



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112384792 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(21) 申请号 201980045014.6

(22) 申请日 2019.06.21

(30) 优先权数据

PA201800324 2018.07.04 DK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/066508 2019.06.21

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/007626 EN 2020.01.09

(71) 申请人 雷迪奥米特医学公司

地址 丹麦布伦斯霍伊

(72) 发明人 L.D.克劳森 T.汉森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 肖靖泉

(51) Int.Cl.

G01N 27/333 (2006.01)

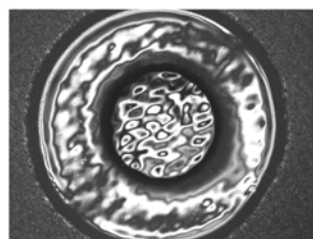
权利要求书3页 说明书24页 附图2页

(54) 发明名称

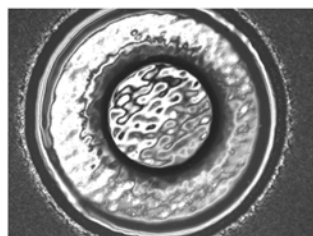
镁离子选择性PVC膜

(57) 摘要

离子选择性膜及其制备,例如镁离子选择性膜及其制备。特别地,本发明描述对于用在离子选择性膜中改进的PVC聚合物共混物。本发明进一步涉及包括这样的膜的电极和电位式感测器及其用于测定样品中的离子浓度的用途。



C



D

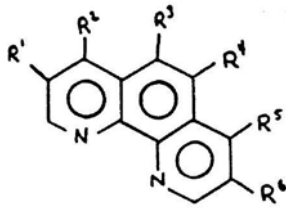
1. 离子选择性膜,其包括离子载体和聚合物共混物,其中所述聚合物共混物包括:
 - a. 第一聚合物,其为羧化聚(氯乙烯)或聚(氯乙烯),其中所述第一聚合物的分子量为100,000至500,000,
 - b. 第二聚合物,其为氯乙烯和至少一种具有亲水性基团的另外的单体组的共聚物,其中所述第二聚合物的分子量低于100,000,和
其中如果所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯),则所述第二聚合物具有比所述第一聚合物多的亲水性基团。
2. 根据权利要求1所述的膜,其中所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯)。
3. 根据权利要求2所述的膜,其中所述第二聚合物具有的亲水性基团为所述第一聚合物的至少1.5倍,例如所述亲水性基团为所述第一聚合物的至少2倍、例如至少4倍、例如至少5倍、例如至少10倍。
4. 根据权利要求2或3所述的膜,其中所述羧化聚(氯乙烯)为0.1%-10%羧化的、例如0.5%-5%羧化的、例如1%-3%羧化的、例如1.8%羧化的。
5. 根据权利要求1所述的膜,其中所述第一聚合物为聚(氯乙烯)。
6. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述第一聚合物的分子量为至少110,000、例如至少120,000、例如130,000-400,000、例如130,000-300,000、例如130,000-250,000。
7. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述另外的单体为乙烯醇、乙烯酯、或者羟基官能的丙烯酸酯例如丙烯酸羟丙基酯或甲基丙烯酸羟丙基酯。
8. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述第二聚合物为如下的共聚物:氯乙烯,乙酸乙烯酯,乙烯醇,和任选地,含有亲水性基团的另外的单体例如丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸。
9. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述第二聚合物为聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)。
10. 根据权利要求9所述的膜,其中所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括75%-98%的氯乙烯、例如85%-95%的氯乙烯、例如89%-93%的氯乙烯、例如91%的氯乙烯。
11. 根据权利要求9或10所述的膜,其中所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括1%-20%的乙酸乙烯酯、例如1%-10%的乙酸乙烯酯、例如1%-5%的乙酸乙烯酯、例如3%的乙酸乙烯酯。
12. 根据权利要求9-11的任一项所述的膜,其中所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括1%-15%的乙烯醇、例如1%-10%的乙烯醇、例如4%-8%的乙烯醇、例如6%的乙烯醇。
13. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述第二聚合物的分子量小于100,000,例如为30,000-90,000、优选地60,000-80,000、例如70,000。
14. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述膜中所述第一聚合物的质量对所述第二聚合物的质量的比率为10:1至1:5、例如4:1至1:4、例如2:1至1:3、例如2:3至3:7、例如1:2。
15. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述膜进一步包括增塑剂、例如LogP值

为至少5的增塑剂。

16. 根据权利要求15所述的膜,其中所述增塑剂为4-己基苯基2-硝基苯基醚(NHPE)、2-硝基苯基辛基醚(NPOE)、2-硝基苯基癸基醚(NPDE)、2-硝基苯基十一烷基醚(NPUDE)、2-硝基苯基十二烷基醚(ETH 217)、2-硝基苯基十四烷基醚(NPTDE)或[12-(4-乙基苯基)十二烷基]2-硝基苯基醚(ETH 8045)或这些的任意者的混合物,优选地其中所述增塑剂为4-己基苯基2-硝基苯基醚(NHPE)。

17. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述离子载体对于镁离子、钙离子、钠离子、钾离子、锂离子、锌离子或磷酸根离子是选择性的。

18. 根据前述权利要求的任一项所述的膜,其中所述离子载体为如下式II的菲咯啉化合物:



其中 R^1 - R^6 各自为如下的任意者:

H;

F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN或 CF_3 的任意者;

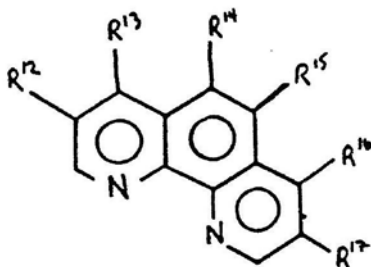
C_{1-18} 烷基;

C_{1-18} 芳基;

C_{1-18} 烯基;

$(\text{CH}_2)_m\text{Y}$, 其中 m 为0或1-4的整数, Y 为 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、 SO_3R^7 、 $-\text{OSiR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{PO}_4\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 的任意者, 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自为H、烷基、支化烷基、芳基或取代的芳基的任意者; 或

$\text{C}_n-\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 n 为0或包括端点在内的1-17的整数, R^{10} 为C、N、NCO或 $\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2$, 其中 Z 为O、NH、S、OCO或CO的任意者, R^{11} 为

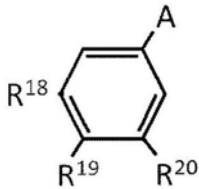


并且 R^{11} 在 R^{11} 的位置3、4、5、6、7或8的任意者处与 R^{10} 连接, R^{12} - R^{17} 为如下的任意者: H、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 芳基或缺失, 条件是如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置3处与 R^{10} 连接则 R^{12} 缺失, 如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置4处与 R^{10} 连接则 R^{13} 缺失, 如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置5处与 R^{10} 连接则 R^{14} 缺失, 如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置6处与 R^{10} 连接则 R^{15} 缺失, 如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置7处与 R^{10} 连接则 R^{16} 缺失, 如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置8处与 R^{10} 连接则 R^{17} 缺失,

条件是 R^1 - R^6 之一不为H, 并且1,10-菲咯啉的在位置2和9处的C原子各自通过不参与稠环结构的键与H键合。

19. 根据前述权利要求的任一项所述的膜, 其中所述离子载体为4-十一烷基-1,10-菲咯啉或4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉。

20. 根据前述权利要求的任一项所述的膜, 其中所述膜进一步包括包含酸性基团的亲脂性化合物或其中所述膜进一步包括所述亲脂性化合物的盐, 其中所述亲脂性化合物为如下式I的化合物:



其中A为酸性基团,

其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的一个、两个或全部三个为 C_{4-18} 基团, 其为 C_{4-18} 烷基基团、 C_{4-18} 烯基基团、 C_{4-18} 炔基基团或含酰胺的 C_{4-18} 基团, 其中所述 C_{4-18} 基团在从苯基基团算起的位置1、2和3处为线型的、或者在所述位置1、2和3处总共仅具有一个侧链, 和

其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的其余者独立地为氢或线型 C_{1-18} 烷基基团。

21. 根据权利要求20所述的膜, 其中所述化合物为亲脂性盐并且所述盐为双[4-辛基苯基]磷酸半钙、双[4-辛基苯基]磷酸半镁、双[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]磷酸半钙、双[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]磷酸半镁、或双[4-辛基苯基]磷酸半钙和双[4-辛基苯基]磷酸半镁的混合物。

22. 根据权利要求1至17的任一项所述的膜, 其中所述膜包括经由间隔基与酸性基团共价连接的离子载体或其盐, 其中所述间隔基包括至少一个碳原子。

23. 用于制备镁离子选择性膜的工艺, 其包括将在前述权利要求的任一项中规定的组分在溶剂中混合, 将所得溶液分配在期望的支持体上, 和容许所述溶剂蒸发。

24. 用于测定液体样品的镁离子浓度的电极, 其包括权利要求1-22的任一项所述的膜。

25. 用于测定液体样品的镁离子浓度的电位式感测器, 其包括权利要求24所述的电极和参比电极。

26. 用于测定液体样品的镁离子浓度的方法, 其包括将所述样品与根据权利要求24所述的电极或根据权利要求25所述的电位式感测器接触, 和基于所述电极或电位式感测器提供的信号测定所述镁离子浓度。

27. 疾病或失调的诊断方法, 所述方法包括对受试对象的样品实施根据权利要求26所述的方法。

镁离子选择性PVC膜

技术领域

[0001] 本发明涉及离子选择性膜及其制备、特别地镁离子选择性膜及其制备。本发明还涉及包括这样的膜的电极和电位式感测器(传感器, sensor)及其用于测定样品中离子浓度的用途。

背景技术

[0002] 离子选择性电极为这样的电极:当在电位式感测器中使用时常许在其它干扰离子的存在下测定分析物离子的活度。对各种阴离子和阳离子具有选择性的宽范围的电极和感测器是可获得的。然而,找到对待用在离子选择性电极中的膜合适的组合物是具有挑战性的,因为需要满足很多要求,包括足够的膜完整性、稳定性、灵敏度、没有偏离(bias)和干扰等。

[0003] 镁是人体中的常见金属并且在化学和生物化学过程中起到重要作用。体内的镁或者与蛋白质结合(络合到阴离子),或者作为游离的离子化级分(iMg)存在。iMg级分起到若干生理作用,例如在神经传导或者骨骼、心脏或子宫肌肉收缩中作为离子通道调节剂。在一项住院患者间的研究中已经发现低镁血症(hypomagnesemia)(11%)和高镁血症(hypermagnesemia)(9.3%)的患病率高(Wong等人,(1983)Am J Clin Pathol 79:348)。

