

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195264.7

[45] 授权公告日 2002 年 4 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1083295C

[22] 申请日 1997.4.16 [24] 颁证日 2002.4.24

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

[21] 申请号 97195264.7

代理人 孙 爱

[30] 优先权

[32] 1996.4.16 [33] US [31] 08/632,935

[86] 国际申请 PCT/US97/06525 1997.4.16

[87] 国际公布 WO97/38801 英 1997.10.23

[85] 进入国家阶段日期 1998.12.4

[73] 专利权人 德克萨斯州立大学董事会
地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 R·B·蒂蒙斯 王振汉

[56] 参考文献

US5055316 1991.10.8 A01N1/02

US5342693 1994.8.30 B32B27/06

审查员 周勇毅

权利要求书 1 页 说明书 29 页 附图页数 16 页

[54] 发明名称 表面的分子组装

能量条件(即脉冲等离子体, 0.1ms 开/3.0ms 关和 100 瓦的峰值)产生的薄膜是非常憎水的, 表现出其前进的和后退的水接触角超过用 Teflon[®] 表面所观察到的水接触角。最憎水的薄膜的 -CF₃ 含量 占试样中存在的碳原子的 40%。

[57] 摘要

本发明描述了一种表面的三维分子组装的新方法。在这种方法中, 起始用等离子沉积步骤在固体基质的表面沉积活性官能团基团。然后把涂敷的基质浸在溶液中, 在浸渍过程中, 溶质分子与在等离子过程中引入的表面官能团基团反应。在这个第二个步骤中, 溶质分子连接到所说的表面上。这种简单的两步法具有广泛的应用, 其中等离子引入的表面基团的性质和溶质分子的性质都可以改变。此外, 有可能提供在所说的等离子沉积过程中引入的活性基团的表面密度的精确控制, 因此可以精确控制耦合到所说的固体表面上的溶质分子的浓度。本发明的一个特别有意义的方面是第二步的化学衍生反应可以在室温下用水溶液进行。表明了取代的全氟己烯的 RF 等离子聚合反应产生了具有非常高 -CF₃ 含量的薄膜。在脉冲和连续波等离子沉积条件下产生了这些薄膜。这些聚合物的相对 -CF₃ 含量随在薄膜形成过程中吸收的平均 RF 功率的减小而增大。在最小

权 利 要 求 书

1. 一种把目标材料连接到固体表面上的方法，所说的方法包括：
通过低功率可变脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲等离子体沉积，向一个表面上固定至少一种具有活性官能团基团的含碳化合物，使得所说的活性官能团基团基本保持化学活性并形成激活的表面；
使一种目标材料直接与所说的激活的表面反应形成具有共价结合的目标材料的固体表面。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中，所说的反应步骤在含水介质中、在非水介质中或通过气相耦合进行。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中，在所说的固定步骤中使用梯度叠层技术改进离子体沉积的含碳化合物对所说的固体表面的结合性。

说 明 书

表面的分子组装

本发明涉及一种表面的分子组装的新方法。

表面的化学组成在确定许多装置的总效率方面起关键作用。表面化学在装置性能方面起重要影响的应用包括材料的生物相容性、生物传感器、非均相催化反应和薄膜的选择渗透性，这里只提到许多这样的实例中的少数几个。在认识表面所起的重要作用时，许多年以来，表面改性研究已经提供了非常活跃的领域。在努力提供表面的特定改进方面已经发展了多种技术，包括物理的和化学的定向方法。这样的工作的实例包括各种蒸气沉积技术、等离子法、溅射技术、化学腐蚀技术、离子注入等。在这些方法中，涉及了表面处理以改进装置性能和 / 或降低基质表面制备中涉及的成本。有许多专利文献描述已经开发的各种表面改性技术以及已经确定的许多应用。

尽管在该领域进行了广泛的工作，但是仍然非常需要改进在分子水平上控制表面改性过程的方法。不幸的是，大多数目前使用的表面改性技术在沉积过程中提供了薄膜化学的不能令人满意的可控制性。此外，目前在工业规模中使用的表面改性技术局限于平面的、二维的表面涂层。

在认识到需要改进分子水平的薄膜化学控制时，特别是需要三维分子尺度设计的表面时，在近来的文献中描述了另外的表面改性方法。例如，近年来已经广泛地开发了自组装单层（SAMs）的应用，来提供具有三维分子性能的层状结构。第二个发展中的表面改性方法并与本发明直接相关的一种方法使用起始表面的处理引进活性官能团，然后经过随后的化学衍生过程。这些多步骤过程，最终导致特定分子与所说的表面的耦合，可以提供所谓的三维分子尺度上的组装表面。

虽然这些新的表面改性过程已经产生了某些有趣的结果，但是到目前为止所描述的所有过程都是非常费时的、无效率的并且要求使用不理

想的有毒溶剂。这些表面改性方法的最近文献的描述报道清楚地提出了在试图把特定的分子耦合到表面上涉及的复杂过程。例如，最近的工作已经使用等离子沉积方法引入表面的羟基基团（—OH），然后在第二步中反应提供束缚在所说的表面上的共价结合的分子（Tanieri 等，1994）。在这种方法中，等离子引入的表面—OH 基团先与二咪唑反应，这种反应在室温下在干的四氢呋喃中进行 30 分钟。然后在 4°C 在 pH 值为 8.4 的水溶液中反应 72 小时，共价结合低分子量的缩氨酸到所说的表面上。这种方法要求使用非水溶剂并需要非常长的耦合反应时间（例如，72 小时）把要求的分子耦合到所说的表面上（Ranieri 等，1994）。

另外，可以使用一种化学方法引入表面羟基集团，然后进行衍生。例如，使用一种复杂的过程提供一种含有活性—OH 基团的所谓的乙二醇相表面(Massia 等人)。在这种过程中，先把玻璃盖片浸在 0.5M 的 NaOH 溶液中 2 小时，然后在蒸馏水中漂洗，然后浸在 pH 值为 5.5 的（3-甘油基氧丙基）三甲氧基-硅烷的水溶液中。该反应保持 2 小时，然后把 pH 值调整到 3.0，随后再加热 1 小时把环氧乙烷的部分在衍生的玻璃上转变为甘油基团。然后通过用丙酮作溶剂进行表面羟基与 tresyl chloride 的反应，随后用 1mM 的 HCl 漂洗，浸在 0.2M 的 pH 值为 9 的 NaHCO₃ 缓冲溶液中。然后通过 20 小时的到含有磺酰基的表面的熟化反应进行要求的缩氨酸到玻璃表面的耦合。

还有其他的工作者使用略微不同的但是同样复杂的方法获得所说的乙二醇相玻璃表面(Clemence 等人,1995)。在该工作中，他们使用一种顺序，其中，把所说的玻璃盖片在煮沸的 NH₃/H₂O₂/H₂O 溶液中熟化 5 分钟。在用蒸馏水漂洗后，把所说的玻璃板在丙酮中漂洗，然后使他们与在干燥的甲苯中的含有 CPTMS 和 TEA 的溶液反应。然后依次在氯仿、丙酮和甲醇中漂洗，然后在真空中干燥。随后用 HCl 漂洗，再在 1mM 的 HCl 中在 90°C 熟化 60 分钟，随后用二倍的蒸馏水漂洗得到甘油相的玻璃。然后这些工作者用光化学法把缩氨酸共价结合到羟基化的表面上。这种技术要求光化学标志物与所说的缩氨酸的初始耦合。

所用的光化学标志物为 N-[m-[3-(三氟甲基)-diazirin-3-基]苯基]-4-马来酰亚胺丁酰胺或 4-马来酰亚胺苯酮。用这两种中的任何一种标志物，都要求一个复杂的反应过程，来把它们连接在缩氨酸上，合成要求使用 HPLC 把要求的合成物从反应混合物中分离出来。然后把这些光标记的分子用光化学技术连接在羟基化的表面上。

另外，已经报道了用双官能团光化学敏感分子进行的生物分子表面固定达到了这个目的(Sigrist 等人， 1994)。在这种方法中，使用异种双官能团交联剂把所说的生物分子连接在一个表面上。例如，把 3-(三氟甲基)-3-（间-异硫氰基苯基） diazirine 通过异硫氰基基因耦合初始耦合在含有胺基团的表面上。随后的表面连接的 diazirine 的光分解作用产生一个亚碳基，如果在亚碳产生时，所说的生物分子在分子附近，所说的亚碳基可以与生物分子反应。正如这些作者所注意到的那样，“如果在亚碳的寿命之内不存在目标分子，所说的中间物将与存在的每种物质反应，包括水。”这当然导致较低的蛋白质分子的表面固定量，因为过程的选择性较低。因此，这种最近的生物分子表面固定法要求合成复杂的异种双官能团光化学敏感的中间交联剂分子，把这种交联剂连接在官能团化的表面上，最后进行这种交联剂与所说的生物分子的光化学连接。整个过程是复杂的，并且导致较低的生产率以及生物分子连接到表面上的低选择性。

引用的上述结果表明，目前使用较复杂的反应过程把分子共价结合到表面上。上面引用的研究来自主要的研究人员并且包括最近到 1995 年的文献。因此，它似乎准确的总结了使用的复杂技术代表了在把分子连接到激活的表面上的表面改性方面的“现有技术的状态”。

本发明的方法与大多数等离子表面改性的早期应用比较，增强了固体基质与其他分子和材料的相互作用。早期的等离子沉积用于改进各种分子对改性的表面的吸附和/或结合。例如，美国专利 Nos. 5,055,316 和 5,258,127 都是用等离子表面改性增强各种生物分子的吸附。在一个类似方面，美国专利 No. 5,178,962 利用等离子放电过程改变了大分子合成树脂薄膜的化学性质，即通过暴露在激活的等离子物质中产生表

面活性基团，然后耦合到金属原子上形成一个金属外层。这后一项工作包括通过高能蒸气沉积过程把不可聚合的气体和金属薄膜沉积在等离子激活的表面上。

本发明不同于上述技术的一个方面是，在初始的等离子表面改性步骤之后，直接进行化学衍生过程把要求的分子通过简单的化学反应共价结合到所说的表面上。

本发明涉及一种制备结合到目标材料的固体表面上的方法。所说的方法包括通过低功率等离子沉积把具有活性官能团基团的含碳化合物固定在一个表面上。如本文所用的，术语“含碳化合物”是指一种含碳的有机化合物。这样的低功率等离子沉积使得可以保持官能团基团的活性。然后可以把目标材料直接通过与活性官能团基团反应添加到所说的活性表面上，优选的是在一个单一的步骤中。这导致目标材料共价结合到通过等离子沉积到所说的固体表面上固定的含碳化合物上。耦合目标分子的反应步骤优选的是一个与目标材料溶液进行的反应。目标材料溶液的溶剂优选的是水。具有活性官能团基团的含碳化合物的固定通过低功率等离子沉积进行，最优选的是可变脉冲保持时间与间歇时间比值的脉冲等离子沉积，用较高的能量进行所说的表面的初始沉积。这样的可变脉冲保持时间与间歇时间比值使得具有活性官能团基团的含碳化合物的沉积可以控制浓度。例如，所说的含碳化合物的活性官能团基团包括碳-卤素化合物、酰卤、酸酐、硫氢、磷化物、羧酸、醛和酮，虽然也可以使用其它的含碳化合物。所说的卤化物优选的是氯化物，所说的卤素优选的是溴或碘，虽然也可以使用氯。

所用的基质可以是任何固体表面，包括聚合物、陶瓷、金属、硅烷化的金属、碳、织物、玻璃、硅烷化的玻璃、半导体、木材、橡胶、纸张、水凝胶、纤维素或复合材料。所说的固体基质还包括薄膜，尤其是聚合物薄膜，如聚硅氧烷、聚烯烃、和许多其他材料，由于太多而无法一一列出。

本发明的另一个重要的方面是等离子沉积憎水的并且基本以-CF₃为主的全氟代化合物薄膜。优选的全氟代化合物是全氟化碳，如最优先

的是全氟化的三氟甲基取代的全氟己烯。为了形成同时具有活化表面的全氟化的表面，把全氟化的化合物与具有活性官能团基团的含碳化合物混合，所说的活性官能团基团如链烯基或烷基卤、异硫氰酸根、氰化物、苯、乙酸根、硫醇、缩水甘油醚、醚、氯甲酸酯、二甲基硫、二苯砜、膦酰二氯、三甲基硅烷、三乙氧基硅烷、酸、酰卤、胺、醇、或磷化物。所说的目标材料可以包括能与所说的活性官能团基团反应的任何物质。优选的目标材料包括氨基酸、氟化氨基酸、蛋白质、缩氨酸、糖类、激素、激素受体、多核苷酸、低核苷酸、碳水化合物、葡糖胺聚糖（如肝磷质）聚乙二醇和聚环氧乙烷。可以制备所有这些各种目标材料的衍生物，并且仍然用一种或多种活性官能团基团保持反应活性，使得它们可以连接到激活的表面上。在一个方面，本发明涉及产生具有对生物材料结合性降低的表面。具有耦合的聚乙二醇、聚环氧乙烷或丰富的- CF_3 基团的表面是那些产生具有对生物材料的结合性降低的表面的最优先的代用品。生物材料可以是循环血液的组分中的任一种，尤其是其蛋白质和纤维素组分，虽然可以加入可能的抗菌素或抗海洋生物材料。本发明涉及先生产具有适合于与目标材料耦合的侧基的溴代链烯基、酰氯、或羧酸基团的固体表面。为了得到全氟化的表面，本发明包括一个具有侧基的全氟化基团的固体表面，其中，在 CF_3 中的碳占在所说的表面上存在的碳的 40% 以上。已经产生了一个具有侧基的全氟化的含碳化合物的表面，与水的接触角大于约 120°。

图 1A-D 表示在连续波 (CW) 和脉冲的等离子沉积过程中用烯丙基溴单体等离子聚合的薄膜的高分辨 C(1s)X 射线光电子谱 (XPS)。

图 2A-2C . C_9F_{18} 单体的脉冲等离子聚合薄膜的高分辨 C(1s)XPS 谱。对于每个薄膜表示出了所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比和峰值功率。

图 3A-3B. 在 50 和 5 瓦的 CW 等离子条件下获得的聚合的 C_9F_{18} 薄膜的高分辨 C(1s)XPS 。

图 4. 低功率脉冲等离子的和 CW 等离子的 C_9F_{18} 合成薄膜对于一种 Teflon® 薄膜标准的前进水接触角和后退水接触角的比较。

图 5. 表示通过 C_9F_{18} 单体的低功率等离子聚合产生的 - CF_3 为主的表面的不润湿性。

图 6 表示与六氟-DL-缬氨酸耦合的烯丙基溴表面的高分辨 ESCA 谱。

图 7 表示与 YIGSR 耦合的烯丙基溴表面的高分辨 ESCA 谱。

图 8A, 图 8B, 图 8C, 图 8D 表示具有在各种射频脉冲保持时间与间歇时间之比下的烯丙酰氯沉积物的硅表面基质的高分辨 C(1s) 谱。

图 9 表示在表面膜中保持的酰基氯的相对含量与平均射频功率的函数关系。

图 10 表示烯丙酰氯的等离子沉积获得的薄膜的 C(1s) 高分辨谱的 ESCA 曲线拟合分析, 表示了含氯的官能团和不含氯的官能团的完全分布, 包括最高结合能-COCl 峰。

