所述掩模片下表面中的一个或多个限定区域(狭道),并且其包括:一从所述掩模片的下表面凸出的部件(32)(凸出部件),每个凸出部件包括一下表面和一上表面,它们相互平行且平行于所述掩模片的下表面和上表面;

25 ——一开口,其与每一狭道相连,并从所述掩模片的上表面上的一上部孔(36)穿过所述掩模片的整个厚度通到一下部孔(34),所述下部孔位于所述狭道中,在所述狭道斜面的最低点附近,所述狭道斜面通过相对于所述的处于使用位置的分析用载体使所述掩模片倾斜而形成;

所述掩模片是这样的,其包括的一个或多个狭道可以将载入每个开口中的且借助于毛细作用沉积在所述分析用载体上的试剂保持在所述狭道和所述分析用载体的表面之间,朝着所述表面放置着所述掩模片。

5.如权利要求 1 所述的掩模片,其特征在于,所述掩模片是刚性的或

增强的。

6.如权利要求4所述的掩模片，其特征在于，所述掩模片是刚性的或增强的。

7.如权利要求1所述的掩模片，其特征在于，所述开口的容积空间构成被加载的试剂的贮存器。

8.如权利要求4所述的掩模片，其特征在于，所述开口的容积空间构成被加载的试剂的贮存器。

9.如权利要求1所述的掩模片，其特征在于，每个狭道的开口垂直地穿过包括所述凸起部件(32)的厚度在内的所述掩模片厚度，所述开口包括呈截头圆锥体形状的一部分(38)，所述部分以一圆柱形下部孔(34)收尾。

10. 如权利要求4所述的掩模片，其特征在于，所述开口的容积空间构成被加载的试剂的贮存器。

11. 如权利要求1所述的掩模片，其特征在于，所述掩模片包括若干分布于所述掩模片的整个长度上的相互平行的狭道。

12. 如权利要求4所述的掩模片，其特征在于，所述掩模片包括若干分布于所述掩模片的整个长度上的相互平行的狭道。

13. 如权利要求11所述的掩模片，其包括：

——设置于第一准线上的相互平行的第一系列狭道；

——平行于所述第一系列狭道的、相互平行的第二系列狭道，并形成相对于所述第一准线偏置的第二准线。

14. 如权利要求12所述的掩模片，其包括：

——设置于第一准线上的相互平行的第一系列狭道；

——平行于所述第一系列狭道的、相互平行的第二系列狭道，并形成相对于所述第一准线偏置的第二准线。

15. 如权利要求1所述的掩模片，其特征在于，每个狭道斜面的长度与该狭道的长度一致。

16. 如权利要求4所述的掩模片，其特征在于，每个狭道斜面的长度与该狭道的长度一致。

17. 如权利要求 1 所述的掩模片, 当所述掩模片这样布置时——其距离所述分析用载体最远的点到所述分析用载体的距离为 2mm 或更小并且其距离分析用载体最近的点到所述分析用载体的距离等于或在 0.1 到 0.5mm 的范围内, 所述掩模片将等于或在 4 到 15 μ l 范围内的量的试剂沉积在所述掩模片的每个开口中, 并借助毛细作用将所述试剂保持在所述掩模片的狭道和所述分析用载体之间。

18. 如权利要求 4 所述的掩模片, 当所述掩模片这样布置时——其距离所述分析用载体最远的点到所述分析用载体的距离为 2mm 或更小并且其距离分析用载体最近的点到所述分析用载体的距离等于或在 0.1 到 0.5mm 的范围内, 所述掩模片将等于或在 4 到 15 μ l 范围内的量的试剂沉积在所述掩模片的每个开口中, 并借助毛细作用将所述试剂保持在所述掩模片的狭道和所述分析用载体之间。

19. 如权利要求 1 所述的掩模片, 其特征在于, 所述狭道彼此间隔 1.5mm 或更大的距离。

20. 如权利要求 4 所述的掩模片, 其特征在于, 所述狭道彼此间隔 1.5mm 或更大的距离。

21. 如权利要求 1 或 4 所述的掩模片, 其特征在于, 所述狭道及其间距的尺寸是这样的, 即在试剂沉积或分布在所述分析用载体上期间, 通过毛细作用由所述狭道保持在所述掩模片和所述分析用载体之间的试剂不相互作用。

22. 如权利要求 1 所述的掩模片, 其特征在于, 所述狭道宽度为 2.5mm。

23. 如权利要求 1 或权利要求 4 至 19 所述的掩模片, 其特征在于, 每个狭道的长度在 6 到 7mm 的范围内。

24. 如权利要求 1 或 4 所述的掩模片, 其特征在于, 用于所述固定剂的狭道相对于相邻的第一狭道被偏置 5 到 7mm 的距离。

25. 如权利要求 1 或 4 所述的掩模片, 其特征在于, 每个狭道的斜面相对于水平面的角度在 1°到 10°的范围内。

26. 如权利要求 1 所述的掩模片, 其特征在于, 所述掩模片的每个狭

道具有以下尺寸：

- 长度：3 到 15mm；
- 宽度：1 到 10mm；
- 斜面的倾斜度：相对于水平面 1° 到 10° 。

5 27. 如权利要求 1 或 4 所述的掩模片，其特征在于，所述掩模片与定位装置相连，所述定位装置旨在将所述掩模片保持在所述分析用载体的表面附近，在所述分析用载体表面附近，所述掩模片将试剂沉积并分布在所述分析用载体上。

10 28. 一种用于将一种或多种试剂沉积并分布在用于生物样本的分析用载体上的装置，包括：

a) 如权利要求 1 所述的掩模片 (10)；

15 b) 用于对所述掩模片进行定位和导向的装置 (12, 14, 16)，其允许所述掩模片被定位，从而所述掩模片被保持在所述分析用载体的表面附近，且允许所述掩模片被导引，以便在一平行于所述载体表面的水平面中扫过所述分析用载体的表面，从而允许将试剂沉积并分布在按所述掩模片的狭道排列的所述分析用载体的每个预定区域上。

29. 一种用于将一种或多种试剂沉积并分布在用于生物样本的分析用载体上的装置，包括：

a) 如权利要求 1 所述的掩模片 (10)；

20 b) 用于对所述掩模片进行定位和导向的装置 (12, 14, 16)，其允许所述掩模片被定位，从而所述掩模片被保持在所述分析用载体的表面附近，且允许所述掩模片被导引，以便在一相对于所述载体的表面倾斜的平面中扫过所述分析用载体的表面，从而允许将试剂沉积并分布在按所述掩模片的狭道排列的所述分析用载体的每个预定区域上。

25 30. 如权利要求 28 或 29 所述的装置，其特征在于，所述用于对所述掩模片 (10) 进行定位和导向的装置可以在所述分析用载体和所述掩模片上的最靠近所述载体的点之间建立一个距离，该距离在 0.1mm 到 0.5mm 范围内。

31. 如权利要求 28 或 29 所述的装置，其特征在于，所述定位和导向

装置允许所述掩模片（10）沿着所述分析用载体自动移位。

32. 一种用于将一种或多种试剂沉积并分布在包含生物样本的分析用载体上的方法，该方法包括以下步骤：

5 一一将如权利要求 1 所述的掩模片（10）定位在分析用载体的附近，以将所述一种或多种试剂沉积在所述分析用载体上，并借助毛细作用将它们保持在所述载体和所述掩模片的一个或多个狭道的斜面之间；

一一将所述一种或多种试剂加载到所述掩模片（10）上，以将所述一种或多种试剂沉积在所述分析用载体上，并借助毛细作用将它们保持在所述载体和所述掩模片的一个或多个斜面之间；

10 一一按扫过所述分析用载体表面的方式来移动所述掩模片（10），以将一种或多种试剂分布在所述分析用载体上的所述载体的划定区域（被称为培养区域）中，被分布的一种或多种试剂的量足以使它们与存在于所述分析用载体上的生物样本的成分相互反应。

33. 一种用于将一种或多种试剂沉积并分布在包含生物样本的分析用载体上的方法，该方法包括以下步骤：

一一将所述一种或多种试剂加载到掩模片（10）上，以将所述一种或多种试剂沉积在所述分析用载体上，并借助毛细作用将它们保持在所述载体和所述掩模片的一个或多个狭道的斜面之间；

20 一一将如权利要求 1 所述的掩模片（10）定位在所述分析用载体的附近，以将所述一种或多种试剂沉积在分析用载体上，并借助毛细作用将它们保持在所述载体和所述掩模片的一个或多个狭道的斜面之间；

一一按扫过所述分析用载体表面的方式来移动所述掩模片（10），以将一种或多种试剂分布在所述分析用载体上的所述载体的划定区域（被称为培养区域）中，被分布的一种或多种试剂的量足以使它们与存在于所述分析用载体上的生物样本的成分相互反应。

34. 如权利要求 33 所述的方法，其特征在于，在远离包含生物样本成分的分析用载体的表面区域处为所述掩模片加载一种或多种试剂。

35. 如权利要求 34 所述的方法，其特征在于，在将所述掩模片定位于所述分析用载体附近的步骤之前，为所述掩模片加载一种或多种试剂；

并且在由气压产生的冲击被施加在所述掩模片上之后，或通过所述试剂和所述分析用载体之间的机械接触之后，或通过所述试剂喷射在所述载体上之后，或通过所述试剂在所述载体斜面的最低点处使所述掩模片与所述分析用载体短暂接触之后，所述试剂被沉积在所述分析用载体上。

5 36. 如权利要求 35 所述的方法，其特征在于，为所述掩模片 (10) 加载一种或多种试剂、和/或掩模片的移位是以自动的方式完成的。

37. 如权利要求 32 或 33 所述的方法，其特征在于，所述分析用载体为一种电泳载体，其上的一种或多种生物样本的成分已通过电泳迁移分离。

10 38. 如权利要求 37 所述的方法，其特征在于，所述一种或多种试剂是为了使被电泳分离的生物样本的成分被免疫固定。

39. 一种通过免疫固定来检测一种或多种生物样本的成分的方法，其包括以下步骤：

——在一种或多种生物样本的一电泳载体上进行电泳，以将所述成分分离出来；

15 ——使用如权利要求 32 或 33 到 44 所述的方法之一，将一种或多种试剂沉积并分布于所述电泳载体上；

——将由电泳分离的所述生物样本与所述的一种或多种试剂一起培养，以使它们免疫固定。

40. 一种试剂盒，其包括：

20 ——至少一个如权利要求 1 所述的掩模片；

——至少一个分析用载体。

41. 如权利要求 40 所述的试剂盒，其还包括：

——试剂，其用于使由电泳分离的样本的成分免疫固定；

——固定剂，其用于固定由电泳分离的成分组的每种样本。

25 42. 如权利要求 1 所述的掩模片，其特征在于，所述试剂以冷冻干燥的形态被加载入所述掩模片中。

在分析用载体上沉积和分布试剂用的掩模片

技术领域

本发明涉及一种在分析用载体上沉积和分布一种或多种试剂用的掩模片，具体而言，所述分析用载体为一种用于电泳的载体，例如琼脂糖凝胶。

背景技术

本发明适合用在例如检测和鉴定生物样本中成分的领域，具体而言这种生物液体有例如血清，尿或脑脊髓液。具体地，这种检测可以通过下文的例如应用电泳法从一种生物样本中分离所述成分而实施。然后具体地，检测可以通过使用已知免疫固定技术来进行，这需要使试剂与从样本中分离的成分相接触，对其进行培养，以使从生物样本中分离的成分与分析用载体的预定区域中的试剂产生免疫识别反应。

本发明对于常规分析来说是有利的，特别是对于在上下文中的临床分析类型是有利的。

本发明还涉及一种掩模片，旨在使一种或多种试剂沉积并分布在分析用载体上。该掩模片与一种具有定位装置的设备结合使用，当所述掩模片被用来沉积并分布所述试剂时，该定位装置允许所述掩模片在所述载体附近相对于分析用载体进行定位。

这些定位装置也可以与导向装置结合使用，或可以包括导向装置，用于当掩模片被定位在分析用载体附近时移动所述掩模片，并允许试剂被分布于载体上的限定区域上，该限定区域包括被指定用于培养试剂和样本成分的区域。

本发明的所述设备允许人工对试剂进行沉积和分布。也可以配置成对这些试剂进行自动沉积，并可选择地进行分布。

在本发明的一些实施例中，将试剂装入掩模片中的步骤也可以以人工或自动方式实施。有利的是，本发明的掩模片比现有的掩模片更加易于装载。

另一方面，本发明提供了一种用于将试剂沉积并分布于分析用载体上

的方法。

在本发明的一个特定实施例中,该方法被用于对试剂进行沉积和分布,以实施免疫固定,通过该方法检测或者确定一种生物样本中含有的特定成分的量,所述成分已经通过电泳法分离在载体例如琼脂糖凝胶上。

5 本发明还涉及一种应用所述掩模片的免疫固定方法。

另一方面,本发明提供一种试剂盒,包括按照本发明的掩模片。

按照本发明的一种试剂盒有利地适合于实施一种使用本发明的掩模片的免疫固定。

本发明也涉及用于对所述掩模片进行定位和导向的装置。

10 应当记得,免疫固定是一种特别是在临床分析实验室中广泛采用的常规分析,该方法可以对生物样本进行以对所含有病变蛋白进行以分型为目的分析。

结合电泳法使用,在电泳凝胶体上形成沉淀物的这种技术在很长一段时间里是公知的。具体地,该技术已经在 Alper CA 和 Johnson AM Vox. Sang. 17:445 (1969), Cawley LP et al., Clin. Chem. 22:1262 (1976), Ritchie RF 和 Smith R Clin. Chem. 22:497, 1735, 1982(1976)中被公开。这种技术允许在不同生物样本特别是在生物液体例如血清,尿或脑脊髓液中辨别异常。

这种技术主要包括以下步骤:

20 (1) 利用电泳法从试验血清或液体中将蛋白质成分分离在一种载体上,这种载体例如是凝胶体,这种凝胶体例如是琼脂糖凝胶;

(2) 与分离蛋白的特异抗体进行免疫反应;

(3) 对形成的免疫合成物进行显色。

实施这些步骤的条件已经在现有技术中公开。

25 使用的设备也包括在相同的电泳载体上产生基准狭道(轨迹)等的可能性,具体是在相同的凝胶体上,通过使用蛋白质固定剂对存在于样本上的所有分离蛋白质进行固定而获得,所述蛋白质固定剂例如包括多价抗血清。

30 用于对待分析的生物样本进行的、且用于在控制的温度下的迁移并用于沉积试剂(例如包括抗血清和固定剂)的新的半自动技术允许免疫固定

的轮廓小型化，并保持理想的敏感度和分辨率。这种小型化允许在同一电泳载体上特别是在同一凝胶体上承载大量待分析的样本。

这样，我们已经用几年时间在单个 8×10cm 的电泳凝胶体上从进行一个免疫固定发展到进行 9 个免疫固定（例如，使用 SEBIA 出售的商标为 Hydragel 9 IF 的免疫固定试剂盒）。这就节约了分析时间，并减小了试剂的消耗，从而降低了分析的成本。

为了在这种条件下进行免疫固定从而使试剂沉积的目的，例如欧洲专利 EP-B1-0 526 271 公开了一种用于分配试剂、通常具体为抗血清和固定剂的掩模片或装置，其能够克服现有技术的装置或掩模片所产生的问题，且更安全和易于使用。从而，例如使用在 EP-B1-0 526 271 中所描述的掩模片，在三个样本的三行中的同一电泳凝胶体上进行 9 个免疫固定，对于每一个样本，必须移出 6 种试剂（固定剂，抗-IgG 抗血清，抗-IgA 抗血清，抗-IgM 抗血清，抗-k 抗血清和抗-O 抗血清），即总共 54 次移液操作。

