

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成 16 年 12 月 9 日 (2004.12.9)

【公表番号】特表 2000-511640 (P2000-511640A)

【公表日】平成 12 年 9 月 5 日 (2000.9.5)

【出願番号】特願平 10-500680

【国際特許分類第 7 版】

G 0 1 N 27/416

G 0 1 N 27/48

【F I】

G 0 1 N 27/46 3 3 6 G

G 0 1 N 27/48 3 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 4 月 5 日 (2004.4.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成 16 年 4 月 5 日

特許庁長官 殿

1 事件の表示

平成 10 年特許願第 500680 号

2 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ベックマン コールター インコーポレイテッド

3 代理人

住所 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目 16 番 4 号

アーバン虎ノ門ビル 7 階

電話 (3595) 3671 (代)

氏名 (7002) 弁理士 松永 宣行



4 補正対象書類名

明細書

5 補正対象項目名

明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

別紙のとおり

7 添付書類の目録

全文訂正明細書

1 通



明 細 書

ポーラログラフセンサー

背景

ポーラログラフ酸素センサーは、生物学、化学および医学の分野において広く用いられている。これらのセンサーは、試験サンプル内の気体の分圧を検出しかつ測定するための有用な分析技術を提供する。センサーの適用例は、生体臨床医学研究、臨床検査、産業公害検査および化学反応プロセス制御を含み、数多い。

特に生化学および化学的適用において、ポーラログラフセンサーは、酸素および二酸化炭素のような気体を含む種々の物質を測定するための便利な分析を提供する。

ポーラログラフセンサーは、体液の種々の酵素分析の間に变化する気体の分圧を測定することができるため、病気の診断および治療において重要である。このような体液は、血液、血清、血漿、脳脊髄液および尿のサンプルを含む。例えば、グルコースの濃度レベルの測定は、糖尿病を含むいくつかの代謝障害に特徴的であるため、グルコースレベルが臨床設定値において重要である。グルコースの濃度を分析するために吸光光度および滴定分析方法を用いることができる。しかし、これらの方法に関連する欠点は、これらが、分析の妨げになることがある組織を除去するための精製工程をしばしば必要とすることである。これらの問題を克服するため、ポーラログラフセンサーが、血液中におけるグルコースの酸化と、グルコース酸化酵素を有する尿とを測定するために用いられる。

同様に、脳脊髄液中のカタラーゼ活性の測定は、脳出血のような中枢神経系における病気の診断に用いられる。

医学的目的のため、ポーラログラフセンサーは、典型的には、定常状態反応を測定する産業上の目的とは対照的に、率の測定 (rate measurements) を行う。特に、医学的な適用においては、率の変化を測定するために迅速に応答するセンサーを持つことが必須である。

近時のポーラログラフセンサーのデザインは一对の電極を含み、これらの電極の一方が感知電極であり、サンプル媒体から両電極と電解質とを分離する単一ま

たは多層の気体透過膜で電解質により結合されている。このタイプのセンサーでは、両電極に適当な電圧が印加されるとき、両電極間を流れる電流はサンプル中の気体の分圧に比例する。分析される前記サンプル中に気体成分がないときは、前記電極システムが分極され、電解質を通して通常流れる電流が短時間後にほぼ零にまで低下する。分析されるべき成分の存在下、前記電極システムは減極され、電流が再び流れる。

これらのセンサーにおける電流の大きさは、分析されるべき成分が前記膜を通過することができる、および前記膜内で生じる拡散過程の率または速度の関数である。分析されるべき成分は前記膜と、前記膜および前記感知電極間に配置された電解質とを通過しなければならないため、前記膜の透過特性と、前記膜および前記電極間の空間関係が非常に重要である。

しかし、これらのセンサーに関する欠点は、前記センサーの目盛りの読み（示度）の変化が結果として生じることがある、前記電極および前記膜間の良好な空間関係を維持することの困難性にある。さらに、これらのセンサーに関する欠点は、前記センサーの電氣的出力における不安定性にある。これらの問題を克服するため、前記膜は前記感知電極の表面に向けて「しっかりと押し付けられる」ことがある。しかし、このタイプのセンサーに関する欠点は、利用不能のポーラログラフセンサーになることがある前記膜および前記センサー間の電解質の乾燥である。加えて、これらのセンサーについてのさらなる欠点は、前記膜に与えられた緊張のため、最初に与えられた緊張から前記膜の緊張を変化させるコールドフローが生じることである。その結果として、前記膜および前記感知電極間の空間関係が変化し、したがって、これらのセンサーの応答は一定に維持されず、これはこれらのポーラログラフセンサーの性能における不一致性および変化性に帰することがある。ほとんどの場合、前記電極膜と前記電解質溶液とは、適切に維持され機能する電極を保证するため、1週間単位で取り替えることが必要である。その過程は長く退屈であり、また、不満足な結果となることが多い。

