



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102499696 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 20

(21) 申请号 201110285811. 7

(22) 申请日 2011. 09. 23

(71) 申请人 长沙三诺生物传感技术股份有限公司

地址 410013 湖南省长沙市高新区火炬城集贤路晶鑫科技园综合楼

(72) 发明人 周建华 车宏莉

(74) 专利代理机构 长沙新裕知识产权代理有限公司 43210

代理人 刘熙

(51) Int. Cl.

A61B 5/1486(2006. 01)

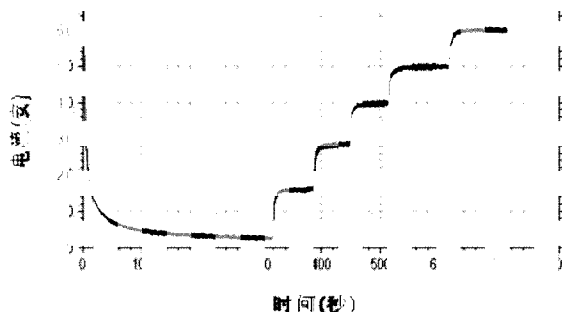
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种可植入人体的生物酶传感器及其制作方法

(57) 摘要

本发明涉及一种新的可植入人体的生物酶传感器及其制作方法。通过打磨、脱脂、活化等物理化学工艺将基材表面处理干净,然后在金属基材上电镀或溅射一层铂黑、铂或金。在电极表面修饰一层酶,通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,其中作为载体的高分子材料至少一种含多氨基、多羟基或多巯基。将多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚二甲基硅氧烷反应,并添加少量扩链剂,生成聚氨酯预聚物,再与生物酶层中的高分子物质进行交联固化,提高膜层的附着力,确保生物传感层在动物体或人体长期测试中不脱落。本发明简便易行,所制得的生物酶传感器具有优异的力学弹性、生物相容性、粘结性和抗蛋白吸附性。



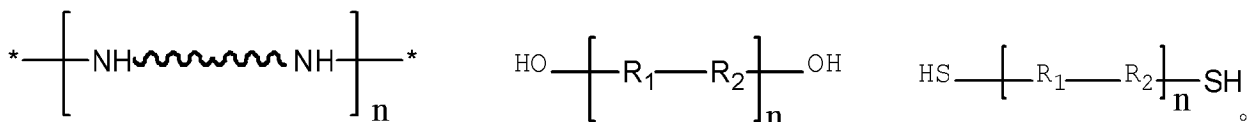
1. 一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,该传感器包含电极、生物酶层和外膜层,其制作包括以下步骤:

(1) 电极的制作是通过打磨、脱脂、活化、等离子处理的物理化学工艺将基材表面处理干净,然后在基材上电镀或溅射铂黑、铂或金;

(2) 在电极表面通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,形成生物酶层,其中作为载体的高分子材料至少一种含多氨基、多羟基或多巯基;

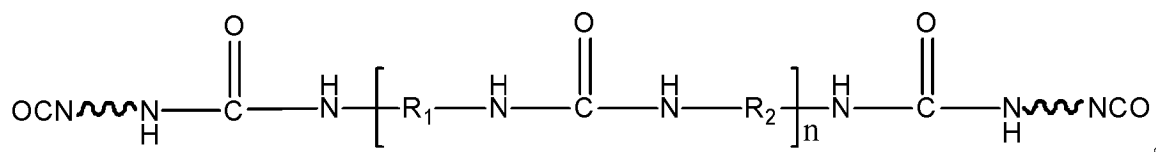
(3) 外膜层是将过量的多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的扩链剂,生成聚氨酯预聚物,经液相制备色谱提纯,聚氨酯预聚物与生物酶层中的多羟基、多氨基或多巯基高分子材料进行交联固化。

2. 根据权利要求1所述的一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,其特征在于所述的至少一种含多氨基、多羟基或多巯基的高分子材料,包括琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白中的一种或多种,其结构式为



3. 根据权利要求1或2所述的一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,其特征在于所述的过量是将异氰酸酯指数设定在1.3~1.8,即  $n_{\text{NCO}} : n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}} = 1.3 \sim 1.8$ ;反应时间为3-15小时,反应温度为30-80°C。

4. 根据权利要求3所述的一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,其特征在于所述的多异氰酸酯是脂肪族或脂环族多异氰酸酯,优选4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯、1,4-环己基多异氰酸酯、MDI改性体、异佛尔酮二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯、耐氨酸基二异氰酸酯、苯二亚甲基多异氰酸酯或其衍生物;所述的扩链剂为多元醇、多元胺,优选乙二胺、二丁胺、邻苯二胺、对苯二胺、丙三醇或丁二醇;所述的聚氨酯预聚物由聚醚多元醇、聚酯多元醇、聚硅氧烷多元醇、聚碳酸酯多元醇或全氟聚醚多元醇形成的软段和由多异氰酸酯与多元醇或多元胺形成的硬段二部分构成,其结构式为