[0004] iMg的特异性测量是具有挑战性的,并且在历史上,临床实验室常常依赖于总镁化验(assay)。镁离子选择性感测器已经记载于W092/16831(Nova Biomedical Corp.)中,其公开了在包含聚氯乙烯(PVC)的基质中包含1,10-菲咯啉作为镁离子选择性化合物的镁选择性膜。包含PVC的另外的感测器膜已经记载于W02016/126593(Siemens)、W02018/208742(Siemens)和W02019/055622(Siemens)中。W02015/160755(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)描述了用于检测离子化镁的膜,其包括具有三脚架(三足,tripodal)立体化学结构的离子载体、亲脂性硼酸盐和聚合物基质。

[0005] 使膜对iMg具有高度选择性仍然是一种挑战,特别是获得镁离子相对于其它阳离子(例如钙离子)的选择性。而且,除了具有有限的选择性之外,现有技术中描述的离子选择性膜、特别是镁离子选择性膜例如由于增塑剂从所述膜中排出(“渗出”)而经常在机械稳定性方面是欠佳的。

[0006] 因此,对于这样的改进的离子选择性膜存在需求:其不渗出并且与参照物(参照值,reference)几乎没有或没有偏差(偏离),但保持对分析物的高度选择性,保持抗干扰和漂移,并且具有快速启动时间。这些需求通过本发明而解决。

发明内容

[0007] 在第一方面中,本发明涉及一种离子选择性膜,其包括离子载体和聚合物共混物,其中所述聚合物共混物包括:

[0008] a. 第一聚合物,其为羧化聚(氯乙烯)或聚(氯乙烯),其中所述第一聚合物的分子量为100,000至500,000,和

[0009] b. 第二聚合物, 其为氯乙烯和至少一种具有亲水性基团的另外的单体组的共聚物, 其中所述第二聚合物的分子量低于100,000, 其中, 如果所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯), 则所述第二聚合物具有比所述第一聚合物多的亲水性基团。

[0010] 当在本文中对于聚合物使用时, 术语分子量指的是通过如下计算的重均分子量:

[0011] $M_w = \sum W_i M_i$, 其中 W_i 为具有分子量 M_i 的聚合物的重量分数。

[0012] 在进一步的方面中, 本发明涉及本发明离子选择性膜的制备工艺, 其通过将组分在溶剂中混合、将所得溶液分配在期望的支持体上、和容许所述溶剂蒸发而进行。

[0013] 在进一步的方面中, 本发明提供用于测定液体样品的离子浓度的电极, 其包括如本文中限定的本发明的膜。

[0014] 在更进一步的方面中, 本发明提供用于测定液体样品的离子浓度的电位式感测器, 其包括本发明的膜或本发明的电极。

[0015] 此外, 本发明涉及液体样品的离子浓度的测定方法, 其包括将所述样品与根据本发明的电极或根据本发明的电位式感测器接触, 和基于所述电极或电位式感测器提供的信号测定离子浓度。本发明还涉及疾病或失调(disorder)的诊断方法, 其包括对受试对象的样品实施根据本发明的离子浓度的测定方法。

[0016] 下面更详细地对本发明的这些和其它方面及实施方式进行描述。

附图说明

[0017] 图1: 通过光学显微镜分析的感测器膜渗出。图片A和B: 其中聚合物含量为100%聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)的膜(分别为Mg616和Mg626)。图片C: 以4:1比率包含聚(氯乙烯)和聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)的膜(Mg652)。图片D: 以1:2比率包含羧化PVC和聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)的膜(Mg654)。

具体实施方式

[0018] 定义

[0019] 术语“选择性”当在本文中在膜的上下文中使用时是指对特定离子的优先性。“选择性”当在本文中使用时并不意指绝对的或排他的选择性, 也就是说膜可对多种离子例如镁离子以及钙离子是选择性的。

[0020] 当在本文中使用时, 术语“离子载体”是指可逆地结合离子的化合物, 例如可将离子输送穿过膜的化合物。

[0021] 术语“亲脂性”当在本文中特别是在“亲脂性化合物”的上下文中使用时是指化学化合物在脂肪、油、脂类或非极性溶剂中溶解的能力。

[0022] 术语“酸性基团”是指能够离子化以向碱供给氢离子的基团。

[0023] 术语“盐”当在本文中使用时是指与抵消酸的负电荷的阳离子物种一起的酸的去质子化形式。

[0024] 当在本文中使用时, 术语1,10-菲咯啉的“取代形式”是指包括含有对其的一个或多个取代的1,10-菲咯啉骨架的物质。术语“取代”是指1,10-菲咯啉上的氢被基团R或残基R替换。类似地, “取代的芳基”是指其中氢已经被不同的残基或基团所替换的芳基基团。

[0025] 术语“C_{XX-YY}”在化学基团的上下文中表示基团包含从XX至YY个碳原子, 即从XX开始

直到YY且包括YY在内的任何数,例如C₁₋₁₈烷基基团包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个碳原子。除非另有规定,这样的基团可为线型或支化的。

[0026] 当指化学基团时,术语“烷基”、“芳基”、“烯基”和“炔基”具有它们在本领域中的通常含义。在一些实施方式中,这样的基团包括不多于18个碳原子。术语“支化烷基”是指非完全线型的、即具有至少一个侧链的烷基基团。

[0027] 术语“聚合物共混物”当在本文中使用时指的是两种或更多种不同聚合物的混合物。

[0028] 术语“logP”指的是化合物在两个不混溶的相(例如水和1-辛醇)的混合物中平衡时的浓度比的度量。

[0029] 术语“浓度”当在本文中在测定样品中离子例如镁离子的浓度的上下文中使用时是指该离子在离子活度等于所测样品的离子活度的标准化溶液基质(基准标度)中的化学计量浓度,参见IFCC指南(Ben Rayana等人(2008) Clin Chem Lab Med 46(1):21)

[0030] 本发明的进一步方面和实施方式

[0031] 本发明人已经开发出与本领域中先前记载的膜相比性能改善的离子选择性膜。特别地,本发明的膜具有光滑表面,具有高的使用中的稳定性,呈现出低的增塑剂渗出和锌离子干扰,并且表现出良好的对表面活性剂的容忍性。而且,所述膜在干燥期间具有快速的粘度增大。

[0032] 如上所述,在第一个主要方面中,本发明涉及离子选择性膜,其包括离子载体和聚合物共混物,其中所述聚合物共混物包括:

[0033] a. 第一聚合物,其为羧化聚(氯乙烯)或聚(氯乙烯),其中所述第一聚合物的分子量为100,000至500,000,和

[0034] b. 第二聚合物,其为氯乙烯和至少一种具有亲水性基团的另外的单体组的共聚物,其中所述第二聚合物的分子量低于100,000,

[0035] 其中如果所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯),则所述第二聚合物具有比所述第一聚合物多的亲水性基团。

[0036] 在一个实施方式中,所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯)。在进一步的实施方式中,所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯)并且所述第二聚合物具有的亲水性基团为所述第一聚合物的至少1.5倍,例如所述亲水性基团为所述第一聚合物的至少2倍、例如至少4倍、例如至少5倍、例如至少10倍。在更进一步的实施方式中,所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯)并且所述羧化聚(氯乙烯)为0.1%-10%羧化的、例如0.5%-5%羧化的、例如1%-3%羧化的、例如1.8%羧化的。

[0037] 在另一个实施方式中,所述第一聚合物为聚(氯乙烯)。

[0038] 在一个实施方式中,所述第一聚合物的分子量为至少110,000、例如至少120,000、例如130,000-400,000、例如130,000-300,000、例如130,000-250,000。

[0039] 在一个实施方式中,所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯)并且所述第一聚合物的分子量为至少110,000、例如至少120,000、例如130,000-400,000、例如200,000-300,000、例如200,000-250,000、例如220,000。

[0040] 在另一个实施方式中,所述第一聚合物为聚(氯乙烯)并且所述第一聚合物的分子量为至少110,000、例如至少120,000、例如120,000-200,000、例如130,000-160,000、例如

140,000。

[0041] 在本发明膜的一个实施方式中,第二聚合物中的所述另外的单体为乙烯醇、乙烯酯、或者羟基官能的丙烯酸酯。在进一步的实施方式中,所述第二聚合物为如下的共聚物:氯乙烯,乙酸乙烯酯,乙烯醇,和任选地,含有亲水性基团的另外的单体例如丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸。

[0042] 在更进一步的实施方式中,所述第二聚合物为聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)。在一个实施方式中,所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括75%-98%的氯乙烯、例如85%-95%的氯乙烯、例如89%-93%的氯乙烯、例如91%的氯乙烯。在另一个实施方式中,所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括1%-20%的乙酸乙烯酯、例如1%-10%的乙酸乙烯酯、例如1%-5%的乙酸乙烯酯、例如3%的乙酸乙烯酯。在进一步的实施方式中,所述聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)包括1%-15%的乙烯醇、例如1%-10%的乙烯醇、例如4%-8%的乙烯醇、例如6%的乙烯醇。

[0043] 在一个实施方式中,所述第二聚合物的分子量小于100,000、例如30,000-90,000、优选地60,000-80,000、例如70,000。

[0044] 在一个实施方式中,所述膜中所述第一聚合物的质量对所述第二聚合物的质量的比率为10:1至1:5、例如4:1至1:4、例如2:1至1:3、例如2:3至3:7、例如1:2。

[0045] 在一个实施方式中,所述第一聚合物为羧化聚(氯乙烯),并且所述膜中所述第一聚合物的质量对所述第二聚合物的质量的比率为4:1至1:4、例如2:1至1:3、例如3:2至3:7、或2:3至3:7,例如1:2。

[0046] 在另一个实施方式中,所述第一聚合物为聚(氯乙烯)并且所述膜中所述第一聚合物的质量对所述第二聚合物的质量的比率为10:1至1:5、例如7:1至1:2、例如5:1至1:2、例如5:1至2:3、例如5:1至2:1、例如4:1。

[0047] 在一个实施方式中,所述聚合物共混物构成干膜质量(即组分于在溶剂中混合前的质量)的约10%-50%、例如干膜质量的20%-40%、例如干膜质量的25%-35%、例如干膜质量的25%-30%。

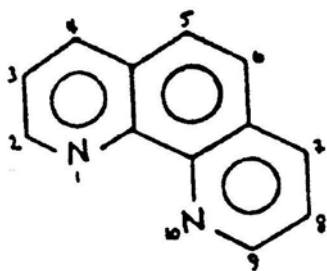
[0048] 离子载体

[0049] 如上所述,本发明的膜包括离子载体或离子载体的混合物。在一个实施方式中,所述离子载体对于镁离子、钙离子、钠离子、钾离子、锂离子、锌离子或磷酸根离子是选择性的。在优选的实施方式中,所述离子载体为镁离子选择性离子载体。

[0050] 在本发明膜中使用的离子载体可为带电的或不带电的(中性的)。在一些实施方式中,所述离子载体为亲脂性的。

[0051] 在优选的实施方式中,所述离子载体为菲咯啉化合物,其为1,10-菲咯啉或其取代形式。这样的化合物例如已经记载于W092/16831(Nova Biomedical Corp.)中。1,10-菲咯啉具有以下结构:

