



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103430018 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201180063358. 3

(22) 申请日 2011. 09. 13

(30) 优先权数据

61/409111 2010. 11. 01 US

61/430871 2011. 01. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 06. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/054000 2011. 09. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/059828 EN 2012. 05. 10

(73) 专利权人 KOC 大学

地址 土耳其伊斯坦布尔

(72) 发明人 H. 尤里 B. E. 阿拉卡 E. 蒂穆多甘

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 马红梅 王忠忠

(51) Int. Cl.

G01N 29/02(2006. 01)

G01N 29/24(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006/0223171 A1, 2006. 10. 05,

CN 1685233 A, 2005. 10. 19,

US 2005/0262943 A1, 2005. 12. 01,

US 2006/0191320 A1, 2006. 08. 31,

US 2008/0110247 A1, 2008. 05. 15,

CN 101373175 A, 2009. 02. 25,

US 2006/0257286 A1, 2006. 11. 16,

CN 101135624 A, 2008. 03. 05,

审查员 林朋飞

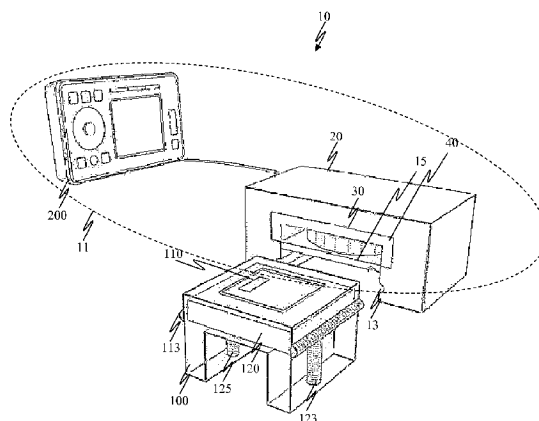
权利要求书1页 说明书12页 附图14页

(54) 发明名称

微型化的集成微机电系统 (MEMS) 光学传感器阵列

(57) 摘要

这个发明描述了一种使用传感元件的阵列的用于致动和多路复用传感的方法和装置。本发明能够用于健壮的微型化封装中生物和化学试剂的无标记检测。本发明集成光子装置、CMOS 电子装置以及微米 / 纳米系统技术并且允许相同封装中的多分析物传感。所优选的致动方法是使用磁薄膜并且优选的传感方法是使用光学的干涉装置。



CN 103430018 B

1. 一种用于传感动态改变的装置,其包括
具有至少一个微机电传感器的一次性盒;
耦合到所述至少一个微机电传感器的至少一个光源;
耦合到所述至少一个微机电传感器和所述光源的至少一个光检测器;以及
耦合到至少一个致动装置的控制电子装置;
其中,所述至少一个致动装置能够被可移动地耦合到所述至少一个微机电传感器;
其中,所述控制电子装置和用户界面能够被可移动地耦合到所述至少一个光检测器;
并且

其中,所述至少一个微机电传感器包括用于传感的至少一个振动结构和与每个振动机械结构耦合的干涉装置。

2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述至少一个光源是单个激光源,并且其中所述至少一个光检测器是单个光检测器。

3. 根据权利要求 1 所述的装置,还包括基板,所述基板具有用于每个机械结构的通孔以允许所述光源穿过所述基板到所述机械结构。

4. 根据权利要求 3 所述的装置,其中,所述光检测器位于所述基板上。

5. 根据权利要求 4 所述的装置,其中,所述光源被耦合到所述基板。

6. 根据权利要求 4 所述的装置,其进一步包括用于每个振动机械结构的至少一个加热元件。

7. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述微机电传感器包括多个振动机械结构。

8. 根据权利要求 7 所述的装置,其中,所述振动机械结构被布置在两维阵列中。

9. 根据权利要求 3 所述的装置,其中,所述至少一个光源是跨越每个振动机械结构被扫描的单个光源。

10. 根据权利要求 3 所述的装置,其中,所述干涉装置是耦合到所述每个振动机械结构的光栅。

11. 根据权利要求 9 所述的装置,其中,所述至少一个光源选自由激光二极管、LED 或 VCSEL 构成的组。

微型化的集成微机电系统 (MEMS) 光学传感器阵列

[0001] 本申请要求美国临时专利申请于 2010 年 11 月 1 日提交的序号 61/409, 111 和于 2011 年 1 月 7 日提交的序号 61/430, 871 的权益, 其两者都完全地通过引用整体地结合在本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种包括微机电系统 (还被称作“MEMS”) 的微型化的集成微机电系统光学传感器阵列 (MIMOSA), 并且更优选地涉及使用移动机械表面的传感器阵列, 以及最优选地涉及无标记生物传感。

背景技术

[0003] 在传感区域, 振动机械结构例如微悬臂阵列发现基于优点的各种应用, 所述优点诸如由于微型化而导致的较低检测极限、悬臂的形状优化的能力、选择性地将功能化区放置在这些悬臂 (还被互换地称作“微悬臂”) 上的能力、以及工作在能够与光学器件和电子器件集成的大阵列上的可能性。

[0004] 这些当前已知类型的传感器的缺点中的一些是: 它们需要电连接 (还被称作电导体) 以将传感器耦合到检测器、有限的光检测选项、对于液相检测或气相检测的局限性、使用脆弱读出部件 (例如, 多普勒振动计) 的传感器、由于偏转的监测而可能会受到折射率变化影响的读出、针对环境噪声没有免疫性的传感器、以及在传感期间加热悬臂 / 样本的无能。进一步地, 人们认为对并行传感的当前替代方案仅限于实验室使用。因此期望具有现场可用的、无标记示教器, 所述示教器由于缺少包括可以在阵列设置中利用的合适读出机制、将在搁置寿命期间保护官能化表面的封装的各种部件而缺失, 这通常需要处理流体和将允许处理特定部件而其他的保持用于下一次使用 (例如, 包含 MEMS 传感器阵列的一次性盒) 的集成方法。

[0005] 这个发明的一个目的是使得能实现具有被微型化的、高度选择性的、高度灵敏的、并行的、无标记的和 / 或便携的传感器阵列的 MEMS 传感器阵列。这样的传感器阵列将给用于即时诊断和化学传感的有价值工具提供单分析物或多分析物筛选和数据处理的能力。这些传感器阵列的另一个目的是提高灵敏度和特异性以可能地提高早期诊断的似然性以及诸如剂量建议之类的治疗辅助的适用性。设想这个可能导致提高的医患互动和个性化指导的效率。人们认为满足并行、无标记以及高度选择性传感需求的此类系统现今不存在, 因为出于包括以下各项的各种原因微系统技术和读出方法不能够满足期望: 与官能表面相关联的健壮性问题并且缺少真正集成的、阵列相容的读出技术。替换地, 人们认为微阵列技术能够提供并行和选择性检测, 但不是现场可用的, 因为它们需要专门技能来运行和维护并且由于复杂标记和传感方法而需要昂贵的基础设施。虽然诸如怀孕测试工具或葡萄糖传感器之类的许多现场应用存在, 但是这些应用限于一种物种并且缺少并行检测能力。

[0006] 传感器阵列平台是高度创新的和通用的并且已受到新颖用途的鼓舞。例如, 对于即时诊断应用设想基于微系统的并行传感器阵列 (2 至 64 个通道或更多) 能够用于各种

物种以便悬臂的阵列的共振频率方面的偏移将被作为质量累积的指示来监测。在这个示例中,频率偏移的检测将通过新颖集成光电芯片来执行。目标是在 0.1 至 1000 ng/ml 的范围内具有好于 25% 重复性的灵敏度。

[0007] 此外,这个发明的可能用途包括根据体液(例如,血液、血清、尿或唾液)的疾病的液相检测、作为用作空气污染物检测器空中传播疾病诊断工具的人工鼻传感器的气相检测、战争病原体检测器以及炸药跟踪检测器。设想人们能够使用该装置来检测被以低蒸汽压来表征并且因此难以检测的物质;例如,为了标别爆炸痕迹,可能地在潜在的灵敏度情况下能够传感大约毫微微克的质量。进一步细化,诸如预浓缩器提高蒸发压,可以被提出以进一步提高灵敏度。本发明的另一新颖方面是不仅通过材料的简单吸附签名而且通过能够允许以较高精度来标识物质或混合物的组分的吸附/解吸等温线来标识材料。此外,人们认为在含水介质中,本发明将允许大量分析物(例如,蛋白质、病原体以及 DNA 链)的并行、快速、实时监测而无需进行标记,并且因此,对于药物发现过程中的目标筛选或者作为对当前 DNA 和蛋白质微阵列芯片的有前途的替代方案是理想的。使用这样的无标记装置可以减少准备阶段的数目并且缩短诊断时间。提出了人们能够调查 DNA 序列,成功的结果将为平行人类 DNA 中的各种变异(例如,镰状细胞性贫血、地中海贫血)的阳性检测。

[0008] 这个发明使用包括集成光子学、VLSI 以及微米/纳米系统技术的多个学科来开发具有突破性能的通用传感器阵列而演示了健壮的、微型化封装(生物/化学)试剂的高度并行的无标记检测。

[0009] 每个传感器典型地位于通过监测振动机械结构(还被称作悬臂或微悬臂)的共振频率来操作的 MEMS 传感器阵列上。传感器的输出是响应于由于特异性结合事件在悬臂上累积的质量的共振频率方面的改变。悬臂阵列可以由致动装置来致动;例如,电磁力装置;压电力;电力;静电力装置及其组合。最优选的致动装置是携带叠加驱动电流波形的单个电线圈。优选地来自机构以传感与每个传感器耦合的光的光反馈被用于特异性结合事件的检测并且还用于悬臂在共振时的闭环控制。更优选地,阻尼能够通过甚至在流体媒体中允许锐共振峰值(高 Q 值)的闭环控制电子装置来调谐。在优选实施例中,与诸如压电阻式或电容式方法之类的其他读出技术相比频率分辨率是固有较高的。

[0010] 优选地, MEMS 芯片包含磁结构层(例如,镍)上的官能化层。更优选地,可以选择官能化层的悬臂上的位置以最大化每添加单位质量的共振频率。在优选实施例中,悬臂的新颖结构包括形式为简单狭缝和/或加热元件的衍射光栅。MEMS 传感器阵列(还被称作 MEMS 芯片)在将来的产品中被优选地设想为一次性的和可替换的;例如,作为包含待与包含致动装置(有时还被称作致动器)的检测器装置耦合的 MEMS 传感器阵列的一次性盒。这个优选实施例将让致动器和电子层原封不动的用于再使用。优选地, MEMS 芯片是没有电子链路(还被称作电导体)到检测器装置的无源部件。在该优选实施例中这将有工作于流体环境中,因为需要考虑较小绝缘、耦合以及静摩擦问题。此外,与 MEMS 层与 IC 检测装置的直接集成相比,优选实施例包括与无源部件耦合的电子装置和光学装置的集成以提供易用性和灵活性。最后在优选实施例中,磁致动能够远程地通过 MEMS 芯片上的外部电磁线圈来执行。人们认为用质量测量实现的灵敏度水平将直接地通过感兴趣的分析物的检测灵敏度来反映。此外,在悬臂表面上利用的表面官能化的类型将确定应用领域,例如,人类卡帕阿片受体(HKOR)被用于麻醉剂的检测。在优选实施例中,人们认为 500 毫微微克或更小的

最小质量检测极限可以通过分立光学装置、电子装置以及电磁体来实现。优选地,分立部件的集成和进一步的微型化将基本上提高装置的最小检测极限、灵敏度、并行性以及鲁棒性,并且将满足便携式设备中无标记和并行检测的挑战。

