



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109073642 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201680060877.7

(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 11038

(22)申请日 2016.09.13

代理人 高文静

(30)优先权数据

62/220,119 2015.09.17 US

(51)Int.Cl.

G01N 33/543(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/051467 2016.09.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/048687 EN 2017.03.23

(71)申请人 格哈德·马勒

地址 美国得克萨斯

申请人 塞威实验室有限责任公司

(72)发明人 格哈德·马勒 R·塞尼

J·N·兰达尔

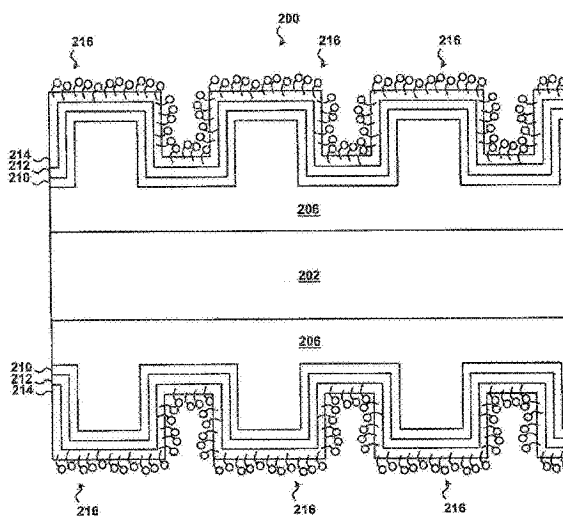
权利要求书2页 说明书9页 附图10页

(54)发明名称

用于生物感测和其它应用的传感器设备

(57)摘要

适于检测具体分析物的传感器,用于制造该传感器的方法以及在所提供的诊断规程中使用该传感器的方法。在实施例中,传感器设备包括基板,部署在基板上的介电层以及部署在介电层上的探针层。探针层被配置为与分析物反应。所述反应可以包括:与分析物结合、经历探针层的化学特性的改变,或经历探针层的结构特性的改变。在示例中,介电层的属性被配置为在确定探针层是否已与分析物反应的过程期间识别设备。



1. 一种设备,包括:
基板;
介电层,部署在基板上;以及
探针层,部署在介电层上,其中探针层被配置为与分析物反应。
2. 如权利要求1所述的设备,其中探针层被配置为通过执行以下至少一个来与分析物反应:与分析物结合、经历探针层的化学特性的改变,或经历探针层的结构特性的改变。
3. 如权利要求1所述的设备,其中介电层的属性被配置为在确定探针层是否已与分析物反应的过程中识别设备。
4. 如权利要求3所述的设备,其中所述属性包括以下至少一个:介电层的厚度、折射率、特征的存在或不存在,或者特征空间图案。
5. 如权利要求1所述的设备,还包括部署在介电层与探针层之间的界面层。
6. 如权利要求5所述的设备,还包括部署在界面层与探针层之间的粘合剂层。
7. 如权利要求1所述的设备,
其中介电层包括从介电层的主要部分延伸以定义沟槽的多个特征,
其中探针层的一部分部署在所述沟槽内,
其中所述分析物是第一分析物,以及
其中所述多个特征之间的间隔被配置为允许第一分析物与探针层的所述部分之间的反应并且抑制第二分析物与探针层的所述部分之间的反应。
8. 如权利要求1所述的设备,其中介电层和探针层分别是第一介电层和第一探针层,并且部署在基板的第一表面上,该设备还包括:
第二介电层,部署在基板的第二表面上,其中第二表面与第一表面相对;以及
第二探针层,部署在第二介电层上与基板相对。
9. 如权利要求1所述的设备,其中探针层包括以下至少一个:DNA序列、RNA序列、生物素、抗体、抗体抗原复合物、染色质、白细胞介素、酶或蛋白质。
10. 一种方法,包括:
将传感器设备暴露于环境,以确定其中的分析物的存在,其中传感器设备包括:
基板;
识别结构,部署在基板上;以及
探针层,部署在识别结构上并被配置为在分析物存在时经历反应;
在传感器设备上执行检查技术,以确定探针层是否已经经历反应,其中检查技术的执行包括通过测量识别层的特性来识别分析物。
11. 如权利要求10所述的方法,其中所述检查技术包括执行以下至少一个:椭圆测量或散射测量。
12. 如权利要求10所述的方法,其中所述特性包括以下至少一个:识别层的厚度、折射率、特征的存在或不存在或者特征空间图案。
13. 如权利要求10所述的方法,其中传感器设备还包括部署在基板上与识别结构相对的朝向特征,该方法还包括使用该朝向特征来对准传感器设备用于检查技术。
14. 多个用于医疗诊断的芯片,包括第一芯片和第二芯片:
第一芯片包括:

基板,在第一芯片的第一端处,该基板包括长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至大约 5mm 的平坦面;
探针层,在第一芯片的第二相对端处,第一芯片的探针层包括能够选择性地与第一分析物反应的第一生物探针,以及

识别层,部署在第一芯片的基板与探针层之间,第一芯片的识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料;

以及

第二芯片包括:

基板,在第二芯片的第一端处,该基板包括长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至大约 5mm 的平坦面;

探针层,在第二芯片的第二相对端处,第二芯片的探针层包括能够选择性地与第二分析物反应的第二生物探针,以及

识别层,部署在第二芯片的基板与探针层之间,第二芯片的识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料;

其中第一生物探针与第一芯片的识别层对应,并且第二生物探针与第二芯片的识别层对应,以及

其中第一生物探针与第二生物探针彼此不同,并且第一芯片的识别层与第二芯片的识别层在光学上彼此是能够区分的。

15. 如权利要求14所述的多个芯片,其中第一芯片的识别层包括非介电材料,并且其中第一芯片还包括部署在探针层与识别层之间的氧化物层。

16. 如权利要求15所述的多个芯片,其中第一芯片还包括部署在探针层与氧化物层之间的粘合剂层。

17. 如权利要求14所述的多个芯片,其中第一芯片和第二芯片的识别层具有至少一个能够通过散射测量检测的特性。

18. 如权利要求14所述的多个芯片,其中第一芯片和第二芯片的识别层独立地包括折射率为大约 1.1 至大约 2.9 并且厚度为大约 2nm 至大约 $3\mu\text{m}$ 的介电层。

19. 如权利要求18所述的多个芯片,其中第一芯片的介电层的折射率与第二芯片的介电层的折射率之间的差为至少 ± 0.2 。

20. 如权利要求18所述的多个芯片,其中第一芯片的介电层的厚度与第二芯片的介电层的厚度之间的差为至少 $\pm 20\text{nm}$ 。

用于生物感测和其它应用的传感器设备

技术领域

[0001] 本发明一般而言涉及可用于医疗诊断领域和其它地方的传感器。具体地,本发明涉及被配置为检测具体分析物的存在的精确传感器。示例性分析物包括酶、抗体、蛋白质和具体的DNA或RNA序列。

背景技术

[0002] 生物传感器通过允许医生检测生物样本中的具体分子来提供诊断疾病的新工具。一种类型的生物传感器包括用探针涂层处理的一个或多个区域,该探针涂层被配置为通过结合到分子和/或通过它们反应来检测具体分子(即,分析物)。在示例性传感器微阵列中,不同探针涂层的集合被应用于表面的不同区域,使得在具体位置处发现具体的探针。然后将生物微阵列暴露于要对分析物测试的环境中。在这个暴露期间,生物探针与其相应的分析物反应,只要它们存在于溶液中。然后通过跨阵列测量结合到探针的分析物的量来分析微阵列。因为探针位于阵列内既定的位置中,所以,即使测量技术无法将其分开,也可以通过其相应的位置来识别各个分析物。

[0003] 尽管其取得了成功,但生物传感器的发展仍有许多担忧。例如,一些生物传感器可能遭受生物污染,生物分子与生物传感器的暴露区域的不期望的、非特异性结合。当重复使用时,在最好的情况下生物淤积和/或污染会降低敏感度,并且在最坏的情况下会破坏生物传感器或需要重复清洁以维持操作。

[0004] 作为另一个示例,在一次性平台上的较小微阵列可能需要自动化流体处理或复杂的光学系统在生产期间将每个不同的生物探针施加、放置或生长到其在表面上的相应位置。另外,常规的生物微阵列还可能还需要高精度流体系统和/或聚焦的生物传感器来检测分析物到每个不同生物探针位置的结合。

[0005] 常规的微阵列还可以阻碍定制。对于批量生产的微阵列,它可以简化制造,以结合几个或甚至数百个不同的含探针涂层,使得一个微阵列可以用在许多应用中。但是,这可能不允许医学专家针对具体情况配置微阵列,诸如蛋白质-蛋白质结合测定、DNA/RNA检测测定或肿瘤标志物测定。因此,护理提供者可以为了诊断单一的医学病症而执行大量的测试。换句话说,微阵列通常是一揽子处理。

[0006] 作为最后一个示例,在生物传感器上执行的检测方法可能需要复杂的处理来测量结合到传感器的分析物,包括:特定分析物的标记或标签,质-质谱或扩增技术(诸如聚合酶链式反应(PCR)以增加分析物的量)。这些方法增加了检测处理中涉及的时间和费用。

[0007] 因此,虽然常规的生物传感器和微阵列在很多方面是令人满意的,但仍然存在显著改进的可能性。

发明内容

[0008] 本公开提供适于检测具体分析物的传感器、制造该传感器的方法以及在诊断规程中使用该传感器以确定分析物的存在的方法。在一些实施例中,传感器设备包括基板、部署