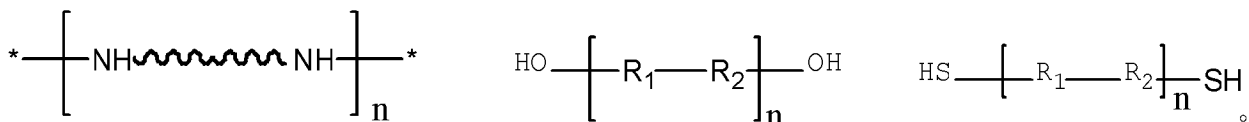
5. 根据权利要求1或2或4或5所述的一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,其特征在于所述的交联固化是聚氨酯预聚物通过浸涂、喷涂、淋涂或刷涂的方式修饰在生物酶层上,与生物酶层中的高分子材料反应形成共价键,再通过热固化、紫外光或辐射固化成膜。

6. 根据权利要求5所述的一种可植入人体的生物酶传感器的制作方法,其特征在于所述的金属基材为不锈钢针、钛丝、铜丝或铝丝,塑料基材为聚乙烯板、聚氯乙烯板、聚对苯二甲酸乙二酯板、聚丙烯板或聚碳酸酯板。

7. 一种可植入人体的生物酶传感器,包含电极、生物酶层和外膜层,其特征在于,电极是电镀或溅射一层铂黑、铂或金的金属基材或塑料基材;生物酶层修饰在电极表面,以一种

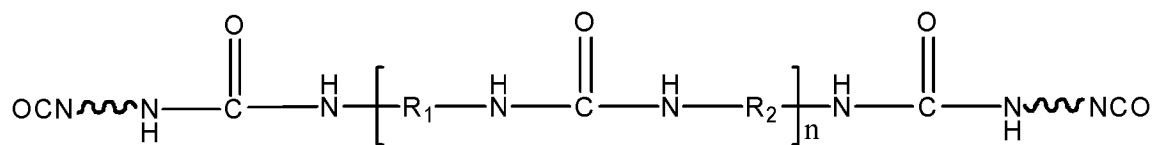
或几种生物相容性高分子材料为载体,通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,其中作为载体的高分子材料至少一种含多氨基、多羟基或多巯基;外膜层是多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量多元醇、多元胺生成的聚氨酯预聚物,与生物酶层中的高分子材料进行交联固化形成的覆盖膜。

8. 根据权利要求7所述的一种可植入人体的生物酶传感器,其特征在于所述的至少一种含多氨基、多羟基或多巯基的高分子材料,包括琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白中的一种或多种,其结构式为

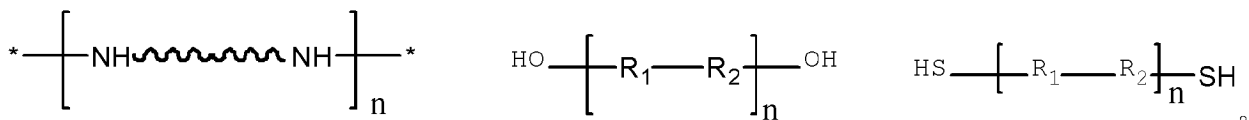


9. 一种可植入人体的生物酶传感器的外膜,由聚氨酯预聚物与生物酶层中的高分子材料进行交联固化形成,

其中聚氨酯预聚物是多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的多元醇、多元胺加聚生成,结构式为



其中生物酶层中的高分子材料是至少一种含多氨基、多羟基或多巯基的一种或几种生物相容性高分子材料,包括琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白中的一种或多种,其结构式为



10. 一种提高可植入人体的生物酶传感器外膜附着力和生物相容性的方法,包括以下步骤:

(1) 将过量的多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的多元醇、多元胺,生成聚氨酯预聚物,反应时间为3-15小时,反应温度为30-80°C,反应后通过液相制备色谱提纯,其中  $n_{\text{NCO}} : n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}} = 1.3 \sim 1.8$ ;

(2) 在电极表面通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,形成生物酶层,其中作为载体的高分子材料至少一种含多氨基、多羟基或多巯基,此种高分子材料包括琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白中的一种或多种;

(3) 聚氨酯预聚物通过浸涂、喷涂、淋涂或刷涂的方式修饰在生物酶层上,与生物酶层中的高分子材料反应形成共价键,再通过热固化、紫外光或辐射固化成膜。

## 一种可植入人体的生物酶传感器及其制作方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的可植入人体的生物酶传感器及其制作方法,可植入人体的传感器适用于对人体各项生理指标、药物代谢等的连续监测,特别用于人体动态血糖的监测。

### 背景技术

[0002] 生物传感器是利用电化学原理,把酶、抗体、抗原、微生物、细胞、组织、核酸等生物活性物质作为敏感元件,将其浓度转化为电信号来快速、准确、方便测量生物物质含量的分析系统,其构成材料必须具有特定的性质,从而在体内发挥作用并提供适宜的信号。

