



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102958612 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201180031673. 8

(22) 申请日 2011. 07. 21

(30) 优先权数据

10170613. 3 2010. 07. 23 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/062506 2011. 07. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/010653 DE 2012. 01. 26

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 W. 霍夫曼 T. 诺莫菲迪 D. 察尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 权陆军

(51) Int. Cl.

B01L 3/00(2006. 01)

G01N 33/543(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2009130746 A1, 2009. 05. 21, 说明书第12-13, 25, 30 段.

CN 1689711 A, 2005. 11. 02, 说明书第5页第13-24行, 第6页第5行-第7页第2行, 第16页15-24行.

WO 2009062940 A1, 2009. 05. 22, 全文.

WO 2008038774 A1, 2008. 04. 03, 全文.

WO 2006127451 A3, 2007. 06. 21, 全文.

审查员 明孝生

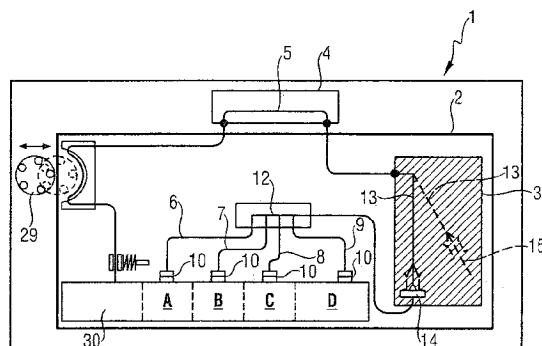
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

通流体组件表面的亲水化方法和含有该组分的部件

(57) 摘要

本发明涉及使用亲水性聚合物至少部分施涂能可替换地放入分析仪中的传感器盒的具有至少一个传感器元件的测量通道的方法。该方法的特征在于, 将传感器盒放入分析仪中, 将含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液导入传感器盒的测量通道中, 以及脱乙酰壳多糖水溶液在停留时间之后用气态或液体介质替代, 其中残余的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物保留在测量通道的内表面上和将其亲水化。



1. 使用亲水性聚合物至少部分施涂能可替换地放入分析仪(1)中的传感器盒(4)的具有至少一个传感器元件的测量通道(5)内表面的方法,其特征在于,

a. 将传感器盒(4)放入分析仪(1)中,

b. 将含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液导入传感器盒(4)的测量通道(5)中,其中所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 10-100% 的脱乙酰化度,以及

c. 含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液在停留时间之后用气态或液体介质替代,其中残余的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物保留在测量通道(5)的内表面上和所述至少一个传感器元件的与测量通道(5)邻接的部分上并将所述内表面和与测量通道(5)邻接的部分亲水化。

2. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 50-100% 的脱乙酰化度。

3. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 70-95% 的脱乙酰化度。

4. 根据权利要求 1-3 之一的方法,其特征在于,将步骤 b 和 c 多次连续地实施以提高亲水化。

5. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,已经在使用的传感器盒(4)以预定的时间间隔进行步骤 b 和 c。

6. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液的 pH 值为 <7。

7. 根据权利要求 6 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液的 pH 值为 6.4-6.8。

8. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液在短暂停留时间之后,用液体介质替代,该液体介质与含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液相比具有更高的 pH 值。

9. 根据权利要求 8 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液在 5-30 秒之后,用液体介质替代。

10. 根据权利要求 8 的方法,其特征在于,作为用于替代含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液的液体介质,使用分析仪的弱碱性的工作液体。

11. 根据权利要求 8 的方法,其特征在于,作为用于替代含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液的液体介质,使用洗涤液体、校准液体或质量控制液体。

12. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液从能可替换地放入分析仪(1)中的流体包装(2)取出,该流体包装含有用于分析仪(1)的工作液体。

13. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液从能可替换地放入分析仪(1)中的流体包装(2)取出,该流体包装含有洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体。

14. 用于权利要求 12 的方法的流体包装(2),该包装具有至少一个含有用于分析仪(1)的洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体的容器(A、B、C),其特征在于,所述流体包装(2)的洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体之一或在流体包装(2)的单独容器(D)中的水溶

液另外含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物,其中所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 10-100% 的脱乙酰化度。

15. 根据权利要求 14 的流体包装(2),其特征在于,其中所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 50-100% 的脱乙酰化度。

16. 根据权利要求 14 的流体包装(2),其特征在于,其中所述脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 70-95% 的脱乙酰化度。

17. 根据权利要求 14 的流体包装(2),其特征在于,所述洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体或在所述单独容器中的水溶液中的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物浓度为 0.03g/l-3g/l。

18. 根据权利要求 14 的流体包装(2),其特征在于,所述洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体或在所述单独容器中的水溶液中的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物浓度为 0.3g/l。

通流体组件表面的亲水化方法和含有该组分的部件

[0001] 本发明涉及一种用亲水性聚合物至少部分施涂可放入分析仪中的传感器盒的具有至少一个传感器元件的测量通道的方法。另外,本发明涉及一种流体包装(Fluidpack),该包装能可替换地放入分析仪中并包含至少一个具有用于分析仪使用所需的针对分析仪的工作液体例如洗涤液体、校准液体和/或质量控制液体的容器,以及涉及一种传感器盒,该盒能可替换地放入分析仪中并且其通流体组件(fluidischen Komponent)的内表面,特别是所述含有至少一个传感器元件的测量通道的内表面至少部分地用亲水性聚合物施涂。