发明内容

[0011] 本发明的目的是提供 [将在权利要求被敲定时填写]。

[0012] 被认为是本发明的特性的新颖特征在所附权利要求中被特别地阐述。然而,本发明本身就其结构和其操作以及附加目的及其优点两者方面在结合附图阅读时从本发明的优选实施例的以下描述中将被最好地理解。除非具体地指出,否则意图是,说明书和权利要求中的词和短语对于适用的一个或多个领域的普通技术人员而言被赋予普通的和习惯的意义。如果任何其他意义是故意的,则本说明书将具体地陈述特殊意义正适用于词或短语。同样地,词“功能”或“装置”在优选实施例的描述中的使用不旨在指示期望援引美国法典第 35 章第 112 条第 6 段的专门条款来限定本发明。相反,如果美国法典第 35 章第 112 条第 6 段的条款试图被援引来限定(一个或多个)发明,则权利要求将具体地陈述短语“装置用于”或“步骤用于”和功能,而不用还在此类短语中记载支持该功能的任何结构、材料或动作。即使当权利要求记载了“装置用于”或“步骤用于”执行功能,如果它们还记载了支持步骤的该手段的任何结构、材料或动作,则本发明将不援引美国法典第 35 章第 112 条第 6 段的条款。此外,即使美国法典第 35 章第 112 条第 6 段的条款被援引来限定本发明,意图也是,本发明不仅限于特定结构、材料或在优选实施例中描述的动作,而且此外,包括执行所要求保护的功能的任何和所有结构、材料或动作以及用于执行所要求保护的功能的任何和所有已知或后面开发的等效结构、材料或动作。

附图说明

[0013] 图 1 是图示了对于液相或气相传感的操作的针对集成读出的系统概念的优选实施例的图解视图。

[0014] 图 2 是包括嵌入式衍射光栅并包括其放大视图的一个微悬臂阵列的一个优选实施例的顶视图。

[0015] 图 3 是包括光学读出的细节的本发明的一个优选实施例的图解侧视图。

[0016] 图 4 是图示了闭环电子系统和光学读出系统的细节的本发明的一个优选实施例的图解视图,其中微悬臂的共振频率是所期望的传感器输出。

[0017] 图 5 是针对使用单个激光器和单个检测器的多路复用光学读出的系统概念的优选实施例的图解视图。

[0018] 图 6 是图示了包括一个激光器的不同层照射阵列中的多个传感器并且每个传感器的输出端被耦合到至少一个光检测器(PD)的概念的优选实施例的图解视图。

[0019] 图 7 是图示了包括自由空间光学装置的不同层被用波导层替换以得到每个通道的光分配的概念的优选实施例的图解视图,波导能够在光电(OE)芯片前面或在背面形成。

[0020] 图 8 是图示了包括 VCSEL 光的不同层照射本发明的每个悬臂的概念的优选实施例的图解视图(VCSEL:垂直腔表面发射激光器)。

[0021] 图 9 是示出了包括磁致动的 MEMS 芯片和光电芯片的细节的优选实施例的图解视

图并且 2 个悬臂的衍射光栅读出被图示。入射束和反射的 3 个衍射级被图示。

[0022] 图 10 是示出了包括其中来自激光源的光通过硅通孔的光电读出的 MEMS 芯片和光电芯片的细节的优选实施例的图解视图。两个衍射级 (0 级和 1 级) 由 2 个光检测器来收集。用于每个光检测器 (PD) 的互阻抗放大器被图示靠近每个检测器。其他 CMOS 电路能够执行诸如噪声消除、数字化等之类的其他模拟和数字功能。

[0023] 图 11 是示出了包括不同层的底视图的针对集成读出的层的细节的优选实施例的图解视图, 并且每个传感器图示了在不同芯片处的层。

[0024] 图 12 是示出了包括层的 AA' 截面图的针对集成读出的层的细节的优选实施例的图解视图。VCSEL 和光电层使用倒装结合来集成。MEMS 层没有电互连并且位于一次性芯片上以及通过使用结构中的机械引导件来对齐使用。

[0025] 图 13 是示出了包括具有专用于 CMOS 读出 IC 的区域的光电层的视图的针对集成读出的层的细节的优选实施例的图解视图。通孔开通和晶片减薄是后 CMOS 工艺。

[0026] 图 14 是示出了在不使用透镜概念验证数值模拟的情况下集成光栅读出的优选实施例的图解视图。

[0027] 图 15 是示出了 (左边): 适于集成光栅读出的减薄硅晶片上的孔阵列的 SEM 图片和 (右边): 硅晶片上的孔和放置在减薄硅晶片下面的衍射光栅的显微镜图片的优选实施例的视图。

[0028] 图 16 是针对并行阵列读出的光学读出和闭环电子控制系统的优选实施例的图解视图。

[0029] 图 17 是图示了采用单个线圈的闭环控制致动和采用单个光检测器的 2 个悬臂的实时监测的读出方法的优选实施例的图解视图。

[0030] 图 18 是针对具有嵌入式衍射光栅、传感层以及用于本发明的局部微型加热器的悬臂阵列的过程层的优选实施例的图解视图。

[0031] 图 19 是图示了使用在磁性材料下面装配的微线圈的薄膜的磁致动的优选实施例的图解视图。

具体实施方式

[0032] 在优选实施例中本系统的关键领域能够被列举如下: (1) 优选地包括利用了管芯结合激光二极管阵列 (1D VCSEL 阵列)、光检测器以及采用晶片减薄和 Si 通孔技术的 CMOS 读出电子装置的硅基新颖集成光电芯片的检测器芯片; (2) 具有带集成光栅结构、加热元件以及用于一次性芯片的远程电磁致动器的微米 / 纳米共振悬臂的 MEMS 传感器阵列 110 (还被称作 MEMS 芯片); (3) 集成光电芯片和 MEMS 芯片在混合堆叠情况下的 3D 集成; (4) 采用仅对来自阵列的一个单独的悬臂进行寻址的聚焦固定方法的 MEMS 悬臂以不同特异性识别分子 (蛋白质、寡核苷酸、化学组件) 的官能化; (5) 针对化学和生物制剂的高度选择性和准确识别的并行传感器阵列操作 (从 2 直到 64 并行通道) 的示范。

[0033] 在优选实施例中涉及具有镍悬臂的 SOI 晶片上 MEMS 芯片的设计和制造。集成衍射光栅的构思已经被示范给用于原子力显微镜 (AFM) 和其他应用的极高分辨率位移检测 (具有演示亚埃平均检测限) 提供了简单制造和对环境噪声的良好不敏感性。在优选实施例中微悬臂能够被膜设备代替并且在优选操作模式下, 悬臂或膜能够与致动器耦合以调整间隙

加以选择性地调谐响应性。

[0034] 优选实施例还涉及不取决于 MEMS 层而起作用的包括检测芯片和控制电子装置的检测装置的设计和制造。优选地该检测装置是没有到 MEMS 芯片的物理连接或电导体的通用读出,使得对于电子来说不存在从检测器芯片或检测器装置流动到 MEMS 传感器阵列 110 的电连接,并且反之亦然。虽然 VCSEL 阵列技术是商业上可用的,但是由于并行传感器阵列的高组装密度它不能够与光检测器一起放置在相同侧上并且能够用倒装结合来垂直地集成。针对 3D 混合芯片堆叠而开发的硅通孔技术将被利用来将 VCSEL 或其他激光引导到 MEMS 芯片上。优选设想的平台是通用的并且能够用于光学互连和其它光子学应用。

[0035] 优选地所述检测装置包括涉及使用在共振时具有光学反馈的检测器芯片、噪声消除以及精确频率测量来检测动态改变的 MEMS 悬臂的闭环控制的控制电子装置。该检测装置被优选地设计成能够处理气相和水相样本。检测器芯片优选光电芯片以及一次性 MEMS 层在良好精度情况下被优选地对齐。优选地这个能够通过封装中以机器制造的机械引导件来实现,并且更优选地主动对齐能够被用来实现数微米精度。

[0036] 优选地,传感器阵列的单独部件每个都能够被最佳设计和制造,并且各种噪声降低技术能够被实现来实现接近基本极限的灵敏度。针对生物传感、气体传感、热传感开发紧密的、高度功能性的、便携的以及一次性传感器使用吸附面积和绝热腿,并且光谱设备与这个传感器阵列技术一起使用光栅和选择性吸收材料。从而,为了安全所提出构思的实现将通过多分析物诊断能力、提高的医患互动效率、包括癌的疾病和它们的再发生的早期检测以及危险物质的检测来对个人健康系统作出贡献。

[0037] 为了提高灵敏度,优选通过同时地采用附加测量来执行多模态检测。除共振频率偏移之外,我们能够监测以下的:

[0038] • 偏转量

[0039] • 对悬臂执行局部加热以引起材料和分子的热性质方面的差异并且获得特定相图、被迫吸附/解吸

[0040] • 执行光谱测量。光谱测量能够通过悬臂正移动以实现动态效果的事实来帮助。

[0041] 爆炸剂检测和 DNA 变异检测是可能的用途的示例性示教器。单独悬臂的传感表面应该被适当地活化(自组装单层膜、亲水聚合物涂层)以得到识别分子的共价固定。在一个实施例中,试剂溶液的精确处理能够使用喷墨沉积系统、浸渍涂布、微点触或者对每个分析物使用微流通道来实现;替换地,将采用基于光敏化的化学反应从而仅在光活化表面区中提供反应基团。设想用于共价固定的模型(生物)配位体能够包括抗体(免疫传感)、寡核苷酸探针(杂交分析)以及化学组件(纳米管、纳米粒、超分子复合体、双分子脂膜)。人们认为结合位点的表面密度将使用酶标记、荧光显微成像和/或原子力显微镜来确定。另外的示例性实施例在下面被描述。

[0042] 图 1 示出了优选一次性封装 10 概念并且图示了可能不存在到一次性盒 100 的电导体(还称作电连接)。同样地,微流体处理能够与一次性封装 10 集成(例如,能够使用简单的过滤结构)以使血清与血滴分离并且然后驱使血清到悬臂上以用于测量。图 1 中示出的优选一次性封装 10 包括具有检测器芯片 20(还被称作“可再用的传感器头 20”)的检测器装置 11,所述检测器芯片 20 具有致动装置 30 优选用于 AC(交流电)致动的电磁体,以及优选用于磁场增强的永磁体 40。图 1 中示出的一次性封装 10 还优选地包括具有机械引导

件 113 并且包括有耦合到流体接触系统 115 的 MEMS 传感器阵列 110 的一次性盒 100, 所述流体接触系统 115 优选地包括流体室 120 (有时还被称作“反应室”)、耦合到流体室 120 的流体入口 123 以及还耦合到流体室 120 的流体出口 125。在一些实例中流体入口 123 和流体出口 125 可以通过指定为流体入口 / 出口 127 的相同空间而发生。优选的可再用传感器头 20 还包括优选地为光电读出 15 的用来传感光的机构以测量 MEMS 传感器阵列 110 的机制。进一步地, 图 1 中示出的一次性封装 10 的优选检测器装置还优选地包括耦合到可再用传感器头 20 的控制电子装置和用户界面 200。

[0043] 图 2 示出了包括嵌入式衍射光栅 116 的一个微悬臂阵列 114 的一个优选实施例的顶视图。

[0044] 图 3 示出了光学读出的优选实施例的细节用图解法包括耦合到基板 118 的具有光栅 116 的悬臂 115 以形成间隙 117。致动装置 30 优选电磁体并且最优选如所示的电线圈被放置在可以使悬臂 115 以特定频率振动的基板 118 下面。同样示出的是耦合到光栅 116 并且形成折射级 302 : 如优选地所示出的 0 级折射 305、一级折射 306 以及 3 级折射 308 的优选激光器 300。折射级 302 能够被耦合到用于检测的光电二极管 17。对于 0 级折射和 1 级折射来说从光电二极管 17 输出的信号由以 (b) 为单位的衍射级强度来表示。