图 11A, 图 11B, 图 11C, 图 11D 表示在各种等离子沉积脉冲保持时间与间歇时间之比下形成的丙烯酸薄膜的高分辨 C (1s) ESCA 谱。

图 12 表示在几种等离子脉冲保持时间与间歇时间之比下形成的等离子沉积的丙烯酸薄膜的 FT-IR 吸收谱。

图 13 表示在 PET 基质上的半胱氨酸分子与烯丙基溴薄膜的反应产生的表面氮的混入量增加与在所说的半胱氨酸溶液与涂敷的 PET 基质之间的反应时间的函数关系。

图 14 表示水溶液中的 PEO- NH_2 聚合物 (MW \approx 5000) 与以前在 PET 基质上等离子沉积的烯丙基溴薄膜之间反应后的 C (1s) 高分辨 ESCA 谱。

本发明为表面改性科学提供了一种明显更简单、更通用的方法以提供固体基质表面的三维分子组装。本发明涉及一种简单的、两步过程, 使得结合到表面上的分子的表面密度具有优异的可控性。这种新方法明显缩短了表面组装所需要的时间, 同时取消了任何有毒溶剂的使用。因此, 它提供了在大规模工业性用途中有用的表面分子组装的第一种方法。

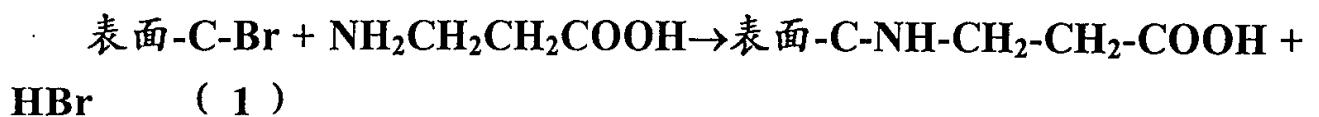
能够进行一种新型的碳氟化合物薄膜的合成。这种薄膜通过取代的全氟代己烯（C₉F₁₈）的三聚物或类似的物质的等离子聚合而获得。低脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲的和低能量连续波的等离子体的使用提供了-CF₃基团为存在的主要官能团基团的薄膜。通过水接触角的测量显示出这些富含-CF₃的薄膜是非常憎水的。

和某些前述工作中一样，在本发明的新表面改性方法中的第一步包括一个初始的等离子体处理。但是，在本发明和前面的工作者的技术之间的重要区别是，本发明涉及沉积的表面官能团比以前的工作者使用的表面官能团具有明显更高的化学反应活性。例如，前面所述的现有技术（Ranieri等，1994；Massia等，1991；Clemence等，1995）涉及引入表面-OH基团，这对于随后连接到生物分子上的中间分子的连接需要复杂的耗能的反应。另一方面，其他基团（Sigrist等，1994）使用-NH₂官能团化的表面，如前所述，这也要求复杂的过程来达到生物分子表面连接。-OH或-NH₂表面基团都不具有朝向其他试剂，尤其是亲核试剂的反应活性程度，例如，作为本发明的表面活性基团（例如，C-Br，C-COCl，C-I，C-SH，C-COOH等）。此外，本发明能够提供在初始等离子体沉积步骤过程中的非常的薄膜化学控制能力，使得可以控制从给定的单体获得的官能团的性质和表面密度。通过引入比目前为止所报道的官能团的化学活性更高的官能团，分子可以用非常温和的反应条件和短的反应时间共价耦合到这些官能化的表面上。

本发明中涉及的重要原理可以参考特定的表面改性过程说明。在该方法中，起始时用烯丙基溴作为反应单体进行低压脉冲等离子体聚合反应在目标基质上沉积薄膜。通过变化脉冲保持时间与间歇时间之比，有可能把溴与碳原子的比值控制到非常精确的程度。用高分辨C（1s）X射线光电子谱（XPS）分析在用200瓦功率运行的连续波（CW）和脉冲等离子体沉积过程中从烯丙基溴得到的等离子体聚合薄膜。在例如开关脉冲保持时间与间歇时间之比为3/5、3/15、3/45和3/60ms下进行脉冲等离子沉积。当脉冲保持时间与间歇时间之比在沉积过程中减少时，薄膜的溴含量有一个突然增大。例如，在比较在3/60ms的脉

冲保持时间与间歇时间之比的脉冲运行和 CW 的结果时观察到，相对于碳原子来说，溴原子的薄膜含量约增大 400%。

通过所说的等离子体表面处理引入的碳-溴键和其他的活性官能团具有分子通过容易的一步过程到这些表面的容易共价连接的反应活性。此外，这些衍生过程可以在水溶液中在室温下用较短的时间进行。已经进行了各种亲核取代反应，其中，例如，各种分子已经通过溴原子的取代共价结合到所说的表面上。该反应的一个实例表示为氨基酸通过下列反应的表面连接：



可以对于许多亲核试剂或者耦合剂进行相似类型的反应。因此，如上所述，有可能通过引入活性更高的表面官能团避免目前的分子组装实践中的复杂化学反应。

在该说明中所述的 C-Br 基团只代表在这种新型分子组装过程中使用的一系列的活性表面基团的一种。也能提供该目的所需活性的表面部分的其他实例包括任选的残留基团或耦合基团，例如，其它的卤素（Cl 和 I）、羧基（-COOH）、酰卤（-COX，其中 X 代表卤素）、酐[C（O）OC（O）]基团、巯基（SH）基团、醛（-CHO）、酮（CH₂=O）等。使用低脉冲保持时间与间歇时间比值的脉冲的或者低功率沉积技术和合适的单体，本发明已经进行了这些基团在固体表面的沉积。然后再用在室温下进行的简单的一步耦合法，这些基团可以容易地与各种亲核试剂反应。

本发明的一个重要部分涉及在等离子体衍生薄膜形成过程中单体的活性基团的成功保留。一般来说，这些官能团（例如，-COCl，-COOH，-CHO）代表在高能等离子体聚合过程中都是太容易损坏的化学结构。在许多情况下，这种损坏反映了涉及 CO 或 CO₂ 等产物的形成的优选的能量，因此代表了所说的单体的关键的官能团的损失。但是，如本发明中所述，如果在所说的等离子沉积步骤中使用非常低的功率，在所说的等离子体改性的薄膜中保留这些活性官能团明显是可能的。

。然而，作为任何一个精通等离子体聚合实践的人都会认识到，在施加的电磁功率与等离子体产生的薄膜组成之间的关系是复杂的，因为还必须同时考虑许多其它工艺变量。这些额外的变量包括反应室的尺寸（例如体积）、所说的基质相对于等离子放电区域的位置、单体的流量、单体的压力、单体的性质等因素。例如，众所周知，在一定的压力下通过增大单体流量可以保持增大的单体官能团保留量（Yasuda，1986）。类似地，在一定的外加功率下使用大的反应体积也可以提供增大的单体官能团保留量，因为这种变化实际上降低了在等离子体聚合过程中的功率密度。类似地，由许多研究表明用来为放电提供功率的电极的基质下游的位置将提供具有单体官能团的引入量增大的表面涂层。这种观察反映了在基质从放电区域向前移动时，电磁场的强度明显降低，从而产生了较不苛刻的反应条件。换句话说，虽然可以使用较高的功率向电极之间的放电区域提供功率，但是，事实上，决定这些电极的上游或下游的化学性质的有效功率是非场低的。而且在这些等离子体较远的位置上观察到明显的薄膜形成。

具体地说，由于官能团的保留量对单体（和官能团）的性质和所用的功率的强烈依赖性，所需功率的定量是非常复杂的。在本发明中，在比较在烯丙基溴的等离子体聚合中的 Br 原子保留量的功率依赖性和在烯丙酰氯的聚合过程中-COCl 基团的保留量中观察到的功率依赖性时，清楚地表明了这一趋势。关于这种比较，我们引进了平均功率的概念，对于脉冲的等离子体沉积定义为：

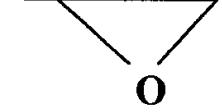
$$\text{<平均功率>} = \frac{\text{等离子体开的时间}}{\text{等离子体(开+关)的时间}} \times \text{峰值 RF 功率}$$

如图 1 所示，在 3ms 开，15ms 关，峰值功率为 200 瓦的脉冲等离子体中有可能保留大部分的烯丙基溴单体的 C-Br 官能团。（图 1C）。这相当于 33 瓦的如上定义的平均功率。在这样的条件下，等离子体产生的薄膜中每 3.94 个碳原子含有一个溴原子。这可以与原料单体中每 3 个碳原子含有一个溴原子相对比，从而表示在等离子沉积的薄膜中

Br 原子的明显保留。相反，在用烯丙酰氯的研究中，在相同的容器中，在于用烯丙基溴所用的单体流量和压力基本相同时，如果等离子聚合反应在 33 瓦的平均功率下进行，产生基本为零的-COCl 官能团的保留量。（图 9）。事实上，如图 9 所示，在所使用的研究条件的特定组合下，在这种单体的等离子聚合反应过程中，只有在平均功率小于约 5 瓦时才能观察到明显的-COCl 的保留。在类似的沉积条件下，在比较其它的单体时，已经观察到在等离子体产生的薄膜中保留官能团所需要的最小能量的变化范围较宽。例如，相对于用烯丙基溴来说，在烯丙基碘的等离子聚合反应中保留 C-I 键要求明显更低的功率。

从上面的讨论来看，不能简单地确定一个特定的瓦特数值作为本发明的“低限瓦特值”。如上所述，事实是保留特定百分数的单体官能团所需的特定的低限瓦特数值随每种单体和其它工艺参数的变化而变化。所以，那些熟悉该技术的人将会认识到，重要的特征是调整所说的等离子沉积条件，使其在所说的等离子沉积薄膜中得到要求的活性官能团的引入。这种要求的引入可以用许多方法做到，为了简单起见，所有这些方法都归于“低功率”的概念。因此，都能理解改变工艺变量，如反应器体积、基质的位置、单体的流量[即 W/F 参数（Yasuda，1986）]能够提供本发明的上下文所用的较低功率沉积条件。

从上述讨论来看，如果与本发明中的热力学高度不稳定的-COCl 和-COOH 基团的保留进行耦合，明显需要利用低能等离子体聚合法，尤其是脉冲的等离子体，来提供具有大量活性官能团的表面薄膜。例如，除了上述确定的特定单体以外，在实施例中，对于熟悉该技术的那些人来说，清楚的是使用实际上任何具有要求的官能团的挥发性单体，可以采用初始的表面官能团化等离子步骤。本发明用几种在一般的等离子聚合条件下通常损失的单体清楚地说明了这一事实。但是，本文表明，在本发明所用的非常温和的等离子沉积条件下，这些活性基团被保留为完整的实体。明显这种技术可以扩展到包括丰富的多种多样的另外的官能团。例如，下面列出的丙烯基型化合物代表了部分用于进一步化学衍生的可以作为完整的实体沉积的另外的官能团。

单体	官能团
异硫氰酸烯丙酯	-NCS
烯丙基腈	-CN
烯丙基苯	-C ₆ H ₅
乙酸烯丙酯	-COOR
烯丙硫醇	-SH
烯丙基缩水甘油醚	
烯丙醚	-C-O-C
氯甲酸烯丙酯	-COOCl
烯丙基甲基硫	-C-S-C
烯丙基苯基砜	-SO ₂ -C
烯丙基邻酰二氯	-CP(O)Cl ₂
烯丙基三甲基硅烷	-Si(R) ₃
烯丙基三乙氧基硅烷	-Si(OR) ₃

上面的部分清单集中于丙烯基型化合物，因为这些材料具有优选的蒸气压，并且本发明人用其它丙烯基化合物的经验，如本发明中所述，表明明显地预期在低功率等离子体聚合反应可以保留这些官能团。明显地，该技术也可以扩展到非丙烯基前趋体，包括实施例之一中所示的饱和化合物。

关于本发明，分子到等离子体处理过的表面上的第二步耦合反应，在溶液中进行时，对等离子体引入的官能团的性质提出了明显的要求。这些要求集中于如果本发明用于分子表面组装过程中，这些等离子体引入的官能团的溶剂分解反应必须比溶液与这些相同的基团的亲核的竞争反应明显更慢。例如，在水溶液反应的情况下，这些等离子沉积的官能团的溶剂分解反应必须比竞争的亲核取代反应更慢。本结果清楚表明对于选择的表面官能团，如前面说明的 C-Br 基团，满足了这个要求。

本发明描述的技术有许多用途。当然一个重要的应用领域是生物材

料领域，特别是提供表面改性来改进这些材料的生物相容性。在某些这样的应用中，需要表面改性来改进生物分子（例如，蛋白质，葡糖胺聚糖，纤维素材料等）对表面的结合性，尤其是这些表面涉及到与血液接触时。本发明提出的内容提供了一种容易的构造表面的方法，将会促进这些生物分子的吸附过程。最近的工作已经表明特定的缩氨酸序列（如，YIGSR 和 RGD）到表面的连接在促进特定细胞的吸附和生长是特别有效的。本发明描述的方法提供了一种这些缩氨酸和任何其它的缩氨酸的表面连接的简单方法，这种连接从水溶液中完成。水溶液的容量是特别有意义的，其中这种溶剂使得可以保留这些缩氨酸分子的几何结构。对于促进生物分子吸附来说，这些几何方面的考虑是非常重要的。另外，通过简单的共价键的形成直接把生物分子（如糖类、蛋白质等）共价结合到等离子官能团化的表面上明显是可能的。例如，酶等分子的氨基或硫氢基团将直接与含有 C-Br、C-COCl 等活性基团的表面耦合。类似地，肝磷酯等生物上重要的分子也将直接通过其胺基基团结合到这些表面上。

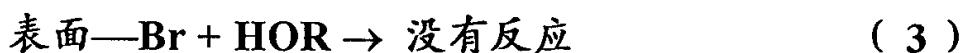
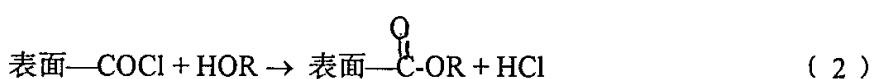
很明显，可以使用本发明描述的技术用缩氨酸、葡糖胺聚糖等之外的分子促进材料生物相容性的改进。例如，许多生物材料要求生物学上无污染的表面（即减少或消除纤维素或生物分子吸附的表面）。许多实验室的研究已经表明表面连接聚乙二醇分子（PEG）在减小生物分子的吸附方面是特别有效的。本文描述的表面改性过程对于这个目的是理想的，其中，PEG 分子可以方便地结合到等离子体改性的表面上。这可以是一个水溶液中的结合过程，利用 PEG 分子的水溶性。在一个优选的实施方案中，所用的 PEG 分子用-NH₂ 基团封端，-NH₂ 基团可以方便地耦合到本文所表示的等离子体沉积的官能团的碳-溴基团。用其它连接的官能团基团，如酰卤，PEG 可以直接连接。

对于这种新的表面改性过程，生物材料的实例只代表了许多用途中的一种。熟悉该技术的那些人将会认识到，这种方法可以方便地应用于表面化学在装置的功能方面起重要作用的任何装置中。例如，可以使用这种方法在分子尺度上组装表面来改进传感器、非均相催化剂、选择性

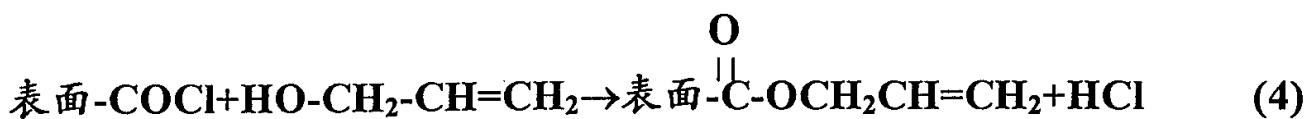
渗透膜等装置的性能。也可以用来改进涂层的应用，例如，涉及防腐蚀和钝化涂层、光学和介电涂层等的涂层。每个这样的应用只涉及用本文描述的两步法进行的改进特定装置的性能所需的选定的分子的表面连接。