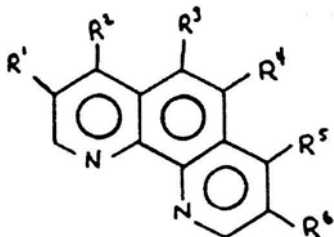
[0052]



[0053] 在一个实施方式中,菲咯啉化合物的在位置2和9处的碳原子与氢键合。

[0054] 在一个实施方式中,所述离子载体为如下式II的化合物:

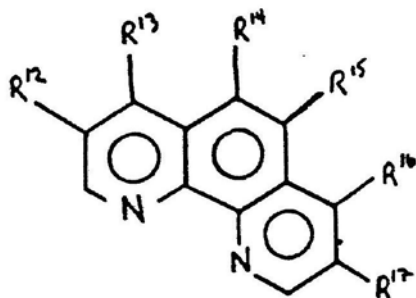
[0055]

[0056] 其中 R^1 - R^6 各自为如下的任意者:

[0057] H;

[0058] F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN或 CF_3 的任意者;[0059] C_{1-18} 烷基;[0060] C_{1-18} 芳基;[0061] C_{1-18} 烯基;[0062] $(\text{CH}_2)_m\text{Y}$, 其中 m 为0或1-4的整数, Y 为 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^7$ 、 $-\text{OSiR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{PO}_4\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 的任意者,其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自为H、烷基、支化烷基、芳基或取代的芳基的任意者;或者[0063] $\text{C}_n-\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 n 为0或包括端点在内的1-17的整数, R^{10} 为C、N、NCO或 $\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2$, 其中 Z 为O、NH、S、OCO或CO的任意者, R^{11} 为如下式III的化合物:

[0064]

[0065] 并且 R^{11} 在 R^{11} 的位置3、4、5、6、7或8的任意者处与 R^{10} 连接, R^{12} - R^{17} 为如下的任意者: H、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 芳基或缺失, 条件是如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置3处与 R^{10} 连接则 R^{12} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置4处与 R^{10} 连接则 R^{13} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置5处与 R^{10} 连接则 R^{14} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置6处与 R^{10} 连接则 R^{15} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置7处与 R^{10} 连接则 R^{16} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置8处与 R^{10} 连接则 R^{17} 缺失,[0066] 条件是 R^1 - R^6 之一不是H, 并且1,10-菲咯啉的在位置2和9处的C原子各自通过不参与稠环结构的键与H键合。

[0067] 在进一步的实施方式中, R^1 至 R^6 包含总共至少6个碳原子, 例如6、7、8、9、10或11个碳原子, 例如总共至少11个碳原子, 例如11-18个碳原子。

[0068] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团。例如, 选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团并且其余者为氢, 例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团并且其余基团为氢。

[0069] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有1-18个碳原子的烷基基团。例如, 选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有1-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢, 例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有1-18个碳原子的烷基基团并且其余的R基团为氢。

[0070] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有6-18个碳原子的烷基基团。例如, 选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有6-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢, 例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有6-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢。

[0071] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的仅一个为具有1-18个碳原子、例如6-18个碳原子、例如11-18个碳原子的烷基基团并且其余的R基团为氢。

[0072] 在另一个实施方式中, R^2 和/或 R^5 为具有1-18个碳原子、例如6-18个碳原子、例如11-18个碳原子的烷基基团并且其余的R基团为氢。在另一个实施方式中, R^2 和/或 R^5 为具有1-18个碳原子的芳基基团。

[0073] 在优选的实施方式中, 离子载体为4-十一烷基-1,10-菲咯啉或4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉。

[0074] 取代的1,10-菲咯啉化合物可通过本领域技术人员所知晓的标准技术合成。例如, 4-和4,7-取代的1,10-菲咯啉的合成记载于Lund等人的J.Chem.Eng.Data,26:227-29(1981)中,其通过引用特此并入。甲基基团可在其它1,10-菲咯啉衍生物的合成中提供用于衔接所需侧链的柄(handle),并且甲基取代的1,10-菲咯啉是市售的。例如,4-甲基、5-甲基、6-甲基、7-甲基、3,6-二甲基、5,7-二甲基、4,7-二甲基和5,6-二甲基-1,10-菲咯啉全部可获自Aldrich Chemical Co.。4-十一烷基-1,10-菲咯啉和4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉例如可如W092/16831(Nova Biomedical Corp.)中所述地合成。

[0075] 在另一个实施方式中, 镁离子选择性膜包括具有三脚架立体化学结构、例如诸如在W02015/160755(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)中记载的结构的三脚架结构的离子载体。

[0076] 因此,在一个实施方式中,离子载体为根据如下式IV的化合物(在本领域中也称为ETH5506):

$^{+}-37$ 、 $Mg^{2+}-38$ 、 $Mg^{2+}-39$ 、 $Mg^{2+}-40$ 、 $Mg^{2+}-41$ 、 $Mg^{2+}-42$ 、 $Mg^{2+}-43$ 、 $Mg^{2+}-44$ 、 $Mg^{2+}-45$ 、 $Mg^{2+}-46$ 、 $Mg^{2+}-47$ 、 $Mg^{2+}-48$ 、 $Mg^{2+}-49$ 、 $Mg^{2+}-50$ 、 $Mg^{2+}-51$ 、 $Mg^{2+}-52$ 、 $Mg^{2+}-53$ 、 $Mg^{2+}-54$ 、 $Mg^{2+}-55$ 或 $Mg^{2+}-56$ 。

[0085] 在另一个实施方式中,离子载体为Bühlmann等人(1998) Chem. Rev. 98:1593中记载的离子载体之一,例如 $Mg^{2+}-1$ 、 $Mg^{2+}-2$ 、 $Mg^{2+}-3$ 、 $Mg^{2+}-4$ 、 $Mg^{2+}-5$ 、 $Mg^{2+}-6$ 、 $Mg^{2+}-7$ 、 $Mg^{2+}-8$ 、 $Mg^{2+}-9$ 、 $Mg^{2+}-10$ 、 $Mg^{2+}-11$ 、 $Mg^{2+}-12$ 、 $Mg^{2+}-13$ 、 $Mg^{2+}-14$ 、 $Mg^{2+}-15$ 或 $Mg^{2+}-16$ 。

[0086] 在另一个实施方式中,离子载体为ETH 5220 (Zhang等人(2011) Am. J. Biomed. Sci. 3:301),或者为ETH 2001、ETH 2002、ETH 2003或ETH 2022 (Zhang等人(2000) Anal. Sci. 16:11)。

[0087] 在另一个实施方式中,离子载体为ETH 1001、DBM、ETH 1117、环(LPro-DLeu)₅、ETH 1224、ETH 2220、ETH 4030、ETH 5214、ETH 5282或ETH 7025,其全部记载于Spichiger (1993) Electroanalysis 5:739中。

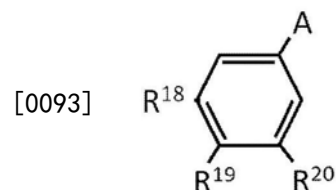
[0088] 在另一个实施方式中,离子载体为Suzuki等人(1995) Anal. Chem. 67:324(通过引用特此并入)中记载的离子载体之一,优选地K22B5,具有两个带有金刚烷基基团的丙二酰胺侧链的18-元双氮杂冠(醚)或其变体例如K22B1B5 (Siswanta等人(1997) Anal. Sci. 13:429)。

[0089] 在优选的实施方式中,离子载体为1,2-双(二芳基氧化膦)苯 (Saleh (1994) J. Electroanalytical Chem. 373:89) 或甲基苯基缩氨基脲 (Chandra等人(2013) J. Chem., <http://dx.doi.org/10.1155/2013/189464>)。

[0090] 亲脂性化合物

[0091] 在一个实施方式中,本发明的膜进一步包括包含酸性基团的亲脂性化合物,例如亲脂性盐。

[0092] 在优选的实施方式中,所述亲脂性化合物包括如下式I的化合物或所述亲脂性化合物的盐:



[0094] 其中A包括酸性基团,

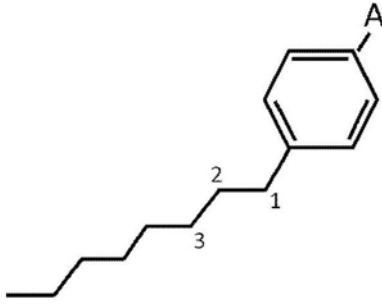
[0095] 其中R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的一个、两个或全部三个为C₄₋₁₈基团,其为C₄₋₁₈烷基基团、C₄₋₁₈烯基基团、C₄₋₁₈炔基基团或含酰胺的C₄₋₁₈基团,其中所述C₄₋₁₈基团在从苯基基团算起的位置1、2和3处为线型的或在所述位置1、2和3处总共仅具有一个侧链,

[0096] 且其中R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的其余者独立地为氢或线型C₁₋₁₈烷基基团。

[0097] 为了避免疑惑,本文中的短语“或在所述位置1、2和3处总共仅具有一个侧链”意指各C₄₋₁₈基团在所述位置1、2、3处总共仅具有一个侧链。因此,在其中R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的两个或更多个为C₄₋₁₈基团的实施方式中,这些C₄₋₁₈基团的两个或更多个在位置1、2或3处可具有一个侧链。

[0098] 为了说明,下式显示其中R¹⁸和R²⁰为氢且R¹⁹为不带侧链的线型C₈烷基基团的实施方式。位置1、2和3被标明:

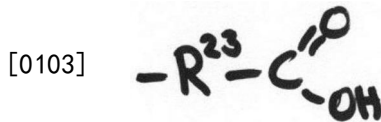
[0099]



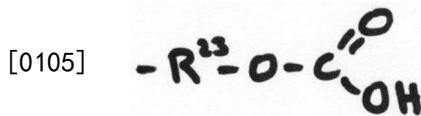
[0100] 在一个实施方式中,包括在式I的基团A内的酸性基团为羧酸、磺酸、硫酸单酯、磺酰胺、膦酸、磷酸、砷酸、亚磺酸或硫代羧酸。

[0101] 在一个实施方式中,包括在式I的基团A内的酸性基团为羧酸。例如,基团A可为根据式IX的羧酸基团、根据式X的碳酸基团、根据式XI的草酸单酯基团或根据式XII的二羧酸单酯基团:

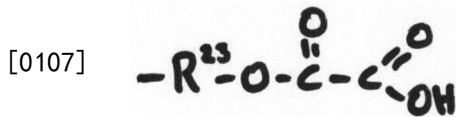
[0102] 式IX:



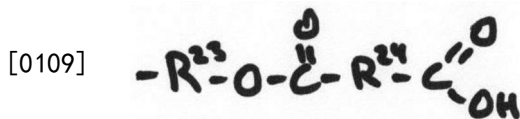
[0104] 式X:



[0106] 式XI:



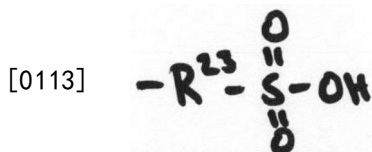
[0108] 式XII:



[0110] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式IX的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由羧酸基团组成。式IX中的 R^{24} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团。

[0111] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为磺酸。例如,基团A可为根据式XIII的磺酸基团:

[0112] 式XIII:

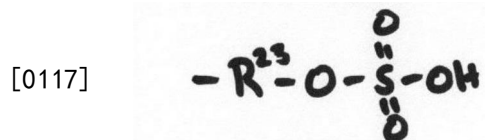


[0114] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基

团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XIII的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由磺酸基团组成。

[0115] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为硫酸单酯。例如,基团A可为根据式XIV的硫酸单酯基团:

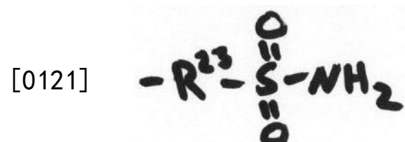
[0116] 式XIV:



[0118] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XIV的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由硫酸单酯基团组成。

[0119] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为磺酰胺。例如,基团A可为根据式XV的磺酰胺基团:

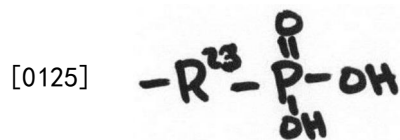
[0120] 式XV:



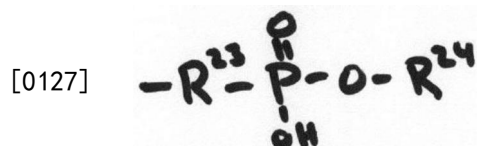
[0122] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XV的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由磺酰胺基团组成。

[0123] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为磷酸。例如,基团A可为根据式XVI的磷酸基团或根据式XVII的磷酸单酯基团:

[0124] 式XVI:



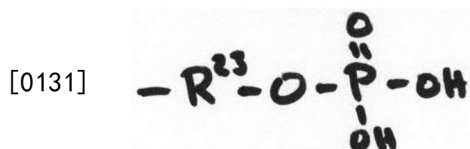
[0126] 式XVII:



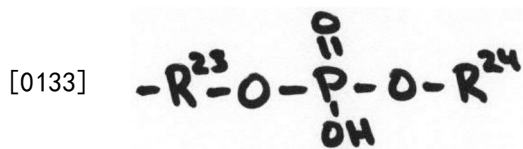
[0128] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XVI的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由磷酸基团组成。 R^{24} 可为 C_{1-18} 基团,例如 C_{1-18} 烷基基团、 C_{1-18} 烯基基团、 C_{1-18} 炔基基团、含酰胺的 C_{1-18} 基团或芳基基团。特别地,芳基基团可为苯基基团,例如 R^{24} 可为具有如式I中限定的取代基 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的苯基基团。

[0129] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为磷酸。例如,基团A可为根据式XVIII的磷酸单酯基团或根据式XIX的磷酸二酯基团或根据式XX的多聚磷酸基团:

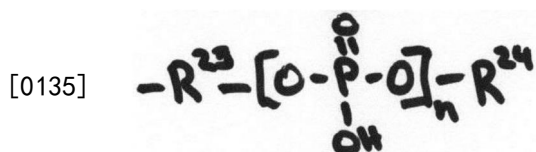
[0130] 式XVIII:



[0132] 式XIX:



[0134] 式XX:

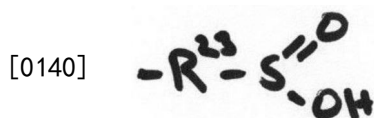


[0136] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XVIII的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由磷酸单酯基团组成。在根据式XIX的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由磷酸二酯基团组成。 R^{24} 可为 C_{1-18} 基团,例如 C_{1-18} 烷基基团、 C_{1-18} 烯基基团、 C_{1-18} 炔基基团、含酰胺的 C_{1-18} 基团或芳基基团。特别地,芳基基团可为苯基基团,例如 R^{24} 可为具有如式I中限定的取代基 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的苯基基团。

[0137] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为砷酸。例如,基团A可为根据其中磷原子已经被砷原子(As)所替代的式XVI、XVII、XIII、XIX或XX的基团。

[0138] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为亚磺酸。例如,基团A可为根据式XXI的亚磺酸基团:

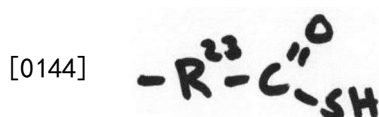
[0139] 式XXI:



[0141] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XXI的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由亚磺酸基团组成。

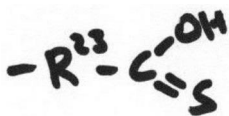
[0142] 在另一个实施方式中,包括在基团A内的酸性基团为硫代羧酸。例如,基团A可为根据式XXII或式XXIII的硫代羧酸基团:

[0143] 式XXII:



[0145] 式XXIII:

[0146]

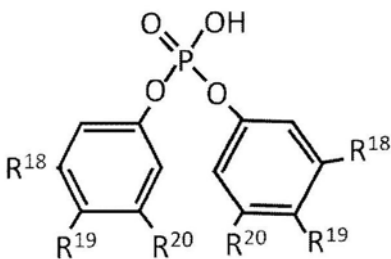


[0147] R^{23} 可为 C_{1-5} 基团,例如 C_{1-5} 烷基基团、 C_{1-5} 烯基基团、 C_{1-5} 炔基基团或含酰胺的 C_{1-5} 基团,或 R^{23} 可不存在。优选地 R^{23} 为线型的。例如在根据式XXII或式XXIII的化合物的一个实施方式中, R^{23} 不存在且因此基团A由硫代羧酸基团组成。

[0148] 在一个实施方式中,式I的基团A为磷酸单-或二酯基团,例如根据式XIX的基团- $R^{23}-(HPO_4)-R^{24}$,其中 R^{23} 不存在或者为烷基(例如 C_{1-18} 烷基)、支化烷基、芳基或取代的芳基,并且 R^{24} 为氢或烷基(例如 C_{1-18} 烷基)、支化烷基、芳基或取代的芳基。

[0149] 在进一步的实施方式中,所述亲脂性盐包括式VIII的化合物:

[0150]



[0151] 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 为对于式I限定的。优选地,所述膜包括式VIII的亲脂性化合物的盐。

[0152] 在一个实施方式中, R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 之一为如上限定的 C_{4-18} 烷基基团(即,在从苯基基团算起的位置1、2和3处为线型的,或在所述位置1、2和3处总共仅具有一个侧链的 C_{4-18} 烷基基团),并且其余者独立地为氢或线型 C_{1-18} 烷基基团。

[0153] 在进一步的实施方式中, R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 之一为如上限定的 C_{4-18} 烷基基团并且其余者为氢。在进一步的实施方式中, R^{19} 为如上限定的 C_{4-18} 烷基基团并且 R^{18} 和 R^{20} 为氢。

[0154] 在一个实施方式中,所述 C_{4-18} 烷基基团为线型的。在另一个实施方式中,所述 C_{4-18} 烷基基团包括至少6个、例如至少8个碳原子,例如8、9、10、11或12个碳原子。

[0155] 在进一步的实施方式中, R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 的仅一个为 C_{4-18} 烷基基团,并且所述 C_{4-18} 烷基基团包括至少6个、例如至少8个碳原子,例如8、9、10、11或12个碳原子。

[0156] 在优选的实施方式中,所述亲脂性盐包括式VIII的化合物,其中 R^{18} 和 R^{20} 为氢并且 R^{19} 为辛基基团。

[0157] 优选的盐为镁盐和钙盐。

[0158] 在优选的实施方式中,b)中限定的亲脂性盐为双[4-辛基苯基]磷酸半镁并且c)中限定的亲脂性盐为双[4-辛基苯基]磷酸半钙。

[0159] 在另一个优选的实施方式中,b)中限定的亲脂性盐为双[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]磷酸半镁并且c)中限定的亲脂性盐为双[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]磷酸半钙。

[0160] 亲脂性盐例如双[4-辛基苯基]磷酸半钙和双[4-辛基苯基]磷酸半镁可通过在本领域中知晓的标准方法而制备。

[0161] 在优选的实施方式中,亲脂性盐为双[4-辛基苯基]磷酸半镁(b)和双[4-辛基苯基]磷酸半钙(c),其中所述混合物包含至少50%的双[4-辛基苯基]磷酸半镁、例如至少

80%的双[4-辛基苯基]磷酸半镁、例如80%-90%的双[4-辛基苯基]磷酸半镁。

[0162] 在本发明离子选择性膜的进一步优选的实施方式中,离子载体为4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉并且亲脂性盐为双[4-辛基苯基]磷酸半镁和双[4-辛基苯基]磷酸半钙。

[0163] 在优选的实施方式中,离子载体和亲脂性化合物或亲脂性盐的阴离子之间的摩尔比为2:1至1:1,例如1.8:1至1.2:1的摩尔比。

[0164] 除了上述的亲脂性化合物和亲脂性盐之外,在本发明的膜中还可存在另外的盐。因此,在实施方式中,本发明的膜包括另外的盐,例如四(4-氯苯基)硼酸盐。

[0165] 包含共价连接的酸性基团的离子载体

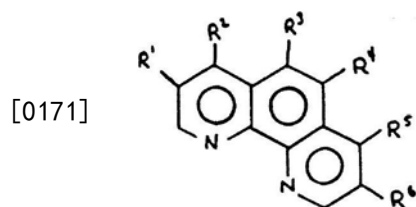
[0166] 在进一步的实施方式中,离子载体和酸性基团是共价连接的、而不是单独化合物的部分。

[0167] 因此,在一个实施方式中,本发明涉及镁离子选择性膜,其包括经由间隔基(spacer)与酸性基团共价连接的离子载体、或其盐(即经由间隔基与酸性基团共价连接的所述离子载体的盐),其中所述间隔基包含至少一个碳原子。在优选的实施方式中,所述离子载体为亲脂性的。

[0168] 在一个实施方式中,所述间隔基为烷基基团,例如具有总共1-18个碳原子的线型或支化的烷基基团,其中所述烷基基团是任选地被取代的。在另一个实施方式中,所述间隔基为线型烷基基团,例如-(CH₂)_n-基团,其中n为至少1,例如1、2、3、4或5,或为至少2。

[0169] 在一个实施方式中,所述离子载体为菲咯啉化合物,其为1,10-菲咯啉或其取代形式。在其一个实施方式中,间隔基与菲咯啉化合物在1,10-菲咯啉的位置2、3、4、5、6、7、8或9处的碳原子处共价连接。

[0170] 在进一步的实施方式中,经由间隔基与酸性基团共价连接的离子载体(其中所述间隔基包含至少一个碳原子)为如下式II的菲咯啉化合物:



[0172] 其中R¹-R⁶各自为如下的任意者:

[0173] H;

[0174] F、Cl、Br、I、NO₂、CN或CF₃的任意者;

[0175] C₁₋₁₈烷基;

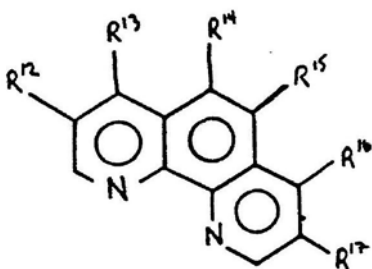
[0176] C₁₋₁₈芳基;

[0177] C₁₋₁₈烯基;

[0178] (CH₂)_mY,其中m为0或1-4的整数,Y为-OR⁷、-NR⁷R⁸、-OCOR⁷、-NR⁷COR⁸、-COR⁷、-COOR⁷、-SO₃R⁷、-OSiR⁷R⁸R⁹、-PO₄R⁷R⁸、-PO₃R⁷R⁸的任意者,其中R⁷、R⁸和R⁹各自为H、烷基、支化烷基、芳基或取代的芳基的任意者;

[0179] C_n-R¹⁰R¹¹,其中n为0或包括端点在内的1-17的整数,R¹⁰为C、N、NCO或CH₂-Z-CH₂,其中Z为O、NH、S、OCO或CO的任意者,R¹¹为

[0180]



[0181] 且 R^{11} 在 R^{11} 的位置3、4、5、6、7或8的任意者处与 R^{10} 连接, R^{12} - R^{17} 为如下的任意者:H、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 芳基或缺失,条件是如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置3处与 R^{10} 连接则 R^{12} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置4处与 R^{10} 连接则 R^{13} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置5处与 R^{10} 连接则 R^{14} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置6处与 R^{10} 连接则 R^{15} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置7处与 R^{10} 连接则 R^{16} 缺失、如果 R^{11} 在 R^{11} 的位置8处与 R^{10} 连接则 R^{17} 缺失;

[0182] 条件是 R^1 - R^6 之一不是H,并且1,10-菲咯啉的在位置2和9处的C原子各自通过不参与稠环结构的键与H键合,和

[0183] 其中 R^1 - R^6 之一包含间隔基和酸性基团,优选地其中 R^1 或 R^6 包含间隔基和酸性基团。

[0184] 在其进一步的实施方式中, R^1 至 R^6 包含总共至少6个碳原子、例如6、7、8、9、10或11个碳原子,例如总共至少11个碳原子,例如11-18个碳原子。

[0185] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团。例如,选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团并且其余者为氢,例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有1-18个碳原子的烷基或芳基基团并且其余者为氢。

[0186] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有1-18个碳原子的烷基基团。例如,选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有1-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢,例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有1-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢。

[0187] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或多个为具有6-18个碳原子的烷基基团。例如,选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的一个或两个基团可为具有6-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢,例如 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^1 和 R^5 、 R^1 和 R^6 、 R^2 和 R^3 、 R^2 和 R^4 、 R^2 和 R^5 、 R^2 和 R^6 、 R^3 和 R^4 、 R^3 和 R^5 、 R^3 和 R^6 、 R^4 和 R^5 、 R^4 和 R^6 、或 R^5 和 R^6 为具有6-18个碳原子的烷基基团并且其余者为氢。

[0188] 在另一个实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 之一为具有1-18个碳原子、例如6-18个碳原子、例如11-18个碳原子的烷基基团。

[0189] 在另一个实施方式中, R^2 和/或 R^5 为具有1-18个碳原子、例如6-18个碳原子、例如11-18个碳原子的烷基基团。

[0190] 在另一个实施方式中, R^2 和/或 R^5 为具有1-18个碳原子的芳基基团。

[0191] 在优选的实施方式中,菲咯啉化合物为经由间隔基与酸性基团共价连接的4-十一烷基-1,10-菲咯啉,其中所述间隔基包含至少一个碳原子,例如两个或三个碳原子。

[0192] 在另一个优选的实施方式中,菲咯啉化合物为经由间隔基与酸性基团共价连接的4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉,其中所述间隔基包含至少一个碳原子。

[0193] 优选地,所述间隔基包含1-18个碳原子。在一个实施方式中,间隔基包含至少2个、例如至少3个碳原子,并且间隔基在1,10-菲咯啉化合物的位置2、3、4、5、6、7、8或9处共价连接。

[0194] 在一个实施方式中,酸性基团选自:羧酸、磺酸、硫酸单酯、磺酰胺、膦酸、磷酸、砷酸、亚磺酸或硫代羧酸。

[0195] 在优选的实施方式中,酸性基团为 $-(\text{HPO}_4)R^7$ 、 $-(\text{HPO}_3)R^7$,其中 R^7 为H、烷基、支化烷基、芳基或取代的芳基例如4-辛基苯基。

[0196] 在另一个实施方式中,离子载体具有三脚架立体化学结构,例如式IV、V、VI和VII中所示的结构之一。在其一个进一步的实施方式中,酸性基团位于式IV、V、VI或VII中所示的结构的一个、两个或三个臂上的丙二酰胺基团的远端。“远端”在该上下文中意指相对于三脚架结构的中心是远端的。优选地,所述分子的仅一个臂具有共价结合的酸性基团。在另一个实施方式中,在式IV、V、VI或VII中所示的结构的一个臂的一个中,丙二酰胺基团被酸性基团部分地或完全地替代。

[0197] 增塑剂-本发明的膜典型地进一步包括增塑剂。增塑剂的作用为保持其它组分例如离子载体溶剂化。很多适合的增塑剂,例如酯、膦酸酯和醚,已经记载于本领域中。在一个实施方式中,所述增塑剂具有的LogP值为至少5。在一个实施方式中,增塑剂为4-己基苯基2-硝基苯基醚(NHPE)、2-硝基苯基辛基醚(NPOE)、2-硝基苯基癸基醚(NPDE)、2-硝基苯基十一烷基醚(NPUDE)、2-硝基苯基十二烷基醚(ETH 217)、2-硝基苯基十四烷基醚(NPTDE)或[12-(4-乙基苯基)十二烷基]2-硝基苯基醚(ETH 8045)或这些的任意者的混合物。在优选的实施方式中,所述增塑剂为4-己基苯基2-硝基苯基醚(NHPE)。

[0198] 在一个实施方式中,增塑剂的质量对聚合物的总质量的比率为1:1.5至4:1、例如1:1至3:1、例如1.5:1至7:3、例如2.1:1至2:1。

[0199] 在另一个实施方式中,所述膜中增塑剂的质量对其它组分的总质量的比率为2:1至1:1、例如1.8:1至1.2:1、例如1.6:1至1.2:1、例如1.5:1至1.3:1。

[0200] 在一个实施方式中,增塑剂例如NHPE构成干膜质量的约40%-80%、例如干膜质量的50%-70%、例如干膜质量的55%-65%。

[0201] 在优选的实施方式中,所述膜具有下表1中详细组成的组成。

[0202] 表1. 混合的膜溶液的湿和干质量组成。

组分	湿质量(%)	干质量(%)
双-[4-辛基苯基]磷酸半Mg	1.49	4.58
双-[4-辛基苯基]磷酸半Ca	0.26	0.81
4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉(DUP)	2.41	7.40
1.8%羧化PVC	3.07	9.42
PVC共聚物*	6.15	18.89
4-己基苯基2-硝基苯基醚(NHPE)	19.17	58.90
环己酮,Sigma C102180	67.46	

[0204] *含量为91%氯乙烯、3%乙酸乙烯酯和6%乙烯醇的聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-

共-乙烯醇)

[0205] 本发明膜的制备工艺

[0206] 在进一步的方面中,本发明涉及本发明离子选择性膜的制备工艺,其通过将组分在溶剂中混合、将所得溶液分配在期望的支持体上、和容许所述溶剂蒸发而进行。可使用任何适合的溶剂。在一个实施方式中,溶剂为环己酮。支持体可为柔性或刚性的。支持体优选地由非导电材料例如硅、聚合物、印刷电路板(PCB)、柔性PCB、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚酰亚胺(PI)、陶瓷、氧化铝、玻璃、木制品、釉料等制成。

[0207] 电极和电位式感测器

[0208] 在进一步的主要方面中,本发明涉及离子选择性电极,其包括如本文中所述的本发明的离子选择性膜。电极可在支持体上通过使用厚膜途径(例如丝网印刷,转轮凹版印刷,移印,将导电材料例如碳、Cu、Pt、Pd、Au和/或纳米管模版印刷等)或者通过使用薄膜途径(例如经由将导电材料溅射、热喷涂和/或冷喷涂)而制成。支持体可为柔性或刚性的。支持体优选地由非导电材料例如硅、聚合物、印刷电路板(PCB)、柔性PCB、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚酰亚胺(PI)、陶瓷、氧化铝、玻璃、木制品、釉料等制成。

[0209] 在更进一步的主要方面中,本发明涉及感测器组件,其中两个或更多个分析物电极存在于具有或不具有参比电极的单一支持体上(对于包括参比电极的感测器组件,参见例如US5916425)。在一些实施方式中,感测器组件由两个支持体制成,所述两个支持体各自包括具有或不具有参比电极的两个或更多个分析物电极。所述支持体可以层状结构放置在彼此之上使得所述支持体的具有电极的表面彼此面对(参见例如W02008/131767)。替代的适合的感测器组件已经记载于W02018/112017、W02018/112012、W02018/112008、W02017/120464、W02017/019609、W02016/106320、W02016/011308、W02016/007716和W02013/163120中。

[0210] 在一个实施方式中,将系统用包含生理浓度的潜在地干扰化合物(Ca^{2+} 、 K^{+} 和 Na^{+})的校准器校准。

[0211] 在一些实施方式中,所述系统包含用于测量其它阳离子例如钙离子的一个或多个电极,使得干扰可通过基于阳离子的活度测量的分析物信号的化学统计学(化学计量,chemometric)校正而最小化。

[0212] 用途和使用方法

[0213] 如上所述,在进一步的主要方面中,本发明涉及根据本发明的电位式感测器或电极用于测定样品中的离子浓度的用途。

[0214] 类似地,本发明涉及液体样品的离子浓度的测定方法,其包括:将所述样品与根据本发明的电极或根据本发明的电位式感测器接触,和基于所述电极或电位式感测器提供的信号测定离子浓度。

[0215] 就分析物的存在而测试的生物样品可为生理流体例如经稀释的或未经稀释的全血、血清、血浆、唾液、尿液、粪便、胸膜液、脑脊液、滑液、奶水、腹水、腹膜液或羊水。其它生物样品的实例包括发酵液、微生物培养物、废水、食品等。