[0045] 图 4 图示了闭环电子系统 205 (可以为图 1 中示出的控制电子装置和用户界面的一部分) 和光学读出系统 15 (还可以被称为光电读出 ; 例如如图 1 中所示) 的一个优选实施例的细节, 其中微悬臂 115 的共振频率是所期望的传感器输出。在这个优选实施例中, 光学读出系统 15 包括激光器 300 (优选红色激光二极管)、第一透镜 310、分束器 320、第二透镜 330 以及光检测器 17, 其中分束器能够与悬臂 115 的单独光栅 116 相互作用或者与微悬臂阵列 114 的光栅平行。在这个优选实施例中, 闭环电子系统 205 包括耦合到光检测器 17 输出端的前置放大器、耦合到前置放大器 220 的输出端的频率计数器 210、耦合到前置放大器 220 的输出端的移相器 230 以及耦合到移相器 230 的反馈发生器和耦合到 MEMS 传感器阵列 110 的电磁体 30。优选地用于自激发的反馈是在 20 kHz 至 800 kHz 的频率范围内。这个传感器系统能够同时地使用一个致动器 (诸如压电式或电磁式或静电式) 以及一个光检测器和一组电子装置来监测悬臂的阵列。在优选实施例中放大器和移相器需要为宽频带以便支持悬臂阵列内的一系列不同的共振频率。在优选实施例中 MEMS 悬臂能够用激光谱线或者用激光点阵来照射。来自基板和传感器表面的反射光干涉并且创建衍射级。第一衍射级被监测以避免 0 级直接反射束的大偏置。在悬臂偏转与光检测器强度之间存在非线性关系, 这对于制备振荡器的阵列来说是重要的。每个悬臂的响应性取决于每个悬臂下面的间隙, 但振荡频率不受该间隙或诸如折射率变化或振动之类的其他因素影响。振荡从布朗运动开始并且被控制系统放大以及在每个悬臂的共振频率下锁定, 所述每个悬臂的共振频率能够使用频率计数器来精确地监测。多个悬臂能够用一个检测器和一个致动器来实时地监测。在 SSA 模式下, 与使用扫频的开环响应相比与微悬臂相对应的频率峰值是非常陡的。共振的锐度仅受到光谱分析仪的测量设置限制但仍然存在关于被一起监测的悬臂的频率分离的限制。优选实施例中的悬臂中的一个的频率带宽在自振荡模式下被测量为 1Hz 然而其共振频率是 92 KHz。在试验中, 多个悬臂操作被并行地示范 (在一个试验中为 7 个悬臂)。使用单组电子装置、致动器以及光电检测器实现的多路复用的水平是唯一的。该方法允许小芯片上传感器的密集阵列并且能够使用小样本容积进行测量。因此, 它能够展现新

的限度以用于并行和实时传感和成像应用,诸如针对数据存储和成像应用采用小样本容积或并行 AFM 或其他并行读取 / 写入头的多路复用诊断。

[0046] 如图 5 中所示,自由空间光学装置能够被用来将来自一个源的光分发到许多振动机械结构 115。优选地,单个电线圈能够致动并控制 MEMS 传感器阵列 110 的许多振动机械结构 115(还被称作悬臂)。优选地,所示出的单磁体线圈能够激活不同重量的悬臂 115 以提供具有不同的检测极限或种类。这个图还示出了针对使用自由空间光学装置的光学读出的一个优选实施例,其中激光器 300 耦合到具有光栅 116 的微悬臂 115 并且折射级 302 由单个光检测器 17 来检测;然而,可选地可以使用一个或多个透镜(未示出)。优选地,单个电线圈 30 能够被用来通过使用频率多路复用来致动多个悬臂。更优选地,激光器 300 可以被用作对悬臂 115 进行加热的源。

[0047] 图 6、7 和 8 图示了在不使用诸如透镜之类的自由空间光学元件和成像的情况下检测器装置(还被称作光电读出)与 MEMS 传感器阵列 110 的集成。在这个优选实施例中,存在与每个振动 MEMS 悬臂耦合的至少一个光检测器。这个优选实施例示意性地示出了以下元件:光学装置 500、电子装置 600、机械装置 700(包括振动机械结构 115(并且其还可以是 MEMS 传感器阵列 110))以及活化装置 800。替换地,电子装置 600 和光学装置可以被组合以形成光电层 900(其还可以为光电检测器)。在最优选实施例中,元件 500、600、700 以及 800 中的全部都可以被组合成单个单元。来自激光器 300 的光被允许穿过采用后处理在 CMOS 集成电路上制成的通孔 119。在这个优选的通用方法中一个光源被用来照射悬臂 114 的阵列。优选地,这个图中示出的激光器 300 还示出了与 VCSEL 301(垂直腔表面发射激光器)或激光二极管阵列的进一步集成。在这个优选实施例中,让单独的激光光源与每个悬臂 115 耦合允许激光调制、激光加热或待实时选择性地对不同的选定悬臂执行的其他改变。优选地,致动使用使悬臂 114 的阵列激励的一个单磁体线圈 30 来执行。优选地检测通过用透镜系统在检测器阵列上重新成像来完成。一个或许多光检测器能够专用于每个悬臂。

[0048] 图 9-13 是用图解方法示出了 MEMS 芯片和光电芯片的细节的优选实施例以得到 (a) 2 个悬臂的磁致动和衍射光栅读出(入射激光束和折射级 302 被图示)以及 (b) 其中来自激光器 300 的光通过硅通孔 119 和两个衍射级(0 级和 1 级)由 2 个光检测器来收集的光电读出。优选地,互阻抗放大器 111 能够用于如所图示靠近每个检测器的每个光检测器。优选地,其他 CMOS(互补金属氧化物半导体)电路能够执行诸如噪声消除、数字化等之类的其他模拟和数字功能。

[0049] 图 11-14 示出了其中 MEMS 传感器阵列 110 和光电读出 15 被耦合到设备的优选实施例混合立桩标界(staking)。具体地,在这个优选实施例中, MEMS 传感器阵列 110 包括优选由 Si 制成、具有与耦合到基板 118 的悬臂 115 的每个光栅 116 对齐的通孔 119 的基板 118 以及被耦合到基板 118 使得激光器 300 光的折射级(优选在这里示出的 0 折射级 304 和 1 折射级 306)能够被检测到的至少一个光检测器 17(在下文中被称作“MEMS 光电芯片”(有时还被称作“MEMS 芯片和光电芯片”)。最优选地,通孔和光检测器具有为透明的保护层 121 并且优选薄二氧化硅或玻璃层。虽然可以使用任何激光源,但在这个优选实施例中,VCSEL 被选择为激光器 300 源并且倒装结合到 MEMS 传感器阵列 110 使得激光可以穿过通孔 119。此外在这个优选实施例中,包括在绝缘体(SOI)层 122 上的硅上创建的电磁

体 30 的电磁体活化芯片被永久地或优选地使用诸如机械引导件之类的可移动耦合设备耦合到 MEMS 光电芯片,以便电磁体活化芯片可以激活 MEMS 光电芯片的悬臂以检测流体和流体中的部分。如在图 15 中的优选实施例中所示,通孔 119 可以被制成到其中可以使用多个光源的阵列 1119 中;例如,单个激光器可以用于整个通孔阵列 1119 的通孔 119,单个激光器可以被用来创建激光束的阵列;例如使用衍射光学元件 305(见以下图 16),或者可以用于诸如 VCSEL 之类的每个通孔。

[0050] 在图 16 中示出的优选实施例中,DOE 是能够创建激光束的阵列的衍射光学元件 305(即,扇出光栅)。图 16 是类似的图 4 但进一步优选地包括带通滤波器 215 和显示单元 1000。

[0051] 在图 17 中示出的优选实施例中,光学读出不与 MEMS 集成并且使用更多的诸如透镜和衍射光栅之类的常规光学元件来将从 MEMS 悬臂反射的光束引导到被放置在傅里叶平面处的单个光检测器上。虽然不是必须的,但更优选地激光器 300 光在穿过诸如第一透镜 310 之类的常规透镜到传感器阵列 110 之前使用耦合到衍射光学元件 305 的束扩展器 312 来扩展,同时折射级穿过诸如第二透镜 330 之类的常规透镜到光检测器 (PD) 17。针对其中 9 个共振悬臂使用单个光检测器使用在这个图中图示的装置来监测优选实施例的在空气和流体两者中执行的试验结果。

[0052] 图 19 中示出的优选实施例包括将微型加热器 2000 嵌入在悬臂结构中允许对悬臂进行局部加热。这能够对于分析化学药品和生物样本来说是特别重要的,因为每个试剂能够在不同的温度下具有不同的吸附和解吸速率。这个能够被用来提高检测相对于不同化学和生物结合事件的特异性(或选择性)。局部化加热可能会创建温度相关光谱、DNA 融化曲线,并且将通过引入多模态检测能力来提高特异性。纳米结构表面涂层 2001 能够被用来提高特异性。

[0053] 优选地活化装置可以包括永磁体和电磁场两者以增强悬臂在共振时的偏转。更优选地,该永磁体通过直流电 (DC) 来生成并且电磁体通过交流电 (AC) 来生成以产生活化装置。优选地外部磁体的取向实现悬臂的磁化作用。最优选地可以使用永久或电磁体预磁化的悬臂来使传感器更灵敏和更有效的(以较少能量工作)。

[0054] 在图 19 中示出的优选实施例中线圈具有衍射光栅的形状以有助于光学读出以及磁致动。替换地,另一优选实施例可以包括磁材料被固定并且线圈可以移动。磁线圈被成形使得它为致动提供磁力并且它用作光学读出的衍射光栅。如果扫描激光像图 16 中那样被优选地使用,则能够执行串行读出。更优选地,悬臂能够通过激励磁线圈来致动。磁线圈能够被用作为传感器和致动器两者。优选地线圈可以是微悬臂上或下面的加热器;更优选地所述线圈可以是在移动部分或静止部分上;以及最优选地加热器以及线圈和衍射光栅可以被一起组合在移动部分或静止部分上。

[0055] 针对肝炎的并行及高度灵敏和特异性检测使用 MEMS 生物传感器的试验

[0056] 提供甲型肝炎抗原的高度灵敏的、高动态范围以及高度特异检测的无标记生物传感器阵列被报告。传感器阵列由具有以甲型肝炎抗体官能化的表面的 Ni 悬臂构成。悬臂使用单个电磁驱动线圈在共振时自致动。共振频率的检测是光学的并且通过嵌入在悬臂上的衍射光栅来促进。所有抗体-抗原反应发生在由于非特异性分子而提供高背景噪声的未稀释牛血清内。小于 0.1 ng/ml 靶分子浓度的最小检测极限被示范。大于 1000:1 浓度范

围的高动态范围被实现。所提出的传感器阵列被示出与具有良好集成部件的包括无标记、鲁棒以及实时测量的手持式生物传感器的大多数要求相容。

[0057] 介绍

[0058] 该优选实施例是具有集成传感器、致动器、电子装置以及流体流动池的无标记生物传感器系统，其通过利用具有无浸渍与干燥过程的动态模式操作来为未稀释牛血清中生物分子的检测提供大大提高的灵敏度。该生物传感器阵列是基于共振 MEMS 悬臂的。我们针对血清中甲型肝炎抗体-抗原相互作用在 $>1000:1$ 动态范围和高选择性情况下首次报告了好于 0.1 ng/ml 。

[0059] 试验装置

[0060] 在所述封装外壳的这个优选实施例中包括 i) 小于 1 ml 样本容积的流动池、ii) 具有大量悬臂的 MEMS 芯片以及 iii) 作为致动装置的电线圈。优选地，检测通过外部光学装置来执行。在这个优选实施例中，八个并行悬臂（振动机械结构）的阵列与在每个悬臂的顶端处制造的衍射光栅一起使用。优选地，每个悬臂具有嵌入在顶端处的 2 至 $3\ \mu\text{m}$ 宽狭缝以在振动机械结构与底部基板之间形成光栅干涉仪。流动池在这个优选实施例中的使用被观察到通过避免“浸渍与干燥”方法的缺点而提高了灵敏度和选择性结果。