在基板上的介电层和部署在介电层上的探针层。探针层被配置为与分析物反应。反应可以包括以下至少一个：与分析物结合、经历探针层的化学特性的改变，或经历探针层的结构特性的改变。在一些这样的实施例中，介电层的属性被配置为在确定探针层是否已与分析物反应的过程期间识别设备。属性可以包括以下至少一个：介电层的厚度、折射率、特征的存在或不存在，或者特征空间图案。

[0009] 在一些实施例中，提供了一种方法。该方法包括将传感器设备暴露于环境，以确定其中的分析物的存在。传感器包括基板、部署在基板上的识别结构，以及部署在识别结构上并被配置为在分析物存在时经历反应的探针层。在传感器设备上执行检查技术，以确定探针层是否已经历反应。检查技术包括通过测量识别层的特性来识别分析物。在一些这样的实施例中，检查技术利用椭偏测量或散射测量中的至少一个。

[0010] 在进一步的实施例中，提供了用于医疗诊断的多个芯片。多个芯片中的第一芯片包括：在第一芯片的第一端处的基板，该基板具有长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至大约 5mm 的平坦面；在第一芯片的第二相对端处的探针层，第一芯片的探针层包括能够选择性地与第一分析物反应的第一生物探针；以及部署在第一芯片的基板与探针层之间的识别层，第一芯片的识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料。多个芯片中的第二芯片包括：在第二芯片的第一端处的基板，该基板包括长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 5mm 的平坦面；在第二芯片的第二相对端处的探针层，第二芯片的探针层包括能够选择性地与第二分析物反应的生物探针；以及部署在第二芯片的基板与探针层之间的识别层，第二芯片的识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料。第一生物探针与第一芯片的识别层对应，并且第二生物探针与第二芯片的识别层对应。第一生物探针与第二生物探针彼此不同，并且第一芯片的识别层与第二芯片的识别层在光学上彼此可区分。

[0011] 在还有进一步的实施例中，提供了一种检测医疗状况的方法。该方法包括提供第一芯片和第二芯片，将第一芯片和第二芯片暴露于溶液中的至少一种分析物，在溶液中光学测量结合到第一芯片的第一分析物的第一量和结合到第二芯片的第二分析物的第二量，并且通过光学地区分第一芯片的第一识别层与第二芯片的第二识别层来区分第一生物探针与第二生物探针。第一芯片包括：在第一芯片的第一端处的基板，该基板包括长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至大约 5mm 的平坦面；在第一芯片的第二相对端处的探针层，第一芯片的探针层包括能够选择性地与第一分析物反应的第一生物探针；以及部署在第一芯片的基板与探针层之间的第一识别层，第一芯片的第一识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料。第二芯片包括：在第二芯片的第一端处的基板，该基板包括长度为大约 $0.5\mu\text{m}$ 至大约 5mm 的平坦面；在第二芯片的第二相对端处的探针层，第二芯片的探针层包括能够选择性地与第二分析物反应的生物探针；以及部署在第二芯片的基板与探针层之间的第二识别层，第二芯片的第二识别层包括选自由介电材料和非介电材料构成的组的材料。

[0012] 当然，应当理解的是，这些实施例不是限制性的，并且对于任何特定实施例不需要特定的特征。

附图说明

[0013] 结合附图阅读以下详细描述，可以最好地理解本公开。需要强调的是，根据该行业的标准惯例，各种特征没有按比例绘制，并且仅用于说明目的。实际上，为了讨论的清楚，各

种特征的维度可以任意增加或减小。

[0014] 图1是根据本公开的各方面的形成感测设备的方法的流程图。

[0015] 图2是根据本公开的各方面的感测设备的截面图。

[0016] 图3是根据本公开的各方面的、具有以第一间距布置的识别特征的感测设备的截面图。

[0017] 图4是根据本公开的各方面的、具有以第二间距布置的识别特征的感测设备的截面图。

[0018] 图5是根据本公开的各方面的、具有部署在多个侧面上的探针层的感测设备的截面图。

[0019] 图6是根据本公开的各方面的、具有部署在多个侧面上的识别特征和探针层的感测设备的截面图。

[0020] 图7是根据本公开的各方面的、具有定向特征的感测设备的截面图。

[0021] 图8是根据本公开的各方面的、具有识别特征和定向特征的感测设备的截面图。

[0022] 图9是根据本公开的各方面的、包含多个传感器的晶片的俯视图。

[0023] 图10是根据本公开的各方面的、确定分析物的存在的方法的流程图。

具体实施方式

[0024] 以下公开提供了用于实现本发明的不同特征的许多不同实施例或示例。以下描述部件和布置的具体示例，以简化本公开。当然，这些仅仅是示例，并且不旨在限制。例如，在下面的描述中在第二特征之上或上形成第一特征可以包括其中第一和第二特征形成为直接接触的实施例，并且还可以包括其中附加特征可以在第一和第二特征之间形成使得第一和第二特征可以不直接接触的实施例。此外，本公开可以在各种示例中重复标号和/或字母。除非另有说明，否则这种重复是为了简化和清楚的目的，并且其本身并不指定所讨论的各种实施例和/或配置之间的关系。

[0025] 另外，为了便于描述，可以在本文使用诸如“在...下方”、“在...之下方”、“下”、“在...之上”、“上”等之类的空间相对术语来描述一个元件或特征与另外(一个或多个)元件或特征的关系，如图中所示。除了附图中描绘的方向之外，空间相对术语旨在还涵盖使用或操作中的设备的不同朝向。例如，如果附图中的设备翻转，那么被描述为在其它元件或特征“之下”或“下方”的元件将被定位成在其它元件或特征“之上”。因此，示例性术语“在...之下”可以涵盖之上和之下两种朝向。设备可以以其它方式定向(旋转90度或以其它朝向)并且同样可以相应地解释本文使用的空间相对描述符。

[0026] 本公开针对但不限于感测设备(诸如生物传感器)。参考图1-9描述感测设备和形成该设备的方法。在这方面，图1是根据本公开的各方面形成感测设备(传感器)的方法100的流程图。应当理解的是，可以在方法100之前、期间和之后提供附加的步骤，并且对于方法100的其它实施例可以替换或消除所描述的一些步骤。图2是根据本公开的各方面的感测设备200的截面图。图3是根据本公开的各方面的、具有以第一间距或空间图案布置的识别特征的感测设备200的截面图。图4是根据本公开的各方面的、具有以第二间距或空间图案布置的识别特征的感测设备200的截面图。图5是根据本公开的各方面的、具有部署在多侧上的探针层的感测设备200的截面图。图6是根据本公开的各方面的、具有部署在多侧上的识

别特征和探针层的感测设备200的截面图。图7是根据本公开的各方面的、具有定向特征的感测设备200的截面图。图8是根据本公开的各方面的、具有识别特征和定向特征的感测设备200的截面图。为了简洁,除非另有说明,否则图2-8的传感器200基本相似,并且不对于每个图来重复跨图2-8适用的描述。图9是根据本公开的各方面的、包含多个传感器200的晶片900的俯视图。为了清楚和易于解释,图中的一些元件已被简化。

[0027] 参考图1的方框102和图2,接收基板202,在其上可以部署其它结构和材料。基板202是任何支撑结构的示例,并且因而可以具有任何合适的结构和组成。例如,基板202可以包括基元(elementary)(单元素晶体)半导体,诸如硅和/或锗;化合物半导体,诸如硅锗;和/或III-V半导体,诸如砷化镓。另外或作为替代,基板202可以包括半导体氧化物、半导体氮化物、半导体碳化物、金属(例如,铝、钛、金、铁等等)、金属氧化物(例如, TiO_2 、 SiO_2 、 Al_2O_3 等等)、金属合金(例如,钢)和/或聚合物材料(例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚酰亚胺、聚酯、聚苯乙烯、聚氨酯等等)。基板202还可以包括诸如熔融石英、熔融石英和/或钠钙玻璃之类的材料。基板202的材料可以选择成在pH为大约4至大约12的水溶液中呈惰性。

[0028] 在这些示例及其它示例中,基板包括以下一个或多个:铋化铝、砷化铝、砷化铝镓、磷化铝镓、氮化铝镓、磷化铝镓、砷化铝镓、氮化铝、磷化铝、碲化铍、双层石墨烯、硒化铋、碲化铋、黑硅、砷化硼、氮化硼、磷化硼、砷化镉、氧化镉、硒化镉、硫化镉、碲化镉、碲化镉锌、硒化铜镓、硫化铜锌铋、氧化铜(I)、氯化铜(II)、氧化铜(II)、晶体硅、金刚石、镓、铋化镓、砷化镓、砷化镓磷化物、磷铋化砷化镓、砷化锰镓、氮化镓、磷化镓、硒化镓(II)、锗烷、锗、石墨烯、石墨、铋化镓、砷化镓、铋磷化砷化镓、砷化镓、磷化镓、磷化镓、氮化镓、磷化镓、砷化镓、氮化镓、磷化镓、氧化镓(III)、硫化镓(III)、磷化铁、氧化铁(II、III)、云母、磷硅烷铂硅化物、纳米晶硅、多晶硅、多孔硅、应变硅、硅锗、硅锡、碲化银、硫硒化物、二氧化锡、碲化锡、二硫化钨、二氧化铈、氧化锌、硒化锌、硫化锌和碲化锌。

