



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105675857 B

(45)授权公告日 2018.02.02

(21)申请号 201410669355.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.11.20

G01N 33/53(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 李倩

申请公布号 CN 105675857 A

(43)申请公布日 2016.06.15

(30)优先权数据

103137931 2014.10.31 TW

(73)专利权人 绍兴普施康生物科技有限公司

地址 312000 浙江省绍兴市滨海新城马欢路39B号科技园2号楼北4F

(72)发明人 林佳慧 杨意枫 余波

(74)专利代理机构 深圳市舜立知识产权代理事务

所(普通合伙) 44335

代理人 李亚萍

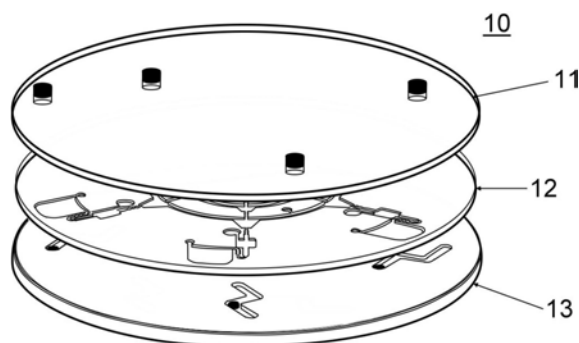
权利要求书2页 说明书9页 附图8页

(54)发明名称

一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法

(57)摘要

本发明提供了一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法,主要利用三层功能不同的圆形碟体,以三明治结构的方式结合使用,利用最上方固定且分布成一定轨迹的磁铁排列,控制最下层碟体中可在固定轨道中移动的磁铁运动,藉以影响在中间层碟体离心的试剂其磁珠扰动,进行如培育等生化检测步骤。



1. 一种离心式磁性粒子操纵与检测装置,其特征在于,包含:

—第一碟体,设置有多个第一磁力组件,该多个第一磁力组件设置于相对该第一碟体中心点相同或不同半径处;

—第二碟体,设置于该第一碟体下方,该第二碟体包含:

—第一排气孔,设置于该第二碟体的中央;

—第一中央储存槽,与该第一排气孔连接,该第一中央储存槽为连通的环状空间,等半径且对称围绕该第二碟体的重心点;

—第二中央储存槽,设置有一第二排气孔,该第二中央储存槽通过多个第一中央微流阀与该第一中央储存槽连接,该第二中央储存槽为连通的环状空间,等半径且对称围绕该第一中央储存槽;

—第三中央储存槽,设置有一第三排气孔,该第三中央储存槽通过多个第二中央微流阀与该第二中央储存槽连接,该第三中央储存槽为连通的环状空间,等半径且对称围绕该第二中央储存槽;

多个免疫检测单元,其中每一个免疫检测单元分别通过一第三中央微流阀与该第三中央储存槽连接,每一个免疫检测单元包含:

—入口流道,与该第三中央微流阀连接;

—培育槽,与该入口流道连接;

—样本注入槽,与该培育槽连接;

—侦测槽,与该培育槽连接;

—废液槽,该废液槽通过一废液槽微流阀与该侦测槽连接;

—废液槽排气孔,设置于该废液槽上;以及

—第三碟体,设置于该第二碟体的下方,与该第二碟体紧密贴合,该第三碟体包含:

多个磁力组件轨道,其中每一个磁力组件轨道中设置有可任意移动的一第二磁力组件;

其中,该多个免疫检测单元与该多个磁力组件轨道的数量相等。

2. 如权利要求1所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置,其特征在于,该多个免疫检测单元的数量与该多个磁力组件轨道的数量为六的倍数。

3. 如权利要求1所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置,其特征在于,该多个第一磁力组件与该第二磁力组件为永久磁铁。

4. 如权利要求1所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置,其特征在于,该第一中央微流阀、该第二中央微流阀、该第三中央微流阀及该废液槽微流阀为多个紧邻的球形。

5. 如权利要求1所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置,其特征在于,每一个磁力组件轨道为闪电形。

6. 一种离心式磁性粒子操纵与检测装置的运作方法,其特征在于,包含:

(a) 提供如权利要求1中的一离心式磁性粒子操纵与检测装置,且同时将至少一试剂、磁珠以及样本注入一第二碟体中,并将该第二碟体与一第三碟体贴紧固定,且该第三碟体设有多个磁力组件轨道,每一个磁力组件轨道中设有一第二磁力组件;

(b) 将贴紧该第三碟体的该第二碟体靠近设有多个第一磁力组件的第一碟体;

(c) 藉由培育转速旋转该第二碟体,进行混合培育;

(d) 以一释放转速旋转该第二碟体,该释放转速依照至少一试剂的数量分为不同阶段逐步加速,由外至内依序释放该第二碟体内的至少一试剂直至所有的试剂释放完成;以及

(e) 旋转该第二碟体,进行光学检测。

7. 如权利要求6所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置的运作方法,其特征在于,该至少一试剂为清洗液,步骤(d)中该释放转速将该清洗液释放至一培育槽及一侦测槽进行清洗。

8. 如权利要求6所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置的运作方法,其特征在于,该至少一试剂为呈色液,步骤(d)中该释放转速将该呈色液释放至一培育槽及一侦测槽后,进行呈色培育。

9. 如权利要求6所述的离心式磁性粒子操纵与检测装置的运作方法,其特征在于,该至少一试剂为终止液,步骤(d)中该释放转速将该终止液释放至一培育槽及一侦测槽后,并形成一侦测液,终止反应。

## 一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法

### 技术领域

[0001] 一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法,尤指一种可以通过转速控制在上下两个磁场磁力间的离心力大小以决定试剂中的磁珠移动位置的离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法。

### 背景技术

[0002] 酵素连结免疫分析法(ELISA,enzyme-linked immunosorbent assay)俨然已是生化检验上检测特定蛋白质的方法,其原理是利用抗原与抗体之间的专一性,以酵素的呈色反应来进行化学或是生物分子的定量分析。

[0003] 该技术最早由Engvall与Perlmann等人于1972年建立,因其检测讯号具有高度灵敏度,所以常被应用于实验室及临床医学检验,其中以三明治酵素连结免疫分析法(Sandwich ELISA)为例,该实验中需要陆续加入捕捉抗体(Capture antibody)、抗原(Antigen)、连结上酵素的侦测抗体(Detection antibody labeled with HRP)、呈色液进行反应。

[0004] 在上述的每个步骤中又各自需要一段培育时间(Incubation time)以及清洗(Wash)步骤,因此,整个程序除了费时费工之外,加上传统的执行方式大多使用96孔微滴定盘(Microtiter plate)来进行,在装载(load)样本时也容易因人为的操作微量滴管(Micropipette)失误,进而影响检测的结果。

[0005] 施行ELISA时需将抗体抗原事先固定于基材上,间接型的键结方法降低了衔接效率,因此需要透过更多的试剂量或是更长的时间来改善,甚至会有非特异性蛋白的吸附而造成背景值的提升,繁琐的检测过程导致整个检测往往需要数小时甚至数天来进行反应。

[0006] 为了改善传统ELISA使用96孔微滴定盘进行检测所造成的缺失,有部分学者提出利用生物学检测常用的离心方式与ELISA进行结合,也就是现在通称的CD ELISA(Compact Disc ELISA)。

[0007] 现有的CD ELISA中作为离心主体的主要是利用一种外观类似光盘(Compact Disc)的碟体(有时称为芯片(Chip))来进行离心式检测,主要的设计方式是将抗体/抗原事先包被于碟体基材表面,将微流体碟体刻划多组微流道,并在微流道上设计数个储存槽,于储存槽下方设置微流阀门。

