



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 33 218 T2** 2004.06.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 673 506 B1**

(51) Int Cl.7: **G01N 27/30**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 33 218.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US93/04702**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **93 913 960.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/012869**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.05.1993**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **09.06.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.09.1995**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(30) Unionspriorität:

980086 24.11.1992 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT, NL

(73) Patentinhaber:

Diametrics Medical, Inc., Roseville, Minn., US

(72) Erfinder:

ANDERSON, R., Carter, Eagan, US; SIN, Van, Kee, Lino Lakes, US

(74) Vertreter:

Meissner, Bolte & Partner GbR, 80538 München

(54) Bezeichnung: **REFERENZELEKTRODE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

I. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein elektrochemische Zellen sowie Vorrichtungen und Verfahren zur elektrochemischen Bestimmung der Konzentrationen von einer oder mehreren gewünschten interessierenden Spezies in einer Probenlösung. Insbesondere richtet sich die Erfindung auf eine neue, ebene Referenzelektrode oder Referenz-Halbzelle mit ungehinderter Diffusion, zur Verwendung in Kombination mit einer oder mehreren zusätzlichen Elektroden zum Aufbau einer Probenanalysier- oder Sensor-Halbzelle, die zur Durchführung von quantitativen Konzentrationsbestimmungen verwendet wird.

II. Stand der Technik

[0002] Verfahren und Vorrichtungen, die zur Bestimmung der Konzentration von elektroaktiven Spezies in Lösung unter Verwendung von elektrochemischen oder elektrolytischen Verfahren, wie z. B. der Bestimmung von pH, $p\text{CO}_2$ und Elektrolyten in Blutproben verwendet werden, sind bekannt. Diese Instrumente enthalten typischerweise ein Paar elektrochemische Halbzellen, von denen die eine als Sensor- oder Probenanalysier-Halbzelle und die andere als Referenzelektrode oder Referenz-Halbzelle verwendet wird. Die Sensor-Halbzelle ist normalerweise mit einer Membran versehen, die mit dem oder den zu messenden spezifischen Ion(en) in der Probe Komplexe bildet.

[0003] Über der Membran wird eine Spannung oder ein Potential entwickelt, das der Konzentration der interessierenden Spezies in der Probe proportional ist. Wenn man die Ionenkonzentration der interessierenden Spezies auf der Innenseite der Sensormembran kennt und das Potential über der Membran mißt, kann man die unbekannte Ionenkonzentration auf der entgegengesetzten (Proben-)Seite der Membran in Übereinstimmung mit der Nernst-Gleichung im allgemeinen leicht bestimmen.

[0004] Um eine genaue Messung durchzuführen, muß die Referenz-Halbzelle theoretisch ein konstantes Potential aufrechterhalten. Sie ist typischerweise ein Metall/Metallsalz-Paar im Gleichgewicht mit den Anionen der Salzmaterialien, wie z. B. Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl) im Gleichgewicht mit Chloridionen (Cl^-). Die Stabilität des Potentials der Referenz-Halbzelle hängt von der Stabilität der Anionenkonzentration im Elektrolytmedium der Referenz-Halbzelle ab. Es wird bei der Proben-Meßelektrode verwendet, um den Stromkreis bzw. die Schaltung durch die Probe zu vervollständigen.

[0005] Die Referenzelektrode oder -Halbzelle ist im allgemeinen ähnlich wie die Sensor-Halbzelle aufge-

baut, außer daß, während die Membran, die die Elektrode selbst von der Probenlösung trennt, im Falle der Sensor-Halbzelle normalerweise ziemlich Speziespezifisch in Bezug auf den Transport quer durch die Membran ist, das Material der Referenz-Halbzelle normalerweise nicht für eine bestimmte Spezies spezifisch ist.

[0006] Solche Materialien sind Glasfritten und verschiedene poröse Keramiktrennmaterialien, oder auch kleine offene Sickerlöcher, die typischerweise das Referenz-Elektrolytmedium von dem der Proben- oder Sensor-Halbzelle trennen. Die Trennung ist derart, daß ein Mischen der zwei Materialien minimiert wird. Eine zusätzliche Technik impliziert eine ionenleitende Salzbrücke oder einen Brückenelektrolyten als Leitungsmechanismus, um den Stromkreis zwischen der Referenz-Halbzelle und der Proben- oder Sensor-Halbzelle zu vervollständigen.

[0007] Typisch aufgebaute Referenzelektroden sind relativ groß und kostspielig und erfordern viele verschiedene Komponenten, die mit Präzision montiert sind. So eine Referenzelektroden-Halbzelle ist zum Beispiel dargestellt und beschrieben von Dohner et al. in "Reference Electrode with Free-Flowing Free-Diffusion Liquid Junction", *Anal. Chem.*, 58: 2585-2589 (1986).

[0008] Typisch aufgebaute Referenzelektroden enthalten außerdem große Volumina (0,5 bis 10 ml) einer internen Elektrolytlösung. Die interne Elektrolyt- und Brückenlösung definiert das Gleichgewichtspotential der Elektrode und das mit dem Einleiten der Probe erzeugte Grenzflächenpotential. Neben der ziemlich komplizierten und kostspieligen Herstellung bewirken die große Zahl von involvierten Teilen und das große Volumen der internen Elektrolytlösung, daß eine Änderung des internen und Brückenelektrolytes eine sehr schwierige und zeitaufwändige Arbeit ist.

[0009] Ein wesentliches Problem bei Glasfritten und anderen porösen Trennmaterialien hat mit dem Verstopfen der Grenzfläche durch Verunreinigungen mit hohem Molekulargewicht zu tun. Eine verstopfte Grenzfläche macht die Referenzelektrode aufgrund von Drift oder hoher Impedanz ungeeignet oder sogar unbrauchbar. Dieses Problem ist besonders akut, wenn die Referenzelektrode in einer Vorrichtung verwendet wird, die Messungen an biologischen Lösungen, wie z. B. Blut, Plasma oder Serum durchführt.

