

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2011 年 1 月 20 日(20.01.2011)



(10) 国際公開番号  
**WO 2011/007384 A1**

- (51) 国際特許分類:  
G01N 27/333 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/003281
- (22) 国際出願日: 2009 年 7 月 14 日(14.07.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 東芝 (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA)  
[JP/JP]; 〒1058001 東京都港区芝浦一丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村善昭 (NAKAMURA, Yoshiaki). 宮本浩久 (MIYAMOTO, Hirohisa).
- (74) 代理人: 砂井 正之 (SAGOI, Masayuki); 〒1058001 東京都港区芝浦一丁目 1 番 1 号東芝テクノセンター株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SENSITIVE MEMBRANE FOR ION SELECTIVE ELECTRODE

(54) 発明の名称: イオン選択性電極用感応膜

(57) Abstract: A sensitive membrane for an ion selective electrode, which is selectively reactive with Na<sup>+</sup> ions. The sensitive membrane for an ion selective electrode is characterized by containing an ionophore, an anion excluder, a plasticizer and a base material, with the ionophore content being 85-95% by weight relative to the total amount of the ionophore and the anion excluder.

(57) 要約: Na<sup>+</sup>イオンに対して、選択的に反応するイオン選択性電極用感応膜であって、イオノフォアとアニオン排除剤と可塑剤と基材を含み、イオノフォアの含有量が、イオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して85重量%～95重量%であることを特徴とするイオン選択性電極用感応膜。



WO 2011/007384 A1

## 明 細 書

発明の名称：イオン選択性電極用感応膜

### 技術分野

[0001] 本発明は、イオン選択性電極用の感応膜に関する。

### 背景技術

[0002] 電解質濃度（例えばカリウムイオン、ナトリウムイオン、塩化物イオン等）の測定には、沈殿試薬を用いる沈殿法、キレート試薬や比色試薬を用いる滴定法や比色法など様々な方法が知られている。その中でイオン選択性電極（I S E : I o n S e l e c t i v e E l e c t r o d e）を用いた電極法は水溶液中の金属イオン濃度を再現性良く、簡単にかつ正確に測定することができるため、現在多くの分野で利用されているイオン濃度測定法のひとつである。電極法は、例えば、作用電極としてA g - A g C l 電極を使用し、A g C l 表面に特定のイオンに選択的に反応するイオノフォアを含む感応膜を塗布してセンサーとしたもので、測定するイオンに応じて感応膜に添加するイオノフォアを変えることで様々なイオンを測定対象とすることができる。この測定方法は、参照電極とともに試料液に浸すだけで試料中のイオン濃度を定量できるため自動化、小型化が比較的容易である特徴を有する。そのため、I S E 方式のイオンセンサーは血液中の電解質濃度測定用途にも積極的に用いられている。

[0003] 近年I S E に用いられてきた感応膜をF E T ( F i e l d E f f e c t t r a n s i s t o r : 電解効果トランジスタ) のゲート部に塗布したI S F E T ( I o n S e l e c t i v e F i e l d E f f e c t T r a n s i s t o r ) をセンサーとする電解質濃度測定方法が注目されている。I S F E T 方式のセンサーは半導体であるF E T を作用電極として使用するため、I S E 方式のセンサーに比べてセンサー自体の取り扱いが容易にできるほか、緊急医療現場においてベッドサイドに設置し「その場測定」する形態などにも容易に対応可能で、大量生産可能なことからセンサーの製造コ

スト低減化が期待でき、医療機器分野で特に要求が高いセンサーのディスプレイ化に容易に応えることができる。

[0004] 上記に示した I S E や I S F E T 方式のセンサー等の電極において、実際にイオンを検知するのは作用電極表面に塗布された感応膜である。センサー性能は塗布した感応膜自体の厚さなどの物理的な形状だけでなく、感応膜を構成する薬剤の種類や薬剤の混合比など化学的な特性に大きく依存することが知られている。

[0005] イオノフォアを用いた感応膜の例として、感応膜からイオノフォアが漏出することが無いように、ゾルーゲル感応膜を用いている例がある（例えば、特許文献 1 を参照）。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0006] 特許文献1：特開 2 0 0 0 - 1 1 9 2 9 1 号公報

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、低い濃度の電解質を測定する際に、他のイオンが測定対象の電解質を妨害し、電解質濃度の測定が困難であるという問題があった。

