(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119365540 A
(43)申请公布日 2025.01.24

(21)申请号 202380022083.1

(22)申请日 2023.02.01

(30)优先权数据
10-2022-0020018 2022.02.16 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2023/001456 2023.02.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/158134 KO 2023.08.24

(71)申请人 艾思蒂检测仪器有限公司
地址 韩国京畿道

(72)发明人 白栽旭 柳京完 吴寅敦 金瑾会

(74)专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有限公司 11587
专利代理师 杨巍 柴春玲

(51)Int.Cl.
C08L 75/06(2006.01)
C08L 53/00(2006.01)
C12Q 1/00(2006.01)

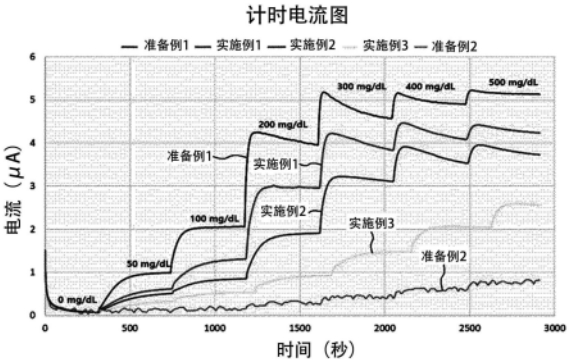
权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器

(57)摘要

本发明涉及连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器,更详细地涉及即使在仅使用生物相容性得到验证的物质插入于人体的情况下,也可确保稳定性,可控制葡萄糖渗透度及吸水度的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器。



CN 119365540 A

1.一种连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液,其包含亲水性物质及疏水性物质,其特征在于,

上述亲水性物质包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯,

上述疏水性物质包含苯乙烯嵌段共聚物。

2.根据权利要求1所述的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液,其特征在于,

上述脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D792测定方法的比重为1.0～1.2g/cm^3,根据ASTM D2240测定方法的肖氏硬度为78～88A,

上述苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 1183-1测定方法的比重为0.9～1.1g/cm^3,根据ISO 48-4测定方法的肖氏硬度为60～80A。

3.根据权利要求2所述的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液,其特征在于,

对于上述脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯而言,

根据ASTM D790测定方法的弯曲弹性模量为2400～3400psi,

根据ASTM D412测定方法,在干燥状态下,极限拉伸为1700～2700psi,在湿润状态下,极限拉伸为900～1900psi,

根据ASTM D412测定方法,在干燥状态下,极限伸长率为540～1540psi,在湿润状态下,极限伸长率为320～920psi。

4.根据权利要求2所述的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液,其特征在于,

对于上述苯乙烯嵌段共聚物而言,

根据ISO 37测定方法的拉伸强度为8.2～10.2MPa,

根据ISO 37测定方法的断裂时延伸率为414～614%,

根据ISO 34-1测定方法的撕裂强度为15～25N/mm。

5.根据权利要求1所述的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液,其特征在于,上述亲水性物质及疏水性物质的重量比为1:0.1～4。

6.一种连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜,其特征在于,使权利要求1所述的生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液干燥来制备而成。

7.一种连续血糖测定用生物传感器,其特征在于,包含权利要求6所述的葡萄糖扩散控制膜。

连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器

技术领域

[0001] 本发明涉及连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器,更详细地涉及即使在仅使用生物相容性得到验证的物质插入于人体的情况下,也可确保稳定性,可控制葡萄糖渗透度及吸水度的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器。

背景技术

[0002] 根据国际糖尿病联盟(IDF)每两年发表的糖尿病白皮书“全球糖尿病地图(IDF DIABETES ATLAS)第9版”,2019年全球20～79岁糖尿病患者为4.63亿人(9.3%)。与2017年报告的4.25亿人相比,增加3900万人。

[0003] 并且,截至2019年,65岁以上的糖尿病患者为1.36亿人,每5名高龄者中就有1人患有糖尿病。

[0004] 需要关注的是,糖尿病发病率每年都在快速增加。

[0005] 从当前的趋势来看,2030年全球糖尿病患者预计为5.78亿人(10.2%),2045年将相比于2019年增加51%,接近7亿人(10.9%)。

[0006] 由此,在美国糖尿病学会(ADA)2021指南修订版中,建议患者与年龄或糖尿病类型无关地,使用连续血糖监测(continuous glucose monitoring,CGM)系统进行多次胰岛素治疗,并明确指出住院时也可使用。