[0010] Ein weiteres wesentliches Problem bei Glasfritten und anderen porösen Trennmaterialien ist, daß die erzeugten Grenzflächenpotentiale wahrscheinlich irreführende Resultate erzeugen (siehe Dohner et. al, a. a. O.). Es können Fehler von 10 mV oder mehr auftreten, weil Grenzflächenpotentiale von den erwarteten Werten abweichen.

[0011] Referenzelektroden vom Typ mit ungehinderter Diffusion haben sich als frei von solchen Artefakten erwiesen, haben aber typischerweise einen sehr großen und komplizierten Aufbau und erfordern häufig Pumpmechanismen, um eine unidirektionale

Elektrolytströmung aufrechtzuerhalten. Diese Systeme sind viel zu kompliziert, um bei tragbaren oder wegwerfbaren elektrochemischen Meßsystemen verwendet zu werden.

[0012] In neuerer Zeit hat man Versuche vorgenommen, einige dieser Probleme, insbesondere die Größenverminderung, durch die Verwendung einer ebenen Elektrodenstruktur zu lösen, wie z. B. offenbart von Lauks im US-Patent 4 933 048. Das Lauks-System minimiert zwar die Elektrode erfolgreich, leidet aber an mehreren Nachteilen. Die Lauks-Vorrichtung ist dafür ausgelegt, in einem trockenen nichtleitenden Zustand aufbewahrt zu werden, bis sie unmittelbar vor Gebrauch durch Feuchtigkeit aktiviert wird. Lauks lehrt weiterhin die Verwendung einer flüssigkeitsdurchlässigen, ionenundurchlässigen Schicht zur Trennung der internen Referenzelektrode von der Probenumgebung.

[0013] Die Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Schicht erleichtert schnelle Aktivierung des Sensors durch Wasserübertragung von einem Probenmedium. Das System erfordert jedoch einen Befeuchtungszeitraum, so daß es während dieser Zeit nicht zum Gebrauch zur Verfügung steht. Außerdem ist die flüssigkeitsdurchlässige Anordnung von Lauks Ungenauigkeiten unterworfen, die durch osmotische Ungleichgewichte zwischen internen Referenz- und Probenlösungen erzeugt werden.

[0014] Zum Beispiel, wird eine Probe mit einer geringeren Konzentration des gelösten Materials als jener der internen Elektrolytschicht gemessen, dann läßt ein osmotischer Druck Wasser durch die externe Membran in die interne Elektrolytschicht fließen, was die Chloridkonzentration (Lauks Ion X) verdünnt und eine Referenzinstabilität verursacht. Osmotische Fehler könnten signifikant sein, wenn man Messungen in unbekanntenen Proben, wie z. B. Vollblut durchführt, bei dem die Osmolarität von normalen Proben um 10% oder mehr variieren kann.

[0015] Eine andere ebene Referenzelektrode mit einer flüssigkeitsundurchlässigen externen Membran, aber einem komplizierten Mehrschichtsystem zum teilweisen Freilassen einer Salzbrücke, zeigt Pace im US-Patent 4 454 007. Ein weiterer ebener Mehrschicht-Referenzsensor wurde von Yamaguchi im US-Patent 5 066 383 beschrieben.

[0016] Diese Vorrichtungen sind zwar einigermaßen erfolgreich, aber durch eine sehr hohe Brückenimpedanz gekennzeichnet, die unerwünscht ist. All diese früheren Versuche der Miniaturisierung von Referenzelektroden in einer ebenen Anordnung leiden an Ungenauigkeiten im Zusammenhang mit beschränkten Flüssigkeitsverbindungen.

[0017] Dementsprechend ist es eine Hauptaufgabe der vorliegenden Erfindung, eine einfache, miniaturisierte ebene Referenzelektrode mit der Genauigkeit einer Verbindung vom Typ mit ungehinderter Diffusion anzugeben.

[0018] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, eine Referenzelektrode anzugeben, die in einem lei-

tenden oder gebrauchsfertigen Zustand gelagert werden kann, ohne einen Befeuchtungszeitraum zu erfordern.

[0019] Noch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Referenzelektrode mit der Flexibilität anzugeben, die leichte Einstellung von internen Fülllösungen und Brückenelektrolyten durch eine einfache Prozedur ermöglicht, um das Referenzpotential individuell an eine spezielle Anwendung anzupassen.

[0020] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine verbesserte Verbindung mit ungehinderter Diffusion zwischen der Referenz-Halbzelle und der Sensor-Halbzelle, die unerwünschte Ionwanderung zwischen den zwei Halbzellen während eines großen Meßzeitraums im wesentlichen verhindert, für ein wegwerfbares elektrochemisches Zellsystem für Einmalgebrauch anzugeben.

[0021] Noch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue und verbesserte, im wesentlichen Festkörper-Referenzelektrode anzugeben, die eine Grenzfläche mit geringer Impedanz zwischen einem Referenzelektrolytmedium und einer zu untersuchenden Probe enthält.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0022] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden die Probleme im Zusammenhang mit der Instabilität des Referenzelektrodenpotentials durch die Bereitstellung einer Referenzelektrode gelöst, die ein steuerbares Grenzflächenpotential aufweist, das außerdem den Ionenaustausch oder die Ionendurchlässigkeit um einen Betrag einschränkt, der ausreicht, um eine Probenverunreinigung der Füllflüssigkeit der Referenzzelle zu verhindern, aber eine Grenzfläche mit im wesentlichen ungehinderter Diffusion und niedriger Impedanz zwischen der Probe und den Referenz-Halbzellen verwendet.

