

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 33/44

B01J 19/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822527.1

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1685230A

[22] 申请日 2003.8.20 [21] 申请号 03822527.1

[30] 优先权

[32] 2002.9.20 [33] US [31] 10/251,066

[86] 国际申请 PCT/US2003/026053 2003.8.20

[87] 国际公布 WO2004/027417 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.21

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 M·B·弗里 D·R·罗森

L·H·麦金托什 S·B·罗斯科

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

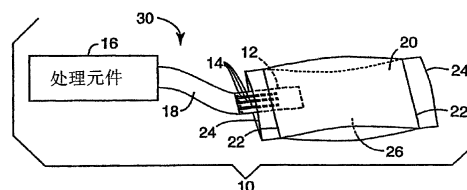
代理人 范 征

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 3 页

[54] 发明名称 包含分析传感器的反应袋

[57] 摘要

本发明涉及一种反应装置，它包含柔软的流体不能渗透的袋，以及用于实时、原位、可逆地测定袋内材料性质的分析传感器。传感器与袋整体相连，或没有这样的连接。分析传感器宜宝库在袋内部或袋上的响应元件、在袋外部的处理元件、以及在响应元件和处理元件之间传递信息的装置。该传递装置包括一种或多种电、光、磁、核和机械方式。袋可单独使用或可以是用于产生材料库的袋阵列组合的成员。该方法监测袋内材料的性质。



ISSN 1008-4274

1. 一种反应装置，它包含柔软的流体不能渗透的袋，以及用于实时、原位、可逆地测定袋内材料性质的分析传感器。
- 5 2. 根据权利要求1所述的反应装置，其中所述传感器与所述袋整体相连。
3. 根据权利要求1所述的反应装置，其中所述传感器在所述袋内，且不与所述袋整体相连。
4. 根据权利要求1所述的反应装置，其中所述分析传感器包含响应元件、处理元件和在所述响应元件和处理元件之间传递信息的装置。
- 10 5. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述响应元件是袋体的一部分。
6. 根据权利要求5所述的反应装置，其中所述响应元件与袋壁相连接。
7. 根据权利要求5所述的反应装置，其中所述响应元件不与袋相连。
8. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述响应元件密封在袋的边缘内。
9. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述响应元件通过一个或多个位于袋
- 15 外部的电极来寻址。
10. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述响应元件通过远距离寻址。
11. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述传递装置包括电子和光学元件之一或两者。
12. 根据权利要求4所述的反应装置，其中所述传递装置包括机械和辐射元件之一或两者。
- 20 13. 根据权利要求12所述的反应装置，其中所述辐射元件提供了选自声波、光化学辐射、核辐射和磁力的辐射。
14. 根据权利要求1所述的反应装置，其中所述袋还包括一种或多种反应组分、中间体和反应产物。
- 25 15. 根据权利要求14所述的反应装置，其中所述分析传感器对袋内一种或多种反应组分、中间体和反应产物的所选材料性质有响应。
16. 根据权利要求15所述的反应装置，其中所述分析传感器监测物理性质。
17. 根据权利要求15所述的反应装置，其中所述分析传感器监测化学性质。
18. 根据权利要求17所述的反应装置，其中所述监测的化学性质是聚合物固化
- 30 度。
19. 根据权利要求15所述的反应装置，其中所述分析传感器监测生物学性质。
20. 根据权利要求1所述的反应装置，其中所述分析传感器是一次性分析传感器。

21. 根据权利要求 4 所述的反应装置, 其中所述响应元件选自热电偶、叉指传感器 IDT 和声音传感器 SAWS、QCMs。
22. 根据权利要求 4 所述的反应装置, 其中所述分析传感器的所述响应元件是柔软的。
- 5 23. 根据权利要求 4 所述的反应装置, 其中所述响应元件包括柔软的聚合物膜, 该膜上沉积有金属电路图。
24. 根据权利要求 1 所述的反应装置, 其中所述袋包括热塑膜。
25. 一种监测反应装置内物质性质变化的方法, 该方法包括以下步骤:
- 10 a) 提供一反应装置, 该反应装置包含柔软的、密封的、流体不能渗透的袋, 该袋包含一种或多种反应组分, 所述反应装置还包括根据实时、原位、可逆地测定袋内物质性质的测定程序运作的分析传感器, 该分析传感器包含用于将化学或物理信息转变(输出)成电子或电磁信号的响应元件、在袋内部或袋上的用于将电子或电磁信号转变成可用信息的处理元件、以及用于在响应元件和处理元件之间传递信息的装置,
- 15 b) 使该袋与受控制的环境接触, 以使反应组分相互作用, 形成一种或多种混合物、反应产物和制剂, 以及
- c) 用传感器的响应元件和处理元件监测袋内材料性质的变化, 和
- d) 任选地, 利用处理信息来改变控制的环境以及测定程序中的一者或两者。
26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中所述袋是密封的。
- 20 27. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中所述袋是自身支承的。

包含分析传感器的反应袋

5 发明领域

本发明涉及包括含分析传感器的柔性袋的反应装置以及监测袋内材料的性质改变的方法。该反应装置和方法可用来提供和监测化学、物理和生物学的综合信息。

发明背景

- 10 当使用一个反应容器或多个反应容器来产生材料库成员的组合阵列时,迅速筛选物理或化学反应结果是需要的特征。实时筛选,即当其发生的时候评价反应容器里材料性质变化,是最终目标。

已知化合物的一维阵列(WO 99/42605),其中化合物合成在伸长的载体(条带)上,用每个组分出现的频率来进行鉴定。WO 99/32705 描述了一连串的袋,每个袋中有不同的化合物。

- 15 袋由微丝聚丙烯组成,其允许流体渗透,而且也经辐射处理过,从而使得材料库的各个元件能与袋表面相连。

合成化学组分的阵列的特别吸引人的方法是将单体化学物质连同适当的光聚合引发剂一起预先包装在密封的袋中,然后使单体聚合。例如,美国专利5,804,610教导了制备粘弹性组合物(例如,粘合剂如热熔融粘合剂)的方法,其中将前粘弹性(pre-viscoelastic)组合物

20 与包装材料组合,然后用透射能量使其聚合。然而,聚合的组化物的化学和物理性质的测定是在合成(syntheses)完成后进行的。

- 已知用传感器来测定密封的袋状系统中材料的性质。例如,PCT国际出版物WO 00/10504描述了使用微孔膜传感器,该微孔膜传感器可以与储血容器的壁相连。该膜的孔内可填充对容器内pH变化有响应(responsive)的可侵蚀的物质。如果袋内液体的pH明显下降,则孔内的
- 25 物质被侵蚀,孔变大而使得部分血制品通过该孔进入一包含的空间而被肉眼检测到。PCT国际出版物WO 92/19764涉及对收集的可灌输的体液进行生长监测的装置。具体地说,该装置包括一含有微生物生长培养基的柔性血液收集袋或样品袋。传感器连接在袋内壁上用于非侵入性地监测袋内的微生物污染情况。该发明还涉及在灌输前监测血液收集袋内微生物生长的方法。传感器用来通过从外部监测荧光染料发出的荧光来监测灌输给患者的体液的收集袋中的
- 30 细菌生长。

