(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 102033123 B
(45)授权公告日 2014.10.01

(21)申请号 201010501814.5

(22)申请日 2010.09.30

(30)优先权数据
12/570,268 2009.09.30 US

(73)专利权人 西拉格国际有限责任公司
地址 瑞士祖格

(72)发明人 R·C·沙特利耶 D·赖拉特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 曹小刚 刘健

(51)Int.Cl.
G01N 33/53(2006.01)
G01N 33/543(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008044852 A1,2008.04.17, 说明书第4页最后1行-第5页第1段,说明书第7页表格1中的样品1.
WO 2008044852 A1,2008.04.17, 说明书第4页最后1行-第5页第1段.
WO 2009086206 A2,2009.07.09, 权利要求1,10-12,19-22.
CN 1455240 A,2003.11.12, 全文.
CN 1407339 A,2003.04.02, 全文.
US 6565738 B1,2003.05.20, 全文.

审查员 刘贺

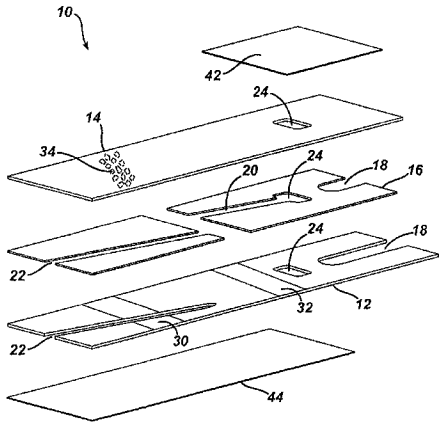
权利要求书3页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

用于免疫传感器的粘合剂组合物

(57)摘要

本发明提供免疫传感器的粘合剂组合物,所述粘合剂组合物用于测量特定组分的存在或浓度的装置和方法中,所述特定组分例如样品(例如血液)中的抗原。在粘合剂组合物的一个示例性实施例中,所述组合物包含粘合剂、水、泊洛沙姆和抗凝剂。所述粘合剂可具有特定性质,例如亲水性、压敏性、热活化性和/或水溶性。所述粘合剂是特别有效的,因为其有助于改善装置中样品的流动特性。例如,当所述装置为免疫传感器时,所述粘合剂可有助于防止血液在所述免疫传感器的室中凝结成块。这可以更加高效和准确地确定样品浓度。本发明还提供制备所述组合物的方法以及使用所述组合物的装置,还提供使用所述组合物的方法。



CN 102033123 B

1. 一种粘合剂组合物在制备免疫传感器中的用途，所述免疫传感器用于接收和分析样品，所述粘合剂组合物包含：

粘合剂；

水；

泊洛沙姆；以及

抗凝剂。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述抗凝剂选自：肝素、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸和草酸盐。

3. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述泊洛沙姆包含衍生自环氧乙烷和环氧丙烷的单元。

4. 根据权利要求 3 所述的用途，其中环氧乙烷和环氧丙烷用作嵌段共聚物中的单体。

5. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述粘合剂为压敏性的。

6. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述粘合剂为热活化的。

7. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述粘合剂为水溶性的。

8. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述粘合剂为磺基聚酯。

9. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述泊洛沙姆相对于所述粘合剂的浓度是 0.05％至 0.5％。

10. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述肝素相对于所述粘合剂的浓度是 0.1 毫克 / 毫升至 10 毫克 / 毫升。

11. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述粘合剂和所述水组合以形成混合物，然后与所述泊洛沙姆和所述抗凝剂组合。

12. 免疫传感器，包括：

下电极，所述下电极具有包含与缓冲剂中的酶缀合的抗体的第一液体试剂，以及包含稀酸溶液中的铁氰化物、所述酶的底物和电化学介体的第二液体试剂，所述第一和第二液体试剂在所述下电极上成条纹状然后干燥，其中所述第一液体试剂包含与葡萄糖脱氢酶吡咯并喹啉醌缀合的抗体，并且所述缓冲剂含有柠康酸盐、蔗糖、泊洛沙姆和钙离子，所述第二液体试剂包含稀柠康酸溶液中的铁氰化物、葡萄糖和吩嗪硫酸乙酯；

上电极，所述上电极具有与在所述上电极上成条纹状并干燥的抗原缀合的磁珠；

隔板，所述隔板置于所述下电极和所述上电极之间；

反应室，所述反应室形成于所述隔板中，并具有所述第一液体试剂和与置于其中的所述抗原缀合的所述磁珠；

检测室，所述检测室形成于隔板中，并具有置于其中的第二液体试剂；

填充室，所述填充室至少部分地形成于所述上下电极之一和所述隔板中，并且与所述检测室相隔一定距离，而与所述反应室的至少一部分重叠；

排气孔，所述排气孔至少部分地形成于所述隔板、所述下电极和所述上电极的每一个中，并且与所述反应室相隔一定距离，而与所述检测室的至少一部分重叠；

亲水性粘合剂带，所述亲水性粘合剂带具有偶合到所述上下电极之一的经结合进来的抗凝剂，并且置于所述排气孔上方，并且构造用于形成所述填充室的壁以及密封所述排气孔；以及

密封件，所述密封件偶合到所述上下电极中的另一个，并且置于所述排气孔上方，并且构造用于密封所述排气孔。

13. 根据权利要求 12 所述的免疫传感器，其中所述抗凝剂包括肝素。

14. 根据权利要求 13 所述的免疫传感器，其中所述肝素的浓度相对于所述亲水性粘合剂带的亲水性粘合剂的浓度是 0.1 毫克 / 毫升至 10 毫克 / 毫升。

15. 根据权利要求 12 所述的免疫传感器，还包括计量器，所述计量器包括置于所述反应室下方的磁体，所述计量器配置用于在所述上下电极间施加电势并测量所产生的电流。

16. 根据权利要求 15 所述的免疫传感器，还包括与所述计量器相连的加热元件。

17. 根据权利要求 15 所述的免疫传感器，还包括穿孔元件，所述穿孔元件配置用于在置于所述排气孔上方的所述亲水性粘合剂带和所述密封件中的至少一个上穿孔。

18. 亲水性粘合剂带在制备一种系统中的用途，所述系统用于测量血样，

其中，所述系统包括 ：

反应室和检测室，所述反应室和检测室在置于两个电极间的隔板中形成 ；

填充室，所述填充室至少部分地形成于所述两个电极之一和所述隔板中，并且与所述检测室相隔一定距离，而与所述反应室的至少一部分重叠 ；以及

排气孔，所述排气孔至少部分地形成于所述隔板和所述两个电极中，并且与所述反应室相隔一定距离，而与所述检测室的至少一部分重叠 ；

所述反应室中第一缓冲剂中的抗体 - 酶缀合物以及与第二缓冲剂中的抗原连接的磁珠 ；

所述检测室中稀酸溶液中的铁氰化物、葡萄糖和介体 ；

由亲水性粘合剂带在所述排气孔第一侧面上形成的第一密封，所述亲水性粘合剂带包含亲水性粘合剂组合物，所述亲水性粘合剂组合物包含粘合剂、水、泊洛沙姆以及抗凝剂，其中所述亲水性粘合剂带还形成所述填充室的壁 ；以及