[0008] 当微流体碟体处于低转速离心时,液体在储存槽通往微流阀门的入口处会形成一液气表面,此时液体的内部有来自离心作用下所形成的液体压力,而在液气表面上会因表面张力产生一阻止液体前进的毛细压力,当液体压力低于毛细压力时,液体会保留在储存槽中,而随着离心转速提高,液体压力跟着增加,直到液体所受的离心力大于毛细压力时,便会突破微流阀门,使储存槽中的液体释放出来。

[0009] 利用离心转速控制的原理,便可轻易控制试剂依照检测流程依序释放,检测人员只需预先将试剂注入各储存槽,便可自动化执行试剂依序释放以及培育(incubation)混合反应,完成检测程序,再加上在此系统中试剂体积需求量小且反应的表面积大,可加速反应

进行,使整体的检测时间缩短至1~2小时即可完成。

[0010] 然而,这类设计看似完美,却隐藏着两大问题;第一,微流阀门的稳定性不佳,第二,微小固相基材包被技术困难及稳定性不佳。

[0011] 上述设计看似能依照控制转速达到依序释放试剂的效果,但在实际检测中,突破转速并非一个定值,其值落在突破转速平均值的正负20%范围之内,此时会影响依序释放试剂的正确性,当各微流阀门的突破转速差距不够大,会形成突破转速范围重迭的情况,可能会使得在相同转速下有数个微流阀同时被突破,导致原有检测程序的改变,造成测试失败。

[0012] 除此之外,要在微小尺寸(1~2mm)的碟体基材上进行抗原/抗体包被,其技术十分困难且其包被效果不甚稳定,往往会造成数据波动较大。

[0013] 有鉴于上述设计阙失,有部分学者着手于改良微流阀门设计及固相载体包被方法,例如以石蜡阀门取代微流阀门作为阻挡液体释放的装置,其原理是以低熔点的石蜡阻挡阀门,使液体于储存槽中无法突破石蜡阀门前进,当需要释放液体时,再依序用雷射光溶解石蜡,使其阀门开启,达到依序释放的目的,如此即可正确的控制液体突破阀门的顺序,以避免释放顺序错误情形发生。

[0014] 但此方法会造成盘片制作困难度提高,同时溶解石蜡阀门也需要精密仪器控制,提高了整个测试的制作成本。

[0015] 为了改善上述抗体/抗原包被技术的疏失,部分学者藉由微球(材质可分成塑料及磁性物质)表面的官能基团,以化学键结方法成功将抗体/抗原包被于微球表面上,再将微球注入至储存槽内,并与样本及试剂进行反应。

[0016] 倘若微球材质为塑料材质,会在其储存槽出口处设计一个极细微的微流通道(尺寸为微米等级),以此方式将微球固定于储存槽内,然而,储存槽出口微流通道过于细小,往往会大幅增加碟体制作成本,另外,有部分学者将抗体/抗原事先包被于磁性基材表面,形成通称的磁珠,再藉由外部磁场的搭配来控制磁珠移动,以达到培育及反应的步骤。

[0017] 此方法虽然可改善塑料微球所带来的附加问题,但如何精准操纵磁珠移动则成为一大技术考验,依照现有设计,单一且非固定的外部磁场常常导致磁珠遗漏、培育效果不佳的情形产生。

## 发明内容

[0018] 有鉴于先前技术中提及,现有的检测装置设计,单一且非固定的外部磁场常常导致磁珠遗漏、培育效果不佳的情形产生,本发明提供了一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法,可藉由转速控制装置离心时所产生的离心力大于或小于装置中多个磁场产生的磁力,以达到精准控制磁珠运动。

[0019] 本发明离心式磁性粒子操纵与检测装置主要包含一第一碟体,该第一碟体上设置有多个第一磁力组件,而该多个第一磁力组件设置于相对该第一碟体中心点相同或不同半径处。

[0020] 此外本发明上有一第二碟体,该第二碟体是主要进行生化检测反应的场所,该第二碟体设置于该第一碟体的下方,但并未与该第一碟体紧密贴合或连接,仅需相当的靠近即可。该第二碟体包含一第一排气孔,一第一中央储存槽、一第二排气孔、一第二中央储存槽、

一第三排气孔、一第三中央储存槽、一第一中央微流阀、一第二中央微流阀、一第三中央微流阀以及多个检测单元。

[0021] 其中,该第一排气孔设置于该第二碟体的中央,该第一中央储存槽与该第一排气孔连接,再通过该第一中央微流阀与该第二中央储存槽连接,该第二中央储存槽上则设有该第二排气孔。

[0022] 该第二中央储存槽再通过该第二中央微流阀与该第三中央储存槽连接,该第三中央储存槽上设有该第三排气孔,最后该第三中央储存槽则通过该第三中央微流阀与该多个检测单元连接。

[0023] 每一该检测单元包含一入口流道、一培育槽、一样本注入槽、一侦测槽、一废液槽、一废液槽微流阀以及一废液槽排气孔。

[0024] 其中该入口流道与该第三中央微流阀连接,该培育槽与该入口流道连接,该培育槽上设有该样本注入槽,该培育槽下方与该侦测槽连接,接着该侦测槽通过该废液槽微流阀与该废液槽连接,该废液槽上设有该废液槽排气孔。

[0025] 最后,本发明尚有一第三碟体,该第三碟体设置于该第二碟体的下方,与该第二碟体紧密贴合,其中该第三碟体包含多个磁力组件轨道,而该每一磁力组件轨道中皆设置有可任意在该每一磁力组件轨道中移动的一第二磁力组件。

[0026] 而关于本发明离心式磁性粒子操纵与检测装置的运作方法,首先,执行步骤(a),同时将至少一试剂、磁珠以及样本注入一第二碟体中,并将该第二碟体与一第三碟体贴紧固定,且该第三碟体设有多个磁力组件轨道,每一该磁力组件轨道中设有一第二磁力组件。

[0027] 上述该至少一试剂的种类可依据不同的检测进行调整。

[0028] 接着执行步骤(b),将贴紧该第三碟体的该第二碟体靠近设有多个第一磁力组件的第一碟体。

[0029] 然后执行步骤(c),藉由培育转速旋转该第二碟体,进行混合培育,接着执行步骤(d),以一释放转速旋转该第二碟体,该释放转速依照至少一试剂的数量分为不同阶段逐步加速,由外至内依序释放该第二碟体内的至少一试剂直至所有的试剂释放完成。

[0030] 最后,执行步骤(e),旋转该第二碟体,进行光学检测。

## 附图说明

[0031] 图1是本发明离心式磁性粒子操纵与检测装置的结构示意图。

[0032] 图2是本发明第二碟体的结构示意图。

[0033] 图3是本发明检测单元的结构示意图。

[0034] 图4是本发明第一碟体的第一磁力组件分布半径示意图。

[0035] 图5是本发明第三碟体的结构示意图。

[0036] 图6(a)~6(e)是本发明磁珠运动示意图。

[0037] 图7是本发明的运作方法流程图。

[0038] 图8是以本发明检测人类绒毛膜性腺激素的浓度结果图。

[0039] 图9是以本发明检测癌症抗原指标CA125的浓度结果图。

## 具体实施方式

[0040] 为能了解本发明的技术特征及实用功效,并依照说明书的内容来实施,兹进一步以如图式所示的较佳实施例,详细说明如后:

[0041] 请参照图1,图1是本发明离心式磁性粒子操纵与检测装置的结构示意图。如图1所示,本发明离心式磁性粒子操纵与检测装置10主要由三层结构所组合成的一种复合碟体,其中由上而下分别为第一碟体11、第二碟体12以及第三碟体13,在进行ELISA等生物化学检测时,必须先令第二碟体12和第三碟体13紧密贴合,如利用卡榫或是凹凸嵌合的方式进行,形成一个双层复合碟体之后,架于离心平台上,和第一碟体11靠近。

[0042] 请同时参照图2及图3,图2是本发明第二碟体的结构示意图;图3是本发明检测单元的结构示意图。如图2及图3所示,本发明实施例的第二碟体12的中央设有第一排气孔122,与第一中央储存槽123连接,第一中央储存槽123通过第一中央微流阀1231与设有第二排气孔124的第二中央储存槽125连接,第二中央储存槽125则通过第二中央微流阀1251与设有第三排气孔126的第三中央储存槽127连接,接着第三中央储存槽127通过第三中央微流阀1271与检测单元2连接。

[0043] 上述第一排气孔122、第二排气孔124及第三排气孔126同时得作为分别注入试剂I、试剂II及试剂III到第一中央储存槽123、第二中央储存槽125及第三中央储存槽127以及排气的功能,并不局限于排气的功能。

[0044] 而本实施例中所述具有六个检测单元2,然而实际上在运用本发明的概念时并不以六个检测单元为限,举用本发明运用在ELISA时为例,可依据序列稀释样本的数量,增设为六的倍数的检测单元2,例如二十四或九十六个。

[0045] 接着,请参照图3中的检测单元2,通过图3的详细位置标示,可看出入口流道21与第三中央微流阀1271连接,接着入口流道21与培育槽23连接,培育槽23上设有样本注入槽22,而培育槽23的下端与侦测槽24连通,最后,侦测槽24通过废液槽微流阀251与废液槽25连接,而废液槽25上设有废液槽排气孔252。

[0046] 前述本实施例中第一中央微流阀1231、第二中央微流阀1251、第三中央微流阀1271及废液槽微流阀251的形状设计为多个紧邻的球形,更精确的来说,可以为串珠形、葫芦形或链球形,但若依照检测类型不同,亦得设计为箭翎形、鱼骨形或蛇行形,本发明不以此为限。

[0047] 请参照图4,图4是本发明第一碟体的第一磁力组件分布半径示意图。图9中规划了在第一碟体11上设有四个半径分别为 $R_1 \sim R_4$ 的第一磁力组件11,之所以在第一碟体11上以距离圆心不同半径的位置标示出半径 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 四个位置的第一磁力组件111的原因,是为达到控制磁珠3运动的功效,将于稍后进行说明。

[0048] 接着请参照图5,图5是本发明第三碟体的结构示意图。如图5所示,第三碟体13上设置有数量相等于图8中检测单元2数量的六个磁力组件轨道131,同时每个磁力组件轨道131中也各自设有第二磁力组件1311,使第二磁力组件1311可在闪电形的磁力组件轨道131的路径上进行自由的往复运动,并得与第一碟体11上第一磁力组件111所产生的相对运动,控制第二碟体12中检测单元2的反应。

[0049] 前述第一磁力组件111以及第二磁力组件1311可以是电磁铁或是永久磁铁,然永久磁铁不须额外消耗能量,因此本发明以使用永久磁铁为最佳。

[0050] 针对上述如何控制检测单元2的反应,具体而言亦以ELISA为例,于下列图6(a)~6

(e) 进行说明,但本发明使用的检测不以ELISA为限。

[0051] 请参照图6(a)~6(e),图6(a)~6(e)是本发明磁珠运动示意图。图6(a)为当第二碟体12与第三碟体13迭合并和第一碟体11靠近时,由上而下俯视并透视的状态图,当要进行ELISA检测时,会透过样本注入槽22注入样本以及ELISA需要使用的反应物,通常是先前技术中所提及的捕捉抗体(Capture antibody)及连结上山葵过氧化酶(HRP,horseradish peroxidase)的侦测抗体(Detection antibody labeled with HRP),但依本发明的构造及实施理念,更精确地来说,必须有同时注入以抗体/抗原事先包被于磁性基材表面,形成的磁珠3,才能使本发明的结构发挥功效。

[0052] 因此图6(a)中可见,当样本、磁珠3和抗体皆注入样本注入槽22后,第二碟体12为平均分配其中所有液体保持旋转状态,致使磁珠3因为离心力而落入侦测槽24之内,接着随不同转速的控制,磁珠3的运动会受到来自下方第三碟体13磁力组件轨道131中的第二磁力组件1311运动牵引,让磁珠3在侦测槽24和培育槽23之间往复运动。

[0053] 而使第二磁力组件1311运动的原理是通过第一碟体11上,半径分别为R1、R2、R3及R4的第一磁力组件111所控制带动,请详见图6(b)~图6(e),这些图中展示了R1到R4的第一磁力组件111相对运动后所造成磁珠3受到间接牵动的变化,因此第一磁力组件111并非直接而是间接的控制磁珠3运动。

[0054] 此外,当离心旋转的速率达到一定的程度之后,第一磁力组件111对于第二磁力组件1311的磁力会小于第二磁力组件1311本身的离心力,因此在全程的旋转中,第二磁力组件1311会保持在图6(a)的状态,使磁珠3相应的被第二磁力组件1311所产生的磁力保存在侦测槽24之中,不会流入废液槽25。

[0055] 根据前述对于本发明的结构所带来的功效的说明,以下将针对本发明的运作方法进行说明。

[0056] 请参照图7,图7是本发明的运作方法流程图。如图7所示,首先进行步骤(a),同时将至少一试剂、磁珠3以及样本注入第二碟体12中,并将第二碟体12与第三碟体13贴紧固定,且该第三碟体13设有多个磁力组件轨道131,每一该磁力组件轨道131中设有一第二磁力组件1311。

[0057] 若同以ELISA为例运作本发明,则该试剂共有三种,分别是清洗液、呈色液以及终止液,以下为方便说明,分别以试剂III取代清洗液,试剂II取代呈色液而试剂I取代终止液表示之。

[0058] 确切地说,是同时将试剂I(终止液)由第一排气孔122注入第一中央储存槽123中、将试剂II(呈色液)由第二排气孔124注入第二中央储存槽125中、将试剂III(清洗液)由第三排气孔126注入第三中央储存槽127中、将磁珠3(磁珠3上可包埋有一级抗体(如捕捉抗体(Capture antibody)))、二级抗体(如标记有HRP的侦测抗体(Detection antibody labeled with HRP)))及样本通过样本注入槽22注入到培育槽23之中。

[0059] 一般而言,ELISA常用的清洗液(Wash buffer)如含有0.05%Tween-20的磷酸盐缓冲溶液,而常用的呈色液则如可以放大前述HRP讯息的亮宝石蓝(Coomassie Brilliant Blue)G-250,最后,终止液的使用可依照不同的检测选用,一般为强酸或强碱,例如2M的硫酸(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、盐酸(HCl)、氢氧化钠(NaOH)。

[0060] 待ELISA反应所需的试剂及样本注入完成后,进行步骤(b),将贴紧该第三碟体13

的该第二碟体12靠近设有多个第一磁力组件111的第一碟体11,使第二碟体12与第三碟体13由下方靠近设置多个第一磁力组件111的第一碟体11,本动作的目的是使第一磁力组件111所产生的磁力得以牵引位于第三碟体13中的第二磁力组件1311,而第二碟体12及第三碟体13靠近第一碟体11的程度会决定第一磁力组件111所产生的牵引磁力影响大小,使用者可端看其需求及试验所需求的转速,调整靠近的程度。

