



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102590313 B

(45) 授权公告日 2016.02.24

(21) 申请号 201110456812.3

审查员 周洁

(22) 申请日 2011.11.10

(30) 优先权数据

10190756.6 2010.11.10 EP

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H·奥芬巴赫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 马丽娜 卢江

(51) Int. Cl.

G01N 27/40(2006.01)

G01N 27/404(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009/090094 A1, 2009.07.23,

US 4933048 A, 1990.06.12,

US 4859306 A, 1989.08.22,

CN 1187606 C, 2005.02.02,

US 2010/0252428 A1, 2010.10.07,

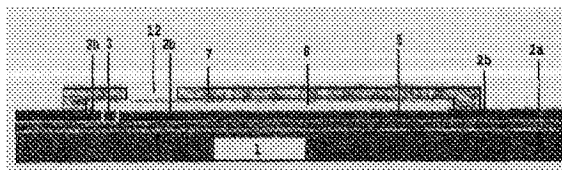
权利要求书2页 说明书12页 附图6页

(54) 发明名称

具有微孔电解质层和部分开口覆盖膜的氧传感器

(57) 摘要

本发明涉及具有微孔电解质层和部分开口覆盖膜的氧传感器。本发明涉及用于确定水性测量介质中溶解的氧的电化学传感器、其制作方法和利用所述电化学传感器确定水性测量介质中溶解的氧的方法。



1. 一种用于确定水性测量介质中溶解的氧的电化学传感器,包括:

(a) 工作电极和对电极,

(b) 被布置在所述工作电极和对电极之间的电解质层,其中所述电解质层包括至少一种颗粒材料和至少一种结合剂,所述至少一种颗粒材料和至少一种结合剂一起形成多孔非膨胀架状结构,并且其中所述非膨胀架状结构的孔用来吸收液体电解质或它们包含该液体电解质,和

(c) 布置在所述电解质层上方的气体可渗透覆盖层,

其特征在于,

所述气体可渗透覆盖层是基本离子不渗透且液体不渗透的,并且包括至少一个开口,所述至少一个开口使得所述电解质层的局部区域和水性测量介质能够接触,其中所述至少一个开口被设置成至少部分地在位于所述工作电极和对电极之间的电解质层的区域上方,并且所述电化学传感器是安培传感器。

2. 根据权利要求 1 所述的电化学传感器,其特征在于,所述开口具有在约 50 μm 至约 500 μm 的范围内的宽度。

3. 根据权利要求 2 所述的电化学传感器,其特征在于,所述开口具有在约 100 μm 至约 300 μm 的范围内的宽度。

4. 根据权利要求 1-3 之一所述的电化学传感器,其特征在于,所述开口为间隙形或类窗口形设计。

5. 根据权利要求 1-3 之一所述的电化学传感器,其特征在于,所述开口被填充有亲水聚合填充材料,其中所述亲水聚合填充材料不同于形成所述气体可渗透覆盖层的材料。

6. 根据权利要求 5 所述的电化学传感器,其特征在于,所述开口被填充有聚醚-聚氨酯共聚物或聚乙烯吡咯烷酮。

7. 根据权利要求 1-3 之一所述的电化学传感器,其特征在于,所述气体可渗透覆盖层完全覆盖工作电极且至少部分地覆盖对电极。

8. 根据权利要求 1-3 之一所述的电化学传感器,其特征在于,所述气体可渗透覆盖层基于其表面积覆盖对电极的至少 90%。

9. 根据权利要求 1-3 之一所述的电化学传感器,其特征在于,所述气体可渗透覆盖层包括聚合材料。

10. 根据权利要求 9 所述的电化学传感器,其特征在于,所述气体可渗透覆盖层包括聚硅氧烷、聚砜或 / 和聚四氟乙烯。

11. 一种用于制备根据权利要求 1-10 之一所述的电化学传感器的方法,包括以下步骤:

(a) 提供至少一种颗粒材料,

(b) 将所述颗粒材料与至少一种结合剂混合,

(c) 处理步骤(b)中得到的混合物以形成糊,

(d) 将步骤(c)中得到的糊施加到包括工作电极和对电极的载体上并使施加到载体上的糊硬化,

(e) 将包含至少一个开口的气体可渗透覆盖层施加到步骤(d)中得到的载体上。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其还包括以下步骤:

(f) 将亲水聚合填充材料层引入在步骤(e)中施加到所述载体的所述气体可渗透覆盖层的开口中。

13. 一种用于确定水性测量介质中溶解的氧的方法,包括以下步骤:

- (a) 将所述水性测量介质与根据权利要求 1-10 之一所述的电化学传感器接触,以及
- (b) 通过测量由电化学传感器产生的信号来确定水性测量介质中溶解的氧。

具有微孔电解质层和部分开口覆盖膜的氧传感器

技术领域

[0001] 本发明涉及用于确定水性测量介质中溶解的氧的电化学传感器,其制作方法和利用所述电化学传感器确定水性测量介质中溶解的氧的方法。

背景技术

[0002] 分析体液的传感器是临床相关分析方法的重要部件。在这方面,快速且准确的分析物测量是首要感兴趣的,其允许确定所谓的定点照护 (point-of-care) 参数。定点照护检查首先是在重症监护室和麻醉部但在门诊部进行。这些所谓的紧急参数除了别的之外还包括血液气体值 (在此尤其是氧含量和二氧化碳含量), pH 值, 电解质值和某些代谢物值。

[0003] 定点照护检查具有短时间后结果已经可用的优势,原因在于:一方面,不必将样品送至专门的实验室,另一方面,不必顾及实验室的时间表。为了能够及时地尽可能近地确定紧急参数,用于此的传感器被设计用于多重分析物确定,其原理上应具有高的使用寿命,以便提高定期传感器更换之间的周期,例如在预定最大使用周期超过后或在已经进行预定次数测量后需要定期传感器更换。这减少了传感器更换所需的次数,在传感器更换期间,这种定点照护分析仪不能被使用,即不可用于测量。而且,传感器启动次数应保持尽可能少,其直接遵循传感器更换,其规定了从传感器更换至新的传感器能够用于分析测量为止的时间周期。

[0004] 测试条和具有多用途传感器的医用分析仪能例如用于进行这种定点照护检查,其使得进行检查的手动劳动降至最小。用于定点照护用途的传感器通常以几乎完全自动的方式操作在适当装备的分析测量设备中,并且通常从样品制备直到提供测试结果只需要使用者几个且简单的介入。它们可设计用于确定参数的单次和重复测量。

[0005] 水性测量介质中的氧或它的分压 (pO_2) 的测量能例如使用安培传感器进行,所述安培传感器包括至少一个工作电极和至少一个对电极。在 Clark 型电极情况下,气体可渗透和基本离子不可渗透和液体不可渗透的膜从内部电解质空间空间地分离样品空间。所述内部电解质空间被填充有电解质溶液,工作电极和对电极位于该电解质溶液中。WO2009/090094A1 中描述了对应于目前的现有技术的具有微孔内部电解质层的电极布置。

[0006] 用于定点照护检查的电化学传感器的开发和供应中的一个重要标准是关于测量条件、尤其是关于通常仅可用的小体积样品的特殊要求。因此,通常仅仅少量的样品 (如 $100 \mu\text{L}$ 或更少) 可用于紧急参数的确定。如果想要使用少量的样品确定大量的参数,则各个电极或它们之间的距离应当尽可能地小。

[0007] 如上所述,用于定点照护检查的电化学传感器的开发和供应中的另一重要标准是它们的寿命。在这一方面,需要实现使传感器操作之前的持久的储存期以及电化学传感器的长使用寿命。

[0008] 为了确保持久的储存期,位于电化学传感器中的电极应当被干燥保存,也就是基本无水,仅仅在使电化学传感器操作之前与液体内部电解质直接接触。为达到此目的,例如

在启动前,可通过将干燥的传感器和水溶液接触原位形成液体内部电解质,从而水扩散进入内部电解质空间并在形成液体内部电解质时溶解位于此的离子。

[0009] 为实现长的使用寿命,例如至少 500 次测量或 3-4 周(这是现代定点照护分析仪所期望的),所述电化学传感器的各个层还必须相互兼容。因此,尤其是,它们不应当彼此脱离或形成裂缝,例如可能是比如通过膨胀引起的。

[0010] 最后如上所述,在分析仪中快速启动第一次用于分析测量的电化学传感器的能力是非常重要的。因此,为了能够快速确定样品中的分析物,将新的电化学传感器插入分析仪和其可用于分析测量之间的时间周期应尽可能短。