[0003] 植入人体的生物酶传感器从内到外一般由电极、生物酶层和外膜层组成。生物传感层中的酶可以与待测物质特异性结合,产生电化学信号;植入体内的外膜层主要是保护生物酶层不会由于被体内的蛋白、电解质、药物、炎症反应等其他潜在化合物的影响。因此,外膜层必须有良好的生物相容性、抗蛋白吸附性和附着力。由于体内氧含量远低于葡萄糖含量,因而对于葡萄糖氧化酶电极来说其氧的透过性要远大于葡萄糖的透过性。

[0004] 目前,生物酶传感器中的外膜层通常为硅胶、二氧化硅和聚氨酯、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚乙烯醇等,由于这些材料生物相容性不佳、成膜性能不好、与电极附着较差,在长期使用过程中会引起组织炎症反应,容易降解等。

[0005] WO 02/053764 提到聚氨酯的生成方法,第一步是将二异氰酸酯与二氨基封端聚醚二元醇和二氨基封端聚二甲基硅氧烷反应生成预聚物,第二步在水中扩链,但由于在水中扩链后生成的高分子物质没有活泼的官能团,涂覆在电极上是仅以物理吸附作用于电极表面,导致附着力很差,不适用于体内测试。

[0006] WO 2006/018425 介绍了用于生物传感器的两相生物相容性半透膜,该膜包含具有水可溶胀性的聚氨酯的连续亲水相,而其制备过程是通过超过 20 步喷涂聚合物溶液来实现,但这种方法太过繁杂,难以量化生产,且未解决附着力问题。

[0007] CN 85108692 提到使用聚醚二元醇在聚氨酯材料上接枝共聚的方法,对聚氨酯材料进行金属活化并在合成中需要引入众多有毒试剂,纯化非常麻烦,因此该专利方法难以适用于葡萄糖传感器上面。

[0008] US5786439 介绍了一种可用于植入式传感器涂覆的水凝胶,由二异氰酸酯和亲水二醇生成硬段化合物,然后通过二胺进行扩链生成水凝胶,此水凝胶可以用来降低电极测试时的阻抗,但在长期测试中会降解。

[0009] 这些文献虽对外膜层做了一些摸索,但对外膜层的附着力、生物相容性、抗蛋白性能等研究不够,尤其是在有关适用于葡萄糖传感器工作电极的具体应用上存在很大缺陷。

### 发明内容

[0010] 本发明要解决的问题在于:针对现有葡萄糖传感器酶电极存在的技术问题,提出一种新的葡萄糖生物酶传感器及其制作方法,在体内检测 72 小时内不脱落不降解,具有良好的生物相容性和优异的抗蛋白吸附性能。本发明采取的技术方案如下:

[0011] 第一步:电极的制作是通过打磨、脱脂、活化、等离子清洗等物理化学工艺将基材表面处理干净,然后在金属基材或塑料基材上电镀或溅射一层铂黑、铂或金;

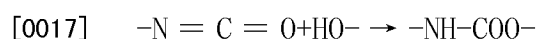
[0012] 第二步:在电极表面修饰一层酶,通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,形成生物酶层,其中作为载体的高分子材料至少一种含多氨基、多羟基或多巯基,此种高分子材料包括琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白等中的一种或多种;

[0013] 第三步:将过量 ( $n_{\text{NCO}} : n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}} = 1.3 \sim 1.8$ ) 的多异氰酸酯与聚醚多元醇或聚酯多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的扩链剂,生成聚氨酯预聚物,反应时间为 3-15 小时,反应温度为 30-80°C,反应后通过液相制备色谱提纯,聚氨酯预聚物与生物酶层中的高分子物质进行交联固化,通过共价键的方式来提高外膜的附着力,确保生物传感层在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0014] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,由电极、生物酶层和外膜层组成,其特征在于所述的电极是在金属基材或塑料基材上电镀或溅射一层铂黑、铂或金所组成的材料;生物酶层以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,至少一种含多氨基、多羟基或多巯基,通过高分子包埋或交联的方法固定生物酶,修饰在电极表面;外膜层是聚氨酯预聚物与生物酶层中的琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白等一种或多种高分子物质进行交联固化形成的膜。

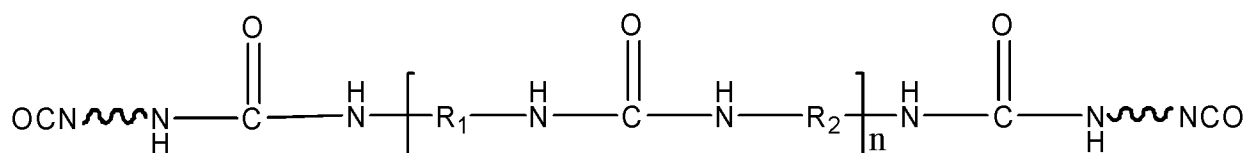
[0015] 所述的聚氨酯 (PU) 是由多羟基化合物先与多异氰酸酯进行加成反应得到预聚体,再和扩链剂反应合成的一类含有氨基甲酸酯官能团 ( $-\text{NHCOO}-$  单元) 的高分子材料。聚氨酯结构由聚醚多元醇、聚酯多元醇、聚硅氧烷多元醇、聚碳酸酯多元醇以及全氟聚醚多元醇等形成的软段和由多异氰酸酯与扩链剂形成的硬段二部分构成。由于软段和硬段之间的组成与极性不同,使其在热力学上不相容而形成微相分离结构,并导致微区的形成,其中软段为连续相,赋予聚氨酯弹性,硬段聚集成微区分散在连续相中。该微相分离结构不仅赋予了聚氨酯良好的力学性能,而且赋予了聚氨酯良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0016] 所述的聚氨酯 (PU) 预聚物生成过程的反应式为:



[0018] 结构式为:

[0019]



[0020] 由于聚醚型聚氨酯的弹性、成膜性能、耐水解性能均优于聚酯型聚氨酯,基于生物稳定性的考虑,本发明对软段的选择将优选聚醚多元醇或聚醚二元醇。

[0021] 所述的多异氰酸酯 (ADI) 是一类具有  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  官能团的特殊化学品,由于芳香族多异氰酸酯在体内降解时会有可诱导基因突变的致癌物质 MDA 产生,本发明采用脂肪族或脂环族多异氰酸酯替代芳香族多异氰酸酯,可选自 4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯 (HMDI)、1,4-环己基多异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI)、异佛尔酮二异氰酸酯三聚

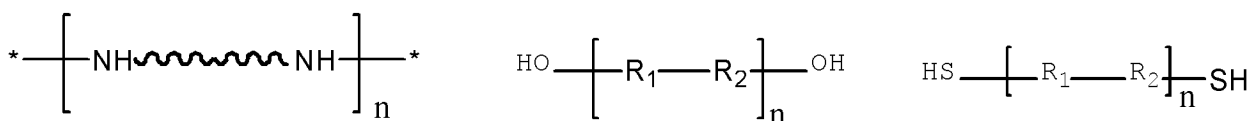
体 (IPDI 三聚体)、六亚甲基二异氰酸酯 (HDI)、耐氨酸二异氰酸酯 (LDI)、苯二亚甲基多异氰酸酯或其衍生物。

[0022] 所述的聚硅氧烷是集有机物与无机物的特性功能于一体的有机硅聚合物,可赋予聚氨酯外膜优良的耐高温、耐候性、耐水性、透气性、生理惰性。

[0023] 所述的扩链剂为多元醇、多元胺,优选乙二胺、二丁胺、邻苯二胺、对苯二胺等小分子量二胺或丙三醇、丁二醇等,因其与多异氰酸酯反应生成的硬段中氨基甲酸酯官能团的存在使分子链间产生大量的氢键,相互作用力强,使得 PU 硬段常以微晶态存在,在聚合物中起到物理交联点的作用,像填料一样增强了聚合物硬度。所述的扩链剂可以单独使用或两者以上混合使用。

[0024] 所述的高分子物质为一种含多氨基、多羟基或多巯基的高分子物质,其结构式为:

[0025]



[0026] 本发明中至少一种含多氨基、多羟基或多巯基的高分子材料,优选琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、羟基纤维素、牛血清蛋白等中的一种或多种,这些高分子物质与聚氨酯预聚物的支链之间,在 30-80℃ 的交联温度下通过化学反应连接在一起,具有很强的粘结力和抗水性,不会吸水溶胀。琼脂糖、壳聚糖、明胶、肝素、葡甘聚糖、多硫代醇酸树脂等都有着相似的骨架结构,具有无毒、不会降解等性能,添加这些高分子物质制得的聚氨酯半透膜具有十分理想的生物相容性。

[0027] 所述的生物酶层是以一种或几种生物相容性高分子材料为载体,葡萄糖生物传感器的制备过程中,酶的固定通常使用吸附法、共价键法、包埋法等方式,由于吸附法易致酶流失,共价键法会降低酶的活性,都将造成传感器电极的响应值降低,本发明所述酶层的固定方法优选包埋法,较厚的高分子膜载体既能固定更多的酶,也不会降低酶的活性,通过聚氨酯预聚物与高分子物质进行交联固化,解决了以前酶层易破裂脱落、渗漏和变性等问题,且不降低传感器的灵敏性和稳定性。

[0028] 所述的基材为金属基材或塑料基材,金属基材可以是不锈钢针、钛丝、铜丝、铝丝等,塑料基材可以为聚乙烯 (PE) 板、聚氯乙烯 (PVC) 板、聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 板、聚丙烯 (PP) 板或聚碳酸酯 (PC) 板等。

[0029] 由于气相色谱法汽化温度和柱温度高,易使预聚物降解,结果偏高失真,本发明制备过程中改采用液相制备色谱提纯,先通过红外光谱测定和跟踪预聚物的反应及其异氰酸酯单体含量,再利用极性不同来分离所需要的聚氨酯预聚物,具有很好的精确性和纯化效果。

