



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104459103 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 27

(21) 申请号 201410770542. 7

(22) 申请日 2014. 12. 15

(73) 专利权人 中国医学科学院输血研究所

地址 610052 四川省成都市成华区龙潭总部
经济城华彩路 26 号

专利权人 成都协和生物技术有限责任公司

(72) 发明人 苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃
高翠华

(74) 专利代理机构 北京方圆嘉禾知识产权代理
有限公司 11385

代理人 董芙蓉

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006. 01)

审查员 舒霏霏

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

D- 二聚体质控品的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种检测药剂的制备方法,具体为 D- 二聚体质控品的制备方法,利用人血浆为原料,与酶复合溶液混合后,温育形成纤维蛋白凝块,用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块,温育后,纤维蛋白凝块溶解,形成 D- 二聚体母液,用缓冲液调整 D- 二聚体母液浓度,加入人正常混合血浆,制成不同浓度水平的 D- 二聚体质控品。该方法工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料,直接制备纤维蛋白,纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程,从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物,其性质与正常或疾病状态下,人体血液中的 D- 二聚体状态性质是一致的。

1. D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、纤维蛋白溶解酶原激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为0.01~0.05mol/L、1~5U/ml、5~20mU/ml,得到的酶复合液在37°C温育10~15分钟;所述的纤维蛋白溶解酶原激酶为链激酶、组织型纤溶酶原激活物、尿纤溶酶原激活物中的一种;

(2) 制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在37°C温育5~10分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37°C温育,使其形成纤维蛋白凝块;

(3) 制备D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在37°C温育0.5~2小时,纤维蛋白凝块溶解,加入丝氨酸蛋白酶抑制剂,以10000g,4°C离心15分钟,收集上清,即得到D-二聚体母液;

(4) 制备D-二聚体质控品:用缓冲液调整D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得D-二聚体质控品。

2. 根据权利要求1所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的缓冲液为pH5~10缓冲液,缓冲液为磷酸缓冲液、氨基酸缓冲液、咪唑缓冲液、GOOD缓冲液中的一种。

3. 根据权利要求2所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的GOOD缓冲液为MES、Bis-Tris、ADA、PIPES、TES、HEPES、Tris-HCl、TAPS缓冲液中的一种。

4. 根据权利要求3所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的缓冲液为Tris-HCl缓冲液,Tris 0.05~0.15mol/L,氯化钠0.05~0.45mmol/L,pH7.2~7.8。

5. 根据权利要求1到4任一项所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的冻干保护液由以下原料组成,5~30g/L蔗糖、10~50g/L甘氨酸,1~10g/L叠氮化钠,5~25g/L4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.01~1.0g/L苯甲基磺酰氟。

6. 根据权利要求1到4任一项所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的丝氨酸蛋白酶抑制剂为苯甲基磺酰氟化物、苯甲脒、抑肽酶中的一种。

7. 根据权利要求6所述的D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的抑肽酶浓度为1~10μg/mL。

D-二聚体质控品的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种检测药剂的制备方法,具体为D-二聚体质控品的制备方法。

背景技术

[0002] 目前临床常通过D-二聚体或FDP检测来发现血栓形成,从而帮助此类疾病的诊断。D-二聚体/FDP检测具有检测费用较低、结果返回时间短、特异性高、阴性预测值高的优点。

[0003] 在D-二聚体的检测中,由于检测标本的基质为人血浆,如果质控品的基质与人血浆相同或相似,将会避免因为基质不同而对检测结果的干扰,从而更好的监测实验方法的准确性和稳定性。通常用人血浆直接作为质控品用于常规疾病标志物的临床检测,但是由于正常人血浆中D-二聚体含量极低,不能反映某些疾病D-二聚体的高值状态,所以需要制备特定D-二聚体浓度的质控品。

[0004] 由希森美康株式会社申报的专利《D-二聚体测定用标准物质》申请号:20061009520.4,提供一种D-二聚体制备分离纯化方法,将纤维蛋白用分解纤维蛋白的酶溶解,并将获得的溶液用凝胶过滤层析,纯化出含有D-二聚体的溶液。适用于制备D-二聚体标准物质,由于标准物质的精密性和均匀性要求较高,使得制备技术复杂,需要复杂的纯化步骤。该方法使用的原料为市售商品或利用基因工程技术制备,成本高,过程复杂、耗时。以上这些因素使得该技术成本较高,不适合用于质控品的制备。