发明概述

简言之,本发明提供了包含柔性液体密封袋的反应装置,该反应装置还包含用于实时、

原位、可逆地测定袋内材料性质的分析传感器。该传感器可以与袋整体连接(integrally connected)或是没有这样的连接。较佳的是,分析传感器包含位于袋内或袋上的响应元件、袋外部的处理元件以及在响应元件和处理元件之间传递信息的装置。传递装置或方式例如可以是机械元件,例如导线或光纤缆,或是辐射元件,如声波、光化学辐射、核辐射或磁力。

- 5 袋可以单独使用或可以是用于产生材料库的组合袋阵列的一个成员。较佳的是,袋有自承性(自身有支承的, self-supported)。该反应装置特别可用于实时、连续地测定化学、物理、生物综合物、混合物和制剂中的组分、中间体和产物的性质。

更具体的是,每个反应装置包含一反应袋,而且反应装置还包含一个或多个用于监测例如当袋内一处或多处发生变化时材料的物理或化学性质变化的分析传感器。应理解,对本质
10 上为化学或物理性质的可逆的生物学性质(如颜色、浊度、荧光等)的监测也包括在本发明范围内。分析传感器包括位于袋内或袋上的响应元件,该元件将化学、物理或生物信息转变(输出)成电子或电磁信号。分析传感器还包括处理元件,其将电子或电磁信号转变成可用的信息。响应元件和传递方式可以在袋的内部(自由漂浮或连接),或可以在袋的内壁上,或可以构成袋壁的一部分或全部。或者,响应元件可以密封在袋的边缘中。响应元件可以被一个或
15 多个外部电极寻址或可远距离寻址(address)。较佳的是,响应元件具有一个或多个下列性质:柔软、可以再次使用、不会降解、可随意处置的(一次性使用, disposable)以及成本低。

本发明另一方面提供了一种实时、原位、可逆监测反应装置中的袋内物质的性质变化的方法,该方法包括以下步骤:

- a) 提供一反应装置,该反应装置包含柔软的、密封的、流体不能渗透的袋,该袋
20 包含一种或多种反应组分,所述反应装置还包括根据实时、原位、可逆地测定袋内物质性质的测定程序运作的分析传感器,该分析传感器包含在袋内或袋上的用于将化学或物理信息转变(输出)成电子或电磁信号的响应元件、用于将电子或电磁信号转变成可用信息的处理元件以及用于在响应元件和处理元件之间传递信息的装置,
- 25 b) 使该袋与受控制的环境接触,以使反应组分相互作用,形成一种或多种混合物、反应产物和制剂,以及
- c) 用传感器的响应元件和处理元件监测袋内材料性质的变化,和
- d) 任选地,利用处理信息来改变一个或多个组分、受控制的环境以及测定程序。

分析传感器可用于监测袋内反应组分、中间体和产物的一种或多种物理、化学和生物学
30 性质。

与常规的反应容器相比,本发明的反应装置具有优异的性质,其提供了以下优点:它能迅速评价袋内反应物、中间体和产物而无需花费时间进行提取和纯化步骤;它可以原位实时

地监测反应进程，从而有助于优化反应，例如监测聚合物固化程度；它能够用于研究处理条件下的基础反应动力学；它能够监测可逆的性质如温度、结晶频率等；以及它能在过程中进行评价，以确保例如生产过程在控制之下。

在本申请中：

- 5 “光化学辐射” 意谓电磁辐射，较佳的是紫外线(UV)，微波和红外线(IR)；
- “膜” 指适合制成袋的片状材料；
- “柔软的(柔性)” 指可以围绕直径为10cm、较好的 1 cm，更好的 1 或 2 毫米、最佳的 0.25 毫米或更小的棒弯曲；
- “自由漂浮” 指在至少一个方向上能自由地移动；
- 10 性质的“原位” 测定指响应元件与袋内物质物理接触；
- “袋” 指柔软的、密封或不密封的、较佳的是自身有支承的、由对其中材料是惰性的膜制成的包、袋或反应容器；当密封时，它不让周围环境的流体透过；较佳的是，它具有一体的结构，但是也可以使用相容材料的组合；
- “实时” 指测定与行为本身基本上同时进行；
- 15 “可逆” 指可以实时测定袋内物质性质的数值增加和减少；以及
- “一体结构” 指由一种材料构成，但是在有隔膜存在时，隔膜可以是不同的材料。

附图简述

图 1a 显示了本发明一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一三组件的分析
20 传感器，该分析传感器具有密封在袋一端的响应元件、将信号转变成有用信息的处理元件以及用于在响应元件和处理元件之间传递信息的物理传递装置。

图1b显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个分析传感器，该分析传感器包含密封在袋一端的远距离寻址的响应元件。

图2a显示了发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个三组件的分析
25 传感器，该传感器具有一端连接在袋内部的响应元件。

图2b显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个分析传感器，该分析传感器包括自由漂浮在袋内部的远距离寻址的响应元件。

图3a显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个三组件分析传感器，该分析传感器具有连接在袋壁内部的响应元件。

30 图3b显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个分析传感器，该分析传感器具有连接在袋壁内部的远距离寻址的响应元件。

图4a显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图，该反应装置包括一个三组件分析

传感器, 该分析传感器具有插入袋体内的响应元件(类似于袋体内的贴片)。

图4a'显示了图4a沿4a'-4a'线的横截面图。

图4b显示了本发明的一个反应装置实施方案的透视图, 该反应装置包括一个分析传感器, 该分析传感器包括插入袋体内的可远距离寻址的响应元件(类似于袋体内的贴片)。

5

较佳实施方案详述

本发明提供了用软袋或袋阵列作为反应容器来原位、实时检测反应、中间体和产物的性质。本发明将能对感兴趣的材料性质有响应的分析传感器插入每个袋内。

10 这些材料性质可以用许多不同的传感器来测定, 这些传感器包括但不局限于: 热电偶、叉指传感器(IDT)、声学传感器(包括表面声波装置(SAWS)和石英晶体微量天秤(QCMs))。这些装置是已知的和可获得的, 并且能够对很多材料性质, 例如质量、密度、模量、导电度、pH等等产生响应。

特别令人感兴趣的是具有通过将铜电路图沉积在聚合物膜上而制得的响应元件的价廉又用完即可丢弃的传感器(Microflex™, 3M公司, 圣保罗, MN)。关于用于产生这些传感器的方法和材料例如参见美国专利5, 227, 008, 6, 071, 597和 6, 177, 357。

美国专利 5, 227, 008涉及一种制作柔性电路的方法, 其中聚合物膜的蚀刻是用水性的可加工的交联光致抗蚀剂作为掩模、用浓碱溶液溶解膜部分来实现的, 该方法包括以下步骤: 层压抗蚀剂, 用稀释的水溶液显现抗蚀剂直至获得所需的图象, 在大约50-120℃的温度下用浓碱蚀刻没有被交联的抗蚀剂覆盖的聚合膜部分, 然后将抗蚀剂从聚合物膜上剥去。

