



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105263412 B

(45)授权公告日 2019.03.08

(21)申请号 201480032067.1

(22)申请日 2014.05.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105263412 A

(43)申请公布日 2016.01.20

(30)优先权数据
13170726.7 2013.06.06 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/061244 2014.05.30

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/195236 EN 2014.12.11

(73)专利权人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 J·A·H·M·卡尔曼 N·兰贝特
H·W·范克斯特伦

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 李光颖 王英

(51)Int.Cl.
A61B 5/1468(2006.01)
G01N 21/64(2006.01)

审查员 赵秋芬

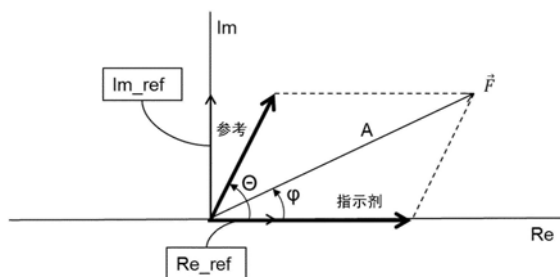
权利要求书2页 说明书16页 附图7页

(54)发明名称

在化学-光学传感器场所中校正渗透压变化

(57)摘要

本发明涉及一种用于以光学方式确定气体浓度的方法,所述方法使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应用于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应用于气体浓度敏感(指示剂染料),其中,所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度,其特征在于,在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度被用于在所述时刻之后校正敏感度变化。本发明还涉及一种用于对确定气体浓度的光学传感器的测量结果进行质量评估的对应方法。



1. 一种用于以光学方式确定气体浓度的方法,所述方法使用包括第一种发光染料和第二种发光染料的至少两种发光染料,所述第一种发光染料是相对于发光响应对于所述气体浓度不敏感的参考染料,而所述第二种发光染料是相对于所述发光响应对于所述气体浓度敏感的指示剂染料,其中,所述至少两种发光染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示所述气体浓度,所述方法的特征在于,在第一时刻检测到的所述参考染料的发光幅度被用于在所述第一时刻之后校正敏感度变化。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,所述至少两种发光染料通过单个光源而被激发。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述至少两种发光染料被同时激发。

4. 如权利要求1或2中的任一项所述的方法,其中,所述至少两种发光染料被提供在化学-光学传感器单元的感测层中。

5. 如权利要求4所述的方法,其中,所述化学-光学传感器单元包括邻近所述感测层的至少一个透气层,所述至少一个透气层适于将待测量其浓度的气体通过所述透气层朝向所述感测层。

6. 如权利要求5所述的方法,其中,所述透气层适于防止光通过所述透气层。

7. 如权利要求5或6所述的方法,其中,所述化学-光学传感器单元适于与被插设在至少所述透气层与所述化学-光学传感器单元要被应用在其上的表面层之间的接触介质一起操作。

8. 如权利要求1、2、5或6中的任一项所述的方法,包括:通过单个检测器来测量所述参考染料和所述指示剂染料的发光响应的相行为,并通过所测量的相行为来获得与所述第一种发光染料和所述第二种发光染料的总强度无关的发光响应向量 \vec{F} ,

还根据公式(I)进一步将所测量的发光响应向量 \vec{F} 分解为虚部 β 和实部 α ,所述虚部 β 仅反映所述参考染料,而所述实部 α 是所述参考染料和所述指示剂染料的实部之和

$$\vec{F} = Ae^{-i\varphi} = Re(\vec{F}) + iIm(\vec{F}) = A\cos(\omega t) + iA\sin(\omega t) = \alpha + i\beta \quad (I)$$

并根据公式(II)基于所述参考染料在第一时刻之后补偿所测量的发光响应,

$$\alpha' = \frac{\alpha}{1+k\partial(t)} \quad (II)$$

其中

$$\partial(t) = \frac{\beta(t) - \beta(0)}{\beta(0)} \quad (III)$$

并且其中,k是反映所述第一种发光染料和所述第二种发光染料的渗透性的敏感度的比率的常量,并经由公式(IV)得到的发光响应向量 \vec{F} 的所述相位角 Φ 来确定所述气体浓度

$$\vec{F} = \alpha' + i\beta \quad (IV)$$

9. 如权利要求8所述的方法,其中,k是参考染料强度的非线性函数。

10. 如权利要求8所述的方法,其中,所测量的发光响应向量 \vec{F} 的所述虚部 β 和所述实部 α 是经低通滤波的。

11. 如权利要求1所述的方法,其中,在一个渗透环境中,所述参考染料的发光度和所述

指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率被用作对一个或多个不同渗透环境的校准器。

12. 如权利要求1所述的方法,其中,在一个渗透环境中,所述参考染料的发光度和所述指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率的动态被用作对变化的渗透环境的动态的校准器。

13. 一种用于对确定气体浓度的光学传感器的测量进行质量评估的方法,所述方法包括

如权利要求1所述的方法以光学方式确定所述气体浓度,并且通过单个检测器来测量所述参考染料和所述指示剂染料的发光响应的相行为,并且通过所测量的相行为来获得与所述第一种发光染料和所述第二种发光染料的总强度无关的发光响应向量 \vec{F} ,还根据公式(I)进一步将所测量的发光响应向量 \vec{F} 分解为虚部 β 和实部 α ,所述虚部 β 仅仅反映所述参考染料,而所述实部 α 是所述参考染料和所述指示剂染料的实部之和

$$\vec{F} = Ae^{-i\varphi} = Re(\vec{F}) + iIm(\vec{F}) = A\cos(\omega t) + iA\sin(\omega t) = \alpha + i\beta \quad (I)$$

其特征在于,在长于1小时的时间尺度中测量的Im分量的变化指示可接受的测量质量,其中,并且

在短于1小时的时间尺度中测量的所述Im分量的变化指示不可接受的测量质量。

14. 如权利要求1、2、5、6、11、12或13中的任一项所述的方法,其中,所述气体浓度是血液气体浓度。

15. 如权利要求14所述的方法,其中,所述气体浓度是O₂和/或CO₂的气体浓度。

16. 如权利要求15所述的方法,其中,所述气体浓度是CO₂的气体浓度。

17. 如权利要求1、2、5、6、11、12或13中的任一项所述的方法,其中,所述敏感度变化发生在渗透失衡环境中。

18. 如权利要求17所述的方法,其中,所述敏感度变化发生在身体表面。

19. 如权利要求17所述的方法,其中,所述敏感度变化发生在人类皮肤或动物皮肤中。

20. 如权利要求1、2、5、6、11、12或13中的任一项所述的方法,其中,对所述气体浓度的所述确定是在人类皮肤处对CO₂的浓度的经皮确定。

在化学-光学传感器场所中校正渗透压变化

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于来以光学方式确定气体浓度的方法,所述方法使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应用于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应用于气体浓度敏感(指示剂染料),其中所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度,其特征在于,在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度被用于在所述时刻之后校正敏感度变化。本发明还涉及用于对确定气体浓度的光学传感器的测量结果进行质量评估的对应方法。

背景技术

[0002] 神经肌肉疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)和肥胖低通气患者通常遭受慢性呼吸衰竭。所述患者需要在家中定期处置他们的呼吸衰竭。通过氧气治疗(大部分没有呼吸机支持)处置血氧过低患者,同时通过具有环境气体的有创通气(IV)和无创通气(NIV)的处置有助于将高碳酸血症患者的高二氧化碳(CO₂)血液气体水平带回到可接受水平。通过在夜间NIV期间测量基线和动脉氧和二氧化碳水平的趋势来检查通气的功效。

[0003] 动脉血液气体测量形成黄金标准。在家中开始进行通气处置之前,患者待在医院中以优化呼吸机设置并监测动脉血液气体值。根据疾病严重性和稳定性,患者必须定期或多或少返回医院进行检查。呼吸道护士也能够去家中探访患者,以检查呼吸机并安装实现血液气体分压的无创监测的设备。在家中,通常在夜间监测血液气体水平,并在医院中存储数据以及呼吸机和呼吸道数据以供后续分析。

[0004] 无创血氧监测的现有技术是通过测量动脉氧气饱和度,其涉及经由氧解离曲线的氧分压。脉搏血氧定量法(SpO₂)是用于对患者的动脉氧饱和的无创监测的光学方法,并成为临床实践中最常用的技术之一。脉搏血氧定量法是一种合理的低成本技术,并易于使用。其是在家中进行血氧监测的优选方法。

[0005] 对CO₂的分压的无创监测的现有技术是通过二氧化碳图或通过经皮CO₂(PtcCO₂)监测。对于具有健康肺的插管患者,通过二氧化碳图获得的呼气末CO₂(etCO₂)值提供对动脉CO₂值的良好指示。然而,在面罩和面部之间通常存在气体泄露并且患者具有严重的呼吸疾病的无创通气情况下,二氧化碳图通常不是可靠的方法。在大部分医院中,组合使用二氧化碳图用于趋势监测以及分析动脉血样本来获得偶尔准确的值。

[0006] 经皮CO₂监测不受气体泄露和呼吸疾病的破坏,但是需要经培训的人员来获得可靠的值,并且由于成人之间皮肤属性的变化而显示一些不精确性。在家中,比起血氧定量法,较少使用CO₂血液气体监测,尽管其针对患者接收通气具有高度相关性。

[0007] 当前经皮CO₂传感器都基于以下的40年的概念(i)恒温控制的加热器以增加血液灌注和皮肤的气体渗透性;(ii)皮肤和传感器膜之间的流体层;(iii)覆盖传感器的气体渗透膜;(iv)膜和传感器之间的电解质溶液;(v)包括电化学pH传感器和参考电极的传感器;以及(v)补偿温度效应和皮肤新陈代谢的算法。

[0008] US 6,602,716 B1描述了一种以荧光方式确定样本的生物、化学或物理参数(尤其

是气体CO₂或NH₃)的方法和设备,其使用两种不同发光材料,第一种发光材料至少相对于发光强度对于参数敏感,第二种发光材料至少相对于发光强度和衰减时间对于参数不敏感。该申请还指示能够采用相位调制技术来确定发光信号的平均相移。因此相位角 ϕ_m 取决于两个信号强度的比率而不是绝对信号水平,并将允许参考短暂的指示剂染料组分的强度。

[0009] 用于经皮应用的现有技术的化学-光学传感器的另一范例在图1中描绘,其中在光学透明载体材料的顶部上布置有两层“硅橡胶状”的可透气材料。第一层(感测层)包括疏水聚合物中亲脂性相位迁移剂内的两种发光染料的混合物,即具有长发光寿命的参考染料和具有短发光寿命的pH敏感指示剂染料。第二膜层包括光反射材料(TiO₂)颗粒,并防止离子传输到感测层或从感测层传输。CO₂气体通常扩散通过所述膜进入第一(感测)层并改变pH,其继而修改来自指示剂染料的发光度。通过使用有效测量经调制的光激发的响应时间的双寿命参考技术,能够计算出CO₂气体的百分比。

[0010] 亲脂性相位迁移剂还用作化学缓冲材料,以提供水用于产生碳酸。然而,在传感器应用场所处的渗透失衡例如可以启动传感器中的水传输,这将导致不希望的传感器的敏感度改变。通常,这种改变需要传感器的完全且耗时的重新校准。

