



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105431724 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 23

(21) 申请号 201580000204. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2015. 04. 30

G01N 1/22(2006. 01)

(30) 优先权数据

1407575. 8 2014. 04. 30 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2015/051255 2015. 04. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/166246 EN 2015. 11. 05

(71) 申请人 长沙三相医疗器械有限公司

地址 410083 湖南省长沙市中南大学本部化  
学化工学院

(72) 发明人 克雷格·班克斯

阿塞那西奥斯·V·考里奥普拉斯  
迪米特瑞奥斯·坎普瑞斯

(74) 专利代理机构 北京彭丽芳知识产权代理有

限公司 11407

代理人 汪永生

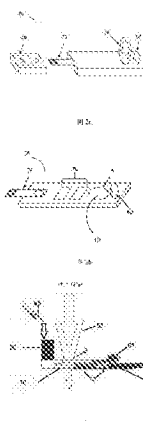
权利要求书2页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称

氨捕获器

(57) 摘要

一种氨捕获器,包括一个收集基体和一种固定在收集基体上的酸或单独的酸溶液。一个用于氨检测的装置或套件包含捕获系统和一个氨气传感器。一个检测氨的方法由以下几步组成:首先通过捕获系统收集气态氨;然后将氨与酸反应生成铵离子;最后检测铵离子。捕获系统或装置用于氨的检测。



1. 一种氨捕获器,包含收集基体和一种酸。
2. 根据权利要求1所述的捕获器,其中,所述酸是固定在收集基体上或者单一的酸溶液。
3. 根据权利要求1或2所述的捕获器,其中,所述酸是强酸。
4. 根据权利要求3所述的捕获器,其中,所述酸是从 $H_3PO_4$ 、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $HNO_3$ 、巯基乙酸以及它们的组合或者这些酸和弱酸的组合中选择的。
5. 根据前面任一权利要求所说的捕获器,包含接触氨、收集基体、收集基体上捕获的铵离子以及酸。
6. 根据前面任一权利要求所说的捕获器,其中,所述收集基体是多孔的。
7. 根据前面任一权利要求所述的捕获器,其中,所述收集基体包含纤维材料。
8. 根据权利要求7所述的捕获器,所用的纤维材料选自纸或纺织材料。
9. 根据前面任一权利要求所述的捕获器,进一步包括用于收集基体的外罩。
10. 根据权利要求9所述的捕获器,其中,所述外罩配有入口和出口,允许气体进入、排出捕获器。
11. 根据权利要求10所述的捕获器,其中,所述入口和出口是这样放置的,气体从入口进入,流经收集基体,至出口排出。
12. 一种氨检测装置,包括前面任一权利要求所述的捕获器和氨传感器。
13. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述传感器可以从电分析传感器、生物传感器、光学传感器、荧光传感器、电位计或者它们的组合。
14. 根据权利要求12或13所述的装置,还包含一个溶质池以去除捕获的氨。
15. 根据权利要求12-14所述的装置,还包含一个读取器。
16. 根据权利要求12-15任一项所述的装置,其是一次性使用的。
17. 一个检测氨的套件,包括权利要求1-11任一项所述的捕获器和一个氨传感器。
18. 根据权利要求17所述的检测氨的套件,还包括一个溶质池。
19. 一种检测氨的方法,包含以下步骤:  
将气态氨送入到权利要求1-11任一项所述的捕获器;  
氨和酸反应形成铵离子;  
检测铵离子。
20. 根据权利要求19所述的方法,将按送入捕获器的步骤是可重复进行。
21. 根据权利要求19或20所述的方法,气态氨在是人或动物呼吸气中。
22. 根据权利要求19-21任一项所述的方法,还包括在检测铵离子之前将铵离子从捕获器中释放出来的步骤。
23. 根据权利要求22所述的方法,从所述捕获器中释放铵离子包含从收集基体上洗脱铵离子。
24. 根据权利要求19-23所述的方法,检测铵离子包括分析之前铵离子的化学转化。
25. 根据权利要求24所述的方法,分析之前铵离子的化学转化包含使用巯基乙酸和邻苯二醛(o-phthalaldehyde)转化为 $\alpha$ -巯基乙酸吲哚盐(thioisindole)。
26. 根据权利要求1-10任一项所述的制作氨捕获系的方法包括将酸固定在收集基体。
27. 使用权利要求1-15任一项所述的捕获器或装置检测氨。

28. 捕获器、装置、套件、方法以及使用所述的用途可参照图纸。

## 氨捕获器

### 技术领域

[0001] 本发明涉及氨的捕获,特别是气态氨的捕获。本发明还涉及一种包含这种氨捕获的装置或装备,制造和使用这种捕获特别是检测氨的方法。

### 背景技术

[0002] 氨是以气态形式存在于人体的呼吸物中,然而,它可以用来指示疾病并已具有被用作筛选大范围疾病的潜力。这些包括肾脏疾病,肝硬化,或感染,例如幽门螺杆菌或念珠菌微生物。同时,人体呼吸体中氨的增加,也可显示人体精神压力增加。由于这些原因,提供一种测定该化合物的简单而快速的方法显得尤为重要。

[0003] 在一个健康的个体中,氨在呼吸气中的典型含量是在十亿分之 800-900 的量级,在不健康的人体中,则可高达百万分之 1-15(体积比)。由于健康个体和不健康个体之间在这个范围的较低水平的差异小,因此,需要提供一种精确的检测氨的方法很重要。

[0004] 气态氨样品的感应呈现出许多潜在问题,包括在呼吸气中氨的含量相对较低,一个健康的和不健康的个体之间氨的水平有时差别很小,采样方法(例如口或鼻取样都需要选择适当的检测溶液和捕获方法)。

[0005] 在我们最近申请的专利 GB1315803.5(2013年9月5日提交)中,我们报道了一个创新的灵敏地检测呼吸气中氨的方法,可以在诊断地有效水平上检测氨。我们的方法选择性强、灵敏度高,是一种涉及检测前氨化学转换的间接检测氨电化学方法。

[0006] 呼吸采样是一个极其重要的方面,经常被忽视,需要高效捕捉分析物(如氨),以便被检测到。例如,许多氨的分析方法要求氨溶液,溶剂可是水、有机溶剂、凝胶还是离子液体。需要克服的问题是如何最好地呈现呼吸(或其它气体)样品以使氨进入与传感器相连的溶液。

[0007] 如果呼吸样本直接通入溶剂(或使用可控的方法注射),捕获气体的溶液需要大的体积并导致氨的浓度被稀释。在低的氨浓度条件下,稀释带来问题并可能导致最终的浓度太低而超出无法有效检测。为了克服液体器(水系或非水系)中的这个问题,可使用非常小体积的溶液。然而,典型的单次呼出的气样体积约 500mL。大体积的呼吸气通入小体积的溶剂会导致溶质挥发而不是氨的溶解。即使这不会发生,这种捕获呼吸样品的方法也是很难获得可重复的结果。使用凝胶/离子液体/其他导电介质是更复杂的,因为溶液的自身粘度比水溶液的要小。此外,氨在溶液中的溶解度也是一个限制因素。因此,表面上看似简单的以一种适当的方式从呼吸气中获取分析用的氨样品也是一个挑战。

[0008] 一旦在溶液中,氨通过化学反应产生一种具有某些性能的衍生物,致使产生一个可行性更强的检测信号(例如,通过和一种化学试剂反应将会生成一种光活性更强的物质)。然而,在氨溶解之前,这样的化学试剂不能出现在溶剂中,因为它们将会降低氨的溶解度,并降低了信号强度。因此,它们将会在氨溶解后加入,这一步使整个过程复杂化,增加了制造成本,在某些情况下降低了分析的可靠性。而且,呼吸气中的其他成分也可能出现在溶液中,可能会干扰氨的检测。所以,需要开发一种只有呼吸气中的氨能被捕获的器,在分析