由密封件在所述排气孔第二侧面上形成的第二密封 ；

其中，所述测量血样包括 ：

向所述填充室中提供血样，其中所述血样的至少一部分从所述填充室移到所述反应室 ；

在预定时间后，通过在所述亲水性粘合剂带和所述密封件中的至少一个上穿孔打开所述排气孔，从而允许包含未结合到所述磁珠上的所述抗体 - 酶缀合物的血样中的一部分移到所述检测室 ；

催化所述检测室中的葡萄糖的氧化，从而形成铁氰化物 ；

在所述两个电极间施加电势 ；

电化学检测来自所述铁氰化物的电流 ；以及

根据检测到的信号计算所述血样中的所述抗原的浓度。

19. 根据权利要求 18 所述的用途，还包括加热所述两个电极。

20. 根据权利要求 18 所述的用途，其中所述亲水性粘合剂带的亲水性粘合剂组合物还包含肝素。

21. 根据权利要求 20 所述的用途，其中所述肝素的浓度相对于所述亲水性粘合剂带的亲水性粘合剂组合物的浓度为 1 毫克 / 毫升。

22. 根据权利要求 18 所述的用途，其中所述第一缓冲剂包含蔗糖、泊洛沙姆、柠康酸盐和钙离子。

23. 根据权利要求 18 所述的用途，其中所述第二缓冲剂是稀柠康酸溶液。

用于免疫传感器的粘合剂组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于血液接触装置（例如免疫传感器）的粘合剂组合物，以及用于测量样品相关组分（例如血样中的抗原）浓度的方法。

背景技术

[0002] 生理体液（例如血液或血液衍生产品）中的分析物检测对于当今社会的重要性日益增加。分析物检测分析法可适于多种应用，包括临床实验室测试、家庭测试等，此类测试结果在对多种疾病病症的诊断和管理中扮演着十分重要的角色。所关注的分析物包括用于糖尿病管理的葡萄糖、胆固醇等等。随着分析物检测的重要性日益增加，已开发了多种应用于临床和家庭的分析物检测方案和装置。

[0003] 一种用于检测和分析血样的装置为免疫传感器。免疫传感器通常包括多个电极和配置为接收和分析样品的室。免疫传感器的不同室具有不同用途。例如，免疫传感器的填充室可配置用于接收样品，反应室可配置用于使样品与免疫传感器内置的抗体反应，以及检测室可配置用于在样品与抗体反应后检测样品中蛋白质或抗原的存在或浓度。可使用（例如）基底、塑料、层合物和粘合剂的组合制造免疫传感器的各种部件。

[0004] 传统的粘合剂可用于将诸如基底和塑料之类的材料粘结到一起。例如，这可通过如下方式完成，即将粘合剂涂布在基底上，层合粘合剂，然后将层合的粘合剂与基底组合与塑料层粘结在一起。传统的粘合剂通常为疏水性的，因此它们可在潮湿环境中仍保持其粘合性。然而，这对于液体流动是不利的，因为粘合剂的疏水性质将阻碍液体流动。因此，血样通常难以在免疫传感器的各个室之间流动。具体地讲，样品易于在免疫传感器中凝结成块，从而阻碍样品在免疫传感器中的流动。这将导致样品分析时出现不期望的困难、错误和延迟。

[0005] 因此，期望能改善血液在免疫传感器中的流动性，同时也改善用免疫传感器进行测量的精度和速度。

发明内容

[0006] 本发明通常提供装置和方法，用于检测样品中某种物质的存在或浓度。还提供用于此类装置和方法中的粘合剂组合物。在用于免疫传感器的粘合剂组合物的一个实施例中，组合物包含粘合剂、水、泊洛沙姆 (poloxamer) 和抗凝剂。粘合剂和水在被包含进来之前与泊洛沙姆和抗凝剂组合以形成混合物。粘合剂可具有与之相关的多种不同性质，包括压敏性、热活化性和水溶性。在一个实施例中，粘合剂为磺基聚酯。抗凝剂可选自肝素、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸和草酸盐。泊洛沙姆可包含衍生自环氧乙烷和环氧丙烷的单元。在一个实施例中，环氧乙烷和环氧丙烷作为嵌段共聚物中的单体。泊洛沙姆相对于粘合剂的浓度大约是约 0.05％至约 0.5％。在抗凝剂为肝素的一个实施例中，肝素相对于粘合剂的浓度大约是约 0.1 毫克 / 毫升至约 10 毫克 / 毫升。

[0007] 免疫传感器的一个示例性实施例可包括下电极、上电极和置于其间的隔板。免疫

传感器还可具有多个室，包括反应室、检测室和填充室。每个反应室和检测室都可在隔板中形成，而填充室可至少部分地形成于上下电极之一和隔板中。填充室可与检测室相隔一定距离，而与反应室的至少一部分重叠。此外，排气孔还可至少部分地形成于每一个隔板、下电极和上电极中。排气孔可与反应室相隔一定距离，而与检测室的至少一部分重叠。亲水性粘合剂带可连接到上下电极之一并且置于排气孔上方，而密封件可连接到上下电极中的另一个上并且同样置于排气孔上方。亲水性粘合剂带和密封件可由一种或多种相同的材料制成，包括完全相同的材料，或者作为另外一种选择，也可由一种或多种不同的材料制成。亲水性粘合剂带可形成填充室的壁，并且其中可包含抗凝剂。

[0008] 下电极可含有置于电极上的液体形式的第一试剂和液体形式的第二试剂。第一液体试剂可包括与缓冲液中的酶缀合的抗体，而第二液体试剂可包括稀酸溶液中的铁氰化物、酶的底物和电化学介体。第一和第二液体试剂可在下电极上形成条纹状并且干燥。上电极可含有与在上电极上成条纹 状并干燥的抗原缀合的磁珠。免疫传感器可构造成使得反应室中含有下电极的第一试剂和与置于反应室中的上电极的抗原缀合的磁珠，并且检测室中含有置于其中的下电极上的第二试剂。

