

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl<sup>7</sup>

G01N 27/327

## [12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99108399.7

[43]公开日 2000年2月9日

[11]公开号 CN 1243953A

[22]申请日 1999.6.9 [21]申请号 99108399.7

[30]优先权

[32]1998.6.11 [33]JP [31]163375/1998

[71]申请人 松下电器产业株式会社

地址 日本国大阪府

[72]发明人 吉冈俊彦 池田信

渡边基一 南海史朗

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

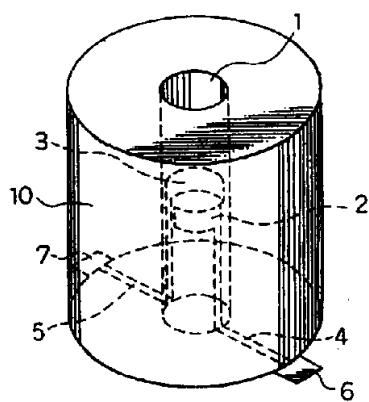
代理人 任永武

权利要求书1页 说明书5页 附图页数5页

[54]发明名称 电化学分析元件

[57]摘要

一种电化学分析元件，包括两端开口的设有中空部的传感器本体、设有作用极与对极的电极系统、及含酶的试药部，所述电极系统与试药部形成在所述中空部的内壁面上。本发明能可靠地测定微量的试样液中的基质浓度。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

---

1. 一种电化学分析元件，包括：两端开口的设有中空部的传感器本体；设有作用极与对极的电极系统；以及含有酶的试药部，其特征在于，所述电极系统与试药部形成在所述中空部的内壁面上。
2. 如权利要求 1 所述的电化学分析元件，其特征在于，作用极与对极配置在所述中空部的内壁面的面对面位置上。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的电化学分析元件，其特征在于，试药部还包含电子接受体。
4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的电化学分析元件，其特征在于，试药部配置在作用极上。
5. 如权利要求 1~4 中任一项所述的电化学分析元件，其特征在于，过滤层配置在所述中空部的开口部的至少一方。
6. 如权利要求 1~5 中任一项所述的电化学分析元件，其特征在于，所述中空部的两端开口部由薄膜密封。

# 说 明 书

## 电化学分析元件

本发明涉及能以高精度、迅速而容易地对在血液、汗等生物试样或食品工业的原料、制品等试样中所包含的特定成分进行定量的电化学分析元件。

作为不进行试样液的稀释与搅拌等而简易地定量获得生物试样及食品中特定成分(基质)的电化学分析元件的一例子，我们知道有如下一种生物传感器(日本发明专利公开 1991 年第 202764 号公报)。该生物传感器，在绝缘性基板上通过网板印刷等方法形成电极系统，在该电极系统上形成含有氧化还原酶及电子接受体的反应层。如下所述，该生物传感器对试样中的基质浓度进行定量。

首先，通过将试样液滴到生物传感器的反应层上，反应层溶解，在试样液中的基质与反应层的氧化还原酶之间进行酶反应。随着这种酶反应，电子接受体被还原。一定时间后，在传感器的电极上施加电压，电化学将还原后的电子接受体氧化，从此时获得的氧化电流值对试样液中的基质浓度进行定量。

在传统的分析元件中，只要几微升以上的试样，就可容易地求得试样中的基质浓度。但是，对于不到几微升的微量试样，存在着难以有可靠性测定的情况。

因此，本发明的目的在于，提供一种对微量试样能进行有可靠性测定的电化学分析元件。

本发明提供的电化学分析元件，具有：两端开口的设有中空部的传感器本体；设有作用极与对极的电极系统；以及含有酶的试药部，所述电极系统与试药部形成在所述中空部的内壁面上。