[0023] Die Referenzelektrode der Erfindung besteht im allgemeinen aus einer beinahe vollständig umschlossenen Referenz-Halbzelle, die dafür ausgelegt ist, vor Gebrauch in Kontakt mit einer Lagerlösung oder Speicherlösung aufbewahrt zu werden, die von der Probenlösung, an der die Messungen durchzuführen sind, im Zeitpunkt des Gebrauchs nach außen verdrängt wird. Die Speicherlösung wird so gewählt, daß sie mit dem zu untersuchenden Probenmedium verträglich ist. Die Referenz-Halbzelle der Erfindung ist besonders geeignet für einen Sensor, der zum Wegwerfen nach einmaligem Gebrauch bestimmt ist. Dementsprechend wird die Notwendigkeit betont, einen genauen Satz von Ablesungen herzustellen.

[0024] Die Referenzelektrode oder -Halbzelle der vorliegenden Erfindung ist leicht miniaturisierbar und kostengünstig, und die Größe und Kosten sind nur durch die Effizienz der Dünn- oder Dickschicht-Herstellungstechniken begrenzt. Die vorliegende Erfindung betrifft eine Referenzelektrode mit einem sehr kleinen internen Fülllösungsraum in der Größenord-

nung von Mikrolitern, dessen Inhalt leicht eingestellt werden kann, indem die Elektrode während der Herstellung in Abhängigkeit von der gewählten Geometrie für einen Zeitraum von Minuten bis Stunden (Vortränken) in einer Lösung nach Wahl ins Gleichgewicht gebracht wird.

[0025] Dies erzeugt eine immanente Flexibilität, die es der vorliegenden Erfindung erlaubt, die für die beabsichtigten Proben am besten geeignete interne Füll- und Brückenlösung bereitzustellen.

[0026] Die Referenzelektrode der vorliegenden Erfindung ist besonders vorteilhaft für den Gebrauch bei der Messung von biologischen Proben. Ihre optimale geringe Größe erlaubt Messungen an kleinen Probenvolumen; durch ihre niedrigen Kosten eignet sie sich für ein Wegwerfsystem, bei dem das System nach einmaligem Gebrauch, und bevor die Genauigkeit fragwürdig wird, weggeworfen wird.

[0027] Die Konfiguration im Zusammenhang mit der bevorzugten Anordnung der Referenzelektrode der vorliegenden Erfindung verwendet einen Aufbau mit einer relativ flachen, möglicherweise dicken Schicht. Ansonsten undurchlässig, beinhaltet das System ein einzigartiges hydrophiles Dochtsystem zur Bereitstellung einer Ionenstromverbindung mit ungehinderter Diffusion zwischen der Referenz- und der Sensor-Halbzelle, die sowohl die Genauigkeit als auch die Integrität der Referenzelektroden-Halbzelle während der Zeit aufrechterhält, während der die Zelle in Gebrauch ist.

[0028] Die Referenzelektroden-Halbzelle der vorliegenden Erfindung besteht vorzugsweise aus einer ebenen Struktur, bei der eine Schicht aus Silber (Ag) von einem starren dielektrischen, normalerweise keramischen Substrat getragen wird. Sie kann in einem gemusterten dielektrischen Material ausgebildet oder davon bedeckt sein, um eine gewünschte Gestaltung auszubilden. Die freibleibende Oberfläche des Silbers (Ag) wird in eine weitere Schicht aus Silberchlorid (AgCl) umgewandelt oder trägt diese.

[0029] Eine Schicht aus hydrophilem Dochtmaterial, das irgendeine Form von wasserlöslichem, nichtkristallinem Material sein kann, das die gewünschte Chemie in einem Trägermaterial, typischerweise einem Gel, wie z. B. Saccharose und Polyvinylalkohol (PVA) oder dergleichen, nicht stört, wird über dem AgCl abgeschieden und getrocknet. In manchen Fällen kann das Dochtmaterial vollständig in dem Speichermedium außerhalb der Referenz-Halbzelle löslich sein.

[0030] Das hydrophile Material ist mit einem weiteren dielektrischen flüssigkeitsundurchlässigen Material bedeckt, wie z. B. flüssigkeitsundurchlässigem Silikon Gummi oder Epoxidmaterial, das alles außer einer kleinen Grenzfläche des hydrophilen Materials auf eine solche Weise bedeckt, daß der unbedeckte Bereich des darunter liegenden hydrophilen Materials freiliegend bleibt, um eine Verbindung mit ungehinderter Diffusion mit der Proben-Halbzelle herzustellen.

[0031] Das hydrophile Material kann nach der Her-

stellung und im Anschluß an die bevorzugte Speichermethode eine sofort zur Verfügung stehende Verbindung mit ungehinderter Diffusion oder freiem Fluß zwischen der Referenz- und der Sensor-Halbzelle bereitstellen. Die bevorzugte Methode ist, die Referenz-Halbzelle in einer wässrigen Speicherlösung zu speichern, so daß sich die wasserlöslichen Komponenten wie z. B. Polysaccharid, Polyvinylpyrrolidon oder dergleichen des hydrophilen Materials in der Lösung auflösen und einen Kanal für eine ungehinderte Diffusion zurücklassen.

[0032] Die Menge des löslichen Stoffs bestimmt die relative Porosität des Systems. Die einzige andere Einschränkung neben der chemischen Verträglichkeit ist die Fähigkeit des hydrophilen Dochtmaterials, zu einer gleichförmigen nichtkristallinen, vorzugsweise glänzenden Schicht zu trocknen.

[0033] Vorzugsweise bedeckt das hydrophile Dochtmaterial anfänglich die gesamte Silber/Silberchlorid-Elektrode, und der freibleibende Bereich des hydrophilen Materials liegt vorzugsweise fern von dem Bereich, der die Oberfläche der Ag/AgCl-Referenzelektrode selbst bedeckt. Die Dicke des hydrophilen Materials und die Breite der abgeschiedenen Leitung, die die Ag/AgCl-Referenzelektrode verbindet, können variiert werden, ohne das Grenzflächenpotential der Elektrode zu beeinflussen.