20 美国专利 6, 071, 597涉及一种柔软的印刷电路, 它包含: a) 至少一层聚合物电介质材料, b) 在其上方的至少一层导电材料, 和c) 至少一个电路图, 其中每个所述电介质层和每个所述导电层有两个主面, 电介质层或导电层中的至少一层有至少一个孔隙, 其中至少一个所述电介质层具有涂布在所述电介质层至少一个主面的至少部分上的选自金刚石样碳、经氢化处理的金刚石样碳、官能化的金刚石样碳、氮化硅酮、氮化硼、碳化硅、二氧化硅和三氟化硼的材料, 所述材料的杨氏模数从大约 100 到大约 200 Gpa, 在45MHz-20GHz之间的介电常数为8-12, 韦克氏硬度为大约20000 到大约 9000 kg/mm²。

美国专利 6, 177, 357涉及一种制作柔软的印刷电路的方法, 其中用紫外线可固化的100%活性液体光致抗蚀剂作为掩模, 通过用浓碱水溶液溶解聚合物膜部分来对聚合物膜进行蚀刻, 该方法包括以下步骤: a) 将所述抗蚀剂层压在柔软的基材上, 该基材具有一层聚合物膜和一层薄的铜层, b) 使至少部分所述抗蚀剂外露, 从而使所述外露部分交联, c) 在薄的铜层上电镀电路至所需厚度, d) 在大约70℃-120℃的温度下用浓碱蚀刻没有被交联的抗蚀剂覆盖的所述聚合物膜部分, e) 用稀释的碱溶液将所述抗蚀剂从所述聚合物膜上除去, 和f) 蚀刻所

述薄铜层以获得电路。

本发明的反应装置和方法适用于光化学辐射固化的(较佳的是紫外线固化的)以及热固化的聚合反应。在一个实施方案中,将一排接头密封通过袋的一端,使IDT与袋内物质直接接触。如图1a、2a和3a所示,接头可以在外部。该实施方案很适合例如紫外线引发的聚合反应,在这种情况下,可以追踪反应的进展,因为在紫外线固化的聚合反应中,预计单体在激发波长下有明显的吸收截面。那些在袋较厚部分的物质将接触较少的紫外光,因而固化得更慢。这在紫外线固化的丙烯酸酯情况下是特别明显的,此时靠近袋边缘的聚合物比中心的聚合物更硬。

在另一实施方案中,例如当用水作为温度控制介质时,可将射频天线插入检测元件内,这样传感器无需穿透袋。该天线可以远距离寻址,这样不仅在密封成问题的情况下也在很难或需要时间将外部连接头连接到待评估的袋上的情况(如图1b、2b和3b所示)下提供了方便。

袋可以单独或以组合阵列的形式用于本发明,这已在2001年2月22日提交的受让人的待批专利申请USSN 09/793,666(代理人案卷号55970US002)中有所描述。

更具体说,柔性袋可用各种方式形成,例如在装置(如液体形成-填充-密封机器(例如用General Packaging, Houston TX的70A2C型)上或人工方法将两段热塑膜沿底部和各侧面边缘热密封在一起,形成开口的袋。另外,也可将一张膜折叠,在两端密封,填充入组分,然后将剩余的边密封。或者,可将膜管的一端密封,填入组分,然后将另一端密封。袋可以具有任何可用的形状,但是具有矩形或正方形表面的袋是较佳的。对于某些传感器,希望用可固化粘合剂将袋密封在连接头或传感器周围。

通常,在将组分加入袋内后,将袋热密封以便完全包围组分。密封温度通常高于形成袋的膜的软化点但低于其熔点。较佳的是在密封前除去袋中的大部分空气。这可以用例如抽气或机械压缩来实现。密封可形成各种不同的结构,以形成横跨以及沿着膜长度的多个袋。例如,除了在侧边密封外,还可以在膜中部形成密封,这样,当将顶部和底部边缘密封后会形成两个袋。这两个袋可以通过中央的密封仍保持相互连接,或者可以切成单独的袋。在另一实施方案中,在最初的袋内可以包括一个或多个袋(本文称为内袋),以便加入其它组分。这可以用以下方法来实现:预先将其它组分密封到一个或多个分开的较小的内袋中,在加入初始组分期间将这些内袋加入,或者可将它们作为较小的内部袋加入最初的袋内部。内袋可以是自由漂浮的,或可预先密封在最初袋的一个或多个边缘中。含有其它组分的内袋可用以下材料制成,该材料比最初的袋更容易破裂,从而可使其它组分与初始组分接触。用比最初袋薄的材料形成内袋或用较低熔点的层压袋可以实现内袋的破裂。在前一情况下,可通过机械搅动(如捏合或挤压)使内袋破裂。在后一情况下,可用升高的温度结合机械搅动使内袋破裂。在另一实施方案中,内袋可用在光化学能量(或其它类型能量)作用下分解从而使袋破裂并释

放其中物质的材料制成。在另一实施方案中,最初的袋可装有隔膜入口,从而使袋具有可加入其它组分而不破坏袋储存完整性的可重新密封的入口。

袋宜包含柔软的膜,在某些实施方案中,该膜可使紫外线或红外线透过。热塑膜可从许多商业来源例如Huntsman Packaging, Rockford IL得到。具体使用的热塑膜很大程度上取决于袋内组分和产物的组成和熔点,膜的软化点通常低于125℃。单层或多层层压的袋可用例如以下的柔性热塑性聚合物膜制成:聚烯烃均聚物和共聚物、聚二烯、聚苯乙烯、聚酯、聚醚、卤代聚烯烃、聚乙烯醇、聚酰胺、聚亚胺、聚环烯烃、聚磷腈、聚乙酸酯和聚丙烯酸酯。较佳的热塑性膜材料包括低密度聚乙烯(LDPE)、线性低密度聚乙烯(LLDPE)、聚丙烯(PP)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚偏氟乙烯(PVF)、聚乙烯乙酸酯(PVA)、乙烯和乙酸乙烯酯、偏氟乙烯、氯乙烯、四氟乙烯和丙烯的共聚物。如上所述,膜片材可市售购得,它们可用来生产包装物。可单独或在本发明的组合库中使用的这些袋在例如美国专利5,902,654中有所公开。美国专利5,804,610和5,932,298公开了制备粘弹性组合物(例如粘合剂,如热熔融粘合剂)的方法,其中将粘弹性组合物前体(如粘合剂组合物前体)与包装材料混合,然后用透射能量进行聚合。美国专利5,902,654公开一种方法,该方法涉及烯烃单体与含有介导单体聚合的过渡金属种类的催化剂系统在包装内聚合。该方法提供了一种利用所得聚合物而无需进一步广泛处理的方法。可用于本发明的其它膜包括金属膜,例如铜、铝以及周期表第2、3、4、5、6、7和8族中的任何金属的薄片,以及将聚合物膜、金属薄片、纸材以及纺织或非织造织物材料(如棉、毛、玻璃纤维和聚合物纤维)组合起来的复合材料。