[0029] 基板202可以具有任何合适的尺寸,并且在确定基板尺寸时可以考虑许多因素。在一些示例性实施例中,长度和宽度可以独立地在大约 $0.5\mu m$ 和大约 $5mm$ ($\pm 10\%$)之间的范围内。长度和宽度可以选择成辅助处理和测量以及为将要沉积的后续材料提供足够的表面区域。同样,基板202可以具有任何合适的厚度(如标号204所指示的),其中一些示例在大约 $0.5\mu m$ 和大约 $100\mu m$ ($\pm 10\%$)之间。在一些示例中,基板202足够小,使得成品传感器200适用于传感器200在整个血流中循环的体内应用。

[0030] 参考图1的方框104,在基板202上形成识别层206。识别层206允许在诊断规程的各个阶段识别传感器200。由于不同类型的传感器200可以被配置为检测不同的分析物,因此能够识别具体的传感器200和/或传感器类型以确定对应的(一种或多种)分析物会是有益的。这在同时使用多个异构传感器200的规程中会特别有益。在一些实施例中,可以将各个异质传感器200体外或体内引入样本中,并且之后,每个传感器200的识别层206可以用于识别传感器200和对应分析物200的性质,而无需传感器结合到阵列上。如下所述,识别层206的任何合适的方面可以用于识别传感器200。

[0031] 例如,在一些实施例中,识别层206的厚度(如标号208所指示的)用于识别传感器200。在一些这样的示例中,使用传感器200对分析物的测量包括使用椭偏测量和/或散射测量来观察传感器200。下面更详细地但是在高级别解释这种技术,两者都响应于光或其它电磁辐射而测量传感器200的光学效应,以确定传感器200是否已与分析物反应。同时,可以使

用椭偏测量和/或散射测量来测量识别层206的厚度。因而,可以选择识别层206的具体厚度,以与特定的分析物或其类别对应。在一组示例中,确定大约 $\pm 10\text{nm}$ 的厚度差异易于区分,并且这些示例中的传感器200具有大约 10nm 、大约 20nm 、大约 30nm 、大约 40nm 、大约 50nm 、大约 60nm 、大约 70nm 、大约 80nm 、大约 90nm 和大约 100nm 厚度,其中每个厚度与特定的探针层材料和分析物对应。

[0032] 在一些实施例中,识别层206的形状、结构和/或组成被选择成使得识别层206的光学特性用于识别传感器200。在这方面,可以使用椭偏测量或散射测量来测量识别层206的各自光学特性,同时确定传感器200是否已与分析物反应。因为椭偏测量可以确定依赖薄膜厚度和波长二者的光学特性,所以识别层206可以由不同材料和不同厚度构成,使得每个具体的识别层206具有由其材料的厚度和光学特性确定的光学签名,这在一个实验中一起使用的其它识别层206之间是唯一可识别的。这些光学特性可以包括折射率,并且因而在一些实施例中识别层206的具体折射率可以与一种或多种分析物对应。在一组示例中,确定大约 ± 0.2 的折射率差易于区分,并且这些示例中的传感器200具有其相应折射率的范围从大约1.1至大约2.9的识别层206,其中每个折射率值与特定的探针层材料和分析物对应。在这种实施例中,识别层206的折射率可以选择成使得识别层206容易与传感器200中的其它材料区分。包括折射率之内的一些光学特性可以是依赖波长的,并且识别层206可以在由检查工具支持的一些或全部波长处具有唯一的特性。

[0033] 参考图3,在一些实施例中,识别层206具有可由椭偏测量、散射测量或其它合适技术识别的构图特征的集合。以下在方框106的上下文中描述识别层206的构图以形成特征。这些特征可以布置在周期性或非周期性结构中。例如,识别层206可以包括布置在周期性结构(诸如衍射光栅)中的纳米结构化表面。可以使用空间图案的特征间距302(中心线到中心线的间隔)或其它元素来区分特定传感器200。因而,在一组示例中,确定特征间距302中的差异易于区分,并且这些示例中的传感器200具有其特征间距302被选择为在大约 $2\mu\text{m}$ 和大约 190nm ($\pm 10\%$)之间的识别层206。在该示例中,每个特征间距302与特定的探针层材料和对应的分析物对应。当然,厚度、光学响应和空间图案仅仅是一些示例性特性,并且可以利用识别层206的任何合适的特性来区分传感器200。

[0034] 关于合适的材料,识别层206可以包括任何合适的材料,诸如半导体、半导体电介质、金属和/或金属氧化物,并且在各种实施例中,识别层206包括硅、锗、氧化硅、氮化硅、碳化硅、熔凝石英、硼硅酸盐玻璃、铝、钛、金、铁、钛酸锶、二氧化钛(TiO_2)、 ZnO 、 Al_2O_3 、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚酰亚胺、聚氨酯、石墨、云母和/或其它合适的材料。识别层的组成可以选择成使得识别层206对于具有大约4至大约12的pH的水溶液呈惰性。

[0035] 识别层206可以通过任何合适的技术形成。在一个示例中,通过在存在氧气的情况下在半导体基板202上执行热处理来形成包含半导体氧化物的识别层206。热处理的持续时间、温度、压力、大气含量和/或其它方面可以被选择,以产生识别层206的期望的厚度和组成。在进一步的实施例中,识别层206可以通过化学气相沉积(CVD)、等离子体增强CVD(PECVD)、物理气相沉积(PVD)、溅射、原子层沉积(ALD)和/或其它沉积适合的处理形成。

[0036] 识别层206还可以被配置为增强相应分析物的测量。例如,识别层206可以具有与传感器200的分析物测量材料(例如,探针层)不同的光学特性,以在观察分析物测量材料时允许更好的准确性。例如,识别层206可以被配置为在用于分析物测量材料的椭偏测量观察

的波长处具有吸收性,使得来自识别层206的反射不会遮蔽探测层或被测量的任何生物物质。

[0037] 参考图1的方框106以及图3,在一些实施例中,识别层206可以在沉积之后被构图,以定义从识别层206的主体(bulk)并远离基板202延伸出的多个特征。这些特征可以定义光栅或其它构图结构。合适的构图技术包括光刻、纳米压印、直写光刻和/或其它合适的技术。在一个实施例中,光刻技术包括在识别层206上施用光致抗蚀剂涂层、将光致抗蚀剂的一部分暴露于辐射(例如,深紫外辐射),以及显影光致抗蚀剂涂层以留下抗蚀剂的暴露或未暴露部分。然后使用剩余的抗蚀剂作为掩模来蚀刻识别层206的部分厚度,以保护识别层206的底层区域。可以使用任何合适的蚀刻技术,包括湿蚀刻(例如,KOH)、干蚀刻、等离子体蚀刻和反应离子蚀刻。在一些实施例中,蚀刻技术是依赖朝向的(各向异性),以避免底切抗蚀剂。蚀刻之后可以去除剩余的光致抗蚀剂。

[0038] 如上所述,构图的识别层206可以用于识别探针层材料和被测量的对应分析物。该图案也可以用于增加传感器200的选择性。在这方面,期望的分析物可以与其它分子或颗粒到传感器200的最外表面上形成的探针层的非特异性结合竞争。但是,如果构图的识别层206的特征之间的沟槽304足够小,那么它可以过滤掉除感兴趣的分析物之外的化合物与沟槽304内的探针层的部分的结合。虽然期望的分析物和较大的颗粒竞争结合在沟槽304内的最顶部表面处,但是分析物可以结合到不受较大颗粒阻碍的壁。因而,在一些实施例中,构图的识别层206的特征间距302被配置为使得成品传感器200中结果所得的沟槽过滤掉大于感兴趣的分析物的分析物。参考图4,示出了除特征间距302较小并且被配置为阻挡来自沟槽304的较大分析物之外基本上类似于图3的传感器200。

[0039] 参考图1的方框108以及图2-4,在一些实施例中,在识别层206上形成界面层210,以便促进后续材料的键合。界面层210可以包括任何合适的材料,包括合适的半导体、电介质、金属、金属氧化物、金属合金和/或聚合物。在各种示例中,界面层包括SiO₂、TiO₂和/或Al₂O₃。界面层210可以通过任何合适的技术形成,包括热氧化、CVD、PECVD、PVD、ALD和/或溅射,并且可以形成为任何合适的厚度,示例性的厚度的范围从大约1 μ m至大约2nm。界面层210的组成可以被选择,以避免干扰识别层206或传感器200的任何其它材料的测量。

[0040] 参考图1的方框110以及图2-4,在一些实施例中,如果存在,那么在识别层206和界面层210上形成粘合剂层212。粘合剂层212可以包括一个或多个分子,这些分子具有一个或多个能够将探针材料束缚到芯片层(诸如识别层206或界面层210)的官能团。例如,3-氨基丙基三甲氧基硅烷具有胺基和硅烷基并且可以被包括在粘合剂层212中,以使用胺基官能化识别层206和/或界面层210。具有反应性基团(诸如环氧环)的后续材料可以与胺基反应,以粘附到传感器200。用于粘合剂层212的其它合适材料包括3-缩水甘油氧基丙基三甲氧基硅烷和相关分子。

[0041] 参考图1的方框112以及图2-4,在识别层206上形成探针层214或其它分析物测量层。在包括界面层210和/或粘合剂层212的实施例中,探针层214可以直接部署在界面层210或粘合剂层212上并与其物理接触。此外,在其中识别层206被构图以包括其间定义的特征和沟槽304的实施例中,探针层214的至少一部分部署在竖直侧表面和水平底表面上的沟槽304内。