时呼吸气中其它的气体成分被排除。

[0009] 本发明旨在克服或改善这些问题或其中的一些方面。

### 发明内容

[0010] 因此,本发明的第一个方面公开了氨捕获器,由收集基体、和固定在收集基体上的酸组成。这个捕获器可以通过氨从酸中得到一个质子转化为铵离子而在收集基体上捕获氨。与下面的众所周知的反应式一致:

[0011]



[0012] 同样接触氨后,氨捕获器可以说包含收集基体、在收集基体上捕获的铵离子以及固定在收集基体上的酸(一般酸是过量的)。

[0013] 氨一般是气态的,这里描述的收集氨的简单方法,是从气流中捕捉氨。允许其它所有气体作为废气排掉,这是非常简单有效的。一旦被捕获,氨能被释放、检测,或者直接在收集基体上被检测,这个精确的方法依赖于检测用的传感器的类型。但是,可看出不管是氨被释放后再检测还是原位检测,使用本发明的氨捕获器能得到高浓度、高纯度样品。这使得更易于分析氨。已经发现本捕获器对氨高度有效、精确,从呼吸气中提取氨具有 100% 的提取率。

[0014] 所使用的术语“氨”旨在包括质子化了的铵离子。明显地,对于本领域的读者,在某些情况下指的是氨的检测,确切的说这也是铵离子检测,在谈及检测方法时也是如此。在水溶液中检测时尤其是如此,在这种情况下,取决于 pH,会形成铵离子。

[0015] 气态氨一般是来自人或动物的呼吸气中。这里使用的术语“呼出气”指的是由肺排出的一些或者全部成分的混合物。这可能包括一个或两个鼻子呼吸或者嘴呼吸,一般含有气态成分。例如,空气,这里的空气一般被耗尽了氧气、富含二氧化碳。而且,蒸汽、液态成分也可能存在,例如水蒸气或者水。蒸汽、液态组分可能包含溶解的物质。同样地,本发明的捕获器旨在能够捕获呼吸中的氨。本发明的捕获器可能捕获气态氨或者从呼吸冷凝物中捕获氨,这里用的呼吸冷凝物指的是呼吸中的液态组分或者凝结的蒸汽组分。

[0016] 通常情况下,酸是强酸,因为这样能确保当氨气与收集基体接触时氨气能迅速转变。酸主要是矿物酸,例如  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$  以及这些酸和弱酸的组合。已经发现单独的有机酸不够强,不能有效捕获 100% 的氨,在某些情况下会干扰检测。通常的磷酸、盐酸、硝酸是气态酸在水溶液中。当使用这种酸的水溶液时,盐酸和硝酸有挥发的风险并且停止提供捕获氨用的质子。已经发现硫酸对许多装置有太强的腐蚀,经常会腐蚀收集基体。然而,使用耐酸性的收集基体时,硫酸可能可以使用。已经发现磷酸具有足够的强度捕获气流中的全部氨,特别是当磷酸干燥成油状时很容易固定在收集基体上。

[0017] 这里使用的术语“强酸”指的是当其溶于水时能够完全解离。“弱酸”则与之相反,即不能完全解离。强酸的典型 pKa 值在 -10 至 -2 间,而弱酸的则在 -2 到 12 之间。

[0018] 通常,收集基体是多孔的。经常选那些有足够多的孔隙能使气流通过的收集基体,从而确保所有的氨都被捕获,且收集基体应有足够的强度而不会被气流破坏,还要很薄以将其对气流的阻力降至最低,使得呼出的气流体易于进入捕获器。多孔性可以通过穿孔的非多孔性材料(如塑性材料)或者直接使用多孔材料获得。通常基体使用纤维材料,在很

多情况下,这些纤维材料来自纸或者纺织材料。基体也经常是多孔纸,例如考虑到价格和实际可用性等原因,会选用滤纸。另一种方法是利用上面提到的酸或酸的组合溶液。

[0019] 通常这个捕获器包含一个收集基体的外罩,基体就置于这个外罩里或者悬于其中。通常收集基体会充满这个外罩,横跨外罩的横截面,通过外罩的任何气体必须和基体相互作用。在许多情况下,外罩配置的是允许气体进入和排出捕获器的。一般外罩配备一个入口以允许气体进入捕获器,一个出口以允许气体排出捕获器。同时,也可是只有一个孔,既可作为入口也可作为出口。通常入口和出口是下列形式放置的,气体从入口进入,流经收集基体,至出口排出。这通常意味着入口和出口在基体的两面,以致进入捕获器的气体必须经过基体,因而确保气流中所有的氨都会被提取。这种结构具有额外好处是呼吸样品扩散/流过滤纸,对用户没有明显的害处。例如,已知的使用液体器的检测方法有吸入液体的风险。由于在这里描述的捕获器里没有液体,因而这样的情况不会发生。外罩的精确的构造可进一步改进以适应于提供一个经济可行的产品。

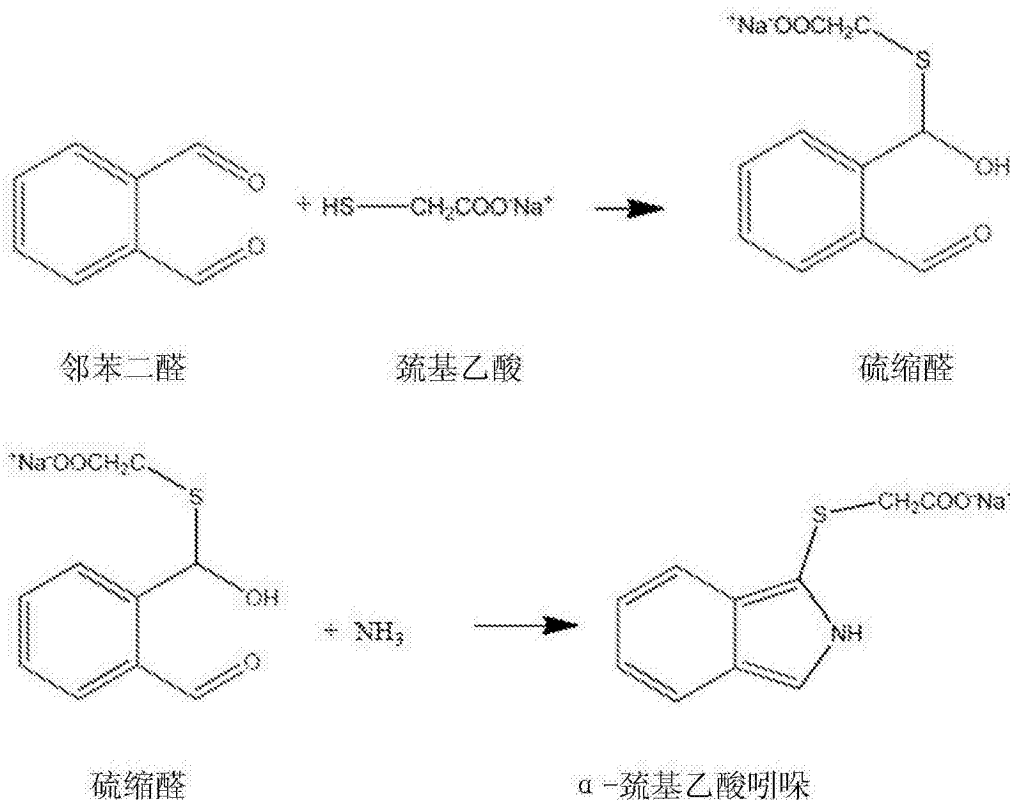
[0020] 外罩可能由塑料、金属、玻璃、或者其他材料(例如纸)。但是,规定外壳是无孔的,通常情况下外罩由硬质材料构成,这些材料是惰性的,或者说不与气流中的组分发生反应。