[0061] 在这个优选实施例中，精密加工可以是简单的一次掩模工艺。在悬臂与集成衍射光栅的定义期间需要唯一光刻步骤。更优选地，制造在 $4'' <100>$ Si 晶片上被执行。优选地，悬臂由具有薄 Au 层在下面的约 $1\ \mu\text{m}$ 厚的电镀镍制成，但能够由其他合适的材料制成。为了准备这个优选方法的悬臂，Au 具有 $100\ \text{nm}$ 的厚度并且用作 i) 电镀期间的种子层以及 ii) 用于生物传感的官能化平台，并且 Au 的定时蚀刻对于确保 Au 层在悬臂下面的存在而言是重要的，Au 层在悬臂下面的存在能够由扫描电子显微镜通过从芯片去除选定的悬臂并且针对 Au 的存在检查它们的背面来验证。在这个优选实施例中，电镀后面是在 KOH 中最后释放到约 $10\ \mu\text{m}$ 的深度。

[0062] 在这个优选实施例中激光二极管 300 被用作为衍射读出的波源。优选地，激光器 300 通过在流动池上以机器制造的透明窗口而被聚焦在悬臂 114 上，在 KOH 蚀刻之后形成的 Si 表面用作衍射的参考表面，光栅平台上的 Ni 表面是其频率将被监测的可活动表面。在这个优选实施例中，光检测器被放置在衍射级 302 中的一个处并且所获得的信号是在与共振振荡相同的频率下。更优选地，频率计数器被添加到提供改进方式以算出数秒内的数百万个周期的平均数的装置，这甚至在悬臂在流体中被致动时也允许次 Hz 频率灵敏度。更优选地，反馈控制回路通过使用热振动 / 布朗运动自启动并且在 10 至 20 秒内允许测量结果。优选地，补偿器电子装置能够用来消除将线圈电流提高 30 倍以上的对宽范围的频率的电感效应。

[0063] 生物测量

[0064] 在标准 RCA-1 清理之后，传感器阵列芯片被放置在流动池内。悬臂上的 Au 表面被以甲型肝炎抗体官能化。二巯基（琥珀酰亚胺基丙酸酯）(DSP) 交联剂被用于这个目的，并且结合位点在抗体使用流动池溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 溶液情况下饱和。

[0065] 在官能化之后，芯片在未稀释牛血清学复合体（血清）中被暴露于不同浓度的甲型肝炎和丙型肝炎抗原。针对每种情况利用了 $0.04, 0.1, 1, 10, 100\ \text{ng/ml}$ 的浓度。丙型肝炎抗原在提高浓度方面被混合在牛血清中并且被引入到包含甲型肝炎抗体的芯片。这些测

量用作负控制。随后,每个芯片在提高浓度时经受校正抗原直到传感器响应几乎饱和为止。

[0066] 必须在血清同抗原的注射之前在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液中进行参考测量。芯片在暴露于靶分子之后被同样地用 PBS 冲洗并且测量在 PBS 中重复。这两个测量之间的差被认为是感兴趣的频率偏移。

[0067] 通过使用 2 个芯片并且遵照表 1 中的协议在不同浓度水平下并且对于每个芯片使用 10-16 个不同悬臂来进行测量。悬臂之间的相对频率偏移测量变化小于 10%。结果和统计数据被呈现在表 2 和 3 中。

[0068] 表 1 :应用于生物传感器芯片 1 和芯片 2 的试验性协议。

[0069]

生物传感器芯片 1		生物传感器芯片 2	
过程	浓度	过程	浓度
DSP 交联剂	2mM	DSP 交联剂	2mM
甲型肝炎抗体	~1000ng/ml	丙型肝炎抗体	~1000ng/ml
牛血清	未稀释	牛血清	未稀释
负控制	0,04	负控制	0,04
丙型肝炎抗原 (ng/ml)	0.1 1 10 100	甲型肝炎抗原(ng/ml)	0.1 1 10 100
正控制	0,04	正控制	0,04
甲型肝炎抗原 (ng/ml)	0.1 1 10 100	丙型肝炎抗原(ng/ml)	0.1 1 10 100

[0070] 表 2 :针对选择性的负控制试验的结果

[0071]

浓度 [ng/ml]	Hep A Ab 与 Hep C Ag		Hep C Ab 与 Hep A Ag	
	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
0.04	6.90	0.29	6.93	0.13
0.10	6.89	0.49	6.37	0.14
1	6.74	0.55	7.45	0.12
10	6.58	1.73	6.67	0.13
100	6.89	0.23	7.11	0.15

[0072] 表 3 :针对灵敏度和重复性的控制试验的结果

[0073]

浓度 [ng/ml]	Hep A Ab 与 Ag Exp 1		Hep A Ab 与 Ag Exp 2		Hep C Ab 与 Ag	
	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
0.04	8.89	1.16	5.47	2.45	9.80	0.15
0.10	20.01	1.08	20.52	2.45	26.01	7.95
1	202.86	16.71	195.51	14.92	275.00	55.80
10	1917.78	37.82	1975.92	58.20	2410.00	489.00
100	3029.12	94.42	3147.07	406.43	3600.00	590.00

[0074] Ab: 抗体和 Ag: 抗原。针对 11 个悬臂 (15 个悬臂仅用于试验 1) 的以百万分之 (ppm) 为单位的相对共振频率偏移的平均值 (m) 和标准方差 (s) 在试验期间被监测。

[0075] 能够对表 2 和表 3 做出以下观察：

[0076] i). 各种测量之间的变化是如此之小。能够在表 2 和 3 中看到的细节示出了在噪声水平情况下平均值附近的小偏差是约 7 ppm。

[0077] ii). 不论浓度如何负控制试验给出了几乎恒定的结果, 即不论甲型肝炎 C 浓度如何以甲型肝炎 A 抗体官能化的 MEMS 芯片对甲型肝炎 C 抗原的响应是几乎恒定的。

[0078] iii). 其中甲型肝炎 A 抗体被暴露于甲型肝炎 A 抗原的实际测量芯片在没有饱和的情况下提供了多达约 100 ng/ml 浓度的线性响应。

[0079] 结果, 我们能够推断出所提出的平台是用于高度选择性和灵敏的 MEMS 生物传感器的候选。因为能够实现它对环境噪声的抗干扰度, 所以在本领域中它可以在原理上用作手持式设备。

[0080] 结论

[0081] 已经示出了 MEMS 生物传感器平台中的电磁驱动 Ni 悬臂。结合电线圈致动器、流动池以及 MEMS 芯片的封装连同有助于共振技术在血清中的使用的反馈机制一起被引入。所有测量在流体中被执行。

[0082] 肝炎被选择为生物传感器的目标疾病。以肝炎传感获得的结果被呈现。可以看出, 所提出的测量原理在存在高背景噪声的情况下由于牛血清的使用而对肝炎抗体 - 抗原相互作用提供了一致的数据。

[0083] 获得了可与诸如 ELISA 之类的标记传感方法比较的 0.1 ng/ml 的最小可检测浓度。

[0084] 测量被执行直到 100 ng/ml, 这提供了 1000:1 动态范围。

[0085] 该优选系统提供了高度选择性和灵敏的生物传感的可靠手段, 其还是无标记的和实时的。此外, 还从理想生物传感器期待并行测量的能力。如果随附官能化的适当方法, 并行性强烈地与精密加工的能力一致并且能够容易地被结合。还能够示范所提出技术对于多路复用的能力。能够通过单个光电二极管来监测总共九个悬臂。为了对并行测量有用, 多路复用应该与能够对单独的悬臂进行处理并且用不同的生物上活化涂层使它们官能化的适当官能化技术相结合。

[0086] 总的说来这个传感器阵列系统是无标记、鲁棒、实时的并且被很好地集成。它可以被制成便携的和一次性的, 并且对于即时诊断和药物发现应用来说似乎是非常有前途的。

[0087] 上面在优选实施例的图和描述中对本发明的优选实施例进行了描述。虽然这些描述直接地描述上述实施例, 但应当理解的是, 本领域的技术人员可以构思对本文所示出和所描述的特定实施例的修改和 / 或变化。落入这个描述的权限范围内的任何此类修改和变化是旨在还被包括在其中。除非具体地指出, 否则本发明人的意图是, 说明书和权利要求中

的词和短语对于适用的（一个或多个）领域的普通技术人员而言被赋予普通的和习惯的意义。在提交本申请时对于本申请人而言已知的本发明的优选实施例和最佳模式的前述描述已被呈现并且意在供说明和描述的目的使用。它并不旨在是穷举的或者将本发明限于所公开的精确形式，并且按照上述教导许多修改和变化是可能的。实施例被选择和描述以便最好地解释本发明的原理及其实际应用，并且以便使得本领域的技术人员能够在各种实施例中和在如适合于所构思的特定用途情况下最好地利用本发明。

