

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-508683

(P2022-508683A)

(43)公表日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(51)国際特許分類	F I		
G 0 1 N 27/333 (2006.01)	G 0 1 N 27/333		
G 0 1 N 27/30 (2006.01)	G 0 1 N 27/30	3 1 1 Z	
G 0 1 N 27/28 (2006.01)	G 0 1 N 27/28	3 3 1 Z	
G 0 1 N 27/416 (2006.01)	G 0 1 N 27/28	3 3 1 D	
	G 0 1 N 27/333	3 3 1 C	
	審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全26頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-545250(P2021-545250)	(71)出願人	521151599
(86)(22)出願日	令和1年10月10日(2019.10.10)		エムエックススリー・ダイアグノスティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年6月1日(2021.6.1)		アメリカ合衆国・テキサス・7 8 7 4 6
(86)国際出願番号	PCT/US2019/055607		・オースティン・ストラットフォード・ドライブ・2 7 0 1
(87)国際公開番号	WO2020/077073	(74)代理人	100108453
(87)国際公開日	令和2年4月16日(2020.4.16)		弁理士 村山 靖彦
(31)優先権主張番号	62/744,389	(74)代理人	100110364
(32)優先日	平成30年10月11日(2018.10.11)		弁理士 実広 信哉
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100133400
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 阿部 達彦
		(72)発明者	チャトゥリカ・ダルシャニ・アベイラスネ オーストラリア・3 1 3 2・ミッチャム 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イオン選択センサ

(57)【要約】

イオンセンサは、基板、基板の上に堆積された少なくとも1つのイオン選択電極、および基板の上に堆積された基準電極を含む。センサは、イオン選択電極および基準電極の上に置かれ、イオン選択電極および基準電極に対する開口を有する絶縁層と、絶縁層の少なくとも一部の上に置かれた微小流体層と、微小流体層の上に置かれたカバー層とをさらに含み得る。基準電極は、基板の上に堆積された基準電極材料と、基準電極材料の上に堆積されたポリマーと塩化物含有塩との組合せを含む。

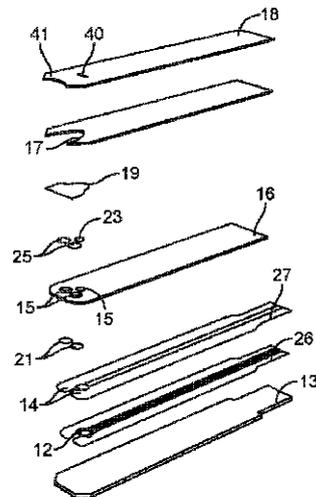


FIG. 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非導電性材料を含む基板と、
前記基板の上に堆積されたイオン選択電極材料を含む少なくとも1つのイオン選択電極と、

前記基板の上に堆積された基準電極材料、および

前記基準電極材料の上に堆積された塩化物含有塩とポリマーとの組合せ

を含む基準電極と、

前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極の上に置かれた絶縁層であって

、前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極の各々に対して少なくとも1

10

つの開口を含む、絶縁層と、

前記絶縁層の少なくとも一部の上に置かれた微小流体層と、

前記微小流体層の上に置かれたカバー層と

を含む、イオンセンサ。

【請求項 2】

前記カバー層が、

少なくとも1つの出口細孔と、

入口リップと

を含む、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項 3】

前記絶縁層の上方、または前記微小流体層と前記カバー層との間の少なくとも一方に配置された少なくとも1つのフィルタ材料層をさらに含み、前記少なくとも1つのフィルタ材料層が、フィルタ紙、親水性メッシュ、親水性膜、および精製綿から成るグループから選択された材料を含む、請求項1に記載のイオンセンサ。

20

【請求項 4】

前記少なくとも1つのイオン選択電極の一部の上に配設されたイオン選択膜をさらに含む、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項 5】

前記イオン選択膜が、カリウムイオノフォア、カルシウムイオノフォア、ナトリウムイオノフォア、マグネシウムイオノフォア、水素イオノフォア、硝酸塩イオノフォア、およびアンモニウムイオノフォアから成るグループから選択されたイオノフォアを含むイオノフォア混合物を含む、請求項4に記載のイオンセンサ。

30

【請求項 6】

前記イオン選択膜が、特定のタンパク質を検出するように構成された、イオン刷り込みポリマー、分子刷り込みポリマー、抗体埋め込みポリマー、前記イオン選択膜の表面、イオン選択電極から成るグループから選択される、請求項4に記載のイオンセンサ。

【請求項 7】

前記イオン選択膜が、特定の抗体を検出するためのイオノフォアおよびタンパク質を含む、請求項4に記載のイオンセンサ。

【請求項 8】

前記少なくとも1つのイオン選択電極と前記イオン選択膜との間に配設された変換材料層をさらに含む、請求項4に記載のイオンセンサ。

40

【請求項 9】

前記変換材料層が、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PE DOT:PSS)、ポリピロール(PPy)、ポリアニリン(PANI)、およびカーボンナノチューブから成るグループから選択された材料を含む、請求項8に記載のイオンセンサ。

【請求項 10】

前記イオン選択膜が、イオノフォアおよび変換材料の混合物を含む、請求項4に記載のイオンセンサ。

【請求項 11】

50

前記少なくとも1つのイオン選択電極が、溶液のpHを検出するように構成され、前記イオン選択電極材料が金属酸化物を含む、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項12】

前記少なくとも1つのイオン選択電極材料が、電解質溶液のイオンを検出するためのイオン選択膜を有する金属酸化物を含む、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項13】

前記少なくとも1つのイオン選択電極の各々が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、硝酸塩、水素、硫酸塩、塩化物、重炭酸塩、リン酸塩、およびヨウ素から成るグループから選択されたイオンを検出するように構成される、請求項1に記載のイオンセンサ。

10

【請求項14】

前記基板の前記非導電性材料が、ポリエチレンテレフタレート(PET)、箔、ガラス、紙、絹、および二酸化ケイ素から成るグループから選択される、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項15】

前記少なくとも1つのセンサが、2つ以上のイオン選択電極を含み、前記イオン選択電極の各々が、異なるイオンを検出するように構成される、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項16】

前記イオン選択電極材料が、銀(Ag)、銀/塩化銀(Ag/AgCl)、金(Au)、プラチナ(Pt)、アルミニウム(Al)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)、酸化イリジウムスズ(ITO)、酸化イリジウム(IrOX)、アルミニウムドープ酸化亜鉛(AZO)、インジウム亜鉛酸化物(IZO)、フッ素ドープ酸化スズ(FTO)、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、および導電性炭素から成るグループから選択される、請求項1に記載のイオンセンサ。

20

【請求項17】

前記基準電極材料が、銀-塩化銀(Ag/AgCl)、甘汞Hg/Hg₂Cl₂、水銀-酸化水銀Hg/HgO、水銀-硫酸第一水銀Hg/Hg₂SO₄、銀-硫酸銀Ag/Ag₂SO₄、および銅-硫酸銅Cu/CuSO₄から成るグループから選択される、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項18】

前記基準膜の前記ポリマーが、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(ビニルブチラル)(PVB)、ポリ(塩化ビニル)(PVC)、ポリウレタン、および絹フィブロインから成るグループから選択され、前記基準膜の前記塩化物含有塩が、塩化カリウム(KCl)、塩化ナトリウム(NaCl)、塩化カルシウム(CaCl₂)、および塩化マグネシウム(MgCl₂)から成るグループから選択される、請求項1に記載のイオンセンサ。

30

【請求項19】

前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極が、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、フォトリソグラフィ、およびレーザアブレーションから成るグループから選択された方法を使用して前記基板の上に堆積される、請求項1に記載のイオンセンサ。

40

【請求項20】

前記基板、前記少なくとも1つのイオン選択電極、前記基準電極、前記絶縁層、前記微小流体層、および前記カバー層が平面である、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項21】

前記イオンセンサが、唾液、汗、血液、血清、尿、水、廃水、飲料、および食品から成るグループから選択される物質とともに使用するよう構成される、請求項1に記載のイオンセンサ。

【請求項22】

イオンセンサを作製するための方法であって、非導電性材料を含む基板を用意するステップと、

50

イオン選択電極材料を含む少なくとも1つのイオン選択電極を前記基板の上に堆積するステップと、

基準電極材料を前記基板の上に堆積すること、および

前記基準電極材料の上にポリマーと塩化物含有塩との組合せを堆積すること

によって前記基板の上に基準電極を形成するステップと、

前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極の上に絶縁層を置くステップであって、前記絶縁層が、前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極の各々

