(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111729698 B
(45)授权公告日 2022.05.03

(21)申请号 202010502545.8
(22)申请日 2016.12.15
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111729698 A
(43)申请公布日 2020.10.02
(30)优先权数据
PA201500805 2015.12.15 DK
(62)分案原申请数据
201611158528.7 2016.12.15
(73)专利权人 雷迪奥米特医学公司
地址 丹麦布伦斯霍伊
(72)发明人 H.P.B.雅各布森 T.里达尔
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 王冉
(51)Int.Cl.
B01L 3/00(2006.01)
G01N 33/70(2006.01)
(56)对比文件
JP 2004172430 A,2004.06.17
CN 101393968 A,2009.03.25
CN 101193744 A,2008.06.04
审查员 庞虹因

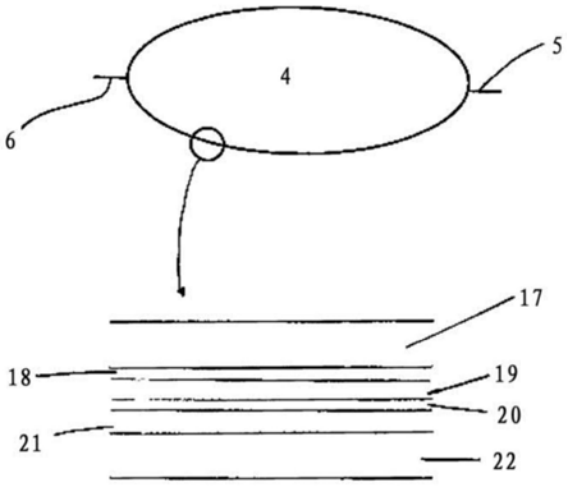
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

容纳有参考流体的袋

(57)摘要

本发明提供了一种容纳有用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的参考流体的密封袋,所述袋包括:内聚合物层和外聚合物层;以及介于所述两个层之间的氧化铝气体阻隔层;并且其中所述内聚合物层与所述参考流体接触。



CN 111729698 B

1.一种容纳有用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的参考流体的密封袋,包括:

内聚合物层,其具有内表面和外表面;

外聚合物层;

氧化铝气体阻隔层,其在内聚合物层和外聚合物层之间并且与内聚合物层的外表面相邻;以及

参考流体,其与内聚合物层的内表面接触,所述参考流体包含选自以下的至少一种组分:CO_2、O_2、K^+、Na^+、Ca^{2+}、Cl^-、谷氨酸、乳酸盐、血红蛋白、肌酸酐、肌酸和尿素。

2.根据权利要求1所述的密封袋,其中,与具有铝层的袋相比,具有所述氧化铝气体阻隔层的密封袋的归一化对肌酸酐的灵敏度参数的一致性大大改善。

3.根据权利要求1所述的密封袋,还包括在所述内聚合物层和外聚合物层之间的第一附加聚合物层,其中,所述第一附加聚合物层位于所述外聚合物层和氧化铝气体阻隔层之间。

4.根据权利要求1所述的密封袋,其中,所述内聚合物层为聚烯烃,其可以为聚乙烯或聚丙烯。

5.根据权利要求1所述的密封袋,其中,所述氧化铝气体阻隔层的厚度为40nm至60nm。

6.根据权利要求1所述的密封袋,其中,所述内聚合物层的厚度为70μm至90μm。

7.根据权利要求1所述的密封袋,其中,所述外聚合物层的厚度为10μm至20μm。

8.根据权利要求1所述的密封袋,还包括适于被接入探针刺入的密封元件。

9.根据权利要求1所述的密封袋,还包括附接到所述内聚合物层的内表面的支撑元件。

10.根据权利要求9所述的密封袋,其中,所述支撑元件和所述内聚合物层由相同材料制成。

11.根据权利要求9所述的密封袋,其中,所述支撑元件包括用于接纳接入探针的至少一个通道。

12.根据权利要求3所述的密封袋,其中,所述第一附加聚合物层的厚度为10μm至15μm。

13.根据前述权利要求中任一项所述的密封袋,其中,每个聚合物层为双轴取向的聚合物。

14.一种参考流体袋组件,包括:

根据前述权利要求中任一项所述的密封袋;

