



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103748458 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201280039926. 0

(22) 申请日 2012. 06. 29

(30) 优先权数据

61/503, 234 2011. 06. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/044919 2012. 06. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/003718 EN 2013. 01. 03

(73) 专利权人 雅培医护站股份有限公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 G·马丁 T·X·赵 S·布雷兹

C·杰弗里 S·L·斯奈德

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 汪宇伟

(51) Int. Cl.

G01N 27/327(2006. 01)

G09F 3/02(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2007/0166831 A1, 2007. 07. 19,

CN 101815936 A, 2010. 08. 25,

审查员 许静

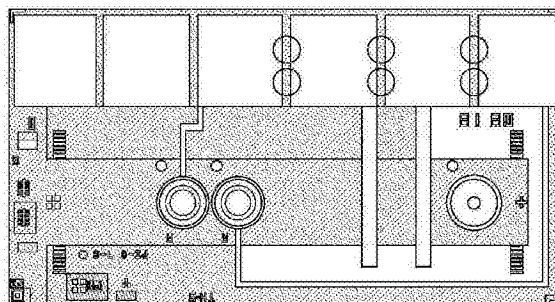
权利要求书2页 说明书13页 附图15页

(54) 发明名称

用于确定传感装置可用性的方法和装置

(57) 摘要

确定传感装置可用性的方法和装置, 例如, 用于即时免疫测定装置的。在一个实施方案中, 本发明涉及确定装置可用性的方法, 其包括如下步骤提供包含第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层的装置; 施加跨第一和第二电衬垫的电势; 测定与连续聚合物层相关联的电特性; 和确定测定的与连续聚合物层相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平。



1. 确定装置可用性的方法,包括如下步骤:
提供包含第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层;
施加跨第一和第二电衬垫的电势;
测定与连续聚合物层相关联的电特性;和
确定测定的与连续聚合物层相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平,
其中聚合物层包含 20-40wt. % 的聚合物基体、60-80wt. % 的增塑剂和 0.1-10wt. % 的有机盐。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中聚合物基体包含选自聚氯乙烯、聚氨酯、聚乙酸乙烯酯、羧化 PVC、羟基化 PVC 和聚二甲基硅氧烷的聚合物。
3. 根据权利要求 1 的方法,其中增塑剂选自磷酸三辛酯 (TOP)、硝基苯基辛基醚 (NPOE)、癸二酸双乙基己酯 (BEHS)、偏苯三酸三甲酯 (TMTT)、己二酸二辛酯 (DOA) 和邻苯二甲酸二异丁酯 (DIBP)。
4. 根据权利要求 1 的方法,其中有机盐选自:四苯基硼酸季铵、十二烷基磺基丁二酸盐、月桂基硫酸盐、烷基醚磷酸盐、苄烷铵、十二烷基磺基丁二酸十六烷基吡啶、月桂基硫酸盐、烷基醚磷酸盐、四甲基铵、苄烷铵、十六烷基吡啶、碘化物、溴化物、高氯酸盐、两性离子化合物、椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱和硼酸季铵。
5. 根据权利要求 1 的方法,其中连续聚合物层基本上是圆形的并且具有约 20 μm - 约 2mm 的直径;和
装置进一步包含用于控制分配的聚合物层前体扩展至装置预定区域的边界结构。
6. 根据权利要求 1 的方法,其中电特性包括电流、电阻、阻抗、电导率或其组合。
7. 根据权利要求 6 的方法,其进一步包括在制造装置时测定与连续聚合物层相关联的初始电流值,并且其中阈值水平是初始电流值的至多 1/5。
8. 根据权利要求 6 的方法,其进一步包括在制造装置时测定与连续聚合物层相关联的初始阻抗值,其中阈值水平是初始阻抗的至少五倍。
9. 根据权利要求 1 的方法,其中电势包括 S 形电势循环、固定施加电势、一系列的固定施加电势阶跃或其组合。
10. 根据权利要求 1 的方法,其中电势包括以约 1Hz- 约 100Hz 的预定频率施加的电势循环。
11. 根据权利要求 1 的方法,其进一步包括将装置插入至分析器中,所述分析器配置成确定测定的与连续聚合物层相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平。
12. 根据权利要求 1 的方法,其进一步包括:
确定与测定的电特性相关联的校正因子;和
将校正因子应用于装置的传感器产生的信号以产生校正的信号。
13. 根据权利要求 12 的方法,其中校正因子选自:电流校正值、电势校正值、库伦校正值和电导率校正值。
14. 包含在基本上是平面的表面上形成的连续聚合物层的装置,其中表面包含 2 个其

间具有空间的接近的电接触衬垫,所述聚合物层覆盖至少部分 2 个电接触衬垫和部分其间的空间,其中在将预选的电势或电势循环施加至衬垫并且测定与所述聚合物层相关联的阻抗或电流时,所述测定的值确定是否或如何使用装置,其中聚合物层包含 20-40wt. %的聚合物基体、60-80wt. %的增塑剂和 0.1-10wt. %的有机盐。

用于确定传感装置可用性的方法和装置

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求 2011 年 6 月 30 日提交的美国临时申请号 61/503, 234 的优先权, 其全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及通过如下确定装置可用性的方法: 施加跨连续聚合物基体的电势, 并且测定电特性从而确定装置是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平。

背景技术

[0004] 就感兴趣的分析物在生物样品上进行了多种实验室免疫测定测试, 用于诊断、筛检、疾病分期、法医分析、怀孕检测和药物检测等等。尽管少数定量分析 (例如怀孕检测) 已经简化成用于病人家用的简单试剂盒 (kit), 但是大多数定量检测依然需要受训技术专家在实验室环境中使用复杂器械。实验室测试增加了分析的成本并且延误了病人收到结果。在许多情况中, 该延误可以有害于病人的状况或预后, 例如指示心肌梗死和心力衰竭的标记物的分析。在这些和相似的危重情况中, 即时 (point-of-care)、精确、廉价并且具有最小的延误地进行这样的分析是有利的。

[0005] 即时样品分析系统一般基于可重复使用的读数仪器, 所述读数仪器使用一次性装置 (例如, 药筒或条带) 进行样品测试, 所述一次性装置包含分析元件 (例如, 用于传感分析物, 例如, pH、氧或葡萄糖的电极或光学仪器)。一次性装置可以任选地包括流体性元件 (例如, 用于接收样品并且将样品运送至电极或光学仪器的导管)、校准物元件 (例如, 用于使用已知浓度的分析物使电极标准化的流体) 和用于使光学仪器标准化的具有已知消光系数的染料。

[0006] 即时样品测试系统消除了将样品传送至中央实验室用于测试的时耗需要。即时样品测试系统允许在病人床边的用户 (例如护士和医师) 获得可靠、定量的分析结果, 其质量与在实验室中所获得的相当。在操作中, 用户可以选择具有所需的测试面板 (例如, 电解质、代谢物、心脏标记物等等) 的装置, 抽取样品, 使其分配至装置中, 任选地密封装置, 并且将装置插入至读数仪器以使数据连通至 LIS/HIS 用于分析。这样的系统的实例是 Abbott Point-of-Care, Inc., Princeton, NJ, USA 出售的 **i-STAT®** 系统。 **i-STAT®** 便携血液分析系统通常包含具有 Wi-Fi 功能的读数器械, 所述读数器械与单次使用血液测试药筒结合工作, 所述血液测试药筒包含用于各种分析物的传感器。参见 <http://www.abbottpointofcare.com/>, 以获得 **i-STAT®** 便携血液分析系统的进一步的信息。

[0007] 分析器 (例如自容式一次性传感装置或药筒和读数器或器械) 进一步描述于共同拥有的 Lauks 等人的美国专利号 5, 096, 669 中, 其全部内容以引用方式并入本文。在操作中, 将要测定的流体样品抽取至装置中并且通过开槽开孔将装置插入至读数器中。可以将从读数器进行的测试中产生的数据输出至显示器和 / 或其它输出装置, 例如印制机, 或如以下更详细描述, 经由无线网络连接输出。一次性装置可以包含传感阵列, 和进行样品收

集、提供用于检测和传感器校准的试剂和将流体至输送传感器并且从传感器输送流体的多个空腔和导管。任选地，试剂可以混合至样品中用于测试。装置中的传感阵列测定正在测试的流体样品中的具体的化学物质。电化学传感器暴露于将要测定的流体样品并且与其反应，产生指示正在进行的检测的电流和电势。可以干燥地构造电化学传感器，并且当校准物流体在电化学传感器之上流动时，传感器容易地“润湿”并且对校准和组合物检测来说是可操作的 (operational) 和稳定的。这些特征提供许多包装和储存的优点，包括长贮藏寿命。各个传感阵列可以包含常规电触点阵列、电化学传感器阵列和用于将个体传感器连接至个体触点的电路。电信号连通至能够进行计算并且能够显示数据（例如测定结果的浓度）的读数器。

[0008] 尽管发生采样和分析步骤的特定顺序可以在不同的即时系统和提供者之间变化，接近病人提供快速样品测试结果的目标依然存在。然后读数仪器（例如，**i-STAT®**或其它无线分析器）可以进行测试循环（即，进行测试所需的全部其它分析步骤）。这样的简单性通过减少用于诊断的时间给予医师更快的对病人生理状态的洞察，使得医师能够更快地决断恰当的疗法，因此提高了成功治疗病人的可能性。

[0009] 在医院内的急诊室和其它紧急医护场所中，个体病人所需的样品测试类型可以广泛变化。因此，即时系统一般提供一系列配置成进行不同的样品测试或这样的测试的组合的一次性装置。例如，对于血液分析装置，除传统的血液测试，包括氧、二氧化碳、pH、钾、钠、镁、钙、氯化物、磷酸盐、血细胞比容、葡萄糖、尿素（例如，BUN）、肌酸酐和肝酶之外，其它测试可以包括，例如，凝血酶原时间 (PT)、活化凝血时间 (ACT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、肌钙蛋白、肌酸激酶 MB (CKMB) 和乳酸盐。尽管装置通常包含 1 和 10 之间个测试，本领域技术人员将要理解装置中可以包含任何个数的测试。

[0010] 给定的医院可以在医院内的多个即时测试场所使用多种不同类型的测试装置和测试器械。这些场所可以包括，例如，急诊室 (ER)、危症监护病房 (CCU)、儿科加强监护病房 (PICU)、重症监护病房 (ICU)、肾透析病房 (RDU)、手术室 (OR)、心血管手术室 (CVOR)、普通病房 (GW) 等等。其它提供医疗护理的非基于医院的场所包括，例如，陆军流动外科医院 (MASH) 病房、医护疗养所和游船、商用船和军用船。

[0011] 在一些情况中，药筒 (cartridge) 具有取决于具体的药筒以及取决于储存条件可以广泛变化的贮藏寿命。例如，在冷藏时，一些药筒可以具有约 6- 约 9 个月的贮藏寿命，但是在室温下具有更受限的贮藏寿命，例如，约 2 周，更具体地，在高至约 30°C 下贮藏寿命为约 10 周。因此，医院通常在中央冷藏场所储存药筒，并且如需求所需要地将药筒传送至具体场所。这些场所可以包括，例如，急诊室 (ER)、危症监护病房 (CCU)、儿科加强监护病房 (PICU)、重症监护病房 (ICU)、肾透析病房 (RDU)、手术室 (OR)、心血管手术室 (CVOR) 和普通病房 (GW)。这些场所可以具有或不具有可用的冷藏储存器，并且这将影响产品的寿命，并且因此影响它们将保持的库存。如下的事实进一步复杂化了装置管理：给定的用户（例如医院）可以使用多种类型的药筒，各种药筒具有不同的贮藏寿命。替代地，用户可以是医师的办公实验室或访视护士服务处。然而，确保质量的需要一样依然存在。