[0011] EP0805973B1 公开了一种装置和测量样品中气体浓度的方法。电化学传感器用作该装置,其包括工作电极,对电极,电解质层和气体可渗透膜,其中所述电解质层包括光形成的蛋白质凝胶。为防止包含金的负极化工作电极(阴极)被从含银的对电极(阳极)产生的带正电的银离子的提前污染,通过凝胶层电接触的两个电极之间的间隔必须是至少 1mm。

[0012] US5387329 描述了一种平面电化学氧传感器,其中可膨胀聚合物用作吸湿电解质,其膨胀率低于其干燥体积的两倍,并且在此过程中形成亲水性电解质层,其可透过水和阳离子。在此文献的上下文中优选的是,可膨胀聚合物是 Nafion®,一种磺化四氟乙烯聚合物,其带锂电荷的磺酸基提供聚合物离子键性质并导致锂离子和银离子的交换。这具有的效果是,在带有银对电极的安培性氧传感器的情况下,银离子向工作电极的有效迁移速率被降低。

[0013] EP0805973B1 和 US5387329 中所用的电解质层具有缺点。由此,例如,制备非常薄(约 1 μm)的可膨胀聚合物层(例如 EP0805973B1 中的光形成的蛋白质凝胶)是非常费力的。

[0014] 而且,在非常薄的层和非常小的电解质体积的情况下,在氧传感器的操作过程中释放的银离子快速地导致干扰信号以及零点和测量信号的增加,其中零点表示在样品中 0% 氧时通过氧传感器的电流。另一方面,在多层结构中使用较厚的膨胀层(约 10-50 μm)促进了层结构中形成泄露。这使得难以实现所期望的传感器的长寿命。

[0015] 薄的含水聚合物层的一个重要缺点还在于,施加电场后,干扰银离子通过聚合物在直接路径上在两电极之间迁移,并且由此到达工作电极,且在相对短的操作周期后污染它,这相当地限制了这种优选平面氧传感器的有效使用周期。

[0016] W02009/090094A1 公开了一种至少部分地消除了上述缺点的电化学传感器。为此目的,所述电化学传感器包括位于工作电极和对电极之间的电解质层,所述电解质层包括至少一种颗粒材料和至少一种结合剂。在这种情况下,所述颗粒材料(其优选是硅酸铝,如沸石)和结合剂形成微孔层,其随后能够被液体电解质渗透通过。

[0017] 相比例如在 EP0805973B1 中所述的凝胶型电解质层,在这种电化学传感器的对电极处产生的银离子必须在其至工作电极的路上通过微孔的曲径迁移,其减慢了所述银离子的迁移速率。此外,在 W02009/090094A1 的优选变型中,提供了一种可能,即所述颗粒材料还具有离子交换基团,银离子能至少临时结合到所述离子交换基团。这两种测量能够将所述电化学传感器的寿命增加至约 3-4 周。

发明内容

[0018] 由此本发明的基本目的在于提供一种用于确定氧（下面也称作（气体）分析物）的电化学传感器，其中至少部分地消除了现有技术的另外的缺点。尤其是，除了持久的储存期和长使用寿命，所述传感器还应确保第一次使用时的短启动时间。另外，以简单且节省成本的方式制造所述传感器应当是可能的。

[0019] 根据本发明该目的是借助用于确定水性测量介质中溶解的氧的电化学传感器来实现的，所述电化学传感器包括：

[0020] (a) 工作电极和对电极，

[0021] (b) 布置在所述工作电极和对电极之间的电解质层，其中所述电解质层包括至少一种颗粒材料和至少一种结合剂，其一起形成多孔非可膨胀架状结构，并且其中所述非可膨胀架状结构的孔用来吸收液体电解质或它们包含该液体电解质，和

[0022] (c) 布置在所述电解质层上的气体可渗透覆盖层，

[0023] 其特征在于所述气体可渗透覆盖层包括至少一个开口，其使得所述电解质层的部分区域和水性测量介质能够接触。

[0024] 为了本发明的目的，根据本发明的电化学传感器的工作电极和对电极可由看起来适合于本领域技术人员的任何材料构成。例如所述工作电极由金或者基于金的复合材料形成。但其他金属也是可以想到的，例如银。相比而言，所述对电极优选由银或基于银的复合材料形成。

[0025] 本发明的电化学传感器还包括布置在工作电极和对电极之间的电解质层。所述电解质层由至少一种颗粒材料和至少一种结合剂形成，所述至少一种颗粒材料和至少一种结合剂一起形成多孔非可膨胀架状结构，该结构的孔位于所述颗粒材料的各个颗粒之间。相比纯的聚合物层或凝胶层，以该方式形成的孔孔径增加了在电极之间移动的离子必须行进的距离，并因此提高了传感器的寿命。

[0026] 本发明的电化学传感器中可以使用的颗粒材料可以是无机或有机类型的，尤其是，包括致密的无机材料或致密的（未增塑过的）有机聚合物。优选的无机颗粒材料包括可控多孔玻璃（CPG）、硅胶、硅酸盐和硅酸铝（也称作铝硅酸盐），其主要选自包括架状硅酸盐和层状硅酸盐的组。根据本发明可以用作颗粒材料的有机聚合物可以包括例如由聚苯乙烯、聚酰胺、聚氯乙烯、聚偏 1,1-二氯乙烯、聚（甲基）丙烯酸，聚丙烯腈和它们的共聚物制成的微粒，但并不限于此。

[0027] 在本发明的范围内，已经证实使用天然产生或合成的硅酸铝是具有优势的，更优选使用合成的硅酸铝。如在本发明的范围内使用的术语“合成的硅酸铝”包含完全合成的硅酸铝和通过人工修饰（如，化学修饰）天然产生的硅酸铝得到的硅酸铝。天然产生或合成的硅酸铝的例子包括长石、云母、莫来石、硅线石和沸石，但并不限于此。

[0028] 在根据本发明的电化学传感器的优选变型中，所述颗粒材料具有通道并且尤其是直径在约 0.1nm 至约 10nm 之间的通道和可选的离子交换基团。在更优选的实施例中，所述颗粒材料为沸石，如八面沸石、菱沸石、发光沸石或钠沸石，其中存在多面体型，层状或链状角连接 $[Al, Si]O_4$ 四面体，其通过通道形成被渗透通过的阴离子空间网。

[0029] 根据沸石的类型，所述通道直径约为 0.5nm 至约 5.0nm，优选约 0.7nm 至约 2.0nm，并且在它们的内和外表面上包含离子交换基团，尤其是阳离子交换基团。具有内部通道结

构和离子交换基团的沸石的使用已经证实是特别有优势的,尤其是对于 Clark 型的安培电极。根据本发明的传感器尤其优选包括八面沸石,最优选八面沸石-钠作为颗粒材料。

[0030] 由于它们包含通道的结构,沸石具有大的内表面,其可以与液体电解质接触。因为电解质液体中存在的适当大小的离子能穿过沸石的通道,因此可能降低不想要的离子的量。因此,特别是利用包括含银的对电极的电化学传感器,产生的问题是,当所述传感器工作时,银离子从对电极被释放,向工作电极迁移并作为元素银被沉积在该电极上,从而钝化所述工作电极。

[0031] 类似的过程也可利用用作电极材料的其他金属(例如铅)产生,所述铅可以在与电解质液体接触时释放铅离子,其也可以用作干扰阳离子。通过使用根据本发明的电化学传感器,能够增加在对电极和工作电极之间行进的有效距离,并由此降低所述工作电极的快速钝化的风险,其表现为较长的传感器寿命。

[0032] 另一方面,某些颗粒材料如沸石由于其阴离子架状结构,还能用作离子交换剂。因此,如在对电极处释放的并向工作电极迁移的银离子能被沸石吸收并被交换为合适的不太关键的阳离子,如钠离子,其减少了电解质中的游离银离子的量,并能消除工作电极的钝化,其还导致所述电化学传感器的较长寿命。

[0033] 根据不同需求,所述颗粒材料的粒子尺寸可以变化。在本发明的范围内,颗粒材料的粒子通常具有约 $0.1\ \mu\text{m}$ 至约 $10\ \mu\text{m}$ 的平均粒子直径,其中优选约 $1.0\ \mu\text{m}$ 至约 $5.0\ \mu\text{m}$ 的平均粒子直径。在任何情况下,多孔材料的粒子尺寸应当总是小于电解质层的层厚度,所述电解质层的层厚度范围约为 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $30\ \mu\text{m}$,优选的范围为约 $10\ \mu\text{m}$ 至约 $20\ \mu\text{m}$ 。

