

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 27/333 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037235.7

[43] 公开日 2007年10月10日

[11] 公开号 CN 101052872A

[22] 申请日 2005.9.26

[21] 申请号 200580037235.7

[30] 优先权

[32] 2004.9.24 [33] US [31] 10/949,961

[86] 国际申请 PCT/DK2005/000607 2005.9.26

[87] 国际公布 WO2006/032284 英 2006.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.28

[71] 申请人 雷迪奥米特医学公司

地址 丹麦布伦斯霍伊

共同申请人 森德克斯医学股份有限公司

[72] 发明人 珍妮弗·A·桑普罗尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 宋莉 贾静环

权利要求书5页 说明书10页 附图9页

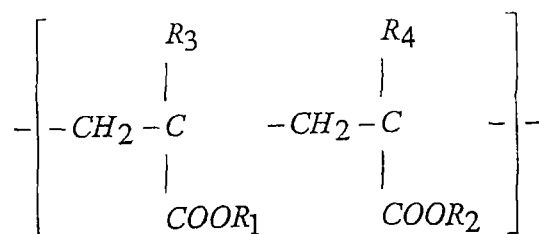
[54] 发明名称

聚合物参比电极

[57] 摘要

本发明为一种性能等于或者优于现有技术电极的聚合物参比电极，其中不存在增塑剂，并且其中这种性能通过向膜中引入具有足够低玻璃化转变温度(T_g)的聚合物来实现，由此模拟高增塑的热塑性膜的特性。优选的聚合物为聚丙烯酸酯，优选地具有直链主链和悬垂的取代基。该膜可以进一步包括亲脂性聚合物和亲脂性添加剂，如盐。在该参比电极中，该膜覆盖在由任选地涂有电解质的内触点构成且夹带在亲脂性聚合物中的内电极上。该聚合物参比电极优选地用于离子选择电极组件的环境中。

- 1、一种聚合物参比电极，其包括：
含有具备稳定电位的触点的内电极，和
包含玻璃化转变温度(T_g)小于约 25°C的膜聚合物的膜，其中该膜聚合物包含悬垂于聚合物主链的亲脂性增塑基团。
- 2、根据权利要求 1 的聚合物参比电极，其中该膜聚合物的 T_g 小于约 0°C。
- 3、根据权利要求 2 的聚合物参比电极，其中该膜聚合物的 T_g 为约-10°C 至约-100°C，优选为约-10°C至约-60°C。
- 4、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极，其中该亲脂性增塑基团选自 C₁~C₁₆ 烷基，优选 C₁~C₁₂ 烷基，更优选 C₃~C₇ 烷基。
- 5、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极，其中该膜聚合物的聚合物主链包含聚丙烯酸酯主链。
- 6、根据权利要求 5 的聚合物参比电极，其中该膜聚合物包含下式的片段：



其中，该亲脂性增塑基团 R₁ 和 R₂ 相同或不同且选自 C₁~C₁₆ 烷基、优选 C₁~C₁₂ 烷基，且 R₃ 和 R₄ 相同或不同且选自 H 和 CH₃。

7、根据权利要求 6 的聚合物参比电极，其中该亲脂性增塑基团 R₁ 和 R₂ 相同且选自 C₁~C₇ 烷基、优选 C₁~C₄ 烷基，且 R₃ 和 R₄ 相同且选自 H 和 CH₃。

8、根据权利要求 6 或 7 中任一项的聚合物参比电极，其中该膜聚合物包含选自甲基丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯和丙烯酸庚酯的单体的均聚物。

9、根据权利要求 6 的聚合物参比电极，其中该亲脂性增塑基团 R₁ 选自

C₁~C₃ 烷基, 该亲脂性增塑基团 R₂ 选自 C₄~C₁₂ 烷基、优选 C₄~C₇ 烷基, 且 R₃ 和 R₄ 相同或不同且选自 H 和 CH₃。

10、根据权利要求 6 或 9 中任一项的聚合物参比电极, 其中该膜聚合物包含选自甲基丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯和丙烯酸庚酯的至少两种单体的共聚物。

11、根据权利要求 10 的聚合物参比电极, 其中该膜聚合物为丙烯酸丁酯与甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

12、根据权利要求 11 的聚合物参比电极, 其中丙烯酸丁酯与甲基丙烯酸甲酯的摩尔比为约 50:50 至约 95:5, 优选为约 80:20。

13、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极, 其中该膜进一步包含至少一种亲脂性聚合物或聚合物取代基。

14、根据权利要求 13 的聚合物参比电极, 其中该亲脂性聚合物或聚合物取代基选自硅橡胶、聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯、聚氯乙烯羧酸化共聚物、羧酸化聚氯乙烯、聚氯乙烯-共聚-乙酸乙烯酯-共聚-乙烯醇和其组合。

15、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极, 其中该膜进一步包含至少一种亲脂性添加剂。

16、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极, 其中该膜被至少一层聚合物覆盖层覆盖。

17、根据权利要求 16 的聚合物参比电极, 其中该至少一层聚合物覆盖层选自亲水性聚氨酯(PU)和醋酸纤维素。

18、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极, 其中该内电极的触点包括金属、金属合金、金属氧化物、金属盐或其组合。

19、根据权利要求 18 的聚合物参比电极, 其中该触点包括银/氯化银。

20、根据权利要求 18 的聚合物参比电极, 其中该触点包括钠钒青铜。

21、根据前述权利要求中任一项的聚合物参比电极, 其中该内电极进一步包含与该触点电解联系的内电解质。

22、根据权利要求 21 的聚合物参比电极, 其中该内电解质包含盐, 其中该盐的阳离子和阴离子组分的尺寸相似。

23、根据权利要求 21 或 22 中任一项的聚合物参比电极, 其中该内电解质夹带在至少一种亲水性聚合物中。

24、根据权利要求 23 的聚合物参比电极，其中该至少一种亲水性聚合物选自聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚丙烯酸乙酯(PVA)。

25、根据权利要求 21~24 中任一项的聚合物参比电极，其中该内电解质进一步包括至少一种吸湿性化合物。

26、根据权利要求 21~25 中任一项的聚合物参比电极，其中该内电解质至少涂布该触点的一部分。

27、根据权利要求 21~26 中任一项的聚合物参比电极，其中该膜掺有该内电解质。

28、一种用于聚合物参比电极的膜，其包含玻璃化转变温度(Tg)小于约 25℃的膜聚合物，其中该膜聚合物包括悬垂于聚合物主链的亲脂性增塑基团。

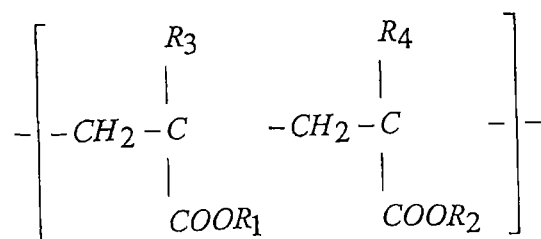
29、根据权利要求 28 的膜，其中该膜聚合物的 Tg 小于约 0℃。

30、根据权利要求 29 的膜，其中该膜聚合物的 Tg 为约-10℃至约-100℃，优选为约-10℃至约-60℃。

31、根据权利要求 28~30 中任一项的膜，其中该亲脂性增塑基团选自 C₁~C₁₆ 烷基，优选 C₁~C₁₂ 烷基，更优选 C₃~C₇ 烷基。

32、根据权利要求 28~31 中任一项的膜，其中该膜聚合物的聚合物主链包含聚丙烯酸酯主链。

33、根据权利要求 32 的膜，其中该膜聚合物包含下式的片段：



其中，该亲脂性增塑基团 R₁ 和 R₂ 相同或不同且选自 C₁~C₁₆ 烷基、优选 C₁~C₁₂ 烷基，且 R₃ 和 R₄ 相同或不同且选自 H 和 CH₃。

34、根据权利要求 33 的聚合物参比电极，其中该亲脂性增塑基团 R₁ 和 R₂ 相同且选自 C₁~C₇ 烷基、优选 C₁~C₄ 烷基，且 R₃ 和 R₄ 相同且选自 H 和 CH₃。