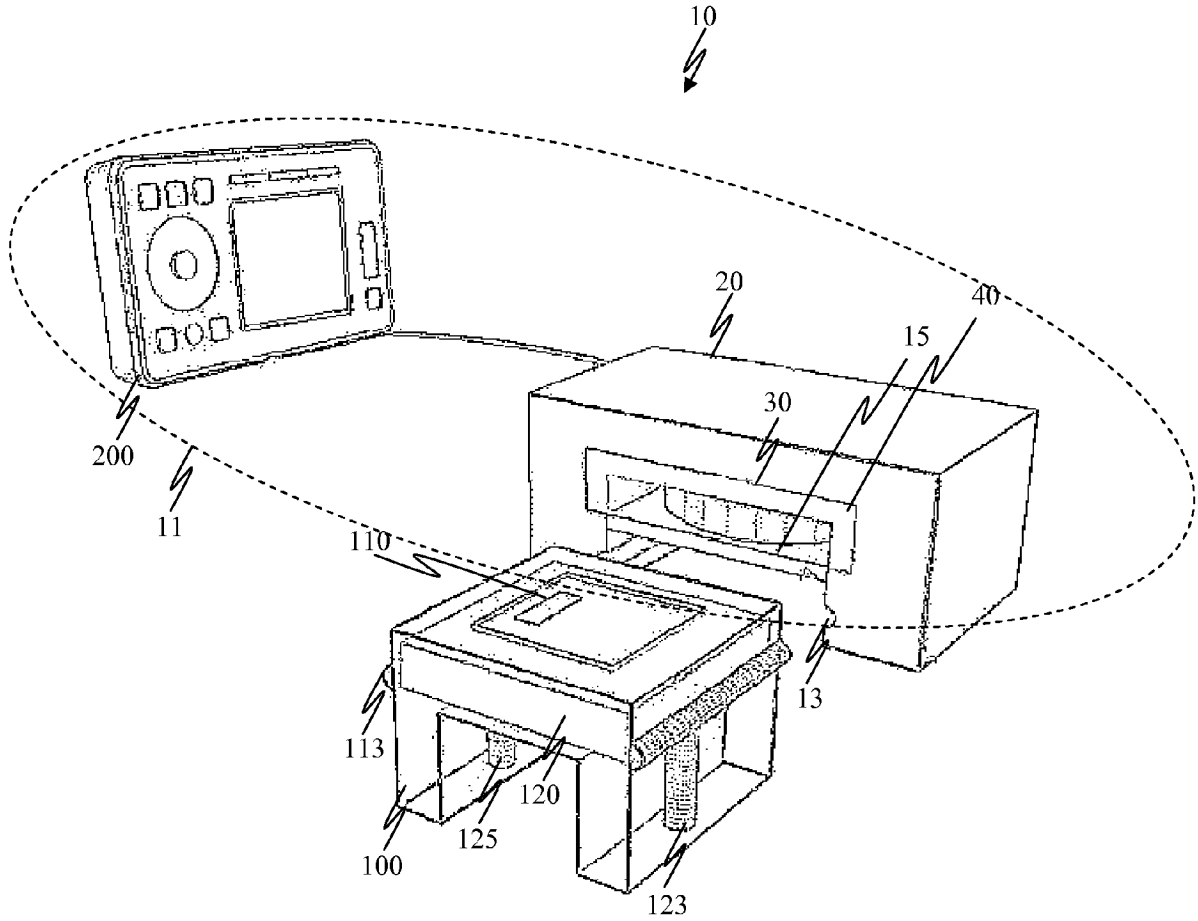


图 1

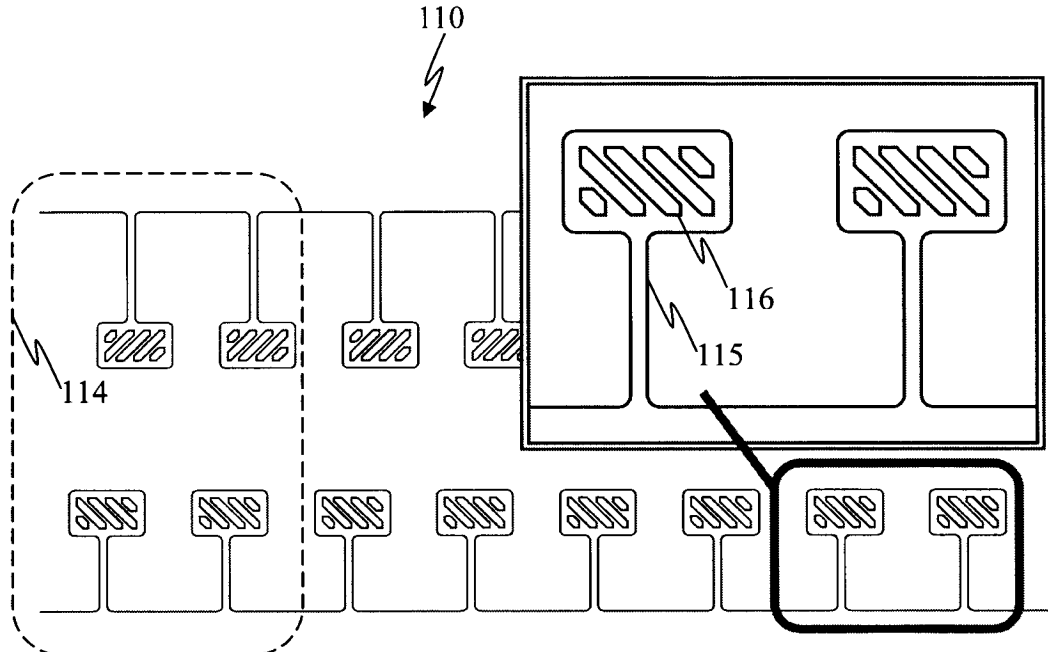


图 2

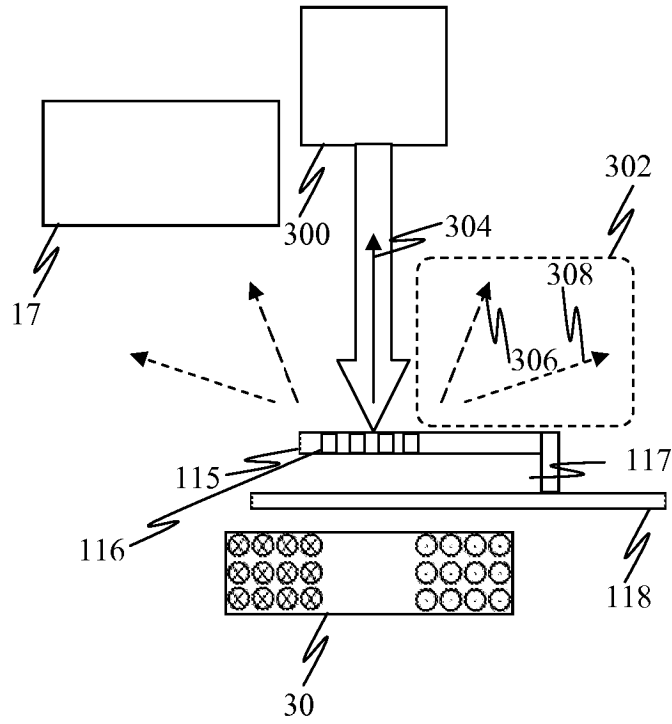


图 3

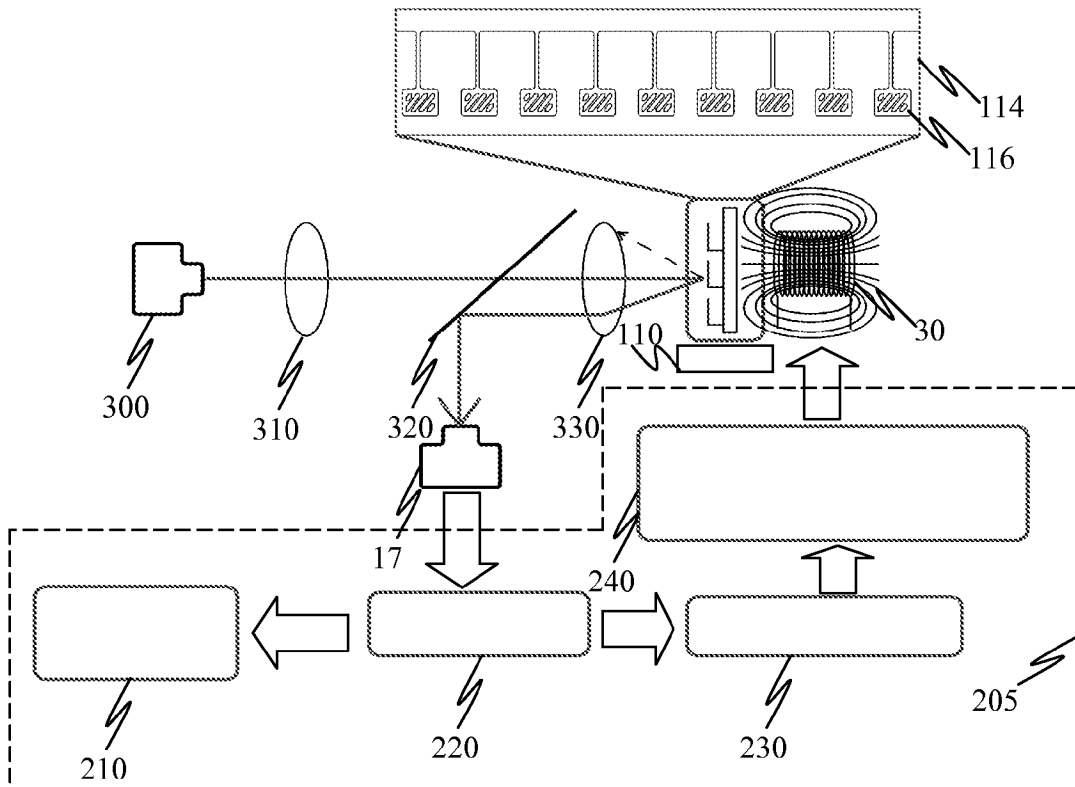


图 4

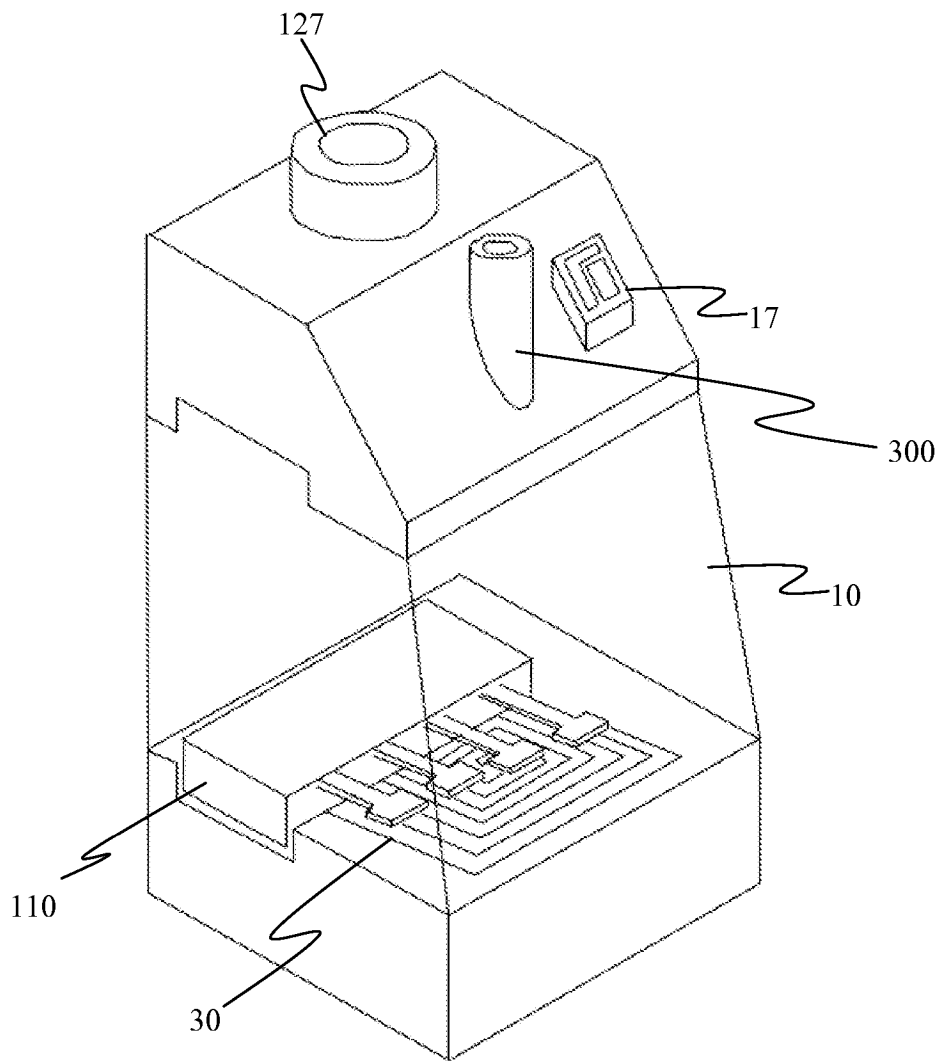