[0005] 由上海太阳生物技术有限公司提交的专利申请《D-二聚体质控品及其制备方法》申请号:201310090638.4,技术方案为将牛血浆复钙凝固后,加入可以降解纤维蛋白的酶使纤维蛋白凝块溶解,用蛋白酶抑制剂终止反应,产生的D-二聚体母液,用冻干保护液稀释,冷冻干燥,即得。该技术采用的主要原材料为牛血浆,虽然节约了成本,但是获得的D-二聚体物质毕竟是非人类的,异源性的,其基质的不同也可能会干扰检测结果,在一定程度上不能代表人体内部的真实状况,从而获得的检测结果也可能有一定的误差,影响临床结果的判断。

发明内容

[0006] 针对上述技术问题,本发明提供一种简便、快捷的制备D-二聚体质控品的方法。本发明方法制备的D-二聚体质控品为D-二聚体多个浓度,且其他血浆物质含量与正常血浆相似或接近;该产品均一性和稳定性较好,满足临床对D-二聚体检测的质量控制要求,可以更准确地监测临床样本检测结果的准确性。

[0007] 具体的技术方案为:

[0008] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0009] (1)制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、纤维蛋白溶解酶原激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为0.01~0.05mol/L、1~5U/ml、5~20mU/ml,得到的酶复合液在37℃温育10~15分钟;

[0010] (2)制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在37℃温育5~10分钟,与温育的酶复

合液混合,颠倒混匀,37°C温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0011] (3)制备D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在37°C温育0.5~2小时,纤维蛋白凝块溶解,加入丝氨酸蛋白酶抑制剂,以10000g,4°C离心15分钟,收集上清,即得到D-二聚体母液;

[0012] (4)制备D-二聚体质控品:用缓冲液调整D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得D-二聚体质控品。

[0013] 其中,缓冲液为可选择pH5~10、优选pH6~9的缓冲液,缓冲液为磷酸缓冲液、氨基酸缓冲液、咪唑缓冲液、GOOD缓冲液中的一种。

[0014] GOOD缓冲液为MES、Bis-Tris、ADA、PIPES、TES、HEPES、Tris-HCl、TAPS缓冲液中一种。

[0015] 优选的缓冲液为Tris-HCl,Tris 0.05~0.15mol/L,氯化钠0.05~0.45mmol/L,pH7.2~7.8。

[0016] 冻干保护液:5~30g/L蔗糖、10~50g/L甘氨酸,1~10g/L叠氮化钠,5~25g/L4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.01~1.0g/L苯甲基磺酰氟。

[0017] 纤维蛋白溶解酶原激酶为链激酶、组织型纤溶酶原激活物、尿纤溶酶原激活物中的任意一种。

[0018] 多人份混合血浆,是指由体格检查、血液生化检查、传染病检查均合格的健康人群血浆混合而成。

[0019] 丝氨酸蛋白酶抑制剂可以为苯甲基磺酰氟化物、苯甲脒、抑肽酶中任意一种,优选抑肽酶。抑肽酶浓度为1~10 μ g/mL。

[0020] 本发明提供的D-二聚体质控品的制备方法,利用人血浆为原料,与酶复合溶液混合后,温育一段时间形成纤维蛋白凝块,用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块后,用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块,温育一段时间后,纤维蛋白凝块溶解,形成D-二聚体母液。用缓冲液调整D-二聚体母液浓度,加入多人份混合血浆与冻干保护剂,分装,冷冻干燥,制成不同浓度水平的D-二聚体质控品。

[0021] 本发明提供的D-二聚体质控品的制备方法,简化了传统方法的制备工艺,解决了多种酶需要分步骤添加的问题;同时解决了传统方法可选用酶较少、成本较高的问题,可以采用多种激活纤维蛋白溶解酶的酶,工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料,直接制备纤维蛋白,从而获得D-二聚体溶液。纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程,从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物。由于是利用人源化的材料制备质控品,其性质与正常或疾病状态下,人体血液中的D-二聚体状态性质是一致的。制备得到D-二聚体母液后,用缓冲液液加以稀释,加入到多人份混合血浆中,并添加冻干保护液,分装,冷冻干燥,从而制备得到D-二聚体质控品。该质控品除D-二聚体外,其中的其他物质的浓度水平与正常血浆相似或接近。