に対して少なくとも1つの開口を含む、ステップと、

前記絶縁層の少なくとも一部の上に微小流体層を置くステップと、

前記微小流体層の上にカバー層を置くステップと

を含む、方法。

10

【請求項 2 3】

少なくとも1つの出口細孔および入口リップを有する前記カバー層を設けるステップをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記絶縁層の上方、または前記微小流体層と前記カバー層との間の少なくとも一方に少なくとも1つのフィルタ材料層を配置するステップをさらに含み、前記少なくとも1つのフィルタ材料層が、フィルタ紙、親水性メッシュ、親水性膜、および精製綿から成るグループから選択された材料を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記少なくとも1つのイオン選択電極の一部の上にイオン選択膜を配置するステップをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記イオン選択膜が、カリウムイオノフォア、カルシウムイオノフォア、ナトリウムイオノフォア、マグネシウムイオノフォア、水素イオノフォア、硝酸塩イオノフォア、およびアンモニウムイオノフォアから成るグループから選択されたイオノフォアを含むイオノフォア混合物を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記イオン選択膜が、分子刷り込みポリマー、抗体埋め込みポリマー、表面官能化単分子層、およびイオノフォア-タンパク質混合物から成るグループから選択される、請求項 2 5

30

に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記少なくとも1つのイオン選択電極と前記イオン選択膜との間に変換材料層を配置するステップをさらに含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記変換材料層が、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PE DOT:PSS)、ポリピロール(PPy)、ポリアニリン(PANI)、およびカーボンナノチューブから成るグループから選択された材料を含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記イオン選択膜が、イオノフォアおよび変換材料の混合物を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

40

【請求項 3 1】

前記少なくとも1つのイオン選択電極が、溶液のpHを検出するように構成され、前記電極材料が金属酸化物を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記少なくとも1つのイオン選択電極の各々がイオン選択膜を含み、前記少なくとも1つのイオン選択電極が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、硝酸塩、水素、硫酸塩、塩化物、重炭酸塩、リン酸塩、およびヨウ素から成るグループから選択されたイオンを検出するように構成される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 3】

50

前記基板の前記非導電性材料が、ポリエチレンテレフタレート(PET)、箔、ガラス、紙、絹、および二酸化ケイ素から成るグループから選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項34】

前記少なくとも1つのイオン選択電極が、2つ以上のイオン選択電極を含み、前記イオン選択電極の各々が、異なるイオンを検出するように構成される、請求項22に記載の方法。

【請求項35】

前記イオン選択電極材料が、銀(Ag)、銀/塩化銀(Ag/AgCl)、金(Au)、プラチナ(Pt)、アルミニウム(Al)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)、酸化イリジウムスズ(ITO)、酸化イリジウム(IrOX)、アルミニウムドーパ酸化亜鉛(AZO)、インジウム亜鉛酸化物(IZO)、フッ素ドーパ酸化スズ(FTO)、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、および導電性炭素から成るグループから選択される、請求項22に記載の方法。

10

【請求項36】

前記基準電極材料が、銀-塩化銀(Ag/AgCl)、甘汞Hg/Hg₂Cl₂、水銀-酸化水銀Hg/HgO、水銀-硫酸第一水銀Hg/Hg₂SO₄、銀-硫酸銀Ag/Ag₂SO₄、および銅-硫酸銅Cu/CuSO₄から成るグループから選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項37】

前記基準膜の前記ポリマーが、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(ビニルブチラール)(PVB)、ポリ(塩化ビニル)(PVC)、ポリウレタン、および絹フィブロインから成るグループから選択され、前記基準膜の前記塩化物含有塩が、塩化カリウム(KCl)、塩化ナトリウム(NaCl)、塩化カルシウム(CaCl₂)、および塩化マグネシウム(MgCl₂)から成るグループから選択される、請求項22に記載の方法。

20

【請求項38】

前記少なくとも1つのイオン選択電極および前記基準電極が、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、フォトリソグラフィ、およびレーザアブレーションから成るグループから選択された方法を使用して前記基板の上に堆積される、請求項22に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、PCT国際特許出願として2019年10月10日に出願され、2018年10月11日に出願された米国仮特許出願第62/744,389号の優先権を主張するものであり、その開示の全体は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本開示は、電気化学センサの分野に関する。より詳細には、本出願は、電気化学測定のための改善された基準電極、ならびにイオンセンサ自体およびセンサを作製する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

電気化学センサは、多くの異なる目的に対して多様なデバイスの中で使用され得る。たとえば、イオンセンサは、溶液の中の1つまたは複数のイオンを検出および/または測定するために使用され得る。pHセンサは、そのような電気化学センサのうちのほんの一例である。イオンセンサは、一般的に、試験される溶液の中のイオンの濃度に対応する電圧を生成することによって働く。イオンセンサは、一般的に、1つまたは複数のイオン選択電極(ISE)と1つの基準電極とを含む。基準電極は、ISEシステム構成に対する基準電位として使用される印加された電位を有する。ISEと基準電極との間の電位差は、試験されるイオン(または、複数のイオン)の濃度の尺度となる。

40

【0004】

イオンセンサを使用するために、基準電極およびイオン選択電極は、ISEと基準電極との間にブリッジを生成するために、試験される溶液によって完全にカバーされる。センサが

50

適切に働くために、基準電極の電位は、安定、一定で、溶液の濃度および組成に無関係であるべきである。一般的に使用されるタイプの基準電極は、3モルの塩化カリウム(KCl)溶液の中に浸漬された塩化銀電極(Ag/AgCl)材料から作製される。このタイプの基準電極は、かさ高く、比較的大きい容積の試料液を必要とする。大部分の平面基準電極は、スクリーン印刷されたAg/AgCl電極の上部にヒドロゲルを含む。しかしながら、このタイプの平面基準電極は、センサが使用可能になる前に数時間の電極の調整(たとえば、KClの充填)を必要とする。したがって、これらのタイプの基準電極は、使い捨てのイオンセンサ、または調整段階を通過することが実用的でない他のイオンセンサには好適ではない。加えて、現在利用可能なイオンセンサは、使用前に知られている濃度のイオン溶液を用いて較正される必要があり、これは時間のかかるプロセスである。

10

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

それゆえ、イオンセンサのための改善されたISEおよび基準電極を有することが望ましい。理想的には、改善された基準電極は、平面電極の上で使用可能なほど十分に小さく、わずかな容積の試料しか必要とせず、電極の調整を必要としない。長期間の安定性および保管のために提供された改善された基準電極を有することも望ましい。そのような電極は、イオンセンサを、ユーザがより容易に使い捨てできて入手できるようにする。これらの目的のうちの少なくともいくつかは、本出願で対処されることになる。

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

本出願は、一般に、改善された基準電極、基準電極を含む改善されたイオンセンサ、および改善された基準電極および改善されたイオンセンサを作製するための方法を説明する。

【0007】

本開示の一態様では、イオンセンサは、非導電性材料を含む基板と、基板の上に堆積されたイオン選択電極材料を含む少なくとも1つのイオン選択電極と、基準電極と、少なくとも1つのイオン選択電極および基準電極の各々に対して少なくとも1つの開口を含む、イオン選択電極および基準電極の上に置かれた絶縁層と、絶縁層の少なくとも一部の上に置かれた微小流体層と、微小流体層の上に置かれたカバー層とを含む。基準電極は、基板の上に堆積された基準電極材料、および基準電極材料の上に堆積された塩化物含有塩とポリマーとの組合せを含む。

30

【0008】

いくつかの実施形態では、カバー層は、少なくとも1つの出口細孔および入口リップを含み得る。イオンセンサは、絶縁層の上部、または微小流体層とカバー層との間に配置されたフィルタ材料層を含み得る。フィルタ材料層は、流体を案内するために、限定はしないが、フィルタ紙、親水性メッシュ、親水性膜、または脱脂綿(または、「精製綿」)などの材料を含み得る。いくつかの実施形態では、イオンセンサは、少なくとも1つのイオン選択電極の一部の上に配設されたイオン選択膜を含む。イオン選択膜は、限定はしないが、カリウムイオノフォア、カルシウムイオノフォア、ナトリウムイオノフォア、マグネシウムイオノフォア、水素イオノフォア、硝酸塩イオノフォア、またはアンモニウムイオノフォアなどのイオノフォアを含むイオノフォア混合物を含み得る。

40

【0009】

いくつかの実施形態では、イオン選択膜は、電解質溶液の中のイオンまたは試料の中の分子を検出するためにイオン/分子刷り込みポリマーを含む。別の実施形態では、イオン選択膜は、タンパク質を検出するために、抗体を用いて官能化され得るか、または抗体埋め込みポリマーを含み得る。いくつかの実施形態では、イオン選択膜は、試料液の中の特定の抗体を検出するためのリンカーを含む抗体選択膜である。いくつかの実施形態は、少なくとも1つのイオン選択電極材料とイオン選択膜との間に配設された変換材料層をさらに含み得る。たとえば、変換材料層は、限定はしないが、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、ポリピロール(PPy)、ポリアニリン(P