本发明的一个另外的特征是表面的分子组装，这里取得了一种以上分子的选择性连接。在这种方法中，使用初始的等离子体沉积通过使用合适的单体混合物同时沉积两种或多种官能团。随后，使用选择性化学连接反应来对通过等离子体沉积法引入的每个官能团连接不同的分子。

通过参考两种不同种类的分子的选择性表面连接涉及的特定官能团可以说明本文所述的表面改性过程。例如，通过使用合适的单体混合物，如烯丙基溴和烯丙酰氯，用等离子体法同时引入 C-Br 和 -COCl 表面基团。-COCl 酰基氯基团明显比 C-Br 基团活性的更高。例如，在大多数条件下，酰基氯而不是碳-溴与醇分子反应：

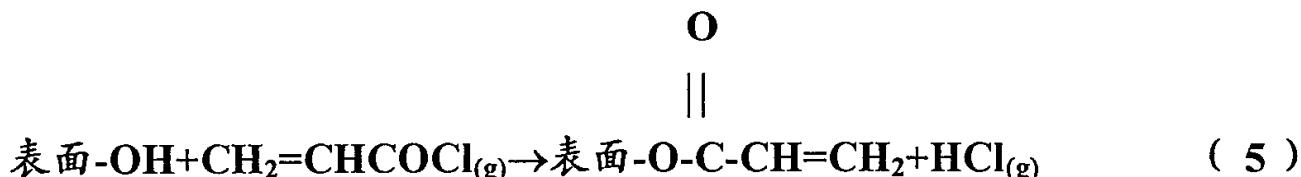


因此，所说的醇分子的选择性连接可以在酰氯的位置上进行。随后，如前面的反应（1）所述，用较强的亲核反应剂，如-NH₂ 基团，溶液分子可以连接到 C-Br 位置上。用这种方法，所说的分子组装法可以方便地用于向特定的表面共价结合两种不同类型的分子。此外，通过在所说的等离子体沉积过程中只改变所用的两种单体的相对分压可以容易地控制共价结合在所说的表面上的分子的相对浓度。还应该明确地注意在上面的耦合反应中表示的 R 基团也可以含有特定的官能团，这些官能团可以用在随后的向所说的固体表面上的其它耦合反应中。作为许多这样的实例中的一个，所说的 R 基团可以含有不饱和键，所说的不饱和键可以用于另外的分子组装反应。反应 4 中说明了这样的过程。



很明显，目前固定在所说的表面上的烯烃附加物为进一步的重要的耦合反应提供了另外的途径，特别地，包括催化材料的合成。熟悉该技术的那些人将会认识到，在（2）和（4）（即在初始的耦合过程中）等反应中引入的 R 基团的性质丰富的、多种多样的耦合活性基团的附加表面，用于多种用途的表面分子构造中。

虽然上面的描述集中于溶液反应在目标材料到所说的等离子体改性的表面的活性耦合中的应用，熟悉该技术的那些人将会认识到这个第二步耦合反应也可以通过气相反应很好地进行。例如，上面表示的反应（4）完全可以用烯丙醇蒸气很好地进行。另外，所说的耦合过程最初可以利用烯丙醇的初始等离子体沉积提供表面羟基，从而与烯丙酰氯蒸气反应，如下所示：



在这后一个反应中，利用了烯丙酰氯相对于烯丙醇的高挥发性。明显地，所说的气相耦合反应可以包括丰富多样的反应物，包括表面连接基团和气相材料的活性官能团的变化。和在溶液耦合反应中一样，可以调整系统的温度来提供要求比例的反应速率。

基于上述描述，很清楚这种过程可以用于引入具有变化的反应活性程度的多种表面官能团。通过进行相继的衍生反应，容易地产生了具有一些不同的共价键合的分子的分子组装的表面。对于本发明的等离子沉积过程，烯丙基衍生物是优选的，因为它们容易得到，具有挥发性和低成本。但是，它们不是唯一可能的材料。可以使用任何具有活性官能团的挥发性的含碳化合物。

在初始的表面处理过程中使用等离子法引入表面活性基团的一个主要优点是这种方法使得实际上可以进行任何固体基质的表面组装。另

外，所说的等离子法提供了均匀的、无针孔的涂层，它们可以用于任何固体而与几何构型无关。本发明人已经成功地把这种涂敷过程应用于聚合物、陶瓷（包括玻璃）、硅烷化的玻璃、纤维、纸张、金属、硅烷化的金属、半导体（如硅）、碳、甚至水凝胶。

等离子沉积涂层常常遇到的问题是在低脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲所遇到的低能等离子条件下以及低能等离子条件下这些薄膜的结合性差。当这些薄膜从基质分开时，可以有它们自己的用途，达到这种程度的薄膜是本发明的一部分，结合到基质上是本发明的一个优选的方面。本发明涉及到发现这些等离子体沉积的薄膜与其下面的基质的结合性可以通过使用梯度叠层技术大幅度改进。在这种方法中，在高 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比和高 RF 功率下开始所说的等离子沉积，以使得下面的初始涂层坚固地接枝在所说的固体基质上。然后逐渐降低脉冲等离子体的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比，这种减小使得所说的单体基团的保留量增大，对于烯丙基溴薄膜如图 1A~1D 所示。用这种方式，所说的次序的等离子体沉积的薄膜相互之间紧密结合，提供了一种层状结构，其中存在单体官能团基团的梯度。所说的过程在引入所要求的活性官能团基团的表面密度所需的最低 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比下结束。另外，所说的梯度叠层技术可以在所说等离子体沉积过程中 RF 功率连续减小的 CW 条件下进行。用这种方式，沉积了强结合的薄膜，其最外层含有高表面浓度的要求的活性官能团基团。这种梯度叠层技术已经用于在多种固体基质上沉积等离子体薄膜。熟悉该技术的那些人将会认识到，本文所用的术语“薄膜”可以（但不一定）指通常意义的完整的薄膜，厚度可以变化，作为薄膜，厚度为 1~3000 埃，或者是更广泛的分散的不相互作用的侧基基团。这些薄膜足够好地固定在下面的基质上，在较长时间地浸渍在各种溶剂中，尤其是纯水和水溶液中时，消除了脱层。

虽然已经发现上面描述的梯度叠层技术在改进等离子体沉积的薄膜对各种基质的结合性方面是有用的，但是有其它的基质（例如玻璃、金属和硅）在所涂敷的基质较长时间浸渍在溶液中以后，观察到梯度叠

层等离子体薄膜的脱层。本发明的一个重要的方面是发现通过使用帮助桥接在无机基质（如玻璃、金属和硅）与梯度叠层的有机等离子体沉积涂层之间遇到的本质不相容性的亚层可以解决这种脱层问题。这种亚层的一个实例是硅烷化，用六甲基二硅氧烷（HMDSO）的等离子沉积薄膜的使用成功地把等离子体产生的有机薄膜（如来自烯丙基胺或烯丙基溴的薄膜）固定到无机基质上（如硅或玻璃）。在这些研究中，用前面描述的梯度叠层技术沉积了有机等离子体薄膜。

在玻璃、硅或金属表面与含碳的外层官能团化等离子体薄膜之间插入 HMDSO 中间亚层在把这些外层有机薄膜强结合到非有机基质上非常成功。例如，已经观察到以前在浸入水溶液中后几分钟从这些非有机基质脱层的薄膜在存在所说的 HMDSO 亚层时，在浸渍许多星期后，仍然很强烈地结合在所说的基质上，化学组成上没有明显的变化。

熟悉本发明的那些人将会认识到中间的 HMDSO 亚层在改进有机薄膜对化学上不同的固体基质的结合性方面的有效性只是可以用于这个目的的许多亚层中的一个实例。具体地，预期硅烷和硅氧烷等有机硅化合物在这种用途中是特别有效的（或者用来使本发明的固体表面“硅烷化”）。能够对在有机与无机材料之间的化学不一致性进行架桥的其它单体也应该提供这种重要的功能。这样的单体的实例包括挥发性的有机-金属化合物，如四甲基锡、furocene、四甲基铅等，已知这些有机-金属化合物在等离子体聚合条件下可以提供有机金属薄膜。

本发明的另一个方面是使用低脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲的或低功率的 CW 等离子法沉积在固体基质上具有非常高的憎水性的碳氟化合物薄膜。这些超低能表面涂层可以直接用于特定的用途，或者通过把所说的碳氟化合物与合适的官能团化单体混合可以把它们与活性官能团的沉积同时进行耦合。在后一种情况下，等离子体产生的表面除了那些被所说的活性官能团占据的位置以外，由高憎水性区域组成。这些活性基团可以用来进行随后的如前所述的化学衍生反应。

本发明的一个方面时发现使用高度-CF₃ 取代的碳氟化合物单体通

过等离子体沉积可以产生非常憎水的表面。例如，应用低脉冲保持时间与间歇时间之比的 RF 等离子体沉积，有可能在很高程度上保留起始单体的- CF_3 含量。一个这样的- CF_3 的保留的实例表示于图 2，图 2 提供了从取代的全氟己烯获得的碳氟化合物薄膜的高分辨率 C (1s) ESCA 谱。如图 2 所示，在所说的沉积过程中所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比减小时，所说的起始物料的- CF_3 基团的保留量明显增多。另外，在 CW 等离子体沉积条件下，通过减小 RF 功率可以取得同样的- CF_3 保留量的增大。图 3 中清楚地表示了这些效果。

使用等离子体沉积方法和高度- CF_3 取代的单体，有可能产生一种其憎水性超过常规的 Teflon® 表面的憎水性的薄膜（见图 4）。前进和后退的水接触角都高于用常规的 Teflon®（即，- CF_2 为主的）碳氟化合物薄膜（见图 5）。

虽然用全氟己烯单体已经说明了上述讨论，但是熟悉该技术的那些人将会认识到，也可以使用其它高度- CF_3 取代的单体（如其它的挥发性全氟代化合物，尤其是全氟化碳）在低能等离子体条件下提供- CF_3 为主的薄膜。低脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲等离子体或低功率 CW 等离子体都可以用来在所说的等离子体产生的薄膜中提供原始的- CF_3 单体含量的保留。

通过在具有高度- CF_3 取代的单体中引入合适的官能团化单体，可以用所说的等离子体沉积过程产生一种表面涂层，这种表面涂层是憎水的，但是同时容易在所说的活性官能团基因的位置上与其它分子共价连接。通过改变在所用的气体混合物种添加的官能团化单体的相对浓度可以容易的调节这种官能团基因的表面覆盖程度。

在本发明的一个特定实施方案中，用加入到所说的重- CF_3 取代的基本单体中的官能化氟化的单体制备了能够容易进行其它分子连接的官能化的碳氟化合物表面。用这种方式，整个表面涂层除了被所说的活性官能团基因占据的位置以外，由碳和氟原子组成。本发明的一个示例是前面所述的溴三氟乙烯和取代的全氟己烯的混合物的等离子沉积。所得的薄膜除了被 C-Br 键占据的位置以外，是非常憎水的、高度的生物分

子的非吸附剂和化学惰性的。然后用简单的一步耦合反应，所说的 C-Br 然后可以用于结合其它的分子到表面上。

可以通过这些方法改性的表面包括（但是不局限于）聚合物、玻璃、陶瓷、碳、纤维、纸张、金属、半导体、木材、复合材料、纤维素、薄膜（尤其是聚合物薄膜）和水凝胶。

实施例 1

使用烯丙基溴单体，用可变脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲 RF 等离子体在一种聚合物（Dacron[®]）基质表面上沉积一种含有 C-Br 键的薄膜。这种薄膜用 200 瓦的 RF 峰值功率和 3ms 开、5ms 关的初始 RF 等离子体脉冲保持时间与间歇时间之比进行沉积。单体压力为 ~35m Torr，流速为 3.5cm³/cmin (STP)。在等离子体运行 3 分钟后，把所说的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比减小到 3/15，然后 3/45，最后 3/60(等离子体开对等离子体关的时间，用 ms 表示)。这种过程提供了一种对下面的 Dzcron[®]基质[聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)]具有良好结合性并且具有较高密度的表面 C-Br 基团的梯度叠层的薄膜(表面 Br 原子含量为 26%，相应的碳原子含量为 74%)。然后把这种表面改性的试样浸入含有浓度为 20mM 的氨基酸六氟-DL-缬氨酸的水溶液中。在室温下，pH 为 8.0 的条件下反应 10 小时后，取出涂敷 Dacron[®]的试样，漂洗多次，包括用含有溶解了 1% 的十二烷基磺酸钠的表面活性剂溶液清洗 (SDS)，真空干燥，然后进行 ESCA 分析。ESCA 分析清楚地表明存在氟化缬氨酸的三氟甲基基团，同时存在来自氨基基团的氮和来自羧酸基团的氧。图 6 中表示了该试样的高分辨 C (1s) ESCA 谱。这些结果表明在加入氨基酸六氟缬氨酸的情况下，通过简单的涉及等离子体沉积后进行室温衍生反应的两步法成功地达到了表面的分子组装。

实施例 1A

使用脉冲等离子体法在 PET 基质上沉积一种含溴的有机薄膜。但是，在本工作中，用二溴甲烷，CH₂Br₂作为单体气体代替实施例 1 中所用的烯丙基溴单体。还是用梯度叠层技术提供在所说的等离子体沉积

的薄膜与下面的固体基质之间的良好结合性。如 ESCA 分析所示，所说的等离子体产生的薄膜的最外层相对于碳原子含量含有 19 原子% 的 Br。然后把该试样浸入 pH 值为 8.0 的 20mM 半胱氨酸水溶液中，在室温下浸渍 24 小时。随后把所说的试样从溶液中取出，用 SDS 溶液和蒸馏水彻底清洗，然后真空干燥。然后对所说的试样进行 ESCA 分析，分析表明在所说的表面上存在 S、N 和 O 原子，这表明存在共价结合的半胱氨酸分子。但是，表面键合的半胱氨酸分子的相对浓度明显低于用烯丙基溴薄膜得到的浓度。该实施例清楚地表明为了提供可以与溶质分子共价结合的活性表面官能团基因，所说的等离子体表面改性所用的单体前驱体不一定必须具有烯烃的不饱和类型。在这种情况下，在所说的等离子体改性步骤中用烷基溴达到了所说的分子组装过程。

实施例 2

把实施例 1 中描述的同样的等离子体处理应用于抛光的硅基质，代替实施例 1 中所用的 Dacron[®] 试样。但是，在所说的梯度叠层的含溴薄膜的沉积之前，在所说的 Si 试样（硅烷化）等离子沉积一种薄的六甲基二硅氧烷（HMDSO）亚层薄膜。然后与实施例 1 一样，用六氟-DL-缬氨酸试剂把该试样进行衍生。获得了在实验误差范围内的与图 6 所示的相同的结果，这表明用本发明得到的分子组成不依赖于固体基质的性质。此外，整个组装层对于浸渍在水溶液中是稳定的，在较长时间的试验中没有明显的薄膜脱层。

实施例 3

如实施例 1 所述，在 Dacron[®] (PET) 基质上用烯丙基溴单体沉积一个梯度叠层的等离子产生的薄膜。随后把这种含有 C-Br 的表面浸在含有半胱氨酸的水溶液中。选择这种氨基酸是因为它含有作为特殊的标签的硫。在衍生并通过彻底漂洗后的这种薄膜的 ESCA 分析清楚地表明表面连接的硫、氮和氧原子的存在。这个结果清楚地表明在所说的衍生反应过程中半胱氨酸对所说的表面的连接。