[0061] 靠近完成后,保持一定的分配转速旋转第二碟体12,使第二碟体12中的该试剂I、试剂II、试剂III、磁珠3、二级抗体及该样本平均分配,在此所述的平均分配为试剂I、试剂II及试剂III平均分配于其各自所处的三个中央储存槽,但离心的转速并未有足够能力突破第一中央微流阀1231、第二中央微流阀1251及第三中央微流阀1271,而样本、磁珠3及二级抗体则分配于培育槽23和侦测槽24中。

[0062] 待ELISA用液体平均分配后,进行步骤(c),藉由培育转速旋转第二碟体12,使第二磁力组件1311所受来自相对运动的第一磁力组件111的牵引磁力大于离心力,使每一个磁力组件轨道131中的第二磁力组件1311移动,并牵引磁珠3进行如图6(b)~6(e)的往复运动,进行混合培育。

[0063] 待培育完成后,接着进行步骤(d),以一释放转速旋转该第二碟体,该释放转速依照至少一试剂的数量分为不同阶段逐步加速,由外至内依序释放该第二碟体内的至少一试剂,直至所有的试剂释放完成。

[0064] ELISA检测需进行清洗的前置动作,主要目的为释放试剂III。以旋转第二碟体12,使第二磁力组件1311所受的离心力大于磁力,固定于第三碟体13的外缘,也就是闪电型磁力组件轨道131的最下端,并牵引该磁珠3固定于该第二碟体12上免疫检测单元2的侦测槽24中,使多余的试剂及该样本混合液流入第二碟体12上免疫检测单元2中的废液槽25。

[0065] 完成上述步骤之后开始进行清洗的动作,以释放转速离心旋转第二碟体12,使该第二磁力组件1311所受的离心力大于磁力,使抗体及样本的混合液全数流入该废液槽中,而在第三中央储存槽127中的试剂III突破第三中央微流阀1271,进入免疫检测单元2后流入该侦测槽24中,进行清洗。

[0066] 待清洗完毕之后,执行步骤再以另一释放转速旋转第二碟体12,使第二磁力组件1311所受的离心力大于磁力,此时原本位于侦测槽24中的试剂III流入废液槽25中,而原本位于第二中央储存槽125的试剂II突破第二中央微流阀1251及第三中央微流阀1271,进入免疫检测单元2后流入侦测槽24中,进行呈色。

[0067] 由于呈色和培育相同,需藉由物理性的混合运动来协助,因此以呈色液培育转速旋转第二碟体12,使第二磁力组件1311所受的磁力大于离心力,牵引磁珠3往复运动,试剂II会在培育槽23与侦测槽24之间进行呈色培育。

[0068] 待呈色完成之后,以又一释放转速旋转第二碟体12,使第二磁力组件1311所受的离心力大于磁力,使原本储存于第一中央储存槽123的试剂I突破第一中央微流阀1231、第二中央微流阀1251及第三中央微流阀1271流入侦测槽24内,终止反应,并形成一侦测液。

[0069] 上述依照试剂I、试剂II以及试剂III所为之三种释放转速是以逐步加速并释放试剂III、试剂II以及试剂I的方式为之,意即试剂I的释放转速最大,试剂II次之,而试剂III最小。

[0070] 终止完成之后,以旋转第二碟体12,于侦测槽24对该侦测液进行光学检测,例如侦

测吸光值等等。

[0071] 上述解说方式以ELISA检测为例说明,然本发明实际可应用的生化检测并不限于如ELISA等免疫检测。

[0072] 接下来,将针对本发明以较为实际的ELISA例子进行说明,而下列说明中的碟体等同于本发明第二碟体12及第三碟体13组成的复合碟体。

[0073] 实际检测

[0074] 以人类绒毛膜性腺激素(human Chorionic gonadotropin,hCG)检测为例,同时将磁珠3(包埋有一级抗体)、二级抗体及25 $\mu$ L六种不同的序列稀释浓度的样本注入至样本注入槽22,样本的序列稀释浓度分别如表2所示:

[0075]

	样本a	样本b	样本c	样本d	样本e	样本f
浓度(mIU/mL)	0	10	20	50	100	250

[0076] 表2

[0077] 上述磁珠3体积为15 $\mu$ L、二级抗体体积为20 $\mu$ L;接着依序从第一排气孔122、第二排气孔124及第三排气孔126将终止液(120 $\mu$ L)、呈色液(240 $\mu$ L)及清洗液(1200 $\mu$ L)分别同时注入第一中央储存槽123、第二中央储存槽125及第三中央储存槽127之中。

[0078] 以培育转速500r.p.m旋转碟体,藉此将样本、磁珠3及二级抗体传送至培育槽23和侦测槽24,再利用与第一磁力组件111和第二磁力组件1311的相对运动来操控磁珠3移动(请参照图6(b)~6(e)),以达到培育的功能。

[0079] 待培育完毕后,以释放转速1200r.p.m旋转碟体,藉此将已定量的清洗液(200 $\mu$ L)传送至侦测槽24,并与侦测槽内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽25,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内。

[0080] 待清洗完毕后,以释放转速2400r.p.m.旋转碟体,藉此将已定量的呈色液(40 $\mu$ L)传送至侦测槽24,进行呈色培育,并与侦测槽内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内。

[0081] 待呈色完毕后,以释放转速3600r.p.m.旋转碟体,藉此将已定量的终止液(20 $\mu$ L)传送至侦测槽24,并与侦测槽24内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内,待反应完毕后,再以光学系统进行检测,请参照图8,图8是以本发明检测人类绒毛膜性腺激素的浓度结果图。图8的数据显示,本检测的相关系数为0.997,有着良好的线性曲线。

[0082] 若以癌症抗原指标CA125的检测为例,将经序列稀释的样本、磁珠3(包埋有一级抗体)及二级抗体注入至样本注入槽22,样本浓度分别为:0U/mL、25U/mL、50U/mL、100U/mL、200U/mL及400U/mL,所有浓度的样本体积为15 $\mu$ L,而样本的序列稀释浓度由下表3所示:

[0083]

	样本a	样本b	样本c	样本d	样本e	样本f
浓度(mIU/mL)	0	25	50	100	200	400

[0084] 表3

[0085] 而磁珠3体积为35 $\mu$ L、二级抗体体积为30 $\mu$ L。

[0086] 接着由内层至外层,依序从第一排气孔122、第二排气孔124及第三排气孔126将终

止液(360 $\mu$ L)、呈色液(480 $\mu$ L)及清洗液(960 $\mu$ L)分别同时注入第一中央储存槽123、第二中央储存槽125及第三中央储存槽127之中。

[0087] 以培育转速800r.p.m.旋转碟体,藉此将样本、磁珠3及二级抗体传送至培育槽23及侦测槽24,再利用同于上述的方式控制磁珠3移动,以达到培育的功能。

[0088] 待培育完毕后,释放转速1700r.p.m.操作光盘旋转,藉此将已定量的清洗液(160 $\mu$ L)传送至侦测槽24,并与侦测槽24内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽25,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内。

[0089] 待清洗完毕后,以释放转速2800r.p.m.操作光盘旋转,藉此将已定量的呈色液(80 $\mu$ L)传送至侦测槽24,进行呈色培育,并与侦测槽内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽25,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内。

