



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112424603 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(21) 申请号 201980046702.4

(22) 申请日 2019.07.11

(30) 优先权数据

A50603/2018 2018.07.13 AT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AT2019/060230 2019.07.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/010379 DE 2020.01.16

(71) 申请人 迈恩医疗解决方案有限公司

地址 奥地利格拉茨

(72) 发明人 W·斯普林格尔斯 A·巴特

R·马利克

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 蔡悦 陈斌

(51) Int.Cl.

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

权利要求书3页 说明书15页 附图11页

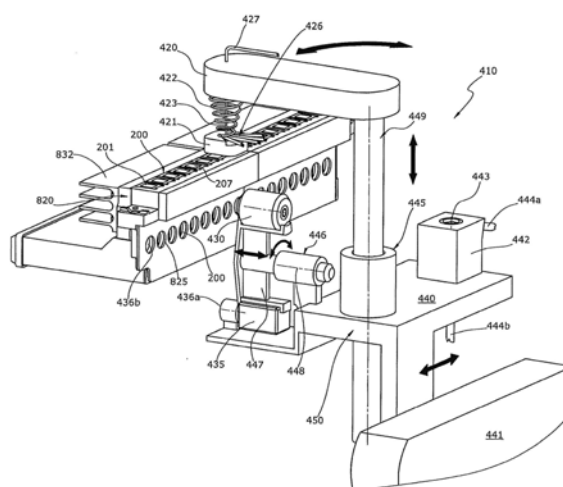
(54) 发明名称

用于执行非均相免疫测定的方法和设备

(57) 摘要

本发明涉及一种用于藉由彼此相邻布置的比色皿(201)中的磁性颗粒(411)来执行非均相免疫测定的设备(410),每个比色皿(201)具有填充开口(207)并具有对于测量辐射透射的至少一个侧向测量窗口(202)。所述设备具有以下组件:至少一个驻定比色皿阵列(200),其中布置有用于接收液体介质的比色皿(201);至少一个支持臂(420),该支持臂能够沿比色皿阵列(200)移动并且能够朝向所选比色皿(201)的填充开口(207)下降,并且该支持臂具有能够朝向比色皿(201)的底部(204)下降的至少一个抽吸针(423),并且具有用于将液体介质分配到比色皿(201)中的至少一个分配器(424a至424d),该分配器能够被放置在所讨论的填充开口(207)之上或之中,其中至少一个分配器(424a,424b)被设计成分配针对磁性颗粒(411)的清洗溶液;用于对比色皿(201)的内表面上的磁性颗粒(411)进行分离的至少一个磁体组装件(430),该磁体组

装件能够沿比色皿阵列(200)移动并作用于所选比色皿(201)的内容物;以及用于捕获与所选比色皿(201)中的分析物浓度相关的测量信号的至少一个光学检测装置(435),该检测装置能够沿比色皿阵列(200)移动并能够指向所选比色皿(201)的测量窗口(202)。



1. 一种用于藉由排成行的比色皿 (201) 中的磁性颗粒 (411) 来执行非均相免疫测定的设备 (410), 其中每个比色皿 (201) 具有填充开口 (207) 以及对于测量辐射透明的至少一个侧向测量窗口 (202),

其特征在于:

至少一个驻定比色皿阵列 (200), 其中布置有用于容纳液体介质的比色皿 (201),

至少一个支撑臂 (420), 所述支撑臂能够沿所述比色皿阵列 (200) 移动并且能够朝向所选比色皿 (201) 的所述填充开口 (207) 下降, 所述支撑臂具有能够朝向所述比色皿 (201) 的底部 (204) 下降的至少一个抽吸针 (423), 并且还具有用于将液体介质分配到所述比色皿 (201) 中的至少一个分配器 (424a 至 424d), 所述至少一个分配器能够被放置在相应填充开口 (207) 之上或之中, 其中至少一个分配器 (424a, 424b) 被设计成分配用于所述磁性颗粒 (411) 的清洗溶液,

用于对所述比色皿 (201) 的内表面上的所述磁性颗粒 (411) 进行分离的至少一个磁体组装件 (430), 所述磁体组装件能够沿所述比色皿阵列 (200) 移动并作用于所选比色皿 (201) 的内容物, 以及

用于接收与所选比色皿 (201) 中的分析物浓度相关的测量信号的至少一个光学检测设备 (435), 所述光学检测设备能够沿所述比色皿阵列 (200) 移动并能够与所选比色皿 (201) 的测量窗口 (202) 对准。

2. 如权利要求1所述的设备, 其特征在于, 用于分配液体介质的所述至少一个分配器 (424a 至 424d) 被布置在分配器平台 (421) 中, 所述分配器平台能够下降到所述比色皿 (201) 的所述填充开口 (207) 之上或之中, 所述能够下降的抽吸针 (423) 穿过所述分配器平台。

3. 如权利要求1或2所述的设备, 其特征在于, 所述分配器平台 (421) 在面向所述比色皿 (201) 的一侧具有由不透光的材料制成的密封表面 (425) 或形状配合分区。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的设备, 其特征在于, 用于分配针对所述磁性颗粒 (411) 的清洗溶液的第一分配器 (424a) 具有基本上平行于所述比色皿 (201) 的纵轴取向的流出方向, 并且用于分配用于所述磁性颗粒 (411) 的清洗溶液的第二分配器 (424b) 具有指向所述比色皿 (201) 的内部侧面的流出方向。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的设备, 其特征在于, 在其它分配器 (424c, 424d) 中, 所述其它分配器的流出方向基本上平行于所述比色皿 (201) 的纵轴取向, 可任选地第三分配器 (424c) 被设计成分配预触发溶液并且第四分配器 (424d) 被设计成分配触发溶液。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的设备, 其特征在于, 所述抽吸针 (423) 的支撑臂 (420) 和所述至少一个分配器 (424a 至 424d) 具有提升和旋转设备 (445), 所述提升和旋转设备被布置在能够沿所述比色皿阵列 (200) 移动的平台 (440) 上。

7. 如权利要求6所述的设备, 其特征在于, 用于所述抽吸针 (423) 和所述至少一个分配器 (424a 至 424d) 的清洗站点 (442) 被布置在可移动平台 (440) 上, 所述支撑臂 (420) 在旋转移动之后能够下降到所述清洗站点的所述开口 (443) 上。

8. 如权利要求6或7所述的设备, 其特征在于, 用于所述磁体组装件 (430) 和所述检测设备 (435) 的共用悬挂底座 (446) 被布置在所述可移动平台 (440) 上。

9. 如权利要求8所述的设备, 其特征在于, 用于所述磁体组装件 (430) 和所述检测设备 (435) 的所述共用悬挂底座 (446) 适合于执行平移或旋转移移动, 以在所选比色皿 201 的前面

交换所述磁体组装件(430)和所述检测设备(435)的位置。

10.如权利要求9所述的设备,其特征在于,所述磁体组装件(430)和所述检测设备(435)被附连到转动臂(447),所述转动臂(447)在与共同旋转轴(448)相等距离处被安装在所述悬挂底座(446)中。

11.如权利要求10所述的设备,其特征在于,被安装在所述悬挂底座(446)中的所述转动臂(447)能够在所述旋转轴(448)的方向上平移移动,以将所述磁体组装件(430)或所述检测设备(435)朝向所选比色皿(201)的测量窗口(202)移动。

12.如权利要求6至11中任一项所述的设备,其特征在于,被布置在所述可移动平台(440)上的所述支撑臂(420)连同所述分配器平台(421)以及所述磁体组装件(430)和所述检测设备(435)形成测量和操纵模块(450),所述测量和操纵模块能够沿所述比色皿阵列(200)移动并组合用于非均相免疫测定的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

13.如权利要求6至12中任一项所述的设备,其特征在于,用于校准所述检测设备(435)的参考光源(436a)被布置在所述可移动平台(440)上。

14.如权利要求1至13中任一项所述的设备,其特征在于,所述检测设备(435)被设计为光电倍增器。

15.如权利要求1至14中任一项所述的设备,其特征在于,所述设备具有独立于所述第一磁体组装件(430)的第二磁体组装件,所述第二磁体组装件能够沿所述比色皿阵列(200)移动并作用于所选比色皿(201)的内容物。

16.如权利要求15所述的设备,其特征在于,所述第二磁体组装件被布置成能够在单独的轨道上沿所述比色皿阵列(200)移动。

17.一种用于藉由非均相免疫测定来确定样品中的分析物的方法,其特征在于,首先在第一步骤序列A中,

- a) 用于确定所述分析物的样品,以及
- b) 包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液

被吸移到驻定比色皿阵列(200)的所选比色皿(201)中,并且其中,免疫化学分析的诸如以下步骤B藉由至少一个测量和操纵模块(450)而发生:

- c) 孵育和搅拌所述比色皿内容物,
- d) 分离所述磁性颗粒,
- e) 引入和抽吸清洗溶液一次或多次,
- f) 在示踪抗体或示踪抗原中进行吸移,并重复步骤d)和e),
- g) 添加经计量的至少一种触发液体,以及
- h) 对所述样品执行发光测量,

所述至少一个测量和操纵模块(450)能够沿所述比色皿阵列移动并在所选比色皿(201)处停留以执行一些或全部步骤d)、e)、g)和h)。

18.一种用于藉由非均相免疫测定来确定样品中的分析物的方法,其特征在于,首先在第一步骤序列A中,

- a) 用于确定所述分析物的样品,
- b) 包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液,以及
- c) 示踪抗体或示踪抗原

被吸移到驻定比色皿阵列(200)的所选比色皿(201)中,并且其中,免疫化学分析的诸如以下步骤B藉由至少一个测量和操纵模块(450)而发生:

- d) 孵育和搅拌所述比色皿内容物,
- e) 分离所述磁性颗粒,
- f) 引入和抽吸清洗溶液一次或多次,
- g) 添加经计量的至少一种触发液体,以及
- h) 对所述样品执行发光测量,

所述至少一个测量和操纵模块(450)能够沿所述比色皿阵列移动并在所选比色皿(201)处停留以执行一些或全部步骤e)至h)。

19. 如权利要求17或18所述的方法,其特征在于,当在所选比色皿中正在执行用于诸如孵育之类的免疫化学分析的耗时步骤时,所述测量和操纵模块(450)被移动到所述比色皿阵列(200)的至少一个其它比色皿(201)以执行免疫化学分析的一些或全部步骤B。

20. 如权利要求17至19中任一项所述的方法,其特征在于,在点h)中对所述样品的所述发光测量之后,所使用的比色皿(201)的内容物藉由抽吸针(423)被排空,并且所述比色皿(201)要么用一次性比色皿代替要么被清洁并重复使用。

21. 如权利要求20所述的方法,其特征在于,所述比色皿(201)是通过藉由分配针(424a, 424b)引入清洗液体来清洁的,并藉由抽吸针(423)来排空并干燥。

22. 如权利要求20所述的方法,其特征在于,所述比色皿(201)是藉由能够沿所述比色皿阵列(200)移动的比色皿清洗器来清洁的。

用于执行非均相免疫测定的方法和设备

[0001] 本发明涉及一种用于藉由分析器的排成行的比色皿中的磁性颗粒来执行非均相免疫测定的方法和设备,其中每个比色皿具有填充开口以及对于测量辐射是透明的至少一个侧向测量窗口。