接入系统;其中,所述接入系统包括:

密封元件,其设置在所述袋外部,用于防止在接入探针已经刺入所述袋时所述袋和接入探针之间的任何渗漏,以及

支撑元件,其设置在所述袋内部,所述支撑元件基本上平行于所述袋的边缘延伸,并且适于在所述袋被接入探针刺入时支撑所述袋。

容纳有参考流体的袋

[0001] 本申请是一项分案申请，相应母案的申请日为2016年12月15日，申请号为201611158528.7，发明名称为容纳有参考流体的袋，申请人为雷迪奥米特医学公司。

技术领域

[0002] 本发明涉及容纳有用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的参考流体的密封袋。

背景技术

[0003] 参考流体袋广泛用于结合分析仪器使用。这些袋通常在容器(例如盒子)中递送，其中数个袋在一个盒子中递送。

[0004] 常见的是，参考流体袋容纳有诸如CO_2和O_2之类的气体。因此，参考流体袋需要成为密封单元以使气体不能进入袋的内容物或从中逸出，即在袋的内部和外部之间没有流体连通。参考流体袋为密封单元是重要的，因为它使得袋中的组分(尤其是气体组分)的相对浓度保持在所需浓度。

[0005] 本发明的目的是提供用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的改进的参考流体袋。具体地讲，本发明的目的是提供一种参考流体袋，其导致肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制改善。

发明内容

[0006] 根据本发明的第一方面，提供了容纳有用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的参考流体的密封袋，其中该袋包括内聚合物层和外聚合物层；以及介于这两个层之间的氧化铝气体阻隔层；并且其中该内聚合物层与参考流体接触。已经令人惊讶地发现，当使用根据本发明的具有氧化铝层的袋时，与当使用具有铝气体阻隔层的类似袋时相比，肌酸和/或肌酸酐传感器的灵敏度可以得到确立，同时一致性显著改善(即更高)。

[0007] 根据本发明的第二方面，提供了用于校准和/或质量控制的肌酸和/或肌酸酐传感器组件，其中该组件包括：根据本发明的第一方面的密封袋；包括接入探针的接入系统；以及肌酸和/或肌酸酐传感器。

[0008] 根据本发明的第三方面，提供了参考流体袋组件，包括：根据本发明第一方面的密封袋，其适于被接入探针刺入以抽取参考流体；接入系统；其中接入系统包括：设置在袋外部并且在接入已探针刺入袋时防止袋和接入探针之间的任何渗漏的密封元件，以及设置在袋内部基本上平行于袋的边缘延伸并且适于在袋被接入探针刺入时支撑袋的纵向支撑元件。

[0009] 如上文详细说明的，本发明涉及容纳有参考流体的密封袋。密封袋内所容纳的参考流体用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制。下列详细说明描述了密封袋的特征，即制作密封袋的材料。

[0010] 术语“密封”应理解为意指在袋的内部和外部之间实质上没有流体连通。换句话

讲，液体不可能从袋中逸出或进入袋中。

[0011] 制作密封袋所用的材料包括：内聚合物层、外聚合物层以及布置在两层之间的氧化铝层。内聚合物层与参考流体接触。该密封袋是柔性的。

[0012] 内聚合物层可由诸如聚丙烯或聚乙烯之类的聚烯烃制成。优选的是，内层由聚乙烯制成。还优选的是，内聚合物层是双轴取向的。在一个优选的实施例中，内聚合物层为双轴取向聚乙烯。内聚合物层的厚度可为70μm至90μm，优选75μm至85μm。

[0013] 外聚合物层可为任何合适的聚合物。合适聚合物的例子包括：聚烯烃、聚酯、聚氨酯、聚碳酸酯和聚酰胺。优选地，外聚合物层是双轴取向的。优选地，外聚合物层为双轴取向聚酰胺。外聚合物层的厚度可为10μm至20μm，优选12μm至18μm。包括该层可确保了袋适当的机械稳定性。

[0014] 氧化铝层提供了气体阻隔。因此，氧化铝层被称为氧化铝气体阻隔层。氧化铝层为袋(即为制作袋的材料)提供气密性和强度。氧化铝层的厚度可为40nm至60nm，优选45nm至55nm。