[0090] 最后以释放转速4100r.p.m.旋转碟体,藉此将已定量的终止液(60 $\mu$ L)传送至侦测槽24,并与侦测槽24内的液体进行反应置换,多余的液体会流至废液槽25,同时,磁珠3会受到第二磁力组件1311的吸引,将其保留于侦测槽24内。

[0091] 待反应完毕后,再以光学系统进行检测,请参照图9,图9是以本发明检测癌症抗原指标CA125的浓度结果图。由图14中的数据结果显示,本检测的相关系数为0.993,有着良好的线性曲线。

[0092] 本发明可用来做为POCT(近患者生物医学检测产品,Point-of-care Testing)的检测产品,POCT的定义为「在病人旁进行的实验室检测」,其优点是使用方便、可迅速得到结果、节省成本等,其应用的范围十分广泛,除了医疗机构和病床旁检测,也可以应用在各种意外现场(如车祸现场或是战场)替伤者做检测,或是在较偏远的山区及落后国家替有需要的人做检测,目前在美国以及世界各地已经有很多地方实行POCT。

[0093] 以上描述仅为本发明的较佳实施例而已,并不能以此限定本发明实施的范围,即依本发明申请专利范围及说明内容所作的简单的等效变化与修饰,皆仍属本发明涵盖的范围内。

[0094] 符号说明

[0095]	10	离心式磁性粒子操纵与检测装置
[0096]	11	第一碟体
[0097]	111	第一磁力组件
[0098]	12	第二碟体
[0099]	122	第一排气孔
[0100]	123	第一中央储存槽
[0101]	1231	第一中央微流阀
[0102]	124	第二排气孔
[0103]	125	第二中央储存槽
[0104]	1251	第二中央微流阀
[0105]	126	第三排气孔
[0106]	127	第三中央储存槽
[0107]	1271	第三中央微流阀
[0108]	13	第三碟体

[0109]	131	磁力组件轨道
[0110]	1311	第二磁力组件
[0111]	2	免疫检测单元
[0112]	21	入口流道
[0113]	22	样本注入槽
[0114]	23	培育槽
[0115]	24	侦测槽
[0116]	25	废液槽
[0117]	251	废液槽微流阀
[0118]	252	废液槽排气孔
[0119]	3	磁珠
[0120]	R1~R4	半径
[0121]	(a)~(e)	步骤