前記した理由から、早くかつ安定した応答時間と、サンプル媒体中で分析される気体を正確に検出しかつ測定する優れた信頼性を示すポーラログラフセンサ

ーが必要である。さらに、このポーラログラフセンサーが延長された時間中その性能を維持することができるものであることが有利である。

概要

サンプル媒体中の気体の分圧を決定または測定するためのポーラログラフセンサー装置が開示されている。この装置は、a) 一対の間隔をおかれた電極であってその内の1つが感知電極であるものを連結する実質的に吸湿性の電解質組成と、b) 気体の通過を許すが電解質の通過を許さない膜であってサンプル媒体から両電極と電解質とを分離するための前部を有する膜と、c) 本体部と縁部とを有するスリーブを含むファスナーであって前記本体部が前記ファスナーと前記膜の側部とを保持し、また、前記縁部が前記膜の前部の一部分を保持しかつ前記前部全体を前記感知電極から間隔をおいた関係に実質的に保持する、ファスナーとを含む。

前記装置の膜は前記サンプル媒体から両電極と前記電解質とを分離し、また、前記感知電極から間隔をおいた関係にある。

前記スリーブは、前記膜と前記感知電極との間に間隔をおいた関係を維持する。

前記膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、フッ素化アルカン、シリコーンゴム、テフロン、パーフルオロアルコキシポリマー (perfluoroalkoxy polymer)、パーフルオロアルコキシ・テフロン (PFA-Teflon) の内の少なくとも1つとすることが出来る。好ましくは、前記膜はパーフルオロアルコキシ・テフロン (PFA-Teflon) である。前記膜の厚さは、典型的には、約1ミル(25.4 μ m)から約3ミル(72.2 μ m)までであり、好ましくは、前記膜の厚さは約1ミル(25.4 μ m)である。

前記気体は、酸素または二酸化炭素である。

典型的には、前記感知電極は、ワイヤー製の陰極である。前記ワイヤーは、プラチナ、金、銀およびロジウムで形成することができる。

第2の電極は、ワイヤー製の陽極とすることが出来る。典型的には、前記ワイヤーは、亜鉛、カドミウム、鉛および銀で形成することができる。好ましくは、前記ワイヤーは銀からなる。

前記電解質組成は、塩化カリウムまたは塩化リチウムで形成することができる。好ましくは、前記電解質組成は塩化リチウムからなる。前記塩化リチウム溶液の濃度は、典型的には、約0.02Mから約0.20Mである。好ましくは、前記濃度は、約0.02Mから約0.10Mである。より好ましくは、前記塩化リチウムの濃度は0.025Mである。

前記スリーブは、エラストマーからなるものとすることができる。前記ファスナーは、さらに、前記膜を間隔をおいた関係に保持するためのガスケットを含み得る。

前記電解質組成は、さらに、グリセロールまたはエチレングリコールを含み得る。典型的には、前記電解質組成がグリコールを含む場合、グリセロールの濃度は約5体積%から約20体積%までとすることができる。好ましくは、グリセロールの濃度は10体積%である。

図面の説明

本発明のこれらのおよび他の特徴、面および利点は、次の説明、添付の請求の範囲および添付図面を参照することによりより良く理解されることとなろう。

図1は、本発明に係るポーラログラフセンサー装置の立断面を示す。

図2は、図1に示す装置の末端部の拡大図である。

図3は、Synchron CX（登録商標）3 アナライザ（カリフォルニア州 プレアのベックマン インスツルメンツ インコーポレイテッド）に用いられたグルコースセンサーとしてベックマンの再充電可能な酸素電極の電極安定性を示すグラフである。

図4は、Synchron CX（登録商標）3およびCX（登録商標）3 デルタ アナライザ（カリフォルニア州 プレアのベックマン インスツルメンツ インコーポレイテッド）に用いられたグルコースセンサーとしてベックマンのポーラログラフ酸素センサーの電極安定性を示すグラフである。

図5は、Synchron CX（登録商標）3およびCX（登録商標）3 デルタ アナライザに用いられたグルコースセンサーとしてベックマンのポーラログラフ酸素センサーを使用するグルコース制御回復を示すグラフである。

説明

本発明の1面において、分析的な使用にとって感度がよく、選択性がありかつふさわしいものであるサンプル媒体中の気体成分を測定するための固体状態のポーラログラフセンサー装置が提供される。図1は、本発明に従って組み立てられたセンサーを示す。図2は、前記センサー装置のスリーブおよび膜部分間の関係を示す、図1に示す装置の末端部の詳細を示す。ポーラログラフセンサーの一般的な作動についてはこの技術分野においてよく知られている。これらのセンサーの一般的な構造の詳細な説明は、クラーク ジュニアの米国特許第2,913,381号明細書にあり、その内容は言及によりここに組み入れられている。

図1および図2に示すように、ポーラログラフセンサー装置10は、一対の間隔をおかれた電極であって該一対の電極の内の1つが感知電極12である一対の電極を連結する実質的に吸湿性の電解質組成24を含む。感知電極12と、第2の電極14とは、膜16によりサンプル媒体から分離されている。感知電極12は、プラスチックまたはガラス製の本体18に埋め込まれたワイヤの形態を取り得る。第2の電極14は感知電極12を取り巻き、また、電解質組成24内に配置された電極14の大部分を有する。前記第2の電極は陽極とすることができる。この装置は、さらに、内部空洞と第1の端部と外部表面とを有するハウジング30を含む。膜16は、前記ハウジングの第1の端部を取り巻く前部16aを有する。前記ハウジングは管形状とすることができる。

この装置は、さらに、本体部22aと縁部22bとを有するスリーブ22を備えるファスナーを含む。本体部22aは、前記ファスナーと膜16bの側部とを保持する。縁部22bは膜の前部16aの一部分を保持しかつ前部16aの全体を前記感知電極から間隔をおいた関係に実質的に保持する。