作用极与对极，最好配置在所述中空部的内壁面的面对面位置上。

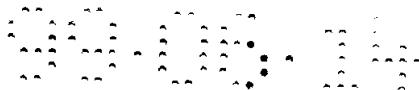
试药部最好还包含电子接受体。

试药部最好配置在作用极上。

若在所述中空部的开口部的至少一方配置过滤层，在以全血为试样时，则在全血通过过滤层之际红血球被过滤。因此，可使红血球到达试药部产生的不良情况消失。

另外，当做成将所述中空部的两端开口部利用树脂薄膜或复合铝箔(アルミニウム-トフィルム)等予以密封的结构时，可提高试药部的保存可靠性。

采用本发明，通过设有包含葡萄糖氧化酶的试药部，可获得对体液中的葡萄糖进行定量的电化学分析元件。另外，通过设有包含胆固醇氧化酶与胆固醇



酯酶的试药部，可获得对体液中的胆固醇进行定量的电化学分析元件。

图 1 是本发明一实施例的电化学分析元件的除了试药部以外的立体图。

图 2 是图 1 电化学分析元件的俯视图。

图 3 是本发明另一实施例的电化学分析元件的除了试药部以外的立体图。

图 4 是图 3 电化学分析元件的俯视图。

图 5 是电化学分析元件的分解立体图。

图 6 是本发明其它实施例的电化学分析元件的除了试药部以外的立体图。

图 7 是本发明又一实施例的电化学分析元件的除了试药部以外的立体图。

下面说明本发明电化学分析元件的较佳实施形态。

图 1 是本发明的电化学分析元件的外观图，图 2 是图 1 电化学分析元件的俯视图。

由电气绝缘性的材料构成的筒状的传感器本体 10，在中央具有圆筒形的中空部 1，在其内壁面形成由作用极 2 与对极 3 所构成的电极系统、以及与所述各电极连接的导线 4 与 5，此外，在作用极 2 上形成有含酶的试药部 9。导线 4 与 5 分别和作用极 2 及对极 3 接触，各自的前端为导线接线柱 6 及 7，在传感器本体的底面向外侧突出。在图 1 中，去掉了试药部 9 及对作用极的导线 4 予以包覆的绝缘层。最好通过用绝缘层包覆作用极的导线 4，来限定作用极的面积。但是，该绝缘层也可省略。这种情况下，从相当于导线 4 的部分到作用极 2，起到电化学的作用极的功能。因此，在省略绝缘层的情况下，作用极 2 与导线 4 的构成材料最好做成相同。

此外，为使本发明的电化学分析元件的精度更稳定，除了作用极 2 与对极 3 外，也可使设有参照极的三电极系统形成在本体中空部 1 的内壁面上。

含酶的试药部 9 只要是在中空部内，不管其形成位置，但较佳的位置是在作用极 2 上。

传感器本体 10 的中空部 1 的形状未必一定要圆筒形。图 3 及图 4 表示另一实施形态的电化学分析元件。在图 3 中，去除了试药部 9。图 5 是将电化学分析元件分解成第 1 元件与第 2 元件的图。传感器本体 10 由第 1 元件 10a 与第 2 元件 10b 构成，中空部 1 用第 1 元件封住设在第 2 元件 10b 上的截面为半圆形的槽 1a 而形成。在第 1 元件 10a 的相对所述槽 1a 的平面上，形成有作用极 2 及其导线 4，并形成有包覆导线 4 的绝缘层 8。为了更高精度地控制作用极 2 的电极作用面积，也可由绝缘层包覆作用极 2 的外周部。另外，在第 2 元件 10b 的槽 1a 内形成有对极 3 及其导线 5。对极 3 也可设在第 1 元件 10a 侧上。

上述电极系统及导线，可利用公知的方法例如溅射等措施设在传感器本体的中空部的内壁面上。在必要部分也可用溅射等方法形成屏蔽。另外，在全面

溅射后，可用激光修正等措施将不要部分除去。此外，也可利用热或超声波熔化将适当的金属箔贴附在传感器本体上。作为导线及电极的材料，可使用公知的导电性材料。作为例子，可例举碳、银、白金、金及钯等。

