



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107530700 B

(45)授权公告日 2020.04.21

(21)申请号 201680022442.3

(22)申请日 2016.02.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107530700 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(30)优先权数据
62/117,211 2015.02.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.10.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/000296 2016.02.17

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/132223 EN 2016.08.25

(73)专利权人 BMT有限公司
地址 以色列海法区奥尔-阿齐瓦

(72)发明人 I·塔米尔

(74)专利代理机构 北京市联德律师事务所
11361

代理人 黄大正 王璐

(51)Int.Cl.
B01L 3/00(2006.01)
C12M 1/30(2006.01)
C12Q 1/14(2006.01)
G01N 33/543(2006.01)
G01N 33/538(2006.01)
G01N 33/558(2006.01)

(56)对比文件
US 20080299648 A1,2008.12.04,
US 5494801 A,1996.02.27,
CN 103245783 A,2013.08.14,
JP 2014206544 A,2014.10.30,

审查员 莫绪飞

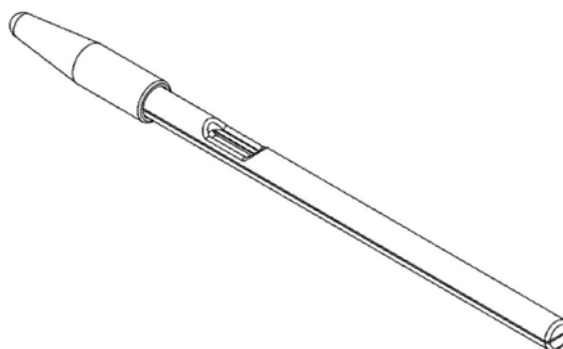
权利要求书3页 说明书11页 附图5页

(54)发明名称

用于生物样品采集和分析的装置及其使用方法

(57)摘要

在一些实施例中,本发明是一种装置,该装置包括:包括附接至杆的吸收部件的拭子;提取室,该提取室被配置成接收拭子并将配置成与提取试剂流体连通的拭子的吸收部件定位;测试条,该测试条被配置为在从生物样品中提取分析物之后与提取试剂进行流体连通,该测试条包括:样品接收部分,该样品接收部分被配置为接受样品;已经掺入分析物特异性标记试剂的条上的位点,这种试剂被配置为结合来自生物样品的分析物;捕获部分,该捕获部分被配置为接收来自生物样品的分析物和分析物特异性标记试剂,以便导致在测定完成时显示阳性或阴性结果;以及附接至测试条的吸附垫。



1. 一种装置,包括:

填充有提取试剂的提取室,其中所述提取试剂包括亚硝酸盐;

包括附接至杆的吸收部件的拭子,所述吸收部件被配置为获得生物样品,

其中所述吸收部件包括非挥发性试剂,其中所述非挥发性试剂被配置为与所述提取试剂反应以产生提取溶液,所述提取溶液被配置为从所述生物样品中提取分析物,

其中所述非挥发性试剂被配置为不与所述生物样品反应,

其中所述非挥发性试剂是酸性的,

其中所述拭子被配置为接收在所述提取室内,以便定位所述拭子的所述吸收部件与所述提取试剂流体连通,以便产生所述提取溶液,和

测试条,所述测试条被配置为在从所述生物样品中提取所述分析物之后与所述提取溶液进行流体连通,所述测试条包括:

被配置为接受样品的样品接收部分,

其中所述样品是液体样品,以及

其中所述样品接收部分被配置为允许所述液体样品中的所述分析物经由毛细管作用运动通过所述测试条,

已经掺入分析物特异性标记试剂的所述条上的位点,其中所述分析物特异性标记试剂被配置为结合来自所述生物样品的所述分析物,以及

其中所述分析物特异性标记试剂包括被配置为以特异性和高亲和力的方式结合所述分析物的分子,并且

其中所述分析物特异性标记试剂标记有允许其检测的标记物,捕获部分,所述捕获部分被配置为接收来自所述生物样品的所述分析物和所述分析物特异性标记试剂,以便在测定完成时导致显示阳性或阴性结果;以及

吸附垫,所述吸附垫附接至所述测试条的远端并被配置为结合至过量的提取试剂,从而允许流体穿过所述测试条。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分析物是A组链球菌碳水化合物抗原。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述提取试剂为0.2M-5M亚硝酸盐溶液。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述拭子和所述测试条被配置为是流体连通的,以便产生从所述拭子的所述吸收部件到所述测试条的所述样品接收部分的毛细管流。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述杆是实心的、多孔的或其任何组合。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中所述杆被配置成提供:

用于所述拭子的所述吸收部件的机械支撑,以及

通过所述杆的多孔核心的毛细管流。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述拭子的所述吸收部件由纤维、聚合物材料的泡沫、吸附材料或其任何组合组成。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂通过以下方式沉积在所述拭子的所述吸收部件处:

将包含所述酸性非挥发性试剂的溶剂喷射、浸渍或分散到所述拭子的所述吸收部件上,以及

蒸发所述溶剂。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂的量在2微摩尔至800微摩尔之间。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂可溶于所述提取试剂。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂不溶于所述提取试剂。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂被配置为与所述提取试剂交换质子。

13. 根据权利要求11所述的装置,其中所述不溶性酸性非挥发性试剂沉积在所述拭子的被配置成附接到所述吸收部件的区域中,以及

其中通过在施加所述吸收部件之前用由聚合物材料制成的隔膜或膜涂覆而将所述不溶性酸性非挥发性试剂沉积在所述拭子上,以便使得避免所述不溶性酸性非挥发性试剂和受试者之间的直接接触。

14. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂是有机的。

15. 根据权利要求1所述的装置,其中所述酸性非挥发性试剂是无机的。

16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置包括:

第一结构部件,所述第一结构部件被配置成通过所述拭子的所述杆附接所述拭子的所述吸收部件,和

第二结构部件,所述第二结构部件被配置成容纳所述测试条,

其中当连结所述第一结构部件和所述第二结构部件时,所述吸收部件和所述测试条的所述样品接收部分处于液体连通状态。

17. 一种方法,包括:

(i) 通过使用包括第一非挥发性试剂的拭子来采集受试者的生物样品,其中所述非挥发性试剂被配置为不与所述生物样品反应;

(ii) 将所述拭子转移到包含提取试剂的室中,所述提取试剂被配置为与所述非挥发性试剂反应,以便允许所述非挥发性试剂与所述提取试剂反应并由此生成提取溶液;

(iii) 通过所述提取溶液从所述受试者的所述生物样品中提取分析物;

(iv) 使包含所述提取分析物的所述提取溶液与包含分析物特异性标记试剂的横流免疫层析测定装置接触;以及

(v) 确定所述受试者的所述生物样品中所述提取分析物的存在或不存在,

其中所述分析物与捕获试剂的结合将所述标记的分析物-指示剂复合物特异性地固定在所述横流免疫层析测定装置上,以及其中所述捕获试剂被配置为特异性地结合至所述分析物。

18. 一种方法,包括:

(i) 通过拭子的吸收部件采集受试者的生物样品,

其中所述拭子的所述吸收部件被配置成与包含标记的分析物特异性试剂的横流免疫层析测定测试条的样品接收部分物理接触,并且其中所述拭子的所述吸收部件包含掺入其中的非挥发性试剂,所述非挥发性试剂被配置为不与所述生物样品反应;

