



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105960202 B

(45)授权公告日 2019.09.03

(21)申请号 201480072411.X

(22)申请日 2014.12.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105960202 A

(43)申请公布日 2016.09.21

(30)优先权数据
14150298.9 2014.01.07 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/079105 2014.12.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/104184 EN 2015.07.16

(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 王健

(51)Int.Cl.
A61B 5/145(2006.01)
A61B 5/1455(2006.01)
G01N 33/00(2006.01)
G01N 21/78(2006.01)
G01N 21/80(2006.01)
G01N 21/77(2006.01)

(56)对比文件
EP 1965198 A1,2008.09.03,
US 2007/0078318 A1,2007.04.05,全文.
US 2003/0003593 A1,2003.01.02,全文.
US 2010/0136607 A1,2010.06.03,全文.
CN 1946998 A,2007.04.11,

审查员 赵秋芬

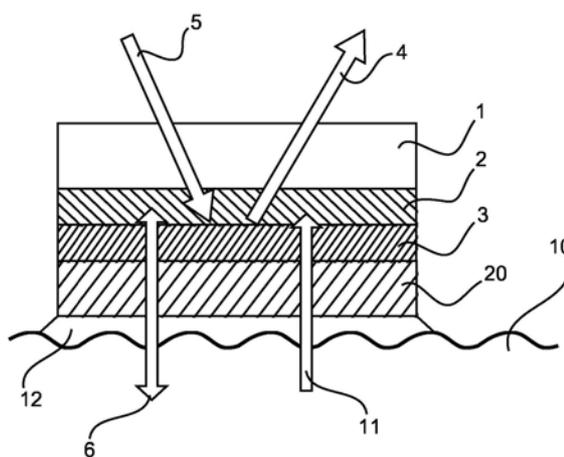
权利要求书2页 说明书21页 附图6页

(54)发明名称

降低化学-光学传感器位点中对挥发酸或碱的不可逆的交叉灵敏度

(57)摘要

本发明涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度。本发明还涉及用于患者监测和/或患者通气的系统,其包含该化学-光学传感器。



1. 用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,其包含:
 - 至少一个透气感测层(2),适于用预定的辐射(5)照射;以及
 - 紧邻所述至少一个感测层(2)一侧的至少第一透气层(3),适于使浓度待测的气体(6)朝着感测层(2)的方向通过透气层(3);
 - 从皮肤(10)至感测层(2)的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层(20),适于使浓度待测的气体(6)朝着感测层(2)的方向通过挥发酸和/或碱结合层(20);其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤(10)之间的接触介质(12)协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层(2)的光学响应,所述至少一个感测层(2)的光学响应取决于气体(6)浓度。
2. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个挥发酸和/或碱结合层(20)包含至少一种化合物,所述化合物能够结合挥发酸和/或碱(11),或将所述挥发酸或挥发碱(11)转化成不挥发分子,和/或将所述挥发酸转化成酸性较低的挥发分子,和/或将所述挥发碱转化成碱性较低的分子。
3. 权利要求2的化学-光学传感器单元,其中所述至少一种化合物能够固定化所述挥发酸和/或碱(11)。
4. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个挥发酸和/或碱结合层(20)具有不连续结构(40),其允许接触介质(12)在一或多个位置直接接触所述至少一个透气层(3)。
5. 权利要求4的化学-光学传感器单元,其中所述不连续结构(40)是伴随单个或多个间隙的单系列或多系列的挥发酸和/或碱结合层模块。
6. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其还包含至少一个第二透气层(3),所述第二透气层(3)紧邻所述至少一个挥发酸和/或碱结合层(20)的一侧,或紧邻第一透气层(3)的一侧,适于使浓度待测的气体(6)朝着感测层(2)的方向通过,并进一步适于防止离子(30)从化学-光学传感器单元通过进入皮肤(10),或从皮肤(10)通过进入化学-光学传感器单元。
7. 权利要求6的化学-光学传感器单元,其中所述第二透气层(3)包含能够去除与挥发酸和/或碱(11)相关的离子(30)的离子平衡工具。
8. 权利要求6或7的化学-光学传感器单元,还包含接触介质(12),其中所述接触介质包含能够去除与挥发酸和/或碱(11)相关的离子(30)的离子平衡工具。
9. 权利要求8的化学-光学传感器单元,其中所述离子平衡工具是离子俘获工具,离子交换聚合物,离子交换树脂或其任意组合。
10. 权利要求9的化学-光学传感器单元,其中所述离子交换树脂是阴离子交换树脂。
11. 权利要求2的化学-光学传感器单元,其中所述至少一种能够结合或转化挥发酸或挥发碱(11)的化合物是化学缓冲物。
12. 权利要求11的化学-光学传感器单元,其中所述化学缓冲物是磷酸盐缓冲物。
13. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个挥发酸和/或碱结合层(20)的厚度为所述至少一个感测层(2)或至少一个透气层(3)厚度的10%至300%。
14. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个透气层(3)和/或所述至少一个感测层(2)和/或所述至少一个挥发酸和/或碱结合层(20)包含硅橡胶。
15. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个感测层(2)包含发光材料,

并且其中所述第一透气层(3)适于防止光通过透气层(3)。

16. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述至少一个感测层(2)和所述挥发酸和/或碱结合层(20)包含发光材料,并且其中所述第一透气层(3)适于防止光通过透气层(3)。

17. 权利要求1的化学-光学传感器单元,其中所述化学-光学传感器单元是用于测量血液气体浓度的经皮传感器单元。

18. 权利要求17的化学-光学传感器单元,其中所述化学-光学传感器单元是用于测量血液 O_2 或 CO_2 或 O_2 和 CO_2 同时的气体浓度的经皮传感器单元。

19. 权利要求17的化学-光学传感器单元,其中所述化学-光学传感器单元是用于测量血液 CO_2 的气体浓度的经皮传感器单元。

20. 权利要求1的化学-光学传感器单元,还包含:

- 至少一个适于照射感测层(2)的光源;以及
- 至少一个适于检测感测层(2)的光学响应(4)的检测装置。

21. 权利要求1的化学-光学传感器单元,还包含:

- 至少一个适于照射感测层(2)的光源以及与所述光源连接的光导结构,以及
- 至少一个适于检测感测层(2)的光学响应(4)的检测装置以及与所述检测装置连接的光导结构。

22. 权利要求20的化学-光学传感器单元,其中至少一个光源、光导结构和/或检测装置与化学-光学传感器单元可拆卸地连接。

23. 用于患者监测和/或患者通气的系统,包含权利要求1限定的化学-光学传感器单元、通气装置和/或监测装置。

降低化学-光学传感器位点中对挥发酸或碱的不可逆的交叉灵敏度

技术领域

[0001] 本发明涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度。本发明还涉及用于患者监测和/或患者通气的系统,其包含该化学-光学传感器。

背景技术

[0002] 神经肌肉疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和肥胖型肺换气不足患者经常患慢性呼吸衰竭。所述患者需要在家定期治疗他们的呼吸衰竭。通过氧气治疗低血氧患者 (通常无通气机支持), 而使用环境空气的有创通气 (ventilation) (IV) 和无创通气 (NIV) 的治疗帮助高碳酸血症患者的高二氧化碳 (CO_2) 血液气体水平回归至可接受水平。夜间 NIV 期间, 通过测量基线以及动脉氧气和二氧化碳水平的趋势检查通气的效力。

[0003] 动脉血液气体测量构成金标准。在家开始通气治疗之前, 患者留在医院以优化通气设置并监测动脉血液气体值。根据疾病严重性和稳定性, 患者必须或多或少地定期返回医院检查。呼吸科护士也可以拜访在家患者, 以检查通气机, 并安装实现血液气体分压的无创监测的装备。在家里, 通常在夜间监测血液气体水平, 并且将数据与通气机和呼吸数据一起存储, 用于以后在医院进行分析。

[0004] 无创血氧监测的现有技术是通过测量动脉血氧饱和度, 其经由氧离解曲线与氧分压相关。血氧饱和仪 (SpO_2) 是用于无创监测患者内动脉氧气饱和度的光学方法, 并且已成为临床实践中最常用的技术之一。脉搏血氧饱和仪是一种合理低成本的技术, 并且容易使用。其为用于家庭血氧监测的优选方法。

[0005] CO_2 分压无创监测的现有技术是借助于二氧化碳图或通过经皮 CO_2 (PtcCO_2) 监测。对于具有健康肺部的插管患者, 通过二氧化碳图获得的潮气末 CO_2 (etCO_2) 值提供对动脉 CO_2 值的良好指示。然而, 在面罩与面部之间经常存在漏气且患者有严重呼吸疾病的无创通气的情况中, 二氧化碳图通常不是可靠的方法。在大多数医院中, 使用用于趋势监测的二氧化碳图与动脉血样品分析的组合, 以获得偶然精确值 (occasional accurate value)。

[0006] 经皮 CO_2 监测不受漏气和呼吸疾病干扰, 但需要训练有素的人员以获得可靠的数值, 并且因成人间皮肤性质的差异而表现出一些不准确性。尽管家用 CO_2 血液气体监测对于接受通气的患者是高度可靠的, 但其使用频率不如血氧饱和仪。

[0007] 目前经皮 CO_2 传感器都是基于40年之久的概念: (i) 恒温控制的加热器, 以增加血液灌注和皮肤的透气性; (ii) 皮肤与传感器膜之间的流体层; (iii) 覆盖传感器的透气膜;

(iv) 膜与传感器之间的电解质溶液；(v) 包含电化学pH传感器和参比电极的传感器；以及(v) 补偿温度效应和皮肤代谢的算法。

[0008] EP1965198A1描述了一种测定气态或液态样品中CO₂的装置,包含多聚物基质和包埋于多聚物基质中的指示器,其中指示器包含pH敏感染料和金属阳离子复合物,其中pH-敏感染料的阴离子和金属阳离子形成在多聚物基质中可溶的盐。

[0009] 图1所示的是用于经皮施用的现有化学-光学传感器的另一实例,其中在光学透明载体材料顶部沉积两层“硅橡胶样”透气材料。第一层为感测层,包含在疏水聚合物内的两种发光染料的混合物,即具有长发光寿命的参比染料和具有短发光寿命的pH-敏感指示染料。第二膜层包含光反射材料(TiO₂)颗粒,并防止离子运输至和运输离开感测层。CO₂气体通常扩散穿过所述膜进入第一(感测)层,并改变pH,其进而改变来自指示染料的发光。通过使用双寿命参比技术(dual life-time referencing technique),其有效地测量调制的光激发的时间响应,CO₂气体的百分比能够得以计算。

[0010] US 2003/0003593 A1涉及监测分析物的装置,包含分析物-感测组合物,所述组合物的颜色强度或发射强度随着与检测器接触的分析物浓度变化而变化。

[0011] 然而,化学-光学传感器相对于挥发酸和/或碱是交叉灵敏的。人皮肤产生不同的分子,包含细菌在皮肤上代谢产生的或药物治疗或疾病产生的例如醋酸的酸,或者出汗产生的或由于肾病或糖尿病产生的例如氨的碱。挥发酸的另外来源是烟,例如在化学-光学传感器储存的环境中。来自皮肤或环境或储存过程中的包装的例如醋酸、HCl和SO₂气体的挥发酸或例如氨的挥发碱可进入化学-光学传感器,在传感器中引发不可逆的偏差,并因此破坏传感器响应。

[0012] 因此,需要开发一种改良的用于经皮施用的化学-光学传感器,其中挥发酸或碱对传感器运行的影响降低、抵消或补偿。

[0013] 目的和发明概述

[0014] 本发明满足了这些需求,并且提供降低化学-光学传感器位点中对挥发酸或碱的不可逆的交叉灵敏度的装置和方法。该问题通过独立权利要求解决。有利的实施方案在从属权利要求中限定。

[0015] 上述目的具体通过用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元来实现,其包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度。具体地,发明人惊讶地发现,在从皮肤至感测层气体通道中的所述至少一个挥发酸和/或碱结合层允许降低或避免挥发酸或碱对传感器运行的影响。挥发酸和/或碱结合层相应地被发现与不希望的挥发酸或碱结合,和/或将其转化成不挥发分子,其不再破坏传感器响应。使用该结合层具有进一步的优势,即其与目前的制造工艺大体适应,例如由于使用相同或相似的材料,或使用相同或相似的沉积技术。另外,他们简单的形式和结构不会对传感器装置造成进一步的复杂性增加。而且,对光学检测方法没有影响,因为该额外的层位于光学通道之外。

