

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-505423

(P2018-505423A)

(43) 公表日 平成30年2月22日 (2018. 2. 22)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|------------------|-------------|
| G O 1 N 27/00 (2006. 01) | G O 1 N 27/00 Z | 2 G O 4 5 |
| G O 1 N 33/483 (2006. 01) | G O 1 N 33/483 E | 2 G O 6 0 |
| C 1 2 M 1/34 (2006. 01) | G O 1 N 27/00 J | 4 B O 2 9 |
| C 1 2 Q 1/00 (2006. 01) | C 1 2 M 1/34 F | 4 B O 6 3 |
| C 1 2 Q 1/68 (2018. 01) | C 1 2 M 1/34 Z | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2017-549164 (P2017-549164)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月27日 (2017. 7. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/041527
 (87) 国際公開番号 W02016/089453
 (87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016. 6. 9)
 (31) 優先権主張番号 14/558, 862
 (32) 優先日 平成26年12月3日 (2014. 12. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517196096
 フェムトドクス
 F e m t o D x
 アメリカ合衆国90212カリフォルニア
 州ビバリー・ヒルズ、デュラント・ドライ
 ブ・イースト9901番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100125874
 弁理士 川端 純市
 (74) 代理人 100189544
 弁理士 柏原 啓伸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デバイ長変調

(57) 【要約】

生物学的エージェントの検出のためのシステムおよび方法が、一般的に記載されている。標的生物学的エージェントは、いくつかの状況では、ナノワイヤであるセンサを使用することによって、検出することができる。外部電界は、いくつかの実施形態では、電気ダイポールを誘導するために印加される。誘導された電気ダイポールは、生物学的エージェントの検出が可能なように、検出される。

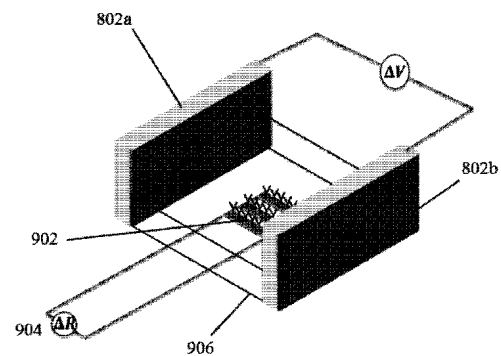


Figure 9

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

化学的および／または生物学的検体を検出するためのデバイスであって、
ナノセンサの少なくとも一部が化学的および／または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサと、

ソースがソースにより生成される電界がナノセンサに入射するように構成される、交番電界のソースとを含むことを特徴とするデバイス。

【請求項 2】

交番電界はナノセンサにおいて少なくとも約 1 ピコワットの入射パワーを有することを特徴とする請求項 1 のデバイス。

10

【請求項 3】

ナノセンサは半導体ナノセンサであることを特徴とする請求項 1 または 2 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 4】

半導体はシリコンを含むことを特徴とする請求項 3 のデバイス。

【請求項 5】

ソースは電極、マイクロ波空洞、および／または放射アンテナを含むことを特徴とする請求項 1 から 4 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 6】

ナノセンサおよび電極は共通の基板上に配置されることを特徴とする請求項 5 のデバイス。

20

【請求項 7】

ナノセンサおよび電極は異なる基板上に配置されることを特徴とする請求項 5 のデバイス。

【請求項 8】

交番電界の周波数は少なくとも約 1 k H z であることを特徴とする請求項 1 から 7 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 9】

交番電界の周波数は少なくとも約 1 M H z であることを特徴とする請求項 1 から 7 のうちいずれか 1 つのデバイス。

30

【請求項 10】

交番電界の周波数は少なくとも約 1 G H z であることを特徴とする請求項 1 から 7 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 11】

交番電界の周波数は約 1 k H z と約 1 T H z との間であることを特徴とする請求項 1 から 7 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 12】

ソースは検体のデバイ長を変更するように構成されることを特徴とする請求項 1 から 11 のうちいずれか 1 つのデバイス。

40

【請求項 13】

ソースにより生成される交番電界の周波数は、少なくとも部分的に、溶液のイオン性濃度に基づいて選択されることを特徴とする請求項 1 から 12 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 14】

ナノセンサは検体と検出器種との間の関連を示す信号を生成するために構成されることを特徴とする請求項 1 から 13 のうちいずれか 1 つのデバイス。

【請求項 15】

ソースにより生成される第 2 の交番電界はナノセンサに入射するようにソースが構成される、第 2 の交番電界のソースを含むことを特徴とする請求項 1 から 14 のうちいずれか 1 つのデバイス。

50

【請求項 16】

第1の交番電界の周波数の少なくとも約10%で第1の交番電界の周波数とは異なる周波数である第2の交番電界を有することを特徴とする請求項15のデバイス。

【請求項 17】

ナノセンサにおける、第1の電流電界の入射パワーの少なくとも約50%で第1の交番電界の、ナノセンサにおける入射パワーと異なる、ナノセンサにおける入射パワーを第2の交番電界が有することを特徴とする請求項15から16のうちいずれか1つのデバイス。

【請求項 18】

検出器種は抗体、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および/または超分子構造であることを特徴とする請求項1から17のうちいずれか1つのデバイス。

10

【請求項 19】

検体はタンパク質、小分子、核酸、ペプチド、抗体、アプタマー、バイオマーカー、遺伝子、超分子構造、巨大分子、受容体分子、生体細胞、および/または生物学的細胞クラスターであることを特徴とする請求項1から18のうちいずれか1つのデバイス。

【請求項 20】

化学的および/または生物学的検体を検出する方法であって、

化学的および/または生物学的検出器種に関連付けられた検体のデバイ長が変更されるように化学的および/または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサに交番電界を印加することを含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 21】

検体のデバイ長は増加することを特徴とする請求項20の方法。

【請求項 22】

検体のデバイ長は減少することを特徴とする請求項20の方法。

【請求項 23】

バイアスはデバイ長をさらに変更するためにデバイ層にわたって印加されることを特徴とする請求項20から22のうちいずれか1つの方法。

【請求項 24】

バイアスはデバイ層のキャパシタンスを変化するように構成されることを特徴とする請求項23の方法。

30

【請求項 25】

化学的および/または生物学的検体を検出する方法であって、

検体を含む試料の存在下で化学的および/または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサに交番電界を印加することと、

ナノセンサにわたって電圧を印加することと、

交番電界がバックグラウンド信号を提供する第1のパワーである時点で、印加される電圧に基づいて、データの第1のセットを収集することと、

交番電界が検体、検出器種、および/または検体と検出器種との間の相互作用の特性を示す信号を提供する第1のパワーと異なる第2のパワーである時点で、印加される電圧に基づいて、データの第2のセットを収集することと、を含むことを特徴とする方法。

40

【請求項 26】

データ点の第2のセットが収集された時点はデータ点の第1のセットが収集された時点から位相シフトされることを特徴とする請求項25の方法。

【請求項 27】

データ点の第2のセットが収集された時点はデータ点の第1のセットが収集された時点から約75度から約105度まで位相シフトされることを特徴とする請求項26の方法。

【請求項 28】

データ点の第2のセットが収集された時点はデータ点の第1のセットが収集された時点

50

から約 85 度から約 95 度まで位相シフトされることを特徴とする請求項 26 の方法。

【請求項 29】

データ点の第 2 のセットが収集された時点はデータ点の第 1 のセットが収集された時点から約 88 度から約 92 度まで位相シフトされることを特徴とする請求項 26 の方法。

【請求項 30】

交番電界がバックグラウンド信号を提供する第 1 のパワーである時点でデータの第 1 のセットを収集することは交番電界がその最大パワーの約 10 % 未満のパワーを有する時点でデータの第 1 のセットを収集することを含むことを特徴とする請求項 25 の方法。

【請求項 31】

交番電界がバックグラウンド信号を提供する第 1 のパワーである時点でデータの第 1 のセットを収集することは交番電界がゼロのパワーを有する時点でデータの第 1 のセットを収集することを含むことを特徴とする請求項 25 の方法。

10

【請求項 32】

交番電界が第 2 のパワーである時点でデータの第 2 のセットを収集することは交番電界がその最大パワーの約 10 % 以内であるパワーを有する時点でデータの第 2 のセットを収集することを含むことを特徴とする請求項 25 の方法。

【請求項 33】

化学的および / または生物学的検体を検出する方法であって、

検体を含む試料の存在下で化学的および / または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサにわたって電圧を印加することと、

20

バックグラウンド信号を提供するデータの第 1 のセットおよび検体、検出器種、および / または検体と検出器種との間の相互作用の特性を示す信号を提供するデータの第 2 のセットを同時に収集することと、
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 34】

ナノセンサに、ナノセンサにおける少なくとも約 1 ピコワットの入射パワーを有する交番電界を印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 33 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 35】

ナノセンサは半導体ナノセンサであることを特徴とする請求項 20 から 34 のうちいずれか 1 つの方法。

30

【請求項 36】

半導体はシリコンを含むことを特徴とする請求項 35 の方法。

【請求項 37】

少なくとも約 1 kHz の周波数を有する交番電界をナノセンサに印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 36 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 38】

少なくとも約 1 MHz の周波数を有する交番電界をナノセンサに印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 36 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 39】

少なくとも約 1 GHz の周波数を有する交番電界をナノセンサに印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 36 のうちいずれか 1 つの方法。

40

【請求項 40】

少なくとも約 1 kHz と約 1 THz との間の周波数を有する交番電界をナノセンサに印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 36 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 41】

溶液のイオン濃度に、少なくとも部分的に、基づいて交番電界の周波数を選択することを含むことを特徴とする請求項 20 から 40 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 42】

第 2 の交番電界をナノセンサに印加することを含むことを特徴とする請求項 20 から 4

50

1 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 4 3】

第 1 の交番電界の周波数の少なくとも約 10 % で第 1 の交番電界の周波数とは異なる周波数である第 2 の交番電界を有することを特徴とする請求項 4 2 の方法。

【請求項 4 4】

ナノセンサにおける、第 1 の電流電界の入射パワーの少なくとも約 50 % で第 1 の交番電界の、ナノセンサにおける入射パワーと異なる、ナノセンサにおける入射パワーを第 2 の交番電界が有することを特徴とする請求項 4 2 から 4 3 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 4 5】

検出器種は抗体、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および / または超分子構造であることを特徴とする請求項 20 から 4 4 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 4 6】

検体はタンパク質、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および / または超分子構造であることを特徴とする請求項 20 から 4 5 のうちいずれか 1 つの方法。

【請求項 4 7】

イオン性流体中の生体分子、電荷を有する生体分子を検出する方法であって、該方法は、

イオン性流体に電界を印加することにより生体分子およびイオン流体からダイポール電界を誘起することと、

ダイポール電界を誘起することに応答して、センサの電流および / または電圧を検出することと、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 4 8】

電界を印加することは以下に与えられるカットオフ周波数 ω_c の + / - 10 % 以内の周波数を有する電界を印加することを含み、

【数 10】

$$\omega_c \sim \frac{2\sqrt{3Pe}\zeta|D|}{3a\lambda_D}$$

ここで、 Pe はイオン濃度およびイオン性流体の特性に関する定数、 D はイオン性流体の拡散定数、 ζ は粒子のゼータ電位、 a は粒子の半径、および λ_D はデバイ長であることを特徴とする請求項 4 7 の方法。

【請求項 4 9】

周波数はカットオフ周波数の + / - 5 % 以内であることを特徴とする請求項 4 7 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2013 年 12 月に出願され“デバイ長変調”と題された米国仮特許出願 61 / 911, 376 号、および 2013 年 12 月に出願され“デバイ長変調を伴う検出方法”と題された米国仮特許出願 61 / 911, 385 号について 35 U.S.C. § 119(e) の下で優先権を主張する、2014 年 12 月 3 日に出願され“デバイ長変調”と題された米国特許出願 14 / 558, 862 号の一部継続出願であり、これらの各々は、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

生物学的薬剤の検出のためのシステムおよび方法が一般的に記載される。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

バイオセンサは、一般的に、生物学的センシング要素（しばしば、生体システムに由来する生成物）と一体化された装置と、特定の物質の存在の認識信号を提供することができる信号トランスデューサとを含む。生物学的センシング要素（例えば、酵素、抗体、核酸、および／または他の検体検出分子を含むことができる。）は、一般的に、バイオセンサの特異性を決定する。特異的結合または標的と受容体（または生物学的センシング要素）との間の反応は、その後トランスデューサされ測定される信号を導入することができる。バイオセンサは、異なるタイプのヒト細胞、ウイルス、および病原性生物など、巨大分子認識のために構成することができる。したがって、人の健康、食品の安全、薬品の反応、および個人化された医薬品に向けた適用からこれらの装置において広範囲におよぶ診断ユーティリティが存在する。