(ii) 将所述拭子的所述吸收部件转移到包含提取试剂的室,所述提取试剂被配置为与所述非挥发性试剂反应,

其中通过所述提取试剂与掺入到所述拭子的所述吸收部件中的第二非挥发性试剂的

反应而原位形成提取溶液，

以及其中所述提取溶液被配置成提取所述受试者的所述生物样品；

(iii) 从所述生物样品中提取分析物；

(iv) 通过测量由标记的分析物-指示剂复合物与捕获试剂的结合生成的信号来确定所述受试者的所述生物样品中的所述提取分析物的存在或不存在，

其中所述捕获试剂固定在所述横流免疫层析测定装置上，以及

其中所述捕获试剂被配置为特异性地结合所述分析物。

用于生物样品采集和分析的装置及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年2月17日提交的题为“用于生物样品采集和分析的装置及其使用方法”的美国临时申请第62/117,211号的优先权,其全部内容通过引用并入本文用于所有目的。

技术领域

[0003] 在一些实施例中,本发明涉及作为可用于辅助诊断由A组链球菌(GAS)引起的细菌性咽炎的检测测试的检测测试及其使用方法。

背景技术

[0004] A组链球菌(化脓性链球菌)通常引起急性上呼吸道感染。A组链球菌性咽炎的早期诊断和治疗对于降低症状和并发症的严重程度(诸如风湿热和肾小球肾炎)至关重要,并防止罕见但可能的死亡的发生(仅在美国每年发生9000-11500例侵袭性疾病(3.2至3.9/100,000人口),10%-15%的患者会死亡)。用于测定A组链球菌抗原的典型诊断测试需要混合等于或多于两种试剂和/或使用费力的测试特异性方案。

发明内容

[0005] 在一些实施例中,本发明是一种装置,包括:

[0006] 包括附接至杆的吸收部件的拭子,

[0007] 其中吸收部件包括非挥发性试剂,

[0008] 提取室,该提取室被配置为接收拭子并将配置成与提取试剂流体连通的拭子的吸收部件定位,

[0009] 其中提取室填充有提取试剂,

[0010] 测试条,该测试条被配置为在从生物样品中提取分析物之后与提取试剂进行流体连通,该测试条包括:

[0011] 被配置为接收样品(通常为液体样品)的样品接收部分,以及允许液体中的任何分析物经由例如但不限于毛细管作用而运动通过测试条,

[0012] 已经掺入分析物特异性标记试剂的条上的位点,这种试剂被配置为结合来自生物样品的分析物,以及包括由以特异性和高亲和力的方式结合分析物的任何分子,并进一步用允许其检测的标记物进行标记,

[0013] 捕获部分,该捕获部分被配置为接收来自生物样品的分析物和分析物特异性标记试剂,以便在测定完成时导致显示阳性或阴性结果,以及

[0014] 吸附垫,该吸附垫附接至测试条的远端并被配置为结合至过量的提取试剂,从而允许流体穿过测试条。

[0015] 在一些实施例中,分析物是A组链球菌碳水化合物抗原。在一些实施例中,提取试剂是亚硝酸盐。在一些实施例中,提取试剂为0.2M-5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中,非

挥发性试剂是酸性的。

[0016] 在一些实施例中，拭子和测试条被配置为是流体连通的，以便产生从拭子的吸收部件到测试条的样品接收部分的毛细管流。在一些实施例中，杆可以是实心的、多孔的或其任何组合。在一些实施例中，杆被配置成提供：用于拭子的吸收部件的机械支撑，以及通过杆的多孔核心的毛细管流。在一些实施例中，拭子的吸收部件由纤维、聚合物材料的泡沫、吸附材料或其任何组合组成。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂通过以下方式沉积在拭子的吸收部件处：将包含酸性非挥发性试剂的溶剂喷射、浸渍或分散到拭子的吸收部件上，以及蒸发溶剂。

[0017] 在一些实施例中，酸性非挥发性试剂的量在2微摩尔至800微摩尔之间。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂可溶于提取试剂。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂不溶于提取试剂。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂被配置为与提取试剂交换质子。在一些实施例中，不溶性酸性非挥发性试剂沉积在拭子的被配置成附接到吸收部件的区域中，以及其中通过在施加吸收部件之前用由聚合物材料制成的隔膜或膜涂覆而将不溶性酸性非挥发性试剂沉积在拭子上，以便使得避免酸和受试者之间的直接接触。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂是有机的。在一些实施例中，酸性非挥发性试剂是无机的。在一些实施例中，该装置包括：第一结构部件，该第一结构部件被配置成通过拭子的杆附接拭子的吸收部件；第二结构部件，该第二结构部件被配置成容纳测试条，其中当连结第一结构部件和第二结构部件时，吸收部件和测试条的样品接收部分处于液体连通状态。

[0018] 在一些实施例中，本发明是一种方法，该方法包括：

[0019] (i) 通过使用包括第一非挥发性试剂的拭子来采集受试者的生物样品；

[0020] (ii) 将拭子转移到包含提取试剂的室中，以便允许非挥发性试剂与提取试剂反应并从而生成提取溶液；

[0021] (iii) 通过提取溶液从受试者的生物样品中提取分析物；

[0022] (iv) 使包含提取分析物的提取溶液与包含标记的分析物特异性试剂的横流免疫层析测定装置接触；以及

[0023] (v) 确定受试者的生物样品中提取分析物的存在或不存在，

[0024] 其中分析物与捕获试剂的结合将标记的分析物-指示剂复合物固定在横流免疫层析测定装置上，以及其中捕获试剂被配置为特异性结合至分析物。

[0025] 在一些实施例中，本发明是一种方法，该方法包括：

[0026] (i) 通过拭子的吸收部件采集受试者的生物样品，

[0027] 其中拭子的吸收部件被配置成与包含标记的分析物特异性指示剂的横流免疫层析测定测试条的样品接收部分物理接触；

[0028] (ii) 将拭子的吸收部件转移到包含提取试剂的室，

[0029] 其中通过提取试剂与掺入到拭子的吸收部件中的第二非挥发性试剂的反应而原位形成提取溶液，

[0030] 以及其中提取溶液被配置成提取受试者的生物样品；

[0031] (iii) 从生物样品中提取分析物；

[0032] (iv) 通过测量由标记的分析物-指示剂复合物与捕获试剂的结合生成的信号来确定受试者的生物样品中的提取分析物的存在或不存在，

[0033] 其中捕获试剂固定在横流免疫层析测定装置上,以及

[0034] 其中捕获试剂被配置为特异性地结合到分析物。

附图说明

[0035] 将参考附图进一步说明本发明,其中相同的结构在整个几个视图中由相同的附图标记表示。所示的附图不一定按比例绘制,而重点通常放在说明本发明的原理上。此外,一些特征可能被放大以显示特定部件的细节。

[0036] 图1示出了本发明的装置的实施例,其是由杆和尖端(即吸收部件)组成的典型拭子的侧视图,以指示试剂掺入位点。1A描绘了通过涂覆拭子的杆的试剂施用;1B描绘了试剂掺入到远离样品采集区域的拭子尖端的区域中。

[0037] 图2示出了本发明的装置的实施例,其是包括拭子、提取室和测试条的诊断试剂盒的侧视图,其指示每一个部件的相对位置。

[0038] 图3示出了本发明的装置的实施例,其是诊断试剂盒的横截面的透视图,所述诊断试剂盒包括提取室和将拭子尖端的后端连接到测试条的样品垫的集成拭子测试条装置,以允许两种介质之间的毛细管液体连通;该集成装置封装在圆筒形外壳中,该外壳还充当集成装置的手柄,来替换用于抓握的拭子的杆,并允许在同一集成装置内进行采集和分析。