[0016] 本发明的一个实施方案涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度,其中所述至少一个透气层和所述至少一个透气感测层是不同的层。

[0017] 本发明的一个实施方案涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度,其中所述至少一个透气感测层与所述至少一个挥发酸和/或碱结合层之间有至少一个透气层。

[0018] 本发明的一个实施方案涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层气体通道中的紧邻所述至少一个透气层的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着所述感测层的方向通过所述挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度。

[0019] 在本发明的优选实施方案中,所述至少一个挥发酸和/或碱结合层包含至少一种化合物,其能够结合挥发酸和/或碱,优选能够固定化所述挥发酸或挥发碱,或将所述挥发酸或挥发碱转化成不挥发分子,和/或将所述挥发酸转化成酸性较低的挥发分子和/或将所述挥发碱转化成碱性较低的挥发分子。

[0020] 在另一个优选实施方案中,所述至少一个挥发酸和/或碱结合层具有不连续结构,其允许接触介质在一或多个位置直接接触所述至少一个透气层。

[0021] 在另一个优选实施方案中,所述不连续结构是伴随单个或多个间隙的单系列(sequence)或多系列的挥发酸和/或碱结合层模块(block)。

[0022] 在本发明另一个优选实施方案中,所述至少一个挥发酸结合层在经皮测量期间和/或在使用前储存化学-光学传感器期间,能够吸引和结合进入化学-光学传感器单元的70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的挥发酸和/或挥发碱。

[0023] 在本发明另一个优选实施方案中,化学-光学传感器单元还包含至少另一个第二透气层,其紧邻所述至少一个挥发酸和/或碱结合层的一侧,或紧邻第一透气层的一侧,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过,并进一步适于防止离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤,或从皮肤通过进入化学-光学传感器单元。

[0024] 在本发明另一个实施方案中,所述另一个第二透气层和/或所述接触介质包含离子平衡工具,能够去除与挥发酸和/或碱相关的离子。

[0025] 在另一个优选实施方案中,所述离子平衡工具是离子俘获工具,离子交换聚合物,离子交换树脂,优选阴离子交换树脂或其任意组合。

[0026] 在另一个优选实施方案中,所述至少一个能够结合或转化挥发酸或碱的化合物是化学缓冲物,优选磷酸盐缓冲物。

[0027] 在本发明另一个实施方案中,其也是优选的,所述至少一个挥发酸和/或碱结合层的厚度为至少一个感测层或至少一个透气层厚度的约10%至约300%。

[0028] 在本发明另一个优选实施方案中,所述至少一个透气层和/或所述至少一个感测层和/或所述至少一个挥发酸和/或碱结合层包含硅橡胶。

[0029] 在本发明另一个优选实施方案中,所述至少一个感测层包含发光材料。在另一个优选实施方案中,另外所述挥发酸和/或碱结合层包含发光材料。在本发明另一个优选实施方案中,所述第一透气层适于防止光通过透气层。

[0030] 在本发明另一个优选实施方案中,化学-光学传感器单元是用于测量血液气体浓度的经皮传感器单元。特别优选化学-光学传感器单元是用于测量 O_2 或 CO_2 或同时测量 O_2 和 CO_2 的血液气体浓度。在更有选的实施方案中,化学-光学传感器单元是用于测量 CO_2 的血液气体浓度。

[0031] 在另一个实施方案中,如上文限定的化学-光学传感器单元还包含:至少一个适于照射感测层的光源,以及任选存在的与光源连接的光导结构;以及至少一个适于检测感测层的光学响应的检测装置,以及任选存在的与检测装置连接的光导结构。在优选实施方案中,至少一个光源、光导结构和/或检测装置与化学-光学传感器单元可拆卸地连接。

[0032] 在另一方面,本发明涉及用于患者监测和/或患者通气的系统,包含上文限定的化学-光学传感器单元、通气装置和/或监测装置。

附图说明

[0033] 图1示出用于经皮使用的化学-光学传感器的原理。该图描绘了化学-光学传感器,其包含支持层、感测层以及透气且反光的层。

[0034] 图2示出与图1概括的相同原理,包含挥发酸从表皮或更深的皮肤组织侵入化学-光学传感器。

[0035] 图3示出与图2相同的组成,其进一步包含挥发酸和/或碱结合层。

[0036] 图4示出本发明另一个实施方案,其包含具有挥发酸和/或碱结合层以及额外的膜层的化学-光学传感器,所述额外的膜层透气且防止离子从挥发酸结合层向皮肤穿越,或从皮肤向更高层穿越。

[0037] 图5描绘了本发明另一实施方案,其中挥发酸和/或碱结合层伴随着间隙。

[0038] 图6例示了在纯水中溶解 CO_2 气体的结果。

[0039] 图7描绘了在标准磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体的结果。

[0040] 图8示出在稀释的磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体的结果。

具体实施方式

[0041] 本发明涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,其包含在从皮肤至感测层的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层。

[0042] 尽管本发明将以特定实施方式进行了描述,该描述不应解释为限制含义。

[0043] 在详细描述本发明的示范性实施方式之前,给出对于理解本发明重要的定义。

[0044] 如在该说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文中明确地另有规定,否则单数形式“一”(a)和“一个”(an)还分别包含复数。

[0045] 在本发明的上下文中,术语“大约”和“大致”指示精确度区间,本领域的技术人员将理解该精确度区间仍然确保正在讨论的特征的技术效果。该术语通常指示偏离所指示的数值 $\pm 20\%$ 、优选 $\pm 15\%$ 、更优选 $\pm 10\%$ 、并且甚至更加优选 $\pm 5\%$ 。

[0046] 应该理解,术语“包含”不是限制性的。为了本发明的目的,将术语“由……组成”视为术语“包含”的优选实施方式。如果在下文中,定义了一组包含至少某个数目的实施方式,这就意味着也包含优选仅由这些实施方式组成的组。

[0047] 此外,在说明书和权利要求中使用的术语“第一”、“第二”、“第三”或者“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”等用于区分相似的要素,并且不一定用于描述顺序或者时间次序。应该理解,在适当的环境下,如此使用的术语是可互换的,并且在这里所描述的本发明的实施方式能够以与本文所描述或者所说明的其它次序操作。

[0048] 在术语“第一”、“第二”、“第三”或者“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”、“i”、“ii”等涉及方法或使用或分析的步骤的情况下,除非在申请上文或者下文另有指出,否则在步骤之间不存在时间或者时间间隔连贯性,即可以同时执行这些步骤,或者在这些步骤之间可能存在秒、分、小时、日、周、月、或者乃至年的时间间隔。

[0049] 应该理解,本发明不限制于本文所描述的特定方法、方案、试剂等,因为这些可能变化。还应该理解,本文所使用的术语仅仅是为了描述特定实施方式的目的,并且不是旨在限制本发明的范围,仅通过所附权利要求限制本发明的范围。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常所理解的意义相同的意义。

[0050] 如上所述,本发明一方面涉及用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:至少一个透气感测层,适于用预定辐射照射;和至少第一透气层,其紧邻所述至少一个感测层的一侧,适于使浓度待测气体朝着感测层的方向通过透气层;在从皮肤至感测层的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过挥发酸和/或碱结合层;其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤之间的接触介质协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层的光学响应,所述至少一个感测层的光学响应取决于气体的浓度。

[0051] 术语“气体浓度”涉及由于从待测区域或区段扩散而到达所述化学-光学传感器的气体的量。“气体”可以是任意气态材料。气体优选是生物产生的或者生物活性的或者相关气体。这样气体的例子如 O_2 、 CO_2 、 CO 、 N_2 、 NH_3 、 NO 、 H_2S 。其浓度应测的气体优选是 O_2 和/或 CO_2 。还包含同时测量 O_2 和 CO_2 ,或上述气体的任意其他组合。其浓度应测的气体特别优选是 CO_2 。

[0052] 本文使用的术语“感测层”是指可以被照射或激发的层,并且其可以由于光学反应材料的所述激发而随后产生不同波长的光,例如如荧光的发光作为光学响应,其中产生的光的强度取决于存在于或溶解于感测层内的气体分子的浓度。一定强度和波长的光学响应

的测量,例如荧光的发光,使得能够计算感测层内的气体浓度,例如,正在或已经从例如皮肤这样的较深层扩散进入感测层的气体浓度。该测量可以进一步使得能够计算待测区段内这种气体的浓度,例如在放置所述化学-光学传感器的皮肤的区段。

[0053] 所述感测层可以由可通过气体分子的填充材料构成。这样的填充材料的例子是硅酮橡胶材料。在一优选实施方式中,所述感测层可以包含硅酮橡胶或基本由硅酮橡胶材料组成。所述感测层可以进一步包含如水或化学缓冲剂的化合物。所述感测层可以相应地被缓冲在特定pH或包含一定量的质子和/或羟基离子,例如具有一定pH。该pH可能由于气体,尤其是CO₂的扩散进入所述感测层而改变。优选地,CO₂能够扩散进入所述感测层,并通过与水相互作用从而增加质子的浓度而改变pH来改变所述感测层内的pH。

[0054] 本文使用的术语“用预定的辐射照射”指可以用合适波长的辐射照射或激发所述感测层,尤其是能够使所述感测层产生光学响应的波长。例如,可以用可见光、红外光和/或紫外光进行所述照射。预定的辐射优选实例是绿-蓝可见广谱的光,例如大约400-500nm的波长,例如440nm、450nm、460nm、470nm、480nm、490nm等。所述辐射,即光的波长及其强度,通常可以根据感测层内光学反应材料确定或者可以适于感测层内光学反应材料。对于特定光学反应材料,可以使用合适的相应的激发波长。

[0055] 在优选实施方式中,所述感测层包含作为光学反应材料的发光材料。所述“发光材料”可以包含一种或多种染料。所述染料可以对待测气体,例如CO₂敏感。所述敏感可以是间接的,例如通过对pH的敏感性呈现,其进而被扩散进入所述感测层的气体例如CO₂影响。或者,所述气体本身可以对染料的敏感性有直接影响。在特别优选实施方式中,所述发光材料包含两种染料。例如,所述发光材料可以包含用作指示染料的气体敏感染料,和用作参比染料的气体不敏感染料。在另一实施方式中,上述两种染料可以具有不同的衰减时间。例如,气体敏感染料可以具有快的发光衰减时间,而气体不敏感染料可以具有慢的发光衰减时间。对气体惰性且具有长衰减时间的合适的参比染料的例子包含:(1)以钪(II)、镱(I),或钪和铈为中心原子和二亚胺配体的过渡金属复合物;(2)以铂、钨、镱或锡为中心原子的磷光卟啉;(3)例如铈、镱或钪的稀土磷光复合物;以及(4)例如ruby、Cr-YAG、alexandrite的磷光晶体,或磷光混合氧化物,例如荧光锶酸镁(magnesium fluoro-germanate)。对气体敏感具有短的衰减时间的合适的指示染料的例子包含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、伊红、硫堇、和尼罗蓝。在另一特定实施方式中,本发明涉及参比染料和指示染料的组合,包含以上示例的指示染料和参比染料的所有组合。用于本发明化学-光学传感器单元中的参比染料和指示染料的组合优选实施例包含(参比染料/指示染料):钪(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/HPTS;钪(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/荧光素;钪(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/罗丹明B;钪(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/罗丹明B-十八酯;钪(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/十六烷基-吡啶橙;铈(III)-三羟甲基-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/萘基荧光素;铂(II)-四苯基卟啉/磺酰罗丹明101;铂(II)-八乙基卟啉/伊红;铂(II)-八乙基卟啉/硫堇;铂(II)-八乙基卟啉/尼罗蓝;CR(III)-YAG/尼罗蓝;和CR(III)-YAG/萘基荧光素。

[0056] 在所述感测层内两种染料组合的基础上,根据双荧光寿命参比 (Dual Lifetime Referencing) 原理可以实现测量,双荧光寿命参比原理例如可得自US 6602716 B1或者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,博士论文,雷根斯堡大学。特别地,在指示染料和参比染料不同衰减时间的基础上,激发的强度可以被调制在一个固定频率,并且荧光信号的相角度(其与振幅无关)可以被检测并被转化为气体敏感染料(指示染料)的相对强度,由此可随后确定气体浓度。