ポーラログラフセンサー装置10の組立の間、膜16が最初にハウジング30上に据えられる。膜16は、前記ハウジングの第1の端部および外部表面を覆うようにしっかりと引かれる。シリコーンゴムのような外側のエラストマー製のスリーブ22がハウジング30の前記第1の端部上に徐々に押し進められる。次に、前記ハウジングの内部空洞の約1/3が実質的に吸湿性の電解質組成24で満た

される。感知電極 1 2 が前記ハウジングの内部空洞に挿入され、膜 1 6 に押しつけ、膜 1 6 を平坦な断面から、前記ハウジングの第 1 の端部から突き出る膨張断面に膨張させる。前記ハウジングの内部空洞内の電解質は感知電極 1 2 の周囲に環状に配置され、前記ハウジングの内部空洞内に行き渡り、2つの間隔をおいた電極間に電氣的な伝導路を提供すべく膜 1 6 と感知電極 1 2 の先端部との間に電解質のフィルムを形成する領域に伸びている。間隔をおいた関係は、膜 1 6 の背部と感知電極 1 2 との間に維持される。感知電極 1 2 は、感知電極 1 2 と膜 1 6 との間に間隔をおいた関係が維持される小さい電解質フィルム状空間 3 6 を提供することができる粗い端面を持ち得る。電解質のフィルム状空間 3 6 は、感知電極 1 2 と電極 1 4 との間に電氣的連続性を維持するための瞬間電解質流路を提供する。

膜 1 6 の緊張はスリーブ 2 2 を介して前記膜を押さえ付けておくことにより維持される。スリーブ 2 2 のためにエラストマーを用いることにより、感知電極 1 2 と膜 1 6 との間に電解質組成 2 4 のしっかりした層を提供するように、前記膜が完全に引き伸ばされ得る。前記スリーブの本体部 2 2 a および前記スリーブの縁部 2 2 b は、膜 1 6 を一定位置に保持しかつ感知電極 1 2 と膜 1 6 との間に前記間隔をおいた関係を保持するように膜 1 6 の側部と前部との双方に力を付与する。

また、スリーブ 2 2 の弾性は、前記膜が感知電極 1 2 と間隔をおいた関係に確実に保持され得るように、一様な把持力を付与する。前記膜の緊張支持をさらに高めるため、ガスケット 3 2 を用いることができる。

シリコーンゴム管材料のような材料から形成されたスリーブ 2 2 は、感知電極 1 2 から間隔をおいた関係に膜 1 6 を保持する。スリーブ 2 2 は、電極のハウジング 3 0 の側部に対して膜 1 6 b の側部をぴったりと保持する。前記スリーブの縁部 2 2 b は、前記感知電極の外部表面に対して前記膜の前部 1 6 a を間隔をおいた関係に保持するように、前記膜をハウジング 3 0 に対してより強固に引き寄せる。スリーブ 2 2 は、従来利用され線状の密封接触を与えるオーリングと対比して、膜 1 6 と電極のハウジング 3 0 との間に大きく十分な密封接触を与える。ガスケット 3 2 も、また、前記膜を決まった場所に保持するための追加密封を付

与するために膜16とスリーブ22bの先端部との間に配置される。

膜16は、好ましくは、パーフルオロアルコキシ・テフロン(perfluoroalkoxy-Teflon)、または、例えばポリテトラフルオロエチレン(テフロン)、パーフルオロアルコキシポリマー(perfluoroalkoxypolymer, polyethylene)、ポリエチレン、ポリプロピレンおよびシリコーンゴムのような他の高い気体透過膜で形成される。

ポーラログラフセンサー10が酸素の測定に用いられるとき、感知電極12は金、ロジウムまたは他の貴金属で形成され得る。好ましくは、感知電極12はロジウムからなる。第2の電極14は銀で形成され、また、電解質24は塩化リチウム溶液が適当である。

特に図1を参照すると、中央開口28を有する中空の円筒状のキャップ26が形成されており、スリーブ22によりハウジング30上に据えられた膜16を伸ばすハウジング30の前記第1の端部を通り抜けている。

前記キャップがハウジング30の第1の端部に通され、本体30に前記スリーブを強固に押すときように働くとき、前記キャップ内の環状の凹所内に配置された小さいゴム製のOリング38が膜16と係合する。前記キャップ内の小さいOリング38は、前記センサーの寸法に応じて除かれる。

空気のような気体が膜16を経て、電極12に近接する電解質フィルムスペース36に拡散するとき前記酸素が前記電極において減少されるように、外部の回路(図示せず)から両電極間に適当な分極化電位が付与され、これにより、分析されるサンプル媒体中の酸素の分圧を指示することができる電流を生じさせる。両電極がこれらの間に適当な大きさの電圧電位を生じさせる材料から形成されている場合には、外部電圧は排除される。例えば、感知電極12はプラチナ、金、銀、ロジウムまたは他の貴金属で形成され、また、電極14は亜鉛、カドミウム、鉛、または銀で形成され、また、前記電解質は塩化リチウム溶液で形成される。