[0002] 特别地在测定含水液体中的气态分析物(O_2 , CO_2)时,如果试样或质量控制剂或校准剂没有完全地填充传感元件的液体传送区域或如果那里存在气泡,例如空气泡的话,在试样测量或在校准或质量控制时会出现问题。特别是如果在传感器盒的测量通道内部存在具有不同的由液体润湿的性能的不均匀的内表面,则会形成气泡。在测量通道上存在不同通流体组件或构件内表面的润湿性能的跳跃性过渡的位置特别经常地会形成气泡或附着气泡。例如当不同材料的表面相互碰到时,就是这种情况。所述测量通道通常由许多不同材料的各个通流体构件组成,它们相互邻接的表面表现出不同亲水性或疏水性并因此具有不同的润湿性能。

[0003] 在US 4,358,423 A (Nedetzky)中,已经指出了封入的空气泡的问题,该空气泡使测量结果出错,因为空气泡会阻止将各个使用的传感器元件表面充分润湿。识别这种缺陷的措施特别在自动工作的分析仪中是必要的,在这种分析仪中必须自动控制测量毛细管的填充过程或测量室中试样无气泡。为了解决这一问题,这里建议一种方法,其中在测量室中测量至少两个位置之间的电阻值,在此过程中依赖于确定的测量的电阻的测得值控制测量室的填充过程。

[0004] EP 0 379 156 描述了涂覆方法,其中首先在一个医疗装置特别是导液管的表面上施涂一种多异氰酸酯溶液,将其(任选地)干燥并接着施涂另外的含羧酸的聚合物的溶液。在这种具有多种参与的试剂溶液和化学反应步骤的两步或多步方法中,大部分需要许多方法步骤,它们在用户那里无法实施或实施起来非常麻烦。

[0005] 例如从US 5,578,073 A中已知用含脱乙酰壳多糖的层涂覆医疗植入体、导液管和心脏起搏器的表面,但是其中是为了降低这种医疗技术装置进入人体时出现血栓症的风险。该层由脱乙酰壳多糖和另外的生物活性成分,例如PVA或由包埋在脱乙酰壳多糖膜中的血清白蛋白组成。但是这样的层不适合用于带有传感器元件的测量通道。

[0006] US 4,752,426 描述了表面亲水化的方法,其中首先借助低温等离子处理在该表面上生成化学反应性的基团或自由基。接着在该表面上施涂单体溶液。所述单体与表面上的化学反应性基团或自由基发生化学反应,从而最后在表面上借助接枝聚合形成涂层。这种方法的不利之处在于,这些方法步骤和条件必须在工厂里实施并且尽可能准确地相互调准。例如,等离子处理参数必须这样选择,使得在表面上尽可能仅仅形成那样的化学反应性的基团或自由基,即它们也可以用作后面的接枝聚合反应的聚合反应核。

[0007] 在EP 1 595 605 B1中通过为分析仪提供一种通流体体系(例如传感器盒)解决了润湿问题,该体系含有一个或多个通流体构件(例如测量通道)和至少一个传感器元件,在

它们的内表面上没有其它中间层而直接施涂亲水性聚合物膜。在此,首先将所述通流体体系的内表面经受物化预处理。然后,构件的内表面与这种亲水性聚合物的溶液相接触,然后该溶液用气态介质替换,其中所述表面保持被一部分溶液所润湿。最后,通过除去溶剂而在内表面上生成亲水性聚合物膜。所述相对麻烦的涂覆方法只能在工厂里进行。

[0008] 从 US2009/130746A1 中已知一种涂覆微通道体系内表面的工厂用方法,以便避免在 PCR 分析方法中对试剂的非特异性吸收。其中使用含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的溶液。芯片的微通道体系用 5% 的脱乙酰壳多糖溶液填充并用矿物油覆盖。然后,在 75℃ 下进行 12 小时的热处理。除去脱乙酰壳多糖溶液后,微通道用溶剂、水和缓冲液冲洗。在含有传感器元件的测量通道情况下不能使用这样的方法。

[0009] 但是在许多应用情况下有利的是对测量通道内表面进行涂覆或亲水化不是只能在工厂里进行,因为为了避免老化影响,应该在分析仪中实际应用该盒前不久(或期间)才进行亲水化。此外,在工厂里使用水溶液进行表面处理时,会导致不希望的单个传感器元件与水溶液过早反应,例如传感器元件因吸水而激活(传感器“润湿(wet up)”)。

[0010] 对于充足的亲水化,在工作液体之一中使用高效洗涤剂也是可考虑的。尽管这些措施的基本效果已经被证实,但是其在本发明范围的应用由于副作用而未表明。

[0011] 本发明的目的是提供具有亲水化表面的测量通道的传感器盒,目的是避免在填充含水工作液体或试样液体时形成气泡或附着气泡,其中所述亲水化应该在分析仪中存在的传感器盒使用之前不久或期间在用户那里进行。

[0012] 根据本发明,该目的是通过如下解决的:

[0013] a) 将传感器盒放入分析仪中,

[0014] b) 将含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液导入传感器盒的测量通道中,其中脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物具有 10-100%,优选 50-100%,特别优选 70-95% 的脱乙酰化度,以及