[0034] 除颗粒材料之外,所述电解质层包括至少一种结合剂作为另一种成分。所述结合剂优选是有机结合剂,如交联或非交联、线型或枝状有机聚合物。更优选所述电解质层中包含的有机结合剂为任何交联或非交联的合成聚合物,其优选选自包括酚树脂、环氧树脂、乙烯树脂、PVC 共聚物、双组份环氧树脂、聚氨酯树脂系和紫外光可固化聚丙烯酸酯单体混合物的组。酚树脂并且尤其是交联酚树脂特别优选用作交联或非交联合成聚合物。

[0035] 以这种量使用优选非可膨胀结合剂使得其粘结所述无机或有机颗粒材料的粒子以形成多孔非可膨胀架状结构。这意味着所述结合材料并未完全填满颗粒材料的粒子之间的空隙,从而形成非可膨胀架状结构,其具有孔,所述孔的直径为约 500nm 至约 $5\ \mu\text{m}$,优选是约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $3\ \mu\text{m}$ 。根据本发明,基于所述多孔非可膨胀架状结构的干燥重量,所述多孔非可膨胀架状结构导致液体的相对吸收量为约 20% (按重量) 至约 50% (按重量),优选为约 26% (按重量) 至约 44% (按重量)。

[0036] 所需的结合剂量可以根据所使用的颗粒材料的类型和量以及根据所需的孔尺寸而变化,并且可以通过本领域技术人员而适于相应需求。图 2A 和 2B 都示出了这种传感器的电解质层的电子显微图,其中颗粒材料的粒子使用结合剂被结合以形成多孔非可膨胀架状结构。所述多孔非可膨胀架状结构具有规则分布的孔并包括通常为约 1-3 个粒子宽并以链状方式连接的单元。

[0037] 根据本发明,除至少一种颗粒材料和至少一种结合剂之外,所述电解质层还包括一种或多种辅助物质。可用于该目的的辅助物质尤其包括合成的纤维素衍生物,如烷基纤维素,其中术语“烷基”表示包含 1-6 个碳原子的直链或支链烃残留物。在本发明的意义上,优选的烷基纤维素选自包含甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、甲基乙基纤维素和丙基

甲基纤维素的组。具有液体电解质的结构的表面的润湿性可通过加入少量这些烷基纤维素来改善。进一步合适的辅助物质包括例如防沫剂。

[0038] 根据本发明确保电化学传感器中的工作电极和对电极之间的导电电解质连接的液体电解质可以是任何电解质,例如基于水的电解质,当施加电压时,其由于离子的直接移动导致电荷载流子的输送。在本发明的范围中,优选的是所述液体电解质包括碱金属氯化物。

[0039] 根据本发明,尤其是氯化钠或 / 和氯化钾可用作碱金属氯化物,其用作电化学传感器中的液体电解质的导电盐组分。使用氯化钠或 / 和氯化钾作为所述电解质的主要组分具有的优势是,当使用含银对电极时,从对电极释放的银离子在其向工作电极迁移时由于氯化银沉淀而被另外地阻碍,其结果是可以减少工作电极上元素银的沉积。

[0040] 在优选实施例中,所述液体电解质除碱金属氯化物外,还包括至少一种水溶性聚合物。任何聚合物都可用作水溶性聚合物,当被引入到上述液体电解质溶液中时,其增加所述液体的粘度,并且由此还可以有助于降低所释放的离子(如释放的银离子)的迁移速率。可以在本发明的范围内使用的水溶性聚合物例如聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和烷基糖苷(alkylpolyglycoside),其中所述电解质液体优选包括聚乙二醇或 / 和聚乙烯吡咯烷酮作为水溶性聚合物。

[0041] 在本发明的范围中,另外优选的是,在所述电化学传感器操作前,所述电解质层包括液体电解质的非挥发性成分。为该目的,例如可通过逐滴加入的方法将包含这些成分的液体且优选是液体电解质引入到所述非可膨胀架状结构的孔中,在通过例如吸干去除电解质液体的上浮物之后,在大于 25°C 的温度下,例如在 65°C 的温度下,保存数小时的时间,例如 48 小时或更长的时间,以便能够使得所述液体电解质的可挥发成分蒸发。这可以保证在干燥步骤后,所述电解质的非挥发性成分如碱金属氯化物和其他除了别的之外还包括水溶性聚合物的物质保存在所述电化学传感器的电解质层中。

[0042] 可替换地,在形成多孔非可膨胀架状结构之前,已经将所述非挥发性电解质成分加入到包含至少一种颗粒材料、至少一种结合剂和可选的其他例如以糊状形式存在的物质的混合物中。随后将以此方式所得的混合物硬化以形成多孔非可膨胀架状结构,所述多孔非可膨胀架状结构的孔包含液体电解质的非挥发性成分。该过程具有优于上述方法的优势,即与将液体电解质引入已经现有的架状结构的孔中相比,优势在于根据本发明可以以更简单的,更均匀的,更加可重现的方式将所述液体电解质的各种成分引入所述传感器的多孔非可膨胀架状结构中。

[0043] 本发明的电化学传感器还包括被布置于上述电解质层上的一个气体可渗透覆盖层,所述覆盖层包括至少一个开口,并且其由此能使得所述电解质层的部分区域与液体测量介质接触。在本发明的范围内,术语“所述电解质层的部分区域与液体测量介质接触”将从功能上来理解。在所述覆盖层的开口区域中不存在所述覆盖层自身的材料是重要的,即现有技术中所述的连续覆盖层在该区域被中断,从而所述覆盖层的特性,尤其是其气体渗透性和它的基本离子不渗透性和液体不渗透性在该区域中功能上是无效的。

[0044] 在本发明的范围内,术语“所述电解质层的部分区域与液体测量介质接触”由此不仅被理解成直接接触,其例如是由所述气体可渗透覆盖层中的切口形或孔形开口引起的,也可理解成非直接接触,例如由被填充有合适材料的覆盖层中的切口形或孔形开口所实现

的非直接接触。在这方面,唯一重要的是用于填充开口的材料与所述气体可渗透覆盖层的材料不同,以便不会再次获得具有所述缺点的完全封闭的气体可渗透覆盖层。

[0045] 相比使用完全封闭的气体可渗透覆盖层的电化学传感器,由于在所述气体可渗透覆盖层中的至少一个开口,当第一次使用时,所述电化学传感器的启动时间会大大降低,所述启动时间在特定领域也称为“润湿”时间,其结果是根据本发明的电化学传感器更快速地准备好用于分析测量。为此目的,通常使用参考液体,例如校准溶液或调节液体,其在本申请的范围内被认为在功能上等效于测量介质。

[0046] 为了估计电化学传感器的启动时间,例如可以记录随时间的过去为所述传感器测量的维持电流的变化。在此方面,维持电流指的是当施加 700mV 电压时在氧传感器的情况下在待用状态下流过阴极的电流,其中待用状态理解成意指所述氧传感器与校准溶液接触,所述校准溶液具有与空气中的氧分压匹配的氧含量。

[0047] 在氧分压 $pO_2 = 147\text{mmHg}$ (对应于在约 750mmHg 的大气压、在 37°C 下,与校准溶液的环境空气的 pO_2 值对应的 pO_2 值) 下确定所述维持电流,并且所述维持电流包括两部分:

[0048] (i) 不依赖于校准溶液的 pO_2 值的常数分量,和

[0049] (ii) 依赖于校准溶液的 pO_2 值的可变量。

[0050] 在理想传感器的情况下,所述常数电流分量是零,也就是在 0mmHg 的氧分压下测量的电流也为零。所述与信号分量无关的常数 pO_2 值也称为零点电流。然而在真正的传感器的情况下,零点电流通常 > 0 。所述与信号分量相关的可变 pO_2 值也称为斜率,并且是当氧分压从 0 至 147mmHg 变化时电流 (单位为 [nA]) 的变化。

[0051] 如果在理想传感器 (也就是不存在常数信号分量) 的情况下零点电流 > 0 并且计算哪个氧值与该电流对应,则通过定义获得单位为 mmHg 的气体零点。因此,该气体零点对应于表示为 pO_2 值 (单位为 [mmHg]) 的真正传感器的常数信号分量,其中作为模型,为了校准,假设所述传感器在 0mmHg 的信号分量实际上为零。