[0009] 免疫传感器下电极的第一液体试剂中的酶可以是葡萄糖脱氢酶 -PQQ，并且包含酶的缓冲剂可含有柠康酸盐、蔗糖、泊洛沙姆和钙离子。免疫传感器下电极的第二液体试剂可包括稀柠康酸溶液中的铁氰化物、葡萄糖和吩嗪硫酸乙酯。在一个实施例中，粘合剂带的抗凝剂可为肝素。肝素的浓度相对于亲水性粘合剂的浓度可大约是约 0.1 毫克 / 毫升到约 10 毫克 / 毫升。免疫传感器还可包括设置在反应室下方的一个计量器。在一个示例性实施例中，计量器可包括磁体。计量器可配置为在下电极和上电极间施加电势，并且测量所产生的电流。在一个实施例中，加热元件可与计量器相连。在另一个实施例中，计量器可包括配置用于在置于排气孔上方的亲水性带和密封件中的至少一个上穿孔的穿孔部件。

[0010] 用于测量血样的一种方法可包括提供反应室和检测室，这两个室形成于两个电极间的隔板上。此外，还可提供至少部分地形成于两个电极之一和隔板和中的填充室。填充室可与检测室相隔一定距离，并且可与反应室的至少一部分重叠。此外，可提供至少部分地形成于隔板和两个电极上的排气孔。排气孔可与反应室相隔一定距离，并且可与检测室的至少一部分重叠。该方法还可包括在反应室中提供第一缓冲剂中的抗体 - 酶缀合物和连接到第二缓冲剂中抗原上的磁珠，并且在检测室中提供稀酸溶液中的铁氰化物、葡萄糖和介体。可通过亲水性粘合剂带在排气孔的第一侧面上方提供第一密封件。此粘合剂带也可形成填充室的壁。可通过密封部件在排气孔的第二侧面上方提供第二密封件。

[0011] 此方法还可包括提供在填充室中加入血样，以使得血样的至少一部分从填充室移到反应室。排气孔可在预定时间后打开，例如，通过在亲水性粘合剂带和密封件的至少一个上穿孔。在预定时间后打开排气孔可使得包含未结合到磁珠上的抗体 - 酶缀合物的部分血样移到检测室。可催化检测室中葡萄糖的氧化，从而形成铁氰化物。该方法还可包括在两个电极间施加电势，电化学检测来自铁氰化物的电流，并且根据检测到的信号计算血样中的抗原的浓度。

[0012] 在该方法的一些实施例中，可加热两个电极。在一个实施例中，亲水性粘合剂带的亲水性粘合剂可包含肝素。肝素相对于亲水性粘合剂的浓度可近似为 1 毫克 / 毫升。在另一个实施例中，亲水性粘合剂可包含泊洛沙姆。

附图说明

[0013] 通过以下结合附图的具体实施方式部分，将更完整地理解本发明，其中：

[0014] 图 1 是根据本发明的免疫传感器的一个示例性实施例的分解图；以及

[0015] 图 2 是说明使用根据本发明的免疫传感器对 C- 反应蛋白质进行测量的图表。

具体实施方式

[0016] 现在将描述某些示例性实施例，从而得到对本文所公开的装置和方法的结构、功能、制造和使用的原理的全面理解。这些实施例的一个或多个实施例在附图中示出。本领域的技术人员将理解，本文具体描述并在附图中示出的装置和方法是非限制性示例性实施例并且本发明的范围仅由权利要求书限定。结合一个示例性实施例示出或描述的特征可以与其他实施例的特征组合。这种修改形式和变型形式旨在包括在本发明的范围内。

[0017] 本发明的组合物、装置和方法适用于确定各种样品中的多种分析物，并且尤其适用于确定在全血、血浆、血清、间质液或者它们的衍生物中的分析物。本发明的组合物可包含具有各种量和浓度的多种组分。本领域的技术人员将认识到本文中所讨论的组分、量和浓度仅仅是用于本发明的例子，并且本着本发明的精神，多种其他组合可以形成一种或多种组合物。

[0018] 同样地，该组合物可以与多种其他装置结合使用。因此，在所讨论的组合物通常与免疫传感器结合使用的范围内，该组合物也可用于多种装置中，例如，就非限制性实例而言，电化学电池、电化学传感器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器和生物传感器。可与粘合剂组合物一起使用的一些装置类型的非限制性实例详述于以下专利中：1997 年 5 月 7 日提交的名称为“Electrochemical Method”（电化学方法）的美国专利 No. 5,942,102(Hodges 等人)，1999 年 5 月 18 日提交的名称为“Electrochemical Cell”（电化学电池）的美国专利 No. 6,174,420(Hodges 等人)，1999 年 9 月 20 日提交的名称为“Sensor ConnectionMeans”（传感器连接机构）的美国专利 No. 6,379,513(Chambers 等人)，以及 2000 年 9 月 11 日提交的名称为“Heated ElectrochemicalCell”（加热的电化学电池）的美国专利 No. 6,475,360(Hodges 等人)，2000 年 7 月 14 日提交的名称为“Hemoglobin Sensor”（血红蛋白传感器）的美国专利 No. 6,632,349(Hodges 等人)，2000 年 7 月 14 日提交的名称为“Antioxidant Sensor”（抗氧化剂传感器）的美国专利 No. 6,638,415(Hodges 等人)，2002 年 12 月 9 日提交的名称为“Method ofForming an Electrical Connection Between an Electrochemical Celland a Meter”(在电化学电池和计量器间形成电气连接的方法）的美国专利 No. 6,946,067(Hodges 等人)，2003 年 4 月 3 日提交的名称为“Method of Preventing Short Sampling of a Capillary or WickingFill Device”(防止毛细管或芯吸充填装置欠量采样的方法）的美国专利 No. 7,043,821(Hodges)，以及 2002 年 10 月 1 日提交的名称为“Electrochemical Cell”（电化学电池）的美国专利 No. 7,431,820(Hodges 等人)，上述每篇专利的全文均以引用方式并入本文。

[0019] 同样，在所讨论的组合物用于具有特定构造装置的范围内，可使用多种构造。例如，可用于本发明的一些构造包括具有彼此相对两个电极的传感器，具有处于同一平面上的两个电极的传感器，以及具有三电极的传感器，其中两个电极相对，两个电极处于同一平

面。包括上述装置的多种装置中均可具有这些不同构造。

[0020] 此外，本文所讨论的方法，例如那些与形成组合物、构造装置和使用装置相关的方法，也不会受到具体步骤或步骤顺序的限制。本领域的技术人员将认识到方法可按各种顺序执行，并且还将认识到在不脱离本发明精神的前提下，可修改或添加步骤。

