

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092480 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.11(51) Int. Cl. *G01N 27/414* (2006.01)
H01L 51/05 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.05.15

(54) БИОДАТЧИК С ПОРИСТЫМ КАПИЛЛЯРНЫМ СЛОЕМ

(31) 2018901675

(32) 2018.05.15

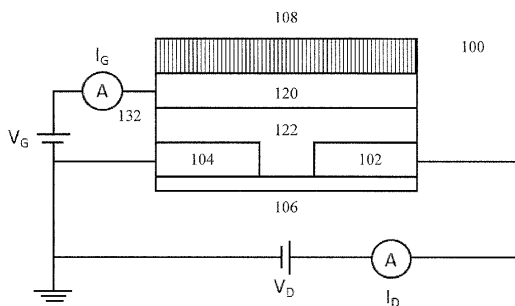
(33) AU

(86) PCT/AU2019/050458

(87) WO 2019/218011 2019.11.21

(71) Заявитель:
ЛАЙФ САЙЕНС БАЙОСЕНСОР
ДАЙАГНОСТИКС ПТИ ЛТД (AU)(72) Изобретатель:
Дастур Пол (AU)(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к органическим тонкопленочным датчикам, а также к их подготовке и использованию в применениях обнаружения, в частности в применениях обнаружения глюкозы.



A1

202092480

202092480

A1

БИОДАТЧИК С ПОРИСТЫМ КАПИЛЛЯРНЫМ СЛОЕМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к органическим тонкопленочным датчикам и к их подготовке и использованию в применениях обнаружения и, в частности, в применениях обнаружения глюкозы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Быстрое развитие датчиков на органических тонкопленочных транзисторах (OTFT, organic thin film transistor) в последние годы обусловлено в основном уникальными физическими свойствами полимерных устройств, в том числе их гибкостью и возможностью изготовления с использованием экономичных методов на основе растворов. Работа по развитию OTFT для новых и существующих применений была сосредоточена в двух главных областях. Во-первых, осуществлялись систематические усовершенствования в материалах и процессах изготовления, которые привели к улучшению традиционных рабочих параметров органических устройств, делая их сравнимыми с их неорганическими аналогами. Во-вторых, усовершенствования в пленочной морфологии органического полупроводникового слоя были сделаны с целью устранения электронных и/или дырочных ловушек и улучшения переноса свободных носителей в полимерных полупроводниковых материалах. Прогресс также был достигнут в развитии органических диэлектрических слоев высокой емкости, и было сообщено о больших усовершенствованиях в производительности OTFT. Внутренняя совместимость органических материалов с биологическими молекулами делает OTFT пригодными для использования в применениях биообнаружения.

Авторы настоящего изобретения успешно изготовили устройство OTFT, способное измерять уровни аналита в широком диапазоне концентраций и которое является простым и сравнительно дешевым в производстве. Устройство может открыть путь для коммерчески пригодного датчика глюкозы, который позволяет оценивать концентрацию глюкозы в крови путем определения уровня глюкозы в слюне, а не в крови. Такое устройство позволит избавлять диабетиков от необходимости в получении образца крови при определении уровня глюкозы в крови. Устройство также может открыть путь для обнаружения других аналитов аналогичным образом.

Ссылка на любой уровень техники в описании изобретения не является подтверждением или предположением того, что этот уровень техники образует часть общего знания в любой юрисдикции, или что специалист в данной области техники может рассматривать это как релевантный уровень техники и/или объединять его с другими фрагментами уровня техники.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретения предусмотрен датчик на основе органического тонкопленочного транзистора для обнаружения присутствия аналита в образце жидкости, причем датчик включает в себя:

пористый капиллярный слой, имеющий первую поверхность и вторую поверхность, причем первая поверхность выполнена с возможностью приема образца жидкости;

фермент, расположенный на или в пористом слое и служащий для облегчения генерации носителя заряда из аналита;

полимерный затворный слой, контактирующий со второй поверхностью пористого слоя и выполненный с возможностью подключения к нему омического проводника для подачи затворного напряжения на полимерный затворный слой, причем полимерный затворный слой является проводящим для носителей заряда; и

органический полупроводниковый слой, выполненный с возможностью подключения к нему истокового электрода и стокового электрода.

Согласно варианту осуществления, датчик дополнительно включает в себя омический проводник, контактирующий с полимерным слоем, выполненным с возможностью подачи затворного напряжения на полимерный затворный слой.

Согласно варианту осуществления, органический полупроводниковый слой соединен с истоковым электродом и стоковым электродом и находится между ними.

Согласно варианту осуществления, пористый слой имеет толщину от около 50 нм до около 500 мкм. Предпочтительно, толщина составляет до 200 мкм. Более предпочтительно, толщина составляет до 100 мкм. Еще более предпочтительно, толщина составляет до 80 мкм. Наиболее предпочтительно, толщина составляет до 60 мкм. Альтернативно или дополнительно, толщина составляет от 500 нм. Более предпочтительно толщина составляет от 1 мкм. Еще более предпочтительно, толщина составляет от 20 мкм. Наиболее предпочтительно, толщина составляет от 40 мкм. В предпочтительной форме, толщина составляет около 50 мкм.

Согласно варианту осуществления, пористый слой сформирован из такого материала, что краевой угол жидкости, предпочтительно, биологической жидкости, более предпочтительно, разведенной слюны или неразведенной слюны или необработанной слюны ("неразбавленной слюны") на первой поверхности пористого слоя равен 60° или менее. Предпочтительно, краевой угол равен 50° или менее. Более предпочтительно, краевой угол равен 45° или менее. Еще более предпочтительно, краевой угол равен 40° или менее. Наиболее предпочтительно, краевой угол равен 38° или менее.

Согласно варианту осуществления, пористый слой включает в себя множество пор, имеющих размер поры от 50 нм до 2000 нм. Предпочтительно, размер поры составляет до 1600 нм. Более предпочтительно, размер поры составляет до 1200 нм. Наиболее предпочтительно, размер поры составляет до 1000 нм. Альтернативно или дополнительно, размер поры составляет от 80 нм. Более предпочтительно размер поры составляет от 100 нм. Наиболее предпочтительно, размер поры составляет от 150 нм.

Согласно варианту осуществления пористый слой имеет коэффициент пористости от около 30% до около 95%. Предпочтительно коэффициент пористости составляет до около 90%. Альтернативно или дополнительно, коэффициент пористости составляет от около 35%. Предпочтительно, коэффициент пористости составляет от около 40%. Более предпочтительно, коэффициент пористости составляет от около 45%. Наиболее предпочтительно, коэффициент пористости составляет от около 50%.

Очевидно, что ряд разных пористых материалов может использоваться для формирования пористого слоя, например, пористый керамический материал, пористый металл, пористый слой, сформированный из белкового волокна, или пористый полимерный слой. В предпочтительных формах изобретения, пористый слой является пористым полимерным слоем. Пористый полимерный слой может быть слоем гомополимера, сополимера или смеси полимеров.