[0042] 探针层214可以被配置为选择性地与一种或多种具体分析物反应。这些反应可以

包括键合到分析物以及经历化学和/或结构改变(诸如分子重折叠)而不一定键合到分析物。因而,探针层214可以包括被配置用于与分析物反应和/或结合到分析物的反应位点216(为了清晰起见而被放大)。根据若干示例性实施例,探针层214包括一个或多个反应位点216,其能够以大约10:1至大约1000:1的特异性与非特异性结合的比率选择性地结合到分析物或与分析物反应。用于在反应位点216处包括的合适材料包括生物素(已知其与抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白和中性抗生物素蛋白反应)、各种抗体(已知其达到具体的抗原)、抗体抗原复合物、染色质、白细胞介素、酶和/或蛋白质。此外,探针层214可以在反应位点216处包括DNA和/或RNA的链,以便与DNA和/或RNA的互补链结合。以这种方式,传感器200可以包括可操作以识别和测量具体核苷酸序列的DNA和RNA探针。因而,在各种实施例中,探针层214包括具有大约10至大约150个碱基的具体DNA链、具有大约10至大约150个碱基的具体RNA链、酶、抗体和/或蛋白质,每个都可操作以在存在分析物的情况下选择性地反应。

[0043] 由于传感器200的小尺寸,在一些实施例中,可能难以将一组内的各个传感器200定向成使它们平放、不重叠并且使其探针层214指向测量装置。例如,在曝光之后定向传感器200可以包括将传感器200分散在仍然在水溶液中或在干燥之后的平坦表面上。可以通过各种方法将它们操纵成阵列,包括:自动视觉识别,然后拾取和放置,或者使用微流体和所设计的捕获传感器200的槽。传感器200也可以被简单地随机分散在平坦的表面上,其中它们的位置可以通过自动光学检查来确定。当然,有许多技术采用随机分布的微物体并且在流体和环境空气环境中都将其定向在已知构造中。

[0044] 但是,在一些实施例中,可以通过简单的冗余性来避免朝向问题,使得给定足够的传感器200,正在被测量的传感器200减少大约50%将是可接受的。在其它实施例中,通过在基板202的相对侧上重复图1的方框104-112的处理来解决朝向问题,如图1的方框114以及图5和6中所示。以这种方式,不管朝向如何,传感器200的探针层214都将正面朝上。除了第二识别层206和第二探针层214在基板202的与在其上形成第一识别层206和第一探针层214的基板表面相对的第二表面上形成之外,图5和6的传感器200分别基本上类似于图2和4的传感器。第二界面层210和/或粘合剂层212也可以在第二识别层206与第二探针层214之间形成。

[0045] 参考图1的方框116以及图7和8,朝向问题还可以通过基板202上与识别层206和探针层214相对地形成定向层702来解决。在这方面,除了定向层702在基板202的与在其上形成识别层206和探针层214的基板表面相对的第二表面上形成之外,图7和8的传感器200分别基本上类似于图2和4的传感器。当传感器200暴露于分析物时以及之后当传感器200被检查时,定向层702可以促进传感器操纵。定向层702的任何合适的特性可以用于定向传感器200。在一些实施例中,定向层702的形状被配置为使探针层214在流体和/或空气环境中在给定的朝向对准。在一些实施例中,定向层702的材料亲和性被配置为使探针层214相对于另一个表面在给定的朝向对准。例如,定向层702可以是亲水性的、疏水性的和/或磁性的。因而,定向层702可以包括任何合适的材料,诸如半导体、半导体电介质、金属、金属氧化物和/或聚合物,并且可以通过任何合适的过程形成。

[0046] 参考图1的方框118和图9,在方法100期间的任何时间,传感器200可以从其它传感器200切单(singulated)。在这方面,多个传感器200可以同时单个晶片900上制造。切单处理将传感器200彼此分离并从晶片900的其余部分分离。为了促进切单,晶片900可以包括

划线902,划线902是在切割过程期间要使用的牺牲区域。因而,在实施例,金刚石锯沿着划线902向下运行,以分离传感器200。划线902足够大,以最小化由锯子对传感器200造成的损害。附加或者作为替代,可以使用蚀刻和/或机械力来分离传感器200。

[0047] 参考图10描述利用传感器200的诊断技术。在这方面,图10是根据本公开的各方面的、确定分析物的存在的方法1000的流程图。应当理解的是,可以在方法1000之前、期间和之后提供附加的步骤,并且对于方法1000的其它实施例可以替换或消除所描述的一些步骤。

[0048] 参考图10的方框1002,将传感器200(诸如参考图1-9所述的任何实施例的传感器200)引入环境,以确定其是否包含感兴趣的分析物。传感器200包括被配置为在存在分析物的情况下经历特性的改变的探针层214。例如,探针层214可以结合到分析物和/或可以响应于分析物而经历化学或结构改变。传感器200适合用在体内或体外。在体内示例中,将传感器200引入血流,以确定其中的分析物的存在。在体外示例中,将传感器200引入含有碎片DNA和/或RNA的制备溶液中,以确定特定序列的存在。可以使用任何合适的技术制备生物样本用于分析。例如,细胞可以被裂解,并且可以通过离心、色谱法、过滤和其它合适的方法分离它们的内容物。传感器200可以保持暴露于环境达任何合适的时间量,并且可以控制暴露期间的环境温度以促进探针层214与分析物之间的反应。在示例中,传感器200在室温下暴露于环境至少一个小时。

[0049] 参考图10的方框1004,在曝光之后,可以使用所选择的溶液来清洗传感器200,以去除污染物而不破坏探针层214与分析物之间的反应的效果。例如,可以选择溶液,以避免去除键合到探针层214的分析物。在一个这样的实施例中,使用杂交缓冲液清洗传感器200并允许其干燥。

[0050] 参考图10的方框1006,可以执行扩增(amplification)技术,以便使分析物或探针层214的响应更可检测。例如,聚合酶链式反应(PCR)可以用于在单链DNA结合到探针层214之前或之后增加单链DNA分析物的长度。以这种方式,要被测量的DNA层的厚度可以增加。其它合适的扩增技术包括分析物标签和分析物标记。

[0051] 参考图10的方框1008,传感器200被定向和对准,以测量探针层214。传感器200可以在水溶液中或干燥之后对准。单独的传感器200可以通过各种方法来操纵,包括自动视觉识别,然后拾取和放置,以及使用微流体和所设计的捕获传感器200的槽。在一些实施例中,传感器200的定向特征702用于对准和定向传感器200。

[0052] 参考图10的方框1010,使用任何合适的技术(诸如椭偏测量和/或散射测量)来检查传感器200,以确定分析物对传感器200的影响(如果有的话)。在示例中,传感器200从一个或多个角度用窄或宽谱光(包括可见光、红外辐射、紫外辐射、深紫外辐射等等)照射。从识别层206、界面层210、粘合剂层212、探针层214和/或与其结合的分析物反射或衍射的光被收集并分析。以这种方式,可以测量强度、极化和/或其它特性,以确定传感器200的各个方面。

[0053] 参考图10的方框1012,传感器200的检查可以包括确定由识别层206反射的光的特性。基于测得的光的特性,确定指示传感器200的类型、探针层214的组成和/或传感器200与其反应的分析物的识别层206的特性(诸如厚度、折射率、特征的存在或不存在、特征图案等等)。以这种方式,可以从异构传感器200的集合中识别各个传感器200。

[0054] 参考图10的方框1014,传感器200的检查可以包括确定由探针层214和/或分析物反射的光的特性,并将其与取自参考传感器200的参考进行比较。由于传感器200可以被制造成具有非常高的准确度,因此测得的特性与参考之间的差异应当基本上是基于分析物对探针层214的影响和/或由于仍然留在探针层214上的任何分析物。传感器200的材料的光学特性足够一致,以被建模为不变的值,并且这种一致性有助于测量的准确性和精度。为了提高吞吐量,在一些实施例中,可以使用与方框1012的识别相同的数据来执行方框1014的分析,而无需进一步的测量。

[0055] 在使用椭偏测量的示例中,确定粘合剂层212、探针层214以及结合到探针层的任何分析物的厚度,并将其与对应于粘合剂层212和探针层214的厚度的负参考值和/或对应于粘合剂层212和饱和的探针层214的厚度的正参考值进行比较。确切的参考值可以基于方框1012的识别来确定。测量之间的任何差异可以主要由于结合到探针层214的分析物的厚度或者由分析物引起的探针层214的物理改变。以这种方式,可以确定分析物的存在。除了二元存在检测之外,还可以使用改变的量来确定分析物在环境中的相对丰度。

[0056] 在使用散射测量的示例中,粘合剂层212、探针层214以及任何分析物的三维结构可以被确定。可以将这个三维结构与负(无分析物)参考或正(分析物饱和)参考进行比较,以确定由于分析物的存在而引起的那些改变。可以基于方框1012的识别来确定参考模型。除了二元存在检测之外,测得的传感器200与参考之间的改变量还可以用于确定分析物在环境中的相对丰度。散射测量可以独立于光栅结构顶部的改变来测量侧壁上的层的厚度的改变。这可以用于增加传感器200的选择性。在这方面,期望的分析物可以与其它分子或颗粒与探针层214的非特异性结合竞争。如上面所讨论的,在一些实施例中,识别层206的特征之间的间隔形成窄沟槽304,其过滤掉除感兴趣的分析物以外的可能与探针层214键合的化合物。虽然期望的分析物和较大颗粒竞争结合到光栅壁的顶部,但是在沟槽304内,分析物可以不受较大颗粒阻碍而结合到壁。因而,在一些实施例中,方框1014的检查集中在探针层214以及在沟槽304内的垂直侧表面和/或水平底表面上的分析物测量。