[0015] c) 含有脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物的水溶液在停留时间之后用气态或液体介质替代,其中残余的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物保留在测量通道的内表面上和所述至少一个传感器元件的与测量通道邻接的部分上并将所述内表面和与测量通道邻接的部分亲水化。

[0016] 该方法可以以简单的方式在用户那里 - 无需任何预处理 - 优选作为分析仪的自动途径实施。

[0017] 为了提高亲水化,也可以将步骤 b 和 c 优选多次连续地实施。

[0018] 此外,根据本发明可以将已经在使用中的传感器盒以预定的时间间隔或在预定数目的分析物测定和 / 或校准过程和 / 或质量控制过程之后,自动地或手动地引发而经历步骤 b 和 c,以便更新所述盒的亲水化。

[0019] 本发明的目的还包括脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物用于在传感器盒的通流体组件的内表面,特别是具有至少一个传感器元件的测量通道的内表面上制备岛状或整面的覆层(Belag)的用途。令人意外地表明,特别当存在岛状覆层或单层时,在传感器元件上的脱乙酰壳多糖覆层不会损害传感器的功能。传感器元件的与测量通道的内径相连接的部分形成该测量通道壁的整体组成部分并利用本发明的方法,与测量通道的其它部分一起同样用脱乙酰壳多糖覆层涂覆。如果在本申请范围内为了简单可读性而讲到测量通道,则

根据本发明由此也共同包括上面所述的传感器元件与测量通道的内径相连接的部分,该部分形成该测量通道壁的整体组成部分。此外已经表明,甚至未覆盖整个表面的岛状覆层已经具有根据本发明改善亲水性表面性质的作用。

[0020] 在本申请意义上视作传感器元件的是可以用于测定液体的物理或化学参数并直接与待检测试样接触的所有装置。这样的传感器例如可以是用于测定血样的气体值、pH值、离子值和代谢物值的电化学传感器或光学传感器。传感器元件通常由一个或多个有机和/或无机的优选聚合物的物质层组成,该物质层施涂在测量通道朝向试样液体一侧上的与其不同的载体基材上。本发明将在下面借助于具体实施例进一步阐述。后面的数据大部分是根据使用脱乙酰壳多糖溶液进行亲水化安排的。

[0021] 脱乙酰壳多糖是由甲壳质衍生的多氨基糖。如果在整个分子中存在升高程度的脱乙酰化的 2-氨基-2-脱氧- β -D-吡喃型葡萄糖单元的话,则是指脱乙酰壳多糖。产生一种通常由大约 2000 个单体组成的线型聚合物。但是还已知具有更少或更多个单体单元的脱乙酰壳多糖,它们同样涵盖在本发明的范围内。

[0022] 示例性的脱乙酰壳多糖的 pKs 值(也称为 pKa 值)根据对脱乙酰壳多糖分子的氨基进行的依赖于 pH 的质子化或脱质子化,为大约 6.5。这意味着,在较低 pH(低于 pKs 值)时,大多数目的氨基带正电荷,因此脱乙酰壳多糖分子是良好水溶性的(聚阳离子)。由此解释了脱乙酰壳多糖在酸中优选是溶解性的。

[0023] 在较高 pH 值时,质子化的氨基份额下降。这意味着,在 pH 值高于脱乙酰壳多糖的 pKs 值时,大多数目的氨基以不带电荷的形式存在,因此脱乙酰壳多糖分子水溶性不那么好。

[0024] 图 2 显示了脱乙酰壳多糖分子结构式的典型片段。这里显示的脱乙酰壳多糖以脱质子化状态存在,即氨基以不带电荷的状态存在。该状态主要出现在升高的 pH 值情况下。

[0025] 脱乙酰壳多糖溶解性对 pH 值的依赖性对脱乙酰壳多糖的沉积有积极作用,因为测量通道中弱酸性的脱乙酰壳多糖溶液被具有弱碱性 pH 值的操作溶液所替代会产生轻微碱化的作用,这对多糖的沉积具有积极的作用。

[0026] 除了纯的脱乙酰壳多糖外,在本发明范围内也可以使用脱乙酰壳多糖衍生物。

[0027] 根据本发明的这样的脱乙酰壳多糖衍生物是其中 OH 基团的氢原子至少部分地被低分子量的取代基代替的脱乙酰壳多糖的衍生物。在本发明范围内可能的取代基优选是 $-\text{CH}_3$ (甲基)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (乙基)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (正丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丙基)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ (甲氧基甲基)和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ (羟基乙基)、 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ (乙酰基)。在此,既可以是 OH 基团的所有氢原子被一个或多个这样的取代基代替或也可以是脱乙酰壳多糖的 OH 基团的仅仅一部分氢原子被取代。

[0028] 本申请意义上的脱乙酰壳多糖衍生物显示在图 3 中。

[0029] 图 3 显示了脱乙酰壳多糖(所有基团 R 都是氢原子的情况)或脱乙酰壳多糖衍生物的结构式的典型片段,在后一情况下每个 R 代表部分地不同或相同类型的低分子量取代基,选自以下组: $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 。这里显示的脱乙酰壳多糖衍生物以质子化状态存在,即氨基以带正电荷的 $-\text{NH}_3^+$ 基团形式存在。该状态主要出现在降低的 pH 值情况下。

[0030] 如果在本申请范围内为了简单的可读性讲到脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖溶液,