[0015] 袋可还包括布置在内聚合物层和外聚合物层之间的第一附加聚合物层。优选地，第一附加聚合物层布置在外聚合物层和氧化铝层之间，使得氧化铝层被置于与内聚合物层相邻。这使得氧化铝层将第一附加聚合物层与参考流体隔离。

[0016] 袋可还包括第二附加聚合物层和另一氧化铝层。第二附加聚合物层和另一氧化铝层布置在外聚合物层和第一附加聚合物层之间。或者，第二附加聚合物层和另一氧化铝层布置在外聚合物层和氧化铝层之间。优选地，另一氧化铝层布置在第一附加聚合物层和第二附加聚合物层之间。换句话讲，再次，该氧化铝层将第二附加聚合物层与参考流体隔离。

[0017] 该另一氧化铝层与上文所述的氧化铝层具有相同的厚度，即40nm至60nm，优选45nm至55nm。

[0018] 优选地，第一附加聚合物层和第二附加聚合物层由相同的聚合物材料制成。优选地，该聚合物材料为聚对苯二甲酸乙二醇酯。优选的是，第一附加聚合物层和第二附加聚合物层是双轴取向的，例如双轴取向聚对苯二甲酸乙二醇酯。第一附加聚合物层和第二附加聚合物层的厚度可为10μm至15μm，优选11μm至13μm。

[0019] 换句话讲，优选的是，袋包括两个氧化铝层/聚对苯二甲酸乙二醇酯层(即氧化铝层粘附至聚对苯二甲酸乙二醇酯层)，其中氧化铝层布置成面向内聚合物层。这提供了甚至更好的气体阻隔。

[0020] 可通过任何合适的手段将构成密封袋的不同层粘附在一起。例如，诸如耐蒸煮粘合剂之类的粘合剂可用于使多个层彼此附连。耐蒸煮粘合剂特别适合于粘结至氧化铝，并且在高温固化、消毒和/或焊接期间特别好地耐受高温。或者，通过例如喷涂在聚合物层上沉积一个或多个氧化铝层。优选地，氧化铝层沉积在第一附加聚合物层或第二附加聚合物层上。因此，根据上文已经描述的实施例，优选的是，在聚对苯二甲酸乙二醇酯层上沉积氧化铝层。

[0021] 传感器校准应理解为实验确定传感器响应与参考物质的预定参数值之间的对应关系。然后在要测定例如生理流体中的参数时使用在校准中确定的对应关系。首先，获得对生理参数的传感器响应。然后，通过使用所确定的对应关系将传感器响应转化成测量参数值。根据本发明，待测定的参数为在例如生理流体中的肌酸和/或肌酸酐含量。

[0022] 传感器的质量控制应被理解为传感器测量值是准确和/或精确的实验验证。通常，通过确定参考物质的测量参数值是否在可接受范围内来执行此类验证。通过使用如上所述的校准对应关系将传感器响应转化成测量参数值来获得参考物质的测量参数值。然后确定测量参数值是否在参考物质的可接受范围内。

[0023] 可接受范围通常是以预定值为中心的。该范围的限值取决于，例如，传感器变化、在确定用于质量控制和校准两者的参考物质的预定参数值时的变化和/或准确度和精度要求。

[0024] 参考流体包含选自以下的至少一种组分：CO_2、O_2、K^+、Na^+、Ca^{2+}、Cl^-、谷氨酸、乳酸盐、血红蛋白、肌酸酐、肌酸和尿素。优选地，参考流体包含至少肌酸和/或肌酸酐。

[0025] 参考流体可还包含：生物缓冲液、盐、酶、表面活性剂、螯合剂、抗生素和防腐剂。

[0026] 密封袋可还包括适于被接入探针(诸如针)刺入的密封元件。密封元件优选设置在袋外部，即在外聚合物层上。密封元件防止在接入探针已经刺入袋时袋和接入探针之间的渗漏。