这些手动移液操作证明是长时间且困难的，即使使用重复剂量移液器也是这样的。

发明内容

本发明的基本目的是改进在使用掩模片的分析用载体上沉积和分配试剂的条件。通过使用掩模片能减少试剂的移液操作的次数，而且能减少使用试剂的量。本发明所提供的方法可以用在需要控制试剂在分析用载体上的沉积的分析技术中。在这方面，可以提及下述技术：电泳分离后的免疫固定；或者分布到用于酶发育的特定基体上，例如，用于测定乳酸脱氢酶（LDH）或肌酸激酶（CK）。

在第一方面中，本发明提供一种用于将试剂沉积和分布在分析用载体上的掩模片，这种设计考虑了其应用，所述应用包括将其移动，以进行将试剂分布到分析用载体的预定区域上的步骤。因此本发明的掩模片可以被认为是一种使用中可移动的掩模片。

本发明还限制了试剂的消耗，特别是昂贵的抗血清和免疫固定反应情况下的固定剂的消耗，因此降低了所进行的分析的成本。它还有利于将试

剂加载到掩模片中，特别是通过限制移液操作的次数和/或通过使掩模片被自动加样。

另外，在改善的或甚至简化的操作条件下，所述掩模片确保了恒定的结果质量。尤其是，在使用本发明的装置培养被分布的试剂阶段之后，不再必须去掉留在凝胶体和掩模片之间的多余试剂，这和使用 EP-B1-0 526 271 中提出的掩模片时的情况相同。

使用本发明的掩模片，在分散和分布试剂之后，在掩模片和分析用载体之间不再有自由的试剂，这是由于，起初被引入的所有试剂已经沉积在分析用载体上。因此，不必泵去可能存在于分析用载体上的任何多余试剂。

因此，本发明提供了一种将试剂沉积和分布在一种用于分析生物样本的分析用载体上的掩模片，包括：

—— 一个下表面和一个上表面，它们至少局部地相互平行，它们隔开构成掩模片厚度的距离；

—— 一个或多个划定的区域（狭道），它们位于掩模片下表面的水平面上，并包括一个从掩模片下表面凸出的元件（凸出元件），各凸出元件包括构成相对于水平面倾斜的斜面的一部分；

—— 与一狭道相连的一个开口，该开口在掩模片的整个厚度上从掩模片上表面的一个上部孔到一个下部孔横过所述掩模片，所述下部孔位于狭道斜面的最低点附近的狭道中；

所述掩模片是这样的，即其包含的一个或多个狭道能够通过毛细作用将加载入每个开口并要沉积在分析用载体上的试剂保持在所述狭道和所述分析用载体的表面之间，所述掩模片朝向该表面放置。

用在本发明中的术语“掩模片”通常表示一块板，该板被设计成允许对准分析用载体上的划定区域定位，如果必须与相关的装置相结合，其中当试剂被加载到掩模片中并与划定区域接触时，试剂必须被沉积并分布。

本发明的掩模片的尺寸是这样的，即，当操作时掩模片与分析用载体紧邻时，其不会覆盖分析用载体的整个表面，加载在掩模片上的试剂被沉积并分布于载体上。特别是掩模片的宽度（包括其狭道的长度）小于分析用载体的电泳迁移狭道的长度，这是由于掩模片的狭道的长度小于分析用载体的电泳迁移狭道的长度。试剂在这些狭道上的分布是由于此后所述的

掩模片在分析用载体上的移动引起的，而且是由于试剂在所述载体上的移动而引起的——这是作为掩模片狭道结构所可以产生的结果。

本发明的掩模片可以在分析用载体上方移动，为的是分布试剂。

所述开口被指定为“与各狭道相连”，在本发明的上下文中这指的是
5 如此设定其下部孔，以便将加载到掩模片的开口中的试剂供给到狭道的斜面上，以允许试剂被沉积到分析用载体上，并且以便通过毛细作用而将试剂保持在载体和狭道之间，并在掩模片移动期间将试剂分布在分析用载体上。

所述开口例如是一个垂直于掩模片上表面的孔，从一侧到另一侧横穿
10 掩模片。所述开口的下部孔优选地位于邻近斜面的最低点处的斜面中。通过位于狭道斜面——相对于水平面——的最低点的“附近”，当试剂沿狭道上升时，所述开口的下部孔使得液体试剂分布在狭道中。

所述开口的上部孔可以垂直于所述下部孔。或者是，其可以被沿着相
15 对于该垂直面倾斜的平面定位，假定其允许所述试剂在与试剂沉积和分布在分析用载体上相匹配的条件下被供给所述下部孔。

有利的是，与狭道相连的开口由掩模片上表面中的一个圆形孔开口形
成，所述开口由一个垂直于掩模片的上表面并从一侧到另一侧横穿掩模片
的孔构成，其由一个例如圆柱部开口中的截头圆锥端部延伸到所述掩模片
的下表面中，经由位于斜面的最低点附近的狭道中的孔。在通向下部孔中
20 的圆柱部开口可以分配压力，所述压力是当加载试剂时由例如移液器施加在下部孔的边缘上的，这样就提高了掩模片的强度。

有利的是，所述截锥开口引导一填充移液器，当将试剂注入所述狭道
和所述分析用载体之间时在移液器的端部和所述掩模片之间提供密封。

如果需要，上述开口可以被改为所述圆锥部分经由具有圆形截面的圆
25 柱形部分而延伸到所述开口的上部孔。

根据本发明的一个特定实施例，被公开的所述开口也可以这样的，即，
上部孔大于开口的下部孔，例如如果所述孔为圆形则上部孔的直径大于下
部孔的直径。

如上所述的特定掩模片适合于将试剂分布在用于生物样本的分析用载
30 体上，该掩模片可以被限定为包括：

—— 一个下表面和一个上表面，它们至少局部地相互平行，它们隔开一构成掩模片厚度的距离；

—— 一个或多个狭道，其中每个包括一从掩模片的下表面向下凸起的细长形状的凸出元件，所述凸出元件包括构成相对于水平面倾斜的斜面的5 一部分；

—— 与每一狭道相连的一个开口，该开口在掩模片的整个厚度上从掩模片上表面的一个上部孔到一个下部孔横过所述掩模片，所述下部孔位于狭道斜面的最低点附近的狭道中；

所述掩模片是这样的，即其包含的一个或多个狭道能够通过毛细作用10 将加载入每个开口并沉积在分析用载体上的试剂保持在所述狭道和分析用载体的表面之间，所述掩模片朝向该表面放置。

掩模片的狭道呈细长形状和被称为斜面形。它们的所有斜面均沿相同方向倾斜。

所述斜面旨在借助如上文所指出的毛细作用保持试剂，并保证试剂被15 送到斜面的最低点，以便当掩模片移动时对试剂进行分布。

如上所述的本发明的另一种特别优选的掩模片包括：

—— 一个下表面和一个上表面，它们至少局部地相互平行，它们隔开一构成掩模片厚度的距离；

—— 一个或多个狭道，其中每个包括一从掩模片的下表面向下凸起的20 凸出元件，所述凸出元件由一呈截头平行六面体形状的隆起构成，且所述凸出元件包括构成相对于水平面倾斜的斜面的一部分；

—— 与每一狭道相连的一个开口，该开口在掩模片的整个厚度上从掩模片上表面的一个上部孔到一个下部孔横过所述掩模片，所述下部孔位于狭道斜面的最低点附近的狭道中；

所述掩模片是这样的，即其包含的一个或多个狭道能够通过毛细作用25 将加载入每个开口并沉积在分析用载体上的试剂保持在所述狭道和分析用载体的表面之间，所述掩模片朝向该表面放置。

当所述凸出元件由一呈细长形状的元件构成或由呈截头平行六面体形状的隆起构成时，所述凸出元件具有上表面，该上表面与掩模片的下表面30 的部分相重合，所述凸出元件从所述的掩模片的下表面的部分凸出，所述

凸出元件还具有一下表面，该下表面与沿着至少一相对于水平面的斜面的上表面相分离，位于每个狭道的开口的所述下部孔附近的所述斜面的最低点为最靠近与其相面对的分析用载体的点，且该点位于当处于使用位置时其被带到的位置附近。

- 5 包括一从掩模片的下表面凸出的斜面的所述凸出元件能够通过使掩模片沿着分析用载体的一个区域移动，而使载入掩模片中的试剂有利地沉积和分布，其中所述区域在相对于此载体水平的平面中朝向掩模片的一个或多个狭道。

在本发明的另一个实施例中，所述掩模片具有一个或多个狭道，每个狭道包括一个从其下表面凸出的凸出元件，所述凸出元件包括一空心球体，其空腔用于接收试剂，其尺寸适应于必须由试剂覆盖的分析用载体的区域的宽度，当所述掩模片被移动时，经由形成在所述球体中的一孔，所述试剂由毛细作用保持在球体空腔中，且被分布在分析用载体上。这种掩模片也具有上文限定的细长形状的凸出元件的特征。

- 15 在本发明的一个特定实施例中，所述掩模片的下表面和上表面彼此完全平行，并远离构成狭道的区域，即远离构成狭道的斜面的区域。

在如上所述的本发明的实施例中，在掩模片的每个狭道处所述斜面与狭道相符合，而不考虑凸起元件的形状。

- 20 或者是，所述斜面可仅延伸过所述狭道的一部分。一个例子是，在其斜面的最低点处包括一下部孔的所述狭道可以延伸超过所述斜面，例如处于水平面中。在另外的变化中，所述斜面可以由多个斜面构成。

- 当根据本发明的掩模片与用于分析生物样本——例如一种电泳凝胶体——的载体结合使用时，该掩模片被置于分析用载体的“附近”：这意味着所述掩模片不与载体的其上沉积并分布试剂的区域（试剂培养区域）相接触，且被沉积在所述载体上的一种或多种试剂由掩模片狭道和所述分析用载体之间的毛细作用保持在所述载体上，这就允许它们被分布在该分析用载体的预定区域上，在掩模片于载体上平行于分析用载体移动期间，所述预定区域位于面对掩模片的狭道的位置。在本发明的特定实施例中，上述不接触状态更具体的是这种不接触状态允许试剂减少的开始就使其沉积在分析用载体上，根据本发明的一个特定实施例，这种减少实际上引起了
- 30

与分析用载体暂时地接触，这将在下文中描述和举例说明。

形成在每个掩模片狭道的凸出元件处的斜面是这样的，即其被称为是最低点的点是最靠近由位于使用位置的分析用载体构成的水平平面的点。结果是，所述狭道的斜面的被称为是最高点的点是最远离由位于该操作位置的分析用载体构成的水平平面的点。掩模片的面对载体的每个狭道的下表面相对于所述水平面倾斜。

在沉积于所述分析用载体上的试剂分布期间，所述狭道相对于分析用载体的水平平面的位置和与每个狭道相连的开口的下部孔的位置保证了试剂达到狭道的斜面的最下点，在该点，施加在所述试剂上的毛细作用力达到最大。

构成所述试剂的液体可以分布在整个狭道上，或仅分布在所述狭道的一部分上。

所述一种或多种试剂可使用本发明的掩模片以一种控制的方式被沉积或分布在分析用载体的限定区域上，而不在掩模片的狭道和分析用载体之间建立任何接触。

远离分析用载体的在使用期间与掩模片的狭道排齐的区域，由于移动，可以在所述掩模片和分析用载体之间建立接触，所述掩模片可以沿着该载体平行于分析用载体地滑动，而不将其损坏。

在本发明的一个特定实施例中，在使用期间没有掩模片的点与分析用载体接触，但也有掩模片的可能例外的区域——其被定位在分析用载体的附近。

优选的是，当掩模片必须被支撑以便将其定位在靠近分析用载体处时，这在远离所述分析用载体处完成，例如安放所述载体的平面（或板）上完成。

当考虑所述掩模片、狭道或斜面的上表面和下表面时，这些概念被认为是参照掩模片在分析用载体上的位置而作出的，其本身位于水平的位置。换言之，当掩模片处于使用位置中时，掩模片的下表面和每个狭道或每个斜面的下表面面对分析用载体的表面。这样相对于其限定凸出元件的斜面的水平面可以是分析用载体在其处于水平位置时被应用的水平面。

本发明还涉及一掩模片，其将试剂沉积并分布于分析用载体上的应用

体现本发明的原理，即利用限定在掩模片中的斜面和面对所述狭道的分析用载体的区域之间的毛细作用来保持试剂，所述掩模片区别于上述掩模片之处在于，构成掩模片的每个狭道的斜面由在其使用过程中赋予掩模片相对于分析用载体的倾斜形成。在这种情况下，掩模片的下表面平行于与分析用载体相对的凸出元件的下表面，所述斜面是由掩模片的倾斜位置相对于分析用载体的倾斜而产生的。

在该特定实施例中，对掩模片限定的狭道的特征是，其中当斜面通过使用相对于分析用载体倾斜的掩模片构成时，斜面与狭道成为一体并可换位。

10 当狭道成细长形状时，其可以具有平行立面体形状，其形状限定了借助毛细作用而将试剂保持在狭道和分析用载体之间的区域。在使用过程中，横过掩模片的开口位于靠近斜面的最低点的狭道上的一处，所述斜面由相对于分析用载体倾斜的掩模片形成。

15 本发明的掩模片具有这样的尺寸，即与分析用载体的尺寸相匹配，其中试剂将被沉积和分布在分析用载体上，而且此掩模片的狭道具有和液体试剂的容积以及分析用载体上的所述限定区域的形状和尺寸相匹配的形状和尺寸，其中所述试剂将被沉积和分布在分析用载体上，例如为了使用生物样本的成分培养试剂的目的。

20 为了在掩模片和分析用载体被设置成彼此平行时，将一种或多种试剂沉积并分布在生物样本分析用载体上，所述掩模片被从分析用载体的区域设置到一处于分析用载体平面之上的水平平面上，在该平面的高度掩模片被最初定位，且该平面与试剂的最初沉积点对应，以便将试剂分布在分析用载体的与掩模片狭道相对的区域上。

25 为了将一种或多种试剂沉积并分布在样本分析用载体上，当所述掩模片的狭道的斜面不是由狭道的结构而形成的，而是由在掩模片上形成的相对于分析用载体的倾斜而形成的时（反之亦然），所述掩模片被移动到一特定倾斜的平面上，其采用如下特征，即与所描述的其中狭道在其结构中包括一斜面的掩模片的特征相同。

30 每次移动都允许掩模片在分析用载体的用于接收试剂的全部限定区域之上通过，这种移动被称为“扫移”（sweep）。例如第一扫移可以从与

电泳载体的阳极相对应的区域朝向与该载体的阴极相对应的区域进行，或者可以沿着相反的方向即从阴极到阳极的方向进行，以便覆盖整个必须接收试剂的限定区域，在电泳载体（例如一种凝胶体）的情况下，这些区域与电泳迁移狭道相对应。在下文段落中，根据上述指示，当所提到的阳极
5 是为了使试剂的沉积定位或使掩模片相对于分析用载体的移动方向定位时，必须理解这种定位或这种移动能够从阴极开始相面对地实施。

在将试剂加载到与狭道相连的开口中之后的扫移分析用载体的预定表面的移位期间，本发明的掩模片可将所述试剂沉积并分布到分析用载体上的全部预定区域上，因为所有的试验生物样本位于掩模片移位的方向。

10 这样就不必对每个待处理的样本进行试剂的多重移液操作。当掩模片的所有狭道被使用时，所需进行的移液操作的次数与必须沉积到分析用载体的一行上的试剂的数量相对应，从而通常与设置在掩模片中的开口数相对应。

此外，每种加载入掩模片中的试剂的量与当每种试剂必须被加载于分析用载体上的每个样本时通常使用的每种试剂的量相比较可以明显地减少。
15

借助示例，如果本发明的掩模片旨在沉积和分布试剂，以进行免疫固定，从而检测已由电泳所分析的生物样本的特定组分，当对每个测试样本（即，通常为一种能够固定样本中的组分的固定剂，从而在电泳载体上产生一基准轮廓，具体为抗-IgG、IgA、IgM、N 和 O 抗血清）使用 6 个试剂时，每个加载入掩模片中的试剂的量与当使用固定的掩模片例如在 EP-B1-0526271 中所描述的掩模片时而为每个待处理的样本所加载的量相比较被减少 4.5 倍。
20