[0008] そこで、本発明は特定イオンに対して選択的に反応する感応膜について、選択性の優れたイオン選択性電極用感応膜を提供する。

## 課題を解決するための手段

[0009] 本発明のイオン選択性電極用感応膜は、 $\text{Na}^+$ イオンに対して、選択的に反応するイオン選択性電極用感応膜であって、イオノフォアとアニオン排除剤と可塑剤と基材を含み、前記イオノフォアの含有量が、前記イオノフォアと前記アニオン排除剤との混合量に対して 8 5 重量%～9 5 重量%であることを特徴とする。

## 発明の効果

[0010] 本発明によれば、 $\text{Na}^+$ イオンに対して選択的に反応する感応膜について、選

択性の優れたイオン選択性電極用感応膜を提供することができる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1] 第1の実施形態に係るネルンスト応答の結果を示す図。

[図2] 第1の実施形態に係る選択係数の結果を示す図。

### 発明を実施するための形態

[0012] 以下、図面を参照しつつ本発明の実施形態について説明する。また、以下説明する図面において、符号が一致するものは、同じものを示しており、重複した説明は省略する。

[0013] (第1の実施形態)

本発明の第1の実施形態に係わるイオン選択性電極用感応膜について説明する。

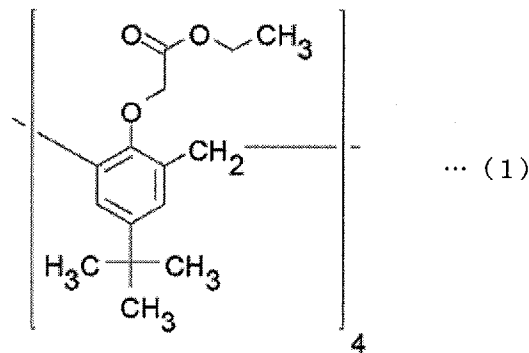
[0014] 本実施形態に係わるイオン選択性電極用感応膜は、主にイオノフォア、アニオン排除剤、可塑剤、基材から構成される。

[0015] これらをTHF（テトラヒドロフラン）等の有機溶媒で溶解し、その溶液を適当な容器で溶媒を揮発させてフィルムを形成（キャスト）することによって感応膜を形成することができる。

[0016] 形成した感応膜は、キャストした後にAg—AgCl電極やFETのゲート電極に塗布してもよいし、溶液をAg—AgCl電極やFETのゲート電極に塗布した後にキャストしてもよい。

[0017] 感応膜内のイオノファは、測定対象の溶液中の特定イオンを選択的に感応する働きをする。イオノファとしては、カリックスアレーン系及びクラウンエーテル系がある。カリックスアレーン系は、例えば4-tert-Butylcalix[4]arene-tetraacetic acid tetraethyl ester（下記式1）がある。

[化1]



[0018] クラウンエーテル系は、従来からナトリウムイオン選択性電極用のイオノフォアとして実用化されているのは、環状化合物であるクラウンエーテルから誘導されたものであり、特にビス-12-クラウン-4 (Bis-12-Crown-4) 誘導体が使われている。

[0019] アニオン排除剤は、アニオンをイオン選択性電極用感応膜中に取り込みにくくする働きをする。アニオン排除剤としては、TFBP (Tetrakis [3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl] borate, sodium salt) や Na-TBP (Tetraphenylborate, sodium salt) がある。

[0020] 可塑剤は、イオン選択性電極用感応膜を柔軟にする働きをする。可塑剤としては、NPOE (2-ニトロフェニルオクチルエーテル) がある。

[0021] 基材は、イオン選択性電極用感応膜の形状を一定に保つ働きをする。基材としては、PVC (ポリ塩化ビニル) がある。

[0022] 可塑剤の含有量が多いと膜の流動性が大きくなるので膜が形成しづらくなり、少ないと形成した膜の柔軟性が不足するので膜が劣化しやすくなるため、イオン選択性電極用感応膜の製造に際し、基材の重量に対して可塑剤の重量が2倍であることが好ましい。

[0023] 本実施形態のイオン選択性電極用感応膜は、イオノフォアの含有量がイオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して85重量%~95重量%であることが好ましい。