[0011] 因此,需要开发一种允许补偿感应的气体浓度测量不准确性的方法,尤其是不需要化学-光学传感器的额外的重新校准。

发明内容

[0012] 本发明解决了这些需求,并提供一种用于检测以光学方式确定的气体浓度的精确性以及用于校正该精确性的方法。上述目标专门通过一种用于以光学方式确定气体浓度的方法实现,所述方法使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应对于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应对于气体浓度敏感(指示剂染料),其中,所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度,其特征在于,在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度被用于在所述时刻之后校正敏感度变化。特别地,发明人出乎意外地发现化学-光学传感器单元中的参考染料(实验证明其对于O₂、CO₂和离子不敏感)可以用作对指示剂层的敏感度的明确指示剂。例如,所述敏感度可能受到环境渗透性的影响,例如在化学-光学传感器单元的经皮应用位置处。特别地,这可能导致改变指示剂层的含水量。基于该出人意料的发现,对参考染料的测量可以用于校正化学-光学传感器单元的所获得的测量数据,而不考虑原地的渗透情况,因为在传感器单元的感测层中的任何水传输活动或水积累或流出都可以经由用于含水量的参考染料的指示剂功能检测到。这允许在相对于化学-光学传感器单元的初始状态可能是失衡的不同渗透环境中使用化学-光学传感器单元,而无需重新校准所述化学-光学传感器单元。因此,通过化学-光学传感器单元可以有效地确定例如O₂并且尤其是CO₂的气体浓度,而无需任何额外校准步骤,并且无需担心由于水流入感测层的影响而引起的连续报错或测量值的无效性。因此,可以基于参考染料信号,通过向量分解来有效补偿化学-光学传感器的感测结构的潜在渗透性变化。

[0013] 在优选实施例中,所述发光染料通过单个光源被激发。

[0014] 在另一优选实施例中,所述发光染料被同时激发。

[0015] 在本发明的另一优选实施例中,所述发光染料被提供在化学-光学传感器单元的

感测层中。

[0016] 在另一优选实施例中,所述化学-光学传感器单元包括邻近所述感测层的至少一个透气层,其适于将待测量其浓度的气体通过所述透气层朝向所述感测层。

[0017] 在额外实施例中,所述透气层适于防止光通过所述透气层。

[0018] 在又一优选实施例中,所述光学传感器适于与被插设在至少所述透气层与所述光学传感器要被应用在其上的表面层之间的接触介质一起操作。

[0019] 在本发明的特别优选实施例中,所述方法包括:通过单个检测器来测量所述参考染料和指示剂染料的发光响应的相行为,并通过所测量的相行为来获得与两种发光染料的总强度无关的发光响应向量 \vec{F} ,

[0020] 还根据公式 (I) 进一步将所测量的发光响应向量 \vec{F} 分解为虚部 (β) 和实部 (α),所述虚部 (β) 仅仅反映所述参考染料,而所述实部 (α) 是所述参考染料和所述指示剂染料的实部之和

$$[0021] \quad \vec{F} = A e^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i \text{Im}(\vec{F}) = A \cos(\omega t) + i A \sin(\omega t) = \alpha + i\beta$$

[0022] 其中 α 和 β 都是时间变量,

[0023] 并根据公式 (II) 基于所述参考染料在第一时刻之后补偿所测量的发光响应,

$$[0024] \quad \alpha' = \frac{\alpha}{1 + k \partial(t)}$$

[0025] 其中 (III)

$$[0026] \quad \partial(t) = \frac{\beta(t) - \beta(0)}{\beta(0)}$$

[0027] 并且其中, k 是反映所述发光染料的渗透性的敏感度的比率,

[0028] 并经由得到的发光响应向量 \vec{F} 的相位角 Φ 来确定气体浓度 (IV)

$$[0029] \quad \vec{F} = \alpha' + i\beta.$$

[0030] 优选地,常量 k 是参考染料强度的非线性函数。

[0031] 在本发明的具体实施例中,所测量的发光响应的所述虚部 (β) 和所述实部 (α) 是经低通滤波的。

[0032] 在如上所述方法的另一实施例中,在一个渗透环境中,所述参考染料的发光度与所述指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率被用作对一个或多个不同渗透环境的校准器。

[0033] 在如上所述方法的又一优选实施例中,在一个渗透环境中,所述参考染料的发光度和所述指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率的动态被用作对变化的渗透环境的动态的校准器。

[0034] 在另一方面,本发明涉及一种用于对确定气体浓度的光学传感器的测量进行质量评估的方法,所述方法使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应对于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应对于气体浓度敏感(指示剂染料),其中,所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度,其特征在于,在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度在所述时刻之后指示敏感度变化,

[0035] 所述质量评估包括根据公式 (I) 确定虚部 (β)

[0036] $\vec{F} = A e^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i \text{Im}(\vec{F}) = A \cos(\omega t) + i A \sin(\omega t) = \alpha + i\beta$

[0037] 其中,实部(α)是所述参考染料和所述指示剂染料的实部之和,并且其中,所述虚部(β)的缓慢和/或逐步变化指示可接受的测量质量,以及其中,所述虚部(β)的快速改变或波动变化指示不可接受的测量质量。

[0038] 在如上所述所有方法的优选实施例中,所述气体浓度是血液气体浓度。尤其优选的是,确定O₂和/或CO₂的气体浓度,更优选地是CO₂的气体浓度。

[0039] 在如上所述所有方法的另一优选实施例中,所述敏感度变化发生在渗透失衡环境中,例如身体表面。在特别优选的实施例中,所述敏感度变化发生在人类或动物皮肤上或内。

[0040] 在本发明的特别优选实施例中,如本文上述的对气体浓度的所述确定是在人类皮肤处或内对CO₂的浓度的经皮确定。

附图说明

[0041] 图1示出了用于经皮应用的化学-光学传感器的原理。该图描绘了化学-光学传感器,其包括具有光学透明载体的支撑层,包括硅胶膜的感测层,参考染料和对于气体是透明的且pH敏感的指示剂染料,以及对气体透明且反光的在硅胶膜中包括TiO₂的层。例如,化学-光学传感器可以在470nm(蓝-绿LED)处被激发,且在500到700nm(红)的范围内根据指示剂和参考染料检测到发光。参考染料具有低的响应,且发光体例如可以被包装进球体以保护它们免受O₂。指示剂染料具有快速响应,且主要对H⁺(pH)敏感,导致幅度的降低,并且由于CO₂增加引起的pH降低而在白光照明下呈黄色。选择照明光强度调制的频率,从而在标称CO₂浓度处获得大约45°的相移。

[0042] 图2示出了双寿命参考技术(DLR)检测方案的向量图。注意,为了简便,在向量图中,所有的相位角被指示为绝对值,即,正角,尽管在现实中,参考染料具有缓慢响应,从而其相位角是负的并因此应当理解为“-Im”。

[0043] 图3示出了将传感器场所转移到较低(零)渗透环境中之后的pCO₂。

[0044] 图4示出了将传感器场所从一半水(demi-water)转移到生理盐水中之后的pCO₂。

[0045] 图5示出了针对范例1和2中描述的实验,作为时间函数的发光向量 \vec{F} 的虚部 $\text{Im}(\vec{F})$ 和实部 $\text{Re}(\vec{F})$ 。注意,为了简便,在向量图中,所有的相位角被指示为绝对值,即,正角,尽管在现实中,参考染料具有缓慢响应,从而其相位角是负的并因此应当理解为“-Im”。

[0046] 图6示出了在将传感器场所转移到较低(零)渗透环境之后发光度的虚部(图6A)和实部(图6B)。

[0047] 图7示出了发光度的虚部(图7A)和校正后的实部(图7B)。

[0048] 图8描绘了在校正之后发光度的虚部和校正后的实部。在0和20%之间的临床相关CO₂水平随着时间是相对恒定的。

[0049] 图9示出了在将传感器场所转移到较高渗透环境之后发光度的虚部(图9A)和实部(图9B)。

[0050] 图10描绘了根据本发明在转移到较高渗透环境之后校正后的传感器响应。在0和20%之间的临床相关CO₂水平随着时间是相对恒定的。

具体实施方式

[0051] 本发明涉及一种用于检测以光学方式确定的气体浓度的不准确性以及用于校正这种不准确性的方法。

[0052] 尽管将结合特定实施例描述本发明,但本描述不应被解释为限制意义的。

[0053] 在详细描述本发明的示范性实施例之前,将给出对于理解本发明重要的定义。

[0054] 如在本说明书中和所附权利要求中所使用的,单数形式的“一”和“一个”还包括相应的复数形式,除非在上下文中另有清楚地表示。

[0055] 在本发明的上下文中,术语“大约”和“近似”表示本领域技术人员将理解仍能确保正在讨论的特征的技术效果的准确性的间隔。所述术语通常指示距所指示的数值偏离±20%,优选±15%,更优选±10%,甚至更优选的±5%。

[0056] 可以理解的是,术语“包括”不是限制性的。对于本发明的目的,术语“组成”被认为是术语“包括”的优选实施例。如果此后一组被定义为包括至少特定数量的实施例,则表示还包括优选仅由这些实施例组成的组。

[0057] 此外,在说明书和权利要求书中的术语“第一”、“第二”、“第三”或“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”等用于区别类似的元件,而不必描述顺序或时间次序。可以理解的是,这样使用的术语在适当的环境下是可互换的,并且本文描述的本发明的实施例能够以不同于本文所描述或图示的其它顺序操作。

[0058] 假设术语“第一”、“第二”、“第三”或“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”、“i”、“ii”等涉及方法或使用或分析的步骤,在所述步骤中没有时间或时间间隔连贯性,即,可以同时执行步骤或者在这些步骤之间可以存在秒、分钟、小时、天、周、月甚至年的时间间隔,除非在申请中如本文的上文或下文中阐述所另外指明。

[0059] 可以理解的是,本发明不限于本文所描述的特定方法、协议等,这些都可以改变。还可以理解的是,本文所使用的术语的目的在于仅描述特定实施例,并不意图限制本发明的范围,其仅由所附权利要求所限制。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通人员所通常理解的相同的意义。

[0060] 如上所述,本发明在一个方面涉及一种以光学方式确定气体浓度的方法,所述方法使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应用于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应用于气体浓度敏感(指示剂染料),其中,所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度,其特征在于,在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度被用于在所述时刻之后校正敏感度变化。

[0061] 术语“气体浓度”涉及由于来自待测量的区域或区段的扩散而到达化学-光学传感器的气体量。“气体”可以是任何气态材料。优选的是,气体是以生物方式产生的或生物活性或相关的气体,或者以生物技术方式产生的或生物技术相关的气体。这种气体的范例是O₂、CO₂、CO、N₂、NH₃、NO和H₂S。优选地是,应当确定其浓度的气体是O₂和/或CO₂。特别优选的是,应当确定其浓度的气体是CO₂。

[0062] “相对于发光响应用于气体浓度不敏感的发光染料(参考染料)”可以是任何发光染料,其在将用于测量的化学-光学传感器单元的背景中对如上所述的气体浓度的增加和/或减少是惰性的。在优选实施例中,参考染料在将用于测量的传感器单元的背景中对O₂或CO₂的浓度的增加和/或减少是惰性的。此外,参考染料的发光衰减时间应当不同于如下所述的

指示剂染料的发光衰减时间。优选地,将在本发明的方法中使用的参考染料具有相对长的发光衰减时间,或者与如下所述的指示剂染料相比具有较长的发光衰减时间,。对气体惰性且显示长的衰减时间的适当参考染料的范例包括:(1)具有钇(II)、铈(I)或者铈和铈作为中心原子和二胺配体的过渡金属配合物;(2)具有铂、钨、钨或锡作为中心原子的磷光卟啉;(3)稀土的磷光配合物,例如铈、铈或铈;以及(4)磷光水晶,例如红宝石、Cr-YAG、紫翠玉或磷光混合氧化物,例如氟代锗酸镁(magnesium fluoro-germanate)。