35、根据权利要求 33 或 34 中任一项的膜，其中该膜聚合物包含选自甲

基丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯和丙烯酸庚酯的单体的均聚物。

36、根据权利要求 33 的聚合物参比电极，其中该亲脂性增塑基团 R_1 选自 $C_1\sim C_3$ 烷基，该亲脂性增塑基团 R_2 选自 $C_4\sim C_{12}$ 烷基、优选 $C_4\sim C_7$ 烷基，且 R_3 和 R_4 相同或不同且选自 H 和 CH_3 。

37、根据权利要求 33 或 36 中任一项的膜，其中该膜聚合物包含选自甲基丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯和丙烯酸庚酯的至少两种单体的共聚物。

38、根据权利要求 37 的膜，其中该膜聚合物为丙烯酸丁酯与甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

39、根据权利要求 38 的膜，其中丙烯酸丁酯与甲基丙烯酸甲酯的摩尔比为约 50:50 至约 95:5，优选为约 80:20。

40、根据权利要求 28~39 中任一项的膜，其中该膜进一步包含至少一种亲脂性聚合物或聚合物取代基。

41、根据权利要求 40 的膜，其中该至少一种亲脂性聚合物或聚合物取代基选自硅橡胶、聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯、聚氯乙烯羧酸化共聚物、羧酸化聚氯乙烯、聚氯乙烯-共聚-乙酸乙烯酯-共聚-乙烯醇和其组合。

42、根据权利要求 28~41 中任一项的膜，其中该膜进一步包含至少一种亲脂性添加剂。

43、根据权利要求 28~42 中任一项的膜，其中该膜掺有内电解质。

44、根据权利要求 28~43 中任一项的膜，其中该膜被至少一层聚合物覆盖层覆盖。

45、根据权利要求 44 的膜，其中该至少一层聚合物覆盖层选自亲水性聚氨酯(PU)和醋酸纤维素。

46、根据权利要求 1~27 中任一项的聚合物参比电极或者根据权利要求 28~45 中任一项的用于聚合物参比电极的膜在生理流体如血液中的一种或多种参数的电位测定中的用途。

47、一种传感器板，其包括一种或多种测量传感器和布置在惰性载体材料之上的根据权利要求 1~27 中任一项的聚合物参比电极。

48、根据权利要求 47 的传感器板，其中该一种或多种测量传感器对一种或多种参数具有选择性，该参数选自 pH, pCO₂, pO₂, 电解质如 Li⁺、Na⁺、K⁺、Ca⁺⁺、Mg⁺⁺、Cl⁻、HCO₃⁻和 NH₄⁺，血红蛋白，血红蛋白衍生物，血细胞比容(Hct)，及代谢物如胆红素、葡萄糖、乳酸盐、脲、血脲氮(BUN)、肌酸或肌酸酐。

聚合物参比电极

技术领域

本发明涉及一种用于与离子选择电极联合使用的聚合物参比电极。更具体地，本发明涉及聚合物膜和包含该参比电极的电极。

背景技术

离子选择电极(ISE)广泛用于测量各种生物和非生物流体中的离子浓度。待测的离子在复杂性从饮用水(相对简单的溶液)中的氟化物到血液(实质上更复杂的溶液)中的电解质不等的流体中。通常在生物溶液中，采用含有多种离子选择电极的传感器测量单一样品中的多种离子。

通常，离子选择电极由离子选择膜、内电解质溶液和内参比电极构成。该内参比电极包含在离子选择电极组件内部，且通常由银/氯化银电极组成，该电极与含有固定浓度的氯化物和该膜对其具有选择性的离子的适当溶液接触。该离子选择电极必须与参比电极(即“外”或“外部”参比电极)联合使用，由此形成完整的电化学电池。该构造通常表示为外参比电极 | 测试溶液 | 膜 | 内参比电极，或者外参比电极 | 测试溶液 | 离子选择电极。测量的电位差(离子选择电极相对于外参比电极的电位)和溶液中给定离子的活度的对数成直线关系。该参比电极在电化学测量中普遍的条件下保持相对于该溶液相对恒定的电位，并且进一步用于监控工作参比电极的电位。

常规参比电极的实例为银/氯化银(Ag/AgCl)单接界(single junction)参比电极，如经常与pH计一起使用的那些电极。这种参比电极通常由含有用AgCl使其饱和的4M氯化钾(KCl)溶液的内电解质溶液的圆柱形玻璃管组成。该玻璃管的底部用多孔陶瓷烧结料密封，该多孔陶瓷烧结料允许内电解质溶液缓慢通过并且与外测试溶液形成液体接界(liquid junction)。涂有氯化银层的银线浸入填充溶液中。将该线与连接于测量系统的低噪声电缆连接，由此使得能测量该接界两端的电压。

最近，特别感兴趣的领域为用于与电化学体系一起使用的平面微型参比电极。聚合物参比电极提供了低成本、容易制造和微型构造的优点。尽管各

种微型平面电化学传感器已成功地实现了商业化,但是仍需要提出稳定的和可靠的微型平面参比电极。聚合物参比电极的基本结构为包裹已知参比电极如 Ag/AgCl 的惰性膜。Nolan 等人在 Anal. Chem. 1997, (60), 1244-1247 中已公开了包含用聚氨酯或 Nafion[®]膜覆盖的内电解质的聚合物参比电极。但是,该膜的有效性受到所需的长调节时间限制。Yoon 等人在 Sensors and Actuators B, (64) 8-14 中已描述了在 Ag/AgCl 上包含亲水性聚氨酯膜的聚合物参比电极,该亲水性聚氨酯膜掺有等摩尔浓度的阳离子和阴离子亲脂性添加剂。这种参比电极的局限性在于长的预调节时间和离子敏感性。Choi 等人在美国专利申请公报 2002/0065332 中已公开了包含 1)多孔聚合物或亲水性增塑剂如醋酸纤维素和 2)亲脂性聚合物如聚氯乙烯或聚氨酯的聚合物参比电极膜,其形成高增塑的热塑性膜并具有调节时间短的优点,但是,这种膜配方的局限性在于可能发生增塑剂滤出,由此改变了该膜的特性。另外,未掺杂的聚氯乙烯膜由于聚合物中的杂质而经常显示对离子的敏感性。虽然这些教导证实了在利用聚合物膜构造参比电极中可能获得合理结果,但是仍然存在很大的局限性如长的预调节时间,由于增塑剂滤出而导致的膜中的变化和由于膜中的杂质而导致的可能的离子干扰。

发明内容

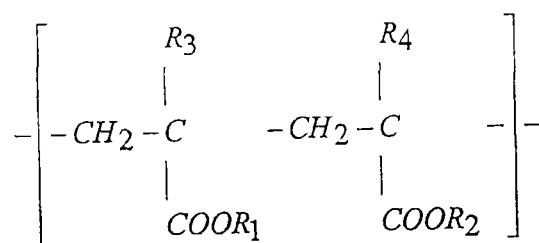
本文中的发明为对上述现有技术电极的显著改进。在其主要的实施方式中,本发明为含有包含具有稳定电位的触点(contact)的内电极和包含玻璃化转变温度(Tg)小于约 25°C 的膜聚合物的膜的聚合物参比电极,其中该膜聚合物包含悬垂于聚合物主链的亲脂性增塑基团。关键的是 Tg 低于测量室的工作温度(通常为室温, 25°C); 即在不存在增塑剂时其在工作温度下是柔性的。由此该膜将在室温下使用期间和储存期间均是软的。该 Tg 还应当优选低于储存温度,使得储存期间保持膜的塑性。由此,优选 $Tg \leq 0^{\circ}\text{C}$, 且更优选 $Tg \leq -10^{\circ}\text{C}$ 。Tg 优选为 -10°C 至 -100°C , 且更优选为 -10°C 至 -60°C 。该膜必须表现得好像其被增塑一样,由此能容许至少可操作水平的膜活动性。否则,膜的阻抗将过大且其不能用于进行电化学测量。

