

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 29/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480042217.3

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100507549C

[22] 申请日 2004.12.17

[21] 申请号 200480042217.3

[30] 优先权

[32] 2003.12.30 [33] US [31] 60/533,169

[32] 2004.11.12 [33] US [31] 10/987,522

[32] 2004.11.12 [33] US [31] 10/987,075

[86] 国际申请 PCT/US2004/042382 2004.12.17

[87] 国际公布 WO2005/066092 英 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.30

[73] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 约翰·P·巴埃佐尔德

卡尔·E·本松

马尔科·G·博马里托

迈克尔·P·丹尼尔斯

艾伯特·I·埃费拉茨

佩吉-让·P·弗拉尼根

本顿·M·弗里 卡里·A·基普克

布伦德·B·拉克希米

查尔斯·M·利尔

乔治·G·I·莫尔 朗·N·阮

拉胡尔·沙阿 彼得·A·施塔克

[56] 参考文献

WO02095940A 2002.11.28

JP11-109630A 1999.4.23

审查员 王树玲

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 林 潮 樊卫民

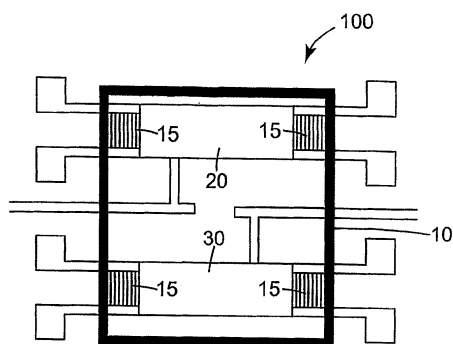
权利要求书 8 页 说明书 103 页 附图 3 页

[54] 发明名称

包括层的声传感器和涂渍该声传感器的方法

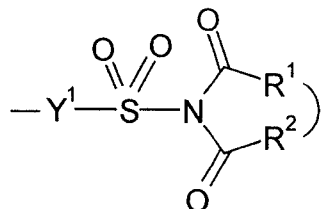
[57] 摘要

本发明公开了一种声传感器，优选表面声波传感器，更优选剪切水平表面声波传感器，其包括可溶性聚合物、单体(任选地与由这种单体形成的低聚物和/或聚合物混合)、或多官能团的化合物，例如它们可以用作波导材料、二级捕获剂(例如抗体)用的固定材料、或这两者。

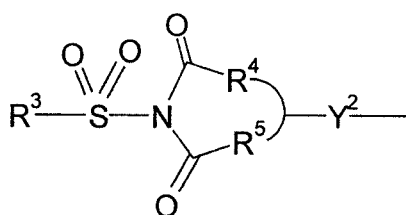


1. 一种包括层的声传感器，所述层包含：

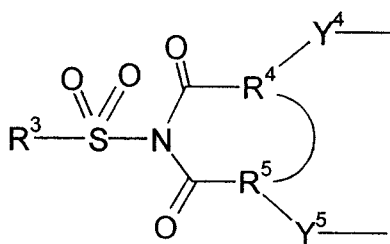
可溶性聚合物，其具有两个或多个侧基，所述侧基独立地选自如下式所示的官能团或它们的组合：



(I) ；

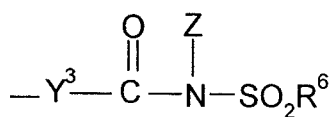


(II) ；



(III) ；

和



(IV) ；

其中：

在式中连接两个基团的曲线，表示这两个基团一起形成环状结构的一部分；

R¹ 和 R² 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选

的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

R^3 是烷基、芳基、芳烷基或 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 和 R^b 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团；

R^4 和 R^5 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

R^6 是烷基、氟代烷基、氯代烷基、芳基、 $-NR^cR^d$ ，其中 R^c 和 R^d 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元环状基团，或者 R^6 与 R^c 和跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

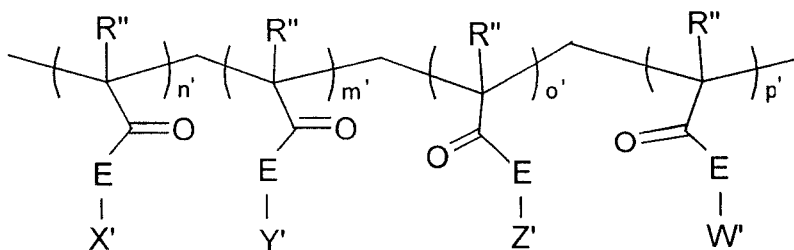
Z 是烷基、芳基、或 $-(CO)R^e$ ，其中 R^e 和 R^6 与跟它们相连的基团一起形成具有杂原子氮和杂原子硫的四至八元杂环或杂双环基团，其中所述的杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地是单键或二价基团，所述二价基团选自由下列基团组成的组：亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、及其组合，其中 R^f 是氢或烷基；以及

Y^4 和 Y^5 分别是键。

2. 权利要求 1 的声传感器，其是表面声波传感器。
3. 权利要求 2 的声传感器，其是剪切水平表面声波传感器。
4. 权利要求 1 的声传感器，其中所述层是波导层。
5. 权利要求 1 的声传感器，其中所述层是固定层。
6. 权利要求 1 的声传感器，其中可溶性聚合物是分子量为至少

1000 的无规聚合物，并且具有下式：



其中：

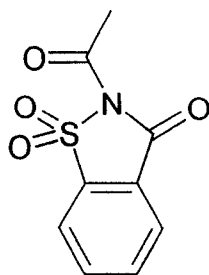
每个 R'' 独立地是 H 或 CH_3 ；

每个 E 是 -O- 或 $-NR^f-$ ，其中 R^f 是氢或烷基；

m' 、 n' 、 o' 、 p' 表示每个部分存在于聚合物中的次数；

X' 、 Y' 、 Z' 和 W' 独立地选自由烷基、芳基、羟基酯、烷氧基烷基、烷氧基芳基、醚、氟代烷基、三烷氧基甲硅烷基烷基、以及含 N 基团组成的组；以及

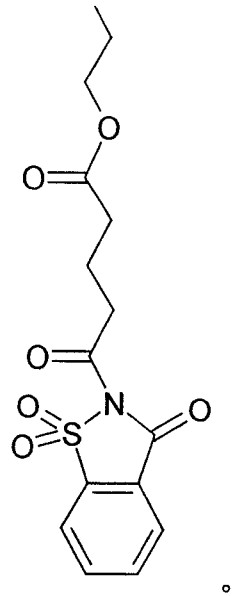
X' 、 Y' 、 Z' 或 W' 中的至少一个包括下式的酰基氨磺酰基团：



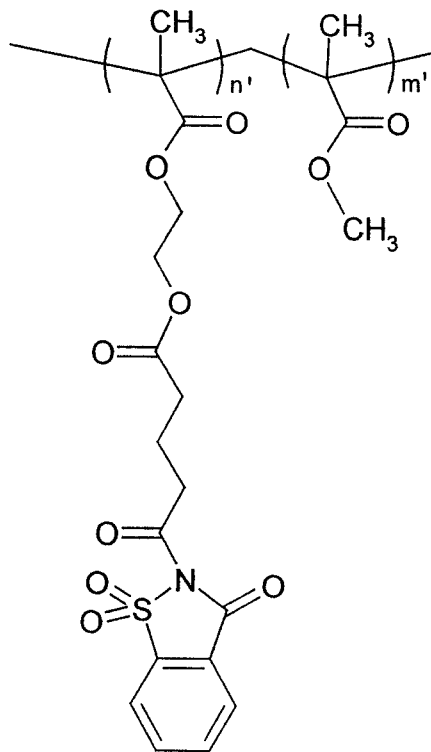
；以及

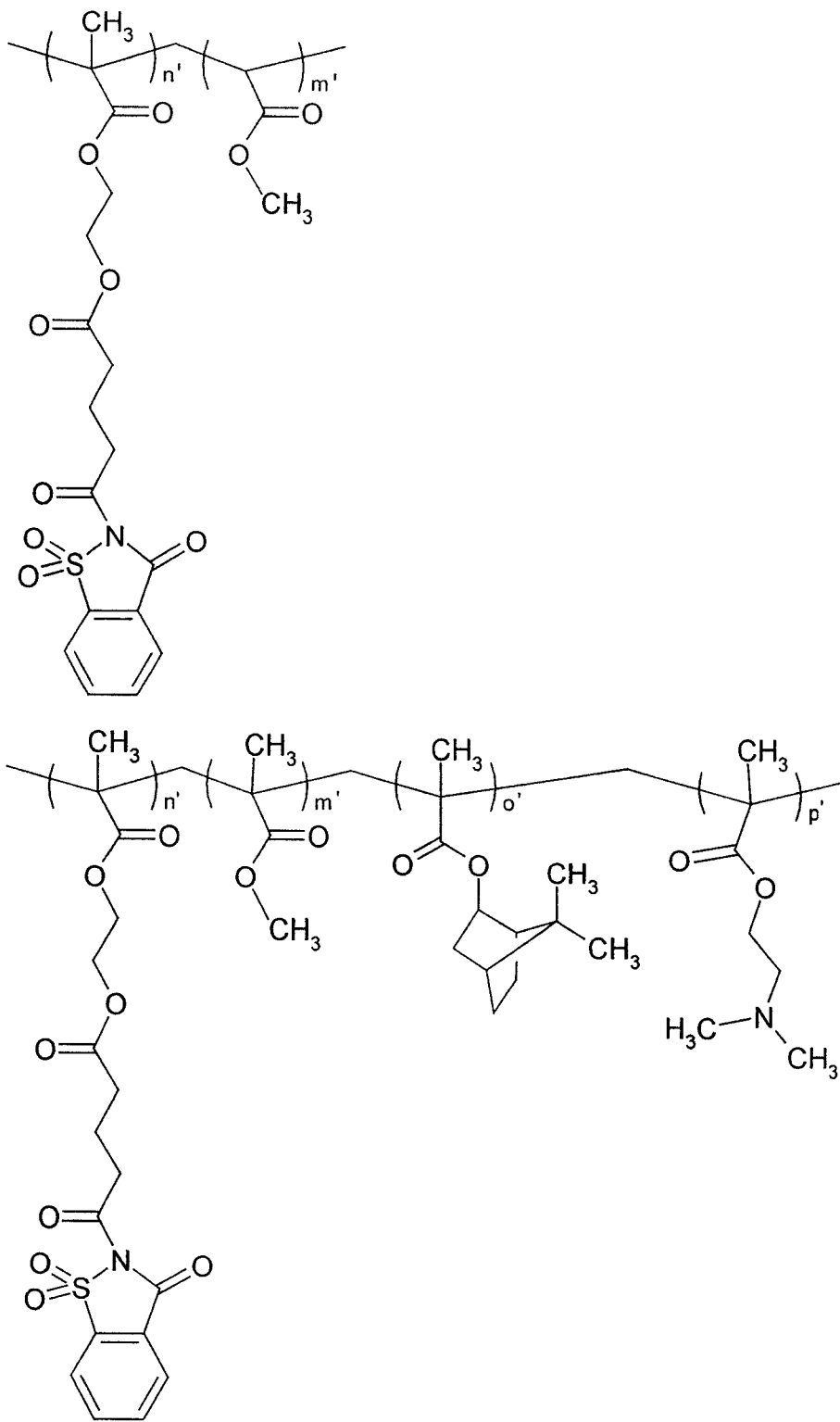
所述聚合物包括至少两个不同的部分。

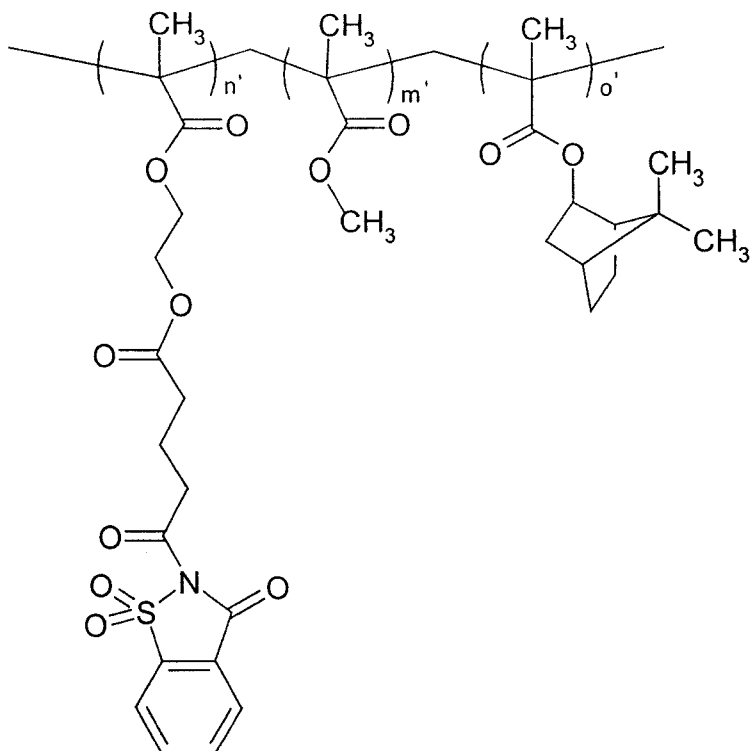
7. 权利要求 6 的声传感器，其中 X' 、 Y' 、 Z' 或 W' 中的至少一个是下列基团：



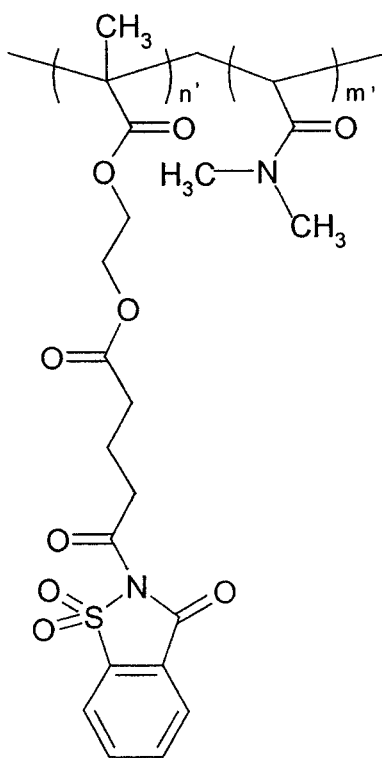
8. 权利要求 7 的声传感器，其中可溶性聚合物选自：





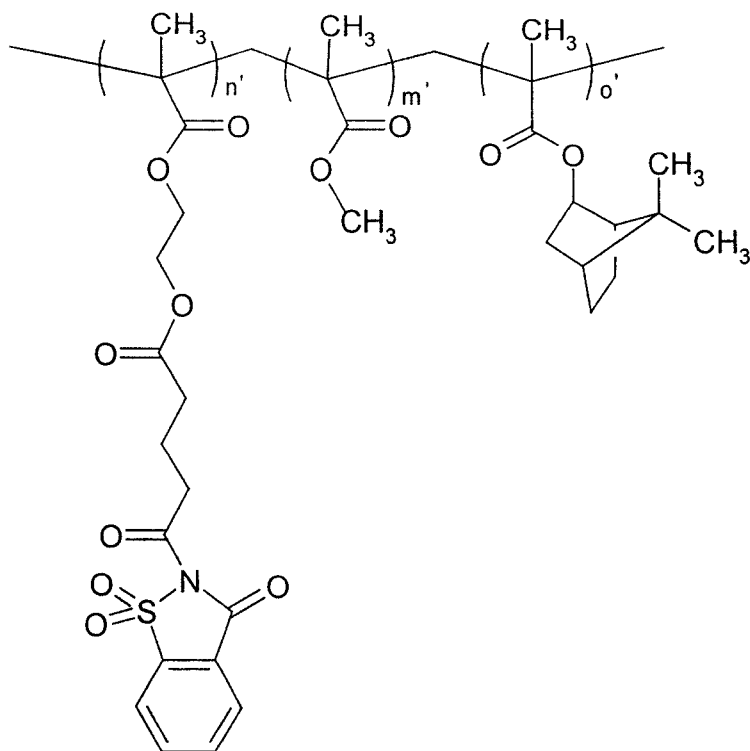


和



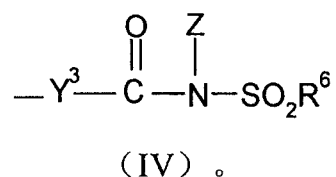
其中 m' 、 n' 、 o' 和 p' 表示每个部分存在于该聚合物中的次数。

9. 权利要求 8 的声传感器，其中可溶性聚合物具有下式：



10. 权利要求 1 的声传感器，其进一步包括另外的层，所述层包含：衍生自两种或多种不同单体且其中至少一种单体是(甲基)丙烯酸酯单体的聚合物、衍生自 N-乙烯基吡啶的聚合物、聚环氧化物、含有 VF_2 的含氟聚合物、或其组合。

11. 权利要求 1 的声传感器，所述侧基具有下式：



12. 一种涂渍声传感器的方法，该方法包括使用非接触式沉积技术，将权利要求 1 的可溶性聚合物施用到声传感器的表面上。

13. 权利要求 12 的方法，其中非接触式沉积技术包括使用气溶胶喷射沉积方法。

14. 权利要求 12 的方法，其中声传感器包括波导层，并且可溶性聚合物被施用到波导层的表面。

包括层的声传感器和涂渍该声传感器的方法

有关申请的交叉引用

本申请要求下列优先权：2003年12月30日提交的美国临时专利申请序列号 No. 60/533,169；2003年11月14日提交的美国申请序列号 No. 10/714,053；2004年11月12日提交的美国申请序列号 No.10/987,075；2003年11月14日提交的美国申请序列号 No. 10/713,174 和 2004年11月12日提交的美国申请序列号 No. 10/987,522，在此引入作为参考。

技术领域

本发明公开了一种声传感器，优选表面声波传感器，更优选剪切水平表面声波传感器，它们可以用作波导材料、二级捕获剂(例如抗体)用的固定材料、或这两者。

背景技术

声传感器被如此命名，是因为它们的探测机理是机械波或声波。当声波通过材料传导或在材料表面上传导时，传播路径特征的任何变化都会影响波速和/或波幅。在速度方面的改变可以通过测定传感器的频率或相位特性来监测，然后可以与所测定的相应物理量相关连。

几乎所有的声波器件和传感器都使用压电材料，以产生声波。压电现象是指通过施加机械应力来产生电荷。该现象是交互的。对压电材料施加合适的电场，可以产生机械应力。压电声波传感器施加振荡电场，产生机械波，机械波通过基底传播，然后转化恢复为电场，用于测定。根据声波传感器的类型，使用不同的金属电极结构来产生驱动压电材料的电场。例如，当声波是横体波时，例如在厚度剪切模式(thickness shear mode) (TSM)传感器中，电极是平面的，并且它们把

压电材料夹在中间。在表面发射声波传感器中,电极一般是叉指式(IDT)电极对,其通过光刻法(photolithography)直接在压电基底上制造。

利用波通过压电基底或在压电基底上的传播方式,可以描述声波器件。通过基底传播的波被称作体波。最通常使用的体声波器件是厚度剪切模式(TSM)共振器。

当声波在基底的表面上传播时,它被称为表面波。表面声波传感器(SAW)和剪切水平(shear horizontal)表面声波(SH-SAW)传感器是最广泛使用的表面波器件。SH-SAW 传感器的一个重要特征是其可以在液体中传感。这是因为,由于剪切水平波被限制在传感器的表面,它不会将能量消散到接触表面的液体中,使得液体操作不会减弱。

在所有已知的用于液体传感的声传感器当中,Love 波传感器——SH-SAW 的一种特殊类别,具有最高的灵敏度。为了制作 Love 波传感器,将波导涂层放置在 SH-SAW 器件上,这样就可以将剪切水平波的能量限制并且集中在该涂层中。为了形成完整的常规传感器,然后将生物识别(biorecognition)涂层(例如包括捕获剂的涂层)放置在波导涂层上。将固定化学层插入在生物识别涂层和波导涂层之间,充当两个涂层之间的连接层。生物分析物与生物识别涂层的结合,将改变表面声波的传播特性,并且测定这些变化可用于定量检测该分析物的存在。

波导材料在声能的传播中是重要的,特别是对于构造延迟线器件而言。正如同光波导一样,声能是沿着波导的方向传播的。波导是具有声波长数量级尺寸的层,并且如上所述,其中薄膜波导用来引导声波的器件结构,常常被称为 Love 波器件。在 Love 波器件中,声能被真正地限制在纯剪切水平模式的器件表面上,导致更高的分析灵敏度。常规的波导包括许多材料,这些材料既包括无机也包括有机材料。

尽管无机材料已经成功地用作 Love 波器件中的波导,但有机聚合

材料通常更优越，因为可以改变这种材料的流变能力，以实现低的声损失、液体条件下波导的高稳定性，并且当在液体中使用时，可以为器件的叉指式电极(IDT)提供优良的电绝缘。此外，可以在器件构造中使用多种涂敷法来施用聚合物波导。有机聚合物材料还易于(光)成象，因此可以容易获得带图案的涂层。

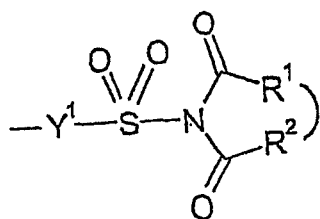
类似地，有机的固定化学物质(其在波导涂层和生物识别涂层之间形成桥接)是合乎需要的，因为这种材料的流变能力可以改变，从而实现低的声损失、在液体条件下固定化学层的高稳定性，特别是当该层的厚度与声波长相比变得明显时。有机材料还可以在波导涂层和生物识别涂层之间提供优良的粘附桥。此外，可以在器件构造中使用多种涂覆法来施用聚合物固定层。

继续存在对有机材料的需要，该有机材料可以在声传感器中用作波导和/或固定化学物质。

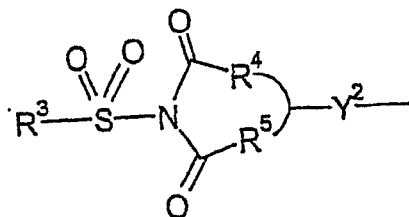
发明内容

本发明提供了声传感器，优选表面声波传感器，且更优选剪切水平表面声波传感器。一般地，这种传感器包括例如官能化的(functionalized)可溶性聚合物、官能化的单体(或单体、由这种单体形成的低聚物、以及由这种单体形成的聚合物的混合物)、或多官能团化合物，这种化合物可以用作波导材料、二级捕获剂(例如抗体)用的固定材料、或这两者。例如，本发明的某些材料(例如官能化的可溶性聚合物)可以用作波导材料(带有不同的固定材料)、固定材料(带有不同的波导材料)，或可以起到这两者的作用。另外，本发明的某些材料(例如官能化的可溶性聚合物)可以具有波导和捕获材料的功能。也就是说，本发明的某些材料(优选官能化的可溶性聚合物)可以同时起波导材料和捕获材料(一般是非特异性的捕获)的作用。

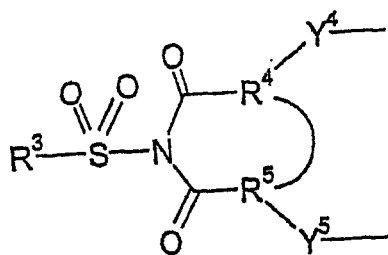
这种官能化的可溶性聚合物是优选的，该聚合物包括两个或多个侧基，该侧基独立地选自由下列官能团(I)、(II)、(III)和(IV)组成的组：



(I);

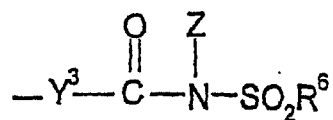


(II);



(III);

和



(IV);

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 和 Z 如本文所定义。

合适的官能化单体(其可以与由这种单体形成的低聚物和/或聚合物组合)包括官能团(I)、(II)和(IV)。这些单体可以适用于波导层、固定层、或这两者(有或者没有二级捕获剂(例如抗体))。

合适的多官能团化合物包括官能团(I)、(II)和(IV)。这些化合物可以适用于波导层、固定层、或这两者(有或者没有二级捕获剂(例如抗体))。

适用于本发明声传感器(一般为固定层)中的另一类化合物包括具有一个或两个由式 I、II 或 IV 代表的官能团的化合物, 其中每个 Y 基团(Y^1 、 Y^2 、 Y^3)与基底反应性官能团键合。

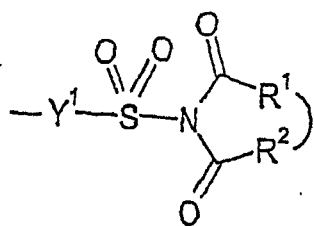
用于本发明声传感器(一般为波导层)中的其它材料包括: 衍生自一种或多种不同单体的聚合物, 其中至少一种单体是(甲基)丙烯酸酯单体, 其中聚合物不包括由式 I、II、III 和 IV 代表的官能团; 衍生自 N-乙烯基吡啶以及任选的其它烯键式不饱和单体的聚合物; 聚环氧化物(优选芳香族或环脂族二环氧化物的聚合物); 和含有偏二氟乙烯(VF₂)的含氟聚合物。

可以在声传感器中使用这些材料的不同组合(包括混合物)。

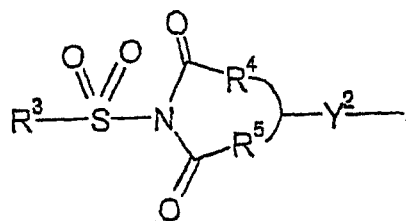
适用于本发明声传感器(一般为波导层)中的、一般与一种上述材料组合使用的其它材料包括: 衍生自一种或多种(甲基)丙烯酸酯单体的聚合物, 含有苯乙烯的聚合物, 衍生自 N-乙烯基吡啶以及任选的其它烯键式不饱和单体的聚合物, 聚酰亚胺, 含有 VF₂ 的含氟聚合物, 或其组合。

在一个实施方案中, 本发明提供了包括表面的声传感器, 该声传感器包括:

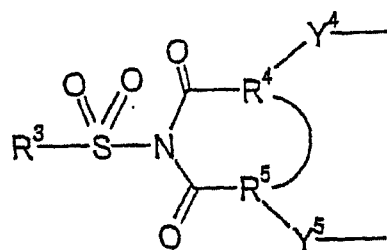
(a)具有两个或多个侧基的可溶性聚合物, 该侧基独立地选自由下式所示官能团组成的组:



(I);

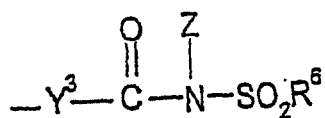


(II);



(III);

和



(IV);

其中:

R^1 和 R^2 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合;

R^3 是烷基、芳基、芳烷基或 $-NR^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 分别是烷基, 或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团;

R^4 和 R^5 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环

或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合;

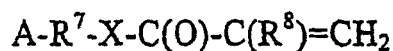
R^6 是烷基、氟代烷基、氯代烷基、芳基、 $-NR^cR^d$, 其中 R^c 和 R^d 分别是烷基, 或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团, 或者 R^6 以及 R^c 与跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合;

Z 是烷基、芳基、或 $-(CO)R^e$, 其中 R^e 和 R^6 与跟它们相连的基团一起形成具有杂原子氮和杂原子硫的四至八元杂环或杂双环基团, 其中所述杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地是单键或二价基团, 该二价基团选自由下列基团组成的组: 亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基; 和

Y^4 和 Y^5 分别是键; 或

(b)下式的单体:



其中:

A 选自由式(I)、(II)和(IV)所示的官能团组成的组;

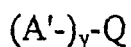
X 是 $-N(R^9)-$ 或 $-O-$;

R^7 是选自由下列基团组成的组的二价基团: 亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、和其组合, 其中亚烷基和杂亚烷基任选包括一个或多个羰基;

R^8 是氢或甲基; 和

R^9 是氢或 C_{1-6} 烷基; 或

(c)下式的多官能团化合物:



其中:

每个 A' 独立地选自由式(I)、(II)和(IV)所示官能团组成的组;

Q 是单键或 y 价的原子或基团; 和

y 是 2 到 10 的整数；

条件是 Q、Y¹、Y² 和 Y³ 不含二硫化物基团；或

(d) 具有一个或两个由式 I、II 或 IV 代表的官能团的化合物，其中每个 Y 基团(Y¹、Y²、Y³)与基底反应性官能团键合，该基底反应性官能团独立地选自由下列基团组成的组：羧基、卤代羰基、卤代羰基氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸根合、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、吡丙啶基、卤代烷基、叔氨基、芳香族伯氨基、芳香族仲氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、磷酰基、偶磷酰胺基(phosphoroamido)、磷酸根合(phosphato)、烯键式不饱和基团、和其组合；或