[0012] Zelin 等人的美国专利申请号 US2009/0119047，其全部内容以引用方式并入本文，公开了用于即时测试的改进的质量保障系统和方法。其为通过不需要在分析系统上运行液体基质量对照材料的在病人医疗护理点的血液分析系统进行的实验室质量测试提供

了质量保障。通过使用测试系统监测所用部件的热应力和时间应力,进行定量生理样品测试系统的质量保障,而不使用质量对样品。在热应力和时间应力超过预定的热-时间应力阈值时产生指示部件质量保障已经失败的警告信息。

[0013] Watkins Jr. 等人的美国专利号 7,612,325,其全部内容以引用方式并入本文,公开了用于监测来自环境应激源的产品降解的电传感器,并且描述了用于环境敏感产品(例如食物、药物或化妆品产品)的环境降解传感器提供了产品降解状态和估算的剩余产品寿命。传感器是由聚合基体和导电填料制造的。选择控制剂使传感器的反应速率适应于环境条件,所述控制剂允许将传感器的电特性关联至产品的降解状态。

[0014] 一般,用于时间/温度标记(indicator)的现有类型的操作原理可以分为物理、化学和电原理。物理和化学方法的实例包括聚合材料的颜色变化、两种元素的化学反应、标记物的物理掩蔽法、温度敏感材料的熔化等等。

[0015] 然而,许多现有标记的使用给打算监测的装置增加了显著的成本和复杂性。这对单次使用的血液测试药筒和电化学条带装置(例如,糖尿病患者使用的葡萄糖血液测试条带)来说是特别显而易见的问题。因此,依然存在对改进的低成本时间-温度标记的需要,可修改所述时间-温度标记以直接整合至装置制造工作流程中。

发明内容

[0016] 在一个实施方案中,本发明涉及确定装置可用性的方法,其包括如下步骤:提供包含第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层的装置;施加跨第一和第二电衬垫的电势;测定与连续聚合物层相关联的电特性(例如,电流、电阻、阻抗、电导率或其组合);和确定测定的与连续聚合物层相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平。任选地,方法进一步包括在制造装置时测定与连续聚合物层相关联的初始电流值的步骤,并且其中阈值水平是初始电流值的至多 1/5。作为替代,方法可以包括在制造装置时测定与连续聚合物层相关联的初始阻抗值的步骤,其中阈值水平是初始阻抗的至少五倍。

[0017] 在一个方面中,电势包括 S 形电势循环、固定施加电势、一系列的固定施加电势阶跃或其组合。电势任选地包括以约 1Hz-约 100Hz 的预定频率施加的电势循环。所述方法任选地包括将装置插入至配置成确定测定的与连续聚合物层相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平的分析器中的步骤。

[0018] 在另一个实施方案中,本发明涉及具有可用性阈值的装置,其包括第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层,其中连续聚合物层具有与装置可用性阈值相关联的电特性。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明涉及装置,其包含在基本上是平面的表面上形成的连续聚合物层,其中表面包含 2 个其间具有空间的接近的电接触衬垫,所述聚合物层覆盖至少部分 2 个电接触衬垫和部分其间的空间,其中在将预选的电势或电势循环施加至衬垫并且测定与所述聚合物层相关联的阻抗或电流时,所述测定的值确定是否或如何使用装置。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含传感器和在基本上是平面的表面上形成的连续聚合物层的装置,其中表面包含 2 个接近的电接触衬垫和其间的空间,其中所述聚合

物层覆盖至少部分 2 个电接触衬垫和部分所述其间的空间, 其中将预选的电势或电势循环施加至衬垫并且测定与所述聚合物层相关联的阻抗或电流, 将所述测定的值转化成来自相同制造批量的其它装置而言的平均剩余贮藏寿命时间的指示值。

[0021] 在优选的实施方案中, 聚合物层包含聚合物基体、增塑剂和有机盐。例如, 聚合物层可以包含 20-40wt. % 的聚合物基体。聚合物基体可以包含选自如下的聚合物: 聚氯乙烯、聚氨酯、聚乙酸乙烯酯、羧化 PVC、羟基化 PVC 和聚二甲基硅氧烷。聚合物层任选地包含 60-80% 的增塑剂, 其可以选自磷酸三辛酯 (TOP)、硝基苯基辛基醚 (NPOE)、癸二酸二乙基己酯 (BEHS)、偏苯三酸三甲酯 (TMTT)、己二酸二辛酯 (DOA) 和邻苯二甲酸二异丁酯 (DIBP)。聚合物层可以包含 0.1-10wt. % 的有机或无机盐, 例如, 选自如下的盐: 四苯基硼酸季铵、十二烷基磺基丁二酸盐、月桂基硫酸盐、烷基醚磷酸盐、苄铵 (benzylkonium)、十二烷基磺基丁二酸十六烷基吡啶 (cetylpyrdinium)、月桂基硫酸盐、烷基醚磷酸盐、四甲基铵、苄铵、十六烷基吡啶、碘化物、溴化物、高氯酸盐、两性离子化合物、椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱 (cocamidopropyl hydroxysultaine) 和硼酸季铵。

[0022] 聚合物层的构型和形状可以广泛变化, 但是在一个实施方案中, 连续的聚合物层基本上是圆形的, 优选圆顶的, 并且具有约 20 μm - 约 2mm 的直径。装置可以进一步包含用于控制分配的聚合物层前体扩展至装置预定区域的边界结构, 例如, 与所述第一和第二电接触衬垫相交的环。任选地以约 10 μm - 约 2mm 的距离分离第一和第二衬垫。

[0023] 装置可包含选自如下的传感器: pH 传感器、氧传感器、二氧化碳传感器、血细胞比容传感器、葡萄糖传感器、乳酸盐传感器、肌酸酐传感器、钠传感器、钾传感器、镁传感器、钙传感器、氯化物传感器、磷酸盐传感器、肝酶传感器、BNP 传感器、肌钙蛋白传感器、BUN 传感器、CKMB 传感器、NGAL 传感器、TSH 传感器、D- 二聚体传感器、PSA 传感器、PTH 传感器、胆固醇传感器、ALT 传感器、AST 传感器、凝血酶原传感器、APTT 传感器、ACT 传感器、半乳凝素传感器及其组合。

[0024] 在另一个实施方案中, 本发明涉及制备具有可用性阈值的装置的方法, 其包括如下步骤: 提供包含第一电衬垫和第二电衬垫的基本上是平面的表面; 将聚合物层前体分配至表面上, 并且由聚合物层前体形成接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层, 其中连续聚合物层具有与装置可用性阈值相关联的电特性。聚合物层前体任选地包含含水溶液, 所述含水溶液包含分散或溶解于水或有机溶剂中的聚合物颗粒。

[0025] 在另一个实施方案中, 本发明涉及确定与分析装置可用性相关联的阈值水平的方法, 其包括如下步骤: 提供多个装置, 各个所述装置包含传感器、第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层, 其中所述装置已经暴露于不同的环境条件; 为各个装置测定连续聚合物层的电特性; 为各个装置就对照流体测定传感器信号; 就所述对照流体, 识别出提供具有预定的可接受的精确度水平的信号的所述多个装置的子集 (subset); 和为所述多个装置的子集确定对应于连续聚合物层电特性的阈值水平。例如, 环境条件可以包括至少如下中的一者的变化: 时间、温度或湿度。

附图说明

[0026] 鉴于非限制性的附图将更好地理解本发明, 其中:

[0027] 图 1A 展示了示图并且图 2A 展示了图像, 其显示了依据本发明的一个实施方案的

沉积在装置的第一和第二电衬垫上的连续聚合物层；

[0028] 图 2 显示了实施例 2-4 中使用的就标记层而言的初始配制物；

[0029] 图 3A 和图 3B 显示了对不同的温度下的不同的组合物来说的就具有阻抗变化的标记层的初步结果；

[0030] 图 4A 显示了就标记层而言的相关性绘图,图 4B 显示了补偿离子化钙测试,并且图 4C 和 4D 分别显示了校正之前和之后的肌酸酐测试；

[0031] 图 5 显示了环境温度在阻抗上的影响；

[0032] 图 6 显示了储存湿度在阻抗上的影响；

[0033] 图 7 显示了环境或操作湿度在阻抗上的影响；

[0034] 图 8 显示了随着时间的阻抗可变性；

[0035] 图 9 显示了来自增塑剂损失研究的数据；和

[0036] 图 10 显示了就不同的测试系统而言的阻抗测定相关性。

具体实施方式

[0037] 在即时血液分析系统上的现有技术的背景中最佳地理解本发明。例如, **i-STAT®** 药筒 (参见由 Abbott Point of Care, Princeton, NJ, USA 制造的 **i-STAT®** 系统) 的贮藏寿命通常由提供在产品包装上 (例如, 在其含流体的小袋上) 的冷藏有效期和室温贮藏寿命指示。冷藏有效期定义了制造后, 药筒可以在冷藏条件下 (例如, 在约 5°C 下) 储藏的时间长度。取决于具体的装置, 冷藏有效期可以为制造日期后约 3 个月、约 6 个月、约 9 个月或约一年。室温贮藏寿命定义了从冷藏条件中取出药筒或一箱子药筒 (即, 从制冷机中取出之后) 药筒可以在室温 (环境, 例如, 25°C) 条件下储藏的时间长度。不应该允许室温贮藏寿命超过冷藏有效期。取决于药筒的类型, 室温贮藏寿命通常为大约 2-9 周。在实践中, 室温有效期由室温贮藏寿命计算并且由用户在从冰箱中取出时写在箱子上。因此, 当将一箱子的药筒取出制冷机时, 用户通常计算天或月的数目以确定室温有效期, 验证室温有效期没有超过印制在箱子或药筒上的冷藏有效期, 并且将室温有效期写在箱子上。此外, 当将要使用药筒时, 最终用户再次检查有效期。该过程本身导致了计算冷藏有效期和 / 或验证冷藏有效期没有过去的两者或任一者中的潜在的用户错误。本发明旨在确定用于使用的药筒的适合性, 即, 贮藏寿命没有过期, 自动考虑了装置的年龄以及环境 (例如, 储存装置所处的温度)。因此, 用户解除了该任务并且减少了就用户引起错误而言的机会。

[0038] 尽管存在多个本领域已知的时间 - 温度或贮藏寿命标记, 但是还高度希望将装置的成本和复杂性保持在最小。在本发明中, 这是通过提供 (或改性) 一对电接触衬垫得到的。许多分析系统采用电或电化学原理并且已经具有这样的作为装置的部件的电接触衬垫。因此, 其使用没有增加成本, 因为它是存在的并且是其它功能所需的, 例如, 用于分析物检测或用于装置校准。希望地改性衬垫, 使得其可以在依然完成其所打算的目的的同时充当贮藏寿命标记, 所述所打算的目的通常为分析物检测或装置校准。因此, 也应该执行本发明的 TTI 功能而不减小接触衬垫就其主要目的而言的能力或性能, 例如, 分析物传感或装置校准中的信号传输。然而, 也考虑到可以单独地提供根据一些实施方案用于指示时间 / 温度的电接触衬垫, 特定地用于执行 TTI 的功能, 并且不提供任何其它功能 (例如, 用于分