因此,本发明为具有比得上现有技术电极的基本结构的聚合物参比电极,但是其中先前所需的增塑剂组分已从该膜中排除并且已被具有足够低 Tg 的无增塑剂的聚合物代替,使得实现了等于或者优于现有技术装置的性

能,且无增塑剂的存在导致的有害性能。由此,依据本发明提供了参比电极,其在延长的时间段内具有适宜的膜活动性,具有低阻抗和离子干扰,且提供了膜的快速水合和/或快速调节。

优选的但并非必须的是,该聚合物具有直链部分和支链部分。优选的膜聚合物通常为甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物,但是也可以使用具有必备的 Tg 性能和另外具有适宜的电极膜性能的任意适宜聚合物。另外,该电极可以含有适用于生物传感器的附加的聚合物,例如聚氯乙烯、聚氨酯或硅橡胶,和亲脂性或亲水性添加剂。

人们可以将另一适宜的(和优选的)无增塑剂的膜表征为一种包含具有 R₁ 和 R₂ 侧烷基的甲基丙烯酸酯单体的共聚物的膜,其中 R₁ 为任意的 C₁₋₃ 烷基且 R₂ 为任意的 C₄₋₁₂ 烷基。具有不同侧烷基(不同长度和支化度)的甲基丙烯酸酯单体的使用,能使人们获得不仅具有无增塑剂的增塑效应而且对于期望的 Tg 具有更好的机械强度的聚合物材料。由此,可以通过选择或多或少的单体的支化和或长或短的链长来调整和优化所获得的 Tg 和机械强度,并且以多种方式将这些组合。优选的膜聚合物包括可以由下式概括的片段:



其中,该亲脂性增塑基团 R₁ 和 R₂ 相同或不同且选自 C₁~C₁₆ 烷基、优选 C₁~C₁₂ 烷基,且 R₃ 和 R₄ 相同或不同且选自 H 和 CH₃。

内触点可以是任意适宜的触点材料,包括但并非限于 Ag/AgCl。导电的电解质可以是任意适宜的盐,如 KCl、甲酸钠、氯化钠等。该内电解质可以夹带在任意适宜的亲水性惰性聚合物中,其可以是但并非限于亲水性聚氨酯(PU)、聚己基乙基甲基丙烯酸酯(pHEMA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)或其它亲水性聚合物。

附图说明

附图为由下面给出的各种实验中获得的数据的图解表示,并且本质上是示例性的。在每个所述实验中,通过传感器检测溶液中的特定离子或化合物,

该传感器包括离子选择电极和本发明的参比电极，并且将该检测与通过使用已知性能的参比电极的传感器、在相同溶液中对相同离子或化合物的同步检测进行对比。对于每个图，Y轴为以本发明的参比电极为参照的各个常规传感器的数值，且X轴为以常规参比电极(ABL™ 725 分析仪的参比电极，Radiometer Medical ApS, Denmark)为参照的各个常规传感器的数值。性能区间的实线边界体现了实验分析仪和 ABL 725 参比分析仪二者的不确定性，并且由所公布的性能测试结果来计算。组合的性能区间定义了分析仪的置信区间(2 标准偏差)性能带。这些图显示了对比数据并且也表明了数据的误差范围。

图 1 描述了不同天数内、以本发明参比电极为参照的 pH 电极与以常规参比电极为参照的 pH 电极对比的响应，并且证实了这些数值与使用/暴露于血液相一致。

图 2 描述了不同天数内、以本发明参比电极为参照的 $p\text{CO}_2$ 电极与以常规参比电极为参照的 $p\text{CO}_2$ 电极对比的响应，并且证实了这些数值与使用/暴露于血液相一致。

图 3 描述了不同天数内、以本发明参比电极为参照的钠(Na^+)离子选择电极与以常规参比电极为参照的 Na^+ 离子选择电极对比的响应，并且证实了这些数值与使用/暴露于血液相一致。

图 4 描述了不同天数内、以本发明参比电极为参照的钾(K^+)离子选择电极与以常规参比电极为参照的 K^+ 离子选择电极对比的响应，并且证实了这些数值与使用/暴露于血液相一致。

图 5 描述了不同天数内、以本发明参比电极为参照的钙(Ca^{++})离子选择电极与以常规参比电极为参照的 Ca^{++} 离子选择电极对比的响应，并且证实了这些数值与使用/暴露于血液相一致。

图 6 描述了独立地以本发明的示例性参比电极 # 1 和 # 2 为参照的 pH 电极与为以常规参比电极为参照的 pH 电极的对照(Ctrl)相比的响应。该图证实了由 # 1 和 # 2 获得的数值等于采用常规参比电极获得的数值。

图 7 描述了独立地以本发明的示例性参比电极 # 1 和 # 2 为参照的 Na^+ 电极与为以常规参比电极为参照的 Na^+ 电极的对照(Ctrl)相比的响应。该图证实了由 # 1 和 # 2 获得的数值等于采用常规参比电极获得的数值。

图 8 描述了独立地以本发明的示例性参比电极 # 1 和 # 2 为参照的 K^+

电极与为以常规参比电极为参照的 K^+ 电极的对照(Ctrl)相比的响应。该图证实了由 # 1 和 # 2 获得的数值等于采用常规参比电极获得的数值。

图 9 描述了独立地以本发明的示例性参比电极 # 1 和 # 2 为参照的 Ca^{++} 电极与为以常规参比电极为参照的 Ca^{++} 电极的对照(Ctrl)相比的响应。该图证实了由 # 1 和 # 2 获得的数值等于采用常规参比电极获得的数值。

具体实施方式

本发明的全部特征将从本发明的各种材料和方面的下列描述中明显获知。

该膜由具有聚合物主链和悬垂的亲脂性增塑基团的膜聚合物构成，悬垂的亲脂性增塑基团给聚合物提供了足够低玻璃化转变温度(Tg)，以模拟用于聚合物参比电极的高增塑的热塑性膜的特性。该膜具有短的调节时间。该膜不含有公知随着时间的推移从膜中滤出的增塑剂。另外，该膜是非常疏水的。这可以使内电解质从参比电极中的迁移减慢，并且进一步限制了生物淤积。

玻璃化转变温度(Tg)指示聚合物的片段运动的开始。低于该温度时聚合物片段不具有足以通过彼此运动的能量。多种因素影响 Tg。键相互作用、分子量、官能度、支化和化学结构均影响 Tg 以及膜的其它特性如膜活动性和机械强度。因此，可以通过悬垂的亲脂性增塑基团的选择稍微调整该膜的特性。例如，当聚合物具有许多小的和刚性取代基如在聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)中或大取代基如在聚苯乙烯中时，获得了降低的聚合物链运动性、增加的链刚性和所导致的更高 Tg。具有低玻璃化转变温度(例如，Tg 为 $-10^{\circ}C$ 至 $-75^{\circ}C$)的聚合物是已知的且可商购获得(例如从卖方如 Sartomer Co., Exton, PA. 获得)。这种聚合物包括但并非限定于多种聚丙烯酸酯，如单-和二-甲基丙烯酸酯。本领域技术人员将容易地能够直接或者借助于卖方来选择最适用于它们的特定应用的具体聚合物。

可以采用任意适宜的方法，例如“差示扫描量热法”直接在聚合物上测量聚合物的 Tg。聚合物 Tg 优选为约 $-10^{\circ}C$ 至约 $-100^{\circ}C$ ，且更优选为约 $-10^{\circ}C$ 至约 $-60^{\circ}C$ 。