试药部如下所述那样可配置在传感器本体的中空部内。

利用吸液管等方法将含酶的水溶液滴到传感器本体的中空部内壁面，进行干燥。或者，也可在将传感器本体浸入含酶的水溶液中后，通过使其干燥而形成试药部。在这种情况下，试药部可均匀地形成在中空部的内壁面上。

在本发明的电化学分析元件中，将含酶与亲水性高分子的水溶液滴到传感器本体的中空部内壁面上，进行干燥也可形成试药部。在这种情况下，可提高试药部与中空部内壁面的紧密性。作为这种亲水性高分子，可例举羧甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚赖氨酸等聚氨基酸、聚苯乙烯磺酸、明胶及其衍生物、聚丙烯酸及其盐、聚甲基丙烯酸及其盐、淀粉及其衍生物、马来酸酐或其盐的聚合物等。

此外，本发明的电化学分析元件，根据需要可使电子接受体包含在试药部中。作为电子接受体，可例举铁氰化物离子、p-对苯醌及其衍生物、N-吩噻磺酸甲酯(フェナジンメトサルフェート)、亚甲基蓝、二茂铁及其衍生等。电子接受体可使用这些中的一种或一种以上。

本发明的电化学分析元件如图6所示，在成为中空部1的试样供给口的上面开口部侧最好贴附过滤层11。利用该过滤层，当以全血为试样时，在全血通过过滤层时红血球被过滤。

又如图7所示，本发明的电化学分析元件可由密封材料构成的薄膜12遮住中空部1的两端开口部。在使用元件时，虽然要去掉所述薄膜12，但通过设置该薄膜，可获得提高保存可靠性的效果。

下面就本发明的电化学分析元件的工作原理进行说明。

将含有特定成分基质的试样液向传感器本体的中空部1内由其一方的开口部供给。含酶的试药部溶解于所供给的试样液中，试样液中的基质有选择地与酶反应。进行利用酶的基质的氧化反应，与此同时，试样液内的溶解的氧被还原成过氧化氢。然后，当在电极系统上施加适当的电压时，过氧化氢被氧化。此时产生的反应电流与生成的过氧化氢浓度、即试样液内的基质浓度成正比。因此，通过对所述的反应电流值进行测定，可求得试样液中的基质浓度。

一旦使适当的电子接受体预先包含在试药部中，则与酶反应同时生成电子接受体的还原体，取代生成过氧化氢。然后，当在电极系统中施加适当的电压时，电子接受体的还原体被氧化。此时产生的反应电流与生成的电子接受体的

还原体浓度、即试样液内的基质浓度成正比，通过对所述反应电流值进行测定，可求得试样液中的基质浓度。

当电极系统处于同一平面、且试样在极微量的场合，由于相对于电极间的电荷移动、主要是离子的移动的阻力变大，故测定结果有产生误差的情况。在本发明的电化学分析元件中，由于可使作用极与对极对向配置在传感器本体的中空部内壁面上，故可使离子顺利地在电极间移动，从而提高测定精度。另外，若将传感器本体的中空部直径做小，只要使试样与中空部的一方的开口部接触，就可利用毛细管现象将试样供给于电极系统。因此，即使试样量是在微量的情况下，也可进行高精度的测定。

本发明的电化学分析元件，通过将试样供给于设在传感器本体的中空部内的电极系统中，来对试样中的特定成分进行定量。因此，作为从生物中提取血液等试样的方法，可将传感器本体的中空部的一方开口部贴附在例如生物的皮肤上，从中空部的另一方开口部一侧使体液渗出装置动作而将皮肤弄伤，使那里流出的血液从仍与皮肤接触的开口部供给到中空部内。作为体液渗出装置，可使用激光发射装置或小刀等。