析物传感或装置校准中)。在这个后者的方面中,可以任选地提供单独的接触衬垫用于分析物检测和 / 或装置校准。

[0039] 本发明部分地由如下的观察所激发:发现在升高的温度下培养 (incubate) 一定的一段时间后一些原型离子传感器膜结构的电阻改变。因此本发明基于放置于 2 个接近的接触衬垫之间并且优选接触所述 2 个接近的接触衬垫的聚合物层等等的改变的电特性,例如,电流、电阻等等。在本说明书中,放置在 2 个接近的接触衬垫之间的材料是指“TTI 材料”。TTI 材料优选对整体的随着时间而改变的温度来说是响应的,使得这导致了其电特性的可预测改变。

[0040] 适合用于本发明的装置包括但不限于例如公开于美国专利号 7,723,099 中的那些即时装置,所述美国专利号 7,723,099 的全部内容以引用方式并入本文。装置优选包含与传感器接触的第一电衬垫和第二电衬垫。如本文所用的,术语“电衬垫”是指其中可以将电施加至装置的场所。本发明的电衬垫可以包含,例如,包含金、银、其组合或另一种金属的金属触点。适合用于本发明的传感器包括但不限于,电化学传感器、电流传感器、电势传感器和电导传感器。

[0041] 本发明将具体描述于采用 2 个接近的血细胞比容 (Hct) 电极衬垫,或接近电流传感器衬垫的 Hct 衬垫的 i-STAT 药筒的背景下。注意,例如,血细胞比容传感器可以用于流体完整性检查。各个电极 (或杆) 终止在接触衬垫中,所述接触衬垫用于与 i-STAT 药筒读数器中的接头接触。接头的特征描述于共同拥有的美国专利号 4,954,087 中,其全部内容以引用方式并入本文。如上述,完整性检查和血细胞比容测定的主要功能不应该受作为 TTI 部件的衬垫的额外用途的影响。

[0042] 在优选实施方案中,本发明因此涉及用于确定具有时间 / 温度标记 (TTI) 的装置的可用性的方法。在一个实施方案中,方法包括如下步骤:提供包含第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的 TTI 材料 (优选连续聚合物层) 的装置;施加跨第一和第二电衬垫的电势;测定与 TTI 材料相关联的电特性;和确定测定的与 TTI 材料相关联的电特性是否已经超过与装置可用性相关联的阈值水平。

[0043] 在一个方面中,TTI 材料是通过在 2 个接触衬垫之间沉积 TTI 材料前体形成的。在优选实施方案中,TTI 材料包含连续聚合物层并且 TTI 材料前体包含聚合物层前体。TTI 材料可以通过将 TTI 材料前体 (例如,聚合物层前体) 沉积 (例如,印制) 在 2 个接触衬垫 (例如,电流通道的衬垫和 Hct 衬垫或 2 个 Hct 衬垫) 之间并且优选与所述 2 个接触衬垫重叠。然后任选地在 2 个接触衬垫之间,并且优选与接触衬垫重叠的区域中处理 TTI 材料前体 (例如,使用加热或其它辐射),或干燥以形成 TTI 材料 (例如,连续聚合物层)。该配置使得读数器械能够在位于药筒内的流体导管中的任何样品或校准物流体接触电极之前测定 TTI 材料的电特性。参见,例如,共同拥有的美国专利号 5,096,669 和 7,491,821,其全部内容以引用方式并入本文。在优选实施方案中,测定的电特性为 TTI 材料的开路电阻 (R_{TTI})。如果电特性 (例如, R_{TTI}) 的测定没有超过预定的阈值或在一定的范围内,则认为对使用来说药筒是有效的。对于这样的药筒,取决于分析器是如何编制程序的,分析器可以指示药筒已经过期或者不接受药筒并且中止测试循环,或进行另一个纠正措施,例如,传感器输出校正。然而,应该理解,尽管这样的装置依然可以适合使用,但是可能不具有临床精确度所希望的程度。

[0044] 在优选的实施方案中,将 TTI 材料前体沉积(例如,印制)在 2 个接触衬垫之间的步骤可以通过使用微分配方法,例如描述于共同拥有的美国专利号 5,554,339 中的方法完成,所述美国专利号 5,554,339 的全部内容以引用方式并入本文。该方法包括制备适合用于形成聚合物层并且将其装载至微量进样器组件中的流体组合物。微量进样器组件可以包含,例如,储存器、微量进样器针、用于将 TTI 材料前体从储存器传送至微量进样器针的泵,和多向控制器,使得液滴可以与接触衬垫之间的区域接触。针尖端自动对准至分配位置可以在制造中完成,例如,使用光学识别系统,其使用一种或多种标准(fiduciary)标志。

[0045] 在优选的实施方案中,特别是对于低成本的相容的制造方法,沉积 TTI 材料前体的方法可以基本上与如下印制方法相似:所述印制方法用于将传感膜制造至电极上(参见,例如,美国专利号 5,554,339)并且用于将试剂印制至药筒部件的表面或导管壁上,以随后溶解至血液样品中。

[0046] 尽管本发明包含作为用于确定装置可用性的方法的第一实施方案,在第二实施方案中,本发明可以用于传感器校正。因此,在第一实施方案中,例如,本发明涉及为确定装置可用性而配置的装置,其包含 TTI 材料,例如,连续聚合物层,其形成在基本上是平面的表面上,其中表面包含 2 个接近的电接触衬垫。如以上所述的,TTI 材料优选覆盖至少部分的 2 个电接触衬垫和部分接触衬垫之间的表面上的空间。在优选实施方案中,将预选的电势或电势循环施加至衬垫并且测定与 TTI 材料相关联的阻抗(Z)或电流(I),并且使所得测定的值与预定的阈值比较,以确定是否装置可用。

[0047] 在第二个实施方案中,本发明涉及具有传感器和在基本上是平面的表面上形成的 TTI 材料(例如,连续聚合物层)的装置,其中表面包含 2 个接近的电接触衬垫。TTI 材料覆盖至少部分 2 个电接触衬垫和部分接触衬垫之间的表面上的空间。在操作中,将预选的电势或电势循环施加至接触衬垫,并且测定与 TTI 材料相关联的电特性,例如,阻抗或电流。将测定的值转化成校正参数,将所述校正参数应用于来自传感器输出值的信号以提供校正的传感器信号。

[0048] 在相关的实施方案中,本发明涉及传感装置中校正信号的方法,包括如下步骤:(a) 提供包含传感器、第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的 TTI 材料(例如,连续聚合物层)的传感装置;(b) 施加跨第一和第二电衬垫的电势;(c) 测定与 TTI 材料相关联的电特性;(d) 确定与测定的电特性相关联的校正因子,例如,从查找表或类似物中确定;和(e) 将校正因子应用于由传感器产生的信号以产生校正的信号。

[0049] 为了确定恰当的校正因子(例如,从查找表或校正算法中确定),需要建立电特性和校正因子之间的关系。因此,在另一个实施方案中,本发明涉及确定校正因子的方法,其包括如下步骤:(a) 提供多个装置,各个所述装置包含传感器、第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层,其中所述装置已经暴露于不同的环境条件;(b) 为各个装置测定连续聚合物层的电特性;(c) 为各个装置就对照流体测定传感器信号;和(d) 为多个装置使测定的电特性与测定的传感器信号相关联,以确定校正因子。

[0050] 在更广义的实施方案中,本发明涉及具有在基本上是平面的表面上形成的 TTI 材料(例如,连续聚合物层),其中表面包含 2 个接近的电接触衬垫的装置。TTI 材料覆盖至少部分 2 个电接触衬垫和部分所述衬垫之间的所述表面上的空间。当将预选的电势或电势循环施加至接触衬垫并且测定与 TTI 材相关联的电特性(例如,阻抗或电流)时,测定的

值确定是否装置可用,并且如果装置可用,确定是否需要校正信号。如果需要校正信号,装置可以确定恰当的校正因子并且基于校正因子修改来自装置的传感器信号以提供校正的信号。例如,可以在不同的储存条件下并且使用已知组分(对照流体)的标准液测试装置的部分制造批量。如果记录了 TTI 值和对照流体值,则预期的和测定的对照流体值之间的任何变化可以与 TTI 值和产生的校正算法相关联。这可以在使用装置的该制造批量运行真实样品时在器械中实施。

[0051] 对于两个实施方案,TTI 材料都优选包含连续聚合物层,所述连续聚合物层优选包含聚合物基体、增塑剂和盐。通常,连续聚合物层包含 10-60wt.%,例如,20-40wt.%的聚合物基体,40-90wt%,例如,60-80wt.%的增塑剂和 0.05-20wt.%,例如,0.1-10wt.%的盐。聚合物基体任选地选自聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯(PU)、聚乙酸乙烯酯、羧化 PVC、羟基化 PVC 和聚二甲基硅氧烷(硅橡胶)。增塑剂任选地选自磷酸三辛酯(TOP)、硝基苯基辛基醚(NPOE)、癸二酸二乙基己酯(BEHS)、偏苯三酸三甲酯(TMTT)、己二酸二辛酯(DOA)和邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)。盐优选高度亲油,以便提高聚合物溶解度,并且可以是有机或无机的。示例性有机盐可以选自十二烷基磺基丁二酸盐、月桂基硫酸盐、烷基醚磷酸盐、四甲基铵盐、苜烷铵盐、十六烷基吡啶盐和两性离子有机盐,例如,椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱。示例性无机盐可以选自碘化物、溴化物、高氯酸盐和两性离子无机盐。在优选实施方案中,盐包括硼酸季铵。

[0052] 用于形成 TTI 材料(例如,连续聚合物层)的 TTI 材料前体(例如,聚合物层前体)的具体组分可以广泛变化。在示例性实施方案中,TTI 材料前体包含聚合物、增塑剂和盐,如以上讨论的,但是优选进一步包含载体介质(例如,溶剂),用于为其沉积以及其中包含的聚合物的溶解给予希望的物理特性。在另一个实施方案中,前体包含单体和引发剂,并且聚合可以在将 TTI 材料前体沉积至表面上之后,例如,通过自由基聚合,任选地应用 UV 辐射而发生。

[0053] 载体介质可以包括水或有机溶剂。使用如描述于先前以引用方式并入本文的共同拥有的美国专利号 5,554,339 中的微分配方法和设备将这些材料优选地微分配至接触衬垫上,至于成分、粘度、表面制备和预处理等等,与之相似的思考也适用于本发明。

[0054] 如以上所述的,连续聚合物层优选通过如下形成:将一滴或多滴前体微分配至基本上是平面的表面上并且除去载体介质(任选地使用加热)和/或干燥前体以形成 TTI 材料。在优选实施方案中,例如,就以下实施例中的描述的实施方案而言,沉积的前体形成基本上是圆形的形状,具有约 20 μm -约 2mm,优选 100 μm -500 μm 的直径,并且一般是圆顶的,覆盖 2 个衬垫之间的距离,所述距离优选约 10 μm -1mm,优选约 10 μm -200 μm 。层的平均厚度一般为约 1 μm -约 200 μm ,优选约 20 μm -约 60 μm 。本领域技术人员将要理解可以采用以上提供的那些以外的范围,例如,用于较大的传感器装置,例如一些家用葡萄糖测试条带。

