

一种多孔高分子半透膜的制备方法及其产品

技术领域

本发明涉及生物传感器技术领域，尤其涉及一种多孔高分子半透膜制备方法及其产品。

背景技术

高分子半透膜是生物传感器，尤其是可植入生物传感器至关重要的组成部分。以电化学生物传感器为例，高分子半透膜最重要的功能是控制生物物质从外部环境到传感器电极表面的扩散速度，这是因为传感器的线性响应浓度范围通常远小于环境中生物物质的实际浓度。对于小分子生物物质，其扩散速度主要取决于高分子半透膜的亲水性与厚度：生物物质无法在没有亲水性及低亲水性的膜中进行扩散，当高分子膜的亲水性达到一定水平后，生物物质的扩散速度随着膜亲水性的增加而提高。为了降低生物物质在亲水性半透膜中的扩散速度，人们往往采用增加半透膜厚度的方法，但是，此方法对于植入型生物传感器很多时候并不可取：如果把生物物质从外部环境到传感器电极表面看成一个一维扩散体系，根据费克第二定律，扩散速度（生物物质在外部环境及电极表面的浓度差）与高分子半透膜厚度的平方成反比，也就是说，当高分子膜的结构不变时，为了将扩散速度降低一半，我们需要把半透膜的厚度增加到四倍的水平。这往往需要我们经过多次涂膜才能得到所需要的厚度，同时，多次涂膜也给生产中膜厚度的控制带来不便，使同批次一致性难以得到保证。另外，可植入生物传感器在使用中经常会与周围的肌肉、脂肪等软组织产生摩擦，而亲水性的高分子膜在疏水性的生物传感器表面往往附着力较差，这会降低传感器的稳定性，严重的时候还会出现半透膜从传感器表面脱落的情况。

发明内容

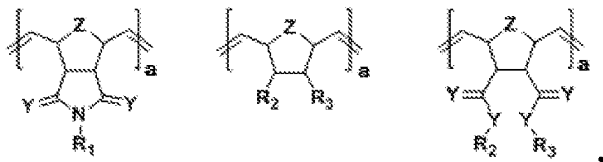
本发明的目的在于提供一种多孔高分子半透膜的制备方法，将疏水聚降冰片烯类高分子材料与含硫醇官能团的亲水小分子的混合溶液涂覆于生物传感器电极表面并进行交联，所得产物的高分子疏水性使半透膜在生物传感器表面有良好的附着力，多孔结构能够保证生物物质扩散到生物传感器表面，且在不明显改变膜厚度的情况下调节生物物质在半透膜中的扩散速度。

为达到以上目的，本发明技术方案如下：

一种多孔高分子半透膜的制备方法，包括如下步骤：将疏水性聚降冰片烯类高分子与含硫醇官能团的亲水性小分子交联剂在可同时溶解二者的溶剂中溶解混合，得涂膜溶液；在生物传感器电极表面进行涂膜，干燥、此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离，之后成膜进行交联后移除未反应亲水性小分子交联剂，再次干燥制得多孔高分子半透膜。亲水性小分子交联剂比例太小则无法形成相分离不能产生多孔结构，或多孔结构过疏，生物物质无法穿过半透膜或

在半透膜中的扩散速度过低。亲水性小分子交联剂比例太多则会形成其他相分离结构，使生物物质在半透膜中的扩散速度过快。

前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述疏水性聚降冰片烯类高分子的结构式如下：



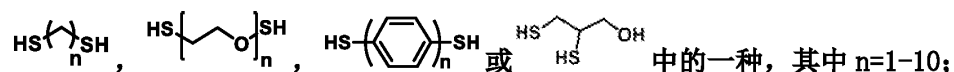
其中 Z 为 CH₂、CH₂CH₂、O、S、N-R₄ 或 C=C(R₅R₆) 中的一种；Y 为 O、S、NH 中的一种；R₁ 为 H、

直链/含支链/环状烷基、含脂类/醚类的基团或 $\left[\text{CH}_2 \text{CH}(\text{R}_7) \text{N}^+(\text{R}_8) \text{R}_9 \right]^+ \text{X}^-$ 中的一种；R₂、R₃ 为直链/含支链