[0216] 在优选的实施方式中,所述样品为血液样品或血清样品。样品(例如血液样品、血清样品、血浆样品或胸膜液样品)可例如为来自人受试对象的样品。

[0217] 如所提到的,在优选的实施方式中,所述膜为镁离子选择性膜。测定镁离子水平的

意图可为例如诊断患者例如人患者中的疾病或失调,或者监测经受或被招收进行治疗例如药物疗法或外科手术的患者中的镁水平。在一个实施方式中,所述疾病或失调为心血管疾病或失调。在另一个实施方式中,所述样品为来自新生儿即小于28天大的婴儿的样品。

[0218] Zhang (2011) Am J Biomed Sci 3:301总结了大量证实镁水平(特别地低镁血症)和临床结果之间的关联的研究。例如,研究已经证实了经历血液透析、2型糖尿病、心血管疾病或医疗外科重症监护的ICU患者中低镁血症和死亡率的关联。而且,在心脏疾病患者中,已经发现镁缺乏促使冠状动脉痉挛、心律不齐、纤颤、梗塞和猝死。对心肺旁路手术期间的镁介入的研究表明,iMg的手术中校正与术后室性心律失常的下降和不间断窦性心律的维持相关。临床试验结果也暗示镁疗法对于在中风症状发作的前两小时内救护车或急诊室中的急性脑卒中患者的益处。在先兆子痫(一种据报道与低镁血症有关的状况,并且在欧洲和美国在5-7%的妊娠中发生)中也提倡镁监测。其它发现已经暗示iCa:iMg的比率为用于预防先兆子痫-惊厥患者中的血管和神经系统并发症的关键诊断参数。Soliman等人(2003) Crit.Care Med.31:1082报道了在ICU停留期间离子化低镁血症的发作和高的发病率及死亡率之间的关联。

[0219] 因此,在进一步的实施方式中,其中的镁离子水平在根据本发明的方法或用途中进行测定的样品可例如为来自急性入院的患者、或者来自经受或被招收进行药物疗法或外科手术例如心脏外科手术如心肺旁路手术的患者样品。在进一步的实施方式中,所述样品来自患有食物摄入不足、吸收障碍失调、低钾血症、低钙血症、酒精中毒的患者,或者来自服用利尿剂或与低镁血症相关的其它药物的患者。在进一步的实施方式中,所述样品来自患有肾脏疾病、高血压、先兆子痫、糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、心律失常、败血症、胸痛、急性中风、窒息性外伤、烧伤/烟雾吸入、急性肺部疾病或心脏疾病例如心脏骤停的患者。在另一个实施方式中,所述患者为在产科病房的患者或经受血液透析的患者。而且,所述样品可来自经历血液透析、2型糖尿病、心血管疾病或医疗外科重症监护的ICU患者。

[0220] 通过下面的实施例进一步说明本发明,实施例不应被解释为限制本发明的范围。

[0221] 实施例

[0222] 实施例1:离子选择性膜的制备

[0223] 通过如下制备双[4-辛基苯基]磷酸半镁(MgOPP)的储液:将MgOPP和环己酮(>99.8%)以每克MgOPP 48.28克环己酮的比率进行混合。将所述化合物在室温下混合,并且随后在黑暗中在室温下搅拌最少8小时或者在37℃搅拌最少4小时。

[0224] 膜分配溶液通过混合以下组分而制备:

	化合物	量
	双[4-辛基苯基]磷酸半钙	0.00263 ± 2%
	4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉	0.02410 ± 2%
	羧化聚(氯乙烯)-1.8%羧基基准 - MW ~220,000	0.03073 ± 1.5%
[0225]	聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇) - 含有 3%乙酸乙烯酯和 6%乙烯醇的 PVC 共聚物 - Mr ~ 24,500 (Fluka 27827)	0.06148 ± 1.5%
	4-己基苯基 2-硝基苯基醚(NHPE)	0.19173 ± 1.5%
	在环己酮中的 MgOPP 储液	0.68932 ± 0.5%

[0226] 将所述化合物在充满氩气或氮气的小瓶中在室温下混合并且随后在黑暗中在室温下搅拌最少40小时或在37℃搅拌最少16小时。使用所得溶液将膜分配到陶瓷支持体上的聚(3,4-亚乙基二氧噻吩)-聚(苯乙烯磺酸盐)-(PEDOT-)覆盖的金电极上。随后容许溶剂蒸发以获得增塑的离子选择性膜。

[0227] 实施例2: 聚合物组成对膜完整性(渗出)的影响

[0228] 如下表中所示地制备四个镁离子选择性膜,其各自具有不同的聚合物组成。膜Mg616和Mg626包含含有3%乙酸乙烯酯和6%乙烯醇的100%聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)(CAS no.25086-48-0)。膜Mg616包含来自SP2的产品SPP064。膜Mg626包含产品Fluka 27827(Sigma-Aldrich,Selectophore™等级)。膜Mg652是使用干质量比为4:1的聚(氯乙烯)(PVC)(MW 140,000)和聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)(Fluka 27827)的聚合物共混物制备的。膜Mg654是使用干质量比为1:2的羧化聚(氯乙烯)(cPVC)(羧化PVC-1.8%羧基基准)和聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)(Fluka27827))制备的。

	100%共聚 物 SPP064	100%共聚 物 27827	PVC:共聚物 27827 4:1	cPVC:共 聚物 27827 1:2
膜 ID	Mg616	Mg626	Mg652	Mg654
4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉	0,02410 g (± 2%)	0,02410 g (± 2%)	0,02410 g (± 2%)	0,02410 g (± 2%)
四(4-氯苯基)硼酸钾	0,00536 g (± 2%)	0,00536 g (± 2%)	0,00536 g (± 2%)	0,00536 g (± 2%)
双[4-辛基苯基]磷酸半钙	0,00803 g (± 2%)	0,00803 g (± 2%)	0,00803 g (± 2%)	0,00803 g (± 2%)
[0229] 4-己基苯基 2-硝基苯基醚	0,19012 g (±1.5%)	0,19012 g (±1.5%)	0,19012 g (±1.5%)	0,19012 g (±1.5%)
聚氯乙烯 - Mw ~140.000)	-	-	0,07411 g (±1.5%)	-
羧化 PVC - 1.8%羧基基准 - Mw ~220.000	-	-	-	0,03088 g (±1.5%)
聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共- 乙烯醇) -包含 3%乙酸乙烯酯 和 6%乙烯醇的 PVC 共聚物- Mr~24,500 (Fluka 27827)	-	0,09321 g (±1,5%)	0,01855 g (±1.5%)	0,06183 g (±1.5%)
共聚物(SPP064)	0,09321 g (±1,5%)	-	-	-

[0230] 在过夜培养后,通过利用微分干涉反差的光学显微镜,X5-物镜考察膜完整性。结果在图1中示出。包含100%聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)的膜显示膜渗出的迹象,因为膜物料(mass)不均匀地分布在感测器空腔上面并且观察到在所述空腔上面的小液滴(图1,图片A和B)。另一方面,包含高分子量PVC或羧化PVC与聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)的组的膜未渗出,因为膜物料均匀地分布并且在膜表面上未观察到液滴(图1,图片C和D)。

[0231] 实施例3: 血液样品中iMg浓度的测定

[0232] 对实施例2中所述的镁离子选择性膜Mg652和Mg654进行测试并且对于它们测量血液样品中的镁离子浓度的能力进行比较。将各膜分配到电极阵列的三个单独电极上,所述电极阵列还包括Ca²⁺离子选择性电极。将所述膜如实施例1中所述地进行分配,除了使用钒黄铜作为换能器材料,而不使用PEDOT。将各电极阵列放置到测试分析仪中的测量室中。所述测量室与参比电极具有流体接触。测试分析仪按程序自动控制校准和冲洗溶液的液体输送、样品抽吸、各电极位置的电位信号的取样及其数据获取。

[0233] 使用以三种不同的比率包含Mg²⁺和Ca²⁺离子的三种校准溶液对Mg²⁺离子选择性电极进行校准。按照IFCC指南 (Ben Rayana等人 (2008) Clin Chem Lab Med 46(1):21),使用 Nicolsky-Eisenman (NE) 方程作为感测器响应模型。基于对所述校准溶液获得的电极信号,确定状态值(E0)、灵敏度(S)和Mg²⁺离子相对于Ca²⁺离子的选择性系数(K)。还对Ca²⁺离子选择性电极进行校准。制备三个血液样品:一个血液样品无进一步添加,以及两个血液样品分别添加有1mM Mg²⁺和2mM Mg²⁺。将各样品化验五次。对于各Mg²⁺离子选择性电极,样品中的Mg²⁺离子浓度(cMg)由对该特定样品获得的信号通过利用如下计算得到:在样品测量前对所述电极确定的校准参数(E0、S和K)的值以及用Ca²⁺离子选择性电极测定的Ca²⁺离子浓度。对获得的cMg值随后不施加任何血液校正。以下结果显示这些未校正的cMg值与NOVA-CCX分析仪上的参照cMg测量结果相比的偏差。

[0234] 结果:

[0235] 膜Mg652 (PVC:共聚物4:1):

[0236]

测量序号	样品	感测器 I	感测器 II	感测器 III	AVG	STDEV
1	血液	58,2%	61,3%	66,0%		
2	血液	49,7%	52,4%	55,5%		
3	血液	43,3%	45,6%	50,2%		

	4	血液	41,8%	43,7%	49,0%		
	5	血液	41,2%	43,1%	48,0%		
		平均值(正常 Mg ²⁺ 水平)	46,8%	49,2%	53,7%	49,9%	3,5%
[0237]	1	血液(1 mM Mg ²⁺)	62,4%	64,4%	72,9%		
	2	血液(1 mM Mg ²⁺)	58,8%	60,3%	66,7%		
	3	血液(1 mM Mg ²⁺)	58,8%	60,7%	66,0%		
	4	血液(1 mM Mg ²⁺)	56,4%	58,6%	61,3%		
	5	血液(1 mM Mg ²⁺)	54,2%	56,5%	58,4%		
		平均值(1 mM Mg ²⁺)	58,1%	60,1%	65,0%	61,1%	3,6%
	1	血液(2 mM Mg ²⁺)	67,3%	70,5%	74,0%		
	2	血液(2 mM Mg ²⁺)	64,1%	66,9%	69,0%		
	3	血液(2 mM Mg ²⁺)	63,4%	66,5%	69,1%		
	4	血液(2 mM Mg ²⁺)	61,3%	64,3%	66,4%		
	5	血液(2 mM Mg ²⁺)	61,2%	63,4%	65,6%		
		平均值(2 mM Mg ²⁺)	63,5%	66,3%	68,8%	66,2%	2,7%

[0238] 膜Mg654 (cPVC:共聚物1:2) :