[0055] 可以将各种电势循环用于测定与 TTI 材料(例如,连续聚合物层)相关联的电特性。在一些示例性实施方案中,电势循环可以选自 S 形电势循环、固定施加电势和一系列的固定施加电势阶跃的电势。可以使用,例如,器械中的阻抗测定电路,或器械中的电流测定电路实施测定。在优选的实施方案中,在制造装置时测定与 TTI 层相关联的初始电流值,并且阈值水平是初始电流值的至多 1/3,优选至多 1/5。相反,在另一个方面中,在制造装置时

测定与 TTI 材料相关联的初始阻抗值,并且阈值水平是初始阻抗的至少三倍,优选至少五倍。在一些测定电流的示例性实施方案中,电流范围为皮安至毫安,但是更典型的是纳安至微安,例如,0.1-100 纳安。在测定阻抗时,在约 1-约 10Hz 的频率下的典型的阻抗范围可以为,例如,兆欧以下的范围至吉欧以上的范围,更典型的是数十个兆欧至低的吉欧的范围,任选为 100-1500 兆欧。

[0056] 在实施传感器校正时,校正值可以选自电流校正值、电势校正值、库伦校正值和电导率校正值。通常将这些值应用于传感器,所述传感器选自 pH 传感器、氧传感器、二氧化碳传感器、血细胞比容传感器、葡萄糖传感器、乳酸盐传感器、肌酸酐传感器、钠传感器、钾传感器、镁传感器、钙传感器、氯化物传感器、磷酸盐传感器、肝酶传感器、BNP 传感器、肌钙蛋白传感器、BUN 传感器、CKMB 传感器、NGAL 传感器、TSH 传感器、D-二聚体传感器、PSA 传感器、PTH 传感器、胆固醇传感器、ALT 传感器、AST 传感器、凝血酶原传感器、APTT 传感器、ACT 传感器、半乳凝素传感器及其组合。

[0057] 本发明的一个希望的特征为可以容易地适应于可广泛商购的技术并且可以使用现有的不需要硬件改变但是仅需要软件修改的电子设备进行,这一般比修改硬件实施起来更简单。例如,i-STAT 器械可以能够在 10kHz 和 50kHz 下测定电导率,但是可以方便地扩展至更宽的频率范围。在优选实施方案中,程序编制该电路,以在 10Hz 的频率下测定接近的接触衬垫之间的电阻。已经发现在约 1Hz-约 100Hz 的范围中的低频率阻抗测量在检测 TTI 材料的电特性改变中是最灵敏的。不希望受限于理论,理解了电路阻抗的改变可以归因于本体膜电阻的改变,其在如下的时候观察是最佳的:膜中的离子迁移一些距离,因此其需要在极化电压下一些时间,这需要低频率。一个可能的机制是在较高的频率下,电压快速振荡以至于离子不略微迁移。因此,其移动的阻力不影响阻抗。另一种可能性是在本发明中观察到的随着时间的阻抗变化可以部分地由电极氧化和其具有本体聚合物膜的界面贡献。一般,在较低频率下电极极化阻抗变得比在较高频率下更显著。无论如何,本发明的重要参数是可半经验观察的并且始终是可预测的电特性的改变。

[0058] 为了避免危害接触衬垫就其主要功能而言的用途(通常为分析物传感),其中测定电特性的为开路电阻,优选 R_{TTI} 远大于闭路电阻(即,伴随着样品或校准物流体覆盖电极,粘附至接触衬垫的电极之间的测定的电阻),例如,至少是闭路电阻的 1000 倍。然而, R_{TTI} 优选远低于存在的开路电阻(即,接触衬垫之前的接头销之间的电阻),例如,至多是存在的开路电阻的 1/100。该目标可以通过仔细设计 TTI 材料的几何形状并且控制 TTI 材料的组分达到。因此,就任何给定的材料组分而言,减小的聚合物层横截面积和衬垫之间的延长的聚合物路径长度通常将导致增加的电阻,而就给定的几何形状而言,增加的聚合物层的离子含量和离子移动性通常将导致降低的电阻。注意,典型的样品或校准物流体电阻范围为约十至成千上万欧,而开路电阻一般大于数个吉欧。因此,TTI 电阻优选在兆欧至低的吉欧的范围中,如附图中所示。

[0059] 本发明的一个重要的特征为建立了 R_{TTI} 和测试药筒的实际老化之间的定量关系。如本文所述的,目标涉及防止使用过期的药筒和防止丢弃可用的药筒。因此,在另一个实施方案中,本发明涉及确定与分析装置可用性相关联的阈值水平的方法。方法包括如下步骤:(a) 提供多个装置,各个所述装置包含传感器、第一电衬垫、第二电衬垫和接触至少部分第一和第二电衬垫的连续聚合物层,其中所述装置已经暴露于不同的环境条件;(b) 为各个

装置测定连续聚合物层的电特性；(c) 为各个装置就所述对照流体测定传感器信号；(d) 就所述对照流体，识别出提供具有预定的可接受的精确度水平的信号的所述多个装置的子集 (subset)；和 (e) 为所述多个装置的子集确定对应于连续聚合物层电特性的阈值水平。

[0060] 本发明有利地避免了将导电颗粒（例如，炭黑、导电碳纳米管、金属颗粒、金属氧化物、半导体颗粒）添加至 TTI 材料用于将初始电阻率调节至希望水平的需要。相反，在一些方面中，本发明取决于包含聚合物（即，非导电材料）和各种其它分子物质的 TTI 材料。尽管这些物质可以是极性或离子的并且因此影响了 TTI 材料的电导率，其本质不是微粒的。在优选实施方案中，将亲油有机铵离子盐（例如，十二烷基氯化铵和四苯基硼酸盐）用于给予电阻率 / 电导率所希望的程度。尽管如此，在本发明的其它方面中，这样的导电颗粒可以包括于用于本发明的装置和方法的 TTI 材料前体以及 TTI 材料中。

[0061] 例如，TTI 材料应该精确地放置在装置中，以便避免器械中接头（例如，接头销）的潜在的污染。值得注意的是，应该最小化或避免聚合材料从 TTI 材料转移至接头销。因此，在一些方面中，本发明也涉及具有边界结构的装置，所述边界结构控制分配的前体的扩展，所述前体形成 TTI 材料，例如，连续聚合物层。例如，边界结构可以放置在装置预定的区域，例如作为多边形，例如，正方形、五边形、六边形、八边形等等，或作为圆柱或环形形状。如果采用，该边界结构优选以与 2 个接近的衬垫相交的方式放置。

[0062] 在其中接头销尖端初始接触衬垫的顶端部分并且随着接头施加更多的力而略微向芯片的中间移动的实施方案中，优选使用较靠近芯片中间的边界结构（例如，环）位置，以使聚合物层定位。以该方式，优选超越销尖端行程的程度放置 TTI 材料，因此避免了污染问题。以下讨论的图 1B 中接触衬垫的中间的划痕显示了接头销已经在何处击中接触衬垫和在接头咬合过程中移动到何处。在如下的实施例中讨论了示例性边界结构。

[0063] 实施例

[0064] 在图 1A 和 1B 中显示的类型硅芯片上测试了 6 种 TTI 材料配制物。根据如描述于共同拥有的美国专利号 5, 200, 051 和美国专利号 7, 419, 821 中的一般方法在晶片上制备硅芯片。在芯片的顶部显示出 6 个接触衬垫，其中的 2 个各自通过导电线连接至环路 (round) 安培传感器，并且 2 个连接至平行的血细胞比容传感棒。6 个圆圈为印制 TTI 材料指示位置。芯片的总尺寸为约 3x5mm 并且 TTI 材料直径为约 0.2mm。图 1B 为具有 2 个使用 TTI 材料印制的环（左）和 2 个不使用 TTI 材料印制的环（右）的实际芯片的图像。显示了就边界结构而言的 4 个任选的位置。注意，在图 1B 中印制结构的圆顶形状是明显的。例如，可以通过使钝化材料（例如，光致成形聚酰亚胺）形成脊的样式形成边界结构。注意，可以旋涂光致成形钝化材料并且使其形成样式，以在图 1A 和 1B 中的芯片上的接触网 (contact lines) 之上形成绝缘层。因此，用于该方法的掩模 (mask) 也可以包括如所示的环结构。共同拥有的美国专利号 5, 200, 051 公开了相似的方法，所述美国专利号 5, 200, 051 的全部内容以引用方式并入本文。也可以使用其它光致成形材料，例如，基于聚乙烯基醇或重铬酸盐明胶的那些。

[0065] 图 2 展示了具有不同的制备和评估的 TTI 材料前体配制物的 2 个表。研究了 ETH-500（四（十二烷基）四（4-氯苯基）硼酸铵）的不同的固体含量和 TOP、NPOE、BEHS 与具有高和低分子量 PVC 材料的 PVC 的比例，如显示于配制物 1-6 和 A-C 中的。使用描述于共同拥有的美国专利号 5, 554, 339 中的微分配方法将这些配制物印制至图 1 中所示的一

个或多个圆圈的位置上。

[0066] 在受控的湿度下,芯片和药筒储存于一系列 5°C -50°C 的培养箱中,记录初始时间。在取出的约 20 分钟内测试它们。图中所示温度指示实际的储存温度。注意,在这些实验中,室温为 25°C。

[0067] 然后将个体芯片储存在如下四者的一者的温度下,所述温度具体为 5°C、13°C、25°C 和 35°C,并且在第 0、3、7 和 11 周测试。除具有 NPOE 的那些之外的全部样品的阻抗随着时间增加,并且在较高的环境温度下的变化速率比在较低温度下的更大。作为实例,图 3A 显示了配制物 2 和 4 的结果,其指示了 ETH-500 含量影响响应的斜率。对比配制物 2 和 6,展现了 BEHS 可以影响斜率的温度系数,并且对比配制物 1、2 和 3,展现了增加 TOP 浓度主要影响斜率(数据未显示)。就作为 TTI 材料的优化性能而言,含 NPOE 的配制物具有过高的电阻。

[0068] 图 3B 中的绘图显示了就配制物 (A) 而言,随着时间阻抗从约 160 兆欧的初始值增加,并且随着储存温度的提高,增加得更大。就配制物 (B) 和 (C) 而言,显示了相似的结果。为了比较,在图 3B 中绘制配制物 4(图 2)结果的图。

[0069] 图 4A 的第一个绘图为一系列钙传感器显示了在这些不同的储存条件(5°C、13°C、25°C 和 35°C)下作为时间的函数的平均校准物离子化钙值(iCa)。在相同的图中的其它 3 个绘图为配制物 A-C 的三者中的每一者显示了 iCa 值和与 TTI 材料相关联的阻抗的相关性。数据清楚地显示,相关性可以用于设定阈值阻抗值,例如,500 兆欧,在此以上,认为 iCa 传感器已经超过其贮藏寿命并且因此不应该报告其,即,用于确定病人测试值。

[0070] 图 4B 显示了 iCa 数据点(左)和使用如显示在图 4A 右上绘图的源自配制物 A 的回归式校正之后的数据点(右)。该实施方案具有如下优点:其使得能够基于时间和温度整合的校正因子,依然使用若非如此则已经认为其已超过贮藏寿命的传感器。一旦已经建立热暴露和阻抗的改变之间的 TTI 关系,可以产生动态校正算法并且将其嵌入至器械软件中。