[0052] 带有完全封闭的气体可渗透覆盖层的电化学传感器组与校准溶液首次接触后,直达到调节范围为止,尤其是在第一个小时内,显示出气体零点 (参见图 3a) 和斜率 (参见图 4a) 的大大降低和大的偏移。尤其是这种电化学传感器组的测量信号显示出所述传感器第一次启动后的该时段内这些参数的大的起伏和有时明显的跳跃,其结果是测量信号有时起伏如此强大以致于在这种情况下考虑到传感器信号偏移的可能修正,可靠的分析物确定通常是不可能的。

[0053] 相比之下,根据本发明的带有至少部分开口覆盖膜的电化学传感器组的气体零点 (参见图 3b) 和斜率 (参见图 4b) 在测量开始时已经在调节范围内,并且显示出在规范内的偏移,而没有这些参数有时出现在现有技术中的强大的起伏,其结果是还借助于传感器信号偏移的其他可能的修正,可靠的分析物确定在较早的时间是已经可能的。

[0054] 在图 3 和 4 中,在所述传感器 (起先是干燥储存的) 第一次 ($t = 0$) 与适当的参考液体 (如校准液体或调节液体) 接触后的时间 (单位为 [h]) 在 x 轴上绘出。原则上,所述传感器可用类似的方式启动,也可采用其他的液体如测量介质来启动。

[0055] 具有完全封闭的气体可渗透覆盖层的电化学传感器在传感器启动阶段开始时产生高维持电流的现象的原因可能是干燥状态下存在的空气的移位和由于内部电解质空间的水合作用引起的其压缩。因此,在内部电解质空间中的残留空气可能导致气体分析物从

样品向工作电极的较短扩散路径,其可能导致较高的电流。润湿阶段期间内部电解质空间中包含的残留空气的连续击穿导致所述电化学传感器的行为的正常化,直到最后存在在稳定操作条件所需的无气泡的内部电解质空间为止。

[0056] 相比之下,由于气体可渗透覆盖层中的开口,本发明的所述电化学传感器中氧的扩散行为保持被更多更多地限定。特别是在低压传感器启动的情况下,通过微孔电解质层中的交叉扩散,传感器启动开始时可能产生的内部电解质空间中的孔隙率可能更有效地退化。

[0057] 此外,所述气体可渗透覆盖层中包含的至少一个开口具有的效果是,例如在对电极处形成的银离子可扩散开至电化学传感器上的样品空间中,这降低了电解质层中的游离银离子的浓度,并由此减少了多孔非可膨胀架状结构内银核的形成和胶体银的沉淀。这允许所述电化学传感器的使用寿命大大提高到多于四周,并由此相比从现有技术已知的传感器被进一步改善。

[0058] 原则上,所述气体可渗透覆盖层中的至少一个开口可以是看起来适合于本领域技术人员的任何尺寸或 / 和形状以实现较短的传感器启动时间。如果所述气体可渗透覆盖层具有几个开口,则它们优选布置在电极区域的外部,所述开口可以为相同尺寸或 / 和形状或者为不同尺寸或 / 和形状。在本发明的优选变型中,至少一个开口的宽度在约 50 μm 至约 500 μm 的范围内,更优选在约 100 μm 至约 300 μm 的范围内。

[0059] 关于几何形状,所述至少一个开口优选具有切口形或类窗口形,其中在本申请的意义上的切口形开口理解为指的是在这种情况下的所述气体可渗透覆盖层以两个非直接连接的局部区域形式存在,所述两个局部区域优选彼此平行地布置。相比之下,类窗口形开口指任何圆形、椭圆或角形开口,其不会导致所述气体可渗透覆盖层分开成彼此不直接接合的至少两个局部区域。

[0060] 关于所述至少一个开口的空间布置,根据本发明的电化学传感器设想所述开口基本上可在所述气体可渗透覆盖层上的任何位置处形成。然而,所述至少一个开口至少部分地(也就是部分地或完全)被布置在位于所述工作电极和对电极之间的电解质层的区域上面。这样的布置的优势在于位于在工作电极和对电极之间的电解质层的区域中的大部分银离子被输送到传感器上的样品空间中,由此允许尤其是减少在两电极之间形成的多孔非可膨胀架状结构中的胶体银的沉淀。

[0061] 在本发明的电化学传感器中,在一个实施例中,所述被包含在所述气体可渗透覆盖层中的至少一个开口未被填充。在替换实施例中,所述开口用合适的亲水聚合填充材料填充是可能的,其中所述亲水聚合填充材料不同于形成所述气体可渗透覆盖层的材料。可以在本申请的范围内使用的亲水聚合填充材料包括例如水凝胶,其中由聚醚-聚氨酯共聚物或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制成的水凝胶尤其是优选的。

[0062] 所述亲水聚合填充材料优选对低分子量的水溶性物质(尤其对离子物质和水分子)具有高的渗透性。一方面,相比完全封闭的覆盖层,这使得在润湿阶段期间水能够更快速地进入电化学传感器中。另一方面,与完全封闭的覆盖层相对照,这允许银离子从电化学传感器中扩散到样品空间中,而同时防止例如来自样品的高分子量的血液成分和细胞扩散进入电解质层。

[0063] 根据本发明形成的气体可渗透覆盖层允许气体分析物渗透进入所述电化学传感

器（在正常情况下），但除了根据本发明存在的开口外，所述气体可渗透覆盖层在所有位置基本上防止了水性测量介质中尤其是离子或 / 和非挥发性成分进入所述电化学传感器。

[0064] 在优选实施例中，所述气体可渗透覆盖层设计成其完全覆盖所述工作电极和至少部分地（也就是部分地或完全）覆盖所述对电极。在本发明的范围内所用的术语“覆盖”表示所选电极或位于所选电极上方的电解质层在所有情况下所述的区域中被所述气体可渗透覆盖层覆盖，使得所选电极之间或位于所选电极上方的电解质层和所述水性测量介质之间不发生接触。

[0065] 在本发明的范围中，已经证实当所述气体可渗透覆盖层在超过所述工作电极的尺寸至少 100 μm 、更优选至少 500 μm 的范围内覆盖所述工作电极时是特别有优势的。如果所述气体可渗透覆盖层仅部分地覆盖所述对电极，则优选的是基于其表面的对电极的至少 90% 被气体可渗透覆盖层覆盖。在本发明的特别优选的变型中，所述气体可渗透覆盖层完全覆盖所述工作电极和对电极，并且由此可以更有效地屏蔽所述电极免受来自所述测量介质的干扰，这是由于后者不能在直接路径上（即在不包含电解质层的情况下）扩散到电极。

[0066] 为上述目的，所述气体可渗透覆盖层可由看起来适合于本领域技术人员的任何合适的材料构成。所述气体可渗透覆盖层优选包括至少一种聚合材料，其中已经证实聚硅氧烷、聚砜或 / 和聚四氟乙烯是特别有利的。根据本发明，特别是硅酮橡胶可用作聚硅氧烷，如商标名为 DELO-GUM®（DELO 公司，德国）的商业上可获得的那些硅酮橡胶。合适的聚砜特别是包括带有较长烷基链如 C16 烷基链的聚砜。已知的这类产品是商标名为 BIOBLAND®（ANATRACE 公司，美国）的产品。

[0067] 可采用不同的方法制备所述气体可渗透覆盖层。优选的方法为使用被施加到电化学传感器的预制覆盖层。在这种情况下，可以采用任何方法将所述膜附着到传感器，在所述方法中胶合或激光焊接被认为是优选的。

[0068] 可替换地，可通过将合适的气体可渗透聚合物或预聚物的溶液施加到电化学传感器并随后干燥它来原位制作所述气体可渗透覆盖膜。优选地通过喷雾、滴涂、分散或丝网印刷优选稀释的聚合物或预聚物的溶液将所述聚合物施加到所述电化学传感器，但并不限于这些方法。在这一方面，有机溶剂并且特别是沸点 $\leq 100^\circ\text{C}$ 的有机溶剂优选用作溶剂，其中所述溶剂可根据聚合物或预聚物的特性或 / 和施加技术变化，并且可由本领域技术人员相应地选择。

[0069] 以这种方式获得并在根据本发明的电化学传感器使用的气体可渗透覆盖层通常具有约 5 μm 至约 30 μm 的厚度。在本发明的优选变型中，气体可渗透覆盖层的厚度是依照本发明使用的电解质层的厚度的至少 30%，尤其是 50% 至 100%。