[0007] 尤其,其有助于矫正血糖患者的血糖模式,改善糖化血红蛋白,当一同提供教育培训及跟踪管理之类的项目时,通过CGM的血糖管理更有效。

[0008] 在大韩糖尿病学会(KDA)2021诊疗指南中,建议所有1型糖尿病成人使用实时连续血糖测定仪,以调节血糖,降低低血糖危险,并明确指出接受多次胰岛素注射疗法的2型糖尿病成人可使用实时连续血糖测定仪,以调节血糖。

[0009] 仅使用非多次胰岛素注射的其他形态的胰岛素治疗或口服药物的2型糖尿病成人可定期进行实时连续血糖测定,以调节血糖。

[0010] 此外,可通过连续血糖测定降低1型糖尿病孕妇的低血糖危险,最佳调节血糖,改善产科成绩,因而建议使用。

[0011] 这种连续血糖测定仪的传感器可在传感器的最外围部包含葡萄糖扩散控制膜。

[0012] 葡萄糖扩散控制膜当在人体中插入传感器时,不对人体产生负面影响,防止传感器物质排出到人体内。不仅如此,可控制从人体流入的葡萄糖的扩散。

[0013] 随着人移动,通过葡萄糖扩散控制膜流入到传感器的最外围部的葡萄糖的流入速度可增加。由此,难以准确测定血液中葡萄糖。

[0014] 因此,本发明人为了克服这种问题而进行研究,其结果,确认当使用混合特定亲水

性物质及特定疏水性物质的葡萄糖扩散控制膜溶液制备连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜时,即使在仅使用生物相容性得到验证的物质插入于人体的情况下,也可确保稳定性,可控制葡萄糖渗透度及吸水度,并完成本发明。

发明内容

[0015] 技术问题

[0016] 本发明为了解决如上所述的问题而想出,本发明要解决的问题在于,提供即使在仅使用生物相容性得到验证的物质插入于人体的情况下,也可确保稳定性,可控制葡萄糖渗透度及吸水度的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器。

[0017] 解决问题的方案

[0018] 为了解决上述的问题,本发明的葡萄糖扩散控制膜溶液包含亲水性物质及疏水性物质,具体地,在本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液中,亲水性物质可包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯,疏水性物质可包含苯乙烯嵌段共聚物。

[0019] 在本发明的优选一实施例中,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D792测定方法的比重(specific gravity)可以为1.0～1.2g/cm^3。

[0020] 在本发明的优选一实施例中,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D2240测定方法的肖氏硬度(shore hardness)可以为78～88A。

[0021] 在本发明的优选一实施例中,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D790测定方法的弯曲弹性模量(flexural modulus)可以为2400～3400psi。

[0022] 在本发明的优选一实施例中,对于脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯而言,根据ASTM D412测定方法,在干燥(dry)状态下,极限拉伸(ultimate tensile)可以为1700～2700psi,在湿润(wet)状态下,极限拉伸(ultimate tensile)可以为900～1900psi。

[0023] 在本发明的优选一实施例中,对于脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯而言,根据ASTM D412测定方法,在干燥(dry)状态下,极限伸长率(ultimate elongation)可以为540～1540psi,在湿润(wet)状态下,极限伸长率(ultimate elongation)可以为320～920psi。

[0024] 在本发明的优选一实施例中,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 1183-1测定方法的比重(specific gravity)可以为0.9～1.1g/cm^3。

[0025] 在本发明的优选一实施例中,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 48-4测定方法的肖氏硬度(shore hardness)可以为60～80A。

[0026] 在本发明的优选一实施例中,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 37测定方法的拉伸强度可以为8.2～10.2MPa。

[0027] 在本发明的优选一实施例中,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 37测定方法的断裂时延伸率可以为414～614%。

[0028] 在本发明的优选一实施例中,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 34-1测定方法,优选为ISO 34-1方法(methode)B(b)(Graves)测定方法的撕裂强度可以为15～25N/mm。

[0029] 在本发明的优选一实施例中,亲水性物质及疏水性物质的重量比可以为1:0.1～4。

[0030] 另一方面,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜可使本发明的

连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液干燥来制备而成。

[0031] 进而,本发明的连续血糖测定用生物传感器可包含本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜。