(e) 衍生自一种或多种不同单体的聚合物，其中至少一种单体是(甲基)丙烯酸酯单体，其中该聚合物不包括式 I、II、III 或 IV 所示的官能团；或

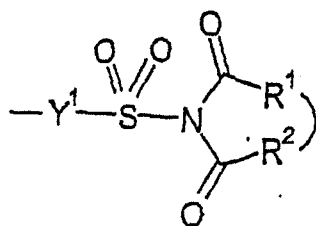
(f) 衍生自 N-乙烯基吡唑以及任选的其它烯键式不饱和单体的聚合物；或

(g) 含有 VF₂ 的含氟聚合物；

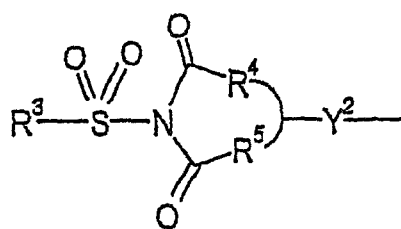
(h) 聚环氧化物；或

其组合。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种声传感器，其包括具有两个或多个侧基的可溶性聚合物，该侧基独立地选自由下式所示官能团组成的组：

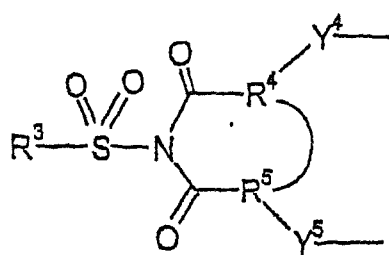


(I);



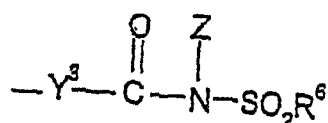
(II);

式 III



(III);

和



(IV);

其中：

R^1 和 R^2 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

R^3 是烷基、芳基、芳烷基或 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 和 R^b 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团；

R^4 和 R^5 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

R^6 是烷基、氟代烷基、氯代烷基、芳基、 $-NR^cR^d$ ，其中 R^c 和 R^d 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团，或者 R^6 以及 R^c 与跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不

饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

Z 是烷基、芳基、或 $-(CO)R^e$ ，其中 R^e 和 R^f 与跟它们相连的基团一起形成具有杂原子氮和杂原子硫的四至八元杂环或杂双环基团，其中所述杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合；

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地是单键或二价基团，该二价基团选自由下列基团组成的组：亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基；和 Y^4 和 Y^5 分别是键。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种涂覆声传感器的方法。该方法包括使用非接触式沉积技术将可溶性聚合物(如本文所描述)施用到声传感器的表面。

定义

术语“包括”和其变体不具有限制含义，其中这些术语出现在说明书和权利要求中。

本文中使用的“一个”、“一种”、“所述”、“该”、“至少一种”和“一种或多种”可互换使用。

同样，本文中通过端点所列举的数值范围包括该范围内的所有数值(例如，1 到 5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等等)。

本文中使用的术语“烷基”是指烷烃的一价基团，包括直链、支链、环状、或其组合。所述烷基一般具有 1 到 30 个碳原子。在一些实施方案中，烷基含有 1 到 20 个碳原子、1 到 10 个碳原子、1 到 6 个碳原子、或 1 到 4 个碳原子。烷基的例子包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、环己基、正庚基、正辛基、和乙基己基。

本文中使用的术语“亚烷基”是指烷烃的二价基团。亚烷基可以是直链、支链、环状、或其组合。亚烷基一般具有1到200个碳原子。在一些实施方案中，亚烷基含有1到100个碳原子、1到80个碳原子、1到50个碳原子、1到30个碳原子、1到20个碳原子、1到10个碳原子、1到6个碳原子、或1到4个碳原子。亚烷基的基团中心可以在相同碳原子(即次烷基(alkylidene))上或在不同的碳原子上。

本文中使用的术语“芳烷基”是指化合物 R-Ar 的一价基团，其中 Ar 是芳香碳环基团，R 是烷基。

本文中使用的术语“亚芳烷基”是指式 -R-Ar- 的二价基团，其中 Ar 是亚芳基，R 是亚烷基。

本文中使用的术语“芳基”是指一价芳香碳环基团。芳基可以具有一个芳香环，或可以包括与该芳香环连接或稠合的最多达5个碳环的结构。其它环状结构可以是芳香的、非芳香的环状结构，或其组合。芳基的例子包括但不限于：苯基、联苯基、三联苯基、蒽基(anthryl)、萘基、茚基(acenaphthyl)、蒽醌基、菲基、蒽基(anthracenyl)、芘基、花基、和茋基。

本文中使用的术语“亚芳基”是指具有一个到五个相连、稠合或其组合形式的环的碳环芳香化合物的二价基团。在一些实施方案中，亚芳基具有至多5个环、至多4个环、至多3个环、至多2个环、或1个芳香环。例如，亚芳基可以是亚苯基。

上述芳基和亚芳基可以任选地含有取代基，例如低级烷基、卤素、和烷氧基。

本文中使用的术语“羰基”是指式 -(CO)- 的二价基团。

本文中使用的术语“羰基亚氨基”是指式-(CO)NR^a-的二价基团，其中 R^a 是氢、烷基或芳基。

本文中使用的术语“羰基氧基”是指式-(CO)O-的二价基团。

本文中使用的术语“氯代烷基”是指至少一个氢原子被氯原子取代的烷基。

本文中使用的术语“二硫化物”是指式-S-S-的二价基团。

本文中使用的术语“烯键式不饱和”是指具有式-CY=CH₂ 的碳-碳双键的一价基团，其中 Y 是氢、烷基或芳基。

本文中使用的术语“氟代烷基”是指至少一个氢原子被氟原子取代的烷基。一些氟代烷基是全氟烷基。

本文中使用的术语“杂亚烷基”是指一个或多个碳原子被硫、氧或 NR^d 取代的二价亚烷基，其中 R^d 是氢或烷基。杂亚烷基可以是直链、支链、环状、或其组合，可以包括至多 400 个碳原子和至多 30 个杂原子。在一些实施方案中，杂亚烷基包括至多 300 个碳原子、至多 200 个碳原子、至多 100 个碳原子、至多 50 个碳原子、至多 30 个碳原子、至多 20 个碳原子、或至多 10 个碳原子。

本文中使用的术语“杂亚芳基”是指一个或多个碳原子被硫、氧或 NR^f 取代的二价亚芳基，其中 R^f 是氢或烷基。

本文中使用的术语“氧基”是指式-O-的二价基团。

本文中使用的术语“全氟烷基”是指其中所有氢原子被氟原子取

代的烷基。

本文中使用的术语“硫基”是指式-S-的基团。

本文中使用的术语“室温”是指约 20℃到约 25℃、或约 22℃到约 25℃的温度。

本文中使用的、在式中连接两个基团的曲线，表示这两个基团一起形成环状结构的一部分。

如本领域技术人员能够理解的，对于本文中存在的任何化合物，在其任意实施方案中的每一个下列变量(例如 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、Z、A 等等)，可以在它们的任何实施方案中与任何一个或多个其它变量组合。所得的每个变量组合均是本发明的实施方案。

不论是否明确表明，当基团(或取代基或可变量)在本文描述的化合物或聚合物中出现一次以上时，每个基团(或取代基或可变量)是独立选择的。例如，对于本发明的可溶性聚合物，可以独立地选择每个侧基。此外，当每个侧基含有一个或多个 L 基团时，如下面定义，则同样独立选择每个 L 基团。

本发明的以上概述不是用来描述每个公开的实施方案或每种实施方式。下面的描述更具体地例示了说明性的实施方案。在贯穿该申请的一些地方，通过列举的实施例提供了指导，这些实施例可以以各种组合的形式使用。在每个实例中，所述列举仅仅作为代表性的组，不应该将其解释为排他性的列举。

附图说明

图 1 是本发明声传感器的说明。

图 2 是一个包括生物传感器的示例性探测仪器的示意图。

图 3 是替代探测仪器的示意图。

图 4 是一个示例性探测筒的示意图。

图 5 是声传感器检测系统的示意图。

说明性实施方案详述

本发明使用声传感器，更具体地说，使用声学机械式生物传感器，其检测至少一种物理性质的变化，并产生信号来响应可检测的变化。优选地，本文中使用的声学机械式生物传感器是表面声波(SAW)生物传感器。在这些器件中，由压电基底上的叉指式变换器(IDT)产生声波，或者为表面声波，或者为体声波。第二个 IDT 可以将声波转变回电信号用于测定。这被称为延迟线。或者，器件可以作为共振器操作。两个 IDT 之间的空间可以用涂层来改变，该涂层可以包括用于化学或生物传感应用的反应性分子。

参照图 1，在一些实施方案中，在 IDTs 15 之间的声学机械式生物传感器表面 100 优选包括两条延迟线。提供第一信道，即“工作”信道 20，用于接受试验样品。提供第二信道，即“参比”信道 30，用作基线或参照。相应地，物理性质的变化是工作信道和参比信道之间的差异。必要时，声波导 10(图 1 只示出了其边界)一般包括 IDTs 之间以及 IDTs 本身的面积。可以用数学算法转化数据，以便提高灵敏度。

压电基 SAW 生物传感器一般根据它们检测质量或粘度的细微变化的能力来操作。如美国专利 No. 5,814,525 所述，压电基型声学机械式生物传感器的类别根据其检测质量变化的模式可进一步细分为表面声波(SAW)、声板模式(acoustic plate mode) (APM)或石英晶体微量天平(QCM)器件。

在一些实施方案中，声学机械式生物传感器包括将有关的生物分子与压电声学机械式生物传感器表面连接的二级捕获剂或反应物(例如抗体)。在其它实施方案中，声学机械式生物传感器检测液体(例如水溶

液)中的物理变化,例如粘度变化。表面波的传播速度是能够检测例如质量、弹性、粘弹性、传导率和介电常数变化的灵敏探针。由此,任何这些性能的变化产生表面声波的可检测的变化。也就是说,当材料接触、吸收、或由于其它原因导致附着于 SAW 器件的表面涂层,产生相应的响应。

APM 也可以操作,其中该器件与液体接触。类似地,向 QCM(一般是 AT 切割的石英)器件上的两个相对电极施加交替电压,可以引发厚度剪切波模式,其共振频率变化与涂料的质量变化成比例。

通过构成声学机械式生物传感器的压电材料的晶体切向,测定声波传播的方向(例如,与波导平面平行或垂直于波导平面)。大多数声波在平面内和平面外传播的 SAW 生物传感器(即 Rayleigh 波,大部分是 Lamb 波),一般不用于液体传感应用中,这是由于接触表面的液体存在太多声阻尼。

对于液体样品介质,剪切水平表面声波生物传感器(SH-SAW)优选由带有晶体切向和取向的压电材料构成,该晶体切向和取向可以使波的传播旋转 to 剪切水平振动模式(即在生物传感器波导的平面内),从而降低由与生物传感器表面接触的液体造成的声阻尼损失。剪切水平声波包括,例如声板模式(APM)、表面浮层体波(surface skimming bulk wave)(SSBW)、Love 波、漏泄声波(LSAW)和 Bleustein-Gulyaev(BG)波。

特别地,Love 波传感器由支持 SH 波模式例如 ST 水晶的 SSBW 或 36°YXLiTaO_3 的泄漏波的基底构成。这些模式通过运用薄的声引导层或波导而转变为 Love 波模式。这些波是频率依赖性的,并且可以产生,条件是,波导层的剪切波速比压电基底的低。 SiO_2 已经用作水晶上的声波导层。其它热塑性和交联聚合物的波导材料,例如聚甲基丙烯酸甲酯、酚醛树脂(例如商业名称 NOVALAC)、聚酰亚胺和聚苯乙烯,

也已得到了使用。

另外, QCM 器件也可以和液体样品介质一起使用, 但是使用这些器件, 声波将被液体介质严重减弱、导致通常较不灵敏的器件。

使用声学机械方式的生物传感器和这种生物传感器的部件是已知的。参见例如美国专利 Nos. 5,076,094; 5,117,146; 5,235,235; 5,151,110; 5,763,283; 5,814,525; 5,836,203; 6,232,139。SH-SAW 器件可以从许多制造商处获得, 例如 Sandia National Laboratories, Albuquerque, NM。某些 SH-SAW 生物传感器还在“Low-level detection of a Bacillus anthracis stimulant using Love-wave biosensors of 36°YXLiTaO_3 ”, Biosensors and Bioelectronics, 19, 849-859(2004)中得到了描述。SAW 生物传感器、以及检测生物制剂的方法, 还描述在 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,169 中。

在一些实施方案中, 生物传感器的表面包括覆盖波导层的二级捕获剂或反应物(例如抗体)。在这个实施方案中, 生物传感器一般检测被二级捕获剂或反应物结合而产生的粘度和/或质量的变化。对于这个实施方案, 生物传感器优选包括固定层(覆盖波导层)和任意的连接层。

固定层可以为了将二级捕获剂或反应物(例如抗体)与表面结合的目的而提供。

适用于本发明声传感器(一般用于固定层)的另一类化合物包括具有一个或两个由式 I、II 或 IV 代表的官能团的化合物, 其中每个 Y 基团(Y^1 、 Y^2 、 Y^3)与基底反应性官能团键合, 该基底反应性官能团分别选自下列基团组成的组: 羧基、卤代羧基、卤代羧基氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸根合、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、吡丙啶基、卤代烷基、叔氨基、芳香族伯氨基、芳香族仲氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、磷酰基、偶磷

酰胺基、磷酸根合、烯键式不饱和基团、和其组合。一个示例性的固定层包括 N-(11-三氯甲硅烷基十一烯酰)邻磺酰苯甲酰亚胺。这种化合物公开在 2003 年 11 月 14 日提交的序列号为 10/714,053 和 10/713,174、和 2004 年 11 月 12 日提交的序列号为 10/987,075 和 10/987,522 的申请人的受让人的共同待审专利申请中。

适合于固定层的材料(本文中称作的“固定化学物质”)的其它例子包括:例如,含有两个或多个具有式(I)、(II)、(III)或(IV)的侧基的可溶性聚合物;式(A')_y-Q 的多官能团化合物,其中每个 A'独立地选自由(I)、(II)和(IV)所示的官能团组成的组, Q 是单键或 y 价的原子或基团, y 是 2 到 10 的整数;条件是 Q、Y¹、Y² 和 Y³ 不含二硫化物基团;或式 A-R⁷-X-C(O)-C(R⁸)=CH₂ 的单体(任选地与由这种单体形成的低聚物或聚合物组合),其中 A 选自由下式(I)、(II)和(IV)所示的官能团组成的组, X 是-N(R⁹)-或-O-, R⁷是选自由亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基和其组合组成的组的二价基团,其中亚烷基和杂亚烷基任选包括一个或多个羰基, R⁸是氢或甲基, R⁹是氢或 C₁₋₆ 烷基。

优选地,固定层包括具有两个或多个侧基的可溶性聚合物,该侧基分别选自由官能团(I)、(II)、(III)和(IV)组成的组。

或者,这些官能团本身可以起到捕获材料的作用。在这种实施方案中,不使用二级捕获剂(例如抗体),本文中描述的官能化聚合物、单体或多官能团化合物执行捕获有关生物分子的作用,尽管一般不会象使用二级捕获剂时那样有特异性。

由此,在本发明的某些实施方案中,生物传感器基本上不含二级捕获剂(即反应物,例如抗体)。例如,如果固定层由含有两个或多个本文描述的具有式(I)、(II)、(III)或(IV)的侧基的可溶性聚合物形成,那么这些官能团可以起到捕获材料的作用。

在本发明的一些实施方案中，官能化的固定化学物质(尤其是本文描述的可溶性聚合物)也可以起波导的作用。在这种实施方案中，声学机械式生物传感器可以只包括波导层(其起捕获材料的作用)，或二级捕获剂可以与这种材料相连接(在这样的情况下，波导是固定波导)。

在本发明的一些实施方案中，官能化的固定化学物质(尤其是本文描述的可溶性聚合物)也可以起波导的作用。在这种实施方案中，声学机械式生物传感器可以只包括波导层(其起捕获材料的作用)，或二级捕获剂可以与这种材料相连接(在这样的情况下，波导是固定化波导)。

在另一个实施方案中，将波导材料和固定层作为独立层分别应用，其中固定层覆盖波导材料。为了提高波导和固定层之间的粘附力，可以在波导材料、固定层或两者中引入潜在的反应性基团。涂覆并干燥后，可以引发这些潜在的反应性基团，以增加两个层之间界面处的粘附力。这种潜在的反应性基团的例子是 4-丙烯酰基氧代二苯甲酮。该基团可以通过暴露于高强度 UV 光线(例如来自 Fusion D-灯泡或中压汞灯)而被活化，导致脱氢并在反应性基团与周围聚合物之间形成共价键。

或者，还可以使用增粘剂。增粘剂可以再分为增容剂和偶合剂。增容剂提高两种不混溶聚合物的相容性，而偶合剂提高两个聚合物层之间的粘附力。此外，增容剂和偶合剂可以是反应性或非反应性的。增容剂起作用是根据降低两个聚合物之间界面能的原理，由此通过提高聚合物-聚合物界面间的溶解性来提高粘附力。增容剂通常分成三个类型：非反应性的嵌段共聚物，其通过提供贯穿聚合物之间界面的溶解性桥接来提高粘附力；反应性功能共聚物，其通过原位形成贯穿界面的嵌段共聚物来提高粘附力；以及非反应性的极性共聚物，其通过提供贯穿聚合物-聚合物界面的极性相互作用来提高粘附力。偶合剂一般是多官能团的小分子，其能够利用存在于每个聚合物层中的官能团贯穿聚合物-聚合物界面形成共价键。最常用的偶合剂是基于硅烷的偶合剂。一般将增容剂混合到一个聚合物层中。在某些情况下，也可以

将增容剂涂在聚合物粘合体上。也可以将偶合剂混合到聚合物中，但它们也可以在合适的溶剂载体中涂在粘合体表面上。或者，也可以将偶合剂与波导和固定层中的一种材料或这两种材料共聚合。

其它合适的增粘剂包括如国际公开号 No. WO 01/66820 A1 中所述的金刚石类玻璃，和美国专利 No. 6,632,872 描述的自组装的单层。还可以使用其它增粘剂，例如连接层，包括例如金。

例如，金刚石类玻璃对于用于固定层中的 N-(11-三氯甲硅烷基十一烯酰)邻磺酰苯甲酰亚胺或其它这种化学物质是特别有效的。金刚石类玻璃是无定形材料，其包括碳、硅和一种或多种选自下列的元素：氢、氧、氟、硫、钛或铜。一些金刚石类玻璃材料可以使用等离子方法由四亚甲基硅烷前体形成。可以产生疏水材料，其进一步在氧等离子中处理，以控制表面上的硅烷醇浓度。

金刚石类玻璃可以是薄膜形式或是基底中的另一个层或材料上涂层的形式。在一些运用中，金刚石类玻璃可以是薄膜形式，其含有至少 30 重量百分数的碳、至少 25 重量百分数的硅和至多 45 重量百分数的氧。这种薄膜可以是柔韧性的和透明的。在一些多层基底中，金刚石类玻璃沉积在金刚石类碳层上。在一些实施方案中，金刚石类碳可以在多层基底中起到聚合物层和金刚石类玻璃层之间的第二连接层或引物层的作用。金刚石类碳膜可以例如在等离子反应器中由乙炔来制备。制备这种薄膜的其它方法描述在美国专利 Nos. 5,888,594 和 5,948,166 中，以及在 M. David 等人 *AIChE Journal*, 37(3), 367-376(March 1991)的论文中。

由此，在一些实施方案中，本发明的传感器包括波导层和二级捕获剂(例如抗体)的固定层，其中波导层或固定层包括可溶性聚合物、单体(其可以与由这种单体形成的低聚物和/或聚合物组合)或多官能团化合物。例如，这种材料可以起波导材料(带有不同的固定材料)、固定材

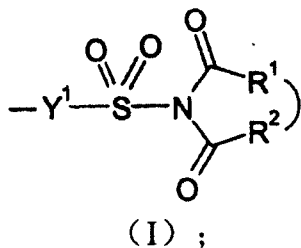
料(带有不同的波导材料)的作用,或可以起到这两者的作用。另外,这种材料还可以同时起波导材料、固定材料和捕获材料(一般对于非特异性捕获)的作用。在下面更详细地描述了这种材料。优选的这种材料是下面更详细描述的可溶性聚合物。

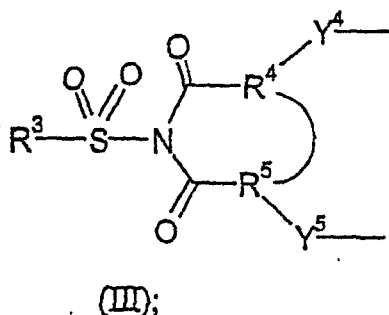
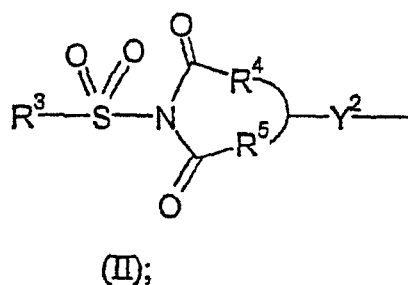
本文描述的材料具有以下优点,即它们可以提供穿过材料的低的声损失、优良的电绝缘性质、在水中耐用和稳定、从加工角度而言的可操作性、波导层和固定化学层之间的强的粘附性,并且可以提供能够化学键合生物识别涂层的表面化学物,该生物识别涂层被键合后可以保持生物活性。

用于本发明声传感器的其它波导材料包括:聚环氧化物(优选芳香族或环脂族二环氧化物的聚合物),衍生自一种或多种(甲基)丙烯酸酯单体的聚合物(例如,烷基(甲基)丙烯酸酯均聚物,氟代烷基(甲基)丙烯酸聚合物),含有苯乙烯的聚合物,衍生自 N-乙烯基吡啶以及任选的其它烯键式不饱和单体的聚合物,聚酰亚胺,含有 VF_2 的含氟聚合物,或其组合。在下面更详细地描述了这些材料。

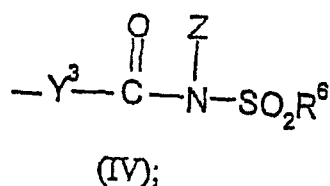
官能化的可溶性聚合物和单体

适用于声传感器的可溶性官能化聚合物(在波导层或固定层之内,或作为固定波导材料),是那些含有两个或多个侧基的聚合物,该侧基独立选自下式的基团:





和



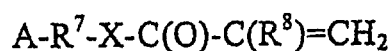
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 和 Z 如本文下面所定义。

本文中使用的可溶性聚合物是在室温下以至少 0.01 重量百分数 (wt-%) 在水或至少一种有机溶剂中可溶。优选地，本发明的可溶性聚合物可以在室温下以至少 0.1 wt-% 的量溶于水或至少一种有机溶剂中。优选地，本发明的可溶性聚合物可以在室温下以至少 1.0 wt-% 的量溶于水或至少一种有机溶剂中。聚合物可以溶于其中的示例性有机溶剂包括乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯、丙酮、甲基乙基酮、异丙醇、氯化烃和氟化烃、氟化醚、或其组合。

这种可溶性聚合物可以如下制备：通过带有胺-反应性官能团的单体的聚合，或通过带有胺反应性官能团的反应性衍生物与适当取代的低聚物和聚合物的加成。

对于聚合方法, 优选烯键式不饱和单体的加成聚合。这些包括: 例如(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基醚、苯乙烯、烯烃(例如位阻内烯烃(strained internal olefin))、烯丙基醚等。至少一种单体包括可以形成上面所定义侧基的官能团。

优选的起始单体是下式的那些:



其中:

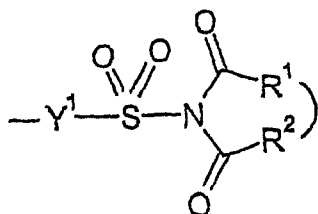
X 是 $-N(R^9)-$ 或 $-O-$;

R^7 是选自由下列基团组成的组的二价基团: 亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、和其组合(例如, 包括亚烷基和亚芳基两者的基团), 其中 R^7 任选包括一个或多个羰基;

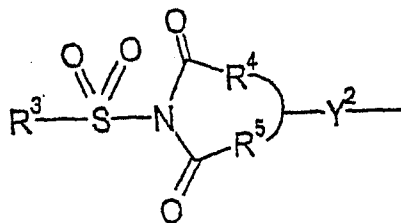
R^8 是氢或甲基;

R^9 是氢或 C_{1-6} 烷基;

进一步地, 其中 A 选自由下式所示的官能团组成的组:

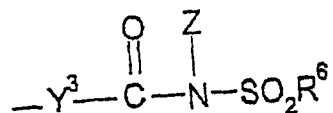


(I);



(II);

和



(IV);

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Z 如本文下面所定义。

共聚单体的选择基于多种原因，包括式 $A-R^7-X-C(O)-C(R^8)=CH_2$ 的上述单体的稀释、热稳定性和机械稳定性、粘附力等等。共聚单体的例子包括丙烯酸低级烷基酯和甲基丙烯酸低级烷基酯、聚乙二醇单烷基醚丙烯酸酯和聚乙二醇单烷基醚甲基丙烯酸酯、乙烯基醚、苯乙烯、(甲基)丙烯酰胺、烯丙基醚、位阻内烯烃等等。

制备本发明可溶性聚合物的第二种方法包括将官能反应性胺捕获基团加入到预先存在的聚合物中，后者通过加成或缩聚制备。例如，可以使 $ClC(O)C_8H_{16}C(O)$ -邻磺酰苯甲酰亚胺与聚(异丁甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸羟乙酯)和聚乙烯醇反应。

本文中，在式 I 中， R^1 和 R^2 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团耦合。

本文中，在式 II 和 III 中， R^3 是烷基、芳基、芳烷基或 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 和 R^b 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团。

在式 II 和 III 的某些实施方案中， R^3 是烷基、芳基或芳烷基。合适的烷基一般含有不多于 30 个碳原子、不多于 20 个碳原子、不多于 10 个碳原子、不多于 6 个碳原子或不多于 4 个碳原子。在一些化合物中，烷基是甲基、乙基或丙基。合适的芳基一般含有 6 到 18 个碳原子、6 到 12 个碳原子或 6 个碳原子。在一些化合物中，芳基是苯基。芳基的例子是 4-甲基苯基。合适的芳烷基一般含有具有 6 到 30 个碳原子的芳基，和具有不多于 30 个碳原子的烷基。

在式 II 和 III 的其它实施方案中, R^3 是基团 $-NR^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 是具有不多于 10 个碳原子、不多于 6 个碳原子或不多于 4 个碳原子的烷基。或者, R^a 和 R^b 基团可以与跟它们相连的氮原子结合在一起, 形成 4 至 8 元环状结构。例如, R^a 和 R^b 可以结合形成具有杂原子氮的五或六元杂环基团。

本文中, 在式 II 和 III 中, R^4 和 R^5 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

本文中, 在式 IV 中, R^6 是烷基、氟代烷基、氯代烷基、芳基、 $-NR^cR^d$, 其中 R^c 和 R^d 分别是烷基, 或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元环状基团, 或者 R^6 与 R^c 和跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

在式 IV 的一些实施方案中, R^6 可以是 C_{1-30} 烷基、 C_{1-10} 烷基、或 C_{1-6} 烷基。在式 IV 的其它实施方案中, R^6 可以是 C_{1-30} 氟代烷基、 C_{1-10} 氟代烷基、或 C_{1-4} 全氟烷基。在式 IV 的其它实施方案中, R^6 可以是 C_{6-12} 芳基。例如 R^6 可以是苯基。

本文中, 在式 IV 中, Z 是烷基, 芳基, 或 $-(CO)R^e$ 。在式 IV 的一些实施方案中, Z 可以是烷基或芳基。例如, Z 可以是 C_{1-6} 烷基。在其它实例中, Z 可以是 C_{6-12} 芳基。在式 IV 的其它实施方案中, Z 可以是 $-(CO)R^e$ 基团, 其中 R^e 与 R^6 和跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团具有杂原子氮和杂原子硫, 其中该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

本文中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别是单键或二价基团, 该二价基团选自由下列基团组成的组: 亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别选自具有下式的基团: $-Y^{1a}-Ar^1-$ 和 $-Ar^1-Y^{1a}-$, 其中: Ar^1 是亚芳基; Y^{1a} 选自由下列基团组成的组: 单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别选自具有下式的基团: $-Y^{1a}-Ar^1-$ 和 $-Ar^1-Y^{1a}-$ 。在这种通式中, Ar^1 是亚芳基(优选亚苯基), Y^{1a} 选自由下列基团组成的组: 单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别包括第一亚烷基, 该第一亚烷基通过下列基团与亚芳基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 该第一亚烷基通过下列基团进一步与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别包括第一杂亚烷基, 该第一杂亚烷基通过下列基团与亚芳基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 该第一杂亚烷基通过下列基团进一步与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰

基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ -、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中，其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连，所述下列基团选自：羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ -、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别包括第一亚烷基，该亚烷基通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连，所述下列基团选自：羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ -、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中，其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连，所述下列基团选自：羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ -、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别是杂亚烷基。在某些实施方案中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别包括第一杂亚烷基，该杂亚烷基通过下列基团与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连，所述下列基团选自：羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ -、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中，其他的亚烷基或杂亚烷基与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连。