在下面的实施例中，显示了如下一个例子：传感器本体为圆筒形，在传感器本体上设有1个传感器。但是，本发明的电化学分析元件不限于此。例如，用延伸为带状的绝缘性构件构成传感器本体，沿传感器本体的长度方向排列多个上下贯通的孔，若在各个孔，即在中空部内形成电极系统，就可将多个分析元件装入1个传感器本体内。同样，若用圆盘状的绝缘性构件构成传感器本体，沿圆盘的周缘圆形排列上下贯通的多个孔，就可将多个分析元件装入1个传感器本体内。如此，在使多个元件组合的情况下，最好通过排列各元件的电极导线及与测定器连接，从而可自由地选择特定的元件。

下面根据实施例具体说明本发明电化学分析元件，但本发明并不限定这种实施例。另外，在用于各实施例说明的附图中，对于共同的要素标上相同符号，根据需要省略一部分说明。

### 实施例1

在图1的传感器本体10的中空部1内壁面上，通过溅射装置而形成了由白金材料构成的作用极2、对极3、导线4及导线5。使绝缘性的高分子薄膜热熔敷在导线4上形成绝缘层。将葡萄糖氧化酶(以下称GOD)的水溶液滴在作用极2上，使其干燥而形成试药部9。这样，制成了电化学分析元件。

现按如下的顺序进行该元件的反应特性评价。

作为试样液，从中空部1的上部开口部、即与具有导线接线柱6及7的一侧相反侧供给葡萄糖水溶液。供给试样液30秒后，以对极3为基准在作用极2



上施加+0.7V 的电压。并且，测定施加电压 5 秒后的电流值。该电流值与随酶的反应而生成的过氧化氢的浓度、即试样液中的葡萄糖浓度成正比。

### 实施例 2

与实施例 1 相同，形成作用极 2、对极 3、导线 4 与 5、及包覆导线 4 的绝缘层。作为材料，用碳取代白金，用印刷装置形成。将酶 GOD 和含电子接受体铁氰化钾的水溶液滴到作用极 2 上，使其干燥而形成试药部 9。此外，如图 6 所示，与中空部的上部开口部接触、设置以玻璃纤维为主成分的过滤层 11，制成电化学分析元件。

通过过滤层 11，与实施例 1 相同地将葡萄糖水溶液供给于该电化学分析元件，对其反应特性进行评价后，可在葡萄糖浓度与反应电流间获得比例关系。接着，通过过滤层 11 供给全血，对其反应特性进行评价。全血在通过过滤层 11 时红血球被过滤，血浆成分到达试药部 9。试药部溶解于血浆中，血浆中的葡萄糖被 GOD 氧化。同时试药部中的铁氰化物离子被还原，生成亚铁氰化物离子。全血供给 30 秒后，以对极 3 为基准，在作用极 2 上施加+0.5V 的电压而将亚铁氰化物离子氧化。并且，测定施加电压 5 秒后的电流值。该电流值与生成的亚铁氰化物离子的浓度、即全血中的葡萄糖浓度成正比。

### 实施例 3

使用胆固醇氧化酶和胆固醇酯酶，代替 GOD，制成与实施例 2 相同的电化学分析元件。使用该元件，对全血中的酯型胆固醇和游离型胆固醇的总和(称作总胆固醇)的定量进行了试验。全血中的酯型胆固醇因胆固醇酯酶受到催化剂反应生成了游离型胆固醇。因所述催化剂反应而生成的游离型胆固醇和起初在全血中存在的游离型胆固醇，被胆固醇氧化酶氧化。同时，试药部中的铁氰化物离子被还原，而生成亚铁氰化物离子。全血供给 3 分钟后，以对极 3 为基准在作用极 2 上施加+0.5V 的电压而将亚铁氰化物离子氧化。并且，测定施加电压 5 秒后的电流值。该电流值与生成的亚铁氰化物离子的浓度、即全血中的总胆固醇浓度成正比。

采用如上所述本发明，可获得能以高精度、迅速而容易地对在血液、尿等生物试样、食品工业的原料和制品等微量的试样中所包含的基质(特定成分)进行定量的电化学分析元件。

本发明虽然陈述了较佳实施例，但其揭示不应理解为限定的。对于本发明所属领域的技术人员来说，只要阅读所述的揭示，各种变形及修改是显而易见的。因此，下面的权利要求是对本发明的真正精神及范围内所包含的所有的变形及修改予以保护的内容。