[0024] 本実施形態に係わるイオン選択電極用感応膜を用いることによって、特定

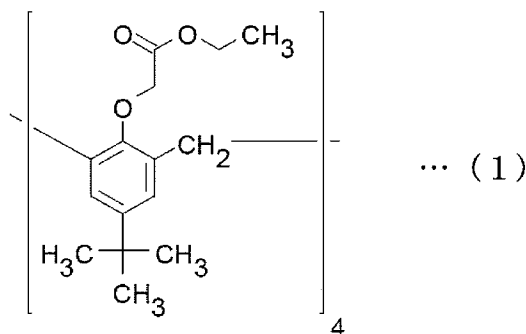
イオンを効率よく測定することができる。

[0025] (実施例 1)

第 1 の実施形態で説明したイオン選択性電極用感応膜を用いて  $\text{Na}^+$  イオンに対するネルンスト応答、及び選択係数について測定した。イオン選択性電極用感応膜の性能は、ネルンスト応答と選択係数の 2 つの指数によって定まる。すなわち、ネルンスト応答と選択係数の両方が良好であれば、優れたイオン選択性電極用感応膜といえる。

[0026] イオン選択性電極用感応膜は、4-tert-Butylcalix[4]arene-tetraacetic acid tetraethyl ester (下記式 1)

[化2]



[0027] (イオノファ) と  $\text{Na-TBP}$  (アニオン排除剤) の添加量を変化させて、イオノフォアの含有量がイオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して 70 重量%～99 重量%にして、幾つか作製した。イオノフォアは 0.2 g～4 g 添加し、アニオン排除剤は 3.7 g～33.3 g で添加した。

[0028] イオン選択性電極用感応膜の性質を示す指標として、ネルンスト応答と選択係数が用いられる。評価手順は、日本工業規格 JIS-K-0122「イオン電極測定方法通則」に定められている方法に沿って行った。以下、評価方法等について具体的に述べる。

[0029] <ネルンスト応答>

ネルンスト応答とは、以下の式 1 に示す、電極の電位を記述したネルンストの式におけるネルンストの傾きとの一致の度合いを表す。一致しているほど十分な感度をもっているといえる。

[数1]

$$E = E_0 + \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln(C) \quad \dots \text{(式1)}$$

[0030]  $E_0$ は、標準電位（V）、Rは気体定数（J／mol）、Fはファラデー定数、Tは温度（K）、Cは溶液濃度（mol）を示す。

[0031] ネルンストの傾きとは、 $RT/F$ を示す。本実施例では、Tを298.15 Kとした。

[0032] ネルンストの傾きを評価するに際し、NaClを298.15 KのH<sub>2</sub>Oで希釈して1 mol／l～ $1 \times 10^{-5}$  mol／lの濃度に調整してNaCl溶液を作成した。調整したNaCl溶液中に、KCl飽和溶液を内部液とする基準電極と第1の実施形態で説明した方法を用いて作製したイオン選択性電極用感応膜をFETゲート部に厚さが約70 μmになるように塗布してISFET化したイオンセンサーとを浸して、NaCl濃度と基準電極ーイオンセンサー間の電位をプロットして、その傾きを最小二乗法で求めた。

[0033] このとき、基準電極ーイオンセンサー間の電位測定には市販されているAPPLE ELECTRONICS CORP社製FET SENSOR DRIVER MODEL 342を使用した。

[0034] 図1にイオノフォアの含有量に対するネルンストの傾きの変化をプロットした結果を示す。横軸がイオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対するイオノフォアの含有量（重量％）を示す。縦軸は、ネルンストの傾き（mV／decade）を示す。

[0035] 298.15 Kにおいて、ネルンスト応答の理論値は、59.16 mV／decadeである。

[0036] 一般的に、ネルンスト応答の理論値を100%としたときの実験結果が70%以上であれば良い感度を示す。

[0037] 298.15 Kにおけるネルンスト応答の理論値（59.16 mV／decade）を100%とすると本実施例で得られた結果はネルンスト応答の理論値に対して77%～95%であり、良い感度を示していることがわかる

。

[0038] <選択係数>

選択係数とは、妨害イオン（共存イオン）を一定量含んだ状態での測定限界を示す指標であり、小さな値ほど、低い濃度でも測定可能なことを示している。

[0039] 選択係数を評価するに際し、妨害イオン（共存）イオンとして $K^+$ とし、 $0.1\text{ mol/l}$ の $KCl$ 溶液を希釈液として $1\text{ mol/l} \sim 1 \times 10^{-5}\text{ mol/l}$ に濃度調整した $NaCl$ 溶液をネルンストの傾きの評価の場合と同じように、 $KCl$ 飽和溶液を内部液とする基準電極と第1の実施形態で作製したイオン選択性電極用感応膜をFETゲート部に厚さ $70\text{ }\mu\text{m}$ で塗布してISFETセンサーと浸して、 $NaCl$ 濃度と基準電極—イオンセンサー間の電位応答をプロットした。