[0057] 在特定实施方案中,所述发光材料可以能够结合挥发酸分子和/或挥发碱分子。所述感测层可包含发光材料,其提供该能力,例如,所述发光材料用作指示染料。

[0058] 相应地,所述感测层可以至少是气体分子,例如O₂和/或CO₂透明的,气体分子可能来自更深层,例如透气层。通常,所述感测层也可透过水分子,依据本发明所述化学-光学传感器的相应区域的渗透压,水分子可以扩散进或扩散出更深层,即低于所述感测层的层。

[0059] 在一些特定实施方式中,所述感测层可以包含能够测量不同气体的浓度或者能够同时测量多于一种气体的浓度,例如在相同时间测量两种气体的浓度的发光材料。例如,所述感测层可以包含两种适于分别测量不同气体的发光材料。优选地,一个亚层、区域或一种材料可以适于检测氧气,并且第二亚层、区域或第二种材料适于检测CO₂。关于多参数传感器的更多详情和实施它们的其他可能性为技术人员已知,或者能够从合适文献资源例如W002/056023或Schäferling,The Art of Fluorescence Imaging with Chemical Sensors,2012,Angewandte Chemie International Edition,51(15),3532-3554获得。

[0060] 所述感测层可以提供为单层。在替代实施方式中,可以提供多于一个感测层。这样第二或更多感测层可以具有与第一感测层相同的特性或不同的特性。例如,第二或更多感测层可以包含不同发光材料,例如不同染料,或者其可以被提供于不同化学环境,例如不同缓冲物中,或者与第一感测层具有不同pH。在另一实施方式中,第二或随后层可以适于测量与第一感测层不同的气体,例如O₂而不是可以在第一感测层测量的CO₂。

[0061] 所述化学-光学传感器单元可以进一步适于测量所述至少一个感测层的光学响应。重要的是,接收的光学响应应该取决于待测气体的浓度。该适用可以包含提供合适的检测方法或者允许接收、检测和/或分析一种或多种从感测层发出的光学响应的装置。所述检测可以根据任意合适的检测方法或者基于任意合适检测装置执行或实施,或者包含允许执行检测步骤或分步骤的合适组件。

[0062] 本文使用的术语“透气层”指对气体分子透过的结构。通常,所述透气层以膜结构提供,其适于将气体传至其上的感测层。在特定实施方式中,所述透气层对例如O₂和/或CO₂气体分子是透过的。相应地,所述透气层可适于使浓度待测的气体朝着所述感测层的方向通过所述透气层。浓度待测的气体是本文如上定义的任意气体,优选O₂和/或CO₂,最优选CO₂。通常,所述透气层也可以透过气相的水分子,水分子可以扩散进或扩散出透气层之上或之下的层。

[0063] 所述透气层的膜可以由合适的透气和透水材料组成。例如,所述膜可以是硅酮膜,或者可以包含硅酮。或者,所述膜可以包含或由例如PTFE(teflon)材料或其衍生物组成。在另一替代实施方式中,所述膜可以包含或由例如基于聚丙烯和乙烯的多孔疏水聚合物或例

如气凝胶的多孔疏水硅氧化物组成。其他合适材料为技术人员已知,并且也包含在本发明文本中。

[0064] 所述透气层可以进一步由气体分子可通过的填充材料组成。这种填充材料的例子是硅酮橡胶材料。在优选实施方式中,所述透气层因而可以包含硅酮橡胶或基本由硅酮橡胶材料组成。

[0065] 在本发明的另一优选实施方式中,所述透气层还可以适于防止光通过透气层。术语“防止光通过透气层”特指所述透气层适于反射或散射通过所述至少一个感测层传播的光,和/或将可能的光干扰阻挡至预定传感器范围外。经由所述透气层的光的反射或散射可以通过使用任意合适光反射材料,例如金属(例如铝)或者金属氧化物实现。特别优选的是使用钛组合物,例如包含 TiO_2 的组合物。在特定实施方式中,光反射或散射可以是完全的,即对所有波长,或者特异于某些波长或波长范围。例如,某一波长的光或某一波长范围的光,特别是针对感测层内发光材料的激发波长,可以被反射或散射,而对感测层内发光材料不激发的不同波长的光则可以被不被反射。另外,透气层可以阻挡例如在预期检测层或检测体积以外的荧光分子的可能干扰,例如导致光学视场对预期检测层的限制。这样的阻挡活动可以通过提供光吸收材料来实现,光吸收材料在预想感测范围以外起作用。在特定实施方案中,透气层可以用作对光的屏障和对诸如 CO_2 、 O_2 或 H_2O 的小分子的能渗透层。

[0066] 所述透气层可以提供为单层。在替换实施方式中,可以提供多于一个透气层。这样第二或更多透气层可以具有与第一透气层相同特性或不同特性。例如,第二或更多透气层可以具有反射不同波长的光的特性。在另一实施方式,第二或更多透气层可以与第一透气层具有对不同分子的可透过特性。例如,不同气体,或不同化合物可以通过第一和第二或随后的透气层。通常,本发明的透气层可以对每种透过分子或每种透过分子种类或类别具有不同的通透性。

[0067] 在本发明的另一特定实施方式中,所述化学-光学传感器可以进一步包含至少一个紧邻所述至少一个感测层的光学透明层。所述光学透明层可以优选在感测层之上,如上所述,所述感测层又在透气层之上。所述透明层可以相应地覆盖所述感测层并保护其免于与周围大气直接接触,由此作为支持层。从而,所述至少一个感测层在一侧被所述透气层包围并且在另一侧被所述光学透明层包围。本文使用的术语“光学透明层”指对辐射至少部分透明的载体基质。在一些实施方式中,所述光学透明层可以对整个合适波谱的电磁波透明,例如红外光、可见光和紫外光。在其他实施方式,所述光学透明层可以仅对特定波长或波长范围透明。所述光学透明层可以例如对上述预定的辐射、或者对感测层内的发光材料的激发波长或波长范围透明,而对感测层内的发光材料不激发的不同波长的光不可以通过。此外,所述光学透明层可以对感测层内生成的光学响应的光透明。这样的光可以提供为特定波长或波长范围,其可以特异地穿过所述光学透明层,而不同波长的光可以穿过。在一特定实施方式中,所述光学透明层可以仅对感测层内发光材料的激发波长或波长范围和感测层内所述发光材料生成的光学响应的波长或波长范围透明。

[0068] 所述光学透明层可以由技术人员已知的任意合适的透明材料组成。所述光学透明层可以由例如玻璃、聚碳酸酯、PET、硅酮橡胶、或者PMMA(树脂玻璃)组成。

[0069] 在其他实施方式中,所述光学透明层可以是不透气的,例如不透 O_2 和/或 CO_2 。

[0070] 所述化学-光学传感器单元可进一步适于与所述化学-光学传感器单元和皮肤之

间的接触介质协作。本文使用的术语“接触介质”是指可以提供于所述化学-光学传感器单元和待进行气体测量的表层即皮肤之间的界面的介质。优选地,所述接触介质至少插入于所述传感器单元的最底层和待进行气体测量的表层即人或动物体皮肤之间。所述接触介质可以是凝胶,或液体,其通常允许气体分子从更深层(例如皮肤)转移至本发明所述化学-光学传感器单元。因此,在特别优选实施方式中,所述接触介质至少是透气的。气体通透性可以是对任意气态材料的普遍通透性。或者,所述接触介质可以对一些气体分子具有特异通透性,例如对 O_2 、 CO_2 、 CO 、 N_2 和/或 NH_3 。特别优选的是对 O_2 和/或 CO_2 的通透性。最优选的是对 CO_2 的通透性。在特定实施方式中,所述接触介质可以选择性地对一些气体可通透,对其他气体不可通透。优选所述接触介质至少对 O_2 和/或 CO_2 选择性通透。最优选的是对 CO_2 选择性通透。

[0071] 更进一步,所述接触介质可以使待进行气体测量的表层,例如人活动物体的皮肤的含水量或含湿量能够保持稳定,或者能够控制待进行气体测量的表层,例如人体或动物体的皮肤的含水量或含湿量。

[0072] 在其他实施方案中,所述接触介质特征在于是生物相容的。本文使用的术语“生物相容的接触介质”是指所述接触介质对其应用的人或动物体的皮肤表面区域或其应用的人的身体不造成毒性、免疫学和/或过敏反应,或任意其他生物学或医学的有毒或有害反应,例如非致癌的。

[0073] 在某些实施方案中,所述接触介质可以是导热的,例如当使用加热元件或加热装置时。热传导性可以用于缓和所述化学-光学传感器单元的热变化,即,使所述化学-光学传感器和所述接触介质下的皮肤区域之间的温度差异最小化。因此能够在所述化学-光学传感器达到稳定的温度,从而能够精确测量气体浓度。如果包含例如使用如辣椒的化合物诱导血管扩张,例如可以使用不导热的接触介质。

[0074] 在本发明的核心方面,提供一种本文限定的化学-光学传感器单元,其包含至少一个挥发酸和/或碱结合层。所述挥发酸和/或碱结合层通常位于如上限定的从皮肤至感测层的气体通道中。另外,所述挥发酸和/或碱结合层适于使浓度待测的气体通过所述挥发酸和/或碱结合层。

[0075] 本文使用的术语“挥发酸”是指与水接触时变成酸,即分离出 H^+ 的分子,并且其能够在化学-光学传感器界面处变成挥发性的(即基于空气的),例如在人类或动物皮肤上,或在化学-光学传感器的环境中,例如在传感器储存期间等。通常,本发明的挥发酸是比碳酸(H_2CO_3)更强的酸。挥发酸的实例包含 HCl 、醋酸、 H_2SO_3 、乳酸、甲酸、丁酸、硫化氢(H_2S)和丙酸。挥发酸可以基本上生理性的浓度范围存在,但也可扩展该浓度范围,例如由于受到对象健康状况、对象药物治疗或食物摄入的影响,例如食用大蒜、洋葱、红辣椒等。该范围可进一步取决于气候、气压或患者周围的通常温度或已知改变分子挥发性的其他因素。在特定实施方案中,挥发酸的浓度也具有非生理性值,例如在化学-光学传感器储存或放置在含挥发酸环境中的情况下,例如在空气污染环境或包含烟例如吸烟、工业烟或尘的环境中。

[0076] 本文使用的术语“挥发碱”是指与水接触时变成碱,即分离出 OH^- 的分子,并且其能够在化学-光学传感器界面处变成挥发性的(即基于空气的),例如在人类或动物皮肤上,或在化学-光学传感器的环境中,例如在传感器储存期间等。挥发碱的实例包含氨、甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丁胺、哌嗪或乙二胺。挥发碱可以基本上生理性的浓度范围存在,但

也可扩展该浓度范围,例如由于受到对象健康状况(例如由于肾病或糖尿病)、对象药物治疗或食物摄入等的影响,或由对象出汗造成。该范围可进一步取决于气候、气压或患者周围的通常温度或已知改变分子挥发性的其他因素。在特定实施方案中,挥发碱的浓度也具有非生理性值,例如在化学-光学传感器储存或放置在含挥发碱环境中的情况下,例如在空气污染环境中。

[0077] 说明书中通篇提到的“挥发酸和/或碱结合层”是指化学-光学传感器单元中的结构,其能够结合上述挥发酸和/或挥发碱。该结构通常包含一或多个化合物,其能够结合一或多个挥发碱,或其包含化合物,例如不同的化合物,例如其组合能结合一或多个挥发酸和一或多个挥发碱。结合过程可包含挥发酸或挥发碱与结合层中存在的化合物或结构元件的物理或化学连接,由此实现挥发酸和/或挥发碱的固定化,挥发酸和/或挥发碱向不挥发衍生物的化学或生化转化,和/或挥发酸和/或挥发碱的短暂保留或储存。在特定实施方案中,挥发酸和/或碱结合层,即该层中的化合物还能将所述挥发酸转化成酸性较低的挥发分子,或能够将所述挥发碱转化成碱性较低的挥发分子。在某些实施方案中,本发明还包含在一层或一个化学-光学传感器单元中的两个或更多个所述原理或结合可能的组合。