[0057] 以这种方式,本公开提供了适于测量特定分析物的传感器200、用于制造传感器200的方法100以及用于在诊断规程中使用传感器200确定分析物的存在的方法1000。以上概述了若干实施例的特征,使得本领域技术人员可以更好地理解本公开的各方面。本领域技术人员应当认识到的是,他们可以容易地使用本公开作为用于设计或修改用于执行相同目的和/或实现本文介绍的实施例的相同优点的其它过程和结构的基础。本领域技术人员还应当认识到的是,这种等同构造不脱离本公开的精神和范围,并且可以在不脱离本公开的精神和范围的情况下进行各种改变、替换和变更。

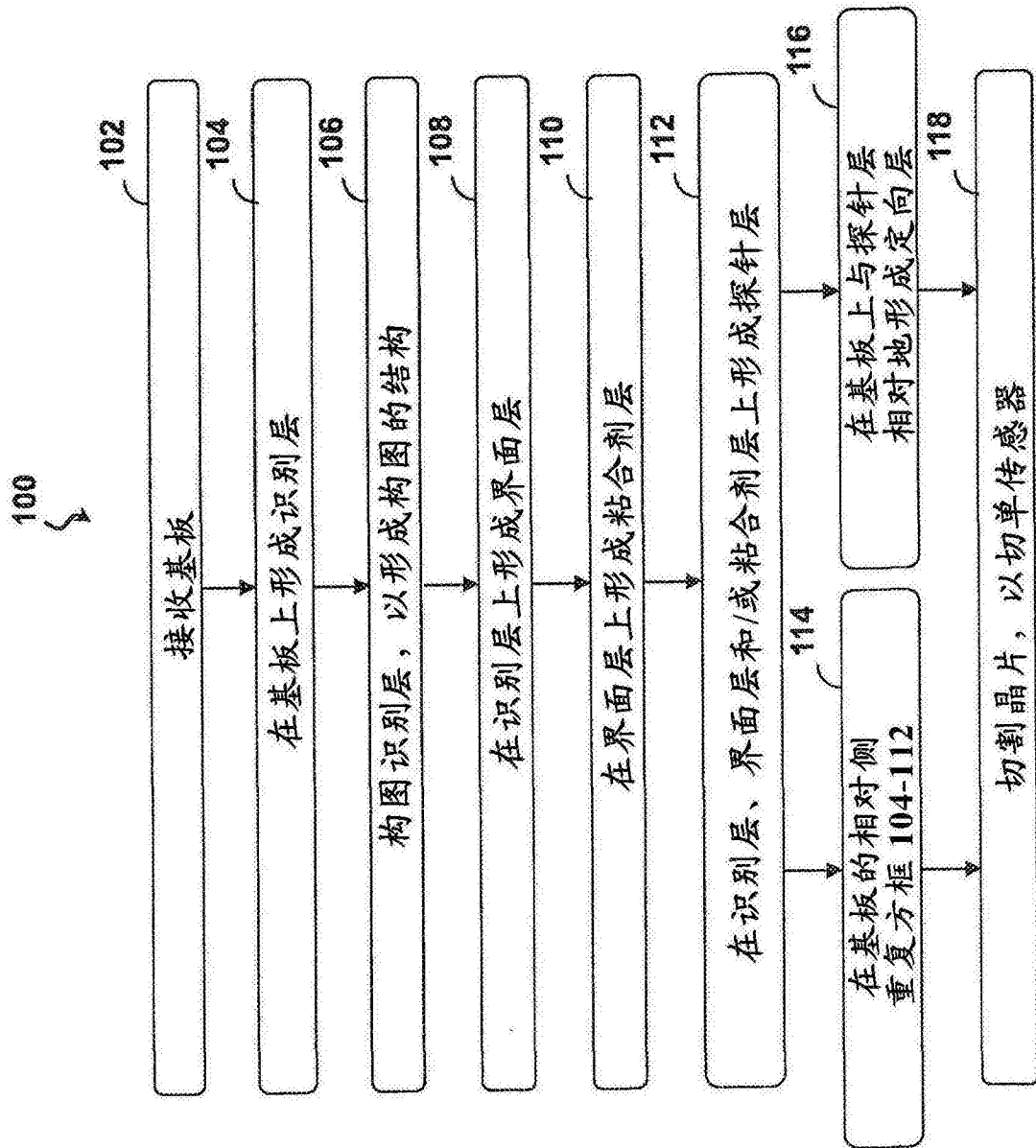


图1

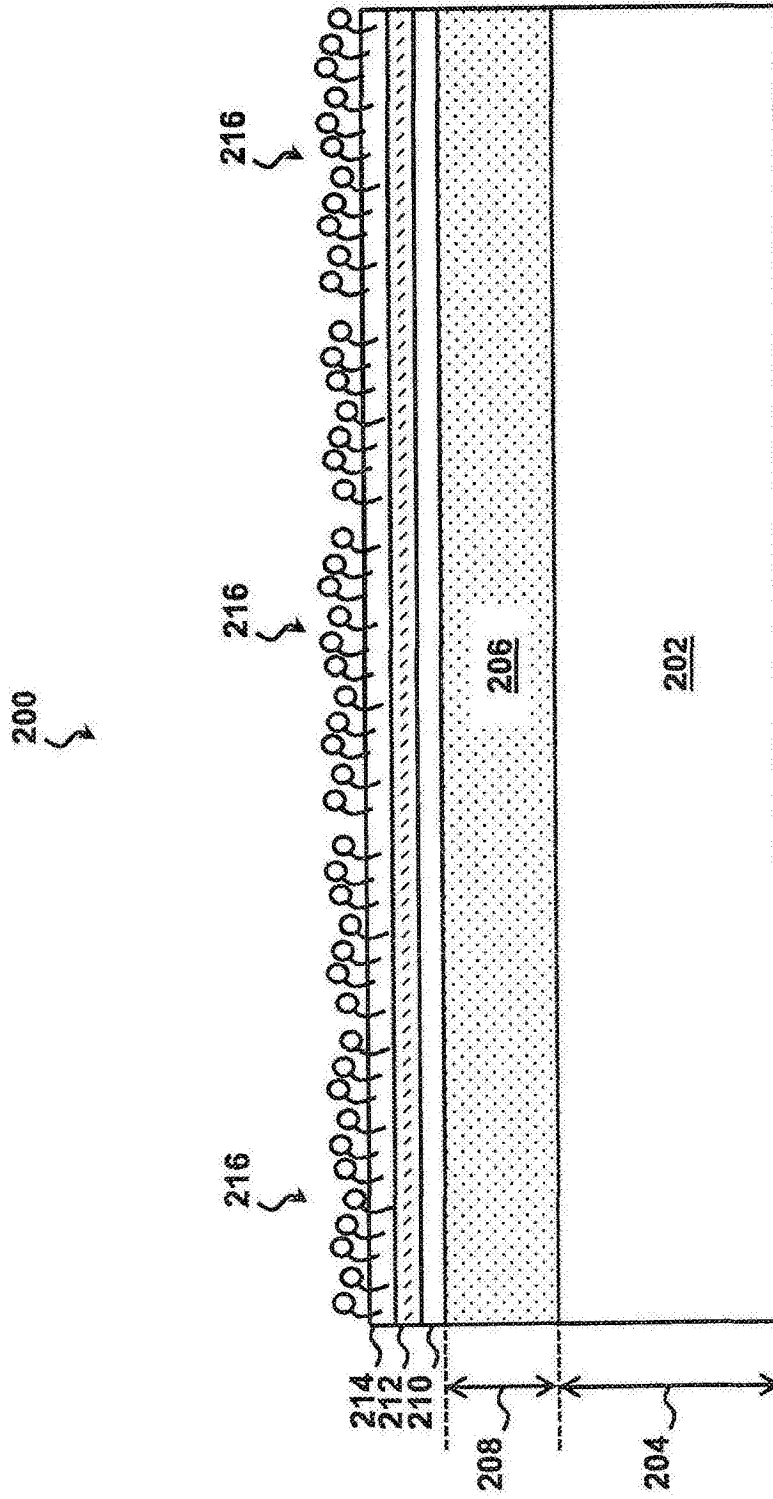


图2