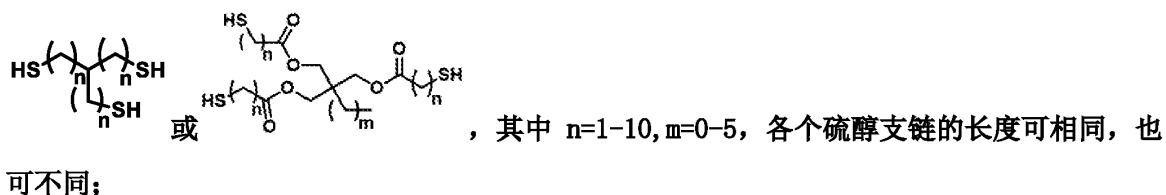
/环状烷基、 $\left[\text{CH}_2 \text{CH}(\text{R}_7) \text{N}^+(\text{R}_8) \text{R}_9 \right]^+ \text{X}^-$ 中的一种，R₂ 与 R₃ 可相同或不同；R₄ 为直链/含支链/环状烷基中的一种；R₅、R₆ 为 H 或烷基，R₅ 与 R₆ 可相同或不同；n=1-10，R₇、R₈、R₉ 为 H 或烷基，R₇ 与 R₈ 与 R₉ 可相同或不同；所述聚降冰片烯类高分子的分子量为 10000g/mol - 2000000g/mol；所述亲水性小分子交联剂含 2 个以上硫醇官能团。

前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述聚降冰片烯类高分子的分子量为 200000g/mol - 1000000g/mol；所述亲水性小分子交联剂含 2-4 个硫醇官能团。

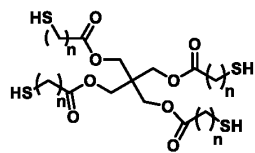
前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述含 2 个硫醇官能团的小分子交联剂结构式为：



所述含 3 个硫醇官能团的小分子交联剂结构式为：



所述含 4 个硫醇官能团的小分子交联剂结构式为：



前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述疏水性聚降冰片烯类高分子与亲水性小分子交联剂的用量比例按照 C=C:-SH 摩尔比为 10:1 至 1:20；所述溶剂为四氢呋喃、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、水中的一种或者任意两种的混合物；所述涂膜溶液中疏水性聚降冰片烯

类高分子的质量浓度为 1%-25%。

前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述涂膜为提拉涂膜、旋转涂膜、刮刀涂膜或喷涂；所述涂膜过程的环境温度为 15-60℃；所述两次干燥均为在 15-80℃环境中干燥 1min-2h（干燥温度越高，形成多孔结构的时间越短，但如果温度过高则会影响多孔结构的形成，因为温度升高，高分子链的活动性也同时提高，且小分子交联剂也有可能蒸发，从而影响多孔结构的形成）。

前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述涂膜过程的环境温度优选为 25-50℃；第一次干燥后将膜放置于气态溶剂环境中进一步促进疏水性成分与亲水性成分的相分离，所述气态溶剂为溶解疏水性聚降冰片烯类高分子所用的溶剂（如四氢呋喃、乙醇、丙醇、丁醇等）。

前述多孔高分子半透膜的制备方法，所述交联为将覆于生物传感器电极表面的高分子半透膜进行 UV 交联或加热交联；所述 UV 交联波长为 250-400nm；所述加热交联为 50-80℃下反应 0.5-4 小时。

如前任一所述方法制得的多孔高分子半透膜。

前述的多孔高分子半透膜，膜厚度为 200nm-100 μm，优选厚度 1-20μm。

与现有技术相比，本发明的有益效果是：

本发明提供了一种多孔高分子半透膜，其最终形成多孔结构。多孔高分子半透膜中高分子的疏水性使半透膜在传感器表面有着良好的附着力，多孔结构能够保证生物物质可以扩散到传感器表面。通过控制疏水聚降冰片烯类高分子与亲水小分子交联剂成分间的亲水性差异、两者的比例以及相分离过程中的环境参数，可以有效的控制多孔结构的形成，从而在不明显改变高分子膜厚度的情况下调节生物物质在半透膜中的扩散速度。