[0021] 化学捕获允许使用最小体积的溶液(包含试剂)进行测量/检测。在另一个实施方案中,捕获溶液可以置于呼吸气收集腔或者通过将呼吸气转入酸性溶液的方法。

[0022] 本发明的第二个方面提供一种氨检测装置,其包括一个发明的第一个方面所述的氨捕获器,以及一个氨传感器。任何形式的氨传感器都可能使用,尽管经常使用的传感器是从电分析传感器、生物传感器、光学传感器、荧光传感器、电位计或者它们的组合中选择。在许多情况下,传感器使用电分析传感器,这时可以使用我们以前的申请(GB1315803.5)中描述的间接检测方法。

[0023] 特别地,GB1315803.5中的检测方法包含间接检测具有电活性的氨衍生物。除了在高的电压下,氨本身是没有电活性和不灵敏的。正因如此,只有特殊的电化学技术才能直接感应氨。解决这个问题的一种方法是使用巯基乙酸(巯基乙酸盐)和 *o*-phthalaldehyde(邻苯二醛)将氨转变为  $\alpha$ -巯基乙酸吡啶盐(thioisindole)。这个组合是在已知的 OPA 衍生试剂中发现的。在反应中,巯基乙酸和邻苯二醛形成了硫缩醛复合物。然后和氨发生成环反应,形成  $\alpha$ -巯基乙酸吡啶盐(thioisindole)。形成过程如图示 1 所示。

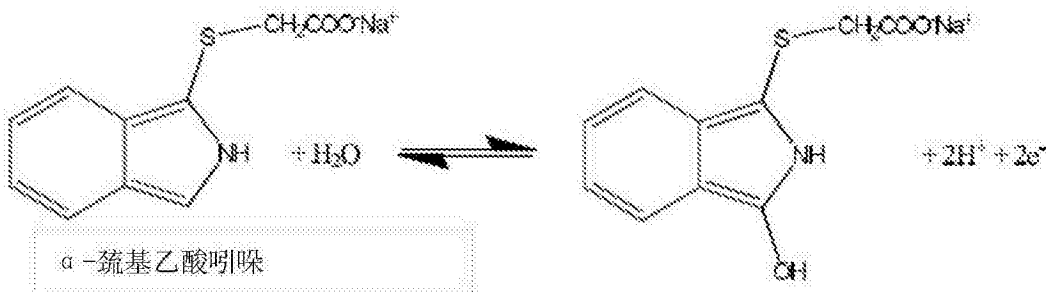
[0024]



反应式 1

[0025] α-巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole) 能够用来直接测量气流 (通常是呼吸气) 中的氨, 因为形成一个 α-巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole) 分子需要一个氨分子。这就确保了精确测定氨的浓度。而且, 使用 OPA 试剂, 众所周知反应极其可靠, 确保所有捕获的氨都能被检测到。图示 2 显示了 α-巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole) 发生的电化学反应。

[0026]



反应式 2

[0027] 如上所述, 通过氨与邻苯二醛、巯基乙酸反应产生硫缩醛中间体, 进而生成 α-巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole), 使用这种电活性物质能够间接地检测到氨的存在及其浓度。这就提供了一种可靠检测呼吸气中氨浓度的方法。

[0028] 碱性条件下利于 α-巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole) 的生成, 通过促进硫缩醛的形成, 促使反应更快地完成。

[0029] OPA 试剂经典的反应条件是邻苯二醛 : 巯基乙酸约为 2 : 1 以确保只形成单一的硫

缩醛,没有形成双缩醛,因为双缩醛会阻碍和氨的成环反应。因此,使用的邻苯二醛:巯基乙酸的比例在 0.5:1 到 5:1 范围内。但是,发现高比例能使反应速率更快,常常将该比例设定在 3.5:1 to 4.5:1,经常是 4:1。

[0030] 电极间的电化学电位范围为 -2.0-2.0V,通常是 -1.0-1.0V。本发明能够检测的典型电流范围为  $-5.0 \times 10^{-9}$ - $1.0 \times 10^{-4}$ A。使用这些参数的电位有利于  $\alpha$ -巯基乙酸吲哚盐(thioisindole)的氧化。这个转变会引起在上面提到的范围内的可以测量的电流。

[0031] 通常该装置还包含溶质池,含有去除捕获的氨的溶质。溶质池包含简单的溶质、缓冲液或者含有能促进氨衍生物从收集基体上释放的试剂的溶液。溶质池通常有溶质和缓冲液。检测涉及包括 OPA 的衍生物,溶质池含有缓冲液。在另一个实施方案中,避免使用含有 OPA(溶解在 NaOH 中)的捕获溶液(水中含巯基乙酸)的溶液。

[0032] 通常该装置会配备侧流装置,这时蓄水池里的东西释放出来自收集基体的氨进入溶液到达传感器。在检测之前,还需要氨进一步反应,氨首先进入反应腔,然后再到传感器。

[0033] 通常该装置是一次性的。通过将该装置(或捕获器)设计成一次性装置,确保每个样品都不受之前样品的污染,去除在使用中清洗和重装器的要求。这些步骤可能会引入用户错误(例如,清洗传感器不够充分),增大读数不准确的可能。如果捕获器是一次性的,这些将会被排除。整个装置可以用完后丢掉。如果可能,该装置将会按大小分类,以使其更易于手持,理想的袖珍尺寸,以致操作者可以一次携带数台装置。这就提供了现场使用的可能性,而不仅仅是单纯的临床表现。本装置的现场使用是本发明的一个重要方面,因为本装置制造成本低、性能可靠、操作简单。这三个特点使它在现场使用时变得非常理想,因为使用本装置测试时不需要严密控制环境。

[0034] 气流是呼吸气时,如果装置含有接收器是有用的。接收器可以是口腔呼气,也可以是一个接收鼻子呼出气的配件。这样的接收器的存在使得可以从呼吸气中直接取样,不需要通过管道或其他部分存储或者转移样品。接收器可以使用很宽范围的材料制造,比如塑料、金属、玻璃或者纸质产品。当接收器是多用途部件时,它通常由金属、玻璃或者塑料构成,更常用的是塑料,因为塑料易于制造且成本低,能提供经济、安全的产品。例如,具有平滑轮廓的接收器是有利的,因为它会良好地符合嘴或者鼻子,不会因为尖锐的边缘而对用户造成伤害。作为一种替换方式,当接收器是该装置的一次性部件时,不管仅仅接收器作为装置的一次性部件,还是与传感器和扑捉器一起作为一次性部件,接收器通常是由纸质品制造,例如硬纸板。

[0035] 读取器通常是和传感器连在一起来显示分析结果。当装置是有限的或者一次性的使用单元,读取器可能是可拆卸的。在这种情况下,装置可逆地和显示器连在一起。有限的使用涉及到一些少于显示器的使用。而且,一次性装置可以和显示器连接,以至于一旦去除任何特殊的一次性单元组合时不被取代,防止污染再次使用的单元。一次性使用单元可以包括保险丝组件,在电荷的可控通路情况下,其能够退化破坏电接触,防止一次性单元的再次使用。

[0036] 读取器可以和传感器连接使用任何一种传统的技术。连接是可逆地处理有限的或者一次性的使用单元。用于连接有限的或一次性的使用单元和读取器的连接方法包括可逆的剪辑技术,比如卡扣配合、粘结、摩擦配合、螺纹配合、钩-环配合,螺纹或者大头钉配合或者它们的组合。因为读取器是高成本的,读取器连接的可逆性使得当装置被丢弃时读取