[0032] 发明的效果

[0033] 本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液、包含其的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜及包含其的连续血糖测定用生物传感器即使在仅使用生物相容性得到验证的物质插入于人体的情况下,也可确保稳定性,可控制葡萄糖渗透度及吸水度。

附图说明

[0034] 图1为分别使用在实施例1～实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在准备例1中制备的亲水性溶液、在准备例2中制备的疏水性溶液的测试传感器随时间的电流强度的确认结果。

[0035] 图2为分别使用在实施例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液及在比较例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液的测试传感器随时间的电流密度的确认结果。

具体实施方式

[0036] 以下,参考附图详细说明本发明的实施例,可使本发明所属技术领域的普通技术人员容易实施。本发明能够以多种不同的形态实现,不局限于在此说明的实施例。在图中,为了明确说明本发明,省略与说明无关的部分,在说明书全文中,对于相同或类似的结构要素,标注相同的附图标记。

[0037] 本发明的连续血糖测定用生物传感器可包含本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜。此时,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜可使后述的本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液干燥来制备而成。

[0038] 本发明的连续血糖测定用生物传感器为用于测定血液中葡萄糖的电化学传感器。

[0039] 作为这种连续血糖测定用生物传感器的构成,例如,可包含电极、绝缘体(insulator)、基板、电子传递介质、含酶及交联剂的酶层(enzyme layer)和葡萄糖扩散控制膜(glucose diffusion control membrane)等。

[0040] 酶层可包含可使液体生物试样氧化还原的酶和氧化还原聚合物。可以为包含电子传递介质的电化学生物传感器用酶层,氧化还原酶为催化生物体的氧化还原反应的酶的总称,本发明中意味着与所要测定的对象物质,例如,生物传感器的情况下,所要测定的对象物质发生反应进行还原的酶。以这种方式还原的酶与电子传递介质发生反应,通过测定此时发生的电流变化等信号来定量对象物质。本发明中可使用的氧化还原酶可以为选自由各种脱氢酶(dehydrogenase)、氧化酶(oxidase)、酯酶(esterase)等组成的组中的一种以上,根据氧化还原或检测对象物质,可选择使用属于酶群的酶中将对象物质作为底物的酶。

[0041] 更具体地,上述氧化还原酶可以为选自由葡萄糖脱氢酶(glucose dehydrogenase)、谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase)、葡萄糖氧化酶(glucose oxidase)、胆固醇氧化酶(cholesterol oxidase)、胆固醇酯酶(cholesterol esterase)、乳酸氧化酶(lactate oxidase)、抗坏血酸氧化酶(ascorbic acid oxidase)、乙醇氧化酶

(alcohol oxidase)、乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase)、胆红素氧化酶(bilirubin oxidase)、尿酸酶(Uricase)等组成的组中的一种以上。

[0042] 并且,电子传递介质可包含选自含金属配合物及有机导电盐(organic conducting salt)中的一种以上。

[0043] 作为含金属配合物,可包含作为8族元素的钌配合物(ruthenium complex)、锇配合物(osmium complex)、铁氰化物配合物(ferricyanide complex)等,作为有机导电盐,可包含二茂铁(ferrocene)、醌(quinone)、醌的衍生物、亚甲基蓝(methylene blue)等。

[0044] 另一方面,氧化还原酶可一同包含起到保管氧化还原酶从所要测定的对象物质(例如,对象物质)夺来的氢的作用的辅因子(cofactor),例如,可以为选自由黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide,FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)、吡咯并喹啉醌(pyrroloquinoline quinone,PQQ)等组成的组中的一种以上。

[0045] 并且,酶层还可包含选自由交联剂、表面活性剂、水溶性高分子、季铵盐、脂肪酸、增稠剂等组成的组中的一种以上的添加剂,以起到试剂溶解时的分散剂、试剂制备时的粘结剂、长期保管的稳定剂等的作用。