附图说明

图 1 为原子力显微镜分析多孔高分子半透膜的表面形态；

图 2 为原子力显微镜分析无多孔高分子半透膜的表面形态；

图 3 为覆有无多孔结构的高分子半透膜时，生物传感器对葡萄糖浓度的响应；

图 4 为覆有多孔结构的高分子半透膜时，生物传感器对葡萄糖浓度的响应。

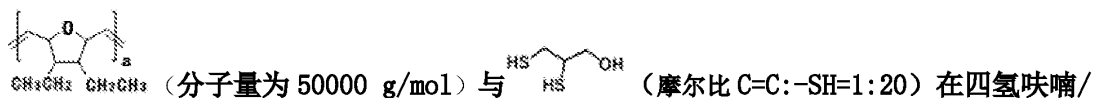
具体实施方式

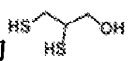
本发明实施例 1：一种多孔高分子半透膜的制备方法：

聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺（分子量为 100000 g/mol）与季戊四醇四巯基乙酸酯（摩尔比 C=C:-SH=1:4）在四氢呋喃/正丁醇（ $V_{THF}:V_{n-Butanol}=1:4$ ）混合溶剂中溶解形成涂膜溶液（高分子聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺的质量百分比浓度为 10%）；将生物传感器浸入涂膜溶液中，30℃下用提拉法在生物传感器的电极表面涂覆一层高分子膜；在 30℃环境下干燥 60 分钟，此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离；对高分子膜进行 UV 交联，UV 波长 365nm，能

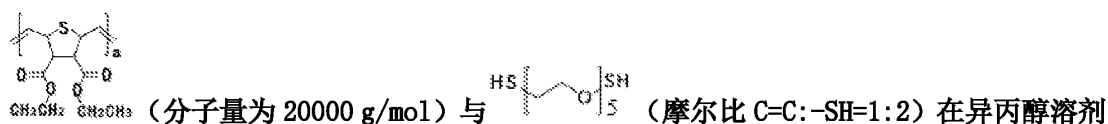
量密度 $25\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 下, 交联时间 4 分钟; 交联后, 将生物传感器浸入正丁醇中 1 分钟, 移除未反应的季戊四醇四巯基乙酸酯, 30°C 环境下干燥 60 分钟后得多孔高分子半透膜, 厚度为 $12\text{ }\mu\text{m}$ 。

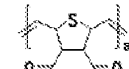
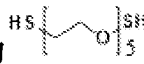
实施例 2: 一种多孔高分子半透膜的制备方法:



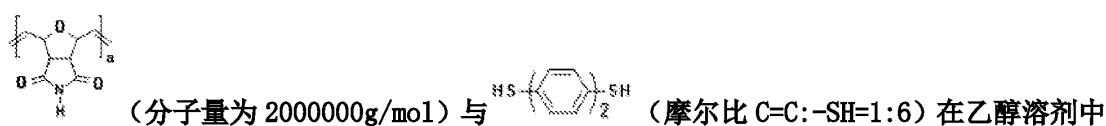
异丙醇 ($V_{\text{TIP}}:V_{\text{iso-propanol}}=1:1$) 混合溶剂中溶解形成涂膜溶液 (高分子  的质量百分比浓度为 10%); 25°C 下在生物传感器电极表面进行刮刀涂膜; 在 30°C 环境下干燥 30 分钟, 此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离; 之后对高分子膜进行 UV 交联, UV 交联波长 254nm , 能量密度 $25\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 下, 交联时间 6 分钟; 交联后, 将传感器浸入乙醇中 1 分钟, 移除未反应的 , 再次在 30°C 环境下干燥 120 分钟后得多孔高分子半透膜, 厚度为 $13\text{ }\mu\text{m}$ 。

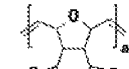
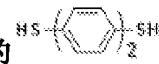
实施例 3: 一种多孔高分子半透膜的制备方法:

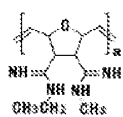


中溶解形成涂膜溶液 (高分子  的质量百分比浓度为 2%); 20°C 下在生物传感器电极表面进行旋转涂膜; 在 40°C 环境下干燥 30 分钟, 此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离; 之后对高分子膜进行加热交联, 80°C 下交联 1 小时; 交联后, 将传感器浸入乙醇中 10 秒, 移除未反应的 , 40°C 环境下干燥 60 分钟后得多孔高分子半透膜, 厚度为 350nm 。