10

【 0 0 0 4 】

バイオセンサは、それらの操作メカニズムによって分類することができる。比色、蛍光、発光、および吸光度を使用する光学的バイオセンサは、産業および診断標準であるが、これらの戦略はしばしば標的標識および増幅を必要とする。また、光学ベースの信号を敏感に読み取るために必要な計装フットプリントは、ナノテクノロジーおよびマイクロエレクトロニクスを組み込んだ装置で達成可能な計装フットプリントと比較して大きい。したがって、バイオセンサの感度、コスト、計装、および／またはフィールド適用を改善する技術が望ましい。

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

要約

生物学の仲立ちの検出のためのシステムおよび方法が提供される。特定の実施形態は、化学的および／または生物学的検出器種に関連する検体のデバイ長が変更されるように、化学的および／または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサに交番電界を印加することを含む。特定の実施形態は、試料分析のためのデータを収集することができる本発明の方法に関する。

【 0 0 0 6 】

本発明の主題は、場合によっては、相互に関係する製品、特定の問題に対する代替解決策、および／または１つまたは複数のシステムおよび／または物品の異なる用途を含む。

30

【 0 0 0 7 】

１つの側面は、化学的および／または生物学的検体を感知するための装置に関する。装置は、特定の実施形態によれば、ナノセンサの少なくとも一部が化学的および／または生物学的検出器種で官能化されているナノセンサを含む。ソースによって生成された電界がナノセンサに入射するように、ソースが構成されている交番電界のソースを含む。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、交番電界は、ナノセンサで少なくとも約１ピコワットの入射パワーを有する。特定の実施形態によれば、ナノセンサは、半導体ナノセンサである。いくつかの実施形態では、半導体は、シリコンを含む。ソースは、いくつかの実施形態によれば、電極、マイクロ波空洞、および／または放射アンテナを備える。いくつかの実施形態では、ナノセンサおよび電極は、共通基板上に配置される。特定の実施形態によれば、ナノセンサおよび電極は、異なる基板上に配置される。交流電界の周波数は、特定の実施形態によれば、少なくとも約１kHz、少なくとも約１MHz、少なくとも約１GHz、または約１kHzから約１THzの間である。

40

【 0 0 0 9 】

特定の実施形態では、ソースは、検体のデバイ長を変更するように構成される。いくつかの実施形態では、ソースにより生成される交番電界の周波数は、溶液のイオン濃度に少なくとも部分的に基づいて選択される。ナノセンサは、特定の実施形態によれば、検体検出器種との間の関連を示す信号を生成するように構成される。いくつかの実施形態では、

50

デバイスは、第2の交番電界のソースを備え、ソースは、ソースにより生成された第2の交番電界がナノセンサに入射されるように構成される。いくつかの実施形態では、第2の交番電界は、第1の交番電界の周波数の少なくとも約10%第1の交番電界の周波数と異なる周波数を有する。特定の実施形態によれば、第2の交番電界は、ナノセンサにおける第1の現在の電界の入射パワーの少なくとも約50%第1の交番電界のナノセンサにおける入射パワーと異なるナノセンサにおける入射パワーを有する。いくつかの実施形態では、検出器種は、抗体、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および/または超分子構造である。特定の実施形態によれば、検体は、タンパク質、小分子、核酸、ペプチド、抗体、アプタマー、バイオマーカー、遺伝子、超分子構造、高分子、受容体分子、生物学的細胞、および/または生物学的細胞クラスターを含む。

10

【0010】

特定の実施形態は、化学的および/または生物学的検体を検出する方法に関する。特定の実施形態によれば、この方法は、化学的および/または生物学的検出器種に関連する検体のデバイ長が変化するように、化学的および/または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサに交番電界を印加することを含む。

【0011】

そのようないくつかの実施形態では、検体のデバイ長は、長くなる。そのようないくつかの実施形態では、検体のデバイ長は、減少する。このような特定の実施形態では、デバイ長をさらに変更するために、デバイ層にわたってバイアスが印加される。そのようないくつかの実施形態では、バイアスは、デバイ層のキャパシタンスを変化するように構成される。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、化学的および/または生物学的検体を検出する方法は、検体を含む試料の存在下で化学的および/または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサに交番電界を印加することを含む。前記ナノセンサの両端に電圧を印加する工程、印加された電圧に基づいて、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第1のパワーにある時点で、第1のデータセットを収集する工程、印加された電圧に基づいて、交番電界が検体、検出器種、および/または検体と検出器種との間の相互作用の特性を示す信号を提供する第1のパワーと異なる第2のパワーにある時点で、第2のデータセットを収集する工程を含む。

30

【0013】

そのようないくつかの実施形態では、第2のデータポイントのセットが収集される時点は、第1のデータポイントのセットが収集される時点から位相シフトされる。そのような特定の実施形態によれば、第2のデータポイントのセットが収集される時点は、第1のデータポイントのセットが約75度から約105度まで、約85度から約95度まで、約85度から約95度まで、約88度から92度までに収集される時点から、位相シフトされる。そのようないくつかの実施形態では、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第1のパワーである時点で、第1のデータセットを収集することは、交番電界がその最大パワーの約10%未満のパワーを有する時点で、第1のデータセットを収集することを含む。そのような特定の実施形態では、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第1のパワーである時点で、第1のデータセットを収集することは、交番電界がゼロのパワーを有する時点で、第1のデータセットを収集することを含む。そのようないくつかの実施形態では、交番電界が第2のパワーである時点で、第2のデータセットを収集することは、交番電界がその最大パワーの約10%以内であるパワーを有する時点で、第2のデータセットを収集することを含む。

40

【0014】

いくつかの実施では、化学的および/または生物学的検体を検出する方法は、検体を含む試料の存在下で化学的および/または生物学的検出器種で官能化されたナノセンサにわたって電圧を印加することを含む。バックグラウンド信号を提供する第1のデータセット

50

、および検体、検出器種、および／または検体と検出器種との間の相互作用の特性を示す信号を提供する第２のデータセットを同時に収集することを含む。

【００１５】

いくつかの実施形態は、ナノセンサに少なくとも約１ピコワットの入射パワーを有する交番電界をナノセンサに印加することを含むことができる。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ナノセンサは、半導体ナノセンサである。特定の実施形態では、半導体は、シリコンを含む。

【００１７】

特定の実施形態では、少なくとも約１kHz、少なくとも約１MHz、少なくとも約１GHz、または約１kHzと１THzとの間の周波数を有する交番電界をナノセンサに印加することを含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、溶液のイオン濃度に少なくとも部分的に基づいて交番電界の周波数を選択することを含む。

【００１９】

特定の実施形態では、第２の交番電界をナノセンサに印加することを含む。いくつかの実施形態では、第２の交番電界は、第１の交番電界の周波数と、第１の交番電界の周波数の少なくとも約１０％異なる周波数を有する。いくつかの実施形態では、第２の交番電界は、ナノセンサにおいて、第１の交番電界の入射パワーと、ナノセンサにおいて、第１の交番電界の入射パワーの少なくとも約５０％異なる、ナノセンサにおける入射パワーを有する。

【００２０】

いくつかの実施形態では、検出器種は、抗体、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および／または超分子構造である。特定の実施形態では、検体は、タンパク質、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および／または超分子構造である。

【００２１】

本発明の他の利点および新規な特徴は、添付の図面と併せて考慮すると、本発明の様々な非限定的な実施形態の以下の詳細な説明から明らかになるであろう。本明細書および参考文献として援用される文書が、矛盾するおよび／または不一致の開示を含む場合、本明細書が支配するものとする。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

本発明の非限定的な実施形態を、添付の図面を参照して例として説明するが、これらは概略的であり、縮尺どおりに描かれることを意図しない。図面では、図示された同一またはほぼ同一の構成要素は、通常、単一の数字によって表される。明瞭にするために、すべての構成要素がすべての図に付されているわけではなく、当業者が本発明を理解することを可能にするために図示が必要でない場合、本発明の各実施形態の各構成要素は示されていない。図では、

【００２３】

【図１】診断テストのためのFETデバイスの段階的製造を示す図である。正確な次元および表面エリアのナノセンサは、表面電荷の変化に対して非常に敏感に形成することができる。リソグラフィおよび化学のプロセスに続いて、抗体は、センサの表面（陰影領域）にコンジュゲートすることができる。検体の測定は、血液、唾液、および他の体液などの疾患関連タンパク質の異種混合物を含む試料を用いて行うことができる。特定の検体の結合は、表面電荷の差に寄与し、これは、ナノセンサ表面を横切るコンダクタンス（デルタG， G ）の変化として電気的に検出することができる。図では、陰影のない領域は、すべてのナノセンサのソースおよびドレインである。

【図２】デバイ遮蔽を生成する電気二重層の形成を示す図である。抗体上の検体は、通常

10

20

30

40

50

、荷電される。反対の電荷を有するイオン（検体のものと同じ）は、検体の周囲に配置される。第1のイオンと反対の電荷を有する他のイオン（したがって検体のイオンと同様）は、第1のイオンの周りに配置される。この電気二重層は、センサが、デバイ長として特徴づけられた、溶液の特徴的な長さまで見ることで、効果的にできないようにデバイシールドを形成する。

【図3】遮蔽電荷（下の曲線、 $V = V_0 \exp(r/\lambda_d)$ ）および非遮蔽ダイポールの線（上の曲線、 $V = V_0 (1/\lambda_d) / (r + \lambda_d)$ ）の線からの電位のプロットである。ここで、 $\lambda_d = 1 \text{ nm}$ は、デバイ長である。

【図4】1組のナノワイヤを有するデバイスの走査型電子顕微鏡写真である。電極1および2は、ソースまたはドレインとして機能することができる。電極3および4を使用して、ナノワイヤセンサ表面上の容積にわたって交流電界（例えば、マイクロ波または交流電界）を印加することができる。

【図5】化学的および/または生物学的検体を検出するための例示的なデバイスの概略図である。

【図6】時間の関数としてナノセンサに印加された交番電界のパワーの例示的なプロットである。

【図7】荷電したナノ粒子がイオンによって遮蔽され、電界を減少させ、感度が低下するイオン性流体中の荷電したナノ粒子を示す。

【図8】印加電界によって誘導される分極によって生成されるダイポール場を示す。デバイ遮蔽された粒子は、外部場の適用下でダイポールとなる。誘起されたダイポールは、電界を生成し、遮蔽された電荷の検出を可能にする。

【図9】イオン流体中のナノ粒子を検出し、ダイポール電界を表すデバイスを示す。デバイスは、2つの電極の間に多数のナノワイヤを含む。電極への印加電圧は、ナノワイヤセンサの抵抗を変化させる。

【発明を実施するための形態】

【0024】

生物学的薬剤の検出のためのシステムおよび方法が一般に記載される。特定の実施形態は、例えば、試料溶液中の化学種または生物種（検体とも呼ばれる）を検出するために使用されるセンサの分野に関する。いくつかの実施形態は、デバイの遮蔽長を変調することによって溶液に埋め込まれたセンサの性能を改善する方法に関する。検体が溶液に埋め込まれている場合、その電荷は、場合によって水溶液中のイオンによって遮蔽され得る。この電荷遮蔽の対応する長さ尺度は、一般にデバイ遮蔽長と呼ばれる。多くの検出用途の目標は、検体の電荷によって影響を受ける1つまたは複数の特性を測定することであるから、電荷の遮蔽の効果を支配することは、検体の正確で高感度な検出を達成するのに有用であり得る。例えば、検出用途の目標は、ゲート電圧として働く、その表面近くの電荷の存在のため、下にあるナノチャネル電流の変化を測定することである。特定の実施形態は、センサがデバイ遮蔽の影響によって悪影響を受けないように、デバイ遮蔽長を変調、制御および/または操作する方法に関する。

【0025】

一般に、デバイ層は、荷電した表面または帯電した実体（例えば、水溶液中に埋め込まれた）上のイオンの蓄積によって形成される。帯電した物体が電解液中に置かれると、溶液中のイオンは、帯電した物体を遮蔽する電気二重層内に位置することができる。場合によっては、タンパク質の電荷による電位は、指数関数的に低下し、特徴的なデバイ長 λ_d は、次のように計算される。

【数1】

$$\lambda_d = \sqrt{\frac{\epsilon k_B T}{\sum_j c_j^\infty q_j^2}}$$

10

20

30

40

ここで、 k_B は、ボルツマン定数、 T は、溶液の温度、 κ は、溶液の誘電率、 \sum_j は、イオン種の合計、 q は、イオンの電荷、 c は、イオンのバルク濃度である。当業者は、溶液の温度および特定の位置における溶液のイオン濃度を測定することにより、特定の位置における特定の溶液のデバイ長を計算することができるであろう。