具体实施方式

[0022] 结合实施例说明本发明的具体实施方式。

[0023] 实施例1

[0024] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0025] (1)制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、尿纤溶酶原激活物加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为0.03mol/L、5U/ml、20mU/ml,得到的酶复合液在37°C温育10~15分钟;

[0026] (2)制备纤维蛋白凝块:将多人份的混合血浆在37°C温育5~10分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37°C温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0027] (3)制备D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在37°C温育1小时,纤维蛋白凝块溶解,加入2 μ g/mL抑肽酶,以10000g,4°C离心15分钟,收集上清,即得到D-二聚体母液;

[0028] (4)制备D-二聚体质控品:用缓冲液调整D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,用免疫比浊法测定质控品D-二聚体浓度,定值,分装、冷冻干燥,即得D-二聚体质控品。

[0029] 其中,缓冲液为Tris-HCl,Tris 0.05mol/L,氯化钠0.07mmol/L,pH7.2~7.8。

[0030] 冻干保护液:20g/L蔗糖、10g/L甘氨酸,5g/L叠氮化钠,5g/L4-羟乙基哌嗪乙磺酸,1.0g/L苯甲基磺酰氟。

[0031] 实施例2

[0032] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0033] (1)制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、组织型纤溶酶原激活物加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为0.01mol/L、3U/ml、10mU/ml,得到的酶复合液在37°C温育10~15分钟;

[0034] (2)制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在37°C温育5~10分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37°C温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0035] (3)制备D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在37°C温育0.5小时,纤维蛋白凝块溶解,加入10 μ g/mL抑肽酶,以10000g,4°C离心15分钟,收集上清,即得到D-二聚体母液;

[0036] (4)制备D-二聚体质控品:用缓冲液调整D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得D-二聚体质控品。

[0037] 其中,缓冲液为Tris-HCl,Tris0.15mol/L,氯化钠0.05mol/L,pH7.2~7.8。

[0038] 冻干保护液:5g/L蔗糖、50g/L甘氨酸,1g/L叠氮化钠,10g/L4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.5g/L苯甲基磺酰氟。

[0039] 实施例3

[0040] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0041] (1)制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、链激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为0.05mol/L、1U/ml、5mU/ml,得到的酶复合液在37°C温育10~15分钟;

[0042] (2)制备纤维蛋白凝块:将正常人的混合血浆在37°C温育5~10分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37°C温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0043] (3)制备D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在37°C温育2小时,纤维蛋白凝块溶解,加入10 μ g/mL抑肽酶,以10000g,4°C离心15分钟,收集上清,即得到D-二聚体母液;

[0044] (4)制备D-二聚体质控品:用缓冲液液调整D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合

血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得D-二聚体质控品。

[0045] 其中,缓冲液为Tris-HCl,Tris 0.10mol/L,氯化钠0.1m mol/L,pH7.2~7.8。

[0046] 冻干保护液:30g/L蔗糖、30g/L甘氨酸,10g/L叠氮化钠,13g/L4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.1g/L苯甲基磺酰氟。

[0047] 对本实施例1到3制得的D-二聚体质控品进行性能测试。

[0048] (1)D-二聚体质控品均一性测定

[0049] 在实施例制备的D-二聚体质控品中分别随机抽取10支,进行准确的复溶重建。

[0050] 使用希森美康CA-1500全自动血凝仪及德国Siemens公司D-二聚体检测试剂对本方法制备的D-二聚体质控品含量进行检测,计算测试结果的平均值(X1)依次为0.54、2.35;标准差(S1)依次为0.02394、0.03406,结果表1所示:

[0051] 表1 D-二聚体含量测定结果($\mu\text{g/mL}$)

产品 名称	试剂编号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平 1	0.54	0.51	0.55	0.56	0.52	0.58	0.56	0.53	0.51	0.52
水平 2	2.37	2.30	2.31	2.35	2.39	2.32	2.37	2.31	2.35	2.39