В определенных формах, пористый полимерный слой включает в себя, состоит из, или по существу состоит из пористого полимера, фермента и, опционально, одной или более добавок, выбранных из группы, состоящей из эластомера, стабилизатора или поверхностно-активного вещества.

В формах изобретения, где пористый слой является пористым полимерным слоем, предпочтительно, чтобы полимерный слой был сформирован из полимера, который имеет температуру стеклования по меньшей мере 50°C . Более предпочтительно, температура стеклования составляет по меньшей мере 70°C . Еще более предпочтительно, температура стеклования составляет по меньшей мере 80°C . Еще более предпочтительно, температура

стеклования составляет по меньшей мере 90°C. Наиболее предпочтительно, температура стеклования составляет около 95°C.

В формах изобретения, где пористый слой является пористым полимерным слоем, предпочтительно, чтобы пористый полимерный слой был сформирован из полимера, который растворим в органическом растворителе. Предпочтительно, полимер растворим в полярном беспротонном растворителе, например диметилсульфоксиде.

В формах изобретения, где пористый слой является пористым полимерным слоем, предпочтительно, чтобы пористый полимерный слой был сформирован из полимера, который сформирован из одного или более повторяющихся мономерных звеньев, причем одно или более повторяющихся мономерных звеньев не включают атом галогена. Предпочтительно, одно или более повторяющихся мономерных звеньев состоят из атомов C, N, O и H. Более предпочтительно, одно или более повторяющихся мономерных звеньев состоят из атомов C, N и H.

Согласно варианту осуществления, пористый капиллярный слой является слоем пористого полиакрилонитрила (ПАН).

В одном или более вариантах осуществления, пористый капиллярный слой наносится непосредственно на поверхность полимерного затворного слоя.

В одном или более вариантах осуществления, полимерный затворный слой наносится непосредственно на поверхность органического полупроводникового слоя.

В одном или более вариантах осуществления, датчик также содержит слой подложки. Предпочтительно, по меньшей мере истоковый электрод и стоковый электрод располагаются на подложке. В по меньшей мере одной форме, каждый из истокового электрода, стокового электрода и органического полупроводника контактирует с подложкой. Подложка может быть стеклянной или любой другой пригодной подложкой, известной специалистам в данной области техники, например, бумагой или недорогим пластиком, например, полиэтилентерефталатом (ПЭТ).

В предпочтительной форме изобретения, аналитом является глюкоза, а ферментом является глюкооксидаза.

Во втором аспекте изобретения, предусмотрен способ формирования органического датчика на основе тонкопленочного транзистора, выполненного согласно первому аспекту изобретения, причем способ включает в себя формирование пористого капиллярного слоя методом инверсии фаз.

В одном варианте осуществления, пористый слой формируется *in situ*, на поверхности полимерного затворного слоя. В альтернативном варианте осуществления,

пористый слой сначала формируется на подложке, которая отделена от датчика на основе органического тонкопленочного транзистора, и затем удаляется с подложки и наносится на поверхность полимерного затворного слоя.

В третьем аспекте изобретения, предусмотрен способ формирования датчика на основе органического тонкопленочного транзистора для обнаружения присутствия аналита в образце жидкости, причем способ включает в себя:

предоставление слоистой структуры, включающей в себя по меньшей мере органический полупроводниковый слой, выполненный с возможностью подключения к нему истокового электрода и стокового электрода, и полимерный затворный слой; и

расположение пористого капиллярного слоя на поверхности полимерного затворного слоя;

причем пористый капиллярный слой включает в себя, или обработан так, чтобы включать, фермент для облегчения генерации носителя заряда из аналита.

В одном варианте осуществления, этап расположения пористого капиллярного слоя на поверхности полимерного затворного слоя включает в себя формирование пористого капиллярного слоя на поверхности полимерного затворного слоя методом инверсии фаз.

В одном или более вариантах осуществления, метод инверсии фаз включает в себя:

формирование влажной пленки раствора полимера на поверхности подложки, причем раствор полимера включает в себя по меньшей мере полимер, растворенный в растворителе; и

нанесение не-растворителя на влажную пленку, причем не-растворитель способен смешиваться с растворителем, для формирования пористой полимерной мембраны и для удаления растворителя из пор пористой полимерной мембраны.

В одной форме подложка является поверхностью полимерного затворного слоя. В альтернативной форме, подложка является инертным слоем, отдельным от датчика на основе органического тонкопленочного транзистора, и способ дополнительно включает в себя удаление пористого капиллярного слоя с подложки до его расположения на поверхности полимерного затворного слоя.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения и дополнительные варианты осуществления аспектов, описанных в предыдущих абзацах, будут понятны из нижеследующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылкой на прилагаемые чертежи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: схема, демонстрирующая структуру устройства в соответствии с одним вариантом осуществления изобретения.

Фиг. 2: схема, демонстрирующая структуру устройства в соответствии с одним вариантом осуществления изобретения.

Фиг. 3: микрофотографии пористых мембран из поли(акрилонитрила) (ПАН), сделанные сканирующим электронным микроскопом (СЭМ). Измерительная линейка на снимке (а) имеет длину 100 мкм, а измерительная линейка на снимке (b) имеет длину 1 мкм.

Фиг. 4: фотография, изображающая краевой угол воды на датчике глюкозы (а) с поли(акрилонитрилом) (ПАН) и (b) без ПАН.

Фиг. 5: (а) обзорная спектрограмма РФС чистой пленки из Нафiona; (b) детальные спектрограммы РФС чистой мембраны из ПАН (сплошная линия), бислоя Нафion / ПАН (пунктирная линия) и бислоя Нафion / ПАН, контактирующего с раствором аналита (пунктирная линия).

Фиг. 6: схема, изображающая архитектуру устройства датчика, включающего в себя пористые мембраны из поли(акрилонитрила), (а) слой 1, электроды, ИТО; (b) слой 2, полимерный полупроводник, РЗНТ; (с) слой 3, затворный электрод, Нафion; (d) слой 4, пористая мембрана, ПАН; (е) слой 5, фермент, GOX. Каждая изображенная подложка содержит два датчика.

Фиг. 7: (а) фотография датчиков, расположенных на столе струйного принтера после печати слоя GOX, датчики слева содержат пористую мембрану из ПАН, а датчики справа не содержат пористой мембраны из ПАН; (b) отклик датчика на добавление раствора 10 ммоль глюкозы в момент времени $t = 180$ с в устройство, содержащее мембрану из ПАН (сплошная линия), и устройство без мембраны из ПАН (пунктирная линия).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В первом аспекте изобретения предусмотрен датчик на основе органического тонкопленочного транзистора для обнаружения присутствия аналита в образце жидкости, причем датчик включает в себя:

пористый капиллярный слой, имеющий первую поверхность и вторую поверхность, причем первая поверхность выполнена с возможностью приема образца жидкости;

фермент, расположенный на или в пористом слое и служащий для облегчения генерации носителя заряда из аналита;

полимерный затворный слой, контактирующий со второй поверхностью пористого слоя, причем полимерный затворный слой выполнен с возможностью соединить омический проводник с полимерным затворным слоем для подачи затворного напряжения на полимерный затворный слой, при этом полимерный затворный слой является проводящим для носителей заряда; и

органический полупроводниковый слой, выполненный с возможностью подключения к нему истокового электрода и стокового электрода.