[0002] 非均相免疫测定常规地用于例如临床诊断、分析和微生物学中,其中需要快速、准确且可再现地确定液体样品的各种属性和成分,特别是使用光学方法来确定。

[0003] 在用于执行非均相免疫测定的已知设备中使用各种测量原理。在以旋转方式组织的系统中,使用包括驻定检测单元(例如驻定光电倍增器)和传送设备(诸如举例而言,传送带或转盘)的设备,其中传送设备用于移动容纳由样品和试剂构成的待测量反应混合物的比色皿。比色皿相继地移动经过处于严格循环并处于严格次序的检测单元并被测量。因此,每当新样品或试剂被引入比色皿中或者要替换或清洗比色皿并使其可用于新测试时,传送设备都必须作停留。在这一概念上严格预定义的循环时间与效率的显著损失相关联。

[0004] 为了更好地理解本发明,将更详细地定义本申请中所使用的一些必要技术术语:

[0005] 分析物/分析物分子/抗原:样品中要定性和/或定量确定的成分在此被称为分析物-在免疫测定的情形中也被称为抗原。在免疫测定中,分析物处于液相,通常溶解在缓冲液中、稀释的体液或其他样品液体中。另外,分析物也可以是具有抗原表面特征的颗粒结构,其存在于悬浮液中并且可以通过免疫测定来检测,诸如举例而言细菌、病毒、细胞或材料颗粒。

[0006] 发光/化学发光:在使用发光(例如荧光、磷光、化学发光)的分析确定方法中,测量由分子发射的光。在化学发光的情形中,由于化学反应而发生发光。发光法高度灵敏,并且因此非常适合于在免疫测定中检测标记物。

[0007] 免疫测定:术语免疫测定涵盖数种生物分析方法,其共同的基本原理是通过分析物与抗体的结合来识别并由此检测处于液相的分析物(抗原)。免疫测定例如在实验室医学中用于确定各种体液(诸如血液、血清、尿液或脑脊髓液)中的各种分析物。它们用于疾病的预后、诊断和进展监视,并且还用于检测毒素或监视身体中的药物。

[0008] 竞争性免疫测定:竞争性免疫测定在如下情况下被用于确定分析物(抗原):仅单个特异性抗体可用于此,或者分析物不具有足够的结合位点来不受阻碍地结合两种抗体。作为示例,抗体(捕获抗体)被用作识别组分,并且用标记物标记的抗原被用作竞争性组分。

[0009] 夹心测定:为了藉由非竞争性测定(也被称为夹心测定)来检测分析物(抗原),需要两种不同的抗体,它们识别分析物并且在与分析物的结合方面不妨碍彼此。与竞争性免疫测定相比,夹心测定的一个特定优点在于灵敏度,其灵敏度在大多数应用中较高。

[0010] 非均相免疫测定:与均相免疫测定形成对比,在本发明的非均相免疫测定中,在该过程期间发生液相的变化。当使用与捕获抗体结合的磁性颗粒来选择性结合分析物(抗原)时,这例如可以如下实现:通过磁场将颗粒沉积在器皿壁上,用第二液体代替第一液体,并且颗粒被重新悬浮在第二液体中。一旦第一液体已被移除,就可以使用第二液体或特殊清洗液体对颗粒执行任何清洗步骤。清洗步骤使得可以移除非特异性地与颗粒结合的物质以及存在于第一液体中的干扰物质,其中,通过移除干扰物质,测定变得特异且灵敏得多并且

针对待确定抗原实现低的检测极限和浓度范围。

[0011] 磁性颗粒(磁珠):这些是通常大小为几微米的磁性颗粒,这些磁性颗粒悬浮在缓冲水溶液中并涂覆有捕获抗体以进行免疫化学测试。

[0012] 捕获抗体:这些是与分析物的至少一个表位结合并在固体磁性颗粒表面上结合至固相的抗体(在本发明的情形中)。

[0013] 示踪抗体(被标记抗体,偶联物):这些是标记分子(标记物)与其化学结合的第二抗体,并且这些第二抗体在测定期间通过抗原/抗体相互作用选择性地与分析物分子结合。

[0014] 示踪抗原(被标记抗原):用标记物标记的抗原,其在竞争性测定的情形中与分析物竞争捕获抗体分子上的结合位点。

[0015] 标记物/标记分子:标记分子可以是由于添加一种或多种化学物质而发光(化学发光)的染料。此外,还可以使染料由于施加电压而发光(电致发光),或者由于用光辐射而发光(例如荧光)。标记分子还可以催化检测反应,诸如举例而言在酶促反应(酶促免疫测定)的情形中可以检测该反应的反应产物。

[0016] 结合/自由清洗或即(B/F)清洗:非均相免疫测定的过程步骤,该过程步骤涉及将特异性结合至固相的残基(结合基)和未结合残基(自由基)分离,后者在该清洗步骤中被移除。未结合残基可以是样品的未结合基质、已添加的未结合过量被标记示踪抗体、或样品/试剂混合物中的其他过量成分。

[0017] 移液器:用于抽吸并且随后排出待转移液体的设备,所述设备适合于在第一和第二器皿之间转移液体,并且能够移至样品和试剂存储区的不同区域并且还移至比色皿。

[0018] 分配器(或注射器):分配器用于经由供应管线(其终止于喷嘴、分配开口或分配器针中)将来自存储器皿的限定量液体分配到器皿中,例如比色皿中。

现有技术:

[0019] US 6,333,008 B1公开了一种测量装置,其用于对液体样品执行发光序列分析,该液体样品包含待检测的目标物质和可以在免疫化学检测反应中与之结合的标记物质、以及可磁化载体颗粒。如本申请的图1a中所示,液体样品89在多孔比色皿90的孔中沿传送路径(参见箭头91)被输送到光学测量站点92,在该光学测量站点92中,被设计为可旋转双磁体93的永磁体和旨在分离出过量标记物质的分离站点在多孔比色皿90被输送时作用于该多孔比色皿90。在每个单独的分离站点中,藉由注射器94和抽吸针95进行(B/F)清洗步骤。在测量站点92中,发光辐射由光电检测器88来检测。已知测量装置的一个缺点是必需在分析过程期间将液体样品传送到沿过程路径分布在固定位置的不同机器组件。另外,必须多次提供某些组件,诸如被设计为可旋转双磁体93的永磁体以及包括注射器94和抽吸针95的分离站点。

[0020] 此类设备表征为,所有过程都由比色皿传送机构的严格时钟循环预定义,并且必须在预定的时间窗口中发生。仅当相应的比色皿位于相应设备组件的位置时,才能进行诸如分配、混合、分离和测量之类的动作。

[0021] 例如,仅当空比色皿移动经过样品移液器的位置并且比色皿传送机构在该位置处停留时(而不是在任何时间),才能将样品分配到该空比色皿中。仅当包含样品的比色皿移动经过试剂分配器的位置并且比色皿传送机构在该位置处停留时,才能将试剂或清洗液体

分配到所讨论的比色皿中。这同样适用于通过机械搅拌进行对比色皿中由样品和试剂构成的反应混合物的搅拌,以及在光学测量设备的位置处的光学测量。

[0022] 不利的是,一旦测量已完成,不能立即清洗或替换比色皿并开始新测试。仅当所讨论的比色皿位于比色皿清洗站点或比色皿更换处的位置并且在固定时间点或在从测试开始起的固定历时内(根据在这一概念上严格预定义的循环时间)在所讨论的位置处发生或提供清洗停留或比色皿更换时,才能清洗或替换该比色皿并且由此使其可用于新测试。结果,所有比色皿被“阻塞”达相同的时间长度,而不管相应测试的测量历时是短还是长。

[0023] 在用于执行非均相免疫测定的设备中,各个比色皿中的测定的一些过程步骤(诸如举例而言,分离磁珠(>10s)、(B/F)清洗(几秒)、或抗原/抗体反应或孵育(约10-20分钟))特别耗时,而例如在相应机器站点处的发光测量相对迅速地发生(几秒)。如果重复要在比色皿中执行的测定的过程步骤,则必须沿过程路径多次提供负责该过程步骤的机器组件,以便不必等待传送机构的完整移动循环。

[0024] 具有沿站点到站点的循环移动路径以驻定布置移动的比色皿的常规设备不能容易地提供过程步骤的灵活定时以并行执行不同比色皿中的分析,这是由于比色皿只能在循环传送机构上共同移动并且因此以严格的时钟循环执行过程步骤。

[0025] 在传送带或转盘具有移动的样品、试剂和比色皿的情形中,机器组件沿过程路径的驻定分布导致各个测试的相对长的吞吐时间,并限制在具有一定数目的比色皿的设备上每小时能够执行的测试数目。

[0026] US 7,718,072 B2公开了一种用于执行非均相免疫测定的设备。如本申请的图1b中所示,容纳样品、必要的试剂和磁性颗粒的比色皿96由传送带沿着过程路径引导通过一系列温度可控结构,其中每个结构具有供光电倍增器进出的侧向开口97a、相对定位的用于可以带至比色皿的分离磁体98的间隙97b、以及作用于比色皿96的底部区域的混合器99。用于混合、磁性分离或测量的多个此类温度可控结构可以沿过程路径以驻定方式布置,以使得非均相免疫测定的过程步骤能够相继地在一个或多个比色皿96中执行。此处,同样不利的是,在驻定机器组件处发生的过程由比色皿传送机构的严格时钟循环预定义并且必须在预定的时间窗口中发生。

[0027] 从上文概述的现有技术出发,本发明的目的在于提出一种用于执行非均相免疫测定的方法和设备,通过该方法和设备尤其避免了关于已知系统中由于由严格时钟循环定义并在预定时间窗口中进行的过程引起的有限样品通量的缺点,本发明的目的还在于提出在至少维持分析质量的情况下增加样品通量而不使单独的分析或设备显著更昂贵的改进。

[0028] 该目的是根据本发明通过一种用于执行非均相免疫测定的设备来实现的,该设备由以下组件表征:

[0029] 至少一个驻定比色皿阵列,其中布置有用于容纳液体介质(样品、试剂、悬浮液、清洗溶剂)的比色皿,

[0030] 至少一个支撑臂,其可沿比色皿阵列移动并且可朝向所选比色皿的填充开口下降,所述支撑臂具有可朝向比色皿底部下降的至少一个抽吸针,并且还至少具有至少一个分配器,该至少一个分配器可以被放置在相应填充开口之上或之中,以用于将液体介质分配到比色皿中,其中至少一个分配器被设计成分配用于磁性颗粒的清洗溶液,

[0031] 至少一个磁体组装件,用于分离比色皿内表面上的磁性颗粒,所述磁体组装件可

沿比色皿阵列移动并作用于所选比色皿的内容物,以及

[0032] 至少一个光学检测设备,用于接收与所选比色皿中的分析物浓度相关(例如,直接或间接成比例)的测量信号,所述光学检测设备可沿比色皿阵列移动并可与所选比色皿的测量窗口对准。