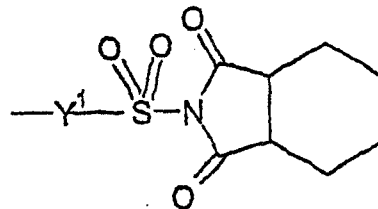
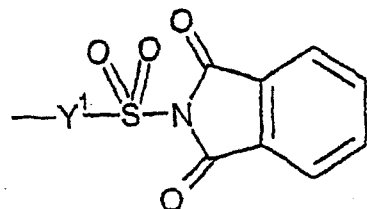
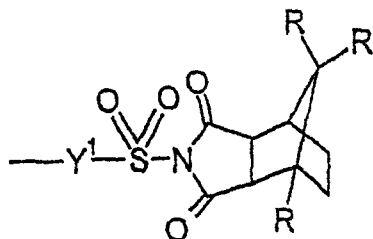
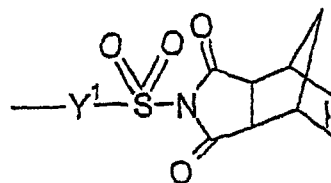
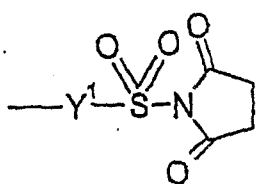
在某些实施方案中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别是具有 1-30 个碳原子和至多 30 个杂原子的杂亚烷基，该杂原子选自由 N、O、S 和其组合组成的组，其中该杂亚烷基是直链、支链、环状、或其组合。

在某些实施方案中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自分别是具有 1-30 个碳原子的亚烷基，其中亚烷基是直链、支链、环状、或其组合。在某些这些实施方案中，亚烷基可以是具有至多 20 个碳原子的直链或支链形式。在某些实施方案中，亚烷基具有式 $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 1 到 20 的整数。

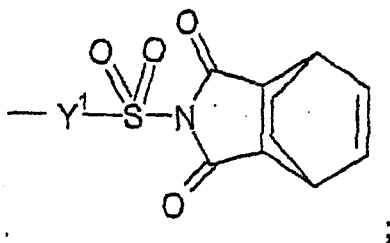
在某些实施方案中，除了一个或多个亚烷基和一个或多个杂亚烷基之外， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自还分别包括亚芳基(优选包括至多 18 个碳原子、至多 12 个碳原子或至多 6 个碳原子)。

本文中， Y^4 和 Y^5 分别是键。

示例性的式 I 结构包括但不限于下列：



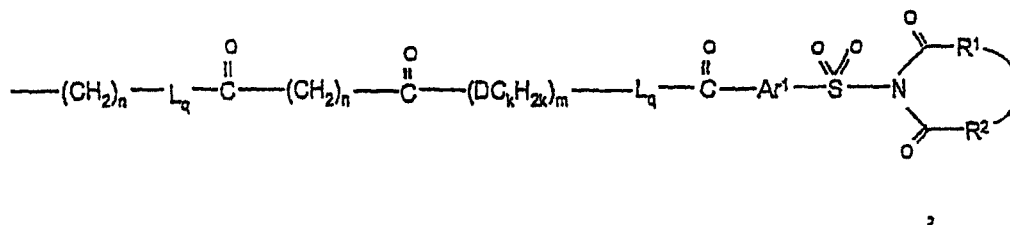
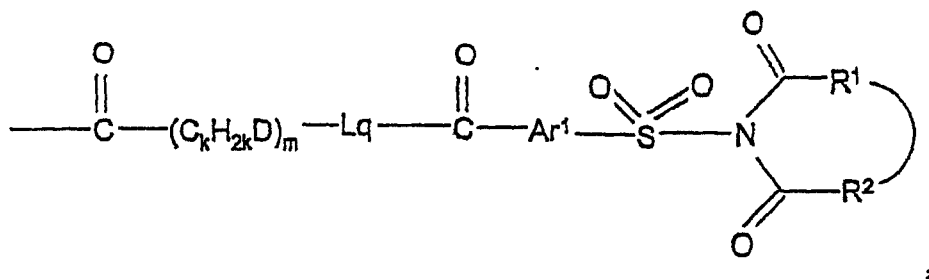
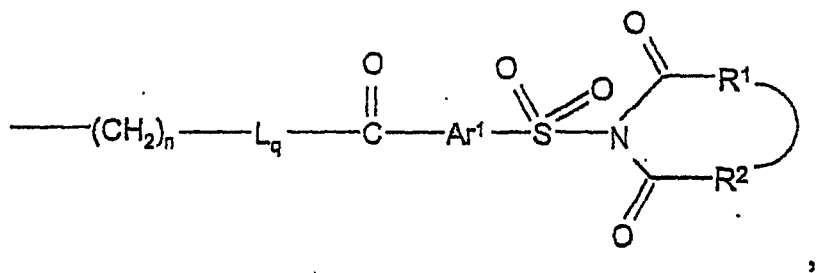
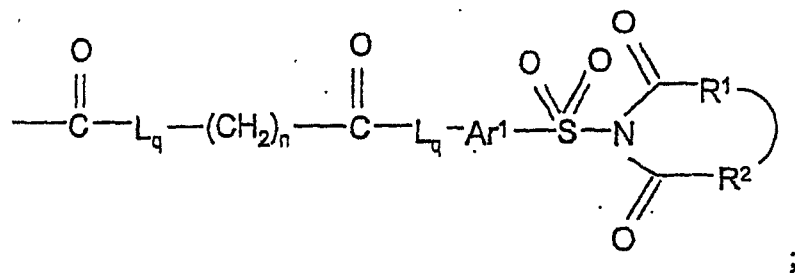
和



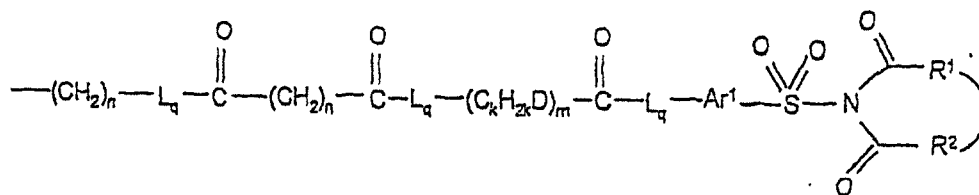
其中 R 是烷基， Y^1 与式 I 的先前定义相同。在这些示例性的某些实施方案中， Y^1 可以是 $-Y^{1a}-Ar^1-$ 或 $-Ar^1-Y^{1a}-$ ，其中： Ar^1 是亚芳基(优选亚苯基)， Y^{1a} 选自由下列基团组成的组：单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合，其中 R^f

是氢或烷基。式 I 的官能团可以是未取代的,或被卤素、烷基、烷氧基或其组合取代。

示例性的式 I 结构也包括但不局限于下列:

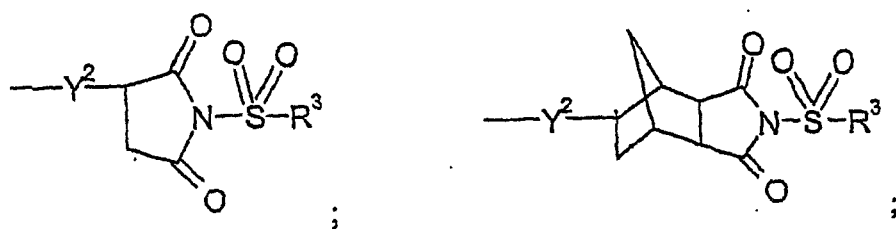


和

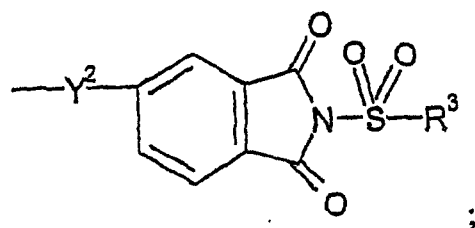


其中： R^1 和 R^2 与式 I 先前的定义相同；每个 n 独立地是 1 到 100 的整数； m 是 1 到 200 的整数； k 是 2 到 4 的整数； D 是氧、硫或 NH ； Ar^1 是亚芳基；每个 L 独立地是氧或 NR^f ，其中 R^f 是氢或烷基； q 是 0 或 1 的整数。在这种实施方案中，优选地， n 不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、或不大于 10；优选地， m 不大于 150、不大于 100、不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、或不大于 10；优选地， k 等于 2；优选地， D 是氧；优选地， Ar^1 是亚苯基。

示例性的式 II 结构包括但不限于下列：

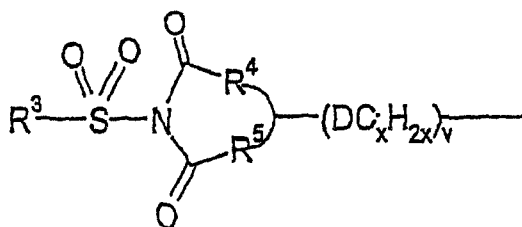


和

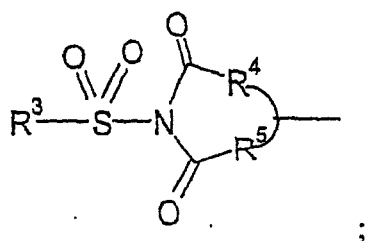


其中 R^3 和 Y^2 与式 II 的先前定义相同。式 II 的官能团可以是未取代的，或被卤素、烷基、烷氧基或其组合取代。

示例性的式 II 结构也包括但不限于下列：

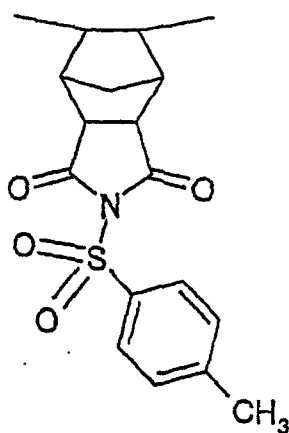


和

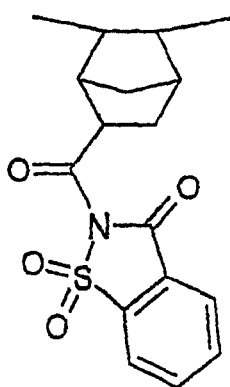


其中： R^3 、 R^4 和 R^5 与式II的先前定义相同； v 是1到200的整数； x 是1到4的整数； D 是氧、硫或NH。在这种实施方案中，优选地， v 不大于150、不大于100、不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、不大于10、不大于5、不大于4、不大于3、不大于2、或等于1，更优选地， v 是1或2；优选地， x 不大于3、不大于2、或等于1，更优选地， x 是1或2；优选地， D 是氧或硫。

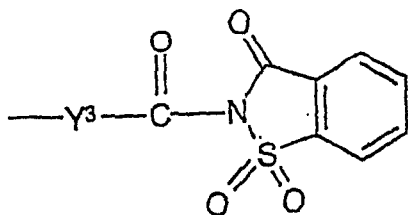
示例性的式III结构包括下式：



和

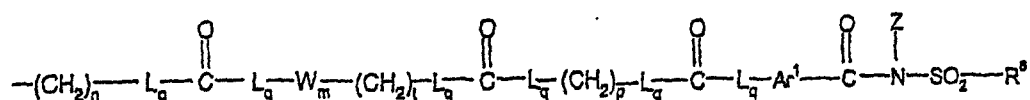
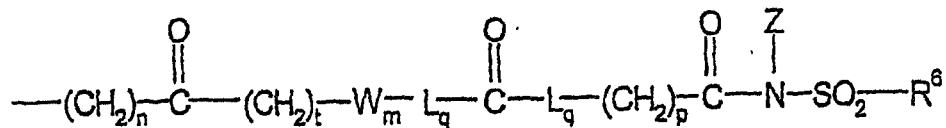
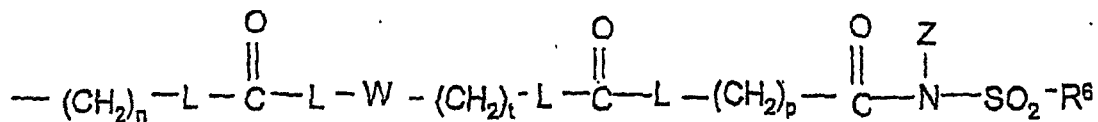
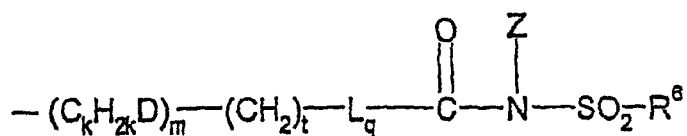
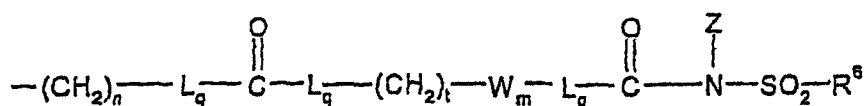
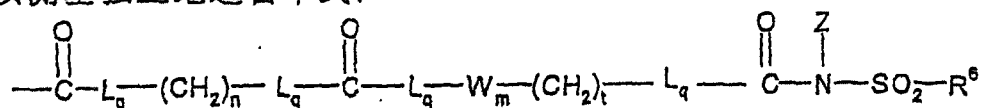


示例性的式 IV 结构包括与芳香基团稠合的杂环基团，如下式所示：

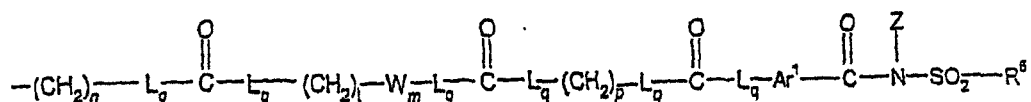


其中 Y^3 与式 IV 的先前定义相同。

在某些实施方案中，本发明的可溶性聚合物包括两个或多个侧基，该侧基独立地选自下式：

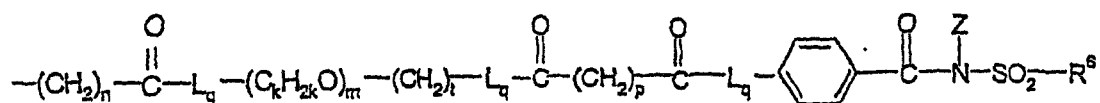


和

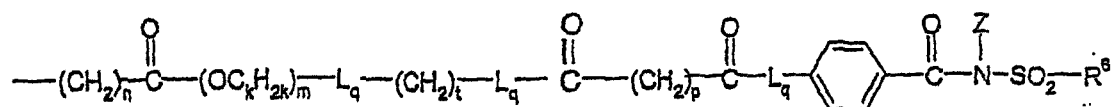


其中： R^6 与式IV的先前定义相同；W是 $C_kH_{2k}D$ 或 DC_kH_{2k} ；D是氧、硫或NH(优选氧)；n是1到100的整数(优选不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、不大于10)；m是1到200的整数(优选不大于150、不大于100、不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、不大于10)；p是1到10的整数(优选不大于8、不大于6、不大于4、或不大于2)；q是0或1的整数；t是0到12的整数(优选不大于10、不大于8、不大于6、不大于4、不大于2、或等于0)；k是2到4的整数(优选不大于3、不大于2、或等于2)；每个L独立地是氧或 NR^f ，其中 R^f 是氢或烷基；条件是至少一个L存在于每个 $-L_q-C(O)-L_q-$ 部分中，并且没有杂原子-杂原子键。

在某些实施方案中，本发明的可溶性聚合物包括两个或多个侧基，该侧基独立地选自下式的：

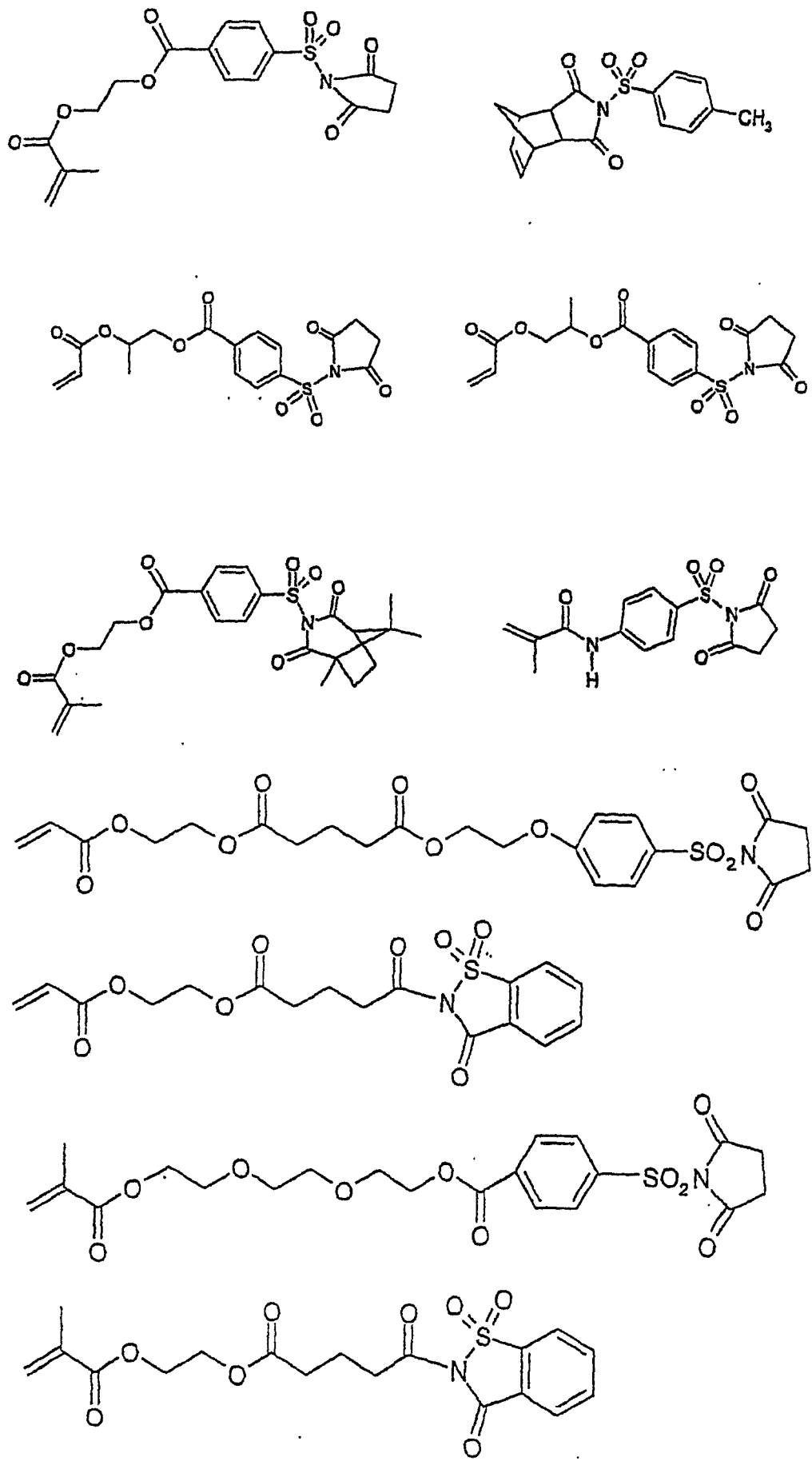


和



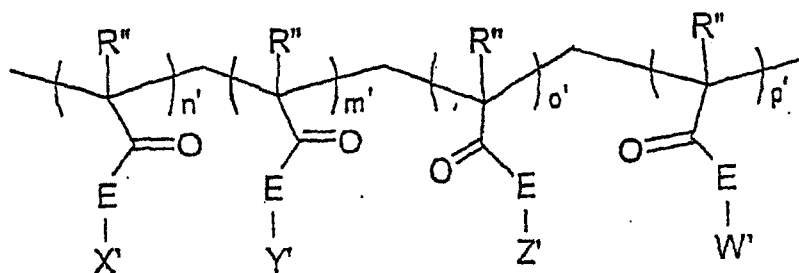
其中： R^6 与本文中式IV的先前定义相同；n是1到100的整数(优选不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、不大于10)；m是1到200的整数(优选不大于150、不大于100、不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、不大于10)；p是1到10的整数(优选不大于8、不大于6、不大于4、或不大于2)；t是0到12的整数(优选不大于10、不大于8、不大于6、不大于4、不大于2、或等于0)；k是2到4的整数(优选不大于3、不大于2、或等于2)；每个L独立地是氧或 NR^f ，其中 R^f 是氢或烷基；q是0或1。

制备本发明可溶性聚合物的优选单体化合物具有下式：



本发明的优选可溶性聚合物衍生自两种到四种不同的(甲基)丙烯酸酯单体, 其中至少一种单体包括酰基磺酰胺基团。优选地, 至少一种单体具有如上所述的式 $A-R^7-X-C(O)-C(R^8)=CH_2$ 。

甚至更优选的可溶性聚合物具有下式:



其中:

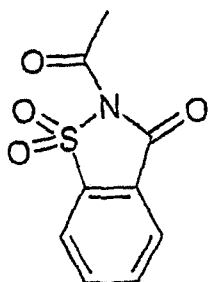
每个 R'' 独立地是 H 或 CH_3 ;

每个 E 是 $-O-$ 或 $-NR^f-$, 其中 R^f 是氢或烷基;

m' 、 n' 、 o' 、 p' 表示每个部分存在于聚合物中的次数;

X' 、 Y' 、 Z' 和 W' 独立地选自烷基(例如甲基, 或环烷基如异冰片基)、芳基、羟基酯、烷氧基烷基、烷氧基芳基、醚、氟代烷基、三烷氧基甲硅烷基烷基、和含 N 基团(例如二甲基氨基乙基、邻磺酰苯甲酰亚胺基团); 以及

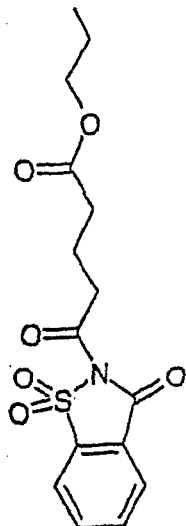
X' 、 Y' 、 Z' 或 W' 中的至少一个包括酰基磺酰胺基团, 并且优选包括下列含 N 基团(其中连接于羰基的键表示该基团的连接位点):



优选聚合物的这种表示包括至少两个不同的部分(即由两个不同的单体形成)。也就是说, 上式表示共聚物、三元共聚物或四元共聚物。优选地, 其是三元共聚物。优选这种聚合物是无规聚合物, 尽管它们可以是嵌段聚合物或链段聚合物。这些重复部分以足够数量存在, 以

形成具有至少 1000 且优选 1 百万以上分子量的聚合物。

优选地，X'、Y'、Z'或W中的至少一个是下列基团：

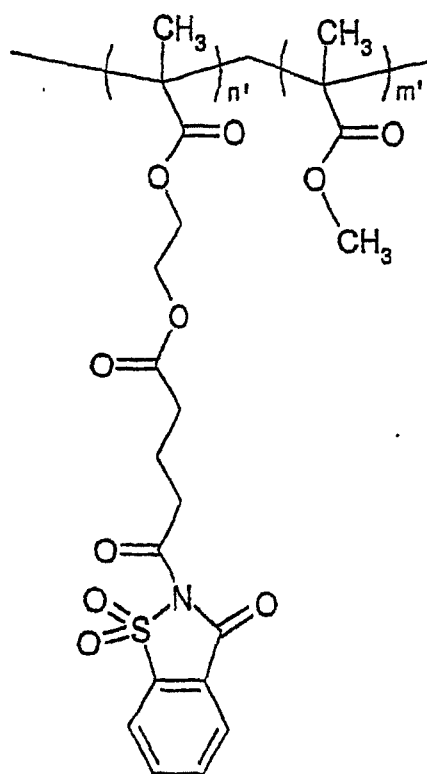


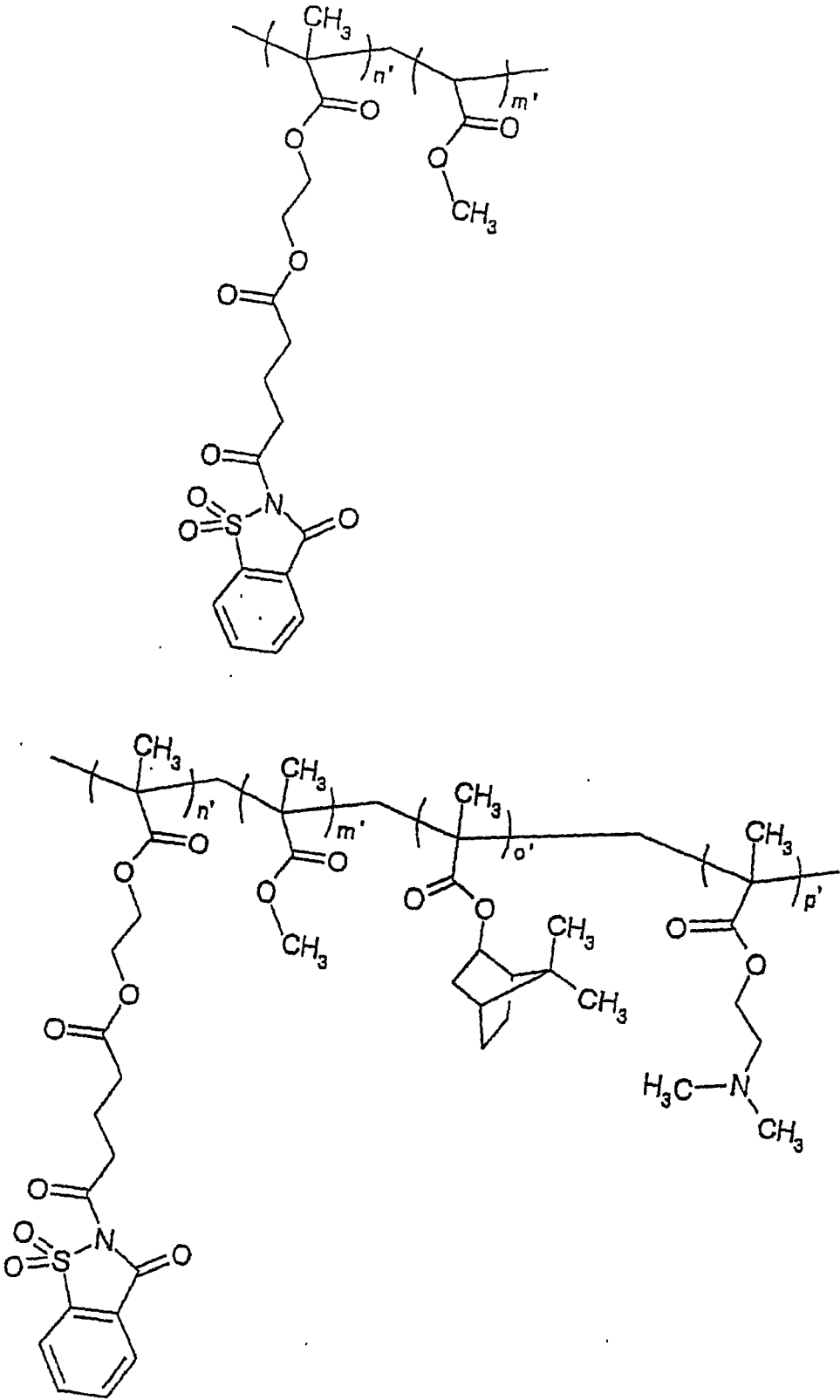
这种聚合物可以由至少两个(优选三个或四个,更优选三个)结合了 X'、Y'、Z'和 W'官能团的不同(甲基)丙烯酸酯单体构成。合适的(甲基)丙烯酸酯包括:例如(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸芳基酯、(甲基)丙烯酸羟基烷基酯、含 N 的(甲基)丙烯酸酯、含醚的(甲基)丙烯酸酯、和(甲基)丙烯酸氟代烷基酯。