[0040] さらに、妨害イオン（共存イオン）の影響を受けて応答電位が変化しない濃度領域における直線的応答部分の延長線上と測定対象イオン濃度に比例して変化する濃度領域における直線的応答部分の延長線との交点から測定対象イオン濃度 $C_x\text{ mol/l}$ を以下の式2によって選択係数 $S$ を求めた。

[数2]

$$S = \log_{10} \left( \frac{C_x}{\text{妨害イオン濃度}} \right) = 0.1 \quad \dots (\text{式2})$$

[0041] 図2にイオノフォアの含有量に対する選択係数の変化をプロットした結果を示す。横軸がイオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対するイオノフォアの含有量（重量％）を示す。縦軸は、選択係数を示す。

[0042] 一般的に、 $Na^+$ を測定した場合の選択係数は、 $-1.8$ 程度であり（例えば、参考文献1「株式会社堀場製作所、 $Na^+ \cdot K^+ \cdot Cl^-$ 3項目自動電解質分析装置（SERA-520）、July 1999、No3、Pages 25-32」を参照）、これを図2の破線で示す。

[0043] これに対して、イオノフォアの含有量がイオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して、 $85\text{ 重量}\% \sim 95\text{ 重量}\%$ において、選択係数が $-2.5$

以下と顕著に下がっていることがわかる。

- [0044] これは、イオノフォアの含有量が減少すると（イオノフォアの重量%が85%以下）、溶液中の特定イオンを選択的に感応できなくなるからであると考えられる。
- [0045] また、イオノフォアの含有量がある一定量以上（イオノフォアの重量%が95%以上）になると、イオノフォアが有する空孔径に適した大きさの金属イオンを選択的に取り込む空穴部分をイオノフォア分子自体で塞いでしまうからであると考えられる。
- [0046] よって、イオノフォア含有量に対するネルンスト応答と選択係数が良好なのは、イオノフォアの含有量が、イオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して85重量%～95重量%であることがわかる。すなわち、イオノフォアの含有量が、イオノフォアとアニオン排除剤との混合量に対して85重量%～95重量%で、良好なイオン選択性電極用感応膜が得られることがわかる。

## 請求の範囲

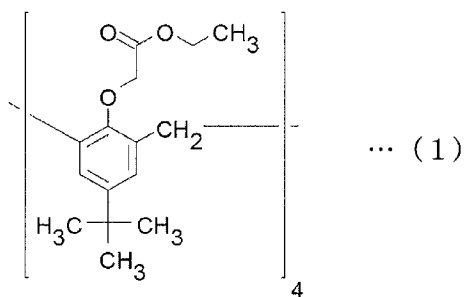
[請求項1]  $\text{Na}^+$ イオンに対して、選択的に反応するイオン選択性電極用感応膜であって、