[0046] 电极可包含工作电极(working electrode)及对电极(counter electrode)之类的两种电极,也可包含工作电极、对电极及参比电极(reference electrode)之类的三种电极。在一实例中,根据本发明的生物传感器可以为在具有至少两个,优选为两个或三个电极的基板涂敷包含可使葡萄糖氧化还原的酶、交联剂及电子传递介质的酶溶液之后,干燥来制作而成的电化学生物传感器。例如,作为电化学生物传感器,可提供以工作电极、对电极及参比电极配置于基板的同一面,在工作电极上层叠有根据本发明的酶层,在基板及电极(工作电极、对电极、参比电极)上层叠有绝缘体,在上述电极上层叠有葡萄糖扩散控制膜为特征的平面型电化学生物传感器。

[0047] 作为具体实施方式,上述基板可由选自由聚二甲基硅氧烷(PDMS,polydimethylsiloxane)、聚酰亚胺(PI,polyimide)及聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET,polyethylene terephthalate)组成的组中的一种以上的原材料形成。

[0048] 并且,工作电极可使用碳、金、铂、银或电极。

[0049] 并且,对于具有2电极的电化学生物传感器而言,对电极起到参比电极的作用,因而作为对电极,可使用金、铂、银或银/氯化银电极,对于包含至参比电极的3电极的电化学生物传感器而言,作为参比电极,可使用银/氯化银电极,作为对电极,可使用碳电极。

[0050] 作为不受限例,在2电极的情况下,对电极起到参比电极的作用,因而可使用氯化银或银,在3电极的情况下,参比电极使用氯化银或银,对电极可使用碳电极。

[0051] 另一方面,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液包含亲水性(hydrophilic)物质及疏水性(hydropubic)物质。像这样,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液均包含亲水性物质及疏水性物质,即使在人体内的环境中,葡萄糖渗透度控制也优秀,可实现葡萄糖感测感应度。当本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液仅包含亲水性物质时,有可能存在葡萄糖在连续血糖测定用生物传感器的最外围过量渗透而导致传感器的性能下降的问题,当仅包含疏水性物质时,有可能存在葡萄糖不在连续血糖测定用生物传感器的最外围渗透而导致无法感测葡萄糖的

问题。

[0052] 首先,作为亲水性物质,可包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯。

[0053] 具体地,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D792测定方法的比重(specific gravity)为1.0～1.2g/cm^3,优选地,可以为1.1～1.16g/cm^3。

[0054] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D2240测定方法的肖氏硬度(shore hardness)为78～88A,优选地,可以为81～85A。

[0055] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D790测定方法的弯曲弹性模量(flexural modulus)为2400～3400psi,优选地,可以为2700～3100psi。

[0056] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D412测定方法,在干燥(dry)状态下,极限拉伸(ultimate tensile)为1700～2700psi,优选地,可以为2000～2400psi。

[0057] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D412测定方法,在湿润(wet)状态下,极限拉伸(ultimate tensile)为900～1900psi,优选地,可以为1200～1600psi。

[0058] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D412测定方法,在干燥(dry)状态下,极限伸长率(ultimate elongation)为540～1540psi,优选地,可以为840～1240psi。

[0059] 并且,脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯根据ASTM D412测定方法,在湿润(wet)状态下,极限伸长率(ultimate elongation)为320～920psi,优选地,可以为520～720psi。

[0060] 然后,作为疏水性物质,可包含苯乙烯嵌段共聚物。

[0061] 具体地,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 1183-1测定方法的比重(specific gravity)为0.9～1.1g/cm^3,优选地,可以为1.0～1.05g/cm^3。

[0062] 并且,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 48-4测定方法的肖氏硬度(shore hardness)为60～80A,优选地,可以为65～75A。

[0063] 并且,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 37测定方法的拉伸强度为8.2～10.2MPa,优选地,可以为8.7～9.7MPa。

[0064] 并且,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 37测定方法的断裂时延伸率为414～614%,优选地,可以为464～564%。

[0065] 并且,苯乙烯嵌段共聚物根据ISO 34-1测定方法,优选为ISO 34-1方法(methode)B(b)(Graves)测定方法的撕裂强度为15～25N/mm,优选地,可以为18～22N/mm。

[0066] 另一方面,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的亲水性物质及疏水性物质的重量比为1:0.1～4,优选为1:0.1～3,更优选地,可以为1:0.15～0.8,当重量比小于1:0.1时,有可能存在葡萄糖在连续血糖测定用生物传感器的最外围过量渗透而导致传感器的性能下降的问题,当重量比大于1:4时,有可能存在葡萄糖不在连续血糖测定用生物传感器的最外围渗透而导致无法感测葡萄糖的问题。