[0033] 根据本发明的用于藉由非均相免疫测定来确定分析物的方法的第一变型(两步测定)表征为:首先在第一步骤序列A中,

[0034] a) 用于确定分析物的样品,以及

[0035] b) 包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液

[0036] 被吸移到驻定比色皿阵列的所选比色皿中,并且该方法表征为,免疫化学分析的诸如以下步骤B藉由至少一个测量和操纵模块而发生:

[0037] c) 孵育和搅拌比色皿内容物,

[0038] d) 分离磁性颗粒,

[0039] e) 引入和抽吸清洗溶液一次或多次,

[0040] f) 在示踪抗体或示踪抗原中进行吸移,并重复步骤d) 和e),

[0041] g) 添加经计量的至少一种触发液体,以及

[0042] h) 对样品执行发光测量,

[0043] 该至少一个测量和操纵模块可沿比色皿阵列移动并在所选比色皿处停留,以执行一些或全部步骤d)、e)、g) 和h)。

[0044] 根据本发明的用于藉由非均相免疫测定来确定分析物的方法的第二变型(单步测定)表征为:首先在第一步骤序列A中,

[0045] a) 用于确定分析物的样品,

[0046] b) 包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液,以及

[0047] c) 示踪抗体或示踪抗原

[0048] 被吸移到驻定比色皿阵列的所选比色皿中,并且该方法表征为,免疫化学分析的诸如以下步骤B藉由至少一个测量和操纵模块来进行:

[0049] d) 孵育和搅拌比色皿内容物,

[0050] e) 分离磁性颗粒,

[0051] f) 引入和抽吸清洗溶液一次或多次,

[0052] g) 添加经计量量的至少一种触发液体,以及

[0053] h) 对样品执行发光测量,

[0054] 该至少一个测量和操纵模块可沿比色皿阵列移动并在所选比色皿处停留,以执行一些或全部步骤e) 至h)。

[0055] 特别有利的是,尤其是使用可移动测量和操纵模块来执行的那些步骤可以完全自动地进行。

[0056] 本发明的一个特定优点在于,当正在所选比色皿中执行用于免疫化学分析的耗时步骤(诸如孵育等)时,测量和操纵模块可以被移动到比色皿阵列的至少一个其他比色皿,以在其他比色皿中执行免疫化学分析的一些或全部步骤e) 至h)。

[0057] 具体而言,根据本发明的测量和操纵模块可以在驻定比色皿阵列的各比色皿之间自由移动,以便当正在第一比色皿中进行不必由测量和操纵模块的组件执行的测定过程步

骤时在另一比色皿中执行第二过程步骤。

[0058] 在测量和操纵模块移动到比色皿之前或之时,可以在被布置在该测量和操纵模块上的清洗站点中清洗分配器的针组以及抽吸针。

[0059] 例如,在第一平行化示例中,在第一比色皿中的测定的孵育步骤期间,可以在第二比色皿中执行磁性分离和(B/F)清洗,以增加机器组件的利用率并节省执行测定的时间。

[0060] 如果存在可在独立于测量和操纵模块的其他组件的单独轨道上沿比色皿阵列移动的附加可移动磁体组装件,则在第二平行化示例中,在第四比色皿的第四测定中正使用测量和操纵模块来执行发光触发和发光测量的过程步骤的同时,可以在第三比色皿中执行第三测定的微珠的完整磁性分离或部分预分离。附加可移动磁体组装件可以被布置在比色皿阵列的与测量和操纵模块相对定位的一侧,并且可以独立于测量和操纵模块移动。

[0061] 根据本发明的一个优选实施例变型,用于抽吸针和该至少一个分配器的支撑臂具有提升和旋转设备,该提升和旋转设备被布置在可沿比色皿阵列移动平台上,其中用于该磁体组装件和检测设备的共用悬挂底座被布置在可移动平台上。

[0062] 如果被布置在可移动平台上的支撑臂连同分配器平台以及磁体组装件和检测设备一起形成测量和操纵模块,则是特别有利的,该测量和操纵模块可沿比色皿阵列移动并且组合了用于磁性分离微珠、所谓的(B/F)清洗、以及对发光的触发和测量的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

[0063] 以下将基于示例性实施例更详细地解释本发明。在附图中:

[0064] 图1a和图1b示出了根据现有技术的用于执行非均相免疫测定的两个不同设备,

[0065] 图2以三维视图示出了根据本发明的用于执行非均相免疫测定的设备,

[0066] 图3以放大的截面视图示出了根据图2的设备的细节,

[0067] 图4a示出了两步夹心测定的示意性过程示例,

[0068] 图4b示出了单步夹心测定的示意性过程示例,

[0069] 图4c示出了两步竞争性测定的示意性过程示例,

[0070] 图4d示出了单步竞争性测定的示意性过程示例,

[0071] 图5示出了根据图2的设备的流体回路图,

[0072] 图6示出了解说根据图2的设备的电子控制的框图,以及

[0073] 图7示出了在非均相免疫测定期间在根据本发明的设备中各个活动的时间序列的示意图。

[0074] 图1a和1b中所示出的设备涉及现有技术的示例并且已在本描述的介绍部分中详细讨论。

[0075] 在本发明的各个附图中,具有相同功能的部件被提供有相同的附图标记。

[0076] 图2和3中所示的根据本发明的设备410被用于执行非均相免疫测定。

[0077] 该设备具有被布置在例如分析器中的一维驻定比色皿阵列200,其中用于容纳液体介质(样品、试剂、包含磁性颗粒411的悬浮液、清洗溶液)的比色皿201被布置在温度受控比色皿块820中。

[0078] 可枢转支撑臂420被设计成可沿比色皿阵列200移动,并且可以朝向由设备的控制逻辑选择的比色皿201的填充开口207下降。支撑臂420装备有抽吸针423,该抽吸针423可以与抽吸管427一起朝向比色皿201的底部204下降,并且还装备有至少一个分配器424a至

424d,这些分配器可以被放置在相应填充开口207之上或之中,以便将液体介质分配到比色皿201中。至少一个分配器424a、424b被设计成分配用于磁性颗粒411的清洗溶液。

[0079] 至分配器424a、424b的供应管线由426标示;具体而言,清洗管线426a通向分配器424a,清洗管线426b通向分配器424b,供应管线426c通向用于预触发溶液的分配器,并且供应管线426d通向用于触发溶液的分配器424d。

[0080] 还提供了用于分离比色皿201的内表面上的磁性颗粒411的磁体组装件430,该磁体组装件430可沿比色皿阵列200移动并且作用于所选比色皿201的内容物,并且还提供了光学检测设备435,该光学检测设备可沿比色皿阵列200移动并且可以与所选比色皿201的测量窗口202对准,以获得与所选比色皿201中的分析物浓度相关(例如直接或间接成比例)的测量信号。

[0081] 为了简单起见,仅示出了设备410中对本发明而言必要的那些组件,其中诸如样品和试剂存储、泵、阀、评估单元、控制单元和驱动单元之类的分析器组件将不会详细讨论。

[0082] 比色皿阵列200被布置在温度可控比色皿块820中,其中特别是在图3中可以看到设置用于控制温度的珀尔帖元件831,这些珀尔帖元件831被布置在冷却片832与比色皿块820之间。比色皿块820在前侧具有与比色皿201的测量窗口202对准的进出开口825。为了混合和控制比色皿内容物的温度,超声换能器840(例如压电厚度模式换能器)被附连到每个比色皿201的底部204,其中经由具有弹簧接触件的接触块847来建立与弹簧接触板846的接触。

[0083] 替换地,比色皿内容物可以例如通过抽吸针423、或通过用于引入样品和/或试剂的手动或自动移液器来混合,因为比色皿201中的液体通过重复地抽吸和排出至少一部分液体体积、以高流速引入样品和/或试剂、或适当地组合所述措施而被均相化。

[0084] 用于混合比色皿内容物的其他替换设备可以包括将搅拌轴插入比色皿中,以及藉由比色皿块820的水平轨道移动或藉由浸入比色皿的移液针来进行搅拌。

[0085] 可以下降到比色皿201的填充开口207上并且在所示示例中具有用于将液体介质分配到比色皿201中的四个分配器424a至424d的分配器平台421被附连到可移动支撑臂420上的柔性底座上(参见弹簧元件422)。被附连到支撑臂420的抽吸针423穿过分配器平台421中的中央开口,以使得一旦分配器平台421被放置到比色皿201的填充开口207上,所述抽吸针就可以下降到比色皿201的底部204。

[0086] 分配器平台421在面向比色皿201的一侧具有由不透光的材料制成的密封表面425或形状配合分区,以使得当分配器平台412下降时,在比色皿内容物正进行光学测量时环境光不可能进入。

[0087] 根据本发明,用于分配磁性颗粒411的清洗溶液的一个分配器424a具有基本上平行于比色皿201的纵轴取向的流出方向(笔直的清洗针),并且同样用于分配清洗溶液的第二分配器424b具有指向比色皿201的内部侧面上的流出方向(弯角清洗针)。

[0088] 在分配器平台412的两个其他分配器424c、424d中,其流出方向基本上平行于比色皿201的纵轴取向,可任选的第三分配器424c被设计成分配预触发溶液,并且第四分配器424d被设计成分配触发溶液。对于仅需要触发溶液的基于化学发光的免疫测定,第三分配器424c可以保持未使用或可以省略。

[0089] 图2和3中所示的示例性实施例表征为包括平台440,该平台440可沿比色皿阵列

200移动并且具有提升和旋转设备445,藉此支撑臂420与抽吸针423和分配器平台421的分配器424a至424d一起可以降低。优选地,用于磁体组装件430和检测设备435的共用悬挂底座446也被布置在可移动平台440上,以使得实现可移动的测量和操纵模块450,该测量和操纵模块450组合了用于磁性分离微珠、所谓的(B/F)清洗、以及触发和测量发光的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

[0090] 测量和操纵模块450的可移动平台440经由平行于比色皿阵列200延伸的侧向轨道441连接到设备410的框架,并且可以经由移动机构(诸如举例而言,步进电机驱动的齿形带、主轴或线性电机)到达所选比色皿201的位置。为了向测量和操纵模块450供电并控制测量和操纵模块450,例如以所谓能量链(未示出)形式的柔性电和流体连接线可以通向平台440。

[0091] 根据一个实施例变型,用于抽吸针423的清洗站点442和分配器平台421的该至少一个分配器424a至420d也可以被布置在可移动平台440上,支撑臂420在旋转移动之后可下降到所述清洗站点的开口443上,以使得可枢转支撑臂420的头部上的整个针组可以被引入开口443中。

[0092] 针清洗站点442具有限制填充水平的上部抽吸管线444a、以及下部抽吸管线444b。在该情形中,可以通过以90°旋转上下移动、同时将支撑臂420降至低于比色皿阵列200的上边缘来朝向开口443移动,其结果是,其他机器人组件(例如任何移液器等等)可以沿比色皿阵列200不受阻碍地移动。