[0071] 用于校正就老化而言的检定(assay)结果的方法取决于以下。当经受独立于其已经经受的条件的相同的热应力时,检定和 TTI 需要可预测地改变。例如,具有高度波动温度(由可允许的极值限制)的检定储存条件应该产生与在固定温度下储存检定时所观察到的接近相同的变化。如果满足该条件,并且如果已知时间和平均动力学温度(MKT,其等价于如下固定温度,需要将检定保持在所述固定温度下以达到相同程度的老化),那么检定结果可以校正。如果已知热应力的持续时间(理想地,其为自制造日期的时间),TTI 可以用于计算 MKT。基于 MKT 和检定结果的改变之间建立的关系,预期的改变可以从结果反算。校正算法可以使用阿仑尼乌斯模型导出。就肌酸酐传感器(Crea)而言,图 4C 和 4D 分别显示了校正之前和之后的实例。例如,用于肌酸酐的校正因子可以由以下式确定:

$$[0072] \quad [\text{Crea}] = b * \text{响应} - c$$

[0073] 其中:

[0074] “响应”是就样品而言的传感器响应(例如,电流)的斜率;

[0075] (b) 是就传感器响应斜率(b)而言的校准参数;

[0076] (c) 是就截距(c)而言的校准参数。

[0077] 伴随老化,响应斜率 b 根据阿仑尼乌斯模型变化并且肌酸酐浓度可以如下校正:

[0078]

$$[CREA] = \frac{b}{\theta_1 \cdot \exp(-(\theta_2 \cdot \exp(-\frac{E_{a_{CREA}}}{R} \cdot (\frac{1}{MKT} - \frac{1}{T_{ref}})))) \cdot \text{时间}) + \theta_3} \times \text{响应} + c$$

[0079] 其中：

[0080] MKT 是平均动力学温度并且可以从测定的 TTI 阻抗 R_{TTI} 估算；[0081] $E_{a_{CREA}}$ 是就肌酸酐传感器响应的变化而言的表观活化能；

[0082] R 是普适气体常数；

[0083] T_{ref} 是实验参考温度；[0084] θ_1 是就 b 的时间 / 温度变化而言的指前因子；[0085] θ_2 是在 T_{ref} 下 b 变化的速率；和[0086] θ_3 是非温度取决于的偏移量 $= 1 - \theta_1$ 。

[0087] 图 5 显示了环境温度在测量上的影响。为配制物 2、4 (数据显示在第 7 周) 和 6 测定在 1Hz 的频率下的阻抗, 并且就各个配制物 5, 分别在 16°C、20°C、25°C 和 30°C 下测试装置。第 2 个图表中的配制物 2、4 和 6 的关联数据显示了阻抗以 ~ 3-4%/C 随着温度降低。归因于阻抗显著的温度取决于性, 会需要测定环境温度以将测定的阻抗校正至标准参考温度, 例如, 23°C 的标准室温。否则, 应该在固定温度 (例如, 37°C 的标准体温) 下测定 TTI 装置, 尽管这会降低 TTI 装置的灵敏度 ($\Delta Z / \Delta \text{时间} - \text{温度}$)。

[0088] 研究了储存和操作湿度的影响。使用在 11% 和 55% 的相对湿度 (RH) 下储存的装置测试配制物 A、B 和 C。图 6 显示了阻抗振幅 (Zmod) 对时间的绘图并且显示了在储存上的影响小。因此, 湿度在 TTI 材料的设计中不呈现为显著的变量。图 7 显示了就相同的配制物而言, 在操作过程 (即, 实际的药筒测试循环的模拟) 中, 在 11% 和 95% 的 RH 下的相似的数据。再一次, 结果指示操作湿度不是 TTI 设计中显著的变量。

[0089] 图 8A 显示了在 35°C 下老化的免疫传感器芯片 (图 1 中所示的类型的芯片) 上印制的配制物 A 的结果的可变性随着时间变得更大。也注意到可变性随着温度的增加而增加。不希望受限于理论, 存在如下的可能性: 增加的可变性是由聚合物材料从金属接触衬垫中分离所导致的。该分层会导致较小的聚合物和电极之间的横截接触面积, 由此增加电阻。确保 TTI 材料不从接触衬垫 (和电解质基片) 分层在确保多个机理不影响测定的阻抗中是重要的。图 8B 比较了在 25°C、35°C 和 45°C 下老化约 17 天之后 3 种配置 (TH 芯片上的 PVC、Crea 芯片上的 PVC 和 Crea 芯片上的 PVC+PU) 的可变性。结果指示了最后的配置显著改进了重复性 (在 25°C 和 35°C 下, 下降至 <3% 的 CV)。

[0090] 本研究中的一个基本问题为寻求识别阻抗变化的一个或多个原因。一个潜在的来源为聚合物层混合物的较易挥发成分的质量损失。图 9 为配制物 A 显示了数据, 其中将连续聚合物层印制至载玻片上并且在印制之前和之后和在 5°C、13°C、25°C 和 35°C 下的储存过程中称量所述连续聚合物层。在图 9 中, 普通 (Plain) 1 和 2 是指在印制之前的载玻片。在印制之后和在进行多个固化步骤之后以及在储存 3 周之后的紧接的时期中, 发现了测定的没有显著地变化。也以相同的方式印制和测试配制物 B 材料, 具有相似的结果。

[0091] 不希望受限于理论, 就 TTI 材料的增加的阻抗而言的机理呈现为至少一些如下变

量的微妙组合：增塑剂蒸发、化学变化、成分分层、电解质成分迁移率的改变、无定形和晶态之间的聚合物重组，盐沉淀、相分离、电极表面和聚合物层之间的界面变化、部分分层和聚合物蠕变。然而，就本发明而论，一致和可预测的变化速率的可重复的经验观察是利用实用装置的基础。

[0092] 就实用地实现本发明而论，图 10 显示了就类比于 i-STAT1 器械的血细胞比容通道的数字转换器 (ADC) 输出值的使用用于测定阻抗的标准分析设备 (Gamry Reference600, Gamry Instruments, 734 Louis Drive, Warminster, PA18974) 测试的配制物 A、B 和 C 而言的数据的相关性。使约 270 个药筒在各个温度下老化，并且测试。图显示出 2 个测定草案 (protocol) 之间的适度紧密的关系，指示了商业建立的 i-STAT1 电路适合于测定 TTI，而未超越恰当的软件改变而修改。基于显示于图 10 中的曲线，可以为给定的 TTI 材料前体配制物指定用于确定是否特定的药筒已经由于老化和 / 或温度暴露而超过其有用的寿命的阈值。同样，也可以指定传感器校正因子。

[0093] 通过利用本发明，可以为血液测试装置的典型的室温储存显著地进一步延长可用的时间。在此背景下，改进可以为至少约 50%。此外，本发明可以应用于任何其中的器械能够测定电流或阻抗的电化学测试装置，例如，具有电化学传感器条带的用于监测糖尿病的葡萄糖计。本发明也为用户（例如，护士、医生或其它健康护理专业人员）简化了实施即时测试技术的方法。其也确保了在使用各个个体的装置之前测试装置（例如，药筒、条带 (strip) 等等）已经恰当地储存。其可以用于补偿装置老化因素并且在整个装置寿命内改进结果的准确度。

[0094] 在本发明的另一个实施方案中，测定的来自 TTI 的值用于为在相同条件下储存的相同装置的制造批量的其余装置计算热应力的剩余百分比。这基本上就是所有其它与经测试的装置一起储存，但是还没有使用的装置而言的对室温储存来说的剩余的时间长度。因为在给定的批量（例如，给定的 i-STAT 药筒制造批量）中的所有装置以相同的方式并且在相同的时间制造，经测试的装置给出测定的阻抗或电流值不仅相关于该特定装置（如应用于其它的公开的实施方案中的），而且就来自相同的制造批量，已经经受与经测试的装置相同的储存条件的其它装置而言，也可预言其可以使用。

[0095] 例如，在冷藏中取出药筒的批量时，在测试特定药筒时，假设 100% 的热应力预算 (budget)，可以从测定的 TTI 值计算预算剩余的一些部分，即，100%-0% (过期) 的值。这是基于反映该范围的嵌入数据曲线的，其是器械软件算法的一部分。曲线源自显示于多个图中的数据类型，即，就预定批量，工厂确定并且上载至器械的。

[0096] 任选地，该信息显示于器械上并且传递至医院的即时协调员。这使得能够在迫近过期时订购装置的新的供应（例如，新的一箱子药筒）。其也使得能够产生药筒管理报告，其允许即时协调员以远程的方式在整个设施内容易地监测和管理药筒。注意，在实践中，个体的药筒一般可追溯至特定的箱子，并且假设将药筒在一起储存在箱子中是合理的。因此，每次运行来自特定箱子的药筒，其提供了就该箱子和所有相似地储存的箱子中剩余的药筒而言的室温储存量上的可用信息。

[0097] 尽管已经以各种优选实施方案的方式表述了本发明，本领域技术人员将要理解可以不背离本发明的精神而做出各种修改、替换、省略和改变。因此，打算仅由以下权利要求书的范围限制本发明的范围。