[0063] “相对于发光响应对于气体浓度敏感的发光染料(指示剂染料)”可以是任何发光染料,其在用于测量的化学-光学传感器单元的背景中如上所述对气体浓度的增加和/或减少敏感。在优选实施例中,参考染料在将用于测量的化学-光学传感器单元的背景中对O₂或CO₂浓度的增加和/或减少敏感。此外,指示剂染料的发光衰减时间应当不同于如上所述的参考染料的发光衰减时间。优选地,将在本发明的方法中使用的指示剂染料可以具有相对短的发光衰减时间,或者与如上所述的参考染料相比具有较短的发光衰减时间。例如,指示剂染料可以是荧光染料。对气体敏感且显示短衰减时间的适当指示剂染料的范例包括8-羟基芘-1,3,6-三磺酸三钠盐(HPTS)、荧光素、罗丹明B、罗丹明B-十八酯、十六烷基吡啶橙、羟甲基香豆素、罗丹明、B-十八酯、罗丹明B、萘基荧光素、磺酰罗丹明101、曙红、硫素以及硫酸奈尔蓝。

[0064] 在具体实施例中,本发明涉及参考染料和指示剂染料的组合,包括上述指示的示例性指示剂染料和参考染料的所有组合。在根据本发明的方法的背景下使用的参考染料和指示剂染料的组合(参考染料/指示剂染料)的优选范例包括:钇(II)-(氨丁三醇(tris)-4,7-二苯基(diphenyl)-1,10-邻二氮杂菲(phenantroline))/HPTS;钇(II)-(氨丁三醇-4,7-二苯基-1,10-邻二氮杂菲)/荧光素;钇(II)-(氨丁三醇-4,7-二苯基-1,10-邻二氮杂菲)/罗丹明B;钇(II)-(氨丁三醇-4,7-二苯基-1,10-邻二氮杂菲)/罗丹明B-十八酯;钇(II)-(氨丁三醇-4,7-二苯基-1,10-邻二氮杂菲)/十六烷基吡啶橙;铈(III)-氨丁三醇-苏氨酸-三氟甲基丙酮酸盐/羟甲基香豆素;铂(II)-四苯基卟啉/罗丹明B-十八酯;铂(II)-四苯基卟啉/罗丹明B;铂(II)-四苯基卟啉/甲萘酚荧光素;铂(II)-四苯基卟啉/磺酰罗丹明101;铂(II)-八乙基卟啉/曙红;铂(II)-八乙基卟啉/硫素;铂(II)-十八基酮类卟啉/硫酸奈尔蓝;Cr(III)-YAG/硫酸奈尔蓝;以及Cr(III)-YAG/甲萘酚荧光素。

[0065] 本发明的方法依赖于对所述不同发光衰减时间的测量,其转换为相移 Φ 。具体地,由于参考染料对于光调制响应较慢,所以相对于由光调制表示的实轴存在相移 Θ ,并且快速响应的指示剂染料也是。相移 Θ 通常依赖于所应用的光调制的频率。得到的向量 \vec{F} 的相位角 Φ 因此通常只取决于两种染料的幅度的比率,并可以基于简单的数学函数而被链接到将被测量的气体浓度。换句话说,得到的向量 \vec{F} 的相位角 Φ 指示要被测量的气体浓度。

[0066] 在优选范例中,得到的向量 \vec{F} 的相位角 Φ 可以被直接链接到例如在化学-光学传感器单元中要被测量的气体的百分比。其它范例包括使用四参数波兹曼乙状结肠拟合(Boltzman sigmoid fit),以便从0到100%范围拟合总CO₂浓度,例如在认为这种方法是必需的情况下。本发明还设想的其它适当的方法例如包括在感兴趣浓度范围内的线性拟合。因此,基于指示剂和参考染料的不同衰减时间,可以在发光信号的固定频率和相位角处调制激发强度,其独立于幅度,可以被检测并转换为气体敏感指示剂染料的相对强度,据此

随后可以确定气体浓度。有利地,由光学传递函数中的变化引起的发光幅度效果被有效抑制,这是因为它们平等地影响两种染料。

[0067] 在具体实施例中,对参考染料和指示剂染料中不同发光衰减时间的测量本质上基于双寿命参考原理,例如,如从US 66 02 716 B1或者从Kocincova,New pH Sensitive Sensor Materials;Luminescent Fiber-Optic Dual Sensors for Non-Invasive and Simultaneous Measurement of pH and pO₂(Dissolved Oxygen) in Biological Systems,2007,PhD thesis,University of Regensburg可推论出的。

[0068] 在中心方面,本发明提供了在第一时刻使用检测出的参考染料的发光幅度来校正所述时刻之后检测到的气体浓度。因此,该校正负责测量过程中的敏感度变化,其能够由参考染料的发光幅度的向量分解覆盖。本文所使用的术语“校正”因此意味着,通过向量分解的任何适当方法根据测量到的发光度能够提取来自本文所定义的参考染料的响应。随后,能够基于参考染料的发光幅度,补偿传感器响应(即,如上所述的气体浓度的指示),所述发光幅度出人意料地被发现由于但不限于传感器和环境之间的渗透压力差而与敏感度变化非常相关,并在本发明的化学-光学传感器单元中引入例如水传输。根据任何适当的数学方法,能够执行数学分解和随后的补偿或校正。例如,可以使用正弦光激发以及幅度和相位的同步检测。在特别优选的实施例中,已经实现硬件元件来执行这种正弦光激发以及幅度和相位的同步检测。还设想到的范例包括方波光激发或在时域中的分析性能,例如通过根据其“较长的”脉冲响应辨别参考染料。还设想到的备选是例如通过应用傅里叶变换之后在频域中的分析。

[0069] 优选的是,本发明的方法包括通过单个检测器测量所述参考染料和指示剂染料的发光响应的相位特性,并获得与相位特性测量的两种发光染料的总强度无关的发光响应向量 \vec{F} 。有利地,根据公式(I),这之后跟随将测量到的发光响应向量 \vec{F} 分解为虚部(β)和实部(α),所述虚部(β)仅仅反映所述参考染料,而实部(α)是参考染料和指示剂染料的实部的和。

$$[0070] \quad \vec{F} = A e^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i \text{Im}(\vec{F}) = A \cos(\omega t) + i A \sin(\omega t) = \alpha + i\beta$$

[0071] 其中 α 和 β 都是时间变量。

[0072] 随后,基于参考染料,可以补偿测量到的发光响应。可以根据任何适当的算法来执行这种补偿。优选根据公式(II)来执行所述补偿:

$$[0073] \quad \alpha' = \frac{\alpha}{1+k\partial(t)}$$

[0074] 其中(III)

$$[0075] \quad \partial(t) = \frac{\beta(t) - \beta(0)}{\beta(0)}$$

[0076] 并且其中, k 是反映参考染料的幅度的敏感度与所述发光染料的CO₂敏感度的函数。

[0077] 补偿发光响应向量是(IV)

$$[0078] \quad \vec{F}' = \alpha' + i\beta$$

[0079] 其中相位角 ϕ' 直接经由波兹曼乙状结肠被链接到 CO_2 浓度。

[0080] 在另一优选实施例中, 仅对指示剂染料 α 部分进行补偿 (V) :

$$[0081] \quad \alpha' = \frac{\alpha - \frac{\beta}{\tan\theta}}{1 + k \frac{\partial(t)}{\partial(t)}} + \frac{\beta}{\tan\theta}$$

[0082] 如本文所使用的术语“反映参考染料幅度的敏感度与所述发光染料的 CO_2 敏感度的常量”意味着参考染料和指示剂染料显示出实验上证明的特定渗透性或渗透性情形的敏感度。因此, 导出数据可以被收集, 或从适当的数据库导出, 并被以适当的常量的形式提供。在其它实施例中, 所述常量可以在执行本发明的方法的同时直接从当前测量结果中导出。因此, 可以在第一时刻确定 k , 随后, 即在进一步确定气体浓度的期间, 被用作用于在执行所述方法期间进行进一步运算的常量。

[0083] 在其它实施例中, 反映 β - 依赖于 CO_2 敏感度的常量 k 可以被用作如本文上述的 4 个波兹曼校正常数的附加。在特别优选的实施例中, 在制造期间通过应用 CO_2 浓度的范围而校准化学-光学传感器 (如本文上述其可以导致 4 个波兹曼校准常量) 可以被延伸到不同的渗透性范围。基于这种校对, 还能够执行常量 k 的校准。随后, 可以基于技术人员所已知的任何适当的算法或算术方法来确定气体浓度。优选的是, 基于得到的发光响应向量 \vec{F} 的相位角 Φ 来确定气体浓度 (IV)

$$[0084] \quad \vec{F} = \alpha' + i\beta$$

[0085] 可以根据任何适当的算术方法来执行所述确定。例如, 可以使用正弦光激发以及幅度和相位的同步检测。还设想到的范例包括方波光激发或在时域中的分析性能, 例如通过根据其“较长”脉冲响应来辨别参考染料。还设想到的备选是例如通过在应用傅里叶变换之后在频域中的分析。

[0086] 在本发明的另一具体实施例中, 对测量到的发光响应的虚部 (β) 和实部 (α) 进行滤波。例如, 这种滤波可以是低通滤波, 其可以例如通过适当的滤波算法或基于适当的设备以电子方式实施。因此, 滤波器或滤波通过低频信号并降低具有比截止频率高的频率的信号的幅度。在优选实施例中, 可以对用于进行校正的 (β) 部分进行低通滤波。在某些实施例中, 可以在反映渗透效应的缓慢的范围内执行所述滤波, 其可以在大约 10 分钟到几个小时的时间范围内发生。在备选实施例中, (β) 部分可用于检测测量伪影, 例如失水等, 其发生地更快。在这些情况下, 可以在不滤波或几乎不滤波的情况下使用 (β) 部分, 以适当地检测这种快速发生的波动。

[0087] 如上所述, 本发明允许根据所描述的向量分解方法来确定参考染料的发光度和指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率。有利地, 可以在特定环境中 (例如, 人类对象的皮肤、生物技术设备等) 确定这种稳定状态比率。基于所确定的参考染料的发光度与指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率, 可以如本文所述针对化学-光学传感器定义校准状态。这种校准状态可以随后用于校准在 (ii) 相同环境或在 (iii) 不同环境 (例如, 不同的渗透环境) 中 (i) 相同组成的其它化学-光学传感器。因此, 可以将构成具体情况中气体浓度测量的校准运算的本质的稳定状态信息用作在新环境中适当校准方法的起始点。根据每个反映具体环境的额外常量, 进一步调整或修改对应的计算。例如, 根据本文描述的向量分解方法确

定在参考染料的发光度与指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率,可以导致如上所述的用于校准目的的常量 k 。提供这种常量 k 的其他备选方法也是可以的,并由本发明设想出。在优选实施例中,常量 k 可以是参考染料强度的非线性函数。在特别优选的实施例中,常量 k 是参考染料强度的非线性函数,并能够在渗透范围内校准。如本文所述,这些方法可以根据所使用的校正方法而变化。

[0088] 例如,常量 k 可以用作校准过程中的另一参数,其可以有利地反映染料相对于在其环境中(例如,在封装中)的渗透度对渗透度变化的响应

[0089] 在另一备选实施例中,可以通过参考染料幅度来调整一个或多个校准波兹曼常量。

[0090] 本发明还设想到一种方法,其中将在一个渗透环境中的参考染料的发光度和指示剂染料的发光度之间的稳定状态比率的动态用作用于改变渗透环境的动态的校准器。本文所使用的术语“稳定状态比率的动态”指的是所观察到的稳定状态比率(尤其是如上所述参考染料的发光度和指示剂染料的发光度的稳定状态比率)的数学反映或描述。通过提供所观察到行为的数学描述,导出的模型可以有利地用于类似或相同情况的校准目的。优选地,所述模型可以用作用于不同环境的校准器。更优选地,所述模型可以用作用于改变渗透情形的预测模型。