[0078] 挥发酸和/或挥发碱通过挥发酸或挥发碱的化学连接的结合例如可通过具有或包含如下化学结构或部分的化合物实现,其能够与挥发酸或挥发碱反应,并由此产生挥发酸或碱与化学结构之间的共价结合或强的非共价结合,例如基于离子力或范德华力的结合。

[0079] 挥发酸和/或挥发碱通过挥发酸或挥发碱的物理连接的结合可通过具有或包含如下物理结构的化合物实现,其能够吸收挥发酸或挥发碱,并由此产生所述结构与挥发酸或挥发碱之间的密切接触,其不允许挥发酸或挥发碱离开所述结构,优选在挥发酸或挥发碱的生理浓度或通常用于放置和储存化学-光学传感器的浓度内。该密切接触优选可以是永久接触,至少在生理或通常使用条件下。所述物理结构例如可以是多空基质或网状结构,或包含洞或晶格的结构,例如在离子交换树脂中。

[0080] 挥发酸和/或挥发碱通过将挥发酸或挥发碱化学或生化转化成不挥发衍生物的结合例如可通过如下实现,提供代表挥发酸的一或多个反应配偶体的化合物,或代表挥发碱的一或多个反应配偶体的化合物,其化学或生化转化挥发酸或挥发碱。化学反应配偶体例如可以是有机或无机碱。该转化反应的结果例如可以是向挥发酸或挥发碱分子添加化学部分,由此降低其挥发性,或优选地在结合层中固定化所述分子。生化转化反应例如可通过能够与挥发酸和/或挥发碱结合并化学修饰挥发酸和/或挥发碱的酶进行。结合可以是特异性结合。该生化转化的结果可以是向挥发酸分子或挥发碱分子添加化学/生化实体,由此降低其挥发性,或优选地在结合层中固定化所述分子。酶可以以持久构象提供,例如在适合的缓冲物中并保持在适合的温度。

[0081] 本发明还包含的将挥发酸转化成酸性较低的挥发分子的另外的可能性是指挥发酸不固定化在结合层中,但转化成仍为挥发性的,但酸性较低的分子。所述分子能够朝透气层和/或感测层方向通过结合层。由于其降低的酸度,对感测层的功能影响降低或没有影响。在优选实施方案中,可降低酸度,由此产生的挥发酸不比碳酸强,即其pKa不高于和/或其pH不高于碳酸的pKa或pH。

[0082] 本发明还包含的将挥发碱转化成碱性较低的挥发分子的另外的可能性是指挥发碱不固定化在结合层中,但转化成仍为挥发性的,但碱性较低的分子。所述分子能够朝透气

层和/或感测层方向通过结合层。由于其降低的碱度,对感测层的功能影响降低或没有影响。

[0083] 挥发酸和/或挥发碱通过挥发酸和/或挥发碱的短暂保留或储存的结合可由具有缓冲能力的化合物实现。所述短暂保留化合物可以是允许吸收挥发酸和/或碱的物理元件,例如具有高结合能力或高吸附性的化学功能的3维形状的结构,并且其还允许释放被吸收分子,例如如果超过某种分压,或者如果次级参数例如温度或pH改变。所述短暂保留化合物还可以是化学实体,其能够短暂吸收酸或碱,例如通过短暂或弱的结合力,并且当次级参数例如温度或pH变化时,其释放所述挥发酸或所述挥发碱。

[0084] 在本发明的特别优选实施方案中,能够结合或转化挥发酸或挥发碱的化合物是化学缓冲物。本文使用的术语“化学缓冲物”是指含水溶液或凝胶状组合物,通常包含弱酸及其共轭碱或弱碱及其共轭酸的混合物。可用于本发明背景中的化学缓冲物的实例是基于柠檬酸的缓冲物、基于醋酸的缓冲物、基于磷酸的缓冲物、基于N-环己基-2-氨基乙磺酸(CHES)的缓冲物和基于硼酸的缓冲物。化学缓冲物还包含例如3-三-(羟甲基)甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)、N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸(Bicine)、三(羟甲基)甲胺(Tris)、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸(Tricine)、3-[N-三(羟甲基)甲胺]-2-羟基丙磺酸(TAPSO)、4-2-羟乙基-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、2-[[三(羟甲基)甲基]氨基]乙磺酸(TESE)、3-(N-吗啉基)丙磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)(PIPES)、二甲基胍(Cacodylate)、枸橼酸钠溶液(SSC)、2-(N-吗啉基)乙磺酸(MES)和2(R)-2-(甲胺)琥珀酸(succinic acid)。

[0085] 在优选实施方案中,能够固定化或转化挥发酸和/或碱的化合物是生物相容的。本文使用的术语“能够固定化或转化挥发酸和/或碱的生物相容的化合物”是指所述化合物对其应用的人或动物体的皮肤表面区域或对其应用的人的身体不造成毒性、免疫学和/或过敏反应,或任意其他生物学或医学的有毒或有害反应,例如其是非致癌的。这些性能还包含在化合物与皮肤不直接接触时,缺少朝向皮肤的运动性。所述化合物缺少运动性可产生生物相容性,即使在化合物已知或疑似有毒或有问题等的情况下。在特定实施方案中,由挥发酸和/或碱结合层的成分造成的毒性、免疫学或变态反应可以被逆向活性,例如阻断剂、解毒剂等缓和或阻断。

[0086] 特别优选磷酸缓冲物群体的生物相容的化学缓冲物。适合的磷酸缓冲物的实例是 K_2HPO_4 缓冲物和 Na_2HPO_4 缓冲物。

[0087] 在本发明的某些实施方案中,至少一个挥发酸和/或碱结合层能够吸引并结合70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的进入化学-光学传感器单元的挥发酸和/或碱。结合层吸引和结合挥发酸和/或挥发碱的能力可特别地受到对挥发酸或挥发碱的暴露时间的影响。因此,例如在皮肤上或在化学-光学传感器使用前(例如在多尘或含烟的环境中)的储存期间的暴露时间越长,可进入化学-光学传感器的挥发酸或碱的量越高。为了使本文限定的结合层的结合能力与挥发酸和/或挥发碱的不同的潜在的暴露时间相适应,可以相应调整在结合层中能够固定化或转化挥发酸和/或碱的化合物的量或浓度。例如,如果化学-光学传感器层的某个贮存期限是可预知的,或者可预知包装的化学-光学传感器会暴露于含烟或含灰尘的环境,可增加结合层中的能够固定化或转化挥发酸和/或碱的化合物的量或浓度,由此在化学-光学传感器的整个生命周期(即包含其在皮肤上的通常使用中),可以结合最大预期量的挥发酸和/或碱。在其他实施方案中,如果化学-光学传感

器已知用于患者监视的背景,所述患者受到引起皮肤上挥发酸增加的疾病或医疗条件的影响,结合层中能够固定化或转化挥发酸和/或碱的化合物的量或浓度可适用于该特定情况。例如,结合化合物的量或浓度可以增加。本文提到的适合的量或浓度可以是技术人员已知的,或可基于参照测量确定,或来自适合的检测程序。因此优选的是至少一个挥发酸和/或碱结合层能够吸引和结合70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的在经皮测量期间和/或在使用前化学-光学传感器储存期间进入化学-光学传感器单元的挥发酸和/或碱。

[0088] 被吸引和/或结合分子的量可基于本文上述限定的结合原理或结合化合物的种类,或基于患者具体的生理情况。特别地,当非常高或不寻常高的量的挥发酸和/或碱进入化学-光学传感器时,较低含量的挥发酸和/或碱可被吸引和/或结合。然而,本发明通过调整结合层对设想或预期的量存在的挥发酸或碱的结合能力来避免该情况。

[0089] 优选约80%-99%,更优选高于99%,或甚至100%的挥发酸和/或碱被挥发酸和/或碱结合层吸引和/或结合。特别优选约80%-99%,更优选高于99%,或甚至100%的挥发酸和/或碱在经皮测量期间和/或在使用前化学-光学传感器储存期间被挥发酸和/或碱结合层吸引和/或结合。例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%、99.9%、99.99%或100%的进入化学-光学传感器单元的挥发酸和/或碱可被挥发酸和/或碱结合层吸引和/或结合。特别地,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%、99.9%、99.99%或100%的进入化学-光学传感器单元的可被挥发酸和/或碱结合层吸引和/或结合的挥发酸和/或碱在经皮测量期间和/或在使用前化学-光学传感器储存期间被挥发酸和/或碱结合层吸引和/或结合。经皮测量期可以是任意适合的时期,例如约5min至24h的时期,优选约1至15h,例如1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h或这些数值之间的任意数值的时期。使用前化学-光学传感器的储存期可以是任意适合的时期,期间化学-光学传感器可被储存,由此可被使用,即指化学-光学传感器的贮存期限。化学-光学传感器的储存期例如可以是多达6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或多于1年,例如18个月或24个月或这些数值之间的任意数值。

[0090] 在本发明另一个特定实施方案中,结合层吸引和结合挥发酸和/或挥发碱的能力可以是在使用,即在经皮测量期间和/或在使用前化学-光学传感器储存期间(例如如上限定),仅发生最小的不可逆的CO₂灵敏度变化。优选的,在约一年的化学-光学传感器储存期间,发生约10%,更优选约8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%,或者最优选约1%或少于1%的不可逆的CO₂灵敏度变化。在不同的实施方案中,在化学-光学传感器约8-10小时的经皮测量的通常使用期间,发生约10%,更优选约8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%,或者最优选约1%或少于1%的不可逆的CO₂灵敏度变化。在其他实施方案中,在约一年的化学-光学传感器储存期间和在化学-光学传感器约8-10小时的经皮测量的后续使用期间,发生约10%,更优选约8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%,或者最优选约1%或少于1%的不可逆的CO₂灵敏度变化。

[0091] 在本发明非常特定的实施方案中,所述挥发酸和/或碱结合层可包含发光材料,优选本文上述发光材料。优选地,所述挥发酸和/或碱结合层可包含(1)以钪(II)、铈(I),或铈和铈为中心原子和二亚胺配体的过渡金属复合物;(2)以铂、钨、镉或锡为中心原子的磷光卟啉;(3)例如铈、镉或铈的稀土磷光复合物;以及(4)例如ruby、Cr-YAG、alexandrite的磷

光晶体,或磷光混合氧化物,例如荧光锗酸镁(magnesium fluoro-germanate)、8-羟基苾-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、伊红、硫堇、尼罗蓝或组合染料例如钆(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/HPTS;钆(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/荧光素;钆(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/罗丹明B;钆(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/罗丹明B-十八酯;钆(II)-(三羟甲基-4,7-二苯基-1,10-邻菲罗啉)/十六烷基-吡啶橙;铈(III)-三羟甲基-苏氨酸-三氟甲基丙酮酸盐/羟甲基香豆素;铂(II)-四苯基吡啶/罗丹明B-十八酯;铂(II)-四苯基吡啶/罗丹明B;铂(II)-四苯基吡啶/萘基荧光素;铂(II)-四苯基吡啶/磺酰罗丹明101;铂(II)-八乙基吡啶/伊红;铂(II)-八乙基吡啶/硫堇;铂(II)-八乙基吡啶/尼罗蓝;CR(III)-YAG/尼罗蓝;和CR(III)-YAG/萘基荧光素。这些发光材料,例如上述染料或染料组合能够例如通过吸附结合挥发酸和/或碱。

[0092] 挥发酸和/或碱结合层可包含能够固定化或转化任意适合浓度或量的挥发酸和/或碱。优选应该对浓度进行选择,由此挥发酸的通常的量或挥发碱的通常的量例如位于生理范围内,或位于扩展的生理范围内,其也涵盖极端情况,例如导致挥发酸或挥发碱产生增加的疾病、药物治疗或食物摄入,例如消耗导致挥发酸或挥发碱产生增加的大蒜、洋葱、红辣椒等,或化学-光学传感器使用期间的极端气候或温度。待使用的浓度或含量可取决于待使用的化合物,并且可由技术人员根据针对所述化合物的常识的数据进行调整。

[0093] 挥发酸和/或碱结合层可进一步包含能够固定化或转化任意适合的分子环境或物理化学背景中的挥发酸和/或碱。例如,结合层可以由填充材料组成,其对气体分子,特别是O₂和/或CO₂是可通过的。这种填充材料的优选实例是硅橡胶材料。在优选实施方案中,结合层因此可以包含硅橡胶或基本上由硅橡胶材料组成。结合层可进一步包含诸如水或其他分子的化合物。结合层可额外地或另外地包含结构性元件,其支持上文所述物理元件,例如基质、网孔、吸收元件等。结合层还可包含催化酶的稳定或缓冲系统,其允许转化挥发酸和/或碱。