[0039] 图4A、图4B、图4C示出了本发明的集成拭子测试条装置的优选实施例的细节,其提供拭子和测试条之间的物理接触,从而允许两者之间的毛细管液体连通;图4A示出了显示所有主要部件的集成装置的透视图;图4B提供了集成装置内用于拭子尖端机械固定的附加细节;图4C示出了完全组装的集成装置。

[0040] 这些附图构成本说明书的一部分,并且包括本发明的说明性实施例并且说明了其各种目的和特征。此外,附图不一定按比例绘制,一些特征可能被放大以显示特定部件的细节。此外,附图中所示的任何测量、规范等旨在说明而不是限制性的。因此,本文公开的具体结构和功能细节不应被解释为限制性的,而是仅作为教导本领域技术人员各种应用本发明的代表性基础。

具体实施方式

[0041] 在已经公开的这些益处和改进之中,通过结合附图的以下描述,本发明的其它目的和优点将变得显而易见。本文公开了本发明的详细实施例;然而,应当理解,所公开的实施例仅仅是可以以各种形式实施的本发明的说明。此外,结合本发明的各种实施例给出的每个示例旨在是说明性的而不是限制性的。

[0042] 在整个说明书和权利要求书中,以下术语具有本文明确相关的含义,除非上下文另有明确规定。在本文中使用的短语“在一个实施例中”和“在一些实施例中”不一定指代相同的实施例,尽管它可以。此外,在本文中使用的短语“在另一实施例中”和“在一些其它实施例中”不一定指代不同的实施例,尽管它可以。因此,如下所述,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以容易地组合本发明的各种实施例。

[0043] 此外,如本文所使用的,术语“或”是包含性“或”运算符,并且等同于术语“和/或”,除非上下文另有明确规定。术语“基于”不是排他性的,并且允许基于未描述的附加因素,除非上下文另有明确规定。此外,在整个说明书中,“一”、“一个”和“该”的含义包括复数引用。

“在……中”中的含义包括“在……中”和“在……上”。

[0044] 如本文所使用的，“横流测试”是指旨在检测样品(基质)中目标分析物的存在(或不存在)的免疫层析装置，而不需要专门和昂贵的设备。通常，这些测试用于家庭测试、护理测试或实验室使用的医疗诊断。

[0045] 如本文所使用的，“样品接收部分”或“液体接收部分”是指测试条的一部分，该测试条被配置成接受通常为液体/流体样品的样品，并允许在液体/流体中的任何分析物经由例如但不限于毛细管作用而运动通过测试条。

[0046] 如本文所使用的，“分析物特异性标记试剂”或“标记的分析物特异性指示剂”是同义的，并且是指诊断文献中通常已知为“缀合物 (conjugate)”的事物，该缀合物是包含保证目标分子(例如分析物)与已经固定在颗粒表面上的其化学配偶体(例如抗体)之间的优化化学反应的一切事物的盐-糖基质中的干燥形式的生物活性颗粒。

[0047] 如本文所使用的，“捕获部分”或“捕获区域”是指测试条的一部分，其中分析物-试剂复合物与捕获试剂结合(例如但不限于分析物特异性抗体)。

[0048] 如本文所使用的，“吸附性”是指介质通过毛细管吸收或解吸液体的能力的量度。

[0049] 在一些实施例中，本发明的装置被配置为测量生物样品中A组链球菌抗原的存在或不存在。在一些实施例中，该装置包括：(i) 用于采集生物样品的拭子(例如，咽喉拭子)，(ii) 包含提取试剂的提取室，以及(iii) 测试条。在一些实施例中，拭子由杆和尖端(吸收部件)组成，其中尖端掺入配置成提取或帮助提取至少一种分析物的非挥发性试剂。

[0050] 在一些实施例中，通过将渗入于拭子尖端中的非挥发性试剂溶解在提取试剂中而形成的提取溶液用于提取分析物。

[0051] 在一些实施例中，本发明的方法包括：(i) 通过拭子采集生物样品；(ii) 将其转移到包含提取试剂的室中，其中该提取试剂由掺入拭子(例如但不限于拭子的尖端)中的附加/第二试剂补充，其中提取试剂在与掺入拭子中的附加试剂组合时被配置为与采集的生物样品溶解和/或原位反应，并从生物样品中提取抗原/分析物；(iii) 将包含提取的分析物的提取溶液与包含标记的分析物特异性指示剂的横流免疫层析测定装置接触；以及(iv) 通过测量由标记的分析物-指示剂复合物与捕获试剂的结合生成的信号(即，信号的存在或不存在)来确定生物样品中提取的分析物的存在或不存在，其中捕获试剂固定在横流免疫层析测定装置上，并且其中捕获试剂配置为特异性地结合到分析物。

[0052] 在一些实施例中，本发明是用于采集和分析生物或临床样品的装置，所述装置由(i) 拭子、(ii) 包含提取试剂的提取室，以及(iii) 测试条组成。在一些实施例中，拭子由如下组成：(i) 由塑料或其它材料制成的杆，其可以是实心或多孔的，其被配置成为拭子尖端提供机械支撑，并且可选地还促进经由毛细管流通过杆的多孔核心的液体转移；(ii) 由纤维或聚合物材料的泡沫或者涂覆或旋涂或以其它方式沉积在杆的端部上的其它吸附材料制成的杆的一端处的尖端(被连接在一起的杆和尖端被称为“拭子”)。在杆由多孔材料制成的情况下，整个拭子可以由相同的泡沫或其它多孔材料制成，从而简化其制造过程，以及(iii) 非挥发性试剂，其包括用于提取或帮助提取由拭子采集的样品的溶液的必需组分，并且(a) 涂覆在其尖端下方的区域中的拭子杆上，或(b) 掺入在拭子尖端吸附材料中。在一些实施例中，提取室包括细长管，该细长管具有例如但不限于：(i) 圆形、V形或平底几何形状和(ii) 4mm至10mm的内直径，其中提取室被配置为允许基本上同时容纳拭子尖端和测试条。

在一些实施例中,测试条是常规的横流免疫层析测定装置。在一些实施例中,非挥发性材料是水溶性有机酸。在一些实施例中,非挥发性材料是水溶性无机酸。在一些实施例中,非挥发性材料是不溶性酸性聚合物。

[0053] 在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在50至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在100至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在150至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在200至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在250至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在300至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在350至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在400至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在450至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在500至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在550至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在600至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在650至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在700至800微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在750至800微摩尔的范围内。

[0054] 在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至750微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至700微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至650微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至600微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至550微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至500微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至450微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至400微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至350微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至300微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至250微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至200微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至150微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至100微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至50微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在2至10微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在5至10微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在3至5微摩尔的范围内。

[0055] 在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在30至200微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在50至200微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在100至200微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在150至200微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在30至150微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在30至100微摩尔的范围内。在一些实施例中,非挥发性酸性材料的量在30至50微摩尔的范围内。

[0056] 在一些实施例中,拭子和测试条通过将拭子尖端的后端(即,吸收部件)接触到测试条的样品垫而被集成到单个装置中,从而允许两种介质之间的毛细管液体连通。

[0057] 在一些实施例中,本发明是用于确定样品中分析物的存在或不存在的方法,包括以下步骤:(a)使用掺入有包含样品提取溶液的组分的非挥发性化合物的拭子来采集生物