图 5

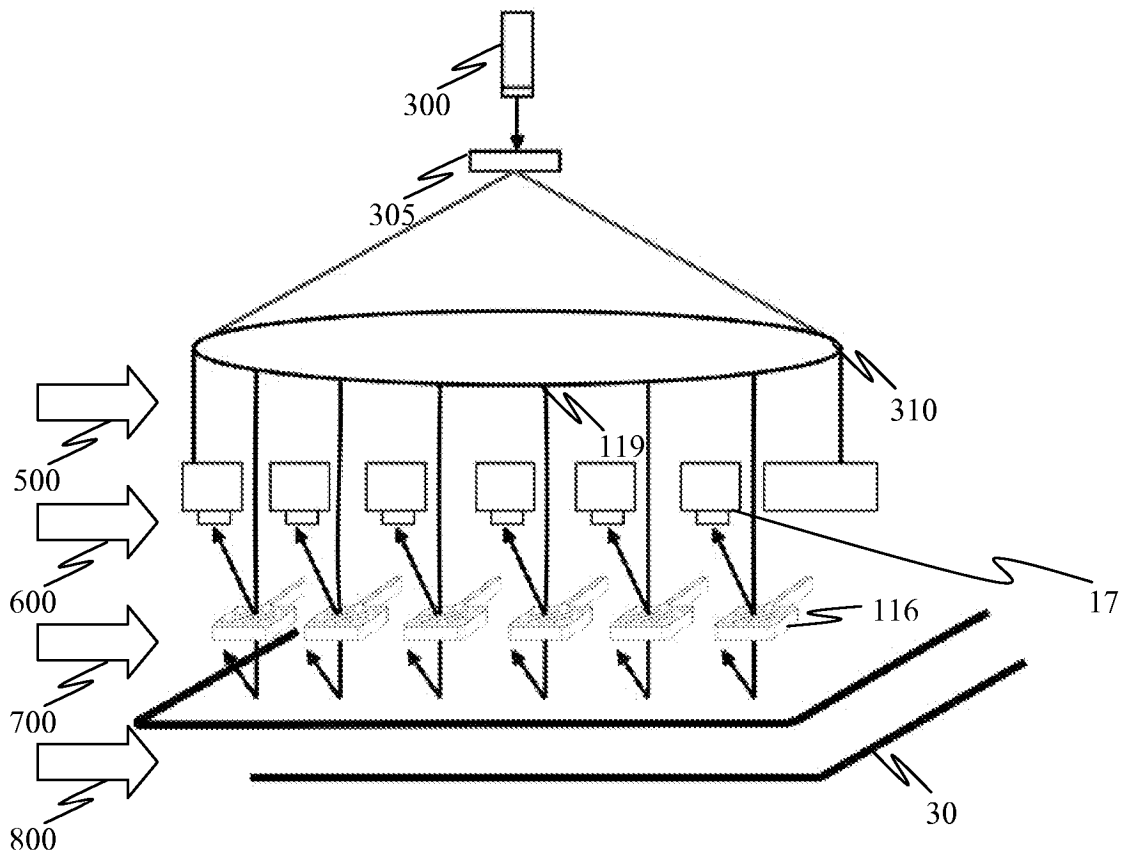


图 6

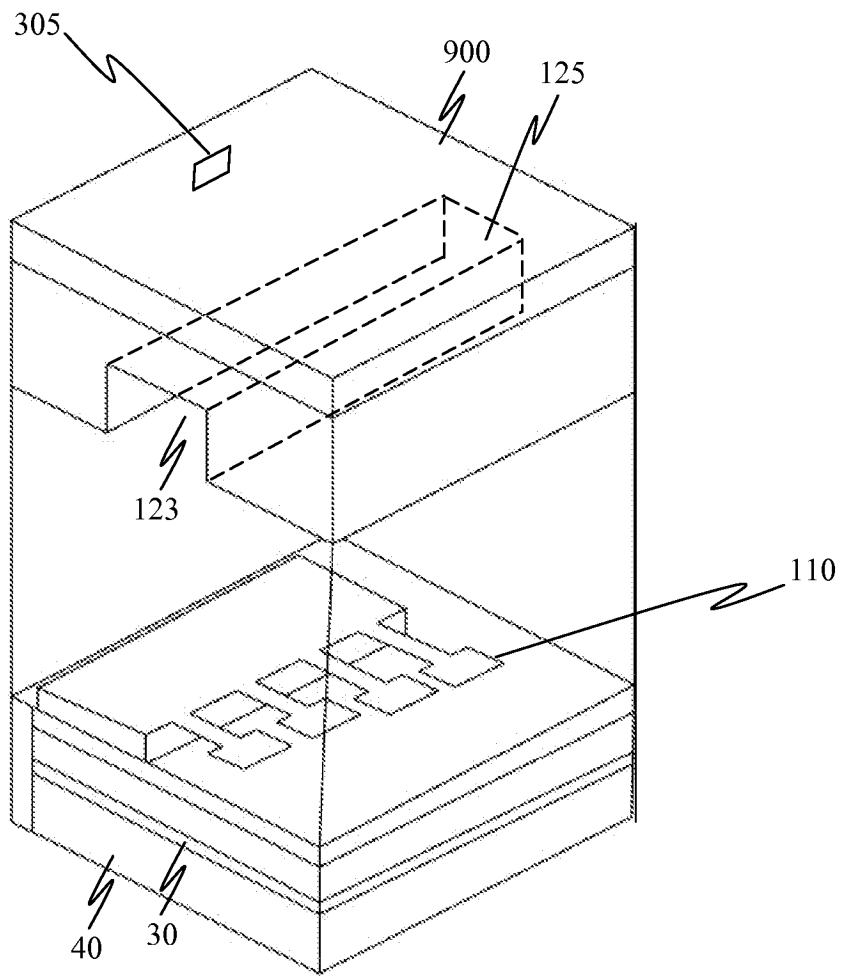


图 7

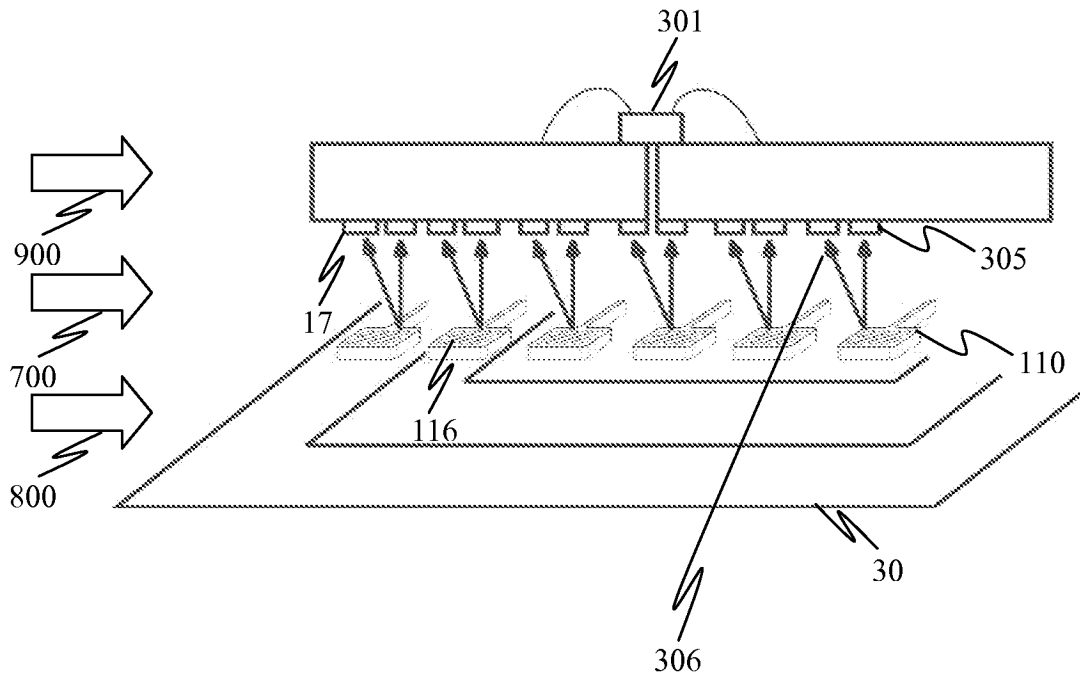


图 8

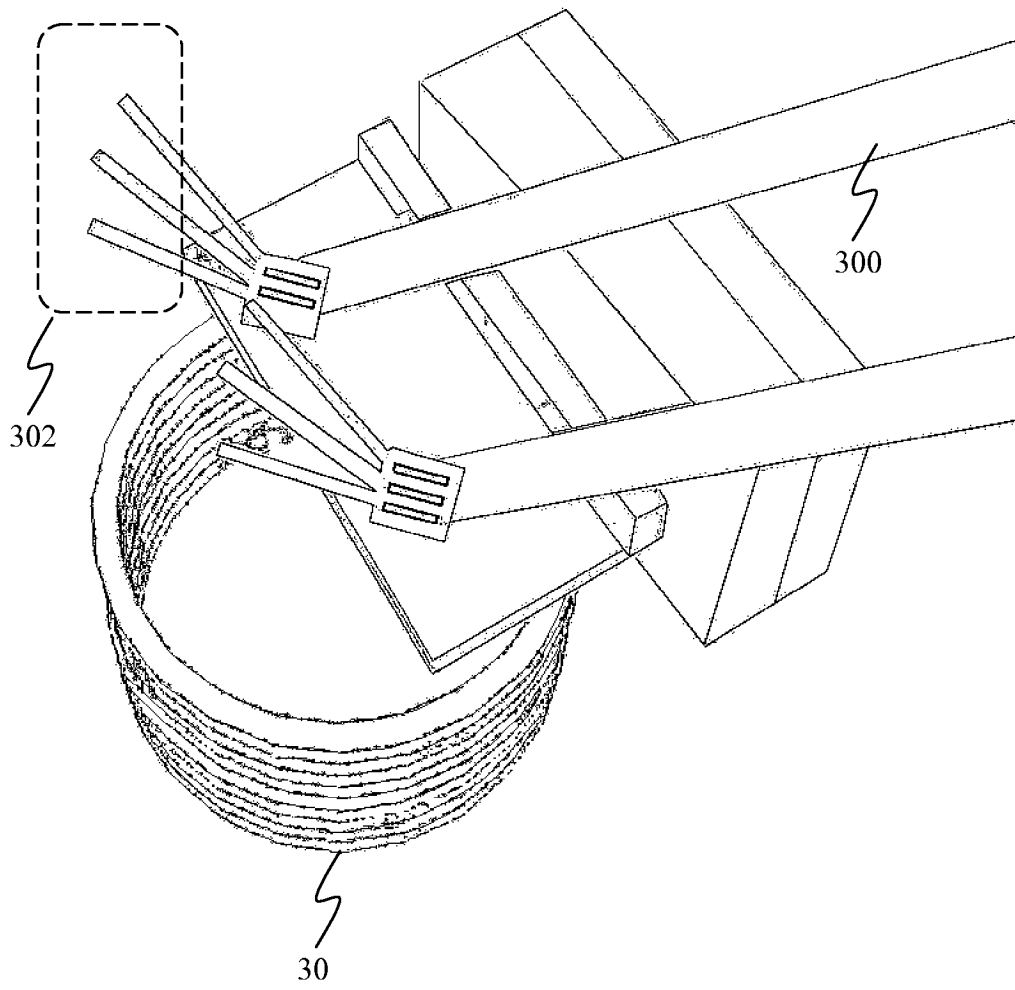


图 9

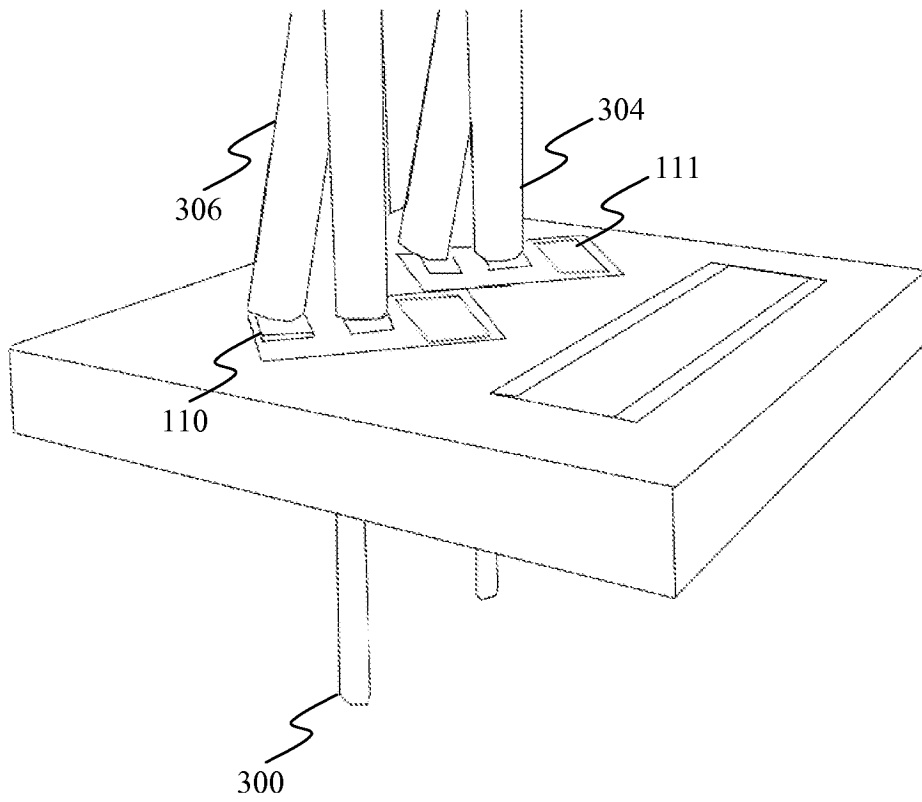