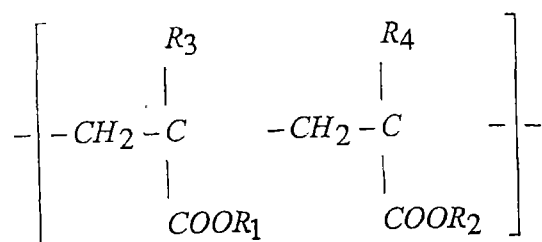
该膜聚合物的聚合物主链例如可以为聚氯乙烯或聚丙烯酸酯主链。优选聚丙烯酸酯主链。由此，优选的膜聚合物具有丙烯酸酯主链且为一种或多种下列单体的均聚物或共聚物：甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸乙酯、

丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯和丙烯酸庚酯。可以优选甲基丙烯酸酯主链。该聚合物必须具有适当刚性的主链。依据特定应用所需的 T_g ，该聚合物可以为均聚物、官能化的均聚物或者包含两种或多种不同单体单元的共聚物。通常，与相应的聚丙烯酸酯相比，聚甲基丙烯酸酯产生更高的 T_g 。

调节聚合物 T_g 的方法对于本领域技术人员来说是众所周知的。因此，可以进行一些该膜聚合物的特性的调整。支链烷基丙烯酸酯或者 α -或 β -取代的单体往往生成具有比由相应的直链或未取代的单体生成的聚合物更高的 T_g 的聚合物。通常，悬垂的支链取代基将为 $C_1\sim C_{16}$ 烷基，优选为 $C_1\sim C_{12}$ 烷基且更优选为 $C_3\sim C_7$ 烷基。在优选实施方式中，使用低级烷基丙烯酸酯 ($C_1\sim C_4$)。另外，可以通过包括少量其它单体来调节该膜聚合物的性能。由此，可能需要通过包括羟基如丙烯酸羟甲酯来调节疏水性/亲脂性平衡。也可以通过选择交联剂的类型(例如双官能性的相对于多官能性的)和用量来改变该膜的强度和刚性。

支链烷基丙烯酸酯单体为其中烷基为非直链的和非芳族的丙烯酸酯单体。这种化合物的实例包括甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸异丁酯。低级烷基丙烯酸酯单体为其中烷基为 $C_1\sim C_4$ 的丙烯酸酯单体。这种化合物的实例包括甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯和丙烯酸丁酯。

总的来说，优选的膜聚合物包括下式的片段：



其中，该亲脂性增塑基团 R_1 和 R_2 相同或不同且选自 $C_1\sim C_{16}$ 烷基、优选 $C_1\sim C_{12}$ 烷基，且 R_3 和 R_4 相同或不同且选自 H 和 CH_3 。在一个优选的实施方式中，该亲脂性增塑基团 R_1 和 R_2 相同且选自 $C_1\sim C_7$ 烷基、优选 $C_1\sim C_4$ 烷基，且 R_3 和 R_4 相同且选自 H 和 CH_3 。在另一个优选的实施方式中，该亲脂性增塑基团 R_1 选自 $C_1\sim C_3$ 烷基，该亲脂性增塑基团 R_2 选自 $C_4\sim C_{12}$ 烷基、优选 $C_4\sim C_7$ 烷基，且 R_3 和 R_4 相同或不同且选自 H 和 CH_3 。优选的膜聚合物的实例为聚

(甲基丙烯酸丁基甲酯)、聚(甲基丙烯酸丁基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)和聚(丙烯酸丁酯)。

该膜也可以包括亲脂性聚合物或聚合物取代基(polymer substituent)。该亲脂性组分在增加粘合力和控制孔隙率方面起到重要的作用。该亲脂性聚合物优选选自硅橡胶、聚氯乙烯、聚氨酯、聚氯乙烯羧酸化共聚物或聚氯乙烯-共聚-乙酸乙烯酯-共聚-乙烯醇和其混合物。该膜中可以存在单独的亲脂性添加剂,如亲脂性盐,其降低了阻抗和改进相对于反离子的选择性。相信将阳离子和/或阴离子亲脂性添加剂加入该膜中抵销了测试溶液中带正电和/或带负电离子的影响。该膜应当优选地同样抵抗带正电和带负电离子的扩散。由此,如果该膜聚合物或其它加入的组分对带正电和带负电的离子不具有本质上较高的选择性,优选地以实质上等摩尔浓度加入阳离子和阴离子亲脂性添加剂。如果该膜聚合物或其它加入的组分对带正电和带负电的离子具有本质上较高的选择性,这点可以通过仅加入阴离子或阳离子亲脂性添加剂中的一种或者更多有关的添加剂而在一定程度上抵销或解决。这种添加剂的实例包括阳离子盐四(4-氯苯基)硼酸钾(KtpCIPB)和阴离子盐氯化三十二烷基甲基铵(TDMAC)。

可以将该膜包入保护性聚合物膜中。利用该保护膜来遮挡干扰物质或改进生物相容性。这种保护膜的实例包括但并非限于亲水性聚氨酯或醋酸纤维素。

吸湿组分容易从周围环境中吸收水分。其改进了润湿性和由此提供了更短的调节时间并因而更快地建立稳定电位。这种材料的实例包括甘油和山梨糖醇。这种聚合物的实例包括亲水性聚氨酯(PU)、聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚丙烯酸乙酯(PVA)。

内部电触点(electrical contact)通常为适宜金属、金属合金、金属氧化物或金属盐的薄、平坦的片,例如,银/氯化银或如国际专利申请 WO 01/65247 中所公开的钠钒青铜(sodium vanadium bronze)。该内部电触点单独地或者与电解质电联系地提供了稳定的电位。任选地将该内电触点置于惰性载体材料如聚合物、陶瓷、玻璃或硅片上。这提供了传感器微型化的可能性。

内电极为任选地与内电解质电联系的内部电触点。该内电解质优选地涂布在其平面的至少一个上。

内电解质为盐,通常为氯化钾(KCl)、氯化钠(NaCl)或甲酸钠,其被涂布

到内电极的至少一个平面上,由此与内电触点电解联系。也可以使用其它盐,只要它们具有实质上等量迁移的(equitransferent)离子,即阳离子和阴离子具有相似的尺寸。优选该盐的离子具有相似的尺寸,使得它们在本发明的膜内具有实质上相似的运动性。可以将该内电解质包入亲水性聚合物如聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚丙烯酸乙酯(PVA)的保护层中。也可以在涂布到触点之前将该电解质与吸湿性组分混合。

本发明的参比电极在基本上全部感兴趣的介质中,特别是在诸如生理流体的复杂介质中是稳定的。特别感兴趣的介质为血液介质,如全血清和血浆。其它感兴趣的介质为尿、脊髓和组织液以及奶。

采用本领域技术人员众所周知的方法来制备用于该参比电极的膜。制备该膜的具体方法不是对本发明的限定。适宜的膜通过以优选约 50:50 至 95:5 的摩尔比,更优选 80:20 的比例充分混合丙烯酸正丁酯(nBA)和甲基丙烯酸甲酯(MMA)来制备。将该混合物在聚合之前等分到小瓶中。如果使用需要引发剂的聚合剂(例如安息香甲醚[BME]需要 UV 光; 2,2'-偶氮二异丁腈需要加热),则在等分之前加入聚合剂。随后将混合物暴露于活化剂下足够时间以促进聚合。需要 UV 引发剂的交联剂实例包括 2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮、二苯甲酮、过氧化苯甲酰和相关化合物。需要加热作为引发剂的交联剂的实例包括过氧化苯甲酰和相关化合物。如果不需要活化聚合剂,则在加入聚合剂之前将该混合物等分。随后采用强烈搅拌将交联的聚合物溶解于有机溶剂如环己酮或其它有机溶剂中,由此制得具有所需粘度的溶液。