用于最初的袋的膜厚度通常在大约5微米-3毫米,较佳的在25-250微米,更佳的在50-150微米。膜厚度也因袋内组分待经受的温度或条件而异,较厚的膜用于高温和低温应用或需要机械操作时的应用。内袋可用相同或不同的材料形成,其厚度可与最初的袋相同或更薄,较佳的在大约1微米-1毫米之间,更佳的在5-150微米,最佳的在15-50微米之间。袋大小可以具有任何所需的尺寸。

然而,本领域技术人员会认识到,袋的尺寸可以控制袋内要实现的反应条件。例如,由于大块(物质)反应(bulk reaction)有浓缩的质量,因此其所需的袋尺寸比溶液反应或悬浮液反应小。这是因为,反应物质的浓度越高,就需要越大的表面积来除去化学反应通常产生的热能。另一方面,溶液和悬浮液反应含有较低浓度的反应物质,因此只需较少的表面积来除去热能。用于大块物质反应的最初袋的尺寸可以不同,但是通常小于约100厘米×100厘米,较佳的小于约20厘米×20厘米,更佳的约为13厘米×7厘米,还要佳的为2厘米×1厘米或更小。内袋的大小符合相同的限制,其可以有任何大小,只要它能装在最初的袋内。本领域技术人员会认识到,内袋加入的其它组分的类型可能决定了最初的袋的大小。例如,如果其它

组分是催化剂,则所需的内袋大小可以非常小,例如1厘米×1厘米,而如果内袋含有用于溶液共聚的共聚单体,则内袋可能非常大,例如为50厘米×50厘米或更小,较佳的为10厘米×10厘米或更小,最佳的约为4厘米×5厘米至约5毫米×5毫米。

含有组分的袋可以单独使用,或者可以呈线性和/或水平地相互连接或相互物理分开。

5 密封后,可将它们输送通过反应区,这样就可使每个袋经受相同或不同的反应条件和停留时间。这大大增加了单个库所包括的反应范围和数量。反应区可以简单到恒温水浴,或可精细到温控超声浴。通常,可通过所用反应区的长度来控制每个袋的反应时间。较长的反应时间需要较长的反应区。袋内组分的混合可通过以下方式实现,但不局限于这些方式:机械搅动例如捏合辊,或密封浴内受控制的压力梯度变化、或超声搅动。

10 更具体地说,反应区可以是液体、气体或固体浴,用于引发和促进化学或物理反应和/或控制温度。通过化学或物理反应来形成本发明的库阵列可以通过各种能量手段来实现,其包括但不限于,光化学辐射(包括热能、机械能或超声波能)。反应区浴的例子包括但不限于,水浴、对流烘箱、盐浴和流化床。在通过反应区后,还可任选地将袋分开,进行不同的评估或存储用于以后的评估和分析。

15 在本发明的一个实施方案中,可手工将分开的、自身有支承的袋放在一个或多个反应区内并取出。在该实施方案中,虽然方法在机械上不连续,所得产物可能受到与下面实施方案一样的限制,各个袋可能经历不同的反应区条件和停留时间。

在另一较佳的实施方案中,最初的袋可以是分开的、自立的、自身有支承的实体,它们可临时性地相互间隔放置。它们可用例如钉子或夹子等单独支承或固定在传送装置如移动的
20 带或轨道上运送通过反应区。这可以连续的过程,通过改变反应区条件(例如温度、辐射能量、机械能、超声波能等)以及改变在反应区内的时间来改变每个袋的反应条件,如果需要这样做的话。

在最佳的实施方案中,袋的一个或多个边缘在线性和/或水平方向上相互连接。如上所述,它们可以由传送装置支承或固定在传送装置上。在该实施方案中,袋被临时性地相互隔
25 开放置,并可用各种手段(包括辊、带,或卷拢成卷筒)输送通过反应区。同样,这也可以是连续的过程,其中如果需要,可以改变每个袋在反应区内的条件和所需时间。

用于本发明的分析传感器包括任何提供反映待研究样品的化学、物理或生物性质的分析信息的测定装置。可测定的机械性质例如包括,但不限于,密度、应变、力、转矩、压力、粘度、表面张力、温度、热流量、电容、介电常数、复数阻抗、颜色、折射率(RI)、波长、
30 导热性、流变学和形态学性质。

可测定的化学性质例如包括,但不限于,浓度、反应速率、结合常数、某物质的存在与否、某物质的身份、反应物、中间体和产物的定量、分子量、多分散性、pH和水份含量。

许多响应元件可用于本发明，其包括但不限于，压电装置、电化学装置、光学探头、量热装置、热敏电阻/热电偶、叉指传感器、电阻装置、霍尔电阻(磁能力)装置、导热装置(例如，一个加热器和一个温度传感器接近)、悬臂探头(cantilever probe)。各种传递方式(或装置(means))是可以获得的，其例如包括，电、光、磁、核和机械方式或装置。更具体地说，可用导线、纤维光缆、射频鉴定(RFID)、声波、光化学辐射、核辐射和磁力在响应元件和处理元件之间传递信息。

图1a是本发明的反应装置10的透视图，该装置10包括柔软的袋20和分析传感器30。分析传感器30包含响应元件12、处理元件16和在响应元件12和处理元件16之间以物理方式传递信息的传递装置18(例如通过导线、纤维光缆等)。袋20包括在端部24处或附近的密封22。在使用袋20之前，可打开一处或两处密封22以便装填材料。传递装置18的连接头14可在袋20的外部。连接头14通过任何合适的方式与处理元件16相沟通，以便在响应元件12和处理元件16之间传递信息。响应元件12只与袋20的密封22连接，这样它就能在袋20内自由漂浮。或者，响应元件12可与袋20的内壁26的一处或多处相连(未显示)，在这种情况下，它可以是部分或全部固定在袋20内部。

图1b是本发明的反应装置10的透视图，该反应装置10包括柔软的袋20和分析传感器30。分析传感器30包含响应元件12、处理元件16和在响应元件12和处理元件16之间传递信息的传递装置18(未显示)。袋20包括在端部24处或附近的密封22。在使用袋20之前，可打开一处或两处密封22以便将材料装填到袋20内。响应元件12只与袋20的末端24附近的密封22相连，以便在袋20内自由漂浮。或者，响应元件12也可连接于袋20的壁26内侧一点或多点，此时它可部分或全部固定在袋20内。响应元件12可通过处理元件16远距离寻址。用于将信息从响应元件12远距离传递到处理元件16的传递装置(未显示)可包括许多已知形式的能量，例如，声波、光化学辐射、核辐射和磁力。

图2a是本发明的反应装置40的透视图，该装置40包括柔软的袋50和分析传感器60。分析传感器60包括响应元件42、处理元件46和在响应元件42和处理元件46之间传递信息的传递装置48。袋50包括在端部54处或附近的密封52。在使用袋50之前，可打开一处或两处密封52以便将材料装填到袋50内。传递装置48的连接头44可在袋外部，并且任选地在袋50内部并穿过密封58。连接头44通过任何合适的方式与处理元件46相沟通，以便在响应元件42和处理元件46之间传递信息。传递装置48包括机械元件如导线或纤维光缆。响应元件42在密封58处与袋50体部相连，这样它就能在袋50内自由漂浮。或者，响应元件42可与袋50的内壁56的一点或多点相连(未显示)。