【0026】

したがって、デバイ長は、センサが溶液中（例えば、図1参照）にどれだけ遠くにあるかの尺度と考えることができる。生物学的に関連する塩濃度では、デバイ長は、センサ表面と関心のあるタンパク質との距離（例えば、約10ナノメートル）よりも短い長さ（例えば、約1ナノメートル）があり、この場合、検体の静電遮蔽は、その検出を妨げる。イオン濃度を低下させることは、デバイ長を長くすることに有効であり得る。例えば、血液のような生体試料では、塩濃度を低減することができる。しかしながら、イオン濃度を低下させることは、疾患特異的タンパク質のような検体の生物活性に有害であり得る。さらに試料溶液（血液または他の体液など）の脱塩は、比較的時間のかかるプロセスである。脱塩に必要とされるこの余分な時間は、より迅速な検出時間およびより少ない試料調整工程をしばしば必要とするポイントオブケア用途における疾患特異的タンパク質などの検体の検出に特に有害である。デバイ遮蔽の無差別な削減は、センサ表面に結合していない荷電子からの望ましくない信号を防止するために、いくつかの遮蔽が必要とされるので、しばしば逆効果もある。試料のイオン濃度を低下させるための望ましい代替的方法是、センサが溶液中に見える特性長さを電子的に制御することである。

10

【0027】

したがって、特定の実施形態は、ナノセンサが検体含有液体中に“見る”ことができる特徴的な長さを制御することに関する。例えば、特定の実施形態では、化学的および/または生物学的検体を検出するためのデバイスは、ソースにより生成された電界がナノセンサに入射するように構成される、交番電界のソースを含む。いくつかの実施形態では、ソースは、例えば、ナノセンサ上の化学的および/または生物学的検出器種に関連する検体のデバイ長が変更されるように、ナノセンサに交番電界を印加することができる。

20

【0028】

特定の実施形態は、化学的および/または生物学的検体を検出するための方法に関する。そのようないくつかの実施形態では、交番電界がナノセンサに印加されている間に、データはナノセンサから収集される。例えば、ナノセンサコンダクタンスの変化は、交番電界がナノセンサに印加されている間に測定することができる。コンダクタンスの変化は、コンダクタンスに対する表面状態の寄与によるものであり、特定の実施形態では表面寄与によって支配される。活性ナノセンサの表面上の荷電した検体の存在は、ナノセンサコンダクタンスの大きな端数の変化を誘発し、荷電した検体を検出することを可能にする。

30

【0029】

1つの実施形態では、シリコンナノワイヤは、電界効果を利用して超高感度検出器として使用することができる。従来のシリコンナノワイヤは、ナノワイヤ表面上にアミノ基およびシラノール（ Si-OH ）基を生成する、3アミノプロピルトリエトキシシラン（APTES）でその表面を修正することによって、水素イオン濃度またはpHセンサとして使用することができる。これらの基は、プロトン化/脱プロトン化反応を受ける水素イオンの受容体として作用することができる。このプロセスでは、シリコンナノワイヤの表面電荷が変化し、これが順番に、ナノワイヤのコンダクタンスを変化させる。n型シリコンナノワイヤでは、pHが増加すると、負に帯電したゲートのように作用する表面の負電荷が増加する。これにより、電荷キャリアのチャネルが空乏化し、したがって、正味のコンダクタンスが減少する。水素イオンの受け取りによるキャリアの蓄積は、n型デバイスを変調する電界効果とみることができる。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、測定（例えば、コンダクタンス）のサンプリングレートは、例えば、1秒からナノ秒などの広い範囲の時間スケールであってもよく、1Hzから1GHzのサンプリング周波数範囲に対応する。検体がナノセンサ表面に直接的または間接的

50

に結合する前（および時々後に）流体内を移動するので、表面電荷状態は、検体の位置に応じて変化および／または変動する。したがって、短時間（例えば、1 MHz）で複数の測定を行うことにより、大きなデータセット（例えば、毎秒100万データポイント）を収集することが可能になる。いくつかの実施形態では、このデータセットは、検体の濃度を決定するためにオンチッププロセッサにより分析され得る。特定の実施形態では、データ収集後に標準的なソフトウェアを使用してデータ解析を行うことができる。

【0031】

いくつかの実施形態では、ナノセンサに交番電界を印加している間（例えば、ナノセンサがナノセンサに近いイオンの存在により“遮蔽”されている時点に対応する）に収集されたデータの第1のサブセットは、ナノセンサシステムに存在するノイズを示すことができるベースライン（またはバックグラウンド信号）を確立するために、使用され得る。そのようないくつかの実施形態では、ナノセンサに交番電界を印加している間（例えば、ナノセンサがナノセンサに近いイオンの存在により“遮蔽”されていない時点に対応する）に収集されたデータの第2のサブセットは、標的検体の特性を決定するために使用され得る。このようにして、特定の実施形態によれば、単一のデータ搬送信号は、ベースライン信号データと検出信号データの両方を同時に生成し得る。いくつかの実施形態によれば、この方法は、ナノセンサにわたって電圧を印加することを含む。印加された電圧に基づいて、交番電界が第1のパワーにある時点で、バックグラウンド信号を提供する第1のデータセットを収集する工程と、印加された電圧に基づいて、交番電界が第1のパワーと異なる第2のパワーにある時点で、検体、検出器種、および／または検体と検出器種との間の相互作用の特性を示す信号を提供する第2のデータセットを収集する工程とを含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、バックグラウンドおよび検体に関するデータを同時に収集することは、分析時間、分析コスト、および／または分析を実施するのに必要な試薬の数をそれに応じて減らすことができる別個のバックグラウンドデータ収集ステップを排除することに使用し得る。特定の実施形態では、バックグラウンドおよび検体に関するデータを同時に収集することは、検体が存在しない場合および／または検体を含む試料が存在しない場合に実施されるバックグラウンドの測定と比較して、より正確かつ現実的なバックグラウンド信号を得ることができる。そのような場合には、分析の全体的特異性および感度が改善され得、および／または検出限界が低下され得る。

【0033】

いくつかの実施形態では、プロセスの動力学（例えば、反応）より速い時間スケールでデータを取得することは、プロセスのリアルタイム画像の構築を可能にする。例えば、ナノセンサの表面に関連する検体と化学種または生物種との間の相互作用の反応動力学よりも速い時間スケールでデータを取得することは、相互作用プロセス（例えば、関連、形態変化、解離、結合分裂、結合形成）のリアルタイム画像の構築を可能にする。特定の実施形態では、典型的な時間スケール、例えば、ミリ秒、の拡散速度を構築することが可能である。場合によっては、データは、抗体および抗原または構築される任意の他のリガンド受容体対のような、2種以上の種（例えば、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも8種、少なくとも10種、またはそれ以上の種）の結合を支配する反応動力学を可能にする十分な時間スケールで獲得することができる。そのようないくつかの場合には、種（例えば、タンパク質）における1つまたは複数の形態変化は、獲得したデータを使用して解決できる。特定の実施形態では、（例えば、反応動力学的パラメータ、関連定数、解離定数、反応速度、酵素動力学、拡散定数）のような動力学的パラメータ、形態の変化による個々の分子の空間的および／または時間的变化、および／または他の形質導入メカニズム（例えば、結合したシステムのある部分から別の部分への電荷移動、電荷から光子への変換）は、獲得したデータを使用して決定できる。一般に、所望のパラメータの決定に関連する任意の適切なデータ取得時間スケールを使用することができる。いくつかの実施形態では、プロセスの異なるフェーズに対して2つ以上のデータ取得時間スケールを使用することができる。

【0034】

以下で詳細に説明されるように、本明細書に記載されたある種の実施形態は、注目する化学活動を化学活動の対応する電気的信号標本に変換する高感度トランスデューサのような、半導体デバイスまたは同様の小規模電気デバイスを使用して実装されたセンサなどのナノスケールセンサに関する。本開示に記載される方法は、シリコンナノチャネル電界効果トランジスタバイオセンサ、ナノワイヤナノセンサ、量子ドットナノセンサ、および1つまたは多くの化学種または生物種を検出するために使用される他のセンサなどのナノスケールセンサに適用することができ、ここで、化学種または生物種は、溶液中に存在し、センサは、同じ溶液中に埋め込まれる。

【0035】

多くのセンシング用途では、注目する種に対して高感度のセンサを使用することが有益である。高感度のセンサは、いくつかの用途において必要または望ましい可能性があり、かつ/またはそのようなセンサが高い信号対雑音比を提供することができ、種の非常に少量または濃度の検出に使用することができる。したがって、そのようなセンサを使用して獲得することができる測定の質を改善する。しかしながら、生物学的または化学的種のナノ電子検出における主要な課題の1つは、所望の高い特異性を達成することである。ナノセンサは、大きな感度を提供するように構成することができるが、分子結合イベントの特異性を正確に検出することは困難である。主な問題の1つは、検体が、検体の検出を妨害する他の化学的および生物学的種を含み得る水溶液などの試料中に一般に存在することである。1つの具体的な例として、低存在量タンパク質の主要な結合イベントは、他の多くのタンパク質または高濃度のタンパク質のあまり特異的でない相互作用によって隠すことができる。FETバイオセンサは、センサ表面上の表面電荷プロファイルの存在または変化を検出するので、他の荷電粒子の近接は、センサによって測定される全体的な電気信号に寄与することができる。これらの望ましくない寄与は、注目対象の検体がセンサ表面上またはその近くに存在することから生じる、注目の信号と混合される。望ましくない寄与を最小にする1つのアプローチは、センサが、センサ表面から特定の距離内の検体および他の種のみからの信号を得ることを可能にすることである。したがって、この特定の距離を制御する方法は、いくつかの実施形態では、デバイス長に類似している可能性があり、信号への望ましくない寄与を最小限に抑えるのに有用であり得る。

【0036】

図5は、化学的および/または生物学的検体を検出するための例示的なデバイスの概略図である。図5において、デバイス100は、ナノセンサ102を含む。ナノセンサ102は、例えば、ナノチャネルの形態であり得る。単一のナノチャネルが図5に示された1組の実施形態で示されているが、他の場合には、複数のナノチャネルがナノセンサとして使用できることを理解されたい。例えば、図4は、20個のナノチャネルが使用されるデバイスの走査型電子顕微鏡写真である。

【0037】

特定の実施形態では、ナノセンサは、半導体センサである。例えば、いくつかの実施形態では、ナノセンサは、シリコンナノセンサである。

【0038】

特定の実施形態では、ナノセンサの少なくとも一部は、化学的および/または生物学的検出器種で官能化される。検出器種は、例えば、抗体、酵素、タンパク質、ペプチド、小分子、核酸、アプタマー、受容体分子、ポリマー、および/または超分子構造を含むことができる。検体は、例えば、タンパク質、小分子、核酸、ペプチド、抗体、アプタマー、バイオマーカー、遺伝子、超分子構造、高分子、受容体分子、生物学的細胞、および/または生物学的細胞クラスターである。場合によっては、検体は、タンパク質バイオマーカーまたは遺伝子バイオマーカーであってもよい。

【0039】

化学的および/または生物学的検体を検出するためのデバイスは、ナノセンサの長さにそって電圧を印加することによって操作することができる。例えば、図5では、システム

10

20

30

40

50

100は、電気接点104および106の両端に電圧を印加することによって動作させることができる。これは、ナノセンサ102を通して搬送される電流をもたらす可能性があり、標的検体と検出器種との間の相互作用に応じて変更することができる。

【0040】

化学的および/または生物学的検体を送るためのデバイスは、特定の実施形態によれば、交番電界のソースを含む。いくつかの実施形態では、交番電界（例えば、マイクロ波範囲内）は、その周波数およびパワーによって定義される電磁波である。交番電界の波形は、正弦波または方形波であってもよく、測定方法に応じて場合によって選択することができる。いくつかの実施形態では、電磁波ソースは、ナノセンサ表面の位置に関して特定の方向に結果的に電界線を整列させるように設計されてもよい。これは、特定の必要性に応じて、溶液中の検体またはイオンと電界との間の相互作用を最適化する。いくつかの実施形態では、電磁波の振幅または電力レベルは、検体濃度および反応動力学パラメータの正確な決定に影響する温度上昇や変動を引き起こさないように選択されてもよい。当業者は、検体の精度に影響を与える温度上昇や変動を認識しているであろう。ソースは、ソースによって生成される電界がナノセンサに入射するように、いくつかの実施形態によれば、構成することができる。いくつかの実施形態では、ソースによって生成される交番電界は、検体のデバイ長を変更するように構成される。

10

【0041】

交番電界を生成することができる任意の適切なソースは、使用することができる。いくつかの実施形態では、ソースは電極を含む。例えば、図5を参照すると、システム100は、電極108および110を含む。交番電界は、特定の実施形態では、電極108および110にわたって交番電界を印加することによって、ナノセンサ102に適用し得る。交番電界のソースの他のタイプも使用することができる。いくつかの実施形態では、ソースは、電磁放射を生成することができる。いくつかの実施形態では、ソースは、マイクロ波空洞を含む。いくつかの実施形態では、ソースは、放射アンテナを含む。交番電界のこれらおよび/または他のソースの組み合わせも可能である。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、交番電界のソースおよびナノセンサは、共通の基板上に配置される。特定の実施形態では、交番電界のソースおよびナノセンサは、異なる基板上に配置される。一例として、図4を参照すると、ナノセンサおよびソース電極は、共通の基板上に配置される。もちろん、電極が交番電界のソースとして使用される他の実施形態では、電極およびナノセンサは、異なる基板上に配置され得る。