每个加载在掩模片的每个狭道上的试剂的量由使用该试剂所覆盖的培养区域的尺寸的函数确定，例如由在掩模片的移位方向上建立的样本的行数的函数确定。当掩模片被用于为了免疫固定而进行沉积和分布时，所述培养区域包括电泳载体的区域或与电泳载体的区域相同，该电泳载体的区域包括用于待分析的样本的电泳轮廓。
25

借助示例，包括三组在一行上的六个狭道的掩模片可以被用于进行九个样本的免疫固定，或甚至是 12 或 18 个样本（例如，这样分布，即以三
30

个不同样本成行，每个样本占据掩模片的用于电泳的分析用载体的6个狭道)的免疫固定。

有利的是，所述掩模片被载入一定量的试剂，从而在一次扫移中，必须被分配试剂的分析用载体上的每个预定区域已经被试剂均匀覆盖，为了
5 确定每个试剂的加载量，我们考虑分析用载体的每次扫移的掩模片路径和被覆盖在分析用载体上的区域的宽度。通常，每次加载的试剂的量在4 μ l到15 μ l之间变化，例如试剂的量为15，10，8，6或4 μ l。

借助示例，我们发现，4 μ l试剂的量足以以均匀的方式覆盖175mm²的分析用载体表面，相应地，在分析用载体上分布试剂0.02 μ l/mm²。

10 优选的是，本发明的掩模片是刚性掩模片，或者被加固装置加固，例如所述加固装置可以参与掩模片的定位和/或导向。

用于制造掩模片的材料的选择理论上没有限制。

例如，该掩模片可以由一种能够被模制以形成光滑表面的材料制造，特别是一种塑料材料。

15 该材料可以是透明的或半透明的；材料的例子例如有：聚碳酸酯，聚甲基丙烯酸酯，聚乙烯，结晶聚苯乙烯和有机玻璃。

本发明的掩模片可以是一次性使用的。

当连入适合的定位装置和适当的导向装置时，例如可以是搭扣配合，赋予掩模片的刚度可以使其沿着预定平面移位，这种移动相对于分析用载
20 体可以是水平的或倾斜的。

在本发明的一个优选实施例中，具有由上述所限定的性质的掩模片包括许多相互平行的狭道，所述狭道分布在掩模片的整个长度上。

当所述掩模片包括许多相互平行的狭道时，这种情况是非常频繁发生的，狭道之间的距离（狭道相互之间的距离）由掩模片上的狭道的数量的
25 函数确定，且需要防止试剂之间特别是固定剂和抗血清之间的任何相互作用。

有利的是，不同平行狭道之间的距离是恒定的。该距离可以较小，例如小于3mm，具体是约为2.5mm，最好是2mm或更大，特别是防止相邻狭道的固定剂和抗血清之间的相互作用。

30 用于分布每种试剂的分析用载体的区域的宽度至少等于面对该区域的

掩模片狭道的宽度。

借助示例，可与分析用载体上的电泳轮廓的分布相对应的狭道的宽度和培养表面的宽度相近似，且约为 2.5mm。在另外的一个示例中，宽度为 3.5mm。

- 5 为了防止相邻试剂之间的相互作用，还可以配置掩模片的狭道，以防止用于沉积试剂的不同区域之间的重叠或防止用于沉积在分析用载体上的试剂的任何可能扩散的区域之间的重叠，或者是能够以可防止可能发生的相互作用的方式进行试剂的加载和使试剂下降到分析用载体上。在下文中对试剂的加载和下降的实施例进行了描述，包括例如但并不是必须的是一
- 10 位于分析用载体外侧的加载步骤，其能够避免这种类型的相互作用，但允许保持狭道平行且对齐。

关于上述的相互作用，它是特别适合的，以保证为了产生每个样本的参考轮廓的试剂不会与特定试剂（具体是抗血清）相互作用，这种相互作用可能使样本的特定组分的检测发生错误。

- 15 为此目的，当特定装置存在于掩模片的结构中时，掩模片的第一实施例包括许多相互平行的狭道，这些狭道分布在掩模片的整个长度上，且相互之间具有恒定间隙，且包括分布在掩模片的整个长度上的相互平行的狭道的第一序列，和平行于所述第一序列狭道的相互平行的狭道的第二序列，其中下部孔位于相同的水平平面上，所述第二狭道序列形成一准线，其相
- 20 对于由第一狭道序列形成的准线偏移。

在一种改变了的掩模片中，第二狭道序列的偏移准线由通过增加所述第一序列的所述狭道和所述第二序列的另一狭道之间的间隙而代替。

- 与第一系列的狭道相比较第二狭道序列的偏移或该狭道序列的间隙是为了防止第二狭道序列的试剂与其它狭道的试剂在沉积在分析用载体上期间发生的相互作用。通常，这些偏移狭道或更大间隙的狭道是为了接收用
- 25 于免疫固定的固定剂，所述固定剂能够固定电泳轮廓的蛋白质，以便产生一参考轮廓。

- 当所述掩模片不包含一序列偏移狭道或一序列与其它狭道相比具有不同间隙的狭道，所讨论的试剂之间的相互作用可以被避免，条件是例如必
- 30 须在两次扫描中将这此试剂分别加载和沉积在分析用载体上。

作为一个例子，固定剂被沉积在电泳载体的阳极侧，然后在加载抗血清之前通过扫移而被分配在例如从阳极偏移的位置上，例如相对于第一加载过程的位置而进一步朝向阴极约 5mm 的位置。或者是，抗血清可以被加载在阴极位置上。

5 然而并不总需要借助两个阶段的加载，特别是当试剂的加载过程不会导致试剂之间的烦人的相互作用时。即使所有的试剂被同时加载到分析用载体的表面之外，这种相互作用也可以被防止，而且当所有试剂的同时下降可在分析用载体上完成时，也不产生烦人的相互作用。

10 当掩模片这样形成时，即狭道的斜面由掩模片相对于分析用载体的倾斜而形成而不是由狭道的结构形成时，狭道和狭道组不需要偏移，且所述试剂可根据它们的性质在若干个阶段被加载并沉积。

本发明的掩模片可以这样制造，使得狭道被组成若干组，每组例如由一相对于其它彼此对齐的狭道以偏移方式定位的狭道组成，并由在下一个偏移狭道之前被对齐的狭道组成，

15 此外，本发明的掩模片结构是这样的，其结构以及如果需要其使用条件允许试剂的沉积和分布，而不会使沉积在分析用载体的不同区域上的不同试剂之间发生相互作用。

特别是对于最初沉积在分析用载体上的试剂，可发现在试剂的分布之前，所述试剂在分析用载体上发生局部扩散的现象。

20 关于试剂的沉积，为了避免任何局部扩散现象的后果，有利的是选择远离对可携带待检测的样本成分的分析用载体的区域的掩模片，即例如远离包含电泳轮廓的区域的掩模片来沉积试剂。

在免疫固定的情况下，所述试剂被沉积在例如一区域中——该区域远离与电泳轮廓相对应的区域，例如沉积在相对于这些轮廓的载体阳极一侧。

25 有利的是，本发明的掩模片是这样的，即从一侧到另一侧横过该掩模片的开口垂直于该掩模片的上表面和下表面。

该掩模片的开口的形状必须允许足够量的试剂被沉积于其中，从而允许试剂沉积并分布在分析用载体的整个预定区域上，而不需为掩模片再加载试剂。

30 此外，该开口的形状和位置与借助毛细作用将一定量的试剂保持在掩

模片的狭道和分析用载体之间相适合，直到在用于将试剂分布在分析用载体上的操作过程中引入的量用尽为止。

当将试剂沉积到分析用载体上时，当掩模片被加载到分析用载体之上时，伴随着在加载试剂过程中对狭道进行填充，适当的是在掩模片和移液器的端部或用于将试剂加载到掩模片之中的任何其它装置之间设置一密封。

开口的容积可以被设计成允许在分析用载体的外部加载试剂，在这种情况下，试剂必须借助毛细作用被保持在开口的整体部分中，直到它们被沉积到分析用载体之上。在这种情况下，掩模片被定位以保证其所容纳的试剂在分析用载体上的沉积。这种定位必须保证在液体和分析用载体之间建立接触，可能应用特定特征来保证这种接触。

有利的是，在每条狭道中，所述开口可以接收多于反应所需量的试剂。

本发明的掩模片可以使用较少的试剂量，例如大约 15 μ l 或 10 μ l。然而，横过掩模片和为了接收这些试剂的开口尺寸可以被确定，以允许多于有效使用量的试剂量可以被接受。例如，开口容积可接收高达约 30 μ l 的试剂量。

掩模片的几何特征，特别是适应于沉积物的数量，它们的宽度和这些沉积物的间距的、在所述分析用载体上成行地形成的狭道的数量和狭道之间的距离（狭道间距）。本发明的掩模片具有足够的长度，以包括形成在一行中的几条狭道，和相对于操作中掩模片被放置时于该狭道面对的分析用载体的培养表面的电泳迁移狭道的长度的限定宽度（较小）。

可以理解，这就成为本装置的一个特点，即同一掩模片可以被用来在同一凝胶体上产生具有相同数量和尺寸特征的若干行沉淀物。这些已在分析用载体上成行地产生的沉淀物行相互平行，且垂直于电泳迁移的方向。

有利的是，当掩模片和分析用载体之间的距离为 2mm 或更小时，优选是在 0.1 到 1.5mm 之间的范围内，本发明的掩模片的几何结构允许借助毛细作用将试剂沉积并保持在掩模片的每条狭道和分析用载体之间。掩模片和分析用载体之间的这个距离根据所考虑的掩模片上的点而变化；特别是，该距离在掩模片上的最靠近载体的点（对应于狭道的斜面或掩模片的斜面上的最低点）处最好约为 0.1 到 0.5mm，而在掩模片上最远离分析用载体的点处，该距离最好小于 2mm，有利的是小于 1.5mm 或更小。

在这些限制中，所述斜面的倾斜必须是这样的，即掩模片与分析用载体的间隙与用于将试剂保持在狭道和分析用载体之间的毛细力相适合。

借助示例，本发明的掩模片被这样制成，即狭道彼此间隔 1.5mm 或更大的距离。优选的是，狭道之间的间隙为 2.5mm。狭道宽度优选是 2.5mm。

5 为存放固定剂的掩模片也可以偏移；例如，当掩模片位于使用位置时，其可以位于较其它狭道更靠近阳极的位置，在由电泳凝胶体组成的分析用载体附近。

一种特定的掩模片的特征在于，用于固定剂的狭道不与其它狭道对齐，且与由其它狭道形成的准线相比偏移 5mm 的距离，优选是 6 到 7mm 的距
10 离。

一种适合于本发明的特定的掩模片，且特别是一种掩模片——其适合于与一种 10cm 长、约 8cm 宽（在阴极和阳极之间）的电泳凝胶体一起使用，所述掩模片的每条狭道具有以下尺寸：

——长度：3 到 15mm；

15 ——宽度：1 到 10mm；

——斜面的倾斜度：从水平倾斜 1° 到 10° 。

一种适合于与上述凝胶体一起使用的特别优选的掩模片，其每条狭道具有以下尺寸：

——长度：7mm；

20 ——宽度：2.5mm；

——斜面的倾斜度：从水平倾斜 5° 。

在这些特定实施例中，上述掩模片的其它特征可与上述的特定特征当然相关。具体是，狭道间距有利的是 2.5mm，和/或用于特定试剂的狭道准线和用于固定剂的狭道准线之间的偏移为 6 到 7mm。

25 而且，在本发明的特别优选实施例中，掩模片是这样的，即横过其的开口具有上述特征，即考虑具有一形成约 50° 角的圆锥状部分。

在本发明的不同实施例中，掩模片的厚度有利的是在 1 到 10mm 的范围内。

30 当本发明的掩模片被用于将试剂沉积并分布在电泳载体上，其特征还在于，其可以与在电泳载体上分散的生物样本的定位特征相适应；特别是，

所述掩模片可以：

——将掩模片上的狭道的行对齐，垂直于电泳迁移的方向；

——将掩模片定位在分析用载体附近，以借助毛细作用将试剂保持在掩模片的狭道和分析用载体之间；

5 ——对掩模片进行定位，使其横过电泳迁移方向，以允许发生在分析用载体上的电泳迁移的行与掩模片狭道的行对齐。

为了与不同的分析用载体一起使用，借助示例，根据本发明的一种掩模片可以包括范围为1到24条狭道，优选的是在6到24条狭道的范围内，特别是6，9，12，15或18条狭道。

10 如果为了用于电泳分离之后的免疫固定反应，对于占据电泳载体的同一行的三种不同样本，和对于给定样本的行数（例如2或更多，特别是3或4），一包括18条狭道的掩模片对于每个样本可以沉积一种用于产生参考轮廓的固定剂和5种特定的试剂例如抗血清，特别是抗-IgG，抗-IgA，抗-IgM，抗-IgN和抗-IgO。采用相同特征，还可以制造具有6或12条狭道
15 道的掩模片。

本发明还涉及一种如上限定的掩模片，该掩模片与定位装置相联，所述定位装置旨在将掩模片的狭道的下表面保持在分析用载体的表面附近，在分析用载体的表面附近，所述掩模片将试剂沉积并分布在分析用载体上。

20 适合的定位装置可以由支座构成，所述支座可以被放置在分析用载体上远离包括生物样本的培养表面的位置，这些支座的尺寸是这样的，即掩模片不与在其与试剂的培养表面相对应的部分之上的分析用载体相接触。

根据上文，所述定位装置也可以与用于对掩模片进行导向的装置结合使用，以允许其以一种被控制的方式被放置在分析用载体上。

25 这样，另一方面，本发明提供一种装置，其用于将一种或多种试剂沉积并分布在用于生物样本的分析用载体上，包括：

a)一种如上所限定的掩模片；

30 b)用于对掩模片进行定位和导向的装置，其使掩模片定位，从而将掩模片保持在分析用载体的表面附近，并可对掩模片进行导向使其在平行于所述载体表面的水平面上扫移分析用载体的表面，以便可将试剂沉积并分布在分析用载体的每个沿着掩模片狭道排列的预定区域上。

在本发明的一个变型中，使用的掩模片是这样的，即狭道的斜面是由掩模片相对于分析用载体的倾斜形成的。在这种情况下，本发明提供一种装置，用于将一种或多种试剂沉积并分布在用于生物样本的分析用载体上，包括：

5 a) 一种如上所限定的掩模片；

b) 用于对掩模片进行定位和导向的装置，其可使掩模片定位，从而将掩模片被保持在分析用载体的表面附近，并可对掩模片进行导向使其在倾斜于所述载体表面的预定平面上扫移分析用载体的表面，以便可将试剂沉积并分布在分析用载体的每个沿着掩模片狭道排列的预定区域上。

10 在本发明的一个特定实施例中，如上限定的装置是这样的，即用于对掩模片定位和导向的装置能够在分析用载体和掩模片上最靠近所述载体的点（与斜面的最低点相应）之间建立一个距离，该距离在 0.1mm 到 0.5mm 的范围内，并在距掩模片的最远点（相应于斜面的最高点）和载体之间建立一个距离，该距离小于 2mm，最好是 1.5mm 或更小。

15 分析用载体和最靠近所述载体的掩模片上的点之间的距离优选是 0.5mm。

如果能够适当地存在于电泳设备中，本发明的用于对掩模片进行定位和导向的装置可以是任何适合的装置。例如一路径限制器（course limiter）可以是一挡止件。

20 有利的是，所述导向装置包括一路径限制器，以限制掩模片移位路径。

在本发明的一个特定实施例中，所述定位和导向装置可允许掩模片沿着分析用载体自动移位。然而，如果通过多次往返移位是适合的，本发明的掩模片易于手动放置，以便通过扫移来将包含在掩模片中的试剂覆盖在分析用载体上的整个预定区域。