样品, (b) 在包含提取试剂的测定室中从样品中提取分析物, (c) 通过以下步骤将包含提取的分析物的提取溶液与横流免疫层析测定测试条相互作用: (i) 将该测试条插入提取溶液中, 或 (ii) 借助于阀、移液管或任何其它常用的流体转移工具将提取溶液内容物转移到装置; (d) 通过流过横流装置的分析物与由装置携带的分析物特异性标记试剂的反应来允许形成分析物标记的试剂复合物; (e) 通过信号的存在与不存在来确定样品中分析物的存在或不存在, 该信号通过分析物标记的试剂复合物与固定在横流装置检测区域处的分析物特异性捕获试剂的结合而形成。在一些实施例中, 分析物是链球菌A抗原。在一些实施例中, 提取试剂为0.2M至5M亚硝酸盐溶液。

[0058] 在一些实施例中, 提取试剂是1M至5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是2M至5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是3M至5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是4M至5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是0.2M至4M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是0.2M至3M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是0.2M至2M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是0.2M至1M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是1M至2M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是1.5M至2M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是1M至1.5M亚硝酸盐溶液。在一些实施例中, 提取试剂是3M至4M亚硝酸盐溶液。

[0059] 在一些实施例中, 本发明的装置涉及在通常在实验室技术中缺乏广泛训练的个体进行测定性能之前, 对A组链球菌碳水化合物抗原提取的免疫测定。在一些实施例中, 该装置被配置为使提取的样品转移到免疫测定装置而不必进行分析。在一些实施例中, 本发明的装置被配置为允许使用携带至少一种分析物提取溶液组分的拭子。在一些实施例中, 至少一种分析物提取溶液组分是非挥发性干固体 (例如柠檬酸), 并且被掺入到拭子中。在一些实施例中, 该装置被配置为通过减少试剂溶液的数量和测定步骤来简化分析物提取处理的步骤。在一些实施例中, 将(a) 固定在拭子上的非挥发性试剂的量和(b) 提取室中的提取试剂的量预分装到装置上。在一些实施例中, 本发明的装置减少了由于不正确的试剂分配和样品转移步骤引起的错误。在一些实施例中, 本发明的装置被配置为检测拭子样品 (例如咽喉拭子样品) 中存在或不存在A组链球菌抗原。

[0060] 通常, 本发明的装置和方法允许在测定性能之前检测需要被提取或以其它方式化学操作的样品中的分析物, 同时简化样品提取过程并减少样品操作。

[0061] 本发明的装置被配置用于采集生物或临床样品, 该装置包括由塑料或类似的支撑材料制成的杆, 和位于杆的一端处、由纤维或泡沫或者涂覆或旋涂或以其它方式沉积在杆的端部上 (杆和尖端组合在一起构成“拭子”) 的其它吸收材料制成的尖端。在一些实施例中, 将沉积的非挥发性材料涂覆在直接位于其尖端下方的区域中的拭子杆上或者掺入到杆尖端的吸附材料内。在一些实施例中, 非挥发性材料被配置用于提取和/或处理采集在拭子上的生物/临床样品。

[0062] 在一些实施例中, 本发明是用于确定样品中A组链球菌抗原存在或不存在的方法, 包括以下步骤: (a) 使用掺入有非挥发性酸的咽喉拭子采集生物样品; (b) 在包含提取试剂的测定室中从样品中提取抗原, 其中提取试剂是亚硝酸盐水溶液, (c) 将包含提取的分析物 (链球菌A多糖抗原) 的提取溶液与横流免疫层析测定装置相互作用, 其中通过 (i) 将横流测试条插入提取溶液中或通过 (ii) 借助于阀、移液管、毛细管力或任何其它已知的流体转移

工具将提取溶液内容物转移到测定装置；(d) 允许通过横流装置流过的分析物与由横流装置携带的标记分析物特异性试剂的反应来形成分析物标记的试剂复合物；(e) 通过信号的存在或不存在来确定样品中存在或不存在分析物，该信号通过分析物标记的试剂复合物与固定在横流装置检测区域处的分析物特异性捕获试剂的结合而形成，或其任何组合。

[0063] 在一些实施例中，本发明是一种装置，其中该装置被配置为允许对提取的A组链球菌碳水化合物抗原进行免疫测定。在一些实施例中，不需要将提取的样品流体转移到免疫测定装置进行分析。在一些实施例中，提取溶液和诊断条之间的接触足以用于测定性能。在一些实施例中，本发明的横流免疫层析测定方法可以使用市售的测试条执行。在一些实施例中，本发明的装置被配置为使用携带至少一种分析物提取溶液组分的拭子，其中分析物提取试剂组分可以是借助于掺入方式而施用于拭子的非挥发性干燥固体的形式。在一些实施例中，该装置减少分析物提取过程的复杂性并减少所需试剂的数量和测定步骤。在一些实施例中，该装置被配置为允许使用单个预填充的提取试剂在单个室内进行分析物提取和分析。在一些实施例中，该装置被配置为在不需从提取室中移除拭子或提取溶液的情况下用于测定性能。

[0064] 示例：

[0065] 为了容易理解本发明的优点，将通过参考附图中所示的具体实施例来呈现上面简要描述的公开内容的更具体的描述。应当注意，本公开的附图可以不是按比例，并且仅仅是示意性表示，而不是为了描述本公开的特定参数。应当理解，这些附图仅描绘了本公开的典型实施例，并且因此不被认为是对其范围的限制，将通过使用所附的附图以附加特征和细节来描述和解释本公开，其中：

[0066] 图1示出了包括拭子的本发明的装置的实施例，该拭子由杆1 和用于临床样品采集的吸附材料2制成的圆形尖端组成，其中尖端掺入有从样品中高效提取分析物所必需的非挥发性试剂。试剂掺入3 可以通过涂覆拭子的杆(1A) 或涂覆远离样品采集区域(1B) 的尖端杆边界处的拭子尖端的后端来执行。应当注意，其它试剂掺入方案是可能的，并且当前的说明仅作为示例来描述优选的掺入位点。

[0067] 图2示出了本发明装置的一个实施例，其中通过将携带临床样品的改良的咽喉拭子1-2插入提取室4中来进行链球菌A抗原的提取，所述提取室包含亚硝酸盐(提取试剂)的预等分溶液5。掺入于拭子尖端3内的酸溶解并酸化亚硝酸盐溶液，从而产生亚硝酸的溶液(提取溶液)。该过程促进多糖类链球菌A抗原的提取，这通过充分混合提取溶液5中的拭子尖端2来进一步增强。然后将拭子保持在提取室4中，同时将包含提取分析物的提取溶液与横向流动条6-9接触。这可以通过将测试条8的样品垫浸入提取溶液中而不从提取室中取出拭子来实现。可选地渗有测试条的样品垫中的缓冲液用于中和携带分析物的酸性提取溶液。提取的分析物通过毛细管力从测试条的样品垫移动到已经掺入分析物特异性标记试剂的条上的位点9，从而溶解该试剂并形成标记的分析物-试剂复合物。这些复合物继续流过测试条，由毛细管力驱动，直到它们到达捕获区域7，在那里它们与固定的捕获试剂(通常是另一种分析物特异性试剂/抗体，特异于分析物(T) 或移动标记的试剂本身(C)) 结合。该结合事件导致在捕捉区域处标记物的积累，其是视觉上可检测的或可以通过使用专用读取器来监测，以提供样品(T) 中分析物的存在和测试的适当性能(C) 的指示。过量提取溶液被位于横流测试条的远端处的吸附垫 6吸走(wick)，其沿着测试条隔膜驱动毛细管流。在一些