## 说 明 书 附 图

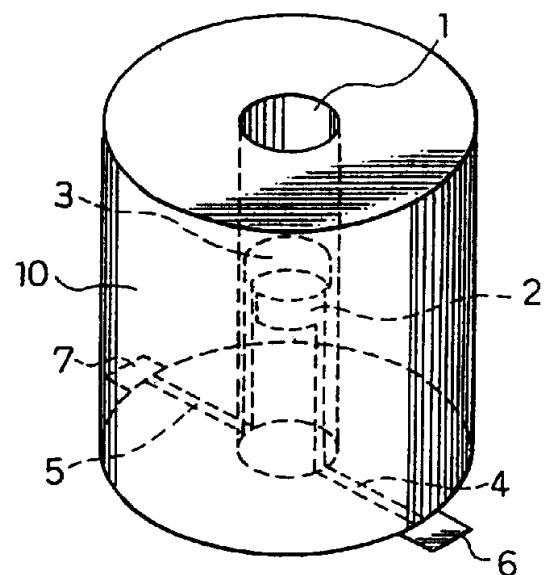


图 1

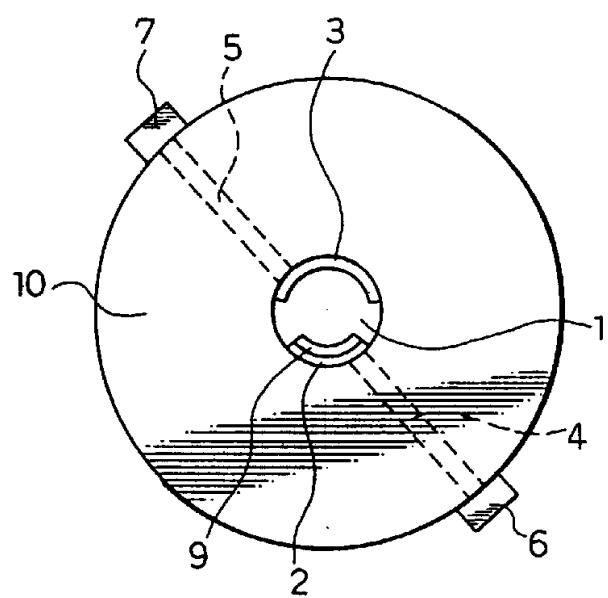


图 2