[0070] 根据本发明的电化学传感器优选设计成用于多次分析物确定，也就是连续进行的分析物确定。在应用中这是尤其期望的，其中打算利用一个传感器测量大量的样品。因此，在优选实施例中，本发明提供电化学传感器被设计成（流通）测量池的敏感部件，包含分析物的样品液体被引入其中，并且其例如是分析仪的可更换部分。

[0071] 根据本发明的电化学传感器用于确定可从任何源得到的水性测量介质中的氧。在本申请的范围内使用的术语“水性测量介质中溶解的氧的确定”包括水性测量介质中溶解的氧的存在或浓度的确定以及水性测量介质中的氧的气体分压的确定。在优选实施例中，所述水性测量介质为体液，其中特别优选全血。

[0072] 根据本发明的另一方面中,本发明涉及一种制作根据本发明的电化学传感器的方法,其包括步骤:

[0073] (a) 提供至少一种颗粒材料,

[0074] (b) 将所述颗粒材料与至少一种结合剂和可选的其他物质混合,

[0075] (c) 处理步骤 (b) 中得到的混合物以形成糊,

[0076] (d) 将步骤 (c) 中得到的糊施加到包括工作电极和对电极的载体上并使施加到载体上的糊硬化,

[0077] (e) 将包含至少一个开口的气体可渗透覆盖层施加到步骤 (d) 中得到的载体上,和

[0078] (f) 可选地将亲水聚合填充材料层引入步骤 (e) 中施加到所述载体的所述气体可渗透覆盖层的开口中。

[0079] 为制作根据本发明的电化学传感器的目的,将包含均被如上限定的至少一种无机或有机结合剂的无机或有机颗粒材料和可选的其他物质混合并处理以形成糊,用于至少依照步骤 (c) 的糊的制备。在例如通过丝网印刷或刮刀涂布技术将所述糊施加到包含工作电极和对电极的载体并且随后使所述糊硬化之后,形成多孔非可膨胀架状结构,其可用作根据本发明的电化学传感器的电解质层。

[0080] 包含开口的气体可渗透覆盖层被施加到上述载体后,其例如可通过丝网印刷实现,而同时覆盖所述载体的预先限定的区域,并且可选地另外施加亲水聚合填充材料层,其优选在所述气体可渗透覆盖层的开口区域中被施加到载体上或施加到位于其上的电解质层,可以获得如本申请中所公开的电化学传感器。已经证实上述制备过程的优势程度为所述糊和电极可通过丝网印刷施加到所述载体上,并因而是薄的且被限定的层厚度。

[0081] 根据本发明的方法优选还包括将包含非挥发性电解质成分的液体,例如液体电解质,引入所述多孔非可膨胀架状结构,随后将其挥发性成分蒸发。所述液体电解质确保根据本发明的传感器中的所述工作电极和对电极之间的导电连接,并且可以由这些非挥发性成分形成。在这一方面,所述液体可使用例如结合电化学传感器的说明描述的那些技术被引入所述非可膨胀架状结构的孔中。

[0082] 可替换地,在形成多孔非可膨胀架状结构前可将所述非挥发性电解质成分已经引入包含至少一种颗粒材料和至少一种结合剂和可选的其他物质的混合物中,其使得电解质的固体成分能够以简单的方式均一分布在硬化所述混合物后得到的多孔非可膨胀架状结构中。

[0083] 在本发明的优选实施例中,根据本发明的方法包括将液体加入糊中,其中尤其在将其施加到合适的载体前可以将液体加入到所述糊中。在该实施例中,添加液体,所述液体包含优选在易与结合剂混合的溶剂中的非挥发性电解质成分。该溶剂可以例如是乙二醇,如乙烯乙二醇、丙烯乙二醇或它们的混合物,其可任选地包括高达 20% (v/v) 的水。

[0084] 在另一方面中,本发明涉及一种用于确定水性测量介质中溶解的氧的方法,其包括步骤:

[0085] (a) 将所述水性测量介质与根据本发明的电化学传感器接触,和

[0086] (b) 通过测量电化学传感器产生的信号确定水性测量介质中溶解的氧。

[0087] 为确定作为气体分析物的氧,根据本发明的电化学传感器可以以任何方式来配

置,其使得能够在电化学传感器与水性测量介质之间形成接触。因此,所述传感器可例如配置成测量池的敏感部件,含氧的水性测量介质被引入其中。而且,所述传感器和例如用于确定不同定点照护参数的其他传感器一起可配置在可更换的测量室(传感器盒)中。

[0088] 由所述传感器根据分析物的存在或/和量产生可测量信号。根据本发明的电化学传感器优选设计成安培传感器,其中使用合适的装置来估计或读出电流作为测量信号。

[0089] 打算基于下面的附图和实例进一步阐述本发明。

附图说明

[0090] 图 1a 示出穿过根据本发明的电化学 pO_2 传感器的通道区的截面。被涂覆有电绝缘漆(2a)层的小金属板用作载体(1),其中所述绝缘漆使得安装在其上的电极和金属板绝缘。另外的绝缘层(2b)被施加到该连续绝缘层(2a)的一些区域(参见图 1b),并且被设置以避免在液体接触时的干扰电势或电流。

[0091] 在测量区域中切断窗口,其中布置工作电极(3)、对电极(5)和位于它们之上的多孔电解质层(6)。所述多孔电解质层(6)沿测量通道延伸并完全覆盖所述工作电极(3)和对电极(5)的活性表面。所述气体可渗透覆盖层(7)被布置在所述多孔电解质层(6)上方,并具有在工作电极(3)和对电极(5)之间的间隙形式的开口(12),其将所述气体可渗透覆盖层(7)分成在阴极侧的局部区域和在阳极侧的局部区域。

[0092] 在图 1a 所示的实施例中,所述气体可渗透覆盖层(7)完全覆盖所述工作电极(3)和对电极(5)。在这种情况下,所述气体可渗透覆盖层(7)覆盖所述工作电极(3)的范围为约 $200\ \mu\text{m}$ 至约 $600\ \mu\text{m}$,所述气体可渗透覆盖层(7)中的开口(12)的宽度通常在约 $100\ \mu\text{m}$ 至约 $400\ \mu\text{m}$ 的范围内。

[0093] 图 1b 示出根据本发明的电化学 pO_2 传感器的通道区的顶视图。在该实施例中,间隙(12)形成在所述气体可渗透覆盖层(7)的两个局部区域之间,工作电极(3)的表面完全被气体可渗透覆盖层(7)覆盖,对电极(5)的表面仅仅部分地被所述气体可渗透覆盖层(7)覆盖。其他参考数字具有和如针对图 1a 所述的相同的含义。

[0094] 图 2a 和 2b 均示出了根据本发明的电化学传感器的多孔电解质层的电子显微图。

[0095] 图 3a 示出根据现有技术的带有封闭的覆盖膜的电化学 pO_2 传感器组相对于与校准液体 [h] 第一次接触后的时间的气体零点 [mmHg]。

[0096] 图 3b 示出根据本发明的带有部分开口覆盖膜的电化学 pO_2 传感器组相对于与校准液体 [h] 第一次接触后的时间的气体零点 [mmHg]。

[0097] 图 4a 示出根据现有技术的带有封闭的覆盖膜的电化学 pO_2 传感器组相对于与校准液体 [h] 第一次接触后的时间的斜率 [nA]。

[0098] 图 4b 示出根据本发明的带有部分开口覆盖膜的电化学 pO_2 传感器组相对于与校准液体 [h] 第一次接触后的时间的斜率 [nA]。

具体实施方式

[0099] 实例 1:丝网印刷糊的制备

[0100] 称取 12.0g 乙基纤维素粉末 N50 和 192.0g 松油醇放入可密封广口瓶中,室温下搅拌所述混合物 2 星期,直到乙基纤维素完全溶解为止。为制备量为 100g 的预用丝网印刷糊,

随后称取 25.6g 所得的乙基纤维素溶液、32.3g 酚醛树脂 PR373、1.0g 防沫剂 Byk 051 (Byk 化学公司)、5.0g 苯甲醇和 2.9g 丁基甘二醇加入到烧杯中并强烈搅拌该混合物。将 43.2g 沸石 LZ-Y52 (Sigma-Aldrich 公司, 产品号 No. 334448) 加入到该混合物中并强烈搅拌所述配制物直到所述填料均匀地分散以得到丝网印刷糊为止。