[0091] 在图示实施例中,可以在以下非限制性且仅是说明性的场景中使用传感器:首先,在制造过程期间,针对不同的渗透度和 CO_2 浓度的范围,可以校准传感器单元。此外,例如在封装传感器单元之后可以测量得到的矢量。通常,这可以与对在皮肤表面上使用传感器单元必要的接触流体一起进行。因此,传感器单元可以很好地被表征。在传感器的闲置时间期间,即,在未使用传感器单元的时间段期间,传感器的正确和准确特性可能会变小。这可能由于如下因素:例如,从传感器单元(或从接触流体)到封装材料的水分的丢失。因此,在已经拆开传感器单元之后以及在使用传感器单元短暂之前或者在已经将传感器单元应用于皮肤之后,即在当由于 CO_2 进入或来自皮肤的渗透尚未变得可察觉而引起的缓慢效应时初始使用传感器单元的时间范围,可以测量得到的发光向量。

[0092] 该发光向量可以有利地用于初始测量质量评估。例如,该质量测量可以用于检测是否被适当放置或存储和/或被适当连接到例如读取单元。测量的向量因此可以用于与在封装之后的制造商的校准数据进行比较。因此,基于与制造商的校准(封装之后)的偏差,可以检测存储或连接问题的存在。因此,可以回答光传输是否正确的问题。

[0093] 在另一额外或备选实施例中,可以采用发光向量作为 $t=0$ 参考测量。这种参考测量可以用于要被执行的传感器测量活动。优选地,所述测量可以是即将到来的经皮测量。

[0094] 在本发明的具体实施例中,在上文中定义的参考染料和指示剂染料可以吸收相同范围波长的光。这允许仅通过一个单个光源将其激发为发光。因此,在本发明的具体实施例中,通过单个光源激发发光染料。该光源优选适于根据其化学和光学属性辐射参考染料和指示剂染料。因此,光源可以提供预先确定波长的辐射,优选处于激发波长或者适于如上所述参考染料和指示剂染料的波长范围的光。光源可以具有任何适当的形式,提供任何适当的强度并提供任何适当的波长。在具体实施例中,光源优选地可以是发光二极管(LED)。

[0095] 在另一实施例中,参考染料和指示剂染料的激发是同时激发。因此,基于仅一个光源并且能够由相同波长或波长范围激发,可以在同时激发参考染料和指示剂染料。

[0096] 可以以任何适当形式或上下文提供发光染料。优选的是在化学-光学传感器单元中组织染料。例如,这种传感器单元可以包括感测层,其包括参考染料和指示剂染料。如本文使用的术语“感测层”是指可以被辐射或激发的层,并且其可以随后由于作为光学响应的光反应材料(例如发光,如荧光)的激发而生成不同波长的光。感测层可以包括填充材料,其对于气体分子是可通过的。这种填充材料的范例是硅橡胶材料。在具体实施例中,感测层可以包括硅橡胶或本质上由硅橡胶材料组成。感测层还可以包括化合物,例如水或化学缓冲剂。因此,可以在具体的pH处缓冲感测层,或者所述感测层包括特定量的质子和/或氢氧离子,例如具有特定pH。所述pH可能由于气体(尤其是进入感测层的CO₂)的扩散而变化。优选地,CO₂可以扩散到感测层,并通过与水相互作用而改变所述感测层中的pH,因此增加质子的浓度并从而改变pH。

[0097] 如本文所使用的术语“以预先确定的辐射进行辐射”意味着可以以适当波长的辐射辐照或激发感测层,尤其是能够生成感测层的光学响应的波长。例如,可以用可见光、红外光和/或紫外光执行辐照。预先确定的辐射的优选范例是例如波长大约为400到500nm(例如440nm、450nm、460nm、470nm、480nm、490nm等)的绿-蓝可见光谱的光。辐射(即,光波长及其强度)通常依赖于或适于感测层中的指示剂染料和参考染料。对于具体的光反应材料,可以使用适当的对应激发波长。还优选的是,指示剂染料和参考染料的发射光谱处于相同的光谱区。因此,例如,如果用波长大约为450nm的光激发参考染料和指示剂染料,则一种染料可以发出例如在520nm的绿光而另一种可以发出例如在600nm的红光。可以用一个光学检测器检测发射光谱的这种窄范围,因此允许成本敏感的实现。

[0098] 在化学-光学传感器单元的背景下,感测层适于测量至少一个感测层的光学响应,所述感测层的光学响应依赖于气体的浓度。

[0099] 在优选实施例中,如上所述,感测层包括参考染料以及指示剂染料作为光反应材料。特别地,如上所述参考染料和指示剂染料的组合可以存在于感测层中。

[0100] 感测层还可以至少通过例如O₂和/或CO₂的气体分子,所述气体分子可以从例如气体渗透层的更深层到达。通常,感测层还可以渗透水分子,根据依据本发明的化学-光学传感器的对应区域中的渗透压,水分子可以在更深的层(即,在感测层之下的层)内或外扩散。

[0101] 在某些具体实施例中,感测层可以包括发光材料,其能够测量不同气体的浓度,或者其能够同时测量多于一种气体的浓度,例如同时测量两种气体的浓度。例如,感测层可以包括两种发光材料,其适于分别测量不同气体。优选地,一个子层、区域或一种材料可以适于检测氧气,而第二子层、区域或一种材料适于检测CO₂。关于多参数传感器的更多细节以及实现它们的额外可能性对于本领域技术人员是已知的,或者能够从适当的文献来源导出,例如WO 02/056023或者Schäferling, The Art of Fluorescence Imaging with Chemical Sensors, 2012, Angewandte Chemie International Edition, 51(15), 3532-3554。

[0102] 感测层可以被提供具有单个层。在备选实施例中,可以提供多于一个的感测层。这种第二或另外的感测层可以具有与第一感测层相同的属性或与其具有不同的属性。例如,第二或另外的感测层可以包括不同的发光材料,例如不同的染料,或者其可以被提供在例如不同的缓冲剂的不同化学环境中,或者具有与第一感测层不同的pH。在其它实施例中,与第一感测层相比,第二或后续感测层可以适于测量不同的气体,例如O₂而不是在第一感测

层中测量的CO₂。

[0103] 化学-光学传感器单元还适于测量至少一个感测层的光学响应。重要的是,假设接收到的光学响应依赖于将要测量的气体浓度。这种适应可以包括提供适当的检测方法或设备,其允许接收、检测和/或分析从感测层传出的一个或多个光学响应。可以根据任何适当的检测方法或基于任何适当的检测设备来执行或实现所述检测,或者所述检测包括允许执行检测步骤或子步骤的适当部件。

[0104] 在另一实施例中,化学-光学传感器包括邻近感测层的至少一个透气层。如本文所使用的术语“透气层”是指对于气体分子是可过的结构。通常,透气层被提供作为适于将气体传递到覆盖感测层的膜结构。在具体实施例中,透气层可通过气体分子,例如O₂和/或CO₂。通常,透气层还可以透过水分子,例如,根据依据本发明的化学-光学传感器的区域中的渗透压,水分子可以在透气层之上或之下的层内或外扩散。这种扩散过程或水分子的传输例如可以基于气相的水完成。

[0105] 透气层的膜可以由适当的透气和透水材料组成。例如,所述膜可以是硅胶膜,或可以包括硅胶。备选地,所述膜可以由以下材料组成或包括以下材料:例如PTFE(聚四氟乙烯)或衍生物的材料。在其它备选实施例中,所述膜可以由以下组成或包括以下:金属网,例如基于聚丙烯和乙烯的多孔疏水性聚合物,例如气凝胶的多孔疏水性硅氧化物,例如全氟磺的全氟材料。其它适当的材料是技术人员已知的并且这些材料也可以在本发明的上下文中被设想到。

[0106] 透气层还可以由可通过气体分子的填充材料组成。这种填充材料的范例是硅橡胶材料。在优选实施例中,透气层因此可以包括硅橡胶或本质上由硅橡胶材料组成。

[0107] 在本发明的其它优选实施例中,透气层可以额外地适于防止光通过透气层。术语“防止光通过透气层”特别意图表示透气层适于反射或散射通过至少一个感测层传输的光,和/或阻挡期望传感器范围外部的可能的的光干涉。由透气层反射或散射光可以通过使用任何适当的例如金属(如,铝)或金属氧化物的光反射材料而实现。特别优选的是使用钛合成物,例如,包括TiO₂的合成物。在具体实施例中,光反射或散射可以是完全的,即,针对所有波长,或者其可以专用于特定波长或特定范围的波长。例如,可以反射或散射特定波长或特定范围波长的光,尤其是针对感测层中发光材料的激发波长,而针对感测层中发光材料未刺激的不同波长的光则不被反射。在其它实施例中,光反射或散射可以依赖于具体参数,例如在透气层处的温度、pH、气体分子的存在、极性化合物的存在等。此外,例如在期望的传感器范围外部,透气层可以阻挡荧光分子的可能干扰。在优选实施例中,阻挡荧光分子的干扰可以是阻挡大约400nm-700nm范围外部的荧光。可以通过提供在设想的感测范围外部工作的光吸收材料来实现这种阻挡活动。

[0108] 透气层因此可以本质上用作光的屏障,用作例如CO₂、O₂或H₂O的小分子的透过层,以及用作对较大分子的半活性(即强烈阻碍的)屏障,根据本发明尤其是第一化合物而不是水,其具有低极性。在另一具体实施例中,透气层设置为没有任何水但仍具有高的透气属性的屏蔽层的形式。这种透气层可以包括硅油、软硅橡胶、全氟烷油、软全氟(聚四氟乙烯)橡胶或食用油,或者其衍生物,或者这些化合物的任何组合。

[0109] 透气层可以设置为单个层。在备选实施例中,可以设置多于一个的透气层。这种第二或其它的透气层可以具有与第一透气层相同的属性或不同的属性。例如,第二或其它的

透气层可以具有反射不同波长的光的属性。在其它实施例中，第二或其它的透气层可以具有对不同于第一透气层的分子可透过的属性。例如不同气体或不同化合物可以经过第一和第二或后续的透气层。

[0110] 在本发明的其它具体实施例中，化学-光学传感器还可以包括邻近至少一个感测层的至少一个光透明层。光透明层优选可以在感测层的顶部，而感测层反过来在透气层的顶部，如本文以上所定义的。透明层因此可以覆盖感测层并保护其免于与周围大气直接接触。因此，可以通过从一侧的透气层以及另一侧的光透明层来封装至少一个感测层。如本文所使用的术语“光透明层”指的是对辐射至少部分透明的载体基板。在一些实施例中，光透明层可以对电磁波的整体适当光谱是透明的，例如红外光、可见光和紫外光。在其它实施例中，光透明层可以是仅针对具体波长或波长范围透明的。光透明层例如可以针对如上所述的预先确定的辐射是透明的，或者针对感测层中发光材料的激发波长或波长范围是透明的，而对于感测层中发光材料未刺激的不同波长的光则不能通过。另外，光透明层针对在感测层中生成的光学响应的光是透明的。可以在专门穿过光透明层的具体波长或波长范围内提供这种光，而不同波长的光可以穿过。在具体实施例中，光透明层可能仅针对感测层中发光材料的激发波长或波长范围以及针对通过感测层中所述发光材料生成的作为光学响应的波长或波长范围是透明的。

[0111] 例如，光透明层可以由透明材料组成，例如玻璃、聚碳酸酯、PET、硅橡胶或PMMA（树脂玻璃）。

[0112] 在其它实施例中，光透明层可以是对于例如 O_2 和/或 CO_2 的气体不能透过的。在其它实施例中，光透明层还可以是对于水和/或根据本发明的不同于水的第一化合物是低透过的。