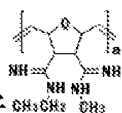
实施例 4: 一种多孔高分子半透膜的制备方法:



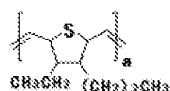
溶解形成涂膜溶液 (高分子  的质量百分比浓度为 20%); 35°C 下在生物传感器电极表面进行喷涂涂膜; 在 50°C 环境下干燥 120 分钟, 此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离; 之后对高分子膜加热交联, 80°C 下交联 120 分钟; 交联后, 将传感器浸入乙醇中 1 分钟, 移除未反应的 , 50°C 环境下干燥 120 分钟后得多孔高分子半透膜, 厚度为 $70\text{ }\mu\text{m}$ 。

实施例 5：一种多孔高分子半透膜的制备方法：

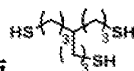
(分子量为 100000g/mol) 与聚硫醇 (摩尔比 $\text{C}=\text{C} : -\text{SH} = 1:5$) 在丙醇溶剂中



溶解形成涂膜溶液 (高分子 CH_3CH_2 CH_3 的质量百分比浓度为 15%)；将生物传感器浸入涂膜溶液中，35℃下在生物传感器电极表面进行提拉涂膜；在 20℃环境下干燥 1 小时，此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离；之后对高分子膜进行 UV 交联，UV 波长 365nm，能量密度 $25\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 下，交联时间 8 分钟；交联后，将传感器浸入乙醇中 1 分钟，移除未反应的聚硫醇，再次在 20℃环境下干燥 1 小时后得多孔高分子半透膜，厚度为 12 μm 。

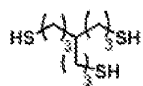
实施例 6：一种多孔高分子半透膜的制备方法：

(分子量为 300000g/mol) 与

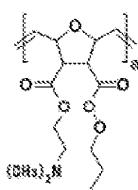


(摩尔比 $\text{C}=\text{C} : -\text{SH} = 9:1$) 在四氢

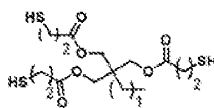
呋喃溶剂中溶解形成涂膜溶液 (高分子 CH_3CH_2 CH_3 的质量百分比浓度为 15%)；将生物传感器浸入涂膜溶液中，20℃下在生物传感器电极表面进行提拉涂膜；20℃环境下干燥 40 分钟，此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离，随后放置于 25℃乙醇的饱和蒸汽中进一步促进疏水性成分与亲水性成分的相分离；之后对高分子膜进行 UV 交联，UV 交联波长 300 nm 能量密度 $20\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 下，交联时间 5 分钟；交联后，将传感器浸入乙醇中 1 分钟，移除未反应的



，再次 30℃环境下干燥 40 分钟后得多孔高分子半透膜，厚度为 13 μm 。

实施例 7：一种多孔高分子半透膜的制备方法：

(分子量为 150000g/mol) 与



(摩尔比 $\text{C}=\text{C} : -\text{SH} = 10:7$)

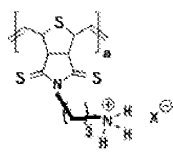
在异丙醇溶剂中溶解形成涂膜溶液 (高分子 CH_3CH_2 CH_3 的质量百分比浓度为 15%)；20℃下在生物传感器电极表面进行刮刀涂膜；在 35℃环境下干燥 60 分钟，此过程中疏水性成分与亲水

性成分产生相分离；之后对高分子膜进行 UV 交联，UV 交联波长 365 nm，能量密度 $100\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$

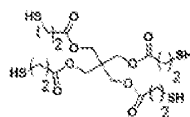
下，交联时间 5 分钟；交联后将生物传感器浸入乙醇中 1 分钟，移除未反应

再次 35°C 环境下干燥 60 分钟得多孔高分子半透膜，厚度为 $40\text{ }\mu\text{m}$ 。

实施例 8：一种多孔高分子半透膜的制备方法：

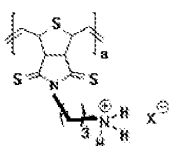


(分子量为 600000 g/mol) 与



(摩尔比 $\text{C}=\text{C} : -\text{SH} = 10:7$)