实施例中,拭子尖端可以起三个不同的功能:(i)从患者的咽喉采集生物或临床样品,例如细菌菌落;(ii)掺入拭子尖端吸附的非挥发性试剂;以及(iii)将生物/临床样品和掺入拭子的非挥发性试剂共同转移到提取试剂中以实现有效的分析物提取。

[0068] 在实施例中,提取室的尺寸、几何形状和光学性质被选择以允许提取室内的测定性能,而不会将提取流体或提取的拭子从提取室转移。由于拭子尖端直径和测试条宽度通常在4mm(例如但不限于3 mm-6mm)的范围内,所以提取室被配置为具有4-10mm的内直径以用于分析物提取和免疫层析测定两者的性能。通常,商业拭子尖端的长度范围为10-30mm,并且因此应相应地调节提取液的体积,以允许提取试剂的足够的拭子尖端覆盖度来优化分析物提取。在示例性实施例中,使用5mm内直径的圆筒形提取室和15mm的蘸取拭子,最小提取溶液体积可以为250uL,从而允许足够的拭子尖端覆盖度以用于使分析物提取最优化。在一些实施例中,本发明的装置可以使用市售250-500uL的链球菌A测试中存在的典型的提取流体体积,其可与在单个室内执行提取和测定步骤相容。

[0069] 在一些实施例中,提取室的几何形状可以是圆筒形、矩形或适当地容纳拭子和测试条的任何其它形状。在一些实施例中,该装置由包括玻璃和惰性塑料(例如但不限于聚丙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚苯乙烯、聚碳酸酯等或其任何组合)的材料组成,该材料显现待分析的分析物的最小结合。在一些实施例中,光学透明材料用于提取室壁以实现测试结果的可视化。在一些实施例中,可以调节提取室长度以允许测试条上的结果读取区域从提取室孔径突出以允许结果可视化(图2)。在一些实施例中,提取室底部可以是单独地或一起时的圆形的、v形的、平坦的或被配置为容纳拭子尖端和测试条的任何其它形状。在一些实施例中,使用圆形或v形几何形状减少了最优拭子尖端覆盖所需的体积。在一些实施例中,使用圆形或v形几何形状改善了测试条和拭子尖端的共同容纳度(参见图2)。在一些实施例中,提取室被封盖,以允许其被预填充精确量的提取试剂,这有助于将诊断试剂盒运送到要进行测试的位点,并且在引入携带生物样品的拭子之前立即将提取室开封。

[0070] 在本发明的装置的另一个实施例中,提取室的流体含量可以借助于阀或任何其它常用的重力或毛细管流体转移工具而被转移到包含在横流装置内的测试条以供分析。

[0071] 图3示出了本发明的实施例,其中携带有掺入非挥发性试剂1-3和测试条6-9的拭子通过将拭子尖端2的后端连接到测试条8的样品垫而被集成为单个装置,这允许两种介质之间的毛细管液体连通。该集成装置统一了拭子和诊断条,从而允许在单个装置中进行临床样品采集和分析。该配置通过消除在分析物提取后对提取室进行测试条添加的要求(如图2所示)而降低了诊断步骤的复杂性。在该示例性实施例中,将拭子尖端2引入到提取室4中存在的提取试剂5中导致提取试剂吸到拭子尖端中。这导致由拭子尖端3携带的非挥发性试剂溶解到提取试剂溶液中,这进而提供了有效地原位提取拭子尖端上存在的分析物的最优条件,并且可能减少在提取试剂溶液中进行拭子尖端搅拌以实现有效分析物提取的需要。提取的分析物然后通过毛细管力从拭子的尖端移动到测试条的样品垫8中,其中可选地通过渗入到测试条的该区域中的缓冲液中和。提取的分析物继续在毛细管力的作用下从测试条的样品垫移动到条的已经掺入分析物特异性标记试剂的位点9,从而使与形成标记的分析物-试剂复合物的分析物反应的该试剂溶解。这些复合物通过毛细管力继续流过测试条,直到它们到达捕获区域7,其中复合物可以结合至固定的捕获试剂(通常是另一种分析

物特异性试剂/抗体,特异于分析物(T)或标记的试剂本身(C)。在该实施例中,将统一的拭子测试条套在外壳10中,其用作手柄(替换拭子的杆从而进行有效的临床样品采集)和用作测试条的盒二者。该外壳11中的窗口(其可以是简单的开口或由例如但不限于透明塑料膜组成)允许容易地读取测试结果。外壳10和提取室4被配置成使外壳外直径与提取室的内直径相匹配,从而允许外壳装配并且可选地封盖提取室。这种封盖可以通过由外壳或借助于螺纹接头或形成这种连结的任何其它典型的部件堵塞提取室而受到影响。这种封盖具有密封提取室并防止提取试剂从提取室中溢出的附加优点。这也简化了读取结果后一个单元中的测试处理。在实施例中,拭子尖端可以用作四个功能:(i)从患者的咽喉采集生物或临床样品,例如细菌菌落;(ii)掺入有助于分析物提取的拭子尖端吸附的非挥发性试剂;(iii)将生物/临床样品和掺入拭子的非挥发性试剂共同转移到提取试剂中以形成提取溶液并实现有效的分析物提取;以及(iv)提供流体导管,允许将提取的分析物溶液有效地毛细管式芯吸到测试条的样品垫以进行分析。

[0072] 图4A示出了一种集成的装置配置,其能够通过由两个匹配的互锁阀10a,b组成的外壳来实现拭子尖端-诊断条的集成。一个这种阀-盖10a被配置成经其杆1夹紧拭子尖端2,而另一个阀-基部10b被配置成容纳测试条6-9。这两个互锁阀被设计成在连结这两个阀时使拭子尖端2和测试条的样品垫8物理接触。外壳中的结果窗口11允许诊断测试结果的直接可视化。保护拭子尖端免受机械损伤的外壳帽12被移除,以在临床样品采集之前立即暴露拭子尖端。图4B描绘了外壳盖10a和拭子杆1之间的相互作用的进一步细节,其示出了一个可能的夹紧机构,该夹紧机构涉及在盖13中的突起,起用于将拭子杆牢固地固定在外壳盖内。图4C描绘了这种完全组装的集成装置。