[0021] 在用于免疫传感器的组合物的一个示例性实施例中，组合物包含粘合剂、水、泊洛沙姆和抗凝剂。除粘性之外，粘合剂可具有与之相关的多种性质。这些性质可来源于与组合物中所用的具体粘合剂相关的性质，或者 作为另外一种选择，它们也可来源于为了有助于产生或增强这些性质而在组合物中添加的其他组分。例如粘合剂可为亲水性的，从而使它与水和其他液体能良好地相互作用。在这些实施例中，粘合剂可保持良好的润湿状态，这可使液体样品能更容易地流过与组合物相关的装置。获得具有亲水性质的粘合剂的一种方式为将亲水的、与血液相容的聚合物混合到粘合剂中。当包括可改善流动特性的粘合剂的装置与血样结合使用时，此类粘合剂的使用可减少装置内产生的凝块的量。改善流动特性还可加快与此类装置相关的各种反应的时间。例如，在免疫传感器中，包含可改善样品流动特性的粘合剂的组合物可以缩短发生抗原－抗体反应所需的时间。这是因为缓慢填充生物传感器的液体样品往往可以溶解干燥的试剂，并沿着填充路径将其“推动”。继而，留下耗尽了试剂的电极区域，从而降低了反应速率。

[0022] 还可通过制备水溶性粘合剂改善流体在与组合物相关装置中的流动性。此类性质也可有助于粘合剂保持良好的润湿状态，此外，由于它有助于改善流动性，因此水溶性粘合剂还可产生改善的流动特性所带来的其他上述有益效果。另外，当粘合剂施加到装置（例如免疫传感器）的表面时，水溶性粘合剂可有助于防止挥发性有机化合物或毒性组分的释放。

[0023] 粘合剂也可制成压敏性粘合剂和／或热活化性粘合剂。通过使粘合剂具有压敏性和／或热活化性，可以使与粘合剂相关的装置更加容易地进行加工。例如在使粘合剂具有热活化性时，粘合剂以及与粘合剂相关的装置部分可能无法牢固地粘附到用于制造此装置的切削工具上。

[0024] 尽管许多不同的粘合剂可以与本发明的组合物结合使用，在一个示例性实施例中该粘合剂为磺基聚酯。还可使用其他聚酯，例如得自 EastmanAQ™ 聚合物产品的聚酯和磺基聚酯。

[0025] 与组合物相关的水可具有其典型形式，并且可在任意所需时间与组合物的其他组分相关联。过滤水、纯水、自来水和处理水为可用于粘合剂组合物的水类型的所有例子。在一个示例性实施例中，水中基本上不含溶解的离子，以使粘合剂更易于与水相互作用。由于离子会阻止粘合剂溶解，因此将影响水与粘合剂的相互作用。在一个示例性实施例中，粘合剂和水混合在一起形成混合物。当粘合剂具有例如亲水性和／或水溶性的性质 时，所得混合物可容易地与粘合剂组合物的其他组分（例如泊洛沙姆和抗凝剂）混合。

[0026] 一种或多种泊洛沙姆，有时也按其商品名称为 Pluronics®，可作为粘合剂组合物的一部分，从而有助于使组合物具有亲水性。一种或多种泊洛沙姆可为嵌段共聚物（例如非离子三嵌段共聚物），其可衍生自并且包括聚氧丙烯（有时也称作聚（环氧丙烷））和聚氧乙烯（有时也称作聚（环氧乙烷））。环氧丙烷和环氧乙烷可作为嵌段共聚物中的单体。

[0027] 可调节共聚物中嵌段的长度以获得多种不同的泊洛沙姆，每种都具有基于每种泊洛沙姆的具体组合物的不同性质。泊洛沙姆可直接混合到粘合剂中或一般地混合到组合物中。由于许多粘合剂都是疏水性的，因此泊洛沙姆的使用可提高粘合剂组合物的性能。环氧乙烷和环氧丙烷聚合物嵌段可具有多种化学结构，以使可用的泊洛沙姆具有各种级别的期望和不期望的特性。例如，一些泊洛沙姆在用血液填充免疫传感器方面具有较好功效，因为它们有助于抵消高红细胞比容。BASF Pluronic® L 62（也称为 PE 6200）和 BASF Pluronic® F 87 Prill 只是泊洛沙姆的两个例子，由于其具有使组合物亲水的特性，因此可有助于用血液填充免疫传感器。

[0028] 粘合剂组合物也可包括一种或多种抗凝剂。添加抗凝剂可有助于降低液体（例如血液）在使用组合物的装置中出现凝块的风险。另外，当尝试用液体填充装置和 / 或当液体试图在装置中各室间流动时，抗凝剂可提供更加稳定的填充性能。通过在组合物中添加抗凝剂，可以更好地控制样品填充的速率和范围。抗凝剂可直接混合到粘合剂中或一般地混合到组合物中。抗凝剂可以形成某种表面，该表面可在样品填充装置时使抗凝剂浸入样品。尽管可使用多种类型抗凝剂，但一些示例性物质包括肝素（包括肝素钠和肝素锂）、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸（有时也称为 EDTA）和草酸盐。

[0029] 粘合剂组合物的形成可以多种方式进行。本文所讨论方法只是各种组分可组合形成一种粘合剂组合物所采用方式的例子。根据本发明，本领域的普通技术人员将认识到，为了获得可使用的溶液，对于包含粘合剂、水、泊洛沙姆和抗凝剂的粘合剂组合物中所包括的组分量，可精确地使之保持平衡。例如，含有过量粘合剂的组合物可阻碍样品适当地填充免疫传 感器。另外，含有过量泊洛沙姆的组合物将导致样品不易去湿，从而使样品无法在免疫传感器的室间流动。同样，含有太少泊洛沙姆的组合物将导致样品完全无法润湿，并且可导致样品在免疫传感器的室间出现不期望的凝块。此外，含有过量抗凝剂的组合物可对样品产生不利影响。例如，当样品为血液时，过量抗凝剂可对样品红细胞产生不利影响。因此，用于形成粘合剂组合物的组分间的特定平衡对于提高免疫传感器的性能是十分重要的。

[0030] 在形成粘合剂组合物的一个示例性实施例中，粘合剂和水组合并混合在一起形成两种物质的混合物。例如，大约 4.5kg Eastman AQ™ 2150（磺化聚对苯二甲酸乙二醇酯）可与大约 13.5L 纯水结合。水中基本上不含溶解的离子，从而促进粘合剂的溶解。Eastman AQ™ 2150 基本上可由含有少量调节剂和添加剂的水分散性磺基聚酯制得。在形成粘合剂 - 水混合物后，可加热并储存该混合物。例如，该混合物可置于加热至大约 140° F 的烘箱中，放置约 4 天。每天可搅拌约 5 到 10 分钟。随后，可将混合物储存在大约 46° F 或更低的环境下，从而有助于抑制微生物生长。