[0094] 在其他具体实施方案中,挥发酸和/或碱结合层可具有任意适合的厚度。例如,挥发酸和/或碱结合层的厚度可以是上文限定的至少一个感测层或至少一个透气层厚度的约10%至约300%。在一个实施方案中,结合层的厚度因此可以是上文限定的至少一个感测层厚度的约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%或300%或更多,或上述数值之间的任意数值。在另一个实施方案中,结合层的厚度可以是上文限定的至少一个透气层厚度的约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%或300%或更多,或上述数值之间的任意数值。

[0095] 在本发明的特别优选的实施方案中,挥发酸和/或碱结合层可具有与上文限定的感测层相同或非常相似的组成。例如,挥发酸和/或碱结合层与感测层可包含相同的染料分子或相同的染料分子组合。另外,两层可包含相同的结构元件或填充,例如包含硅橡胶。两层中的染料分子的浓度可以相同或不同。例如,在挥发酸和/或碱结合层中,染料分子的浓

度与感测层相比可以增加例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多。

[0096] 在其他具体实施方案中,挥发酸和/或碱结合层的厚度与感测层相比可以相同或非常相似。例如,挥发酸和/或碱结合层的厚度可以是感测层厚度的80%、90%、100%、110%,或120%或这些数值之间的任意数值。

[0097] 挥发酸和/或碱结合层还可以任何适合的形式或形状提供。该层例如可以是连续层或不连续层。作为不连续层,其可由挥发酸和/或碱结合层模块和这些模块之间的间隙的系列组成。所述模块可以具有上文限定的层的特征,例如上文限定的厚度等。可以有单系列的模块、间隙以及其他模块。在其他实施方案中,挥发酸和/或碱结合层可以以多系列的几个模块和散布的间隙提供。模块和/或间隙可以具有相同的长度或尺寸,或可以长度和尺寸不同。一旦挥发酸和/或碱结合层模块之间存在间隙,相邻层可填补该间隙。在优选实施方案中,挥发酸和/或碱结合层可通过接触介质与更深的层,即与动物或人体皮肤连接。相应地,上文限定的接触介质可填充上述一或多个间隙。因此优选接触介质允许直接接触化学-光学传感器的相邻的更高水平或层,例如上文限定的至少一个透气层。

[0098] 在另一个特定实施例中,本发明提供一种如本文中限定的在调节液中提供的化学-光学传感器单元。所述提供可以例如为化学光学传感器在调节液中的封装、存储、保持、悬浮。这可以为短期活动,例如为10至60分钟,或1至24小时,或为1天至几个月或几年的较长期的活动,例如2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、12个月、24个月或更久,或在所指示的值之间的任何时间段。如本文中使用的术语“调节液”指液体或凝胶状物质,其将化学光学传感器单元保持为允许其在没有先前的校准或准备步骤的情况下立即使用或应用的状态。调节液可以例如允许保持要在其上执行对气体的测量的表面层的水含量或湿气含量稳定。调节液还可以为生物相容的,即其可以是无毒、非致免疫性和/或非过敏性的。在特定实施例中,由调节液的成分引起的毒性、致免疫性或过敏反应可以通过相反活性(例如阻滞剂、解毒剂等)的存在而得到减轻或阻止。

[0099] 在本发明的特定实施例中,调节液类似于接触介质,例如包含接触介质的组分中的大多数。在另外的优选实施中,调节液基本上与如本文中限定的接触介质相同,或与如本文中限定的接触介质相同。因此,如本文中限定的化学光学传感器可以存储、保存、封装等在如本文上下限定的接触介质中。

[0100] 在本发明的其他实施方案中,化学-光学传感器包含透气感测层、第一透气层、挥发酸和/或碱结合层以及额外的至少另一个第二透气层。该第二透气层可紧邻至少一个挥发酸和/或碱结合层的一侧,或紧邻第一透气层的一侧。第二透气层如同第一透气层一样运行,因此适于使浓度待测的气体朝着感测层的方向通过。在某些实施方案中,第二透气层可以与第一透气层相同或非常相似,例如具有相同或基本相同的组成,具有相同或基本相同的厚度等。

[0101] 在特别优选的实施方案中,所述第二透气层可进一步适于防止离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤,或从皮肤通过进入化学-光学传感器单元。因此,第二透气层可以具有阻止或降低向感测层或皮肤和从感测层或皮肤的离子运动的额外的功能。

[0102] 在另一个具体实施方案中,包含至少上文限定的透气感测层和紧邻上文限定的感测层的透气层的化学-光学传感器单元,或任意其他形式或实施方案的上文描述的化学-光

学传感器单元可以与上述接触介质协作,所述接触介质适于防止离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤,或从皮肤通过进入化学-光学传感器单元。因此,接触介质可以具有阻止或降低向感测层或皮肤和从感测层或皮肤的离子运动的额外的功能。

[0103] 本发明还涉及包含至少上文限定的透气感测层和紧邻上文限定的感测层的透气层的化学-光学传感器单元,或任意其他形式或实施方案的上文描述的化学-光学传感器单元,其还包含上述接触介质,所述接触介质适于防止离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤,或从皮肤通过进入化学-光学传感器单元。因此,化学-光学传感器单元中包含的接触介质可以具有阻止或降低向感测层或皮肤和从感测层或皮肤的离子运动(例如本文所述离子,尤其是与挥发酸或挥发碱相关的离子的离子运动)的额外的功能。

[0104] 本发明的一个实施方案涉及化学-光学传感器单元,其包含至少一个上文限定的透气感测层和至少一个紧邻上文限定的感测层的透气层,在从皮肤至感测层的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层,或上文描述的任意其他形式或实施方案的化学-光学传感器单元,其中所述化学-光学传感器还包含上述接触介质,所述接触介质包含能够去除与挥发酸或挥发碱(11)相关的离子(3)的离子平衡工具。

[0105] 本发明另一方面涉及化学-光学传感器测量气体浓度的用途,包含:

[0106] 用于经皮测量气体浓度的化学-光学传感器单元,包含:

[0107] -至少一个透气感测层(2),适于用预定的辐射(5)照射;以及

[0108] -紧邻所述至少一个感测层(2)的一侧的至少第一透气层(3),适于使浓度待测的气体(6)朝着感测层(2)的方向通过透气层(3);

[0109] -从皮肤(10)至感测层(2)的气体通道中的至少一个挥发酸和/或碱结合层(20);适于使浓度待测的气体(6)朝着感测层(2)的方向通过挥发酸和/或碱结合层(20);

[0110] 其中所述化学-光学传感器单元适于与化学-光学传感器单元和皮肤(10)之间的接触介质(12)协作,并且其中化学-光学传感器单元适于测量所述至少一个感测层(2)的光学响应,所述至少一个感测层(2)的光学响应取决于气体(6)浓度,其中接触介质(12)包含能够去除与挥发酸和/或碱相关的离子(30)的离子平衡工具。

[0111] 另外,本发明涉及化学-光学传感器单元,其包含至少上文限定的透气感测层和紧邻上文限定的感测层的透气层,或上文限定的任意其他形式或实施方案的化学-光学传感器单元,其包含上述处理液,所述处理液适于防止离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤,或从皮肤通过进入化学-光学传感器单元,优选与上文限定的接触介质基本相同或相同的处理液。因此,化学-光学传感器单元中包含的处理液可以具有阻止或降低向感测层或皮肤和从感测层或皮肤的离子运动的额外的功能。

[0112] 本文所用术语“离子”是指不挥发的离子实体,优选含水溶液中的不挥发的离子实体。所述离子实体可以是与挥发酸或碱相关的离子,例如来自挥发酸或酸形成分子的离解产物,包含盐(例如NaCl),或来自挥发碱或碱形成分子的离解产物。该术语还指离子实体,其与挥发酸或挥发碱无关,并主要存在于化学-光学传感器层中,例如在透气层、感测层和/或挥发酸和/或碱结合层中。此类离子实体例如可以来自上文限定的挥发酸或挥发碱、与其相关或是能与其结合的化合物。通常,此类离子可以是上文提及的化学缓冲物的成分。能够移动进出化学-光学传感器并且可被第二透气层或接触介质或处理液阻止的离子的实例通常包含除与CO₂相关的所有离子。本文所用术语“向感测层的离子运动”或“离子从皮肤通过

进入化学-光学传感器单元”是指离子实体例如与挥发酸或挥发碱相关离子(例如上文限定的离子,其能从皮肤进入化学-光学传感器单元)的运动。

[0113] 本文所用术语“向皮肤的离子运动”或“离子从化学-光学传感器单元通过进入皮肤”是指离子实体例如与挥发酸或挥发碱无关并且主要存在于化学-光学传感器层的离子(例如上文限定的离子,其能从化学-光学传感器单元进入皮肤)的运动。

[0114] 阻止或降低向化学-光学传感器单元和从化学-光学传感器单元的离子运动的功能可通过离子平衡工具实现。本文使用的术语“离子平衡工具”是指能够俘获、吸收和/或交换离子,由此导致离子从离子平衡装置的环境中移除或置换的工具。有几种技术人员已知的适合的离子平衡工具的实例。在本发明中,优选的离子平衡工具可以是离子俘获工具、离子交换聚合物、离子交换树脂。因此,离子平衡工具例如可以是离子交换聚合物或离子交换树脂,其从溶液吸收离子并用其他离子取代它们。本发明还涉及多于一种类型的离子平衡工具在化学-光学传感器单元的背景中的使用。例如可在例如一层或在接触介质中使用2、3、4或更多不同的离子平衡工具。这些不同的离子平衡工具可基于相同、相似或不同的离子去除或交换原理。在具体实施方案中,可以有两种类型的离子平衡工具,一种适于阻止与本文限定的挥发酸或挥发碱相关的离子(例如来自皮肤),并且第二种适于阻止来自化学-光学传感器单元并向皮肤转移的离子。这些不同的选择可通过使用能够选择性吸收或结合一或其他类型的离子的材料实施。

[0115] 特别优选在上文限定的第二透气层中存在阴离子交换树脂。阴离子交换树脂的适合的实例可以是技术人员已知的,或可来自适合的文献资源。阴离子交换树脂可以相应地结合离子形式的挥发酸或挥发碱或与挥发酸或挥发碱相关并通过不挥发离子与其交换。

[0116] 这种情况下值得注意的是,CO₂也可以离子形式存在于本发明化学-光学传感器的任意层中,通常是HCO₃⁻,例如溶于水时。离子平衡工具的存在因此可影响到达感测层的CO₂分子的量。本发明因此涉及待用离子平衡工具配置为具有对HCO₃⁻较低的结合亲和力,并因此可在较短时间内针对这些离子达到饱和状态。一旦饱和,离子平衡工具将对CO₂浓度没有影响。在优选实施方案中,对HCO₃⁻饱和时,离子平衡工具仍可结合其他离子,例如与上文限定的挥发酸或挥发碱相关的离子。

[0117] 在具体实施方案中,本发明因此涉及化学-光学传感器单元,其包含相对于来自CO₂分子的离子处于饱和状态的离子平衡工具,例如当溶于水时,或配置为允许来自CO₂分子的离子快速饱和,例如几秒至几分钟内,例如10秒至5分钟内,例如当溶于水时。

[0118] 图1示意性地示出包含支持层1、感测层2和透气层3的化学-光学传感器单元。传感器单元适于用预定的辐射5照射。另外示出感测层2的光学响应4。化学-光学传感器单元能够测量进入单元的气体6的浓度。传感器单元的尺寸或厚度7可变。在某些实施方案中,其可在约0.2至约0.6mm的范围内。在具体实施方案中,化学-光学传感器可以包含具有光透载体的支持层、感测层(其可包含硅凝胶膜、参照染料和指示染料,其透气且pH敏感)以及透气且反光的层(其例如可以在硅凝胶膜中包含TiO₂)。在其他实施方案中,化学-光学传感器例如可在470nm(蓝绿LED) (5)处激发,并且发光(4)例如可由指示染料和参照染料在500至700nm(红)范围内检测。参照染料优选可具有较慢的响应,发光基团可包被在球体中以防O₂。指示染料例如可具有较快的响应,并且其可以是对H⁺(pH)主要灵敏,导致振幅降低,以及由于CO₂增加造成的pH降低引起的白光照明下的黄色着色。在具体实施方案中,照明光强度调制的