25 本发明还涉及一种用于将一种或多种试剂沉积并分布在包含生物样本的分析用载体上的方法，该方法包括以下步骤：

——将如上文限定的掩模片或如上限定的装置定位在分析用载体的附近；

30 ——将一种或多种试剂加载在掩模片上，以将一种或多种试剂沉积在分析用载体上，借助毛细作用将所述试剂保持在所述载体和所述掩模片的

狭道之间；

——通过扫移分析用载体使掩模片移位，以允许将一种或多种试剂分布在分析用载体上的限定区域中，所分布的一种或多种试剂的量足以使其与存在于所述分析用载体上的生物样本的成分相互反应。

- 5 当掩模片的狭道包括斜面部分时，所述掩模片被放置在相对于分析用载体的平面的水平平面上，并位于载体之上且平行于所述载体。

当掩模片的狭道不包括斜面时，并因此以相对于分析用载体倾斜的方式被定位以形成所述斜面，该掩模片平行于分析用载体的平面移位，如果掩模片倾斜则所述载体自身处于水平位置。

- 10 当掩模片被定位在分析用载体附近时，且一旦试剂与分析用载体接触时，其可立即通过扫移将试剂放置在所述分析用载体之上。

当试剂被分布在分析用载体的预定区域上时，例如分布在与生物样本的电泳迁移狭道相对应的区域上时，这些区域构成了所述试剂与样本成分的培养区域。

- 15 使用本发明的掩模片的一个优点在于这样一个事实，即当分布结束时，且载入掩模片中的试剂的量用尽时，掩模片可以迅速地从构成分析用载体的培养区域的限定区域上移走。

与本发明的掩模片的应用相联系的另一个优点是，允许使试剂均匀分布在培养区域上。

- 20 有利的是，使用超过需要用来覆盖分析用载体的在样本组分和试剂之间发生培养的区域中的试剂量的试剂。一种过多的试剂量为大于在分析用载体上扫移速率约 2cm/s 的情况下，借助一次通过（一次扫移）分配的试剂量。

- 25 留在分析用载体的被扫移表面的每单位区域上的试剂量取决于表面区域特别是扫移长度。其随着扫移速率的减小而升高。

掩模片相对于分析用载体移位的速率通常在 0.5 到 2cm/s 的范围内。

- 借助示例，为了将试剂分布在阳极和阴极之间的宽度（与扫移长度对应）为 8cm 的电泳载体上，可以实现分别包括一个外移和回移的行程的两个位移，每个位移需要约 3 秒。在这种情况下，在每条狭道上可以沉积 6 μ l
30 到 10 μ l 的试剂量。

在低速——即约 0.5cm 每秒时，而且对于 2.5mm 的狭道宽度，被导入狭道下的剂量为 3 - 4 μ l 的试剂将在 70mm 的行程后被耗尽。

与分析用载体相比较，对于 2.5mm 宽的狭道和对于 70mm 的掩模片扫移路径，使用的试剂容量优选的为 8 到 10 μ l/狭道。

- 5 当已进行第一扫移后，即使移位较慢——例如在 0.5cm/s 时，一些试剂会被留在狭道下方，而且特别是如果在 2cm/s 的平均速度下移位时会是这样。

其它扫移将必须完全耗尽被导入的试剂。扫移次数可以作为被导入各狭道的试剂的容量的函数而变化。

- 10 实际上，使用的各试剂的容积是这样的，以便 4 次扫移就足以耗尽所述试剂。

对于加载到各开口中的 10 μ l 试剂量，掩模片然后例如经过两次往返行程从而扫移 70mm 的长度。一旦所有试剂已经在这四次过往之后被分布到该表面上，抽出掩模片，而不会发生不希望的风险，且培养阶段正好开始。

根据本发明的一个特定实施例，两次扫移（一次 XXX 往返移位）将试剂分布在载体上。即使在扫移之后，在分析用载体上仍然残留有少量试剂，在培养之前不必将其去除。掩模片的操作条件确保了一种均匀的分布。

如果减小扫移长度，可以有利地减少分布在每个狭道上的试剂量。

- 20 如上所述，上面我们已经指出，用于实现将一种或多种试剂沉积和分布在分析用载体上的方法的掩模片优选的是这样一种掩模片，其中，用于固定剂且能够固定生物样本的成分以产生一参考轮廓的狭道相对于其它狭道偏移。

在固定剂狭道和例如用于特殊抗血清的狭道之间的偏移避免了当试剂被沉积在分析用载体上时它们之间的相互反应。当所有试剂被加载到掩模片上并一起被沉积时，该偏移被特定地调节。

或者是，例如当用于固定剂的狭道不偏移时，掩模片在两次行程中被加载，以首先沉积抗血清其次沉积固定剂。这种两步加载或者可以通过首先加载并沉积固定剂然后加载并沉积特定试剂而进行。

- 30 或者是，如果用于试剂在分析用载体上沉积的条件是这样的，即，它

们不会导致试剂间的相互反应，特别是在特定试剂和固定剂之间（如果有任何固定剂的话）的相互反应，所述加载可以一步完成。

当掩模片是这样的，即它已经被用在一种倾斜位置中，以在狭道中产生与分析用载体相对的斜面，狭道彼此没有偏移，但是，加载必须是不可相互反应的试剂（例如固定剂和抗血清），要么分两步进行：初次加载的试剂通过扫移而先于在第二步中加载的试剂（例如抗血清）进行，要么在将试剂沉积在分析用载体上时在可避免干扰的相互反应的条件下进行。

在一种特定的执行过程中，这样进行本发明的沉积和分布方法，以便在远离包括生物样本的分析用载体表面的区域处给掩模片加载试剂。

10 当进行这种加载时其中加载需要一定量的时间（30秒到2分钟），由于扩散，在此位置由试剂覆盖的分析用载体的区域比狭道本身宽。如果这种加载垂直于一包括要被显示出来的样本成分的轮廓的区域来进行，这种扩散可引起轮廓的非正常增加——其在试剂与生物样本成分的培养之后被显示出来。

15 如果远离包括样本成分的分析用载体表面的区域对掩模片加载时，由试剂从沉积区域的扩散所引起的缺点就不会出现。

当分析用载体的表面尺寸允许时，所述加载可以在所述样本的电泳迁移轮廓所在的区域之外的所述阳极部分实施。或者是加载可以在所述样本的电泳迁移轮廓所述的区域之外的阴极部分实施。

20 当分析用载体的表面尺寸不允许在包含样品电泳迁移轮廓的区域之外进行的这种沉积，可以在载体表面外侧对掩模片加载，例如，在一塑料薄膜片上，该膜片与分析用载体接触且位于此载体的表面平面中，但延伸超过此表面。

本发明还涉及一种用于将一种或多种试剂沉积和分布在包括生物样本的分析用载体上的方法，所述方法包括下述步骤：

——将一种或多种试剂加载在掩模片上，以将一种或多种试剂沉积在分析用载体上，借助毛细作用将所述试剂保持在所述载体和所述掩模片的狭道之间；

30 近；
——将如上文限定的掩模片或如上文限定的装置定位在分析用载体附近；

——通过扫移分析用载体使掩模片移位，以将一种或多种试剂分布在分析用载体上的限定区域中，所分布的一种或多种试剂的量足以使其与存在于所述分析用载体上的生物样本的成分相互反应。

如上所示的实施沉积和分布的特征在这种情况下也可以应用。

- 5 在将可动掩模片设置在分析用载体上之前对其加载的过程中，所有试剂已经被导入与掩模片的各狭道相连的开口的上部孔中，为此掩模片然后用作储存装置。尽管各开口都存在着较低的孔，但是这些试剂由于毛细作用而被保持在它们中。

在上述结构中，当掩模片被加载在分析用载体上时，试剂被直接导入掩模片的狭道和分析用载体之间，其中所述掩模片已经被放置在距离所述载体的预定距离处（相对较低的点约为 0.5mm）。

为此，在排出已经被保持在移液器的顶部中的试剂的过程期间，在此顶端和掩模片的上部孔之间设置一个密封，例如通过将移液器保持在垂直位置，同时在靠近开口下部孔的圆锥部分中，移液器的顶部轻轻抵靠掩模片开口的底部。当此较低的圆锥部分由一柱状部分延伸时，所述柱状部分的直径（例如 0.8mm）不允许移液器顶部通过。这就保证了试剂经与狭道相连的开口的下部孔“被强迫”排出，从此下部孔流出的液滴与位于其附近（0.5mm）的分析用载体接触并且通过毛细作用将自身分布在狭道和载体之间。当没有实现移液器的顶部/上部孔密封时，试剂残留在上部孔中并且不会落在分析用载体上。

当提供密封但是下部孔没有位于分析用载体表面附近时，即当远离分析用载体进行加载时，肯定会出现这种情况。

在这些条件下，当通过移走移液器而破坏了“顶部/上部孔接触”时，已经流出（但是由于其具有 10 - 15 μ l 的非常小的容积而还没有落下）并且已经通过毛细作用留在下部孔附近的液滴上升到由上部孔构成的穴中。

在将掩模片设置在分析用载体上之前对掩模片进行的这种加载具有下述优点，即能自动进行例如通过 Hydraplus SEBIA 自动设备，消除了任何人工移液的需要并且进一步简化了对掩模片的加载。

加载有被分布在上部孔中的试剂的掩模片用作一种储存容器，在使用之前该掩模片可被保存在潮湿的室中一段时间，所述时间为几分钟到几小

时。

可以采用不同的方法来将加载到掩模片中的试剂沉积在分析用载体上。

在第一实施例中，通过将掩模片和掩模片保持器组件连接到一个导轨
5 上并使其抵靠在阳极位置中，装载有不同试剂的掩模片和掩模片保持器组件（掩模片保持器构成用于定位掩模片的一种装置）位于分析用载体上。掩模片组件被覆盖有一个小室（图 3），该室覆盖所用的上部孔且承载在掩模片的边缘上（一个平面密封抵靠一个平面）。该室设有一个装置，通过该装置可以迅速喷入（例如使用注射器）少量的空气——50 到 200 μ l。
10 这种密封室中的压力增加使各试剂流出到掩模片狭道下方而且然后这些试剂接触凝胶体。在与分析用载体接触之后，它们通过毛细作用被同时分布在掩模片的狭道和分析用载体之间。然后分析用载体的表面变湿了。

在另一实施例中，通过将保持器组件连接到导轨上并使其抵靠在阳极位置中，已经被加载的掩模片和掩模片保持器组件位于分析用载体上。

15 通过使用垂直进入每个上部孔的直径小于掩模片的下部孔（例如 0.5mm）的由具有吸水性材料构成的圆柱杆，并直到该杆与分析用载体相接触，所述试剂被从起贮存器作用的掩模片的上部孔中落在分析用载体上。

该杆在引入到上部孔中的液体和分析用载体之间建立一个连接。然后，被引入的所有液体借助毛细作用沿着所述杆下降，并分布在狭道和分析用
20 载体之间。

可通过将一杆垂直并同时引入掩模片的每个上部孔中来实现所有试剂同时下降到分析用载体上，这些具有相同长度（5 到 10mm）的杆彼此整体地形成，例如通过插入一与掩模片具有相同尺寸和几何结构的矩形有机玻璃板中，这样就精确地再现掩模片的孔的分布。当所有的试剂已经被分
25 布在掩模片的狭道和分析用载体之间时，所述具有杆的有机玻璃板被抽出，且所述掩模片扫过所述凝胶体表面。

在本发明的又一个实施例中，提供了第三种方法，这种方法允许所有的试剂同时滴落在凝胶体上，所述方法包括，在将掩模片止挡定位于所述分析用载体上（特别是在阳极和阴极附近）之后，对所述掩模片施加一机
30 械冲击。所述冲击可以例如通过将加载的掩模片压扣配合于掩模片支架中

而获得。

这种冲击借助惯性可以将一滴一直由毛细作用保持在掩模片的贮存器中的试剂喷射在分析用载体上，这样就在位于狭道的下部孔处的掩模片狭道的最低点和分析用载体之间建立了一个连接，从而所有位于贮存器中的
5 试剂借助毛细作用被分配在掩模片狭道和分析用载体之间，然后可扫移所述凝胶体表面。

在又一个实施例中，在将试剂分布于上部孔中并将掩模片安装在分析用载体之上之后，当在远离分析用载体处掩模片被加载时，使掩模片在狭道斜面的最低点处暂时与分析用载体接触。这种接触的目的是在分布开始
10 之前允许所有试剂落在分析用载体之上。

在上述一个实施例中，一旦被加载的掩模片处于工作位置中时，即，当每个狭道已经接收了预定量的试剂，借助导向装置，所述掩模片沿着电泳迁移的方向平行于分析用载体放置。通过扫移与掩模片的狭道排成一行的分析用载体的表面，这种移位的结果是将液体输送到掩模片的狭道和分
15 析用载体之间。借助毛细作用被保持在掩模片和分析用载体之间的液体借助狭道的斜面而被输送，所述狭道斜面可以在移位过程中使试剂到达其最低点，从而一定量的试剂就被沉积在分析用载体上，所述试剂渗透并保持在分析用载体中。随着扫移的进行，包含在狭道之下的液体的量由于渗透进入分析用载体而被消耗并减少。

20 本发明还涉及一种用于将试剂沉积并分布于分析用载体之上的方法，其中将试剂加载到掩模片的步骤是自动的。

在本发明的又一个实施例中，移动掩模片以扫移分析用载体的步骤是自动的。

本发明的方法被有利地实施，以在借助电泳迁移而被分离之前检测生物样本的成分，这种检测可能会涉及免疫固定，在这种情况下，试剂为特
25 定的抗血清且优选是一种固定剂，以形成一参考电泳轮廓。

本发明的这种方法可以在电泳和免疫固定技术的通常条件下实施。所使用的试剂为普通试剂，但有利的是本发明所使用的试剂的量小于通常使用的试剂的量。

30 本发明还提供一种借助免疫固定来检测一种或多种生物样本的成分的

方法，包括：

——进行一种或多种生物样本的电泳，以分离成分；

——实施按照本发明的用于将试剂沉积并分布在电泳载体（优选是琼脂糖凝胶）上的方法；

5 对借助电泳分离的生物样本与分布的一种或多种试剂进行培养，以实现免疫固定。

这种检测方法的特征还在于，其还包括一个步骤，即使免疫固定的生物样本成分显色，且如果合适，还包括对显色组分进行定量的步骤。

这些显色和量化步骤可以使用公知的装置实施。

10 优选的是，在本发明中，上述限定的方法可以分别使用具有 18，12 或 6 个分析狭道的掩模片，同时分别分析 $3n$ ， $2n$ 或 n 个生物样本，其中 n 为表示沉积物的行数的整数，优选的是 n 为 2，3 或 4。

然而，理论上，对掩模片上的狭道数没有限制。

15 由于掩模片的结构和其使用的特征的原因，加载在掩模片的每个狭道上的每种试剂的量，即，引入每条狭道的每个开口中并由毛细作用保持在每条狭道下面的试剂量可以有利地被减少，且例如小于 $15\mu\text{l}$ /狭道。优选的是，该量为 $10\mu\text{l}$ /狭道或更少。

20 当试剂被沉积在分析用载体上时，它们为液态。这样，本发明涉及采用液体试剂加载掩模片。本发明还涉及由液体试剂加载的掩模片的应用，然后所述掩模片被冷冻干燥，从而包含在掩模片的开口中的试剂被冷冻干燥，直到掩模片被用于要让试剂为液态的沉积步骤。