测量序号	样品	感测器 I	感测器 II	感测器 III	AVG	STDEV	
	1	血液	23,0%	22,9%	23,3%		
	2	血液	18,8%	18,9%	19,1%		
	3	血液	16,0%	16,0%	16,7%		
	4	血液	15,0%	14,9%	15,7%		
	5	血液	14,4%	14,2%	15,5%		
		平均值(正常 Mg ²⁺ 水平)	17,4%	17,4%	18,1%	17,6%	0,4%
[0239]	1	血液(1 mM Mg ²⁺)	32,3%	32,5%	33,8%		
	2	血液(1 mM Mg ²⁺)	31,1%	31,0%	32,8%		
	3	血液(1 mM Mg ²⁺)	31,2%	31,0%	32,6%		
	4	血液(1 mM Mg ²⁺)	30,8%	30,9%	32,4%		
	5	血液(1 mM Mg ²⁺)	30,2%	30,1%	31,6%		
		平均值(1 mM Mg ²⁺)	31,1%	31,1%	32,6%	31,6%	0,9%
	1	血液(2 mM Mg ²⁺)	39,8%	39,8%	41,3%		
	2	血液(2 mM Mg ²⁺)	38,6%	38,5%	39,9%		
	3	血液(2 mM Mg ²⁺)	38,6%	38,6%	39,9%		
	4	血液(2 mM Mg ²⁺)	37,8%	37,8%	39,2%		
	5	血液(2 mM Mg ²⁺)	37,9%	37,8%	39,4%		
[0240]		平均值(2 mM Mg ²⁺)	38,5%	38,5%	39,9%	39,0%	0,8%

[0241] 结果表明,尽管两个膜对于血液样品均具有良好的再现性和线性度,但膜Mg654与

参照值的平均偏差 (AVG) (偏离) 比膜Mg652小 (17.6%/31.6%/39.05vs.49.9%/61.1%/66.2%)。

[0242] 进一步地,膜Mg654的三个膜之间的差异(标准偏差,STDEV)比膜Mg652小(0.4%/0.9%/0.8%vs.3.5%/3.6%/2.7%)。

[0243] 实施例4:包含单一聚合物或聚合物共混物的膜的性能

[0244] 为研究聚合物类型及其共混物对膜性能的影响,制备八个膜。在该测试中包括如下四种聚合物类型:PVC、cPVC、SPP911和F27827。

[0245] 除了组成如下之外,所述八个膜如实施例1中所述地制备。所述组成使得确保聚合物的总质量和共同膜组分的总干质量之间的比率不变。

[0246]	对于所有膜ID共同的膜化合物	量 (g)
	双[4-辛基苯基]磷酸半钙	0.0288
	4,7-双十一烷基-1,10-菲咯啉	0.2640
	4-己基苯基2-硝基苯基醚 (NHPE)	2.1000
	在环己酮中的MgOPP储液	7.3900

膜 ID	化合物	量(g)
PVC	PVC (高_MW=140.000) Fluka 81392	1.0094
	为降低粘度而添加的额外环己酮	0.2800
cPVC	聚(氯乙烯-共-丙烯酸(羧化 PVC - 1.8%羧基基准 - MW ~220,000	1.0094
	为降低粘度而添加的额外环己酮	2.2600
[0247] F27827	聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)-包含3%乙酸乙烯酯和6%乙烯醇的PVC共聚物- Mr ~ 24,500 (Fluka 27827)	1.0094
SPP911	VC/VAc/HPA 80/5/15 (PVC 共聚物 MW=40.000)	1.0094
PVC+F27827	PVC (高_MW=140.000) Fluka 81392	0.3360
	聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)-包含3%乙酸乙烯酯和6%乙烯醇的PVC共聚物 - Mr ~ 24,500 (Fluka 27827)	0.6734

PVC+SPP911	PVC (高_MW=140.000) Fluka 81392	0.3360
	VC/VAc/HPA 80/5/15 (PVC 共聚物 MW=40.000)	0.6734
cPVC+F27827	聚(氯乙烯-共-丙烯酸(羧化 PVC - 1.8%羧基基准 - MW ~220,000	0.3360
	聚(氯乙烯-共-乙酸乙烯酯-共-乙烯醇)-包含3%乙酸乙烯酯和6%乙烯醇的PVC共聚物- Mr ~ 24,500 (Fluka 27827)	0.6734
cPVC+SPP911	聚(氯乙烯-共-丙烯酸(羧化 PVC - 1.8%羧基基准 - MW ~220,000	0.3360
	VC/VAc/HPA 80/5/15 (PVC 共聚物 MW=40.000)	0.6734

[0249] 将各膜分配到各自位于相同电极阵列上的四个相同电极上,所述电极阵列还包括 Ca^{2+} 离子选择性电极。将所述膜如实施例1中所述地分配。将各电极阵列放置到测试分析仪中的测量室中,如实施例3中所述。

[0250] 将 Mg^{2+} 离子选择性电极如实施例3中所述地校准,但在适合于同时校准其它感测器例如Na、K、Ca、Cl、pH、 pO_2 、 pCO_2 、葡萄糖和乳酸感测器的更复杂的溶液基质中进行。对 Ca^{2+} 离子选择性电极也进行了校准。然后,使经校准的感测器经历对如下进行的测量:

[0251] • SSM(单独溶液法)-溶液:两个含水样品,其中一个样品包含100mM Mg^{2+} 离子而另一个样品包含100mM Ca^{2+} 离子。两个样品均具有如下恒定背景(本底,background):在37C下滴定至pH=7.4的5mMHEPES缓冲液和160mM的离子强度(通过加入NaCl而调节)。

[0252] • FIM(固定干扰法)-溶液:八个含水样品,其具有不同的 Mg^{2+} 离子浓度 {0.01; 0.05; 0.10; 0.50; 1.00; 5.00; 10.00; 50.00} mM,处于如下恒定背景中:1.25mM Ca^{2+} 离子、在37C下滴定至pH=7.4的5mMHEPES缓冲液和160mM的离子强度(通过加入NaCl而调节)。

[0253] • 标准溶液:五个含水样品,其跨越从0.2mM到2.5mM的 Mg^{2+} 离子生理相关浓度范围,处于如下恒定背景中:1.25mM Ca^{2+} 离子、在37C下滴定至pH=7.4的5mM HEPES缓冲液和160mM的离子强度(通过加入NaCl而调节)。

[0254] • pH溶液:三个含水样品,其分别具有在37°C下6.8、7.4和7.8的“低”、“正常”和“高”pH值。全部具有如下恒定背景:0.50mM Mg^{2+} 离子、1.25mM Ca^{2+} 离子、5mM HEPES缓冲液和160mM的离子强度(通过加入NaCl而调节)。

[0255] • Zn溶液:人血浆中“正常”、“高”和“非常高”浓度的可能干扰物 Zn^{2+} 离子。后2个样品由与“正常”样品相同的血浆库通过如下而制备:加入体积不显著的10mM ZnCl_2 储液从而分别得到27 μM 和156 μM 的 Zn^{2+} 离子添加浓度,而样品 Mg^{2+} 离子没有任何显著稀释。

[0256] 按照在Umezawa等人(2000) Pure Appl Chem 72:1851中记载的单独溶液法(SSM)和固定干扰法(FIM),基于电极信号直接计算由对SSM-和/或FIM-溶液的测量结果测定的选择性常数 $K_{\text{Mg,Ca}}^{\text{pot}}$ 和灵敏度。

[0257] 表2.用如下膜ID制备的离子选择性电极通过不同方法测定的灵敏度(S)和选择性常数($K_{\text{Mg,Ca}}^{\text{pot}}$):“PVC”、“cPVC”、“F27827”、“SPP911”、“PVC+SPP911”、“PVC+F27827”、“cPVC+SPP911”和“cPVC+F27827”。

参数	测定方法	膜 ID							
		PVC	cPVC	F27827	SPP911	PVC+SPP911	PVC+F27827	cPVC+SPP911	cPVC+F27827
[0258] S [mV]	FIM	30.17	29.05	30.12	30.25	28.70	30.69	28.25	30.24
	校准(NE)	30.03	29.56	29.92	29.91	30.14	29.93	28.35	29.68
$K_{\text{Mg,Ca}}^{\text{pot}}$ [-]	FIM	0.90	0.62	0.48	0.48	0.81	0.43	0.61	0.36
	SSM	0.86	0.68	0.40	0.39	0.92	0.31	0.70	0.29
	校准(NE)	1.12	0.78	0.57	0.56	1.19	0.49	0.73	0.38

[0259] 表3.在 Mg^{2+} 离子浓度相同(0.50mM)、但在37°C下的pH-值 {6.8; 7.4; 7.8} 不同的含水样品(“pH溶液”)中测量的cMg的相对偏离 [%]。cMg值 [mM] 是通过用如下膜ID制备的离子选择性电极测量的:“PVC”、“cPVC”、“F27827”、“SPP911”、“PVC+SPP911”、“PVC+F27827”、

“cPVC+SPP911”和“cPVC+F27827”。偏离值是相对于对pH=7.4的样品测得的cMg值计算的。

样品	PVC	cPVC	SPP911	F27827	PVC+SPP911	PVC+F27827	cPVC+SPP911	cPVC+F27827
pH=6.8	2.1%	2.1%	3.5%	9.1%	3.9%	3.4%	2.3%	2.9%
pH=7.8	-1.9%	-2.1%	-2.8%	-6.1%	-4.5%	-3.0%	-2.5%	-2.6%

[0261] 表4. 在Mg²⁺离子浓度相同、但Zn²⁺离子突增至不同浓度 {cZn_{正常}; cZn_{正常}+27μM; cZn_{正常}+156μM} 的血浆样品 (“Zn溶液”) 中测量的cMg的相对偏离 [%]。cMg值 [mM] 是通过用如下膜ID制备的离子选择性电极测量的: “PVC”、“cPVC”、“F27827”、“SPP911”、“PVC+SPP911”、“PVC+F27827”、“cPVC+SPP911”和“cPVC+F27827”。偏离值是相对于对cZn=cZn_{正常}的无突增的血浆样品测得的cMg值计算的。

样品	PVC	cPVC	SPP911	F27827	PVC+SPP911	PVC+F27827	cPVC+SPP911	cPVC+F27827
cZn _{正常} +27μM	-5.4%	-3.5%	4.0%	5.8%	1.6%	5.1%	1.6%	3.6%
cZn _{正常} +156μM	5.7%	6.6%	35.5%	51.1%	24.1%	47.6%	20.0%	37.4%

[0263] 表5. 在具有不同的Mg²⁺离子浓度的含水样品 (“标准溶液”) 中通过用如下膜ID制备的离子选择性电极测量的cMg [mM]: “PVC”、“cPVC”、“F27827”、“SPP911”、“PVC+SPP911”、“PVC+F27827”、“cPVC+SPP911”和“cPVC+F27827”。所示数字为由对四个相同膜的两次重复测量结果计算的平均cMg值。括弧内的数字为对这八个测量结果的标准偏差。