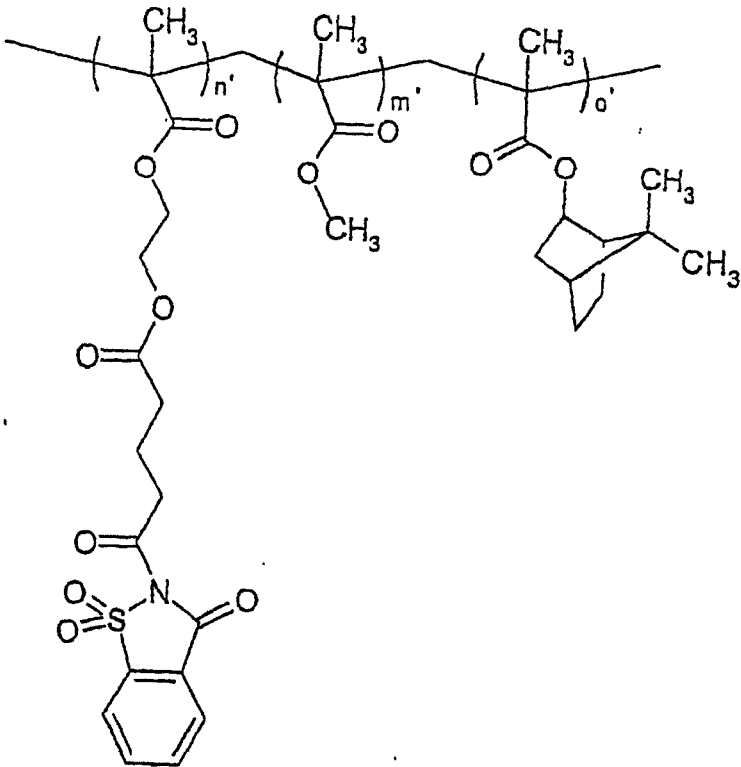
(甲基)丙烯酸烷基酯的例子包括(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸-2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸硬脂酰酯、(甲基)丙烯酸山萘基 (behenyl) 酯、和(甲基)丙烯酸异十三烷基酯。环状(例如环烷基和芳基)(甲基)丙烯酸酯的例子包括(甲基)丙烯酸苄基酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸环己基酯、和(甲基)丙烯酸-3,3,5-三甲基环己基酯。(甲基)丙烯酸羟基烷基酯的例子包括甲基丙烯酸-2-羟乙酯和甲基丙烯酸羟丙酯。含 N 的甲基丙烯酸酯的例子包括 N,N-二甲基氨基乙基-甲基丙烯酸酯氯化物、N,N-二甲基氨基丙基-甲基丙烯酸酯氯化物、2-三甲基铵乙基-甲基丙烯酸酯氯化物、和邻磺酰苯甲酰亚胺。含醚的甲基丙烯酸酯的例子包括：甲

基丙烯酸乙基三甘醇酯、甲基丙烯酸四氢糠基酯、甲基丙烯酸聚乙二醇酯、甲基丙烯酸单甲基乙基酯、和甲基丙烯酸丁基二甘醇酯。甲基丙烯酸氟代烷基酯的例子包括甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯。

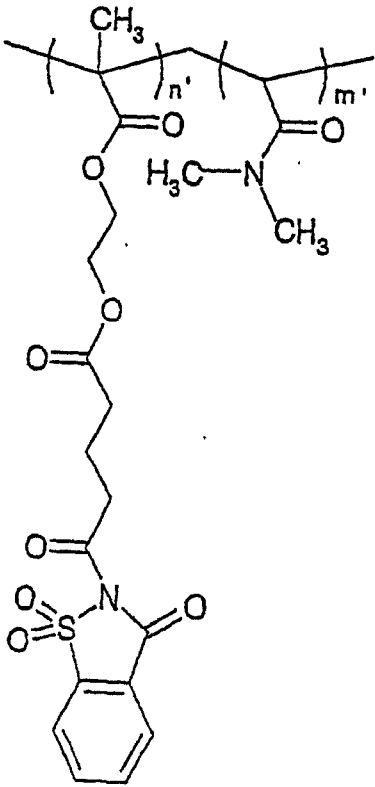
更优选的本发明可溶性聚合物具有下式(其中变量 m' 、 n' 、 o' 、 p' 表示分子量为至少 1000、优选 1 百万以上的这些无规聚合物中的重复单元):



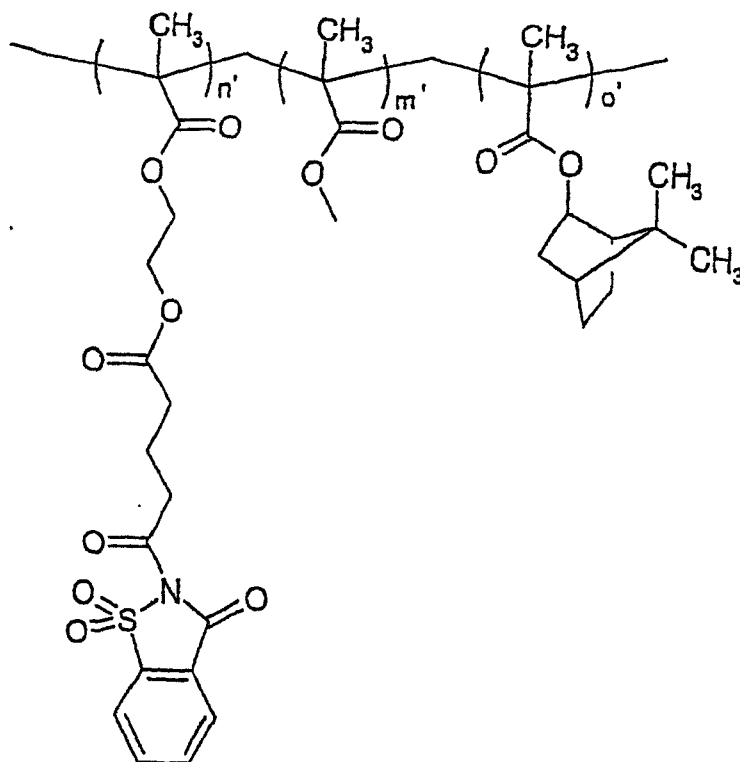




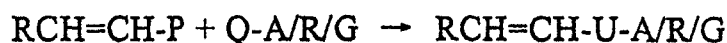
和



特别优选的本发明可溶性聚合物具有下式：



适于制备本发明可溶性聚合物的带有胺反应性基团的可聚合烯键式不饱和单体，可以通过将官能团取代的胺捕获基团(A/R/G)(其表示本文描述的式 I-IV 的侧基)与带互补官能团的烯键式不饱和单体共价结合来制备。例如，可以如下制备合适的官能化单体：



其中“P”和“Q”是互补的，并且一起共价反应，形成“U”基团，当这些单体(共)聚合时，U基团使A/R/G与聚合物连接。

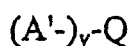
例如，可以使甲基丙烯酸羟乙酯与戊二酐反应，得到戊二酸单(甲基丙烯酰氧基乙基)酯，如同它的酰基氯形式一样，其可以与邻磺酰苯甲酰亚胺 Na 盐或 N-4-羟基乙氧基苯磺酰琥珀酰亚胺偶合。这种合成策略可以评价多种基团，以优化具体系统，用于连接胺反应性基团并随后捕获胺。容易得到的成分例如聚乙二醇和烷二醇，能够使得束缚链(tether)的长度、亲水性和旋转自由度发生变化，所有这些预计可以改变所连接的胺反应性基团的响应性。这种烯键式不饱和单体在标准

自由基聚合条件下(共)聚合的,优选在溶液聚合。在这些当中,将溶液清除氧,该溶液含有所需要的官能化单体、任选的一种或多种共聚单体、和热引发剂,加热和摇动(一般大约 20 小时)。可以按照共聚单体对溶解性、玻璃化转变、熔点、疏/亲水性和疏/亲油性、与基底的粘附力等等的影响来选择共聚单体。共聚单体的例子包括:低级烷基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、聚乙二醇单烷基醚的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、乙烯基醚、苯乙烯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烯丙基醚、位阻内烯烃、等等。

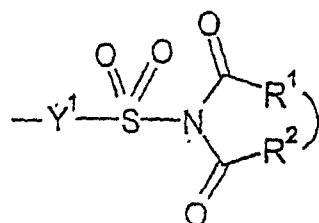
或者,本发明的可溶性聚合物可以由官能团取代的预形成的聚合物来制备。也就是说,本发明的可溶性聚合物可以通过将官能团取代的胺捕获基团与带有互补官能团(一个具有 P 基团,一个具有互补的 Q 基团,如上所述)的可溶性聚合物共价结合来制备,或者通过从带有酰化或磺酰化基团的可溶性聚合物中产生胺捕获基团来制备。例如,甲基丙烯酸羟乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物可以用酰基氯处理,该酰基氯如下衍生得到:首先使过量戊二酰氯与邻磺酰苯甲酰亚胺 Na 盐或 N-4-羟基乙氧基苯磺酰琥珀酰亚胺反应,而后除去过量的戊二酰氯。通过下列反应举例说明另一个策略:使 β -丙烯酰氧基丙烯酰氯和丙烯酸烷基酯的共聚物与邻磺酰苯甲酰亚胺 Na 盐反应,或使 N-4-羟基乙氧基苯-磺酰基琥珀酰亚胺与聚(5-降冰片烯-2-碳酰氯)反应。

多官能团化合物

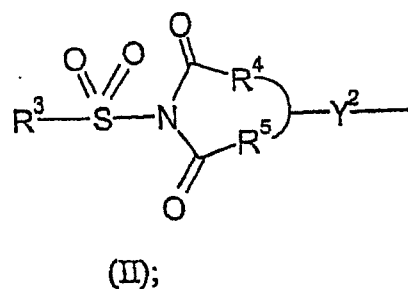
本发明提供了具有下式的化合物:



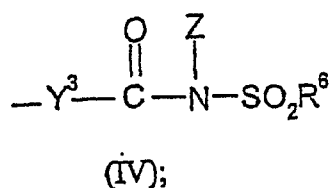
其中每个 A'独立地选自由下式所示官能团组成的组:



(I);

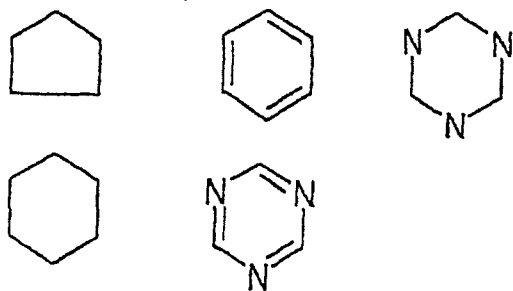


和



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z 、 y 和 Q 如本文所定义。

本文中, 在式(A')_y-Q 的化合物中, Q 是单键或 y 价的原子或基团。在某些实施方案中, Q 是选自 C、N、S、O 或 P 的原子。在某些实施方案中, Q 是 y 价的基团, 其含有至多 20 个碳原子和至多 6 个杂原子和/或官能团(例如羰基)。在某些实施方案中, Q 包括环系。示例性的 Q 基团包括羰基, 亚烷基, 烷烃三基(即, 烷烃的三价基), 杂亚烷基, 亚芳基, 杂亚芳基, 亚烷基-氧基-亚烷基(例如, -CHCH₂OCH₂CH-), 亚烷基-羰基-亚烷基, 和其组合(例如, 包括亚烷基和亚芳基两者、有或者没有杂原子和/或官能团的基团)。示例性的 Q 环状结构包括下列:



本文中, y 是 2 到 10 的整数。在某些实施方案中, y 是 2 到 6 的整数。在一些实施方案中, y 是 2 到 4 的整数。在一些实施方案中, y

是 2 到 3 的整数。在一些实施方案中，y 是 2，A'基团是封端基团。

A'基团可以相同或不同。然而，为了合成方便，它们常常是相同的。

本文中，在式 I 中， R^1 和 R^2 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

本文中，在式 II 中， R^3 是烷基、芳基、芳烷基或 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 和 R^b 分别是烷基，或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元杂环基团。

在式 II 的某些实施方案中， R^3 是烷基、芳基或芳烷基。合适的烷基一般含有不多于 30 个碳原子、不多于 20 个碳原子、不多于 10 个碳原子、不多于 6 个碳原子或不多于 4 个碳原子。在一些化合物中，烷基是甲基、乙基或丙基。合适的芳基一般含有 6 到 18 个碳原子、6 到 12 个碳原子或 6 个碳原子。在一些化合物中，芳基是苯基。芳基的例子是 4-甲基苯基。合适的芳烷基一般含有具有 6 到 30 个碳原子的芳基，和具有不多于 30 个碳原子的烷基。

在式 II 的其它实施方案中， R^3 是基团 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 和 R^b 是具有不多于 10 个碳原子、不多于 6 个碳原子或不多于 4 个碳原子的烷基。或者， R^a 和 R^b 基团可以与跟它们相连的氮原子结合在一起，形成 4 至 8 元环状结构。例如， R^a 和 R^b 可以结合形成具有杂原子氮的五或六元杂环基团。

本文中，在式 II 中， R^4 和 R^5 与跟它们相连的二羧酰亚胺基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团，该杂环或杂双环基团可以与任选

的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

本文中,在式 III 中, R^6 是烷基、氟代烷基、氯代烷基、芳基、 $-NR^eR^d$, 其中 R^e 和 R^d 分别是烷基, 或与跟它们相连的氮原子一起形成四至八元环状基团, 或者 R^6 与 R^e 和跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

在式 III 的一些实施方案中, R^6 可以是 C_{1-30} 烷基、 C_{1-10} 烷基、或 C_{1-6} 烷基。在式 III 的其它实施方案中, R^6 可以是 C_{1-30} 氟代烷基、 C_{1-10} 氟代烷基、或 C_{1-4} 全氟烷基。在还是式 III 的其它实施方案中, R^6 可以是 C_{6-12} 芳基。例如 R^6 可以是苯基。

本文中, Z 是烷基、芳基、或 $-(CO)R^e$ 。在式 III 的一些实施方案中, Z 可以是烷基或芳基。例如, Z 可以是 C_{1-6} 烷基。在其它实例中, Z 可以是 C_{6-12} 芳基。在式 I 的其它实施方案中, Z 可以是 $-(CO)R^e$ 基团, 其中 R^e 与 R^6 和跟它们相连的基团一起形成四至八元杂环或杂双环基团, 该杂环或杂双环基团具有杂原子氮和杂原子硫, 其中该杂环或杂双环基团可以与任选的芳香基团、与任选的饱和或不饱和环状基团、或与任选的饱和或不饱和双环基团稠合。

本文中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地是单键或二价基团, 该二价基团选自由下列基团组成的组: 亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地选自具有下式的基团: $-Y^{1a}-Ar^1$ -和 $-Ar^1-Y^{1a}$ -, 其中: Ar^1 是亚芳基; Y^{1a} 选自: 单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地选自具有下式的基团: $-Y^{1a}-Ar^1-$ 和 $-Ar^1-Y^{1a}-$ 。在这种通式中, Ar^1 是亚芳基(优选亚苯基), Y^{1a} 选自由下列基团组成的组: 单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地包括第一亚烷基, 该第一亚烷基通过下列基团与亚芳基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 第一个亚烷基通过下列基团进一步与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地包括第一杂亚烷基, 该第一杂亚烷基通过下列基团与亚芳基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 第一个杂亚烷基通过下列基团进一步与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地包括第一亚烷基, 该第一亚烷基通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和

其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 其他的亚烷基或杂亚烷基可以通过下列基团与第二亚烷基或第一杂亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。

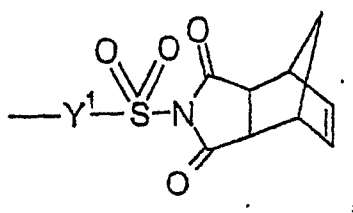
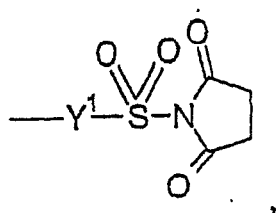
在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地包括第一杂亚烷基, 该第一杂亚烷基通过下列基团与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连, 所述下列基团选自: 羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、 $-NR^f-$ 、和其组合, 其中 R^f 是氢或烷基。在某些这些实施方案中, 其他的亚烷基或杂亚烷基与第二杂亚烷基或第一亚烷基相连。

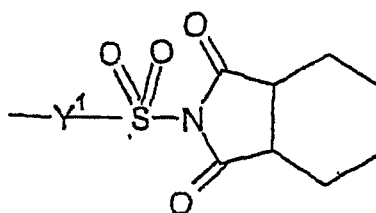
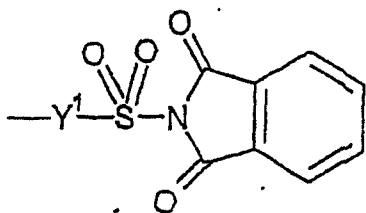
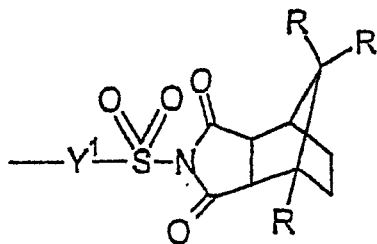
在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地是具有例如 1-30 个碳原子和至多 30 个杂原子的杂亚烷基, 该杂原子选自由 N、O、S 和其组合组成的组, 其中该杂亚烷基是直链、支链、环状、或其组合。

在某些实施方案中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地是具有 1-30 个碳原子的亚烷基, 其中该亚烷基是直链、支链、环状、或其组合。在某些这些实施方案中, 亚烷基可以是具有 1-20 个碳原子的直链或支链形式。在某些这些实施方案中, 亚烷基具有式 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 1 到 20 的整数。

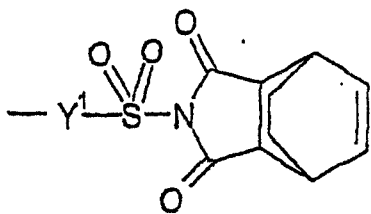
在某些实施方案中, 除了一个或多个亚烷基和一个或多个杂亚烷基之外, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自还分别包括亚芳基(优选包括至多 18 个碳原子、至多 12 个碳原子或至多 6 个碳原子)。

示例性的式 I 结构包括但不限于下列:



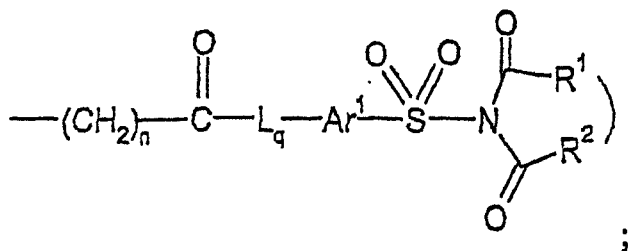


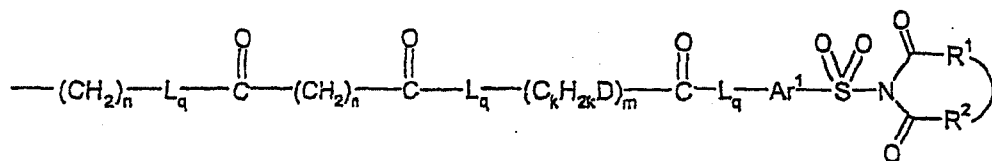
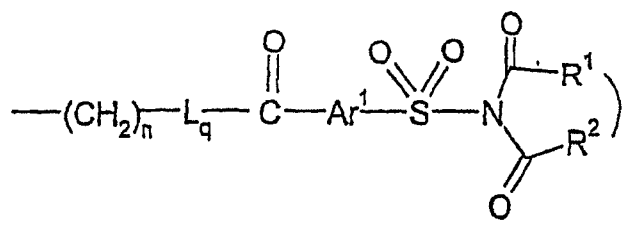
和



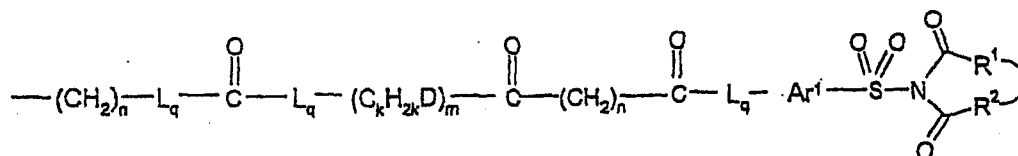
其中：R 是烷基；Y¹ 与式 I 的先前定义相同。在某些这些示例性的实施方案中，Y¹ 可以是 -Y^{1a}-Ar¹- 或 -Ar¹-Y^{1a}-, 其中：Ar¹ 是亚芳基(优选亚苯基)，Y^{1a} 选自由下列基团组成的组：单键、亚烷基、杂亚烷基、羰基、羰基氧基、羰基亚氨基、氧基、硫基、-NR^f-、和其组合，其中 R^f 是氢或烷基。式 I 的官能团可以是未取代的，或被卤素、烷基、烷氧基或其组合取代。

示例性的式 I 结构也包括但不局限于下列：



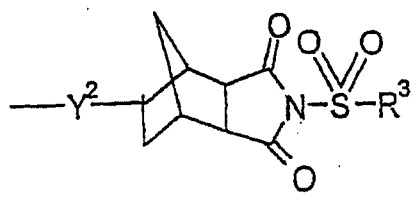
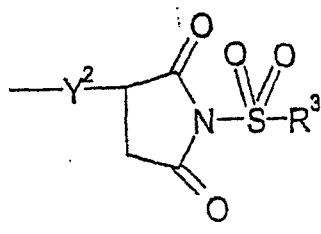


和

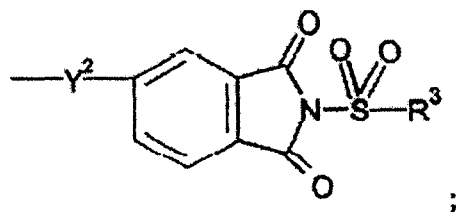


其中： R^1 和 R^2 与式I先前的定义相同；每个 n 独立地是1到100的整数； m 是1到200的整数； k 是2到4的整数； D 是氧、硫或 NH ； Ar^1 是亚芳基；每个 L 独立地是氧或 NR^f ，其中 R^f 是氢或烷基； q 是0或1的整数。在这种实施方案中，优选地， n 不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、或不大于10；优选地， m 不大于150、不大于100、不大于80、不大于60、不大于40、不大于20、或不大于10；优选地， k 等于2；优选地， D 是氧；优选地， Ar^1 是亚苯基。

示例性的式II结构包括但不限于下列：

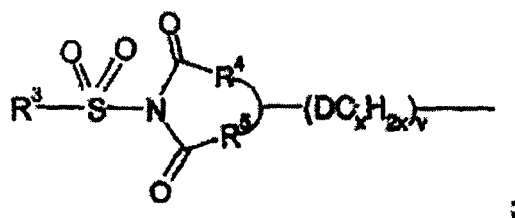


和

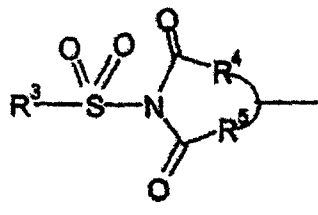


其中 R^3 和 Y^2 与式 II 的先前定义相同。式 II 的官能团可以是未取代的，或被卤素、烷基、烷氧基或其组合取代。

示例性的式 II 结构也包括但不局限于下列：

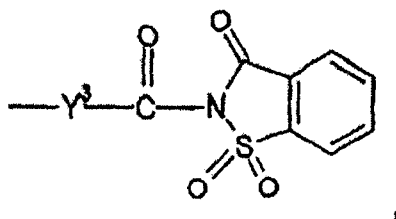


和



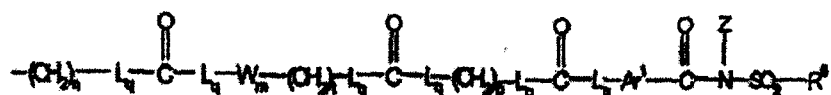
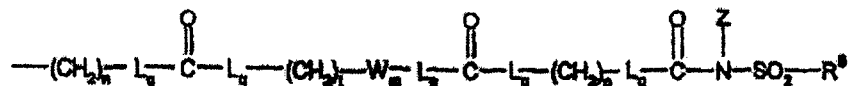
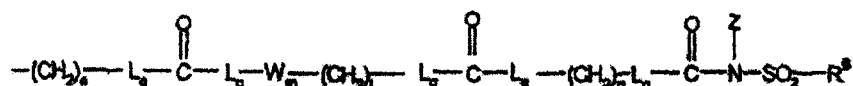
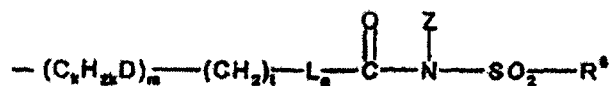
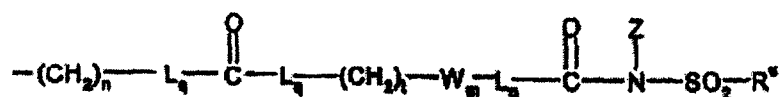
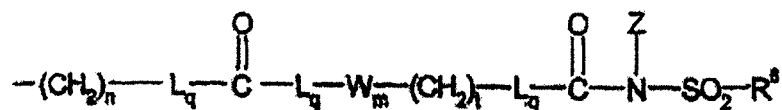
其中： R^3 、 R^4 和 R^5 与式 II 的先前定义相同； v 是 1 到 200 的整数； x 是 1 到 4 的整数； D 是氧、硫或 NH 。在这种实施方案中，优选地， v 不大于 150、不大于 100、不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10、不大于 5、不大于 4、不大于 3、不大于 2、或等于 1，更优选地， v 是 1 或 2；优选地， x 不大于 3、不大于 2、或等于 1，更优选地， x 是 1 或 2；优选地， D 是氧或硫。

示例性的式 IV 结构包括与芳香基团耦合的杂环基团，如下式所示：

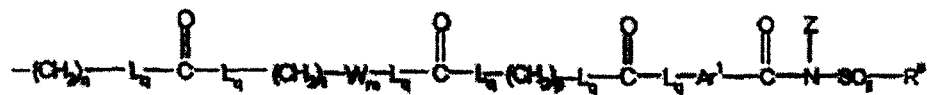


其中 Y^3 与式 IV 的先前定义相同。

在某些实施方案中，本发明的多官能团化合物包括两个或多个侧基，该侧基独立地选自下式：



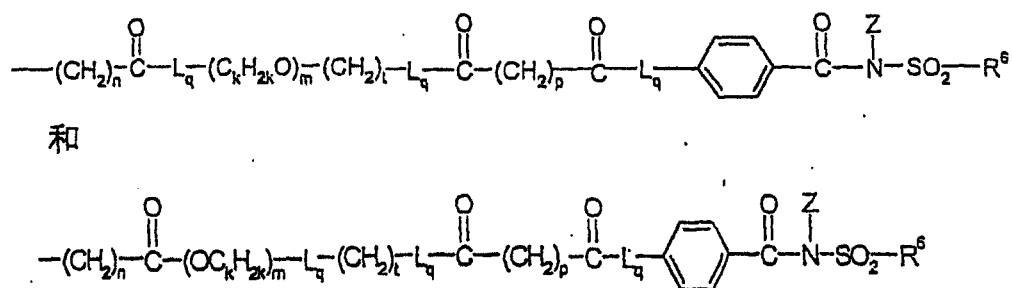
和



其中：W 是 $C_kH_{2k}D$ 或 DC_kH_{2k} ；D 是氧、硫或 NH(优选氧)；n 是 1 到 100 的整数(优选不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10)；m 是 1 到 200 的整数(优选不大于 150、不大于 100、不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10)；p 是 1 到 10 的整数(优选不大于 8、不大于 6、不大于 4、或不大于 2)；q 是 0 或 1 的整数；t 是 0 到 12 的整数(优选不大于 10、不大于 8、不大于 6、不

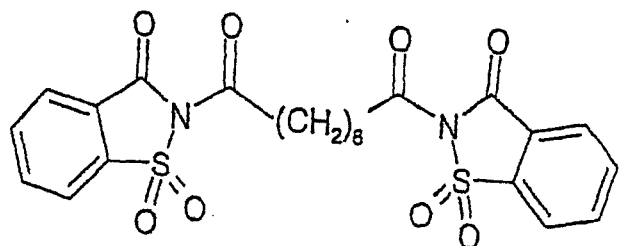
大于 4、不大于 2、或等于 0); k 是 2 到 4 的整数(优选不大于 3、不大于 2、或等于 2); 每个 L 独立地是氧或 NR^f , 其中 R^f 是氢或烷基; 条件是至少一个 L 存在于每个 $-\text{L}_q-\text{C}(\text{O})-\text{L}_q-$ 部分中, 并且没有杂原子-杂原子键。