[0073] 在本发明的装置的一些实施例中,提取试剂仅由溶剂制成,例如但不限于水。在其它实施例中,提取试剂是亚硝酸盐浓度在0.2-5M范围内的水溶液。提取试剂还可以包含任何通常使用的非离子型洗涤剂(例如但不限于NONIDET P-40、Tween-20 Triton X-100、CHAPS或其任何组合)、pH缓冲化合物(例如但不限于磷酸盐、Tris、HEPES或其任何组合)、螯合剂(例如但不限于EDTA、EGTA或其任何组合)、防腐剂(例如但不限于硫柳汞、葡萄糖酸氯己定、苯甲酸钠、山梨酸钾、叠氮化钠、庆大霉素硫酸盐、氯霉素和链霉素、蛋白酶抑制剂或酚类化合物或其任何组合),以及在溶解掺入于拭子中的附加试剂时改变溶液颜色(例如但不限于粉红色至淡黄色)的标记物。在一些实施例中,从样品中提取分析物是通过将咽喉拭子与存在于提取室中的400 μ L的1.2M亚硝酸钠溶液接触来进行的。在一些实施例中,通过将拭子抵靠管的侧面转动,而将拭子尖端在提取试剂中搅拌。在一些实施例中,在将样品与试剂混合后,允许提取进行10秒至120秒,以允许足够的多糖抗原提取。在一些实施例中,允许提取进行10秒至60秒,以允许足够的多糖抗原提取。在一些实施例中,允许提取进行10秒至30秒。在一些实施例中,允许提取进行30秒至60秒。在一些实施例中,允许提取进行30秒至120秒。在一个实施例中,将拭子留在提取室中,同时将测试条引入其中(图2)。在另一个实施例(图3)中,分析物在拭子尖端处被进入的提取试剂原位提取,所述提取试剂由于掺入拭子尖端的非挥发性酸的作用而变酸。在一些实施例中,该配置具有实现提取试剂与由拭子尖端携带的样品之间的附加接触时间的优点,这优化了抗原提取。

[0074] 在本发明的装置的一些实施例中,提取抗原后亚硝酸溶液的中和和受到渗入在横流免疫层析测定装置(测试条)的样品接收部分8内的缓冲材料的影响。在实施例中,分析物提

取和测试在相同的室内执行,而不需要移除拭子或流体,在分析物提取之后将测试条引入提取室使得包含在测试条中的缓冲液溶解在提取溶液中,从而中和亚硝酸溶液,并允许最优的横流免疫层析测定性能。

[0075] 在本发明的装置的一些实施例中,掺入拭子内的酸的量在2-800 微摩尔之间。对于本领域技术人员而言显而易见的是,需要被掺入到拭子尖端以允许有效的链球菌A抗原提取的酸的量取决于几个因素,包括(但不限于):i) 酸的酸度(pKa),ii) 酸的溶解速度,iii) 要被酸化的提取试剂的体积和浓度,iv) 测定性能方案和细节(移除或不移除拭子,或通过使用集成装置等)。上述因素的每种组合需要进行经验测试,以确保最优的链球菌A抗原提取。作为这种最优提取的指导原则可以用于由混合典型的快速链球菌A诊断测试中所含的两种单独的试剂溶液所产生的缓冲液的pH范围,通常pH为 4.5至4.7。在一些实施例中,酸可以选自可食用或通常安全的(GRAS) 非挥发性有机酸,诸如但不限于:柠檬酸、抗坏血酸等。在一些实施例中,酸允许使用的拭子直接接触咽喉组织。在一些实施例中,拭子可以被配置为在不与咽喉组织直接接触的位置中(诸如在其尖端正下方的区域中的拭子的杆上,或渗入在远离配置成与咽喉组织接触的区域杆尖端的吸附材料内)具有非挥发性酸的沉积或涂层(图1)。在一些实施例中,非挥发性酸可以与其它惰性剂(例如右旋糖)共掺入以改善酸在提取缓冲液中的溶解性。在一些实施例中,非挥发性酸可与其它惰性剂共掺入以改善口味(例如甜味剂、人造香料)或添加着色剂(例如食用着色剂)。在一些实施例中,非挥发性酸可与粘液溶解剂(诸如N-乙酰半胱氨酸)共掺入以降低样品粘度。在一些实施例中,沉积的非挥发性酸可以是聚合物(例如但不限于聚苯乙烯磺酸、全氟磺酸(Nafion)等)并且不溶于提取试剂中。在一些实施例中,酸性聚合物和提取试剂之间的离子交换导致后者的酸化,而不发生酸性聚合物的溶解。

[0076] 在一些实施例中,本发明是包括用于生物样品采集的拭子的装置,其中拭子可以包括例如但不限于聚酯纤维(或其它聚合物材料的纤维)涂覆的拭子、包括开孔聚氨酯(例如但不限于,Becton Dickinson泡沫拭子)的泡沫拭子,或植绒(flocked)拭子(例如但不限于由Copan制造的拭子)。在一些实施例中,为了增加测定灵敏度,将拭子尖端构造为吸附最小量的分析物并且当耦合到测试条的样品垫时保持最小的流体体积,从而最大化转移到测试条以进行分析的样品。在一些实施例中,这通过适当选择和优化以下参数来实现:拭子尖端的构造材料(例如但不限于聚酯纤维)、尖端纤维直径(例如但不限于5-20微米)、纤维表面性质(例如但不限于亲水涂层)、尖端孔隙率(例如但不限于70-90%的孔隙率)、尖端长度和直径(通常但不限于15-20mm和4-6mm)和尖端吸附性。在一些实施例中,可以选择尖端吸附性以允许从提取溶液到拭子尖端以及从拭子尖端到测试条的样品垫的快速和定量的毛细管流体转移。这种毛细管流体转移可以或可以不被重力抵消-即,结合拭子和测试条的装置可以在竖直位置或水平位置中操作。需要选择和/或调节拭子尖端、测试条的样品垫和用于构造横流测试条的附加隔膜的相应吸附性和孔隙率,以允许来自拭子尖端的有效和连续的液体流动到测试条的样品垫,并从那里到测试条部件的其余部分,从而允许最优的装置操作。装置部件的孔隙率和吸附性的这种选择和/或调节应当考虑到装置在竖直与水平定位方面的预期用途,例如但不限于增加作用在装置部件内的毛细管力以抵消在设计为直立位置中操作的装置中的外部重力。

[0077] 在一些实施例中,可以用非挥发性酸通过浸渍、喷射或以其它方式将这种酸的溶

液分散在挥发性溶剂中,随后进行溶剂蒸发来制备拭子。在一些实施例中,当使用酸性聚合物时,可以在施加纤维(例如但不限于羊毛、棉花、聚酯或任何其它纤维或其它吸附材料,例如但不限于海绵)或产生尖端的泡沫基质(图1)之前,用由酸性聚合物材料制成的隔膜或膜预先包裹或涂覆拭子杆的一端(其中尖端将被构造)。在一些实施例中,这种配置避免了由拭子携带的酸性聚合物与要从中抽出生物样品用于诊断的咽喉组织之间的直接物理接触。

[0078] 在一些实施例中,本发明是被配置为使用市售的基于横流的测试条的一步式免疫层析测定装置。在一些实施例中,免疫层析测定装置可以包含包括多孔材料的样品接收区域,该多孔材料被配置为允许将来自样品接收区域的包含提取分析物的样品横流到达分析物检测区域。在一些实施例中,样品接收区域和分析物检测区域可以存在于单个多孔构件上,或者可以包括横向流动接触中的至少两个单独的多孔构件。在一些实施例中,样品接收区域可以包含由提取试剂溶解的、允许分析物标记的试剂复合物形成的、干的分析物特异性标记试剂。在一些实施例中,标记的分析物-试剂复合物被配置为通过毛细管力流过装置,直到它们到达捕获区域,在那里它们结合至固定的捕获试剂,通常是另一种分析物特异性抗体(即,结合事件(a binding event))。在一些实施例中,结合事件是视觉上或者是在捕获区域处积累标记使用专用读取器而可检测的,该标记被配置为提供样品中分析物的存在的指示。