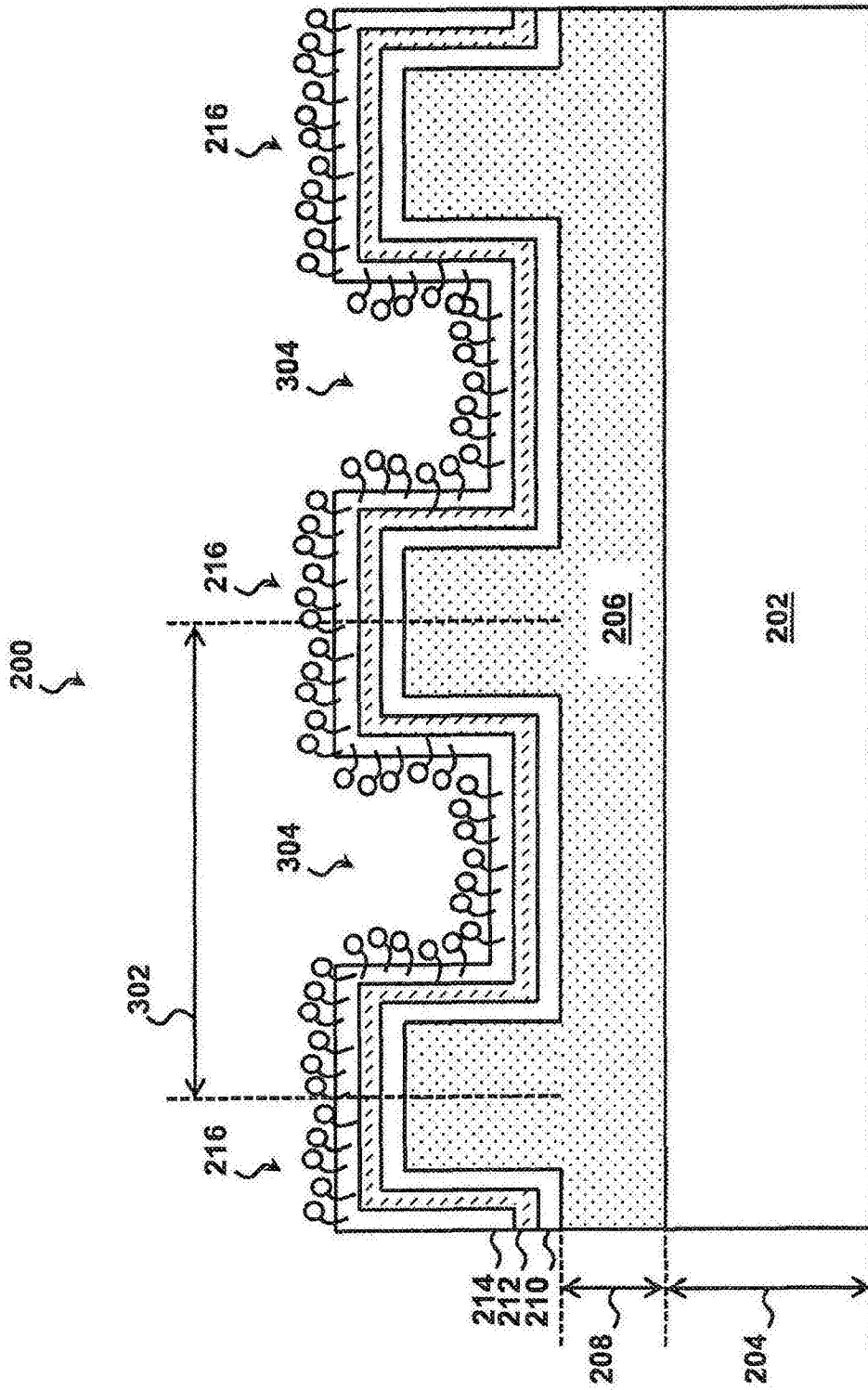


图3

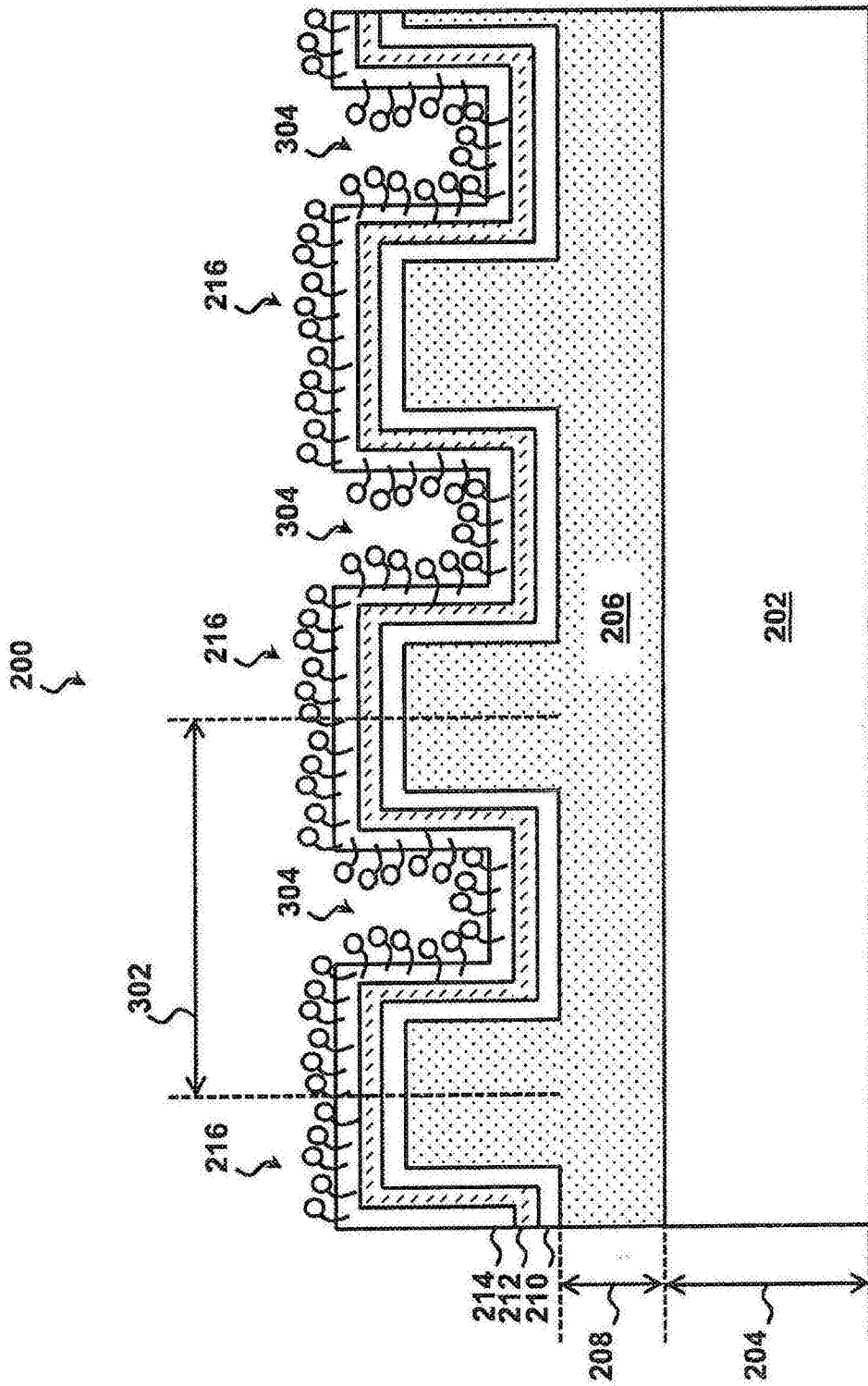


图4

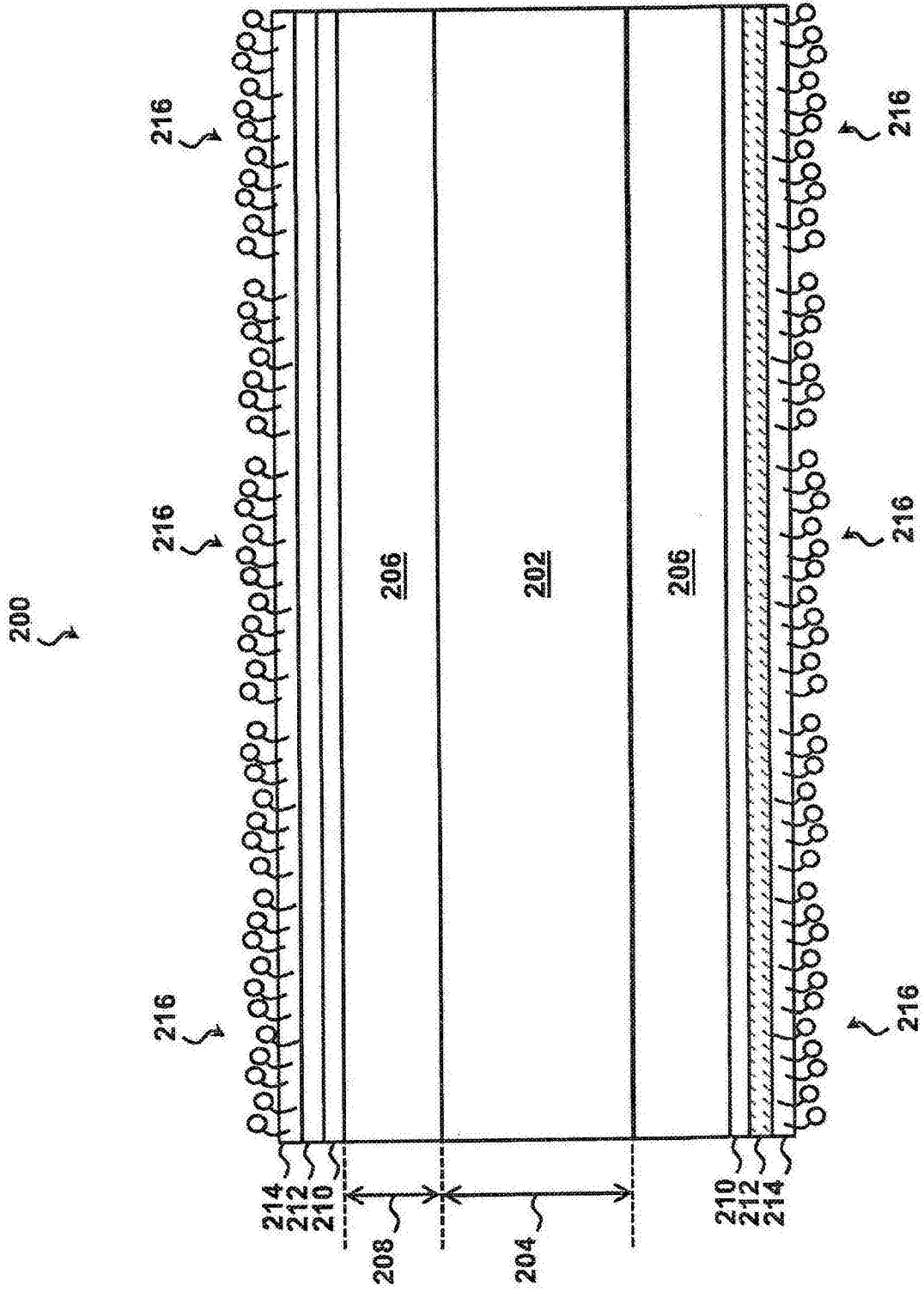


图5

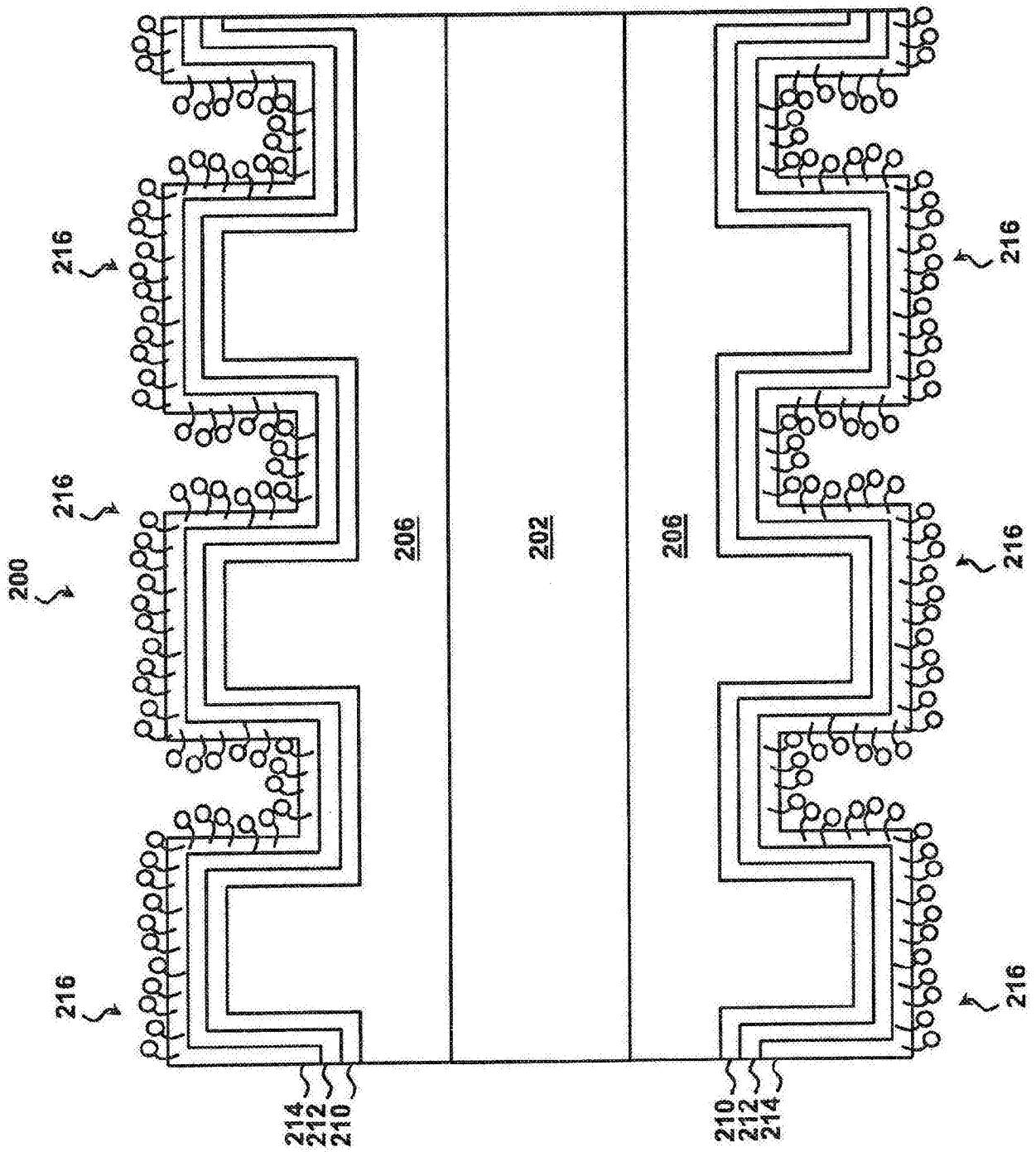


图6