I ポーラログラフセンサー装置

本発明によれば、サンプル媒体中の気体の分圧を測定するためのポーラログラフセンサー装置10が提供される。この装置は、a) 間隔をおいた一対の電極1

2, 24を連結する実質的に吸湿性の電解質組成24, 36と、b) 気体の通過を許すが電解質の通過を許さない膜16であってサンプル媒体から両電極と電解質とを分離するための前部を有する膜16と、c) 膜16を保持するための本体部22aと縁部22bとを有するスリーブ22を含むファスナーとを含む。前記ファスナーはさらにガスケット32を含み得る。

A. 電極

ポーラログラフセンサー装置10は、実質的に吸湿性の電解質組成により連結されるように適合された一对の電極を含む。前記一对の電極の1つは感知電極である。典型的には、前記感知電極は陰極である。他の電極は、典型的には、陽極である。

1. 感知電極

典型的には、前記感知電極は、プラスチックまたはガラス体に埋め込まれたワイヤの形態を有する。好ましくは、前記ワイヤはガラス体に埋め込まれる。前記感知電極は、典型的には、陰極である。前記陰極は、プラチナ、金、銀、ロジウムまたは他の貴金属からなる金属ワイヤとすることができる。好ましくは、前記ワイヤはロジウムである。

前記ワイヤが前記ガラス体に埋め込まれているとき、十分な密封がなされる。この密封またはシールは、前記ワイヤと前記ガラス体とが同様の熱膨張率を有することから、最大限度になされる。本発明によれば、前記ロジウム製ワイヤと前記ガラス体とは、より精密な感知電極をもたらす漏れのないシールがなされるように、同様の熱膨張率特性を有する。

前記電解質組成溶液が乾燥しないように、また、最上の毛管効果を確保するため、前記陰極は磨かれかつ輪郭を付けられる。典型的には、前記陰極は240-600グリット仕上げまで研磨される。240グリット仕上げを下回るときは、粗い表面を有する陰極および前記電極からの比較的大きい電流出力を生じさせる。600グリット仕上げより大きいときは、前記電極からの比較的小さい電流を生じさせる。好ましくは、前記陰極は320グリット仕上げに研磨される。

2. 第2の電極

典型的には、前記第2の電極は、前記電極を通る電流の一部である陽極としても振る舞う基準電極または参照電極である。前記第2の電極は、ワイヤからなる陽極とすることができる。典型的には、前記ワイヤは亜鉛、カドミウム、鉛および銀で作ることができる。好ましくは、前記ワイヤは銀製である。

銀が陽極として使用され、また、電解質溶液が塩素イオンを含むときは、安定性のある銀/塩化銀 (Ag/AgCl) 基準電極を確立することができる。しかし、前記センサーの使用中に生じる銀イオンのいくつかは、不安定な電極反応を生じさせることがある前記陰極の表面に堆積する。この問題は、次のようにして最少にすることができる。1) 前記銀の溶解度が最少であるように、電解質溶液を作ることができる。2) 前記陽極における前記電流密度が大いに減少されるように、前記銀製陽極の表面領域を十分大きくすべきである。3) 前記銀製陽極の表面は Nafion (登録商標) (デラウェア州 ウィルミントンのデュポン ケミカルズ) の薄い層で被覆することができる。Nafion (登録商標) は、電気分解の間に生じる銀イオンの割合を制限し、これにより低速の電極反応を生じさせる、前記陰極上にこれらの銀イオンが堆積することができない、カチオン型イオノマーである。

B. 電解質組成

前記電解質組成は、典型的に、実質的に吸湿性を有する電解質溶液である。前記電解質溶液の組成は、前記ポーラログラフセンサーの応答安定性および前記ポーラログラフセンサーの寿命を決定するのに重要である。電解質の消耗は、通常、センサーが必要とする頻繁なメンテナンスにつながる。

電解質組成のある特質は、典型的には、溶液中に溶解しかつ溶液中を移動する銀イオンの量を最少にすることができる前記電解質組成の能力を含み得る。また、前記電解質溶液は、蒸発から溶媒、例えば水の損失を少なくすべきものである。酸素還元反応は水を消費することがあり、これが、不安定なセンサーを生じさせる前記電極表面における水の損失に導くことがある。典型的には、前記電解質は、a) 銀製のワイヤが陽極として使用されるときは安定した基準電位を確立し、b) 酸素還元電流が安定でありかつ印加されたバイアス電位とは独立した適正な広い電位域を提供し、c) 溶媒すなわち水の損失を減らし、d) 前記陰極表面の近傍

の結晶化を排除し、e) 前記電極表面に生じた銀イオンが前記電解質溶液中に溶解し、移動することを妨げ、f) 酸素圧に比例する酸素還元電流を有し、また、g) 前記酸素ポーラログラフセンサーの残余電流が低いものであるように十分である。

典型的には、前記電解質溶液の緩衝能およびpHは、前記センサーが一旦使用されると水酸イオンの形成のために前記陰極の近傍のpHがすぐにアルカリになるため、重要なファクターではない。

前記電極からの溶媒の消耗は前記電極のオーム抵抗の増大をもたらし、酸素還元電流の減少を生じさせる。

典型的には、塩化カリウム(KCl)または塩化リチウム(LiCl)のような実質的に吸湿性を有する組成は、電解質組成として用いることができる。好ましくは、塩化リチウムが用いられる。塩化リチウムは、塩化カリウムよりも実質的に吸湿性に富んでおり、このため、塩化リチウムが用いられるとき、水分の喪失にはより多くの時間がかかる。