图 10

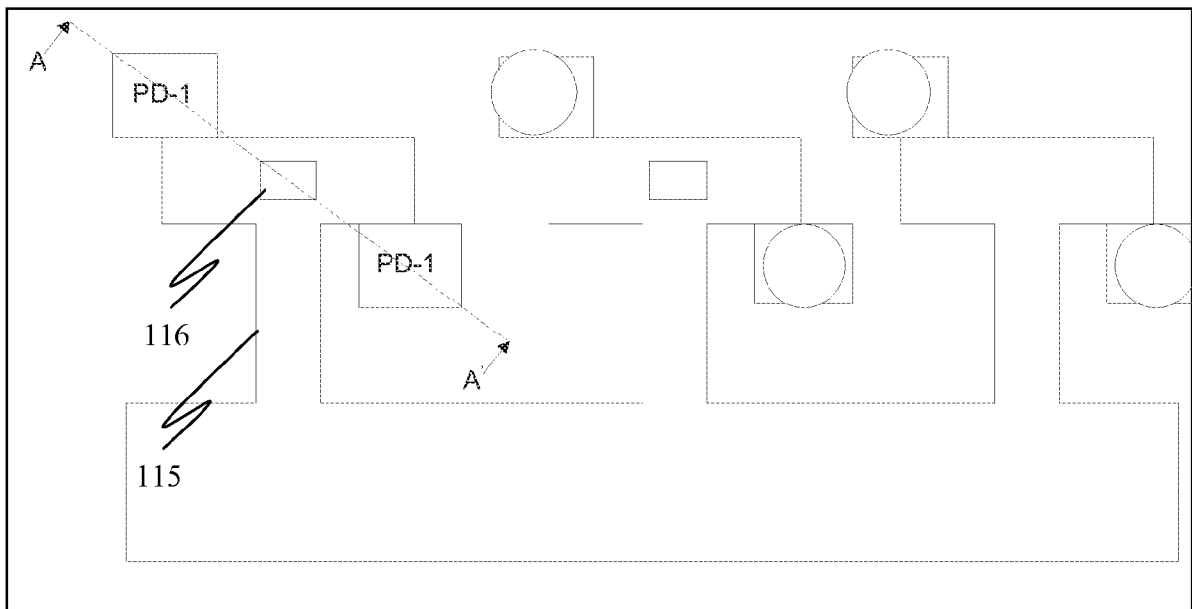


图 11

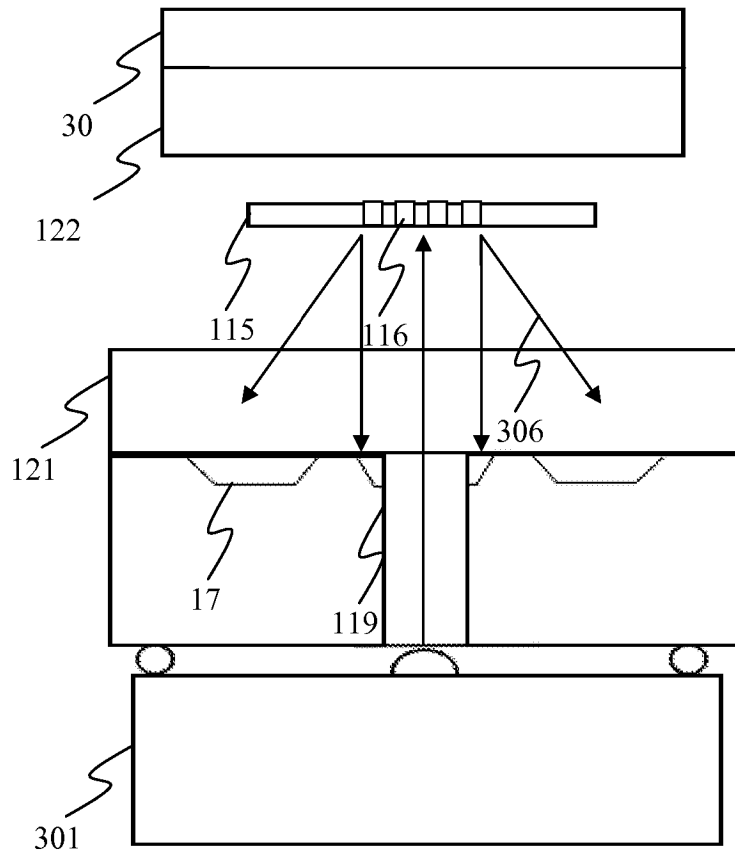


图 12

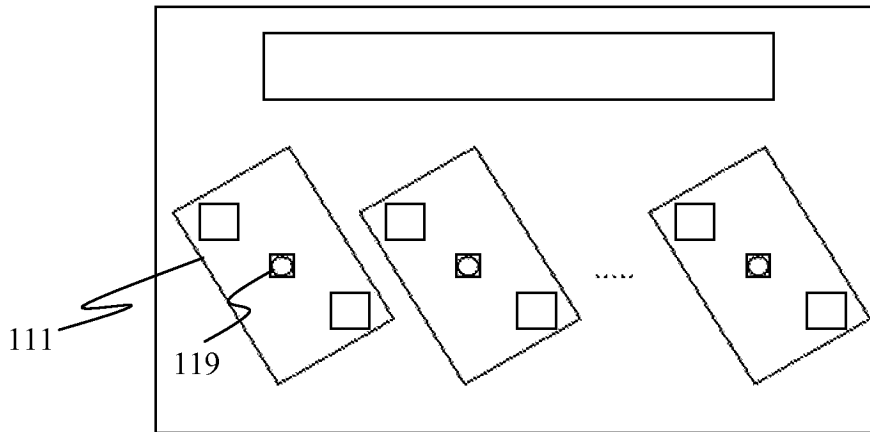


图 13

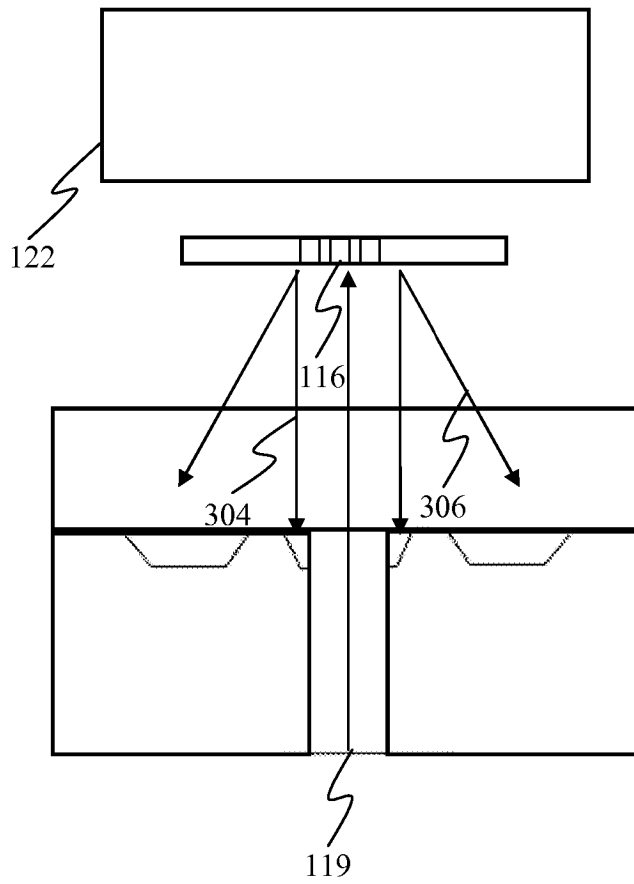


图 14