图2b是本发明的反应装置40的透视图，该反应装置40包括柔软的袋50和分析传感器60。分析传感器60包括响应元件42、处理元件46和在响应元件42和处理元件46之间传递信息的传

递装置(未显示)。袋50包括在端部54处或附近的密封52。在使用袋50之前,可打开一处或两处密封52以便将材料装填到袋50内。响应元件42在袋50内部是自由漂浮的。响应元件42可通过处理元件46远距离寻址。将信息从响应元件42远距离传递的传递装置(未显示)可包括许多已知形式的能量,例如,声波、光化学辐射、核辐射和磁力。

5 图3a是本发明的反应装置70的透视图,该装置70包括柔软的袋80和分析传感器90。分析传感器90包括响应元件72、处理元件76和在响应元件72和处理元件76之间传递信息的传递装置78。袋80包括在端部84处或附近的密封82。在使用袋80之前,可打开一处或两处密封82以便将材料装填到袋80内。处理元件72可以在密封88处与袋80和连接头74相连。传递装置78的连接头74在袋外部,任选地在袋80内部并穿过密封88。连接头74通过任何合适的方式与处理
10 元件76相沟通,以便在响应元件72和处理元件76之间传递信息。传递装置78包括机械元件如导线或纤维光缆。响应元件72在密封88处与袋80相连。

图3b是本发明的反应装置70的透视图,该反应装置70包括柔软的袋80和分析传感器90。分析传感器90包括响应元件72、处理元件76和在响应元件72和处理元件76之间传递信息的传递装置(未显示)。袋80包括在端部84处或附近的密封82。在使用袋80之前,可打开一处或
15 两处密封82以便将材料装填到袋80内。响应元件72与袋80的内壁86相连。响应元件72可通过处理元件76远距离寻址。用于将信息从响应元件72远距离传递处理元件76的传递装置(未显示)可包括许多已知形式的能量,例如,声波、光化学辐射、核辐射和磁力。

图4a是本发明的反应装置100的透视图,该装置100包括柔软的袋110和分析传感器120。分析传感器120包括响应元件102、处理元件106和在响应元件102和处理元件106之间传递信
20 息的传递装置108。袋110包括在端部114处或附近的密封112。在使用袋110之前,可打开一处或两处密封112以便将材料装填到袋110内。响应元件102与袋110体部毗邻并形成体部的一部分。连接头104在袋110的外部和可任选地插入响应元件102内部。响应元件102密封在袋110体部内,周围是密封118。连接头104在密封118处与响应元件102相连,并通过任何合适的方式与处理元件106相沟通,以便在响应元件102和处理元件106之间传递信息。传递装置108包
25 括机械元件如导线或纤维光缆。

图4a'显示了图4a中沿线4a'-4a'的横截面,其显示了袋110、响应元件102和其周围的密封118,以及响应元件102的连接头104。

图4b是本发明的反应装置100的透视图,该反应装置100包括柔软的袋110和分析传感器120。分析传感器120包括响应元件102、处理元件106和在响应元件102和处理元件106之间传
30 递信息的传递装置108(未显示)。袋110包括在端部114处或附近的密封112。在使用袋110之前,可打开一处或两处密封112以便将材料装填到袋110内。响应元件112在密封118处与袋110的体部毗邻,并构成其一部分。响应元件102可通过处理元件106远距离寻址。用于将信息从

响应元件102远距离传递处理元件106的传递装置(未显示)可包括许多已知形式的能量,例如,声波、光化学辐射、核辐射和磁力。

本发明可用于在有机物、无机物和生物学材料的合成、混合或配制期间实时、原位、可逆地监测组分、中间体和产物的化学、物理和生物学性质。例如,它可用于在有机合成、光化学、聚合物合成以及生物制品合成中产生单种物质或物质库。它能在柔软的、不透水的、可密封的或已密封的袋内提供库样品的线性和/或水平的阵列,样品量宜为0.5g至商业上有用的量(包括端值)。

该方法可用于大规模制备商业材料。因此,该技术可用来人工制得含有某一制剂的一个袋,然后制得含有不同制剂的第二个袋等。其优选采用自动化方法,利用自动化的配送系统可以改变每个袋内反应物(如单体)的填充,而且袋可以相互连接在一起。用于合并组分的这种自动化方法在例如美国专利5,902,654中已有说明。

本发明的目的和优点将通过下列实施例作进一步描述,但是这些实施例中描述的具体材料和用量以及其它条件和细节不应被理解为不适当地限制了本发明。

15 实施例

下面,通过以下实施例来进一步描述本发明,但本发明的范围并不局限于这些实施例。在这些实施例中,所有份数、比例和百分数均表示为重量,除非另有所述。所有材料购自Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI, 除非另有所述。

术语表

20 IDT-叉指传感器

Mw-重均分子量

Mn-数均分子量

PD-多分散性(=Mn/Mw)

IBA-丙烯酸异冰片酯

25 THFA-丙烯酸四氢糠酯

2-EHA-丙烯酸2-乙基己酯

IOTG-异辛基巯基乙酸酯

F-频率

QCM-石英晶体微量天平

30 Tg-玻璃转化温度

D-电力损耗

实施例1

按照US 5, 227, 008所述, 将18微米厚铜沉积在0.05毫米厚聚酰亚胺膜上的1.5微米镍复合粘结层(tie layer)上, 然后用金薄层(0.75微米)覆盖, 制得具有46对指状物(fingers)、距离为75微米的叉指传感器(IDT)。将这些柔软的传感器插入聚乙烯管状袋(4.5厘米直径×0.15厘米厚, 目录号2062T23, McMaster Carr, Chicago IL)的10厘米区域的一端内, 使IDT朝内而连接的电极向管外伸出(见图1a)。然后用可加热固化的粘合剂(该粘合剂含有环氧化的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物, 如US 6, 294, 270所述)沿电极下部将管热密封, 同时形成袋的下部边缘, 将响应元件包埋在袋内。然后在袋内填入如下表1所示的不同比例的IBA、THFA和2-EHA。分别加入0.8% (体积) 的紫外线(UV)引发剂(Darocur 1173, Ciba Specialty Chemicals, Tarrytown NY)和0.25% (体积) 的电荷转移剂(异辛基巯基乙酸酯, Hampshire Chemicals, Lexington, MA)。然后用流动氮气给开口的袋脱气5分钟, 然后将余下的开口端热密封。

将袋浸入冰水中, 然后暴露在距离约10厘米的紫外光(350纳米黑光灯, Osram Sylvania, Danvers MA)下2小时50分钟, 以确保其完全聚合。给IDT的电极施加AC电压, 在测定期间, 其频率(F)从30Hz升高至1MHz。监测所得信号的损耗(D), 将其记录为输入频率F的函数。随着频率的升高, 每个样品的损耗增加、达到最大值, 然后减少。每个样品达到最大损耗时的频率(F_{max})明显不同。为了比较, 从袋中取出一小部分物质, 以10°C/分钟记录差示扫描量热(DSC)轨迹, 以便在外部(ex situ)评价每个样品的玻璃转化温度(T_g)。表1报道了每个袋取出的代表性样品的性质。