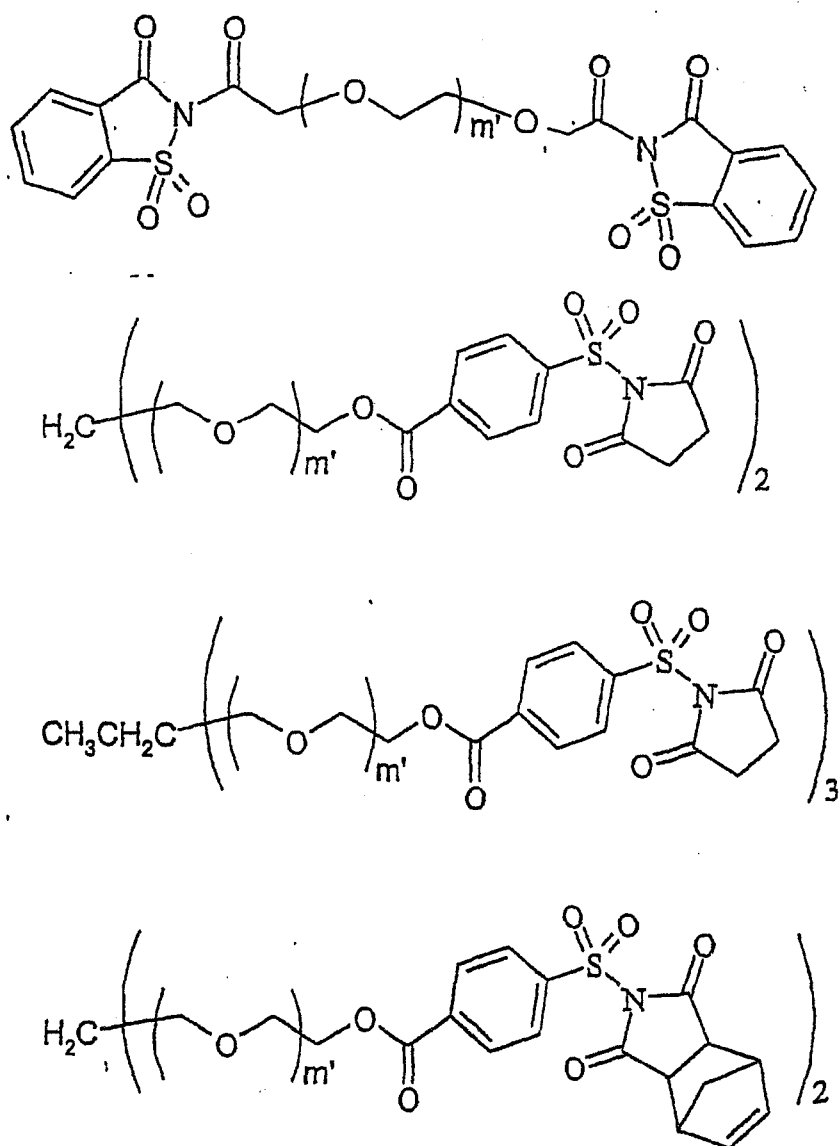
在某些实施方案中, 本发明的多官能团化合物包括两个或多个侧基, 该侧基独立地选自下式:



其中: n 是 1 到 100 的整数(优选不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10); m 是 1 到 200 的整数(优选不大于 150、不大于 100、不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10); p 是 1 到 10 的整数(优选不大于 8、不大于 6、不大于 4、或不大于 2); t 是 0 到 12 的整数(优选不大于 10、不大于 8、不大于 6、不大于 4、不大于 2、或等于 0); k 是 2 到 4 的整数(优选不大于 3、不大于 2、或等于 2); 每个 L 独立地是氧或 NR^f , 其中 R^f 是氢或烷基; q 是 0 或 1 的整数。

优选的多官能团化合物是双官能或三官能的下式的化合物:





其中 m' 是 1 到 200 的整数(优选不大于 150、不大于 100、不大于 80、不大于 60、不大于 40、不大于 20、不大于 10)。

申请人于 2003 年 11 月 14 日提交的序列号为 10/714,053 和 10/713,174、和 2004 年 11 月 12 日提交的序列号为 10/987,075 和 10/987,522 的共同待审专利申请中的官能团取代的胺捕获剂,可用于制备本发明的多官能团化合物。这可以通过使这种化合物与带有 y 互补官能团的核心 Q 基团相连来实现,得到本发明的多官能团胺捕获剂。例如,可以使 $\text{ClC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)_2$ 与二醇例如聚乙二醇或三醇例如三羟甲基丙烷乙氧基化物反应。同样,可以使硅烷例如

(EtO)₃SiC₁₀H₂₂C(O)-邻磺酰苯甲酰亚胺与四乙氧基硅烷预反应,形成包括多个胺捕获酰基邻磺酰苯甲酰亚胺基团的溶胶-凝胶缩合物。或者,胺捕获基团可以通过申请人于2003年11月14日提交的序列号为10/714,053和10/713,174、和2004年11月12日提交的序列号为10/987,075和10/987,522的共同待审专利申请中说明的反应在多官能团Q基团的末端来形成。例如,可以使含有Q基团的多官能团酰基氯与邻磺酰苯甲酰亚胺钠反应,或可以使含有Q基团的多磺酰胺与琥珀酰基氯反应。

含有基底反应性基团的官能化的化合物

适用于本发明声传感器的另一类化合物(一般用于固定层)包括具有一个或两个由式I、II或IV代表的官能团的化合物,其中每个Y基团(Y¹、Y²、Y³)与基底反应性官能团键合,该基底反应性官能团独立地选自由下列基团组成的组:羧基、卤代羰基、卤代羰基氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸根合、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、吡丙啶基、卤代烷基、叔氨基、芳香族伯氨基、芳香族仲氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷酰胺基、磷酸根合、烯键式不饱和基团、和其组合。示例性的固定层包括N-(11-三氯甲硅烷基十一烯酰)邻磺酰苯甲酰亚胺。这种化合物公开在2003年11月14日提交的序列号为10/714,053和10/713,174、和2004年11月12日提交的序列号为10/987,075和10/987,522的申请人的受让人的共同待审专利申请中。

(甲基)丙烯酸酯聚合物

一种或多种(优选两种或多种)(甲基)丙烯酸酯(即丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯)相互之间或与其它烯键式不饱和单体衍生得到的聚合物,特别适合于声传感器中的波导。优选地,衍生自一种或多种不同单体且其中至少一种单体是(甲基)丙烯酸酯单体的聚合物是声传感器中特别合乎需要的波导。这种聚合物可以用式I、II、III或IV的官能团之外的那些基团官能化,或者也可以不被式I、II、III或IV的官能团之外

的那些基团官能化。由此，在这种聚合物中，其它官能团是可能的(例如全氟丁烷亚磺酰氨基)。

合适的(甲基)丙烯酸酯包括：例如(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸芳基酯、(甲基)丙烯酸羟基烷基酯(常常认为其在(甲基)丙烯酸烷基酯和范围内，如下面所讨论)、含 N 的(甲基)丙烯酸酯、含醚的(甲基)丙烯酸酯、和(甲基)丙烯酸氟代烷基酯。优选地，(甲基)丙烯酸酯是(甲基)丙烯酸烷基酯。

合适的(甲基)丙烯酸烷基酯包括具有下列结构的那些：

$\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}^1)-\text{CO}-\text{OR}^2$ ，其中 R^1 是氢或甲基， R^2 是优选含有 1 到 16 个碳原子的烷基。 R^2 基团可以被一个或多个、一般是一个到三个例如羟基、卤素、苯基和烷氧基的部分取代。因此合适的(甲基)丙烯酸烷基酯包括(甲基)丙烯酸羟基烷基酯。(甲基)丙烯酸烷基酯一般是丙烯酸或甲基丙烯酸的酯。优选地， R^1 是氢或甲基， R^2 是具有 2 到 12 个碳原子的烷基。最优选地， R^1 是氢或甲基， R^2 是具有 2 到 4 个碳原子的烷基。

合适的(甲基)丙烯酸酯的例子包括，但不局限于：(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸戊酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸-2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸壬酯、丙烯酸羟乙酯(HEA)、甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、(甲基)丙烯酸羟丙酯(HPMA)、和甲基丙烯酸-N,N-二甲基氨基乙酯。

双官能的(甲基)丙烯酸酯单体也可以在这些聚合物中使用。实例包括二(甲基)丙烯酸乙二醇酯、二(甲基)丙烯酸-1,6-己二醇酯、甲基丙烯酸烯丙酯、等等。

氟化的(甲基)丙烯酸酯单体也可以在这些聚合物中使用。实例包括具有碳氟烷基链 $F(CF_2CF_2)_n$ 的甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙基酯和(甲基)丙烯酸全氟烷基酯, 其中 $n = 4-20$ 。

其它烯键式不饱和的共聚单体可以在制备这种(甲基)丙烯酸酯聚合物中使用。选择这种共聚单体可以出于多种原因, 包括上述单体的稀释、热稳定性和机械稳定性、粘附力、声学性质等等。

合适的烯键式不饱和共聚单体包括所有如上所述的(甲基)丙烯酸酯, 以及烯烃(例如乙烯、丙烯、丁烯等等)、双烯烃(例如丁二烯)、苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、卤代苯乙烯、异戊二烯、邻苯二甲酸二烯丙酯、二乙烯基苯、乙烯基甲苯、乙烯基醚、烯丙基醚、乙烯基萘、丙烯腈、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯腈、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、硬脂酸乙烯酯、N-异丁氧基甲基丙烯酰胺、N-丁氧基甲基丙烯酰胺等等。

两种或多种(甲基)丙烯酸酯(即丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯)互相之间或与其它烯键式不饱和单体衍生得到的聚合物的优选种类, 包括无官能(甲基)丙烯酸酯均聚物、无官能(甲基)丙烯酸酯共聚物、三元共聚物或四元共聚物和氟化的(甲基)丙烯酸酯共聚物。

在含有(甲基)丙烯酸酯的聚合物的一个实施方案中, 本发明提供了由下列反应产物制备的聚合物: 5 份至 95 份的疏水性(甲基)丙烯酸烷基酯或(甲基)丙烯酰胺; 95 份至 5 份的(甲基)丙烯酸低级(即 C1-C3)烷基酯; 和任选的交联单体或含有下列官能团的单体, 所述官能团选自: 羟基、异氰酸根合、羧基、磺酸、膦酸、或酰胺。优选的疏水性(甲基)丙烯酸酯包括具有 4 个或更多个碳的(甲基)丙烯酸烷基酯, 其中该烷基可以是直链、支链、环状和芳香的, 例如 2-乙基己基、辛基、异辛基、癸基、异癸基、异冰片基、萘基、苯基、金刚烷基、丁基、十八烷基、山萘基。优选的疏水性丙烯酰胺包括 N-辛基丙烯酰胺。优选的低级(甲

基)丙烯酸酯包括(甲基)丙烯酸甲酯和(甲基)丙烯酸乙酯。

无官能的(甲基)丙烯酸酯均聚物的优选例子包括聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚甲基丙烯酸异冰片酯(PIBMA)、甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)的聚合物。这种材料适用于本文中描述的声传感器的波导层。PMMA 用作声传感器中的波导是已知的(参见, 例如 G. L. Harding 等人, *Smart Mater. Struct.*, 6,716-720(1997))。

无官能的(甲基)丙烯酸酯共聚物的优选例子包括: (甲基)丙烯酸异冰片酯和(甲基)丙烯酸甲酯的 50/50 共聚物(例如聚(IBMA/MMA)), 包括例如 75/25 至 25/75 的组成比, 和(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸甲酯和(甲基)丙烯酸羟乙酯的三元共聚物(例如聚(IBMA/MMA/HEMA)), 包括例如 45/50/5 和 40/50/10 的组合比。这种材料适用于本文中描述的声传感器的波导层。在固定层中, 这些无官能(甲基)丙烯酸酯共聚物, 与本文描述的官能化材料、特别是官能化可溶性聚合物的相结合, 特别适于作为波导。

氟化的(甲基)丙烯酸酯共聚物的优选例子包括: 聚(苯乙烯/MeFBSEMA / A174), 其是含有 5%硅烷-A174([3-(甲基丙烯酰基氧代)丙基]三甲氧基硅烷, 来自 GSF Chemicals, Tullytown, PA)的、聚苯乙烯和甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯的 47.5/47.5 共聚物, 以及聚(MMA / MeFBSEMA / A174), 其是含有 5%硅烷-A174([3-(甲基丙烯酰基氧代)丙基]三甲氧基硅烷, 源于 GSF Chemicals, Tullytown, PA)的、聚甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯的 47.5 / 47.5 共聚物。这种材料适用于本文中描述的声传感器的波导层。

含有 VF_2 的含氟聚合物

适用于本文描述的声传感器波导层的含氟聚合物材料包括: 具有衍生自偏二氟乙烯(有时称为“ VF_2 ”或“VDF”)共聚单元的聚合物(包

括共聚物、三元共聚物等等)。这种优选类别的含氟聚合物材料优选包括至少 3 个重量百分数(wt-%)的衍生自 VF_2 的共聚单元。这种聚合物可以是 VF_2 的均聚物、 VF_2 和其它烯键式不饱和单体的共聚物、三元共聚物等等。特别优选的这种聚合物包括衍生自偏二氟乙烯和六氟丙烯的共聚单元。

用于制备含有 VF_2 的聚合物的含氟单体包括：六氟丙烯(“HFP”)、四氟乙烯(“TFE”)、三氟氯乙烯(“CTFE”)、2-氯五氟-丙烯、全氟烷基乙烯基醚(例如、 $\text{CF}_3\text{OCF}=\text{CF}_2$ 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{OCF}=\text{CF}_2$)、1-氢五氟丙烯、2-氢五氟丙烯、二氯二氟乙烯、三氟乙烯、1,1-二氯氟乙烯、乙烯基氟、和全氟-1,3-二间二氧杂环戊烯，例如在美国专利 No. 4,558,142(Holland 等人)中描述的那些。某些含有氟的二烯烃同样可以使用，例如全氟代二烯丙基醚和全氟-1,3-丁二烯。

含有氟的单体也可以与不含氟(优选末端不饱和的)的烯烃族共聚单体例如乙烯或丙烯共聚合。在可聚合的混合物中，优选地，所有单体的至少 50 wt%是含有氟的。有用的烯键式不饱和单体包括烯烃单体例如乙烯和丙烯。

合适的含有 VF_2 含氟聚合物的例子选自由四氟乙烯/六氟丙烯/偏二氟乙烯的三元共聚物、聚偏二氟乙烯、偏二氟乙烯/六氟丙烯的共聚物、偏二氟乙烯/四氟乙烯的共聚物、和其混合物组成的组。

含有 VF_2 的聚合物可以通过熟知的常规方法来制备，例如通过 VF_2 与其它烯键式不饱和单体或不与其它烯键式不饱和单体的自由基聚合。这种聚合物和共聚物的胶体水分散体的制备，描述在例如美国专利 No. 4,335,238(Moore 等人)中。使用乳液聚合技术来制备含有 VF_2 的含氟聚合物的其它方法描述在美国专利 No. 4,338,237(Sulzbach 等人)或美国专利 No. 5,285,002(Grootaert)中。

合适的含有 VF_2 的聚合物也可商业购买。这些包括, 例如以下列商品名可商业购买的那些: THV($\text{CF}_2=\text{CF}_2 / \text{CH}_2=\text{CF}_2 / \text{CF}_3\text{CF}=\text{CF}_2$ 的三元共聚物(TFE / VDF / HFP), 得自于 Dyneon LLC of Oakdale, MN), KYNAR(VDF 均聚物和 VDF 共聚物, 得自于 Atofina), 和 FLUOREL(例如, $\text{CF}_2=\text{CH}_2 / \text{CF}_3\text{CF}=\text{CF}_2$ 的共聚物(VDF / HFP), 得自于 Dyneon LLC)。优选的材料是 THV 220 含氟聚合物(Dyneon, Oakdale MN), 其是四氟乙烯、六氟丙烯和偏二氟乙烯的三元共聚物, 制备成甲基乙基酮中的 8% 固体。

聚环氧化物

用于本文描述的声传感器的波导层的聚环氧化物包括很多类别的材料, 这些材料衍生自含有环氧乙烷基团(环氧化物)的反应性树脂。聚环氧化物, 特别与本文中在固定层中描述的官能化材料, 具体地说是官能化的可溶性聚合物相结合, 是特别合乎需要的波导。

适用于本文描述的声传感器的波导层中的优选聚环氧化物包括衍生自芳香族或环脂族二环氧化物, 更优选衍生自双酚的二缩水甘油醚(例如具有大约 350 至大约 5000 的分子量, 优选 350 至 600), 且更优选衍生自双酚 A 二环氧化物的聚合物。

用于制备聚环氧化物波导的典型的涂层组合物包括一种或多种环氧乙烷-功能性树脂, 任选包括非反应性填料(例如无机粉末诸如粘土和滑石粉), 还包括与环氧乙烷基团反应的固化剂。与环氧乙烷基团反应的固化剂对于本领域技术人员是熟知的, 包括二胺和多胺, 二硫醇和多硫醇, 二酚和多酚, 二酸酐和多酸酐, 二羧酸和多羧酸, 咪唑, imidazole 金属复合物, 以及引发阳离子聚合的某些金属盐。

用作波导的聚环氧化物涂层可以根据能够使该涂层贮存稳定的方法来进行广义地分类。在一部分聚环氧化物涂层中, 选择固化剂, 使其在储藏条件下不能溶解, 但在固化条件下变得可溶。一种这样的固

化剂是双氰胺。或者，可以选择固化反应是光引发的固化剂。一种这样的材料是二苯基碘鎓六氟磷酸盐。获得储存稳定性的另一种方法是配制两部分环氧涂层。在这种情况下，将环氧乙烷功能性树脂保存在与固化剂分开的容器中。当需要固化时，以合适的比例将两种组分混合，以便引发固化。

用作波导的聚环氧化物的另一类别由通常用于电子工业的环氧抗蚀剂所代表。这种材料的常用例子是SU8抗蚀剂，可由一些商业渠道(例如 Microchem Corporation, Newton MA)得到。使用这类聚环氧化物作为波导的优势在于，其具有可光致图案(photo-patternable)的能力，使波导的涂层正好在声传感器上需要的位置。此外，这种聚环氧化物对多种半导体和金属氧化物表面显示了出色的粘附力。

优选的聚环氧化物是由1:1、两部分、室温固化环氧化物来制备的，该环氧化物包括：第一部分(A部分)：双酚A二环氧化物(Dow Chemical DER 317 Epoxy Resin)在稀释剂(O-甲酚缩水甘油醚)中，比例为90/10；第二部分(B部分)：胺固化剂(Resolution Performance Products Epi-Cure 3251)。

含有苯乙烯的聚合物

适用于本文描述的声传感器波导层中的含有苯乙烯的聚合物包括衍生自苯乙烯或其衍生物(例如 α -甲基苯乙烯、卤代苯乙烯)的均聚物、共聚物等等。聚苯乙烯用作声传感器中的波导是已知的(参见，例如，D. W. Branch 等人 Biosensors and Bioelectronics, 19, 849-859 (2004))。

含有苯乙烯的聚合物，尤其是聚苯乙烯作为波导材料的主要原因来自这些聚合物所具有的低介电常数和功率因数，将它们归入聚烯烃和碳氟化合物类。聚苯乙烯具有出色的电绝缘性质，其在多种频率下和在水份的存在下是稳定的。因此，这些特征使得聚苯乙烯成为出色的声波导材料，这是由于良好波导的主要功能是将电极结构与液体环

境进行电学绝缘。事实上，聚苯乙烯广泛用于高频率条件下需要电绝缘的许多商业应用中。具有不同分子量的各种聚苯乙烯得自于许多商业渠道(例如 Scientific Polymer Products, Ontario, NY)。

优选的实例是得自于 Scientific Polymer Products(Ontario, NY)的聚苯乙烯($M_w = 280$ KDa)。其它含有苯乙烯的聚合物包括聚(苯乙烯/MeFBSEMA / A174), 其是含有 5%的硅烷-A174([3-(甲基丙烯酰基氧代)丙基]三甲氧基硅烷, 源于 GSF Chemicals, Tullytown, PA)的、聚苯乙烯和甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯的 47.5 / 47.5 的共聚物。

聚(N-乙烯基吡唑)

用于本文描述的声传感器波导层中的另一种合适材料包括衍生自N-乙烯基吡唑以及任选的其它烯键式不饱和单体的聚合物, 尤其是聚(N-乙烯基吡唑)(PVK)。

聚(N-乙烯基吡唑)由于其光导性能而为大家所熟知。其用作工程塑料, 但其最通常用作有机光发射装置中的空穴传输层。因此, 其常常与许多掺杂剂包括碘、TCNQ、TNF 等等掺杂使用。作为工程塑料, 其具有良好的机械性质和热性质, 使其成为航天领域中的候选材料。其可加工, 非常坚固, 并且可以具有高的玻璃态转变温度(例如大于 200°C)。由于其介电和机械性能, 以及其在光电子行业中的广泛应用, 其中这种材料的精密涂层和图案成形的一些工艺已经得到鉴定和使用, 该聚合物是声传感器中波导的有用候选材料。

这种聚合物用于声波导的另一个优点在于能够容易地将其与各种其它烯键式不饱和单体共聚合, 以便准确地设计波导的机械、声学以及粘合性能。可以从许多渠道商业购买多种分子量范围的 PVK。优选的实例是从 Polymer Source(Montreal, CA)商业购买的有两个不同分子量(58.6 KDa 和 118 KDa)的那些。

聚酰亚胺

用于本文中描述的声传感器波导层中的另一种合适材料包括聚酰亚胺(PI)。聚酰亚胺因用作声传感器中的波导是已知的(参见,例如, D.W. Branch 等人 *Biosensors and Bioelectronics*, 19,849-859(2004))。

聚酰亚胺是由二酸酐与二胺反应形成的。二胺是芳香族的,包括从亚甲基双苯胺至二氨基二苯基醚的范围。酸酐可以包括从在桥亚甲基四氢化邻苯二甲酸酐至二苯甲酮四酸二酐至4,4'-六氟代亚丙基-双-9-邻苯二甲酸)的范围。聚酰亚胺聚合中的区别特征是在每个聚合步骤中进行脱水。聚合一般如下进行:初始形成聚酰胺酸,然后将聚酰胺酸通过高温固化来进行酰亚胺化,形成聚酰亚胺。聚酰亚胺固化温度通常高于 220℃。

特别用于声传感器波导层中的聚酰亚胺是在电子领域中一般用作抗蚀剂的聚酰亚胺类。这类聚酰亚胺用于波导的优势在于,这些光致抗蚀剂中的一些可以通过光刻技术形成图案(patternable)的能力。这提供了使波导层正好准确地放置在声传感器所需要位置的简便方式。此外,这些聚合物对各种半导体和金属氧化物表面也显示出了良好的粘附力。这类聚酰亚胺的例子可从 HD Microsystems 商业购买(例如, HD Microsystems PI2600 系列,具体地说,以商业名称 PYRALIN PI2610 可商业购买的聚酰亚胺)。

沉积方法

当用于声传感器时,可以通过任何适用技术或方法来沉积本文描述的材料。一般地,优选将这种材料在载液中输送至基底,其中载液(例如,乙酸乙酯、乙酸丙酯、2-丁氧基乙酸乙酯、甲苯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-乙氧基乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲基乙基酮、乙醇、异丙醇、水和其混合物)和该材料形成例如溶液或分散体。当如此输送时,将该材料沉积在表面上的一些合适沉积技术的例子包括但不限于:流涂、

旋涂、印刷、非接触式沉积(例如喷墨、喷雾喷射等等)、化学气相沉积涂覆、模型涂覆(pattern coating)、刮涂等等。在一些实施方案中,可以优选沉积技术具有对表面进行模型涂覆的能力,即将材料只沉积在表面的所选择部分上,例如描述在2003年6月27日提交的美国专利申请序列 No.10/607,698 中的涂层方法。

优选的方法是非接触式沉积方法,特别是气溶胶喷射沉积(aerosol jet deposition)方法(例如喷雾(spray-jet)或喷墨),其能够将溶液或分散体以25微米这样小的特征尺寸沉积到几乎任何表面上。该方法是非接触式的并且保形,使得能够在现存的结构上形成图案,跨越曲面形成图案,以及在通路或通道内形成图案。在沉积过程中,液相成分雾化为直径为1微米数量级的液滴;然后液滴被气流携带。携带的液滴径被导入到沉积头中,惰性气体的环流将物流挤压至直径25微米。液滴的气溶胶喷射高速脱离沉积头,并且在靶面(基底)上沉积。

在一些实施方案中,本发明的材料既可以起波导材料的作用,也可以起到下面基底上的二级捕获剂的固定材料的作用。在其它实施方案中,本发明的材料可以起到波导材料、固定材料和捕获材料的作用。在这两个变体中,优选将本发明的材料沉积在下面的基底上,该基底本身明显不溶于载液,这样载液就不能对下面的基底产生不利影响。

然而,如果本发明材料的沉积表面在用于输送本发明材料的载液中显示出一些溶解性,最好使用非接触式沉积技术例如喷墨、喷雾等等来沉积本发明的材料。例如,如果下面的基底是由例如聚酰亚胺等等在传感器基底上形成的波导,并且使用例如乙酸丁酯作为载液来沉积本发明的可溶性聚合物,那么优选使用非接触式沉积方法,以限制波导层的变形,并且优选保持在所产生涂层表面上暴露的本发明材料的功能特性。

在气溶胶喷射沉积方法(例如喷涂-喷射涂层方法)中,存在一些可

以控制的变量,包括沉积速率、基底速度(相对于沉积头)、夹套气体流速、夹套气、光栅间隔、光栅图案、通过次数、溶液/分散体中的固体含量百分数、喷嘴直径、载液、本发明材料沉积于其上的基面的组成,等等。本发明材料可以沉积以产生合适涂层的具体条件,可以凭经验确定。

检测系统和检测筒

正如本文所讨论的,本发明的材料和方法可以在传感器上使用,提供波导、固定层、捕获材料或其组合。下列讨论提供了一些可以使用传感器的系统和检测筒可能的例子,该传感器使用了本发明的材料。

与各种检测系统和部件(例如包括生物传感器的检测筒)有关的其他讨论,可以在下列中发现:例如 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请 No. 60/533,169; 在同一日期与本申请一道提交的 PCT 申请 No. _____ 名为 “Acousto-Mechanical Detection Systems and Methods Of Use” (代理人卷号 No.59468WO003); 和在同一日期与本申请一道提交的 PCT 申请 No. _____ 名为 “Detection Cartridges, Modules, Systems and Methods” (代理人卷号 No.60342WO003)。

图 2 是包括生物传感器的一个探测仪器的示意图。所描述的装置可以包括进料,例如试剂 222、试验样品 224 和洗涤缓冲液 226。可以向例如分级室 228 中引入这些不同的组分,在这里它们可以混合和/或相互反应,形成可以进一步加工的样品材料。例如,希望将试剂 222 和试验样品 224 引入到分级室 228 中,使试剂 222 作用于试验样品 224,这样就可以有效改性试验样品 224 内的任何目标生物学分析物。或者,在引入一种或多种其它组分以前,这些组分中的一种或多种可以存在于制备室 228 中。

优选地,试剂 222 对于目标生物学分析物是具有选择性的,即试剂 222 不会改性试验样品 224 中的其它生物学分析物。或者,试剂 222

可以是无选择性的，即其可以作用于试验样品 224 中的许多生物学分析物，不论生物学分析物是否是目标生物学分析物。

输送后，可以将试验样品 224 和试剂 222 从分级室 228 传送到检测室 230 中，在此目标生物学分析物可以接触传感器的检测表面 232，可以优选使用本发明的材料来制造该传感器。检测表面 232 优选可以是如下类型，即在其上包括有捕获剂，这样就可以使样品材料中的目标生物学分析物选择性地附着到检测表面 232 上。

在样品材料中的目标生物学分析物已经存在于检测室 230 中足够长时间或已经移动穿过那里后，可以将洗涤缓冲液 226 引入到检测室 230 中，以从检测室 230 中除去未附着的生物学分析物以及其它材料。优选可以将这些材料移动到与检测室 230 连接的废物室 236 中。

优选使用通过任选的控制模块 235 操作的传感器 234，来检测任何选择性地附着到检测表面的目标生物学分析物。控制模块 235 可以优选地操作传感器 234，这样就可以产生合适的声-机械能，控制模块 235 还可以监测传感器 234，这样就可以测定在检测表面 232 上是否存在目标生物学分析物。

用于运转和监测声波-机械传感器的技术的例子，诸如可以在本发明中使用的那些，可在如下文献中找到：例如美国专利 Nos. 5,076,094(Frye 等人)、5,117,146(Martin 等人)、5,235,235(Martin 等人)、5,151,110(Bein 等人)、5,763,283(Cernosek 等人)、5,814,525(Renschler 等人)、5,836,203((Martin 等人)、和 6,232,139(Casalnuovo 等人)等等。其他实例描述在下列文献中：例如 Branch 等人，"Low-level detection of a *Bacillus anthracis* simulant using Love-wave biosensors on 36°YXLiTaO₃"，Biosensors and Bioelectronics, 19, 849-859(2004)；以及 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请 No. 60/533,177，以及在同一日期与本申请一起提交的 PCT 申请 No. _____ 名为 "Estimating

Propagation Velocity Through A Surface Acoustic Wave Sensor" (代理人卷号 No. 58927W0003)。

示例性的替代检测装置描述在图 3 中, 其具有进料, 可以任选地包括试剂 322、试验样品 324、洗涤缓冲液 326 和磁性颗粒 327。可以向例如分级室 328 中引入这些不同的组分, 在这里它们可以混合和/或相互反应。或者, 在引入一种或多种其它组分以前, 这些组分中的一种或多种可以存在于分级室 328 中。

例如, 希望将试剂 322 和试验样品 324 引入到分级室 328 中, 使试剂 322 作用于和/或附着到试验样品 324 内的目标生物学分析物上。在此之后, 可以将磁性颗粒 327 引入到分级室 328 中。优选将磁性颗粒 327 选择性地附着到分级室 328 内的目标生物学分析物上, 尽管未必需要这样做。