[0101] 实例 2: 确定根据实例 1 制备的糊的相对液体吸收量和硬化

[0102] 为确定根据实例 1 制作的糊的相对液体吸收量, 在分析天平上称量几个显微镜载片 (76×26mm, ISO Norm 8038/1, Roth 公司) ($m_{\text{载片}}$)。随后通过使用 80 μm 螺旋形刮片将根据实例 1 所制备的糊施加到所述显微镜载片上, 来将测试层施加到所述显微镜载片上。所施加的糊覆盖约 60×18mm 的矩形区。由于该区域是可变的, 因此其在所述糊硬化之前不能被准确地确定。施加所述糊 10-15 分钟以后, 将测试体在干燥箱中在 110°C 下被硬化 4 小时。随后将测试体储存在干燥器 (CaO 上方) 中直至测量为止。带有被硬化的糊的显微镜载片被再次称量 ($m_{\text{干燥}}$) 并然后在所有情况下立即浸入大约 40mL 液体中, 所述液体在容积为 100mL 的螺旋盖塑料罐中。在测量过程中, 包含浸入的测试体的罐保持密封。

[0103] 在规定的时间内将测试体从所述罐移除, 将测试体吸干并称量以便确定所吸收的液体量。当所吸收的液体量和由此的质量 ($m_{\text{润湿}}$) 保持常数时停止测量。所述测量在室温和常压下进行。由所述测量为每个测试体计算相对液体吸收量, 得到至少三个测试体的相应测量的平均值, 且最大标准偏差为 1%。

[0104] 各个相对液体吸收量与先前确定的被硬化的糊的干燥重量 (在所有情况下都减去显微镜载片的重量) 有关: (相对液体吸收量 [%]) = $[(m_{\text{润湿}} - m_{\text{载体}}) / (m_{\text{干燥}} - m_{\text{载体}}) - 1] * 100$ 。相对液体吸收量的值根据所述被硬化的糊的孔隙率而变化。具有不期望的高孔隙率的被硬化的糊的相对液体吸收量在 50% 和 70% 之间, 具有不期望的低孔隙率的被硬化的糊的相对液体吸收量低于 20%。在本发明的范围内使用的被硬化的糊的孔隙率导致相对液体吸收量在 20% (按重量) 和 50% (按重量) 之间, 优选在 26% (按重量) 和 44% (按重量) 之间。

[0105] 实例 3: 具有多孔电解质层的半成品传感器的制备

[0106] 为制备可用作根据本发明的电化学传感器的部件的半成品传感器, 将根据实例 1 制作的糊施加到过滤筛, 通过丝网印刷施加到合适的载体并在升高的温度下硬化, 所述载体包括工作电极和对电极。硬化层的厚度为 10-20 μm 。

[0107] 实例 4: 用于具有多孔电解质层的 O_2 传感器的合适的半成品传感器的制备

[0108] 为制作可用作根据本发明的电化学 O_2 传感器的部件的半成品传感器, 将 0.310g NaCl (p. a.) 和 0.066g 聚乙二醇 6000 (用于合成) 溶于 1.6g 去离子水中。随后将 0.900g 甘油 (p. a.) 溶于 23.15g 乙烯乙二醇的溶液加入到以这种方式获得的溶液中并搅拌直至得到清澈的溶液为止。

[0109] 为制作所述半成品传感器, 将 4.2g 乙烯乙二醇水溶液搅拌到根据实例 1 制备的 100g 糊中, 其后将包含液体电解质的糊通过丝网印刷施加到合适的载体上并在升高的温度下硬化。

[0110] 实例 5: 将部分开口气体可渗透覆盖层施加到根据实例 4 制备的半成品传感器

[0111] 通过丝网印刷将还带有开口的气体可渗透覆盖层施加到根据实例 4 的半成品传感器上。为此目的, 通过丝网印刷将 80% 的 DELO- GUM® SI 480 (DELO 公司) 正庚烷溶

液施加到所述半成品传感器上并在升高的温度下硬化。

[0112] 选择丝网印刷结构,从而制作平均宽度为 $300 \pm 100 \mu\text{m}$ 的间隙形开口,其中在气体可渗透覆盖层的阴极侧的局部区域覆盖在阳极侧的阴极边缘 $400 \pm 100 \mu\text{m}$,并且在阴极侧的阳极边缘与气体可渗透覆盖层的阳极侧的局部区域形成齐平密封。

[0113] 实例 6:将亲水聚合填充材料层施加到根据实例 5 制备的半成品传感器

[0114] 例如通过分散在其上将可选的亲水聚合填充材料层施加到根据实例 5 制备的半成品传感器。为该目的,例如采用微粒分散装置以大小约 10n1 的滴剂形式,将 1% 的亲水聚醚 - 聚氨酯共聚物的溶液引入到所述气体可渗透覆盖层的阴极侧和阳极侧的局部区域之间的开口中,所述共聚物具有至少 50% 的吸水量,随后进行干燥。