[0093] 测量和操纵模块450的可枢转支撑臂420被附连到塔449,该塔449在水平面中可枢转90°并且另外可在垂直方向上移动,其中该枢转移动由旋转致动器实现,该致动器例如由步进电机驱动。另外,该塔装备有提升设备,该提升设备包括例如步进电动机驱动的主轴或齿形带,以用于产生支撑臂420的垂直平移移动。这两种类型的移动可以集成在垂直塔449底部的经组合提升和旋转设备445中。

[0094] 一个实施例变型还可以包括,针清洗站点以驻定方式被放置在比色皿阵列200的端部,其中,在该变型中针组的支撑臂不需要可枢转。

[0095] 根据一个优选实施例变型,用于磁体组装件430和检测设备435的共用悬挂底座446适合于执行平移或旋转移动,以在所选比色皿201的前面交换磁体组装件430和检测设备435的位置。

[0096] 作为示例,磁体组装件430和检测设备435可以被附连到转动臂447,该转动臂447在与共同旋转轴448相等距离处被安装在悬挂底座446中。

[0097] 在该情形中,被安装在悬挂底座446中的转动臂447可优选地被设计成可在旋转轴448的方向上平移移动,以将磁体组装件430或检测设备435移向比色皿块820中的进出开口825,并且由此移向所选比色皿201的测量窗口202。光电倍增器435以及磁体组装件430可以用它们相应的光学主轴或极轴与比色皿块中的相关进出开口825对准,并且通过水平移动可以按针对光的进入密封的方式对接到相应开口上,或者可以最佳地移向比色皿201的壁,以产生尽可能高的磁通量密度。

[0098] 磁体组装件430可以由一个或多个磁体构成,这些磁体优选是高场强的稀土磁体,诸如举例而言Nd₂Fe₁₄B(硼酸钕铁),但也可以被设计为电磁体。磁体组装件430优选地由具有两个不同棒半径的钕棒磁体形成,其中内棒431基本上被外空心圆柱棒432包围,中间插

入非磁性中间层433,并且不同长度和直径的这两个棒具有锥形过渡。该组装件终止于具有点型高磁通密度的细端部区域,该端部区域可以通过比色皿块820中的开口825靠近比色皿201的窗口202。磁体组装件430也可以由多个单独的磁体组成,以增加比色皿壁上的磁性分离所必需的磁场强度和/或磁场梯度,或者减小相邻比色皿中的杂散场。图3中示出了磁体组装件的一个示例,其中具有非磁性中间层433的同心磁体组装件430的双极端指向比色皿201。

[0099] 根据一个实施例变型,该设备可以具有第二磁体组装件(未示出),该第二磁体组装件可在单独的轨道上沿比色皿阵列200移动并作用于所选比色皿201的内容物,以从比色皿块820的另一侧作用于比色皿201。此处并非一定需要与比色皿201的第一进出开口825相当的第二开口,这是因为第二磁体组装件的磁场线能够通过比色皿块的非铁磁材料(铝)起作用。第二磁体组装件可以执行或准备单独的过程步骤,并且由此可以增加设备的整体通量。例如,可以在另一比色皿上同时执行磁性分离,以分离用于该另一比色皿中的第二测定的清洗步骤的微珠。之后可以由测量和操纵模块450以时间节省的方式执行必要的清洗步骤。

[0100] 第二磁体组装件既可以由一个或多个电磁体构成,也可以由永磁体构成,其中,在永磁体的情形中必须提供致动器,以使磁性组装件选择性地朝向或远离比色皿移动。致动器机构可以类似于第一磁体组装件430的方式来设计,并且可以以已知方式具有带驱动器、驱动器主轴或螺线管。

[0101] 检测设备435优选地由紧凑的光电倍增器实现并用于在由添加两种触发溶液触发的化学发光期间测量光的质量,并且可装备有珀尔帖冷却设备以获得更恒定、更低噪声的信号。为了在比色皿块820的一个进出开口825处的测量期间避免外来光,进出开口825和光电倍增器的光入口开口可在这两个开口的边缘处具有同心步进的接触表面。另外,可以提供例如机械地致动的挡板,以保护处于静止状态的光电倍增器免受环境光的进入。

[0102] 为了在低分析物浓度的情形中测量发光,优选地利用数字光电倍增器,该数字光电倍增器针对每个入射光子触发并释放10ns的数字脉冲。这些短脉冲由HetIA控制器460(参见图6)的FPGA进行计数,并在可设置的采样时间内被求和为一计数。只要光子数较少,就可以单独输出不规则生成的脉冲;每单位时间的脉冲数则对应于每单位时间的光子数。

[0103] 根据本发明,用于检测设备435的参考光源436a可以被布置在可移动平台440上。参考光源436a用于校准光电倍增器,并且具有在检测设备435(例如光电倍增器)的入口开口的方向上取向的光出口开口。参考光源436a可被布置在沿检测设备435的移动线路的任何位置,但理想情况下使得光电倍增器的校准在磁体组装件430完全位于比色皿块820的相应进出开口825前面时发生。

[0104] 作为该变型的替换,参考光源436b也可以按驻定方式被布置在比色皿块820的端部并且可具有沿比色皿块820的进出开口的光输出开口,其结果是,比色皿块820的温度控制设备也可以被用于参考光源436b。

[0105] 除了上面已经描述的变型1(其中分配器平台421的所有四个分配器424a至424d随它们的针尖同时下降到比色皿201中),还可构想其他变型。

[0106] 变型2:垂直可移动和可旋转的塔449可具有多个支撑臂420(未示出)。

[0107] 为了将各个分配器424a至424d或各对分配器424a/424b和424c/424d下降到比色

皿201中,塔449可被设计成使得该塔具有径向附连到上端的多个(最多四个)支撑臂420。两个支撑臂420可以被布置为例如成90°角,或者彼此相对地成180°角。位于支撑臂420的每个自由端的是一平台,该平台与分配器平台421相当并且在每种情形中具有分配器424a至424d中的一个或两个分配器,并且优选地在每种情形中具有可下降的抽吸针423。塔449的横截面可被分为多个区段,这些区段可独立地垂直移动,每个所述区段都承载支撑臂420,以使得藉由提升和旋转设备445可以仅降低其支撑臂位于比色皿201之上的区段。

[0108] 非均相免疫测定的若干过程示例在图4a至4d中通过示例示出。

[0109] 非均相免疫测定的本文示例涉及根据本发明的用于自动执行所谓的“夹心测定”和“竞争性测定”的必要机器过程,这两种测定都可以被实现为“一步”测定或“两步”测定。

[0110] 在具有化学发光测量的夹心测定的情形中,分析物分子通过抗原/抗体相互作用而形成固定在载体(例如磁性颗粒的表面)上的第一抗体(捕获抗体)与信号分子同其结合的第二抗体(示踪抗体)之间的桥,并且该桥在添加预触发液体和触发液体之后产生持续几秒钟且与分析物的量成比例的化学发光。这两种类型的抗体与分析物相比过量。在分析物分子太小而没有两种不同抗体的结合位点的情形中,使用所谓的竞争性免疫测定,其中示踪抗体直接与分析物分子竞争被固定在载体上的抗体上的结合位点。

[0111] 两步夹心测定

[0112] 在图4a中所示的两步夹心测定中,首先样品(其包含分析物413)和具有捕获抗体412涂层的磁性颗粒411(磁珠)的悬浮液藉由移液器(此处未示出)被吸移到比色皿201中(图4a中的T1)。

[0113] 在37°C的后续孵育期间(约3-20分钟),例如藉由超声混合溶液,以防止颗粒下沉和团聚,并确保所有组分的充分混合。在孵育之后,分析物分子413与固定在颗粒411上的捕获抗体412结合。在颗粒表面和/或比色皿壁上也存在非特异性结合的分析物分子417(图4a中的T2)。

[0114] 颗粒411连同与其结合的物质藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图4a中的T3)。

[0115] 一旦颗粒已被固定,基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除(图4a中的T4)。

[0116] 之后,通过分配器针424b引入清洗溶液,该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗来移除保留在和/或非特异性粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分,其中颗粒411仍被磁性地保持在器皿壁上(图4a中的T5)。

[0117] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干,其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地固定到比色皿201的内壁(图4a中的T6)。

[0118] 相比之下,第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中(图4a中的T7)。

[0119] 在清洗步骤(T4-T7)之后并在最终抽吸后,示踪抗体414的溶液藉由移液器(此处未示出)被吸移到比色皿201中(图4a中的T8)。

[0120] 在37°C的后续孵育期间(约3-6分钟),例如藉由超声混合溶液,以防止颗粒411下沉和团聚,并确保所有组分的充分混合。在孵育阶段结束时,分析物分子413以“夹心式”方式结合在固定在颗粒411上的捕获抗体412与添加的示踪抗体414之间。在颗粒表面和/或比

色皿壁上也存在非特异性结合的示踪抗体418(图4a中的T9)。

[0121] 颗粒411连同与其结合的物质随后藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图4a中的T10)。

[0122] 一旦颗粒411已被固定,基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除(图4a中的T11)。

[0123] 之后,通过分配器针424b引入清洗溶液,该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗颗粒411来移除保留在和/或非特异性粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分,其中颗粒411仍被磁性地保持在器皿壁上(图4a中的T12)。

[0124] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干,其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地固定到比色皿201的内壁(图4a中的T13)。

[0125] 相比之下,第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中(图4a中的T14)。

[0126] 在这些清洗步骤(T11-T14)之后并在最终磁性分离和抽吸(未示出)后,将光电倍增器435移向比色皿201。随后,通过两个分配器424c和424d首先供应预触发溶液(图4a中的T15),并在接触时间(约5秒)之后供应触发溶液(图4a中的T16)。由此触发仅持续几秒的化学发光L(闪光发光),该化学发光L由光电倍增器435测量。为此被放置到比色皿201的填充开口207上的支撑臂的分配器平台421同时确保比色皿201的必要变暗。

[0127] 单步夹心测定

[0128] 在如图4b中所示的单步夹心测定中,样品(其包含分析物413)、具有捕获抗体412涂层的磁性颗粒411的悬浮液、以及示踪抗体414的溶液首先藉由移液器(此处未示出)被吸移到比色皿201中(图4b中的S1)。

[0129] 在37℃的后续孵育期间(约10分钟),例如藉由超声搅拌溶液,以防止微珠下沉和团聚,并确保所有组分的充分混合。在孵育之后,分析物分子413以“夹心式”方式结合在被固定在颗粒411上的捕获抗体412与示踪抗体414之间。在颗粒表面和/或比色皿壁上也存在非特异结合的分析物分子417和示踪抗体418(图4b中的S2,S3)。

[0130] 颗粒411连同与其结合的物质藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图4b中的S3)。

[0131] 在单步夹心测定情形中,省略了与图4a中所示的步骤T4至T10相对应的步骤。

[0132] 一旦颗粒411已被固定,基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除(图4b中的S11)。

[0133] 之后,通过分配器针424b引入清洗溶液,该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗颗粒来移除保留在和/或非特异性地粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分,其中颗粒411仍被磁性地保持在器皿壁上(图4a中的S12)。

[0134] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干,其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地固定到比色皿201的内壁(图4b中的S13)。