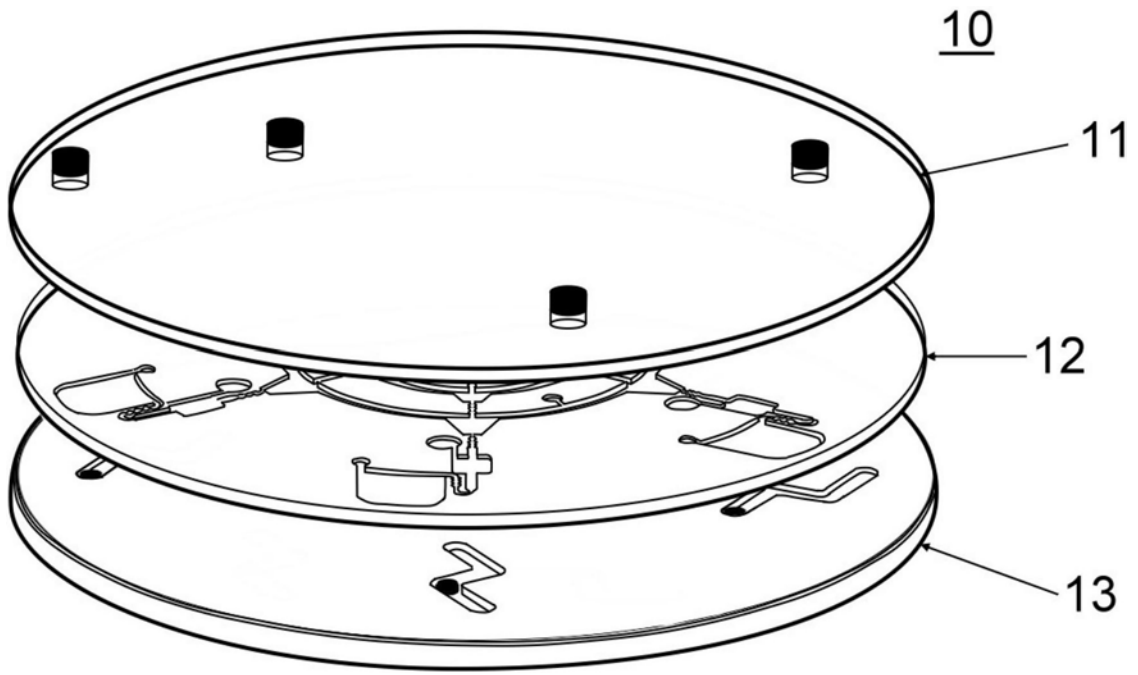


图1

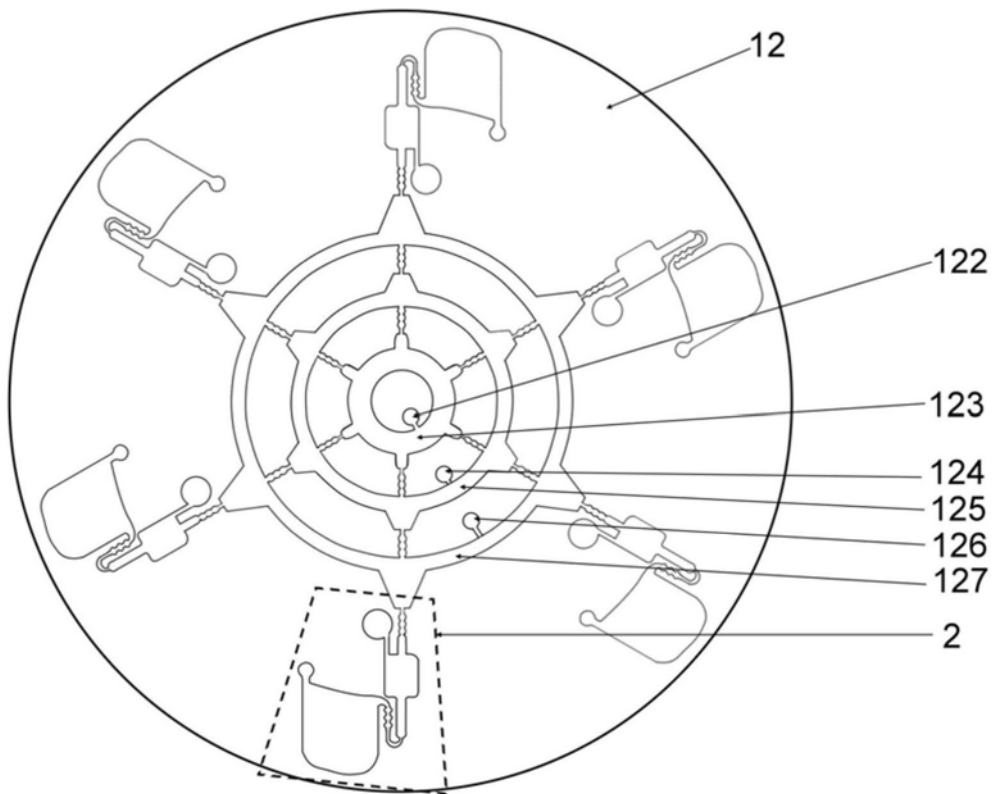


图2

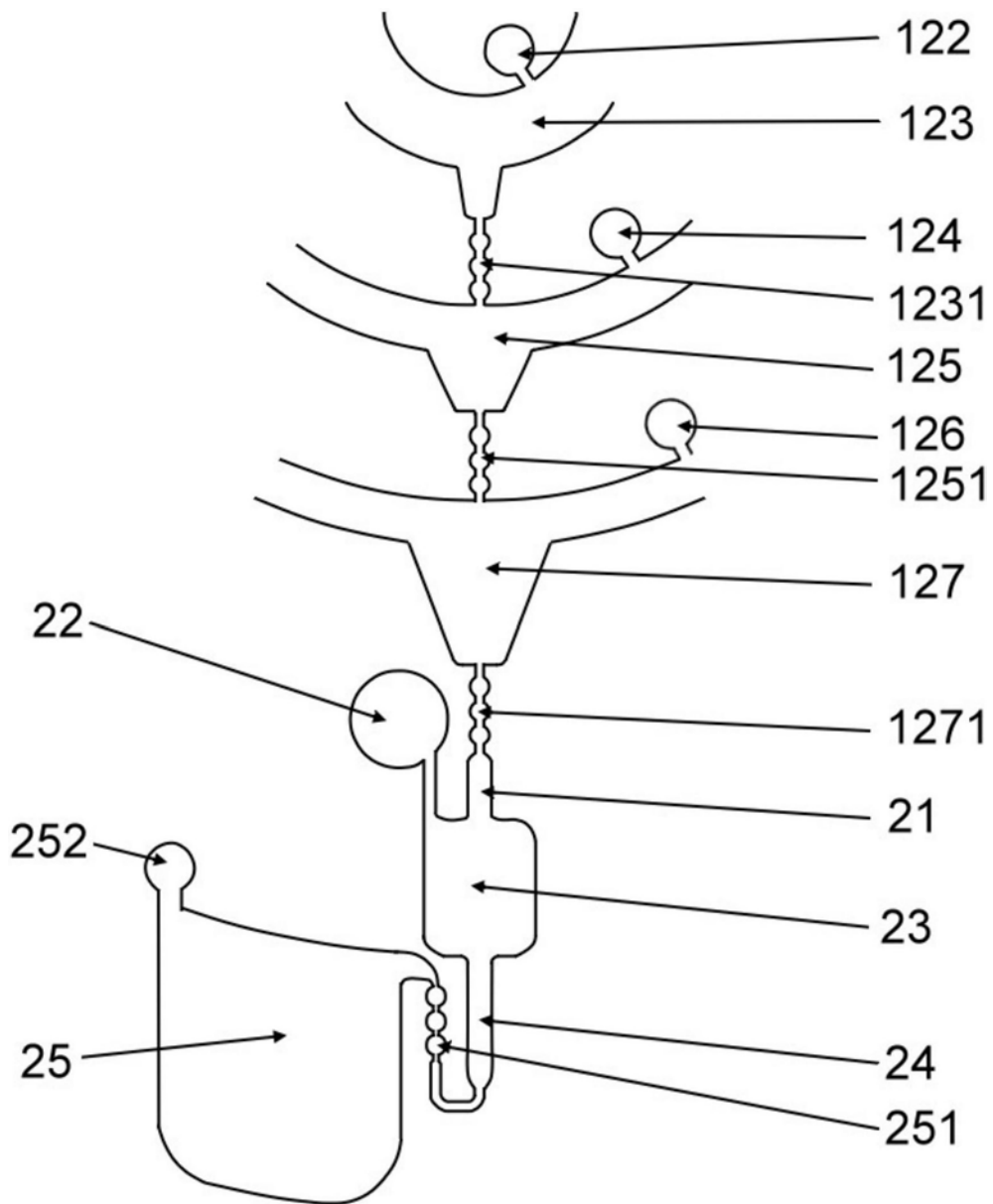


图3

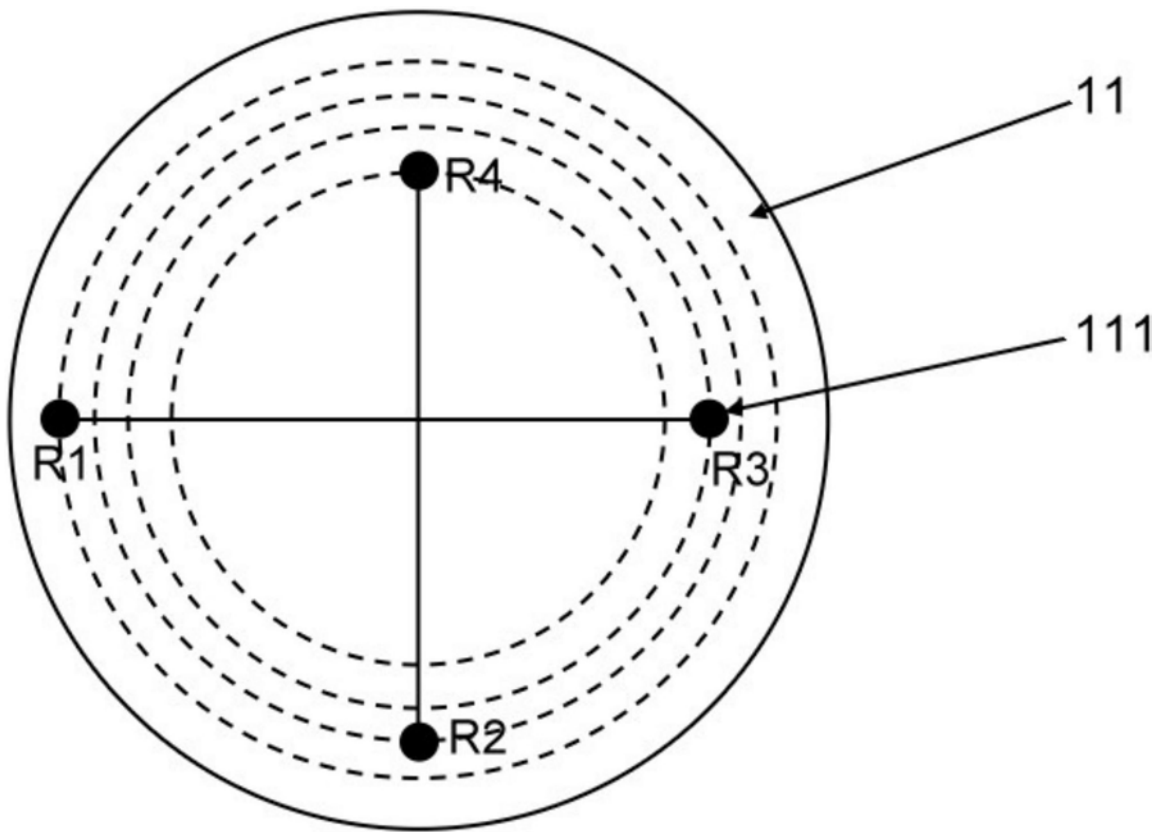


图4



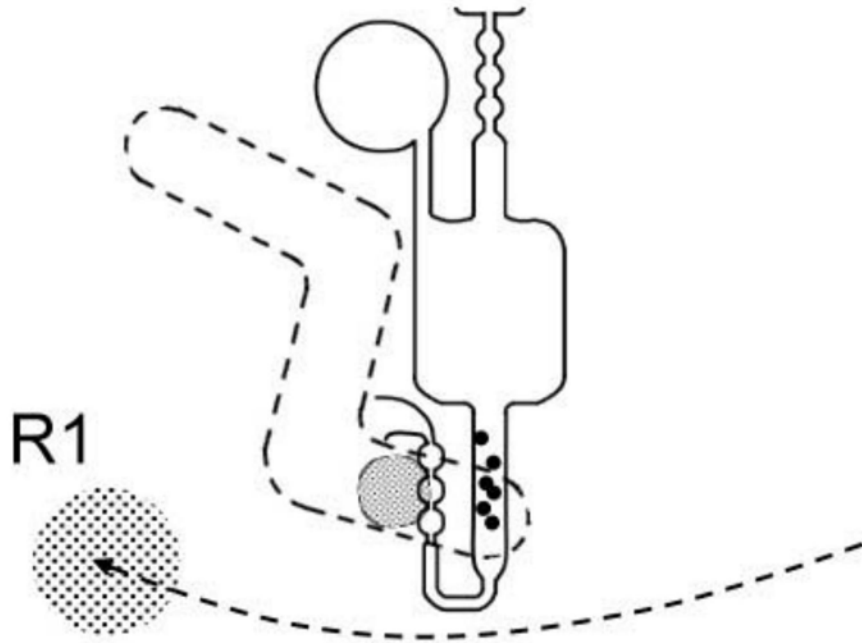


图6 (b)