频率可经选择,由此可在低(环境)CO₂浓度(6)获得约45°的相移。

[0119] 图2示出化学-光学传感器的具体应用,其与化学-光学传感器单元和皮肤10(特别是表皮)之间的接触介质12协作。该图示出挥发酸和/或挥发碱11通过透气层3进入传感器并进入感测层2。

[0120] 在图3中示出本发明化学-光学传感器的实施方案。化学-光学传感器包含本文限定的支持层1、本文限定的感测层2、本文限定的紧邻感测层3的一个透气层以及本文限定的挥发酸和/或碱结合层20。其进一步与传感器单元和皮肤10之间的接触介质12协作。接触介质12可包含本文限定的离子平衡工具。本发明还涉及该实施方案的变体,其包含多于一种挥发酸和/或碱结合层20,例如感测层2和透气层3之间的第二挥发酸和/或碱结合层20,或者其包含与感测层2或透气层3厚度不同的挥发酸和/或碱结合层20。挥发酸和/或挥发碱11可通过接触介质12进入化学-光学传感器单元,并在挥发酸和/或碱结合层20中结合或转化。

[0121] 在图4中示出本发明化学-光学传感器的另一实施方案。化学-光学传感器包含本文限定的感测层2,本文限定的紧邻感测层2的第一透气层3,本文限定的挥发酸和/或碱结合层20,以及紧邻挥发酸和/或碱结合层20的本文限定的第二透气层3。其进一步与传感器单元和皮肤10之间的接触介质12协作。第二透气层3可以包含本文限定的离子平衡工具,或在其他实施方案中可以不包含本文限定的离子平衡工具。另外,接触介质12可以或可以不包含本文限定的离子平衡工具。这可防止离子30进入化学-光学传感器单元。本发明还涉及该实施方案的变体,其包含多于一种挥发酸和/或碱结合层20,例如感测层2和透气层3之间的第二挥发酸和/或碱结合层20,或者其还包含透气层3,例如紧邻另外的挥发酸和/或碱结合层20。所述层还可以与感测层和/或透气层不同的厚度提供。

[0122] 在图5中示出本发明化学-光学传感器的另一实施方案。化学-光学传感器包含本文限定的感测层2,本文限定的紧邻感测层2的透气层3,以及本文限定的挥发酸和/或碱结合层20,其具有不连续结构40,即其由伴随间隙的层模块形成。其进一步与传感器单元和皮肤10之间的接触介质协作。接触介质适于填充挥发酸和/或碱结合层40模块之间的间隙。接触介质12可以或可以不包含本文限定的离子平衡装置。本发明还涉及该实施方案的变体,其包含多于一种挥发酸和/或碱结合层20,例如感测层2和透气层3之间的第二连续挥发酸和/或碱结合层20。所述层还可以与感测层和/或透气层3不同的厚度提供。

[0123] 本发明的化学-光学传感器适合于经皮测量。在包含其的特定实施方式中,所述化学-光学传感器单元也可以用于不同的测量目的,例如微生物或生物技术生产过程的情形中。优选地,所述化学-光学传感器单元是经皮传感器单元。本文使用的“经皮传感器单元”指该传感器待使用于或者能够使用于皮肤。相应地,所述传感器能够通过受试者的皮肤测量受试者血液气体浓度,其中血液气体可以经由皮肤,通过上述接触介质扩散进入所述化学-光学传感器单元。本文使用的术语“血液气体”指存在于血液中的并且能够脱离机体的气态材料,其能够被测量,例如在皮肤上。这样的测量可获得血液气体含量的化学精确反映。优选待测血液气体浓度是O₂或CO₂,或O₂和CO₂的浓度。特别优选的是测量CO₂的浓度。

[0124] 在本发明的另一实施方式中,上述化学-光学传感器单元可以包含其他组件,或者与其他组件组合。

[0125] 例如,所述化学-光学传感器可以组合有或包含至少一个光源,光源适于照射上述

感测层。所述光源可以提供预定波长的辐射,优选适于存在于所述感测层内的染料的激发波长或波长范围的光。所述光源可以具有任意合适的形式,提供任意合适强度,并提供任意合适的波长。所述光源可以优选发光二极管(LED)。

[0126] 在另一任选实施方式中,所述光源还可以与导光结构组合。所述导光结构可以被设置在例如所述化学-光学传感器的感测层/光学透明层之上,并且可以连接到上述光学传感器单元外部的光源。来自外部光源的光可以被引入所述导光结构,导光结构适于将所述光朝着所述至少一个感测层导向。所述导光结构可以包含任意合适的导光材料。优选地,光学纤维可用作导光材料,其可以以导光结构的形式提供。光学纤维可以相应地以单纤维或纤维束的形式提供。光源尽管位于外部,由于连接至导光结构,因而可用于照射本发明的化学-光学传感器单元的感测层。在其他实施方式中,光源可以通过抵达不同传感器单元的导光结构而连接至多于一个的化学-光学传感器单元。

[0127] 所述化学-光学传感器可以进一步与检测装置组合。这样的检测装置,例如光敏装置,能够感测来自感测层的光学响应,并且可以适于生成对应于所感测的光学响应的信号,例如电信号。所述信号可以进一步被传输到外部装置用于之后的分析。所述检测装置可以适于预期来自所述感测层的光学响应,例如通过上述染料或染料的组合提供。

[0128] 所述检测装置可以进一步通过导光结构与本文所述的化学-光学传感器单元组合。在特定实施方式中,相同的导光结构,其将来自光源的光提供给感测层,可以用于收集所述感测层的光学响应,和用于经由相同或不同的光纤将所述光学响应-例如荧光-引导至检测装置或所述光学传感器单元外部的装置用于分析。通过使用导光结构,因而可以连接输入和/输出导光结构,其耦合至所述化学-光学传感器单元。在该实施方式中,无需将额外的单元连接至容纳所述光源和所述至少一个检测装置的所述光学传感器单元。

[0129] 在特定实施方式中,所述光从而可以被传输进入所述感测层内,并且可以通过所述感测层的相同表面收集发光,例如荧光。或者,通过例如光学纤维连接至光源的导光结构(光源可以在所述化学-光学传感器单元外)可以用于将光从外部光源导向并传输通过至少一个光学纤维至所述至少一个感测层。接着至少一个检测装置,例如光敏装置,可以参与感测光学响应,并且可以适于生成对应于所感测的光学响应的例如电信号。所述信号可以被传输到外部装置用于分析。或者,所述化学-光学传感器单元可以适于执行所述分析并输出所述分析结果至某一外部装置。

[0130] 优选地,所述至少一个光源和至少一个检测装置可以形成单元。在另一优选实施方式中,该单元可以可拆卸地连接至所述化学-光学传感器单元,例如通过壳体或结构。相应地,所述化学-光学传感器单元的一些部分,例如所述感测层、透气层、或所述化学-光学传感器单元的壳体和/或支撑结构可以是一次性的,而所述光学传感器的其它部分,例如光源和检测装置可以重复使用。由于昂贵的部分例如光源和/或检测装置和/或电子元件不用替换并能够被重复使用,因而节省成本。在特定实施方式中,所述化学-光学传感器单元可以由两个装置或两部分组成,一次性的或卡盘(cartridge)部分以及非一次性或可重复使用的部分。特别地,所述一次性的或卡盘部分可以用作无源装置,并且不包含任何昂贵的电子元件。因此,这部分可以较易制造,从而降低成本,而第二、非一次性部分可以包含电子元件或光学元件,并且可以重复使用。相应地,也可以使用不同的一次性部分,例如能够测量不同气体(例如O₂和CO₂)的浓度。因而,能够提供所述化学-光学传感器单元的提高了的适应

性。

[0131] 上述可以与所述化学-光学传感器组合的其他组件的另一实例是至少一个加热元件。额外地,或者任选地,所述化学-光学传感器可以包含至少一个温度传感器。例如,当所述化学-光学传感器单元被附贴到人的皮肤时,所述加热元件可以适于增加血液灌注和皮肤的透气性,由此增加所述化学-光学传感器单元的灵敏度和准确度,尤其是其经皮施用的灵敏度和准确度。所述加热元件可以是任意形式,例如可以是二极管的形式或者可以包含薄箔,以最小化光学距离和热质量。或者,所述加热元件可以是电阻加热器或二极管,从而所述加热元件也能够被用作温度传感器,即加热元件与温度传感器由相同的装置形成。这有利地可以降低用于加热器和温度传感器的安装所需要的成本和空间。在其他实施方式中,所述温度传感器可以被实现为用于感测所述化学-光学传感器单元的温度的单独元件,例如,为了避免对皮肤的损伤或灼伤。在操作过程中,可以通过加热元件增加加热元件和接触介质以及感测层的温度至42°C-45°C的范围内。该温度范围可以增加皮肤内毛细血管血流并使毛细血管气体水平接近动脉血液气体水平。在操作过程中,可以相应地通过上述包含在加热元件和/或接触介质的至少一个温度传感器和/或通过独立提供的温度传感器来测量传感器温度。这样可以控制温度,以具有一个良好限定的测量环境,并防止灼伤皮肤。

[0132] 在其他实施方案中,本文限定的化学-光学传感器单元还可包含使化学-光学传感器与其环境隔热和/或有效降低进入化学-光学传感器的热流和/或降低化学-光学传感器的热阻的工具。相应地,例如在垂直和/或平行于化学-光学传感器中所包含的感测层和/或透气层的方向上,温度梯度可以最小化或甚至消除,由此防止梯度依赖的信号漂移(热力蠕变/热发散)。另外,通过抑制温度梯度,可以避免对感测层(例如染料)内的激发态和化学平衡的温度效应,并因此可抑制由于温度的发光变化。这可进一步增加气体浓度测量的可靠性和准确性。

[0133] 用于隔热的装置可至少部分环绕化学-光学传感器,其中术语“环绕”可包含从任意侧的环绕,但也可包含环绕化学-光学传感器的横向外直径侧。

[0134] 在这种情况下,可以存在或提供导热工具,其至少部分环绕上述化学-光学传感器和/或隔热工具。导热工具可以在化学-光学传感器的侧面环绕化学-光学传感器。特别地,化学-光学传感器可以具有盘形或环形,并且导热工具可以是适应所述化学-光学传感器的空心圆柱体形状。而且,导热工具可以配置为接触患者皮肤以对皮肤加热,从而增加皮肤的血液流注和透气性。导热工具还可以是通过上述隔热工具与化学-光学传感器热隔离,由此不会有热从导热工具流入传感器工具,由此避免对化学-光学传感器的任何温度效应。

[0135] 在其他特定实施方式中,温度传感器和/或加热元件可以提供为所述化学-光学传感器单元的非一次性或可重复使用部分。所述温度传感器和/或加热元件可以如上所述相应地可拆卸地连接至所述化学-光学传感器单元的其他元件。

[0136] 本发明的另一方面涉及用于患者监测和/或患者通气的系统,包含如上所述的化学-光学传感器单元、通气装置和/或监测装置。

[0137] 所述监测装置可以例如包含光电元件,用于通过光学纤维给所述化学-光学传感器单元供应光,和用于从所述感测层接收发光。所述监测装置可以进一步包含用于基于接收到的光学响应,例如在所述感测层生成的发光的光强度,确定/计算气体浓度的工具。所述监测装置可以进一步包含用于控制所述加热元件的温度的加热控制器。所述加热器控制

器可以适于使用包含在所述化学-光学传感器单元中的温度传感器来检测加热元件的温度,以及适于基于所检测的温度调节例如流经包含在加热元件或接触元件内的电阻加热器的电流。所述监测装置可以还包含用于与通气装置通信的工具。所述通信工具可以包含至少一种通信技术,例如有线(线缆)、无线(蓝牙、红外、RF),等等。在优选实施方式中,所述监测装置包含用于从所述感测层所测量/感测的光学响应,例如从所感测的所述发光的强度或衰减时间,来计算/确定所述气体浓度,特别是 O_2 ,最优选 CO_2 浓度的工具。所述分析装置,例如监测装置,可以基于计算/确定所述气体浓度的算法的实施,所述算法也可以适于补偿温度效应。