[0030] 上述的过量为化学领域普通技术人员皆知的公用概念,不同于足量、适量,一般用于提纯或除杂中,指使另一反应物全部发生反应,自身过量,在反应产物中存在。少量指使自身全部发生反应,另一反应物可能刚好,也可能过量。

[0031] 生物传感层在葡萄糖传感器上面的附着力、生物相容性和抗蛋白吸附性是目前生

物医用材料急需解决的三个重要性能,本发明的有益效果在于,制备操作简便易行,采用此方法制得的生物传感层通过皮下刺激试验、热原试验以及全身急性毒性试验表明,其具有优异的力学弹性、较佳的生物相容性、良好的粘结性和抗蛋白吸附性,生物酶传感器工作电极满足长时间连续用于人体测试。

[0032] 经测试,生物酶传感器采用本发明方法改进前后的性能参数见下:

[0033]

半透膜	细胞毒性(级)	致敏情况	蛋白吸附率(%)	附着力(级别)
改进前	2	极轻微红斑和水肿	10	4
改进后	1	无红斑合水肿	3	0

[0034] 备注:数字越小,表示材料性能越好;改进前指采用前期的传统方法制得生物酶传感器的情形下。

### 附图说明

[0035] 图1是按本发明方法制备的生物酶传感器外膜的内表面示意图。

[0036] 图2是按本发明方法制备的生物酶传感器外膜的外表面示意图。

[0037] 图3是采用前期方法生物酶传感器动物体内测试前电极体外测试图。

[0038] 图4是采用前期方法生物酶传感器动物体内测试后电极体外测试图。

[0039] 图5是采用本发明方法生物酶传感器动物体内测试前电极体外测试图。

[0040] 图6是采用本发明方法生物酶传感器动物体内测试后电极体外测试图。

[0041] 其中,图3、图4是采用前期的传统方法制作生物酶传感器情形下的葡萄糖响应电流信号的电极表征图;图5、图6是采用本发明改进方法制作生物酶传感器情形下的葡萄糖响应电流信号的电极表征图;图3、图4、图5、图6中,葡萄糖浓度为0-25mmol/L,电极在体内测试三天72小时。

### 具体实施方式

[0042] 以下结合具体实施例,进一步阐述本发明。这些实施例旨在说明本发明而不是对本发明的进一步限定,除非另行定义,文中所使用的所有专业或科学术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明,文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0043] 实施例1

[0044] 1、将不锈钢针用300目砂纸打磨,经过脱脂、活化和电镀工具在基材上修饰一层铂黑;2、以聚乙烯醇为载体,将葡萄糖氧化酶和多硫代醇酸树脂包埋于电极内,在常温下晾干;3、将过量( $n_{\text{NCO}}:n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$ 的值控制在1.3)的4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯(HMDI)与聚酯二元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的二丁胺,生成聚氨酯预聚物,反应时间为10小时,反应温度为45°C,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过浸涂的方式修饰在酶层上,再通过热固化成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0045] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是电镀一层铂黑的不锈钢针;生物酶层是以聚乙烯醇为载体,加入多硫代醇酸树脂晾干而成,修饰在铂黑上面;外膜层是4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯(HMDI)与聚醚二元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的二丁胺形成的聚氨酯预聚物,通过浸涂、热固化成膜。

#### [0046] 实施例 2

[0047] 1、将钛丝用 400 目砂纸打磨,经过脱脂、活化和电镀工具在基材上修饰一层金;2、以羟基纤维素为载体,将葡萄糖氧化酶和琼脂糖包埋于电极内,在常温下晾干;3、将过量( $n_{\text{NCO}}:n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$  的值控制在 1.4) 的异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)与聚醚二元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的1,4-丁二醇,生成聚氨酯预聚物,反应时间为8小时,反应温度为55℃,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过喷涂的方式修饰在酶层上,再通过紫外光固化成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0048] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是电镀一层金的钛丝;生物酶层是以羟基纤维素为载体,加入琼脂糖晾干而成,修饰在金上面;外膜层是异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)与聚醚二元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的1,4-丁二醇形成的聚氨酯预聚物,通过喷涂、紫外光固化成膜。

#### [0049] 实施例 3

[0050] 1、将铝丝用 300 目砂纸打磨,经过脱脂、活化和电镀工具在基材上修饰一层铂黑;2、以聚丙烯酰胺为载体,将葡萄糖氧化酶和肝素包埋于电极内,在烘箱中烘干;3、将过量( $n_{\text{NCO}}:n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$  的值控制在 1.5) 的异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)与聚醚二元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的1,4-丁二醇,生成聚氨酯预聚物,反应时间为6小时,反应温度为65℃,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过刷涂的方式修饰在酶层上,再通过紫外光固化成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0051] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是修饰一层铂黑的铝丝;生物酶层是以聚丙烯酰胺为载体,加入肝素晾干而成,修饰在铂黑上面;外膜层是异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)与聚醚多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的1,4-丁二醇形成的聚氨酯预聚物,通过刷涂、紫外光固化成膜。