[0034] Die Distanz zwischen der freibleibenden hydrophilen Fläche und der Ag/AgCl-Elektroden-schicht selbst beeinflusst die Zeitkonstante der Zelle oder die Zeit, die die Referenzelektroden-Halbzelle selbst gegen eine Störung durch wandernde Chloridionen abgetrennt bleibt. Der Trennungsweg ist so gestaltet, daß man gut genaue Messungen der interessierenden Spezies vornehmen kann, bevor eine Verunreinigung auftritt. Die Zeitkonstante ist dann eine Funktion der Distanz (Weglänge) und der Fläche (Weggröße), die die Halbzellen verbindet.

[0035] Die bevorzugte Referenzelektroden-Halbzelle der Erfindung wird hergestellt, indem zum Beispiel mittels konventioneller Dünn- oder Dickschichttechnologie zuerst eine Schicht aus Silber an einem starren keramischen oder anderen dielektrischen Substratmaterial angebracht wird. Über dem bedeckten Substrat kann optional eine zweite Schicht aus einem Dielektrikum abgeschieden werden, um das freibleibende Silber auf ein gewünschtes Muster einzustellen.

[0036] Die Oberfläche des freibleibenden Silbers wird dann umgewandelt, um eine Silberchlorid-Grenzfläche darzubieten. Dies kann erreicht werden, indem das Silber mit einer Schicht aus Silberchloridpaste bedeckt wird, wobei ein Teil der Silberschicht elektrolytisch in Silberchlorid oder durch stromlose Umwandlung der gewünschten Menge Silber in Silberchlorid umgewandelt wird.

[0037] Das hydrophile Material, wie z. B. eine Mischung aus Saccharose und Polyvinylalkohol, wird dann über dem Ag/AgCl-Elektrodenmuster abgeschieden und trocknen gelassen. Die hydrophile Na-

tur der Mischung sorgt für eine zusammenhängende Schicht mit gleichförmiger Dicke nach der Trocknung in einer Umgebungsatmosphäre. Komponenten, die in einen nichtgleichförmigen kristallinen Zustand trocknen würden, sollten vermieden werden.

[0038] Auf das getrocknete hydrophile Dochtmaterial wird eine abschließende Sperrschicht aus flüssigkeitsdichtem Material, wie z. B. einem Epoxidmaterial oder einem Silikonelastomer, derart aufgebracht, daß der vorbestimmte gewünschte Bereich des darunter liegenden hydrophilen Materials freiliegend bleibt, um die Verbindung zwischen der Proben-Halbzelle und der Referenzelektroden-Halbzelle bereitzustellen.

[0039] Die hergestellte Referenz-Halbzelle wird vorzugsweise in einer Flüssigelektrolytlösung gespeichert, die gleichzeitig wasserlösliche Komponenten der hydrophilen Schicht auflöst, um einen offenen oder hohlen Kanal für ungehinderte Diffusion zu erzeugen und Ionen zur Herstellung eines leitenden Weges bereitzustellen. Sie wird vorzugsweise so formuliert, daß das Grenzflächenpotential mit einer erwarteten Probenlösung minimal ist. Der Referenzsensor ist elektrisch leitend, wenn gelagert, und für sofortigen Gebrauch bereit.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0040] Die Zeichnungen zeigen folgendes:

[0041] **Fig. 1** ist eine fragmentarische Querschnittsansicht, die eine Referenzelektrode mit Halbzelle, hergestellt gemäß der Erfindung, veranschaulicht;

[0042] **Fig. 2** stellt eine Draufsicht auf die Referenzelektrode von **Fig. 1** dar;

[0043] **Fig. 3** ist ein grafischer Vergleich der Referenzelektrode mit blankem Ag/AgCl, der die relative Stabilität veranschaulicht, wenn sie einer Salzlösung ausgesetzt ist;

[0044] **Fig. 4** ist ein grafischer Vergleich von gemessenen mit berechneten Grenzflächenpotentialen, der die Übereinstimmung zwischen der Referenzelektrode und der Theorie veranschaulicht; und

[0045] **Fig. 5** ist eine fragmentarische Querschnittsansicht, die die Referenzelektrode in **Fig. 1** veranschaulicht, wenn sie in Kontakt mit einem wässrigen Speichermedium gelagert ist.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0046] Die Gestaltung der Referenzelektrode der vorliegenden Erfindung ermöglicht eine sehr gute Trennung in Bezug auf eine unerwünschte Ionenwanderung von der Probe oder analysierenden Sensor-Halbzelle während der gewünschten Nutzungsdauer des Systems. Bestimmte Materialien sind zwar hier angegeben, man kann sie aber durch andere Metallsalz-Elektrodenkombinationen, hydrophile Dochtmaterialien und Sperrschichten ersetzen, sofern sie für das Aufbringen geeignet sind.

[0047] Das Elektrodensystem kann jegliche ge-

wünschte Größe und der Film bzw. die Schicht jegliche gewünschte Dicke erhalten, und das System eignet sich für die Miniaturisierung. Das System ist in erster Linie zur Verwendung in einer tragbaren wegwerfbaren oder Ein-Schuss-Wegwerf-Prüfvorrichtung gestaltet; es kann aber an andere Verwendungen angepaßt werden, die als für den Fachmann naheliegend angesehen werden.