30

【0043】

いくつかの実施形態では、交番電界は、ナノセンサで、少なくとも約1ピコワット、少なくとも約1ナノワット、少なくとも約1マイクロワット、または少なくとも1ミリワット、1ワット（および/または、特定の実施形態では、10ワットまで、またはそれ以上）の入射パワーを有する。

【0044】

上述のように、いくつかの実施形態では、ソースは、検体のデバイ長を変更するように構成されている。特定の実施形態では、ソースにより生成される交番電界の周波数は、少なくとも部分的に、溶液のイオン濃度に基づいて選択される。理論に束縛されることなく、イオンの多くの異なる種を含むイオン溶液は、成分イオンの各々の電気分極に依存し、誘電率と溶液の導電率の両方が印加されるAC場の周波数に依存する巨視的誘電率の観点から説明できると考えられる。誘電率および導電率の周波数応答は、実数成分と虚数成分を両方が、（ ）および（ ）により定義される、誘電分散の観点から表現される。電解液の緩和時間は、溶液中の電荷と電界摂動の遮蔽のために必要な時間を特徴付ける。対応する緩和周波数は、その逆数で以下のように与えられる。

40

【数 2】

$$\omega_m = \frac{1}{\tau_m} = \frac{K_m}{\varepsilon_m}.$$

ここで、 K_m および ε_m は、導電率およびイオン溶液の絶対誘電率である。
 デバイ遮蔽長 λ_D は、以下のようにこれらのパラメータに関連する。

【数 3】

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{(D^+ + D^-)\varepsilon_m}{2K_m}}.$$

10

ここで、 D^+ および D^- は、正（+）と負（-）のイオンの拡散係数である。 λ_D のスケールは、 λ_D の長さスケールにわたってイオンの拡散の時間に対応する。イオン溶液およびセンサに入射する外部 AC 場（または電磁場）は、以下のように定義することができる。

【数 4】

$$E(t) = E(\omega) \cdot e^{i\omega t}.$$

高調波場の利点は、任意の場の誘導応答 $X(t)$ は、線形応答領域で同じ時間依存性を以下のように有する。

【数 5】

$$X(t) = X(\omega) \cdot e^{i\omega t}.$$

20

外部電界の周波数 ω が緩和周波数未満、 $\omega < \omega_m$ である場合、溶液中の導電電流密度は、変位電流密度を超える。これは、局所電界の空間分布がイオン電流の分布によって決定されることを意味する。反対の極端では、 $\omega > \omega_m$ 、変位電流密度は、導電電流密度を超える。電界の空間分布は、分子ダイポールの局所的な分極に依存する。

【0045】

いくつかの実施形態では、交变电界の周波数は、少なくとも約 1 kHz、少なくとも約 1 MHz、または少なくとも約 1 GHz（および / または、特定の実施形態では、約 1 THz まで、またはそれ以上）である。例えば、いくつかの実施形態では、交变电界の周波数は、約 1 kHz から約 1 THz まで、約 1 MHz から約 10 GHz まで、または約 100 MHz から約 10 GHz までである。

30

【0046】

いくつかの実施形態では、ナノセンサは、検体と検出器種との間の関連を示す信号を生成するように構成される。一般に、検体と検出器種との間の関連は、任意の適切なタイプのものであってもよい。例えば、関連は、化学的相互作用、物理的相互作用、生物学的相互作用、および / または近接空間指向を含むことができる。

【0047】

いくつかの実施形態では、検体と検出器種は、化学結合として、化学的相互作用を介して関連付けることができる。化学結合は、共有結合または非共有結合であってもよい。いくつかの場合において、化学結合は、水素結合、イオン結合、配位結合、および / またはファンデルワールス相互作用などの非共有結合である。種および / または薬剤のうちの 1 つ以上は、そのような結合を形成することができる官能基を含んでもよい。構成要素間の共有結合および非共有結合は、当業者に知られているように、このような反応を起こすために適切な官能基を用いて、反応の任意のタイプによって形成することができることを理解すべきである。本明細書に記載の様々な実施形態と共に使用するのに適した化学的相互作用は、本明細書の記載に基づいて当業者によって容易に選択することができる。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、検体と検出器種との関連は、生物学的結合イベント（すなわち、生物学的分子の相補的な対の間の）を介して発生し得る。例えば、検体または検出器

50

種は、別の種または薬剤に、例えば、アビジンまたはストレプトアビジンのように、補完的な実体に特異的に結合するビオチンのような実体を含むことができる。生物学的分子の間の生物学的結合を形成することができる生物学的分子の他の例としては、これらに限定されず、タンパク質、核酸、糖タンパク質、炭水化物、ホルモンなどを含む。非制限的な例は、これらに限定されず、抗体 / ペプチド対、抗体 / 抗原対、酵素 / 基質対、酵素 / 阻害剤の対、酵素 / 補因子対、タンパク質 / 基質対、核酸 / 核酸対、タンパク質 / 核酸対、ペプチド / ペプチド対、タンパク質 / タンパク質対、小分子 / タンパク質対、レセプター / ホルモン対、受容体 / エフェクター対、リガンド / 細胞受容体対、ビオチン / アビジン対、ビオチン / ストレプトアビジン対、薬剤 / 標的対、小分子 / ペプチド対、小分子 / タンパク質対、小分子 / 酵素対を含む。本明細書に記載された実施形態に使用するための種および / または薬剤との間の生物学的相互作用は、そのような生物学的相互作用の例、および知識、および適切な生物学的相互作用を同定するための簡単な技術を、それらの機能として本明細書の記述に基づいて、当業者によって容易に選択することができる。

10

【0049】

特定の実施形態では、検体および検出器種は、物理的相互作用を介して相互に関連付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、検体（例えば、超分子構造）は、検出器種（例えば、高分子）の少なくとも一部と物理的に絡み合ってもよい。

【0050】

特定の実施形態では、検体および検出器種は、連結部分を介して互いに関連付けることができる（例えば、検体および検出器種が近接する他の生物学的または化学的種）。例えば、検体と相互に関連する検出器種との間の最短距離は、デバイ長よりも大きくしてもよい。いくつかの例において、最短距離は、約 100 ナノメートル以下、約 50 ナノメートル以下、約 25 ナノメートル以下、約 10 ナノメートル以下、約 1 ナノメートル以下であってもよい。一般に、検体および検出器種は、互いに直接関連付けまたは互いに間接的に関連づけてもよい。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、化学的および / または生物学的検体を検出するためのデバイスは、第 2 の交番電界のソースを含む。第 2 の交番電界のソースは、ソースによって生成される第 2 の交番電界がナノセンサに入射するように構成することができる。いくつかの実施形態では、第 2 の交番電界は、第 1 の交番電界とは異なる周波数および / または入射パワーを有してもよい。いくつかの実施形態では、システムは、1 つの周波数の電磁界を用いて励起し、第 2 の周波数と異なる電磁界を用いて検出してもよい。このアプローチは、2 つの異なるスペクトル領域を監視することによって、システムの応答を研究するための代替方法を提供することができる。

30

【0052】

特定の実施形態によれば、第 2 の交番電界は、第 1 の交番電界の周波数の少なくとも約 10 %、少なくとも約 25 %、または少なくとも約 50 %（および / または、いくつかの実施形態では、100 % まで、またはそれ以上）第 1 の交番電界の周波数と異なる周波数を有する。特定の実施形態では、2 つの交番電界の技術アプローチは、非平衡状態に第 1 の交番電界波（例えば、連続波）でシステムを励起し、次に、第 2 の交番電界波（例えば、それほど強くなく、または強力な波）でシステムプロパティにおける誘起変化を測定することを含む。誘電率またはデバイ長に直接関連する他のパラメータのような、システムプロパティにおける変化は、2 つの交番電界波で時間領域において研究することができる。いくつかの実施形態では、第 1 の交番電界波の到達とシステム応答との間の時間遅延は、システムの緩和に関する定量的情報を提供することができる。

40

【0053】

特定の実施形態では、第 2 の交番電界は、ナノセンサで、第 1 の交番電界の入射パワーの少なくとも約 50 %、少なくとも約 100 %、または少なくとも約 200 %（および / または、いくつかの実施形態では、約 500 % まで、またはそれ以上）、ナノセンサで、第 1 の交番電界の入射パワーと異なるナノセンサで、入射パワーを有する。

50

【 0 0 5 4 】

化学的および／または生物学的検体を検出するための方法（例えば、本明細書に記載のナノセンサのいずれかを使用して）も提供される。本明細書に記載される方法は、本明細書に記載のナノセンサの構成のいずれかを使用して実施することができる。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、化学的および／または生物学的検体を検出するための方法は、ナノセンサに交番電界を印加することを含む。ナノセンサに印加される交番電界は、本明細書の他の箇所に記載した特性（例えば、周波数、ナノセンサでの入射パワーなど）のいずれかを有することができる。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、化学的および／または生物学的検体を検出するための方法は、ナノセンサに第２の交番電界を印加することを含む。第２の交番電界は、本明細書の他の箇所に記載した第２の電界の特性のいずれかを有することができる。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、交番電界の印加は、ナノセンサに関連付けられる化学的および／または生物学的検出器種に関連付けられた検体のデバイ長が変更（例えば、増加および／または減少）されるようにナノセンサに印加される。特定の実施形態では、ナノセンサに交番電界を印加することは、交番電界を印加する前のデバイ長に対して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、または少なくとも約２５％（および／または、特定の実施形態では、１００％まで、またはそれ以上）のデバイ長の変化をもたらす。

【 0 0 5 8 】

特定の実施形態では、バイアスは、さらにデバイ長を変更するデバイ層にわたって印加される。バイアスは、特定の実施形態では、デバイ層のキャパシタンスを変更するために構成され得る。いかなる特定の理論により束縛されることを望むことなしに、正イオンおよび負イオンが溶液中に懸濁しているが、電気二重層は、キャパシタに類似していると考えられる。電圧バイアスは、キャパシタンスを変化させ、したがって、電気二重層を再配置するために、この電気二重層にわたって印加され得る。これは、例えば、溶液中に浸漬された電極および基板上に微細加工された電極を使用して二重層にわたって電圧を印加することにより行うことができる。他の構成を使用することができることを理解すべきである。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、データは、交番電界がナノセンサに印加されている間、ナノセンサから収集することができる。そのようないくつかの実施形態では、データは、印加される交番電界が目標検体のデバイ長を変化させるために使用されている間、収集（例えば、連続的に収集する）することができる。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、電位は、ナノセンサが検体を含む試料の存在下にある間に、交番電界がナノセンサに（例えば、により）印加される間、ナノセンサにわたって印加され得る。例えば、いくつかの実施形態では、電圧は、ナノチャネルナノセンサの一端に印加することができる。いくつかの実施形態では、電圧が印加されながら、交番電界は、ナノセンサの外表面に向けることができる。いくつかの実施形態では、これらのステップは、ナノセンサが検体を含む試料の存在下にある間、実施することができる。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態は、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第１のパワーである時点で、ナノセンサに印加される電位に基づいて、データの第１のセットを収集し、交番電界が、検体、検出器種、および／または検体と検出器種との相互作用の特性を示す信号を提供する第１のパワーと異なる第２のパワーである時点で、ナノセンサに印加される電位に基づいて、データの第２のセットを収集することを含む。データ収集は、例えば、ナノセンサにわたって印加される電位の特性（例えば、電圧出力）を解析することにより実施することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

図 6 は、本発明のデータ収集方法の特定を説明するために使用することができる時間の関数としてのナノセンサに印加される交番電界の電力の例示的なプロットである。一般に、印加される交番電界の“パワー”は、特定の時点で場のレベルを記述するために使用される。特定の印加される交番電界は、最大パワー（例えば、図 6 に示されるピークに対応する）を有するということができる。一般に、交番電界は、第 1 の極性で第 1 の最大パワーおよび第 2 の極性で第 2 の最大パワーを有する状態の間で振動する。いくつかの実施形態によれば、ナノセンサで交番電界のパワーとしてナノセンサを使用して収集できるデータは、例えば、最大（例えば、図 6 の 6 0 2 の点で）から最小（例えば、図 6 の 6 0 4 の点で）変化する。上述のように、いくつかの実施形態は、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第 1 のパワーである時点でデータの第 1 のセットを収集することを含む。図 6 を参照すると、これらのデータ点は、印加される交番電界が最小である、時間 6 0 4 の点で収集することができる。いくつかの実施形態は、交番電界が、検体、検出器種、および / または検体と検出器種との相互作用の特性を示す信号を提供する第 1 のパワーと異なる第 2 のパワーである時点でデータの第 2 のセットを収集することを含む。図 6 を参照すると、これらのデータ点は、印加される交番電界が最大である、時間 6 0 2 の点で収集することができる。