在将试验样品 324 中的目标生物学分析物附着到磁性颗粒 327 上后, 可以将试验样品 324(和相连的磁性颗粒)从分级室 328 中移动到检测室 330 中, 在此样品材料中的目标生物学分析物可以接触传感器的检测表面 332, 优选使用本发明的材料制备传感器。

如果目标生物学分析物与磁性颗粒相连, 在检测表面 332 上希望包括有能够产生磁场的磁性装置 333, 这样就可以磁性牵引与磁性颗粒相连的目标生物学分析物接近检测表面, 以使用控制器 335 操纵的传感器 334 来进行检测。对于目标生物学分析物, 使用磁性颗粒可以增强检测, 这是因为, 与没有例如磁性吸引力的情况相比, 预计磁性颗粒可以将目标生物学分析物更快速地移动至检测表面 332。

如果检测表面 332 包括位于其上的选择性捕获剂, 这样在没有磁场的情况下将目标生物学分析物选择性地附着到检测表面 332 上, 那么可以通过例如除去磁场并冲洗检测表面 332, 将没有携带(或被携带)

任何目标生物学分析物的磁性颗粒从检测表面 332 上除去。

虽然上面结合图 2 和 3 讨论了可以与本发明结合使用的两个示例性的检测装置，但是那些装置可以包含在集成单元中，可以将该集成单元描述为检测筒（detection cartridge）。然而，检测筒可以不包括如上所述的控制器 235/335，其中控制功能优选通过仪器来运行，检测筒操作性连接于该仪器，下面结合图 5 的系统进行描述。

本发明的检测筒优选可以包括集成传感器和协助将样品材料选择性输送到传感器的流体控制器件。除了别的以外，在图 4 中示意描述的示例性检测筒 410 包括分级室 420、检测室 430、废物室 440、传感器 450、体积流动控制器件 470、模块 480。通常，可以将图 4 的检测筒 410 描述成具有内部体积，其包括分级室 420、检测室 430 和废物室 440，其中不同的室限定了从分级室 420 穿过检测室 430 并到废物室 440 中的下游流向。不是每个与本发明结合使用的检测筒都必然包括包含在图 4 检测筒 410 中的部件的组合。

检测筒 410 的检测室 430 优选限定传感器 450 的检测表面与相对表面 460 之间的内部体积，相对表面 460 在与传感器 450 的检测表面相对的位置。优选地，检测室 430 可以提供侧壁或其它结构，用于限定检测室 430 的内部体积的剩余部分（即，没有被传感器 450 的检测表面和相对表面 460 限定的检测室 430 的那部分）。

图 4 中也描述了连接器 454，其优选可操作性地连接到传感器 450 上，例如，以给传感器 450 提供动力。连接器 454 也可以将传感器 450 与控制器或其它系统连接，该控制器或其它系统可以给传感器 450 提供控制信号或可以从传感器 450 接受信号的。如果需要的话，连接器 454（或其他连接器）可以操作性地连接到其它部件上，例如阀门、流体监视器、温度控制元件（提供加热和/或冷却）、温度传感器以及其它可以作为检测筒 410 一部分的器件。

除了检测室 430 以外,在图 4 中描述的检测筒 410 还包括任选的废物室 440,材料在离开检测室 430 后流到废物室 440 中。可以通过体积流动控制器件 470 使废物室 440 与检测室 430 的流体相通,该体积流动控制器件 470 可用于控制样品材料从检测室 430 流入废物室 440 的速率。体积流动控制器件 470 优选可以帮助牵引流体通过检测室 430 并移动到废物室 440 中。在本文描述的不同的示例性实施方案中,体积流动控制器件 470 可以包括一个或多个下列部件:一个或多个毛细管道、多孔膜、吸收性材料、真空源等等。在不同的实施方案中,这些不同的部件,根据其在筒 410 内的配置方式和配置的位置,可以限制或提高流速。例如,如果例如在没有毛细结构的情况下,废物室 440 包括可以导致过高流速的吸收性材料,可以在检测室 430 和废物室 440 之间提供毛细结构,以限制从检测室 430 到废物室 440 中的流动。

图 4 中描述的另一种器件是出口 478,当出口 478 是畅通状态时,可以设置出口 478,以将流体通道中的检测筒 410 的内部体积与环境大气(即,检测筒 410 所处的大气环境)流体相通。出口 478 还优选可以具有封闭状态,在这种状态下,通过出口 478 的流体流动基本上被消除。在一些实施方案中,出口 478 的闭合可以有效阻挡或终止通过检测筒 410 内部体积的流体流动。尽管以引入废物室 440 中的方式进行了描述,但是可以提供一个或多个出口,它们可以直接连接到检测筒 410 内的任何合适的位置,例如分级室 420、检测室 430 等等。出口 478 可以采用任何合适的形式,例如一个或多个空隙、管道、管件等等。

出口 478 可以包括闭合元件 479,闭合元件 479 可以是密封、封盖、阀门、栓或其它结构形式,以连通、封闭或调节开口的尺寸。在一些实施方案中,闭合元件 479 既可以用于连通出口也可以封闭出口。在其它实施方案中,闭合元件 479 是可以调节的,这样开口的尺寸就可以调节到完全闭合和完全连通之间的至少一种尺寸,以调节通过检测筒 410 的流体流动速率。例如,增大通气孔的尺寸可以提高流体流

动速率,而限制通气孔的尺寸可以可控制地降低通过检测筒 410 内部体积例如通过分级室 420、检测室 430 等等的流体流动速率。如果出口 478 包括多个孔,可以通过闭合元件 479 等等开启或关闭一个或多个孔。

尽管移动通过检测室 430 的液体的体积流动速率可以通过体积流动控制器件 470 来控制,优选可以在流峰行进通过检测室 430 时提供控制。流峰行进控制,可以帮助保证暴露在检测室 430 内的传感器 450 的检测表面的所有部分,被样品材料的流体覆盖或湿透,这样就不会形成气泡或空隙。可以优选例如流峰以基本直线形式行进通过检测室 430,该直线的取向是垂直于通过检测室 430 的流动方向。

在图 4 中描述的示例性实施方案中,流峰控制器件可以优选在相对表面 460 中或在相对表面 460 上提供。如果传感器 450 依赖于可以受形状和/或检测表面组成影响的物理性质,例如,如果检测表面是传感器的一部分,该传感器依赖于通过波导来传送声能,该波导形成检测表面或位于检测表面下面,那么这可以是特别正确的位置。检测表面上设置的不同材料或物理结构的不连续性,可以例如导致声能在检测表面上的传播方式对于检测室 430 内的目标分析物的精确检测是不利的。

在相对表面 460 上提供的流峰控制器件,可以优选被动式,即当液体移动通过检测室 430 时,它们不需要任何外部输入或能量来操作。优选地,流峰控制器件还可以流过检测室 430 的很宽的样品体积范围内操作(例如在小于等于 10 微升至大于等于 5 毫升的样品体积范围内)。

优选地,相对表面 460 和传感器 450 的检测表面以一定距离相互间隔,这样相对表面 460(和位于其上的任何器件)就不会与传感器 450 的检测表面接触。对于声传感器,即使相对表面 460 与传感器的检测表面很接近,也可以对传感器操作性能造成不利影响。优选地,例如传感器的检测表面与相对表面 460 的最底下器件之间的间隔是 20 微米

或更多，或更加优选 50 微米或更多。为了有效控制流峰，优选地，相对表面 460 的最底下的器件与传感器 450 的检测表面之间的距离是 10 毫米或更小，更优选 1 毫米或更小，且更优选 250 微米或更小。

在一类流峰控制器件中，相对表面 460 可以包括物理结构，例如槽、柱等等，它们可以用于控制通过检测室 430 的流体流动。无论具体的物理结构，该物理结构优选具有足够大的规模，这样流峰行进通过检测室就会被充分地影响。合适的物理结构的例子可以包括，例如柱的形式的若干离散结构，嵌入或附着的小球等等，它们分布在相对表面上并从分隔离散结构的区域中突出。如果物理结构包括在相对表面中形成的槽，其优选可以是相互平行排列并且垂直于所需要的流体流动方向的直槽。槽可以具有不规则尺寸、不规则形状、不规则间隔、直线形式、曲线形式、与流体流动成非九十度角的方向，等等。邻近的槽可以相互紧邻，或被相对表面上的陆域分隔。槽可以具有任何横截面形状，例如三角形的、弧形的、矩形的、梯形的、半球形的等等，及其组合。

在一些实施方案中，流峰行进控制可以通过使用位于相对表面 460 上的亲水性的和/或疏水性的材料来实现(在没有物理结构或在与物理结构结合的情况下)。例如，相对表面 460 可以包括占据部分相对表面 460 的疏水性材料区域和亲水性材料区域。优选提供该区域作为连续的带，其方向性通常垂直于流体流动通过检测室的方向(尽管可以使用其它亲水性的/疏水性的方式)。可以将用于该区域中的亲水性和/或疏水性材料进行涂敷在或以其它方式提供在相对表面 460 上。

在样品材料进入检测室 430 以前，在图 4 中描述的任意的分级室 420，可以用来分级、混合或容纳样品材料。分级室 420 可以采用任何合适的形式。在有些情况下，在使用筒 410 期间，优选将分级室 420 的体积位于检测室 430 的上面(相对于重力)，这样可以在分级室 420 中的样品材料内形成静压头，可以促进样品材料从分级室 420 中被动输

送至检测室 430 中。

任选的口 422 可以提供于分级室 420(或在通往筒 410 内部的另一个位置)中,这样就可以通过例如注射器、吸液管等将材料引入到筒 410 的内部体积中。如果提供了口,在材料被引入到筒 410 中之前和/或之后,口 422 可以通过例如隔片、阀门和/或其它结构进行密封。在一些实施方案中,口 422 优选可以包括,例如设计成能与试验样品输送装置紧密配合的外部构造,例如 Luer 锁定接头、螺纹接口等等。尽管只描述了一个口 422,但应该理解,可以提供两个或多个独立的口。

在一些实施方案中,可以通过流动控制结构/机构 424(例如阀门等等)阻止分级室 420 与检测室 430 直接流体相通。如果提供流动控制结构/机构 424,以将检测室 430 与分级室 420 分隔,那么在将材料释放到检测室 430 中以前,分级室 420 可以潜在地更有效地用于存储材料。在没有流动控制结构/机构 424 的情况下,对进入检测室 430 中的材料流动的一些控制,可以通过其它技术获得,例如保持筒 410 在一种取向向下,在该取向向下引力、向心力等等可以有助于在分级室 420 中保留材料直至需要将它们输送至检测室 430 时。

在图 4 中描述的另一个任选的器件是流体监视器 427。流体监视器 427 优选可以提供用于主动实时监控液体的存在、流动速度、流量等等。流体监视器 427 可以采用任何合适的形式,例如暴露于液体的电极,并使用例如交流电来控制,以判断监视器电极上的流动特性和/或液体的存在。另一个替代方案可以包括电容基液体控制器,其没必要必须与所监测的液体接触。

尽管以监测检测室 430 的形式进行了描述,应该理解,流体监测器可以位于检测筒 410 内部体积之内的任何合适的位置。例如,液体监测器可以位于分级室 420、废物室 440 中等等。此外,可以在筒 410 内的不同位置使用若干流体监测器。

流体监测器 427 的潜在优点可以包括例如, 能够根据液体监测器 427 传感的条件自动引发样品材料、试剂、洗涤缓冲液等等的引入, 在反馈回路中使用液体监测器 427 是为了例如操作与模块 480 等相连的致动器 490 的。或者, 通过液体监测器 427 传感的条件可以提供信号或反馈到操作员处, 用于评价和/或处理。对于一些应用, 例如诊断保健应用, 流体监测器 427 可以用来保证检测筒正常运行, 即在可接受的参数内接受液体。

在图 4 中还描述了任选的模块 480, 其优选可以用于将材料引入或输送到筒 410 中, 该模块 480 是作为口 422 的补充或用来代替口 422。正如所描述的, 优选地, 模块 480 可以输送材料到分级室 420 中, 尽管在有些情况下它们可以直接输送材料到检测室 430 中。模块 480 可以用来输送多种材料, 尽管输送的材料优选包括至少一种液体组份, 以帮助材料从模块 480 移动到筒 410 中。可以使用模块 480 引入的材料是例如试验样品、试剂、缓冲液、洗涤材料等等。对于材料从模块 480 进入到筒 410 中的控制, 可以用许多方式实现, 例如, 可以通过密封、阀门等等将模块 480 与筒 410 分隔, 这种密封、阀门等等可以打开, 以允许模块 480 中的材料进入到筒 410 中。

模块 480 最好相互独立, 这样就可以将包含在每个模块 480 之内的材料以选定的时间、选定的速率、选定的顺序等等引入到检测筒中。在有些情况下, 致动器 490 可以与每个模块 480 相连, 以将模块 480 之内的材料传送到筒 410 中。致动器 490 可以基于模块 480 的设计来选择。致动器 490 可以人工操作, 或它们可以使用例如液压, 气动, 电流螺线管, 步进电动机等等自动操作。尽管作为检测筒 410 的组件进行了描述, 可以作为较大系统的一部分来提供致动器 490, 其中如本文讨论的方式使用筒。

系统设计

将图 2 和 3 的检测装置在图 4 所述的检测筒中实施是合乎需要的。然而，无论它们的具体实施的情况，优选地，检测装置/检测筒能够与仪器对接或连接，该仪器可以例如提供多种功能，例如给检测筒中的传感器或其它设备提供动力、接收传感器产生的数据、提供接受用户输入以控制流体流动和/或传感器操作的能力，等等。

在图 5 中用示意图描述了一种这样的系统 500，并且优选可以包括电源 501 和用户界面 502(例如按钮，键盘，触屏，扩音器等等)。系统 500 还可以包括识别模块 503，其适合于使用例如条型码、无线电频率识别装置、机械结构等等来识别具体的检测系统/检测筒 510。

系统 500 还优选可以包括从检测筒中的传感器获得数据的传感器分析仪 504，以及解析传感器输出信号的处理器 505。换句话说，传感器分析仪 504 可以从传感器检测筒 510 接受输出，并且给处理器 505 提供输入，以使传感器的输出得到解析。

处理器 505 从传感器分析仪 504 接受输入，其可以包括，例如与通过声学机械式传感器或在声学机械式传感器上波的传播相关的测量。然后处理器 505 可以判断目标生物学分析物是否存在于样品材料中。尽管本发明在这方面不受限制，检测筒 510 中的传感器可以通过将检测筒 510 插入系统 500 中或系统 500 上的狭槽或其它对接结构，与传感器分析仪 504 电连结。处理器 505 可以容纳于与传感器分析仪 504 的相同单元中，或可以是独立单元或独立电脑的一部分。

处理器 505 还可以与存储器 506 连结，存储器 506 可以存储一种或多种不同的数据分析技术。或者，可以在处理器 505 内将任何所需要的数据分析技术设计为例如硬件。在任何情况下，处理器 505 执行数据分析技术，以判断在检测筒 510 中的传感器检测表面上是否存在可检测量的目标生物学分析物。

例如, 处理器 505 可以是通用的微处理器, 其可以执行存储在存储器 506 中的软件。在那种情况下, 可以把处理器 505 放在特别设计的电脑、通用个人电脑、工作站、袖珍计算机、便携式计算机等等中。或者, 处理器 505 可以是特定用途集成电路(ASIC)或其它特别设计的处理器。在任何情况下, 优选处理器 505 执行任何所需要的数据分析技术, 以判断在试验样品内是否存在目标生物学分析物。

存储器 506 是电脑可读介质的一个例子, 其存储通过处理器 505 施加的处理器可执行的软件指令。例如, 存储器 506 可以是随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、非易失性的随机存取存储器(NVRAM)、电可擦写可编程只读存储器(EEPROM)、闪速存储器等等。任何数据分析技术可以形成用于分析传感器输出的较大软件程序的一部分(例如, LABVIEW 软件, 得自于 National Instruments Corporation, Austin, Texas)。

可以与本发明结合使用的系统和数据分析技术的进一步说明, 在例如下列中得到了描述: 美国专利申请 No. 60/533,177, 2003 年 12 月 30 日提交, 和在同一日期与本申请一起提交的 PCT 申请 No. _____ 名为 "Estimating Propagation Velocity Through A Surface Acoustic Wave Sensor"(代理人卷号 No. 58927W0003)。还可以使用其它数据分析技术, 以使用本发明传感器来测定目标生物学分析物的存在(或不存在), 例如时域门控用作实验后降噪过滤以简化相位移计算等等。在本文确定的关于声传感器的文献中, 还可以描述其它潜在有效的数据分析技术。尽管在其中描述了与使用表面声波传感器有关的系统和方法, 应该理解, 这些系统和方法可以与其它声学机械式传感器一起使用。

具体实施方式

实施例

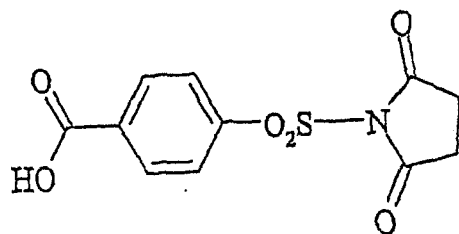
这些实施例仅仅用于说明性的目的, 不是想限制附加权利要求的范围。在说明书的实施例和其余部分中, 所有的份、百分数、比例都

是基于重量，除非另外指明。所使用的溶剂及其它试剂，是从 Sigma-Aldrich Chemical Company; Milwaukee, Wisconsin 处获得的，除非另作说明。

缩写表

缩写或商品名	说明
VAZO 67	2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)，可从 DuPont Chemical Company, Wilmington, DE 商业购买
EtOAc	乙酸乙酯
ACN	乙腈
IPA	异丙醇
DMF	二甲基甲酰胺
PEG 3400	聚(乙二醇)，Mn(数均分子量)为约 3400
PEG 1000	聚(乙二醇)，Mn 为约 1000
PEG 600 diacid	聚(乙二醇)二(羧甲基)醚， $\text{HO}_2\text{CCH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{OCH}_2\text{COOH}$ ，Mn 为约 600，可从 Fluka Holding AG, Buchs, Switzerland 商业购买
NMP	N-甲基吡咯烷酮
TEA	三乙胺
TPEG 990	甘油起始的三官能聚乙二醇，Mn 为约 990，可从 Dow Chemical Company, Midland, MI 商业购买
THF	四氢呋喃
邻磺酰苯甲酰亚胺 Na	邻磺酰苯甲酰亚胺的钠盐，脱水的

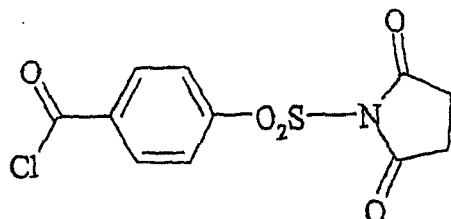
制备实施例 M1:



在玻璃反应容器中，在氮气氛围中，将 DMF(154 毫升)、4-羧基苯磺酰胺(30.0 克)、琥珀酸酐(16.41 克)和三乙胺(33.19 克)的混合物搅拌并加热到 50℃，保持四小时。使混合物冷却至室温，添加乙酸酐(18.27 毫升)，并在室温下额外搅拌该混合物三小时。将混合物倒在 400 毫升

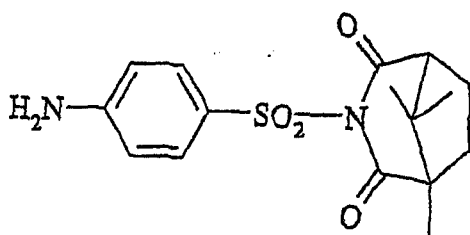
搅拌的 1N HCl 水溶液中。过滤该混合物，用去离子水洗涤，在真空烘箱中干燥，得到所需要的产物。收率：36.94 克。

制备实施例 M2:



在玻璃反应容器中，其中含有制备实施例 M1 的包含羧基的产物 (20.0 克) 和干乙腈 (85 克) 的搅拌混合物，加入亚硫酸氯 (10.0 克) 和 DMF (1 滴)。将得到的混合物搅拌并回流加热一小时，冷却至室温，并进一步在冰浴中冷却，导致固体沉淀的形成。通过过滤收集固体，用冷乙腈和冷甲苯顺序冲洗，在真空烘箱中、在 50°C 干燥过夜，得到所需要的产物。收率：17.7 克。

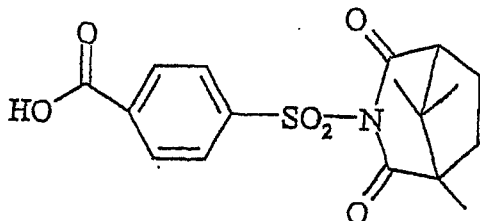
制备实施例 M3:



在配备有回流冷凝器、温度计、压力-平衡加料漏斗和氮气入口的玻璃反应容器中，加入 60 重量%的 NaH 在矿物油中的分散体 (22.52 克)。通过搅拌混合物几分钟，用庚烷将分散体冲洗三次，使混合物静置，并使用吸液管倾析出上层的庚烷。将 NMP (32 克) 加入到烧瓶中，并搅拌该混合物。通过加料漏斗慢慢地向该搅拌混合物中加入樟脑酸酐 (11.7 克)、磺胺 (10 克) 和 NMP (50 克) 的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌 24 小时，与 0.1N HCl 水溶液混合，并用乙酸乙酯萃取。用 MgSO_4 干燥萃取物，并使用旋转蒸发器将挥发性成分除去。在玻璃反应容器

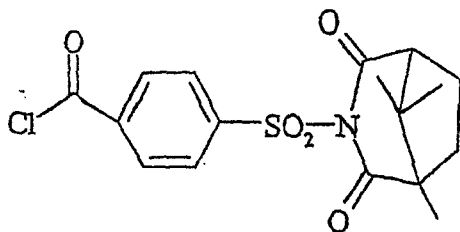
中，将中间产物与甲磺酰氯(6.98 克)、三乙胺(13.51 克)和 DMF(82.4 克)混合，并在 60℃将得到的混合物搅拌 1 小时。将混合物倾倒在 1N HCl 水溶液中，并通过过滤分离得到固体，用甲醇重结晶，得到所需要的产物。收率：3 克。

制备实施例 M4:



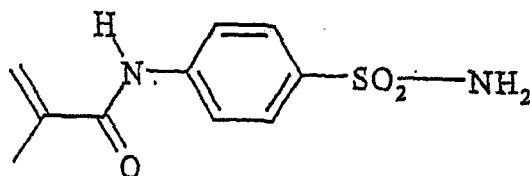
向配备有回流冷凝器和磁性搅拌棒的玻璃反应容器中加入原甲酸三甲酯(34.28 克)、4-羧基苯磺酰胺(50.00 克)、甲苯磺酸(2.5 克)和甲醇(197 毫升)。将混合物加热至 70℃, 保持 16 小时。将冷却的混合物在旋转蒸发器上浓缩。将乙醚(200 毫升)加入到浓缩物中, 搅拌。将得到的固体过滤, 得到 51.3 克所需要的 4-甲氧基羰基苯磺酰胺。在配备有回流冷凝器、温度计、压力-平衡加料漏斗和氮气入口的玻璃反应容器中, 加入 60 重量%的 NaH 在矿物油中的分散体(16.22 克)。通过搅拌混合物几分钟, 用庚烷将分散体冲洗三次, 使混合物静置, 并使用吸液管倾析出上层的庚烷。将 NMP(50 克)加入到烧瓶中, 并搅拌该混合物。通过加料漏斗慢慢地向该搅拌混合物中加入樟脑酸酐(14 克)、4-甲氧基羰基苯磺酰胺(15 克)和 NMP(61 克)的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌大约 1 小时, 倾倒在装有去离子水的烧杯中, 大力搅拌。用 1.0N HCl 酸化该碱性混合物, 随后用 EtOAc 萃取。使用旋转蒸发器将挥发性成分除去, 得到固体中间体。将该中间体与 THF(111 克)、乙酸酐(8.54 克)和三乙胺(23.3 克)混合, 并在 60℃搅拌 1 小时。将混合物倾倒在 1N HCl 水溶液中, 并通过过滤分离得到的固体。将固体与甲醇混合, 并将该混合物加热至沸腾, 冷却至室温, 过滤, 用甲醇和乙醚顺序洗涤。在室温和 67 Pa(0.5 mm Hg)的真空烘箱中干燥固体过夜, 得到所需要的产物。

制备实施例 M5:



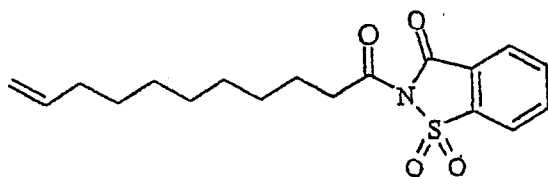
在配备有回流冷凝器、温度计和氮气入口的玻璃反应容器中，加入制备实施例 M4 的羧酸产物和 ACN(20 克)。将烧瓶放置在冰浴中，并通过注射器慢慢地加入 20 重量%光气的甲苯溶液(15.57 克)(从 Fluka Holding AG, Buchs, Switzerland 处获得)。将混合物升温至室温，并回流加热。使用光气试纸周期性地测试反应混合物上面的大气中是否存在光气。当用这种方法检测不到光气时，为烧瓶配备蒸馏头，并将少量挥发性材料蒸馏出去。过滤混合物，并在氮气流下干燥固体，得到所需要的产物。

制备实施例 M6:



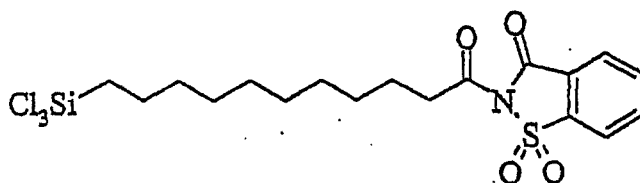
在玻璃反应容器中，向磺胺(10.75 克)的 THF(85.4 毫升)溶液中加入吡啶(5.93 克)，并将烧瓶在冰浴中冷却。加入甲基丙烯酸酐(10.59 克)，并搅拌该混合物过夜，同时升温至室温。过滤反应混合物，并在 133.3 Pa(1 mm Hg)的真空烘箱中、在室温下干燥过夜，得到所需要的产物。收率：8.4 克。

制备实施例 M7:



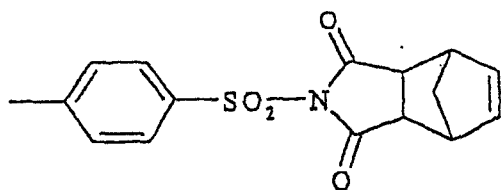
在圆底烧瓶中, 在氮气氛围下, 将 2,3-二氢-3-氧代苯并异硫唑 (oxobenzisulfonazole) (5.0 克(g))、三乙胺(3.3 克)和乙腈(30 克)的混合物磁性搅拌, 并在冰浴中冷却。使用压力-平衡加料漏斗, 将 10-十一烯酰氯(6.1 克)的 THF(12 克)溶液慢慢地加入烧瓶中。将混合物温热至室温, 然后过滤。使用旋转蒸发器将滤液浓缩至干, 并将残余物用乙醚研磨。得到的固体是醚。将得到的固体过滤, 用乙醚洗涤, 在空气中、在室温下干燥, 得到 8.7 克产物。

制备实施例 M8:



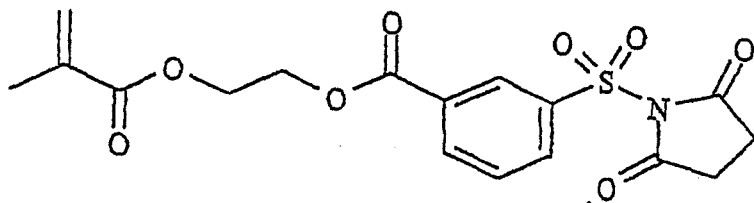
将含有实施例 9 的烯键式不饱和产物(4.0 克)、三氯硅烷(3.1 克)和二氯甲烷(25 克)的混合物在 125 毫升的旋盖瓶中混合。用二氯甲烷稀释在二甲苯中的铂(0)-1,3-二乙烯基-1,1,3,3-四甲基乙硅烷络合物至浓度大约为 1.5 重量%, 并将 3 滴此溶液加入到瓶子中。然后密封瓶子, 在水浴中加热至 60℃。18 小时后, 将混合物冷却至室温, 并额外加入铂络合物溶液(1 滴)。再次密封瓶子, 在 60℃下另外加热 24 小时。然后将混合物冷却至室温, 并使用旋转蒸发器除去挥发性成分。

制备实施例 MP1:



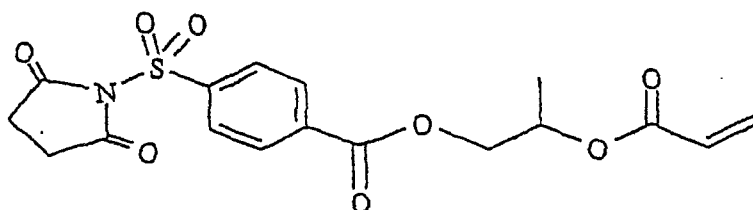
在配备有压力-平衡加料漏斗和氮气入口的玻璃反应容器中, 加入 60 重量%的 NaH 在矿物油中的分散体(9.45 克)和己烷(20 毫升)。搅拌该混合物大约 15 分钟, 加入 DMF(100 毫升)。通过加料漏斗将对-甲苯磺酰胺(15.7 克)和 5-降冰片烯-2,3-二羧酸酐(16.2 克)在 DMF(100 毫升)中的混合物慢慢地加入到烧瓶中。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将 5-降冰片烯-2,3-二羧酸酐(1.6 克)的 DMF(10 毫升)溶液逐滴加入到该烧瓶中, 并搅拌该混合物大约 6 小时。将乙酸酐(28.14 克)加入到烧瓶中, 并搅拌该混合物过夜。加入 NaHCO_3 水溶液, 而后加入 HCl 水溶液。过滤混合物, 使用真空烘箱将过滤的固体干燥过夜, 用甲醇重结晶, 得到所需要的产物。收率: 14.8 克。

制备实施例 MP2:



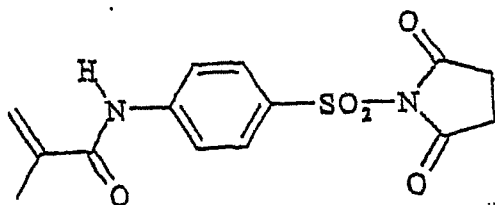
在玻璃反应容器中, 将 NMP(9.11 毫升)、2-甲基丙烯酸羟乙酯(0.78 克)和制备实施例 M2 的羧酐产物样品(1.50 克)的混合物混合并在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒在 0.1N HCl 中, 通过过滤收集得到的固体, 用去离子水洗涤, 并在真空烘箱中、在室温下、在 133.3 Pa(1 mm Hg)下干燥过夜, 得到所需要的产物。收率: 1.53 克。

制备实施例 MP3:



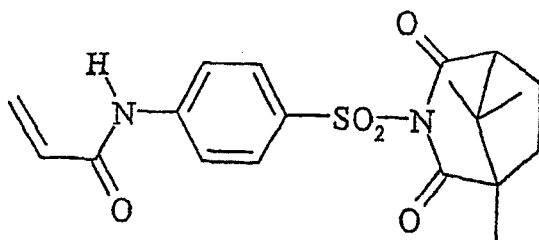
在氮气氛围和用冰浴冷却的条件下，在玻璃反应容器中，加入制备实施例 M2 的羧酐产物样品(4.58 克)的 ACN(6.6 克)溶液。向该搅拌溶液中加入丙烯酸-2-羟基丙酯(2.07 克)、三乙胺(1.69 克)的 ACN(20.0 克)溶液。将混合物搅拌过夜，并温热至室温。将混合物倾倒在 0.1N HCl 水溶液中，通过过滤收集得到的固体，用去离子水洗涤，并在真空烘箱中，在室温下，在 133.3 Pa(1 mm Hg)下干燥过夜，得到所需要的产物。

制备实施例 MP4:



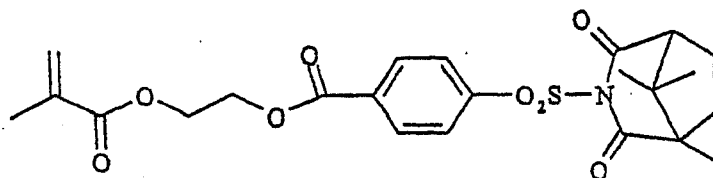
在配备有回流冷却器的玻璃反应容器中加入制备实施例 M6 的产物样品(6.00 克)、琥珀酸酐(2.75 克)、三乙胺(3.34grams)在含有痕量吩噻嗪的 ACN(40 毫升)中的溶液。将混合物回流 6 小时，冷却至室温，加入琥珀酸酐(3.25 克)和三乙胺(6.11 克)，并将该混合物回流 1 小时。将混合物倾倒在 0.1N HCl 水溶液中，通过过滤收集得到的固体，用去离子水洗涤，并在真空烘箱中、在室温下、在 133.3 Pa(1 mm Hg)下干燥过夜，得到所需要的产物。收率：5.9 克。

制备实施例 MP5:



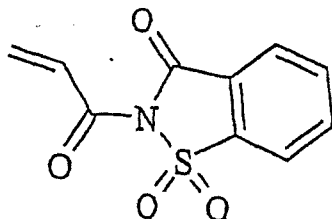
在氮气氛围下和用冰浴冷却的条件下，在玻璃反应容器中，将制备实施例 M3 的产物(1.20 克)和吡啶(0.34 克)的干 THF(4.3 克)溶液慢慢地加入到丙烯酰氯(0.39 克)的干 THF(2.0 克)溶液中。将混合物搅拌过夜，并温热至室温。使用旋转蒸发器除去部分溶剂。将混合物倾倒在 0.01N HCl 水溶液中，通过过滤收集得到的固体，用去离子水洗涤，并在真空烘箱中、在室温下、在 133.3 Pa(1 mm Hg)下干燥过夜，得到所需要的产物。收率：0.80 克。

制备实施例 MP6:



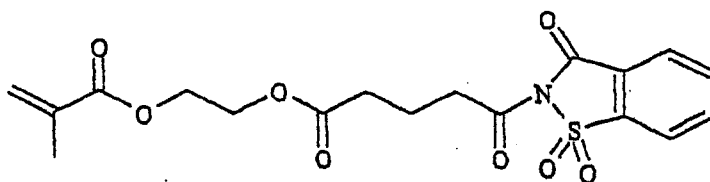
在玻璃反应容器中，将 2-甲基丙烯酸羟乙酯(0.68 克)和制备实施例 M5 的羧酰氯产物样品(1.68 克)的 NMP(9.45 毫升)溶液在室温下搅拌过夜。将混合物倒在 0.1N HCl 水溶液中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相依次用去离子水和饱和 NaCl 水溶液洗涤，并用 MgSO₄ 干燥。使用旋转蒸发器浓缩溶液，并在室温和 67 Pa(0.5 mm Hg)的真空烘箱中干燥过夜，得到所需要的产物。收率：1.8 克。

制备实施例 MP7:



在玻璃反应容器中, 加入邻磺酰苯甲酰亚胺 Na(通过与甲苯共沸干燥)(20.5 克)的丙酮(150 毫升)浆液。向该搅拌浆液中加入丙烯酰氯(9.2 克), 并将得到的混合物搅拌 24 小时。过滤混合物, 除去溶剂, 得到 18.3 克不溶的白色固体和 9.5 克可溶的白色固体, 通过 IR 光谱证明两者是相同的。将可溶和不溶的固体重新在 400 毫升水中混合, 过滤并干燥, 得到所需要的产物, 利用 NMR, 测得大约 80% 纯度。收率: 20.5 克。该固体在 EtOAc 中微溶, 可溶于 NMP 中。

制备实施例 MP8:



在玻璃反应容器中, 将 2-甲基丙烯酸羟乙酯(22.31 克)、戊二酐(20.54 克)和三乙胺(19.08 克)的干 THF(167.5 毫升)溶液在室温下搅拌过夜。使用旋转蒸发器将浓缩溶液, 并将残余物溶于 400 毫升的 EtOAc 中。将有机相依次用去离子水、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 并用 MgSO_4 干燥。将溶液过滤并在玻璃反应容器中用亚硫酰氯(21.14 克)和 DMF(3 滴)处理。将混合物搅拌过夜并在旋转蒸发器上浓缩。将浓缩物慢慢地加入到在冰浴中冷却的干燥邻磺酰苯甲酰亚胺 Na(31.29 克)的干丙酮(250 毫升)搅拌悬浮液中。将混合物搅拌过夜, 并温热至室温。混合物过滤, 浓缩滤液, 并在氯仿中形成浆液, 再次过滤。浓缩滤液, 加入乙醚, 通过过滤分离沉淀物, 在氮气流下干燥, 得到所需要的产物。收率: 40.5 克。

制备实施例 MP9:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、8.0 克甲基丙烯酸甲酯、1.0 克 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷和 30 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 102 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60°C 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP10:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、3.5 克甲基丙烯酸甲酯、0.5 克 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷、0.8 克 3-巯基丙基三甲氧基硅烷和 20 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 100 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60°C 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP11:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、2.0 克甲基丙烯酸甲酯、0.5 克 3-巯基丙基三甲氧基硅烷和 20 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 101 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60°C 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP12:

在玻璃瓶子中, 将 2.0 克制备实施例 MP7 的产物、8.0 克丙烯酸甲酯、10 克 N-甲基吡咯烷酮和 20 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 70 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60°C 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP13:

在玻璃瓶子中, 将 2.0 克制备实施例 MP7 的产物、8.0 克丙烯酸甲酯和 10 克 NMP 混合。向该混合物中加入 70 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60°C 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP14:

在玻璃瓶子中, 将 2.0 克制备实施例 MP7 的产物、8.0 克甲基丙烯酸甲酯和 20 克 NMP 混合。向该混合物中加入 65 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP15:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、8.0 克甲基丙烯酸甲酯、1.0 克 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷和 30 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 102 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP16:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、3.5 克甲基丙烯酸甲酯、0.5 克 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷、0.8 克 3-巯基丙基三甲氧基硅烷和 20 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 100 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP17:

在玻璃瓶子中, 将 1.0 克制备实施例 MP2 的产物、2.0 克甲基丙烯酸甲酯、0.5 克 3-巯基丙基三甲氧基硅烷和 20 克 EtOAc 混合。向该混合物中加入 101 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP18:

在玻璃瓶子中, 将 0.24 克制备实施例 MP1 的产物、4.8 克 N,N-二甲基丙烯酰胺、4.6 克 ACN 和 3.0 克 THF 混合。向该混合物中加入 50 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子

在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP19:

在玻璃瓶子中, 将 0.295 克制备实施例 MP2 的产物、4.8 克 N,N-二甲基丙烯酰胺、6.9 克 ACN 和 0.8 克 THF 混合。向该混合物中加入 51 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP20:

在玻璃瓶子中, 将 0.17 克制备实施例 MP4 的产物、2.7 克 N,N-二甲基丙烯酰胺、0.017 克 3-巯基丙基三甲氧基硅烷和 4.3 克 ACN 混合。向该混合物中加入 29 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP21:

在玻璃瓶子中, 将 0.33 克制备实施例 MP6 的产物、0.87 克 N,N-二甲基丙烯酰胺、1.6 克 ACN 和 0.2 克 THF 混合。向该混合物中加入 12 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP22:

在玻璃瓶子中, 将 1.00 克制备实施例 MP8 的产物、1.50 克丙烯酸甲酯、6.75 克 ACN 和 0.75 克 THF 混合。向该混合物中加入 17.5 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 55℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP23:

在玻璃瓶子中, 将 1.00 克制备实施例 MP8 的产物、4.00 克甲基丙烯酸甲酯、0.025 克丙烯酰氧基二苯酮、6.75 克 ACN 和 0.75 克 THF 混合。向该混合物中加入 17.5 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护,

并密封。将密封的瓶子在 55℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP24:

在玻璃瓶子中, 将 1.50 克制备实施例 MP8 的产物、1.50 克 N,N-二甲基丙烯酰胺、6.75 克 ACN 和 0.75 克 THF 混合。向该混合物中加入 17.5 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 55℃ 的水浴中滚转 24 小时。

制备实施例 MP25:

在玻璃瓶子中, 将 1.00 克制备实施例 MP8 的产物、3.00 克甲基丙烯酸甲酯、1.00 克甲基丙烯酸异冰片酯、0.025 克 4-丙烯酰氧基二苯酮、13.50 克 ACN 和 1.50 克 THF 混合。向该混合物中加入 17.5 毫克的 VAZO 67。将瓶子用氮气产生惰性, 并密封。将密封的瓶子在 55℃ 的水浴中滚转 24 小时。

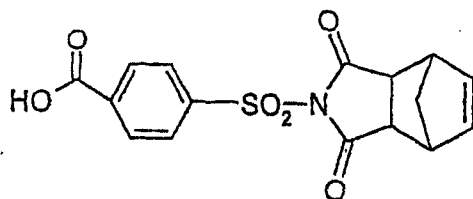
制备实施例 MP26(三元共聚物):

在玻璃瓶子中, 将 30 克制备实施例 MP8 的产物、35 克甲基丙烯酸甲酯、35 克甲基丙烯酸异冰片酯、0.30 克 4-丙烯酰氧基二苯酮、233 克乙酸丁酯/乙腈混合。向该混合物中加入 0.3 克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 20 小时。

制备实施例 MP27(共聚物):

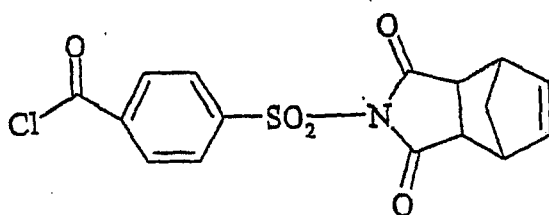
在玻璃瓶子中, 将 15 克甲基丙烯酸甲酯、15 克甲基丙烯酸异冰片酯、70 克乙酸丁酯混合。向该混合物中加入 0.09 克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 20 小时。将得到的聚合物准备用于稀释和旋涂。

制备实施例 MM1:



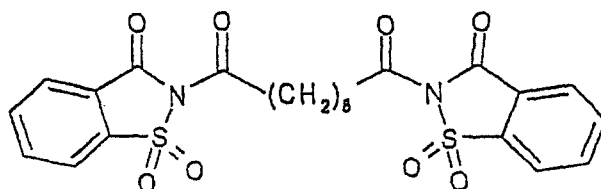
在玻璃反应容器中, 将降冰片烯-2,3-二羧酸酐(26.9 克)、对-氨基磺酰苯甲酸(30.0 克)、TEA(49.8 克)和 DMF(82 克)的混合物搅拌, 并在氮气氛围下加热到 50℃, 保持两个小时, 而后在 90℃下加热过夜。将混合物冷却到室温, 将乙酸酐(18.3 克)加入到烧瓶中。在室温下将混合物搅拌过夜, 倾倒在 1N HCl 水溶液中, 通过过滤分离得到的固体, 使用真空烘箱干燥。将得到的固体用冰醋酸重结晶, 得到所需要的产物。收率: 12.6 克。

制备实施例 MM2:



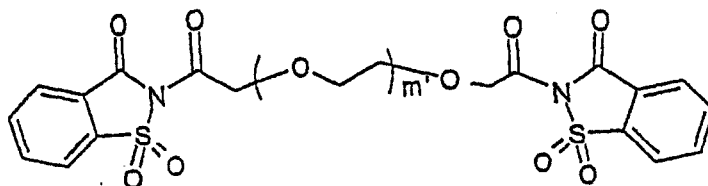
在氮气氛围下, 在配备有回流冷凝器和氮气入口的玻璃反应容器中, 将制备实施例 MM1 的羧酸产物(5.0 克)、亚硫酰氯(2.2 克)、DMF(1 滴)和 ACN(28.9 毫升)的混合物搅拌, 并加热回流一小时。使混合物冷却到室温, 使用旋转蒸发器除去挥发性成分。将得到的固体洗涤到烧结玻璃漏斗里, 用乙醚洗涤, 而后在室温下、在氮气流下干燥, 得到所需要的产物。收率: 4.7 克。

制备实施例 MM3:



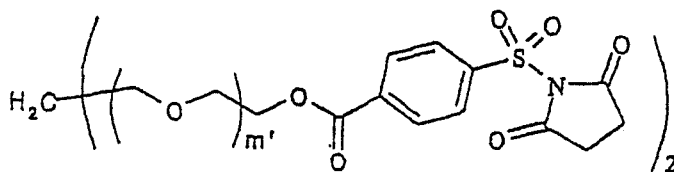
在氮气氛围下,向干燥邻磺酰苯甲酰亚胺 Na(10.25 克, 0.50 摩尔)和 200 毫升丙酮的搅拌浆液中加入癸二酰氯(6.0 克, 0.025 摩尔)。将得到的混合物在室温下搅拌 20 小时。IR 光谱显示不存在-COCl 的峰。过滤混合物,并用丙酮洗涤,得到 11.8 克白色固体。从洗液中除去丙酮,得到 3.7 克褐色固体,将其与滤液混合,用水洗涤,干燥,得到所需要的产物(通过 NMR 证明结构符合),其在 ACN、丙酮和 2-丁酮中微溶。收率: 9.1 克。

制备实施例 MM4:



向 PEG 600 二酸(30 克, 0.05 摩尔, 其中 m' 大约是 14)的 100 毫升 CH_2Cl_2 混合物中加入 10 毫升 SOCl_2 , 同时立即产生 HCl 。20 小时后,真空除去溶剂,得到 33.6 克的浅黄色油。将其中的 6.4 克(0.01 摩尔)加入到干燥邻磺酰苯甲酰亚胺 Na(4.1 克, 0.02 摩尔)中,并将得到的浆液搅拌 24 小时,过滤并真空干燥,得到所需要的产物淡褐色稠浆液。收率: 9.3 克。

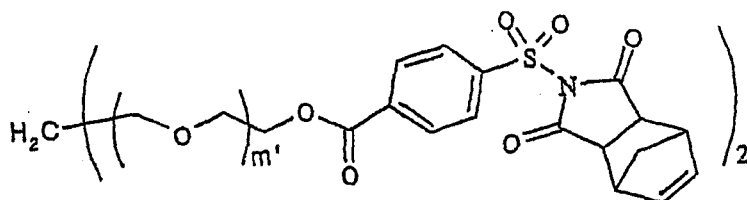
制备实施例 MM5:



在玻璃反应容器中,将制备实施例 M2 的羧酰氯产物样品(1.0 克)溶于 NMP(3.6 克)中,并在冰浴中冷却。将 PEG 3400(3.54 克, 其中 m' 大约是 77)的 THF(3.54 克)溶液慢慢地加入到烧瓶中。将混合物搅拌过夜,混合物升温至室温。浓缩混合物,用 IPA 重结晶,并将得到的白

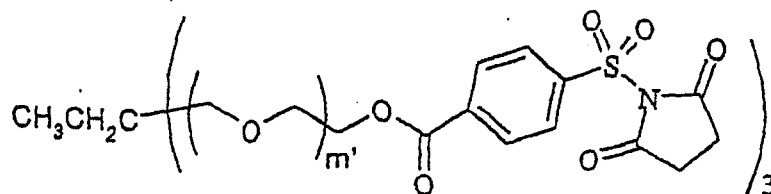
色固体过滤，用冷却的 IPA 冲洗，得到所需要的产物。收率：4.17 克。通过向该产物(0.50 克)的水溶液中添加聚氮丙啶（平均分子量(Mw)为约 2,000）在水(0.17 克)中的 50 wt-%溶液，形成水凝胶。

制备实施例 MM6:



在玻璃反应容器中,将制备实施例 MM2 的氯代羧基产物样品(1.99 克)溶于 THF(10 克)中。慢慢地加入 PEG 3400(8.20 克, 其中 m'大约是 77)、吡啶(0.48 克)和 THF(3.54 克)的溶液,并将得到的混合物搅拌过夜。浓缩混合物,用 IPA 重结晶,并将得到的白色固体过滤,用冷却的 IPA 漂洗,得到所需要的产物。收率: 9.0 克。

制备实施例 MM7:



在玻璃反应容器中，将制备实施例 M2 的羧酐氯产物样品(2.00 克)溶于 THF(8 克)中。慢慢地加入 TPEG 990(2.07 克，其中 m' 大约是 22)、TEA(0.70 克)和 THF(8.0 克)的溶液，并将得到的混合物搅拌过夜。IR 光谱显示不存在 -COCl 的峰。浓缩混合物，在 EtOAc 中重混，过滤，得到澄清、无色溶液，含 24.5% 固体。

波导材料实施例

波导实施例 W1

按照制备实施例 MP27, 制备甲基丙烯酸异冰片酯和甲基丙烯酸甲酯的 50/50 共聚物(聚(IBMA / MMA)), 并在乙酸丁酯中稀释至 7-10% 固体。

波导实施例 W2

通过在玻璃瓶子中将 30 克甲基丙烯酸甲酯和 70 克乙酸丁酯混合, 制备聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。向该混合物中加入 0.09 克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 20 小时。将得到的聚合物准备用于稀释和旋涂。用在乙酸丁酯中稀释至 7-10% 固体的溶液完成旋涂。

波导实施例 W3

通过在玻璃瓶子中将 30 克甲基丙烯酸异冰片酯和 70 克乙酸丁酯混合, 制备聚甲基丙烯酸异冰片酯(PIBMA)。向该混合物中加入 0.09 克的 VAZO 67。将瓶子用氮气惰性保护, 并密封。将密封的瓶子在 60℃ 的水浴中滚转 20 小时。将得到的聚合物准备用于稀释和旋涂。用在乙酸丁酯中稀释至 7-10% 固体的溶液完成旋涂。

波导实施例 W4A

将来自 Scientific Polymer Products(Ontario, NY)(Mw = 280KDa)的聚苯乙烯(PS)在 2-丁氧基乙酸乙酯中制备成 10% 固体。

波导实施例 W4B

将来自 Scientific Polymer Products(Ontario, NY)(Mw = 280KDa)的聚苯乙烯(PS)在甲苯中制备成 10% 固体。

波导实施例 W5

聚(苯乙烯 / MeFBSEMA / A174), 一种 47.5% 聚苯乙烯、47.5% 甲

基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯和 5%硅烷-A174([3-(甲基丙烯酰基氧代)丙基]三甲氧基硅烷,得自 GSF Chemicals, Tullytown, PA)的共聚物混合物,是通过将 4.75 克苯乙烯、4.75 克甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯、0.5 克硅烷-A174、100 毫克 VAZO 67 和 25.0 克乙酸乙酯加入到玻璃瓶子里的方式制备的。用氮气净化之后,将密封的瓶子在 60℃的水浴中滚转 22 小时。将得到的聚合物准备用于稀释和旋涂。用在乙酸丙酯中稀释至 7-10%固体的溶液完成旋涂。

波导实施例 W6

聚(MMA / MeFBSEMA / A174), 一种 47.5%聚甲基丙烯酸甲酯、47.5% 甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯和 5%硅烷-A174([3-(甲基丙烯酰基氧代)丙基]三甲氧基硅烷,源于 GSF Chemicals, Tullytown, PA)的共聚物混合物,是通过将 4.75 克甲基丙烯酸甲酯、4.75 克甲基丙烯酸-N-甲基全氟丁烷亚磺酰氨基乙酯、0.5 克硅烷-A174、100 毫克 VAZO 67 和 25.0 克乙酸乙酯加入到玻璃瓶中制备的。用氮气净化之后,将密封的瓶子在 60℃的水浴中滚转 40 小时。将得到的聚合物(28%固体)准备用于稀释和旋涂。用在乙酸丙酯中稀释至 7-10%固体的溶液完成旋涂。

波导实施例 W7A

将聚(N-乙烯基咔唑)(PVK) (得自于 Polymer Source(Montreal, Canada), 分子量 58.6 KDa) 在甲苯中制备成 7-10%固体。

波导实施例 W7B

将聚(N-乙烯基咔唑)(PVK) (得自于 Polymer Source(Montreal, Canada), 分子量 118 KDa) 在甲苯中制备成 7-10%固体。

波导实施例 W8

将聚偏二氟乙烯(PVDF) (得自于 Dyneon 11008 / 0003(Oakdale, MN)) 在甲基乙基酮中制备成 6%固体。

波导实施例 W9

将四氟乙烯、六氟丙烯和偏二氟乙烯的三元共聚物(THV)(得自于Dyneon(Oakdale MN), 以 THV 220 的形式)在甲基乙基酮中制备成 8% 固体。

波导实施例 W10A

用下列制备两部分(1:1)室温固化的环氧化物: A 部分: 在 O-甲基苯基缩水甘油醚稀释剂中的双酚 A 二环氧化物(DER 317 环氧树脂, 得自于 Dow Chemical, Midland, MI), 90 : 10 的比例; B 部分: 胺固化剂(Resolution Performance Products Epi-Cure3251), 将两部分在二甲苯中稀释至 7-10% 固体。

波导实施例 W10B

用下列制备两部分(1 : 2, A : B)室温固化的环氧化物: A 部分: 在 O-甲基苯基缩水甘油醚稀释剂中的双酚 A 二环氧化物(Dow Chemical DER 317 Epoxy Resin), 90 : 10 的比例; B 部分: 胺固化剂(Resolution Performance Products Epi-Cure3251), 将两部分在二甲苯中稀释至 7-10% 固体。

波导实施例 W11

将聚酰亚胺(PI)(以 Pyralin PI 2610 的形式得到)在 N-甲基-2-吡咯烷酮(得自 HD MicroSystems of Wilmington, DE)中制备成 10% 固体。

用热塑性波导制备传感器

在上面实施例 W1-W11 描述的波导材料用来制备传感器, 在该传感器上涂敷有波导材料。所有使用的基础传感器是 LiTaO₃ 器件, 其在 103 MHz 下运行, 由 Sandia National Laboratories 提供。将传感器边缘打磨, 以减少衍射引起的体波噪音。使用压缩空气吹掉粉尘。然后用甲基乙基酮、而后是异丙醇和去离子水洗涤传感器。将传感器放置在

大块 Pyrex 表面皿中的玻璃载片上,并立刻用较小的 Pyrex 表面皿覆盖(防止粉尘污染)。然后,作为清洁方法,将该表面皿放置在2-15 瓦特(2-15 焦耳/秒)的 UV 灯下,照射 20 分钟。

使用 Specialty Coating Systems, Inc 制造的旋转涂敷器 P6700 系列,将波导材料 W1-W9 旋转涂敷到传感器上,在传感器上获得约 0.8 至 1 微米波导材料的厚度。将旋转涂敷器放置到“清洁箱”里,这是正压下的树脂玻璃封闭出的空间,对于旋转涂敷器足够大,少量工作区用于沉积波导、安置传感器等等。

使用镊子并佩带手套,将传感器放置到清洁箱内的旋转涂敷器的卡盘上。将一滴波导溶液放置在传感器中间,而后围绕连续边缘“牵引(dragged)”其它滴。最后,将另外的 3-4 滴波导材料放置到传感器的中央,以淹没(flood)传感器表面。既可以将溶液通过 0.2 微米过滤嘴经注射器而沉积,也可以预先过滤(用 0.2 微米过滤嘴),并用小吸液管沉积。用 5 秒的加速时间(ramp)、以大约 1100 rpm 的速度,进行 60 秒时间的旋涂(rpm 取决于材料粘度、所需要的厚度)。

使用波导稀释液稍微浸透的药棉拭子,将传感器上叉指式电极的电接触垫片清洁两次。垫片清洗步骤之后,将传感器在清洁箱中、在加热板上、在 90℃的下加热至少 5 分钟。将传感器在氮气净化的烘箱中、在 150℃下进一步加热,加热 45 分钟后,在烘箱中冷却至室温。

按照对 W1-W9 和 W11 所进行的相似的制备步骤,将波导材料 W10 配制到传感器中,但下列除外。清洁垫片之后,在干法和湿法测定以前,使 W10(环氧)涂敷的传感器室温交联。

波导材料的干法和湿法测定以及结果表

干法测定是通过配置了 Agilent 8753ET 网络分析仪和无源电路板的 Lab View 软件来进行的,其中每个传感器上存在的两个信道的测定

是顺序进行的(例如, 首先测定信道 A, 而后测定信道 B)。为了检定由于存在波导层而产生的传感器插入损耗的变化, 每种波导材料使用两个传感器。由于每个传感器具有双信道, 从所测定的两个传感器获得总共四个数据点。对于给定的波导材料, 首先测定无涂层传感器(没有波导)的插入损耗, 而后在用波导层涂敷同一传感器之后, 再次测定带有波导层的传感器。以对未涂敷传感器和波导涂敷传感器均给予最佳信号的工作频率测定插入损耗。最佳工作频率相当于设备的共振频率(对于 Sandia 传感器, $103\text{MHz} \pm 1\text{MHz}$)。下面的表(干式传感器的声特性)显示了四次测定的平均值和其标准偏差。所有的测定是针对干式传感器(例如, 在空气中测定的传感器)。

为了表征波导涂敷的传感器在液体中的声稳定性, 使用与干法测定相同的硬件进行湿法测定, 不同之处是, 使用主动式电子板来代替被动式板, 即该系统能够同时读出传感器的信道 A 和信道 B。收集的数据包括十个干式位点(points dry), 而后进行 PBS(磷酸盐缓冲溶液, 0.20M NaPO_4 和 0.15M NaCl , pH 值 7.5)注射。稳定的缓冲液的流速是 0.03mL/min 。初始十个数据点(相当于时间过去 5 分钟)使系统达到热平衡, 并在干式条件下提供传感器的稳定性。在缓冲液开始流动之后, 收集另外的七十个位点的数据(相当于时间过去 35 分钟)。将测定频率固定在对于每个测定用传感器的最佳工作频率处, 随时间变化收集数据。在时域(固定频率)收集数据, 可以定量表征波导稳定性。可以观察到插入损耗和相位的变化。对于每种波导材料, 下面的表(在水中传感器的声稳定性)记录了在缓冲液开始流过传感器之后的第一个 30 分钟内出现的插入损耗和相位的变化(漂移)。还记录了这些值的标准偏差。记录值由四个测定(两个传感器, 每个具有双信道)的平均值构成。