另一方面，本发明提供一种试剂盒，包括：

——至少一个如上所限定的掩模片；

——至少一个分析用载体，特别是一种电泳载体。

25 例如一种试剂盒还可以包括：

——用于对由电泳分离的样本的成分进行免疫固定的试剂；

——用于对由电泳分离的成分的全体的每种样本进行固定的固定剂。

该试剂盒还可以包括至少一个梳状件，用于将试剂沉积到分析用载体上。

30 如果掩模片不得不在远离电泳载体的位置被加载，所述试剂盒可以包

括例如如上文所述的装置，用于使试剂从掩模片中的开口落在分析用载体上。

这种试剂盒有利的是适合于使用具有 18 狭道的掩模片同时每个电泳载体上分离 9 或甚至 12 个样本。

5 优选的是，这种试剂盒还可以同时在每种电泳载体上分离 18 个样本。

根据本发明的一种试剂盒，还可以包括使用本发明的掩模片的指示，例如以使用说明的形式存在，包括关于被加载到掩模片上的试剂的量的信息和/或移动掩模片的条件，例如扫移速度或建议的扫移次数。

10 根据本发明的试剂盒的一种特定实施例，如果需要，所述掩模片不与所述的可单独获得的分析用载体一起包装。

本发明的掩模片可以有利地被加载试剂。

此外，本发明涉及一种用于免疫固定的且用于分离 3 行 3 样本布置的至少 9 个生物样本的电泳载体，所述载体包括至少 18 个迁移狭道，所述狭道彼此间隔 2mm 的距离，且为 3mm 宽，所述迁移狭道的总长度为至少
15 63mm。

附图说明

通过以下的说明，并参照附图，本发明的其它特征，优点和细节将变得更加清楚，其中：

图 1 为从本发明的掩模片保持装置下面观察的示意性透视图；

20 图 2 为该装置的示意性顶部透视图；

图 3 为该装置及与其结合使用的盖的示意性顶部透视图；

图 4 和 5 分别为从本发明的掩模片的下面和侧面观察的视图；

图 6 为沿着图 4 中线 VI-VI 的截面图；

图 7 和 8 为两种变型的示意性透视图；

25 图 9 到 17 示出了本发明的另一实施例，其中狭道被形成仅一行。

图 9：导向部件的顶视图，允许将掩模片定位在电泳载体上，并使掩模片在载体（凝胶体）上沿预定方向且以给定行程移动；

图 10：借助滑座 49 被安装在导轨 14 上的滑架的顶视图和底视图。该滑架具有四个分布在定位有电泳凝胶体的平面上的底座 30。所述底座 30

可以在该平面上滑动。

图 11: 借助槽口 43 和弹簧 28 接受并保持掩模片的掩模片保持装置的顶视图和底视图。该掩模片保持装置包括一承载区域 46, 压力被施加在该区域上以移动掩模片与凝胶体接触。

- 5 图 12: 滑架和掩模片保持装置的组件, 所述滑架和掩模片保持装置由借助铆钉 48 保持的两个弹簧片 47 连接。当借助滑座 49 被安装到导轨 14 上时, 该组件允许将掩模片保持与凝胶体平行, 且位于凝胶体附近但不与其接触。

10 为了使加载入掩模片凹穴中的试剂可以下落, 在掩模片保持装置上施加一个压力。这使得弹簧片 47 弯曲, 且狭道的最低部分即填充导管 34 的下部孔与凝胶体相接触 (一支座系统, 允许限制弯曲, 以便不损伤凝胶体)

通过释放承载区域 46 的压力, 允许掩模片向上移动, 并返回其最初位置, 且包含在导管 36 中的试剂借助毛细力被分布于狭道的下部和凝胶体之间。

- 15 然后借助手柄 26, 掩模片向前和向后移动。

图 13: 所述组件的顶视图, 包括滑架, 掩模片保持装置和掩模片。

图 14 到 17: 表示掩模片和安装在电泳板上的定位杆 50 上的结束扫描位置处的导向组件。

具体实施方式

- 20 图 1 到图 3 所示的装置包括按照本发明的掩模片 10, 该掩模片被可移动地安装在基本上呈 C 形的支持臂 12 上, 该掩模片被连接到滑动件 16 的导轨 14 上并在该导轨上作平移运动, 所述滑动件用于定位并固定在一个承载分析用载体 (例如琼脂糖凝胶) 的板 (未示出) 上。

25 滑动件 16 在平行于电泳迁移方向的该板的一边缘上延伸, 并且包括两个横向槽 18, 槽中是由另一个滑动件 21 承载的啮合中空销 20, 滑动件 21 与板的所述边缘成一体, 销中的孔套入从迁移板 (未示出) 凸出的栓中, 并与用于调节滑动件 16 和掩模片 10 相对于所述板和分析用载体的横向位置的螺钉 22 相连。此滑动件还包括在调节后锁定此滑动件的螺钉 24。

导轨 14 平行于电泳迁移方向延伸并且在臂 16 的一端接合在相应的槽

中。该端承载一个用于沿一个方向或另一方向在导轨 14 上平移的手柄或杆 26。

在一种变型中，机动装置可以设置在滑动件 16 上，用于臂 12 的自动位移，例如一个电动马达被连接到臂 12 上，马达驱动轴支撑在分布与链或带配合的齿轮或滑轮上。

使用任何合适的装置例如在 28 处所示的弹性夹固件，将掩模片 10 固定在臂 12 上，而且掩模片 10 由基本呈矩形的一个平的细长板形成，该板横向延伸，即垂直于电泳迁移的方向延伸。

通过凸出销或块 30 将此板固定在分析用载体上方的预定距离处，销或块 30 形成在或固定到臂 12 的下表面上，而且旨在靠在上述板的边缘上。

掩模片 10 的下表面包括一系列倾斜的狭道（或斜面）32，它们互相平行并且所示例中以交错的方式相互偏移而设置成横向两排。这些狭道（或斜面）32 平行于电泳迁移的方向延伸并且向相同的方向倾斜。它们的最低端包括一个用于将试剂沉积在分析用载体上的孔 34。该孔 34 是在其整个厚度上横过掩模片 10 的导管或通道的较低孔，并且该孔经过一个孔 36 通入掩模片的上表面，孔 36 的直径比所述较低孔 34 的直径大得多。

在图 4 到 6 所示的本发明的一个实施例中，这些孔 34 和 36 具有环形截面的小圆柱状管道的端部，且经由一截头圆锥导管 38 被彼此连接起来。

掩模片保持装置 12 和被夹固的掩模片 10 被连接到导轨 14 上，而且因此使用螺钉 22 的横向调节可以使掩模片的斜面与样本迁移狭道垂直地对准，这可以通过将一种适合的染料例如溴苯酚蓝加入被沉积的样本中而被观察到。

使用手柄 26 或上述机动装置可以使掩模片人工地扫过分析用载体的顶部。

如图 3 中示意性示出，一盖可以被放置在掩模片 10 上并固定于其上，用于以基本密封的方式封闭形成在掩模片 10 中的管道 34，36，38。盖 40 上的一个管 42 开在这些管道的上部孔 36 上方并且允许在掩模片和所述盖之间喷入少量空气，以在保护在掩模片的管道中的试剂上施加压力，并且使它们落入管道中以使它们与分析用载体接触。

所述试剂可以被沉积在掩模片 10 的管道中，这些管道可以以基本密封

的方式由盖 40 封闭, 在使用试剂之前, 掩模片 10/盖 40 组件可以被输送并放置在分析用载体上方。

图 7 和 8 示意性示出了掩模片 10 的两种变型:

5 图 7 包括 18 个设置成两排的横向管道, 这两排互相平行且以交错的方向偏置;

图 8 包括两组 6 个横向管道, 这两组在掩模片的整个长度上对齐并且各包括 5 个对齐的管道, 1 个偏置的管道。

使用本发明的掩模片的例子

例 1

10 使用一个可移动的具有 18 个狭道的掩模片同时免疫固定 9 个样本(图 4)

使用 SEBIA's Hydrasys®电泳装置在一种凝胶体上进行操作, 以在 0.7×83×101mm 的尺寸上进行免疫固定。

15 为了将样本沉积在电泳载体上, 我们使用涂布器(法国专利 FR-A-2 671 290 和欧洲专利 EP-A-0 493 996), 包括彼此隔开 2mm 的 18×3mm 的齿。每个样本被沉积在 6 个连续的齿上, 而且因此各涂布器能够在电泳凝胶上沉积 3 种不同样本, 而且 3 个涂布器能被用于获得 9 个用于分析的样本。在分别距离凝胶的阴极边缘 18、38 和 58mm 的位置处的 3 个平行的行中, 使用 Hydrasys®装置在凝胶上进行这种沉积。在 20°C 的控制温度
20 和 20W 的恒定功率下以及一定的时间下进行电泳迁移, 以便累计 31 伏特小时。

一旦迁移完成, 就建立了具有下述几何特征并具有 18 个狭道的本发明的可移动掩模片: 狭道宽度 2.5mm, 狭道长度 7mm, 狭道间距 2.5mm, 狭道倾斜角 5°。一排三个狭道(用于固定剂的)相对于 15 个狭道(用于
25 抗血清的)的行偏置 5.5mm。

导轨的销 20 中的中空部位于两个承载在 Hydrasys®装置上的栓上。

18 狭道掩模片被夹固到掩模片保持装置 12 中, 保持装置 12 本身已经被连接到导轨上。掩模片及其掩模片保持装置抵靠在高的位置处, 即靠在凝胶的阳极侧上。包含在沉积到凝胶上的样本中的一种染料(溴苯酚蓝)
30 允许分析用载体上的电泳狭道位置被观察到。使用横向调节装置 20、22,

掩模片的狭道或斜面与样本的迁移狭道垂直对准。

然后通过经狭道(36)的上部孔导入的用于免疫固定所需的不同试剂,给掩模片加载,每狭道上的试剂量为10微升(μl)并且以通常的顺序:固定剂,抗IgG,抗IgA,抗IgM,抗K和抗 λ 。所述固定剂被导入3个偏置
5 阳极侧狭道的下面。

一旦被导入狭道和凝胶体之间,这些10微升(μl)的试剂加载量被分布在阳极一侧,被显示出来的每个狭道下面大约5-6mm以外的区域上。

一旦掩模片已经被加载,使用通过沿导轨滑动的手柄(26)使掩模片移动。这种扫移在没有跳动的近似恒定的速度下被平滑地从胶体的高位置
10 (阳极侧)到低位置(阴极侧)进行,经过63mm的路径。这种扫移约进行3秒。

一旦掩模片已经抵达与阴极位置相抵靠位置,就在相同的条件下沿相反的方向进行扫移。这两次扫移又被重复一遍。起初导入狭道下方的所有试剂已经被沉积在电泳迁移上方的凝胶上。在用于在凝胶体上培养试剂的
15 步骤之前可以抽出所述掩模片,所述培养在20°C下进行5分钟。

然后我们使用通常的免疫固定方案进行泵送,干燥,清洗,着色,脱色和干燥步骤。

例 2

使用具有18狭道的可移动掩模片同时对12个样本进行免疫固定(图
20 4)

重复前述例子中的步骤,但是4个具有18齿的涂布器的每个涂布器都被装载有三个样品。使用Hydrasys®装置,在4个分别距离凝胶的阴极边缘18、33、48和63mm位置处的平行的行中在凝胶上进行沉积。在20°C
25 下20W的恒定功率下进行迁移28伏特小时。然后所述方法如前述例中所述。

例 3

使用具有12狭道的可移动掩模片同时对4个样本进行免疫固定(图8)
使用具有间隔2mm的15×4mm宽度齿的涂布器将样本沉积在凝胶体上,所述涂布器的加载量为每个涂布器上两个样本(样本n°1,齿2到7;
30 样本n°2,齿9到14)。

使用 Hydrasys®装置在凝胶体上产生 2 行彼此平行定位且分别距凝胶体的阴极边缘 23 和 53mm 的沉积物。

在控制温度 20°C 下 20W 的恒定功率下进行迁移直到达到累计 42 伏特小时。

- 5 一旦迁移完成,本发明的具有以下几何特征的有 12 狭道的移动掩模片就被安装: 狭道宽度 3.5mm, 狭道长度 7mm, 狭道间距 2.5mm, 狭道倾斜角 5°。一排 2 个狭道(用于加载固定剂)相对于 10 个狭道(用于抗血清的)的行偏置 5.5mm。

- 10 导轨的销 20 中的中空部位于两个承载在 Hyd 所述 asys®装置上的栓上。该 12 狭道掩模片被夹固到掩模片保持装置 12 中,保持装置 12 本身已经被连接到导轨上。所述组件已经被抵靠在高的位置处。

使用横向调节装置,(如例 1 所述)掩模片的狭道与样本的电泳迁移狭道对准。

通过对每个狭道导入 14μl 试剂而对掩模片加载。

- 15 如前述例子所述,通过进行 4 次掩模片的扫移,试剂被分布。

在全部试剂量已被沉积在凝胶体表面上后,掩模片被抽出。

然后我们继续使用通常的免疫固定方案进行泵送,干燥,清洗,染色,脱色和干燥步骤。

例 4

- 20 使用 18 狭道可移动掩模片实施 36 IF penta 技术(例 4)

IF penta 技术通常用于检测被分析样本中单细胞系或少突无性繁殖系免疫球蛋白染色体带形式的病变蛋白的存在。

- 25 这种技术是这样实现的,即通过使用一种五价的抗血清,即,具有抗 IgG,抗 IgA,抗 IgM,抗 Igκ(Kappa)和,抗 Igλ特性的抗血清进行免疫固定,而对每个分析全部蛋白轮廓和所有免疫球蛋白轮廓的样本并排显色。

- 30 在该例中,使用 SEBIA's Hydrasys®电泳装置在一种琼脂糖凝胶体上进行操作,以在 0.7×83×101mm 的尺寸上进行免疫固定。使用 18×3mm 的齿间距为 2mm 的梳状部件。每个用于分析的样本被并排沉积两次,即,每个涂布器 9 个样本。

4 个涂布器用于 36 个样本。

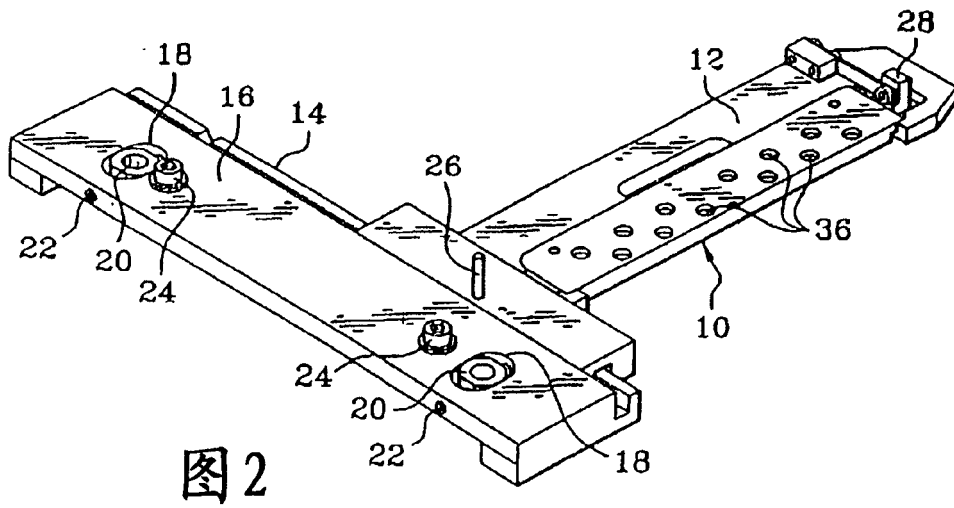
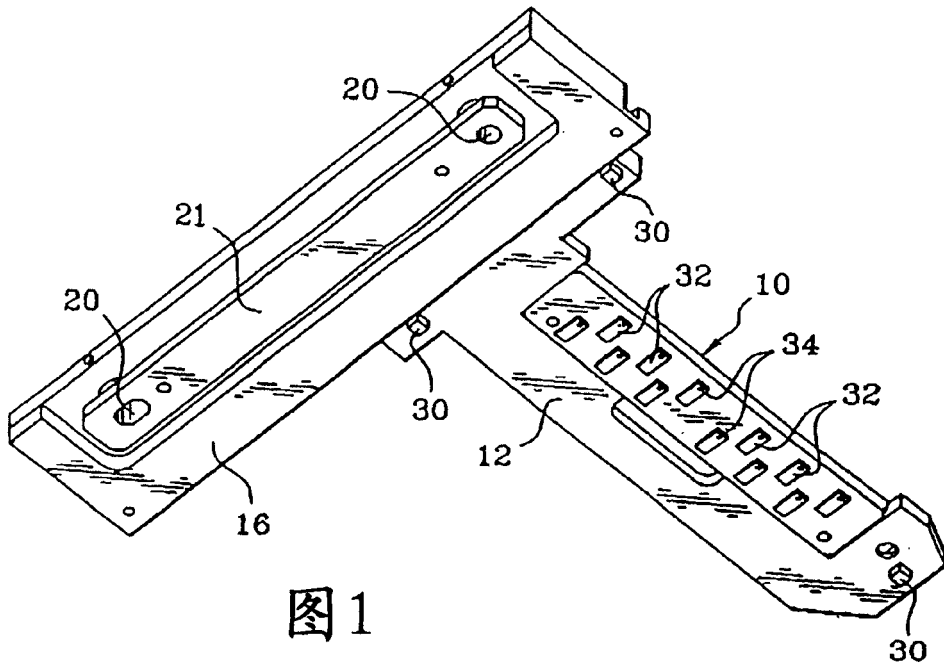
使用 Hydrasys®装置在凝胶体上沉积 4 行彼此平行的分别距凝胶体的阴极边缘 18, 33, 48 和 63mm 的沉积物。在控制温度 20°C 下 20W 的恒定功率下进行迁移直到达到累计 28 伏特小时。然后图 4 所示的本发明的 5 18 狭道可移动掩模片被安装。