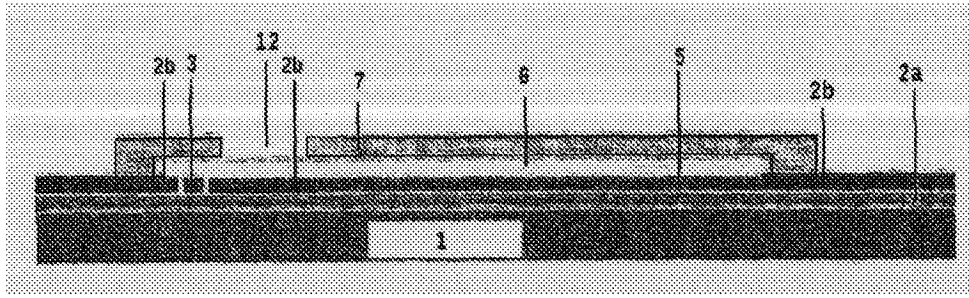


图 1A

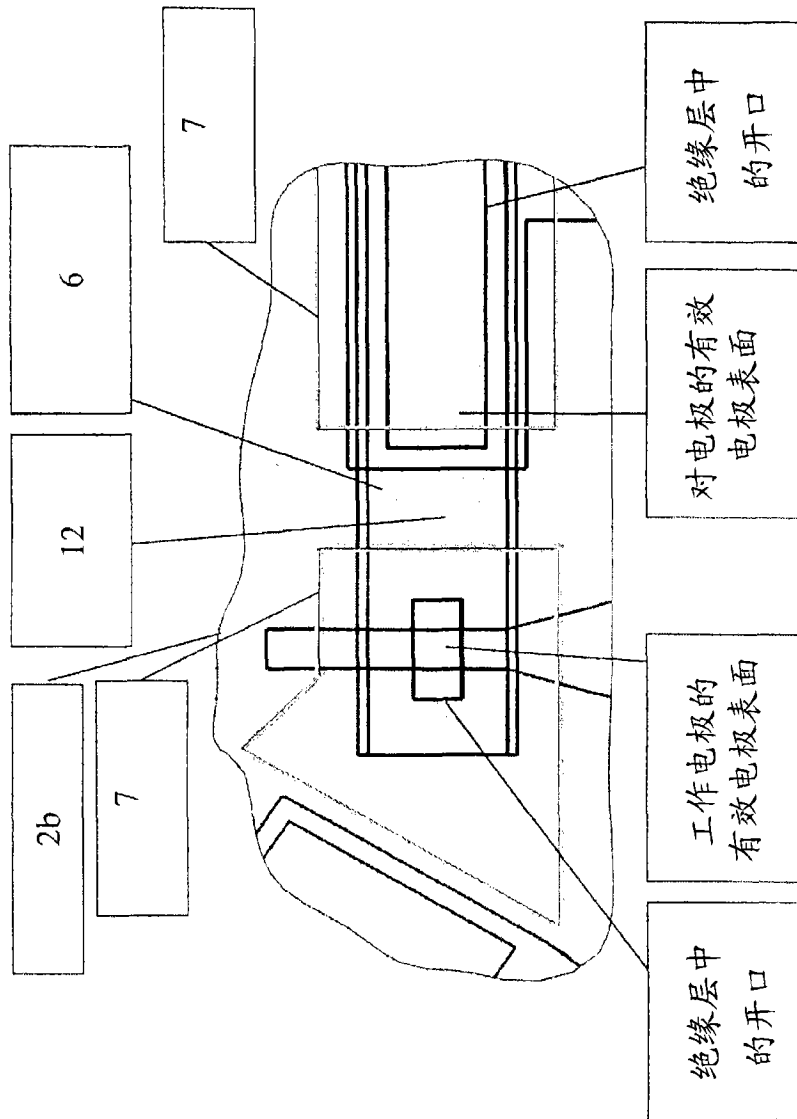


图 1B

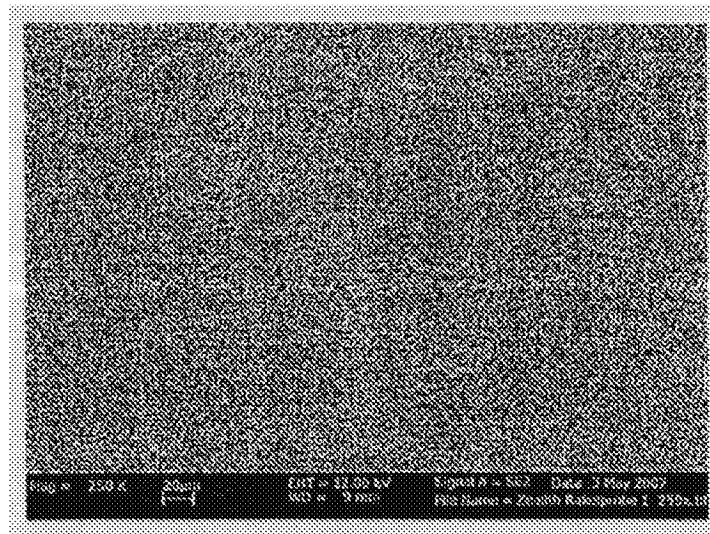


图 2A

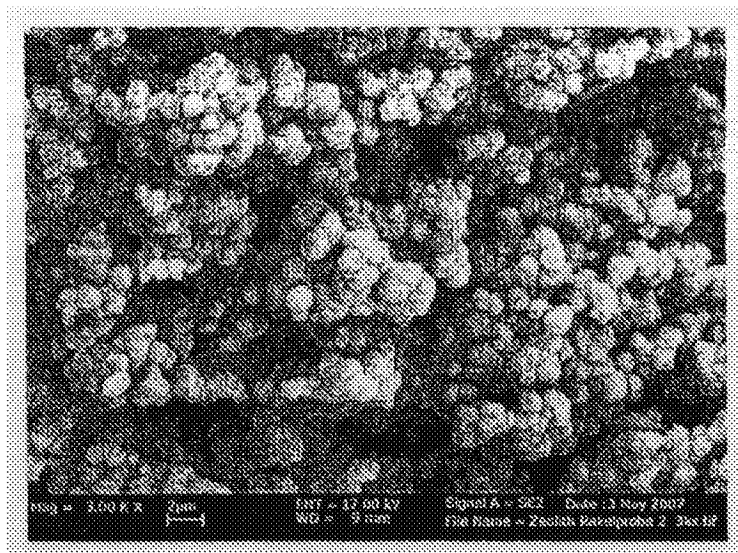


图 2B