典型的には、塩化リチウムの濃度域は約0.02Mから約0.2Mである。好ましくは、前記濃度域は0.02Mないし0.10Mである。より好ましくは、0.025Mの塩化リチウムが電解質組成として用いられる。0.2Mより多い塩化リチウムは、前記感知電極が銀の毒作用を被る可能性がある。0.02Mより少ないときは、前記電極の安定性を変化させることのある不十分な基準電圧を生じさせる。

前記電解質溶液中の塩素イオンの存在は、安定した銀/塩化銀(Ag/AgCl)基準電極電位を確立する。比較的低濃度の塩化リチウムは、前記陰極領域におけるLiCl結晶の生成を排除しまた遅れた応答をするセンサを生じさせ得る、 AgCl_2^- 錯体を生成することにより前記溶液中に溶解されるように前記陽極で形成されるAgClの量を減少させることができる。

電極の出力は、典型的に、この適用に関してはナノアンペアの範囲にある。したがって、比較的高い液体抵抗により生じさせられ得る「抵抗降下」はファクタとされるべきではない。

典型的には、陽極反応の間、前記塩素イオン濃度はそれが陽極によって使用されるように減少する。水酸イオンは酸素還元の結果として生じ、また、銀酸化物が前記陽極表面に生じうる。したがって、最初の塩化物濃度が低い場合、前記陽極における反応はより早い。

しかし、 Ag/AgCl (+0.22V) および $\text{Ag}/\text{Ag}_2\text{O}$ (+0.35V) に関する基準電圧の差は130mVにすぎないため、前記酸素還元がバイアス電圧から独立であるように、前記陰極に印加されるバイアス電位は注意深く選択される。前記電極出力は、基準電位のこの変化により、基本的にもとのままである。

前記ポーラログラフセンサーの膜は前記電解質に対しては比較的不透過性を有するが、前記膜は、水蒸気に対してはいくぶん透過性を有するものとして行うことができる。したがって、前記センサーが所定の時間を超えて空気または他の気体媒質に曝されると、電解質組成からの水蒸気が前記膜を通して前記センサから放散する。したがって、前記電解質溶液は、前記センサーが乾燥しないように前記電解質溶液の湿気を維持すべく補助することにより前記ポーラログラフセンサーの性能および安定性を維持するため、さらに、追加の添加物を含み得る。典型的には、前記電極ハウジングに前記電解質組成溶液を満たすとき、前記感知電極と前記膜との間に薄い層のエアポケットが形成される。これは、実質的に低い（零に近い）電流出力を生じさせる。トリトンX-100 (Triton X-100) またはサーフイノール (Surfynol) のような適当な湿潤剤を前記エアポケットを排除するために用いることができる。

加えて、前記電解質組成溶液はグリセロールまたはエチレングリコールを含み得る。典型的には、グリセロールを含む溶液は高沸点を有し、また、溶液の蒸発を低減することができる。加えて、グリセロールは、また、湿潤剤として使用することができる。また、ポーラログラフセンサーの劣化に導く前記陰極表面の乾燥を防止することができる。典型的に、グリセロールの濃度域は約5体積%から約20体積%である。好ましくは、10体積%のグリセロールが用いられる。20体積%を越えるグリセロールの存在は、ゆっくりした電極反応を生じさせる。10体積%に満たないグリセロールは前記電極の保湿に効果的でない。

エチレングリコールは、前記電解質組成中のグリセロールの代わりとして用いることができる。エチレングリコールの前記濃度域は好ましくは33体積%であり、この濃度レベルでは、エチレングリコールが、前記気体透過性膜と前記感知電極表面との間の境界面で前記電解質が乾燥することを防止する上で効果を発揮するからである。

C. 膜

典型的に、前記膜は気体に対して透過性を有するが、前記電解質に対しては不透過性である。できるだけ薄く、また、前記サンプル媒体の気体濃度に変化があるときに前記感知電極のための最も短い可能な応答時間が達成可能であるように良好な拡散定数を有する材料でできた拡散障壁としての気体透過性膜を選択することが望ましい。前記膜は、ポリテトラフルオロエチレン (すなわちテフロン)、ポリエチレン、ポリプロピレン、シリコン・ゴム、マイラー、パーフルオロアルコキシポリマー(perfluoroalkoxy polymer)およびパーフルオロアルコキシテフロン(PFA-テフロン)からなるものとすることができる。好ましくは、前記膜はPFA-テフロンからなる。PFA-テフロンは、酸素および二酸化炭素のような通常分析されるいくつかの成分の比較的急速な通過を許すが、電解質に対しては比較的不透過性である特性を有する。

前記膜の厚さは、典型的には、1 ミル(25.4 μm)から約3 ミル(76.2 μm)である。好ましくは、前記膜の厚さは約1 ミル(25.4 μm)である。

好ましくは、前記膜は、該膜がまさに信号対雑音比を改善するために結晶化の白色特性を示し始める点まで伸張されかつ緊張される。前記膜は、前記ポーラログラフセンサーの貯蔵寿命の間維持されるべきである。さらに、膜の劣化は、また、センサーが必要とする頻繁なメンテナンスをもたらす。