50

ANI)、またはカーボンナノチューブを含み得る。

【0010】

いくつかの実施形態では、イオン選択電極は、溶液のpHを検出するように構成され、イオン選択電極材料は金属酸化物である。いくつかの実施形態では、イオン選択電極材料は、電解質溶液のイオンを検出するためのイオン選択膜を有する金属酸化物である。いくつかの実施形態では、各イオン選択電極は、限定はしないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、硝酸塩、水素、硫酸塩、塩化物、重炭酸塩、リン酸塩、またはヨウ素などのイオンを検出するように構成される。

【0011】

様々な実施形態では、基板の非導電性材料は、ポリエチレンテレフタレート(PET)、箔、ガラス、紙、絹、または二酸化ケイ素であり得る。いくつかの実施形態では、センサは、2つ以上のイオン選択電極を含み、イオン選択電極の各々は、異なるイオンを検出するように構成される。様々な実施形態では、イオン選択電極材料は、限定はしないが、銀(Ag)、銀/塩化銀(Ag/AgCl)、金(Au)、プラチナ(Pt)、アルミニウム(Al)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)、酸化イリジウムスズ(ITO)、酸化イリジウム(IrOX)、アルミニウムドーパ酸化亜鉛(AZO)、インジウム亜鉛酸化物(IZO)、フッ素ドーパ酸化スズ(FTO)、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、または導電性炭素(conductive form of carbon)であり得る。

10

【0012】

様々な実施形態によれば、基準電極材料は、(限定はしないが)、銀-塩化銀(Ag/AgCl)、甘汞Hg/Hg₂Cl₂、水銀-酸化水銀Hg/HgO、水銀-硫酸第一水銀Hg/Hg₂SO₄、銀-硫酸銀Ag/Ag₂SO₄、または銅-硫酸銅Cu/CuSO₄であり得る。様々な実施形態では、ポリマーの混合物は、限定はしないが、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(ビニルブチラール)(PVB)、ポリ(塩化ビニル)(PVC)、ポリウレタン、および絹フィブロインを含んでよく、塩化物含有塩の混合物は、塩化カリウム(KCl)、塩化ナトリウム(NaCl)、塩化カルシウム(CaCl₂)、または塩化マグネシウム(MgCl₂)から成るグループから選択される。

20

【0013】

イオン選択電極および基準電極は、限定はしないが、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、フォトリソグラフィ、またはレーザアブレーションなどの方法を使用して基板の上に堆積され得る。いくつかの実施形態では、基板、イオン選択電極、基準電極、絶縁層、微小流体層、およびカバー層は平面である。いくつかの実施形態では、イオンセンサは、限定はしないが、唾液、汗、血液、血清、尿、水、廃水、飲料、または食品などの物質とともに使用するように構成される。

30

【0014】

本出願の別の態様では、イオンセンサを作製するための方法は、非導電性材料を含む基板を用意するステップと、イオン選択電極材料を含む少なくとも1つのイオン選択電極を基板の上に堆積するステップと、基準電極材料を含む基準電極を基板の上に堆積するステップと、基準電極材料の上に堆積されたポリマーと塩化物含有塩との組合せを堆積するステップと、少なくとも1つのイオン選択電極および基準電極の上に絶縁層を置くステップであって、絶縁層は、少なくとも1つのイオン選択電極および基準電極の各々に対して少なくとも1つの開口を含む、ステップと、絶縁層の少なくとも一部の上に微小流体層を置くステップと、微小流体層の上にカバー層を置くステップとを伴い得る。

40

【0015】

いくつかの実施形態では、カバー層は、少なくとも1つの出口細孔および入口リップを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、絶縁層の上部、または微小流体層とカバー層との間にフィルタ材料層を配置するステップをさらに伴い得る。フィルタ材料層は、たとえば、フィルタ紙、親水性メッシュ、親水性膜、または精製綿で作製され得る。方法は、イオン選択電極の一部の上にイオン選択膜を配置するステップも伴い得る。イオン選択膜は、上記で列挙したようなイオノフォア混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、イ

50

オン選択膜は、イオン/分子刷り込みポリマー、タンパク質を検出するための官能化膜もしくは抗体埋め込みポリマー、または抗体を検出するためのリンカーを含む抗体選択膜を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、イオン選択電極とイオン選択膜との間に変換材料層を配置するステップをさらに伴い得る。変換材料層は、限定はしないが、上記で列挙したような材料を含み得る。

【0016】

いくつかの実施形態では、イオンセンサは、2つ以上のイオン選択電極を含み、イオン選択電極の各々は、異なるイオンを検出するように構成される。たとえば、イオン選択電極材料は、銀(Ag)、銀/塩化銀(Ag/AgCl)、金(Au)、プラチナ(Pt)、アルミニウム(Al)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)、酸化イリジウムスズ(ITO)、酸化イリジウム(IrOX)、アルミニウムドープ酸化亜鉛(AZO)、インジウム亜鉛酸化物(IZO)、フッ素ドープ酸化スズ(FTO)、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、または導電性炭素であり得る。基準電極材料は、たとえば、銀-塩化銀(Ag/AgCl)、甘汞Hg/Hg₂Cl₂、水銀-酸化水銀Hg/HgO、水銀-硫酸第一水銀Hg/Hg₂SO₄、銀-硫酸銀Ag/Ag₂SO₄、または銅-硫酸銅Cu/CuSO₄であり得る。様々な実施形態では、イオン選択電極および基準電極は、限定はしないが、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、フォトリソグラフィ、またはレーザアブレーションなどの方法を使用して基板の上に堆積される。

10

【0017】

これらおよび他の態様および実施形態は、添付の図面に関連して以下により詳細に説明される。

20

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1A】一実施形態による、イオンセンサの電極配列の斜視図である。

【図1B】代替実施形態による、イオンセンサの電極配列の斜視図である。

【図2】一実施形態による、pHセンサの電極配列の斜視図である。

【図3A】一実施形態による、電極ガードによって部分的に取り囲まれた電極の斜視図である。

【図3B】一実施形態による、電極ガードを有するイオンセンサの斜視図である。

【図4A】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

30

【図4B】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

【図4C】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

【図4D】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

【図4E】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

【図4F】一実施形態による、組み立ての段階におけるイオンセンサの詳細な上面図である。

40

【図5】図4A～図4Fのイオンセンサの分解組立図である。

【図6】一実施形態による、イオン選択電極を示すイオンセンサの断面図である。

【図7】代替実施形態による、イオン選択電極を示すイオンセンサの断面図である。

【図8】別の代替実施形態による、イオン選択電極を示すイオンセンサの断面図である。

【図9】一実施形態による、イオン選択電極を示すpHセンサの断面図である。

【図10】一実施形態による、基準電極を示すイオンセンサの断面図である。

【図11】一実施形態による、イオン選択電極および基準電極を示すイオンセンサの断面図である。

【図12】一実施形態による、イオン選択電極および基準電極を示すpHセンサの断面図

50

である。

【図13】一実施形態による、測定セットアップの簡略図である。

【図14】一実施形態による、センサの選択性を示すための実験の間にカリウムイオンセンサを使用して測定された溶液の中のカリウムイオンの濃度に対する電圧を示すチャートである。

【図15】一実施形態による、実験の間にカリウムおよびナトリウムのイオンセンサを使用して測定された、カリウムおよびナトリウムのイオンセンサに対する較正曲線を示す濃度チャートに対する電圧の図である。

【図16】一実施形態による、実験の間にカリウムおよびナトリウムのイオンセンサを使用して測定された、汗および唾液の試料の中のカリウムおよびナトリウムのイオンの濃度を示す濃度チャートに対する電圧の図である。

10

【図17】図15および図16から推定される汗および唾液の試料の中のカリウムおよびナトリウムのイオンの濃度を示すチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本出願は、一般に、イオンセンサのための改善された基準電極、ならびにイオンセンサ自体およびそのようなセンサを作製するための方法を対象とする。基準電極は、限定はしないが、イオンセンサ、pHセンサ、汗パッチ、心電図(ECG)パッチなど、いくつかの異なるデバイスのうちのいずれかの中で使用され得る。本明細書で説明するイオンセンサは、限定はしないが、人間または動物の被験者(物)の汗、唾液、尿、涙、または血液など、任意の溶液(溶解イオンを含有する流体)の中のイオン量を測定するために使用され得る。本明細書で説明するイオンセンサは、任意の好適なデバイスの中に組み込まれ得るか、またはそれとともに使用され得る。そのようなデバイスの一例は、任意の数の異なる物質のうちの1つまたは複数に対して、人間または動物の唾液を試験し得る唾液測定デバイスとともに直接使用される、唾液試験ストリップである。多くの他の使用が可能であり、本出願の範囲は、本明細書で説明する例によって限定されるものと解釈されるべきではない。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、唾液が、本出願のイオンセンサを使用して試験される。様々な実施形態によれば、唾液は、任意の好適な物質またはパラメータに対して試験するために使用され得る。そのような測定のいくつかの例には、限定はしないが、水和、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩化リチウム、リン酸塩、鉄、シュウ酸などが含まれる。いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、先ほど列挙された物質/パラメータの任意の組合せなど、複数の物質またはパラメータを測定するために使用され得る。また、連続して全体的に繰り返されないが、人間の被験者とともに使用するよう説明される任意の実施形態は、代替的に、動物の被験物(たとえば、獣医学、獣医学研究など)に対して使用され得る。同様に、本明細書で説明する任意の実施形態は、唾液だけでなく、任意の数の溶液の試験に使用されてよく、または使用するために適応されてもよい。