[0027] 当密封元件设置在袋外部并且接入探针穿过该密封元件时，接入探针在刺入袋期间的移动迫使密封元件朝向袋的外壁(即外聚合物层)并且提供甚至更紧密的密封。

[0028] 密封元件可具有使其可能获得在接入探针和袋壁之间的紧密密封的形状，并且该密封元件优选具有包封接入探针的大致圆柱形的形式。该密封元件也具有凸缘，该凸缘在刺入位置上紧靠袋壁。为获得所需的柔性，密封元件优选由橡胶材料例如丁基橡胶制成。在更多接入探针和更多袋被置于容器中的情况下，需要更多的密封元件。密封元件可相互连接以便于安装在容器中。

[0029] 密封元件在接入探针刺入袋的位置自然地附接到袋，并且密封元件随后通过与接入探针和袋壁(即外聚合物层)的相互作用来密封由刺入产生的开口。密封元件可通过胶水或通过熔化密封元件和袋的材料来附接到袋的外聚合物层。胶水或熔融材料可充当附加的密封材料并且提供更紧密的密封。

[0030] 根据本发明，在袋的替代优选实施例中，密封元件附接到接入探针。在该实施例中，密封元件跟随着接入探针并且密封元件通过与接入探针和袋外聚合物层的相互作用密封所产生的开口。因为在刺入过程中密封元件通过接入探针被放置在袋的外表面时，由于密封元件在袋外表面的不精确放置导致刺入之后发生渗漏的情况可得以避免。密封元件可简单地通过摩擦连接至接入探针。

[0031] 在另一替代的优选实施例中，密封元件附接到位于接入探针和袋的外聚合物层之间的框状结构中，任选地邻接袋的外聚合物层。然后以如下方式附接密封元件，即，使得接入探针可容易地进入密封元件、刺入袋并且同时将密封元件压向袋的外聚合物层。用于保持密封元件的框状结构优选附接在保持一个或多个根据本发明的袋的盒状结构内。

[0032] 密封袋可还包括附接到袋内表面的支撑元件。优选地，支撑元件和袋的内表面(即内聚合物层)是由相同材料制成。因此，支撑元件优选由聚烯烃(优选为聚乙烯)制成。当支撑元件和内表面由相同材料制成时，二者可容易地通过例如熔化或胶合接合。

[0033] 支撑元件适于例如在安装于容器中期间(下文更详细地描述)支撑袋壁。支撑元件也可在接入探针刺入袋时充当密封元件的支撑，借此获得密封元件和袋之间的非常紧密的密封。

[0034] 支撑元件优选完全封闭在袋中而不会刺入袋壁。更优选地，支撑元件附接到袋的内表面部分。支撑元件可为纵向杆状元件，其具有能使其适合放在袋中而不会刺入袋壁的尺寸。而且，支撑元件优选具有圆形端部以避免损坏袋壁。

[0035] 在刺入袋期间，支撑元件具有支撑袋壁的另一功能，并且能够与接入探针和密封元件相互作用以获得非常紧密的密封。

[0036] 支撑元件可方便地包括适于与刺入的接入探针相互作用的至少一个通道。优选地，支撑元件中的内壁形成基本上不可变形的通道。该通道的直径优选超过接入探针的直径，这允许接入探针容易地进入通道。通道通常具有比接入探针直径大2％至10％的直径。因此，支撑元件没有密封效果。然而，具有通道的支撑元件使密封元件紧紧接触袋的外壁(即与外聚合物层接触)，同时内壁(即内聚合物层)被支撑元件支撑，其方式使得刺入的接入探针迫使密封元件朝向袋的外壁。

[0037] 支撑元件可包括布置在支撑元件相对两端处的至少两个通孔或钻孔。这使得支撑元件基本上对称以便于安装在袋中。

[0038] 或者，支撑元件可包括位于支撑元件各相对端处的多个通孔或钻孔。此实施例还便于安装并且为布置刺入点提供了更大的自由。

[0039] 在优选的实施例中，支撑元件的一端或两端设置有舌状物。该一个或两个舌状物适于被接合到袋的一个或两个焊接接头中。该实施例使支撑元件更稳定地附接到袋并且降低了例如在袋的运输期间由于支撑元件的移动而使袋壁破坏的风险。

[0040] 支撑元件的尺寸自然取决于具体的用途，然而，优选的长度为约10cm至约22cm，更优选约13cm至约18cm。优选地，支撑元件的横截面积在约0.5cm^2至约3cm^2的范围内，更优选在约0.7cm^2至约1.5cm^2的范围内。支撑元件的横截面可大体上为圆形、椭圆形、正方形、矩形或任何其他所需形状。