[0113] 在其它实施例中，光学传感器适于与接触介质一起操作。如本文所使用的术语“接触介质”指的是可以设置在化学-光学传感器单元和将执行气体测量的表面层（例如，皮肤）之间的接口处的介质。优选地，接触介质至少插入到如本文以上定义的透气层和将执行气体测量的表面层（即，人类或动物身体的皮肤）之间。接触介质可以是凝胶或液体，其通常允许将气体分子从更深的层（例如，皮肤）转移到根据本发明的化学-光学传感器单元。因此，在特别优选的实施例中，接触介质至少是透气的。透气性可以是对于任何气体材料的普遍可透性。备选地，接触介质可以具有针对某些气体分子（例如， O_2 、 CO_2 、 CO 、 N_2 、或者 NH_3 、 NO 或 H_2S ）的具体可透性。特别优选的是对于 O_2 和/或 CO_2 的可透性。最优选的是对 CO_2 的可透性。在具体实施例中，接触介质对于某些气体是选择性可透过的且对于其它气体是不可透过的。优选的是接触介质至少对于 O_2 和/或 CO_2 是选择性可透过的。更优选的是接触介质对于 CO_2 是选择性可透过的。此外，接触介质可以允许保持在将要执行气体测量的表面层的含水量或含湿量稳定，或者控制将要执行气体测量的表面层的含水量或含湿量，例如人类或动物身体的皮肤。

[0114] 接触介质的特征还在于是生物适合的。如本文所使用的术语“生物适合的”表示接触介质没有引起将应用于其上的人类或动物身体的皮肤的表面区域或对将应用于其上的人类身体的毒性、免疫和/或过敏反应，或任何其它不是致癌的生物或药用有毒或有害反应。

[0115] 另外，接触介质可以是导热的。导热性可以用于缓和化学-光学传感器单元的热变

化,即最小化化学-光学传感器和接触介质下方的皮肤区域之间的温度差。由此,可以实现化学-光学传感器单元处的恒定温度,从而允许改善气体浓度的测量。

[0116] 在另一中心方面,本发明涉及用于评估确定气体浓度的光学传感器的测量的方法。所述方法基本上基于如上列出的测量步骤,其允许确定在初始时刻之后参考染料的发光幅度是否改变。对应的提取实验在下文的范例3和5以及图6A和9A中进行描述。如果是,即如果当执行如上所述气体浓度的测量时检测到敏感度变化,则将忽略测量值不进行进一步的使用。在其它实施例中,检测到的敏感度变化将导致移除所使用的传感器,或者可能引起重新校准或校准活动。备选地,可以开始质量确保对策。一个选项是根据如本文上述定义的校正方法校正检测到的敏感度变化。因此本发明的质量评估方法主要集中于检测到敏感度变化,这引起在所述测量中使用传感器的或潜在测量的质量问题。质量评估方法可以基于如本文所描述的方法。优选地,所述方法包括使用至少两种发光染料,第一种发光染料相对于发光响应对于气体浓度不敏感(参考染料),而第二种发光染料相对于发光响应对于气体浓度敏感(指示剂染料),其中所述染料显示不同的发光衰减时间,使得得到的相位角指示气体浓度。在第一时刻检测到的参考染料的发光幅度因此被用于在所述时刻之后指示或检测敏感度变化。

[0117] 在本发明的另一实施例中,敏感度变化还可以由于垂直热梯度。所述梯度优选的在垂直于传感器表面的方向。这种梯度可以由取决于使用传感器单元的不同因素引起。例如,可以通过皮肤加热系统引起垂直热梯度。这种皮肤加热系统对于技术人员是已知的。在一个范例中,如本文所述的化学-光学传感器单元可以是皮肤加热系统的一部分。皮肤加热系统通常可以用于在皮肤上的经皮气体测量期间实现动脉结扎。通过具有或开发垂直热梯度,在存在所述梯度的区域中可能发生水传输。由于水传输,传感器敏感度可能变化。该检测到由于垂直热梯度引起的敏感度变化可能导致移除所使用的传感器或可以引起重新校准或校准活动。备选地,可以开始质量确保对策,特别地,可以根据如本文上述定义的校正方法校正或补偿检测到的敏感度变化。在特别优选的实施例中,质量评估包括根据公式(I)确定虚部(β)

$$[0118] \quad \vec{F} = Ae^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i \text{Im}(\vec{F}) = A\cos(\omega t) + iA\sin(\omega t) = \alpha + i\beta$$

[0119] 其中, α 和 β 都是时间变量,

[0120] 其中,实部(α)是参考染料和指示剂染料的实部之和。在获得了这些值之后,可以进一步分析发光响应的虚部(β),例如随着时间或通过若干测量。例如,如果检测到所述虚部(β)的缓慢和/或逐步变化,则这将表示可接受的测量质量。在另一方面,如果在检测到的所述虚部(β)中存在快速变化或波动,则这将表示不可接受的测量质量。

[0121] 如本文所使用的术语“虚部的缓慢和/或逐步变化”指的是在流体中发生渗透变化的情况,例如在化学-光学传感器的经皮应用期间。这些变化在较大的时间尺度上对本文上述定义的Im部分具有影响,所述时间尺度例如为几分钟到几小时或几天,例如30min、40min、50min、60min、1h、2h、3h、4h、5h、6h、1天、2天、3天或上述值之间的任何值。

[0122] 如本文所使用的术语“虚部的快速改变或波动变化”指的是发生快速变化的情况,例如由于不适当的流体接触等引起的传感器变干。在这种情况下,Im部分的变化是在几分钟到几小时范围内的快速变化或波动,例如1min、2min、3min、5min、10min、20min、30min等

或上述值之间的任何值。

[0123] 根据本发明检测和/或校正的敏感度变化可以与如本文所描述的化学-光学传感器可以适当使用的任何位置或场所相关联。在其它实施例中,可以基于本文提供的方法而检测和/或校正的敏感度变化还可以与其它检测器设备相关联,所述检测器设备本质上基于具有对气体浓度的不同敏感度的来自参考和指示剂染料的光学响应的使用。范例包括在医疗环境中(例如患者或主体的气体测量)或在生物技术环境中(例如,监测发酵器等的气体产生)使用化学-光学传感器测量气体浓度。通常,可以检测和/或校正正在渗透失衡环境中发生的敏感度变化。这种环境的范例包括身体表面。优选的是,这种敏感度变化发生在人类或动物皮肤处测量气体浓度时,即,在人类或动物皮肤上执行经皮气体测量方法时。

[0124] 在优选实施例中,将要测量的气体浓度是血液气体浓度。如本文所使用的术语“血液气体”指的是存在于血液中且能够离开身体的气体材料,其可以例如在皮肤上被测量。所述测量是使得能够获得血液的含气量的化学精确反射。优选的将被测量的血液气体浓度是 O_2 或 CO_2 的浓度。特别优选的是测量 CO_2 的浓度。

[0125] 根据本发明的方法的最优选应用是在人类皮肤处的经皮测量中校正所确定的 CO_2 的气体浓度。本发明还设想在人类皮肤处的经皮测量中确定 CO_2 气体浓度时如上所定义的检测敏感度变化和对应的评估测量的质量。

[0126] 如本文上述的化学-光学传感器单元优选地用于所描述的气体浓度的测量,并因此被设置为经皮传感器单元。因而能够应用于动物或人类的皮肤上。因此,传感器能够经由主体的皮肤测量主体的血液气体浓度,其中血液气体可以经由皮肤扩散到化学-光学传感器单元,可选地经过如本文以上定义的接触介质。

[0127] 如本文以上所述的化学-光学传感器单元优选地用于所描述的气体浓度的测量,其还可以包括额外的部件或与额外的部件组合以便促进或改善测量。例如,化学-光学传感器可以与至少一个光源组合或包括至少一个光源,所述光源适于辐射如本文以上定义的感测层。光源优选是单个光源,例如发光二极管(LED)的形式。这种光源还可以与光导结构组合。光导结构可以例如布置在化学-光学传感器的感测层/光透明层之上,并可以连接到化学-光学传感器单元外部的光源上。来自外部光源的光可以被引入到光导结构中,所述光导结构适于将所述光引导向至少一个感测层。光导结构可以包括任何适当的光导材料。优选地,光纤可以用作光导材料,其可以设置为光导结构的形式。光纤因此可以设置为单个光纤或光纤束。连接到光导结构上的光源因此可以用于辐射根据本发明的化学-光学传感器单元的感测层,虽然所述光源位于外部。在其它实施例中,光源可以经由到达不同化学-光学传感器单元的光导结构连接到多于一个化学-光学传感器单元。化学-光学传感器还可以与检测设备组合。这种检测设备(例如,光敏设备)能够感测从感测层到来的光学响应,并可以适于生成对应于感测到的光学响应的信号(例如,电信号)。所述信号还可以传输到外部装置用于后续分析。检测设备可以适于预期来自例如由如本文上述染料的组合或染料提供的感测层的光学响应。检测设备还可以经由光导结构与如本文定义的化学-光学传感器单元组合。在具体实施例中,可以使用从光源提供光到感测层的相同光导结构,来收集感测层的光学响应并经由相同或不同的光纤将所述光学响应(例如,荧光)引导向检测设备或化学-光学传感器单元外部的装置以供分析。通过使用光导结构,因此可以连接与化学-光学传感器耦合的输入和/或输出光导结构。在该实施例中,不需要向容纳光源和至少一个检测设备

的化学-光学传感器单元连接额外的单元。

[0128] 此外,至少一个光源和至少一个检测设备可以形成单元。该单元在另一优选实施例中可以例如通过壳体或结构可拆卸地连接到化学-光学传感器单元。因此,化学-光学传感器单元的某些部件是一次性的,例如感测层、透气层或者化学-光学传感器单元的壳体和/或支撑结构;而光学传感器的其它部件可以被重新使用,例如光源和检测设备,或者光导结构。在具体实施例中,化学-光学传感器单元可以由两个设备或两个部件组成——一次性或匣状部件以及非一次性或可重用部件。特别地,一次性或匣状部件可以用作被动设备并不完全包括任何昂贵的电子件。因此,可以较省力地制造该部件,从而减少成本;而第二非一次性部件可以包括电子件或光元件并可以被重新使用。因此,可以与不同的一次性部件一起使用,例如允许测量不同气体(例如, O_2 和 CO_2) 的浓度。从而可以提供化学-光学传感器单元的增加的灵活性。

[0129] 可以与如上定义化学-光学传感器组合的额外部件的另一范例是加热元件。

[0130] 此外,可以将化学-光学传感器设置为用于患者监测和/或患者通气的系统的形式,其包括如本文上述定义的化学-光学传感器单元、通气设备和/或监测设备。监测设备例如可以包括光电子器件,其用于经由光纤向化学-光学传感器单元供应光,并用于从感测层接收发光。监测设备还可以包括用于基于接收到的光学响应来确定/计算气体浓度的单元,以及用于可能地根据上述方法校正所获得的测量结果的单元。这种监测设备可以包括其它元件,例如用于控制加热元件的温度的加热器控制器,或者用于与通气设备进行通信的单元。连接监测设备或组合设备与额外部件的进一步的可能性是技术人员已知的,且由本发明设想出。

[0131] 出于说明的目的提供了以下的范例和图。因此可以理解的是,所述范例和图不应被解释为限制性的。本领域技术人员将明显地能够想到本文陈述的原理的其它修改。

[0132] 范例

[0133] 范例1-渗透压变化;转移到零渗透度一半水

[0134] 在第一个实验中,传感器场所有条件地在 $18g/l$ $NaCl$ 中,其是通常将传感器设计为的名义生理渗透压的两倍。在 $t=0$ 处,将传感器转移到零渗透半中中,且以变化浓度的 CO_2 气泡。根据物理学,水进入到场所中视图平衡场所内和外的渗透压。结果,敏感度增加,最可能是通过更多的 H_3O^+ 范例可用于与 pH 敏感度指示剂染料反应的事实(还参见图3)。