[0067] 并且,本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液还可包含有机溶剂,可通过有机溶剂调节本发明的连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的浓度。作为本发明的有机溶剂,只要是该领域中使用的有机溶剂,就可使用任意溶剂,优选地,可包含选自氯仿(chloroform)、环已酮(cyclohexanone)、环戊酮(cyclopentanone)、二甲基乙酰胺(dimethylacetamide)、二甲基甲酰胺(dimethylformamide)、二恶烷(dioxane)、二氯甲烷(methylene chloride)、三氯乙烷(trichloroethane)、四氢呋喃(tetrahydrofuran)、二甲苯(xylene)及甲苯(toluene)中的一种以上,更优选地,可包含四

氢呋喃(tetrahydrofuran)。

[0068] 以下,通过以下实施例说明本发明。此时,以下实施例仅为了例示发明而提出,本发明的权利范围不局限于以下实施例。

[0069] 准备例1:亲水性溶液的制备

[0070] 在均质器(homogenizer)中投入作为亲水性物质的脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(HP-93A-100,Lubrizol)2000mg和作为有机溶剂的四氢呋喃(tetrahydrofuran)50ml并使其溶解,制备浓度为40mg/mL的亲水性溶液。

[0071] 准备例2:疏水性溶液的制备

[0072] 在均质器(homogenizer)中投入作为疏水性物质的苯乙烯嵌段共聚物(TM7APO,KRAIBURG)2000mg和作为有机溶剂的四氢呋喃(tetrahydrofuran)50ml并使其溶解30分钟,制备浓度为40mg/mL的疏水性溶液。

[0073] 实验例1:细胞毒性实验

[0074] 分别对在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液进行根据ISO 10993-5评价方法的细胞毒性评价,其结果,可确认在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液均无细胞毒性。

[0075] 实验例2:皮肤敏感化实验

[0076] 分别对在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液进行根据ISO 10993-10评价方法的皮肤敏感化评价,其结果,可确认在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液均不引起刺激及皮肤敏感性。

[0077] 实验例3:全身毒性实验

[0078] 分别对在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液进行根据ISO 10993-11评价方法的全身毒性评价,其结果,可确认在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液均无全身毒性。

[0079] 实验例4:血液相容性实验

[0080] 分别对在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液进行根据ISO 10993-4评价方法的血液相容性评价,其结果,可确认在准备例1中制备的亲水性溶液及在准备例2中制备的疏水性溶液均具有血液相容性。

[0081] 实施例1:连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的制备

[0082] 在搅拌器中投入在准备例1中制备的亲水性溶液16mL和在准备例2中制备的疏水性溶液4mL并进行搅拌,制备浓度为40mg/mL的葡萄糖扩散控制膜溶液。此时,葡萄糖扩散控制膜溶液中以1:0.25的重量比包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(HP-93A-100,Lubrizol)和苯乙烯嵌段共聚物(TM7APO,KRAIBURG)。

[0083] 实施例2:连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的制备

[0084] 在搅拌器中投入在准备例1中制备的亲水性溶液10mL和在准备例2中制备的疏水性溶液10mL并进行搅拌,制备浓度为40mg/mL的葡萄糖扩散控制膜溶液。此时,葡萄糖扩散控制膜溶液中以1:1的重量比包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(HP-93A-100,Lubrizol)和苯乙烯嵌段共聚物(TM7APO,KRAIBURG)。

[0085] 实施例3:连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的制备

[0086] 在搅拌器中投入在准备例1中制备的亲水性溶液4mL和在准备例2中制备的疏水性

溶液16mL并进行搅拌,制备浓度为40mg/mL的葡萄糖扩散控制膜溶液。此时,葡萄糖扩散控制膜溶液中以1:4的重量比包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(HP-93A-100,Lubrizol)和苯乙烯嵌段共聚物(TM7APO,KRAIBURG)。