[0041] 根据本发明的密封袋可设置在容器中。容器优选是盒状的容器，其具有封盖并且包括一个或多个袋，并且其中所述袋中的至少一者容纳有用于肌酸和/或肌酸酐传感器的校准和/或质量控制的参考流体。容器方便地由塑料材料(例如丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)、聚乙烯(PE)或聚碳酸酯(PC))制成。容器例如包括6至12个密封袋。通常，一个或多个袋可容纳有废物或其他校准或清洗流体。

[0042] 优选地，袋是信封的形式，该形式使得更容易将更多袋纳入容器中。此外，信封形状还提供了对容器内空间的最佳利用。

[0043] 本发明还涉及用于校准和/或质量控制的肌酸和/或肌酸酐传感器组件。该组件包括如上所述的密封袋，以及具有接入探针的接入系统，以及肌酸和/或肌酸酐传感器。

[0044] 接入系统包括如先前所述的密封元件和纵向支撑元件。例如，接入系统的密封元件设置在密封袋外部并且当接入探针已经刺入袋时防止袋和接入探针之间的任何渗漏。设置在袋内部的纵向支撑元件基本上平行于袋的边缘延伸，并且适于在袋被接入探针刺入时支撑袋。

[0045] 本发明还涉及包括根据本发明的密封袋的参考流体袋组件，该参考流体袋组件适于被接入探针刺入以抽取参考流体。该组件还包括接入系统，该接入系统包括：设置在袋外部并且当接入探针已经刺入袋时防止袋和接入探针之间的任何渗漏的密封元件，以及设置在袋内部基本上平行于袋的边缘延伸并且适于在袋被接入探针刺入时支撑袋的纵向支撑

元件。

附图说明

[0046] 现将结合附图描述本发明的特定实施例，其中：

[0047] 图1示出根据本发明的具有接入系统的袋；

[0048] 图2示出具有多个根据本发明的袋的容器；

[0049] 图3示出能够与根据本发明的袋一起使用的支撑元件的实例；

[0050] 图4示出根据本发明的袋的横截面，并且具有支撑元件和密封元件；

[0051] 图5示出根据本发明的袋以及构成袋的层的分解剖视图。

[0052] 图6是对于具有铝气体阻隔层的密封参考流体袋(SP:Al)和对于具有氧化铝气体阻隔层的密封参考流体袋(SP:AlOx)在Cal2(含有肌酸酐但不含肌酸的校准溶液)中测定的归一化肌酸酐灵敏度(sCrn)与时间关系的图。

具体实施方式

[0053] 图1示出根据本发明的密封袋4的简化示意图，具有接入系统。具有接入系统的密封袋4是袋组件1。袋组件1包括成形为信封形状并且容纳有参考流体的密封袋4以及支撑元件(不可见)。密封袋4在端部处以及沿着袋4的侧面7处具有热密封接合部5、6。袋组件1还设置有密封元件8，该密封元件能够密封袋中由接入探针9刺入产生的开口，如图上部所示。接入探针9可连接至容器的封盖或其他元件(未示出)。在该特定实施例中，密封元件8由丁基橡胶制成并且接入探针由ABS制成。

[0054] 图2示出呈盒状构件形状的容器2和封盖3。盒状构件和封盖3由ABS制成。盒状构件容纳有若干个密封袋4，其中至少一个密封袋是根据本发明的密封袋4。封盖3可包括用于刺入密封袋4的接入探针(未示出)以及用于将密封袋4连接至例如肌酸和/或肌酸酐传感器的其他装置(未示出)。

[0055] 图3示出用于袋组件1中的支撑元件10。支撑元件10成形为具有圆形端部11、12的纵向元件。而且，支撑元件10配备有相对于每个端部对称布置的孔13、14的形式的通道。孔13、14用于接纳接入探针以从密封袋抽取参考流体。实际上一个孔就足够了，然而，相对于支撑元件10的每个端部对称布置的两个孔13、14有利于支撑元件10的生产和安装。

[0056] 在图4中，支撑元件10安装在密封袋4的内部。支撑元件10安装在密封袋4的内壁15上，使得其与内聚合物层接触。在密封袋4的外壁16上，在支撑元件10中的孔13的位置处安装密封元件8。