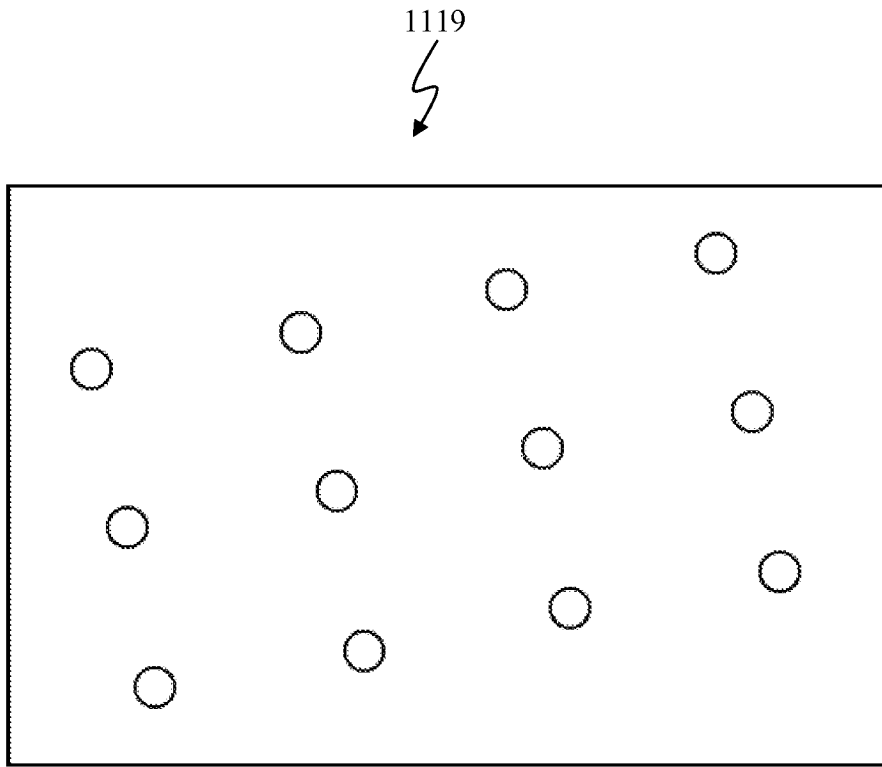


图 15

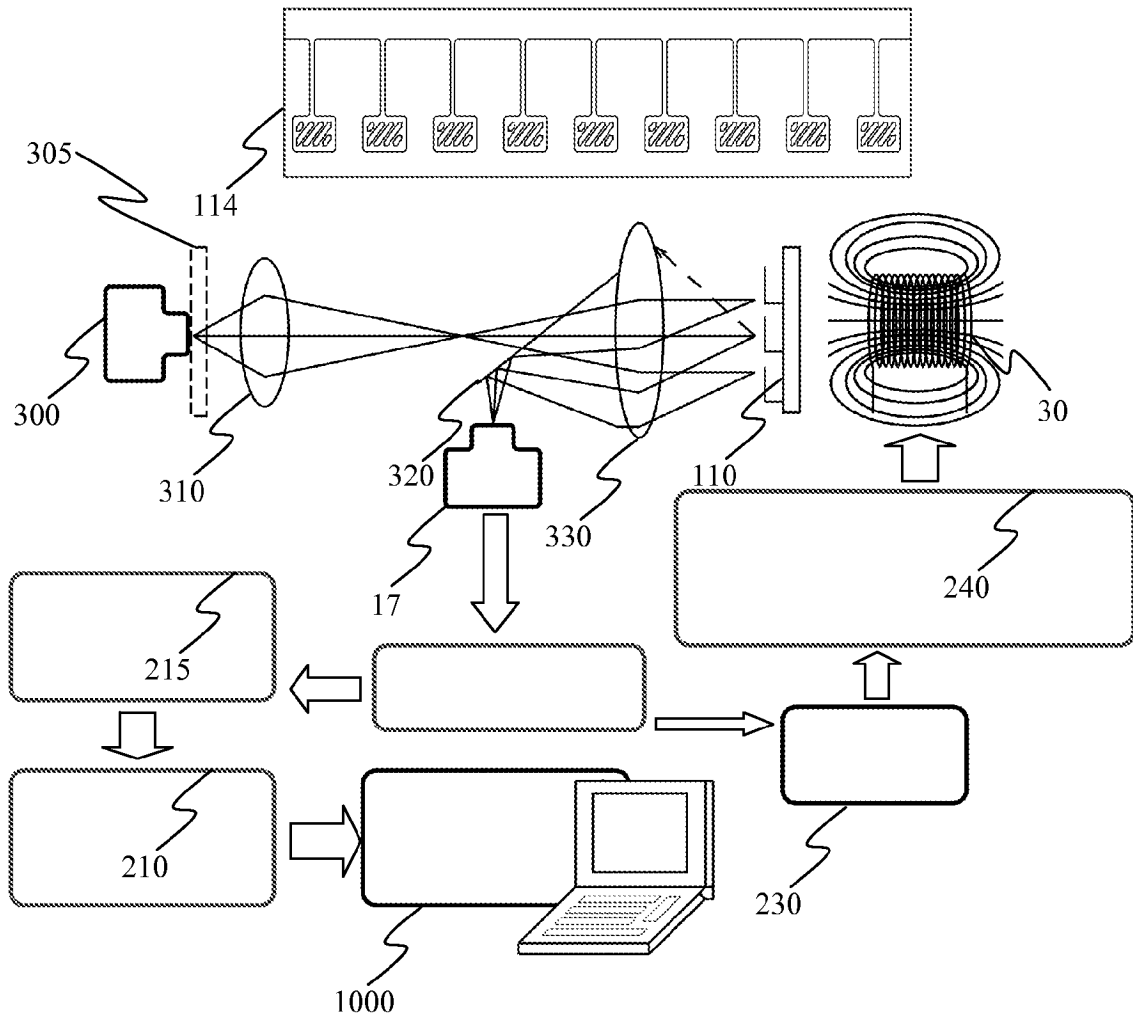


图 16

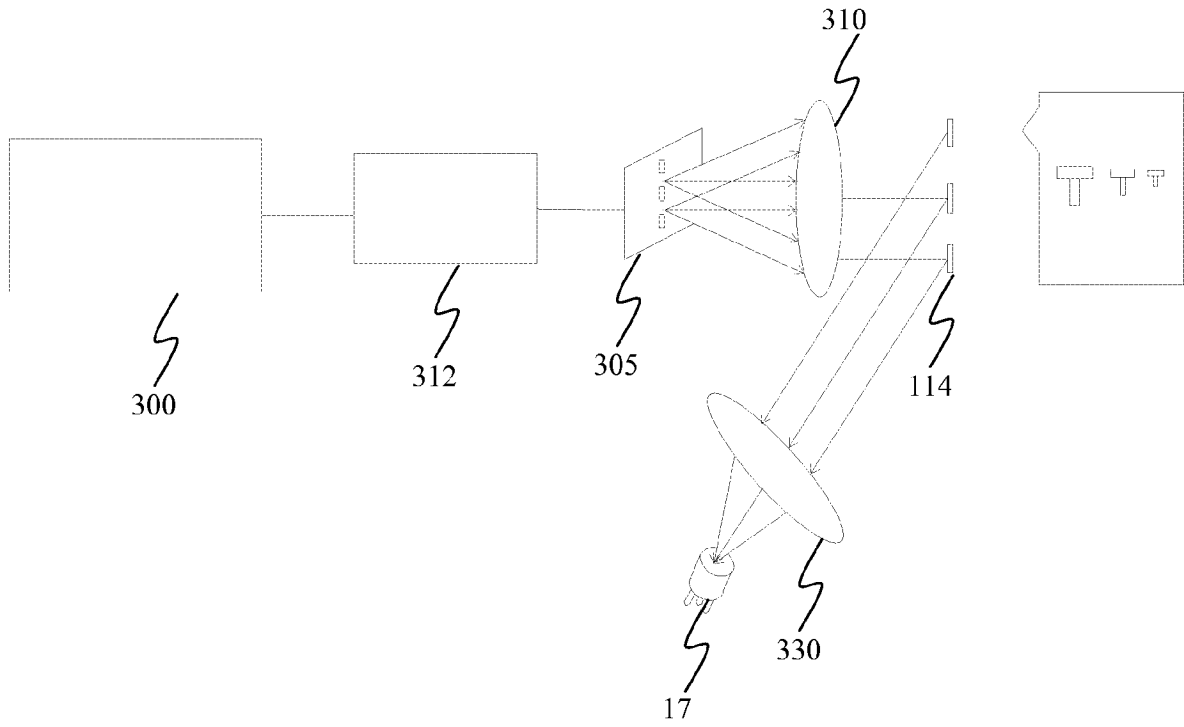


图 17

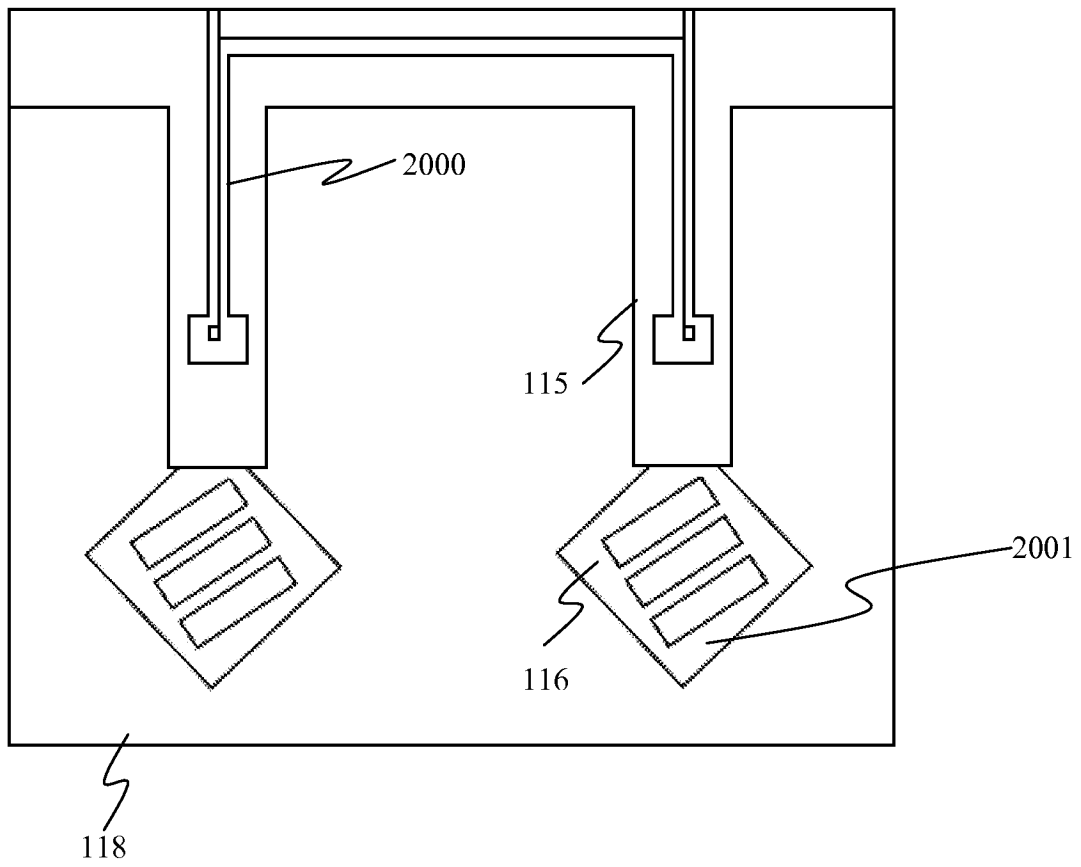


图 18

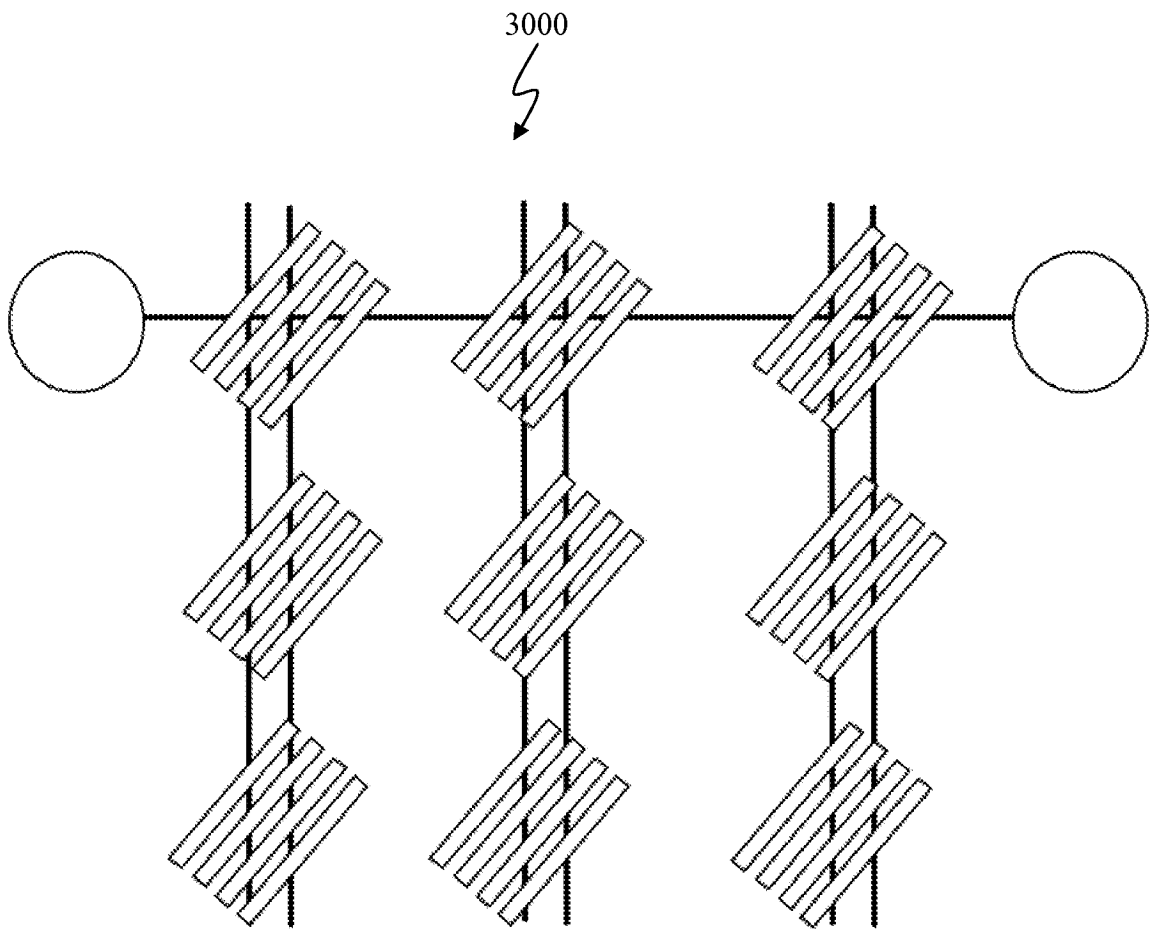


图 19