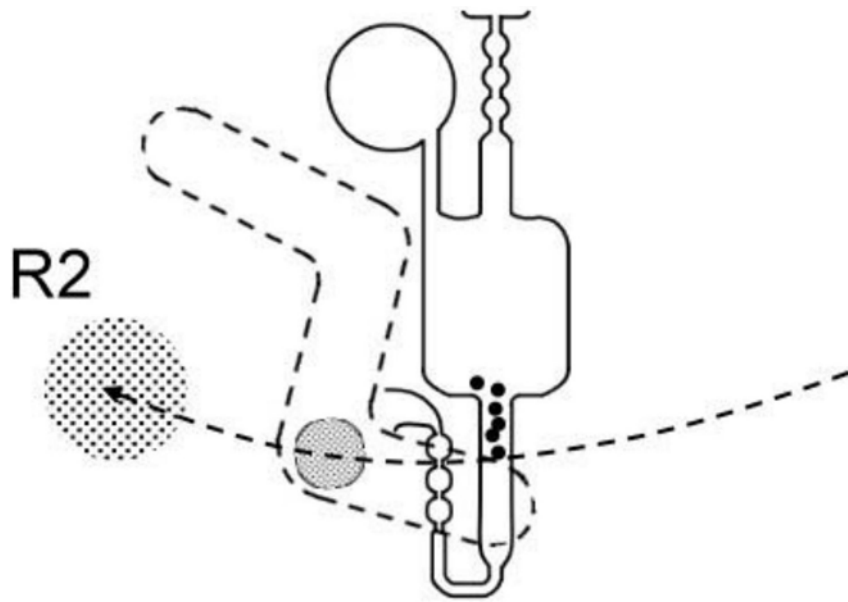


图6 (c)

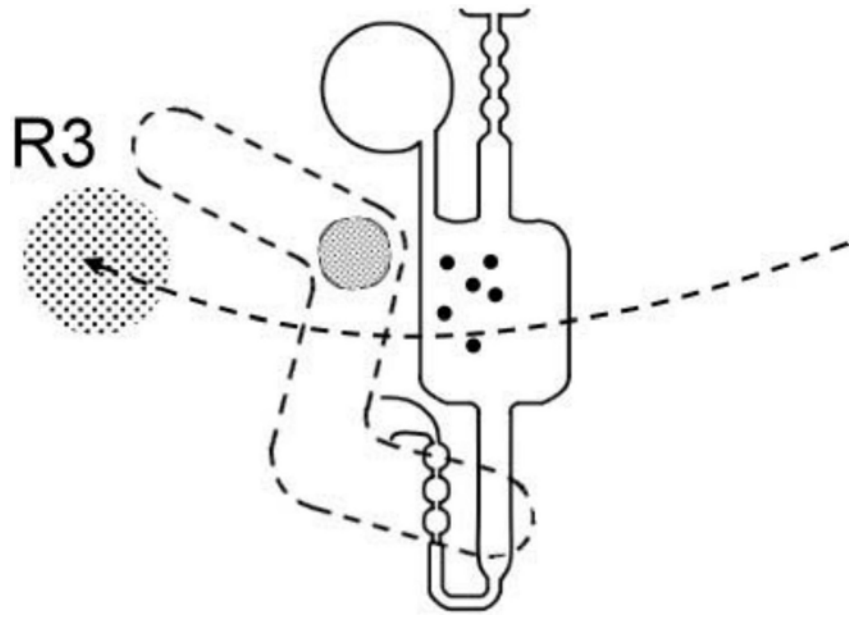


图6 (d)

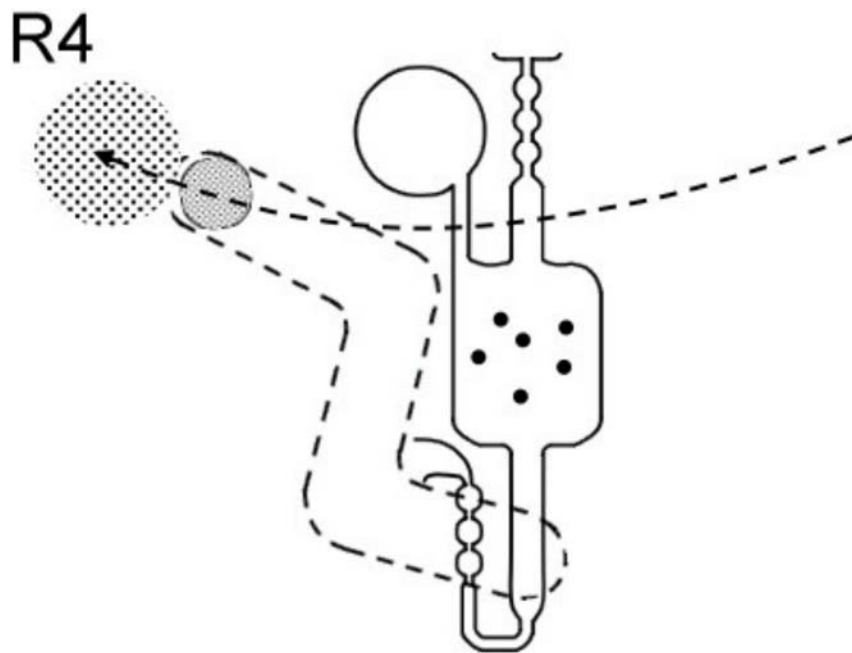


图6 (e)