实施例 3A

把未处理的 PET 基质浸在 pH 值为 8.0 的室温的含有 20mM 的半胱

氨酸的水溶液中进行一个对比试验。在 24 小时浸渍后去除该试样，用 SDS 溶液和蒸馏水漂洗，然后真空干燥。随后进行的这种薄膜的 ESCA 分析表明硫或氮原子的表面含量可以忽略。该结果表明所说的溶剂分子对所说的基质表面的成功耦合要求存在通过所说的等离子体沉积处理所引入的活性官能团基团的存在。它还证实在本发明的实施例中描述的溶剂分子的表面耦合不可能是简单的物理吸附现象，因为在未改性的 PET 基质上不能检测到溶剂分子的存在。

实施例 4

使实施例 1 所制备的试样经过与含有代替六氟-DL-缬氨酸的氨基酸 YIGSR 溶液反应。随后进行的这种衍生的表面的 ESCA 分析清楚地表明了与所说的 YIGSR 缬氨酸的连接一致的氨基和羧酸基团的存在。在 YIGSR 分子连接后获得的 ESCA 谱表示于图 7，图 7 表明了在所说的 C (1s) 谱中的高结合能峰处 [即在 289eV 处] 和 N (1s) ESCA 峰 (插图) 处存在 -COOH 基团。

实施例 4A

在一个独立的研究中，也表明了所说的缩氨酸 RGD 共价结合到了起始用实施例 1 所述的等离子体沉积的烯丙基溴薄膜改性的 PET 基质上。并且在 RGD 水溶液与 C-Br 表面基团反应 10 小时之后的表面的 ESCA 分析用于确定用表面的 N 和 O 原子表示的 RGD 分子的表面连接。

实施例 4 和 4A 的结果清楚表明利用这种组装过程可以把任何缩氨酸序列结合到固体基质的表面上。

实施例 5

制备一系列试样，其中，把烯丙酰氯 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCl}$) 等离子沉积到硅基质上。这些沉积在较宽范围的等离子体开关时间以及在 CW 条件下进行。在研究中，观察到所得的等离子薄膜的组成随沉积过程中所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比和 / 或 RF 功率密度而剧烈变化。特别是，在沉积过程中减小 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比和功率时，酰基氯基团 (-COCl) 的保留量有一个明显的很大程度的增大。这

种观察表示于图 8 和图 9 中。如图 8 的高分辨 C (1s) 谱所示，在 25 瓦的峰值 RF 功率下，在这个系列的运行中，随着 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比减小，-COCl 基团（即峰值为 289.7 ev ）的相对表面含量急剧增大。同时如该图所示，在 25 瓦 CW 沉积的薄膜中基本没有观察到-COCl 的明显保留。图 9 提供了在等离子沉积过程中的平均功率减小时-COCl 基团的表面引入增大量的明确的证据。

特别是当所用的平均功率降低到 5 瓦，尤其是 1 瓦以下时，这些表面 COCl 基团的保留量显著增大。为了完整，图 10 提供了从所说的烯丙酰氯获得的叠加的 C (1s) 高分辨 ESCA 谱的完整的官能团基团的测定。图 8 和图 9 的结果清楚地表明，用这种脉冲等离子体和/或低能 CW 表面改性技术，有可能引入并控制这些活性-COCl 基团的表面密度。

所说的酰基氯基团占所说的表面层的总碳含量的约 11%。随后把这种薄膜浸在 pH 值为 7.4 的缓冲水溶液中。在 4 小时浸渍后，ESCA 分析表明薄膜中氧原子的引入量略有增大，这表明发生了小程度的表面涂层的水解。然后把该试样浸在含有半胱氨酸的水溶液中。该薄膜在这种氨基酸溶液中反应 4 小时并彻底漂洗后的 ESCA 分析清楚地表明存在用硫和氮的 ESCA 信号表示的表面连接的半胱氨酸分子。所说的半胱氨酸的表面连接略高于前面用含溴表面获得的半胱氨酸的表面连接。

实施例 6

制备一种试样，其中，使用 $10\mu\text{s}$ 开、 $1000\mu\text{s}$ 关的脉冲等离子体用烯丙酰氯单体在 PET 基质上沉积一种富含-COCl 基团的外膜。所说的沉积过程涉及一种梯度叠层技术，其中，初始的高 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比逐渐降低到上述的 $10/1000$ (μs) 的值。这种试样表面的 ESCA 分析表明了这种酰基氯基团占总的表面碳的约 11% 的高-COCl 浓度。

实施例 7

进行了丙烯酸 ($\text{CH}_2\text{-CHCOOH}$) 的脉冲等离子体沉积研究以提供表面活性-COOH 官能基团。如前面的实施例所述，在沉积过程中的 RF

脉冲保持时间与间歇时间之比的减小导致了在等离子体沉积的薄膜中的-COOH 基团的引入量的增大。这个结果表示于图 11 中，其中，在不同的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比表示了丙烯酸等离子薄膜的高分辨 C (1s) ESCA 谱。很清楚，在沉积过程中所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比减小时，这些薄膜（即峰值在 290eV）的-COOH 含量迅速增大。此外，如图 12 所示，通过所说的等离子体产生的薄膜的 FT-IR 吸收谱观察到了这些薄膜的-COOH 含量的增大。

随后使等离子体合成的丙烯酸薄膜（含有表面活性-COOH 基团）经过化学衍生反应。通过衍生反应后的这些薄膜的表面分析表明了胺（通过酰胺基团的形成）和醇（通过酯基的形成）的成功的共价连接。这些反应在水溶剂和非水溶剂中进行。

实施例 8

用烯丙基溴的脉冲等离子体沉积在玻璃基质上的含有 C-Br 键的结合性薄膜。如前所述，使用 HMDSO 亚层和溴化物薄膜的梯度层改进这种薄膜对所说的玻璃基质的结合性。然后把这种试样在室温下 pH 值为 8.0 的条件下浸在 20mM 的氨基酸脯氨酸的水溶液中 8 小时。随后把这种试样用蒸馏水、1% SDS 溶液、更多的蒸馏水彻底漂洗，然后真空干燥。这种薄膜的 ESCA 和 FT-IR 分析表明在该试样的表面存在氮（即胺基基团）和羧酸基团，这与脯氨酸分子的连接是一致的。这提供了这种表面改性过程的一般应用的另一个实例，其中，一种环状分子（即脯氨酸）成功地连接到所说的表面上。该实施例还表明利用 HMDSO 等离子体沉积的亚层薄膜改进了随后沉积的薄膜与所说的玻璃基质的结合性。在单独的试验中，在室温下把玻璃的涂敷试样较长时间（即 3 周以上）地在水溶液中浸渍后，注意到没有等离子体沉积的 C-Br 薄膜的剥离。

实施例 8A

起始用一种 HMDSO 亚层等离子薄膜涂敷一种不锈钢（315），然后沉积一种梯度叠层的烯丙基胺薄膜。然后把该试样浸在水溶液中。如所说的-NH₂ 表面薄膜在水溶液浸渍之前和之后的 ESCA 分析所示，在

较长时间的浸渍之后，没有观察到脱层或薄膜组成的变化。

实施例 8 和 8A 的结合说明了 HMDSO 亚层在改进等离子体沉积的含碳薄膜对固体无机基质的结合性方面的作用，包括在低等离子体功率下沉积的那些薄膜。

实施例 9

用全氟代己烯(C_9F_{18})的三聚物混合物的脉冲等离子体沉积在一种硅基质上沉积碳氟化合物薄膜。可以通过在所说的沉积过程中所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比控制所说的等离子体沉积薄膜的 CF_3 含量。图 2A-2C 中清楚地表明了这种薄膜的化学性质的可控制性，这些图表明了当所说的沉积过程中所用的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比减小时， CF_3 的薄膜引入量增大。例如，在峰值功率为 100 瓦，0.1ms 等离子体开，3.0ms 等离子体关的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比下沉积的薄膜由一种组合物组成，其中，表面碳原子的 40% 以 CF_3 基团存在。通过水的接触角测量（见图 4 和 5）表明，这种薄膜是非常憎水的，其表面能甚至低于- CF_2 -为主的表面（如 Teflon[®]）。事实上， CF_3 -为主的表面代表了一种独特的新型碳氟化合物的聚合物。测得前进的水接触角为 127°C。

前面已经描述了本工作中所用的一般的反应体系（Panchalingam 等，1993；1994）。所说的 C_9H_{18} 从 PCRTM, Inc. (Gainesville, FL) 获得，并且由三种氟代化合物的混合物组成：2,3,5-三甲基己烯；2,3,5-三甲基己烯-2；2,4,5-三甲基己烯-2。通过冷冻-解冻循环对这种混合物进行彻底的脱气，但是不进行任何进一步的提纯。在 C_9H_{18} 的压力为 50 ± 2 m Torr，流量为 $5.05\pm0.05\text{cm}^3/\text{min}$ (在 STP) 进行所有的等离子体过程。所说的等离子体产生的薄膜沉积在抛光的硅基质上，随后用 XPS 分析进行表征。并用固定滴水接触角法（Rame-Hart 型测角计）评价这些薄膜。

用脉冲等离子体和连续波（CW）等离子体制备试样。所说的脉冲等离子体沉积包括 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比（即等离子体开与等离子体关的时间的比值，用 ms 表示）为 10/30 和 10/300，峰值功率

为 200 瓦, 以及峰值功率为 100 瓦, 脉冲保持时间与间歇时间之比为 0.1/3。所说的 CW 在 50 和 5 瓦下运行。用当量瓦特数表示, 在对于总的消耗时间取平均值时, 所说的脉冲运行接近所说的 CW 运行的总功率。例如, 在 10/30 和 200 瓦的沉积相当于当量(或平均)功率为 50 瓦(即 $10/40 \times 200$)。

表 I 和图 2A-2C(脉冲运行)和图 3A-3B(CW 运行)总结了 XPS 薄膜分析。所示的 C(1s) 峰的测定基于碳氟化合物的公认的峰特性(Clark 和 Shuttlerworth, 1980)。如表 I 所示, 在脉冲和 CW 条件下, 薄膜中的 F/C 的原子比随平均功率的减小而增大。与通过各自的 F(1s) 和 C(1s) 的峰的积分提供的直接测量的 F 与 C 的比值相反, 表 I 所示的原子比是从叠加的高分辨 C(1s) XPS 峰计算出来的。这些直接测量的比值与表 I 所报道的 F 与 C 的比值表现出相同的趋势。但是, 它们提供了高达 2.26 的比值, 考虑到 C(1s) 峰的结构, 这似乎是不可能的高比值。在对从 C(1s) XPS 峰的叠加获得的 F 与 C 的比值和从各自的 F(1s) 及 C(1s) 信号获得的比值进行对比时, 其他人观察到了可比的结果(Clark 和 Shuttlerworth, 1980)。如表 I 所示, 以及如图 2A-2C 和图 3A-3B 清楚地表明的, 在 0.1/3 的脉冲保持时间与间歇时间之比和 100 瓦下合成的薄膜中- CF_3 的引入量明显增大。所说的 CF_3 占所说的薄膜的总含碳量的 40%。这可以与起始的单体混合物中存在的理论最大值 55% 相比。

表 I
等离子体聚合的 C_9F_{18} 单体的相对 F、C 和- CF_3 含量。从 C(1s) XPS 峰的叠加计算的相对 F 和 C 原子浓度。

开时间/关时间 (ms)	功率 (瓦)	%F	%C	%O	F/C	% CF_3
脉冲运行						
10/30	200	53.59	45.34	1.07	1.18	15
10/300	200	57.92	41.53	0.55	1.39	24
0.1/3	100	62.90	36.60	0.50	1.72	40

CW运行						
50	56.78	42.81	0.41	1.33	19	
5	60.78	38.40	0.82	1.58	34	

通过前进的 (θ_a) 和后退的 (θ_r) 水接触角测量评价了这些不同寻常的碳氟化合物的憎水性。所得的结果的实例表示于图 4，其中，比较了从- CF_3 为主的薄膜获得的 θ 值和从标准 Teflon® 薄膜 (Goodfellow Inc.) 试样获得的值。所说的 θ 值有 ± 3 度的估计误差。如图 4 所示，0.1/3 脉冲保持时间与间歇时间之比的脉冲等离子体产生的薄膜的 θ_a 和 θ_r 值都明显高于对于所说的 Teflon® 薄膜试样所获得的 θ_a 和 θ_r 值。所说的 5 瓦 CW 合成的薄膜的 θ_a 值略小于所说的 Teflon® 薄膜的值，此外，这种 CW 产生的薄膜的 θ_r 值表现出比其它两种碳氟化合物试样略微更高的滞后角。对于脉冲产生的薄膜的较高的 θ 与这种薄膜相对于所说的 5 瓦 CW 试样具有更高的- CF_3 含量和更高的 F/C 比值是一致的 (表 I)。本发明人还注意到，对于没有直接结合到氟 (峰值 286.5ev，图 2 和图 3) 上的碳原子的相对浓度方面，在 0.1/3，100 瓦脉冲沉积过程中沉积的薄膜略微不同于最低功率 CW 运行所获得的薄膜。这些特殊的碳原子似乎比所说的 CW 产生的薄膜中更突出，这个因素也可能对这两种试样的憎水性的差异有所贡献。这些峰值特性的差异可能由于相对于在脉冲操作条件下观察到的结果来说，在 CW 条件下氟原子脱离过程增强的原因。

图 2 和图 3 中的 XPS 谱证实了在脉冲和 CW 条件下，在能量更高的等离子体条件下观察到的- CF_3 基团的破坏增大。这导致了在这些图中所示的薄膜的更高程度的交联。这个观察结果与碳氟化合物薄膜的以前研究的文献结果 (Yashda, 1985) 是一致的。

最低脉冲保持时间与间歇时间之比的 100 瓦脉冲等离子体产生的薄膜比最低功率数的 CW 制备的薄膜具有略高的- CF_3 含量和更高的憎水性。在脉冲和 CW 条件下，在更低能量条件下产生薄膜的尝试导致了较不稳定的等离子体和/或非常低的沉积速度。可以想象，在与其它

单体过程和流量结合时，更低的能量条件可能提供-CF₃ 薄膜含量的略微增大。但是，在本研究中获得的单体的-CF₃ 基团的高保留量表明，用这种特定的单体混合物产生更高憎水性的薄膜可能几乎没有余地。

这些极其憎水的的碳氟化合物薄膜的存在以及它们的高-CF₃ 含量提供了一种新型的、更丰富的氟化表面。相对于以前报道的-CF₂-构成的表面的结果，在这些-CF₃ 为主的表面上观察到了等离子体蛋白质吸附的明显减少。在-CF₃ 相对于传统的-CF₂-表面的性能之间的其他重要区别可以作为对比研究的进展出现。

以前，本发明人报道了在碳氟化合物薄膜的脉冲等离子体合成过程中的薄膜化学性质的控制（ Savage 等， 1991； Panchalingam 等， 1993）。在这些研究中，随着在几种全氟化碳单体的等离子体聚合过程中的 RF 脉冲保持时间与间歇时间之比的连续变化，观察到薄膜组成的较大程度的连续变化，所有其它等离子体参数保持恒定。在所说的等离子体脉冲保持时间与间歇时间之比减小时，这些碳氟化合物薄膜表现出-CF₂-官能团含量的稳定增加，导致在所用的最低的脉冲保持时间与间歇时间之比下产生非常低表面能的薄膜。用含有高初始-CF₂-含量的单体（如全氟代-2-丁基-四氢呋喃）以及含有较少-CF₂-基团的单体（如全氟代丙烯和六氟环氧丙烷）都表明这种较高-CF₂-薄膜引入量的趋势。