任选地,可以将该膜聚合物与一种或多种额外的聚合物如聚氯乙烯、聚氨酯或聚氨酯-硅树脂以不同比例共混。另外,可以引入亲酯性添加剂如四(4-氯苯基)硼酸钾(KtpCIPB)和氯化三十二烷基甲基铵(TDMAC),优选地以约等摩尔浓度引入。如下制备该膜:在施加内电触点和任选地电解质之后,在内电极上分配多层,和在每层的涂布之间使溶剂彻底干燥。该膜的厚度可以变化,优选的厚度为约 3 μ m。这些考虑对于本领域技术人员来说是众所周知的。

也可以直接在已任选地涂布了电解质的内电极上原位形成该膜。例如,可以将任选地在适宜溶剂中的单体混合物置于期望的位置,并且通过向待聚合的部分导入引发剂(例如 UV 光)来聚合。作为选择,该膜聚合物可以聚合成薄片,切割成期望的尺寸并且将其引入电极中。也可以通过诸如旋涂、喷墨或丝网印刷的方法来涂布该聚合物。可以将依据本发明的参比电极置于基

质如聚合物、陶瓷、玻璃或硅片载体材料上。光构图(photopatterning)能使多个不同的测量传感器结合到具有本发明的聚合物参比电极的单个测试条或传感器板中。这种方法对于本领域技术人员是众所周知的。例如,可以制备传感器板,其包括测量传感器,该传感器对一种或多种参数具有选择性,该参数选自 pH, pCO₂, pO₂, 电解质如 Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ 和 NH₄⁺, 血红蛋白, 血红蛋白衍生物, 血细胞比容(Hct), 及代谢物如胆红素、葡萄糖、乳酸盐、脲、血脲氮(BUN)、肌酸或肌酸酐。

本发明的内电极包括内电触点。其优选由 Ag/AgCl 构成,但是可以由如前所述的其它适宜材料构成。这些材料对于本领域技术人员是众所周知的。通过将电解质溶液分配到内触点的期望部分上,任选地涂布内电解质如 KCl 或甲酸钠形成亚膜,以形成内参比电极。可以使用其它电解质;但是,优选离子具有相似的尺寸,以便它们通过该膜的迁移速率相似。也可以将吸湿性组分如甘油和山梨糖醇在分配电解质溶液之前加入该溶液中。涂布电解质溶液之后,使溶剂蒸发,在内触点上留下电解质。该电解质溶液的浓度可以依据所使用的电解质而变化。通常使用 1~4M 的 KCl 分配溶液。

为了保护和稳定涂布在内触点上的电解质,可以将该内电解质夹带在亲水性聚氨酯(PU)、聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚丙烯酸乙烯酯(PVA)或任意其它亲水性聚合物的保护层中。

该聚合物参比电极的准确尺寸和形状由将其引入到的传感器来确定。这些考虑不是对本发明的限定。

实施例 1

参比电极的制备

将丙烯酸正丁酯(nBA)和甲基丙烯酸甲酯(MMA)以 80:20 摩尔比混合。向该溶液中加入安息香甲醚(BME)至最终浓度为 0.5%,并且快速搅拌该混合物直到其完全溶解。然后将该溶液分装到玻璃闪烁瓶中,每个瓶子有约 5mL 该溶液。接着将该瓶子置于高强度 UV 灯下约 1 小时,直到全部聚合。随后采用强烈搅拌将该聚合物溶解于环己酮中,由此制得具有适宜粘度的共聚物溶液。在用于涂布内电极之前,任选地将该溶液与 PVC 溶液混合。

通过在 Ag/AgCl 触点上涂布 1~4M KCl 在 PVA 中的溶液制备内电极。随后干燥水相。

通过用两至三层本发明的聚合物膜涂布该亚膜(内电极)来形成参比电极。使该电极的每层之间彻底干燥。

实施例 2

聚合物参比电极的测试，与甘汞参比电极对比

将该聚合物参比电极与商购获得的甘汞参比电极进行对比。将采用该聚合物参比电极获得的测试校准溶液与各种其它测试溶液的 mV 差与采用甘汞参比电极获得的数据进行对比。基于系列测试溶液的重复测量，发现本发明的聚合物参比电极比甘汞参比电极相对稳定。

实施例 3

聚合物参比电极的测试，该参比电极的实际应用

将聚合物参比电极与离子选择电极(ISE)联合使用以测量全血和水溶液中各种分析物的浓度。在几个月之内使传感器进行大量的测试。参照聚合物参比电极的 ISE 的结果良好地遵循了参照 ABL™77 分析仪(Radiometer Medical ApS, Denmark)中所使用的标准凝胶电极的对照 ISE。这对于每个测试的离子 Na^+ 、 Ca^{++} 、 K^+ 和 H^+ (pH)和对于 pCO_2 均是成立的。采用源于国家标准和技术研究院(National Institute of Standards and Technology)(NIST)的标准参比方法测量，发现本发明的聚合物参比电极在每个离子的浓度范围内产生了稳定的、可重复的结果，平均值在两个标准偏差之内。

尽管上面仅通过实施例的方式描述了本发明的示例性实施方式，但是本领域技术人员应当理解，在不背离单独由所附权利要求书限定的本发明的范围和精神下，可以对所公开的实施方案进行修改和改变。