Пример датчика 100 на основе органического тонкопленочного транзистора в соответствии с одним вариантом осуществления изобретения проиллюстрирован на фиг. 1, которая обеспечивает концептуальное представление структуры датчика 100. Датчик 100 включает в себя стоковый электрод 102 и истоковый электрод 104, расположенные на поверхности подложки 106. Датчик включает в себя трехслойную пленочную структуру, которая включает в себя: пористый капиллярный слой 108, полимерный затворный слой 120 и органический полупроводниковый слой 122. Органический полупроводниковый слой 122 покрывает участок стокового и истокового электродов, при этом органический полупроводниковый слой 108 контактирует со стоковым электродом 102 и истоковым электродом 104 и проходит между ними. Полимерный затворный слой 120 располагается на поверхности органического полупроводникового слоя 122. Омический проводник 132 контактирует с полимерным затворным слоем 120, чтобы затворное напряжение могло подаваться на полимерный затворный слой 120. Пористый капиллярный слой 108 располагается на поверхности полимерного затворного слоя 120. Поверхность пористого капиллярного слоя 108 открыта для приема образца жидкости. Фермент располагается в и/или на поверхности пористого капиллярного слоя 108. Пористый капиллярный слой 100 не располагается между затворным и стоковым электродами. Пористый капиллярный слой 100 не выполнен с возможностью позволять омическому проводнику соединяться с пористым капиллярным слоем.

Авторы изобретения установили, что включение пористого капиллярного слоя, включающего в себя фермент, в органический тонкопленочный транзистор обеспечивает преимущества. Тому есть две основные причины. Во-первых, после нанесения образца жидкости на поверхность пористого капиллярного слоя, пористый капиллярный слой демонстрирует капиллярный эффект, который усиливает включение образца жидкости в устройство, этот капиллярный эффект имеет возможность гарантированной доставки

стандартного объема образца жидкости внутрь устройства. Во-вторых, капиллярный эффект приводит к хорошему смачиванию внутренней пористой структуры пористого капиллярного слоя, которое приводит к высокой степени обработки аналита в образце жидкости ферментом, удерживаемым в пористом капиллярном слое. Это полезно, поскольку приводит к эффективной генерации носителей заряда в устройстве и, следовательно, быстрому обнаружению аналита, если он присутствует, в образце жидкости.

Специалисту в данной области техники очевидно, что пористый капиллярный слой 108 может быть сформирован из различных материалов, включающих в себя: пористую керамику, пористые металлы, пористые белковые волокна или пористые полимеры. Однако в общем случае пористые полимеры предпочтительны для простоты изготовления датчика. Пригодные полимеры включают в себя, но без ограничения: полиакрилонитрил, полисульфон, полиэфирсульфон, полистирол, полибутадиен, полистирол, полиимиды, полиамиды и фторополимеры. Обычно пористый капиллярный слой сформирован из материала, который не идентичен материалу, из которого сформирован полимерный затворный слой. Когда полимерный затворный слой сформирован из Нафiona (Nafion), пористый капиллярный слой не сформирован из Нафiona. Предпочтительно, пористый капиллярный слой не сформирован из Нафiona.

В идеале, пористый капиллярный слой 108 сформирован из материала, который имеет малый краевой угол для жидкости образца жидкости, чтобы гарантировать быстрое всасывание образца жидкости в пористый капиллярный слой 108 и хорошее смачивание поверхностей пор пористого капиллярного слоя 108.

Предпочтительно, пористый капиллярный слой имеет форму слоя, который позволяет быстро формировать каплю, предпочтительно, каплю жидкости, более предпочтительно, каплю биологической жидкости, более предпочтительно, каплю слюны, например, каплю неразбавленной слюны или каплю обработанной или разведенной слюны, на пористом капиллярном слое, которая имеет малый краевой угол с пористым капиллярным слоем.

Предпочтительно, пористый капиллярный слой сформирован из слоя, имеющего высокую степень смачиваемости капель жидкости, более предпочтительно, капель биологической жидкости, более предпочтительно, капель слюны, более предпочтительно, капель неразбавленной слюны или капель обработанной или разведенной слюны.

Тем не менее, предпочтительно, чтобы пористый капиллярный слой 108 был пористым слоем из поли(акрилонитрила) (ПАН). ПАН имеет физические свойства,

которые делают его особенно полезным в качестве пористого капиллярного слоя 108. ПАН теплостоек, обладая температурой стеклования (T_g) $\sim 95^\circ\text{C}$ и температурой плавления (T_m) $> 300^\circ\text{C}$. При этом ПАН демонстрирует хорошую теплостойкость, что желательно в датчике, поскольку это означает, что в ходе обычного использования T_g вряд ли будет превышена. В случае превышения T_g пористая структура может схлопываться. ПАН также обладает высокой прочностью, высоким модулем упругости и низкой плотностью. Кроме того, с точки зрения изготовления, ПАН растворим в диметилсульфоксиде (ДМСО) и может использоваться для изготовления пористых полимерных мембран методом инверсии фаз / иммерсионного осаждения.

В предпочтительном варианте осуществления, пористый капиллярный слой имеет достаточно низкую поверхностную энергию, благодаря чему телесная жидкость, предпочтительно слюна, предпочтительно неразведенная или не обработанная иным образом слюна, или обработанная слюна быстро смачивает пористый капиллярный слой и проникает в него.

Как рассмотрено выше, пористый капиллярный слой 108 включает в себя фермент. Фермент может располагаться на поверхности пористого капиллярного слоя 108 и/или может располагаться в пористом капиллярном слое 108, благодаря чему фермент оказывается открытым на поверхностях пор в пористом капиллярном слое 108.

Фермент выбирается таким образом, чтобы облегчить генерацию носителей заряда, когда аналит контактирует с устройством. Носителями заряда обычно являются электроны, анионы или катионы (например, ионы водорода / протоны). Генерации носителей заряда может дополнительно способствовать присутствие электрического поля. Как будет описано, эти сгенерированные носители заряда могут вносить свой вклад в электрический ток через устройство. Очевидно, что для любого конкретного аналита можно использовать различные ферменты. Дополнительно, с учетом разнообразия доступных ферментов, устройство, описанное ниже, можно адаптировать или усовершенствовать для обнаружения различных аналитов.