该掩模片这样构成, 即 2 行每行 9 狭道, 且彼此偏置 5.5mm。9 个更靠近阳极的狭道旨在接收固定剂, 另外 9 个狭道旨在接收五价抗血清。每个狭道宽 2.5mm, 长 7mm, 狭道间距 2.5mm, 斜面倾斜度 5°。

10 该掩模片被夹固在掩模片保持部件中, 并被置于较高的阳极侧位置附近。

导入的试剂量为 10 μ l/狭道。

然后进行例 1 到 3 的步骤。



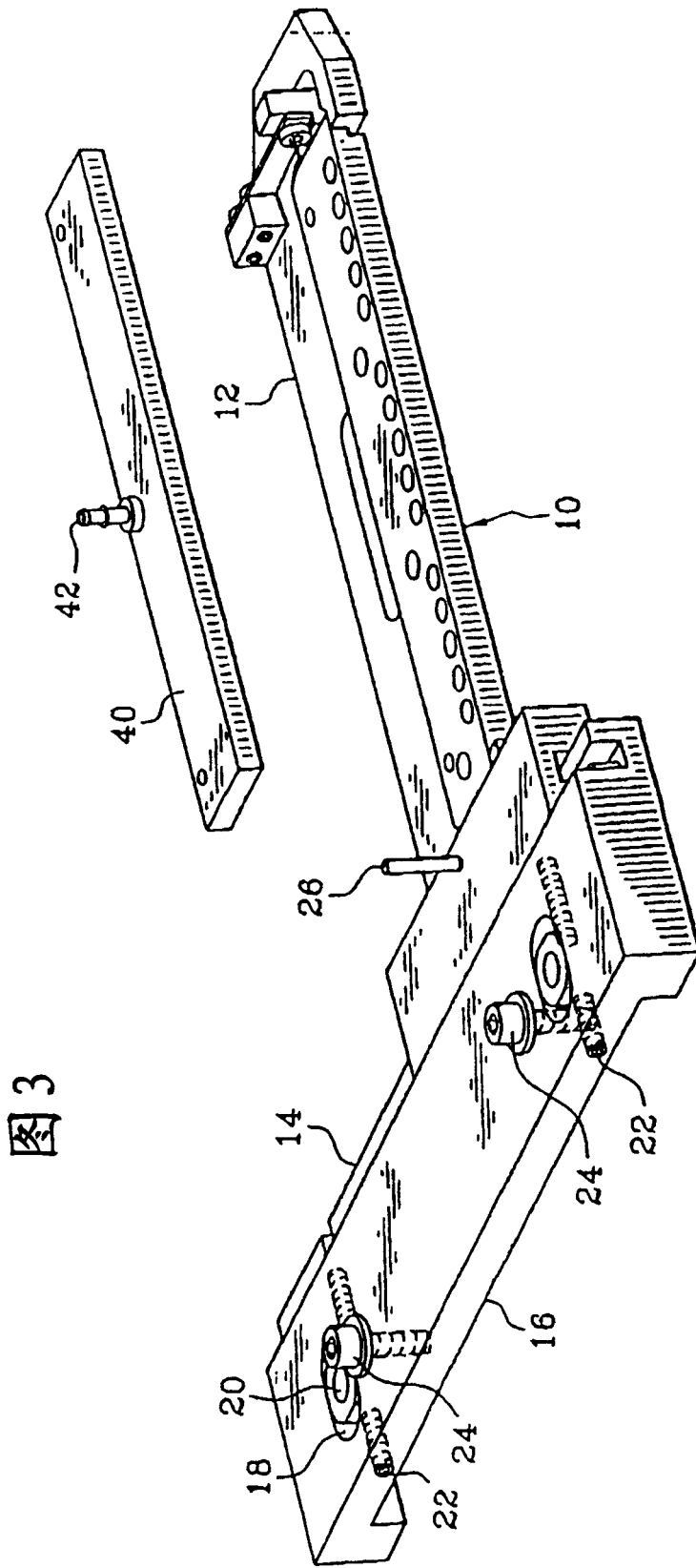


图 3

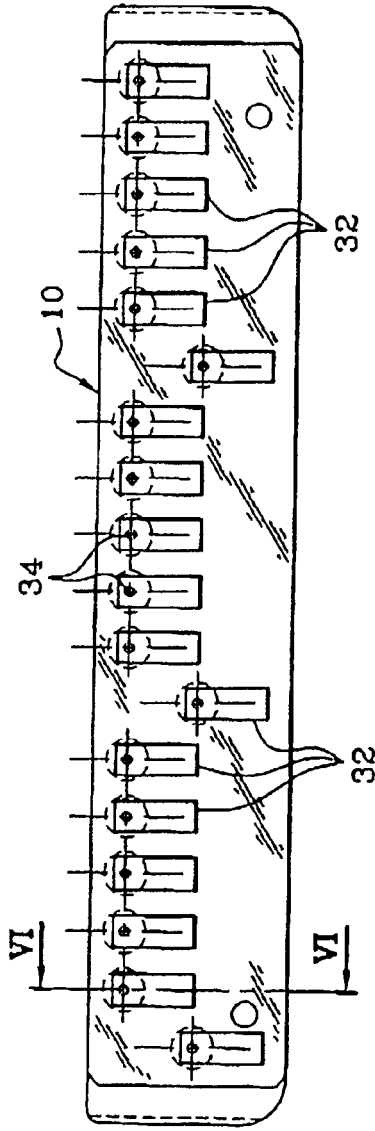


图4

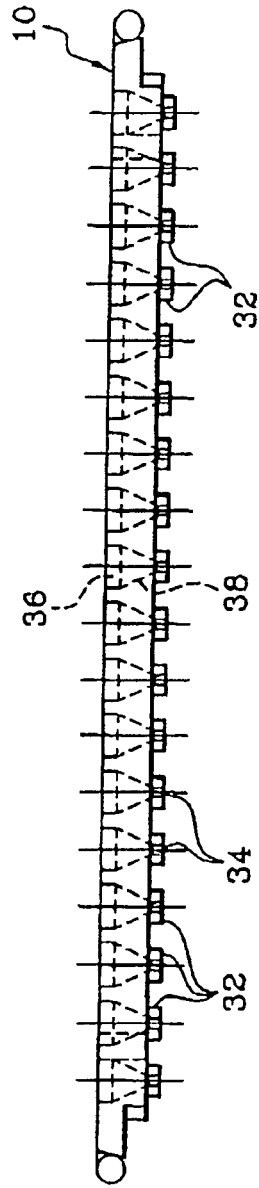


图5

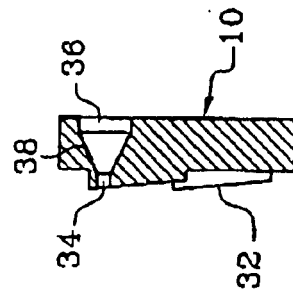


图6

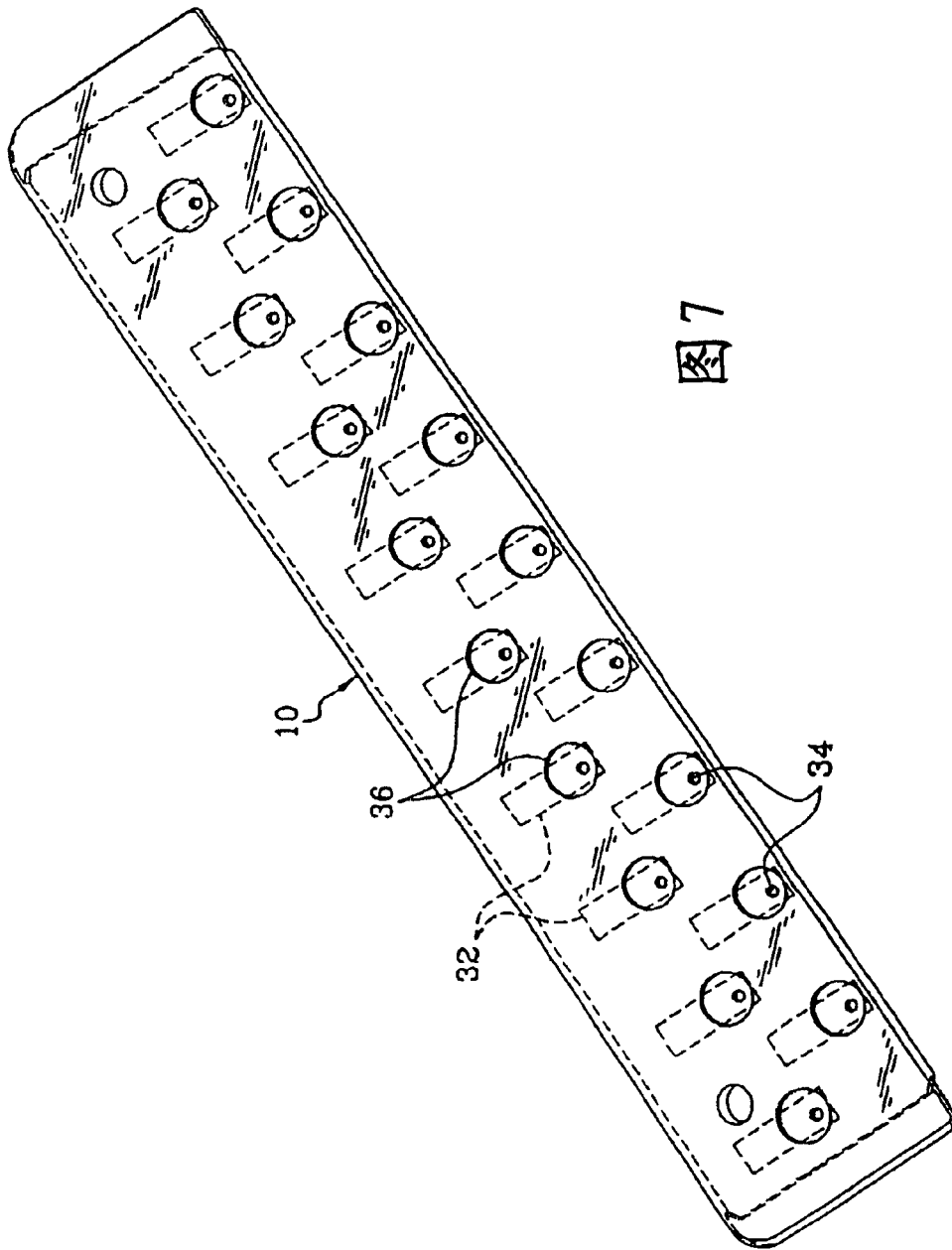
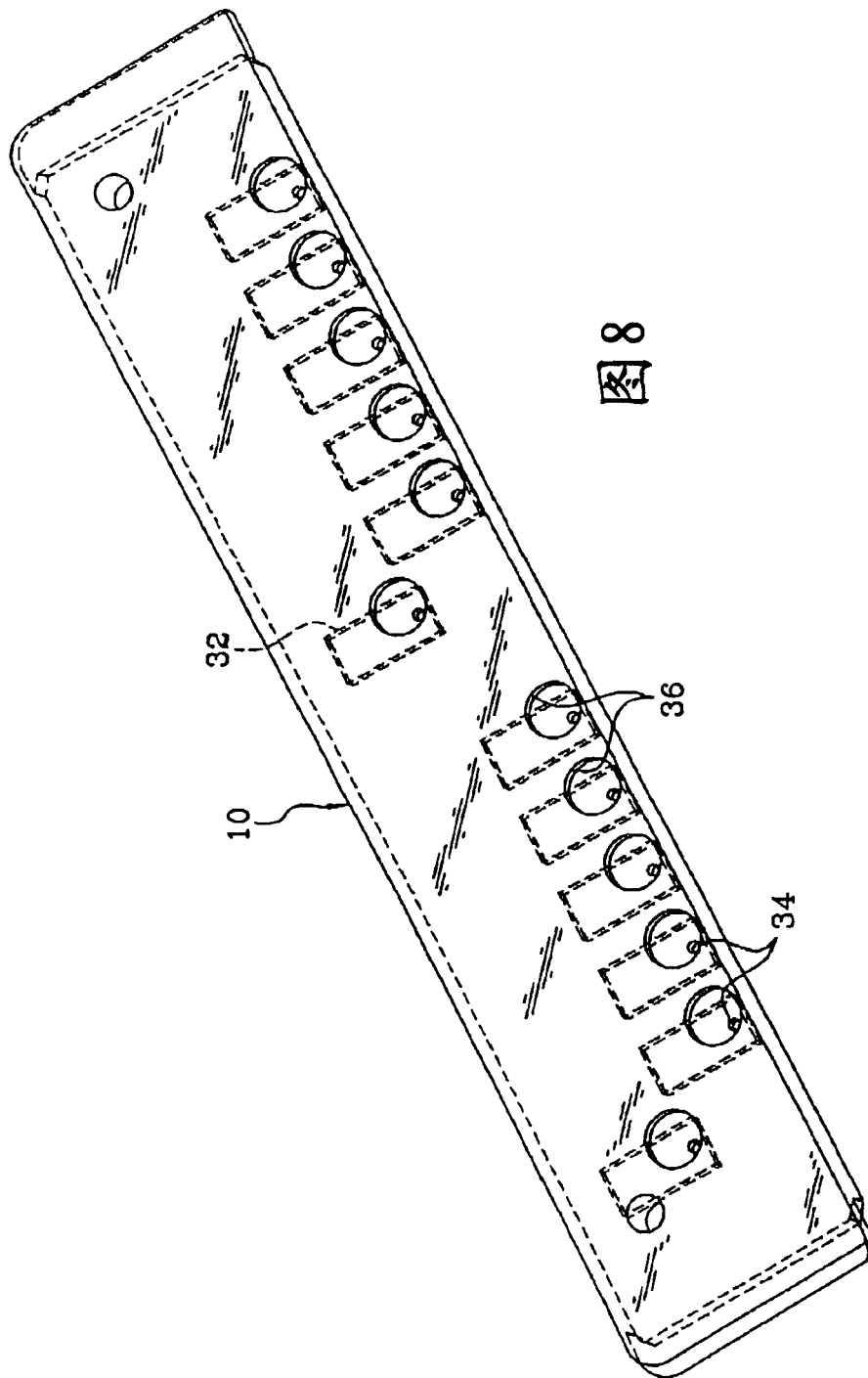