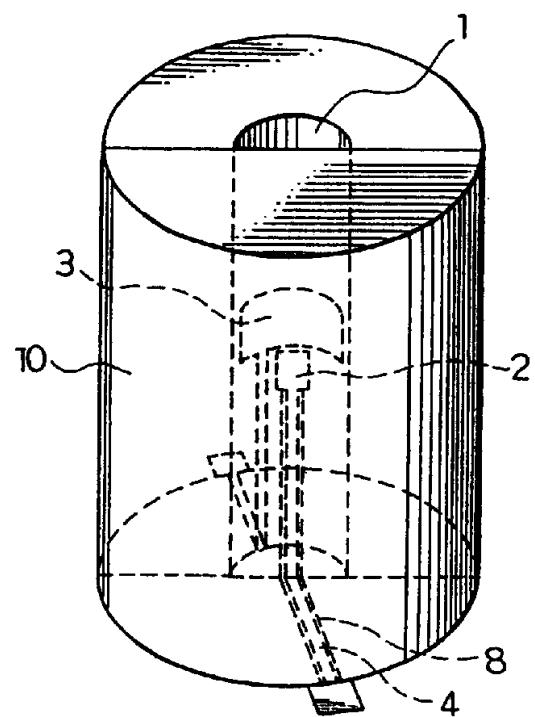


图 3

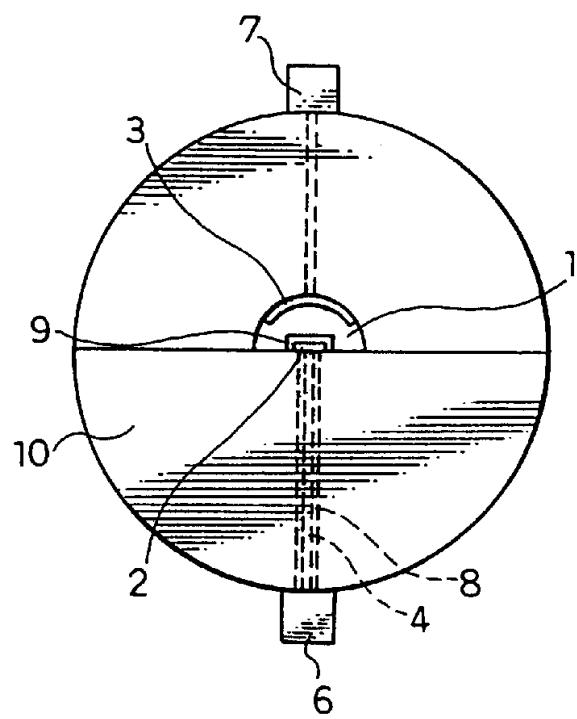


图 4

009-006-11

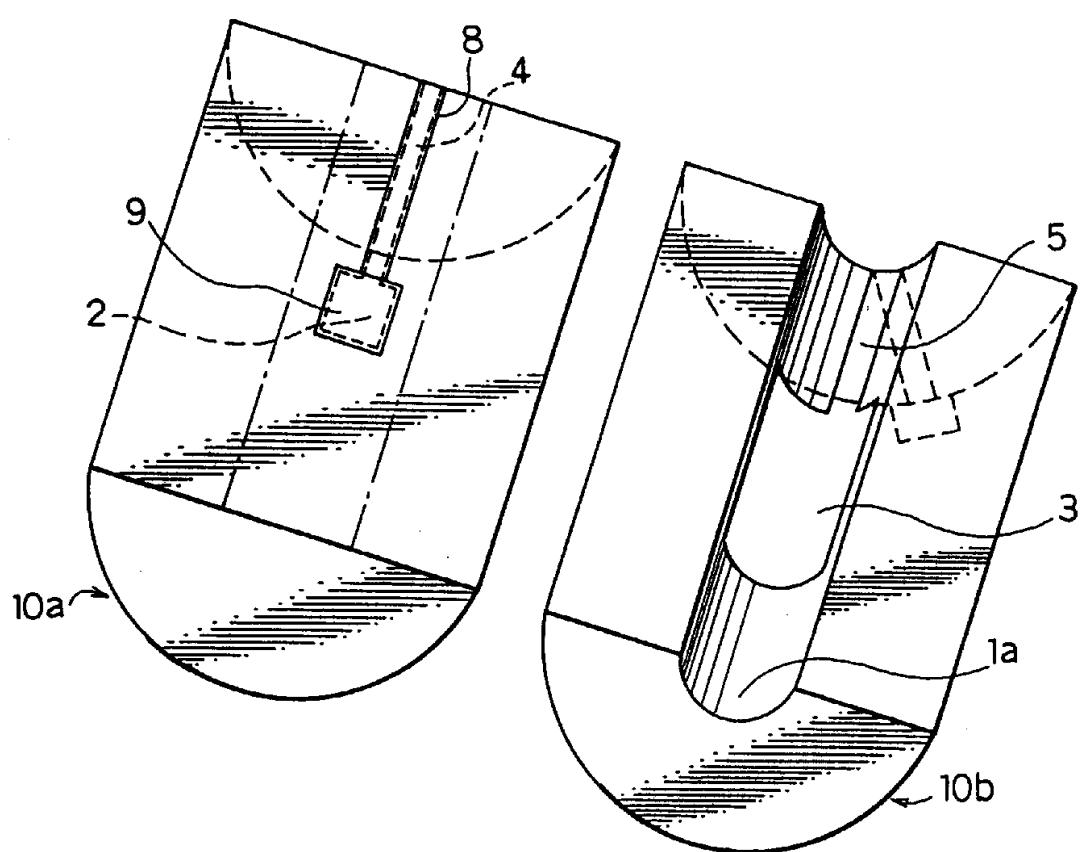