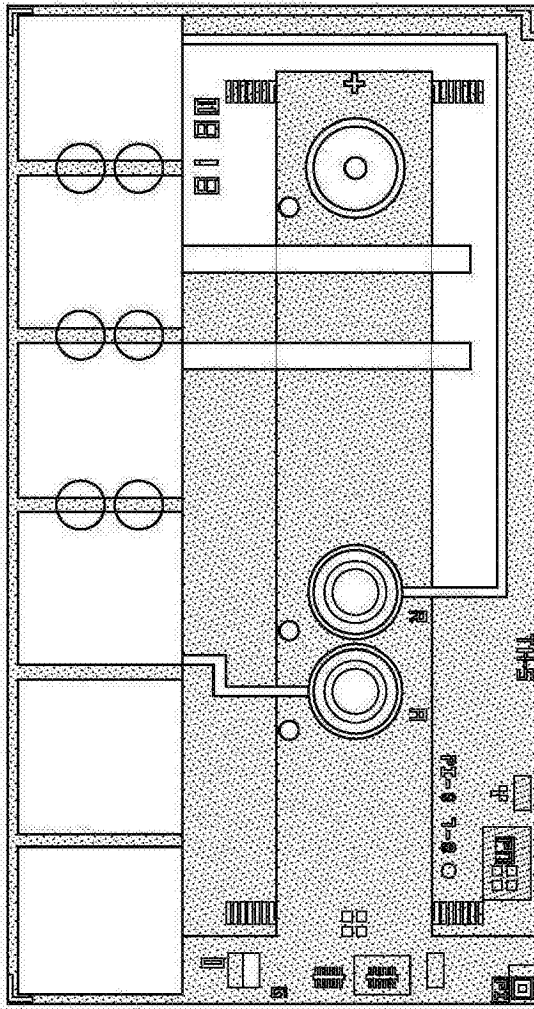


图 1A

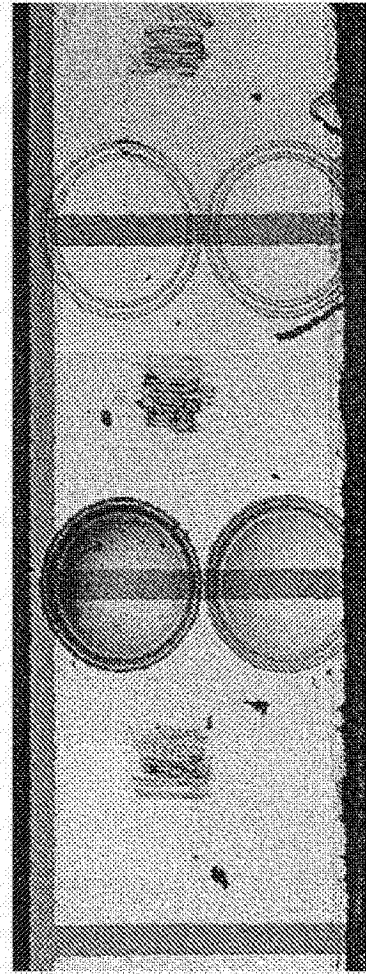


图 1B

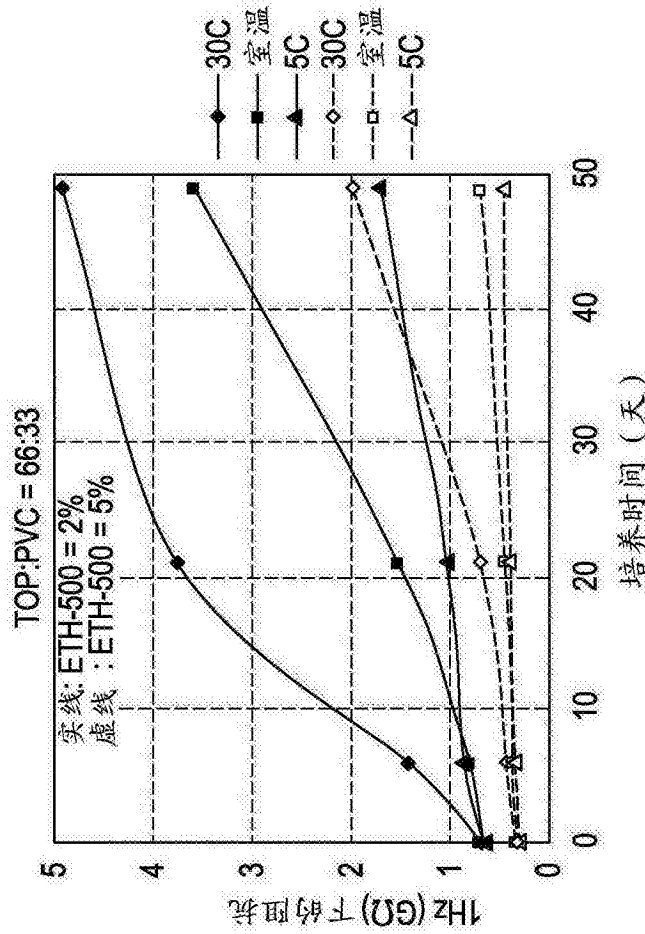
● 初始TTI配制物

配制物	塑化剂	PVC	ETH-500 (%固体)	塑化剂: PVC
1	TOP	LMW	2	50:50
2	TOP	LMW	2	66:33
3	TOP	HMW	2	80:20
4	TOP	LMW	5	66:33
5	NPOE	LMW	2	66:33
6	BEHS	LMW	2	66:33

● 评估的配制物

配制物	ETH-500 (%固体)	TOP:BEHS:PVC
A	7	66:00:33
B	5	33:33:33
C	7	33:33:33

图 2



配制物	塑化剂	PVC	ETH-500 (%固体)	塑化剂: PVC
1	TOP	LMW	2	50:50
2	TOP	LMW	2	66:33
3	TOP	HMW	2	80:20
4	TOP	LMW	5	66:33
5	NPOE	LMW	2	66:33
6	BEHS	LMW	2	66:33