图7



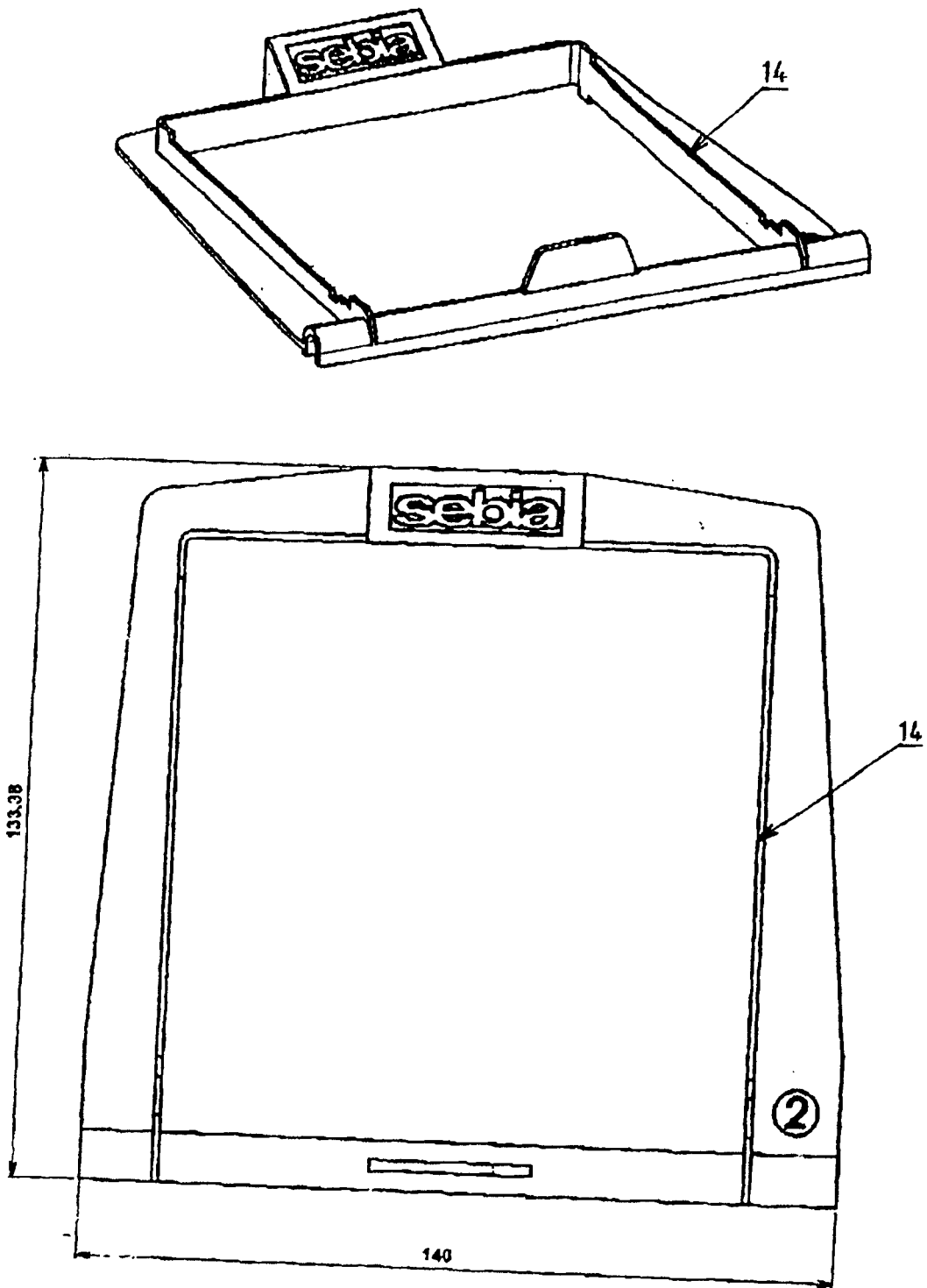


图9

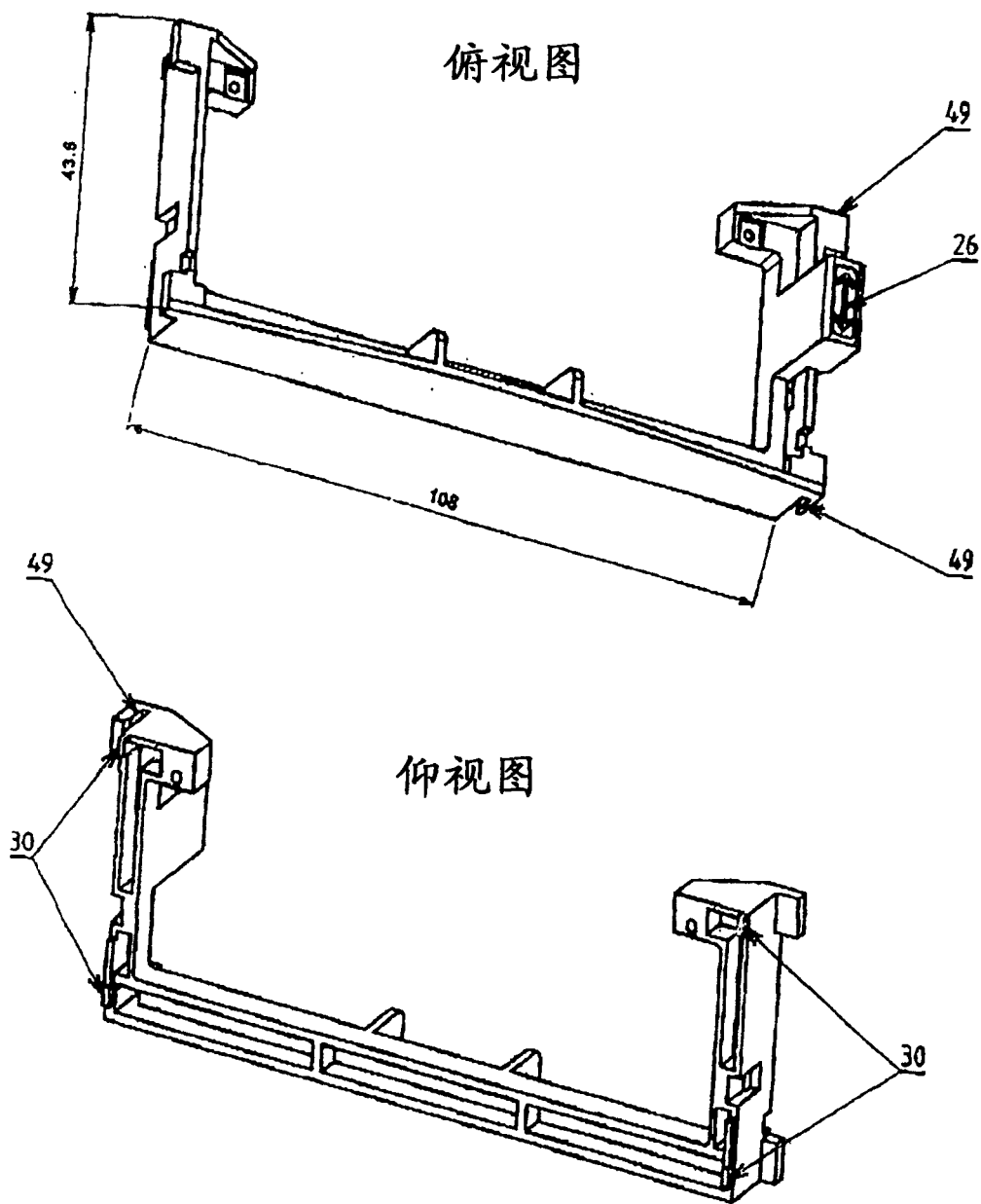
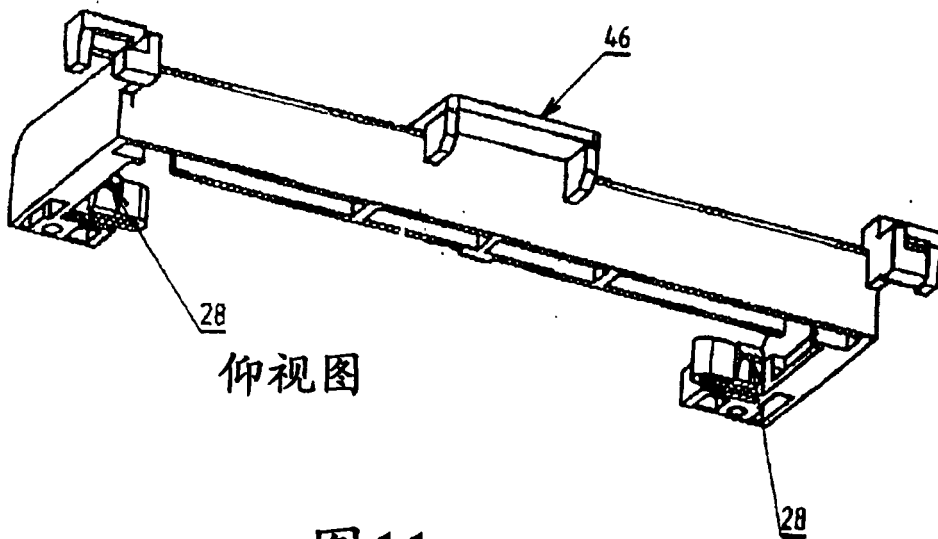
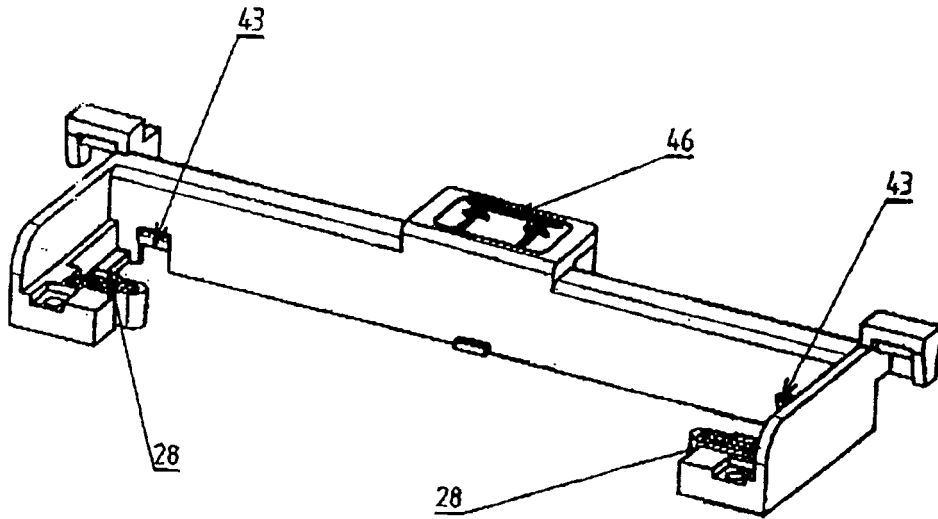