30

【0021】

次に図1Aを参照すると、様々な実施形態に従って、イオンセンサ10の一実施形態は、イオンを測定するように構成され、任意の目的のために、または任意の好適な溶液の中の任意のタイプのイオンを測定するために使用され得る。イオンセンサ10は、1つの基板13と、1つの基準電極12と、2つのイオン選択電極14(または、「ISE14」とを含み得る。一般に、イオンセンサ10は、少なくとも1つの基準電極12と少なくとも1つのISE14とを含む。いくつかの実施形態は、1つだけのISE14を含むが、代替実施形態は、複数の異なるイオンを検出するために複数のISE14を含有し得る。様々な実施形態では、3つ以上のISE14が使用され、実際に任意の好適な数のISE14が、イオンセンサ10の上に含まれてよい。基準電極12およびISE14は平面電極であり、それらは、この実施形態では、基板13の上にスクリーン印刷され、限定はしないが、ポリエチレンテレフタレート(PET)、箔、ガラス、紙、絹、二酸化ケイ素ウエハなど、任意の好適な非導電性材料で作製さ

40

50

れる。様々な実施形態では、基板13は柔軟であり得る。様々な代替実施形態では、限定はしないが、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、フォトリソグラフィ、またはレーザアブレーションなど、任意の好適な印刷方法が、電極12、14のために使用され得る。さらに、代替実施形態では、基準電極12およびISE14は、任意の好適な形状、寸法、パターン、または互いに対する位置関係を有し得る。図1Aおよび図1Bに示す電極12、14の例示的な位置は例にすぎず、電極12、14の構成を制限するものとは見なされない。

【0022】

上述のようにおよび図1Aに示すように、イオンセンサ10は、少なくとも1つの基準電極12を含み得る。基準電極12は、上記で説明したように基板13の上に印刷され、限定はしないが、銀-塩化銀(Ag/AgCl)、甘汞Hg/Hg₂Cl₂、水銀-酸化水銀Hg/HgO、水銀-硫酸第一水銀Hg/Hg₂SO₄、銀-硫酸銀Ag/Ag₂SO₄、銅-硫酸銅Cu/CuSO₄などを含むいくつかの好適な材料のうちいずれかで作製され得る。基準電極材料の上部に、塩化物含有塩と混合されたポリマーが印刷される。たとえば、ポリマーは、限定はしないが、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(ビニルブチラール)(PVB)、ポリ(塩化ビニル)(PVC)、ポリウレタン、絹フィブロインなどであり得る。塩化物含有塩は、限定はしないが、塩化カリウム(KCl)、塩化ナトリウム(NaCl)、塩化カルシウム(CaCl₂)、塩化マグネシウム(MgCl₂)などであり得る。代替的に、水の中に塩化物を含有する塩の飽和濃度は、基準電極12の上に分散され得る。基準電極12が乾燥した後、基準電極12は、ポリマーの薄い層でカバーされ得る。

【0023】

改善された基準電極12は平面であり、したがって、大量生産技法を使用して製造することを容易にし、コスト効率を高くしかつ使い捨て可能にする。基準電極12は、非常に小さいサイズにすることもでき、それにより、イオンセンサ10は、数マイクロリットルの試験溶液しか必要としない。加えて、基準電極12を作製するために使用される材料は、生体適合性であり、直接体内で使用され得る。基準電極12の別の利点は、それが固体の電極であるため、使用前に調整を必要としない(たとえば、KClを充填しない)ことである。固体の基準電極12は、長期間の安定性の利点も有し、したがって、長い時間期間の間、それを保管可能にする。

【0024】

一実施形態では、基準電極12は、Ag/AgClを含有する。これは、(i)ポリジメチルシロキサン(PDMS)とKCl、または(ii)ポリ塩化ビニル(PVC)とKClなど、ポリマーと塩化カリウム(KCl)との混合物によってカバーされ得る。基準電極12のPVCベースの一実施形態では、PVCの粉末がシクロヘキサノンの中に溶解され、セバシン酸(DOS)ビス(2-エチルヘキシル)可塑剤が使用される。シクロヘキサノンの中にKClを溶解するために、少量の界面活性剤が加えられる。基準電極12は、摂氏80度においてまたは室温において30分間、乾燥される。この基準電極12は、使用前の調整を必要とせず、したがって、容易に使い捨てイオンセンサ10の一部とすることができる。

【0025】

別の実施形態では、基準電極12は、数マイクロリットルの3モル塩化カリウム(KCl)でカバーされるAg/AgClを含有し、室温において空気中で乾燥されるかまたは真空蒸発を使用することによって乾燥される。次いで、数マイクロリットルの(i)ポリジメチルシロキサン(PDMS)または(ii)ポリ塩化ビニル(PVC)が、KClをカバーするために電極の上にドロップキャストされる。基準電極12は、摂氏80度においてまたは室温において30分間、乾燥される。この基準電極12は、使用前の調整を必要とせず、したがって、容易に使い捨てイオンセンサ10の一部とすることができる。

【0026】

イオンセンサ10は、特定のイオンの検出のために望ましくかつ適切な数のISE14を含み得る。いくつかの実施形態では、ISE14は、イオン選択性電界効果トランジスタ(ISFET)であり得る。代替的に、ISE14は、ITO(電極材料と変換材料との組合せ)などの金属酸

化物であってよく、イオン選択膜を用いてイオンを検出するため、またはイオン選択膜を用いずにpHを検出するために使用され得る。

【0027】

様々な実施形態では、ISE14は、基準電極12に関して上述したように、基板13の上に印刷され得る。各ISE14は、限定はしないが、銀(Ag)、銀/塩化銀(Ag/AgCl)、金(Au)、プラチナ(Pt)、アルミニウム(Al)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)など、高導電性をもたらす任意の好適な金属で作製され得る。ISE14は、限定はしないが、酸化イリジウムスズ(ITO)、酸化イリジウム(IrOX)、アルミニウムドーパ酸化亜鉛(AZO)、インジウム亜鉛酸化物(IZO)、フッ素ドーパ酸化スズ(FTO)などの導電性金属酸化物も含み得る。加えて、ISE14を作製するために使用される材料は、限定はしないが、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)または任意の導電性炭素などの有機導電性材料でもあってもよい。

10

【0028】

ISE14は、イオン選択膜(ISM)または自己組織化単分子膜によってカバーされ得る。たとえば、ISMは、イオノフォア混合物、イオン/分子刷り込みポリマー、特定の抗体検出のためにリンカーが混合物の中に埋め込まれた抗体選択膜、または特定のタンパク質検出のためにリンカーまたは抗体埋め込みポリマーで官能化されたISMの表面であり得る。ISE14によって検出され得る単原子および多原子のイオンのいくつかの例には、限定はしないが、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Li⁺、NO⁻³、H⁺(pH)、SO²⁻⁴、Cl⁻、HCO⁻³、PO⁻³⁴およびI⁻が含まれる。

20

【0029】

変換材料の層は、電極12、14の導電性材料とイオン選択膜との間に印刷される。この変換層は、イオンの活動を電子に変換する。変換材料は、p型またはn型のいずれかであり得、それらの例には、限定はしないが、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)、ポリピロール(PPy)、ポリアニリン(PANI)、および単層もしくは多層のカーボンナノチューブが含まれる。変換材料は、電極12、14を印刷するための上述の方法のうちのいずれかによって、ならびに電解重合またはドロップキャストによって印刷され得る。

【0030】

一実施形態では、ISE14は、銀/塩化銀および炭素で作製される。2マイクロリットルのポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)が、各炭素電極14の上にドロップキャストされ、電極14は乾燥され得る。変換層(PEDOT:PSS)の堆積は、ドロップキャストに限定されず、電解重合、空気ジェット(aero-jetting)、スクリーン印刷、R2R、転写などを含むことができる。次いで、各イオンに関連する異なるイオノフォア混合物は、ISE14の上にドロップキャストされ、一晩室温で乾燥され得る。