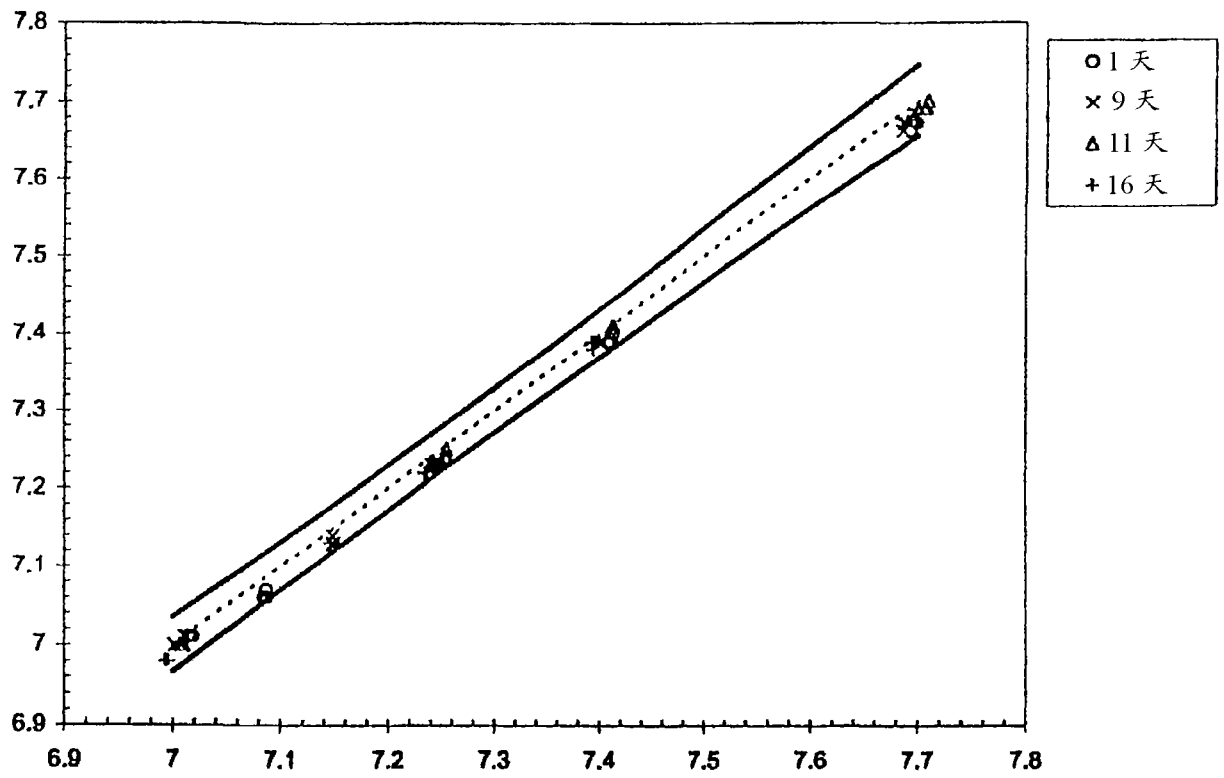


图 1

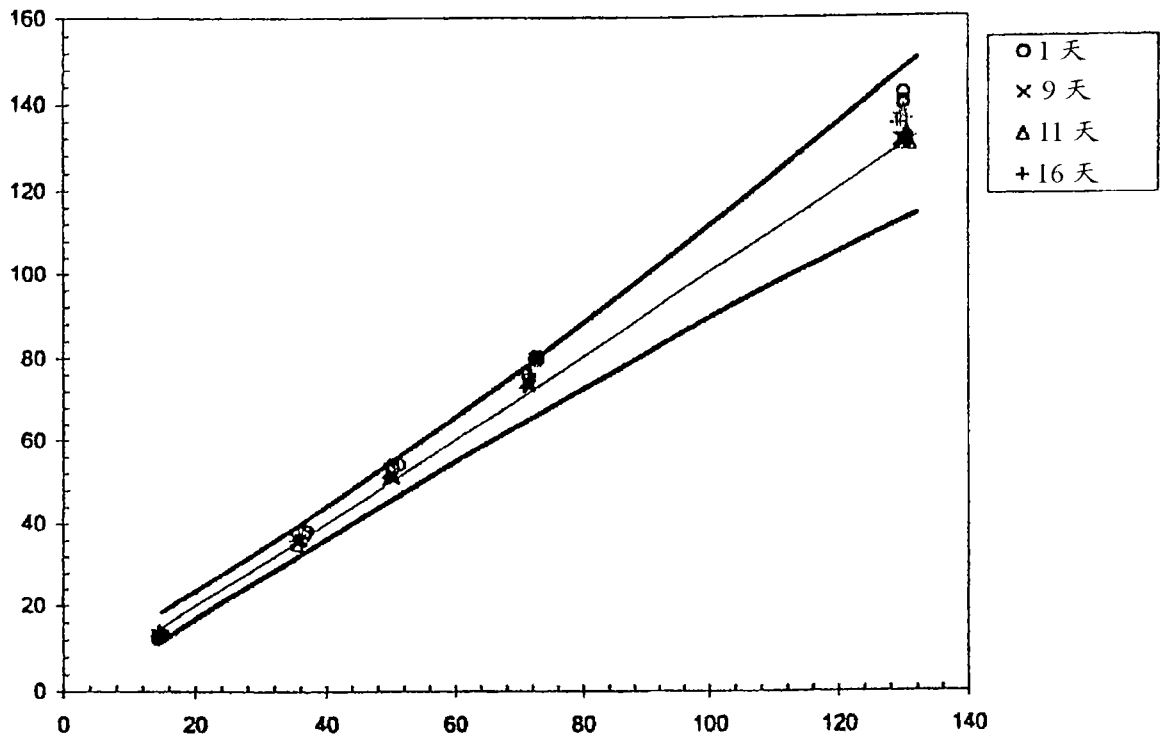


图 2

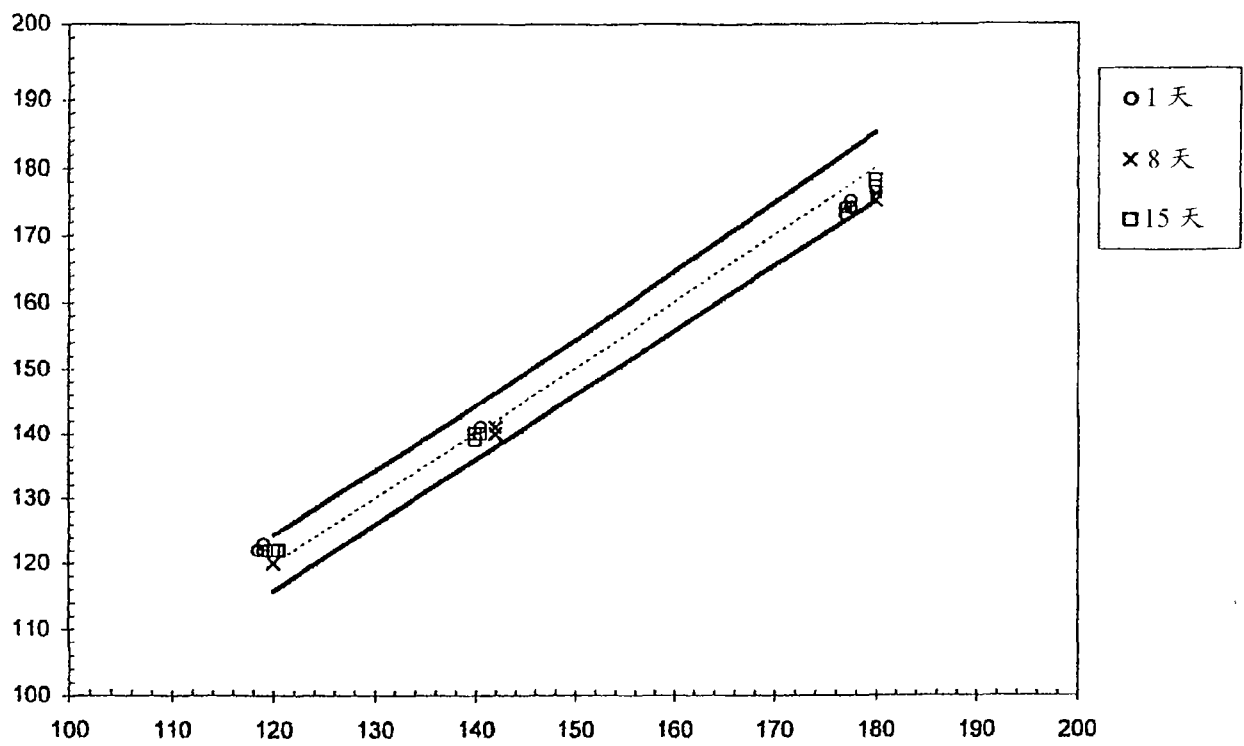


图 3