样品	PVC	cPVC	F27827	SPP911	PVC+SPP911	PVC+F27827	cPVC+SPP911	cPVC+F27827
0.200mM Mg ²⁺	0.199 (0.012)	0.218 (0.006)	0.177 (0.009)	0.195 (0.004)	0.157 (0.008)	0.191 (0.008)	0.205 (0.028)	0.198 (0.007)
0.598mM Mg ²⁺	0.674 (0.004)	0.660 (0.003)	0.624 (0.003)	0.614 (0.002)	0.596 (0.007)	0.632 (0.003)	0.624 (0.028)	0.630 (0.003)
0.991mM Mg ²⁺	1.156 (0.005)	1.113 (0.007)	1.086 (0.005)	1.056 (0.003)	1.041 (0.014)	1.093 (0.005)	1.056 (0.027)	1.076 (0.007)
1.744mM Mg ²⁺	2.068 (0.010)	1.968 (0.013)	1.970 (0.009)	1.911 (0.005)	1.892 (0.026)	1.979 (0.012)	1.884 (0.041)	1.925 (0.017)
2.497mM Mg ²⁺	3.002 (0.016)	2.846 (0.020)	2.880 (0.013)	2.796 (0.006)	2.759 (0.040)	2.894 (0.019)	2.725 (0.062)	2.797 (0.027)
斜率	1.221	1.145	1.178	1.135	1.133	1.179	1.099	1.133
截距	-0.052	-0.019	-0.073	-0.055	-0.078	-0.064	-0.026	-0.041
R2	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.998	1.000

[0265] 结论

[0266] 所有测试的膜在FIM溶液跨越的较高cMg-范围中获得线性响应斜率并且所述响应斜率接近于对二价离子在理论上预期的Nernst灵敏度 (~30mV/十进位) (表2)。在包含仅一种聚合物类型的四个膜中, 当与基于较高分子量的聚合物的两个膜 (“PVC”和“cPVC”) 相比时, 基于低分子量共聚物的两个膜 (“SPP911”和“F27827”) 对Mg²⁺离子比对Ca²⁺离子更选择性地响应, 也就是说膜“SPP911”和“F27827”具有较低的选择性系数 ($K_{Mg,Ca}^{pot}$)。然而, 除了具有膜完整性问题 (参见实施例2) 之外, 由使用低分子共聚物带来的缺陷还在于, 所得膜表现出增大的来自pH及Zn²⁺离子的干扰, 参见表3&4。

[0267] 如果替代地使用低分子量共聚物 (SPP911或F27827) 和较高分子量聚合物 (PVC或cPVC) 的共混物, 则可获得平衡了如下要求的膜 (“PVC+SPP911”、“PVC+F27827”、“cPVC+

SPP911”和“cPVC+F27827”)：膜完整性、高的 Mg^{2+} 相对于 Ca^{2+} 的选择性、以及来自pH和 Zn^{2+} 干扰。

[0268] 当在复杂溶液背景(适合于同时校准其它感测器例如Na、K、Ca、Cl、pH、 pO_2 、 pCO_2 、葡萄糖和乳酸感测器)中对所述膜进行校准时,除显示最大的灵敏度和/或选择性系数的偏差的“PVC”和“PVC+SPP911”以外,所有膜均获得在校准的灵敏度及选择性常数与基于FIM-和SSM-溶液的那些之间的良好对应性(表2)。这表明,这两个膜受在校准溶液的复杂溶液背景中的物质(即也存在于血液中的物质)的影响比其余膜大。这与实施例3中给出的结果是一致的,在实施例3中基于cPVC的膜具有比基于PVC的膜低的血液偏离。因此,基于PVC的膜对标准溶液的测量较不准确(表5),例如当与基于cPVC的膜相比时,它们的斜率值更偏离一致且它们的截距值更偏离零。

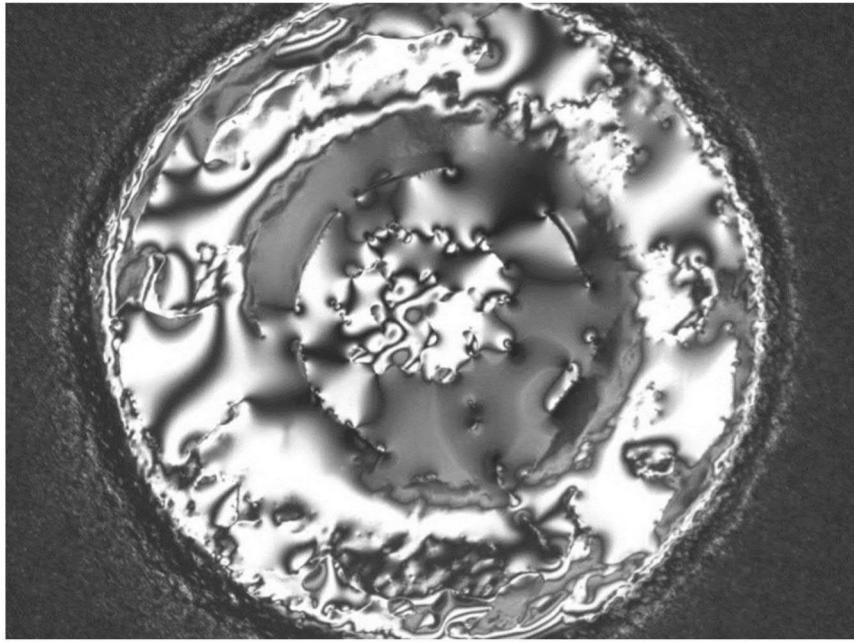


图1A

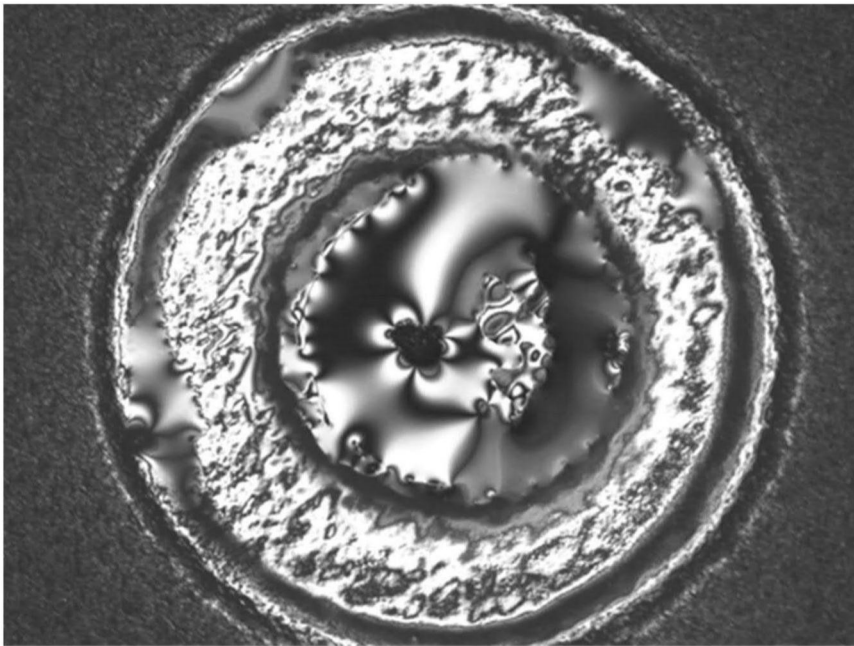


图1B

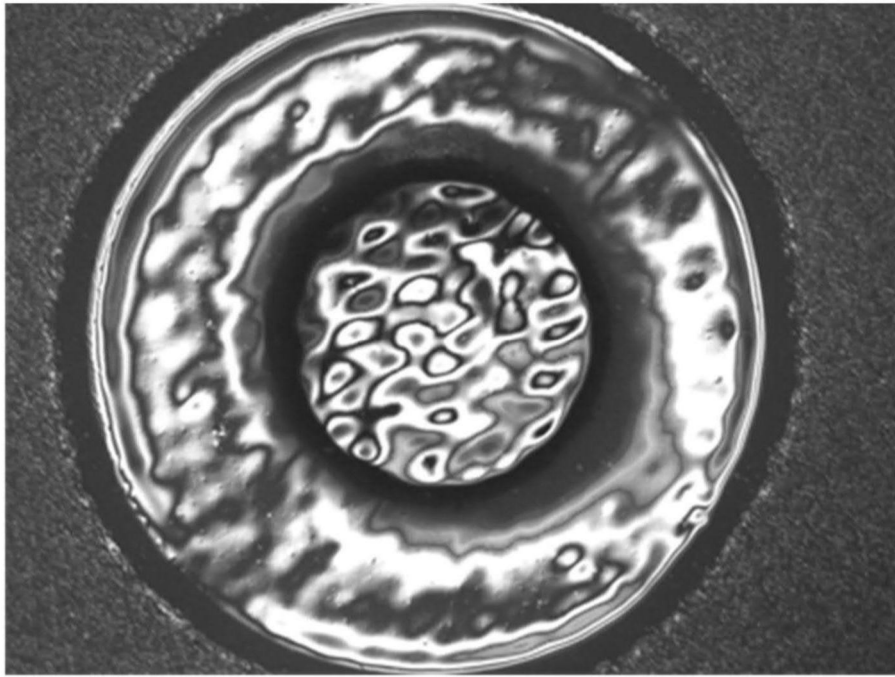


图1C

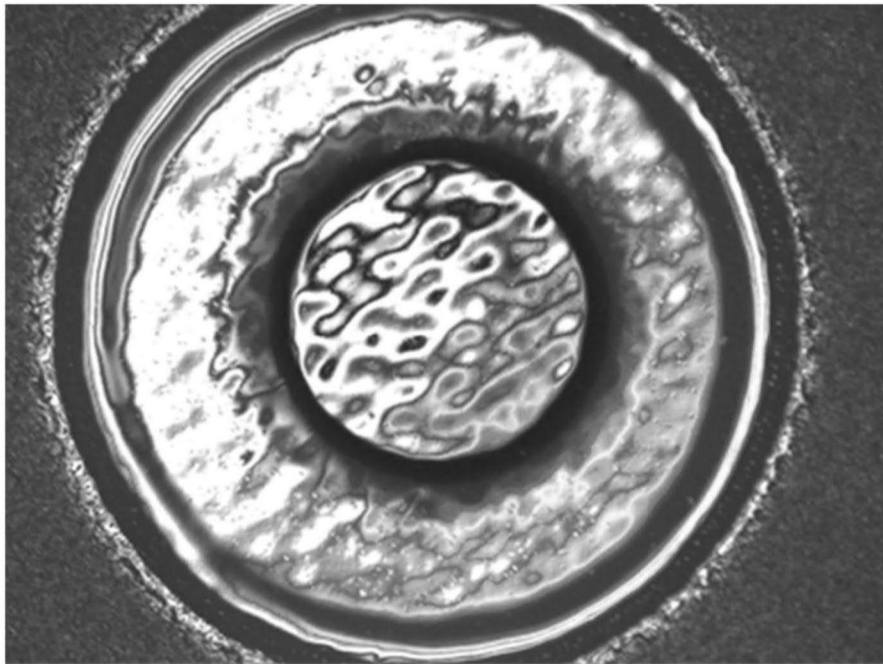


图1D