则根据本发明由此也涵盖上面所述的脱乙酰壳多糖衍生物和这种脱乙酰壳多糖衍生物溶液。

[0031] 在附图中：

[0032] 图 1 示意性表示带有放入的流体包装(试剂盒)的分析仪,所述流体包装具有多个用于容纳工作液体和脱乙酰壳多糖溶液的容器；

[0033] 图 2 表示脱乙酰壳多糖的结构式；

[0034] 图 3 表示本申请意义上的脱乙酰壳多糖衍生物的结构式；

[0035] 图 4 表示脱乙酰壳多糖溶液的状态图,其中在横坐标上为 pH 值,纵坐标上为溶液的脱乙酰壳多糖含量；以及

[0036] 图 5 示意性表示用于测定基材表面的润湿行为的测量装置。

[0037] 在图 1 中示意性表示的分析仪 1 用于分析医疗试样液体,例如血样,该分析仪具有能可替换地放入分析仪 1 中的试剂盒或流体包装 2。在流体包装 2 中,安置了多个作为试剂袋形式的容器 A-D,它们包含工作液体,例如校准液体、质量控制液体和洗涤溶液,这些液体能够可选择地被送到输入装置 3 和随后送到带有至少一个传感器元件的安装在传感器盒 4 中的测量通道 5。分析仪 1 的输入装置 3 具有可偏转的输入元件 13 (例如中空针),该元件在基础位置与用于输送校准剂和洗涤剂的对接元件 14 相连接,其中在从基础位置偏转的位置 15 可以输送试样液体。试样可以从不同的容器(例如注射器、毛细管、玻璃容器等)输入。

[0038] 在本实例中,在容器 A-C 中的洗涤液体、校准液体和 / 或质量控制液体之一另外含有脱乙酰壳多糖,或者流体包装 2 具有另外一个容器 D 用于容纳优选含水的脱乙酰壳多糖溶液。这种实施方式是特别优选的,因为根据本发明的方法由此可以自动进行。作为替代,也可以将脱乙酰壳多糖溶液以另外的方式导入传感器盒的测量通道中,例如通过用分析仪的输入元件 13 抽吸含脱乙酰壳多糖的溶液。

[0039] 每个试剂袋 A-D 直接在各个连接管道 6、7、8、9 入口处具有一个可被分析仪控制的具有至少两个阀位置的多通阀 10 (袋状阀),其中第一个阀位置产生在各个连接管道 6、7、8、9 与所属的试剂袋 A-D 之间的流体连接。在第二个阀位置,各个试剂袋 A-D 被封闭并产生到周围空气的通道。试剂袋 A-D 的从多通阀 10 离开的所有连接管道 6、7、8、9 通入到共同的收集管道 12 中,该收集管道与试样输入装置 3 的对接元件 14 产生连接。

[0040] 流体管道在传感器盒 4 之后经过在分析仪 1 中集成的蠕动泵 29 的固定部分并通入到在试剂盒 2 中安装的废料袋 30 中。

[0041] 总而言之,因此提供了如下的解决方案：

[0042] • 提供一种优选具有生理 pH 值的含脱乙酰壳多糖的溶液,优选地是在分析仪的(总归存在的)流体包装中

[0043] • 提供一种在传感器盒使用之前不久或期间用脱乙酰壳多糖至少部分地施涂测量通道内表面的方法

[0044] • 提供一种传感器盒,其中为了在其内表面进行亲水化,传感器盒的测量通道或其它通流体组件具有含有脱乙酰壳多糖或由脱乙酰壳多糖组成的岛状或整面的覆层。同样情况适用于相应的脱乙酰壳多糖衍生物。

[0045] 为了用脱乙酰壳多糖施涂测量通道的内表面,首先用脱乙酰壳多糖的水溶液填充

测量通道,接着用气态介质(空气)代替所述溶液,其中残余的脱乙酰壳多糖保留在测量通道和传感器元件的内表面上。

[0046] 作为替代,首先用脱乙酰壳多糖的水溶液填充测量通道,接着用一种具有比脱乙酰壳多糖溶液 pH 值更高的溶液替代,该溶液例如分析仪的弱碱性的工作液体(校准液体、质量控制液体或洗涤液体)。通过 pH 提高,脱乙酰壳多糖的质子化的氨基被脱质子化,由此正电荷数减少。由此引起的脱乙酰壳多糖溶解性降低有利于积聚在测量通道的内表面上。

[0047] 作为替代,含脱乙酰壳多糖的溶液也可以作为工作液体(校准液体、质量控制液体、洗涤液体等)形式实现,其方式是向工作液体的存在的内含物中还加入脱乙酰壳多糖(和可能任选地还有其它物质,例如缓冲物质)。

[0048] 脱乙酰壳多糖水溶液的 pH 值为 <7,优选 pH 值为 6.4-6.8。

[0049] 这样处理的测量通道表面对水溶液具有对于所有形成测量通道的表面来说得到了改善的表面润湿性,并且比不存在脱乙酰壳多糖覆层的测量通道内表面的表面润湿性更高。通过对于含水液体来说改善的和均匀化的润湿性,在用工作液体和测量液体填充过程中显著减少了气泡的形成或粘附。

[0050] 实验结果:

[0051] 脱乙酰壳多糖溶液的制备:

[0052] 在工厂里根据如下流程制备脱乙酰壳多糖溶液:

[0053] • 将脱乙酰壳多糖溶解在酸中

[0054] • 借助于缓冲物质调节到确定的 pH 值。

[0055] 可考虑的酸性和碱性成分是无机酸和所有的碱,其中有机 HEPES 碱(为 Hepes-Na 盐)对于确立缓冲剂体系是有利的。

[0056] 使用的脱乙酰壳多糖原料是产品 Sigma #448877 (Sigma-Aldrich),记载为具有在 75% 和 100% 之间的脱乙酰化度。该产品此外用流变参数进行具体说明。

[0057] 在下面的实施例中,使用一种按照生产商的说明记载为脱乙酰化度为 82% 和平均分子量为 300-400kDa 的脱乙酰壳多糖。

[0058] 例如在下面的表 1 中显示的配方经证明是有效的(给定的浓度是最终溶液以最终体积计的浓度)。

[0059] 表 1

[0060]

脱乙酰壳多糖 (Sigma #448877, 82 % 脱乙酰化度, 300-400 kDa)	约 0.3 g/l
NaCl	49 mmol/l
Hepes, 游离酸	15 mmol/l
Hepes, 钠盐	3 mmol/l

[0061] 此外所述溶液可以含有防腐剂。

[0062] 这种溶液的 pH 值例如为 6.7。在制备配方时发现,该溶液的适用性不仅取决于脱乙酰壳多糖浓度,而且也强烈取决于设定的 pH 值。在高 pH 值时,所述溶液因为聚合物沉淀而不稳定。在溶液的 pH 值过低时,只能得到涂覆不足的内表面。这种依赖性在意义上相应于图 4 中显示的流程图,其中在横坐标上为 pH 值,纵坐标上为脱乙酰壳多糖含量。

[0063] 脱乙酰壳多糖溶液优选位于分析仪的试剂包装 2 中,和更确切地说是位于根据图

1 的袋状容器 D 中(也参见 EP 2 077 452 A1)。

[0064] 在流体包装 2 的容器 D 中存在的脱乙酰壳多糖溶液通过自动化的过程抽吸到传感器盒 4 的测量通道 5 中并在那里保留例如 5-30 秒的短暂停留时间,其中测量通道 5 的内表面至少部分地被脱乙酰壳多糖覆盖。

[0065] 现在测量通道 5 被抽空和然后传感器盒(在一定的干燥时间之后)准备用于根据确定的用途,或者是脱乙酰壳多糖溶液直接用具有稍高 pH 值的工作液体代替,其中由于层状流动会导致两种溶液逐步混合。在本发明范围内意外地认识到,由于 pH 值升高,这种混合对于脱乙酰壳多糖在测量通道内表面上的沉积具有积极的作用。

[0066] 将传感器盒的测量通道内表面用脱乙酰壳多糖至少部分涂覆的方法是在传感器盒首次使用或激活之前实施。

[0067] 此外,还设想在传感器盒的“使用”寿命期间重复地实施该方法,以便保持或更新所述传感器盒的测量通道内表面被脱乙酰壳多糖至少部分施涂。

[0068] 已经表明,脱乙酰壳多糖的所述润湿作用至少持续一定的时间。多糖的沉积对传感器通道的表面产生至少时间上有限的亲水化。

[0069] 在下表 2 中汇总的数据显示了润湿溶液在示例性测量体系中的作用。其中使用具有传感器阵列的试样通道(参见例如 WO 2009/062940)。在传感器之间有金属接触,该金属接触通常用于基于电接触而识别试样。该体系也可以用来识别测量通道内的空气泡(参见 US 4,358,423)。

[0070] 在实验中首次使用了新的未曾用过的传感器盒。在这种盒中传感器通道是干燥的和还没有与液体接触。用测试液体首先填充传感器通道。使用的测试液体是:工作液体(A/B)、血液(C)或脱乙酰壳多糖溶液(D)。

[0071] 使用的工作液体用作校准液体,是盐和缓存物质的水溶液,具有设定的气体(O_2 / CO_2)浓度和 pH 值为 7.35。在随后用工作液体交替填充和排空传感器通道时监测气泡。

[0072] 表 2

[0073]

实验	A	B	C	D
首次润湿	被校准溶液首次润湿	被含有表面活性剂 Triton X100 的校准溶液首次润湿	被血液首次润湿	被脱乙酰壳多糖溶液 pH6.7 首次润湿 (Sigma#448877, 82 % 脱乙酰化度, 300-400 kDa)
工作液体	校准溶液	含有表面活性剂 Triton X100 的校准溶液	校准溶液	校准溶液
观察的周期数	2071	1055	829	832
识别的空气泡	43%	6%	20%	3%

[0074] 如从百分数值得知的,向校准溶液中添加表面活性剂显示出空气泡急剧下降(实验 B)(但是添加表面活性剂以所使用的浓度是不能实现的)。用血液首次润湿对后面的用操作溶液的填充过程也是具有积极效果的(实验 C)。这一效果是已知的并大概是归功于某种蛋白质的沉积。使用脱乙酰壳多糖溶液的首次润湿(实验 D)由于聚合物沉积而引起空气泡明显减少。空气泡的形成频率类似较低,如同实验 B 的情况,尽管实验 D 中的工作液体不含表面活性剂。

[0075] 不同脱乙酰壳多糖对表面用水润湿的行为的影响:

[0076] 用脱乙酰壳多糖溶液处理基材表面的效果例如可以通过其被水润湿的行为而以测量技术获得。为此,测量水滴在表面上的临界角度,和更确切地说是以前进模式和后退模式测得的。图 5 解释了两种方法。在前进模式(参见左侧)中“前进角” α ,即在通过毛细管 K 加入液体时瞬间出现的液滴 T 相对于表面 F 的边缘角被作为测量值测定,而在后退模式中液滴 T 部分地被抽吸并通过“后退角” β 测定表面 F 上液体的惯性。在使用脱乙酰壳多糖溶液处理的表面情形下,在前进角和后退角之间显示出巨大的差别,即一种被称为接触角滞后和作为与理想热动力学行为的偏离而以表面能不均匀性进行解释的行为。

[0077] 因此,假定认为在测量通道用脱乙酰壳多糖溶液的所述处理中,仅仅部分地和呈区域状或岛状对起初是疏水性的通道表面进行施涂。然而,具有传感器元件的测量通道在分析仪操作期间几乎总是用液体填充,并因此这种后退性能对于传感器的润湿来说比前进性能更重要。在下面对不同脱乙酰壳多糖进行表征时,仅仅后退角 β 被考虑。

[0078] 实验描述:基材(聚乙烯表面)在含脱乙酰壳多糖的水溶液中放置 30 秒。然后所述溶液用一种含水的缓冲溶液(pH7.3)洗涤出来。在液体干燥之后,对所述表面进行润湿角测试。使用的测量仪器: Dataphysics® 接触角系统 OCA。以后退方法测定润湿角。分配上 7 μ l 的蒸馏水和将其中 5 μ l 抽吸走。剩余的液滴 T 的后退角 β 通过图像处理进行测定。

[0079] 各个类型的脱乙酰壳多糖通过脱乙酰化度和分子量分布进行表征。因为分子量分布仅能以非常麻烦的方式测定,即使在脱乙酰壳多糖的工业产品中也要动用标准化的流变方法(在乙酸中 1% 的溶液的粘度)。以 mPas 计的粘度值用作为特性数值和是平均分子量的间接量度。

[0080] 下表 4 针对各种脱乙酰壳多糖显示出在润湿方法之后后退角 β 下降。作为参比值使用的是用不含脱乙酰壳多糖的缓冲剂润湿后的值。作为说明给出了脱乙酰化度和分子量范围。给出的分子量范围按照生产商的说明对于各种产品的平均分子量来说是典型的。

[0081] 表 4:

[0082]

脱乙酰化度	分子量范围	生产商/产品号	聚乙烯上的后退角 β
[%]	[kDa]		[°]
95	50-100	Heppe*/24701	38.9
95	300 - 400	Heppe*/24706	40.5
95	600 - 800	Heppe*/24711	48.1
82	300 - 400	Sigma**/448877	48.7
70	300 - 400	Heppe*/24206	50.7
用不含脱乙酰壳多糖的溶液润湿后的基材(聚乙烯)			95.4

[0083] *: 生产商:德国 Heppe Medical Chitosan GmbH, Halle a. d. Saale,

[0084] **: 这种脱乙酰壳多糖是在前面的实施例中使用的脱乙酰壳多糖 Sigma #448877,按照生产商的说明脱乙酰化度为 82% 和平均分子量为 300-400kDa。

[0085] 下表 5 显示出润湿程序对在传感器通道中通常使用的不同材料的作用。对于实验使用上面的润湿溶液之一,和更确切地说是含有脱乙酰壳多糖 Sigma #448877 的溶液,按照生产商的说明该脱乙酰壳多糖的脱乙酰化度为 82% 和平均分子量为 300-400kDa。

[0086] 表 5:

[0087]

材料表面	用不含脱乙酰壳多糖的溶液处理后的后退角 β	用脱乙酰壳多糖溶液处理后的后退角 β
聚乙烯	94.5°	48.1°
Barex®	68.0°	12.2°
硼硅酸盐玻璃	52.5°	< 10°
聚碳酸酯	65.5°	25.9°
聚氨酯	83.1°	27.5°

[0088] Barex® 是美国 Delaware 市的 INEOS USA LLC 公司的丙烯晴 - 丙烯酸甲酯共聚物 (ANMA) (www.ineosbarex.com)。

[0089] 因此表明, 优选地分子量范围为 50-800 kDa 和脱乙酰化度为 70—95% 的脱乙酰壳多糖是有效的, 和在不同材料上的润湿通过润湿程序获得了改善。但是具有更低或更高平均分子量或者更低或更高脱乙酰化度的脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物也可以在本发明范围中使用。因此, 分子量范围可以为 1 kDa-5,000 kDa, 脱乙酰化度可以为 10%-100%。