[0048] Als nächstes werden die Details einer Ausführungsform der Erfindung unter Bezugnahme auf die verschiedenen Zeichnungsfiguren beschrieben, die die Erfindung veranschaulichen und nicht ihren Schutzbereich oder ihre Gestaltung auf irgendeine Weise einschränken sollen. **Fig. 1** zeigt eine Querschnittsansicht einer typischen gemäß der Erfindung aufgebauten Referenzelektroden-Halbzelle, die ein keramisches oder anderes inertes Substratmaterial **11** enthält, das eine dünne Schicht aus metallischem Silber wie bei **12** trägt.

[0049] Das Silber sorgt für die elektrische Verbindung mit einer externen Leitung, die auf eine bekannte Weise mit der Elektrode verbunden ist (nicht gezeigt). Die Silberschicht ist mit einer Schicht aus Silberchlorid **13** bedeckt, das typischerweise durch eine von mehreren Techniken aus der oder auf der Silberschicht ausgebildet wird. Diese wiederum ist von einer Schicht aus chemisch stabilem hydrophilen Dochtmaterial bei **14** bedeckt, typischerweise einem Polysaccharid, wie z. B. einer Mischung aus Saccharose und Polyvinylalkohol.

[0050] Eine abschließende dielektrische Schicht, typischerweise ein Epoxid oder anderes geeignetes flüssigkeitsundurchlässiges Polymermaterial einschließlich eines von vielen Silikongummimaterialien, die vor Ort ausgehärtet werden können, bedeckt das System wie bei **15**. Das System kann in zusätzlichen Einsatz- oder isolierendem Einfassungsmaterial ausgespart sein, wie z. B. Glas oder Keramik, durch **16** dargestellt.

[0051] Das hydrophile Dochtmaterial **14** steht wie bei **17** über die dielektrische Abdeckung **15** hinaus vor und setzt einen Bereich dieses Materials (**Fig. 2**) der äußeren Umgebung natürlich die Meß- oder Proben-Halbzelle (nicht gezeigt). Dieses freibleibende hydrophile Dochtmaterial wie bei **17** bildet die Brücke zwischen der Referenz-Halbzelle und der Sensor- oder Meß-Halbzelle. Dies ist die Flüssigkeitsverbindung oder der Ionenleiterweg zwischen den Halbzellen.

[0052] Obwohl das System in **Fig. 2** in einer im wesentlichen runden Gestaltung auf einem rechteckigen Substrat gezeigt ist, erkennt man leicht, daß man eine beliebige gewünschte Form und/oder Größe verwendet kann. Konstruktionsmaterialien, einschließlich des Referenzelektrodenpaares, können ebenfalls in Übereinstimmung mit der Anwendung des Systems variiert werden.

[0053] Die Referenzelektrode oder Halbzelle der Erfindung wird typischerweise hergestellt, indem die

Schicht aus Silber **12** unter Verwendung einer Dünn- oder Dickschichttechnologie auf einem keramischen, dielektrischen Substrat wie z. B. SiO_2 oder anderem Material abgeschieden wird, das die Form eines dünnen Wafers hat. Die Silberschicht ist normalerweise zwischen 0,0001" und 0,001" dick (0,00254 mm und 0,0254 mm). Auf Bereiche der Silberschicht kann eine zweite Schicht aus dielektrischem Material, wie z. B. Glas aufgebracht werden, um so die freibleibende Silberschicht in irgendeiner gewünschten Gestaltung zu mustern, so daß die Größe und Form der endgültigen Elektrode nach Wunsch eingestellt werden kann.

[0054] Die freibleibende Oberfläche des Silbers wird dann durch eines von mehreren Verfahren in die Silberchloridform umgewandelt. Diese umfassen Druck einer Silberchloridpaste oder -schicht auf die Silberschicht, elektrolytische Umwandlung der Oberfläche der Silberschicht in Silberchlorid, oder stromlose Umwandlung der gewünschten Dicke der Silberschicht in Silberchlorid. Die darunterliegende Silberschicht wird natürlich weiter für die elektrische Verbindung der Elektrode mit externen Schaltungsteilen einschließlich der Referenzspannung verwendet.

[0055] Die restlichen Bearbeitungsschritte umfassen Schritte, um die einzigartige Grenzflächengestaltung der Referenzelektroden-Zellenhälfte der Erfindung zu erzeugen. Die Ag-Schicht wird als nächstes mit einer Lösung von hydrophilem Dochtmaterial wie z. B. einem Polysaccharid oder anderem wasserlöslichen gutartigen Material allein oder in Kombination mit Polyvinylalkohol (PVA), wie z. B. Polyvinylalkohol und Saccharose bedeckt, die auf der Silberchloridoberfläche abgeschieden und trocknen gelassen wird.

[0056] Wie oben erörtert, wird die relative Dicke dieser Schicht zusammen mit der relativen Größe und Länge der hydrophilen Dochtes **17** typischerweise im Hinblick auf die spezielle Anwendung eingestellt, da sie die Lebenserwartung des endgültigen Systems bestimmt, während der der Betrieb der Referenz-Halbzelle von Störungen von außen durch Chloridionen frei sein wird.

[0057] Die endgültige Schicht **15**, die aus einem dielektrischen Material, wie z. B. einem Silikongummi besteht, wird derart aufgebracht, daß nur ein kleiner Bereich des darunter liegenden hydrophilen Materials, d. h. der Streifen **17**, konstruktionsgemäß freiliegend bleibt, um sie auf eine bekannte Weise mit dem Probenbereich der fertigen Zelle zu verbinden.

[0058] Es ist ein wichtiger Aspekt der Erfindung, daß die Größe des Dochtes **17** und die Distanz zwischen der freibleibenden hydrophilen Fläche und dem Silber/Silberchlorid die Zeitkonstante für die Referenz-Halbzelle bestimmt, d. h. die Zeit, die es dauert, bis eine Ioneninfiltration stattfindet (oder die Zeit, in der der Sensor gegen Störungen durch Chloridionen geschützt ist).