[0135] 范例2-渗透压变化;转移到生理盐水溶液

[0136] 在第二实验中,所述场所被从一半水条件液体转移到生理盐水溶液中。现在,水从传感器场所移出,并且敏感度下降(还参考图4)。

[0137] 范例3-从参考染料中提取响应

[0138] 通过根据以下公式的向量分解(还参考图5)从荧光提取范例1中的参考染料的响应:

$$[0139] \quad \vec{F} = Ae^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i \text{Im}(\vec{F}) = A \cos(\omega t) + i A \sin(\omega t) = \alpha + i\beta$$

[0140] 虚部对所应用的 CO_2 调制不敏感,且显示出在 ~ 4000 分钟后指数状的增加到恒定级别(还参考图6A),这可以解释为水传输直到传感器内部或外部的渗透压已经平衡。

[0141] 范例4-补偿传感器响应

[0142] 在下一步骤中,基于参考染料补偿范例1的传感器响应。首先,根据以下计算(表示参考染料的)虚部的相对变化 $\delta(t)$:

$$[0143] \quad \delta(t) = \frac{\beta(t) - \beta(0)}{\beta(0)}$$

[0144] 该值用于根据以下校正实部:

$$[0145] \quad k\delta(t) = \frac{\alpha(t) - \alpha'(t)}{\alpha'(t)} \Rightarrow \alpha'(t) = \frac{\alpha(t)}{1 + k\delta(t)}$$

[0146] 这里,k是反映两种染料的渗透性的敏感度的比率的常量。结果如图7所示,在图7A中提供荧光的虚部,而在图7B中提供校正后的荧光的实部。

[0147] 随后,基于 $\text{Re}'(t)$ 和 $\text{Im}(t)$ 计算 CO_2 分压。图8中示出了校正之后的荧光的虚部和校正后的实部。应当注意的是,在0到20%之间的临床相关的 CO_2 水平随着时间相对恒定。

[0148] 范例5-从参考染料提取响应

[0149] 通过根据以下公式的向量分解(还参考图5)从荧光中提取来自在范例2中的参考染料的响应:

$$[0150] \quad \vec{F} = Ae^{i\varphi} = \text{Re}(\vec{F}) + i\text{Im}(\vec{F}) = A\cos(\omega t) + iA\sin(\omega t) = \alpha + i\beta$$

[0151] 所述虚部对于所应用的 CO_2 调制不敏感,且显示出指数状的降低(还参看图9A)。

[0152] 范例6-补偿传感器响应

[0153] 在下一步骤中,基于参考染料补偿范例2的传感器响应。首先,根据以下公式计算(表示参考染料的)虚部的相对变化 $\delta(t)$:

$$[0154] \quad \delta(t) = \frac{\beta(t) - \beta(0)}{\beta(0)}$$

[0155] 该值用于根据以下校正实部:

$$[0156] \quad k\delta(t) = \frac{\alpha(t) - \alpha'(t)}{\alpha'(t)} \Rightarrow \alpha'(t) = \frac{\alpha(t)}{1 + k\delta(t)}$$