按类似的方式, 在液体条件下(PBS 缓冲溶液, 如上所述), 我们还表征了涂有波导材料和固定化学材料的不同组合的传感器稳定性。固定化学物质是三元共聚物(制备实施例 MP26), UV 固化物(制备实施例 MP23)和二邻磺酰苯甲酰亚胺(制备实施例 MM3)。使用上面描述的旋涂

方法来施用固定化学物质。用和表征仅被波导涂敷的传感器的湿式声稳定性中所描述的同样方法,进行这些测定。对于给定的波导和固定化学物质的每种组合,下面的表(具有波导材料+固定化学物质的传感器的声稳定性)记录了在缓冲液开始流过传感器之后的第一个 30 分钟内出现的插入损耗和位相的变化(漂移)。还记录的是当传感器由干燥状态(在空气中)变为湿式状态(在缓冲溶液中)时插入损耗的变化。记录值由四个测定(两个传感器,每个具有双信道)的平均值构成。对于没有固定化学物质的传感器,该测定代表新的实验性重复。

表 1. 干式传感器的声特性

波导聚合物 实施例	插入损耗的变化 (干) (dB)	插入损耗的误差 (dB)
W1=P (IBMA/MMA)	-0.15	2.6
W2=PMMA	-4.2	3.1
W3=PIBMA	2.2	4.5
W4A=PS 在甲苯中	4.4	3.7
W4B=PS 在 2-丁氧基乙酸乙酯中	-3.0	3.3
W5=P (苯乙烯/MeFBSEMA/A174)	0.9	5.3
W6=P (MMA/MeFBSEMA/A174)	3.8	4.0
W7A=具有 58.6K MW 的 PVK	-2.1	3.0
W7B=具有 118K MW 的 PVK	-3.8	4.4
W8=PVDF	-34.1	8.6
W9=THV	-25.8	8.0
W10=环氧	0.7	3.2

表 2. 在水中(PBS 缓冲液)传感器的声稳定性

波导聚合物 实施例	插入损耗的绝对 变化 (湿) (dB)	量级的绝对 变化的误差 (湿) (dB)	相位的绝对变 化(湿) (度)	相位的绝对 变化的误差 (湿) (度)
W1	1.4	1.2	3.0	3.9
W2	21.7	2.5	63.3	24.9
W3	3.0	1.9	9.2	2.3
W4A	4.6	3.3	11.5	7.8
W4B	7.3	4.3	110.3	130.1
W5	1.0	1.0	14.3	20.0
W6	5.2	2.0	55.9	26.4
W7A	12.4	0.6	50.8	18.5
W7B	1.1	0.7	14.7	12.0
W8	-	-	-	-
W9	-	-	-	-
W10	0.5	0.3	4.3	1.1
W11	0.2	0.1	1.8	1.0

表 3. 具有波导材料+固定化学物质的传感器的声稳定性

波导聚 合物	固定化学物质	从干到湿插入损 耗的变化(dB)	30 分钟 (PBS 缓冲液) 暴露后插入损耗的绝对 变化
W1	无	-17.6	0.6
W1	三元共聚物	-17.5	2.5
W1	UV 固化物	-23.4	0.5
W10	无	-9.4	1.8
W10	三元共聚物	-12.4	0.4
W10	UV 固化物	-16.3	0.4
W10	二邻磺酰苯甲酰亚胺	-16.3	0.4

波导实施例 12

具有捕获/固定作用的波导材料

将按照制备实施例 MP26 制备的聚合物(三元共聚物)旋涂在传感

器上, 将传感器按照以前的实施例打磨并清洁。涂敷条件保持和以前一样, 除了转速值设置在 1500 以外。乙酸丁酯和乙腈(50/50)的混合物用作溶剂。将传感器垫片用相同溶剂清洁。使用 3M 7313 Z 轴粘合剂, 将涂敷的传感器与可挠式电路连接, 以产生电接触。使用在 CHES 缓冲液(pH 值 9)中的、浓度为 50 微克/毫升的兔抗金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)抗体与表面反应。将 15 微升溶液放置在每个信道上, 并使其反应 30 分钟(mins)。将传感器用 PBS 缓冲液、而后用含有 0.05% TWEEN 20 的 PBS、最后用 PBS 缓冲液洗涤。将传感器放置在流动筒中, 并使用上面描述的方法进行干法和湿法测定。

测定开始时的插入损耗是: 信道 A: -10.61 db, 信道 B: -11.47 db。测定结束时的插入损耗变化是: 信道 A: 0.2 db, 信道 B: 0.1 db。测量相位变化为: 信道 A: 0.5 度, 信道 B: 0.25 度。

捕获/检测实施例

捕获实施例 1

与三元共聚物结合的金黄色葡萄球菌抗体对金黄色葡萄球菌的捕获:

波导涂敷

将按照制备实施例 MP26 制备的聚合物溶于乙腈和乙酸丁酯(50/50)的混合物中, 得到用于旋涂的 1%溶液。将该溶液按照先前描述旋转涂敷在清洁的玻璃载片上。将玻璃载片在碱槽中清洁, 而后用水和乙醇洗涤, 涂敷之前在空气中干燥。测定的涂层厚度是 0.8 微米。

抗体结合

然后将抗体溶液转移到涂敷的波导传感器上, 而将抗体与表面结合。从 Accurate Chemical and Scientific, Westbury, NY 处获得金黄色葡萄球菌特异性的兔 IgG 抗体, 作为 4.52 mg/ml 溶液。将此溶液用 CHES 缓冲液稀释, 得到 50 微克/毫升的 IgG 浓度。将该抗体溶液放置

在三元共聚物涂层上 30 分钟。将样品用磷酸盐缓冲盐水洗涤。“PBS 缓冲液”溶液由 0.02M 磷酸钠(Sigma-Aldrich)和 0.15M 氯化钠(Sigma-Aldrich)组成。然后将样品进一步用含有 0.05%(v/v)聚氧乙烯(20)山梨醇酐单月桂酸酯(商业名称 TWEEN 20, 得自于 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)的 PBS 缓冲液、而后用 PBS 缓冲液洗涤。

用吖啶橙染色

吖啶橙溶液是从 Molecular Probes(目录号 A3568, Eugene, OR)处获得, 浓度为 10 毫克/毫升。将它用蒸馏水稀释到 0.01 毫克/毫升, 并用于染色。将在含有 0.2%(w/v)PLURONIC L64 表面活性剂(BASF Corporation, Mount Olive, NJ, PBS-L64 缓冲液)的 PBS 缓冲液中的金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)用吖啶橙染色。将 500 微升金黄色葡萄球菌溶液与 500 微升吖啶橙稀溶液混合, 并在室温下静置 15 分钟。将溶液涡旋, 并在每分钟 8000 转(rpm)下离心 5 分钟。除去上清液, 加入 500 微升蒸馏水, 涡旋, 并再次离心。将这种洗涤方法又重复两次, 而后将细菌分散在 PBS-L64 缓冲液中, 并充分涡旋, 以将凝块破碎。在缓冲液中染色的金黄色葡萄球菌的浓度是每毫升 10^9 个菌落数(10^9 cfu/ml)。

在表面上捕获

将 50 微升在 PBS-L64 中用吖啶橙染色的金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)放置在抗体表面上 10 分钟。然后将样品用 PBS 缓冲液、含有 TWEEN 20 的 PBS 洗涤, 而后用 PBS 缓冲液洗涤。将样品保存在 PBS 缓冲液中, 直至通过共焦显微镜可以观察到它。

使用 Model Olympus FV-300 共焦显微镜(得自于 Leeds Precision, Inc., Minneapolis, MN)、通过共焦显微术来分析样品。通过在表面的显微镜影像中存在与黑暗背景相对比的斑点, 可以测定金黄色葡萄球菌的结合。

捕获实施例 2

在环氧波导上捕获：在与硅烷混合的环氧波导上捕获：

使用两部分、室温固化的环氧化物来制备波导涂层。A 部分是 90/10 比例的双酚 A 二环氧化物(Dow Chemical DER 317 环氧树脂, Midland, MI)在稀释液(O-甲苯基缩水甘油醚)中的混合物。B 部分是胺固化剂(Resolution Performance Products Epi-Cure 3251, Houston, TX)。将 A 和 B 部分在二甲苯中都稀释为 8%固体, 并 1:1 混合。将环氧丙氧基硅烷(Glycidoxysilane)(硅烷 A187, GSF Chemicals, Tullytown, PA)以 1%混合到环氧溶液中, 以制备在传感器上涂敷的波导材料。按照上述波导实施例, 将该环氧体系旋转涂敷。

将按照制备实施例 M8 制备的邻磺酰苯甲酰亚胺硅烷溶于二氯甲烷中, 浓度为 1%。将环氧波导涂敷的传感器浸没于邻磺酰苯甲酰亚胺硅烷溶液中 15 分钟, 该传感器具有混入环氧中的硅烷 A187(GSF Chemicals, Tullytown, PA)。除去传感器, 并用溶剂洗涤, 使用实验室气源干燥。

将抗体按照上述方式施用到传感器上。按照上述将在缓冲液中的染色金黄色葡萄球菌施用到传感器表面上。按照上述方式, 通过共焦显微术分析样品。经测定, 金黄色葡萄球菌与样品表面结合。

捕获实施例 3

含有增多固化剂的环氧波导：

将用于捕获实施例 2 的两部分环氧化物用来制备波导, 只是 A 部分与 B 部分的比例是 1: 2。按照捕获实施例 2 施用涂层并固化。使涂敷的传感器与按照制备实施例 MM3 制备的二邻磺酰苯甲酰亚胺反应。将环氧涂敷的传感器放置在 1%的二邻磺酰苯甲酰亚胺在 N-甲基吡咯烷酮(NMP)的溶液中 15 分钟。然后进一步用 NMP 洗涤浸涂样品, 并使用实验室空气干燥。

将抗体按照上述方式施用到传感器上。按照上述将在缓冲液中的染色金黄色葡萄球菌施用到传感器表面上。按照上述方式，通过共焦显微术分析样品。经测定，金黄色葡萄球菌与样品表面结合。

捕获实施例 4

含有三元共聚物的环氧波导：

按照捕获实施例 3，制备含有增加数量固化剂的两部分环氧化物波导。使用先前描述的旋涂方法，将以 1% 浓度溶于乙腈/乙酸丁酯混合物(50/50)中的、如制备实施例 MP26 所述的聚合物(三元共聚物)旋转涂敷在环氧涂敷的传感器上。将抗体按照上述方式施用到传感器上。按照上述将在缓冲液中的染色金黄色葡萄球菌施用到传感器表面上。按照上述方式，通过共焦显微法分析样品。经测定，金黄色葡萄球菌与样品表面结合。

捕获实施例 5

含有 UV 可固化聚合物的环氧波导：

按照捕获实施例 3，制备含有增加数量固化剂的两部分环氧波导。利用制备实施例 MP23，制备溶于乙腈中的 1% UV 可固化聚合物溶液。将此溶液按照上述进行旋转涂敷，并通过暴露于高强度 UV 灯下而进行 UV 固化。

将抗体按照上述方式施用到传感器上。按照上述将在缓冲液中的已染色的金黄色葡萄球菌施用到传感器表面上。按照上述方式，通过共焦显微法分析样品。经测定，金黄色葡萄球菌与样品表面结合。

捕获实施例 6

将三元共聚物喷雾到旋转涂渍在玻璃载片上的 PMMA / IBMA 波导上；捕获蛋白 A 小球：

将玻璃载片放置在碱槽中，而后放置在蒸馏水和乙醇中。在空气中干燥玻璃载片。利用上面描述的方法，将按照制备实施例 MP27 制备

的 PMMA / IBMA 共聚物旋转涂敷在玻璃载片上。

然后使用气溶胶喷射沉积系统(Model M3D-101, 得自于 Optomec, Inc., Albuquerque, NM), 以 $30\text{cm}^3/\text{min}$ 的流速, 将聚合物涂敷的玻璃载片用三元共聚物(制备实施例 26MP)溶液喷雾, 该三元共聚物是以 1.0% 的浓度在乙酸丁酯/乙腈(50/50)中。

将 Accurate Chbufferal and Scientific, Westbury, NY 处获得金黄色葡萄球菌特异性的兔 IgG 抗体, 4.52mg/ml 的溶液, 用 CHES 缓冲液稀释, 得到 IgG 浓度为 50 微克/毫升的溶液。将该抗体溶液放置在三元共聚物涂层上 30 分钟。然后将样品用 PBS 缓冲液、含有 0.05% TWEEN 20 的 PBS 缓冲液洗涤, 而后用 PBS 缓冲液洗涤。将从 Polysciences, Inc., Warrington, PA 处获得的 50 微升体积的、1 微米尺寸的荧光蛋白 A 小球(以 Protein A Fluoresbrite YG polystyrene Microspheres 的形式得到, 目录号 17845)放置在表面上 15 分钟。在瓶子中, 在下面的缓冲液中蛋白 A 小球的浓度为 204 微克/毫升: 0.02 M 磷酸钠(pH 值 7.4), 8 mg/ml NaCl, 10 mg/ml BSA, 0.1% 叠氮化钠和 5% 甘油。将样品用 PBS 缓冲液、而后蒸馏水洗涤, 并通过共焦显微镜(与上面相同)观察。然后统计蛋白 A 小球。重复该方法, 改变三元共聚物的浓度, 得到示于下面表 4 中的结果。

表 4. 蛋白 A 小球捕获

三元共聚物在溶剂中的浓度 wt-%	小球统计
0	1947
0.25	16,634
0.50	10,793
1.0	11,970

捕获实施例 7

在涂有 PMMA / IBMA 波导的、用三元共聚物喷雾的、并且流动有蛋白 A 小球的传感器上进行蛋白 A 小球的捕获:

将 Sandia 103 LiTaO₃ 传感器(上面描述的)用 PMMA / IBMA(制备实施例 MP27)聚合物涂敷, 形成 0.8 微米厚度的波导。如上所述, 将三元共聚物喷雾到波导上。使用上面的抗体涂敷方法, 将得自 Accurate Chemicals 的兔抗金黄色葡萄球菌抗体手工涂敷在信道上。在连接到如上所述的可挠式电路之后, 将传感器装在流动筒上。PBS 首先以 3 ml/min 的速度流过传感器, 以除去系统中的气泡, 而后通过以 0.03 ml/min 的速度流动, 将系统平衡 30 分钟。将 250 微升体积的蛋白 A 小球在 PBS-L64 中的溶液注入, 并以 0.03 ml/min 运行。在注射后, 进一步用 PBS 平衡, 并以 4 ml/min 的速度洗涤。将传感器除去, 并通过共焦显微镜观察, 观察到小球附着在表面上。

捕获实施例 8

在声学生物传感器上的蛋白 A:

以 103 兆赫运行并在 Sandia National Laboratories 制造的 ALiTaO₃ 基剪切水平波声传感器, 用于这些实验。首先通过用丙酮、甲醇、异丙醇和 18 M Ω cm 水分别冲洗, 将单侧磨光的 36° YXLiTaO₃(Sawyer Research Products Inc., Eastlake, OH)晶片清洁, 然后用氮气干燥。使用剥离方法来限定叉指式变换器的每个延迟线。为了提高粘附力, 使用电子串蒸发器(CVC Products Inc., Rochester, NY), 将 100 埃的钛(Ti)粘合层在 LiTaO₃ 波形转换器上蒸发。然后通过阻力蒸发将 800 埃的金层沉积在 Ti 膜上。

将传感器用 PMMA/IBMA(制备实施例 MP26)聚合物涂敷, 形成 0.8 微米厚度的波导。然后使用 Z 轴粘合剂, 将传感器与可挠式电路结合。将在制备实施例 MP26 中制备的聚合物(三元共聚物)溶于乙酸丁酯中, 浓度 1%, 并使用气溶胶喷射沉积系统(Model M3D-101, 得自于 Optomec, Inc., Albuquerque, NM)喷雾到波导层上。

然后用从 Accurate chemicals 处获得的兔抗金黄色葡萄球菌抗体手工涂敷在传感器的工作信道上, 将从 Jackson Immuno Research 处获得的小鸡抗体手工涂敷在参比信道上。在 pH 值 9.0 的 CHES 缓冲液(源于 Sigma chemicals)中, 将抗体浓度调节至约 50 微克/毫升。使抗体反应 30 分钟, 而后用 PBS 缓冲液洗涤, 接着用含有 TWEEN 20 的相同缓冲液洗涤, 用 PBS 缓冲液最后洗涤。然后将可挠式电路 (flex) 上的传感器固定在流动筒中。通过用恒温浴进行流体循环, 将该筒的温度维持在 28℃。

通过运行 PBS-L64 缓冲液使传感器平衡 30 分钟该缓冲液通过与六孔阀连接的注射器泵进行输送。将流速调节至 3 毫升/分钟, 以除去系统中的气泡, 接着以 30 微升/分钟流动。当平衡时, 将蛋白 A 的浓度为 1 微克/毫升的溶液(蛋白 A 从 Zymed, San Francisco, CA 处获得)通过六孔阀中的一个注入。调节环线尺寸, 使只有 500 微升样品注入到传感器槽中。在该样品被传送至筒中之后, 使缓冲液重新开始以 30 微升/分钟的流速流动。

在 103 MHz 周围的 1.8 MHz 频宽间隔内, 收集传感器的每个信道的相位数据。使用 Agilent 8753ES 网络分析仪和用于数据收集的 LabView 软件进行测量数据的收集。使用印刷电路板中的直线信号通路, 其具有获得单独的工作信道或参比信道测量数据的内置开关, 以排除串扰。对于工作和参比信道两者, 获得的数据由相位 vs. 频率 vs. 时间的矩阵组成。

通过时域门控, 首先处理原始位相数据, 该时域门控基本上起到从主要声波信号中过滤噪音的作用。在固定频率(103MHz)下提取相位。对于工作信道和参比信道分别进行数据提取。相位用来测定响应。数据分析的最后步骤是从工作信道信号中减去参比信道信号, 以除去实验期间出现的环境噪音因素。这产生了包括两个基本区域的单一曲线:

在将分析物注射到传感器表面之前的基线相位和注射之后的偏移相位。偏移量的大小取决于分析物的类型和浓度。

重复以上方法，改变溶液中蛋白 A 的浓度，记录的传感器响应和测定的相位变化结果在下面表 5 中。

表 5. 蛋白 A 的捕获/检测

浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	平均相位移
0.13	0.13
0.25	0.33
0.33	0.40
0.5	0.60
1	0.64

本文引用的专利、专利文件和出版物的完整公开，是以其全部引入作为参考的，好象每个是分别引入的一样。在不偏离本发明范围和精力的情况下，对本发明的各种改进和改变，对于本领域技术人员来说上很明显的。应该理解，本发明不是想要通过本文列出的说明性实施方案和实施例来不适当地限制，而且提供的这种实施例和实施方案仅仅作为例子，只能通过本文下面列出的权利要求来限制本发明的范围。

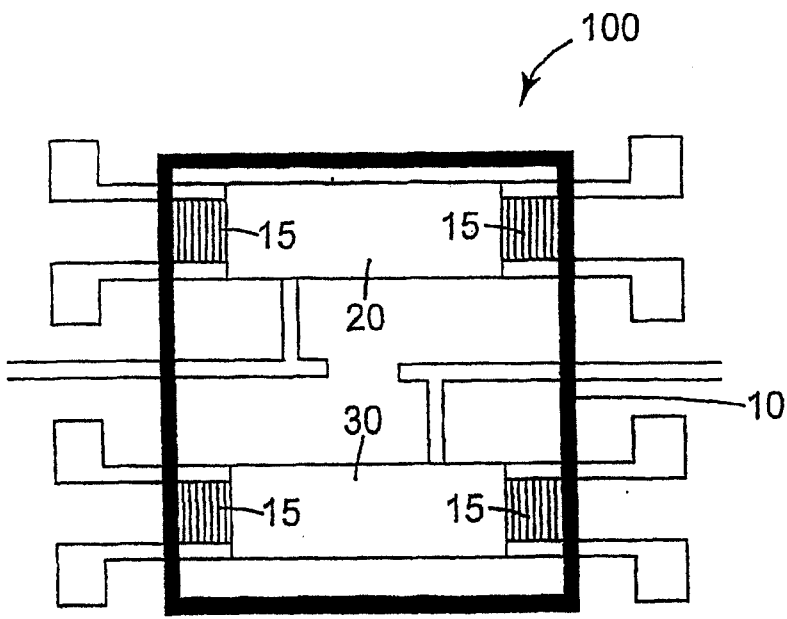


图1

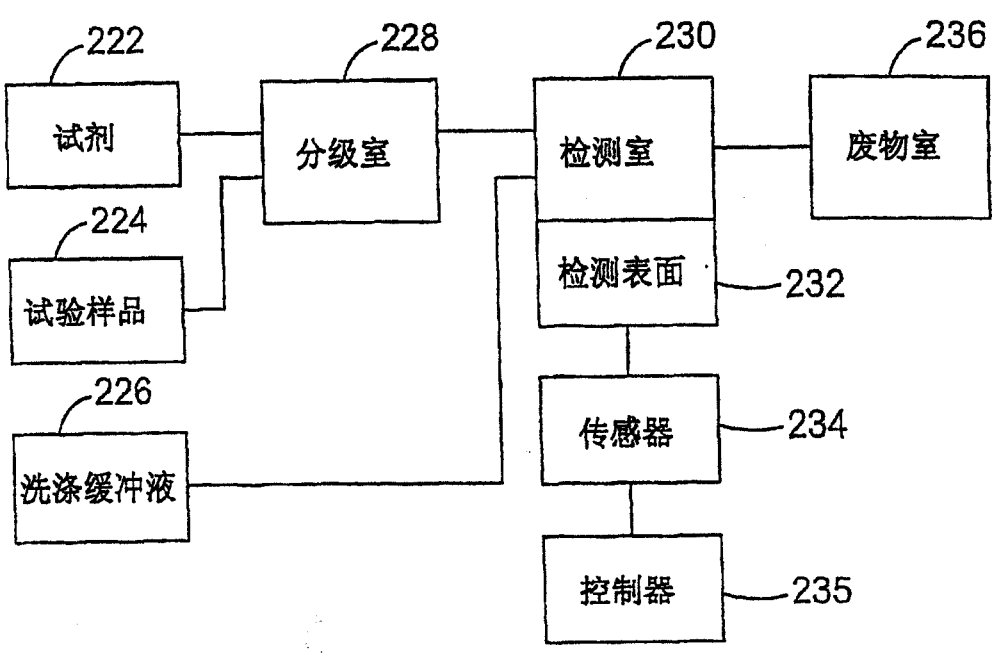


图2

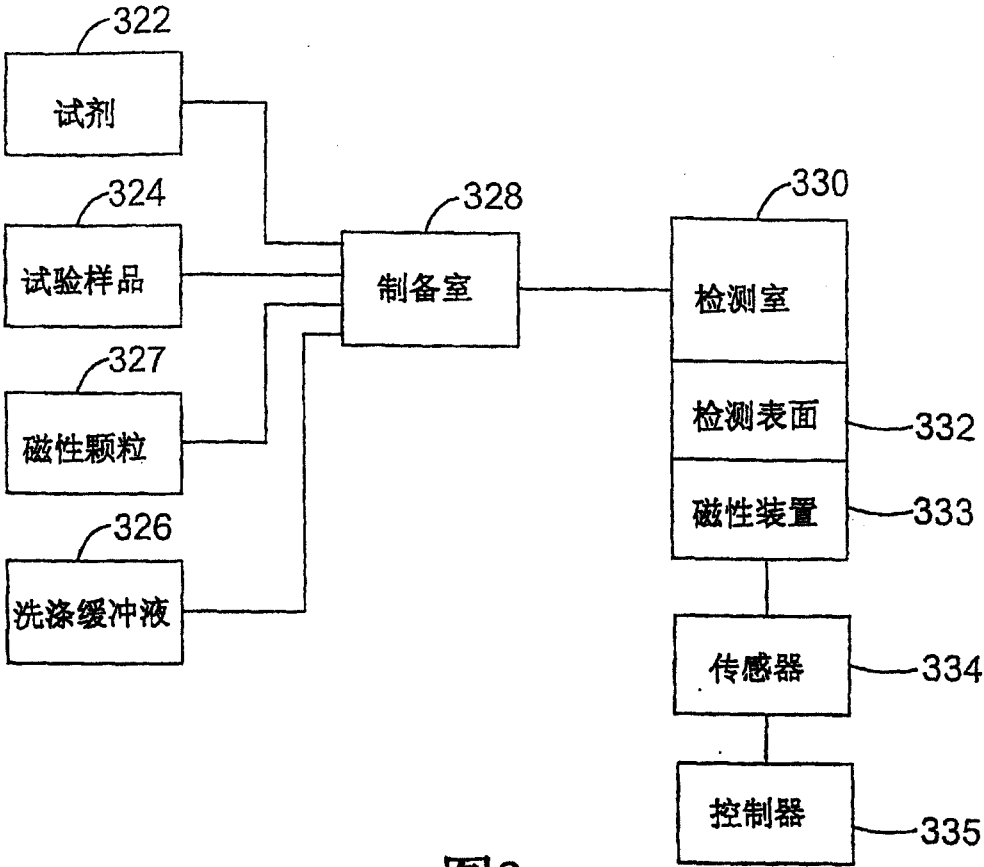


图3

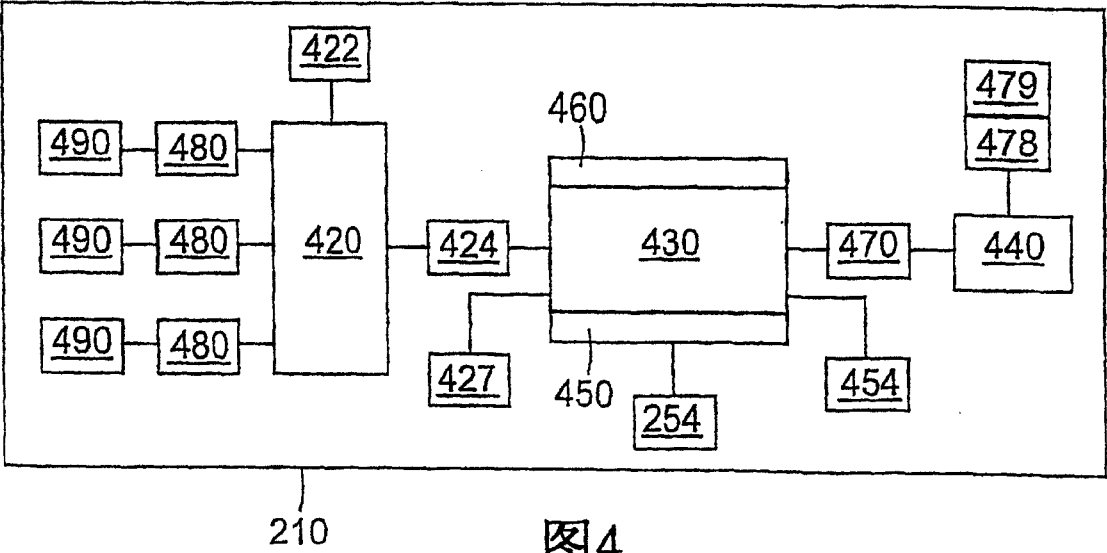


图4

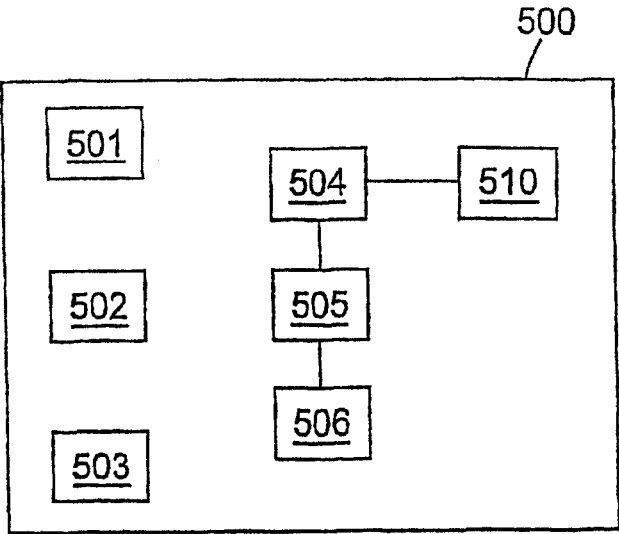


图5