[0031] 在粘合剂和水混合之前或者在形成混合物之后，可混入一种或多种泊洛沙姆。例如，BASF Pluronic® L 62 可以某种方式混入，使得泊洛沙姆的最终浓度大约是约 0.05％至约 0.5％。在一个示例性实施例中，泊洛沙姆占组合物的大约 0.1％。类似地，在粘合剂和水混合之前或者在形成混合物之后，可混入一种或多种抗凝剂。在一个示例性实施例中，在泊洛沙姆混入后添加抗凝剂。继续上述粘合剂组合物例子，在添加 BASF Pluronic® L62 之后，肝素钠可以一种方式混入使得肝素相对于组合物的最终浓度大约是约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL。在一个示例性实施例中，肝素的浓度相对于组合物的浓度大约为 1mg/mL。可用于本发明组合物的一种肝素钠为 SigmaAldrich 猪粘膜肝素，其浓度大约为 172 单位 / 毫

克。粘合剂（例如 4.5kgEastman AQ™ 2150）、水（例如 13.5L 纯水）、泊洛沙姆（例如相对于整个组合物的浓度大约为 0.1％的 BASF Pluronic® L 62）和抗凝剂（例如浓度大约为 172 单位 / 毫克，并且结合形成整体后的浓度大约为 1mg/mL 的 Sigma Aldrich 猪粘膜肝素）结合在一起可形成示例的粘合剂组合物。

[0032] 得自本发明的粘合剂组合物可用于多种不同装置。与组合物一起使用的装置类型将影响组合物使用的形式。在一些实施例中，组合物可直接应用于装置，例如将组合物直接涂在电极上，而在其他实施例中也可先将组合物涂在薄片上，再将涂有组合物的薄片与要配套使用的装置相连。在一个示例性实施例中，粘合剂组合物可涂布在双轴取向的聚对苯二甲酸乙二醇酯（有时也可称为 Mylar）的薄片上以形成粘合剂带。组合物可以多种方式涂布到此类薄板上，例如可使用 K-bar 进行涂布。其他将组合物涂布到薄片上的方法包括但不限于槽头式涂布和淋幕式涂布。

[0033] 得自本发明的粘合剂组合物也不限于与测量血液各方面的装置配合使用。相反地，粘合剂组合物可以多种方式使用，在这些方式中粘合剂组合物都具有有益效果。就非限制性实例而言，得自本发明的粘合剂组合物可用于治疗伤口，例如，将粘合剂组合物结合到绷带中。下文将更加详细讨论的粘合剂组合物，可平衡其组分以获得在粘合剂绷带上使用的所需效应。在粘合剂绷带上使用粘合剂组合物的结果包括通过粘合剂绷带改善凝块状况，以及从伤口移除粘合剂绷带时减轻组织损伤和 / 或疼痛。通过本文所公开的内容，还可以想到粘合剂组合物取代标准粘合剂的其他应用。

[0034] 免疫传感器是本发明的粘合剂组合物可配合使用的多种装置类型之一。免疫传感器通常构造用于容纳和分析样品，例如血液。然而本发明的粘合剂组合物可与具有多种构造的免疫传感器配合使用，在一个示例性实施例中，免疫传感器可包括下电极和上电极以及置于二者之间的隔板。下电极和上电极可作为工作电极和对电极或对电极 / 参比电极交替使用。事实上，由于施加到免疫传感器的电压可以反向和 / 或交替，因此每一个下电极和上电极可在不同阶段用作工作电极和对电极或对电极 / 参比电极。为便于说明的目的，在本专利申请中下电极将被视为工作电极，上电极被视为对电极或对电极 / 参比电极。

[0035] 可在免疫传感器的下电极、上电极和隔板中至少一个的部分中形成多个室。所包括的室的例子为可将样品引入到免疫传感器中的填充室，样品可与一种或多种所需物质反应的反应室，以及可确定样品特定组分的浓度的检测室。免疫传感器还可包括根据需要允许空气进入和逸出免疫传感器 的排气孔，选择性密封排气孔一侧的粘合剂带，以及选择性密封排气孔另一侧的附加密封件。粘合剂带还可形成填充室的壁。

[0036] 如图 1 所示，在免疫传感器 10 的一个实施例中，免疫传感器 10 包括具有在其上形成条纹的两种液体试剂 30 和 32 的下电极 12。可采用形成电极的多种技术形成下电极 12，但在一个实施例中，可用金喷涂填充了硫酸钡的聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 薄片。其他形成电极的非限制性实例在 2000 年 11 月 10 日提交的名称为“Electrochemical Cell”（电化学电池）的美国专利 No.6,521,110(Hodges 等人）中有所公开，其内容全文以引用方式并入本文。同样，液体试剂 30 和 32 可具有多种不同的组成，但在一个实施例中，第一液体试剂 30 包含与缓冲剂中的酶（例如 GDH-PQQ）缀合的抗体，该缓冲剂含有蔗糖、Pluronics®（即泊洛沙姆）、柠康酸盐（即抗凝剂）和钙离子，而第二液体试剂 32 包括在酸性缓冲剂（例如稀柠康酸溶液）中的铁氰化物、葡萄糖和第二介体（例如吩嗪硫酸乙酯）的混合物。

第一液体试剂 30 和第二液体试剂 32 可在下电极 12 上干燥。可采用多种技术干燥试剂 30 和 32，但在一个实施例中，当试剂 30 和 32 在下电极 12 上成条纹状后，一个或多个红外干燥机可应用于试剂 30 和 32。例如，在使用红外干燥机后，也可使用一个或多个空气干燥机。本文中所提到的第一试剂和第一液体试剂以及第二试剂和第二液体试剂可交替使用，并且不一定表明在具体实施例中，试剂在给定时间处于液态或干燥状态。另外，与第一和第二液体试剂相关的一些组分可交替使用和 / 或根据需要在第一和第二液体试剂中共同使用。就非限制性实例而言，抗凝剂可与第一液体试剂 20 和第二液体试剂 32 中之一相关或与二者同时相关。

[0037] 可在试剂 30 和 32 间的喷涂金处形成线条，使得试剂 30 和 32 之一的边缘非常接近或接触到该线条。可使用激光烧蚀或峰利的金属刀刃刻出该线条。在一个示例性实施例中，可在试剂 30 和 32 在电极上形成条纹状之前刻出该线条。此线条可设计用于使下电极 12 在检测室下方的部分与在反应室下方的部分电绝缘。这可在电化学检测分析期间更好地对工作电极的区域进行限定。