好ましくは、前記ポーラログラフセンサーは、単一の膜のみを含む。典型的には、2つの膜を有する場合、前記陰極に近い親水性を有する内側の膜と時間のかかる電極応答を生じさせる外側の膜との間に隙間があらわれる。一つの膜を用いることにより、この問題は排除することができる。

D. ファスナー

前記ファスナーは、本体部と、前記膜を保持しかつ前記膜を電極ハウジングに据える縁部とを有するスリーブを含む。前記膜の緊張が前記スリーブより前記膜を押さえることにより維持される。前記膜は、前記電極と前記電解質とを前記サンプル媒体から分離する。前記スリーブは、前記膜と前記感知電極との間に間隔をおかれた関係を維持する。

典型的には、前記スリーブは、前記膜が前記感知電極との間に間隔をおかれた関係に固定され得るように一様な把持力を提供するようにエラストマーで形成される。前記膜は、感知電極 1 2 と膜 1 6 との間に電解質組成 2 4 の不変のフィルム層を提供すべく完全に伸張される。

前記膜の伸張支持をさらに高めるため、前記膜を保持するガスケット 3 2 を用いることができる。前記ガスケットは、前記膜と感知電極との前記間隔をおかれた関係を変え得る変動が前記膜の緊張に生じるような過大な圧縮性を有するものであってはならない。さらに、反応の間、前記サンプル媒体は典型的にはかき混ぜられる。時間の経過後、前記膜は緩むことができかつ垂れ下がることができ、バックグラウンドノイズの増大が生じる。前記ガスケットは、前記膜のための追加支持を与えることによりこの電位問題を実質的に緩和することができ、これにより、支持としての追加の膜の必要を除く。典型的には、前記ガスケットは、任意のパーフルオアルコキシポリマー(perfluoroalkoxy polymer) (PFA) から形成される。好ましくは、前記ガスケットは、前記膜のための支持を提供するために 1 0 ミル(254 μ m)の PFA から形成される。

前記膜と感知電極との間の間隔をおかれた関係は、これをして前記ポーラログラフセンサーの高耐用性を決定するための特別の利点にする特性を有する。

前記電極フィルム層の厚さは、典型的には、前記膜に向けての前記感知電極の膨張により規制される。前記感知電極の表面端の荒さは、前記間隔をおいた関係を決定することができる。より粗い表面は、より大きい間隔をおいた関係を与え、また、仕上げがされた表面は、より薄い電極フィルム層を提供し得る。前記膜の緊張が変化すると、前記間隔がおかれた関係および前記感知電極と前記膜との間の電解質層も変わり、これにより、前記電極の応答の変化を生じさせる。

迅速な電極の応答に寄与するに十分な電解質層を提供すべく、前記感知電極の好ましい膨張は 10 ± 5 ミル ($254 \pm 127 \mu\text{m}$) である。厚い電解質フィルム層は、遅い電極の応答を生じさせる前記感知電極と前記膜との間の大きい隙間を生じさせる。加えて、前記膜は、典型的には、前記電極を頻繁に変える必要を回避する実質的な緊張状態にべきである。

加えて、前記電極ハウジングに関する電解質組成貯蔵 24 の十分な密封が組み立てられた状態で与えられていなければならない。前記膜は、典型的には、決定される気体成分のための前記膜の拡散特性が不必要な方法で変えられないようにまたは毛管状の膨張破損であって該破損から前記電極が貯蔵または操作の間に気づかれないではみ出ることができる膨張破損が形成されるように前記膜を据える間に過大に膨張されないようにしなければならない。

さらに、前記サンプル媒体中にかなりの大きさの圧力変動があるときは、膜 16 と感知電極 12 との間の前記間隔をおいた関係は比較的一定の一樣さを残すものでなければならない。この間隔をおいた関係は、「攪拌効果」としてこの分野の当業者に知られている問題を軽減する。前記サンプル媒体の一定の攪拌は、バックグラウンドノイズおよび不正確な読み取りを生じさせる前記感知電極に緩衝するかなりの大きさの圧力変動を生じさせる。

II. ポーラログラフセンサー装置の使用

典型的に、今説明した前記ポーラログラフセンサー装置は、決定される前記気体の分圧を有するサンプル媒体に浸される。適当な電圧を前記両電極に印加することができる。前記両電極間を通過する電流は、前記サンプル中の前記気体分圧に比例する。

ポーラログラフセンサー装置 10 は、典型的に、サンプル媒体中の反応の非常に初期の段階における正確な瞬間の速度の大きさに依存する。典型的に、最大速度は、およそ 10 秒ないし 10 分の比較的短時間内に得られる。ポーラログラフセンサー装置 10 を用いての直接の速度感知は、さらに、濃度および活性の決定と、非常に低レベルの濃度決定にも適用可能である。

血液および尿中のグルコースの酵素に関する検定に関して、ポーラログラフセ

ンサー装置 10 は、グルコースオキシダーゼーグルコース反応において消費される酸素を直接に観察することができ、また、前記サンプルの予備的な精製または除蛋白を必要としない。血液または尿のグルコースの分析では、血液または尿のサンプルの等容積部分が、緩衝剤で処理されたグルコースオキシダーゼ溶液の単一バッチに添加される。前記溶液は攪拌され、また、酸素濃度に比例する電氣的応答を与える装置 10 の存在のもとで反応が進行する。前記電氣的応答は、酸素の変化の時間レートに比例する信号に変更され、この信号は記録される。最大の記録された信号は、最初に存在したグルコースの量を決定する。