图10

俯视图



仰视图

图 11

俯视图

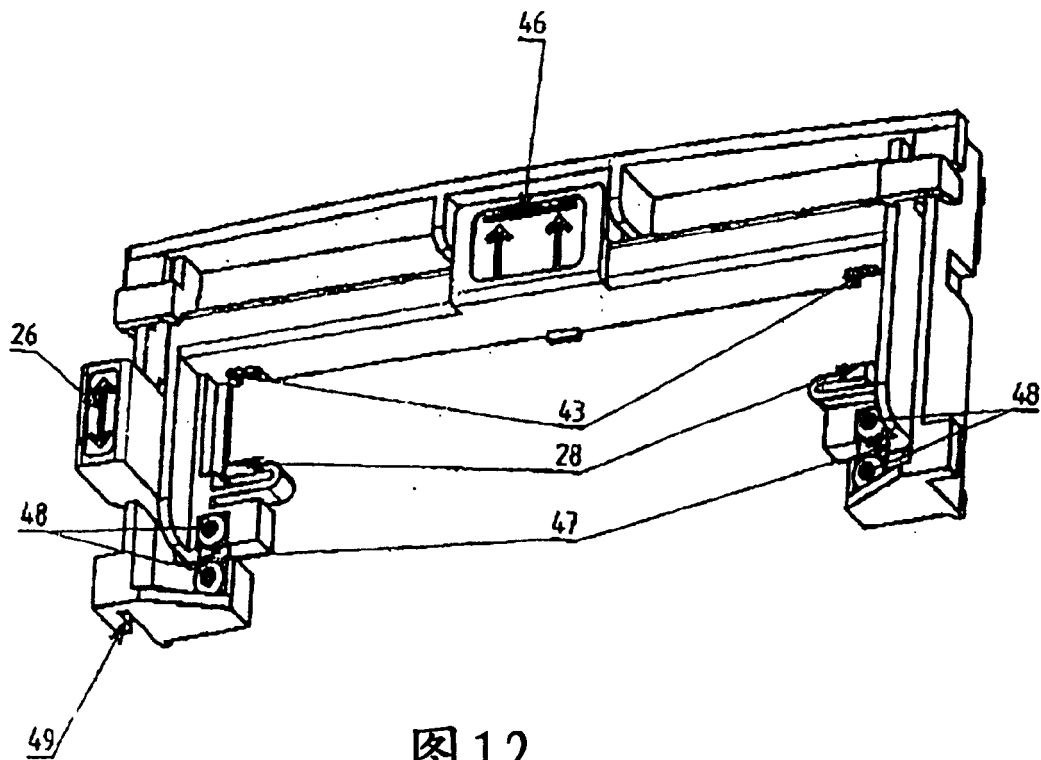


图 12

俯视图

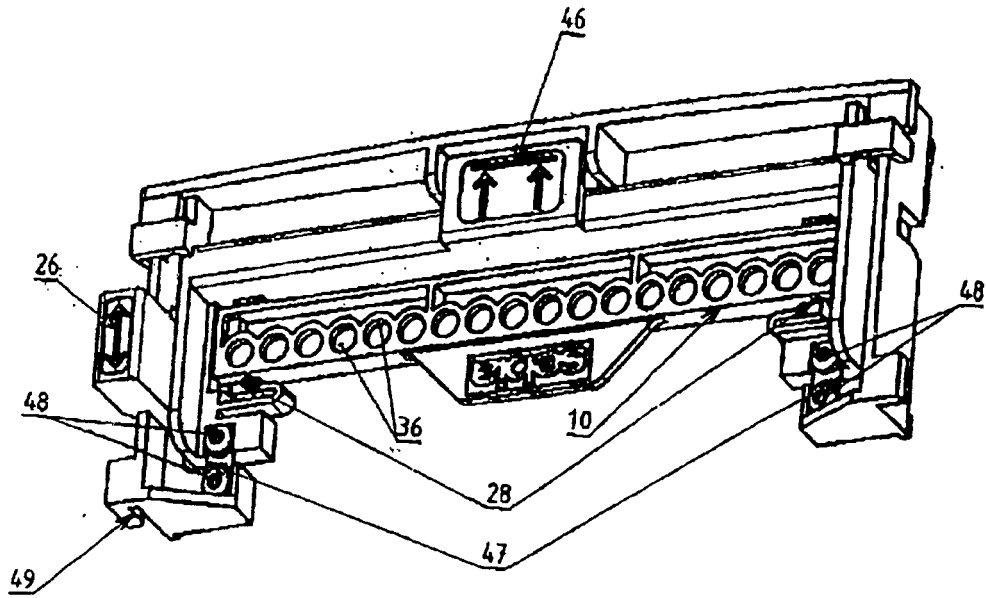
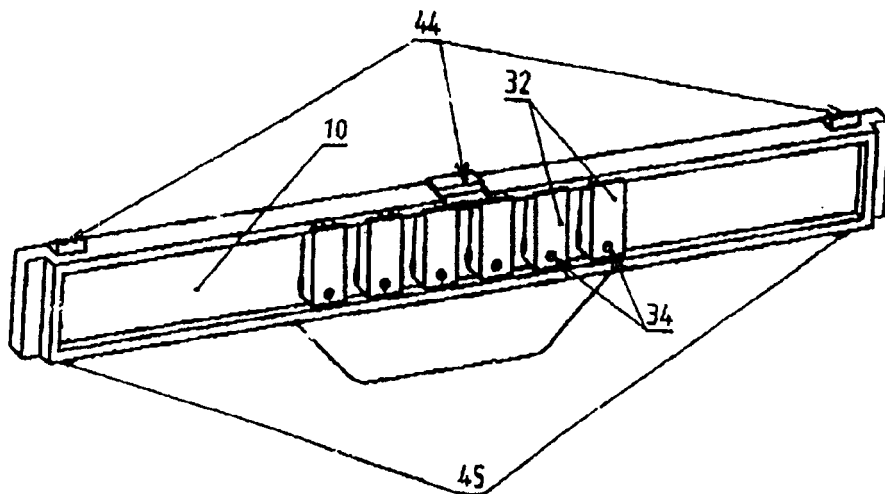
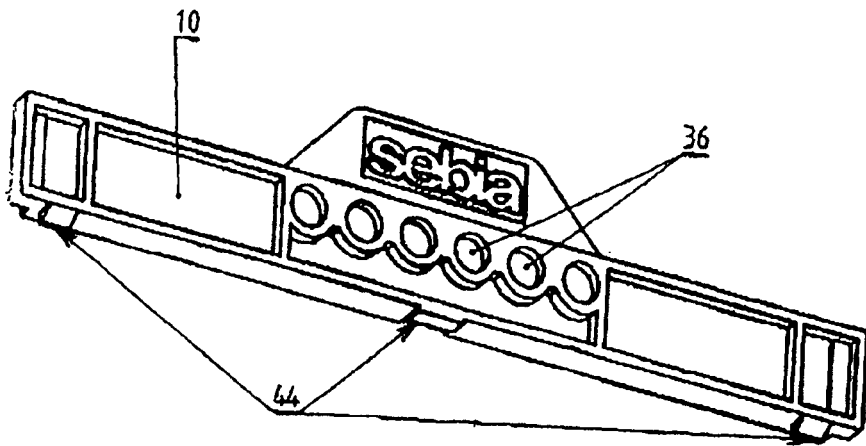


图 13

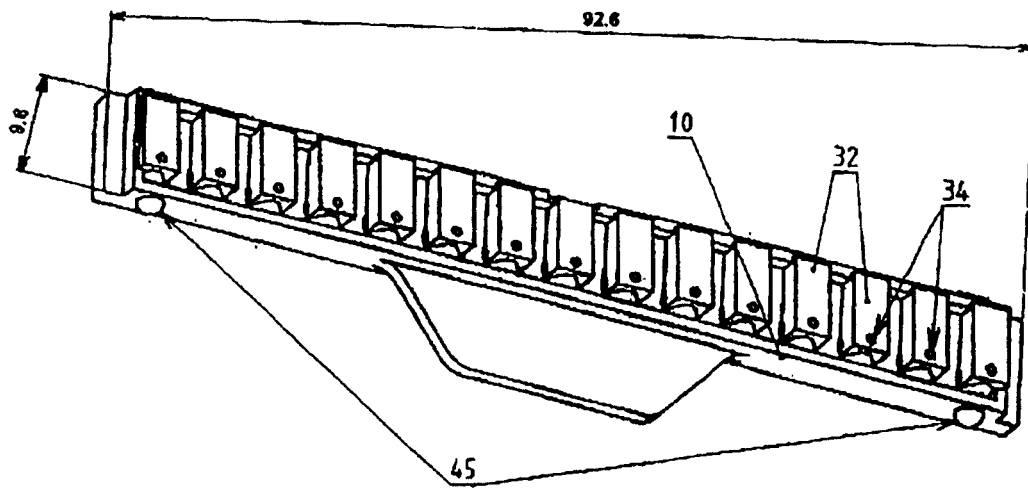
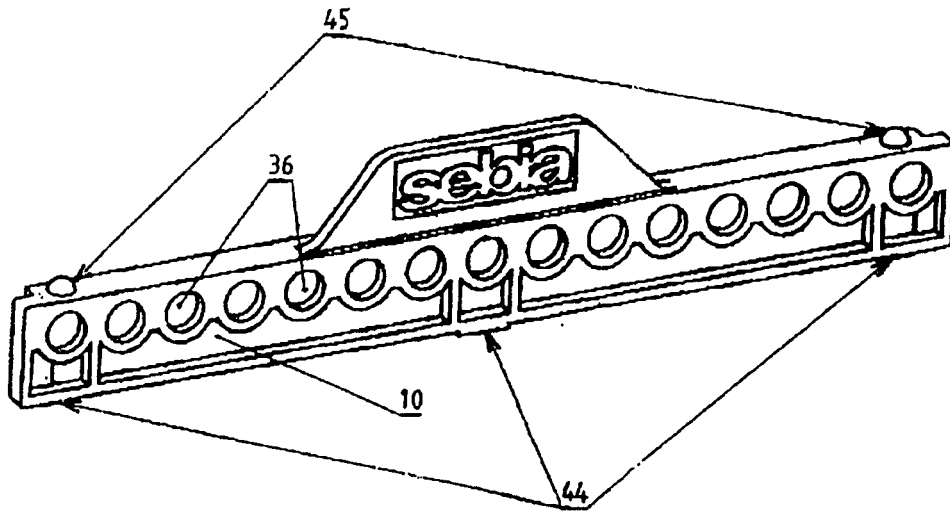
俯视图



仰视图

图14

俯视图



仰视图

图 15

俯视图

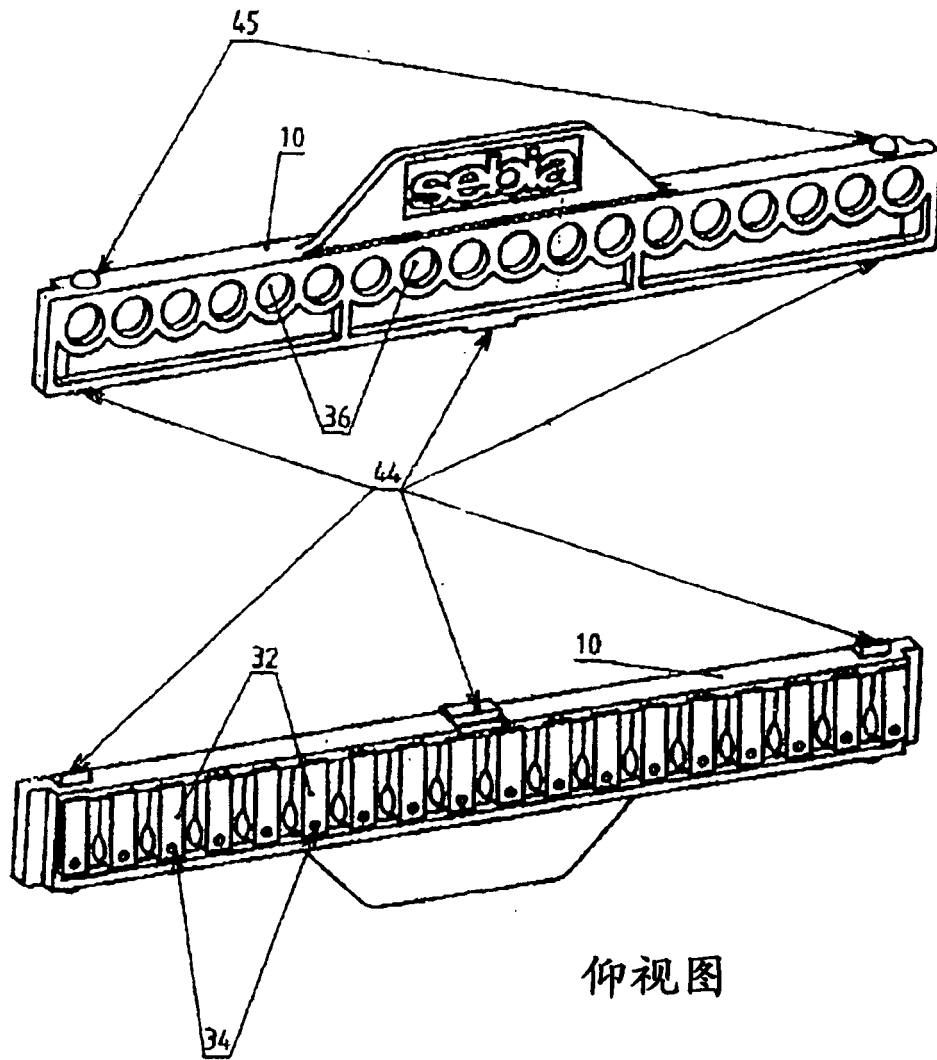
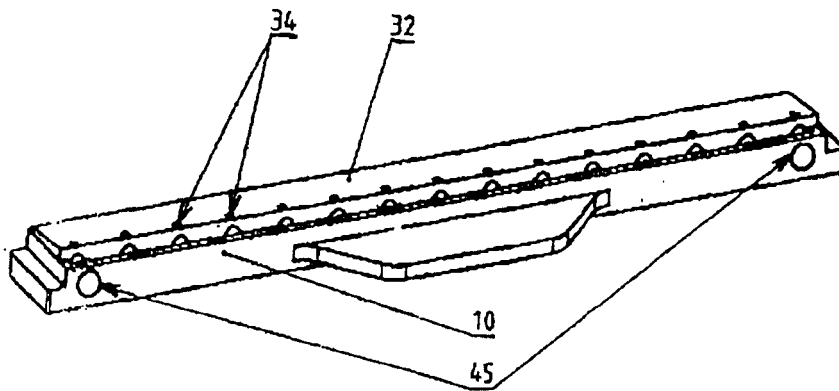
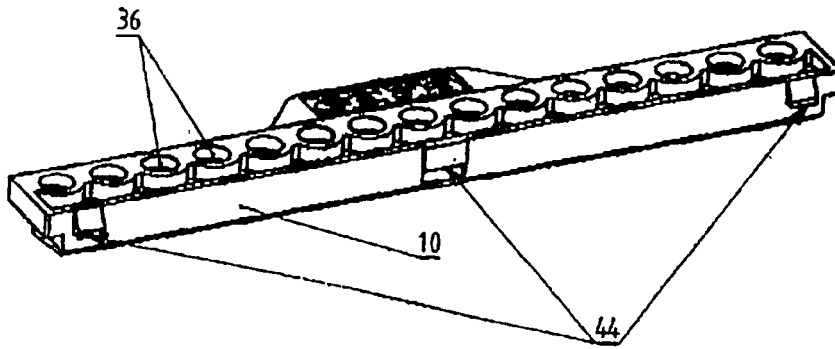


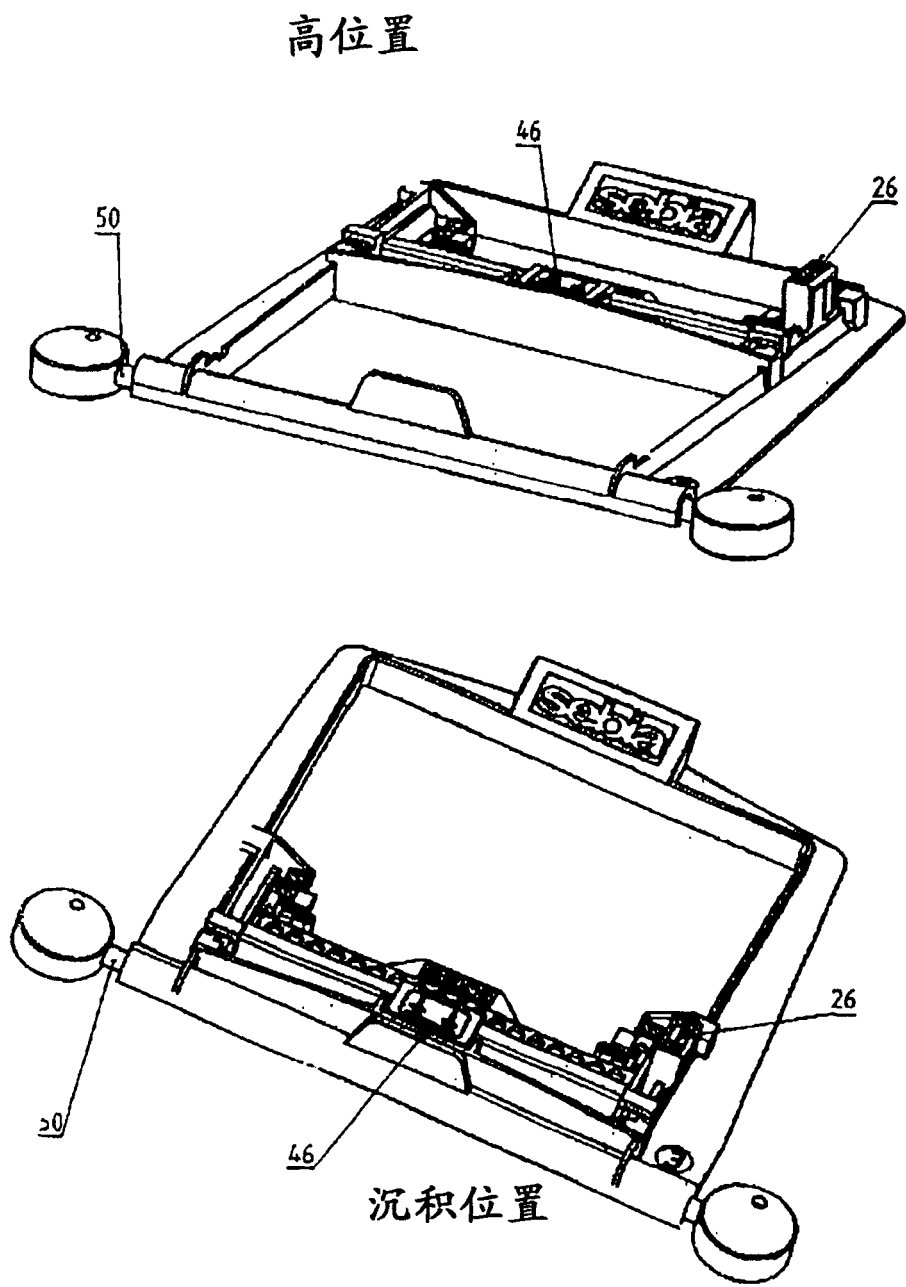
图16

俯视图



仰视图

图 17



扫移的极端位置

图18

专利名称(译)	在分析用载体上沉积和分布试剂用的掩模片		
公开(公告)号	CN1445542A	公开(公告)日	2003-10-01
申请号	CN03122610.8	申请日	2003-02-08
申请(专利权)人(译)	莎碧亚公司		
[标]发明人	弗兰克贝隆		
发明人	弗兰克·贝隆		
IPC分类号	G01N33/53 G01N27/447 G01N33/561 G01N33/566 G01N33/544		
CPC分类号	G01N33/561 G01N27/44717		
优先权	2002001433 2002-02-06 FR		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于将一种或多种试剂分布于一种分析用载体上的掩模片，所述分析用载体具体为一种电泳载体，例如电泳凝胶体。被保持在一掩模片保持装置12中的掩模片(10)(称为可移动掩模片)被设计成在分析用载体上的预定区域上移动，且包括用于将试剂分布于分析用载体上的横向孔36。本发明应用于例如对存在于生物样本中的成分进行检测和鉴定的领域。特别是，检测可以通过免疫固定而完成。