30

【0031】

イオノフォア混合物は、限定はしないが、スクリーン印刷、ロールツーロール、グラビア、インクジェット印刷、および接触分注または非接触(ジェット)分注など、電極12、14を印刷するための上述の方法のうちのいずれかを使用して基板13の上に印刷され得る。代替的に、イオノフォア混合物は、皿の中に注がれ、24時間乾燥されて膜が形成され得る。次いで、膜は、円形の薄片に切断されて、電極12、14に貼り付けられる。導電性ポリマーを有するイオノフォアは、同じく、ドロップキャストされ得るか、または電解重合を使用して堆積され得る。例示的なイオノフォアは、限定はしないが、カリウムイオノフォア、カルシウムイオノフォア、ナトリウムイオノフォア、マグネシウムイオノフォア、水素イオノフォア、硝酸塩イオノフォア、およびアンモニウムイオノフォアを含む。イオン/分子刷り込みポリマー混合物、抗体埋め込みポリマー混合物、またはタンパク質-イオノフォア混合物は、これらの方法のうちのいずれかを使用して印刷され得る。加えて、炭素と混合されたイオン/分子刷り込みポリマーは、ISE14の上にスクリーン印刷され得る。

40

50

【 0 0 3 2 】

次に図1Bを参照すると、イオンセンサ210の別の実施形態は、1つの基板213、1つの基準電極212、および4つのイオン選択電極214を含み得る。イオンセンサ210のこの実施形態の構成要素(たとえば、基板213、基準電極212およびISE214)は、図1Aの実施形態に関連する、上記で説明した特徴、材料などのいずれかまたはすべてを含み得る。図1Bの例は、ISE214の代替が可能な構成および配置を示しており、ISE214の多くの他の数、構成および配置が、他の代替実施形態において可能である。

【 0 0 3 3 】

次に図2を参照すると、pHセンサ20の一実施形態が、斜視図において示される。この実施形態では、pHセンサ20は、1つの基板23、1つの基準電極22、および1つのISE24を含む。いくつかの実施形態では、ISE24は、酸化イリジウムスズ(ITO)電極であり得る。pHセンサ20は、試料物質の中のpHを検出するために基準電極22によって生成された安定な基準電圧を提供するために、(図1Aに関連して)上記で説明したイオンセンサ10の態様および特徴のうちのいずれかを含み得る。

10

【 0 0 3 4 】

図3Aは、基板33、ISE32(イオン選択電極)、および電極ガード34を含むセンサ30の一部の斜視図である。ガード34は、本明細書で説明するセンサ実施形態のうちのいずれかの中に含まれ、イオンまたはpHの測定において望ましくない漏れ電流を低減するために、1つまたは複数のISE32の周りに少なくとも部分的に延びるように構成され得る。様々な実施形態では、ガード34は、限定はしないが、上記で列挙したイオン選択電極材料など、任意の高導電性材料で作製され得る。

20

【 0 0 3 5 】

図3Bは、基板53、ISE52の周りに配設されたセンサガード56、およびセンサガード56の外の基準電極54を含むイオンセンサ50の別の実施形態を示す。言い換えれば、センサガード56は、基準電極54とISE52との間に位置する。代替実施形態では、ガード56、基準電極54、およびISE52は、任意の他の好適なサイズ、形状および構成を有し得る。

【 0 0 3 6 】

図4A~図4Fは、図1Aのイオンセンサ10の上面図であり、底の層の上の基板13から開始して上方に作業する、センサ10の様々な層における追加の詳細を示す。図4Aは、基板13の上に印刷された電極12、14を示す。図4Bは、ISE14の上部にスクリーン印刷された変換材料21を示す。図4Cは、電極12、14の上に配置され、円形開口が各電極12、14の一部を露出させる絶縁層16を示す。絶縁材料16は、限定はしないが、PET接着剤を含む任意の好適な材料であり得る。

30

【 0 0 3 7 】

図4Dは、1つの基準膜23および2つのイオン選択膜25の追加を示す。基準膜は、基準電極12(図4Dでは見えない)の上に配設され、たとえば、塩化物含有塩と混合されたポリマーであり得る。図4Eは、試験溶液の流れの案内を助けてチャネルの中の試験溶液が途絶えることを回避するために絶縁層16の一部の上に配設された、フィルタまたは足場材料19(たとえば、フィルタ紙、親水性メッシュ、親水性膜、精製綿(または、「原綿」または「脱脂綿」))の追加を示す。最後に、図4Fは、出口細孔40および入口リップ41がイオンセンサ10の上に配設されたカバー18の追加を示す。カバー18の材料は、限定はしないが、親水性PET材料を含む任意の好適な材料であり得る。図4Fの例は、フィルタ材料19の上に配置された微小流体チャネル層(見えない)も含む。微小流体チャネル材料は、限定はしないが、PET接着剤を含む任意の好適な材料であり得る。

40

【 0 0 3 8 】

図5は、上記で説明した層を示す、図4A~図4Fのイオンセンサ10の分解組立図である。底部から上部に、層は、基板13と、銀-塩化銀層26で作製された基準電極12と、炭素層27で作製されたISE14と、変換材料21と、電極12、14に対する開口15を有する絶縁層16と、基準膜23およびイオン選択膜25と、フィルタ/足場材料19(たとえば、フィルタ紙、メッシュ、精製綿)と、微小流体チャネル層17と、出口細孔40および入口リップ4

50

1を有するカバー18とを含む。これらの様々な層は、互いに積み重ねられてイオンセンサ10を形成し得る。代替実施形態は、必要に応じて、より少ない層、追加の層、および/または異なる構成の層を含む場合がある。

【0039】

図6～図12は、様々なセンサの実施形態の可能な構成および層形成をさらに示す、イオンセンサまたはpHセンサの様々な実施形態を通して異なる断面を示す側面断面図である。図6は、イオンセンサ60のイオン選択電極66の断面を示すイオンセンサ60の側面断面図である。この図は、親水性カバー69、微小流体チャネル63、フィルタ材料67、絶縁層62、イオン選択膜64(ISM)、変換材料65、イオン選択電極材料66、および基板68を示す。本明細書で示す層のうちのいずれかは、上記で説明した例示的な材料または任意の他の好適な材料のうちのいずれかから作製され得る。

10

【0040】

図7は、イオン選択電極76、77を示す断面においてイオンセンサ70を示す、図6と同様の側面断面図である。この図はまた、親水性カバー79、微小流体チャネル73、フィルタ材料71、絶縁層72、ISM74、変換材料75、および基板78を示す。この実施形態における差は、イオン選択電極材料が、電極材料76、77の2つの異なる層、たとえば、炭素76および銀/塩化銀77を含むことである。

【0041】

図8は、親水性カバー87、微小流体チャネル83、フィルタ材料85、絶縁層82、ISM84、金属酸化物イオン選択電極86(たとえば、ITO)、および基板88を示すイオンセンサ80の別の実施形態の側面断面図である。

20

【0042】

図9は、親水性カバー97、微小流体チャネル93、フィルタ材料95、絶縁層92、金属酸化物イオン選択電極96(たとえば、ITO)、および基板98を示すpHセンサ90の側面断面図である。

【0043】

図10は、基準電極106を通る断面を示すイオンセンサ100の側面断面図である。この図では、親水性カバー107、微小流体チャネル103、フィルタ材料105、絶縁材料102、基準膜104(ポリマーでカバーされた塩化物、たとえばPDMSでカバーされたKClを含有する塩)、基準電極材料106(たとえば、Ag/AgCl)、および基板108が示される。

30

【0044】

図11は、基準電極114とイオン選択電極116の両方を示すイオンセンサ110の側面断面図である。この図は、基板112、イオン選択電極材料116(たとえば、銀/塩化銀113および炭素115)、変換材料118、ISM120、基準膜122(ポリマーでカバーされた塩化物、たとえばPDMSでカバーされたKClを含有する塩)、絶縁層124、フィルタ材料125、微小流体層126、および親水性カバー127を含む。再び、これは、単なる一実施形態であって、イオンセンサ110を構築するための一構成を示すことを意味するにすぎない。

【0045】

図12は、基準電極134とイオン選択電極136の両方を示すpHセンサ130の側面断面図である。この図は、基板132、金属酸化物イオン選択電極材料136、基準膜138(ポリマーでカバーされた塩化物、たとえばPDMSでカバーされたKClを含有する塩)、絶縁層140、微小流体層142、フィルタ材料135、および親水性カバー137を含む。再び、これは、単なる一実施形態であって、pHセンサ130を構築するための一構成を示すことを意味するにすぎない。

40

【0046】

上記で説明したセンサは、いくつかの固有で有利な特徴を有する。たとえば、センサは、使い捨てであり、使用前の調整を必要としない、固体で生体適合性の平面基準電極を含む。同じく、センサは、現在利用可能なイオンセンサに一般的にあり得る、使用直前に較正されることを必要としない。イオン選択電極は、イオンを検出するための、イオノフォア膜および分子刷り込みポリマーなどのイオン選択膜を有する、ITOなどの金属酸化物を