#### [0052] 实施例 4

[0053] 1、将聚碳酸酯(PC)板通过清洗、等离子处理、活化和溅射工艺,在基材上修饰一层铂;2、以聚乙烯吡咯烷酮为载体,将葡萄糖氧化酶和壳聚糖包埋于电极内,在常温下晾干;3、将过量( $n_{\text{NCO}}:n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$  的值控制在 1.6) 的六亚甲基二异氰酸酯(HDI)与聚醚多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的丙三醇,生成聚氨酯预聚物,反应时间为3小时,反应温度为80℃,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过淋涂的方式修饰在酶层上,再通过加热固化成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0054] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是修饰一层铂的聚碳酸酯(PC)板;生物酶层是以聚乙烯吡咯烷酮为载体,加入壳聚糖晾干而成,修饰在铂上面;外膜层是六亚甲基二异氰酸酯(HDI)与聚醚多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的丙三醇形成



的聚氨酯预聚物,通过淋涂、热固化成膜。

#### [0055] 实施例 5

[0056] 1、将聚丙烯 (PP) 板通过清洗、等离子处理、活化和溅射工艺,在基材上修饰一层铂;2、以明胶为载体,将葡萄糖氧化酶和聚葡萄糖苷包埋于电极内,在真空干燥箱内烘干;3、将过量 ( $n_{\text{NCO}} : n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$  的值控制在 1.7) 苯二亚甲基多异氰酸酯与聚脂多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的乙二胺,生成聚氨酯预聚物,反应时间为 11 小时,反应温度为 45℃,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过喷涂的方式修饰在酶层上,再通过紫外光固化成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0057] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是修饰一层铂的聚丙烯 (PP) 板;生物酶层是以明胶为载体,加入聚葡萄糖苷晾干而成,修饰在铂上面;外膜层是苯二亚甲基多异氰酸酯与聚脂多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的乙二胺形成的聚氨酯预聚物,通过喷涂、紫外光固化成膜。

#### [0058] 实施例 6

[0059] 1、将聚乙烯 (PE) 板通过清洗、等离子处理、活化和溅射工艺,在基材上修饰一层金;2、以牛血清蛋白为载体,将葡萄糖氧化酶和聚葡萄糖苷包埋于电极内,在常温下晾干;3、将过量 ( $n_{\text{NCO}} : n_{\text{NH}_2/\text{OH}/\text{SH}}$  的值控制在 1.8) 赖氨酸多异氰酸酯与聚脂多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的乙二胺,生成聚氨酯预聚物,反应时间为 13 小时,反应温度为 35℃,反应后通过液相制备色谱提纯,预聚物通过喷涂的方式修饰在酶层上,再通过电子束辐射成膜,所制的生物传感层附着力良好,在动物体或人体长期测试中不脱落,具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性能。

[0060] 根据上述方法制得的可植入人体的生物酶传感器,电极是修饰一层铂的聚乙烯 (PE) 板;生物酶层是以牛血清蛋白为载体,加入聚葡萄糖苷晾干而成,修饰在金上面;外膜层是赖氨酸多异氰酸酯与聚脂多元醇和聚硅氧烷反应,并添加少量的乙二胺形成的聚氨酯预聚物,通过喷涂、电子束辐射成膜。

[0061] 本发明制备的生物传感层主要应用于葡萄糖传感器,当电极植入测试者皮下时,皮下细胞间液中的葡萄糖通过半透膜透析到传感器工作电极表面,在电极表面葡萄糖与酶发生反应,产生的电信号通过与指血或静脉血对比校正,反映人体组织液葡萄糖水平。经过改进后的生物酶传感器稳定性好,灵敏性高、重现性高、输出电流与葡萄糖浓度的线性范围广泛、响应时间短、可用于连续实时监测。

[0062] 以上实施例所采用的二异氰酸酯或多异氰酸酯可从商业来源购得,如 Aldrich Chemical Company、Thermo Electron 等公司生产的商品名为 Tecoflex、Cardiothane 等材料,或按标准合成方法很容易地制备,如利用 HDI、IPDI、LDI、IPDI 三聚体等合成聚氨酯的常用成分来制备;聚醚多元醇、聚酯多元醇,可从天津市聚氨酯塑料制品厂购得;聚硅氧烷可从 Dow Corning 公司购得,如 DC360 (年度 12,500cst,医用级);丁二醇、乙二胺等常用扩链剂,可从天津博迪化工有限公司等购得,分析纯;色谱提纯设备为上海利穗化工科技有限公司的中低压液相色谱制备仪器,型号 EZ Purifizer。