[0157] 这里,k是反映两种染料的渗透性的敏感度的比率的常量。随后,基于 $\alpha'(t)$ 和 $\beta(t)$ 计算 CO_2 部分。

[0158] 备选地,通过 $\delta(t)$ 调整至少一个校准参数。优选的候选是 x_0 ,其反映了传感器中的化学平衡。

[0159] 图10示出了在转移到如范例2中所执行的更高渗透环境之后校正后的传感器响应。注意,在0到20%之间的临床相关的 CO_2 水平随着时间相对恒定。

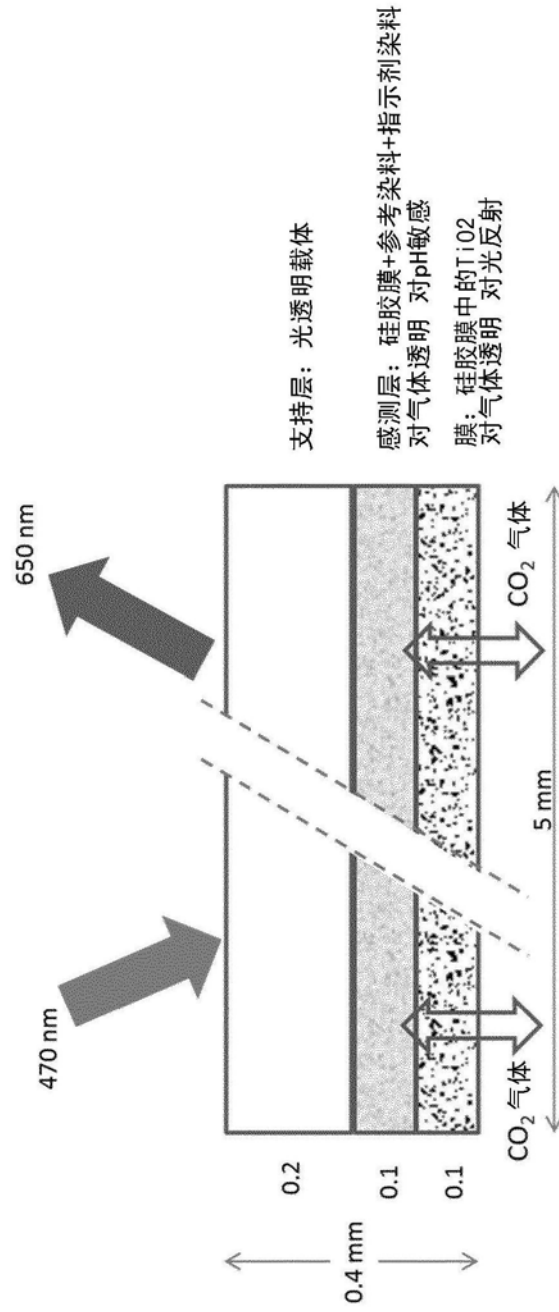


图1

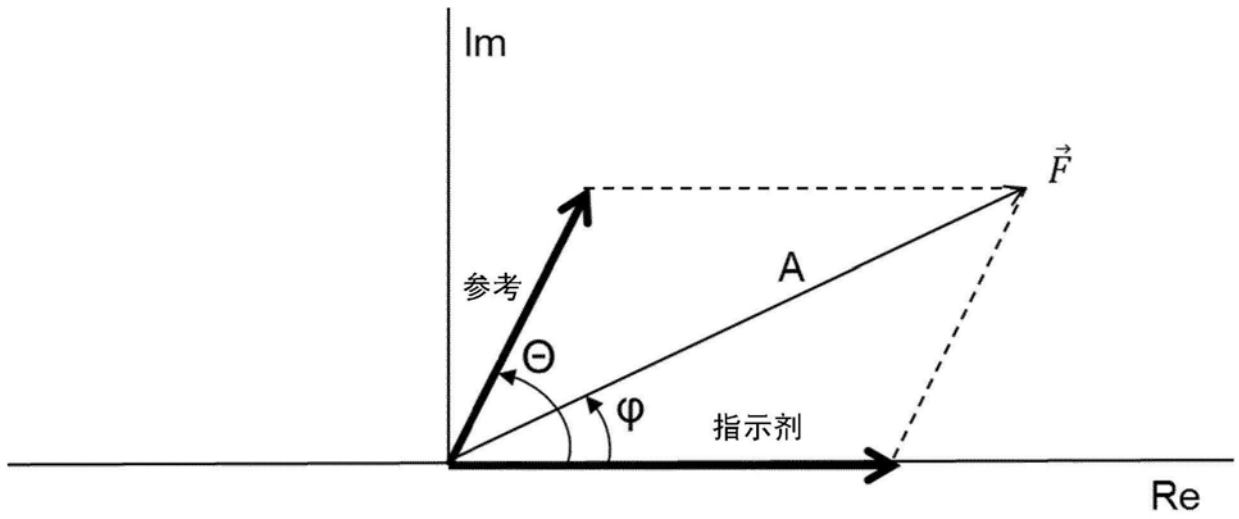


图2

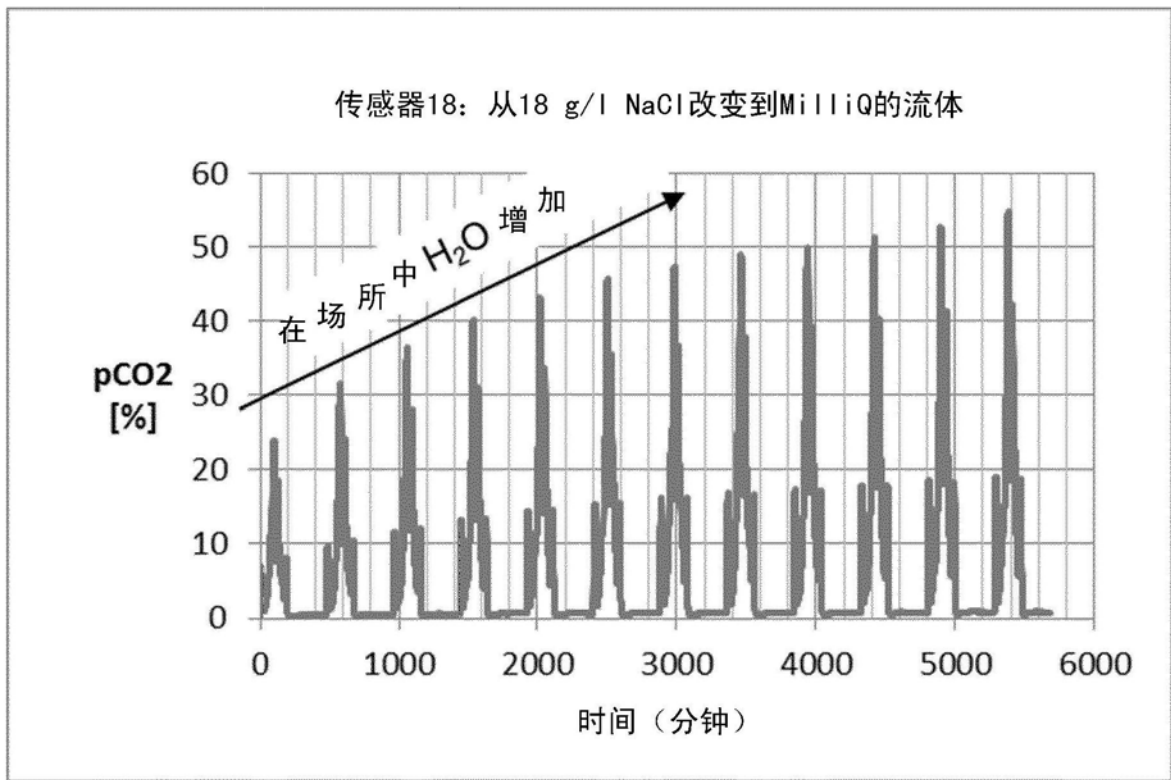


图3

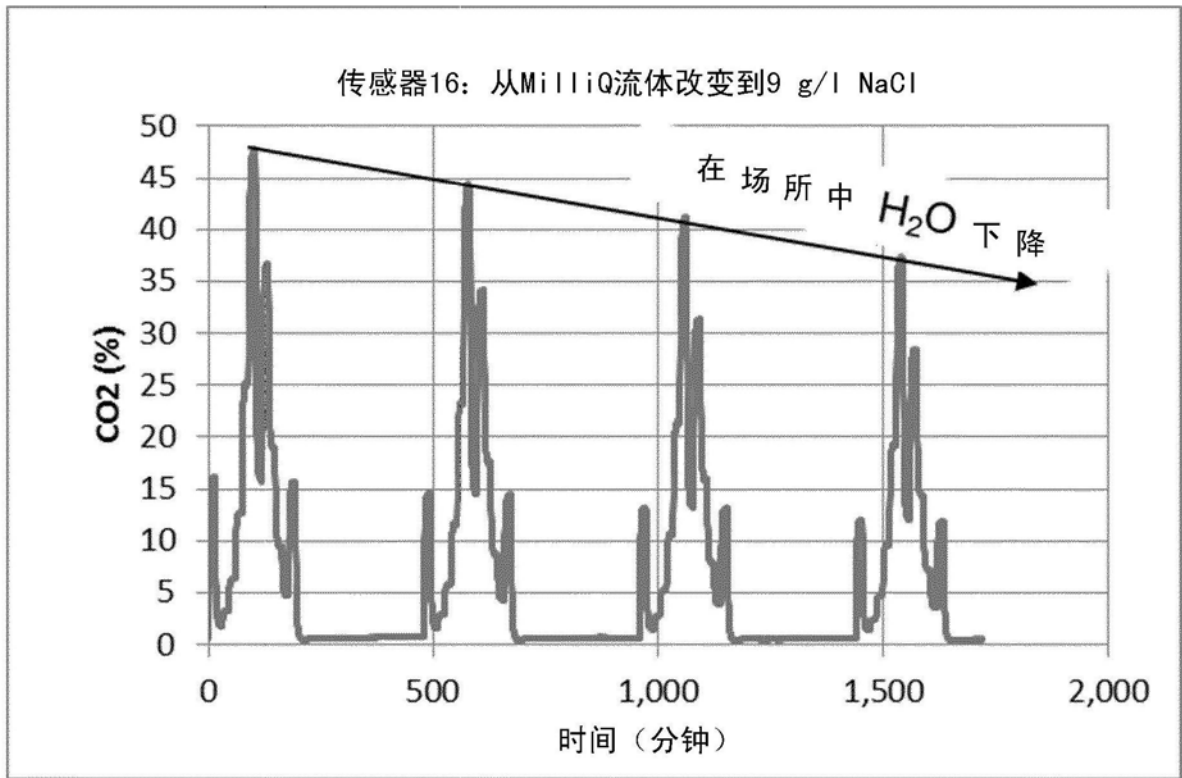


图4