本发明包括由-CF₃ 基团为主的全氟化碳薄膜的可控等离子体合成的第一个证据。通过-CF₃ 取代的全氟己烯（C₉F₁₈ 化合物的三聚物）的等离子体聚合反应产生这些非常憎水的薄膜。这种起始的异构混合物以-CF₃ 基团官能团为主，占这些分子存在的碳的 55%。此外，这些分子含有用于促进聚合反应，尤其是在低能等离子体条件下聚合的碳-碳双键。

实施例 10

把实施例 9 中所述的相同的全氟化碳取代的三聚物混合物与含溴单体混合。等离子体沉积产生了一种通过 ESCA 分析表明还含有 C-Br 活性表面基团的氟化薄膜。

实施例 11

如前面的实施例 1 中所述，用一种脉冲等离子体处理方法和烯丙基溴单体改性一些 PET 基质表面。这些试样用于半胱氨酸对所说的含 C-Br 的基质表面的耦合的时间研究。通过表面的 N 和 S 含量的 ESCA 分析测定了所说的半胱氨酸分子的表面连接程度与反应时间的函数关系。反应在 pH 值为 7.4 的室温下的水溶液中进行。观察到大多数半胱氨酸对所说的表面的连接发生在反应的前 10 个小时内。该结果表示于图 13，图 13 表明氮原子的相对表面含量与反应时间的函数关系。该结果清楚地表明了甚至该反应在室温下进行时，对于等离子体改性的表面的氨基酸耦合反应的能力。

实施例 12

用烯丙基碘的脉冲等离子体沉积提供一种含有碳-碘（C-I）键的表面。与前面的实施例中一样，观察到所说的 C-I 键的相对表面含量随所说的沉积步骤中所用的能量的减小而增大。随后，使这些含有 C-I 的薄膜经过用谷氨酰胺和半胱氨酸作为耦合分子的衍生反应。观察到通过 ESCA 分子存在 N 和 S 表明的所说的氨基酸连接到这些表面上。但是，引入的 N 和 S 的量小于所说的 C-Br 和 C-COCl 改性的表面（分别为实施例 3 和 4）观察到的量。在一个单独的研究中，把含有等离子体沉积的 C-I 基团的 PET 改性表面浸在纯水中 6 小时并进行 ESCA 分析。该分析表明相对于 H_2O 浸渍之前的浓度，表面的 I 含量减小，O 含量增大。该研究表明在所说的室温浸渍研究中发生了 C-I 的水解，并且这种水解反应过程与所说的 C-I 基团与半胱氨酸分子的反应是竞争的。使用更浓的氨基酸溶液和/或更低的反应温度可望促进额外的氨基酸耦合到所说的表面上并且减少水解。

实施例 13

如前面的实施例 1 所述的用一种脉冲等离子体表面改性引入表面的 C-Br 基团。然后把该试样浸在含有溶解的 $NH_2-PEG-OCH_3$ 聚合物分子的水溶液中。官能团化的 PEG 聚合物分子的名义分子量为 5000，购自 Shearwater Polymers, Inc.. 在反应 24 小时后，取出这些 PET 试

样,用 SDS 溶液和蒸馏水漂洗,然后真空干燥。这些薄膜的随后的 ESCA 分子清楚地表明官能团化的 PEG 聚合物分子的表面连接。图 14 表示了在这样的耦合反应后获得的 C (1s) 高分辨 ESCA 谱。表 II 提供了在所说的衍生反应之前和之后的表面原子含量的定量测量。

表 II

在 $\text{NH}_2\text{-PEG-OCH}_3$ 的连接之前和之后在 C-Br 改性的表面上的表面原子的 ESCA C (1s) 分析。

	C	Br	O
衍生反应前	0.74	0.26	
衍生反应后	0.71	0.11	0.18

如图 14 和表 II 所示, 在衍生反应后, 在所说的表面上存在大量的氧原子。C-O 的 ESCA 峰的位置和结合能表明这种氧产生于在所说的 PEG 连接中涉及的类型的醚基团。我们还注意到同预期的一样, 随着所说的 $\text{NH}_2\text{-PEG-OCH}_3$ 分子的连接, 表面的溴原子减少。我们还清楚地提到衍生表面的 N 含量低于以所说的 PEG 引入量为基准计算的 ESCA 的检测极限。

随后, 把这些 PET-PEG 改性表面用于使用放射性标志的 (^{125}I) 碘分子进行的蛋白质结合研究中。在比较未改性的 PET 基质上的碘吸附与 PEG 改性的 PET 表面上获得的碘吸附时, 观察到了碘表面吸附的剧烈减小 (30 倍的减小)。所得的结果清楚地支持了利用本发明的表面改性过程提供了一种新的方便的方法来制造非生物污染的表面。

实施例 14

如实施例 9 所一般描述的, 用一种脉冲等离子体沉积产生一种具有非常高表面密度的 CF_3 -基团的 PET 改性的表面, 如图 2C 所示的含有 40% 的 CF_3 基团。然后用该试样测定蛋白质吸附 (和实施例 13 中一样), 与在常规的碳氟化合物表面观察的蛋白质吸附相比。一般来说, 相对于在其它碳氟化合物表面观察的结果, 在 $-\text{CF}_3$ 为主的薄膜上观察到蛋白质吸附量的明显减少。尤其是, 相对于在 CF_2 - (即 Teflon[®]) 为

主的表面上观察到的结果，在 CF₃-为主的表面上的碘吸附量减少两倍。该实施例表明独特的 CF₃-表面在减少非特定的生物分子吸附方面的利用。因此，在与加入的官能团基团（如前面所述的 C-Br）耦合时，可以利用这些 CF₃-表面减少非特定的生物分子的吸附（如血液血小板的粘合，蛋白质的结合等）而同时允许特定分子通过所说的活性官能团基团的连接。

下列的引用文献的相关部分在本文中引作参考。

U.S. Patent No. 5,055,316.

U.S. Patent No. 5,178,962.

U.S. Patent No. 5,258,127.

Clark and Shuttlerworth, 1980, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. 18 27.

Clemence et al. BioConjugate Chem., 6:411-417, 1995.

Massia et al., J. Biomater. Sci., 5:131, 1993.

Panchalingam et al. J. Appl. Polymer. Sci.;l Appl. Polymer Symposium, 54:123-141, 1994.

Ranieri et al., Int. J. Developmental Neuroscience, 12:725, 1994.

Savage et al., Chemistry of Materials, 3:575, 1991.

Sigrist et al., Optical Engineering, August, 34(8):2339, 1994.

Yasuda, Plasma Polymerization, New York, academic Press, p. 182, 1986.