图 3A

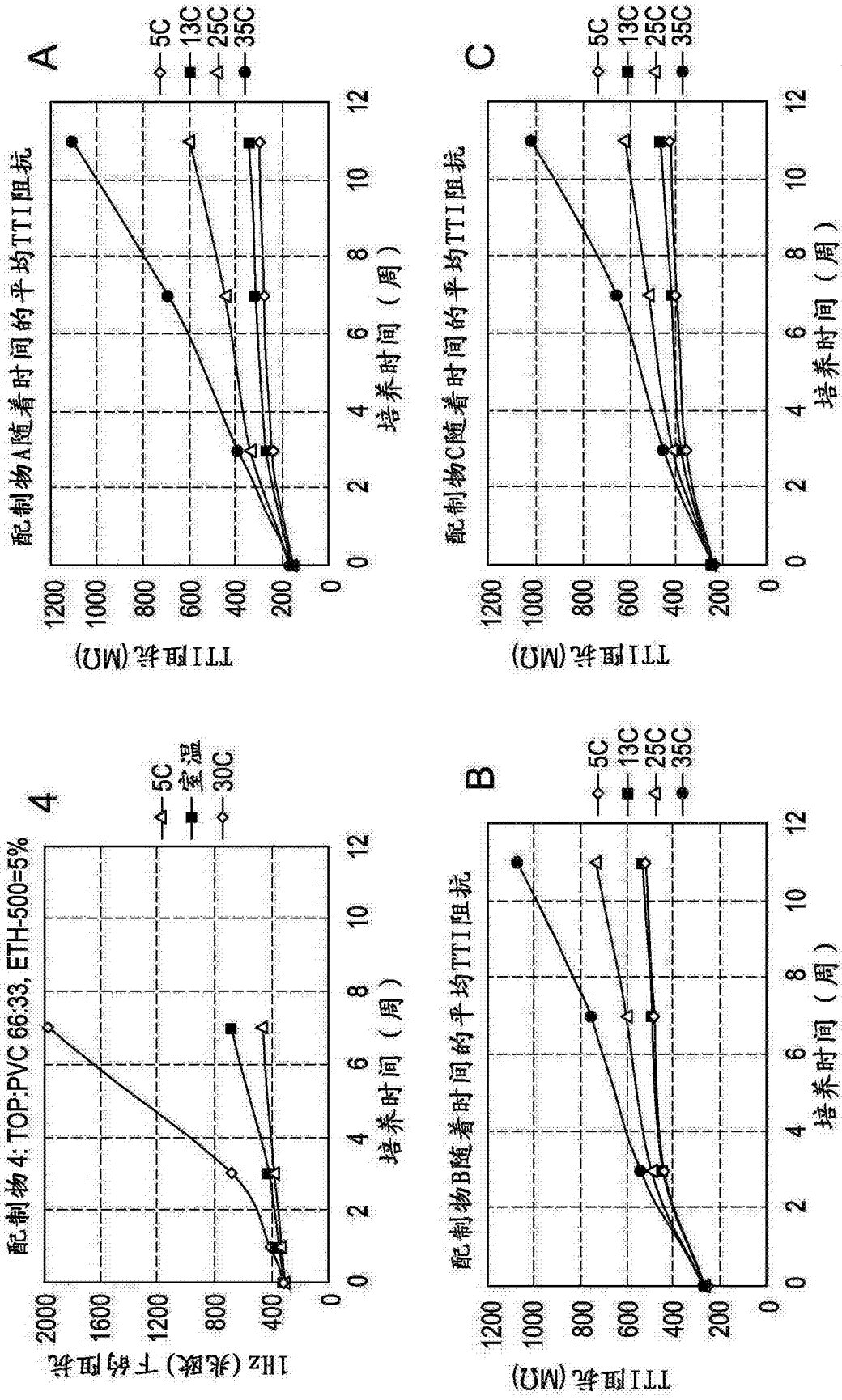


图 3B

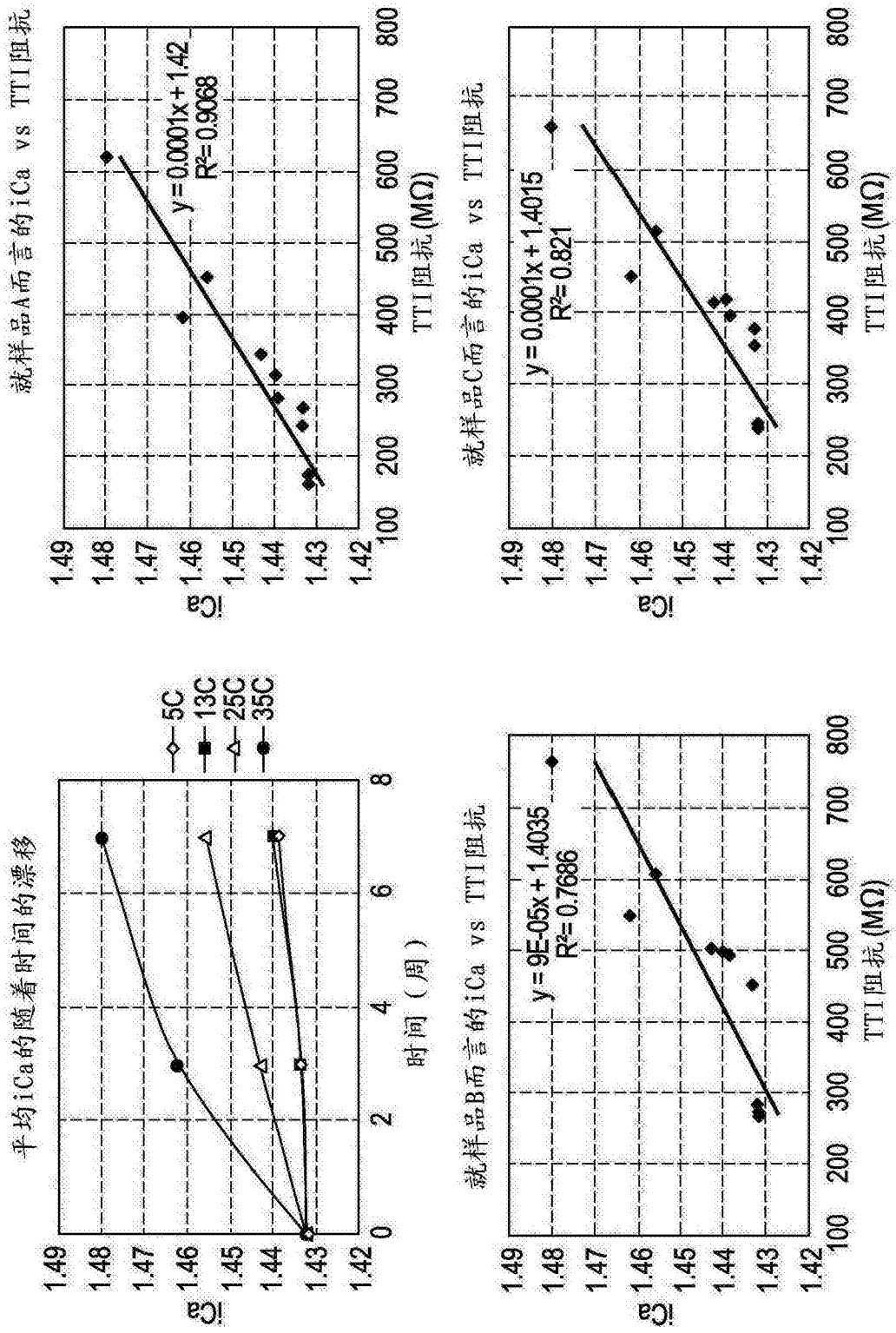


图 4A

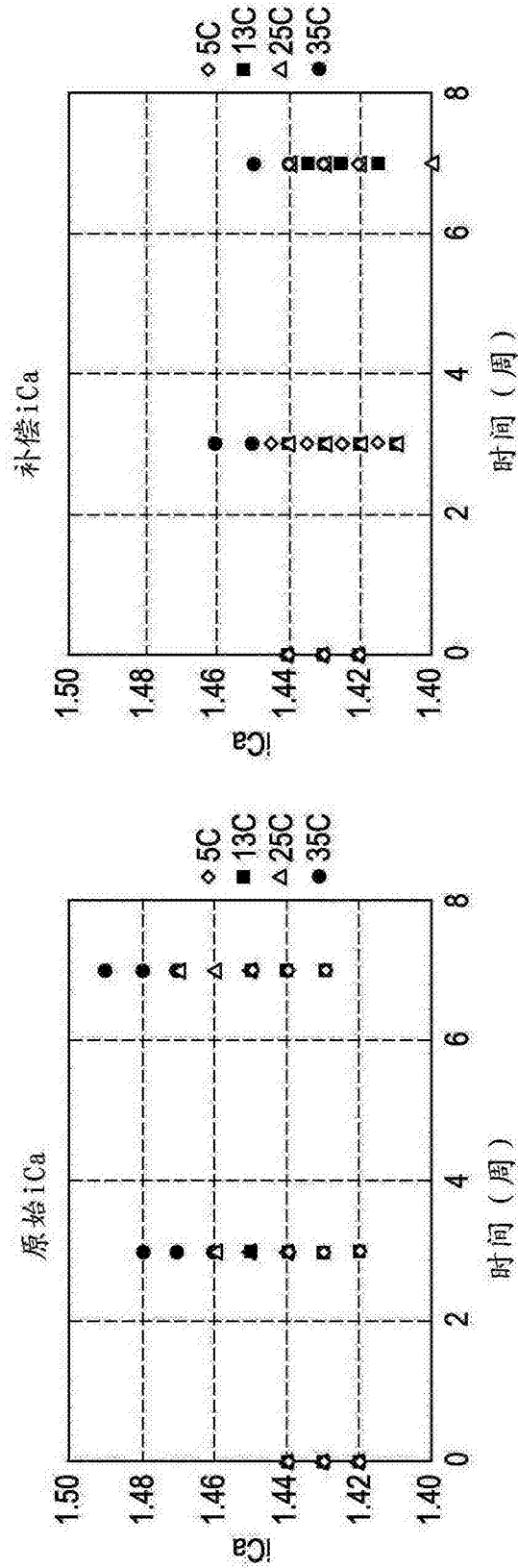


图 4B

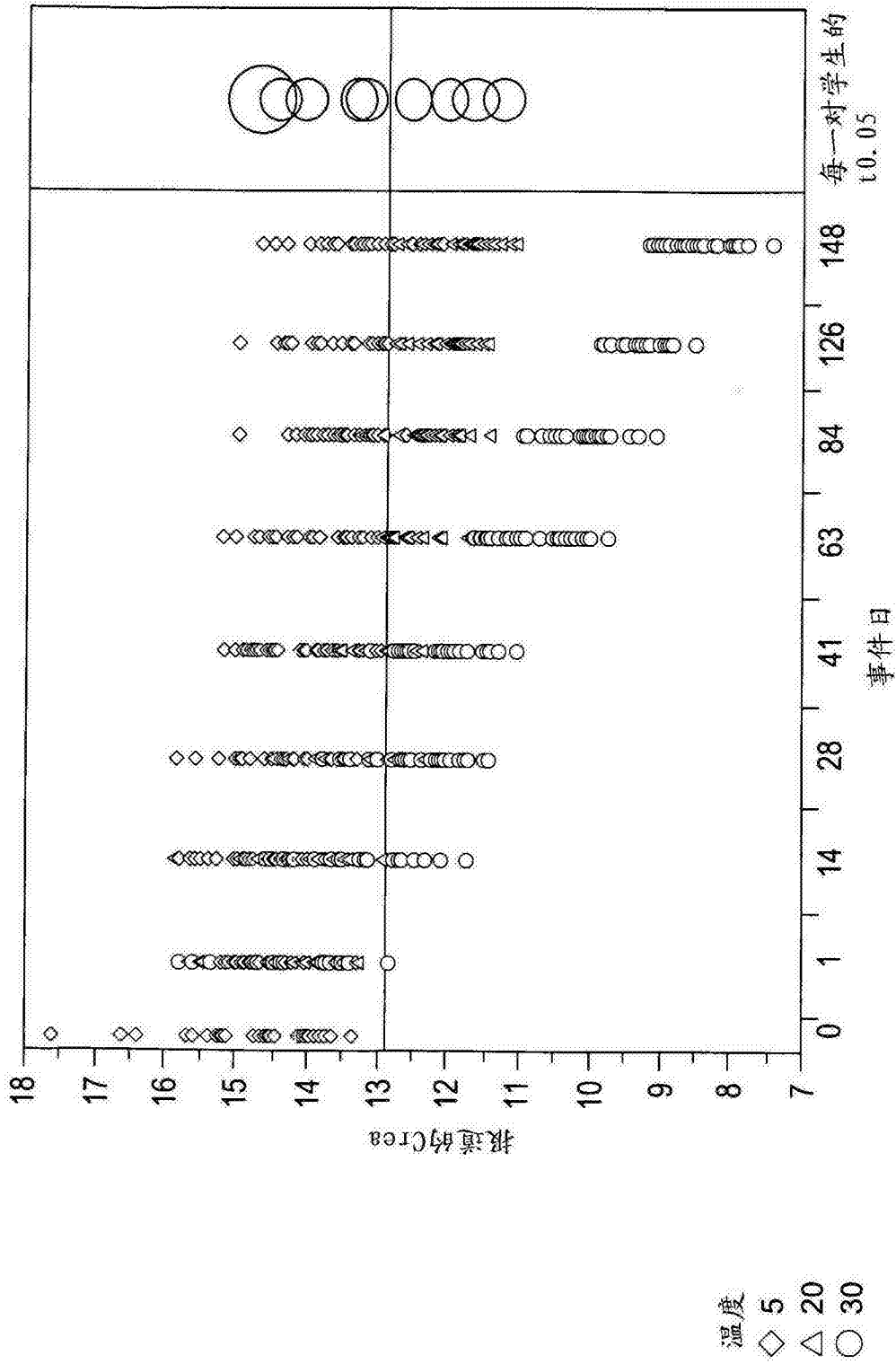


图 4C

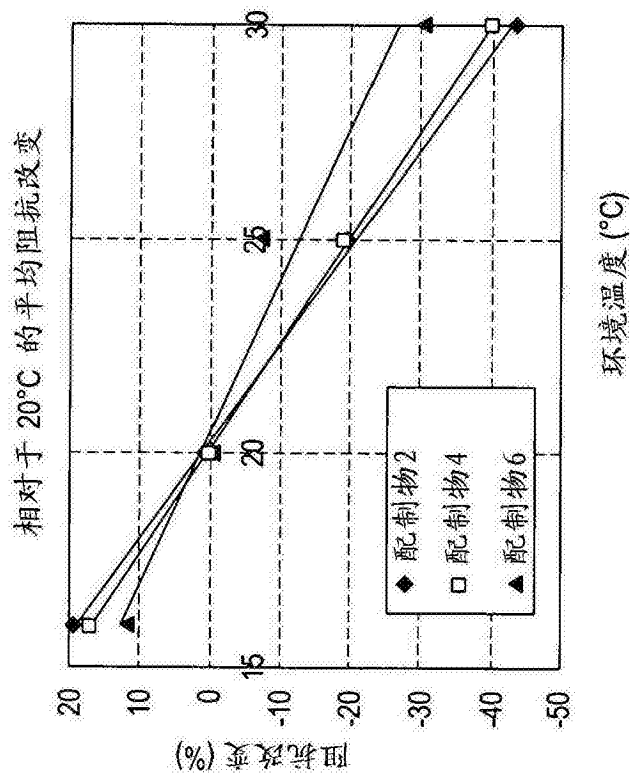


图 5