[0135] 相比之下,第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中(图4b中的S14)。

[0136] 在这些清洗步骤(S11-S14)之后并在最终磁性分离和抽吸(未示出)后,将光电倍增器435移向比色皿201。随后,通过两个分配器424c和424d首先供应预触发溶液(图4b中的

S15),并在接触时间(约5秒)之后供应触发溶液(图4b中的S16)。由此触发仅持续几秒钟的化学发光L(闪光发光),该化学发光L由光电倍增器435测量。为此被放置到比色皿201的填充开口207上的支撑臂的分配器平台421同时确保比色皿201的必要变暗。

[0137] 两步竞争性测定

[0138] 在如图4c中所示的两步竞争性测定中,样品(其包含分析物413)和具有捕获抗体412涂层的磁性颗粒411的悬浮液首先藉由移液器(此处未示出)被吸移到比色皿201中(图4c中的K1)。

[0139] 在37℃的后续孵育期间(约10分钟),例如藉由超声搅拌溶液,以防止颗粒下沉和团聚,并确保所有组分的充分混合。在孵育之后,分析物分子与固定在颗粒411上的捕获抗体412结合。在颗粒表面和/或比色皿壁上也存在非特异性结合的分析物分子417(图4c中的K2)。

[0140] 颗粒411连同与其结合的物质藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图4c中的K3)。

[0141] 一旦颗粒已被固定,基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除(图4c中的K4)。

[0142] 之后,通过分配器针424b引入清洗溶液,该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗颗粒411来移除保留在和/或非特异性地粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分,其中颗粒411仍被磁性地在器皿壁上(图4c中的K5)。

[0143] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干,其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地在固定到比色皿201的内壁(图4c中的K6)。

[0144] 相比之下,第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中(图4c中的K7)。

[0145] 在清洗步骤(K4-K7)之后并在最终磁性分离和抽吸(未示出)后,示踪抗原415的溶液藉由移液器(此处未示出)被吸移到色皿201中(图4c中的K8)。

[0146] 在37℃的后续孵育(约3-6分钟)开始时,例如藉由超声搅拌溶液,以防止颗粒411下沉和团聚,并确保所有组分的充分混合。除了分析物分子413之外,现在示踪抗原分子415也与固定在颗粒411上的捕获抗体412的其余结合位点结合。在颗粒表面和/或比色皿壁上也存在非特异性结合的示踪抗原419(图4c中的K9)。

[0147] 颗粒411连同与其结合的物质随后藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图4c中的K10)。

[0148] 一旦颗粒已被固定,基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除(图4c中的K11)。

[0149] 之后,通过分配器针424b引入清洗溶液,该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗颗粒411来移除保留在和/或非特异性地粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分,其中颗粒411仍被磁性地在器皿壁上(图4c中的K12)。

[0150] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干,其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地在固定到比色皿201的内壁(图4c中的K13)。可以根据需要重复步骤K12和K13。

[0151] 相比之下,第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中(图4c中的K14)。

[0152] 在这些清洗步骤 (K11-K14) 之后并在最终磁性分离和抽吸 (未示出) 后, 将光电倍增器435移向比色皿201。随后, 通过两个分配器424c和424d首先供应预触发溶液 (图4c中的K15), 并在接触时间 (约5秒) 之后供应触发溶液 (图4c中的K16)。由此触发仅持续几秒钟的化学发光L (闪光发光), 该化学发光L由光电倍增器435测量。为此被放置到比色皿201的填充开口207上的支撑臂的分配器平台421同时确保比色皿201的必要变暗。

[0153] 单步竞争性测定

[0154] 在如图4d中所示的单步竞争性测定中, 样品 (其包含分析物413)、具有捕获抗体412涂层的磁性颗粒411的悬浮液、以及示踪抗原415的溶液首先藉由移液器 (此处未示出) 被吸移到比色皿201中 (图4d中的L1)。

[0155] 在37°C的后续孵育期间 (约10分钟), 例如藉由超声搅拌溶液, 以防止颗粒下沉和团聚, 并确保所有组分的充分混合。在孵育阶段期间, 分析物分子413同示踪抗原分子415竞争与颗粒411结合的捕获抗体分子412的自由结合位点, 并且在孵育阶段之后以与其浓度比相对应的方式与颗粒411结合。在颗粒表面和/或比色皿壁上也存在非特异性结合的分析物分子417和示踪抗原419 (图4d中的L2)。

[0156] 颗粒411连同与其结合的物质随后藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁 (图4d中的L3)。

[0157] 一旦颗粒411已被固定, 基本上所有的液体就通过从分配器平台421下降的抽吸针423被移除 (图4d中的L11)。

[0158] 之后, 通过分配器针424b引入清洗溶液, 该分配器针以一定角度指向比色皿201的内壁, 以通过仔细地冲洗颗粒411来移除保留在和/或非特异性地粘附到颗粒411和/或比色皿的内壁的任何过量成分, 其中颗粒411仍被磁性地在器皿壁上 (图4d中的L12)。

[0159] 比色皿201随后被再次抽吸直至抽干, 其中颗粒411连同与其结合的物质仍然被磁性地在固定到比色皿201的内壁 (图4d中的L13)。

[0160] 相比之下, 第二垂直取向的分配器针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流, 以使得当磁体未对接时颗粒411重新悬浮在液体中 (图4d中的L14)。

[0161] 在这些清洗步骤 (L11-L14) 之后并在最终磁性分离和抽吸 (未示出) 后, 将光电倍增器435移向比色皿201。随后, 通过两个分配器424c和424d首先供应预触发溶液 (图4d中的L15), 并在接触时间 (约5秒) 之后供应触发溶液 (图4d中的L16)。由此触发仅持续几秒钟的化学发光L (闪光发光), 该化学发光L由光电倍增器435测量。为此被放置到比色皿201的填充开口207上的支撑臂的分配器平台421同时确保比色皿201的必要变暗。

[0162] 可以根据需要重复清洗步骤T5至T6、T12至T13、S12至S13、K5至K6、K12至K13以及L12至L13。

[0163] 在测量 (T16、S16、K16、L16) 之后, 使用过的比色皿201被抽吸针423排空, 并且要么用一次性比色皿代替, 要么进行清洗并重复使用, 以使得可以在先前使用的比色皿位置进行新的免疫测定。

[0164] 可以通过以下方式来清洗比色皿: 通过分配针424a和/或424b引入清洗溶液, 并藉由抽吸针423将比色皿排空并干燥。

[0165] 为了清洗比色皿, 优选使用比色皿清洗器 (此处未详细描述), 该清洗器可在其自身的移动轨道上沿比色皿阵列移动。

[0166] 然而,原则上也可以使用根据本发明的设备来执行其他一些略作修改的免疫测定,该免疫测定具有磁性分离以及(B/F)清洗作为过程步骤,其中可任选地可以为检测提供与测量化学发光不同的检测方法。

[0167] 如图5中示意性地示出的,本发明的可移动测量和操纵模块450具有用于向分配器平台421供应清洗液体WF、预触发液体PTF、触发液体TF和压缩空气DL的流体系统451。还提供了用于从比色皿阵列200的比色皿201以及清洗站点442的容器或清洗槽中抽吸出反应混合物或清洗液体的设备。

[0168] 流体系统451经由HetIA控制器460(参见图6)来控制,并且包括一系列可电磁操作的三通阀457和作为分配泵455的精密活塞泵,其经由柔性软管连接(由波浪线指示)连接到可移动平台440(参见图2)。

[0169] 可以经由可移动平台440和可枢转支撑臂420的组合自由度在x、y和z方向上移动的分配器平台421包括一组分配器424a至424d,由可降低的抽吸针423补充。

[0170] 分配单元452在每种情形中包括单独的分配泵455以用于供应清洗液体WF、预触发液体PTF和触发液体TF,其中来自清洗液体的分配泵455的液流可以切换到直清洗针424a或经由三通阀457切换到弯角清洗针424b。四个可选择性装填的供应管线在可移动位置处由柔性塑料制成,并在能量链(未示出)中被引导。

[0171] 分配单元452的分配泵455各自经由单独的供应管线连接到阀网络453,其中,出于冲洗和清洗目的,特别是为了清洗分配器424a至424d和抽吸针423,作为主传送介质的替代,替换地也可以经由对应的三通阀427切换到压缩空气DL或系统水SW(去离子水),并将其供应给分配泵455。

[0172] 用于清洗分配器424a至424d和抽吸针423的清洗站点442的容器具有两条抽吸管线444a、444b,其中一条444b位于容器的底部,而第二条位于容器的上半部分,以便能够充当溢流以用于设置稳定的填充水平。抽吸单元454经由在能量链(未示出)中被引导的柔性软管连接到这两条抽吸管线444a、444b和抽吸针423。为了防止所抽吸液体的不期望回流,在每种情形中都设置有截流阀458。这三个排出管线通向去往抽吸泵456(例如,自吸式容积泵)的共用馈送管线,该抽吸泵将所抽吸的废液W供应到设备中的收集或处理区域(未示出)。

[0173] 图6示出了解说根据图2中所示的本发明的设备的电子控制的框图。控制器板461的HetIA控制器460操作HetIA模块的电气和机械组件,并且由主计算机588(例如,个人计算机)控制和编程。PC控制子过程的流程和次序,并且HetIA控制器460负责执行各个动作。

[0174] HetIA控制器460的功能可以概括如下(参见图6):

[0175] • 经由以太网接口与PC 588的通信

[0176] • 藉由步进电机的机器人功能RF

[0177] ○将平台440在x方向上移动到驻定比色皿阵列200的相应比色皿201(如果未提供移动参考光源436a,则移动到比色皿块820中的驻定参考光源436b)