本领域技术人员将能设想出与下面权利要求书中定义的程序、含活性基团单体、全氟代化合物和表面的许多定价。

说 明 书 附 图

图 1A

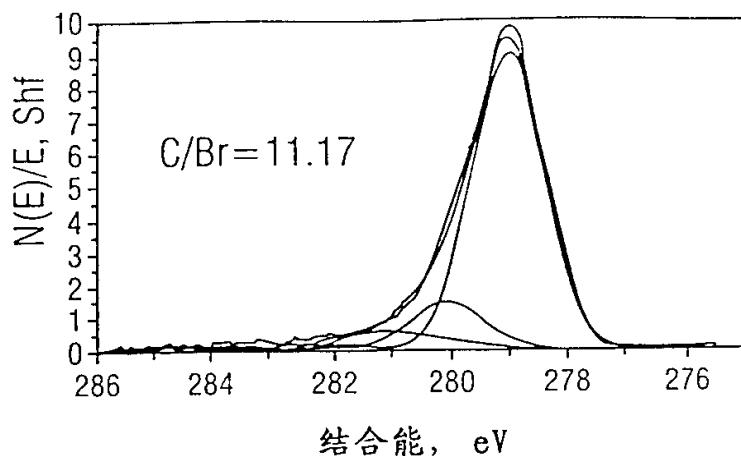


图 1B

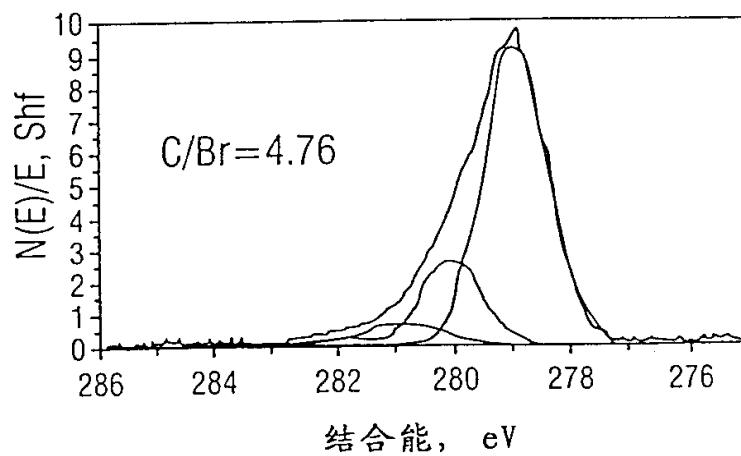


图 1C

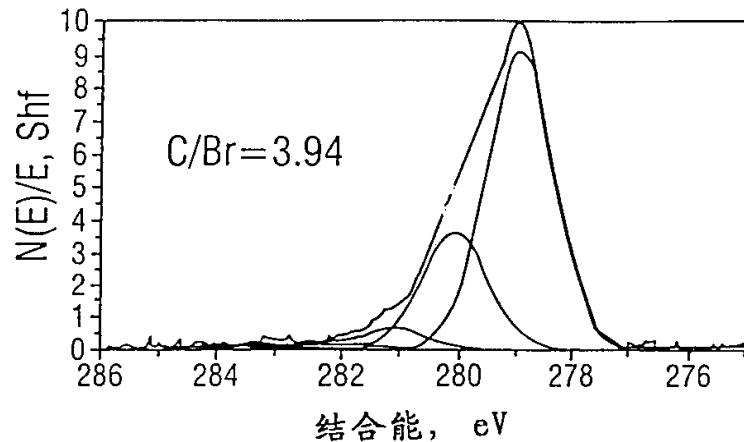


图 1D

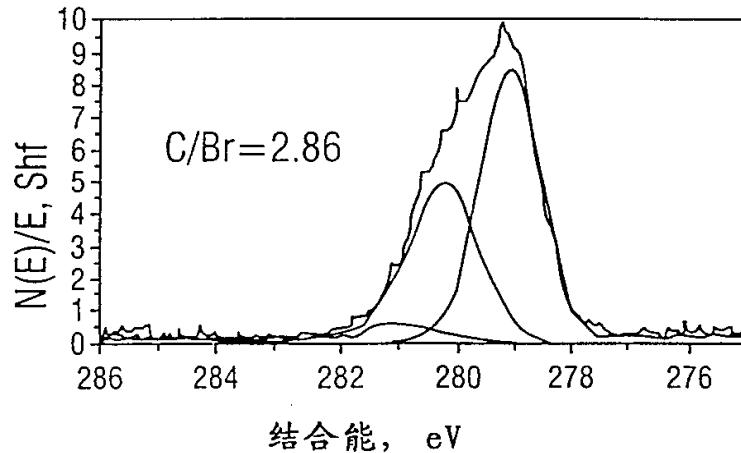


图 2A

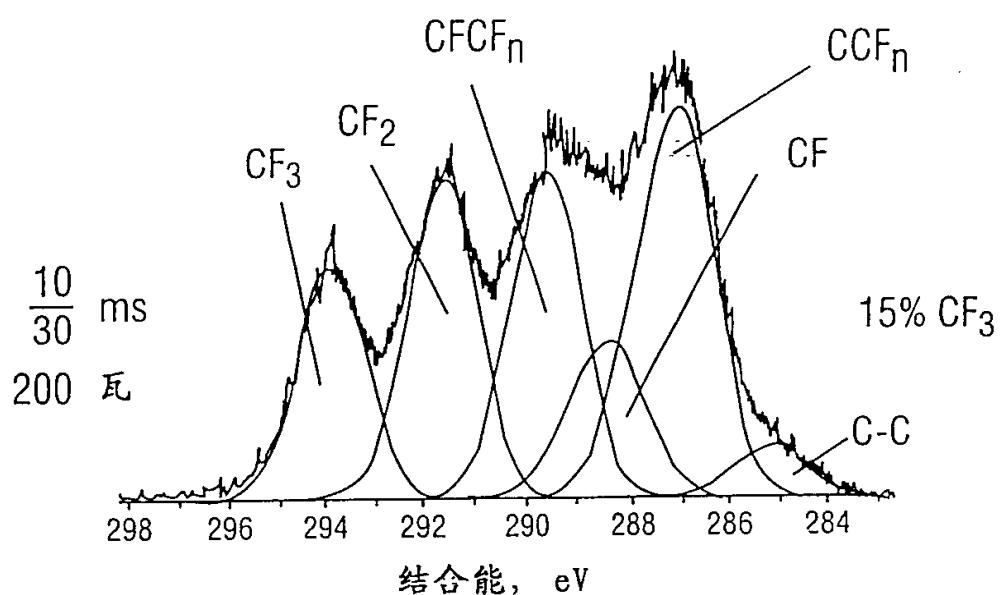


图 2B

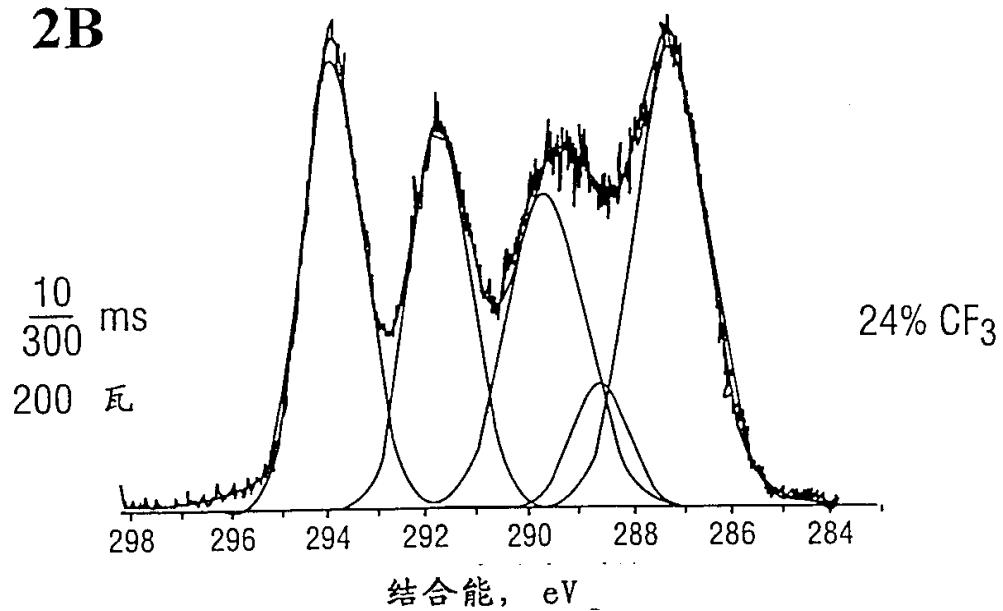


图 2C

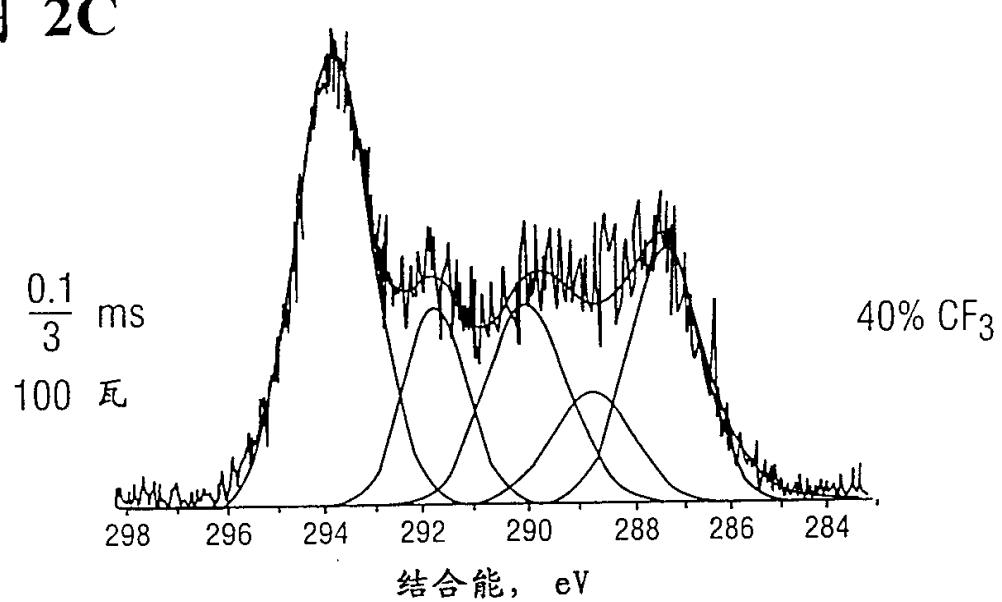


图 3A

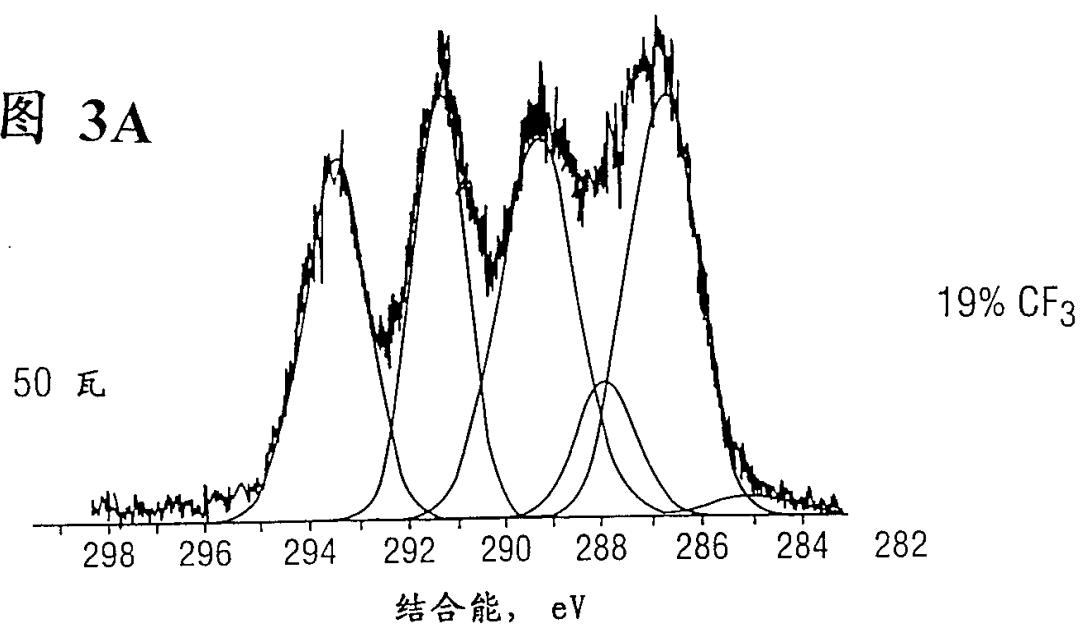


图 3B

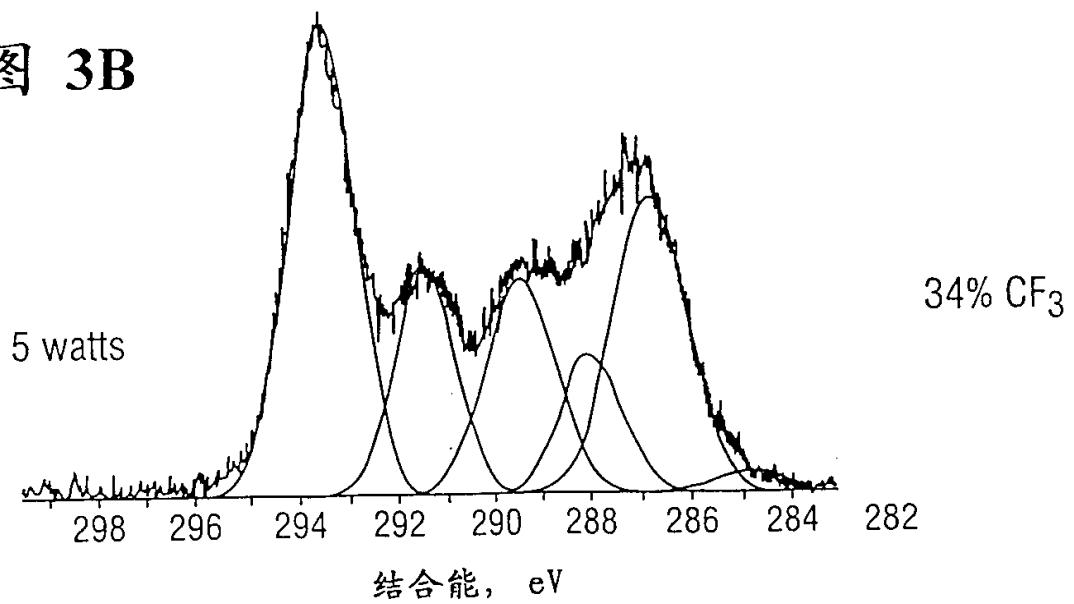


图 4

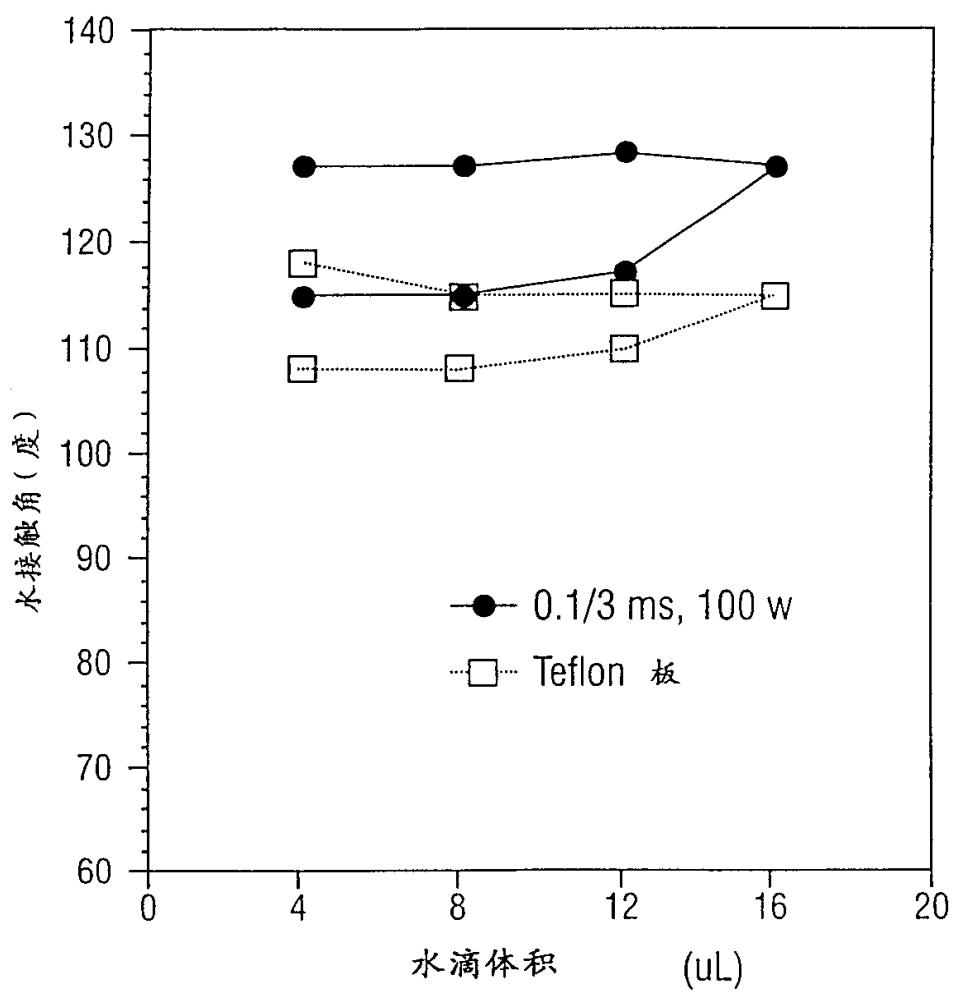


图 5

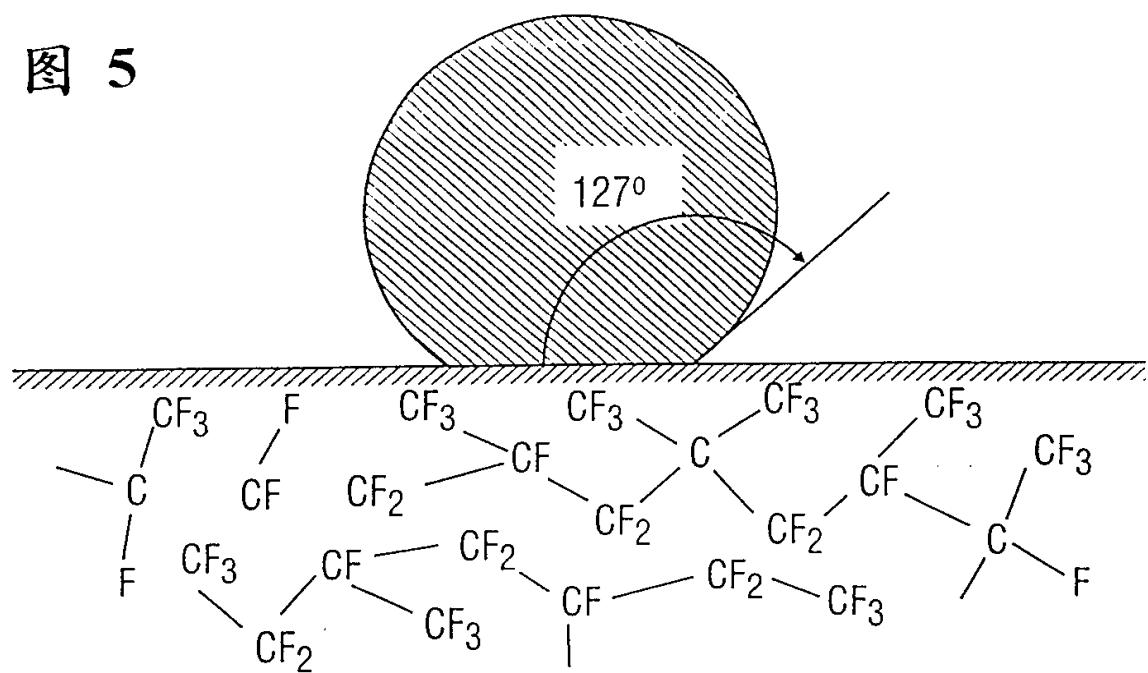


图 6

(A) PET-----> 烯丙基溴 -----> 六氟 - DL - 缬氨酸**
 (3/45 ms, 200w) (pH=8.0, 23 C, 24 hrs)

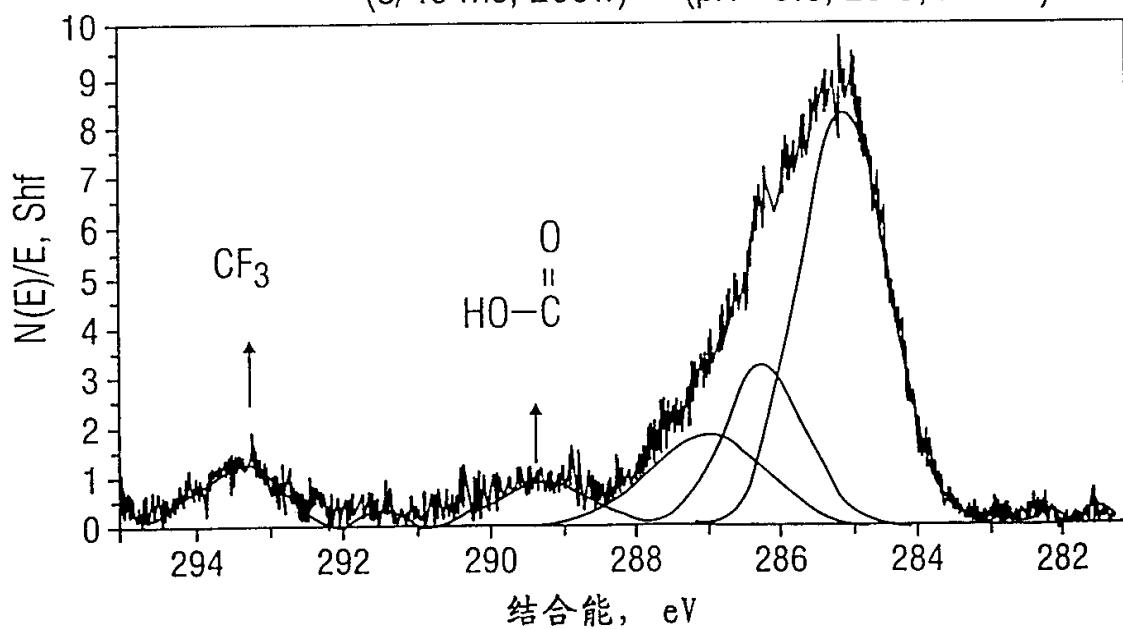


图 7

(B) PET-----> 烯丙基溴 -----> YIGSR
(3/45 ms, 200w) (pH=8.0, 23 C, 24 hrs)