[0038] 免疫传感器 10 还可包括上电极 14，该电极具有一个或多个其上包含表面结合抗原的磁珠 34。抗原可配置为与置于下电极 12 上的抗体和反应室 18 中的样品进行反应，如下文详细描述的那样。本领域的技术人员将认识到，置于下电极 12 和上电极 14 上的组分是可互换的。因此，下电极 12 可包括一个或多个磁珠 34，上电极 14 可包括在其上成条纹的两种液体试剂 30 和 32。另外，尽管在所示实施例中，电极 12 的长度形成免疫传感器 10 的整体长度，但在其他实施例中电极可以仅为免疫传感器层的一部分并作为下电极或上电极，或者多个电极可置于单层免疫传感器上。

[0039] 置于上下电极 12 和 14 间的隔板 16 可具有多种形状和大小，但它通常成形为有利于接合下电极 12 和上电极 14 以形成免疫传感器 10。在一个示例性实施例中，尽管如下文所详细描述的与隔板 16 相关的粘合剂可与用于结合免疫传感器 10 的粘合剂组合物各自独立，但是隔板 16 两侧均具有粘性。隔板 16 还可包括隔板 16 两边每一边上的防粘衬垫。可以形成至少两个腔的方式切割隔板 16。所形成的第一个腔可用作反应室 18，第二个腔可用作检测室 20。在一个实施例中，可轻模切隔板 16 使得反应室 18 与电极 12 和 14 对齐，从而使抗原与抗体在其中进行反应；并且使检测室 20 与电极 12 和 14 对齐，从而在其中对铁氰化物进行电化学确定。

[0040] 在一个实施例中，隔板 16 可置于下电极 12 上，其放置方式使得上电极 14 上的磁珠 34 和下电极 12 上的第一试剂 30 至少部分地置于反应室 18 中，并且下电极 12 上的第二试剂 32 的铁氰化物 - 葡萄糖组合至少部分地置于检测室 20 中。在每个第一液体试剂 30 和第二液体试剂 32 中包含抗凝剂是有利的，可使抗凝剂与每个反应室 18 和检测室 20 相关。在一些实施例中，上下电极 12 和 14 之一与隔板 16 的组合可层合在一起以形成双层层合，而在其他实施例中每个下电极 12、上电极 14 和隔板 16 的组合可层合在一起以形成三层层合。然而，在本发明精神的范围内，可根据需要包括附加层。

[0041] 填充室 22 可通过在下电极 12 和上电极 14 以及隔板 16 中的一个上穿孔形成。在所示实施例中，填充室通过在下电极 12 和隔板 16 上穿孔形成，使得下电极 12 中的孔与反应室 18 重叠。如图所示，填充室 22 可与检测室 20 相隔一定距离。此类构造允许样品通过填充室 22 进入免疫传感器 10，然后流进反应室 18 进行反应，例如与第一液体试剂 30（包含

在第一电极 12 上与缓冲剂中的酶缀合的抗体）以及在上电极 14 上成条纹状的磁珠 34 进行反应，而不会进入检测室 20。样品一旦反应，即可流入检测室 20 中与第二液体试剂 32 相互作用，液体试剂的例子为在酸性缓冲剂中的铁氰化物、葡萄糖和第二介体的混合物。

[0042] 排气孔 24 可通过在两个电极 12 和 14 以及隔板 16 中的每一个上穿孔形成，使得排气孔 24 延伸穿过整个免疫传感器 10。可在多个不同位置穿孔，但在一个示例性实施例中所穿孔可与检测室 20（与反应室 18 间隔开）的一部分重叠。

[0043] 排气孔 24 可采用多种不同密封件以多种不同方式密封，但在所示实施例中，位于下电极 12 上的排气孔 24 的第一侧面用包括本发明的粘合剂组合物的亲水性粘合剂带 40 密封，位于上电极 14 上的排气孔 24 的第二侧面用例如 Scotch®粘合剂带 42 的密封件密封。粘合剂带 40 可以多种方式形成，包括通过涂布在双轴取向的聚对苯二甲酸乙二醇酯的薄片上，如上所述。粘合剂带 40 和 Scotch®粘合剂带 42 的粘合面均面向免疫传感器 10。如图所示，粘合剂带 40 不仅可形成排气孔 24 的密封件，而且还可形成填充室 22 的壁以使样品包含其中。在粘合剂带 40 包含本发明的粘合剂组合物的实施例中，粘合剂带 40 的性质可与填充室 22 相关。因此，填充室 22 的表面可为亲水性的和 / 或水溶性的，从而可在样品置于其中时使表面保持良好的润湿。粘合剂带 40 和 Scotch®粘合剂带均可选择性地与免疫传感器 10 相连或分离，以根据需要为免疫传感器 10 和置于其中的组分提供排气孔和 / 或密封件。本领域的技术人员将认识到 Scotch®粘合剂带 42 只是密封件的一个例子，还可使用许多其他类型的能够密封排气孔 24 的元件，包括亲水性粘合剂带 40。

[0044] 使用抗凝剂（例如肝素）作为粘合剂组合物一部分的优点如图 2 的图表所示。在粘合剂组合物的一个实施例中，添加肝素可提高免疫传感器的功能，以便在临床相关血细胞比容的大范围内更加容易地与血液相互作用。如图所示，对于 33.5％和 47.5％的血细胞比容进行 C- 反应蛋白质的测量，结果表明参考血浆浓度和实际测得浓度在数据集上是相对一致的。完全理想的结果将形成一条直线，并且由计量器测得的 C- 反应蛋白质浓度等同于每个数据点 C- 反应蛋白质的参考浓度。实际数据结果要么靠近这样的理论线，或者在一定范围内偏离理论线，数据点通常与线两侧等距，说明采用大量样品所产生的结果可能会靠近理论线。因此，本发明可得到一般而言准确的免疫传感器。

[0045] 虽然本发明讨论了涉及到免疫传感器的多种不同实施例，其中本文所述粘合剂组合物可用于该免疫传感器，但是免疫传感器的其他实施例也可与本发明的粘合剂组合物一起使用。此类实施例的非限制性实例包括在下述专利中有所描述的实例 :2002 年 3 月 21 日提交的名称为“DirectImmunosensor Assay”（直接免疫传感器检测分析）的美国专利申请公布 No. 2003/0180814(Hodges 等人），2004 年 4 月 22 日提交的名称为“Immunosensor”（免疫传感器）的美国专利申请公布 No. 2004/0203137(Hodges 等人），2005 的 11 月 21 日提交的名称为“BiosensorApparatus and Methods of Use”（生物传感器装置和使用方法）的美国专利申请公布 No. 2006/0134713(Rylatt 等人），以及美国专利申请序列号 12/563,091，其要求美国专利申请公布 No. 2003/0180814 和 2004/0203137 中每一个的优先权，以上专利申请的全文均以引用方式并入本文。