[0059] Die in der Proben- oder analytischen Sensor-Halbzelle enthaltenen Chloridionen diffundieren entlang des hydrophilen Dochtes **14** und gelangen

schließlich in die Referenzelektroden-Halbzelle und zerstören die Integrität der Referenz-Ag/AgCl-Konzentration. Das hydrophile Dochtmaterial kann irgendein Material sein, das bekanntermaßen die erforderlichen Eigenschaften hat.

[0060] Obwohl PVA und Saccharose erwähnt sind, ist dies nur ein Beispiel und keine Einschränkung, und es wird angenommen, daß jedes von vielen Materialien, wie z. B. vielen Typen von Polysaccharid-Materialien und anderen erhältlichen Materialien verwendet werden kann. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Ionenleitung oder ein Flüssigkeitsaustausch somit über den Weg **17**, **14** und nicht durch die Sperrmembran **5** hindurch hergestellt.

[0061] Nach ihrer Herstellung wird die Referenzelektrode der Erfindung vorzugsweise so gelagert bzw. gespeichert, wie es in **Fig. 5** gezeigt ist. **Fig. 5** zeigt das Elektrodensystem von **Fig. 1** in Kontakt mit einer wässrigen Speicherlösung **19**, die in Kombination mit der Elektrode auf eine geeignete Weise, wie z. B. in einer wegwerfbaren Meßzelle (nicht gezeigt) enthalten sein kann. In der bevorzugten Anordnung ist die flüssige Lösung **19** eine Elektrolytflüssigkeit, die für sich als Kalibrierungslösung dienen könnte und die mit der erwarteten Probenlösung chemisch verträglich ist. Auf diese Weise bieten die in der flüssigen Speicherlösung **19** enthaltenen Ionen sowohl hinsichtlich der Spezies als auch der erwarteten Osmolarität vorzugsweise eine ziemlich enge Anpassung an jene einer erwarteten Probe, die mittels der Zelle zu messen ist, deren Referenzelektrode Bestandteil der Erfindung ist.

[0062] Die Speicherung der Referenzelektrode in Kontakt mit der flüssigen Lösung **19** löst den löslichen Bereich der Schicht **14** und des Dochtes **17** (vgl. **Fig. 1**) wirksam auf und läßt eine Öffnung **16** zwischen der Flüssigkeit **19** und dem Inneren der Referenzelektrode übrig (**Fig. 5**). Die flüssige Lösung ersetzt das von der Schicht **14**, **17** gelöste Material, so daß eine Flüssigkeitsverbindung mit ungehinderter Diffusion zwischen der flüssigen Lösung **19** außerhalb der Referenzelektrode und dem elektrochemischen Paar der Referenzelektrode hergestellt wird. Wird die flüssige Lösung **19** durch eine Probenlösung ersetzt, steht auf diese Weise die Verbindung mit ungehinderter Diffusion sofort zur Verfügung, doch gibt die Größe der Öffnung **18** ein ausreichendes Zeitfenster zur Durchführung von genauen Messungen frei.

[0063] Gemäß der vorliegenden Erfindung erkennt man weiterhin, daß in Übereinstimmung mit der Natur der während der Speicherung der Elektrode erzeugten Zone mit ungehinderter Diffusion die Referenz-Halbzelle betriebsfähig und für sofortigen Zugriff bereit ist, der nur durch die Öffnung **18** hindurch erlaubt ist.

[0064] Weiterhin erkennt man, daß zwar die Darstellung von **Fig. 5** die Öffnung **18** als vollständig offen zeigt, daß aber jede Kombination von löslichem Material mit zum Beispiel PVA-Gel eine teilweise of-

fene Situation erzeugt und somit auf die Bedürfnisse der speziellen Anwendung der Referenzelektrode zugeschnitten werden kann.

[0065] Die Feuchtspeicherung der Referenzelektrode der Erfindung ermöglicht es weiterhin, daß die Membran **15** ziemlich starr und flüssigkeitsundurchlässig ist, da es ganz unnötig ist, daß die Referenz-Halbzelle vor Gebrauch aktiviert wird oder einen Befeuchtungszeitraum durchläuft, wie es bei Sensoren der Fall ist, die im "trockenen" Zustand versandt oder gelagert werden, wie z. B. jene des US-Patentes 4 933 048.

[0066] **Fig. 3** veranschaulicht die hervorragende Trennung, die durch die Gestaltung der Elektrode gemäß der Erfindung erzielt wird. Blankes Ag/AgCl Salzlösungen (NaCl) auszusetzen, die sich nur um geringe Beträge von der 100 mM isotonischen Lösung (OV-Abweichung) unterscheiden, führt einen großen Fehlerbetrag in das Referenzelektrodenpotential ein. Diese sind durch die 75 mM NaCl-Lösung auf dem oberen Graphen und die 135 mM NaCl-Lösung auf der unteren Kurve dargestellt.

[0067] Die mittlere Kurve zeigt die Reaktion einer typischen gemäß der Erfindung hergestellten Zelle, bei der anfängliche Abweichungen in ungefähr 200 Sekunden auf beinahe Null Fehler abklingen und bis zu der 600-Sekunden- oder 10-Minuten-Marke äußerst enge Korrelation zeigen. Dieser Grad von Genauigkeit liegt gut innerhalb der normalen zeitlichen Grenzen, in denen die Elektrode typischerweise brauchbar sein wird, insbesondere wenn als Wegwerf- oder Einmalgebrauch- oder Referenz-Halbzelle verwendet.

[0068] **Fig. 4** zeigt einen Vergleich zwischen gemessenen Grenzflächenpotentialen und theoretisch gewonnenen Grenzflächenpotentialen, wie mit der anerkannten Henderson-Gleichung berechnet. Grenzflächenpotentiale werden an der Grenzfläche zwischen Referenzelektrode und Probe erzeugt und sind eine Funktion des elektrochemischen Gehalts der Probe und der Referenzbrücke. Diese Übereinstimmung mit der Theorie ist ein weiterer Beweis für die Genauigkeit der vorliegenden Erfindung.