本発明のより完全な理解のため、次の例と比較結果とが実例のみにより提示されている。

例

例 I

ポーラログラフセンサーの使用可能な寿命が前記電極出力電流の安定性により測定された。ベックマンのシンクロン CX (Synchron CX) (登録商標) 3 および CX (登録商標) 3 デルタ アナライザが実験に使用された。前記電極電流には、器具使用のための操作ソフトウェア定義領域内のソフトウェア利得設定値を用いた (18-45 ナノアンペア)。

使用されたポーラログラフ酸素センサーは、本発明において説明されたものである。前記ポーラログラフ酸素センサーは、テフロン膜と 0.025 M の塩化リチウムから形成された電解質溶液とを有していた。典型的には、前記電解質組成は、0.1 M の重炭酸ナトリウム、0.01 M の炭酸ナトリウム、0.025 M の塩化リチウムおよび 10 体積% のグリセロールとを含んでいた。

シンクロン CX (登録商標) 3 および CX (登録商標) 3 デルタにおけるグルコースの測定には、ベックマン インストルメンツ インコーポレイテッド (カリフォルニア州 ブレア) により開発された酸素率法を用いた。サンプルが酵素試薬液に注入されたときに酸素消費量の変化率を測定するため、従来のベックマンの再充電可能な酸素電極と 4 つのベックマンのポーラログラフ酸素センサーとが用いられた。

10 マイクロリットルのサンプルが、グルコースをして次の反応に従って変化を受けるようにする酵素試薬液に注入された。

グルコース

オキシダーゼ



反応では、グルコースが反応してグルコン酸を生じさせると同じ割合で酸素が消費された。反応の間の全時間において、酸素消費量の割合は、反応カップに存在するグルコースの濃度に正比例した。試薬の混合およびシステムの応答に必要な短時間の合間の後になされた、観察された割合は、前記サンプルの注入時における該サンプル中に初めに存在したグルコースの濃度の直接測定であることが示された。過酸化物の形成というよりもむしろ酸素の消費が測定されるため、過酸化物に必要なただ一つのものは、それが、酸素に戻らない経路によって破壊されなければならないことである。前記試薬へのエタノールの追加は、次に反応に従って、過酸化物をして酸素を生じさせることなしに破壊されたカタラーゼにする。

カタラーゼ

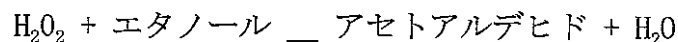


図3を参照すると、これは、グルコースセンサーとしてシンクロンCX（登録商標）3 アナライザで使用されたベックマンの再充電可能な酸素電極の電極安定性を示すグラフである。電流（ナノアンペア（nA）で測定された）は、3ヶ月を越えて測定された。2週間ごとに、前記電極膜および電解質溶液は電流の激しい低下のために取り替えなければならない。図4を参照すると、これは、グルコースセンサーとしてシンクロンCX（登録商標）3およびCX（登録商標）3デルタで使用されたベックマンのポーラログラフ酸素センサーの電極安定性を示すグラフである。このグラフは、また、測定されている電流（nA）を示すが、これらのポーラログラフ酸素センサーは、ベックマンの再充電可能な酸素電極（図3）と比べて、5ヶ月の間安定であった。2つのポーラログラフ酸素センサーが

シンクロンCX（登録商標）3 アナライザ（S/N 179 および S/N 1470）で測定され、また、2つのポーラログラフ酸素センサーがCX（登録商標）3 デルタアナライザ（S/N 695 および S/N 5）で測定された。その結果は、5ヶ月を越える期間、ベックマンの再充電可能の酸素電極（図3）と比べて疑似電流読み取り値と比べて非常に安定（電流平均値は25 nAおよび39 nAの間）に維持されたことを示す。さらに、前記ポーラログラフセンサーに関し、前記膜および前記電解質溶液は、ベックマンの酸素電極と比べて、5ヶ月間取り替える必要はなかった。これらのポーラログラフセンサーは、5ヶ月後、CX（登録商標）3およびシンクロンCX（登録商標）3アナライザで再充電またはメンテナンスなしに使用された。

例 II

ベックマンのシンクロン アナライザは、血液グルコース測定のための酸素欠乏率法を利用する。好ましくは、前記電極は最初の応答、安定した酸素の基準線を有すべきであり、また、好ましくは、前記ポーラログラフセンサーは前記攪拌効果に対して無感応である。好ましくは、これらの基準は、前記ポーラログラフ耐用年数を通して維持されなければならない。図5に示す結果は、シンクロンCX（登録商標）3およびCX（登録商標）3 デルタ装置におけるベックマンシンクロンの制御グルコースの回復を示す。

3つのベックマン シンクロン アナライザのグルコース制御溶液 45 mg/dl、210-220 mg/dl、および、360-390 mg/dl。1のポーラログラフ酸素センサー（CX（登録商標）3 S/N 1470）がシンクロンCX（登録商標）3アナライザで使用され、また、1のポーラログラフ酸素センサー（CX（登録商標）3 デルタ S/N 95）がシンクロンCX（登録商標）3デルタ アナライザで使用された（図5参照）。図5は、グルコースセンサーとしてシンクロンCX（登録商標）3アナライザおよびCX（登録商標）3デルタ アナライザで使用されたベックマンのポーラログラフ酸素センサーを用いるグルコース制御回復を示すグラフである。