[0046] 在一个实施例中，免疫传感器 10 可构造为置于计量器中，该计量器构造用于向电极 12 和 14 施加电势并测量由所施加的电势产生的电流。计量器可包括许多不同特征。例如，计量器可包括磁体，其构造用于保持免疫传感器 10 的某些组分在一个室中，而其他组

分流向另一个室。在一个示例性实施例中，计量器的磁体的位置使得将免疫传感器 10 放置于计量器中之后，磁体位于反应室 18 下方。这可使得磁体有助于阻止任何磁珠 34，更具体地讲是结合在珠 34 上的任何抗体 - 酶缀合物流进检测室 20。计量器的另一个任选特征为加热元件。加热元件可有助于加快反应速率，并通过降低粘度帮助样品按所需方式流过免疫传感器 10。如下文所详细描述的，还可将穿孔器械与计量器相连。

[0047] 在使用时，免疫传感器 10 可确定样品中抗原的浓度。免疫传感器 10 可连接到计量器上。要确定的包含抗原的样品可通过将其放入免疫传感器 10 的填充室 22 中，从而装入免疫传感器 10 中。可使用多种技术放置样 品，但在一个示例性实施例中，指尖的一滴血可通过毛细管作用汲取到填充室 22 中。由于免疫传感器 10 的构造，样品可从填充室 22 流入反应室 18。反应室 18 中可以包含第一试剂 30，该试剂可包含与缓冲剂中的酶缀合的抗体和含有表面结合抗原的磁珠 34，该缓冲剂包含蔗糖、泊洛沙姆和钙离子。第一试剂 30 和磁珠 34 均可配置为在样品反应中起作用。磁珠 34 的抗原和样品的抗原可采用某种方式封锁第一试剂 30 的抗体的结合位点，通过这种方式可以阻止第一试剂 30 的缀合物与磁珠 34 表面上抗原相结合。在预定的时间过后，例如 2 到 5 分钟之后，可对置于下电极 12 的排气孔 24 上方的粘合剂带 40 进行穿孔。在一个示例性实施例中，免疫传感器 10 所带的计量器包括穿孔器械，以便刺穿形成排气孔 24。穿孔器械的例子包括针或其他锋利的工具。

[0048] 样品添加到传感器 10 之后到穿孔形成排气孔 24 之前所经过的时间可随着传感器 10 的具体应用和形成传感器 10 的具体部件而变化。将样品引入反应室 18 后，需要一定的时间溶解试剂 30 和 32。多种因素可影响溶解试剂 30 和 32 所需的时间，就非限制性实例而言，这些因素包括化学成分、粘度和传感器 10 正在使用的样品量，以及传感器 10 内部和周围的环境温度。例如，具有高血细胞比容的血液比具有较低红细胞含量的血液需要更长时间溶解试剂 30 和 32。同样，在较低温度下也需要更长的时间溶解试剂 30 和 32。

[0049] 使缀合物结合到磁珠 34 需要的时间也是可随着传感器 10 的具体应用和形成传感器 10 的具体部件而变化的因素。就非限制性实例而言，使缀合物结合到磁珠 34 需要的时间可取决于样品粘度、分析物和缀合物的抗体部分间的亲和力、以及培养温度。通常，缀合物和磁珠 34 间的至少一些结合可发生在所有试剂 30 和 32 完全溶解之前。

[0050] 在一个示例性实施例中，当反应在大约 37℃下进行时，在穿孔形成排气孔 24 之前可允许的最短时间大约为 2 分钟。在另一个示例性实施例中，当反应在大约 20℃下进行时，在穿孔形成排气孔 24 之前可允许的最短时间大约为 5 分钟。如果所允许的这段时间不够长，准确度可能会因抗原和抗体间的反应不充分而受到影响。反之，如果所允许的这段时间过长，准确度也可能由于传感器 10 所用的小容量导致样品可能蒸发而受到 影响。另外，从实用性角度来看，允许的这段时间过长通常也是不可取的，一般优选的是尽快使反应完成。

[0051] 计量器的磁体可有助于阻止磁珠 34 和任何结合到磁珠上的抗体 - 酶缀合物从排气口 24 流出或流入检测室 20 而离开反应室 18。缀合物的剩余部分可进入检测室 20。检测室 20 中可包含下电极 12 上的第二试剂 32，该试剂可包含酸性缓冲剂中的铁氰化物、葡萄糖和第二介体的混合物。从反应室 18 流入检测室 20 中的缀合物可催化第二试剂 32 中葡萄糖的氧化。葡萄糖的氧化可以生成铁氰化物。铁氰化物的存在和量可在检测室 20 中用电化学方法进行检测，其量继而又可用于计算样品中的抗原的浓度。结果可以多种方式传输到显示机构上。

[0052] 本领域的技术人员将认识到，尽管结合特定的材料描述了免疫传感器 10 的各种部件，但也可使用能够获得相似结果的其他材料。就非限制性实例而言，尽管其中描述了用金喷涂 PET 薄片，但在其他实施例中 PET 薄片也可用其他金属喷涂，例如钯、铂、铱、银以及它们的混合物，或者用其他具有能够获得相似结果的性质的材料进行喷涂。此外，本领域的技术人员根据上述实施例将会知道本发明的其他特征和优点。因此，本发明不应受到已具体示出和描述内容的限制，而是如所附权利要求书所指出的那样。本文引述的所有出版物和参考文献都明确地以引用方式全文并入本文中。