Особенно предпочтительным классом ферментов является оксидоредуктаза. Оксидоредуктаза для использования в устройстве может действовать на любую из следующих групп доноров: группа СН-ОН доноров (спиртовые оксидоредуктазы), альдегидная или оксогруппа доноров, группа СН-СН доноров (оксидоредуктазы СН-СН), группа СН- NH_2 доноров (аминокислотные оксидоредуктазы, моноаминоксидазы), группа СН- NH доноров, NADH или NADPH, другие азотные соединения в качестве доноров, серная группа доноров, гемовая группа доноров, дифенолы и родственные вещества в

качестве доноров, пероксид в качестве акцептора (пероксидазы), водород в качестве доноров, одиночные доноры с включением молекулярного кислорода (оксигеназы), спаренные доноры с включением молекулярного кислорода, супероксидные радикалы в качестве акцепторов, группы SH или SH_2 , железосерные белки в качестве доноров, редуцированный флаводоксин в качестве донора, фосфор или мышьяк в качестве доноров, X-H и Y-H для формирования связи X-Y или оксидоредуктазы, которые окисляют ионы металлов.

Полимерный затворный слой 120 располагается между пористым капиллярным слоем 108 и органическим полупроводниковым слоем 122. Функцией полимерного затворного слоя 120 является облегчение переноса носителей заряда, сгенерированных в пористом капиллярном слое 108 из аналита при подаче затворного напряжения. Для формирования полимерного затворного слоя 120 могут использоваться разные полимеры в зависимости от характера аналита, фермента и/или носителя заряда. В предпочтительной форме, носителями заряда являются протоны (например, ионы водорода), и полимерный затворный слой 120 является протонопроводящим. Предпочтительно, полимерный слой обладает проводимостью для протонов, которая больше, чем проводимость для протонов органического полупроводникового слоя 122. Проводимость объясняется проницаемостью полимерного затворного слоя 120 для носителей заряда, например, если проводимость возникает вследствие миграции носителей заряда; альтернативно, проводимость может возникать посредством другого механизма, например, механизма Гротгуса. Когда носителем заряда является протон или электрон, полимерный затворный слой может быть протонопроводящим или электропроводящим.

В предпочтительных формах изобретения, полимерный затворный слой 120 содержит, состоит, или состоит по существу из фторполимера на основе сульфонированных сополимеров тетрафторэтилена, например, сополимера, содержащего тетрафторэтиленовый скелет и группы перфторалкилового эфира, оканчивающиеся сульфонатными группами. Более предпочтительно, фторполимер на основе сульфонированных сополимеров тетрафторэтилена является сополимером тетрафторэтилена и перфторо-3,6-диокса-4-метил-7-октенсульфоновой кислоты. Примером пригодного полимера является сополимер тетрафторэтилена и перфторо-3,6-диокса-4-метил-7-октенсульфоновой кислоты (обычно именуемый Нафионом).

В предпочтительных формах изобретения полимерный затворный слой имеет толщину в пределах от около 50 нм до около 5 мкм. Предпочтительно, чтобы толщина составляла от около 200 до около 800 нм.

Органический полупроводниковый слой 122 выполнен с возможностью пропускать электрический ток между истоковым электродом и стоковым электродом в результате генерации этих носителей заряда.

Органический полупроводниковый слой 122 включает в себя одно или более органических соединений. Для использования пригодно любое органическое соединение, обладающее полупроводниковыми свойствами. Однако одно или более органических соединений предпочтительно выбирать из группы, состоящей из: полиацетиленов, порфиринов, фталоцианинов, фуллеренов, полипарафениленов, полифениленвиниленов, полифлуоренов, политиофенов, полипирролов, полипиридинов, поликарбазолов, полипиридинвиниленов, полиарилвиниленов, поли(р-фенилметилвиниленов), включающих в себя производные и их сополимеры, и дополнительно включающих в себя их комбинации. Более предпочтительно, одно или более органических соединений выбирают из группы, состоящей из следующих: поли(9,9-диоктилфлуорен-2,7-диил-ко-бис-N,N-(4-бутилфенил)-бис-N,N-фенил-1,4-фенилендиамин), поли(9,9-диоктилфлуорен-2,7-диил-ко-бензотиадиазол), поли(3-гексилтиофен), метиловый эфир (6,6)-фенил- C_{61} -бутановой кислоты, поли(2-метокси-5-(2'-этил-гексилокси)-1,4-фенилен-винилен) и их комбинаций. Наиболее предпочтительно, полупроводниковый слой включает в себя, состоит из, или по существу состоит из РЗНТ.

В предпочтительных формах изобретения, органический полупроводниковый слой имеет толщину от 20 нм до 500 нм. Предпочтительно, толщина слоя составляет до 350 нм. Более предпочтительно, толщина слоя составляет до 200 нм. Наиболее предпочтительно, толщина слоя составляет до 150 нм. Альтернативно или дополнительно, толщина слоя составляет от 40 нм. Более предпочтительно толщина слоя составляет от 60 нм. Наиболее предпочтительно, толщина слоя составляет от 70 нм.

Использование датчика 100 будет описано ниже в отношении предпочтительного варианта осуществления, в котором датчик 100 служит для обнаружения присутствия глюкозы в образце слюны.

В ходе эксплуатации затворное напряжение V_G и стоковое напряжение V_D подается на датчик 100 (причем это напряжения относительно истокового электрода 104, как показано на фиг. 1), и образец жидкости, содержащий глюкозу, например, телесная жидкость, например, слюна, приводится в контакт в пористым капиллярным слоем 108. Образец жидкости впитывается во внутреннюю пористую структуру пористого капиллярного слоя, где глюкоза из образца жидкости вступает в контакт с ферментом глюкооксидазой (GOX), который присутствует в пористом капиллярном слое. Глюкоза

разлагается посредством ферментативной реакции с GOX, в результате чего вырабатывается H_2O_2 . Затворное напряжение V_G и стоковое напряжение V_D обеспечивают достаточно сильное электрическое поле для высвобождения H^+ из H_2O_2 , но не настолько сильное, чтобы вызвать электролиз воды, поскольку электролиз воды может привести к снижению отношения сигнал/шум датчика. Обычно подаваемые затворное напряжение и стоковое напряжение составляют от около 0 В до -2 В, например, около -1 В.

Ионы H^+ переносятся из пористого капиллярного слоя 108 через полимерный затворный слой 120 (например, Нафийон) в органический полупроводниковый слой. Это приводит к легированию полупроводника и, как следствие, току между стоковым и истоковым электродами. Не желая связывать себя теорией, авторы изобретения считают, что затворный потенциал управляет легированием и де-легированием полупроводниковой структуры посредством миграции ионов из места генерации ионов в активный канал органического полупроводника. Таким образом, увеличение количества ионов H^+ приводит к увеличению стокового тока, что позволяет установить соотношение между количеством глюкозы, присутствующей в образце, и величиной стокового тока. Затем измеряется стоковый ток, который обеспечивает указание на присутствие и концентрацию глюкозы в образце слюны.

Затворное напряжение V_G и стоковое напряжение V_D обеспечивают достаточно сильное электрическое поле для высвобождения H^+ из H_2O_2 , но не настолько сильное, чтобы вызвать электролиз воды, поскольку электролиз воды может привести к снижению отношения сигнал/шум датчика. В по меньшей мере одном варианте осуществления, подаваемые затворное напряжение и стоковое напряжение составляют от около 0 В до -2 В, например, около -1 В.