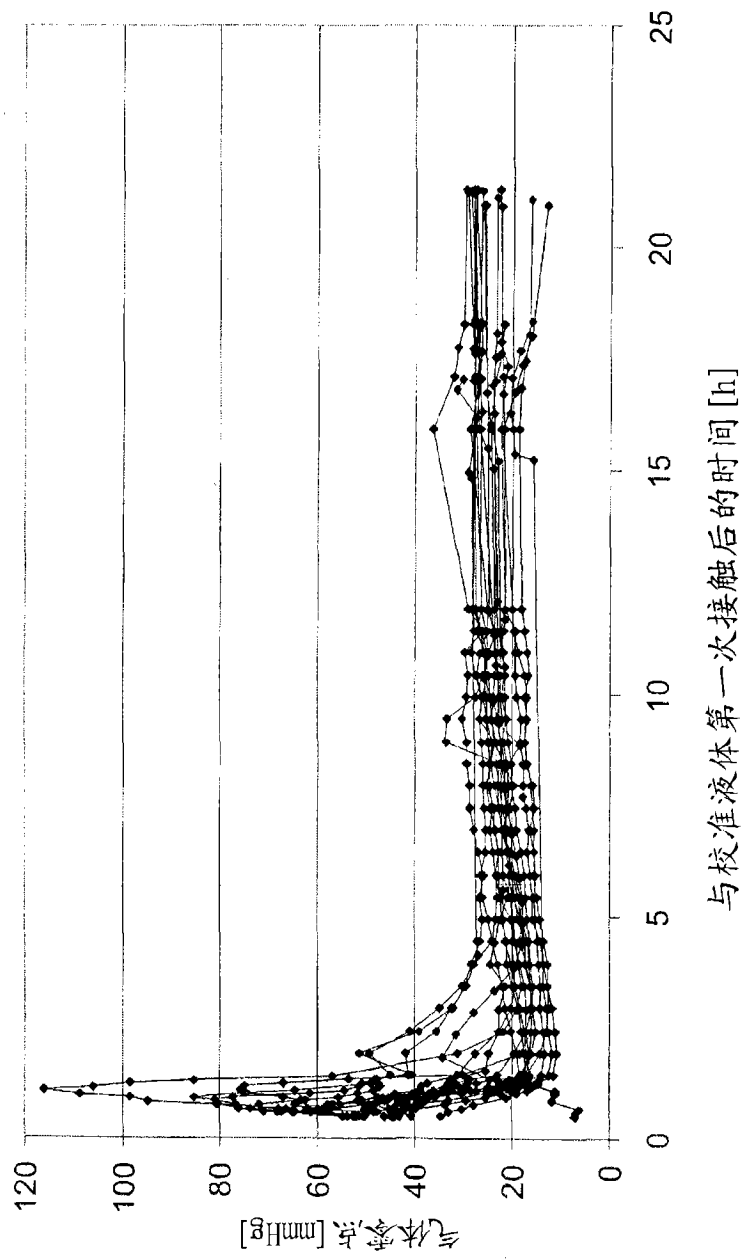


图 3A

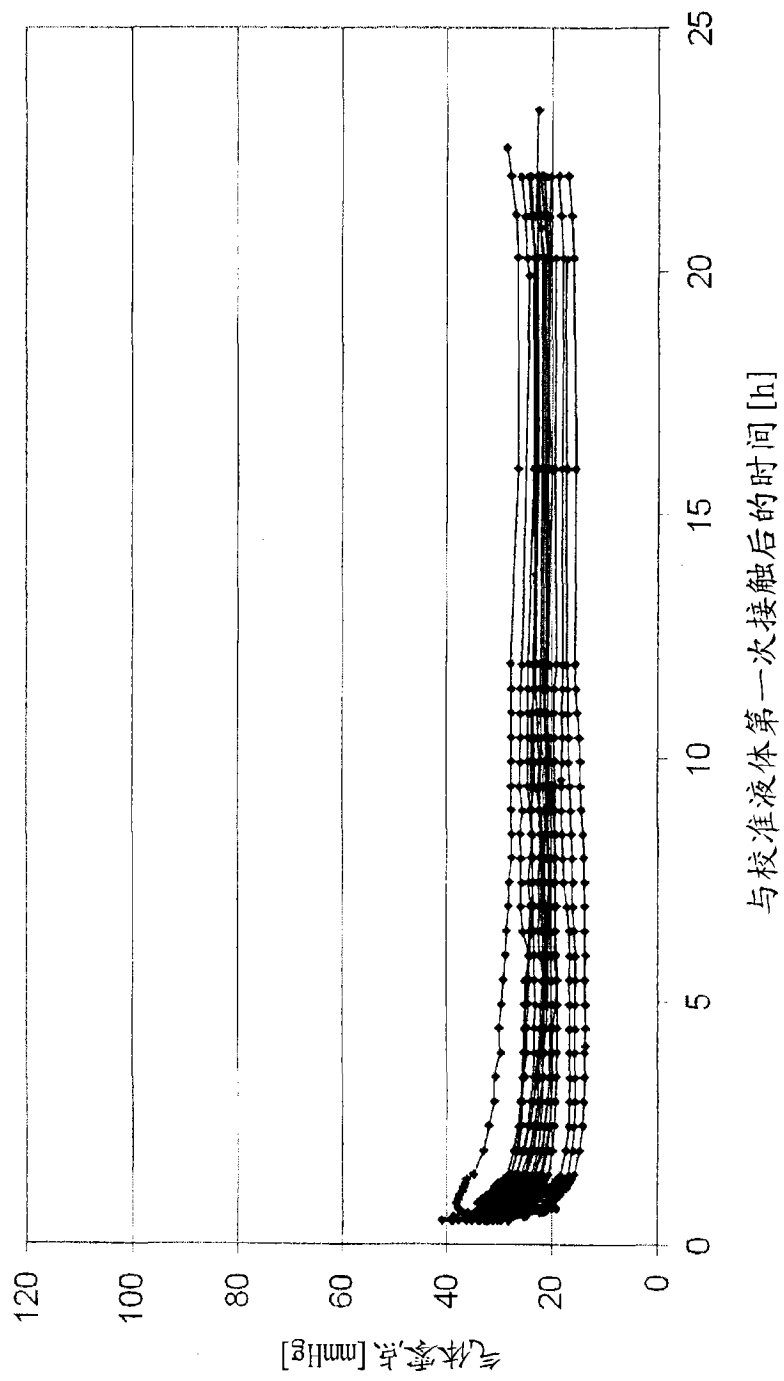


图 3B

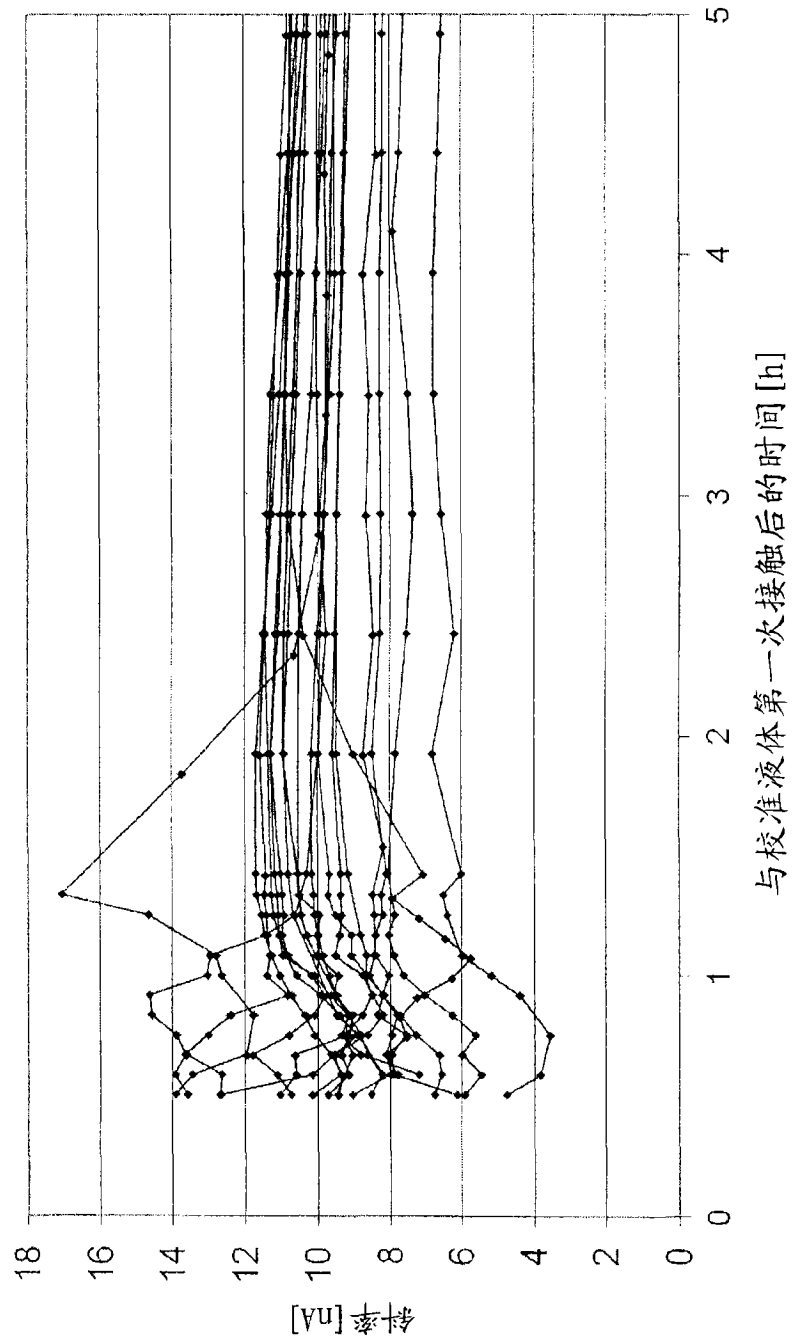


图 4A

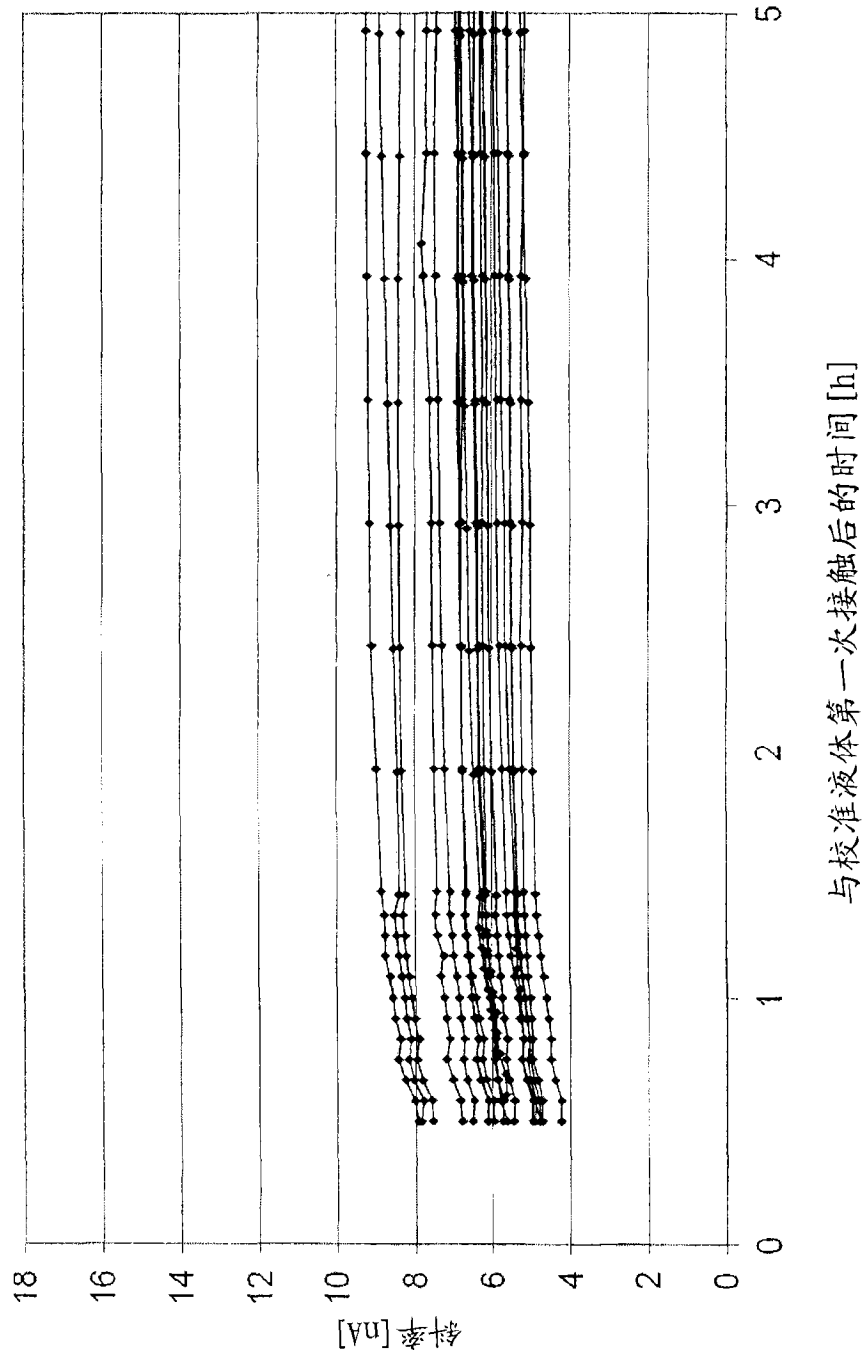


图 4B