表1

聚合作用的监测数据

组分	样品 A	样品 B	样品 C	样品 D
2-EHA	4 mL	5 mL	6 mL	2 mL
IBA	4 mL	2 mL	6 mL	5 mL
THFA	4 mL	5 mL	0 mL	5 mL
Darocur 1173	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
IOTG	0.03 mL	0.03 mL	0.03 mL	0.03 mL
性质				
F_{max} (Hz)	10000	250000	2000	150
$\log(F_{max})$	4	5.39	3.30	2.17
T_g (°C)	-10.2	-26.9	-8.9	3.9

T_g 和 $\log(F_{max})$ 之间的相反关系证实可以从损耗测定值来估计热化学数据。该数据表明, 本发明能够评价不同共聚物的化学和物理性质。

实施例2

- 如实施例1所述制备含有交错电极的开口的聚乙烯袋，袋内填入IBA、2-EHA和THFA各4毫升、0.04% (体积) Darocur 1173、0.025% (体积) IOTG，然后热密封。然后，用365nm 8W UV光源 (UVP, Upland CA) 在室温下照射该单体混合物22分钟。在不同的间隔时间，通过向IDT电极施加AC电压来测定频率依赖性电容。表2中报道了8KHz下不同固化时间时的电容数值。
- 5 表2的数据表明，样品的电容随反应时间的增加而改变。电容降低与聚合物固化增加、分子量增加、粘度增加以及固化完成度相关。

表2
时间与电容

时间(秒)	28KHz下的电容(pF)
0	32.78
40	33.01
80	32.91
140	31.88
200	31.26
283	29.84
343	27.50
403	25.40
463	25.32
583	25.13
703	24.67
823	24.23
1003	24.25
1183	24.21
1363	24.08
1543	24.12
1723	24.11
1903	24.03
2103	24.12
3423	23.92

10 实施例3

- 如实施例1所述，将排列成6行(标记为a-f)、4排(标记为1-4)阵列的24个IDT沉积在聚酰亚胺片上。然后用与实施例1相同的可热固化的粘合剂将包含传感器阵列的聚酰亚胺片热密封，使其与4.5厘米×4.5厘米×0.15毫米厚的聚乙烯片(从实施例1的聚乙烯管状袋制得)相连，使IDT朝向聚乙烯。首先将三个边缘密封，形成有开口端的袋，然后填充入IBA、THFA和
- 15 2-EHA各4毫升。加入引发剂(Darocur 1173)和电荷转移剂(IOTG)各0.4% (体积)。然后用流动氮气使敞开的袋脱气5分钟，然后将袋的开口端热密封。

然后，将袋浸在冰水中，暴露于距离约10厘米的UV光(350nm黑光灯，Osram Sylvania, Danvers MA)下5分钟，进行聚合。

如实施例1所述测定每个IDT的电学性质，结果报道在下表3中。注意，位置3b没有产生

信号。

表3

袋内不同位置的电容(pF)

	a	b	c	d	e	f
1	21.16	21.6	21.61	22.06	22.26	23.62
2	21.32	21.89	21.79	22.59	23.03	24.54
3	21.34		22.01	22.68	23.37	25.04
4	21.73	21.98	22.31	22.62	23.19	24.79

- 5 表3数据表明，袋内不同空间位置的28KHz电容值有差异。该实施例描述了用传感器阵列在反应容器内捕获的性质的光谱分布的独特理解。

实施例4

- 如实施例1所述，将特氟隆(聚四氟乙烯)涂布的k型热电偶(Omega Engineering, Stamford CT)放入10厘米聚乙烯管状袋(4.5厘米直径×0.5毫米厚)的一个开口端内。然后将管的末端热密封，热电偶周围的开口用少量5分钟环氧树脂(Devcon, Danvers MA)密封。将袋置于干燥盒子(Vacuum Atmospheres, Hawthorne, CA)内，将热电偶连接于871A型数字温度计(Omega Engineering)上。然后，通过袋的开口端加入5.61克(50.0毫摩尔)1-辛烯、100.0微升(1.00微摩尔，用甲苯配成0.01M)乙烯-双-茚基二氯化锆(Strem Chemical, Newburyport MA)，然后加入0.58毫升(1.00毫摩尔，1.7M，用甲苯配)methylalumoxane(Albemarle, Baton Rouge LA)。立即将袋的开口端热密封，监测袋内物质的温度，记录成时间的函数。下表4报道了这些试验记录的时间与温度的数据。

表4
时间与温度

时间 (秒)	温度 (°C)	时间 (秒)	温度 (°C)	时间 (秒)	温度 (°C)
0.0	29.7	270.0	38.8	900.0	82.2
10.0	30.0	300.0	40.0	930.0	86.9
20.0	30.3	330.0	41.8	960.0	91.9
30.0	30.6	360.0	42.8	990.0	92.8
40.0	31.1	390.0	44.2	1020.0	93.5
50.0	31.3	420.0	45.6	1050.0	97.2
60.0	31.6	450.0	47.0	1080.0	96.2
70.0	32.1	480.0	47.8	1110.0	87.5
80.0	32.1	510.0	49.0	1140.0	79.5
90.0	32.8	540.0	50.4	1170.0	77.7
100.0	33.1	570.0	51.1	1200.0	76.2
110.0	33.4	600.0	52.7	1230.0	79.0
120.0	33.7	630.0	54.2	1260.0	75.9
130.0	34.0	660.0	55.9	1290.0	74.1
140.0	34.3	690.0	59.0	1320.0	72.6
150.0	34.4	720.0	61.2	1350.0	71.3
160.0	35.0	750.0	62.2	1380.0	69.1
170.0	35.5	780.0	66.1	1410.0	63.3
180.0	35.8	810.0	69.5	1440.0	61.2
210.0	36.7	840.0	73.4	1470.0	59.2
240.0	37.5	870.0	77.7	1500.0	57.4

表4数据表明，袋内物质的温度随反应时间的增加而升高，然后在反应完成时降低。该

5 实施例显示了实时、可逆的连续监测。

实施例5

将使用石英晶体(SC-501-1)，探头 (TPS-550)和监测器(PM-710, Maxtec, Santa Fe Springs CA)的 QCM 仪器密封在聚乙烯管状袋(如实施例1，经测定为10厘米×4.5厘米×0.15
10 厘米厚)的一个侧壁上，将晶体扣环放在聚乙烯管内，并直接螺纹连接在管外部的探头上。然后用解剖刀仔细地切去覆盖晶体的管部分。然后将管的一端热密封闭合，加入30.0克99.8
% 2-EHA和0.2%Esaqure KB1光引发剂(Sartomer, West Chester PA)的溶液。然后，用置于袋开口端并放入溶液内的18号针头以氮气对溶液汽提(strippe)20分钟。取出针，迅速将
管的开口端热密封闭合。将QCM连接于频率监测器，使袋暴露在UV光源下。测定不同时间间
15 隔的QCM共振频率，其结果显示在表5中。