В альтернативной форме осуществления изобретения, как показано на фиг. 2, датчик 200 аналогичен датчику 100 на фиг. 1, но дополнительно содержит диэлектрический слой 234, расположенный между полимерным затворным слоем 220 и органическим полупроводниковым слоем 222 и контактирующий с ними.

Диэлектрический слой 234 содержит, состоит из, или состоит по существу из органического диэлектрического материала. Предпочтительно, органический диэлектрический материал обладает проводимостью в отношении протонов, которая больше, чем проводимость органического полупроводникового слоя 222. Предпочтительно органический диэлектрический материал является гигроскопичным изолятором, например поливинилфенолом. В частности, диэлектрический слой может содержать, состоять из, или состоять по существу из поли(4-винилфенола).

Специалисты в данной области техники могут предложить альтернативные диэлектрические материалы для использования в устройствах. Неограничивающие примеры включают в себя полиимид и поли(метил-метакрилат) (ПММА). В альтернативных вариантах осуществления диэлектрический слой может содержать легированный диэлектрический материал, например, поли(4-винилпиридин), легированный перхлоратом лития.

Пример

Изготовление устройства

В качестве подложки и электродов устройств использовали стеклянные подложки с заранее нанесенным рисунком из ИТО (ИТО 15 Ом на квадрат, производство Xin Yan Technology). Поли-3-гексилтиофен (РЗНТ) (молекулярный вес ~20000) растворили в CHCl_3 (Sigma-Aldrich) в различных концентрациях и разрушали ультразвуком в течение ~1 часа или до полного растворения материала. Поли-4-винилфенол (PVP) (Sigma-Aldrich) растворили в этаноле (Sigma-Aldrich) в концентрации 80 мг/мл и разрушали ультразвуком в течение ~1 часа или до полного растворения материала. Раствор Нафiona (5% по весу в низших алифатических спиртах и воде, Sigma-Aldrich) использовали по мере приема.

Стеклянные подложки с заранее нанесенным рисунком из ИТО очистили метанолом и дистиллированной водой. Раствор РЗНТ в CHCl_3 наносили центрифугированием на подложки при 2000 об/мин в течение 60 секунд. Приготовили растворы РЗНТ с концентрацией 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл и 40 мг/мл, со средней толщиной пленок, полученных центрифугированием из этих концентраций РЗНТ 22 нм, 36 нм, 74 нм, 108 нм и 390 нм, соответственно. На слое РЗНТ нанесли рисунок и затем оставили сохнуть на 15 минут при 40°C. Раствор Нафiona сначала наносили центрифугированием при 500 об/мин в течение 120 секунд.

Хотя представленные здесь устройства не включают в себя диэлектрический слой, диэлектрический слой может быть включен. Предпочтительный диэлектрический слой является слоем PVP. Для устройств, включающих в себя слой PVP, раствор PVP можно получать центрифугированием поверх слоя РЗНТ при 2000 об/мин в течение 60 секунд для формирования пленки толщиной ~400 нм, которую можно снабжать рисунком и высушивать. Затем для устройств, содержащих PVP, Нафion можно капать на область канала исток-сток и присоединять к площадке ИТО затвора подложки до высушивания в течение приблизительно 30 минут.

Пористые полимерные мембраны можно изготавливать с использованием метода инверсии фаз (иммерсионного осаждения). Во-первых, полимер в виде вязкого раствора полиакрилонитрила (ПАН) в растворителе ДМСО наносится на плоскую, жесткую подложку, например стеклянную, для формирования однородной "влажной" пленки. "Влажную" пленку можно наносить путем центрифугирования, каплями или с использованием метода печати, например, щелевой экструзии. "Влажная" пленка не является твердой, сухой пленкой, а является композитной пленкой, содержащей полимерную сетку с молекулами жидкого растворителя, находящимися в пустотах между полимерными цепями. Затем "влажная" пленка на жесткой подложке погружается в воду (не-растворитель), формируя пористую полимерную мембрану, когда растворитель ДМСО диффундирует из полимерной сетки в окружающую водяную баню, и вода диффундирует в полимерную сетку. Таким образом, растворитель обменивается на не-растворитель, что индуцирует осаждение полимера. Выбор растворителя и не-растворителя в значительной степени зависит от выбранного полимера, растворитель должен быть способен растворять полимер, тогда как не-растворитель является веществом, в котором полимер не растворяется. Растворитель и не-растворитель должны допускать смешивание, иначе растворитель не будет диффундировать в не-растворитель, и пористая полимерная мембрана не будет формироваться, вместо этого оставаясь "влажной" пленкой, содержащей растворитель. Изготовление является двухэтапным процессом, на втором этапе которого "влажная" пленка преобразуется в твердую пленку. После формирования твердой пленки, она обрабатывается с получением отдельных слоев желаемого размера и толщины и наносится на устройство как пористый капиллярный слой.

Для включения GOX в капиллярный слой, GOX осаждается поверх капиллярного слоя. Пористость капиллярного слоя усиливает дисперсию GOX по капиллярному слою.

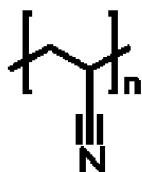
Тестирование устройства

Пористость мембран ПАН, изготовленных методом инверсии фаз, исследовали с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (см. фиг. 3) на Zeiss ZP FESEM, работающем при ускоряющем напряжении 2 кВ. В процессе изготовления мембраны использовали ДМСО в качестве растворителя и воду в качестве не-растворителя. С помощью СЭМ установили размер поры мембраны из ПАН в диапазоне 200 – 800 нм.

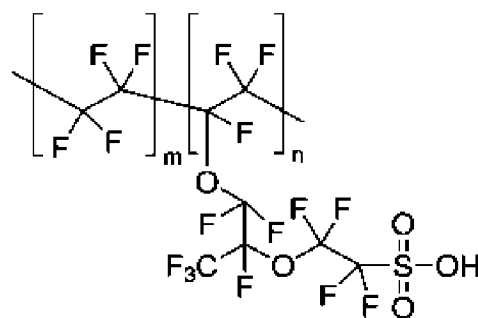
Для исследования потенциала капиллярности мембран ПАН, измеряли краевой угол воды на ПАН по сравнению с водой на Нафине. На фиг. 4 представлены

фотографии капель воды на (а) ПАН и (b) Нафине, по которым был определен краевой угол. Измеренный краевой угол воды на ПАН составляет $\sim 35^\circ$, а на Нафине он увеличивается до $\sim 70^\circ$. Уменьшенный краевой угол воды на ПАН указывает, что ПАН является более гидрофильной поверхностью, чем Нафийон. Этот уменьшенный краевой угол на ПАН полезен для капиллярного эффекта, хороший результат для начальных испытаний этого материала.

Рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию (РФС) осуществляли для определения любого возможного перераспределения Нафийона по пористым мембранам ПАН после добавления аналита. Спектры РФС получали, освещая образцы монохроматическим рентгеновским источником (Omnivac) с использованием излучения Al K α (1486,6 эВ), а фотоэмиссию определяли анализатором SES2002 (Scienta). Пик F 1s использовали как маркер для Нафийона, поскольку Нафийон содержит атомы фтора, присоединенные к атомам углерода скелета полимера, тогда как ПАН содержит только углерод, азот и водород. Структуры (а) ПАН и (b) Нафийон приведены ниже:



(a) ПАН



(b) Нафийон

Обзорная спектрограмма РФС (фиг. 5(a)) чистой пленки Нафийона идентифицирует пик F 1s с энергией связи 691 эВ. Затем были получены детальные спектрограммы РФС чистой мембраны из ПАН, двойного слоя Нафийон / ПАН и двойного слоя Нафийон / ПАН после обработки раствором аналита. Чистая мембрана из ПАН не имеет пика F 1s (фиг. 5(b)). Спектр РФС двойного слоя Нафийон / ПАН содержит пик F 1s, после обработки двойного слоя Нафийон / ПАН раствором аналита спектр РФС также содержит пик F 1s, и этот пик полностью инвариантен по сравнению с двойным слоем Нафийон / ПАН, что указывает, что раствор аналита не приводит к сольватации и перераспределению нижележащей пленки Нафийона. Это положительный результат для биодатчиков, указывающий высокую надежность пленки Нафийона.

Архитектура изготовленных датчиков глюкозы изображена на фиг. 6. Были изготовлены датчики с ПАН и без ПАН, а слой GOX был выполнен посредством струйной печати с помощью струйного принтера Dimatix DMP 2831 с печатающей головкой с соплами 10 пкл (фиг. 7).

Датчики подвергали воздействию анализируемых растворов глюкозы и анализировали различие в отклике датчиков с пористыми мембранами ПАН и без них. Фиг. 7(b) представляет иллюстративные графики датчика с ПАН и датчика без ПАН после обработки раствором 10 ммольями глюкозы. Здесь мы наблюдаем улучшение времени отклика стокового тока (I_D), а также максимальный ток в случае использования пористых мембран ПАН. Скорость увеличения I_D изменяется от 0,04 мкА/с без ПАН до 0,93 мкА/с с ПАН, и наблюдается более чем трехкратное улучшение полного тока I_D для датчика, содержащего ПАН. Улучшенное время отклика предполагает, что глюкоза окисляется с более высокой скоростью, и/или пероксид водорода способен быстрее перемещаться в слой Нафiona.

Следует понимать, что изобретение, раскрытое в этом описании, распространяется на все альтернативные комбинации из двух или более отдельных признаков, упомянутых или очевидных из текста или чертежей. Все эти разные комбинации образуют различные альтернативные аспекты изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Датчик на основе органического тонкопленочного транзистора для обнаружения присутствия аналита в образце жидкости, при этом датчик включает в себя:

пористый капиллярный слой, имеющий первую поверхность и вторую поверхность, причем первая поверхность выполнена с возможностью приема образца жидкости;

фермент, расположенный на пористом слое или в нем и служащий для облегчения генерации носителя заряда из аналита;

полимерный слой, контактирующий со второй поверхностью пористого слоя и выполненный с возможностью подключения к нему омического проводника для подачи затворного напряжения на полимерный слой, который является проводящим для носителей заряда; и

органический полупроводниковый слой, выполненный с возможностью подключения к нему истокового электрода и стокового электрода.

2. Датчик по п. 1, в котором пористый слой имеет толщину от 50 нм до около 500 мкм.

3. Датчик по п. 1 или 2, в котором пористый слой сформирован из такого материала, что краевой угол жидкости на первой поверхности пористого слоя равен 60° или менее.

4. Датчик по любому из предыдущих пунктов, в котором краевой угол равен 50° или менее.

5. Датчик по п. 4, в котором краевой угол равен 40° или менее.

6. Датчик по любому из предыдущих пунктов, в котором размер пор составляет от 50 нм до 2000 нм.

7. Датчик по п. 6, в котором размер пор составляет от 100 нм до 1000 нм.

8. Датчик по любому из предыдущих пунктов, в котором пористый слой имеет коэффициент пористости от около 30% до около 95%.

9. Датчик по любому из предыдущих пунктов, в котором пористый слой является пористым полимерным слоем.

10. Датчик по п. 9, в котором пористый полимерный слой сформирован из полимера, который имеет температуру стеклования по меньшей мере 80°C.

11. Датчик по п. 10, в котором температура стеклования составляет по меньшей мере 90°C.

12. Датчик по любому из п.п. 9 - 11, в котором пористый полимерный слой сформирован из полимера, который растворим в диметилсульфоксиде.

13. Датчик по любому из п.п. 9 - 12, в котором пористый полимерный слой сформирован из полимера, который сформирован из одного или более повторяющихся мономерных звеньев, причем одно или более повторяющихся мономерных звеньев не включают в себя атом галогена.

14. Датчик по п. 13, в котором одно или более повторяющихся мономерных звеньев состоят из атомов C, N, O и H.

15. Датчик по любому из предыдущих пунктов, в котором пористый слой является слоем пористого полиакрилонитрила (ПАН).

16. Способ формирования органического датчика на основе тонкопленочного транзистора по любому из п.п. 1 - 15, причем способ включает в себя этап, на котором: формируют пористый капиллярный слой методом инверсии фаз.

17. Способ формирования датчика на основе органического тонкопленочного транзистора для обнаружения присутствия аналита в образце жидкости, причем способ включает в себя этапы, на которых:

предоставляют слоистую структуру, включающую в себя по меньшей мере органический полупроводниковый слой, выполненный с возможностью подключения к нему истокового электрода и стокового электрода, и полимерный затворный слой; и

располагают пористый капиллярный слой на поверхности полимерного затворного слоя;

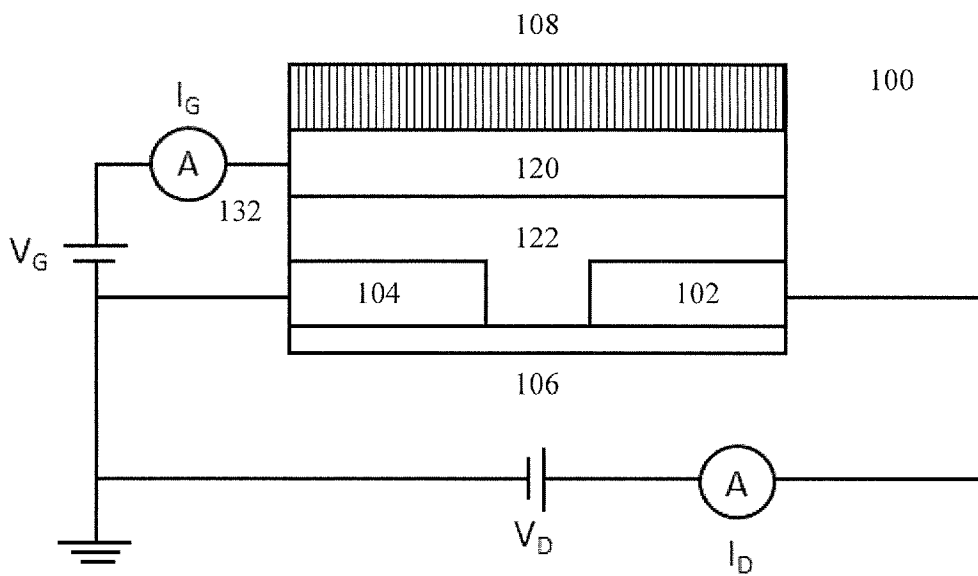
причем пористый капиллярный слой включает в себя, или его обрабатывают так, чтобы он включал в себя, фермент для облегчения генерации носителя заряда из аналита.