[0057] 图5示出根据本发明的柔性密封袋4。由附图标号5和6示出焊缝或热封接缝。更详细地，图5示出构成袋的层的分解剖视图。在该实施例中，内聚合物层17为聚乙烯。该内聚合物层邻接至氧化铝层18。第一附加聚合物层19和第二附加聚合物层21由聚对苯二甲酸乙二醇酯制成。如图所示，第二附加聚合物层21和另一附加氧化铝层20布置在外聚合物层22和第一附加聚合物层19之间。而且，另一氧化铝层20布置在第一附加聚合物层19和第二附加聚合物层21之间。通过这种方式，氧化铝层不位于袋的外部或内部，从而防止氧化铝被损坏。提供附加第一聚合物层和附加第二聚合物层用来保护氧化铝层。

[0058] 实例

[0059] 进行测试以比较具有铝箔层的密封参考流体袋(即不是根据本发明的袋)与具有氧化铝层的密封参考袋(即根据本发明的袋)。测试的一个特定参数是对肌酸酐的灵敏度(sCrn),该参数对于确定给定样品中的肌酸酐浓度是重要的。

[0060] 图6示出使用根据本发明的袋(SP:AlOx)以及使用具有铝层的比较袋(SP:Al)的归一化sCrn随时间变化的测量值。如图6中沿x轴所示出的,在22天内测量sCrn。

[0061] 通过使用具有铝层的比较袋持续5天测量sCrn来开始该研究。可以看出,在此期间,归一化sCrn是相当一致的。然后将比较袋放在一边。在接下来的7天中,使用根据本发明的具有氧化铝层的袋来测量sCrn。再次,归一化sCrn是相当一致的。然而,当比较袋(即如在第1天至第5天所用的)用于第13天至第17天时,可以看出,归一化sCrn是高度不一致的(这通过归一化sCrn值的广泛分布示出)。因此,这个实验表明,随着时间的推移,使用具有铝层的比较袋所获得的归一化sCrn的一致性显著下降。相反,当使用具有氧化铝层的袋(即在第6天至第12天使用的相同袋)获得接下来5天(即第18天至第22天)的sCrn测量值时,归一化sCrn保持一致。

[0062] 总的来说,图6显示,当使用根据本发明的袋测量时,sCrn的归一化测量值随时间推移基本上一致。相反,当使用具有铝层的比较袋测量时,sCrn的测量值随时间推移变化很大。

[0063] 因此,与具有铝层的袋相比,具有氧化铝层的参考流体袋的归一化sCrn参数的一致性大大改善。因此,根据本发明的参考流体袋可得到改进的校准和/或质量控制。

[0064] 应当理解,本公开包括在上述实施例中阐述的可选特征的组合的排列。具体地讲,应当理解,结合可提供的任何其他相关独立权利要求来公开所附从属权利要求中所阐述的特征,并且本公开不仅限于那些从属权利要求的特征与它们最初从属于的独立权利要求的特征的组合。