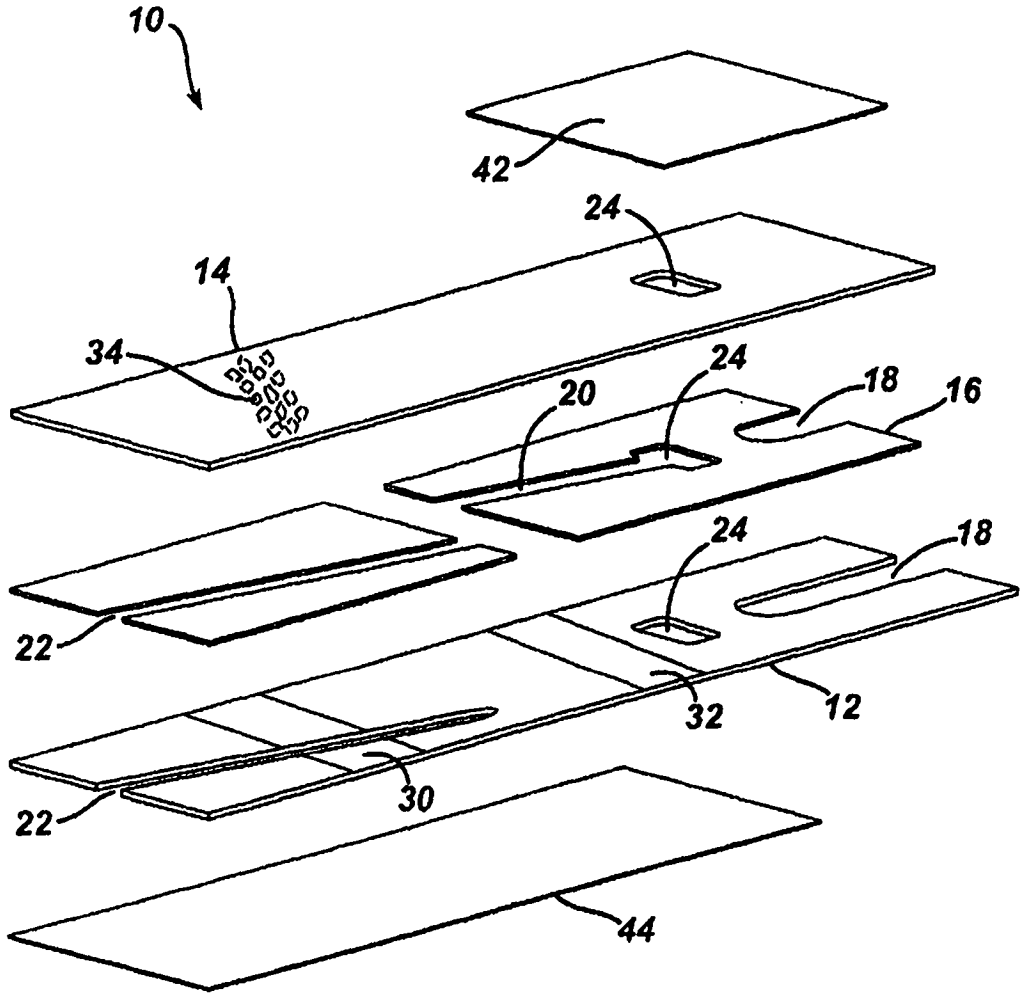


图 1

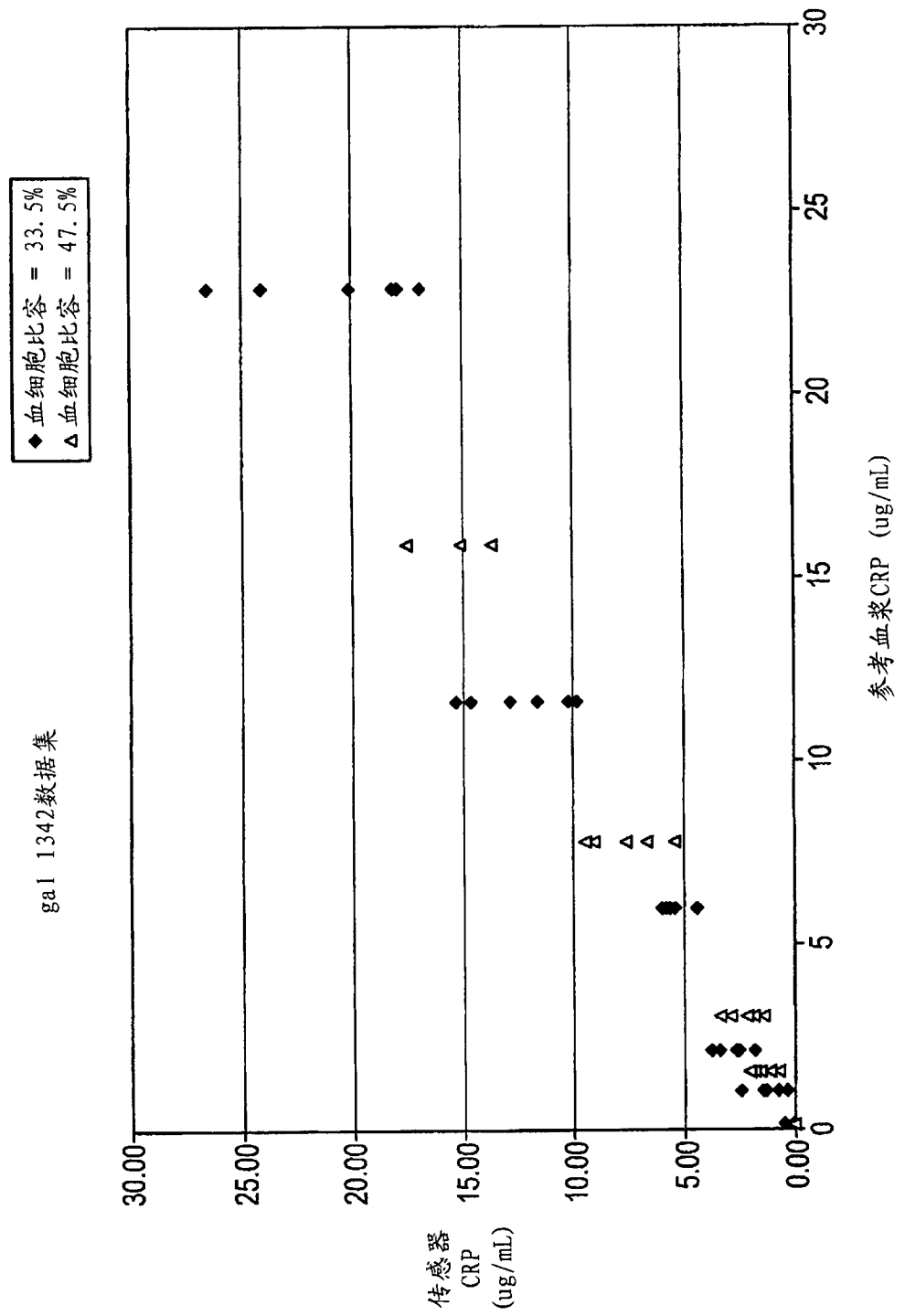

◆ 血细胞比容 = 33.5%
△ 血细胞比容 = 47.5%
gal 1342数据集
传感器 CRP (ug/mL)
参考血浆CRP (ug/mL)
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30

图 2