10

【 0 0 6 3 】

いかなる特定の論理に拘束されることを望まないが、印加される交番電界が、最小である場合、ナノセンサの近くのイオンの蓄積は、目標検体からナノセンサを“遮蔽”することができると考えられる。したがって、ナノセンサによって生成されるデータ信号は、バックグラウンドノイズによってのみ実質的に変化される。印加される交番電界が、最大である場合、ナノセンサの近くのイオンの蓄積は、散乱することも考えられる。したがって、ナノセンサは、目標検体と検出器種との相互作用を測定することを使用することができる。それはまた、ナノセンサの表面に、直接または間接的に、結合した検体が完全に遮蔽または遮蔽されないことができると考えられる。タンパク質が完全に外部電磁場を印加することによって、またはイオン濃度を増加させるような任意の他の手段によって遮蔽される場合、センサは、目標検体（すなわち、望ましくないノイズソース）に関連付けられていない起因種または因子を生じる、バックグラウンド信号を測定することができる。非限定的な望ましくないノイズソースの例としては、限定されるものではないが、イオンの運動および流体力学によるセンサ表面付近の他の望ましくない種、センサ表面上の望ましくない種の物理的吸収、センサ表面付近の荷電された種の熱ゆらぎ、センサ表面付近の局所誘電率の変化に寄与するメカニズム、およびこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、バックグラウンド信号を抽出する方法は、センサ表面上の任意の結合した検体またはタンパク質が意図的に交番電磁場の印加により遮蔽されている場合、ナノセンサのコンダクタンスの測定を含んでもよい。いくつかの実施形態では、検体が遮蔽されていない場合、上述のように、対応するナノセンサ信号は、ノイズソースから発生する検体およびバックグラウンドの結合から生成する信号を含むであろう。いくつかの実施形態では、完全に遮蔽された検体の測定および遮蔽されていない検体の測定の 2 つのセットは、より良好な信号およびバックグラウンドの寄与を抽出するために使用し得る。

20

30

40

【 0 0 6 4 】

このように、1 つは、同時に、バックグラウンド信号を提供するデータの第 1 のセットおよび検体、検出器種、および / または検体と検出器種との相互作用の特性を示す信号を提供するデータの第 2 のセットを収集することができる。これは、例えば、外部の交番電界にナノセンサを露出させながらナノセンサにわたって単一の電位を印加することによって、達成することができる。すなわち、いくつかの実施形態は、バックグラウンド信号を提供するデータの第 1 のセットを、第 1 の時間期間にわたって、収集すること、および検体、検出器種、および / または検体と検出器種との相互作用の特性を示す信号を提供するデータの第 2 のセットを、第 1 の時間期間と重複する第 2 の時間期間（いくつかの実施形

50

態では、第 1 の時間期間の少なくとも約 75 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 99 % 重複) にわたって、収集することを含む。特定の実施形態では、データの第 1 および第 2 のセットは、ナノセンサまたはナノセンサのアレイにわたって印加される単一の電位の出力を分析することによって収集することができる。これは、例えば、単一の印加された電圧から出力を分析することによって、測定された特性(例えば、検体、検出器種、および/または検体と検出器種との相互作用の特性)に関する情報を含むデータからバックグラウンド信号に関する情報を含むデータを分離することによって達成される。図 6 を参照すると、例えば、これは、特定の実施形態によれば、時間 604 の点で収集されたデータから時間 602 の点で収集されたデータを分離することを含むことができる。1 つの実施形態では、ナノセンサのコンダクタンス測定は、印加された電磁波と同じ周波数で実施することができる。この方法では、コンダクタンスの測定は、電磁波の大きさが最大の場合、電磁波の影響が最大となるように取ることができる。これは、同相の測定と呼ばれる。第 2 のコンダクタンスの測定は、電磁波の振幅の大きさがゼロである場合、それゆえ、電磁場がその正確な時間に影響を及ぼさないようにできる。これは、直交(すなわち、90 度)の測定と呼ばれる。加えて、アウトオブフェーズ測定は、電界の大きさが最小(同相の大きさの負)の場合、実施できる。これら 3 つの測定を使用して、データセットは、正確な信号およびバックグラウンドが抽出されることから構築し得る。特定の場合、これら測定の相対的位相は、最適なデータセットを得るために調整することができる。

10

【0065】

いくつかの実施形態では、データ点の第 2 のセットが収集された時点は、データ点の第 1 のセットが収集された時点から位相シフトされる。例えば、いくつかの実施形態では、データ点の第 2 のセットが収集された時点は、データ点の第 1 のセットが収集された約 75 度から約 105 度まで、約 85 度から約 95 度まで、または約 88 度から約 92 度まで位相シフトされる。当業者は、2 つの信号間の 360 度の位相シフトが全波長シフトに対応することを認識するであろう。図 6 を参照すると、例えば、点 604 は、90 度点 602 から位相シフトされる。

20

【0066】

いくつかの実施形態では、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第 1 のパワーである時点で、データの第 1 のセットを収集することは、交番電界がその最大パワーの約 10 % 未満、約 5 % 未満、または約 1 % 未満のパワーを有する時点でデータの第 1 のセットを収集することを含む。いくつかの実施形態では、交番電界がバックグラウンド信号を提供する第 1 のパワーである時点で、データの第 1 のセットを収集することは、交番電界がゼロのパワーを有する時点で、データの第 1 のセットを収集することを含む。図 6 を参照数すると、例えば、データ点の第 1 のセットは、交番電界のパワーが約 0 である、時間 604 の点で収集することができる。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、交番電界が第 2 のパワーである時点で、データの第 2 のセットを収集することは、交番電界が約 10 % 以内、約 5 % 以内、またはその最大パワーの約 1 % 以内であるパワーを有する時点で、データの第 2 のセットを収集することを含む。図 6 を参照すると、例えば、データ点の第 2 のセットは、交番電界のパワーがその最大である、時間 602 の点で収集することができる。

40

【0068】

1 つの実施形態では、高周波場は、次のセンサに作られた追加の電気パッドからナノセンサに印加することができる。FET センサに高周波信号を供給することによって、デバイ長を制御できる。電解液または水溶液中の高周波振動の存在は、DC デバイ長を特性周波数依存長に変更することができる。特性周波数依存長は、一般的なデバイ長として解釈することができ、以下のように計算できる。

【数 6】

$$\lambda(\omega) = \frac{\lambda_{dc}}{\sqrt{1 + i \frac{\lambda_{dc}^2 \omega}{D}}}$$

ここで、 ω は、電界変調の角周波数、 λ_{dc} は、上記で定義されたデバイ遮蔽長、および D は、電解液中イオンの拡散である。この長さは、生体分子の周囲の溶液中の電荷分布の広がり特性として解釈することができる。特定の実施形態によれば、低周波数では、電気二重層減衰および位相は、検体が入力信号を “感じる” ことができないように、検体で入力信号をシフトする。十分高い周波数（例えば、いくつかの場合では、1 MHz 以上）では、溶液中イオンは、水の抵抗力に打ち勝つことはできず、もはや入力信号に追いつくことはできない。弱体化した電気二重層では、検体の双極子モーメントは、遮蔽されない成分を発現させることができる。そのようないくつかの場合では、ナノセンサは、もはや検体の遮蔽された電荷（一般に距離とともに指数関数的に低下する）によってゲートされず、代わりに電位が距離の逆数として低下し動いているダイポールの線によってゲートされる（例えば、図 3 参照）。さらに、いくつかの場合では、電気二重層に起因する減衰が低減されるように、これら 2 つのレジーム間のスムーズな移行が実現できる。したがって、いくつかの実施形態によれば、有効な遮蔽長は、信号周波数を介して電子的に調整してもよい。一般に、最適な周波数は、使用される濃度および分子サイズに依存するであろう。

【0069】

一般に、溶液のイオン濃度は、デバイ長を決定する。したがって、溶液のイオン濃度または塩濃度は、多くの場合、低い検体の濃度を検出するために変更される。通常、塩または溶液のイオン濃度の低下は、より低い検体の濃度およびより高い感度の検出をもたらす。1 つの実施形態では、イオンまたは塩濃度の低下とマイクロ波信号の印加による対応するデバイ長の変更との間の相互作用は、高感度のため最適化された条件を得るために使用することができる。

【0070】

1 つの実施形態では、交番電気信号は、ナノセンサにわたって電気パッドに印加される。これらの電気パッドは、電界線を得られる経路がセンサ表面から適切な距離になるように設計することができるように配置され得る。特定の実施形態では、パッドは、ナノセンサと同じ基板上に作ることができる。そのようなセンサは、特定の実施形態によれば、センサと同じ平面にあることができる。

【0071】

1 つの実施形態では、交番電気信号は、基板の金属化底面とセンサを含む基板の上部表面上に作られたパッドとの間に印加される。一般に、電界線の位置およびクラスタリングの両方は、マイクロ波の適用のために使用される電気パッドの適切なデザインにより設計され得る。

【0072】

いくつかの実施形態では、単一周波数の交番電界が印加される。特定の実施形態では、2 つの分離された周波数を含む成分を有する交番電界が使用されてもよい。所望の効果に応じて、より低い周波数（または、遅い場）の成分は、より高い周波数（または、速い場）の成分がデバイ長を変更することに使用することができるのに対して、抗力のような遅いプロセスを変更するために使用され得る。

【0073】

上述した電気二重層は、正に帯電したイオンと負に帯電したイオンが物理的距離によって分離されているキャパシタとみなすことができる。キャパシタンスは、この電気二重層デバイキャパシタにわたって電圧バイアスを印加することによって変更できるので、対応するデバイ長は、バイアスにより変化させることができる。1 つの実施形態では、電圧バ

10

20

30

40

50

イアスは、デバイ長を制御、変調または操作するために、パッドと溶液中に浸漬された電極との間に印加することができる。

【0074】

上述のように、特定の実施形態は、ナノセンサを使用する種の検出を含む。いくつかの実施形態では、ナノセンサは、特定の実施形態では、半導体材料から構築できるナノチャネルに対応する。いくつかの実施形態では、ナノセンサは、電極に、両端が接続される。特定の実施形態では、ナノセンサは、検出器種が関連付けされた表面が少なくとも1つの検体と相互作用するように構築されるナノセンサの表面と関連（例えば、機能化）付けられた検出種と処理（例えば、官能化）される。そのようないくつかの実施形態では、ナノセンサは、ナノセンサに関連付けられた検出器種とセンサに導入された試料（“検体溶液”とも呼ばれる）に含まれる少なくとも1つの検体（“エージェント”とも呼ばれる）との間の相互作用に、少なくとも部分的に、基づいて変化する少なくとも1つの電気特性を有する。特定の実施形態では、検出デバイスは、少なくとも1つの検体の存在にセンサの感度を制御するコントローラを含む。いくつかの実施形態では、ナノセンサの感度を制御するために構成されたコントローラは、ナノセンサのコンダクタンスを変化させるためにナノセンサに印加される電圧を構成する（必要に応じて、制御された様式で）。いくつかの実施形態では、センサは、電界効果トランジスタ（FET）のゲート構造を含み、ナノセンサに接続された電極は、FETのソースおよびドレインに対応することができる。

10

【0075】

本明細書に記載のナノセンサは、検体の任意の適切なタイプを検出するように構成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、ナノセンサは、タンパク質、核酸、単糖および/または多糖類を検出するように構成される。

20

【0076】

本明細書に記載のナノセンサは、いくつかの実施形態では、バイオセンサとすることができる。ナノセンサは、化学的または生物学的種である検体を検出するように構成することができる。いくつかの実施形態では、ナノセンサは、検出器種に官能化された外表面を含む。特定の実施形態では、検出器種は、関心のある検体と化学的に相互作用（直接に、または間接的に）することができる。いくつかの実施形態では、検出器種と関心のある検体との間の相互作用は、表面電位に対応する変化を生成する。いくつかの実施形態では、ナノセンサは、電気特性（例えば、微分コンダクタンス特性）の変化を示すために十分に小さい断片を有する。電気的特性の変化は、負のバイアス動作領域に移行することができる。移行の量は、表面電位または表面電荷に依存することができる。ナノセンサの官能化は、標準的な規則に従って実施することができる。例えば、尿素が検出されている特定の実施形態では、ナノセンサは、ウレアーゼで官能化することができる。グルコースが検出されている特定の実施形態では、ナノセンサは、グルコースオキシダーゼで官能化することができる。抗原が検出されているいくつかの実施形態では、ナノセンサは、1つ以上の抗体で官能化することができる。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、ナノセンサは、半導体材料で作られる。ナノセンサを作ることができる適切な半導体材料は、シリコン、ゲルマニウム、III-V半導体などを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ナノセンサは、シリコンで作られる。