[0178] ○旋转转动臂447,以交换检测设备435(光电倍增器)和磁体组装件430的位置

[0179] ○y移动,用于将光电倍增器435或磁体组装件430对接到比色皿201的测量窗口上,并对接到随平台440一起移动的参考光源436a上

[0180] ○打开检测器前面的挡板

- [0181] • 流体系统451的流体阀457、458的控制器FV
- [0182] • 用于计量泵455的控制器DP
- [0183] • 用于超声换能器840的控制器UM
- [0184] ○具有独立于控制器板461的单独US (超声) 振荡器
- [0185] ○各个比色皿201上的压电换能器840的解码器功能
- [0186] • 检测设备435以及参考光源436a的控制器DE
- [0187] • 温度控制设备的温度控制TR (37℃)
- [0188] ○用于检测设备435 (光电倍增器) 的珀尔帖控制器
- [0189] ○用于比色皿块820的珀尔帖控制器
- [0190] 在HetIA控制器460的FPGA中实现了必须实时地以精确同步的方式触发的某些功能 (参见图6中的圆括号“S”)。这些功能例如是:
 - [0191] • 用检测设备435的控制器DE在时间上瞬时地触发计量泵的控制器DP (光电倍增器测量)
 - [0192] • 与光电倍增器的测量同步地触发参考光源
 - [0193] • 相应比色皿的超声混合过程。
- [0194] 基于图4中已示出的1步夹心测定的示例的非均相免疫测定的过程现在将在HetIA模块中从对于该过程所需要的机器过程的角度来描述。在图7的共同时间轴t上的线I至XI中示出了在测定期间机器活动的时间分布。
- [0195] I将样品、试剂和微珠悬浮液吸移到比色皿201中
- [0196] II控制比色皿块的温度
- [0197] III激活超声混合单元
- [0198] IV对接磁体组装件430以分离微珠
- [0199] V抽吸针423的活动
- [0200] VI藉由弯角清洗针424b来清洗固定微珠 (层流)
- [0201] VII藉由笔直清洗针424a使微珠重新悬浮 (湍流)
- [0202] VIII经由分配器424c来分配预触发液体 (湍流)
- [0203] IX经由分配器424d来分配触发液体 (湍流)
- [0204] X交换磁体组装件430和光电倍增器435的位置并测量比色皿201处的发光
- [0205] XI清洗抽吸针423和分配器424a至424d
- [0206] 各个测量在图7中按时间次序被标示为1至13。
- [0207] 1) 首先将样品、具有捕获抗体涂层的磁性颗粒 (磁珠) 悬浮液、以及示踪抗体溶液吸移到比色皿中 (参见图4的S1)。机器移液可例如由现有技术中已知的具有x/y/z移动性的实验室机器人来执行, 而手动移液可由实验室技术人员例如使用具有一次性尖端的手持移液器来执行。
- [0208] 2) 作为在测定的所有机器过程期间恒定的后台活动, 将比色皿201位于其中的比色皿块820的温度控制为37℃ (参见线II)。
- [0209] 3) 将比色皿201中的样品/试剂混合物缓慢加热至目标温度37℃, 并且孵育达总共约10分钟, 同时超声混合设备首先藉由比色皿201上的超声换能器840来使样品/试剂混合物均相化, 并继续以短时间间隔反复搅拌该混合物, 以防止微珠下沉和团聚 (见线III)。

[0210] 4) 在已发生孵育之后,通过将测量和操纵模块450上的磁体组装件430旋转 to 比色皿块820中的相关进出开口来发起对孵育后微珠的磁性分离(参见线IV)。

[0211] 5) 一旦微珠已被分离到比色皿201的壁上,就将抽吸针423下降直至靠近比色皿底部,并且比色皿中的所有液体被抽吸(参见图2的S4),而磁体组装件430保留在进出开口825中以继续将磁珠保持在适当的位置。

[0212] 6) 随后经由弯角清洗针424b引入清洗溶液,该清洗溶液以层流方式沿比色皿201的壁流动,以从壁上以及从磁性固定在地面上的微珠清洗掉任何过量和未结合的组分(参见线VI)。

[0213] 7) 比色皿201随后被抽吸直至抽干,其中微珠仍被磁性固定在地面上(参见线V)。

[0214] 8) 之后,经由第二垂直取向的清洗针424a再次引入清洗液体,该清洗液体产生湍流,以使得当磁体组装件未对接时微珠重新悬浮在液体中(参见线VII)。该步骤之后是根据步骤4)和5)的另一磁性分离和抽吸(未示出)。

[0215] 可以可任选地重复步骤5-8,以实现未结合示踪抗体的甚至更好的分离。

[0216] 9) 随后通过旋转180°来交换检测设备435和磁体组装件430的位置,并且将检测设备引入到比色皿块820中的相关进出开口中(参见线X)。

[0217] 10) 随后首先经由第一垂直取向的分配器424c添加预触发液体,该预触发液体以湍流方式注入(参见图4的S8)。

[0218] 11) 随后通过经由另一垂直取向的分配器424d添加触发液体来触发发光,该触发液体以湍流方式注入(参见线IX)。

[0219] 12) 随后将比色皿201排空并藉由比色皿清洗设备进行清洗,或者替换地,再次引入抽吸针423并抽吸反应混合物,并且用一次性比色皿代替比色皿201。

[0220] 13) 最后,将可枢转臂水平地枢转90°度到达一侧,并被引入到清洗站点中442。分配器平台421的分配器424a至424d和抽吸针423如下清洗:为了进行(B/F)清洗,清洗溶液从这两个清洗针之一流出,直至填充水平足以润湿所有针(参见线XI)。