図5における結果は、これらのポーラログラフセンサーが一貫したグルコース回復を生じさせ、また、5ヶ月の試験期間を越えて申し分のない直線性および正

確なデータを生じさせたことを示す。

本発明は、改良された感度および選択度を有するポーラログラフセンサー装置を提供する。特に、この装置は、従来のポーラログラフセンサーと比べて多くの利点を提供する。これらのポーラログラフセンサーは、サンプル媒体中の気体の分圧を検出しかつ測定することにおいて正確である。好ましくは、これらのポーラログラフセンサーは、酸素消費反応における血中グルコースの測定に特に適するが、しかし、他の酵素検定における他の気体の測定に使用することができる。加えて、前記膜を間隔をおかれた関係に捕捉しかつこれを確保するための前記スリーブは、不十分な膜のシール性に関する問題を回避する。これらのタイプのポーラログラフセンサーは管理の必要が少なく、また、長期間（3ヶ月以上）にわたって高性能を発揮する。

本発明について適当な好ましい特定例に関する詳細な説明をしたが、他の例も考えられる。したがって、添付の請求の範囲の精神および範囲は、ここに含まれる好ましい例の説明に制限されるべきではない。

請 求 の 範 囲

1 サンプル媒体中の気体の分圧を決定するためのポーラログラフセンサー装置であって、

a) ハウジングであって内部空洞、第1の端部および外部表面を有するハウジング(30)と、

b) 前記ハウジングの内部空間内に配置された、一対の間隔をおいた電極(12, 14)を連結する、実質的に吸湿性を有する電解質組成であって前記一対の電極の一方が感知電極(12)である、電解質組成(24)と、

c) 気体に対しては透過性を有するが前記電解質に対しては不透過性を示す膜であって前記ハウジングの第1の端部を覆う前部(16a)を有する膜(16)と、

d) 本体部(22a)および縁部(22b)を有するスリーブ(22)を含むファスナーであって前記本体部が前記膜の側部(16b)を前記ハウジングの外

部表面に保持し、また、前記縁部が前記膜の前部の一部分を保持しかつ前記感知電極から間隔をおいた関係に実質的に前記前部の全部を保持する、ファスナーを含む、ポーラログラフセンサー装置。

2 前記膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、フッ素化アルカンのポリマー、シリコーンゴム、テフロン、パーフルオロアルコキシポリマーおよびパーフルオロアルコキシテフロンからなるグループから選択される、請求項1に記載の装置。

3 前記膜はパーフルオロアルコキシテフロンからなる、請求項2に記載の装置。

4 前記膜は、パーフルオロアルコキシテフロンの気体および透過性に近い気体および透過性を有する、請求項1に記載の装置。

5 前記膜の厚さは約 $25.4\ \mu\text{m}$ から約 $76.2\ \mu\text{m}$ である、請求項1に記載の装置。

6 前記膜の厚さは約 $25.4\ \mu\text{m}$ である、請求項5に記載の装置。

7 前記気体は、酸素および二酸化炭素からなるグループから選択される、請求項1に記載の装置。

8 前記感知電極は陰極である、請求項1に記載の装置。

9 前記陰極はワイヤである、請求項8に記載の装置。

10 前記ワイヤは、プラチナ、金、銀およびロジウムからなるグループから選択される、請求項9に記載の装置。

11 前記ワイヤはロジウムからなる、請求項10に記載の装置。

12 前記第2の電極は陽極である、請求項1に記載の装置。

13 前記陽極はワイヤからなる、請求項12に記載の装置。

14 前記ワイヤは、亜鉛、カドミウム、鉛および銀からなるグループから選択される、請求項13に記載の装置。

15 前記ワイヤは銀からなる、請求項14に記載の装置。

16 前記電解質組成は、塩化カリウムおよび塩化リチウムからなるグループから選択される、請求項1に記載の装置。

17 前記電解質組成は塩化リチウムを含む、請求項16に記載の装置。

18 前記塩化リチウムは、約0.02Mから約0.2Mの濃度を有する、請求項17に記載の装置。

19 前記塩化リチウムは、約0.02Mから約0.10Mの濃度を有する、請求項18に記載の装置。

20 前記塩化リチウムは、約0.025Mの濃度を有する、請求項19に記載の装置。

21 前記スリーブはエラストマーからなる、請求項1に記載の装置。

22 前記ファスナーは、さらに、前記膜を、間隔をおいた関係に保持するためのガスケット(32)を含む、請求項1に記載の装置。

23 前記電解質組成は、さらに、グリセロールまたはエチレングリコールを含む、請求項1に記載の装置。

24 前記グリセロールは、約5体積%から約20体積%の濃度である、請求項23に記載の装置。

25 前記グリセロールの濃度は、約10体積%である、請求項24に記載の装置。

26 サンプル媒体中の気体の分圧を決定するための方法であって、

- a) 請求項1に記載の装置に前記サンプル媒体を接触させること、
- b) 前記両電極間に電圧を印加すること、
- c) 前記両電極間に生じた、前記サンプル中の前記気体の分圧に比例する電流を測定すること、
- d) 前記サンプル中の前記気体の分圧を決定することを含む、気体の分圧決定方法。