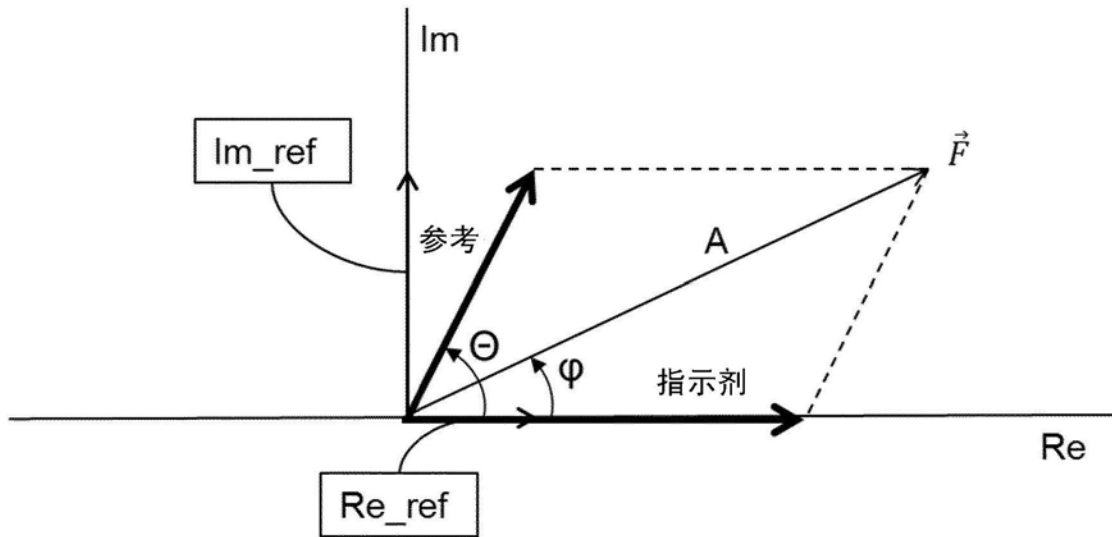


图5

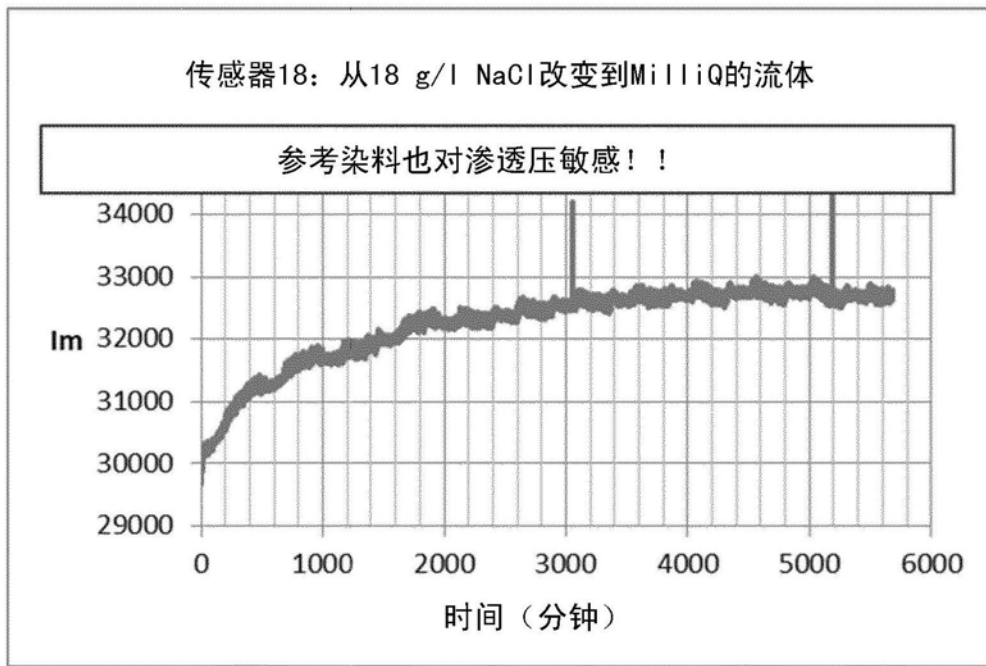


图6A

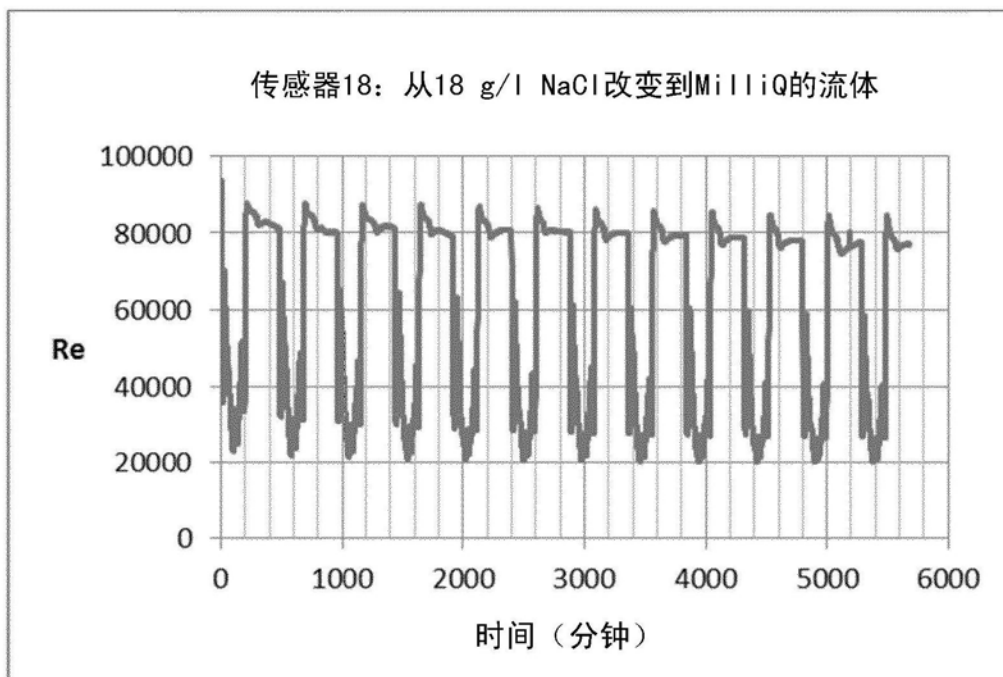


图6B

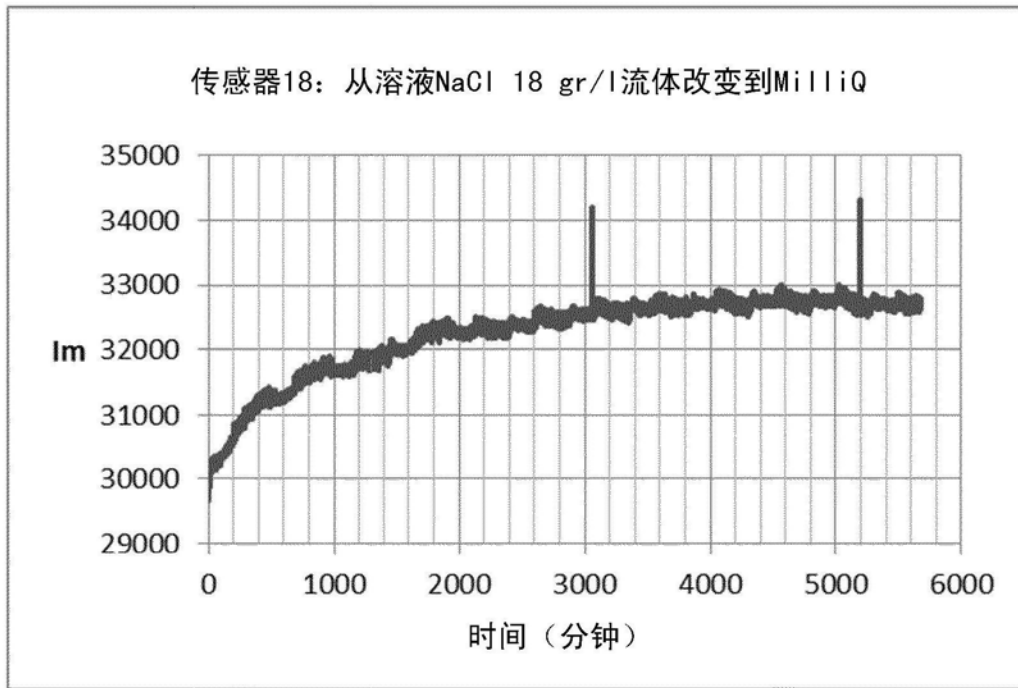


图7A

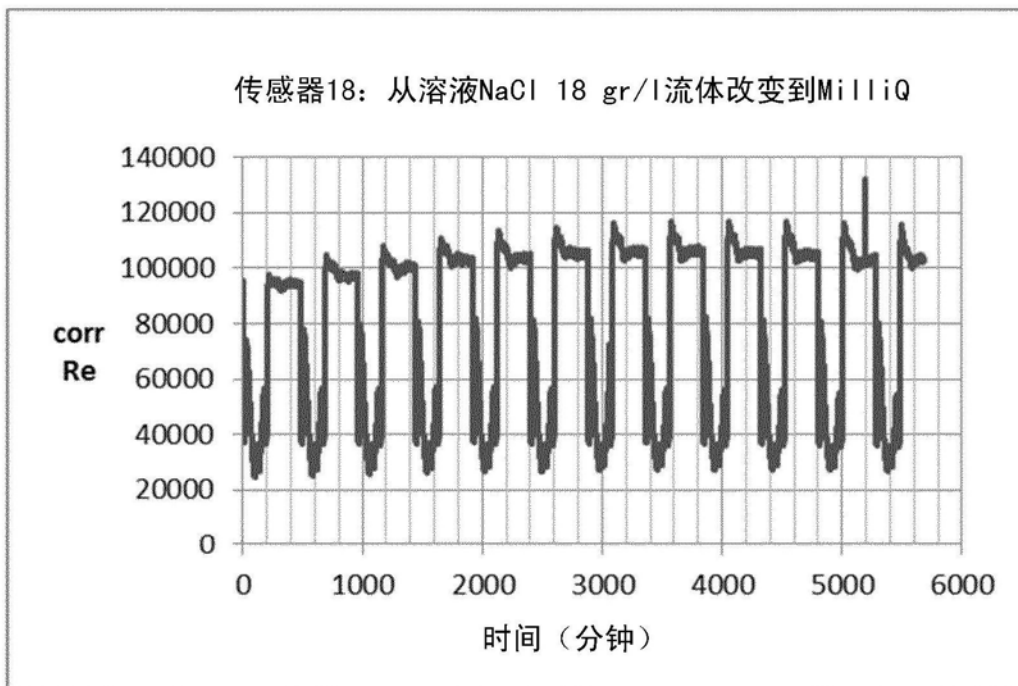


图7B

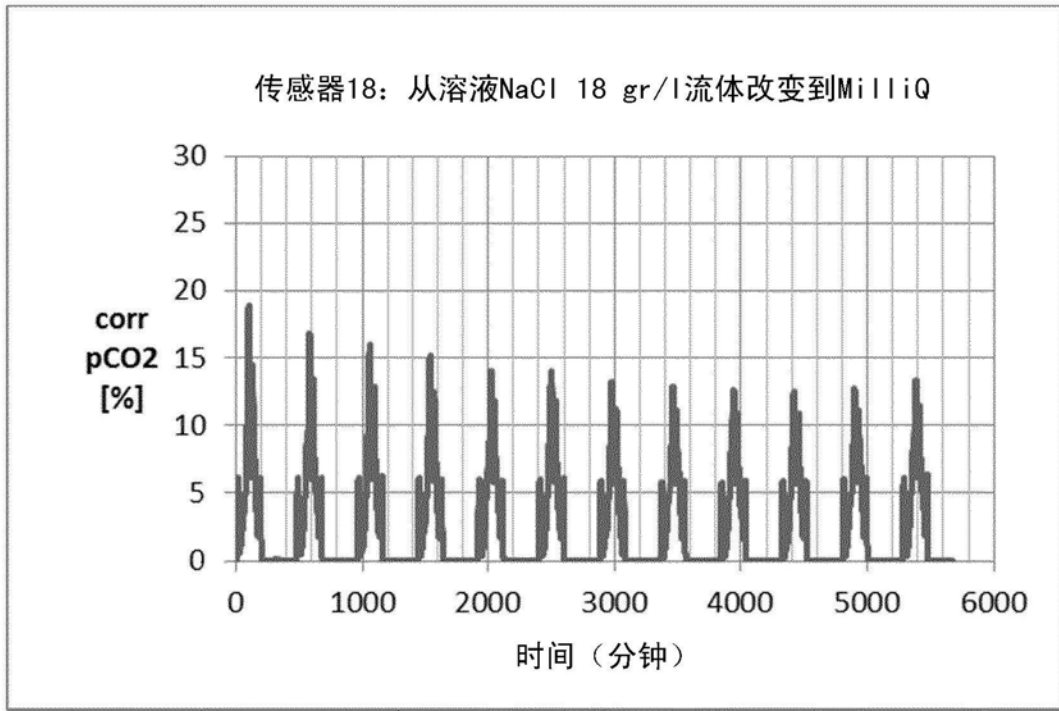


图8

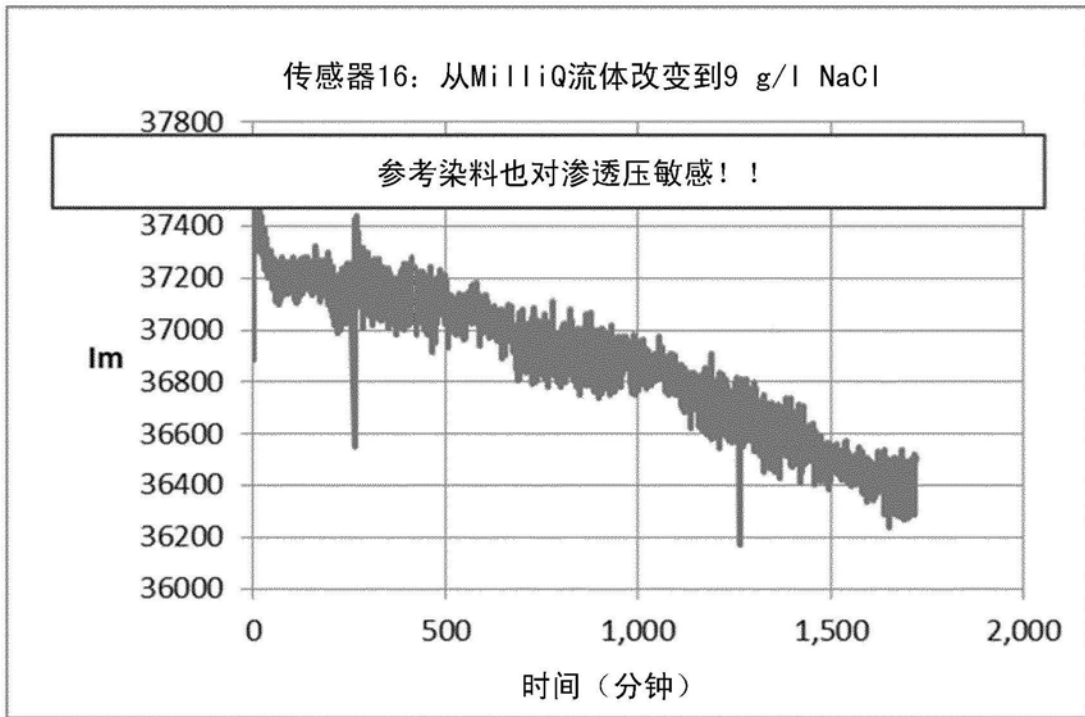


图9A

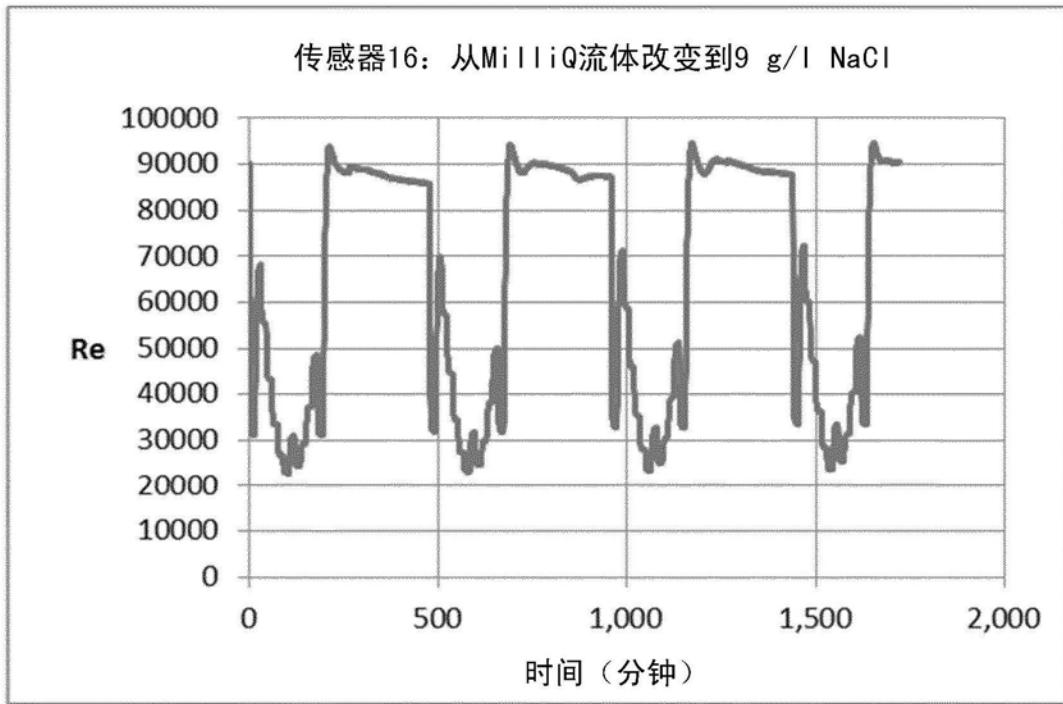


图9B

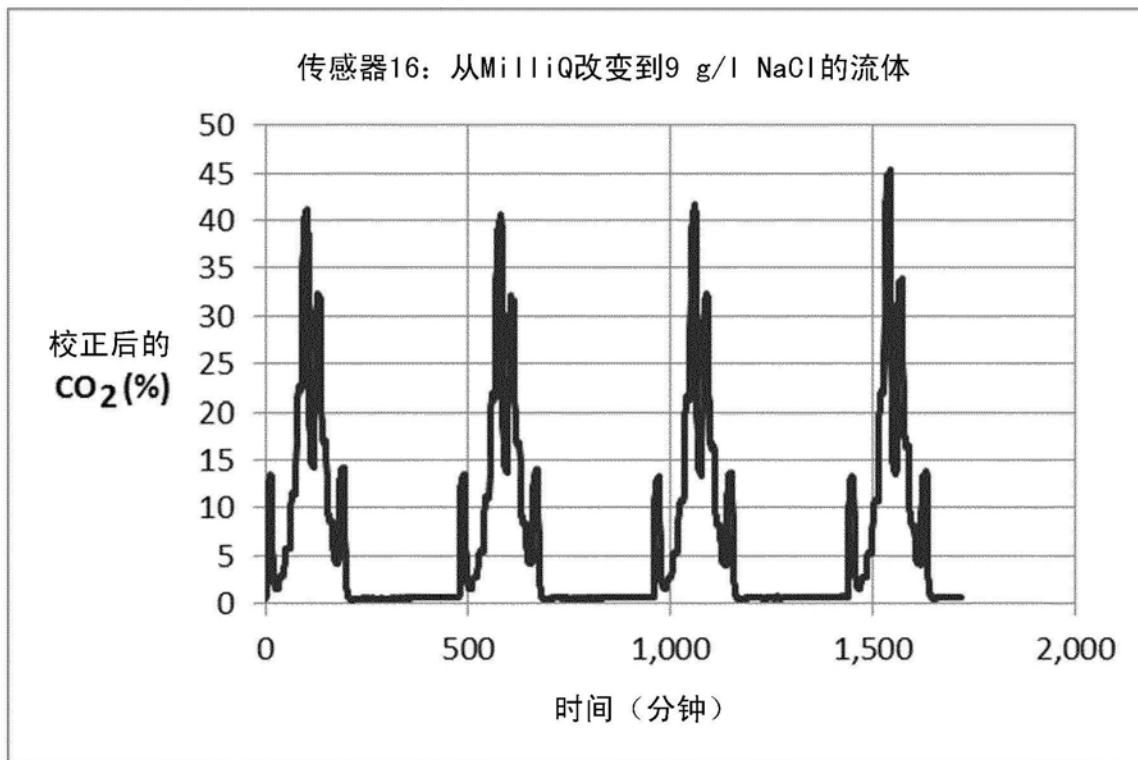


图10