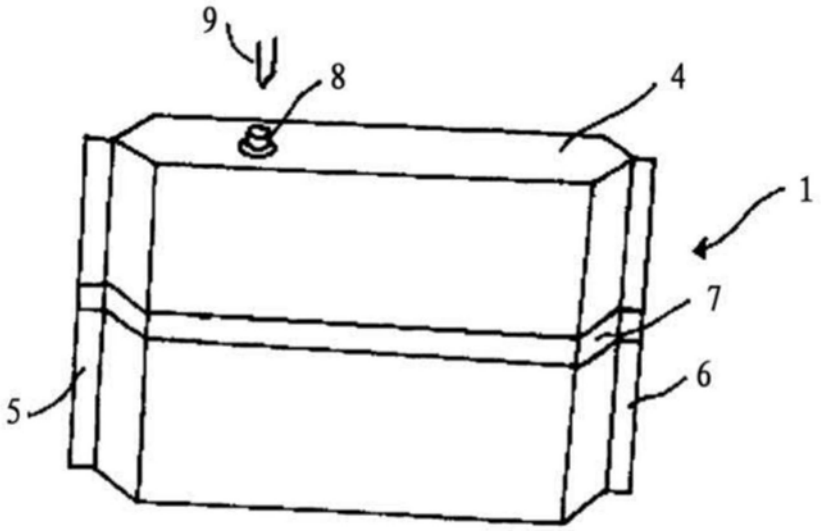


图1

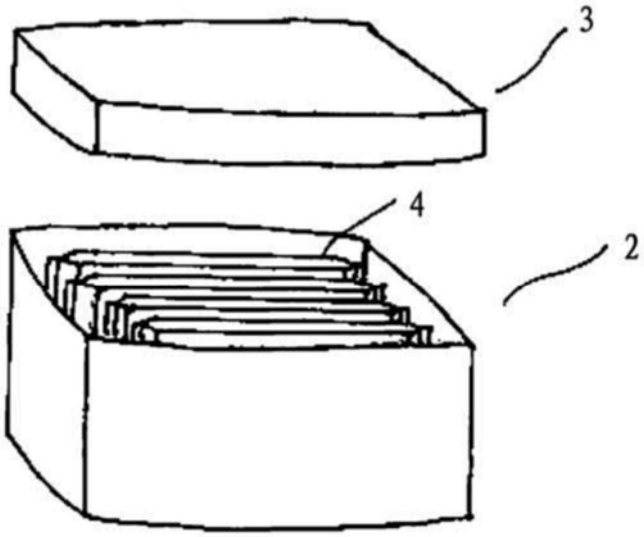


图2

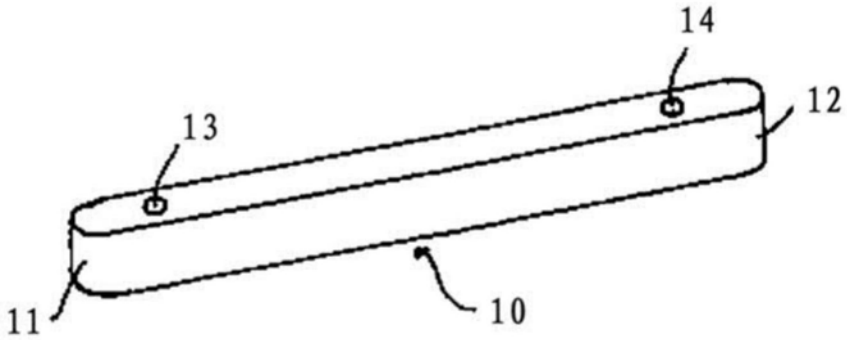


图3