[0138] 所述通气装置可以包含用于患有呼吸衰竭的患者的有创或无创通气的典型通气装置相关联的所有功能。例如,所述通气装置可以包含显示工具和存储装置,用于显示和存储从监测装置接收的信息/数据。尤其地,通气装置的所述显示工具可以适于显示由监测装置确定的气体,例如 O_2 或 CO_2 的浓度,并且进一步可以存储预定时间段的气体浓度信息,例如用于以后由医师评估或用于通气设置的闭环自适应。在另一实施方式中,可以在测量的/确定的气体浓度的基础上控制所述通气装置。

[0139] 在特定实施方式中,所述化学-光学传感器单元可以操作性地偶联到上述监测装置和/或通气装置,其中所述监测装置可以适于分析所述感测层的所述光学响应、控制所述加热元件和/或所述温度传感器、或者显示所确定的气体浓度等中的至少一项。所述监测装置或通气装置还可以包含用于存储例如作为时间函数的监测数据的工具。可以使这些数据在以后可供医师分析,例如,通过传输至医院计算机系统,或医师的手持诊断仪器。

[0140] 出于说明的目的提供以下范例和附图。因此要理解,范例和附图不应被解释为限制性的。本领域技术人员将清楚地能够设想对本文中陈述的原理的另外的修改。

[0141] 实施例

[0142] 实施例1-在纯水中溶解 CO_2 气体

[0143] 在第一个实验中测试在纯水中溶解 CO_2 气体。

[0144] 随着环境 CO_2 分压升高,水中溶解的成分 $CO_2(aq)$ 、 H_2CO_3 、 HCO_3^- 和 CO_3^{2-} 的浓度最初按比例升高。在ppm水平之上,水的酸度上升,导致对 CO_3^{2-} 和 H_3O^+ 离子的平方根依赖性,并且 CO_3^{2-} 离子浓度稳定在非常低的水平。在符号标示的经皮测量相关的浓度范围,溶解的 CO_2 成分的总量主要是 $CO_2(aq)$,并且基本等于空气中 CO_2 气体的量(见图6)。

[0145] 实施例2-在标准磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体

[0146] 在第二个实验中测试在标准磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体。

[0147] 缓冲物稳定酸度并将吸收可进入系统的挥发酸成分。由于酸度稳定,水中溶解的离子浓度的比例也持续升高到较高的环境 CO_2 分压。在符号标示的经皮测量相关的浓度范围,溶解的 CO_2 成分的总量主要是 HCO_3^- 离子,并且大体上高于空气中 CO_2 气体的量一个数量级。在具有较慢的气体透过的系统中,另外的 CO_2 缓冲可造成较慢的响应时间(见图7)。

[0148] 实施例3-在稀释的磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体

[0149] 在第三个实验中测试在稀释的磷酸盐缓冲物中溶解 CO_2 气体。

[0150] 缓冲物稳定酸度并将吸收可进入系统的挥发酸成分。但在这种情况下,在符号标示的经皮测量相关的浓度范围以下,酸度已经开始升高。在该情况下,在感兴趣的范围内溶解的 CO_2 成分的总量仍主要是 $CO_2(aq)$,因此即使在具有较慢的气体透过的系统中,对响应时间