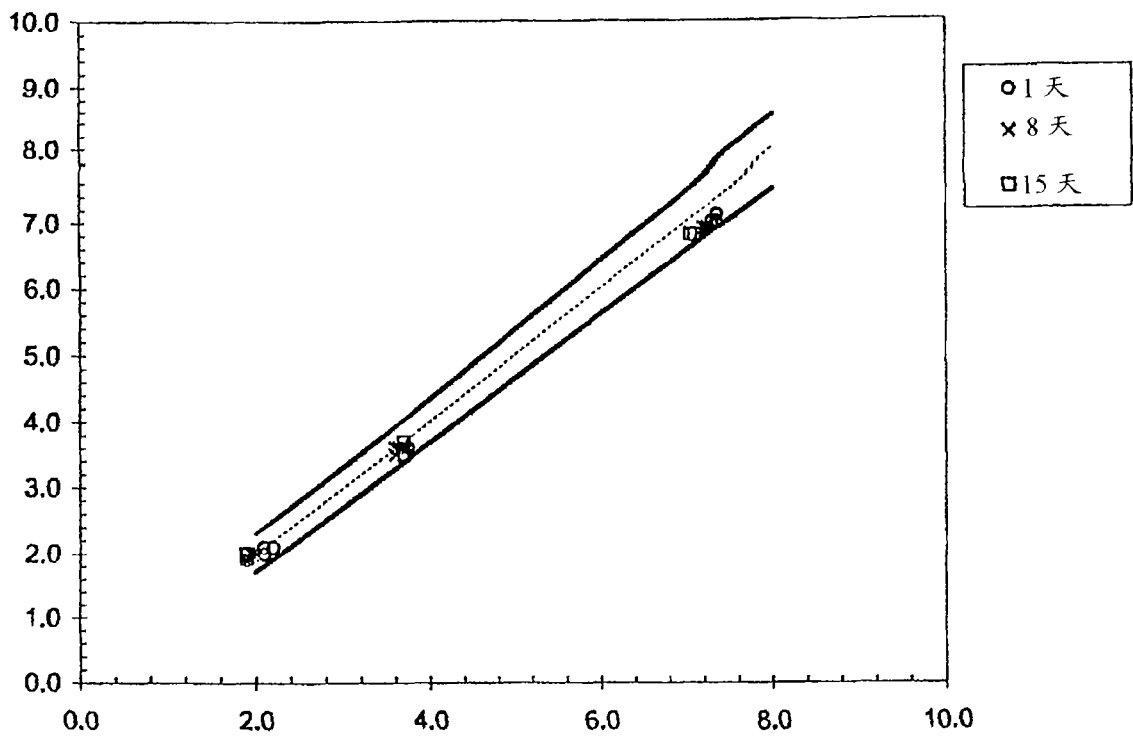


图 4

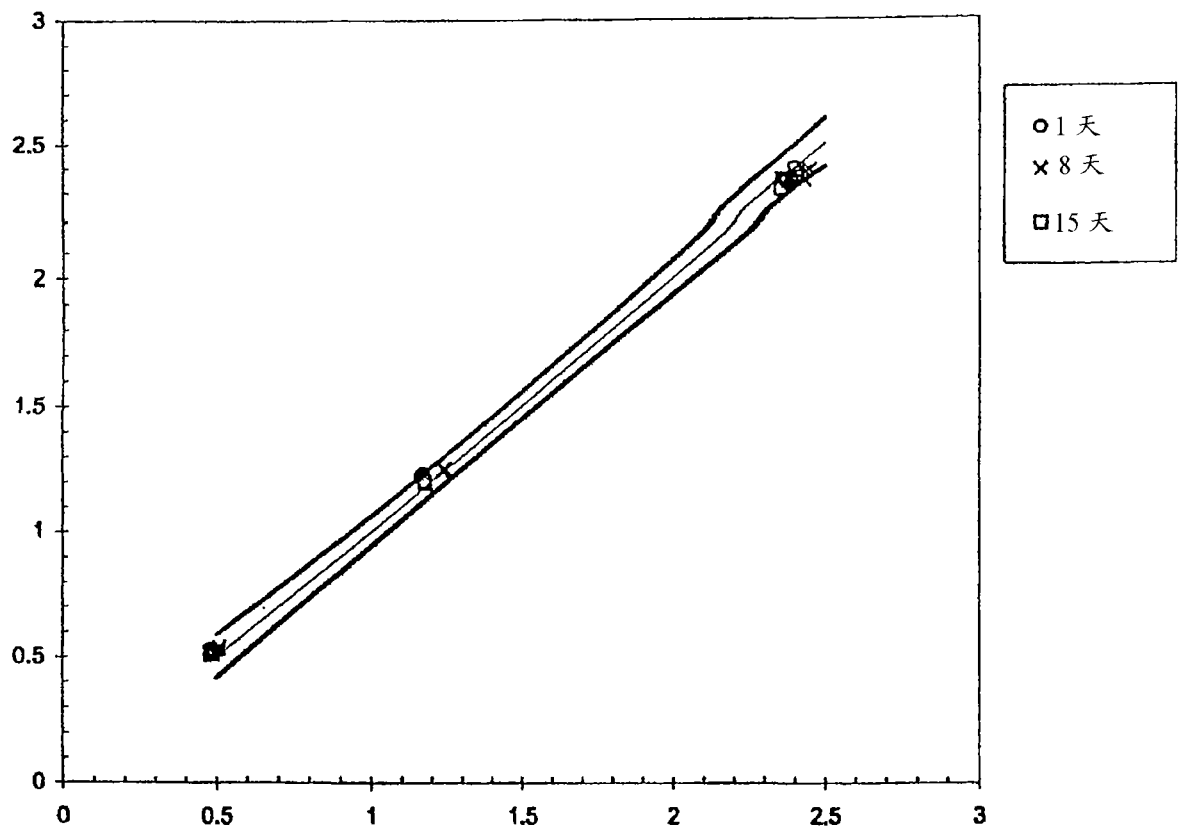


图 5

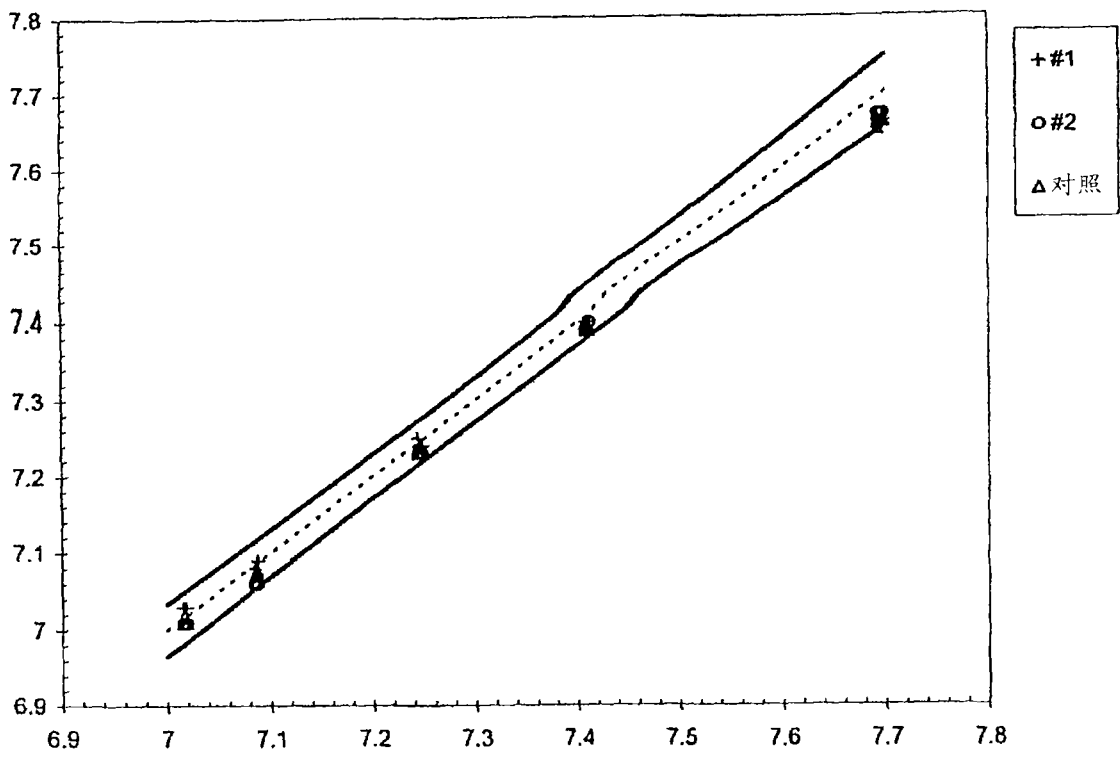


图 6