イオノフォアとアニオン排除剤と可塑剤と基材を含み、

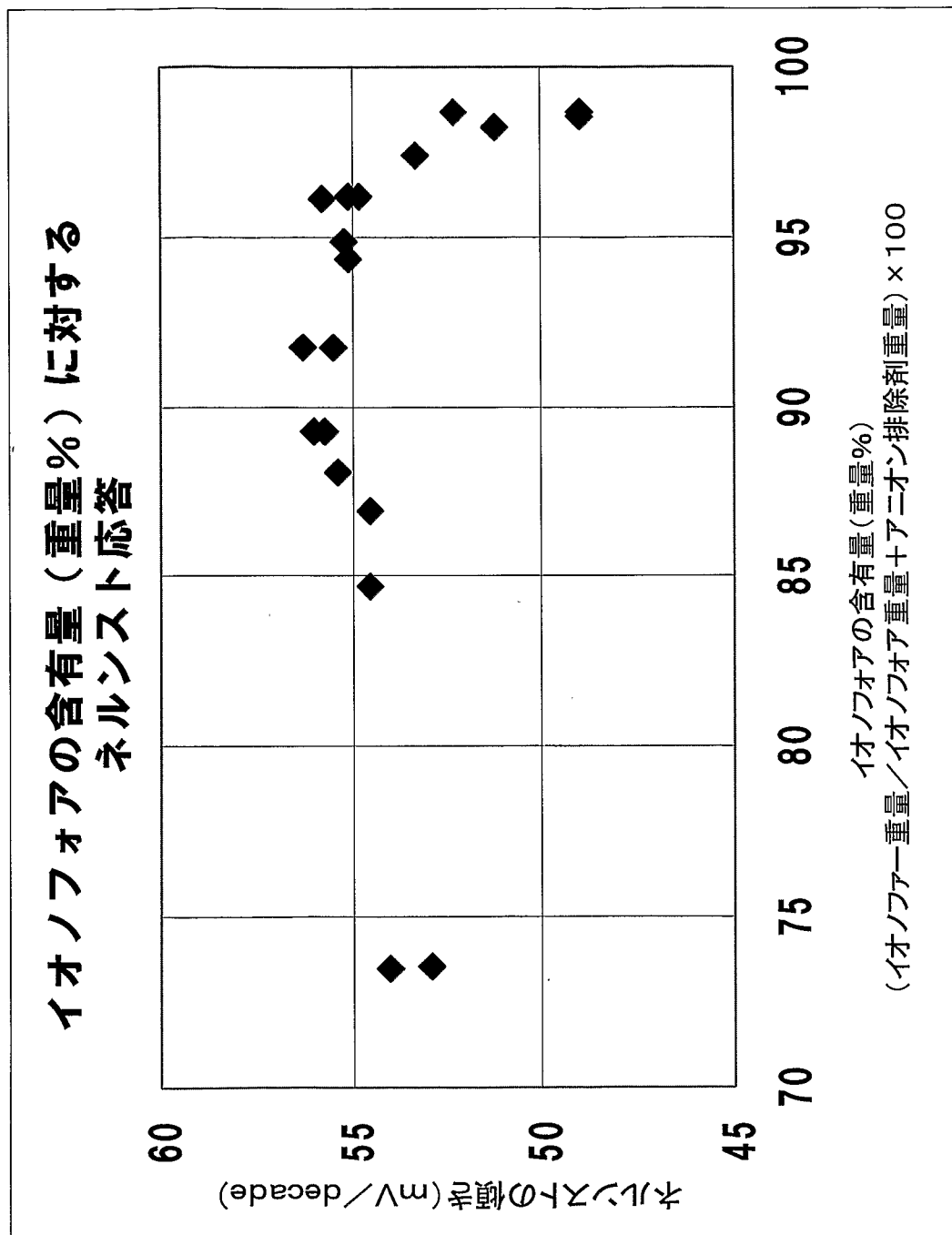
前記イオノフォアの含有量が、前記イオノフォアと前記アニオン排除剤との混合量に対して85重量%～95重量%であることを特徴とするイオン選択性電極用感応膜。

[請求項2] 前記イオノフォアが下記式1であり、前記アニオン排除剤が $\text{Na}^+$ -TBPであることを特徴とする請求項1に記載のイオン選択性電極用感応膜。