[0053] 将上述质控品任意3瓶混合后连续测定10次,计算测试结果的平均值(X2)依次为0.55、2.35,标准差(S2)依次为0.01889、0.01549,结果如表2所示:

[0054] 表2 D-二聚体含量重复测定结果($\mu\text{g/mL}$)

产品 名称	测定次数									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平 1	0.52	0.57	0.56	0.55	0.54	0.57	0.56	0.55	0.53	0.58
水平 2	2.34	2.35	2.33	2.38	2.36	2.34	2.37	2.36	2.34	2.35

[0056] 按照下列公式计算瓶间重复性CV%:

[0057] 公式一
$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

[0058] 公式二
$$S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}}$$

[0059] 公式三
$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2}$$

[0060] 公式四
$$CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100$$

[0061] 当 $S_1 < S_2$ 时,令 $CV_{\text{瓶间}} = 0$ 。

[0062] 式中: \bar{X} 为平均差;

[0063] S为标准差；

[0064] n为测量次数；

[0065] X_i 为指定参数第i次测量值。

[0066] 经计算得，本方法制备的D-二聚体质控品水平1、水平2的瓶间重复性CV值 $CV_{\text{瓶间}}$ 分别为2.72%、1.29%，说明本方法制备的两个水平D-二聚体质控品达到临床试验对于质控品均一性的通用要求，通用要求为批内瓶间 $CV \leq 5.0\%$ 。

[0067] (2)D-二聚体质控品复溶稳定性检测

[0068] 取本方法制备的D-二聚体质控品和市售德国Siemens公司D-二聚体质控品各10瓶，按标示量加入蒸馏水或去离子水，混合后，取出适量当时测定D-二聚体含量，剩下部分等量分装4瓶，其中3瓶封盖后置于 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 、室温($22^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$)及 37°C 存放，另一瓶开盖 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 存放，分别于2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、24小时、48小时取样进行D-二聚体含量测定，重复两次，取均值。结果见表3、表4、表5和表6。

[0069] 表3 D-二聚体质控品复溶后 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 存放稳定性检测结果($\mu\text{g}/\text{mL}$)

考察指标	产品名称	$2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 存放时间(小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
[0070] 本实施例制得的质控品	水平1	0.54	0.52	0.53	0.54	0.55	0.54	0.60	0.67
	水平2	2.38	2.44	2.33	2.36	2.33	2.40	2.42	2.43
德国 Siemens 质控品	水平1	0.41	0.42	0.44	0.42	0.42	0.41	0.44	0.41
	水平2	2.49	2.46	2.43	2.51	2.55	2.59	2.60	2.64

[0071] 表4 D-二聚体质控品复溶后开盖 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 存放稳定性检测结果($\mu\text{g}/\text{mL}$)

考察指标	产品名称	开盖 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 存放时间(小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
[0072] 本实施例制得的质控品	水平1	0.54	0.57	0.55	0.56	0.55	0.59	0.68	0.73
	水平2	2.38	2.40	2.41	2.39	2.41	2.58	2.65	2.68
德国 Siemens 质控品	水平1	0.41	0.43	0.42	0.44	0.45	0.50	0.57	0.63
	水平2	2.49	2.46	2.50	2.51	2.54	2.58	2.60	2.63

[0073] 表5 D-二聚体质控品复溶后室温($22^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$)存放稳定性检测结果($\mu\text{g}/\text{mL}$)

考察指标	产品名称	室温 (22°C~26°C) 存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
[0074] 本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.56	0.57	0.53	0.58	0.60	0.77	0.82
	水平 2	2.38	2.36	2.37	2.50	2.55	2.64	2.67	2.78
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.42	0.40	0.43	0.48	0.46	0.67	0.75
	水平 2	2.49	2.44	2.53	2.53	2.60	2.63	2.67	2.70

[0075] 表6 D-二聚体质控品复溶后37°C存放稳定性检测结果(μg/mL)

考察指标	产品名称	37°C存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
[0076] 本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.55	0.53	0.56	0.61	0.62	0.76	0.93
	水平 2	2.38	2.39	2.45	2.57	2.62	2.62	2.71	3.00
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.43	0.41	0.42	0.43	0.46	0.56	0.78
	水平 2	2.49	2.43	2.45	2.46	2.50	2.52	2.63	2.75