[0087] 制备例1:测试传感器的制备

[0088] (1)以4:4:1的体积比混合电子传递介质、酶及交联剂,制备酶溶液。此时,使用锇配合物作为电子传递介质,使用谷氨酸脱氢酶作为酶。

[0089] (2)准备由工作电极(working electrode,使用碳电极)、参比电极(reference electrode,使用AgCl电极)及对电极(counter electrode,碳电极)构成的测试电极,在测试电极的工作电极上滴铸(drop casting)上述酶溶液2.5μL。

[0090] (3)在35℃的干燥箱(dry oven)中将上述测试电极干燥30分钟。

[0091] (4)在测试电极的工作电极、参比电极及对电极上附着掩蔽膜(masking film),在上述掩蔽膜上分别滴铸(drop casting)在实施例1~实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在准备例1中制备的亲水性溶液、在准备例2中制备的疏水性溶液之后,进行干燥,分别制备形成有葡萄糖扩散控制膜的测试传感器。

[0092] 实验例5:葡萄糖渗透度的测定

[0093] 在电化学测定用玻璃比色皿(glass cell)中投入2mL PBS溶液,在上述PBS溶液中分别担载在制备例1中制备的测试传感器。

[0094] 利用葡萄糖储备(glucose stock)溶液(in 10mM PBS溶液)向上述PBS溶液提供葡萄糖,使葡萄糖的浓度成为50、100、200、300、400、500mg/dL之后,通过恒电位仪(potentiostat)(Multi-Palmsens 4,施加电压:0.3V)测定计时电流法(CA,chronoamperometry)条件(condition),将其结果示于图1中。

[0095] 如可从图1中所确认,可确认葡萄糖浓度变化引起的电流值的变化按照使用在准备例1中制备的亲水性溶液、在实施例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在实施例2中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液的顺序测定为较大。并且,当仅使用在准备例2中制备的疏水性溶液时,葡萄糖浓度变化引起的电流值几乎没有变化。

[0096] 通过这种结果可确认通过控制葡萄糖扩散控制膜所含的疏水性物质的比率,可选择性地控制葡萄糖感测感应度。

[0097] 实验例6:吸水率的测定

[0098] 以3mL分别将在实施例1~实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在准备例1中制备的亲水性溶液、在准备例2中制备的疏水性溶液分注于玻璃培养皿(glass petri dish)中,在常温(25℃)下干燥24小时,制备葡萄糖扩散控制膜,分别测定初始重量。

[0099] 将制备的葡萄糖扩散控制膜担载于超纯水(D.I water)中24小时之后,分别测定最终重量。

[0100] 利用测定到的初始重量和最终重量计算在实施例1~实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在准备例1中制备的亲水性溶液、在准备例2中制备的疏水性溶液的各个吸水率,示于下列表1中。

[0101] 表1

[0102]

区分	初始重量(mg)	最终重量(mg)	吸水率(%)

实施例1	109.5	188.5	72.1
实施例2	107.6	152.0	41.3
实施例3	109.2	123.3	12.9
准备例1	106.8	200.3	87.5
准备例2	112.0	112.6	0.6

[0103] 如可从表1中所确认,可确认吸水率按照使用在准备例1中制备的亲水性溶液、在实施例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在实施例2中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液、在实施例3中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液的顺序测定为较高。并且,当仅使用在准备例2中制备的疏水性溶液时,几乎无法吸水。

[0104] 通过这种结果可确认通过控制葡萄糖扩散控制膜所含的疏水性物质的比率,可选择性地控制吸水率。

[0105] 比较准备例1:疏水性溶液的制备

[0106] 在均质器(homogenizer)中投入作为疏水性物质的脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(SG-80A,Lubrizol)2000mg和作为有机溶剂的四氢呋喃(tetrahydrofuran)50ml并使其溶解60分钟,制备浓度为40mg/mL的疏水性溶液。

[0107] 如可在制备比较准备例1的疏水性溶液的过程中确认,可确认使在准备例2中使用的苯乙烯嵌段共聚物溶解的时间为30分钟,而使在比较准备例1中使用的脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯溶解的时间为60分钟,由此可确认当制备葡萄糖扩散控制膜溶液时,作为疏水性溶液使用在准备例2中制备的疏水性溶液相比于使用在比较准备例1中制备的疏水性溶液,缩短制备时间,可确认易于批量生产。