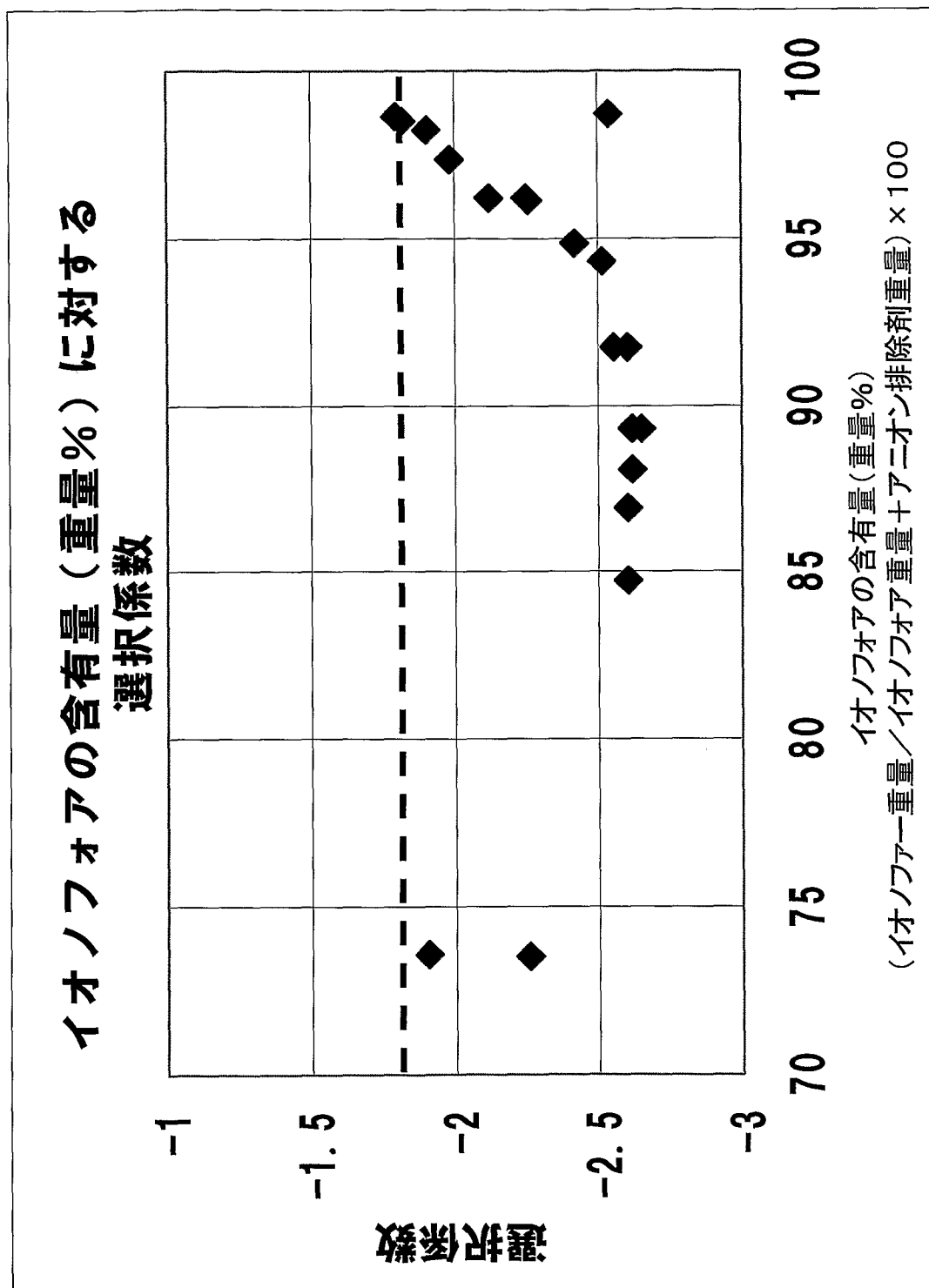
[化3]



【図1】



【図2】



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/003281

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/333 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N27/333

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2009 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2009 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2009 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 11-194115 A (Taiyo Yuden Co., Ltd.),                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                     |
| Y         | 21 July 1999 (21.07.1999),<br>paragraphs [0012] to [0016]; tables 1, 2<br>(Family: none)                                                                                                                                                                                                                  | 2                     |
| Y         | GRADY T, CADOGAN A, MCKITTRICK T, HARRIS S J,<br>DIAMOND D, MCKERVEY M A, Sodium-selective<br>electrodes based on triester monoacid<br>derivatives of p-tert-butylcalix [4]<br>arene. Comparison with tetraester calyx [4]<br>arene ionophores., Anal Chim Acta, 1996.12.30,<br>Vol.336 No.1/3, Page.1-12 | 2                     |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 October, 2009 (21.10.09)

Date of mailing of the international search report  
02 November, 2009 (02.11.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N27/333 (2006.01) i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N27/333

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 0 9 年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus (JDreamII)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                    | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| X               | JP 11-194115 A (太陽誘電株式会社) 1999.07.21,<br>段落【0012】 - 【0016】 , 【表 1】 , 【表 2】                                                                                                                                                                                                                           | 1              |
| Y               | (ファミリーなし)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2              |
| Y               | GRADY T, CADOGAN A, MCKITTRICK T, HARRIS S J, DIAMOND D , MCKERVEY<br>M A, Sodium-selective electrodes based on triester monoacid<br>derivatives of p-tert-butylcalix [4] arene. Comparison with<br>tetraester calix [4] arene ionophores., Anal Chim Acta,<br>1996.12.30, Vol.336 No.1/3, Page.1-12 | 2              |

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 1 0 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 2 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

柏木 一浩

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

2 J

3 4 9 5