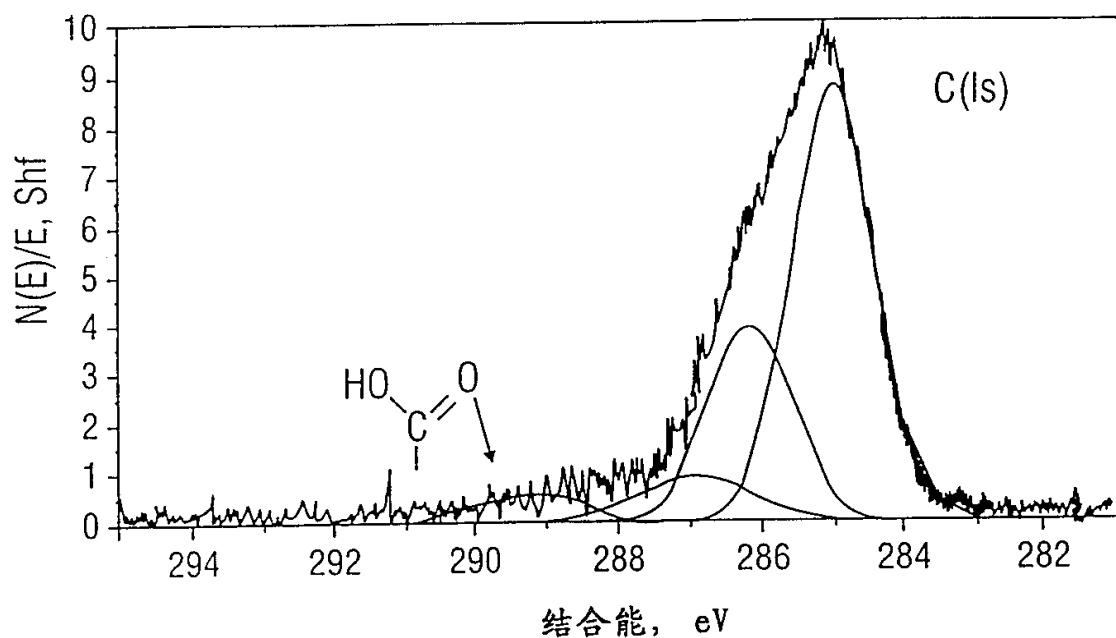


图 7A

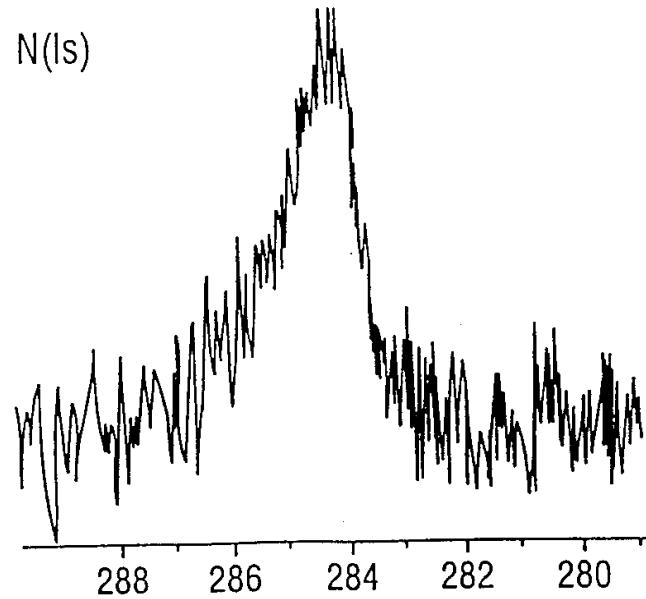


图 8A

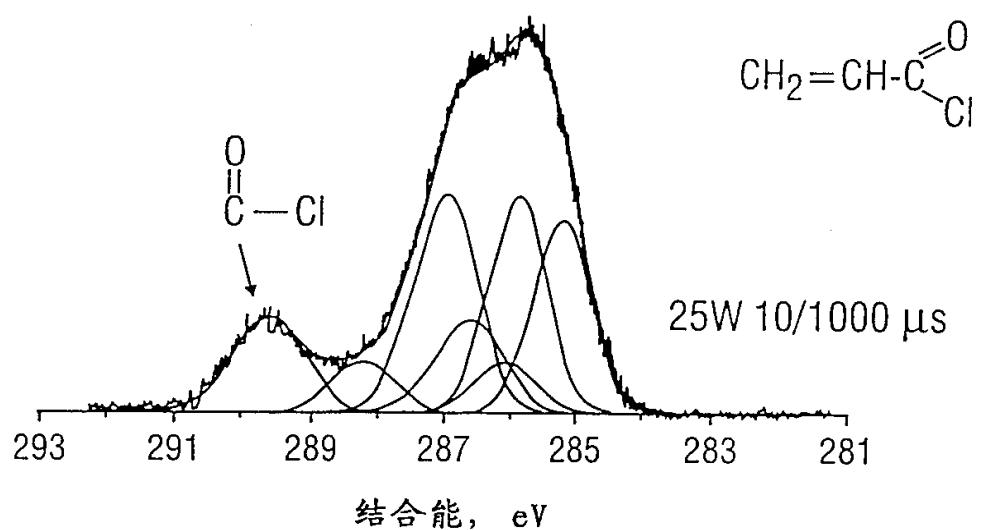


图 8B

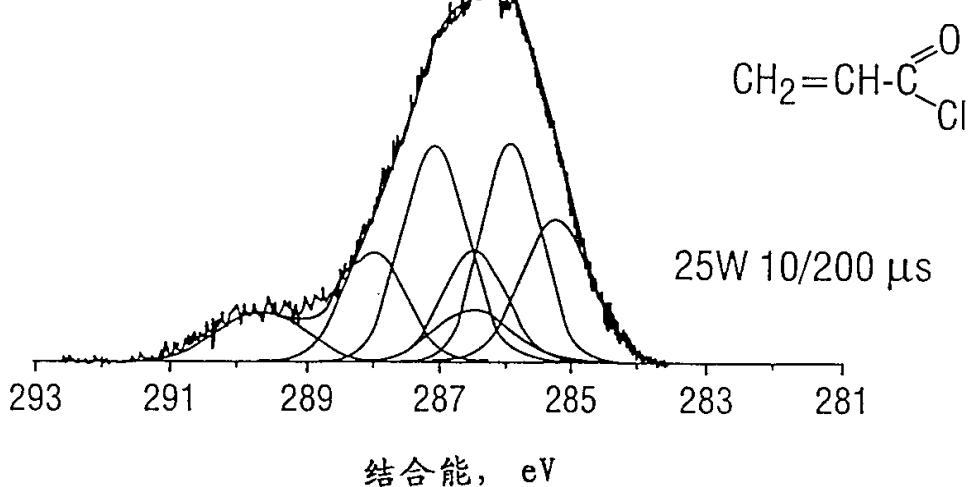


图 8C

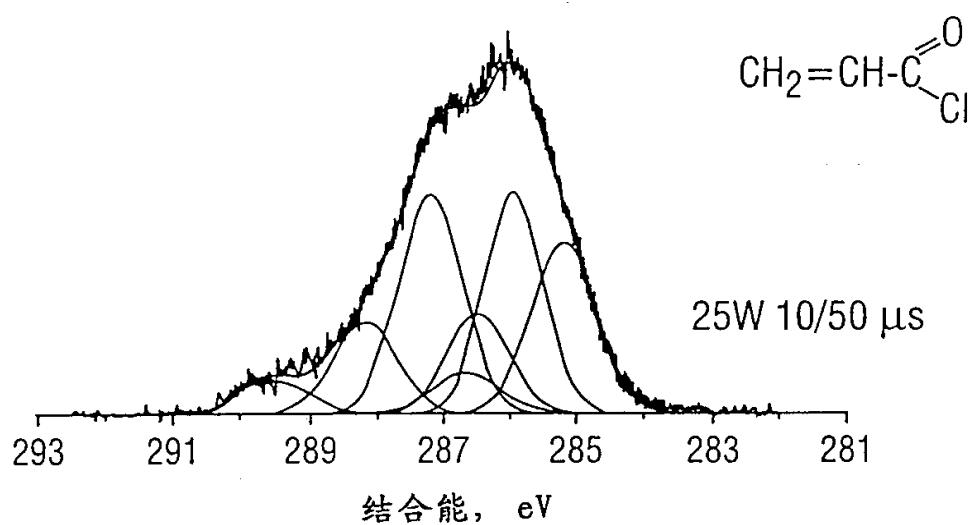


图 8D

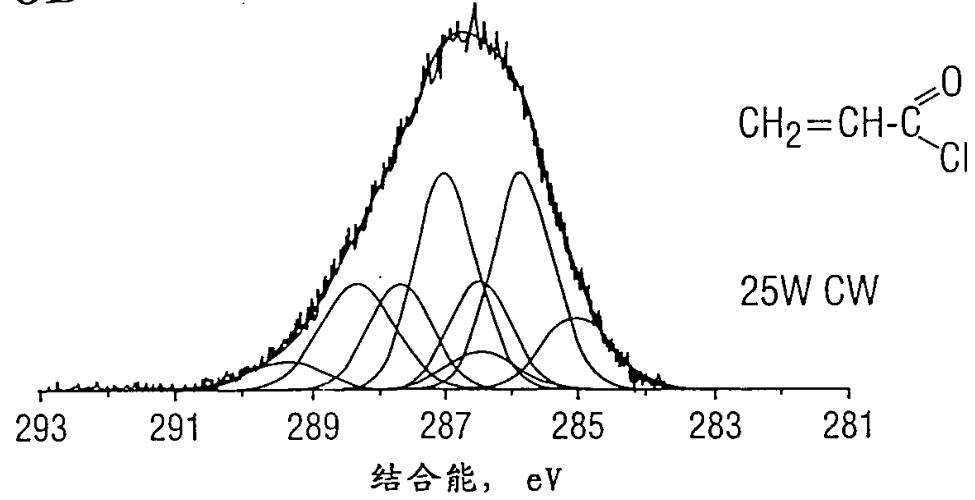


图 9

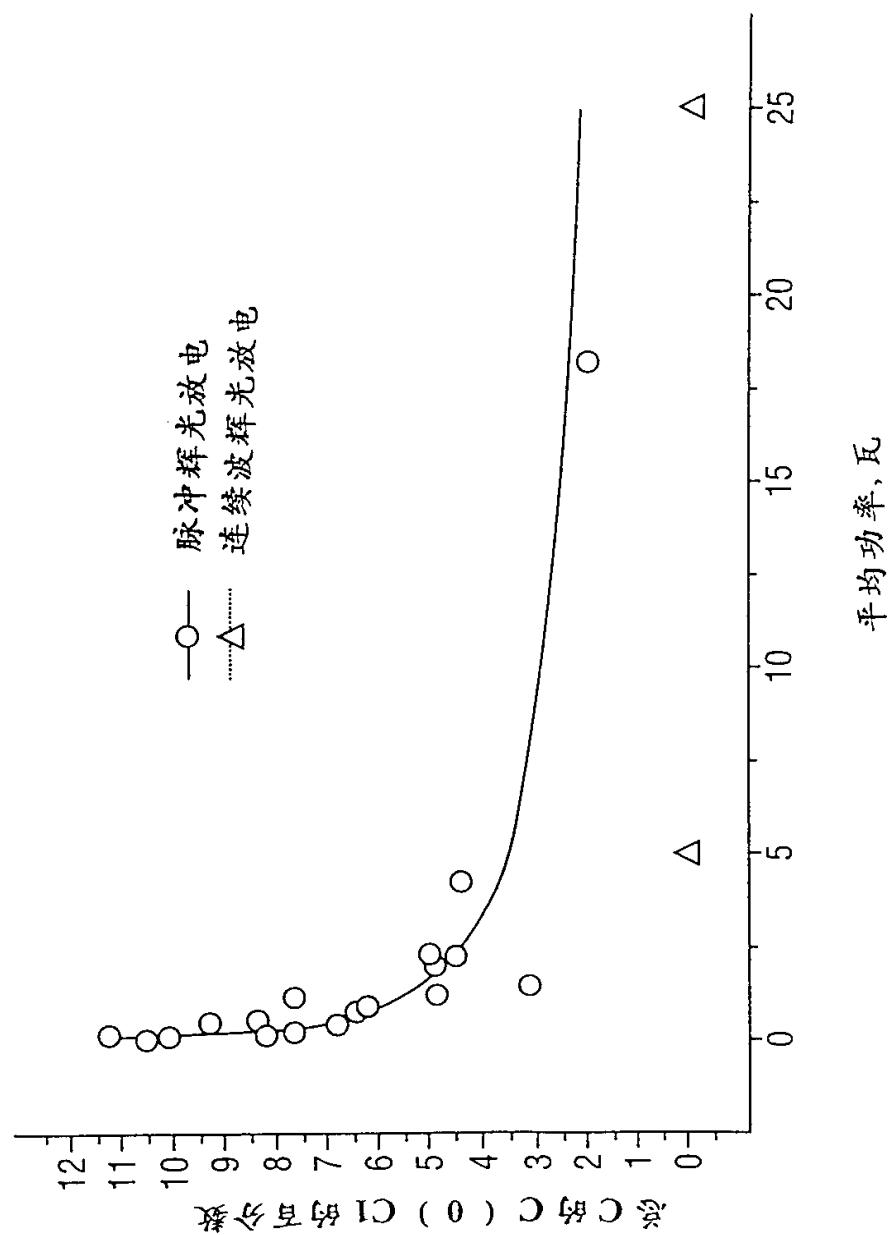


图 10