18. Способ по п. 17, в котором на этапе расположения пористого капиллярного слоя на поверхности полимерного затворного слоя формируют пористый капиллярный слой на поверхности полимерного затворного слоя методом инверсии фаз.

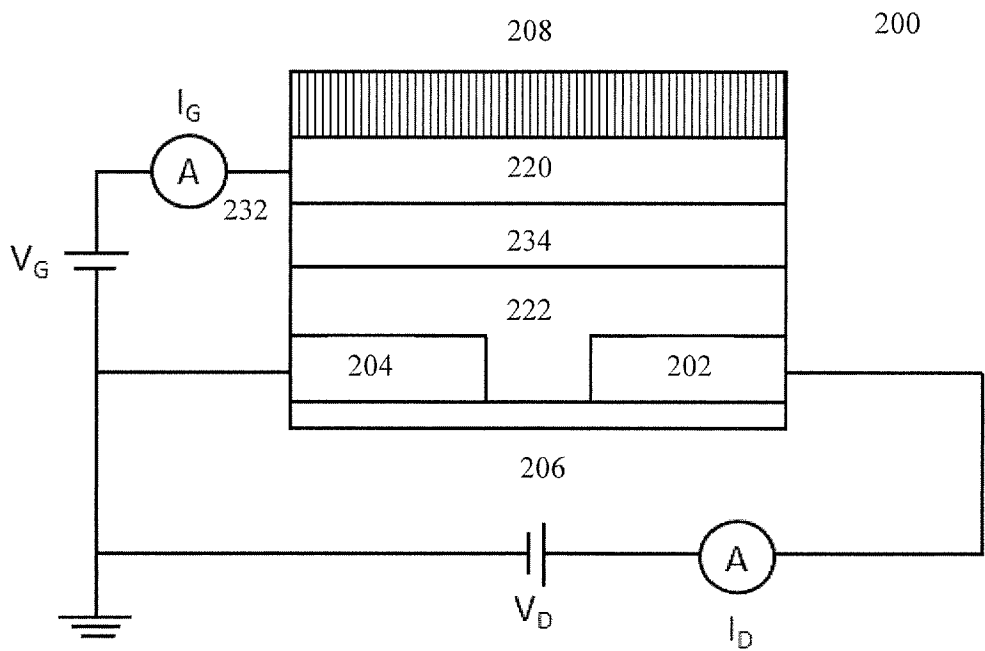
19. Способ по п. 16 или 18, в котором метод инверсии фаз включает в себя этапы, на которых:

формируют влажную пленку раствора полимера на поверхности подложки, причем раствор полимера включает по меньшей мере полимер, растворенный в растворителе; и

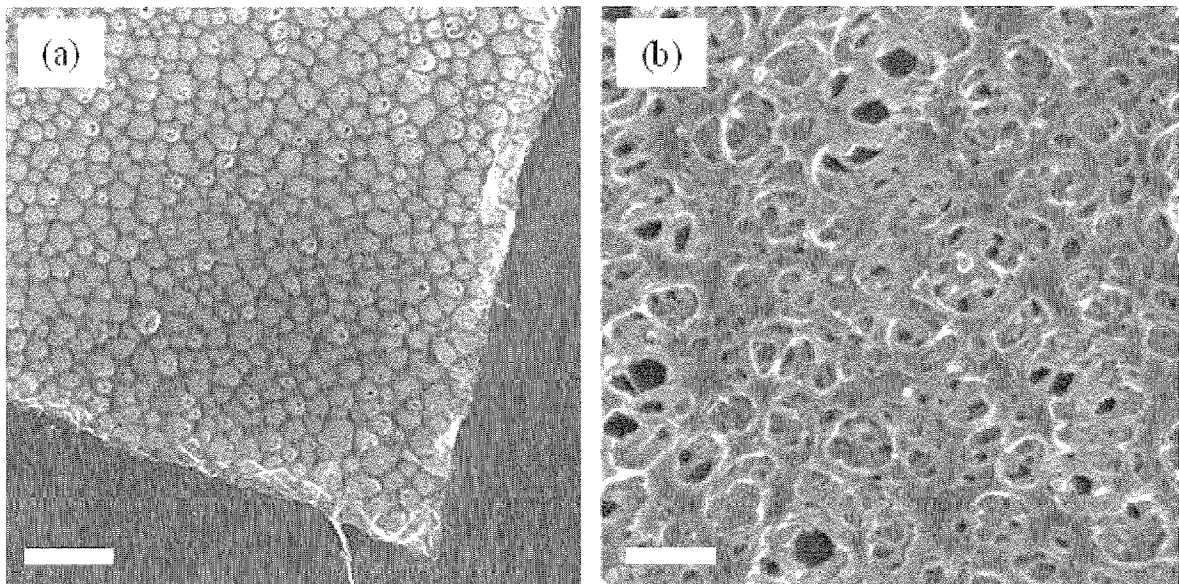
наносят не-растворитель на влажную пленку, причем не-растворитель способен смешиваться с растворителем, для формирования пористой полимерной мембраны и для удаления растворителя из пор пористой полимерной мембраны.