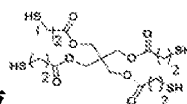
在乙醇中溶解形成涂膜溶液（高分子



的质量百分比浓度为 10%）；将生物传感器

浸入涂膜溶液中， 25°C 下在生物传感器电极表面进行提拉涂膜；在 25°C 环境下干燥 2 小时，此过程中疏水性成分与亲水性成分产生相分离；之后对高分子膜进行加热交联， 80°C 下交联 2 小

时；交联后将生物传感器浸入乙醇中 1 分钟，移除未反应



再次在 25°C 环境下干燥 2 小时得多孔高分子半透膜，厚度为 $8\text{ }\mu\text{m}$ 。

为了验证本发明多孔高分子半透膜的使用效果，发明人还进行了对比试验，制备了比较用生物传感器（通过降低亲水性交联剂的用量比例，在同样的生物传感器表面涂覆形成没有多孔结构的聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺薄膜），与上述实施例 1 所得多孔高分子半透膜生物传感器进行性能对比。

实验例：

一、高分子半透膜的多孔结构

利用 Filmetrics F40 光谱测量系统测得实施例 1 所得多孔高分子半透膜厚度约 $12\text{ }\mu\text{m}$ 。图 1 展示了对高分子膜表面利用 AFM 进行表征所得到的结果，如图所示，富集的亲水性小分子形成微液滴分布在疏水性的高分子膜结构中，被移除后在膜中留下了深色圆斑显示的孔状结构；

利用 Filmetrics F40 光谱测量系统测得无多孔结构高分子膜的厚度为 $6\text{ }\mu\text{m}$ 。图 2 展示了对无多孔结构高分子膜表面利用 AFM 进行表征所得到的结果。

二、高分子半透膜溶胀度对比实验结果

1. 实验内容

利用表面等离子共振实验测量高分子膜在水中的溶胀度。

2. 实验结果

没有多孔结构的聚 N-正丙基氧杂降冰片烯酰亚胺交联后在磷酸盐缓冲液中的溶胀度为 109%，葡萄糖难以扩散穿过此高疏水性半透膜到达电极表面，产生电流响应；具有多孔结构的聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺膜在磷酸盐溶液中的溶胀度为 111%，仅略高于没有多孔结构的膜。

3. 结论

由实验结果可知，有多孔结构的聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺薄膜与没有多孔结构薄膜在水中溶胀度的差异不大，多孔薄膜的高分子网络构架保持了聚 N-正丁基氧杂降冰片烯酰亚胺的疏水性特点。

三、生物传感器对溶液中葡萄糖浓度变化的响应对比实验

1. 实验材料

实施例 1 所得多孔高分子半透膜生物传感器；

与实施例 1 反应原料相同，所得无多孔结构高分子膜生物传感器（对比例）；

生物传感器以 PET 为基底，通过喷墨打印金导电墨水形成三电极结构：其中，工作电极及参比电极位于传感器正面，工作电极表面附着葡萄糖氧化酶，Ag/AgCl 构成参比电极；传感器反面的金导电层形成对电极。

2. 实验内容

将传感器置于葡萄糖的磷酸盐缓冲液中测量对葡萄糖浓度变化的响应。

3. 实验结果

厚度为 $6\mu\text{m}$ 的无多孔结构高分子膜生物传感器无法对溶液中葡萄糖的浓度变化产生响应，如图 3；而多孔高分子半透膜生物传感器对溶液中葡萄糖的浓度变化产生快速响应，如图 4。

在上述溶胀度对比实验中，多孔高分子膜的溶胀度提高较少，其提高程度并不能显著提升葡萄糖在半透膜中的扩散速度。在不同厚度有多孔与无多孔结构高分子半透膜制生物传感器对葡萄糖浓度变化的响应对比实验中，即使有多孔结构的高分子半透膜厚度是无多孔结构高分子膜的 2 倍，具有多孔结构的高分子半透膜仍然能够显著提高葡萄糖的扩散能力，保证生物传感器的响应能力。