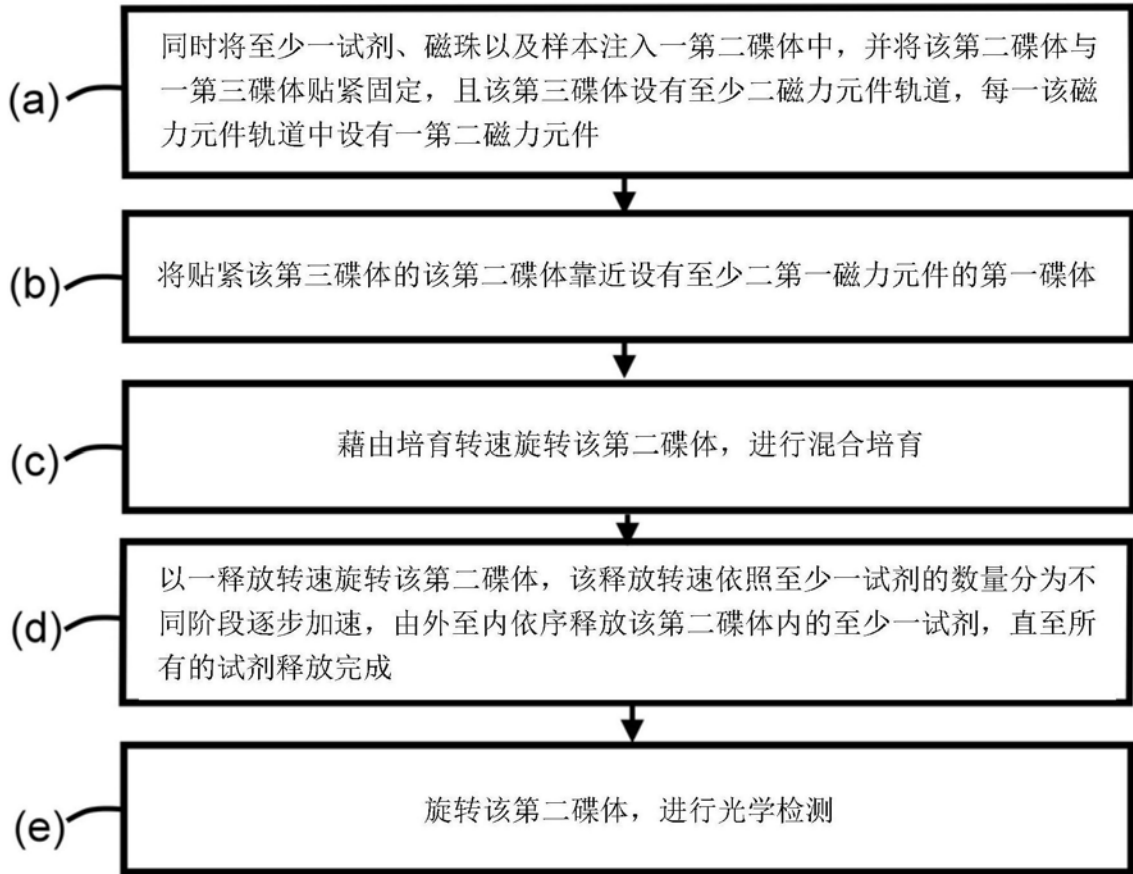


图7

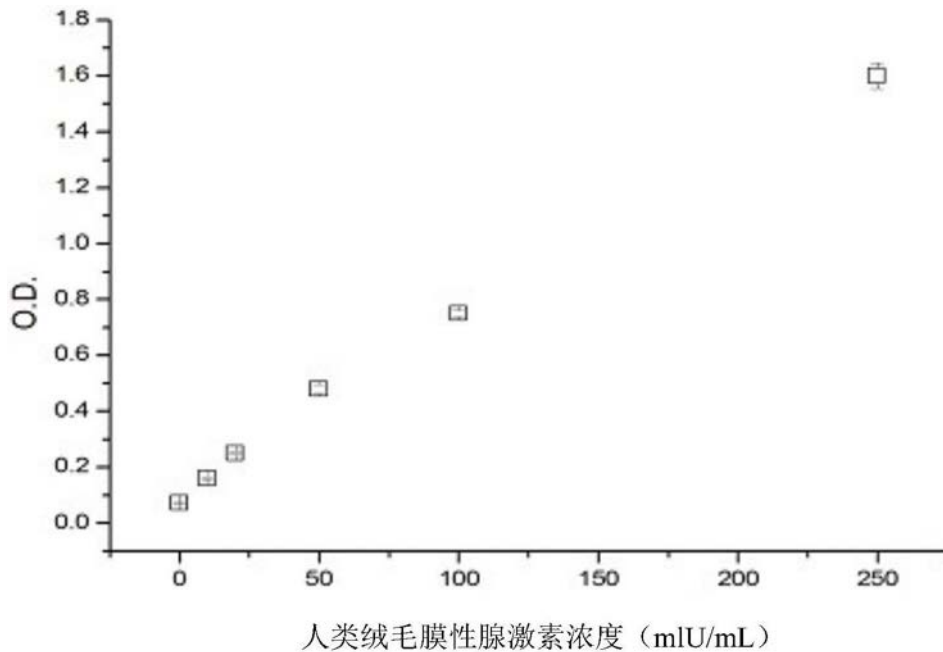


图8

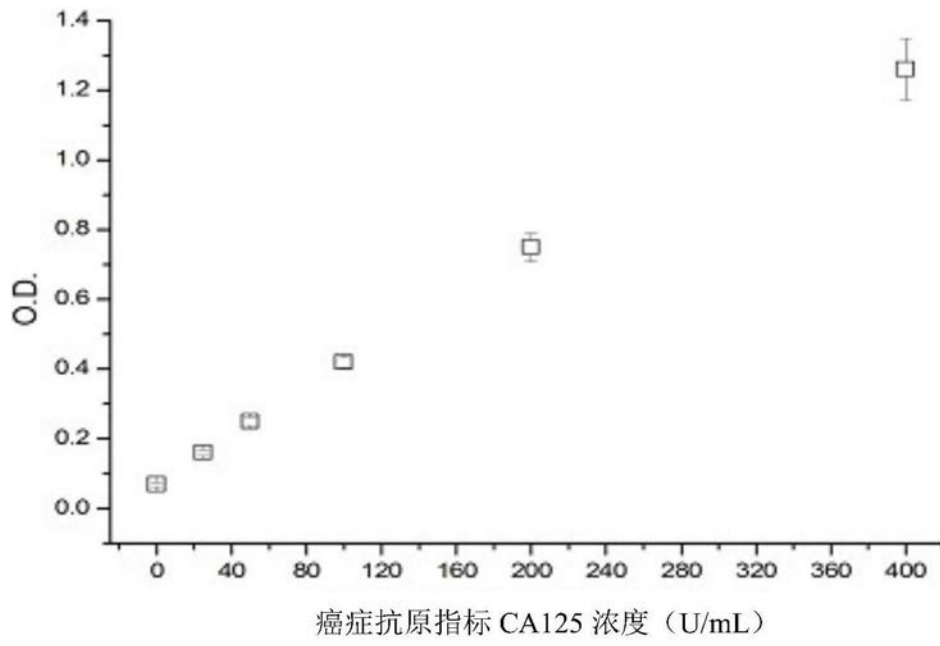


图9

专利名称(译)	一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN105675857B</a>	公开(公告)日	2018-02-02
申请号	CN201410669355.X	申请日	2014-11-20
[标]申请(专利权)人(译)	绍兴普施康生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	绍兴普施康生物科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	绍兴普施康生物科技有限公司		
[标]发明人	林佳慧 杨意枫 余波		
发明人	林佳慧 杨意枫 余波		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	B01L3/502723 B01L3/50273 B01L3/502738 B01L3/502753 B01L3/502761 B01L2200/0652 B01L2200/0684 B01L2300/0806 B01L2300/0864 B01L2300/0867 B01L2400/0409 B01L2400/043 B01L2400/0688 G01N33/54333		
代理人(译)	李亚萍		
审查员(译)	李倩		
优先权	103137931 2014-10-31 TW		
其他公开文献	CN105675857A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明提供了一种离心式磁性粒子操纵与检测装置及其运作方法，主要利用三层功能不同的圆形碟体，以三明治结构的方式结合使用，利用最上方固定且分布成一定轨迹的磁铁排列，控制最下层碟体中可在固定轨道中移动的磁铁运动，藉以影响在中间层碟体离心的试剂其磁珠扰动，进行如培育等生化检测步骤。