器可以保留下来,这样利于多次使用且不会同装置一样被污染。

[0037] 读取器通常是常见的产品,通常读取器是一种电子产品使用软件运行,它是可以将传感器中产生的电信号转变成可以被操作者或者使用者认识的结果进行输出,从而用于诊断。此外,该读取装置包含一些可进行诊断说明的软件。例如,读取器可以编制一个程序用于提供含有念珠菌的可能性,或者是提供“有/无”简单指示。在使用循环伏安测试的时候,该软件可以设定电流量程的大小,电流值超过设置的一定限域时,表明可能含有一些生物标示物。计时电流法是一种记录电流随时间变化的方法,在某些时候,它比循环伏安法检测更让可靠有效。

[0038] 在本发明的第三方面中公开了一种检测氨的套件,包含本发明第一方面中的氨的捕获和和传感器。本套件还包括前面描述的溶剂池。本套件可以是专业的呼吸测试也可以是通用的测试仪器;可以是一次性的也可以是多次使用的;可以包含传感器和捕获器,接收器、溶剂池,通常还含有传感器和显示器读取器连接使用,可以选择性地连接读取器使用。套件中还含有使用说明书。使用说明书可以是简单的组装说明,可能包含浓度测量,可能包括病人感到不舒服的浓度水平或者这些的组合。这样的套件能给用户和操作者提供轻便、快速、简单的使用点的工具,在预期的参数范围内评价呼吸气中氨浓度。

[0039] 在本发明的第四个方面中,公开了一种检测氨的方法,包括以下步骤:

[0040] 将气态氨送入本发明的第一个方面的捕获器;

[0041] 氨和酸反应形成铵离子;

[0042] 检测铵离子,典型的检测是通过碱性条件(在收集溶液中)将这些离子原位转化成氨。

[0043] 这个方法可以用于检测多种疾病,包括肾病、肝硬化、紧张、真菌类传染病(如念珠菌)或者细菌类传染病(如幽门螺旋杆菌)。氨可能在人或哺乳类动物的呼吸气中,本发明的装置旨在人类中使用。

[0044] 通常,将气态氨送入捕获器这一步是反复的,这会增大截留氨的浓度,确保氨有足够的浓度而能被检测到。使用时反复的次数一般是根据定义的协议确保结果的再现性和诊断的一致性。

[0045] 将捕获的氨送入选择的传感器中。如果传感器需要溶液,将溶液送入捕获氨上以确保测量的进行。或者将从收集基体时用缓冲溶液来释放氨并送入在装置里其他点的传感器。这个方法可能包含在检测前从捕获器中释放氨/铵离子的步骤,释放这一步包含从收集基体中洗脱氨/铵离子。洗脱是最常用的释放方法,因为这样可最快、最简单从基体释放氨。

[0046] 通常检测氨/铵离子的步骤包括分析前的铵离子的化学转化,这具有能提供更强的检测信号的分析物的优点,还有在检测条件下能够简单地提供更稳定的分析物。如前所述,检测方法通常是电分析、光学、荧光、电位计、生物或者它们的组合。

[0047] 本发明的第五个方面提供制备本发明第一方面所述氨捕获器的方法,包括在收集基体上固定一种酸。

[0048] 在本发明的第六个方面,提供本发明的第一或二个方面所述的捕获器或装置在氨检测中的用途。

[0049] 公开了一种氨捕获器,包括:

- [0050] 收集基体,可选择由来自纸和纺织材料的纤维材料构成的多孔基体;
- [0051] 固定在收集基体上的酸,可选择强酸,如  $H_3PO_4$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HCl$ ,  $HNO_3$  及一种或更多有机酸,如巯基乙酸,及它们的组合,或它们与弱酸的混合物;或固定在收集基体上(或单碱磷酸盐溶液);或作为酸/稀释酸溶液;
- [0052] 可选的收集基体外罩,可选的,外罩具有入口和出口以使气体能进入和排出捕获器,入口和出口的位置可选择这样确定:气体从入口进入通过收集基体至出口排出。
- [0053] 公开了一种氨检测装置,包括:
- [0054] 如前所描述的捕获器;
- [0055] 氨传感器,该传感器可以从电分析传感器,生物传感器、光学传感器、荧光传感器、电位计或者它们的组合。
- [0056] 可选的溶剂池,用于通过缓冲溶剂释放来自基体上捕获的氨;
- [0057] 可选的读取器;
- [0058] 其中,该装置可选择地部分或全部为一次性使用产品。
- [0059] 公开了一种氨检测的方法,包含如下步骤:
- [0060] 将气态氨(可选择来自人或动物的呼吸气)送入所述的捕获器,可选择反复进行几次;
- [0061] 氨和酸反应形成铵离子;
- [0062] 在检测铵离子之前,可选择从捕获器中释放氨,可选择从收集基体中洗脱;
- [0063] 检测铵离子,可选择在分析之前检测化学转变的铵离子,检测方法可选择电分析、光学、荧光、电位计、生物或者它们的组合。
- [0064] 除非另作说明,所述的每个整数部分可以和所述的其他任一个整数部分组合,由本领域的技术人员所理解。而且,尽管本发明的所有方面更好地包含了所述的与其相关的特征。设想它们符合或基本符合权利要求中突出的那些特征。此外,所有术语,除非在此具体定义,旨在被给予其在本领域中通常理解的含义。
- [0065] 此外,在本发明的讨论中,除非另有说明与此相反,公开的参数的上限或下限的替代值,认为隐含所述参数的每一个中间值,在较小和更大的替代值之间的,本身也作为参数的可能值。
- [0066] 此外,除非另作说明,出现在本申请中的所有数值均由“约”修饰。

#### 附图说明

- [0067] 以下结合附图和具体的例子,对本发明进行进一步的详述,以使本发明更易于理解。
- [0068] 图 1 是本发明的捕获器的图片,其尺寸和 1 英镑的硬币为参照。中心及底部中心由收集基体构成,左边和顶部中心是收集基体外罩。
- [0069] 图 2a, b, c 是本发明装置的示意图。图 2a 是外部示意图,图 2b, c 是内部示意图。
- [0070] 图 3 显示了通过不同浓度的巯基乙酸离子色谱法测得的氨浓度(铵离子)。误差棒  $N = 3$ 。氨理论值(如果所有的氨都被捕获)是 5ppm。
- [0071] 图 4 显示了通过溶液传播气态氨的量对酸溶液捕获氨的量的影响。菱形点代表氨被 100% 捕获的理论值,方形点代表通过离子色谱法测得的氨浓度。

[0072] 图 5 显示了气态氨的损失百分比与通过巯基乙酸溶液传播的气态氨的量的关系（气流速度 336ml/min）。

[0073] 图 6 显示了气体发生器产生的不同浓度的气态氨中石墨丝网印刷电极上（溶液中）的线性扫描伏安响应（扫描速率 100mV/s）。

[0074] 图 7 是气体发生器产生的气态氨（溶液中）的校正曲线，误差棒（N = 3）。

[0075] 图 8 显示了收集在气球中、由 1ml 120mM 的巯基乙酸溶液捕获的呼吸气中气态氨的离子色谱检测结果。

[0076] 图 9 显示了收集在气球中、由 1ml 120mM 的巯基乙酸溶液捕获的呼吸气中气态氨的电化学方法检测结果。

### 具体实施方式

[0077] 图 1 显示了本发明的捕获器 (5)，酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 或巯基乙酸) 浸渍的 Whatman 滤纸收集基体 (10)。捕获器也可以是不需要滤纸的酸或稀释酸的单一溶液。干燥后的 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 是可见的油状片 (15)。两个捕获器 (5) 包括支持和包装收集基体 (10) 的塑料外罩 (20)。图中所示，入口 (25) 和出口 (30)，捕获器 (5) 是这样运行的，将人的呼吸气通过入口 (25) 送入到收集基体 (10) 处。基体 (10) 上的油状片大小 (15) 和入口 (25) 及出口 (30) 的横截面相当，它们每个具有相同的尺寸。没有氨的呼吸气经过出口 30 排出。