40

【0078】

ナノセンサは、いくつかの実施形態では、電界効果トランジスタのナノセンサであってもよい。一般に、電界効果トランジスタ（FET）は、導電体の電気チャネル、およびチャネルにおける電荷キャリアの導電率を制御するために電界を使用する。ソースとドレインとの間の電荷キャリアの流れは、ゲートに電界を印加することによって導電性チャネルのサイズおよび形状を変化させることにより調整することができる。例示的なバイオセンサの構成において、FETは、ソースとドレイン端子との間のナノセンサ（例えば、ナノワイヤ）チャネルを含む。ナノセンサ（例えば、ナノワイヤ）表面は、生体分子結合イベ

50

ントが、従来の F E T に印加された制御電界と同様の電界を生成することができるように、生体官能化することができる（図 1）。F E T の原理を使用する特定のデバイスでは、指定された、物理的に分離されたセンサ表面は、精密加工によって形成することができる。F E T センサは、センサ表面の特定の導電率を監視するために電子回路に接続することができる。いくつかの実施形態では、動作上、多くの独立した電子回路は、大規模並列的に通信してもよい。F E T バイオセンサは、センサ表面と相互作用する生体分子の測定のために適用することができる（図 1）。F E T バイオセンサの表面は、1 つ以上の特定の検体を選択的に認識するために改変することができる。いくつかの実施形態では、種（例えば、抗体）は、製造プロセスの一部として、ナノセンサ表面に結合させることができる。これらの種（例えば、抗体）は、関心のある特定の検体（例えば、タンパク質）の検出のために選択することができる。検体とバイオセンサ表面上の種（例えば、抗体）との間の分子結合イベントは、バイオセンサの表面電荷密度および / または表面電位の変化を引き起こすことができる。このように、F E T バイオセンサの精密な製造は、敏感な検体の認識を可能にすることができる。微分コンダクタンスの振幅は、試料溶液中の検体濃度と関連させることができる。

10

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、リソグラフィ法は、ナノセンサの底部、上部、および / または側部に、ゲートを作るために使用される。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、ナノセンサは、バイアスおよび測定回路の一部であることができる。いくつかの実施形態では、バイアスおよび測定回路は、回路内でナノセンサ（例えば、ナノチャネル）の両端にバイアス電圧を印加することによって動作する。バイアス電圧は、ナノチャネルの表面電位に、検出素子の微分コンダクタンスの所望の依存性を達成するのに、十分に負であるように選択することができる。特定の実施形態では、この依存性は、比較的高い信号対雑音比を達成し、ゼロバイアス条件での検出素子によって示される基準増幅よりも実質的に大きい高増幅の急傾斜領域を有する。いくつかの実施形態では、バイアスおよび測定回路は、検出素子の差動コンダクタンスを測定し、測定された差動コンダクタンスを検体の存在または活性を示す信号に変換する。特定の実施形態では、検出された差動コンダクタンスは、従来のキャリブレーション動作を反映したルックアップテーブルまたは別の変換メカニズムを使用して検体の存在または活性を示す信号に変換することができる。いくつかの実施形態では、印加されたゲート電圧は、センサの感度を制御するために使用することができる。バイアスおよび基準ゲート電圧は、特定の実施形態によれば、感度を制御するために、独立して使用することができる。

20

30

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、ナノセンサは、ナノスケールのシリコンベース F E T デバイスを含む。多くのこのようなデバイスは、感度、信頼性、堅牢性および多くの多重化診断マイクロアレイのために必要なセンサの柔軟性を有する。いくつかの場合では、ナノスケールデバイスは、従来のトップダウンシリコン上に開発および / または実装することができる。いくつかの場合では、従来のトップダウンシリコン上にナノスケールデバイスを開発および実装することによって、トップダウンシリコン半導体製造プロセスの信頼性および堅牢な品質は、向上し、ポイントオブケアと中央基準研究室の両方の、試験の誤り率を低減する。これは、研究室または診療所への患者訪問、診断のコスト削減、および早期診断、治療、および監視の増加効果をもたらす可能性がある。

40

【 0 0 8 2 】

1 つの特定の実施形態では、ナノセンサは、シリコンナノチャネル電界効果トランジスタ（F E T）バイオセンサである。そのようなセンサは、高感度および / または無標識検体検出を実施することに使用できる。そのようなセンサは、優れた電気的特性および小さな寸法を有することができる。特定の実施形態では、シリコンナノチャネルは、理想的には、非常に高い感度のために適している。いくつかの場合では、これらのシステムの高い表面对体積比は、単一分子の検出を可能にする。いくつかの場合では、そのような F E T

50

バイオセンサは、診断における従来の光学的方法のための典型的な感度を犠牲にすることなく、高速、低コスト、および高収量生産の利点を提供する。トップダウン製造方法は、十分に多重化されたセンサアレイを可能にする、相補型金属酸化膜半導体（CMOS）技術の利点を活用するために使用することができる。ナノチャネルベースのセンサシステムの例は、例えば、あらゆる目的のためその全体が参考として援用される、Yu Chenらによる、国際特許公開WO 2008 / 063901 A1、および Mohantyらによる、国際特許公開WO 2009 / 124111 A1に記載される。

【0083】

1組の実施形態では、FETバイオセンサは、センサ表面と相互作用する生体分子の測定に適している。FETバイオセンサの表面は、特定の検体を選択的に認識するために改変することができる。例えば、抗体は、製造プロセスの一部として、表面に結合させることができる。これらの抗体は、例えば、関心のあるタンパク質の特異的検出のため、選択することができる。バイオセンサ表面上の検体と抗体との間の分子結合イベントは、バイオセンサ表面電荷密度および/または表面電位の変化を引き起こすことができる。このように、FETバイオセンサの精密な製造は、敏感な検体の認識を可能にすることができる。微分コンダクタンスの振幅は、試料溶液中の検体濃度と関連させることができる。

10

【0084】

いくつかの実施形態は、シリコンナノ構造（例えば、ナノチャネル）は、電界効果トランジスタを作るために使用することができる。従来のFETにおいて、リソグラフィ方法は、底部、上部、および/または側部にゲートを作るために使用される。いくつかの実施形態では、ナノチャネルの表面は、関心のある薬剤/種と相互作用する特定の受容体または抗体で官能化することができる。流体では、リガンド（または抗原）は、表面電荷プロファイルおよび表面電位の変化をもたらす受容体に結合することができる。基本的に、この結合は、電界効果として振る舞う。したがって、ナノチャネルのコンダクタンスおよびI-V特性は、例えば、濃度および結合解離定数を決定するために、生体分子結合を特徴付けるために使用することができる。いくつかの実施形態では、微分コンダクタンス dI/dV の特性は、結合生体分子による電界効果でより高感度のため使用することができる。特に、 dI/dV 特性は、電気分解を回避するために必須で、低バイアスでの測定を可能にする。

20

【0085】

本明細書に記載のナノセンサは、幅広い分野において有用であり得る。例えば、ナノセンサは、医療診断、公衆衛生、疫学研究、個別化医療、監視/サーベイランス、農業、および防衛産業のための検体の検出のために使用することができる。

30

【0086】

本発明の一側面によれば、外部電界は、電気ダイポールを誘導するために、イオン性溶液中の荷電粒子に印加される。荷電粒子は、荷電した生体分子または検出したい他の荷電標的粒子でもよい。少なくともいくつかの実施形態では、荷電粒子は、荷電ナノ粒子である。イオン性液体は、このように困難な荷電標的粒子の検出を行う、検出器からの荷電粒子の電荷を効果的に遮蔽する荷電種を含んでもよい。電界は、荷電標的粒子の存在の検出を可能にする、荷電標的粒子およびイオン性流体からの電気ダイポールを誘導するために適切な電極構成を用いてイオン性流体に適用してもよい。いくつかの実施形態では、印加された電界は、ダイポールの生成および荷電標的粒子の検出を容易にする、電気浸透効果を利用するために選択された周波数を有する。

40

【0087】

イオン性流体中の検体の荷電ベースのバイオセンサは、検体上の電荷のデバイ遮蔽に対する感度の低下を被り得る。この問題は、デバイ層内の検体とイオンとの間のダイポールモーメントを誘導することによって克服することができる。そのような解決策は、ダイポールモーメントを誘導する外部磁界を生成するために電極を使用することによって実現されてもよい。ダイポールモーメントは、検体の検出を可能にする、検出および遮蔽された内部電荷に関する情報を提供する、それ自身の場を生成する。誘導ダイポールモーメント

50

は、デバイスの感度をさらに向上させるために利用することができる複雑な周波数依存性を有し得る。

【 0 0 8 8 】

実施形態によれば、電界の印加を介して流体の電荷を分離する方法は、バイオセンサの感度を高めるために設けられる。タンパク質またはウイルスの断片（ナノ粒子とみなすことができる）のような、大きな生体分子は、それらの表面または内部に自由電荷が含まれてもよい。いくつかの実施形態では、粒子は、サイズが 10 ナノメートル未満である。他の実施形態では、粒子は、10 ナノメートルと 100 ナノメートルとの間である。特定の実施形態では、粒子は、サイズが 100 ナノメートルよりも大きくすることができる。電荷特性は、原則的には、タンパク質のような存在を検出することが、電荷センサの近くにそれを運び、十分な長さを測定するための場所にそれを保持することを単純に必要とする、電荷ベース検出方法に有益である。

10

【 0 0 8 9 】

しかしながら、血液のような、イオンが豊富な流体中の荷電ナノ粒子は、一般に、図 7 に示されるように、局所的に反対の電荷（通常小さく、Na, K, Cl, Ca および他のイオンのような、モバイル種）を引き付ける。図は、正の電荷を有する荷電されたナノ粒子 702 を示す。負電荷のシェル 704 は、例示的な実施形態では、イオン性液体中の負に荷電したイオンの存在の結果として、荷電されたナノ粒子 702 の周囲に形成される。荷電されたナノ粒子 702 は、センサ 708（例えば、ナノワイヤ）上の抗体 706（他の検出器が使用されてもよい）に結合して示される。荷電されたナノ粒子 702 およびシェル 704 の正味の結果は、図 7 に示すように、荷電された誘電体内部および反対に荷電された表面シェルからなる電氣的に中性である。荷電されたシェルの厚さは、流体中のイオン価数 z および濃度 n 、流体の誘電率、および温度 T に依存する、デバイ長 λ_D によって与えられる。

20

【数 7】

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{\epsilon \epsilon_0 k_B T}{e^2 \sum_i n_i z_i^2}}.$$

【 0 0 9 0 】

ここで、 i は、流体中の各別個のイオン種を示す。遠くから粒子が、中性に見えるので、電氣的に検出することができない。例えば、図 7 に示すように、センサ 708 にわたって抵抗 R は、ほぼゼロである。粒子に非常に近く、粒子の表面のデバイ長内に、粒子は、電界によって検出できる。デバイ長外では、粒子の電荷は、完全に遮蔽される。血液のような液体中のナノ粒子のデバイ長は、典型的には、1 から 10 ナノメートルオーダーである。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の固有の電荷は、その内部にある。いくつかの実施形態では、電荷は、ナノ粒子の表面上にある。いくつかの実施形態では、電荷は、均等に分布する。特定の実施形態では、電荷は、局在する。本明細書の局面は、ナノ粒子のためのすべての可能な電荷分布の可能性で荷電されたナノ粒子の検出を可能にする。

30

【 0 0 9 1 】

本明細書に記載するような、ナノワイヤ電界効果トランジスタ（FET）バイオセンサ、および他の可能なセンサは、検出のためにタンパク質または他の生体分子の電荷に依存する。抗体、または DNA（“検出器”として以下に知られている）のような他の生体分子特異結合部位は、半導体ナノワイヤの表面に取り付けられている。いくつかの実施形態では、ナノワイヤは、シリコン、ゲルマニウム、または III-V 半導体から作られる。特定の実施形態では、ナノワイヤは、カーボンナノチューブである。特定の生体分子、または“検体”が検出器に結合すると、それは、時間の長い期間のためにナノワイヤの近くに保持される。いくつかの実施形態では、検体は、タンパク質である。特定の実施形態では、検体は、ウイルス粒子である。検体上の電荷は、半導体ナノワイヤをゲートし、その導電率を変化させる電界を生成する。いくつかの実施形態では、測定された抵抗（または

40

50

コンダクタンス) 変化 R は、検体の存在を示す。これは、外部ゲート電圧が、導体に絶縁性から半導体を変えるために印加される、金属酸化物半導体 FET (MOSFET) で使用するのと同じ現象である。特定の実施形態では、電荷は、表面プラズモン共鳴の変化を介して検出される。いくつかの実施形態では、異なる電荷検出方法を使用するであろう。本明細書の側面は、そのようなすべての実施形態を包含する。

【0092】

荷電された検体が溶液中にあり、ナノワイヤ表面のデバイ長内にある場合、その電界は、ゲートにナノワイヤを作用することができる。しかしながら、ナノワイヤ上に官能されるほとんどの検出器 (抗体のような) は、図 7 に示されるように、デバイ長と同じオーダーまたはより大きく、10 ナノメートル以下の長さである。いくつかの実施形態では、デバイ長は、1 ナノメートル未満である。いくつかの実施形態では、デバイ長は、1 から 10 ナノメートルである。特定の実施形態では、デバイ長は、10 ナノメートルより大きい。タンパク質に対する感度は、非常に限られている。または、結合は、検体が電氣的に中性でありナノワイヤセンサの位置に電界を生じないように見えるように、検出不可能であるかもしれない。イオンが豊富な流体中のデバイ遮蔽ナノ粒子の検出は、ナノ粒子が電氣的に検出できるようなナノ粒子 / 流体の電荷分布特性を変更することによって、容易にすることができる。