50

有し得る。いくつかの実施形態では、イオン選択電極は、基準電極および望ましくない電流経路からの漏れを低減または除外するために、ガードを使用して分離される。

【0047】

一実施形態では、センサの中の微小流体は、それが唾液の中のイオンを検出するために使用されることを可能にし、その試料は、直接口から、たとえば舌の上にセンサの一端を置くことによって抽出される。別の実施形態では、センサは、汗の中のイオンを検出するために使用され得、その試料は、皮膚(たとえば、汗パッチ)から直接抽出される。他の実施形態では、センサと一体化された微小流体は、血液、血清、または尿の中のイオンを検出するために使用され得る。健康の用途に加えて、センサは、農業、水産養殖、芸術、食品および飲料、水、排水、家畜、および製造業の分野において使用され得る。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、イオンセンサは、モル浸透圧濃度を測定する水和センサ(hydration sensor)と一体化され得る。モル浸透圧濃度およびイオン濃度を測定することは、主要な未知のイオンの濃度を推定するために使用され得る。たとえば、汗の中の主要な電解質は、ナトリウム、カリウムおよび塩化物である。汗のモル浸透圧濃度およびカリウムを測定することは、ナトリウムの濃度を推定するために使用され得る。

【0049】

一実施形態では、イオンセンサの電位差測定の測定結果(potentiometric measurements)が、流体検出のために使用され得る。イオン選択電極の電位は、流体がISEと基準電極の両方をカバーしないとき、浮遊している。流体が両方の電極をカバーすると、イオンセンサの電位は、校正曲線による所定の領域に進む。この方法は、流体検出のために使用され得る。

20

【0050】

別の実施形態では、イオンセンサの電位差測定の測定結果が、故障したセンサを検出するために使用され得る。たとえば、1つまたは複数のイオン選択電極が基準電極と短絡する場合、電位差はゼロになる。別の例は、イオン選択電極または基準電極が部分的または全体的にカバーされない場合、電位差は、校正曲線による所定の範囲より低くなることである。

【0051】

実験

30

【0052】

次に図13を参照すると、イオンセンサ150を使用するための方法が、次に説明される。同じまたは同様の方法は、同じく、pHセンサを用いて使用され得る。一例によれば、イオン選択電極151と基準電極152との間の電位差が、高インピーダンス増幅器153によって測定される(すなわち、電位差測定)。測定データは、高精度アナログデータ取得システム154によって取得される。一実験では、カリウムイオンセンサが、上記で説明したよう作製された。それらは、標準のKCl溶液の中に浸漬され、KCl溶液は、30mMのNaClおよび2.5mMのCaCl₂と混合された。KCl溶液の濃度は、1mMおよび100mMであった。上記の溶液の中に浸漬された異なる使い捨てセンサの電圧差が測定された。

【0053】

図14は、供試センサの電位差を示す。1mMのKClに対する電位差と、30mMのNaClおよび2.5mMのCaCl₂で混合された1mMのKClに対する電位差とは重なった。同様に、100mMのKClにおける電位差と、30mMのNaClおよび2.5mMのCaCl₂で混合された100mMのKClにおける電位差とは重なった。これは、干渉イオンはセンサの電位を変えないことを示し、基準電極152の安定性およびイオン選択電極151の特異性を示す。

40

【0054】

図15Aは、カリウムイオン選択電極、ナトリウムイオン選択電極、および基準電極を用いるイオンセンサを使用する別の実験の結果を示す。カリウム、ナトリウム、カルシウムおよび塩化物のイオンを有する溶液の中の、カリウムおよびナトリウムのイオンの測定値が、図15Aに示される。溶液の濃度は、10mMのNaCl+10mMのKCl+2.5mMのCaCl₂

50

と、100mMのNaCl+100mMのKCl+2.5mMのCaCl₂とである。

【0055】

図15Bは、上記で説明したイオンセンサを使用して汗および唾液の試料の中のカリウムおよびナトリウムのイオンの測定値を示す。これらの測定された電位差は、標準イオンメータから測定されたイオンの濃度に対してプロットされる。上述のイオンセンサの測定値の、標準イオンメータとの相関は、0.9(決定係数(R-square))を超える。図15Aにおける較正曲線は、汗および唾液の試料の中のイオン濃度を推定するために使用され、図15Cに示される。上述のイオンセンサを使用して測定されたイオン濃度の、標準イオンメータとの相関は、0.9(決定係数)を超える。

10

【0056】

上記の説明は、イオンセンサのための改善された基準電極、ならびにイオンセンサ自体およびそのようなセンサを作製するための方法の実施形態の完全な説明となることを意図されている。単なる例の説明であることが意図されており、本発明の範囲を限定することは意図されていない。

【符号の説明】

【0057】

10	イオンセンサ	
12	基準電極	
13	基板	
14	イオン選択電極(ISE)	20
15	開口	
16	絶縁層	
17	微小流体チャネル層	
18	カバー	
19	フィルタ/足場材料	
20	pHセンサ	
21	変換材料	
22	基準電極	
23	基板	
24	ISE	30
25	イオン選択膜	
26	銀-塩化銀層	
27	炭素層	
30	センサ	
32	ISE	
33	基板	
34	電極ガード	
40	出口細孔	
41	入口リップ	
50	イオンセンサ	40
52	ISE	
53	基板	
54	基準電極	
56	センサガード	
60	イオンセンサ	
62	絶縁層	
63	微小流体チャネル	
64	イオン選択膜(ISM)	
65	変換材料	
66	イオン選択電極材料	50

67	フィルタ材料	
68	基板	
69	親水性カバー	
70	イオンセンサ	
71	フィルタ材料	
72	絶縁層	
73	微小流体チャネル	
74	ISM	
75	変換材料	
76	電極材料	10
77	電極材料	
78	基板	
79	親水性カバー	
80	イオンセンサ	
82	絶縁層	
83	微小流体チャネル	
84	ISM	
85	フィルタ材料	
86	金属酸化物イオン選択電極	
87	親水性カバー	20
88	基板	
90	pHセンサ	
92	絶縁層	
93	微小流体チャネル	
95	フィルタ材料	
96	金属酸化物イオン選択電極	
97	親水性カバー	
98	基板	
100	イオンセンサ	
102	絶縁層	30
103	微小流体チャネル	
104	基準膜	
105	フィルタ材料	
106	基準電極材料	
107	親水性カバー	
108	基板	
110	イオンセンサ	
112	基板	
113	銀/塩化銀	
114	基準電極	40
115	炭素	
116	イオン選択電極材料	
118	変換材料	
120	ISM	
122	基準膜	
124	絶縁層	
125	フィルタ材料	
126	微小流体層	
127	親水性カバー	
130	pHセンサ	50

- 132 基板
- 134 基準電極
- 135 フィルタ材料
- 136 イオン選択電極
- 137 親水性カバー
- 138 基準膜
- 140 絶縁層
- 142 微小流体層
- 150 イオンセンサ
- 151 イオン選択電極
- 152 基準電極
- 153 高インピーダンス増幅器
- 154 高精度アナログデータ取得システム
- 210 イオンセンサ
- 212 基準電極
- 213 基板
- 214 イオン選択電極