[0108] 比较例1:连续血糖测定生物传感器用葡萄糖扩散控制膜溶液的制备

[0109] 在搅拌器中投入在准备例1中制备的亲水性溶液16mL和在比较准备例1中制备的疏水性溶液4mL并进行搅拌,制备浓度为40mg/mL的葡萄糖扩散控制膜溶液。此时,葡萄糖扩散控制膜溶液中以1:0.25的重量比包含脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(HP-93A-100,Lubrizol)和脂肪族聚酯基热塑性聚氨酯(SG-80A,Lubrizol)。

[0110] 制备例2:测试传感器的制备

[0111] (1)以4:4:1的体积比混合电子传递介质、酶及交联剂,制备酶溶液。此时,使用锇配合物作为电子传递介质,使用谷氨酸脱氢酶作为酶。

[0112] (2)准备由工作电极(working electrode,使用碳电极)、参比电极(reference electrode,使用AgCl电极)及对电极(counter electrode,碳电极)构成的测试电极,在测试电极的工作电极上滴铸(drop casting)上述酶溶液2.5μL。

[0113] (3)在35℃的干燥箱(dry oven)中将上述测试电极干燥30分钟。

[0114] (4)在测试电极的工作电极、参比电极及对电极上附着掩蔽膜(masking film),在上述掩蔽膜上分别滴铸(drop casting)在实施例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液及在比较例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液之后,进行干燥,分别制备形成有葡萄糖扩散控制膜的测试传感器。

[0115] 实验例7:葡萄糖渗透度的测定

[0116] 在电化学测定用玻璃比色皿(glass cell)中投入2mL PBS溶液,在上述PBS溶液中分别担载在制备例2中制备的测试传感器。

[0117] 利用葡萄糖储备(glucose stock)溶液(in 10mM PBS溶液)向上述PBS溶液提供葡萄糖,使葡萄糖的浓度成为200mg/dL之后,通过恒电位仪(potentiostat)(Multi-Palmsens 4,施加电压:0.3V)测定计时电流法(CA,chronoamperometry)条件(condition),将其结果示于图2中。

[0118] 如可从图2所确认,可确认使用在实施例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液时相比于使用在比较例1中制备的葡萄糖扩散控制膜溶液时,电流密度(current density)测定为较高。