[0069] Man erkennt, daß die Referenzelektrode der Erfindung eine solche ist, die ziemlich leicht herzustellen ist und die eine hervorragende Abtrennung in Bezug auf den Schutz gegen Störungen durch Chloridionen quer durch die Potentialgrenzfläche zeigt. Wie vorher beschrieben, kann die Referenz-Halbzelle der vorliegenden Erfindung in jeder gewünschten Größe hergestellt und in Übereinstimmung mit bekannten Meßzellentechniken angeschlossen werden.

[0070] Die Erfindung wurde hier ziemlich detailliert beschrieben, um die Patentgesetze zu erfüllen und um dem Fachmann die nötigen Informationen zu geben, die neuen Prinzipien anzuwenden und Ausführungsformen des Beispiels nach Bedarf zu erstellen und zu gebrauchen. Es ist jedoch selbstverständlich, daß die Erfindung mit spezifisch verschiedenen Vor-

richtungen realisiert werden kann und daß verschiedene Modifizierungen vorgenommen werden können, ohne den Schutzbereich der Erfindung selbst zu verlassen.

Patentansprüche

1. Referenzelektrodensystem, das sowohl ein elektrisches Potential einer Referenz-Halbzelle als auch eine Flüssigkeitsverbindung mit ungehinderter Diffusion zwischen einer Referenz-Halbzelle und einer analytischen Halbzelle aufweist, das ein dielektrisches Substrat (**11**), eine Schicht einer Referenz-Halbzelle auf diesem Substrat und elektrische Verbindungseinrichtungen zum Verbinden der Referenz-Halbzelle mit einer externen Schaltkreiseinrichtung aufweist, das ferner gekennzeichnet ist durch:

(a) ein zumindest teilweise wasserlösliches, hydrophiles Dochtmaterial (**14, 17**), das mit der Referenz-Halbzelle und der analytischen Halbzelle in Kontakt steht und diese verbindet und zwischen diesen einen Kanal (**18**) bildet;

(b) eine dielektrische, flüssigkeitsundurchlässige Sperrschicht (**15**) über dem Dochtmaterial (**14, 17**), um die Referenz-Halbzelle, abgesehen von einem geringfügigen freibleibenden Abschnitt (**17**), der den Kanal des Dochtmaterials bildet, abzutrennen; und
(c) wobei das Dochtmaterial (**14, 17**) ein solches ist, das sich ausreichend löst oder herausgelagert wird und durch eine Lösung des herausgelösten Materials ersetzt wird, wenn es einer wäßrigen elektrolythaltigen Lösung ausgesetzt wird, so daß mit der wäßrigen elektrolythaltigen Lösung eine Flüssigkeitsverbindung (**18**) aus einem elektrisch leitenden und offenen oder hohlen Kanal zwischen der Referenz- und der analytischen Halbzelle bereitgestellt wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Dochtmaterial (**14, 17**) mindestens eine wasserlösliche organische Komponente enthält.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die organische Komponente ein wasserlösliches Saccharid ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das hydrophile Dochtmaterial (**14, 17**) im wesentlichen aus einer oder mehreren wasserlöslichen Komponenten besteht und im wesentlichen vollständig in der wäßrigen Lösung (**19**) gelöst ist.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das hydrophile Dochtmaterial (**14, 17**) Polyvinylalkohol und Saccharose aufweist.

6. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Referenz-Halbzelle eine Metallschicht (**12**) und auf der Metallschicht eine Schicht (**13**) aus einem Salz oder Oxid des Metalls der Metall-

schicht aufweist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei die Metallschicht (**12**) im wesentlichen aus Silber besteht.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei das Salz des Metalls der Metallschicht im wesentlichen aus Silberchlorid besteht.

9. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Substrat (**11**) aus Keramik- und Polymermaterialien ausgewählt ist.

10. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, die ferner eine isolierende Einfassungseinrichtung (**16**) aufweist, die einen im wesentlichen hohlen Raum für die Aufnahme der Referenz-Halbzelle bildet.

11. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die wäßrige Lösung (**19**) eine Elektrolytspeicherlösung ist.

12. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die wäßrige Lösung (**19**) so formuliert ist, daß das Grenzflächenpotential mit einer erwarteten Probelösung minimiert ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, wenn er auf Anspruch 8 bezogen ist, wobei die Elektrolytspeicherlösung (**19**) ein oder mehrere Chloridionen-Salze enthält.

14. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Sperrschicht (**15**) im wesentlichen aus einem Material besteht, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Epoxidharzen und Polysiloxanen besteht.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