【0093】

本発明の一側面によれば、電荷分布を変更する方法は、印加電界に伴うダイポール誘導を含む。流体内の荷電された粒子の移動度は、その質量および半径に依存する。より小さく、軽い粒子 (血液中の元素のイオンのような) は、より高い移動度を有し、電界として印加される駆動力に応じて、より速く、より遅く、より大きな、より重い粒子を移動させるであろう。デバイ遮蔽ナノ粒子に電界を印加することは、より大きい中央の粒子がはるかに少なく移動し、ナノワイヤセンサに結合したままにしながら、迅速に移動するように、表面層により小さい、より軽いイオンを誘導するであろう。イオン性の分離は、図 8 に示されるように、ナノ粒子の近くのダイポールモーメントを誘導し、ダイポールは、電界を生成するであろう。特に、図 8 は、図示された実施例で、それぞれ、電圧 V および -V を印加する電極 802 a および 802 b による外部電界 E_{ext} の印加を示す。それは、外部電界の印加の結果が、図 7 の負の電荷シェルが図 8 の電荷分布を生成するために、変位する (または歪む) ことであることがわかる。したがって、ダイポール電界 E_{dip} は、生成される。いくつかの実施形態では、この電界は、半導体ナノワイヤをゲートするか測定感度を増加するか、または測定電圧を反対にし (追加し) 電流の流れを減少 (増加) する結果をもたらすであろう。この両方の効果の最終結果は、測定された実効抵抗の変化である。この検出された抵抗変化は、検体の性質に依存し、遮蔽電荷に関する情報を提供する。したがって、デバイ遮蔽のため検出不能ではなくナノ粒子の直接検出は、可能となる。すべての電界検出技術は、本発明のこれらの側面によって包含される。

【0094】

流体内の低移動度の粒子について、印加電界と分極に関するダイポール係数は、以下のとおりである。

【数 8】

$$f = -\frac{1}{2} + \frac{1}{2\left(1 + \frac{a^2\omega}{D}\right)} \left(\lambda_D \left(\frac{1}{2} + b \left(\frac{\lambda_D^2 \omega}{D} \right) \right) + \frac{4Pe\lambda_D^2}{3a^2} \right) \zeta^2.$$

この式において、 ω は、印加電界 E_{ext} の周波数である。a は、粒子の半径である。b から $-1/6$ および Pe は、イオンの濃度および特性に関する定数である。D は、イオンの拡散定数である (それらが流体内でいかに速く移動できるかの測定)。また、 ζ は、与えられた流体内の移動度に関する、粒子のゼータ電位である。いくつかの実施形態では、パラメータ b および Pe は、周波数に依存する。この特定の実施形態を導出するために使用される仮定は、大きなタンパク質またはウイルス粒子に似て、小さな電荷を有する大

きな粒子に有効である。他の実施形態では、ゼータ電位は、0.01未満である。特定の実施形態では、ゼータ電位は、0.01から1の間である。いくつかの実施形態では、ゼータ電位は、1より大きい。本明細書に記載された側面は、すべての可能な機能型を包含する。生成される電界は、 E_{dip} として、図8に示される、ダイポールの電界であろう。

【0095】

図9は、前述の説明と一貫してダイポールの検出を利用するバイオセンシングデバイスの1つの実施形態の概略図を示す。いくつかの官能化ナノワイヤ902は、中央で、抵抗測定デバイス904に接続される。3つのナノワイヤ902は、図示されているが、任意の適切な数を使用することができる。チャンネル906または他の流体流量制御メカニズムは、流体が注入される、ナノワイヤ902を取り囲んでいる。電界生成電極802aおよび802bは、電位差 V をかけ、センサの各側にある。抵抗 R の変化は、検体の存在を知らせる電圧差に応じて測定される。以下に述べるように、周波数の組み合わせが感度を高めるために用いられるが、低周波および高周波電圧並びに抵抗の両方は、印加され測定される。いくつかの実施形態は、結合部位として抗体を使用するであろう。特定の実施形態は、ナノ粒子に結合するためにDNAを使用するであろう。本発明のこの非限定的な側面によるすべての実施形態は、その誘起されたダイポール電界を介してナノ粒子を検出するであろう。いくつかの実施形態は、センサの上下に電極を配置する。特定の実施形態は、電界を生成するために2つより多くの電極を採用する。

【0096】

ダイポール係数の形式は、分極の複雑な周波数依存性を導く。特定の実施形態では、“クロスオーバー周波数”は、以下のとおりである。

【数9】

$$\omega_c \sim \frac{2\sqrt{3Pe}|\zeta|D}{3a\lambda_D}$$

分極定数は、記号を変化させる、または正確な系統的パラメータに応じてゼロになる。いくつかの実施形態は、異なるクロスオーバー周波数を有するであろう。記載された側面は、クロスオーバー周波数のすべて可能な値を含む。実際には、クロスオーバー周波数は、変数のいくつかが統計的に定義されるので、単一の値よりバンド（または範囲）として扱われてもよい。したがって、本明細書に記載のいくつかの実施形態では、クロスオーバー周波数以下の周波数、および他のクロスオーバー周波数以上の周波数で印加された電界を使用するであろう。特定の実施形態は、クロスオーバー周波数付近で使用されるであろう。バンドまたは範囲は、いくつかの実施形態では、クロスオーバー周波数の+/-10%のクロスオーバー周波数によって、+/-5%によって、または分析される特定の試料で所望のダイポール挙動を誘導する他の適切な範囲によって、定義されてもよい。この周波数範囲内で印加される電界を利用することは、所望のダイポールの生成を促進し、目標検体の検出を容易に実現する電気的効果を可能にすることができる。この範囲に相対的に低すぎるまたは高すぎる周波数を有する電界の使用は、いくつかの実施形態では、所望のダイポールの挙動を誘導することができないであろう。したがって、少なくともいくつかの実施形態では、印加される電界の周波数は、 ω_c の計算において上記のパラメータに基づいていることが上記から理解されるべきである。

【0097】

ダイポールモーメントのAC励起は、感度の観点から有利であり得る。いくつかの実施形態は、大幅にノイズを低減する可能性を有する検体の存在を検出するためのロックイン技術を使用するであろう。いくつかの実施形態は、最大感度を提供する共振周波数を有してもよく、そのような実施形態は、その周波数付近を利用するであろう。いくつかの実施形態では、高周波数で動作することは、運動解離の確率を減少させる、ナノ粒子の動きを防止する。本明細書は、印加される電界の任意の特定の周波数を使用することに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0098】

イオン性流体中の弱荷電された粒子のバイオセンサは、デバイ遮蔽による感度の欠如を被り得る。上記から理解されるように、本明細書の側面は、既存の方法を超える有意な改善を示す、ダイポール電荷の分離を誘導する電極を有するセンサを提供する。記載された方法は、ゲーティングを変化させる電界による、またはデバイ遮蔽ナノ粒子の検出を提供する電界による、検出を含む、全ての結合構造を包含する。ダイポール分離に関する記載された実施形態は、官能化ナノワイヤFETより他の電荷検出方法を使用することでもできる。

【0099】

本発明のいくつかの実施形態が記載され例示されてきたが、当業者は容易に他の手段の多様性、および/または機能を実行するための構造、および/または結果を得ること、および/または本明細書に記載された1以上の利点を想定し、そのような変形および/または修正の各々は、本発明の範囲内であるとみなされる。より一般的に、当業者は、本明細書に記載のすべてのパラメータ、寸法、材料、および構成が例示的であることを理解するであろうし、実際のパラメータ、寸法、材料、および/または構成は、特定の用途または本発明の教示が使用される用途に依存するであろう。当業者は、わずかな日常的な実験、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を使用して、認識し、確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は、ほんの一例としてそれによって提示され、添付の特許請求の範囲および均等物の範囲内で、本発明は、具体的な記載および請求の範囲以外の方法で実施することができることが理解されるべきである。本発明は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、および/または方法を対象とする。さらに、2つ以上のそのような特徴、システム、物品、材料、および/または方法の組み合わせは、そのような特徴、システム、物品、材料、および/または方法が互いに矛盾しない場合、本発明の範囲内に含まれる。

【0100】

本明細書および請求の範囲で使用されるように、不定冠詞の"a"および"an"は、明らかに反対に示さない限り、"少なくとも1つ"の意味に理解されるべきである。

【0101】

本明細書および請求の範囲で使用される句"および/または"は、ある場合には結合的に存在し、他方に分離的に存在する要素のように、要素の"いずれかまたは両方"の意味に理解されるべきである。他の要素は、必要に応じて、具体的に明らかに反対に示されない限り、具体的に特定された要素に関連するまたは関連していないかどうかを"および/または"の句によって特に示される要素以外に存在してもよい。したがって、非限定的な例として、"Aおよび/またはB"の参照は、"含む"のようなオープンエンドの言語と組み合わせて使用される場合、1つの実施形態では、Bを除くA（必要に応じてB以外の要素を含む）、他の実施形態では、Aを除くB（必要に応じてA以外の要素を含む）、さらに他の実施形態では、AとBとの両方（必要に応じて他の要素を含む）などとみなすことができる。

【0102】

本明細書および請求の範囲で使用される"または"は、上記で定義した"および/または"と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離する場合、"または"または"および/または"は、少なくとも1つを含むだけでなく、要素の1つ、複数またはリストも、必要に応じて、さらに非リストの項目を含むように包括的であると解釈されなければならない。明らかに反対に示されない項目のみ、"1つのみ"または"正確に1つの"または、請求の範囲で使用された場合、"からなる"は、正確に1つの数の要素または要素のリストを含むとみなすであろう。一般に、本明細書で 사용되는"または"の用語は、"いずれか"、"1つの"、"1つのみ"、または"正確に1つの"のような、排他的な用語が先行する場合、排他的代替物（例えば、一方または両方の他のではない）を示すものとして解釈されなければならない。請求の範囲で使用される場合、"から本質的になる"は、特許法分野で使用される通常の意味を有する。

【 0 1 0 3 】

本明細書および請求の範囲で使用される、1つ以上の要素のリストを参照する語句 " 少なくとも1つ " は、必ずしもそれぞれの少なくとも1つおよび要素のリストのうち特にリストされた各要素を含まず、要素のリストにおける要素の任意の組み合わせを除外しない、要素のリストのうちいずれか1つの以上から選択される要素の少なくとも1つを意味すると理解されるべきである。この定義は、要素が、語句 " 少なくとも1つ " が、特に識別されたそれらの要素が関連するまたは関連しないかどうかを参照する、要素のリストのうち特に識別された要素以外に存在し得ることが可能になる。したがって、非限定的な例として、" AおよびBの少なくとも1つ " (または、同等に、" AまたはBの少なくとも1つ "、または、同等に " Aおよび/またはBの少なくとも1つ ") は、1つの実施形態では、少なくとも1つ、必要に応じてBでないAの1以上の存在 (および必要に応じてBより他の要素を含む) を含み、他の実施形態では、少なくとも1つ、必要に応じてAでないBの1以上の存在 (および必要に応じてAより他の要素を含む) を含み、さらに他の実施形態では、少なくとも1つ、必要に応じてAを1以上含み、および少なくとも1つ、必要に応じてBを1以上含む (および必要に応じて他の要素を含む)。

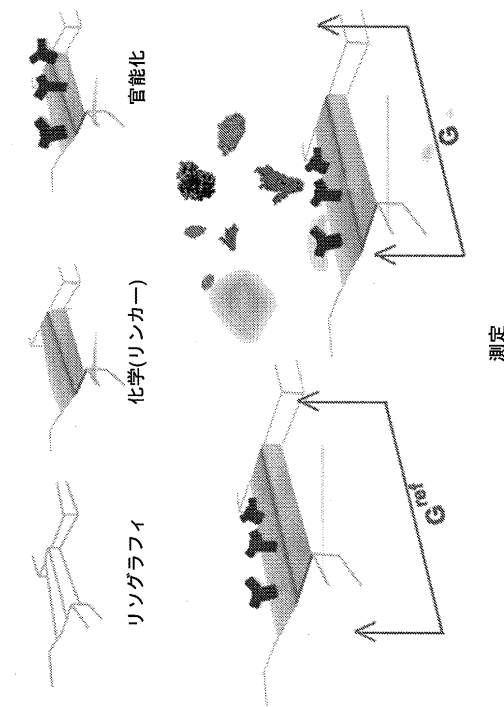
10

【 0 1 0 4 】

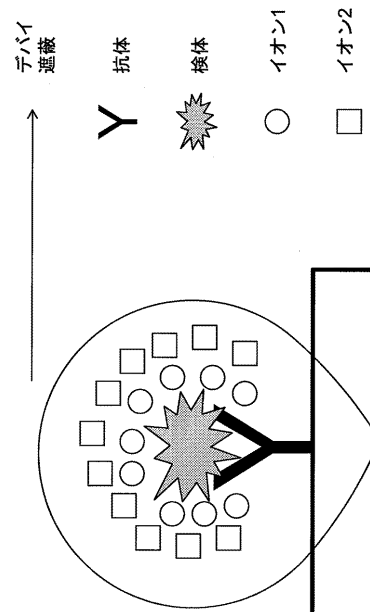
請求の範囲では、ならびに上記の明細書では、" 備える、" " 含む、" 運ぶ、" " 有する、" " 伴う、" " 保持する、" などのような移行句は、すなわち、などを含むがこれに限定されない、オープンエンドであることを理解すべきである。" からなる " および " から本質的になる " の移行句のみは、特許審査手続の米国特許庁マニュアル、セクション 2 1 1 1 . 0 3 に記載のように、それぞれ、閉鎖的または半閉鎖的移行句であるべきである。