不会有妨碍(见图8)。

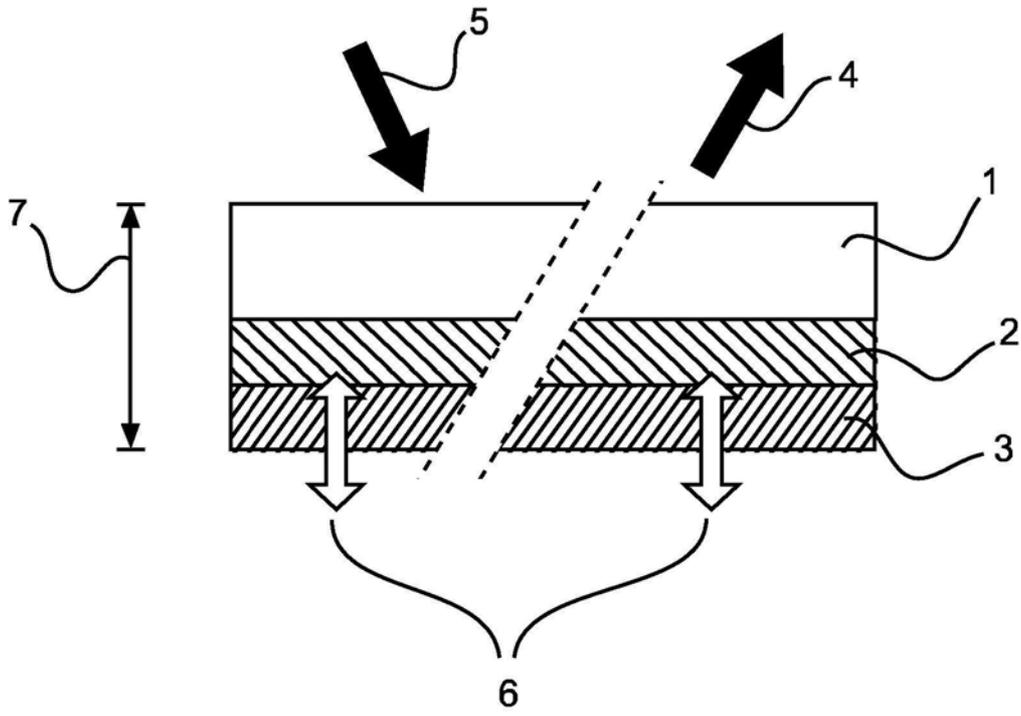


图1

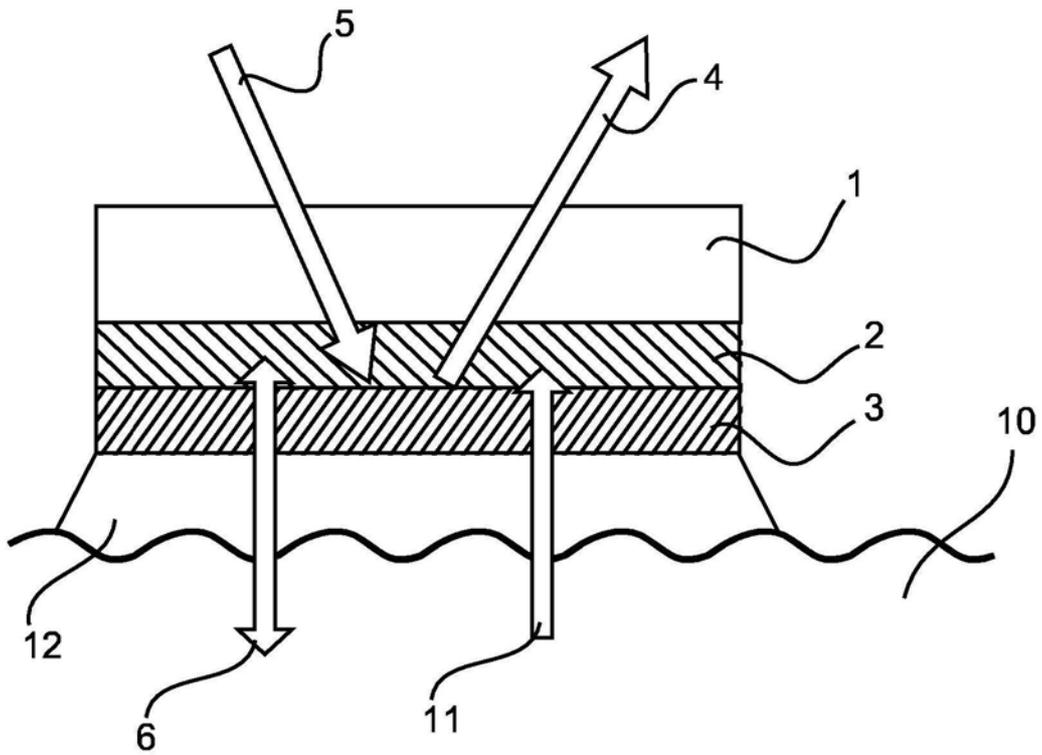


图2

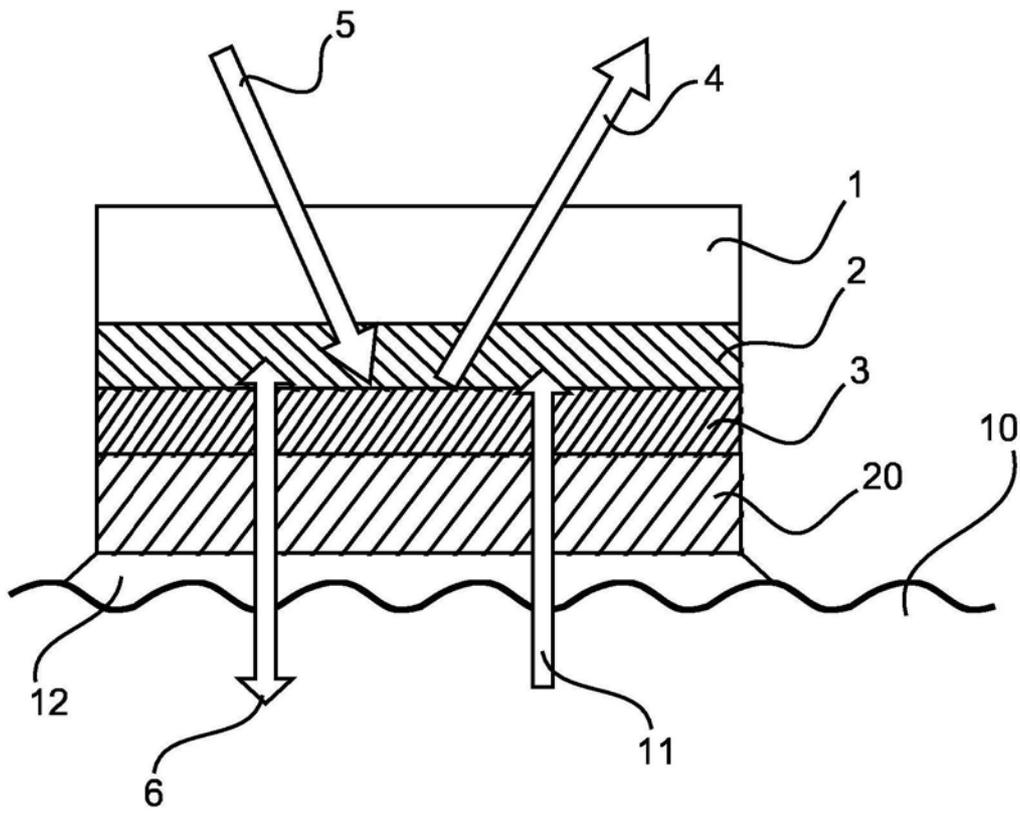


图3

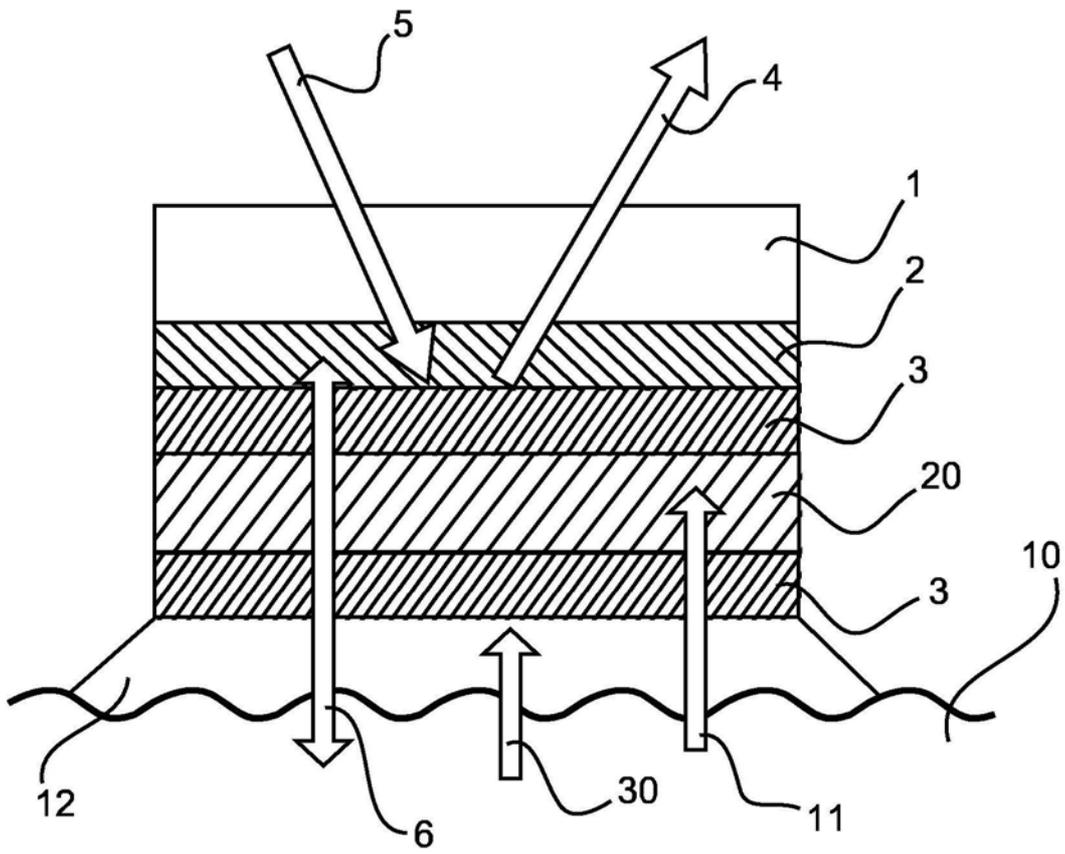


图4

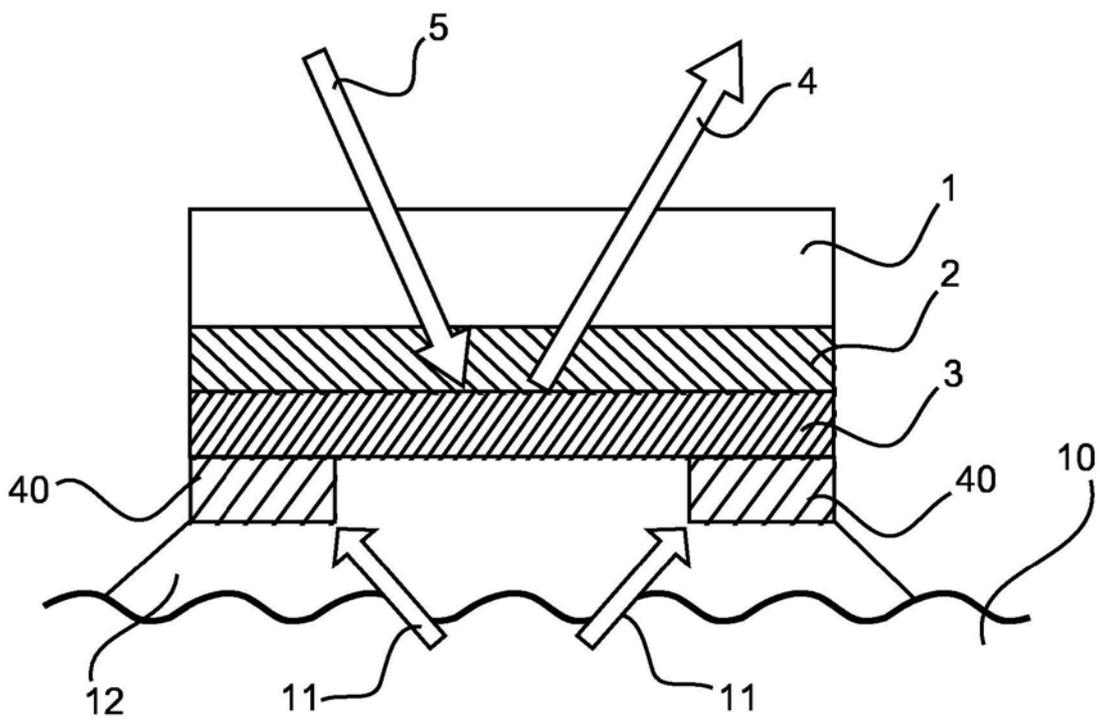


图5

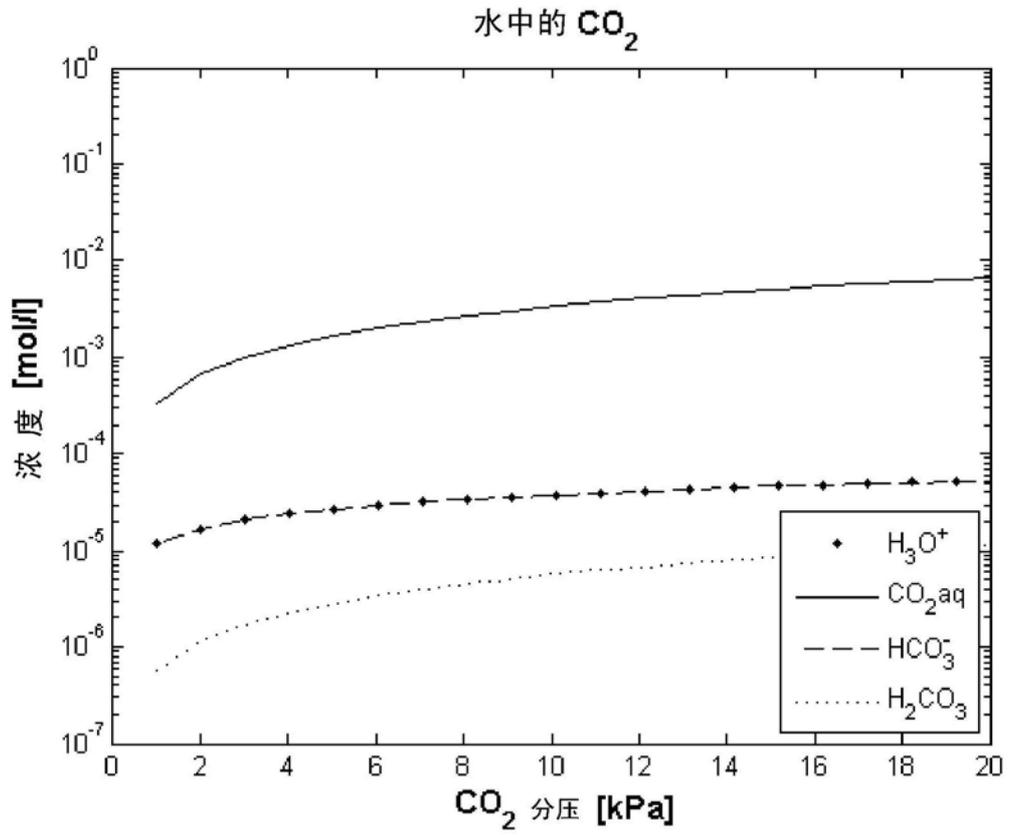


图6

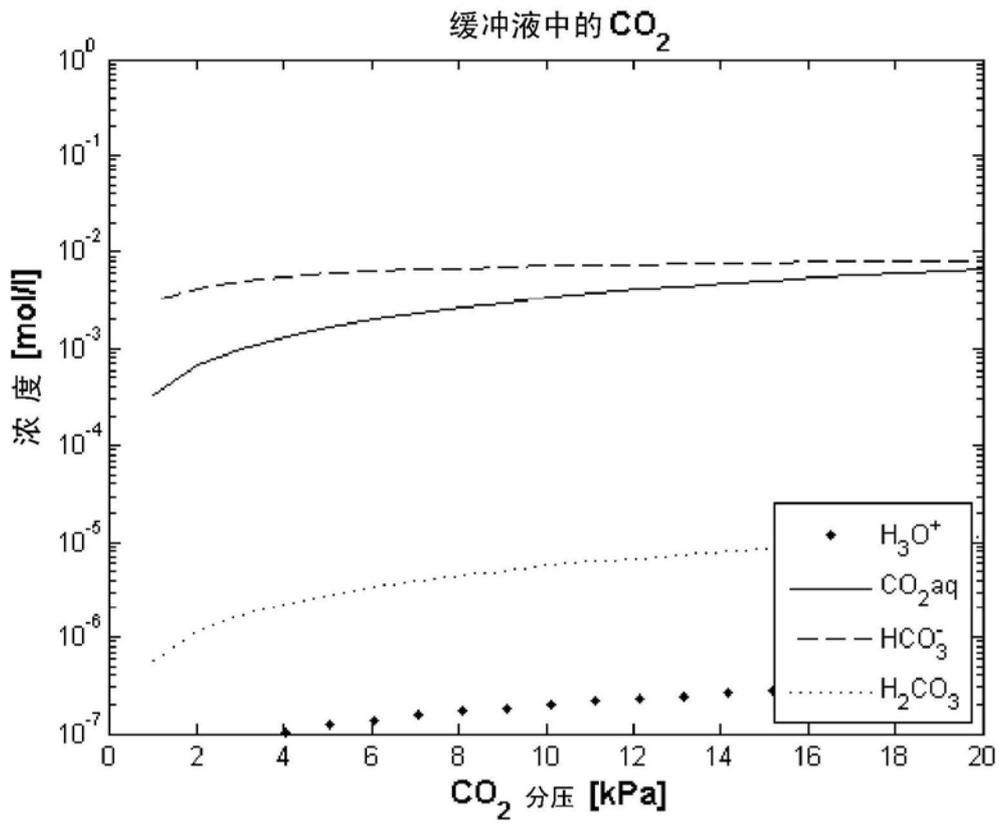


图7

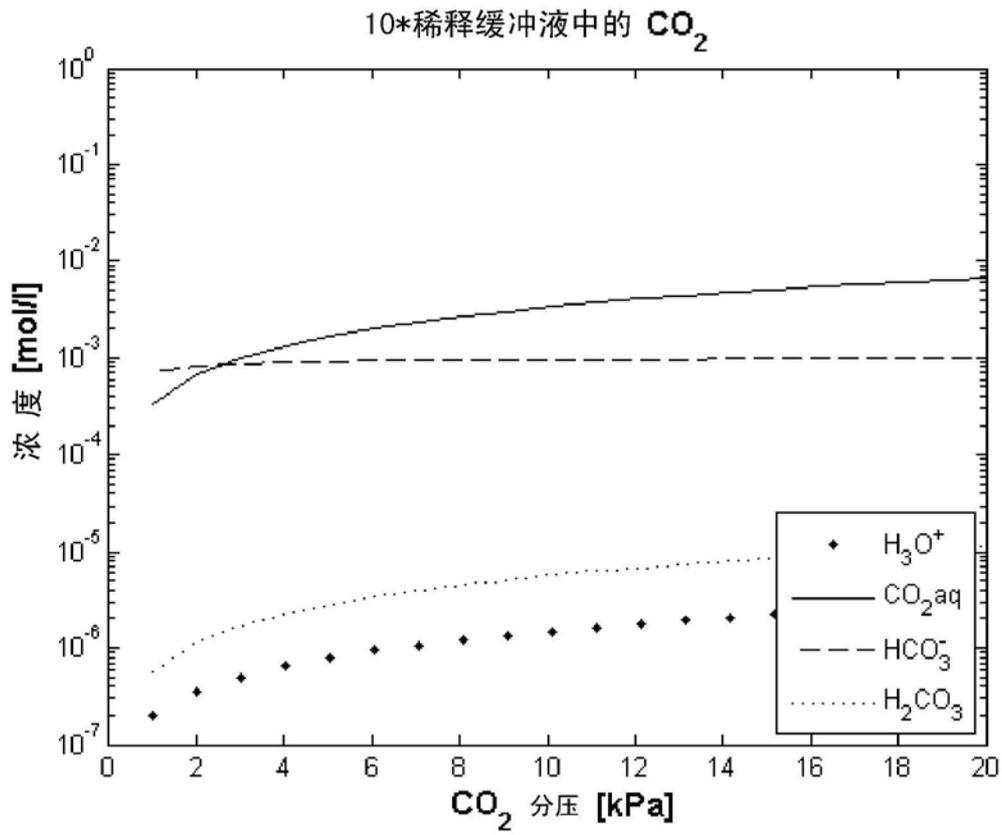


图8