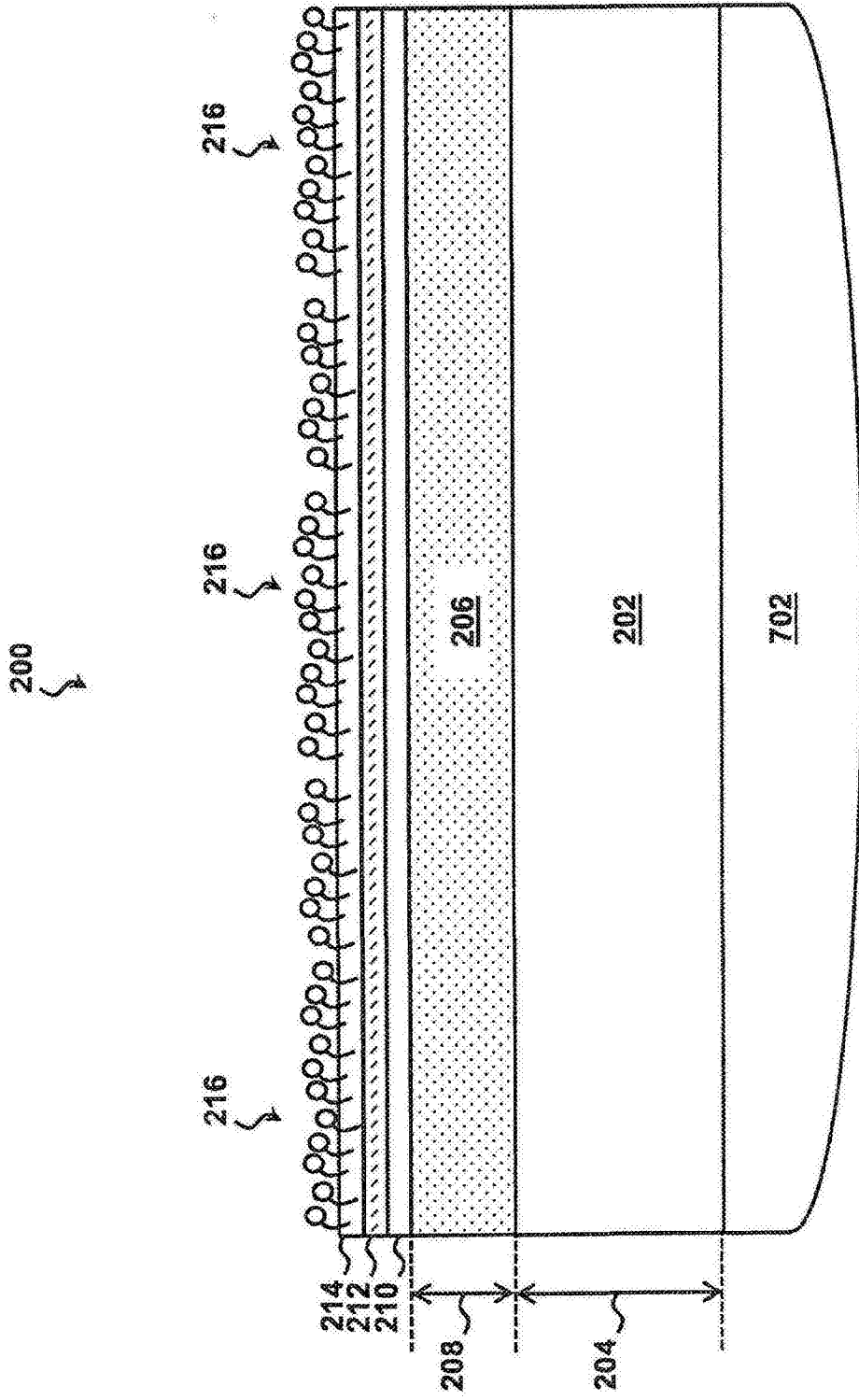


图7

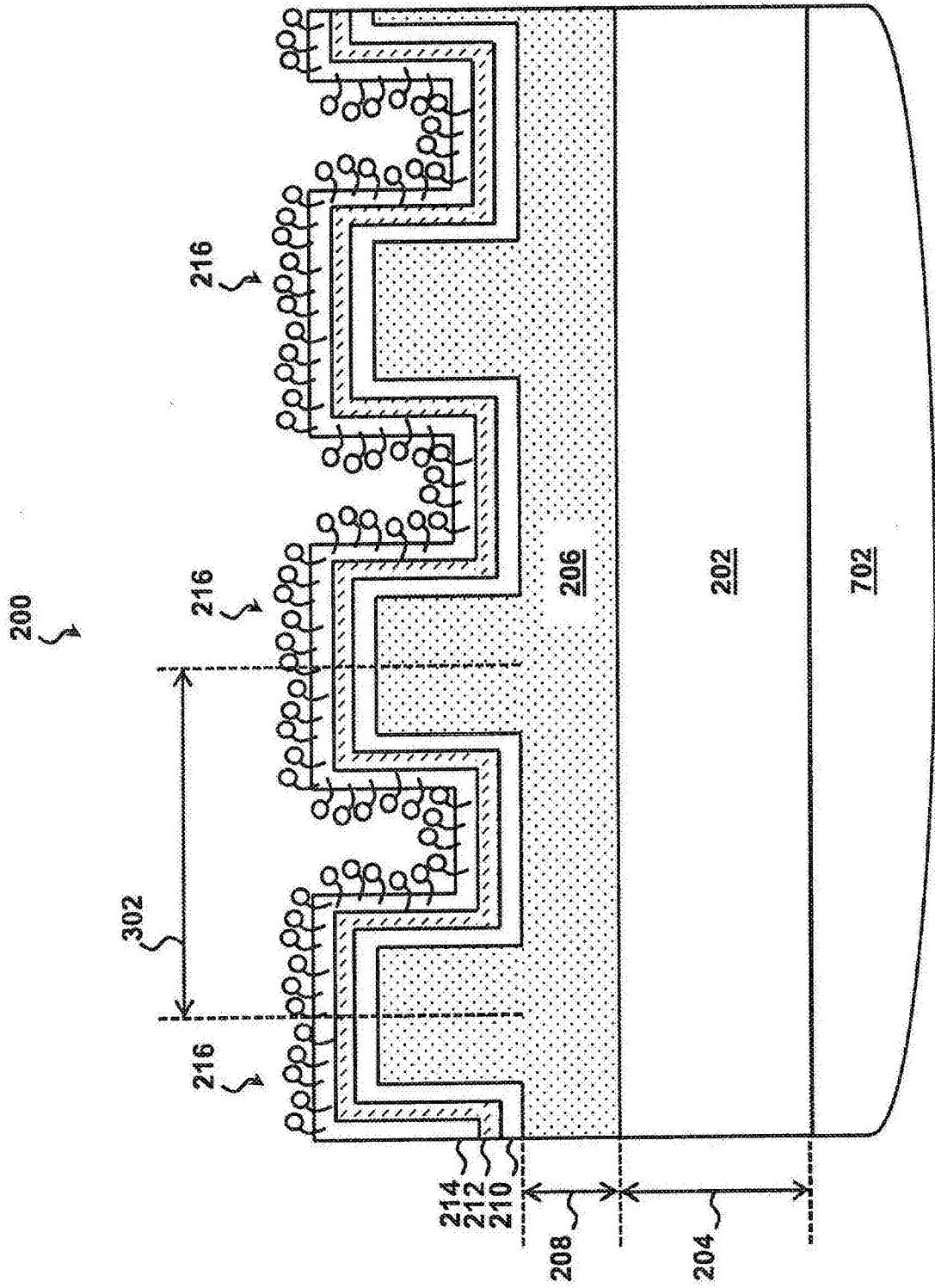


图8

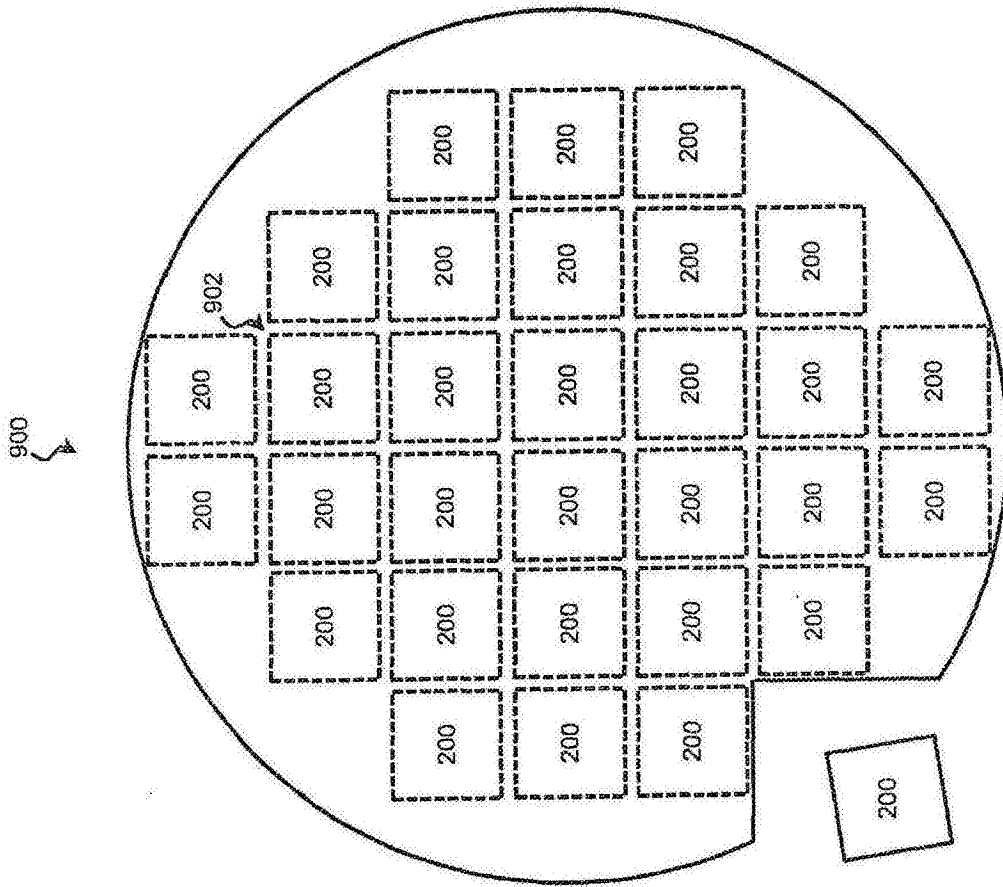


图9

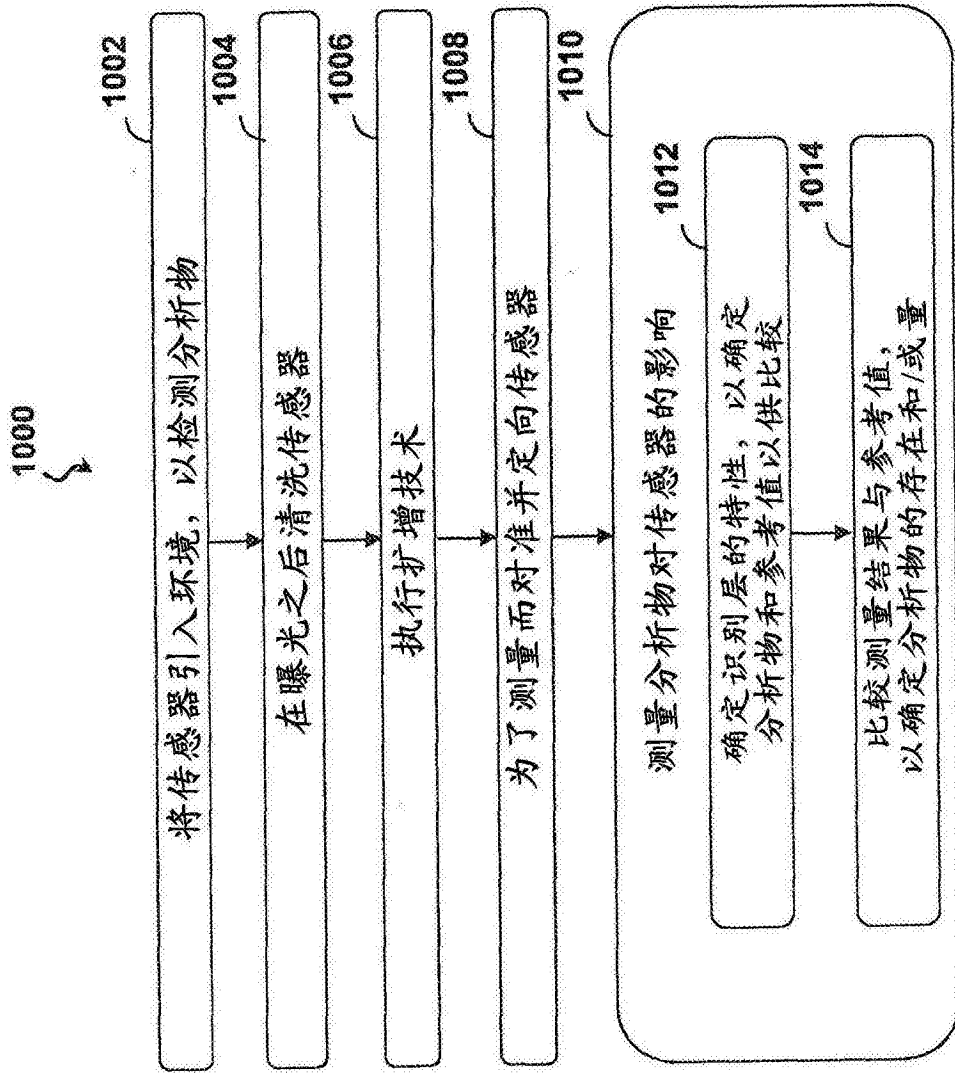


图10