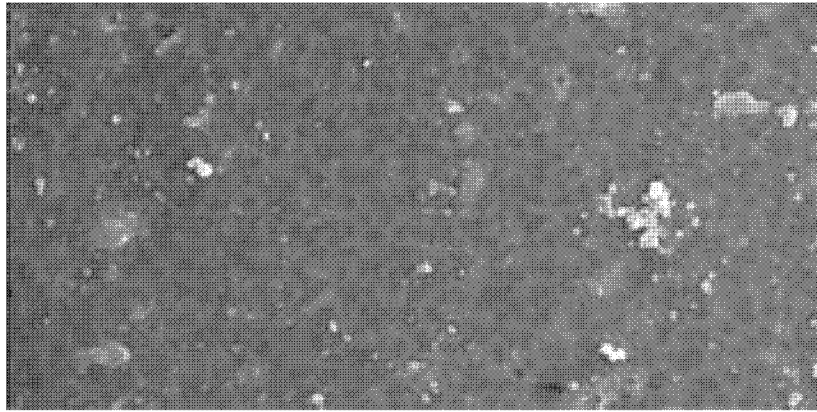


图 1

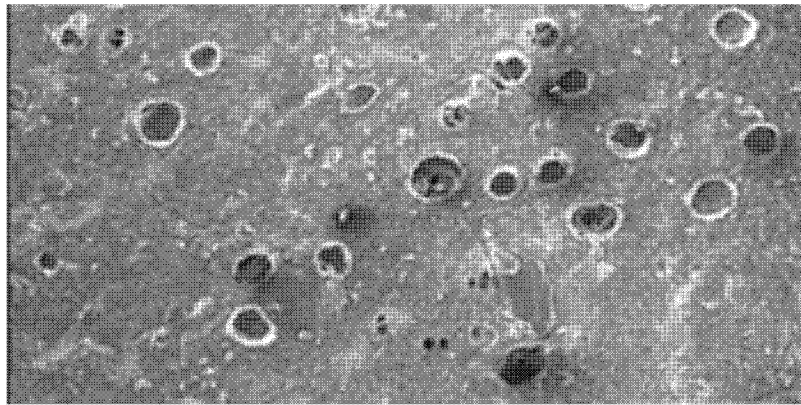


图 2

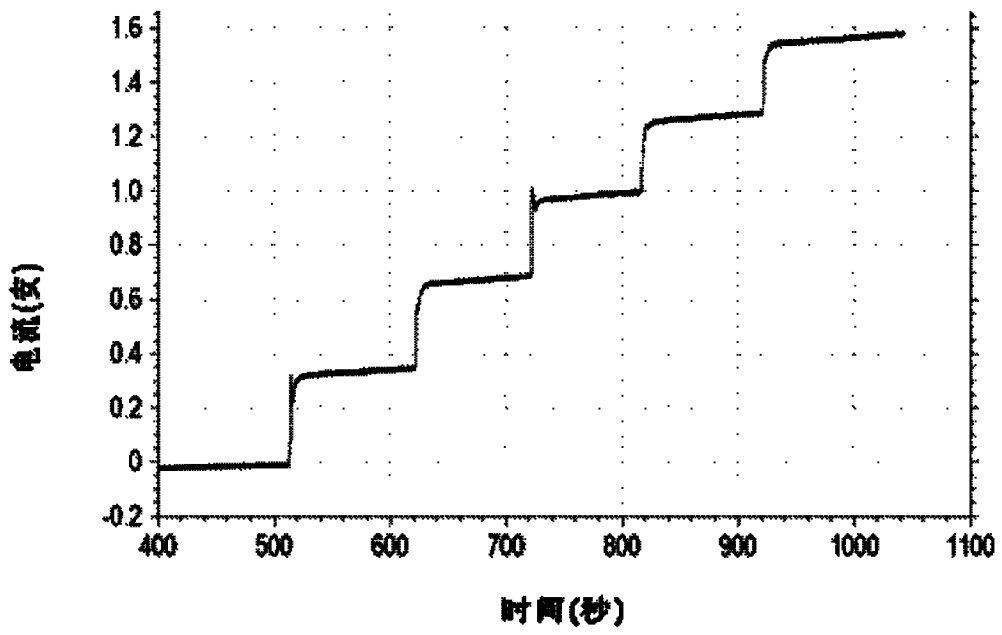


图 3