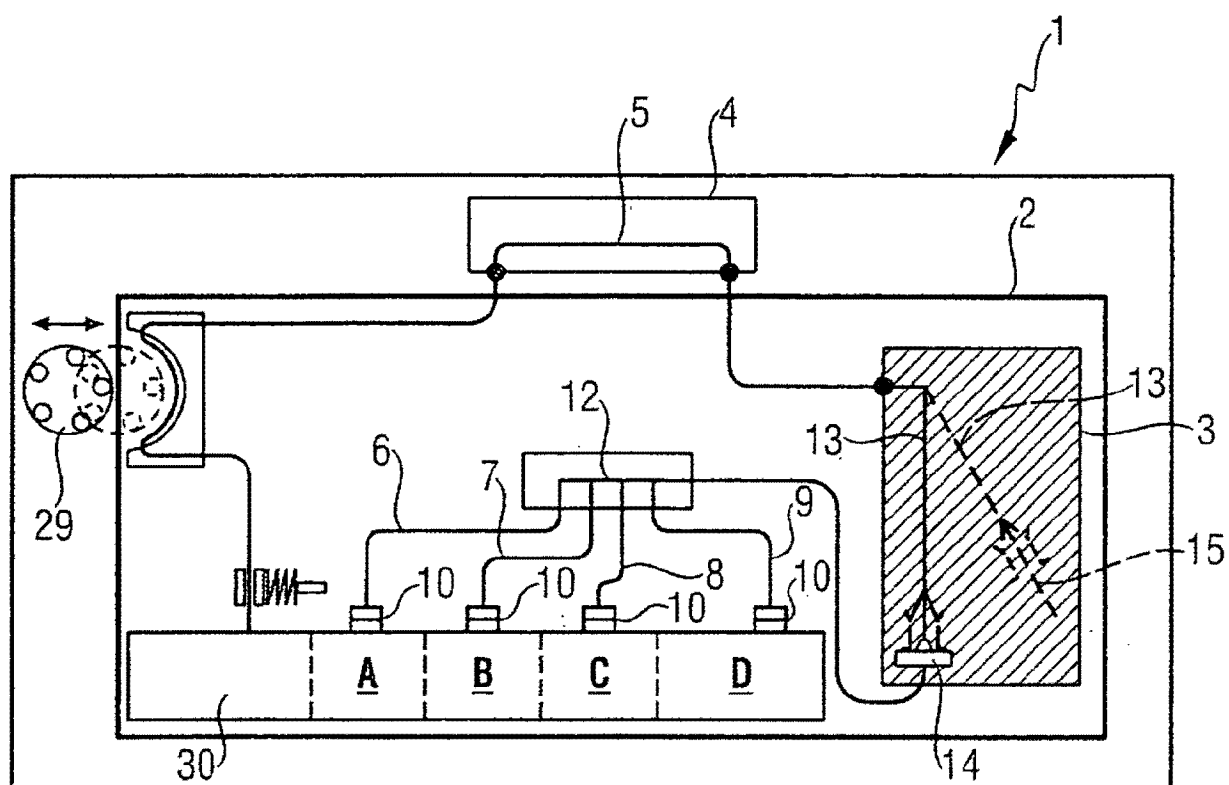


图 1

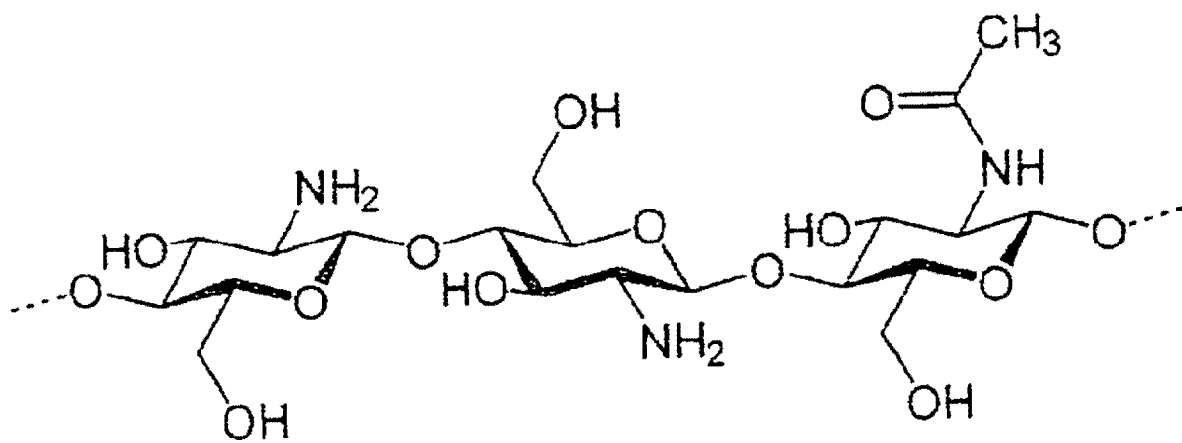


图 2

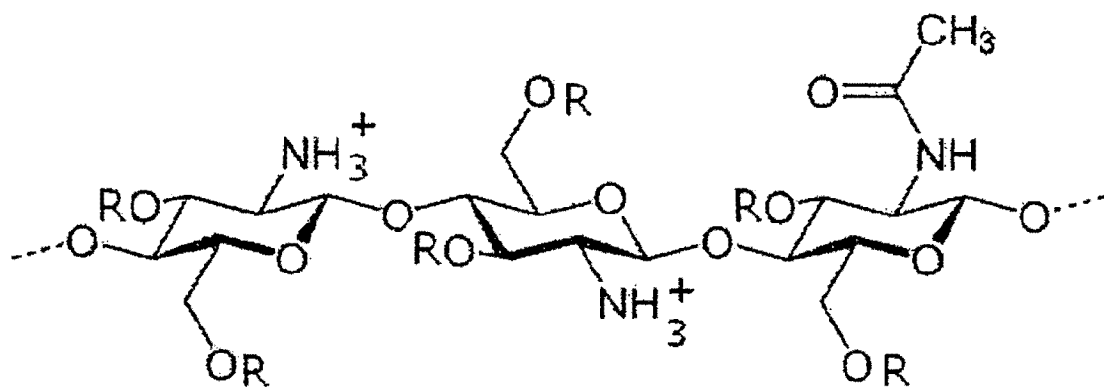


图 3