表5
频率与时间

时间 (秒)	频率 (Hz)	时间 (秒)	频率 (Hz)	时间 (秒)	频率 (Hz)
0	4.9978998	254	4.9887250	439	4.9886750
10	4.9978988	270	4.9887240	444	4.9886700
20	4.9978980	301	4.9887230	451	4.9886650
30	4.9978910	304	4.9887220	458	4.9886600
40	4.9978946	308	4.9887210	503	4.9886550
50	4.9978962	311	4.9887200	509	4.9886500
113	4.9983741	315	4.9887190	515	4.9886450
180	4.9983668	324	4.9887160	520	4.9886400
190	4.9892747	329	4.9887140	526	4.9886350
205	4.9889022	334	4.9887120	531	4.9886300
200	4.9887358	339	4.9887100	536	4.9886250
205	4.9887351	348	4.9887060	541	4.9886200
210	4.9887346	356	4.9887020	545	4.9886150
220	4.9887332	400	4.9887000	550	4.9886100
225	4.9887331	407	4.9886960	554	4.9886050
230	4.9887330	414	4.9886920	558	4.9886000
240	4.9887280	417	4.9886900	607	4.9885900
245	4.9887270	425	4.9886850	613	4.9885800
250	4.9887260	432	4.9886800	619	4.9885700

表5数据表明，由于初始的聚合热导致密度降低，晶体频率起初有所增加，随后，晶体频率随着单体转变成聚合物的增加而降低。这表明频率被连续的监测并且有连续的响应。

实施例6

在实施例1的10厘米聚乙烯管状袋(4.5厘米直径×0.5毫米厚)的一个开口端放入漫反射探头(目录号R200-REF-VIS/NIR, Ocean Optics, Dunedin FL)。然后，用脉冲热密封仪将靠近探头的管末端热密封，探头周围的开口用82518 RTV硅酮橡胶密封剂(Loctite, Rocky Hill CT)密封。在管的开口端加入3.2克(30毫摩尔)2-异丙基苯胺、2.18克(15毫摩尔40%水溶液)乙二醛、30毫升乙醇和0.05克甲酸。然后将管的开口端热密封闭合，将袋置于深色容器内以限制漫射光。将光源(LS-1钨卤灯, Ocean Optics, Dunedin FL)连接在漫反射探头的激发端。将分光光度计(SD2000, 100微米狭缝, 600线/毫米, Ocean Optics, Dunedin FL)连接于该漫反射探头的测定端。监测5小时内的不同时间袋内物质之间反应的进行的混合物的可见光透射光谱。用计算机将数据记录成光源校正相对的619nm下透射值，其结果以表格形式显示在表6中。

表6

光透射(619nm的计数) 与 时间

时间 (分钟)	计数	时间 (分钟)	计数	时间 (分钟)	计数
0	153	100	92	200	63
4	140	104	94	204	60
8	129	108	91	208	62
12	125	112	87	212	61
16	122	116	88	216	58
20	117	120	87	220	61
24	117	124	86	224	57
28	116	128	84	228	58
32	117	132	84	232	62
36	116	136	80	236	56
40	116	140	83	240	60
44	112	144	79	244	60
48	112	148	79	248	61
52	108	152	78	252	61
56	108	156	73	256	59
60	106	160	74	260	59
64	106	164	74	264	59
68	103	168	73	268	60
72	100	172	68	272	57
76	100	176	66	276	59
80	98	180	65	280	57
84	92	184	66	284	59
88	100	188	67	288	60
92	96	192	62	292	59
96	97	196	63	296	60

表6的数据表明，在反应期间，光学透射的相对值开始为最大，然后随着反应的进行而
5 减小直至其达到平衡状态，这证明，袋内反应的光学性质可被连续监测并且有连续的响应。

实施例7

将具有5kHz中央频率的电子蜂鸣器(70dB PC Piezo Model 273-074, Radio Shack, Fort
Worth TX)与9伏电池和开关相连。然后将该组件放在聚乙烯管状袋(4.5厘米直径×0.15毫米
10 厚，目录号2062T23 McMaster Carr, Chicago IL)内，然后热密封。将该装置放在另一相同
的聚乙烯管状袋内，将袋的一端热密封。然后在外部的管内填入100克99.8% 2-EHA和0.2%
Esacure KB-1光引发剂，用流动的氮气脱气5分钟，然后将剩余的末端密封。

打开蜂鸣器，用365nm 8W UV光源(UVP, Upland CA)以30秒脉冲(butst)照射样品5分钟。
在每次脉冲后，关闭UV光源，将来自蜂鸣器的10秒声音信号通过离样品2英寸的麦克风
15 (D660S, AKG Acoustics, Nashville TN)传导通过混合器(Eurorack MX 802A-ULN型, Behringer,
Edmonds WA)，用Microsoft Sound Recorder v5.0数字化到笔记本电脑中。对数据进行快速

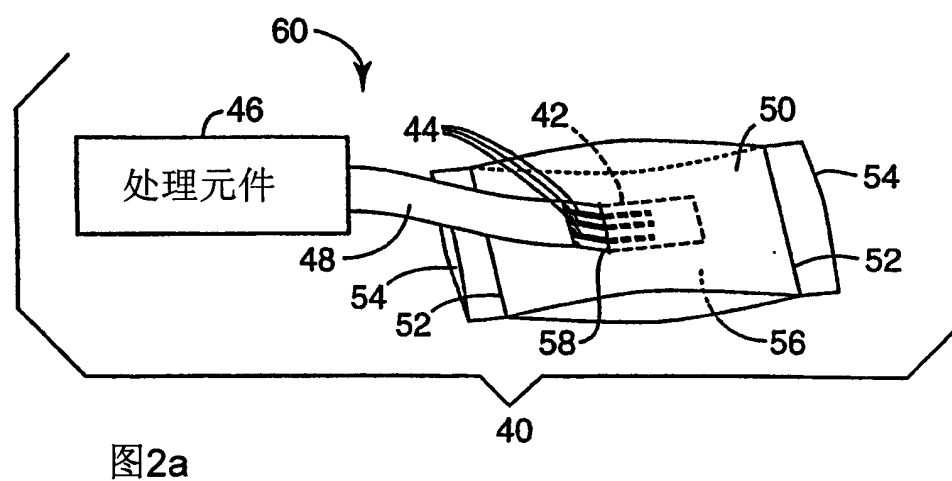
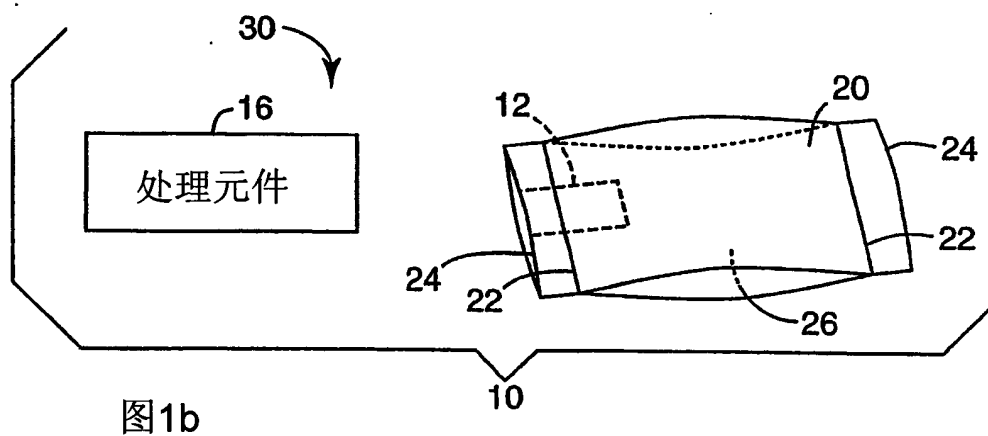
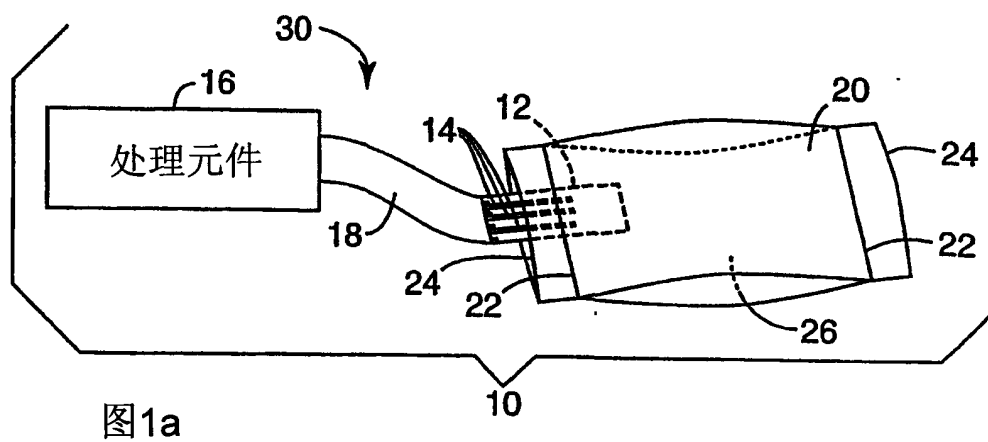
Fourier转变。下表7中报道了蜂鸣器最大输出频率与时间的关系。