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

【図 1 B】

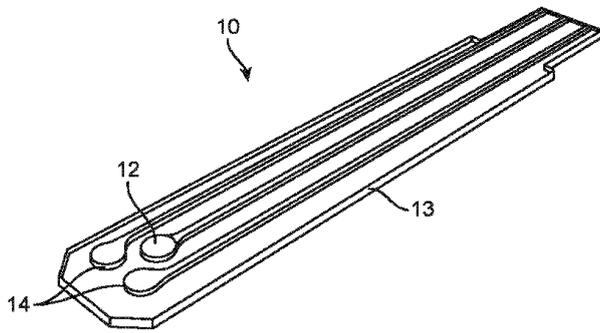


FIG. 1A

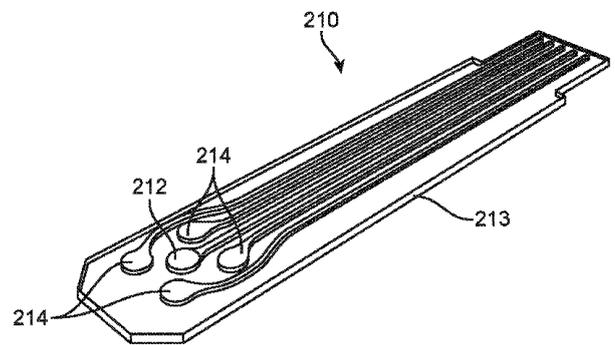


FIG. 1B

【 図 2 】

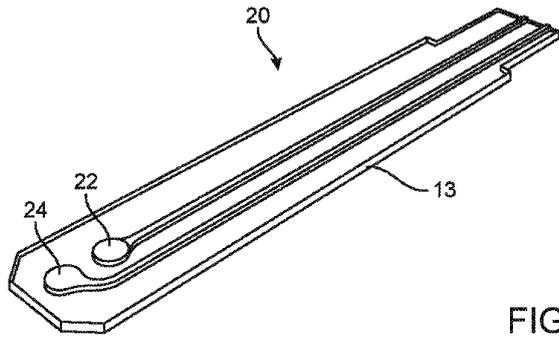


FIG. 2

【 図 3 A 】

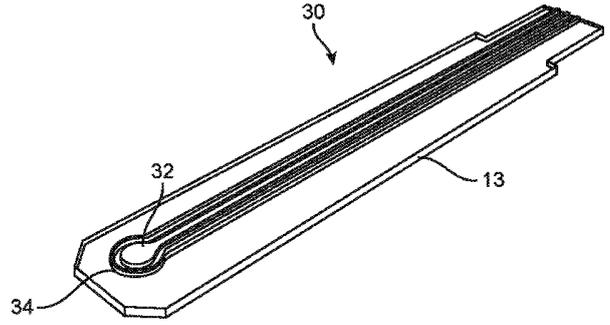


FIG. 3A

【 図 3 B 】

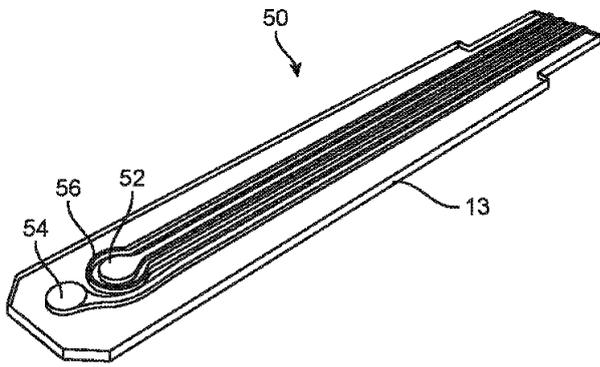


FIG. 3B

【 図 4 A 】

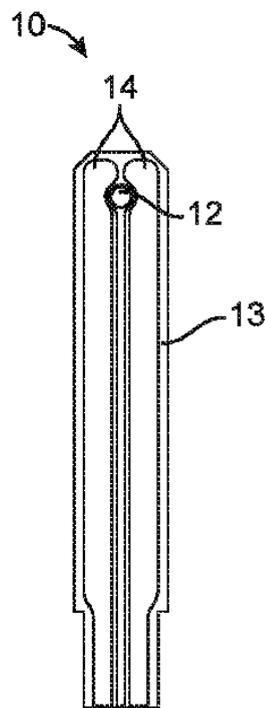


FIG. 4A

10

20

30

40

50

【 図 4 B 】

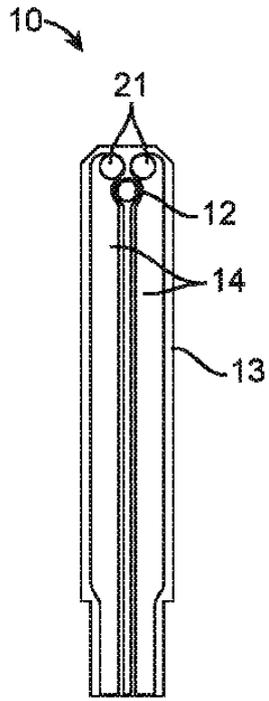


FIG. 4B

【 図 4 C 】

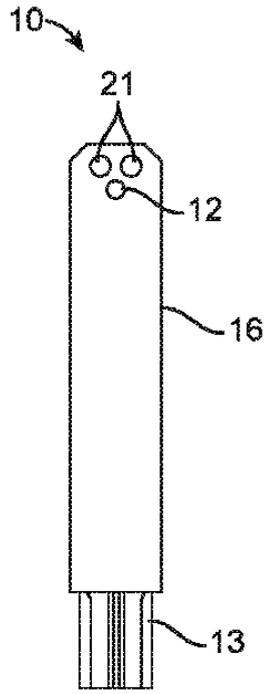


FIG. 4C

10

20

【 図 4 D 】

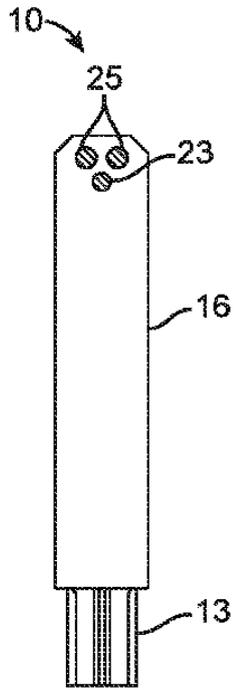


FIG. 4D

【 図 4 E 】

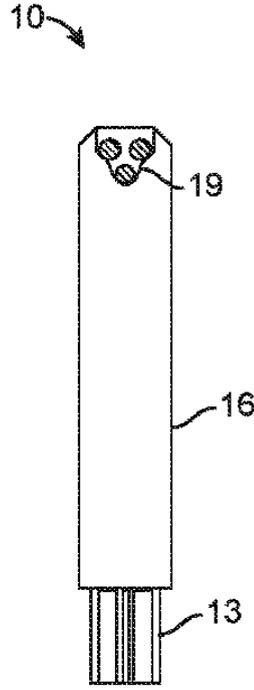


FIG. 4E

30

40

50

【 図 4 F 】

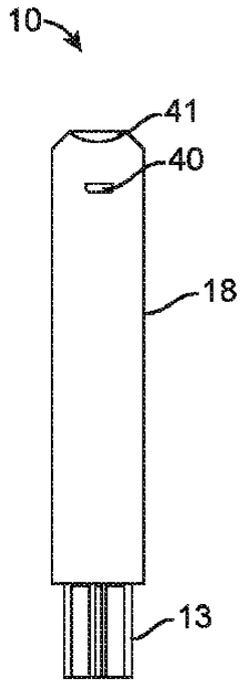


FIG. 4F

【 図 5 】

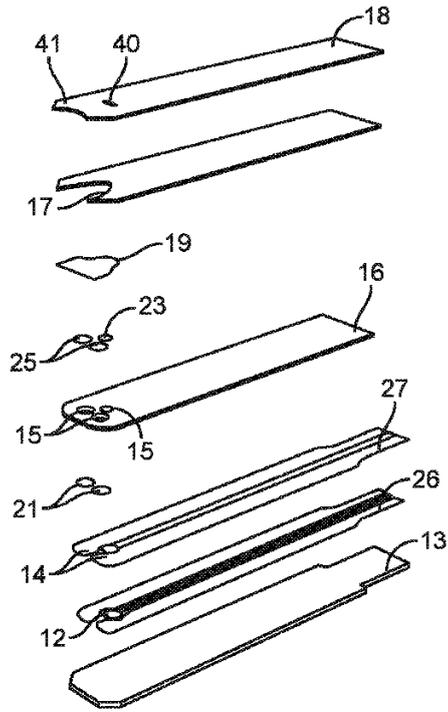


FIG. 5

10

20

【 図 6 】

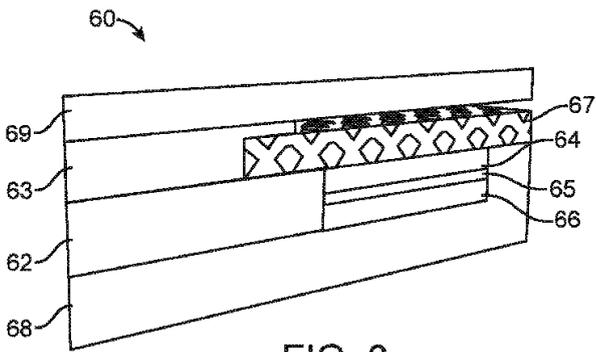


FIG. 6

【 図 7 】

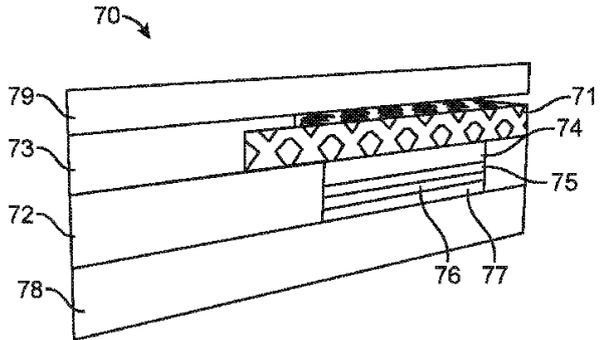


FIG. 7

30

40

50

【 図 8 】

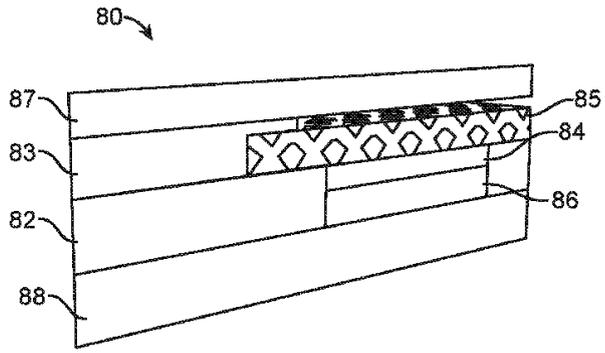


FIG. 8

【 図 9 】

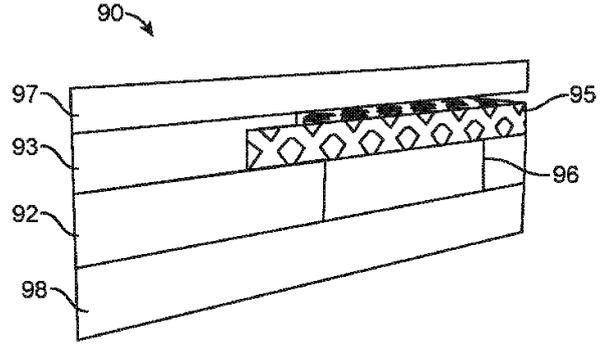


FIG. 9

10

【 図 1 0 】

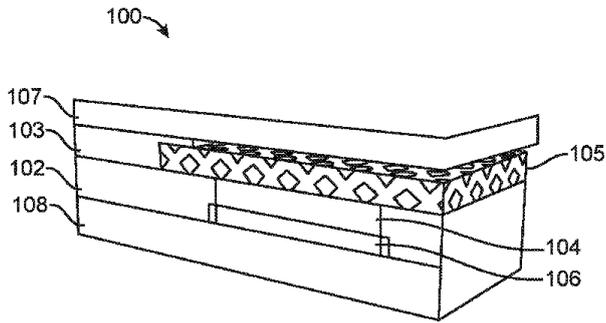


FIG. 10

【 図 1 1 】

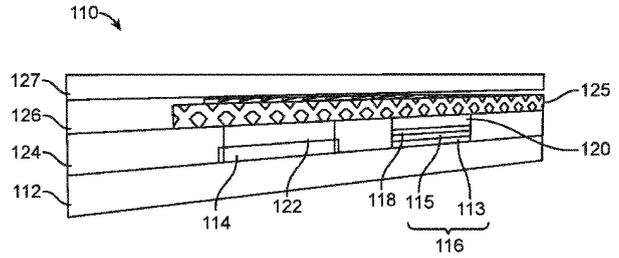


FIG. 11

20

30

40

50

【図12】

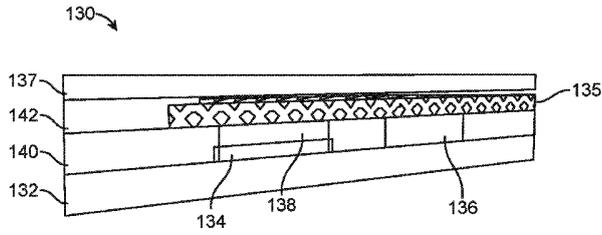


FIG. 12

【図13】

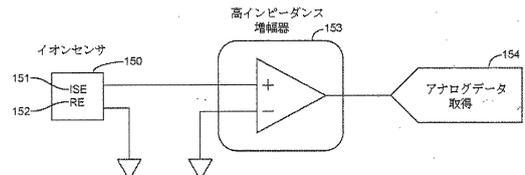


FIG. 13

10

【図14】

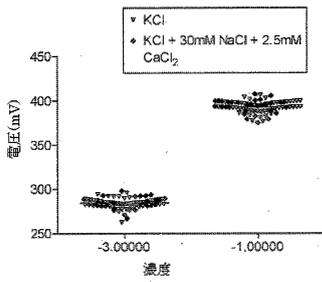


FIG. 14

【図15】

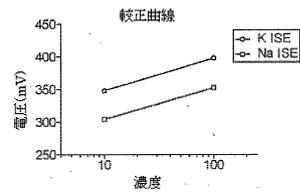


FIG. 15

20

【図16】

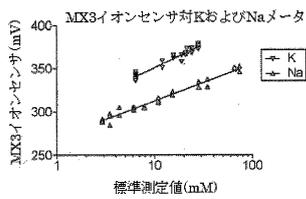


FIG. 16

【図17】

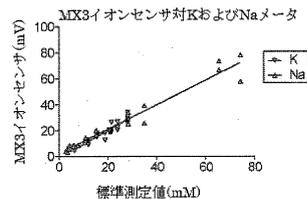


FIG. 17

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N27/30 G01N27/333 G01N27/403 G01N27/327 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/032785 A1 (CHA GEUN SIG [KR] ET AL) 25 October 2001 (2001-10-25)	1-5, 13, 16, 17, 19-21, 23-26, 28, 32, 35, 36
Y	fig. 1,2 and corresponding text passages examples 3,7,8,9,10 [0050,0087-0089,0145,01770187-0190]	6,7,11, 27
Y	US 6 554 982 B1 (SHIN JAE HO [KR] ET AL) 29 April 2003 (2003-04-29) claims 4,8	1-5, 8-10, 12-26, 28-38
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 14 January 2020		Date of mailing of the international search report 21/01/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Klein, Marc-Oliver

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/055607

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/137980 A1 (LAUKS IMANTS [CA] ET AL) 29 June 2006 (2006-06-29) fig. 1,3,8-10 and corresponding text passages [0119]	1-38