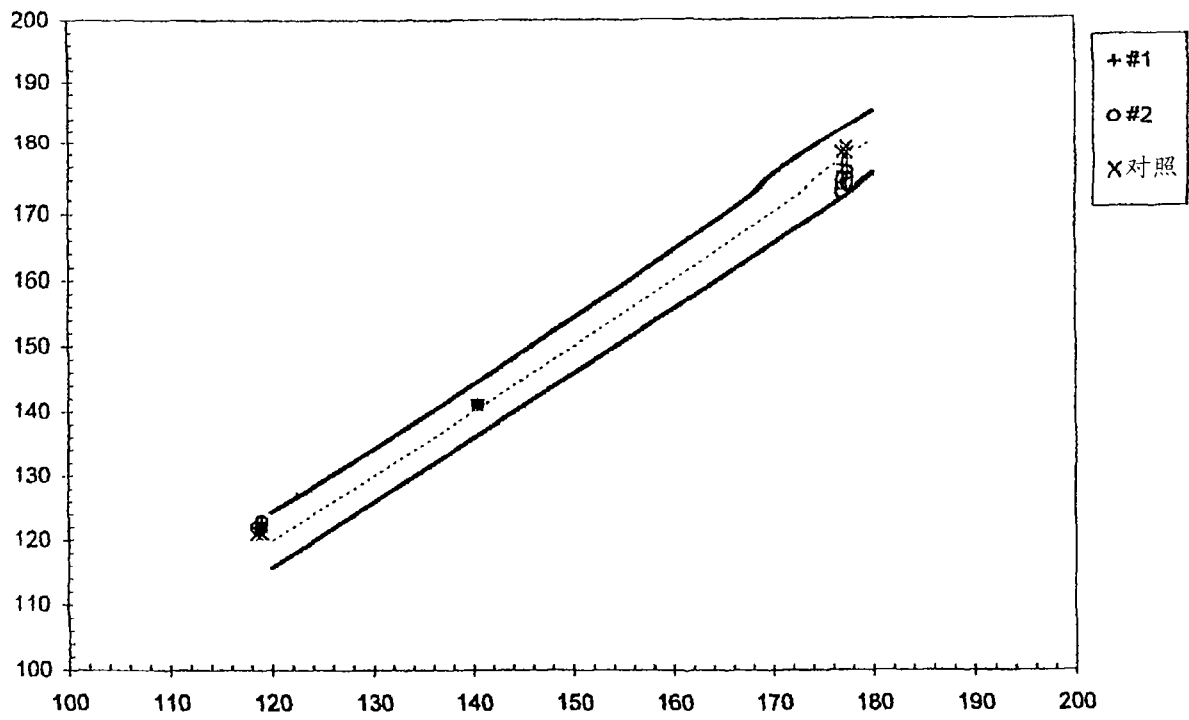


图 7

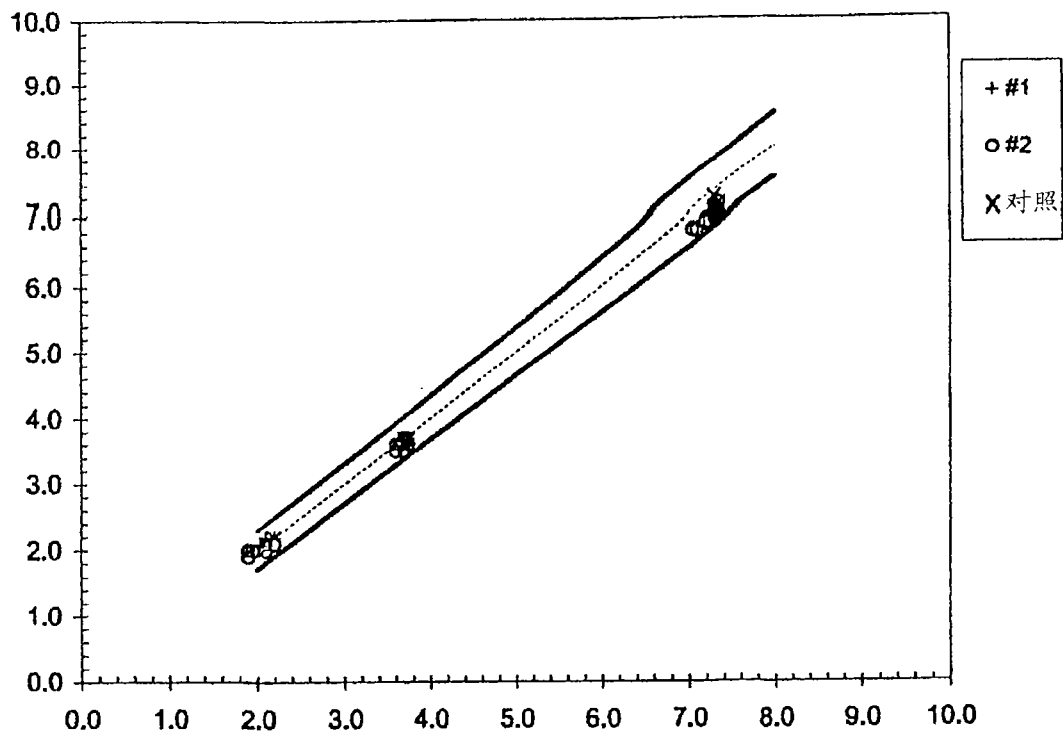


图 8

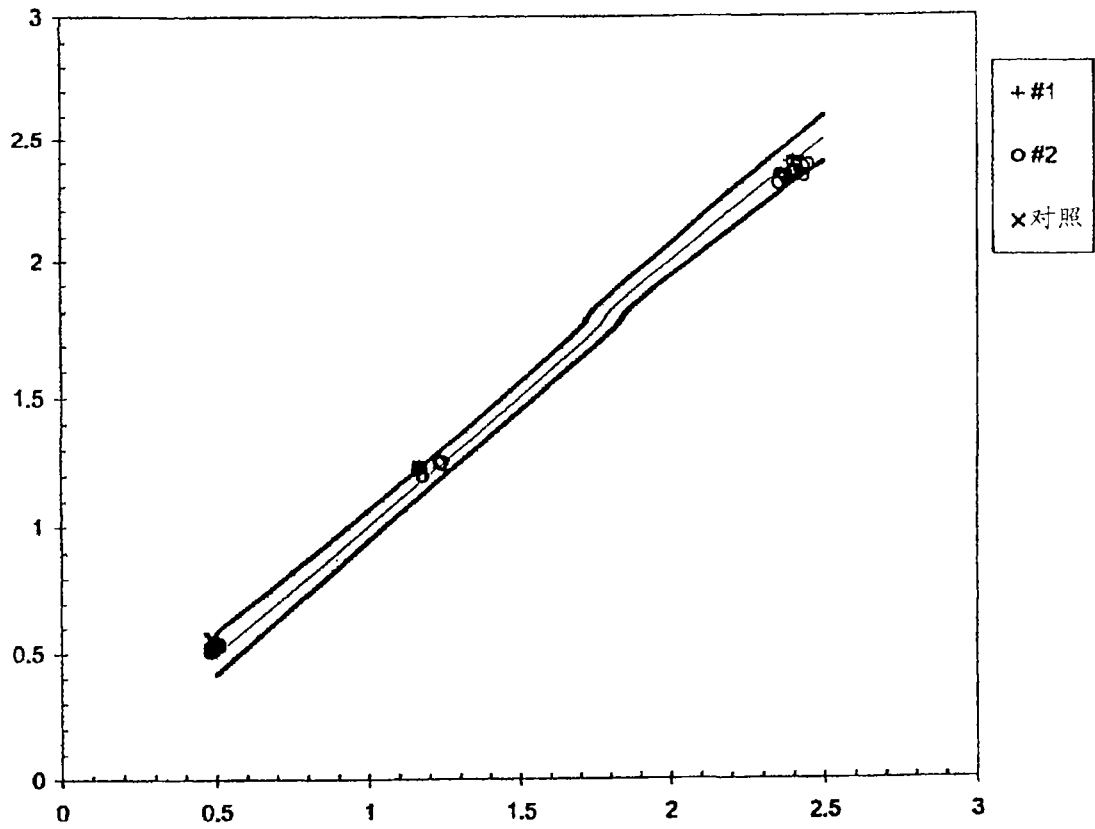


图 9