20

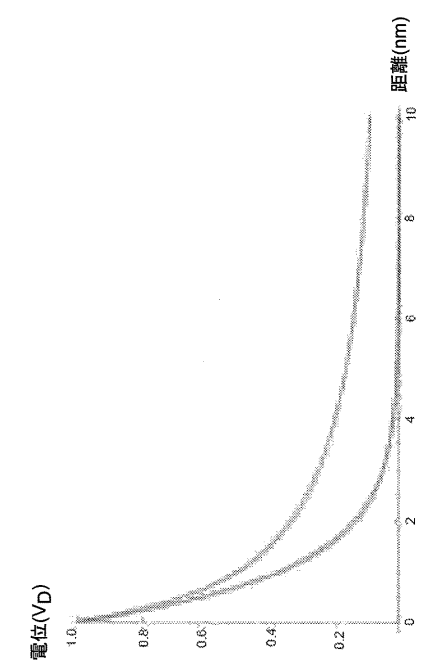
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】

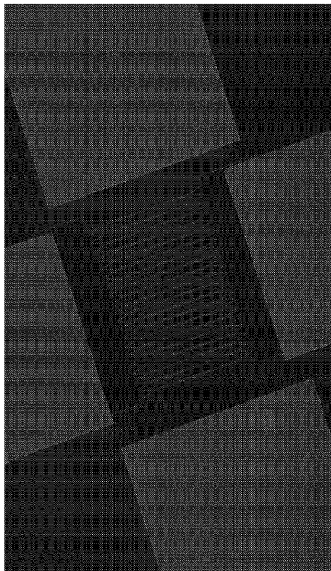


Figure 4

【 図 5 】

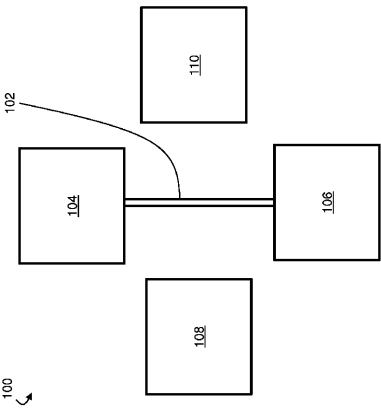
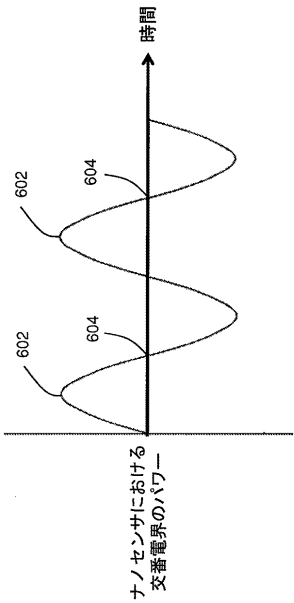
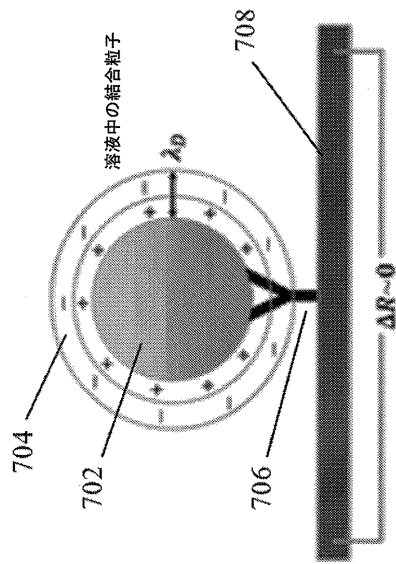


Figure 5

【 図 6 】



【図 7】



【図 8】

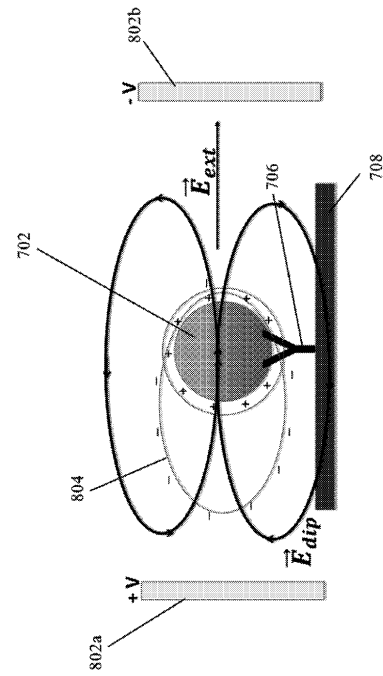


Figure 8

【図 9】

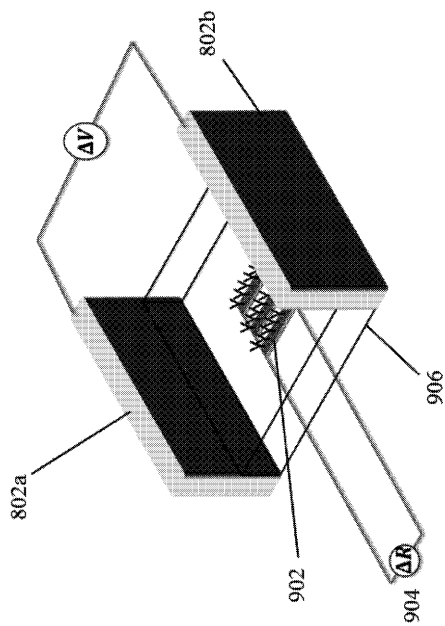


Figure 9

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US 15/41527 | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------------------|---|--|------------------------|---|---|---|---|--|------------------------|---|---|------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 27/327 (2015.01) CPC - G01N 27/3278, G01N 27/4146, G01N 27/4145, B82Y 15/00, H01L 51/0049, H01L 51/0093 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CPC - G01N 27/3278, G01N 27/4146, G01N 27/4145, B82Y 15/00, H01L 51/0049, H01L 51/0093 IPC(8) - G01N 27/327 (2015.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - G01N 27/3278, G01N 27/4146, G01N 27/4145, B82Y 15/00, H01L 51/0049, H01L 51/0093 IPC(8) - G01N 27/327 (2015.01); USPC - 205/777.5, 204/403.01 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase; Google, Google Patent; Freepatentsonline Search terms used: nanosensor sensor detector chemical biological alternating electric field AC semiconductor silicon power debye | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2002/0117659 A1 (LIEBER et al.) 29 August 2002 (29.08.2002), para [0017], [0157]-[0160], [0079]</td> <td>1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2009/0117571 A1 (SOLANKI et al.) 07 May 2009 (07.05.2009), para [0072], [0073]</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008/051316 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 02 May 2008 (02.05.2008), entire document, pag 8, ln 31-pg 9, ln 14</td> <td>1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>VELEZ et al., "Field Effect SnO₂ Nano-Thin Film Layer CMOS-Compatible" SENSOR+TEST Conference 2009 - SENSOR 2009 Proceedings II (2009), entire document</td> <td>1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2)</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 2002/0117659 A1 (LIEBER et al.) 29 August 2002 (29.08.2002), para [0017], [0157]-[0160], [0079] | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) | X | US 2009/0117571 A1 (SOLANKI et al.) 07 May 2009 (07.05.2009), para [0072], [0073] | 1 | A | WO 2008/051316 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 02 May 2008 (02.05.2008), entire document, pag 8, ln 31-pg 9, ln 14 | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) | A | VELEZ et al., "Field Effect SnO ₂ Nano-Thin Film Layer CMOS-Compatible" SENSOR+TEST Conference 2009 - SENSOR 2009 Proceedings II (2009), entire document | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | US 2002/0117659 A1 (LIEBER et al.) 29 August 2002 (29.08.2002), para [0017], [0157]-[0160], [0079] | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | US 2009/0117571 A1 (SOLANKI et al.) 07 May 2009 (07.05.2009), para [0072], [0073] | 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2008/051316 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 02 May 2008 (02.05.2008), entire document, pag 8, ln 31-pg 9, ln 14 | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | VELEZ et al., "Field Effect SnO ₂ Nano-Thin Film Layer CMOS-Compatible" SENSOR+TEST Conference 2009 - SENSOR 2009 Proceedings II (2009), entire document | 1, 2, 3/(1-2), 4/(1-2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table> | | | * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 01 December 2015 (01.12.2015) | | Date of mailing of the international search report 30 DEC 2015 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/41527

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-19, 34-46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

- Group I: Claims 1-4, directed to a device for sensing a chemical and/or biological analyte
- Group II: Claims 20-24, directed to a method of sensing a chemical and/or biological analyte based on an altered Debye length
- Group III: Claims 25-33, directed to a method of sensing a chemical and/or biological analyte based on applied electrical potential
- Group IV: Claims 47-49, directed to a method of detecting a biomolecule in an ionic fluid

-- see extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/41527

Continuation of Box III - Lack of Unity

The inventions listed as Group I-IV do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I-III are related as device (Group I) and methods of using the device (Group II-III) and share the common feature of the device of claim 1. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is disclosed by US 2009/0117571 A1 to Solanki et al. (hereinafter Solanki).

Solanki discloses a nanosensor, wherein at least a portion of the nanosensor is functionalized with a chemical and/or biological detector species (abstract; para [0072], nanoparticles are functionalized by coating an outer surface with second biomolecular probes); and a source of an alternating electric field, wherein the source is configured such that the electric field produced by the source is incident upon the nanosensor (abstract; para [0073], signal generator provides a signal (e.g., an alternating current or voltage) having a selected range of frequencies...application of the electrical field produces polarization of the bound biomolecules and hence, changes in permittivity. The control variable for these measurements is the frequency of the alternating electric field).

Further,

Group II includes the special technical feature of the Debye length of an analyte associated with the chemical and/or biological detector species is altered.

Group III includes the special technical feature of collecting a first set of data, based on the applied electrical potential, at points in time at which the alternating electric field is at a first power to provide a background signal, not included in the other groups.

Group IV includes the special technical feature of detecting a biomolecule in an ionic fluid, not included in the other groups.

The only technical feature shared by Groups I-III and IV that would otherwise unify the groups, is applying an alternating electric field to a nanosensor functionalized with a chemical and/or biological detector species. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is disclosed by Solanki, which discloses applying an alternating electric field to a nanosensor functionalized with a chemical and/or biological detector species (para [0014], a biosensor system for detecting or identifying biomolecules in a sample analyte).

In addition, the only technical feature shared by Groups II and III that would otherwise unify the groups, is a sensor for detecting a biomolecule. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is disclosed by Solanki, which discloses a sensor for detecting a biomolecule (abstract; para [0073], signal generator provides a signal (e.g., an alternating current or voltage) having a selected range of frequencies...application of the electrical field produces polarization of the bound biomolecules and hence, changes in permittivity. The control variable for these measurements is the frequency of the alternating electric field).

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I-IV inventions lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 5-19 and 34-46 are determined to be unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a) and are, therefore, not included in any claim group.

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------|--------------|-------------|
| | C 1 2 M 1/34 | B |
| | C 1 2 Q 1/00 | Z |
| | C 1 2 Q 1/68 | Z |
| | C 1 2 Q 1/68 | A |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 プリティラジ・モハンティ
アメリカ合衆国 9 0 0 4 9 カリフォルニア州ロサンジェルス、グランビル・アベニュー 1 2 0 番、
ナンバー 2 2

(72)発明者 シャムスンダー・エラミリ
アメリカ合衆国 0 2 1 6 9 マサチューセッツ州クインシー、ピレッジ・ドライブ 4 1 番

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA13 DA36 FA34 GC18
2G060 AA06 AA15 AA16 AA19 AD06 AE20 AF03 AF06 AF08 AF11
DA06 DA09 DA17 GA04 HC11 KA09
4B029 AA07 BB01 BB15 BB16 BB17 BB20
4B063 QA01 QS39