Y	----- US 2010/176006 A1 (BICKFORD JAMES A [US] ET AL) 15 July 2010 (2010-07-15) fig. 3,7,13 and corresponding text passages example 1 [0062]	1-5, 8-10,13, 15-26, 28-30, 32,34-38
A	----- US 2002/065332 A1 (CHOI YONG SUK [KR] ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30) fig. 4 and corresponding text passages claims 12-17, 22,25	1-38
A	----- US 2002/011408 A1 (LEE JAE SEON [KR] ET AL) 31 January 2002 (2002-01-31) fig. 3 and corresponding text passages claims 1-6	1-18
Y	----- US 2017/261461 A1 (BYCHKOVA VALERIYA [US] ET AL) 14 September 2017 (2017-09-14) fig. 1-4 and corresponding text passages table 1 example 1 claims 1-7	11,12, 14,31,33
Y	----- US 2015/226695 A1 (BAKKER ERIC [CH] ET AL) 13 August 2015 (2015-08-13) fig. 1 and corresponding text passages claim 2 -----	6,7,27

10

20

30

40

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/055607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001032785 A1	25-10-2001	KR 20010092830 A US 2001032785 A1	27-10-2001 25-10-2001
US 6554982 B1	29-04-2003	CN 1357105 A DE 60022177 T2 EP 1171765 A1 JP 3667639 B2 JP 2002540424 A KR 20000061275 A US 6554982 B1 WO 0058720 A1	03-07-2002 08-06-2006 16-01-2002 06-07-2005 26-11-2002 16-10-2000 29-04-2003 05-10-2000
US 2006137980 A1	29-06-2006	AU 2003286060 A1 CA 2547698 A1 DK 1567855 T3 EP 1567855 A1 EP 2293054 A1 EP 3421982 A1 ES 2688166 T3 JP 4559231 B2 JP 2006508349 A TW I328114 B US 2006137980 A1 WO 2004051251 A1	23-06-2004 17-06-2004 08-10-2018 31-08-2005 09-03-2011 02-01-2019 31-10-2018 06-10-2010 09-03-2006 01-08-2010 29-06-2006 17-06-2004
US 2010176006 A1	15-07-2010	US 2010176006 A1 US 2015198557 A1	15-07-2010 16-07-2015
US 2002065332 A1	30-05-2002	AT 555378 T EP 1193495 A2 US 2002065332 A1	15-05-2012 03-04-2002 30-05-2002
US 2002011408 A1	31-01-2002	AT 459874 T EP 1164372 A2 KR 20010111514 A US 2002011408 A1	15-03-2010 19-12-2001 19-12-2001 31-01-2002
US 2017261461 A1	14-09-2017	CN 107112495 A EP 3213360 A1 JP 2017532571 A US 2017261461 A1 WO 2016069935 A1	29-08-2017 06-09-2017 02-11-2017 14-09-2017 06-05-2016
US 2015226695 A1	13-08-2015	AU 2013314262 A1 CA 2882695 A1 EP 2895256 A1 US 2015226695 A1 WO 2014041114 A1	05-03-2015 20-03-2014 22-07-2015 13-08-2015 20-03-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N	27/416	3 5 1 B
G 0 1 N	27/416	3 5 1 A
G 0 1 N	27/416	3 5 3 Z
G 0 1 N	27/416	3 5 1 J

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

・ パーチズ・ストリート・ 3 7

(72)発明者

ユー・リアン

オーストラリア・ 3 0 5 3 ・ カールトン・ブーベリー・ストリート・ 6 0 5 / 6 7

(72)発明者

エフストラティオス・スカフィダス

オーストラリア・ 3 0 7 1 ・ ソーンベリー・グーチ・ストリート・ 7 1