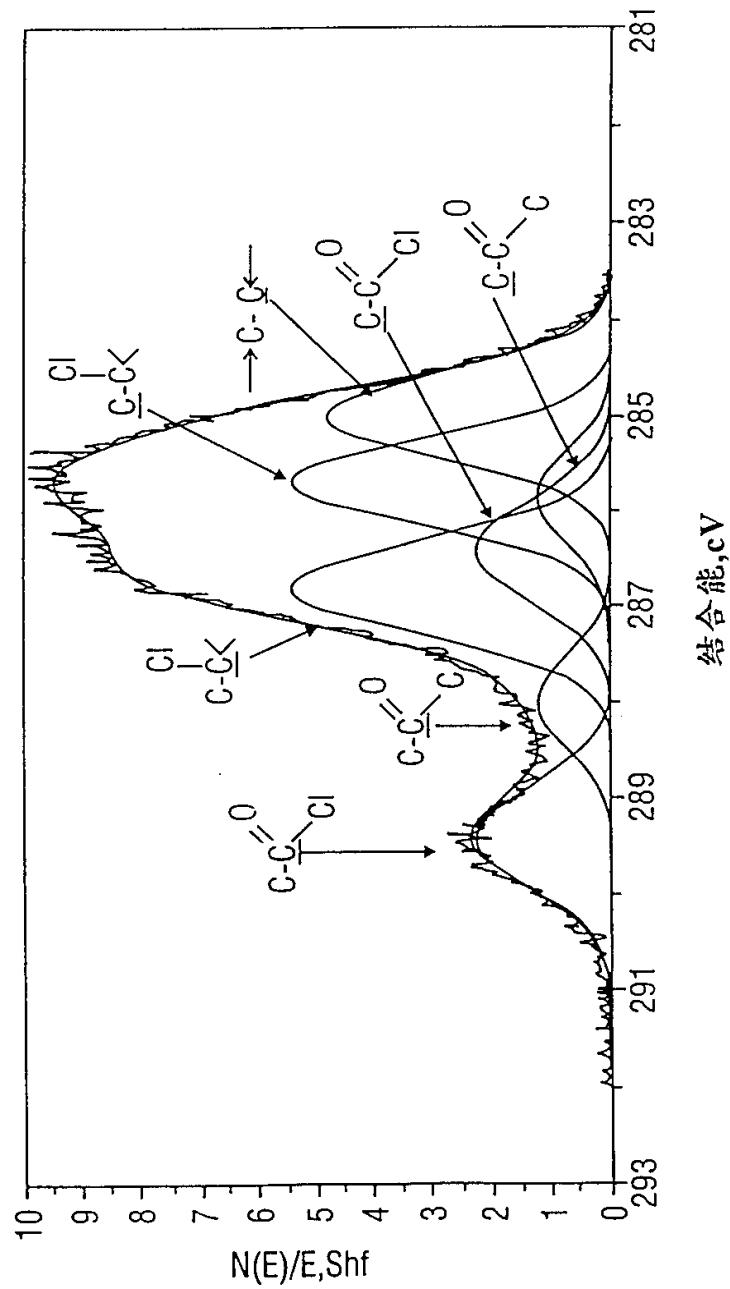


图 11A

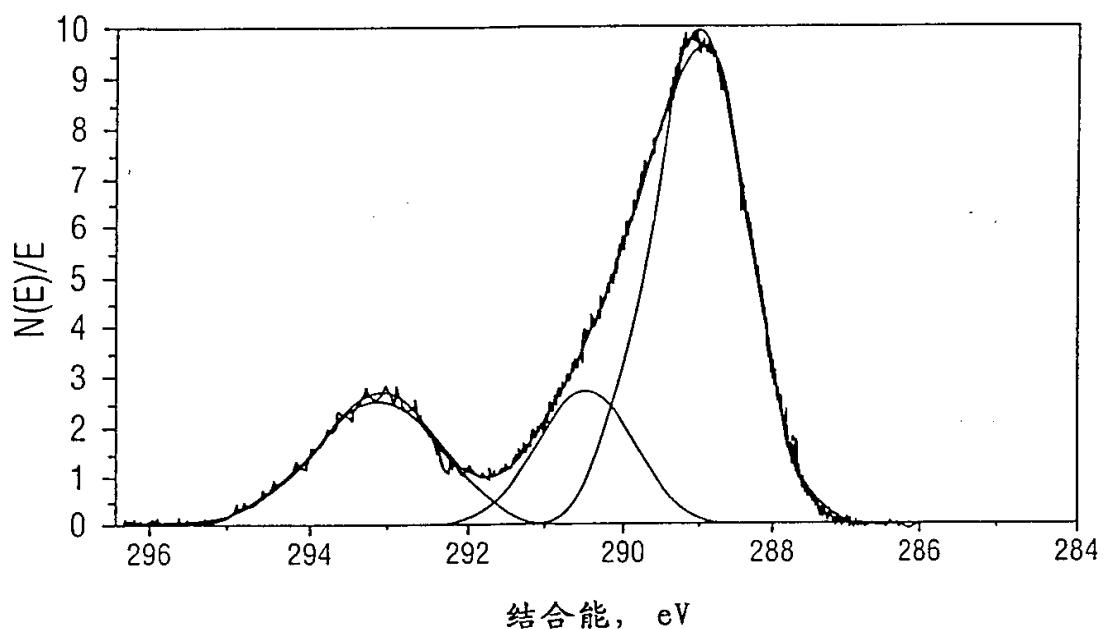


图 11B

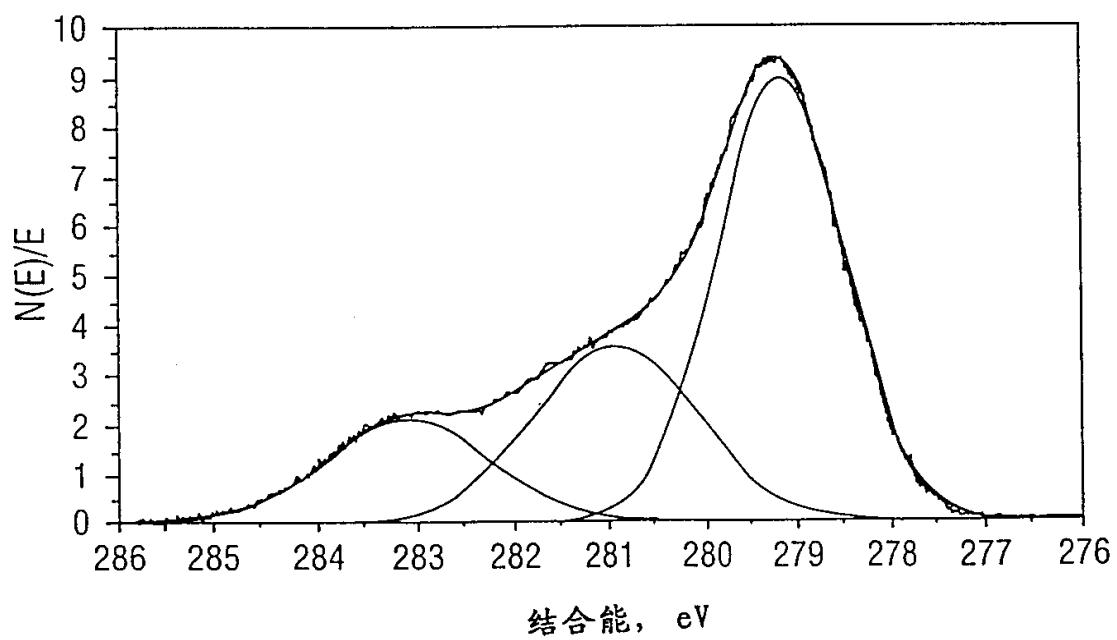


图 11C

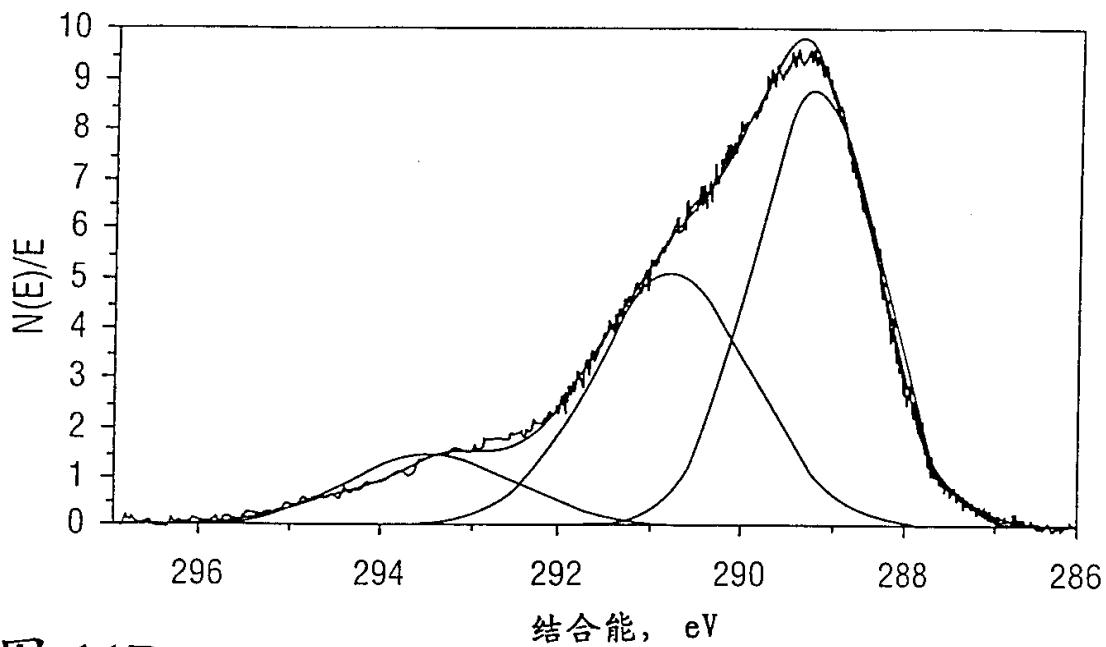


图 11D

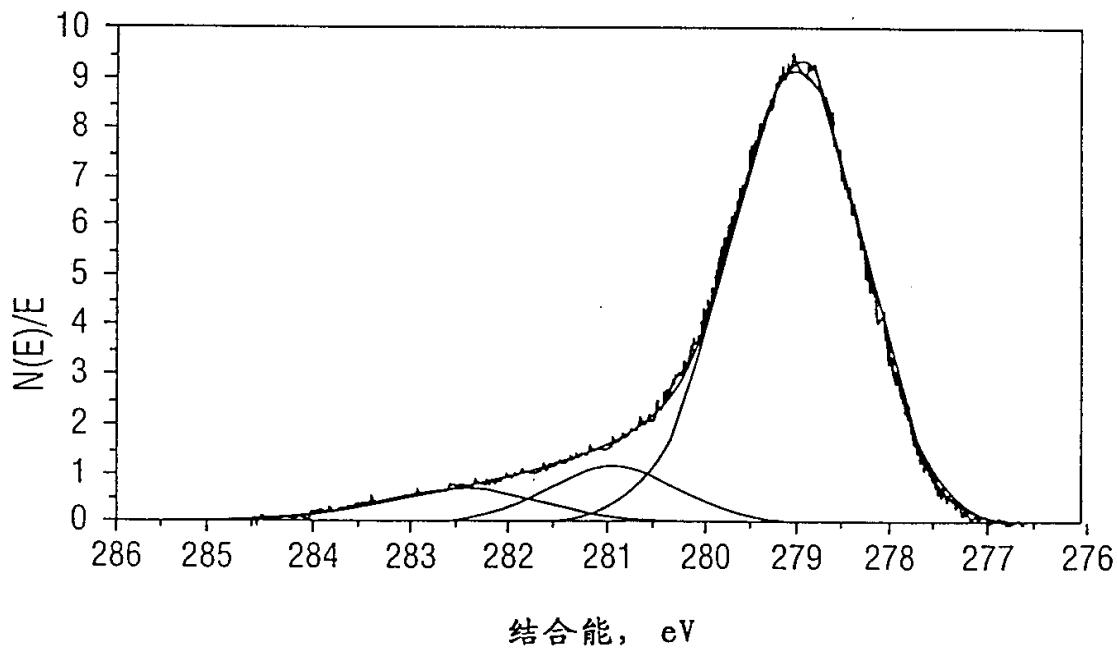


图 12

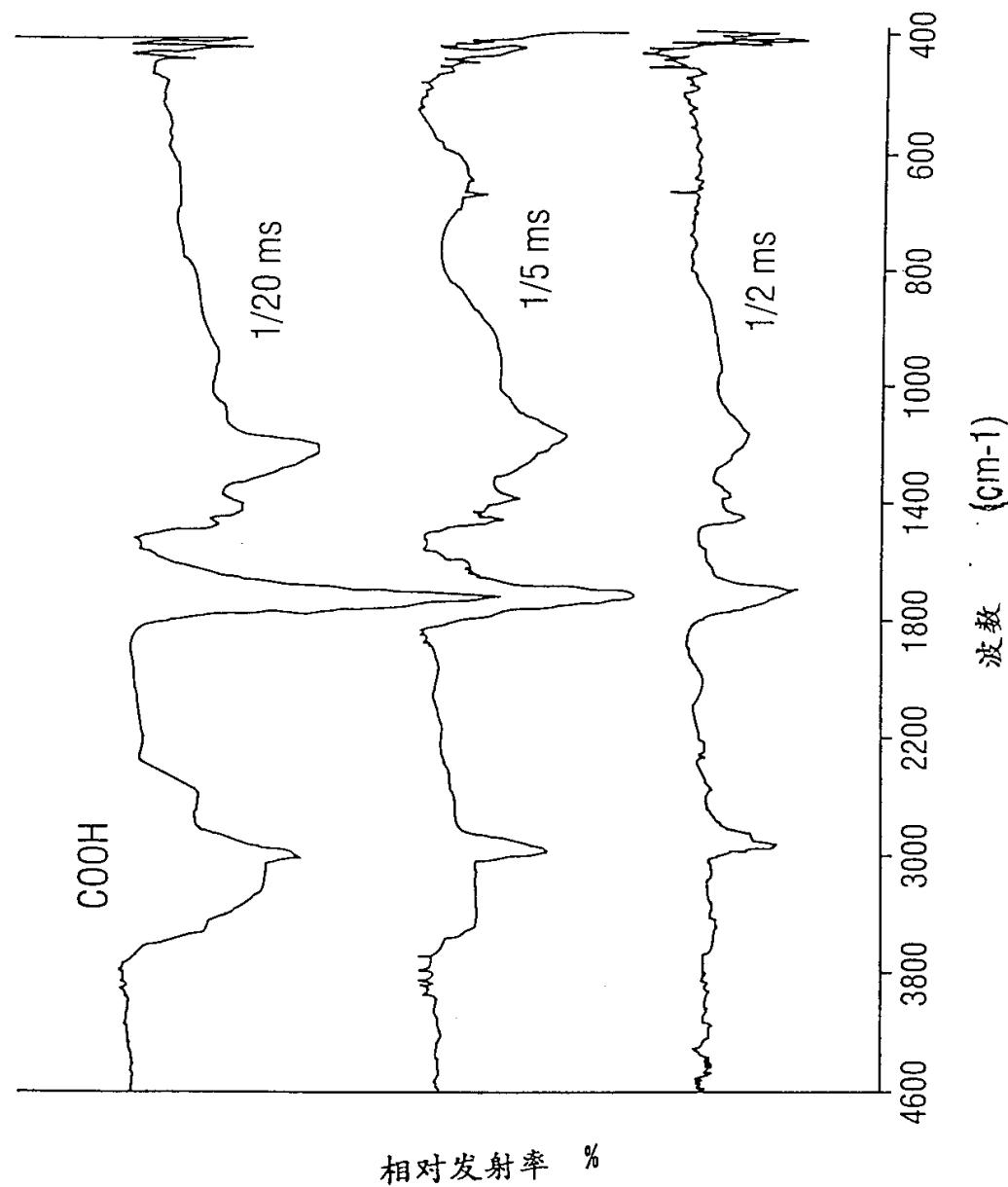


图 13

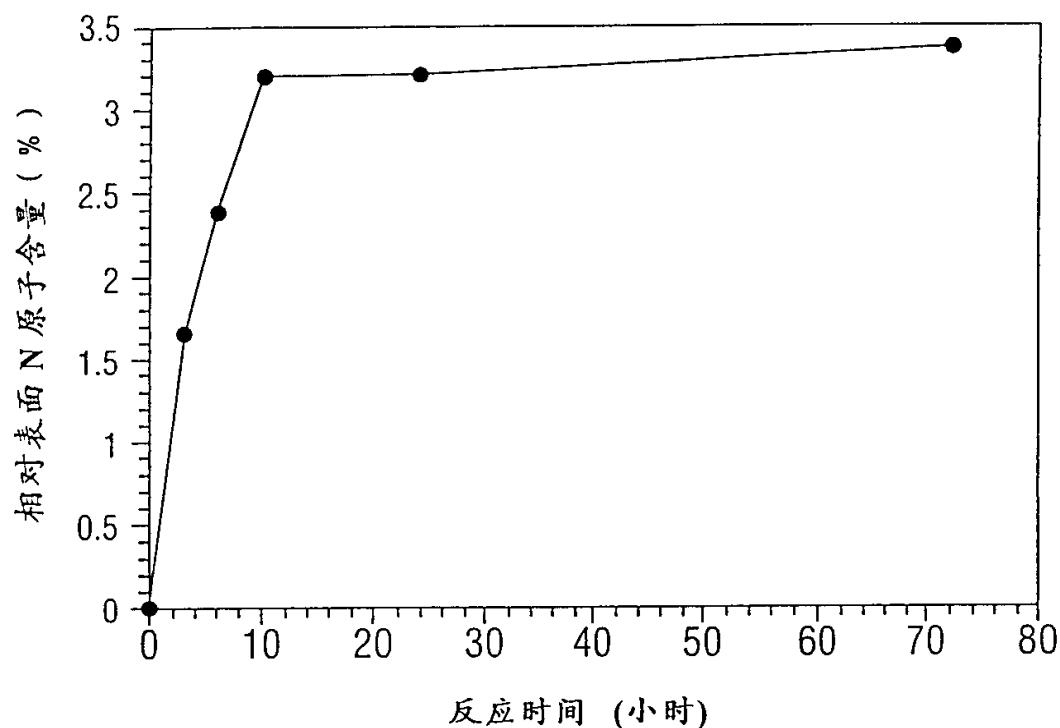


图 14