[0079] 虽然已经描述了本发明的多个实施例,但是应当理解,这些实施例仅是说明性的而不是限制性的,并且许多修改对于本领域普通技术人员而言可能变得显而易见。此外,各种步骤可以以任何期望的顺序进行(并且可以添加任何期望的步骤和/或可以移除任何期望的步骤)。

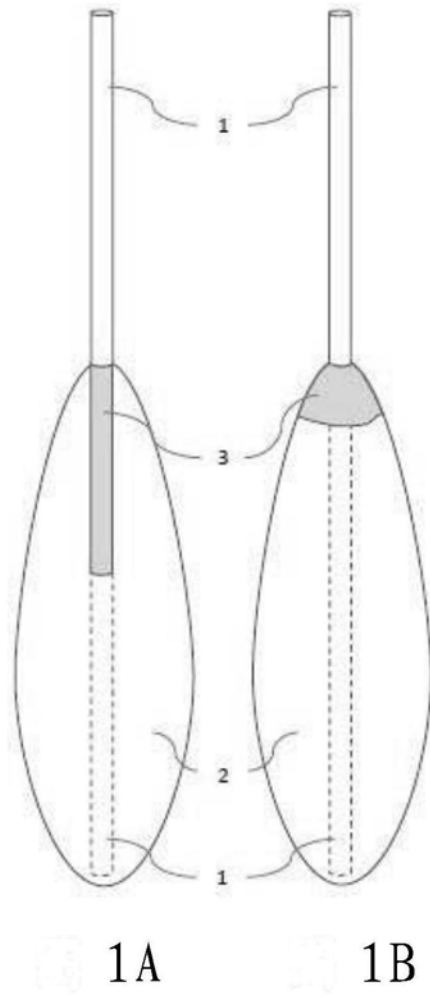


图1

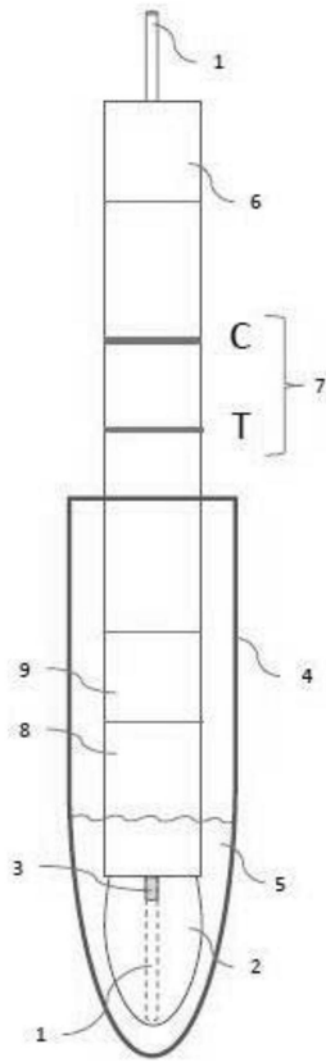


图2

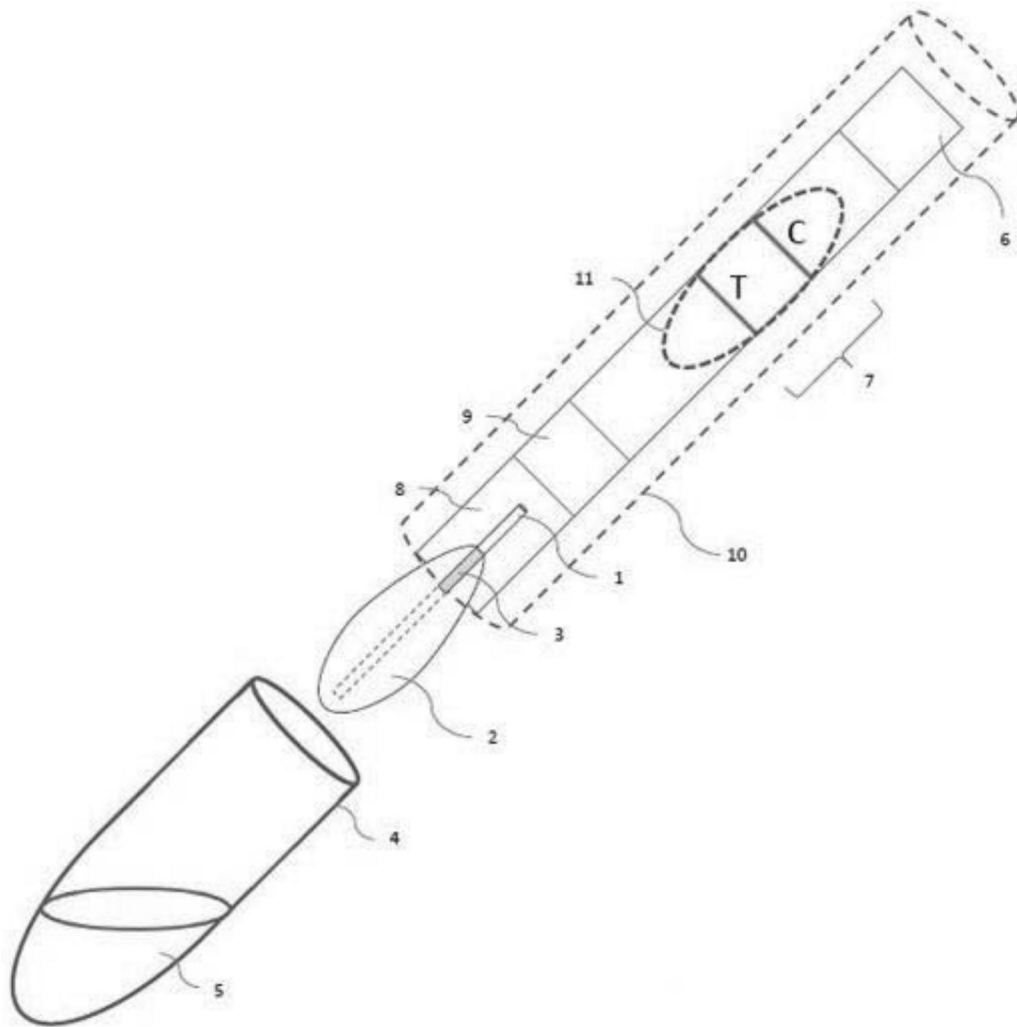


图3

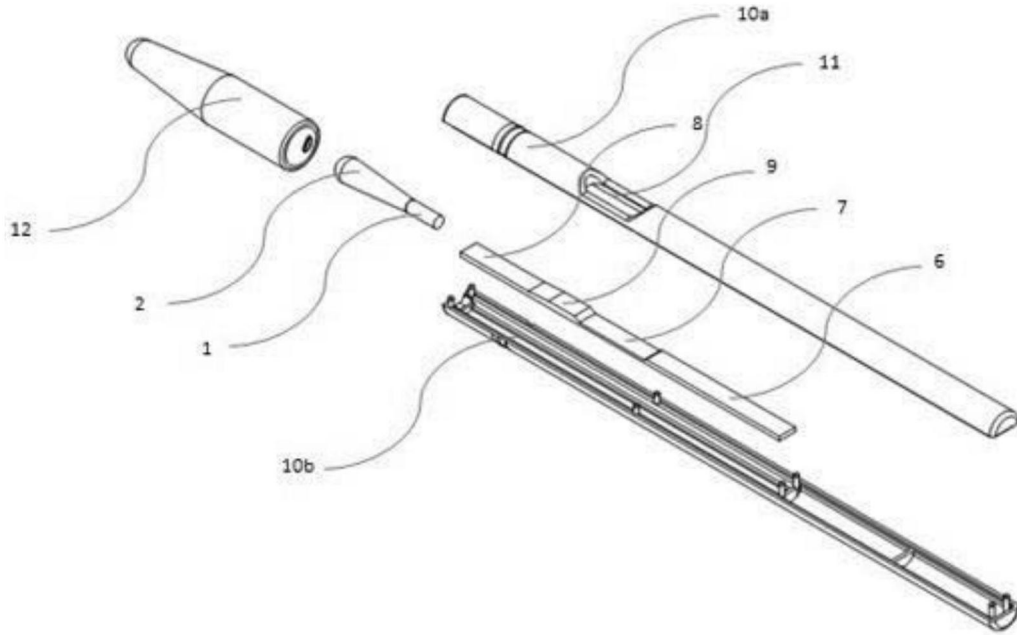


图4A

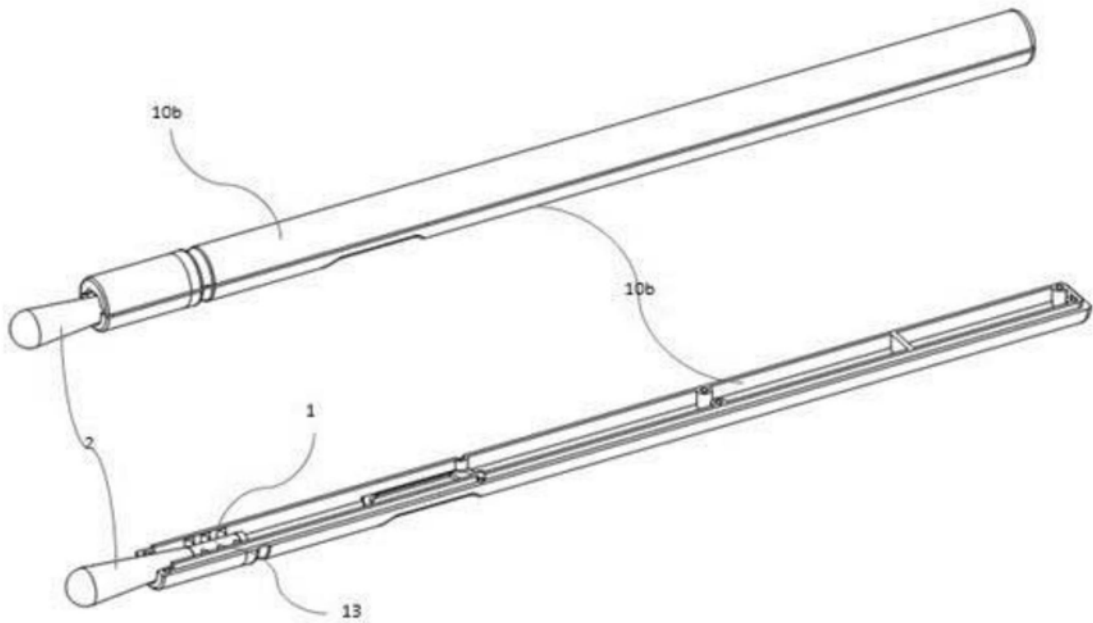


图4B

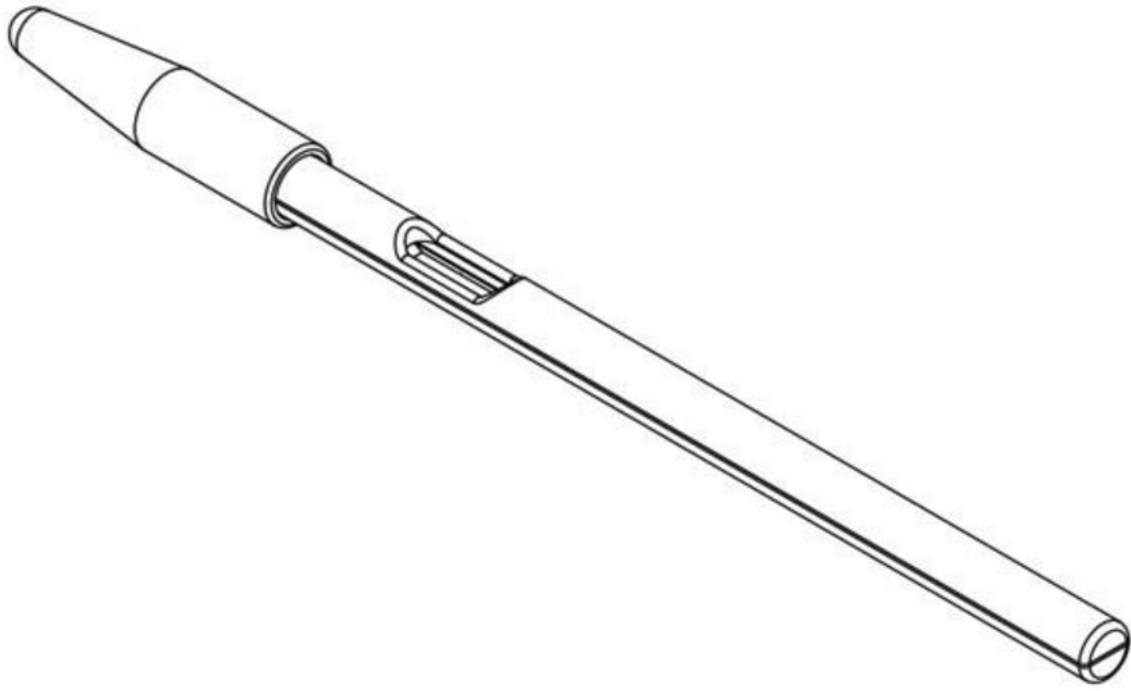


图4C

专利名称(译)	用于生物样品采集和分析的装置及其使用方法		
公开(公告)号	CN107530700B	公开(公告)日	2020-04-21
申请号	CN201680022442.3	申请日	2016-02-17
[标]发明人	I 塔米尔		
发明人	I-塔米尔		
IPC分类号	B01L3/00 C12M1/30 C12Q1/14 G01N33/543 G01N33/538 G01N33/558		
CPC分类号	B01L3/5023 B01L3/5029 B01L2300/0825 B01L2300/16 B01L2300/161 B01L2400/0406 C12Q1/14 G01N33/5302 G01N33/538 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/56944 C12M1/30		
代理人(译)	黄大正 王璐		
优先权	62/117211 2015-02-17 US		
其他公开文献	CN107530700A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在一些实施例中，本发明是一种装置，该装置包括：包括附接至杆的吸收部件的拭子；提取室，该提取室被配置成接收拭子并将配置成与提取试剂流体连通的拭子的吸收部件定位；测试条，该测试条被配置为在从生物样品中提取分析物之后与提取试剂进行流体连通，该测试条包括：样品接收部分，该样品接收部分被配置为接受样品；已经掺入分析物特异性标记试剂的条上的位点，这种试剂被配置为结合来自生物样品的分析物；捕获部分，该捕获部分被配置为接收来自生物样品的分析物和分析物特异性标记试剂，以便导致在测定完成时显示阳性或阴性结果；以及附接至测试条的吸附垫。