[0078] 一旦将呼吸气送入到捕获器 (5)，从捕获器上取下收集基体 (10)，放到一个丝网印刷电化学传感器（没有在图 1 中显示）上。加入传感溶液以检测氨浓度。

[0079] 本捕获器 (5) 允许使用最小体积的溶液（包括试剂）进行分析。捕获器 (5) 对氨是高度有效的，已经发现可以 100% 的从呼吸气中提取氨。

[0080] 图 2 显示了感测氨的一种可替代方案，装置 (50) 包括捕获器 (5)，不再需要如图 1 所示的在分析前移除捕获器 (5)。图 2 中的侧流装置 (50) 包含接收器 (55，图 2a)，用户将其置于嘴上并呼气。接收器 (55) 引导呼吸气进入捕获器 (5) (图 2b, c)。临近捕获器的是一个含有缓冲液的溶解池 (60)，呼气后，使用释放按钮 (65) 将缓冲剂从池 (60) 中释放出来。缓冲剂洗涤通过捕获器 (5)，将氨从收集基体 (10) 中洗脱出来，通过毛细管作用沿着侧流装置 (50) 流到含有 OPA 试剂的多孔纸反应膜 (70) 上。随着氨穿过反应膜 (70)， $\alpha$ -巯基乙酸吲哚盐 (thioisindole) (85) 生成，将其送入到电化学传感器 (75) 进行检测。

[0081] 传感器 (75) 插到读取器 (80) 上，将来自传感器 (75) 的电信号转换为浓度值。

[0082] 公开了一种可靠、一次性使用的检测氨的呼吸探测器 (50)。为了随后读取呼吸中氨的含量，装置 (50) 简单地和读取器 (80) 连接起来，这个过程可反复进行。

[0083] 化学过程没有变的话，如果需要，可以使用配备光学或者其他传感器 (75) 的相同的装置 (50)。

[0084] 实施例

[0085] 通过 OPA 方法检测来自气体发生器和呼吸气的气态氨

[0086] 所有的化学药品都来自 Sigma Aldrich 公司。使用了 OPA (钛二醛 cas. No. 643-79-8M. W. 134. 13)、巯基乙酸 (Cas. No. 68-11-1) 以及氢氧化钠。电阻率为 18. 2M $\Omega$  cm 的去离子水用于制备所有的水溶液。氨气由 Owlstone OVG-4 校正气体发生器产生。离子色谱检测铵离子是在 Dionex 离子色谱仪 (ICS-2000) 上进行的。捕获溶液（巯基

乙酸,115-120mM) 的 pH 值是 2.5,所有检测的最终溶液的 pH 值均为 12.75(加入 OPA/NaOH 溶液后),pH 值由 Mettler Toledo Seven Compact 酸度计测得。除非另作说明,所有伏安法测试均是在加入所有试剂两分钟后使用恒电位器 ( $\mu$  AUTOLAB Type III, Metrohm Autolab B. V.) 进行。

[0087] 丝网印刷三电极结构具有一个直径为 3mm 的几何石墨工作电极, Ag/AgCl 参比电极和石墨对电极。使用丝网印刷三电极结构测试。丝网印刷碳基电极 (用 SPEs 表示) 内部模板设计使用丝网 microDEK 1760RS 印刷机 (DEK, Weymouth, UK)。

[0088] 气态发生器包含氨渗透管,渗透速度为 200ng/min,运行温度为 30°C,气流速度为 336ml/min。除非另作说明,所有的氨溶液中的浓度均为  $\mu$  g/ml (ppm),液体溶液中氨和气体溶液 (例如呼吸气) 中氨的浓度关系可用下式表示:

$$[0089] \quad X = \frac{Y \cdot V_{\text{aqueous}} \cdot 24.5 \cdot 1000}{M \cdot W \cdot V_{\text{gas}}}$$

[0090] X 是在气体溶液 (例如呼吸气) 中气态氨的浓度 (ppm =  $\mu$  L/L)

[0091] Y 是水溶液中分析物 (例如氨) 的浓度 (ppm =  $\mu$  g/ml)

[0092] Vaqueous 是捕获氨的水溶液的体积 (ml)

[0093] 24.5 是 1mol 理想气体在室温 (25°C) 和常压 (1atm) 的体积 (L/mol)

[0094] M. W. 是分析物的分子量 (例如氨是 17.03g/mol)

[0095] Vgas 是气体溶液的体积 (例如呼吸气) (ml)

[0096] 例如,如果氨来自 336ml 呼吸气,被 0.5ml 水溶液 (含有巯基乙酸) 捕获,则 1ppm ( $\mu$  g/ml) 的氨被引入水溶液,气态氨在气体样品中的浓度则为 2.141ppm ( $\mu$  L/L)。将水溶液体积减少为 0.2mL,浓度则为 0.856ppm ( $\mu$  L/L)。

[0097] 检测气体溶液中氨的分析过程可分为两步:

[0098] 在巯基乙酸水溶液中通过将氨转换为铵离子捕获气态氨 (呼吸气或者其它来源);

[0099] 电分析氨,将 OPA 溶于氢氧化钠溶液,氢氧化钠将铵离子转变为氨,使得氨与 OPA 反应。

[0100] 除非另作说明,用于捕获氨的溶液为约 0.5ml (在这些实施例中为 0.471ml) 115mM 的巯基乙酸。气流是通过玻璃吸管吹入溶液的。对于第二步,使用的是溶于 6M 氢氧化钠溶液的 69mg/ml 的 OPA 溶液。将 0.029ml 的该溶液加入到第一步的巯基乙酸溶液中以得到 0.5ml 的最终溶液。将试剂混合 2.0 分钟后,0.200ml 的最终溶液用于 SPE 表面和线性扫描伏安测试,在 100mV/s 的扫速下,从 (-0.6V)-(1.2V) 进行测试。

[0101] 使用离子色谱对该捕获方法进行评估。图 3 显示了改变巯基乙酸浓度并没有明显地改变捕获氨的量。巯基乙酸浓度应不高于 120mM,否则会增加第二步 (传感器) 的电容电流。

[0102] 图 4 显示了通过溶液传播气态氨的量对酸溶液捕获氨的量的影响。图 5 显示了气态氨的损失百分比约为 20%。气态氨损失百分比看起来并未明显地受到传播的气态氨的影响,这源于稳定的气流速度。在所有实验中,气流速度是相同的,变量是气流通过捕获溶液的持续时间。

[0103] 最后,研究了捕获了氨的巯基乙酸溶液在冰箱中的保存时间对溶液中氨保留量的

影响。至少在捕获后一周,溶液是稳定的。

[0104] 气态氨(来自气体发生器)的检测

[0105] 使用 11 种不同的装有 471  $\mu\text{L}$  的 120mM 巯基乙酸的玻璃瓶检测由气体发生器产生的气态氨。将氨吹入玻璃瓶中,时间分别为 15 秒、1 分钟 15 秒、1 分钟 52 秒、2 分钟 30 秒、5 分钟、7 分钟 30 秒、10 分钟、12 分钟 30 秒、15 分钟、20 分钟、25 分钟。气体发生器产生气体速度为 200ng/min,最终的浓度(在 6M 氢氧化钠溶液中加入 29  $\mu\text{L}$  的 30mM OPA 后溶液体积为 500 $\mu\text{L}$ )分别为 0.1、0.5、0.75、1、2、3、4、5、6、8、10ppm。图 6 显示了线性扫描伏安图,图 7 是校正曲线。