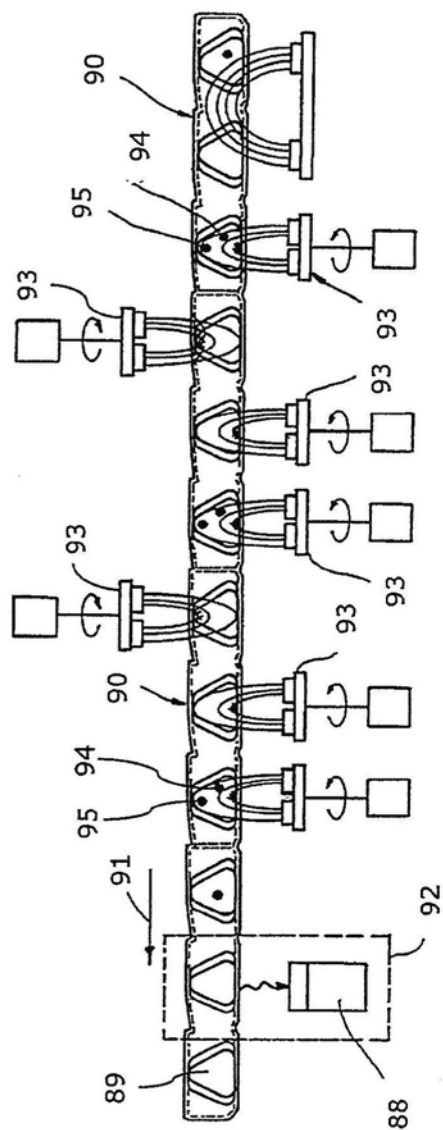


图1a

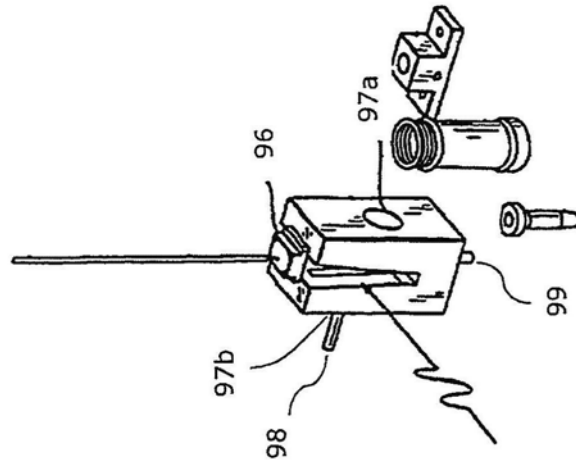


图1b

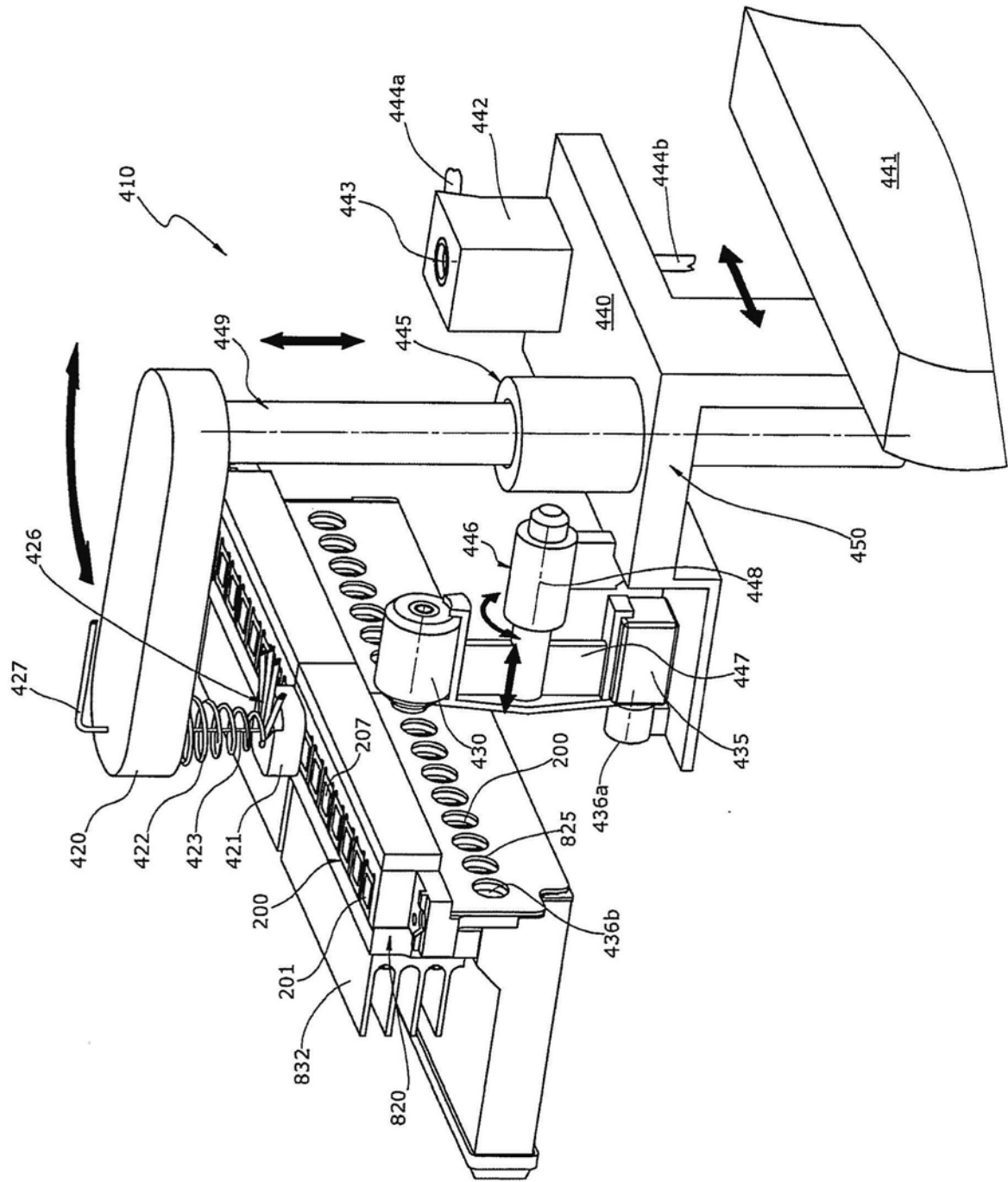


图2

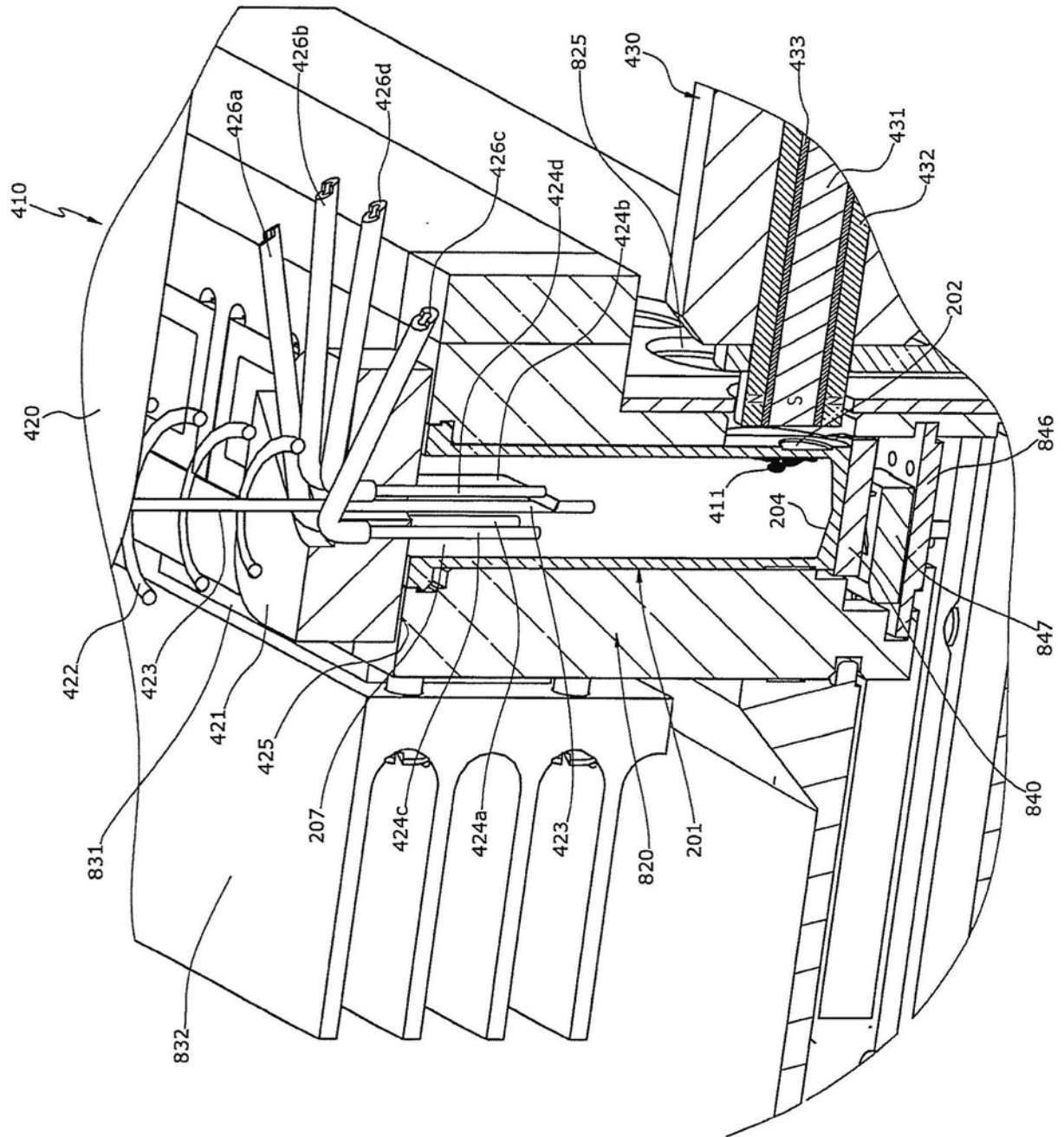


图3

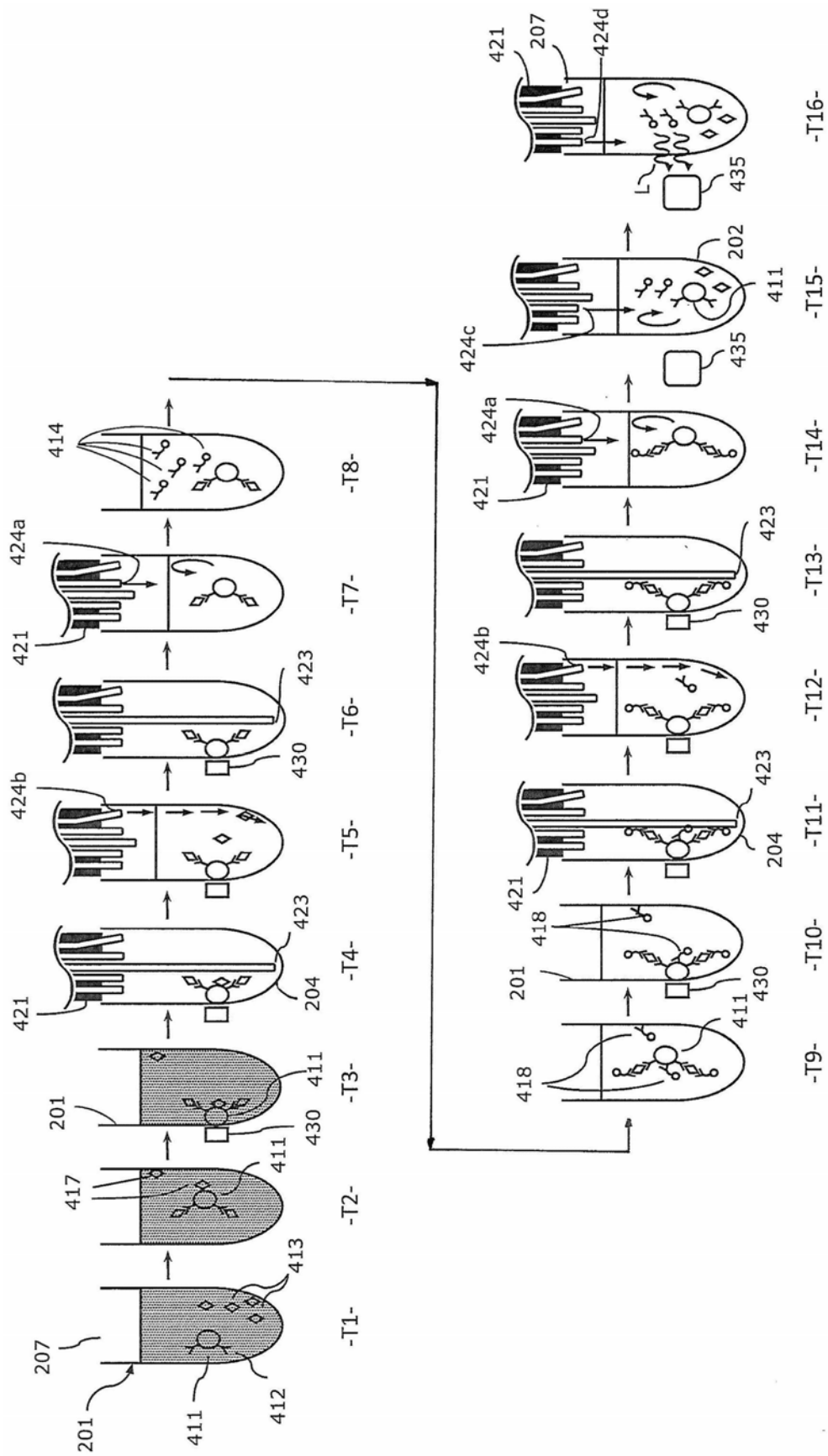


图4a