[0119] 本发明的简单变形或变更可由本发明所属技术领域的普通技术人员容易实施,这些变形或变更均可被视为包括在本发明的领域内。

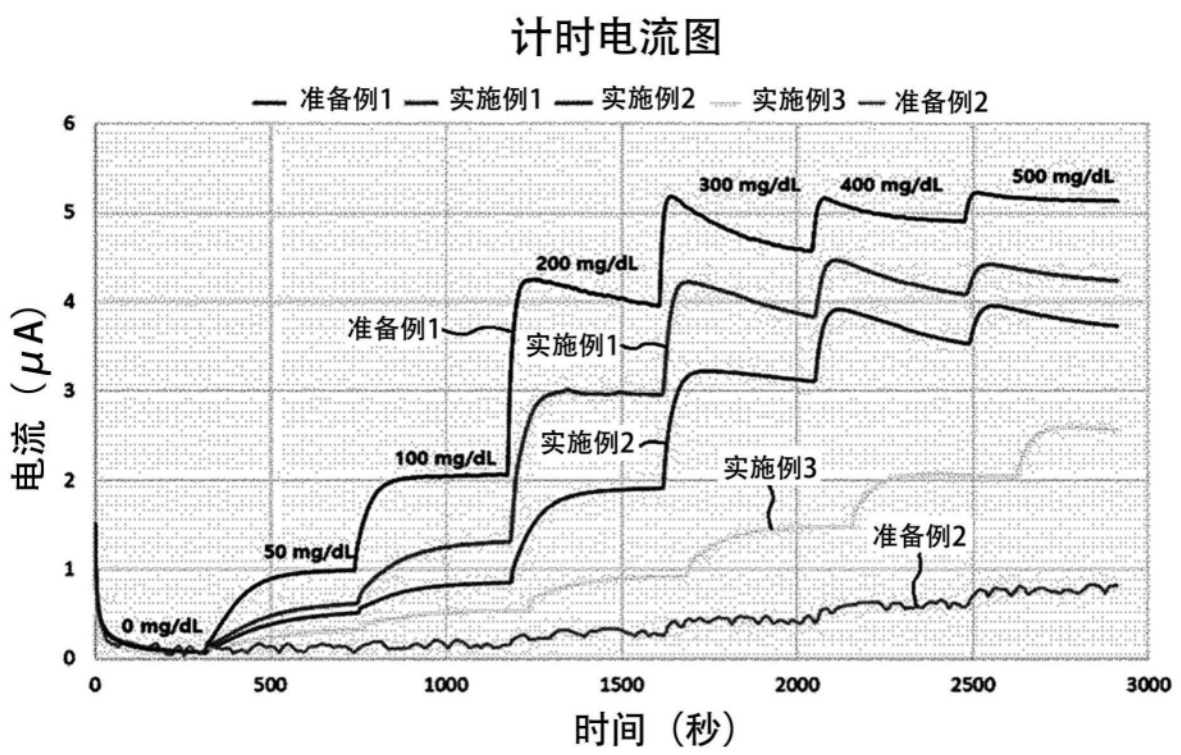

计时电流图
准备例1
实施例1
实施例2
实施例3
准备例2
电流（μA）
时间（秒）
0 mg/dL
50 mg/dL
100 mg/dL
200 mg/dL
300 mg/dL
400 mg/dL
500 mg/dL

图1

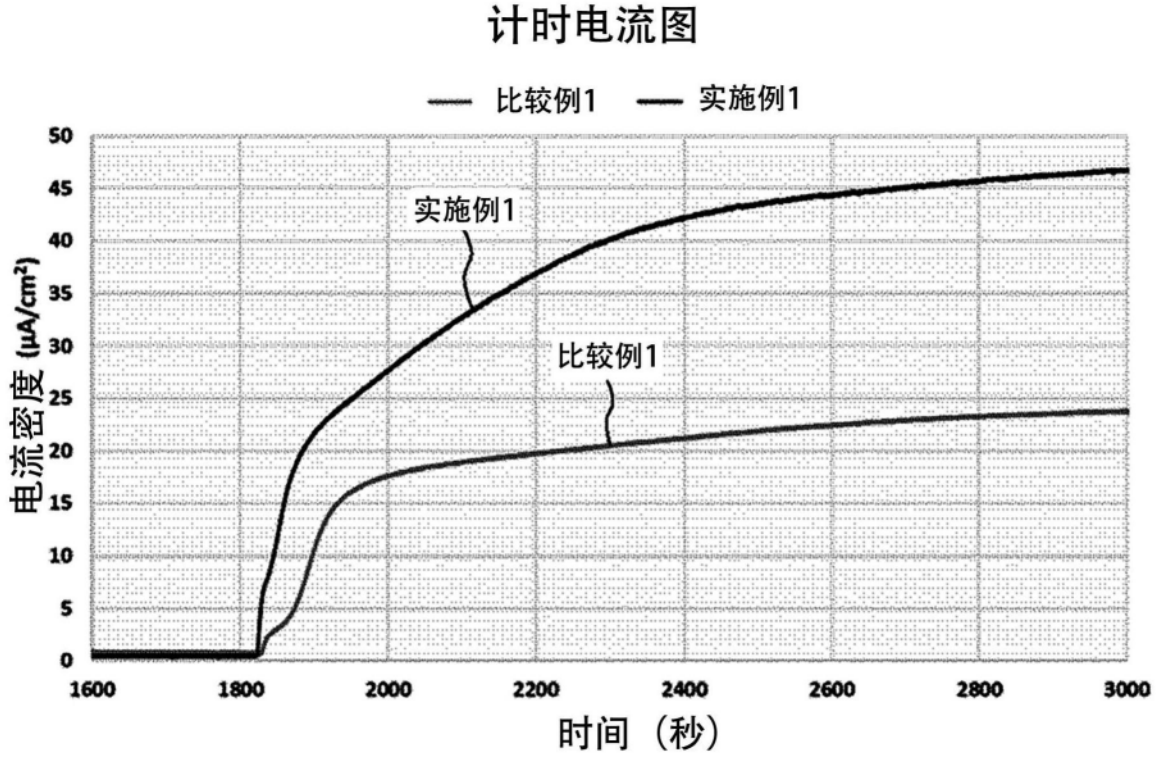

计时电流图
比较例1
实施例1
电流密度 (μA/cm²)
时间（秒）

图2