[0106] 离子色谱和电化学方法检测呼吸气中气态氨的相关性

[0107] 检测草案的结果与离子色谱方法(呼吸气中氨的标准检测方法)的结果是相关连的。一个完整的呼气被收集于气球中,用此方法收集的呼吸气通过玻璃吸管传入 1ml 的 120mM 巯基乙酸溶液。然后,两个气球(两次完整呼吸)的气传入另一个 1ml 的 120mM 巯基乙酸溶。相同的过程用于 3 个和 4 个气球。

[0108] 这四个溶液的一部分通过离子色谱检测,离子色谱的结果展示在图 8 中,电化学测试的结果展示在图 9 中。

[0109] 两种方法之间具有良好的相关性,确认了电化学技术作为检测呼吸气中氨的方法。和离子色谱一样,电化学技术至少是灵敏、有效的,且能够应对氨浓度的变化,(在这种情况下,浓度显现出非线性增加,图 8 和图 9)

[0110] 本发明涉及的过程和装置能够以种种方法实施,前面只阐述了其中的一些。

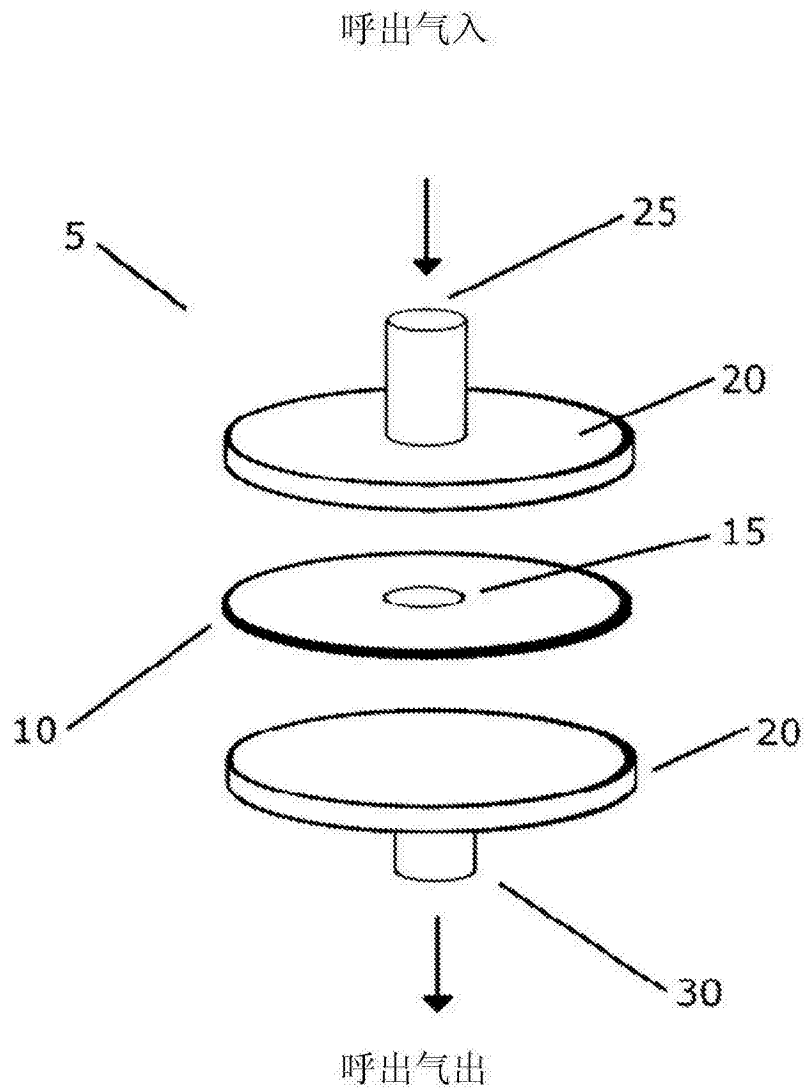


图 1

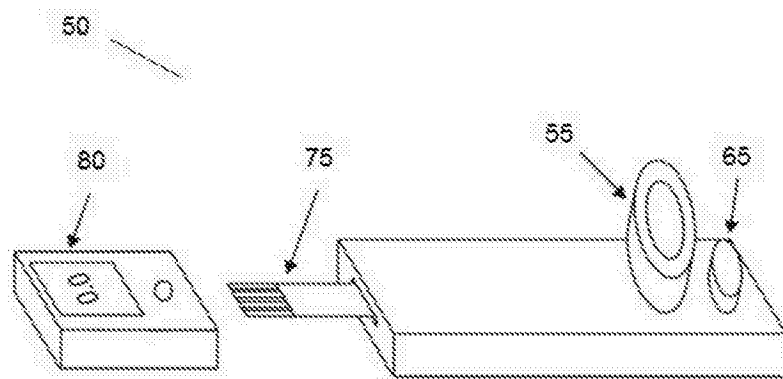


图 2a

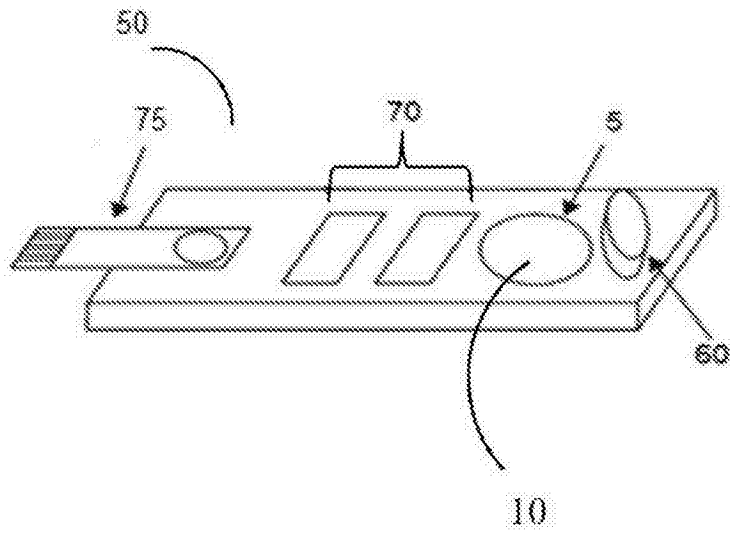


图 2b

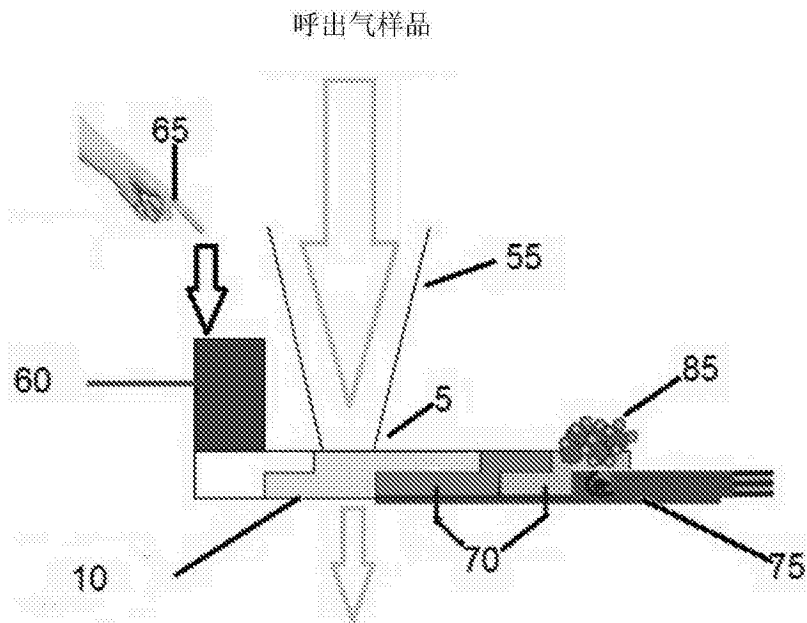


图 2c

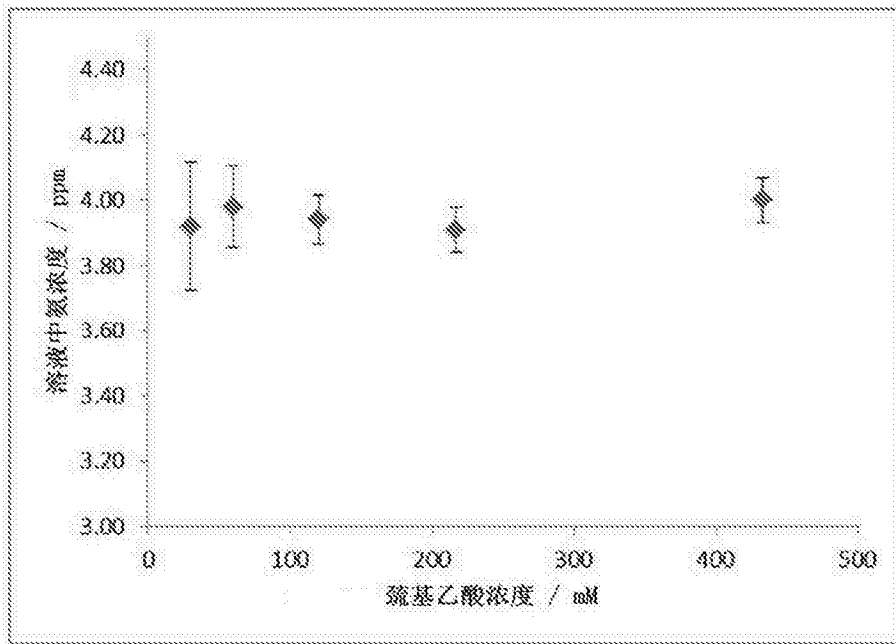