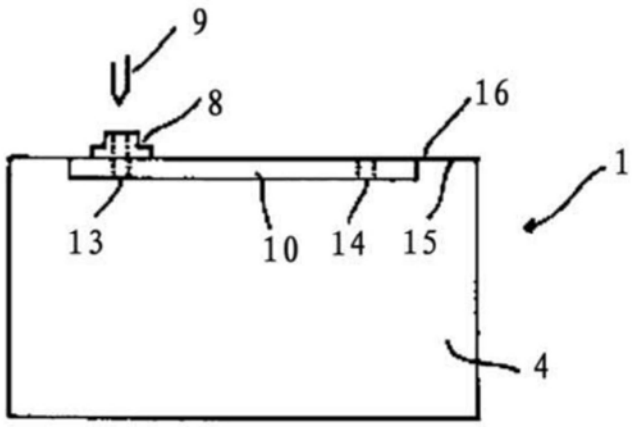


图4

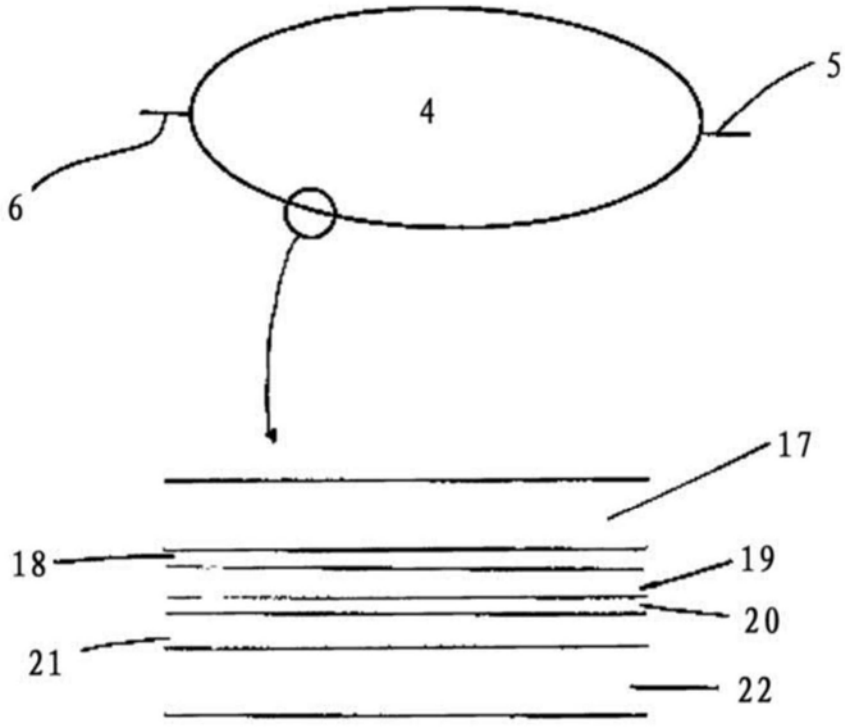


图5

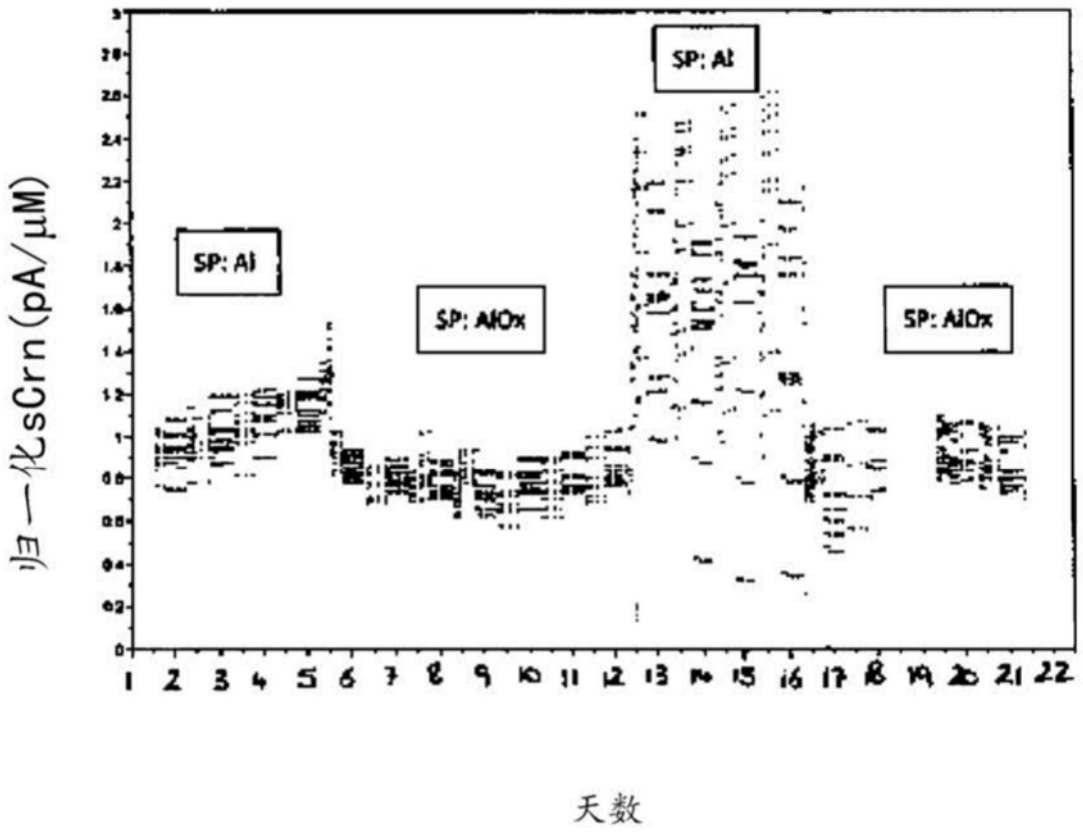


图6