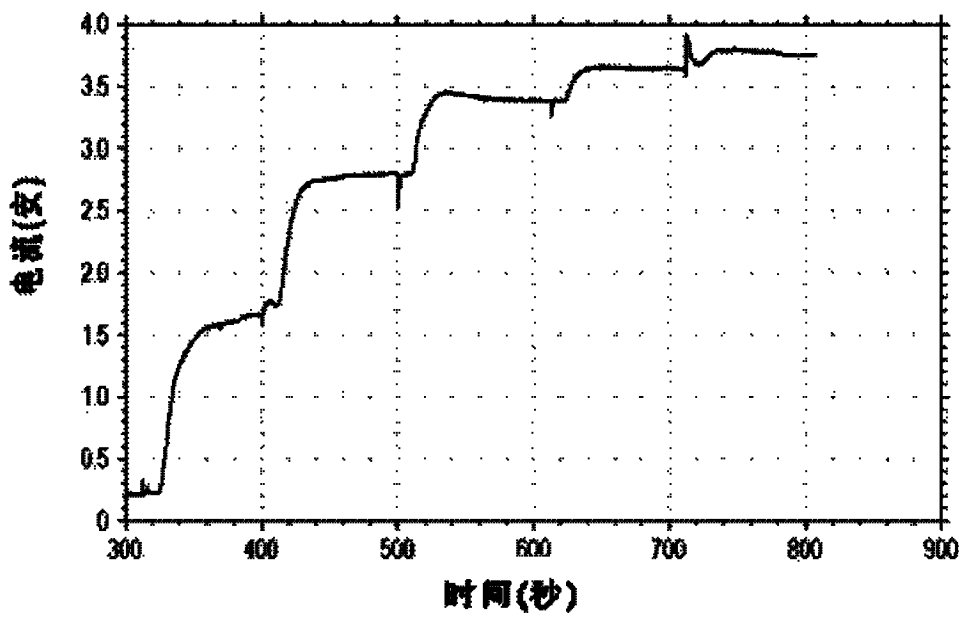


图 4

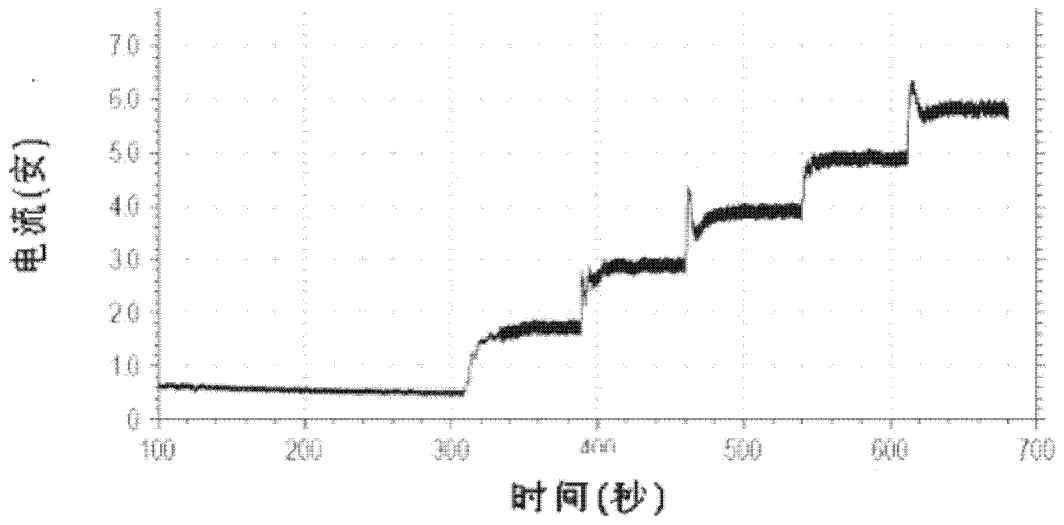


图 5

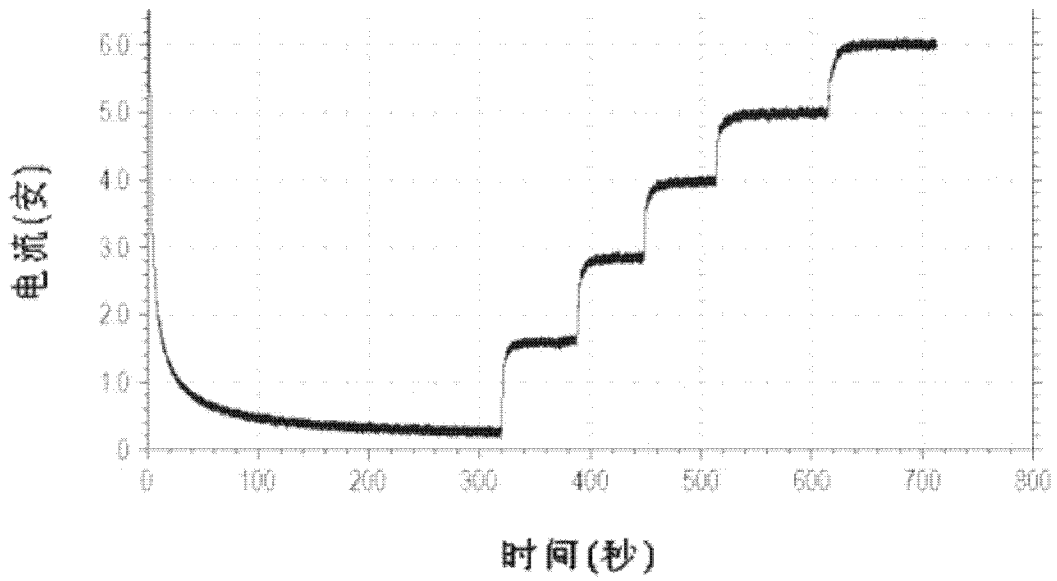


图 6