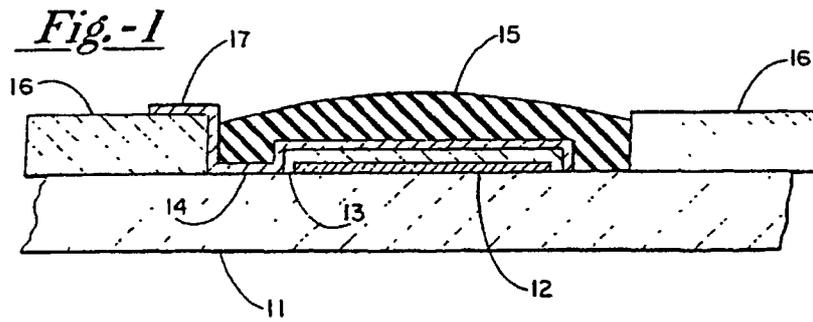


Fig.-2

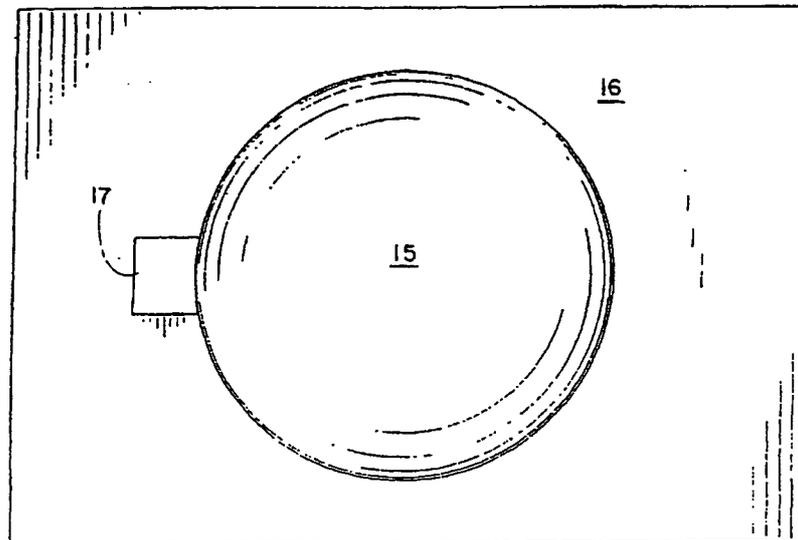


Fig.-3

Vergleich zwischen Referenzelektroden
PVA/ 734 DMI zu blankem Ag/AgCl

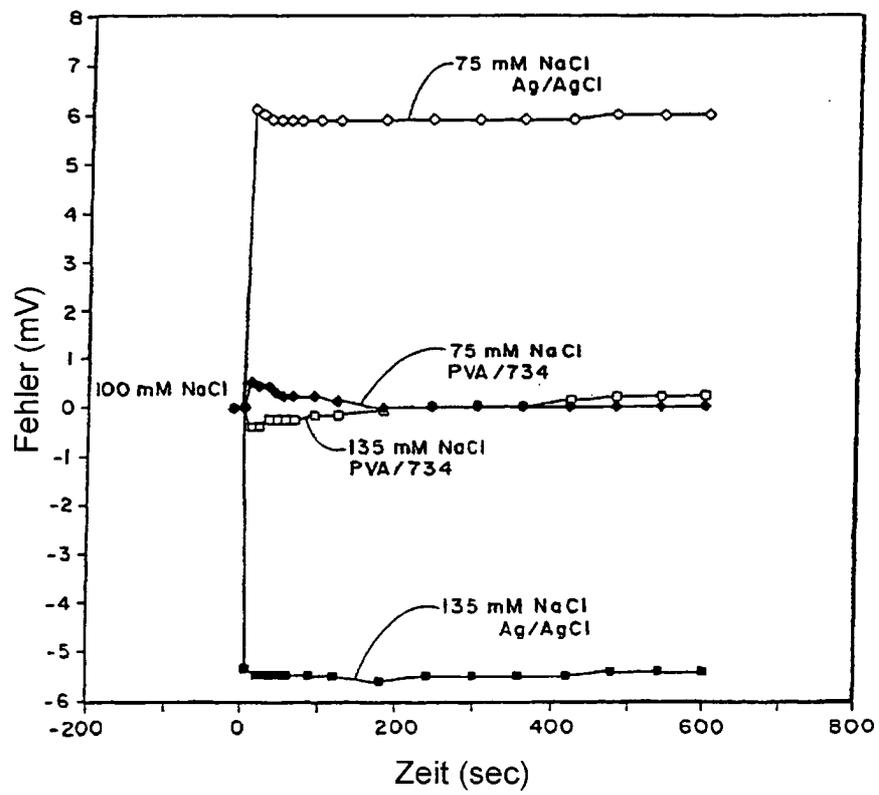


Fig.-4

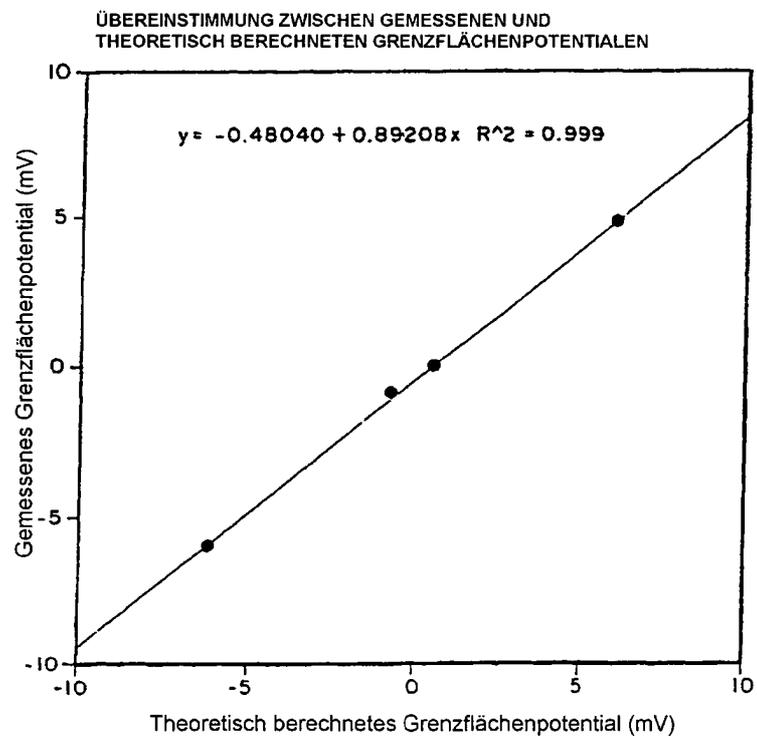


Fig.-5