[0077] 本方法制备的D-二聚体质控品复溶后,置于2°C~8°C闭盖、2°C~8°C开盖、37°C和室温条件下,D-二聚体含量随着放置时间的延长稍有升高。其中在2°C~8°C闭盖条件下,本方法水平1质控品D-二聚体含量在10小时内的波动范围小于10%、水平2质控品在48小时内波动小于10%;在2°C~8°C开盖条件下本方法水平1质控品在8小时内的波动范围小于10%,水平2质控品在10小时内的波动范围小于10%;在室温条件下本方法水平1、水平2质控品在8小时内升高波动<10%;在37°C条件下,方法水平1、水平2质控品在6小时内升高波动<10%。本质控品的复溶稳定性与市售进口Siemens质控品相当。可以认为本产品复溶后2°C~8°C和室温条件下放置8小时内可保持稳定;在37°C条件下存放6小时可保持稳定。由此可见,本方法制备的D-二聚体质控品具有较好的复溶稳定性。

[0078] (3)D-二聚体质控品稳定性检测

[0079] 取本实施例制备的两种水平的D-二聚体质控品和市售德国Siemens公司D-二聚体质控品,分别于第2、3、4、5、6、7天各放3支于37°C烘箱和室温条件中。于第8天全部取出,所有样品用去离子水或蒸馏水溶解,使用市售德国Siemens公司的D-二聚体检测试剂盒测定相应产品的D-二聚体含量,结果见表7、表8。

[0080] 表7 D-二聚体质控品37°C存放稳定性测定结果(μg/mL)

考察指标	产品名称	37°C存放时间(天)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
[0081] 本实施例制得的质控品	水平 1	0.52	0.54	0.50	0.53	0.53	0.54	0.55	0.56
	水平 2	2.38	2.34	2.37	2.35	2.39	2.33	2.35	2.33
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.42	0.41	0.47	0.45	0.47	0.48	0.50
	水平 2	2.49	2.45	2.46	2.48	2.47	2.46	2.46	2.45

[0082] 表8 D-二聚体质控品室温存放稳定性测定结果($\mu\text{g}/\text{mL}$)

考察指标	产品名称	室温存放时间(天)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
[0083] 本实施例制得的质控品	水平 1	0.52	0.53	0.55	0.54	0.55	0.56	0.57	0.57
	水平 2	2.38	2.38	2.39	2.39	2.40	2.43	2.47	2.48
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.43	0.47	0.47	0.50	0.53	0.54	0.54
	水平 2	2.49	2.50	2.49	2.51	2.50	2.51	2.50	2.52

[0084] 由上表可知本实施例制得两种水平的D-二聚体质控品和德国Siemens质控品在37°C和室温条件下存放7天,D-二聚体含量无明显变化,7天与0天D-二聚体含量波动 $<5\%$,可以认为本发明制备的D-二聚体质控品在37°C和室温条件下存放7天可以保持稳定,本发明制备的质控品D-二聚体含量稳定性与德国Siemens公司的质控品接近。

专利名称(译)	D-二聚体质控品的制备方法		
公开(公告)号	CN104459103B	公开(公告)日	2016-04-27
申请号	CN201410770542.7	申请日	2014-12-15
[标]申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
[标]发明人	苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃 高翠华		
发明人	苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃 高翠华		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N1/28 G01N33/96		
代理人(译)	董芙蓉		
其他公开文献	CN104459103A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种检测药剂的制备方法，具体为D-二聚体质控品的制备方法，利用人血浆为原料，与酶复合溶液混合后，温育形成纤维蛋白凝块，用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块，用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块，温育后，纤维蛋白凝块溶解，形成D-二聚体母液，用缓冲液调整D-二聚体母液浓度，加入人正常混合血浆，制成不同浓度水平的D-二聚体质控品。该方法工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料，直接制备纤维蛋白，纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程，从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物，其性质与正常或疾病状态下，人体血液中的D-二聚体状态性质是一致的。

产品名称	试剂编号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平1	0.54	0.51	0.55	0.56	0.52	0.58	0.56	0.53	0.51	0.52
水平2	2.37	2.30	2.31	2.35	2.39	2.32	2.37	2.31	2.35	2.39