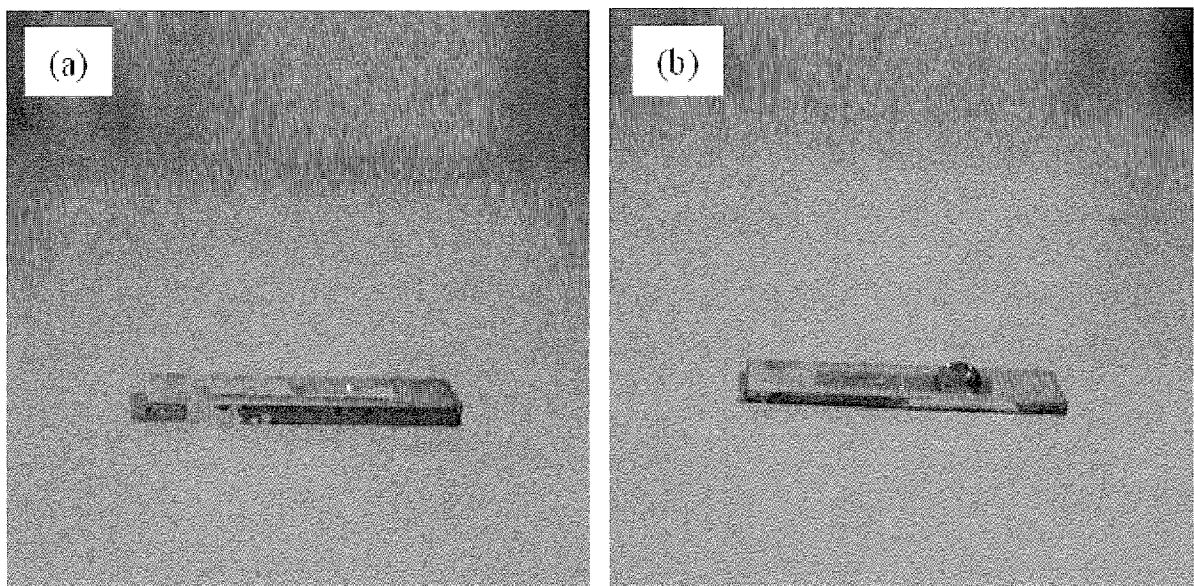
Фиг. 1



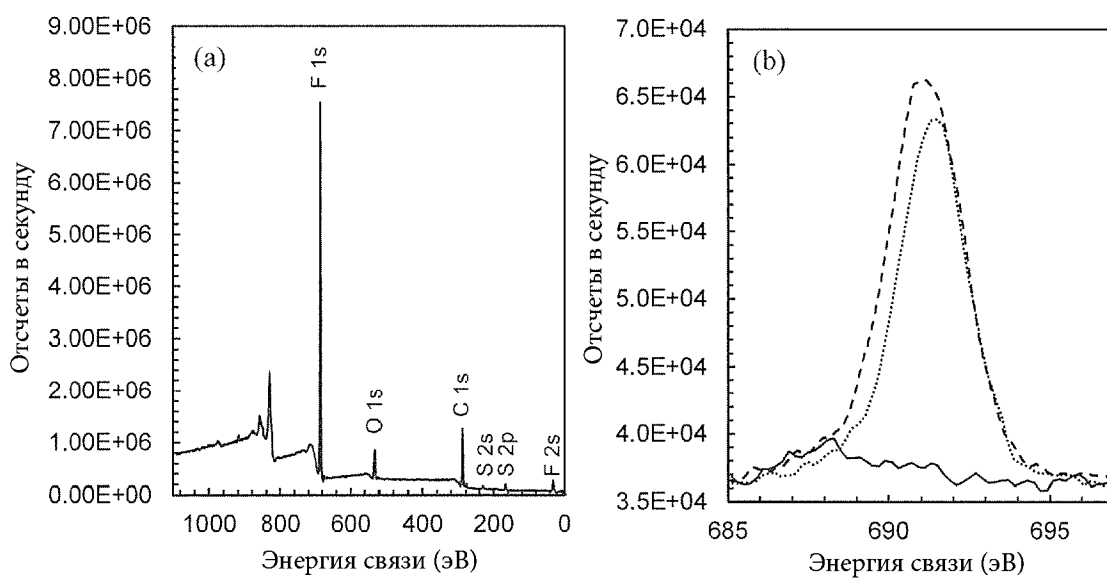
Фиг. 2



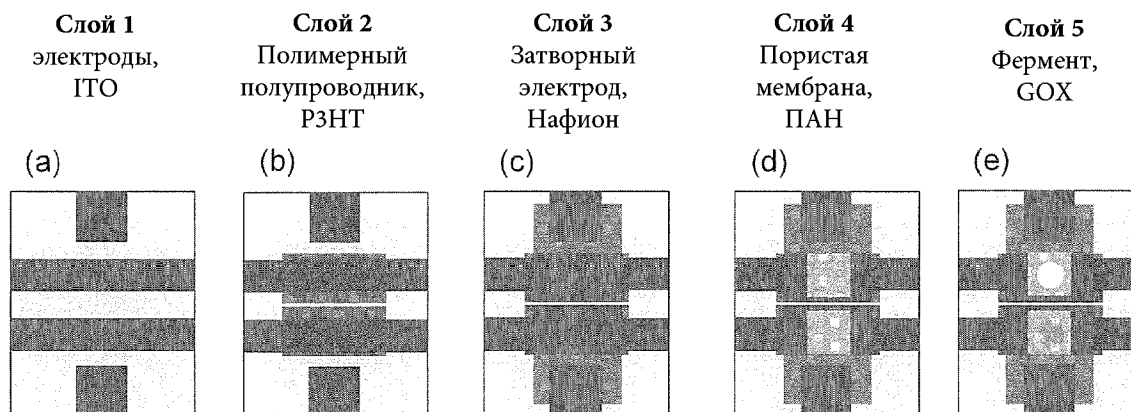
Фиг. 3



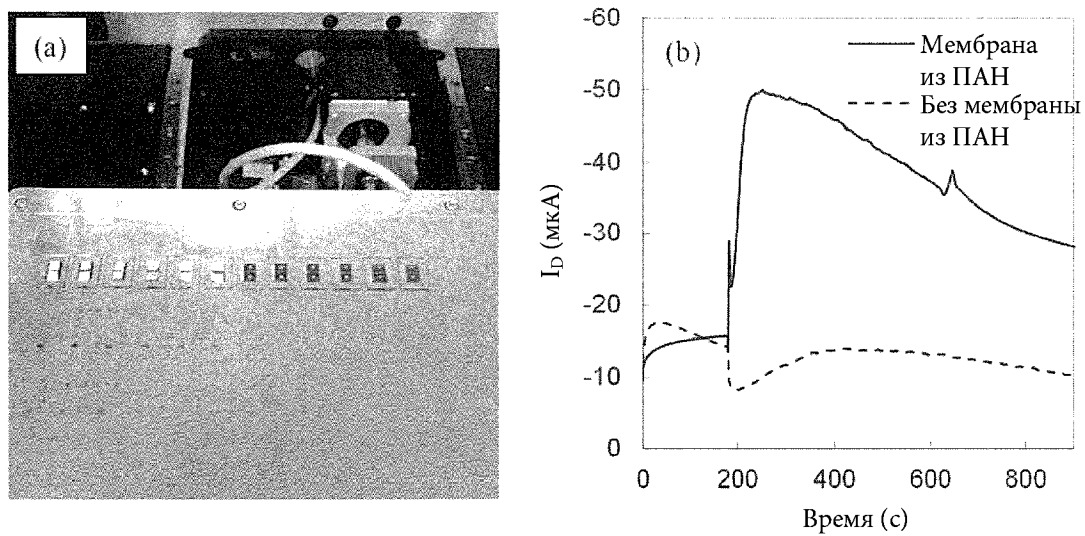
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7