pH → 6.0 6.2 6.4 6.6 6.8 7.0 7.2

cChi [g/l] → 0.01 0.03 0.1 0.3 1.0 3.0

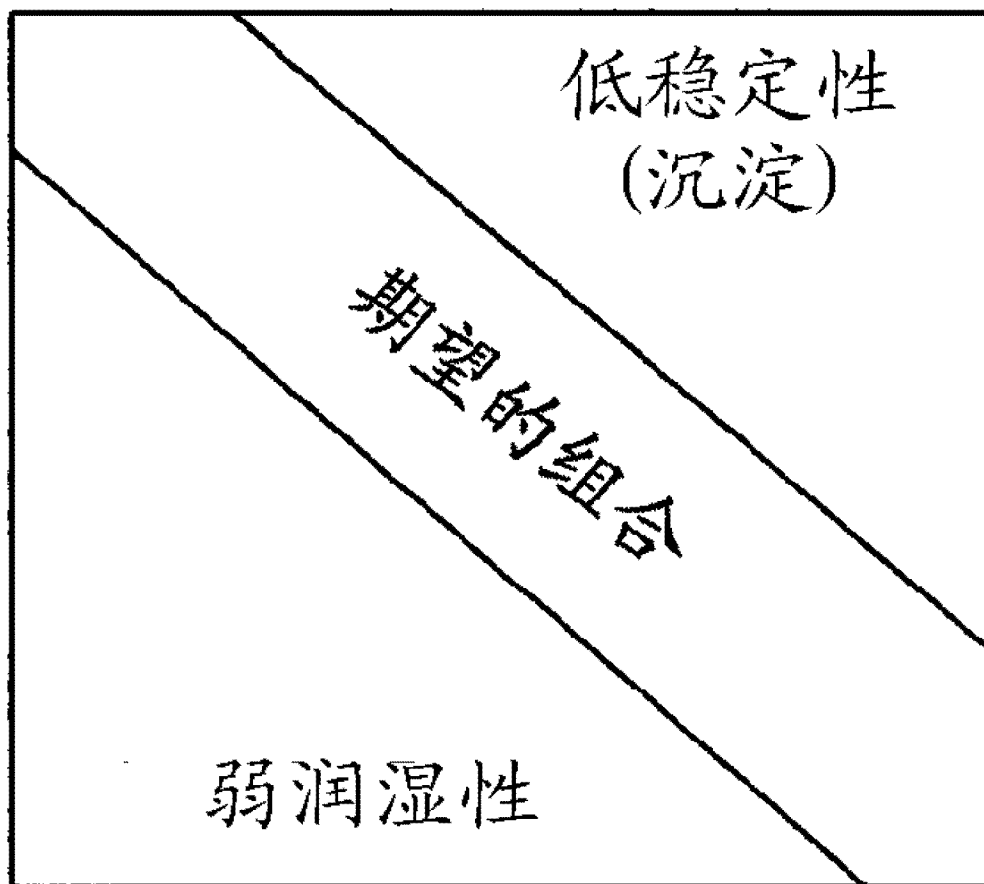


图 4

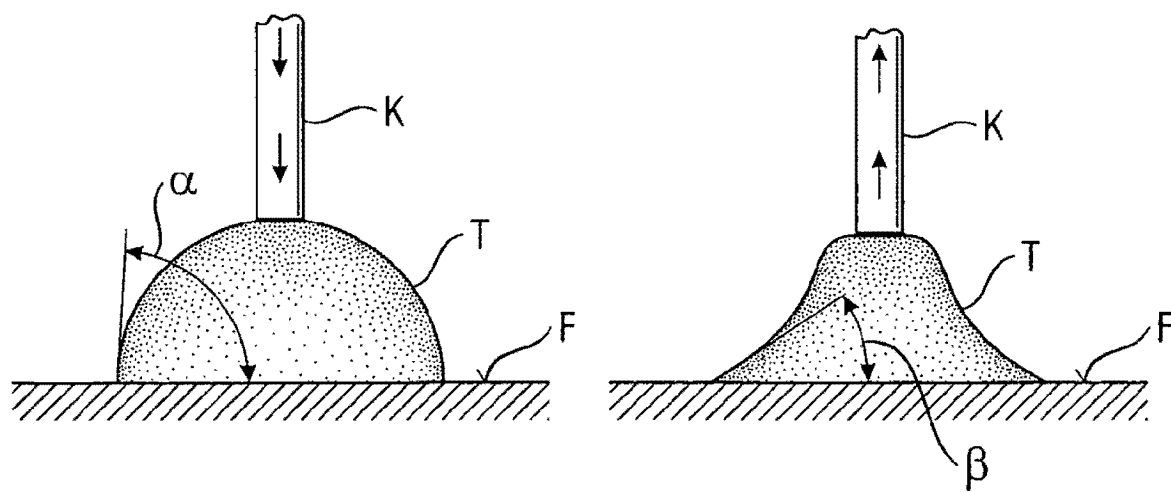


图 5