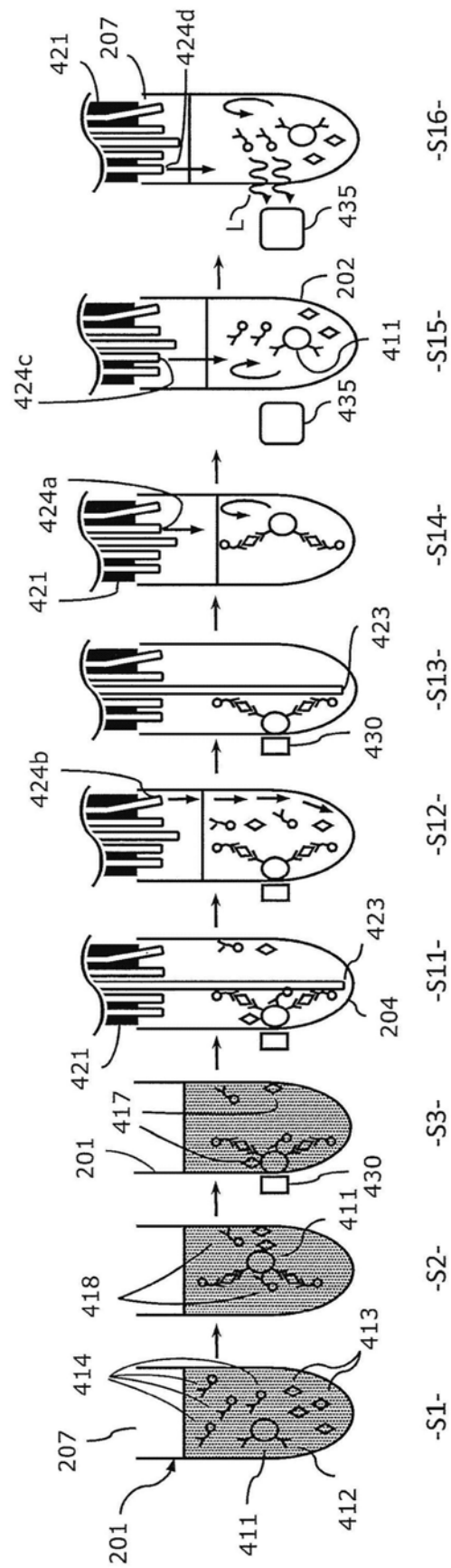


图4b

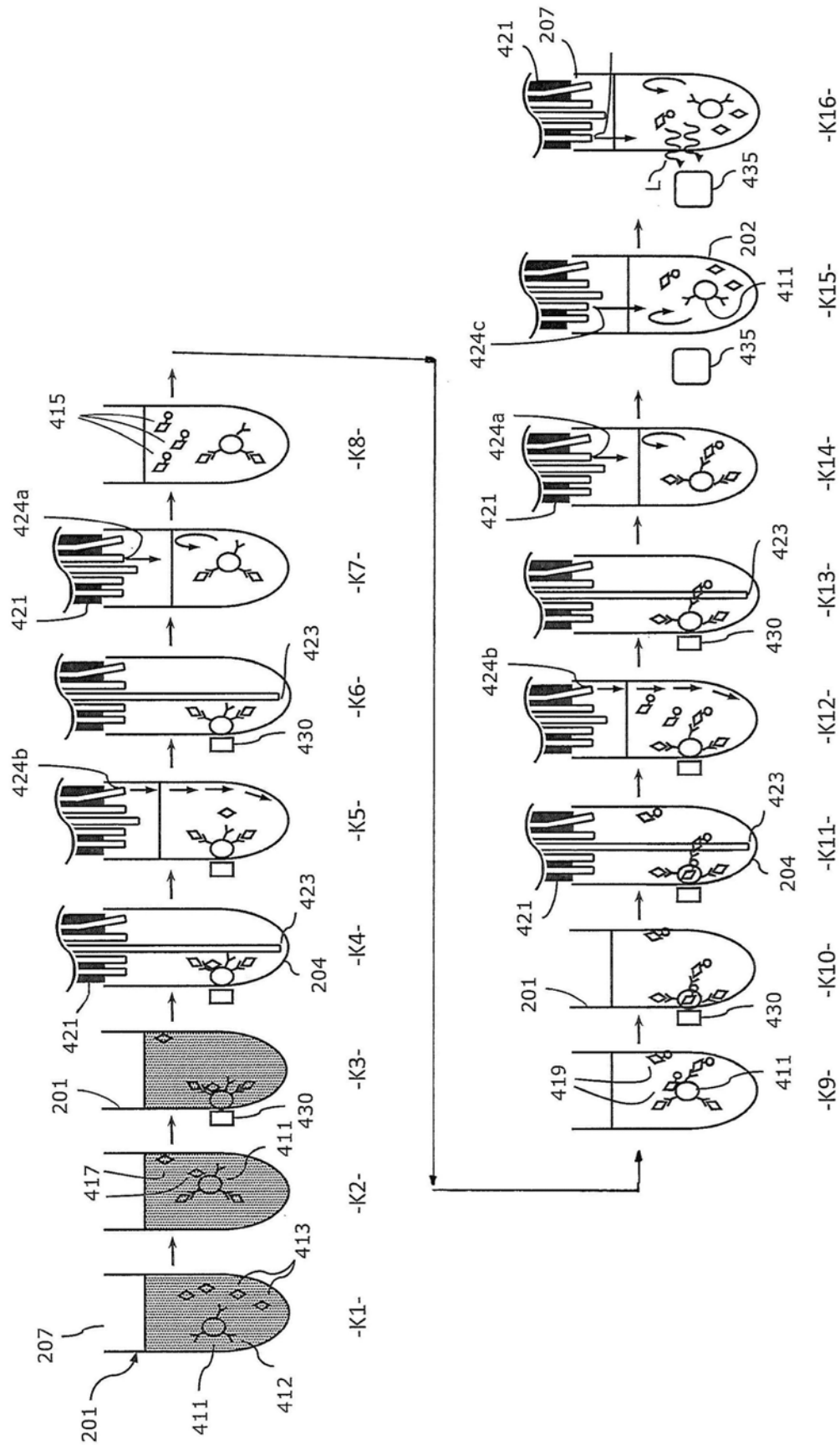


图4c

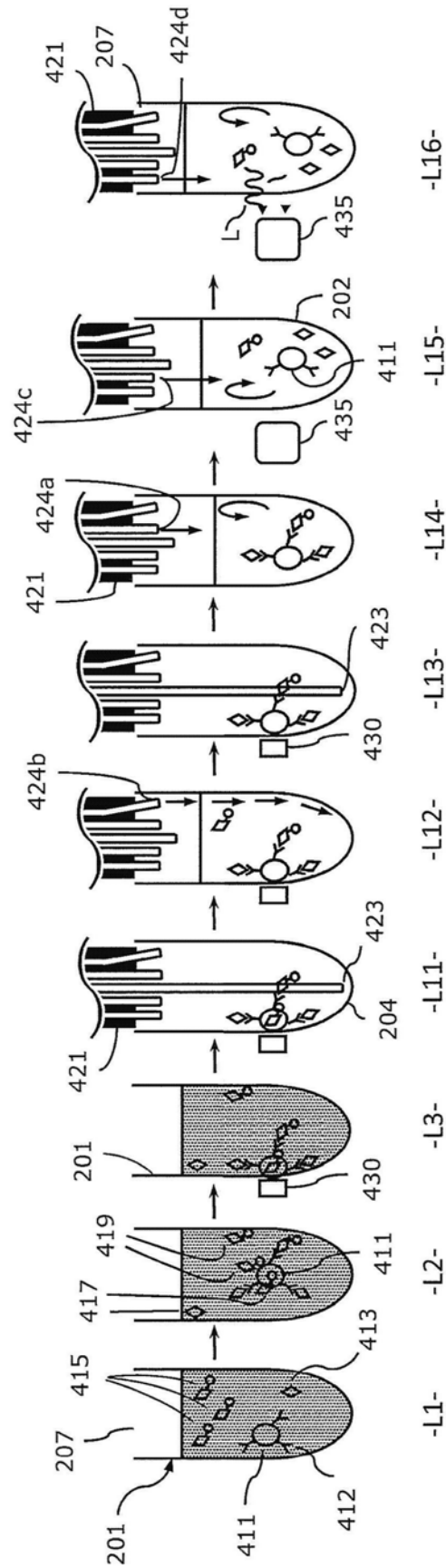


图4d

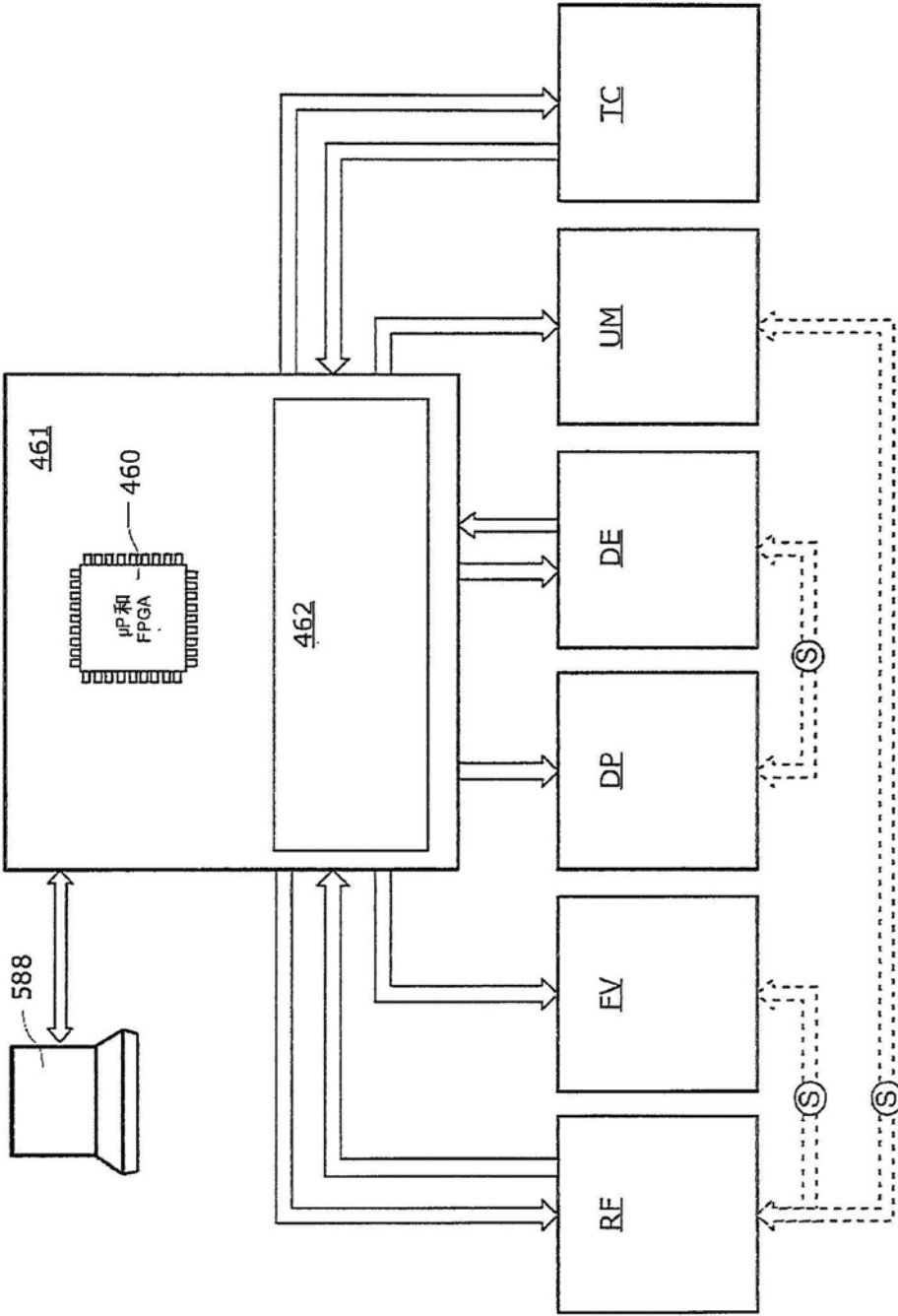


图6

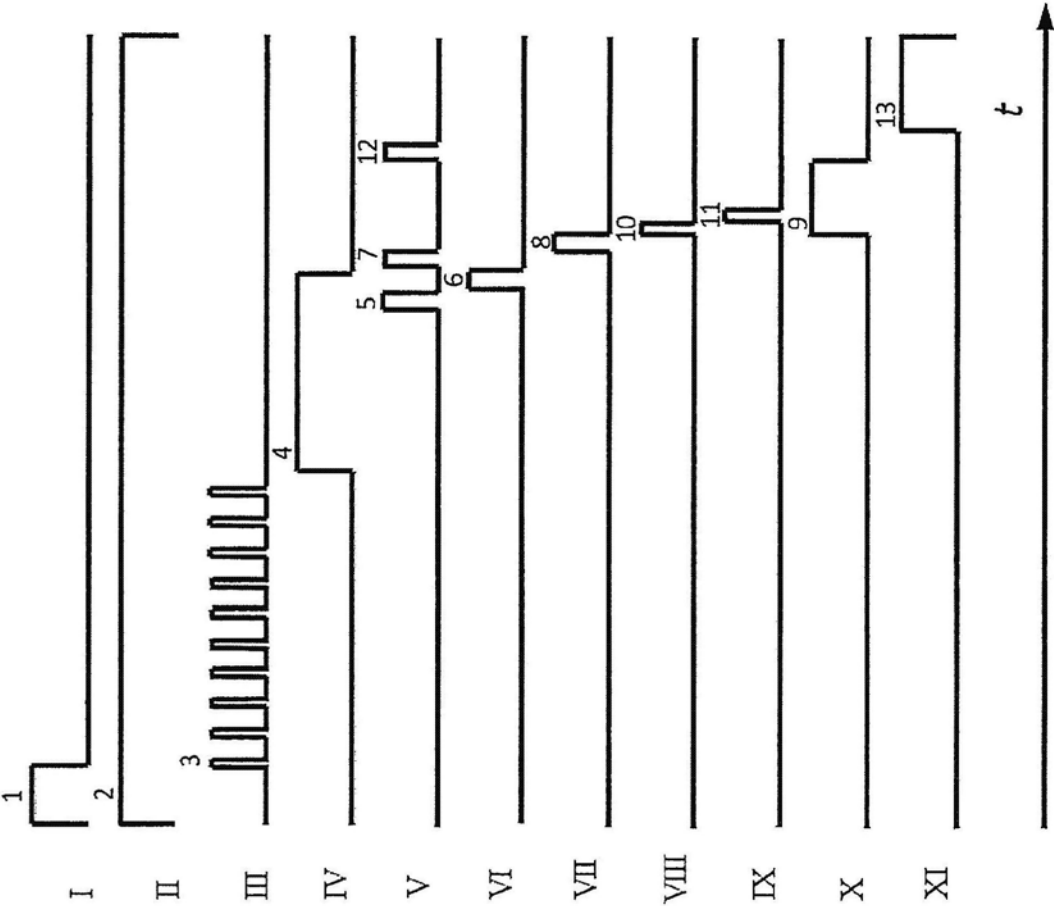


图7