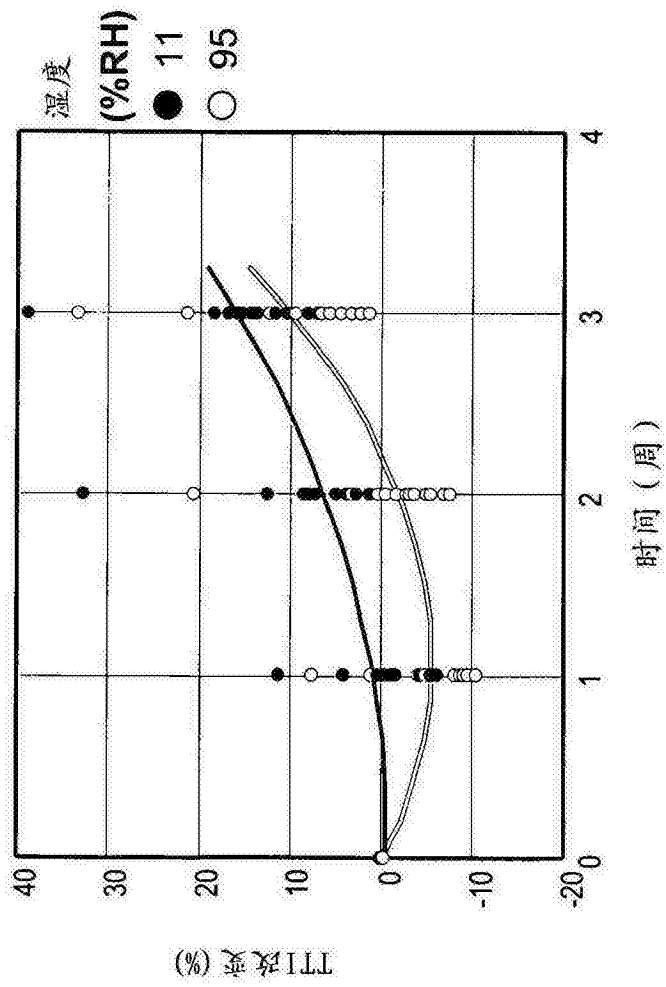


图 6

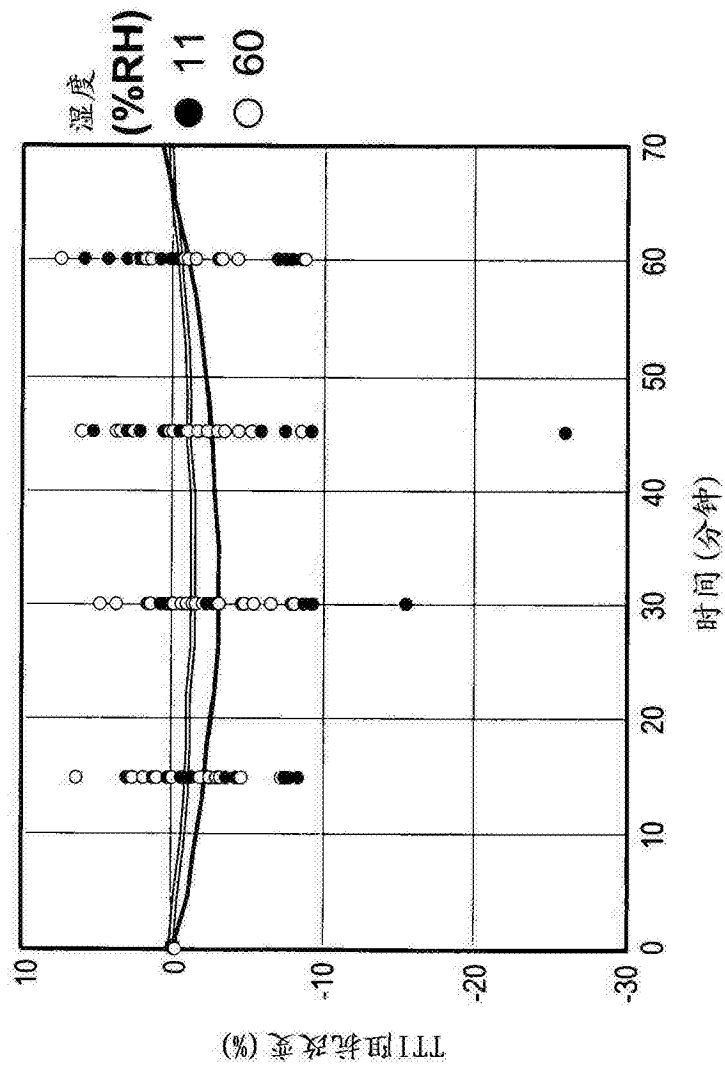


图 7

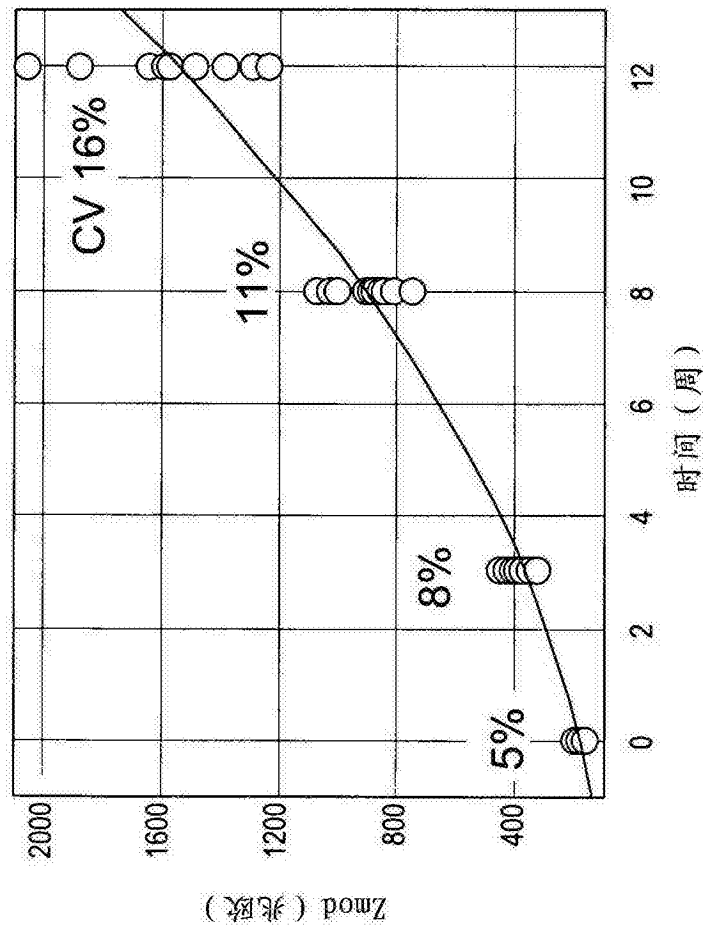


图 8A

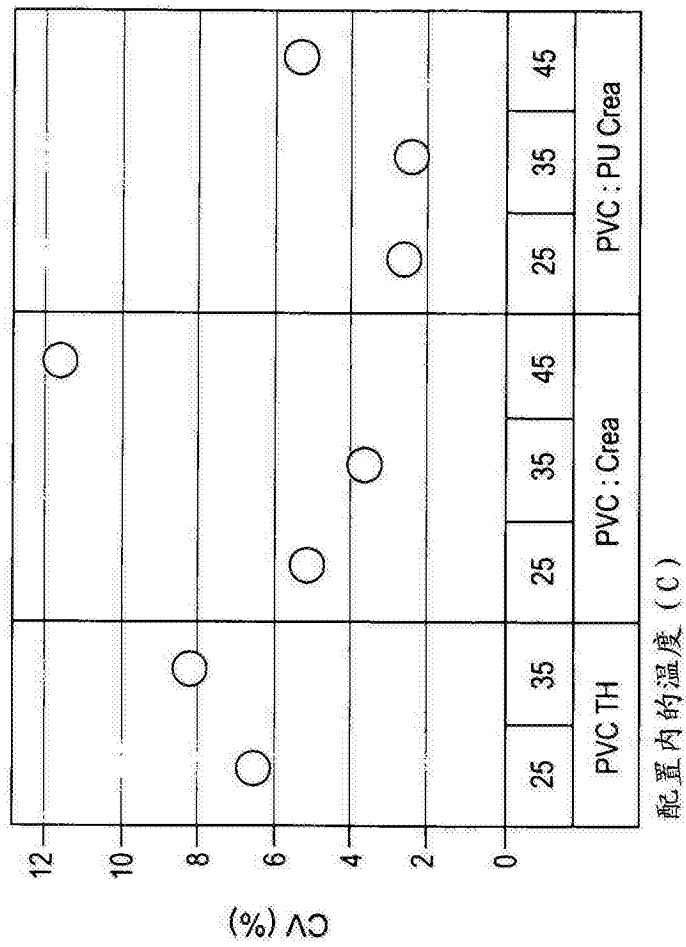


图 8B

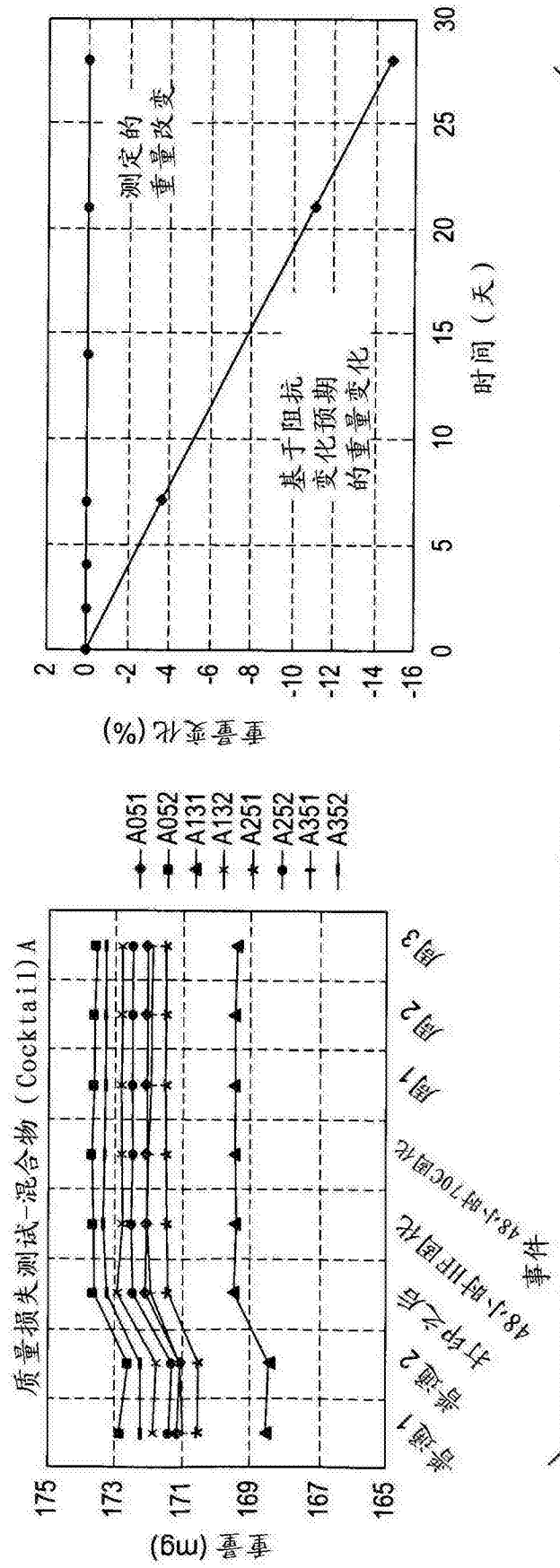


图 9

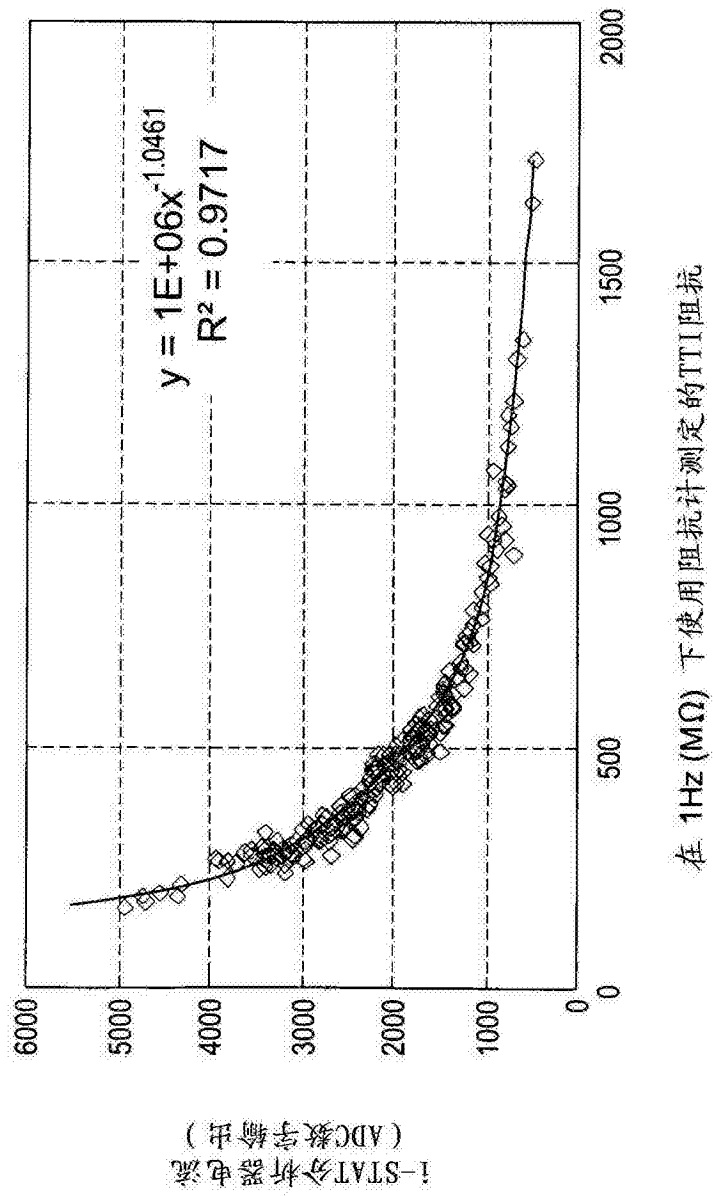


图 10