图 5

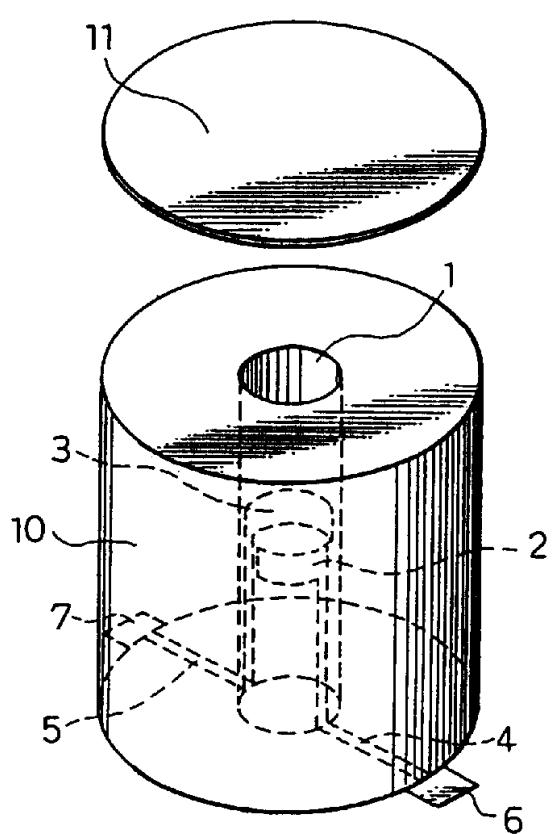


图 6

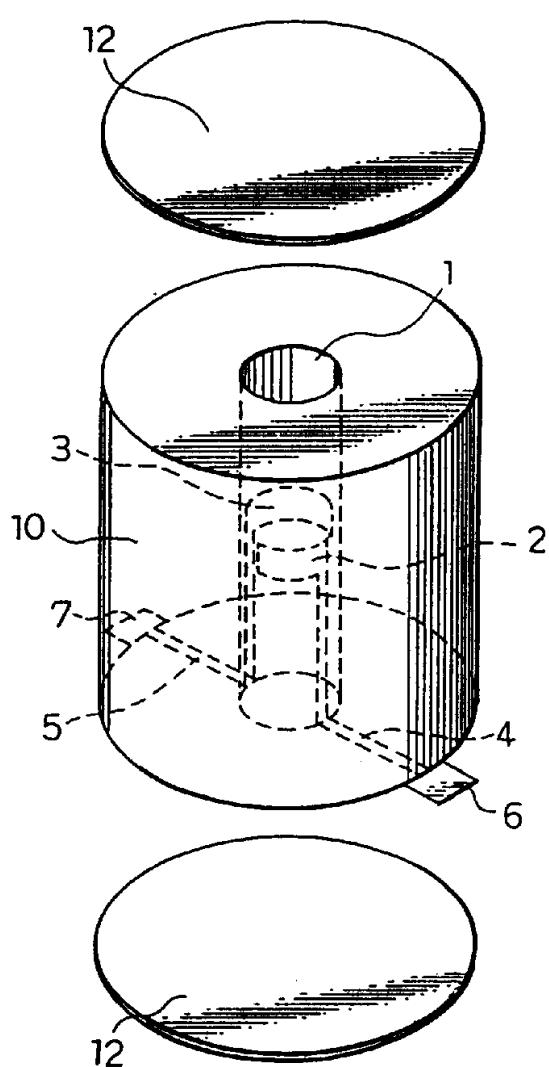


图 7