表7
频率与时间

时间(秒)	频率(Hz)
0.5	4962.37
1.0	4964.335
1.5	4954.778
2.0	4179.11
2.5	3927.506
3.0	3867.99
3.5	4008.637
4.0	4035.396

- 5 数据显示了从自由流动的液体到橡胶状聚合物状态的转变。这证实了该传感器的用途，该传感器具有自由漂浮的响应元件，它与外部的处理元件远距离相沟通，并实时地返回袋内材料性质的信息。

- 本领域技术人员显然能在不脱离本发明范围和内容的情况下对本发明作各种改动和变化。应理解，本发明并不能不合适地局限于本文所描述的实施方案。
- 10



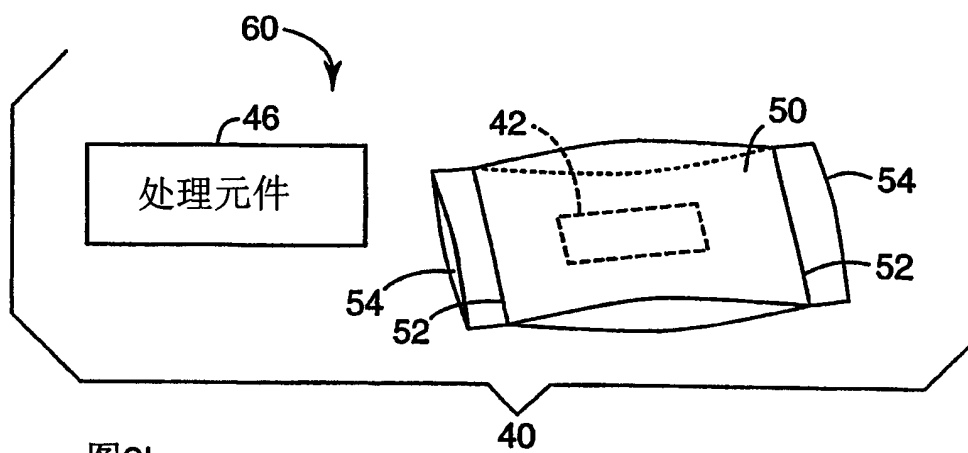


图2b

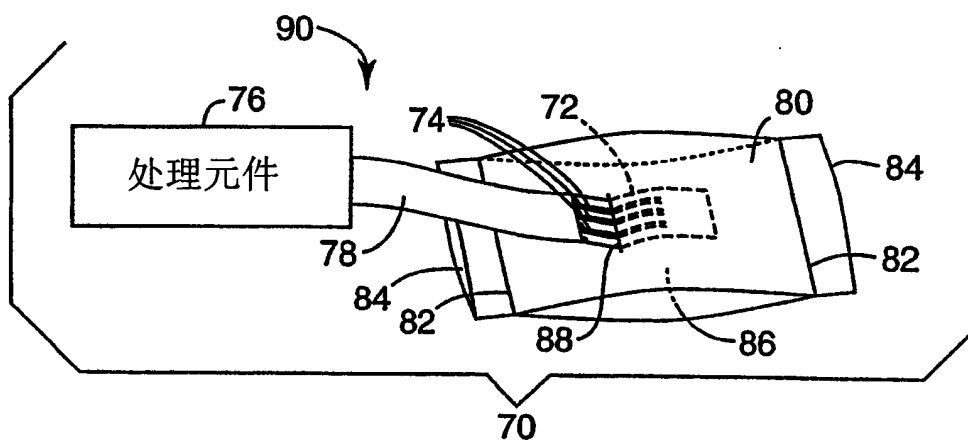


图3a

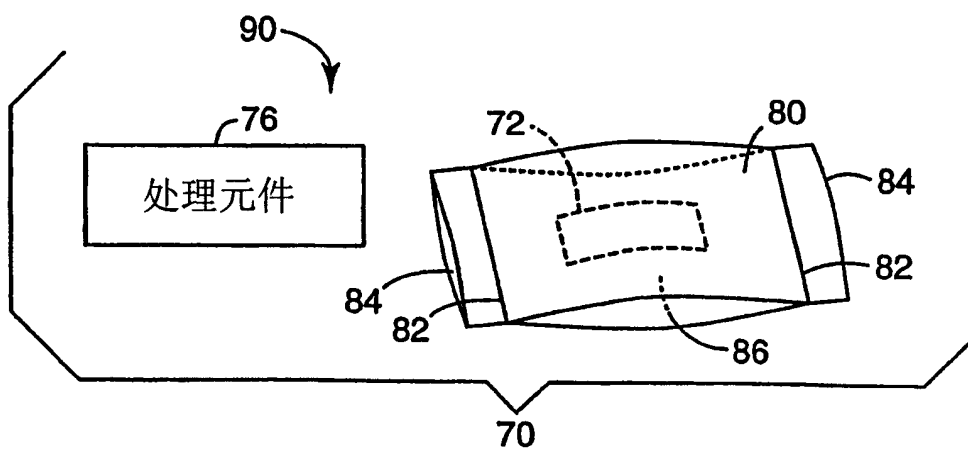


图3b