图 3

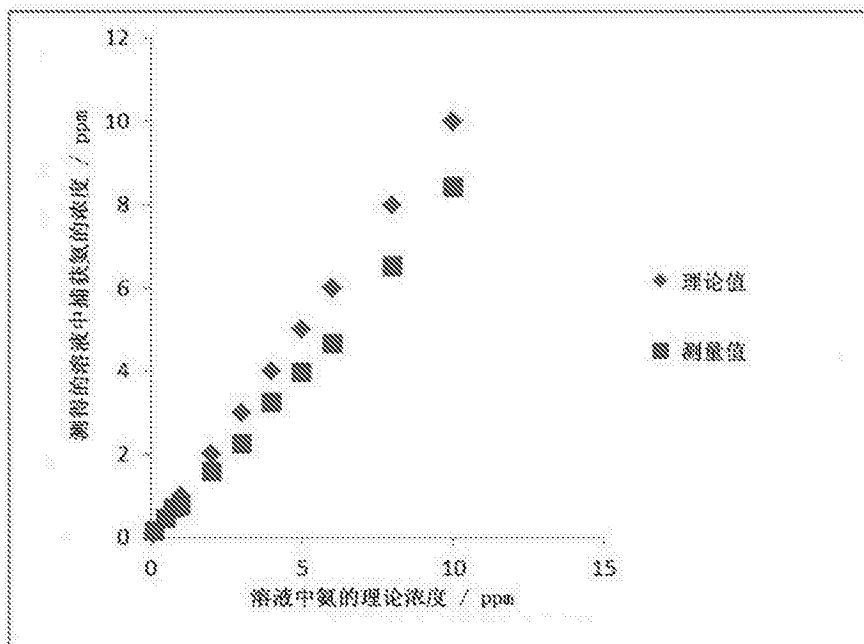


图 4



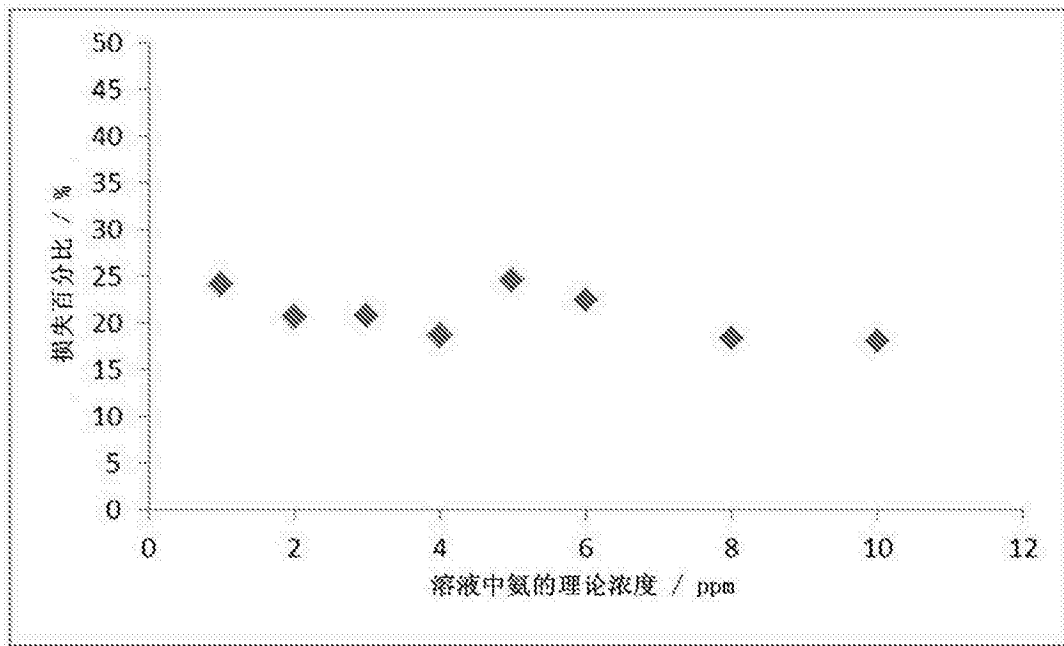


图 5

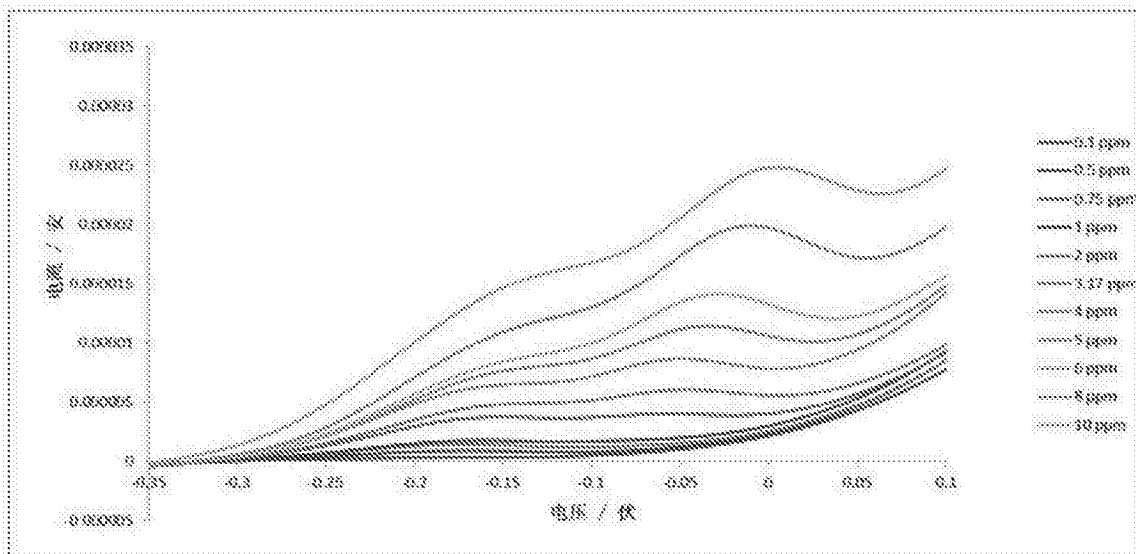


图 6

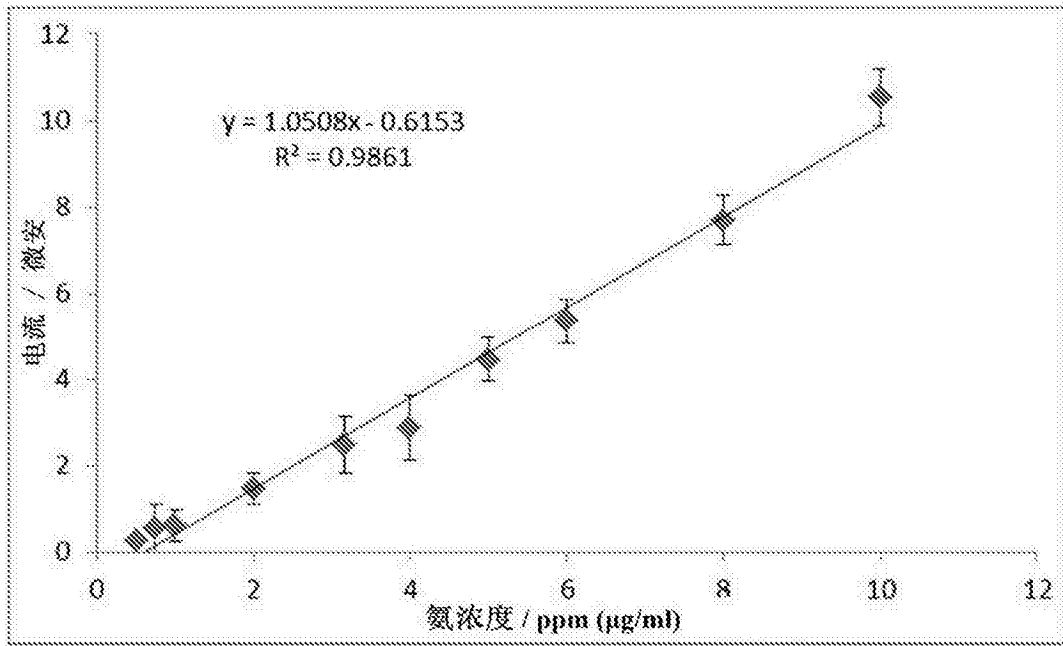


图 7

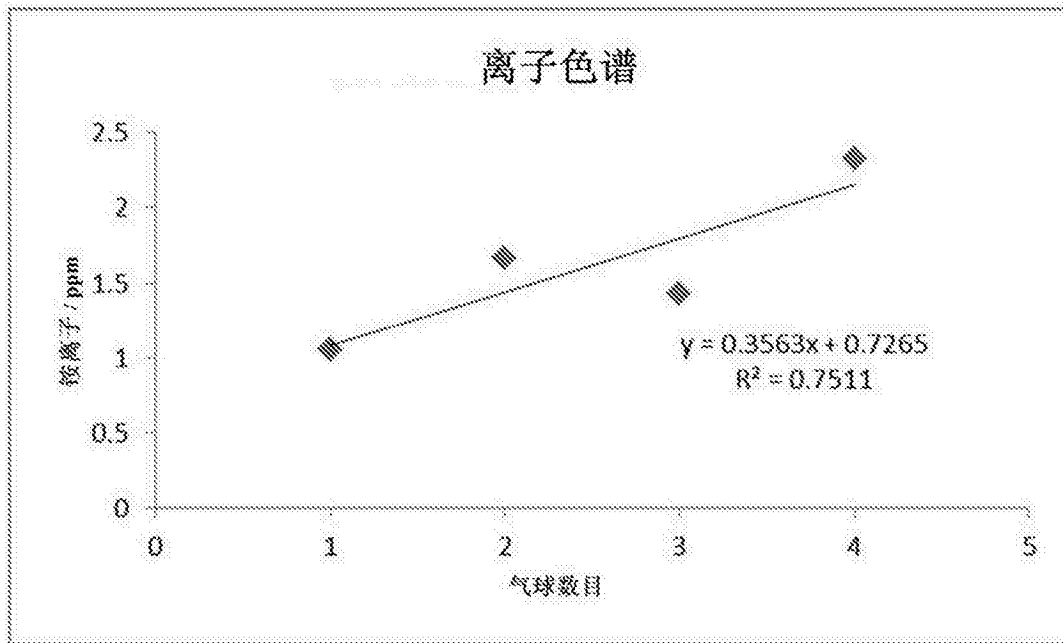


图 8

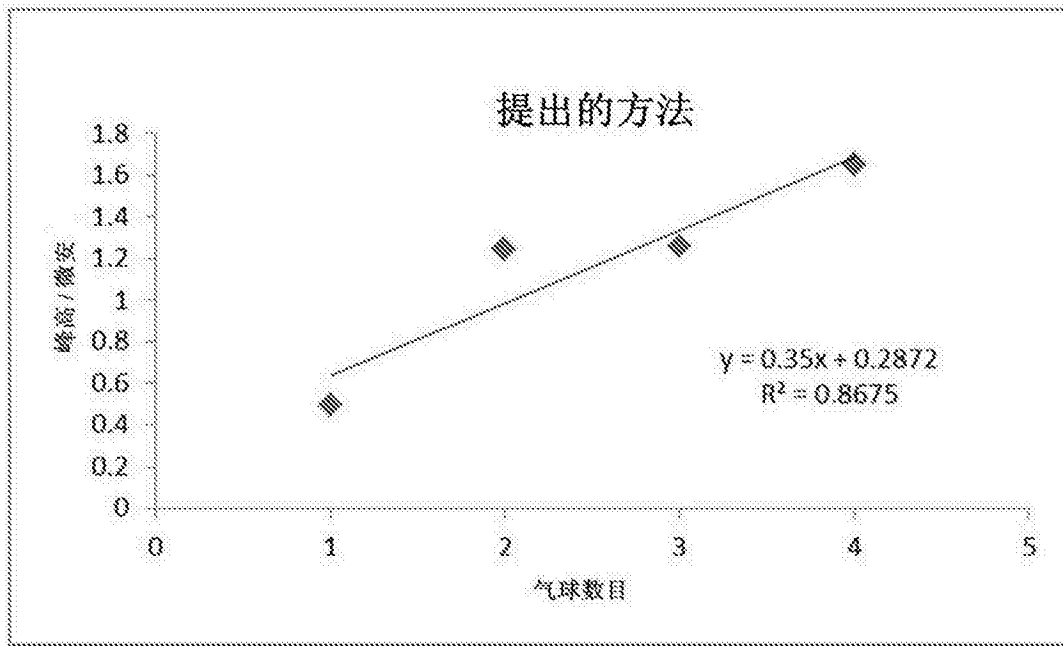


图 9