



(10) 授权公告号 CN 116042789 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 14

(21) 申请号 202211439098.1

(22) 申请日 2018.09.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 116042789 A

(43) 申请公布日 2023.05.02

(30) 优先权数据  
62/566,313 2017.09.29 US  
62/593,840 2017.12.01 US

(62) 分案原申请数据  
201880063003.6 2018.09.28

(73) 专利权人 帕洛根公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 韩景峻 尹正基

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

专利代理师 张蓉珺 林柏楠

(51) Int.Cl.  
C12Q 1/6869 (2018.01)  
B82Y 40/00 (2011.01)  
B82Y 5/00 (2011.01)

(56) 对比文件  
CN 102242062 A, 2011.11.16  
CN 103165613 A, 2013.06.19  
CN 103827019 A, 2014.05.28  
US 2012319169 A1, 2012.12.20  
US 2013048938 A1, 2013.02.28

审查员 朱宁

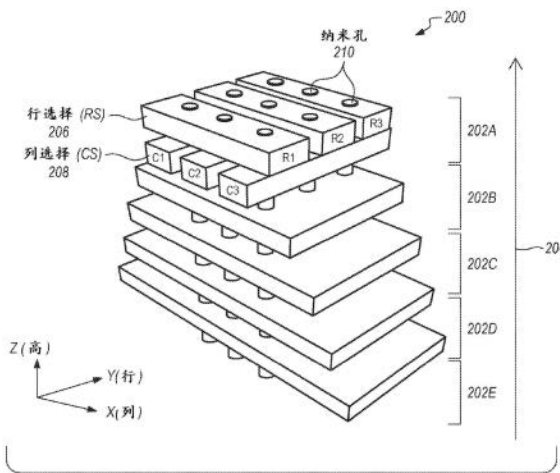
权利要求书2页 说明书14页 附图10页

(54) 发明名称

纳米孔设备及其制造方法

(57) 摘要

一种用于表征生物聚合物分子的3D纳米孔设备包括具有第一选择轴的第一选择层。所述设备还包括毗邻第一选择层布置并具有与第一选择轴正交的第二选择轴的第二选择层。所述设备进一步包括毗邻第二选择层布置的第三电极层，以使第一选择层、第二选择层和第三电极层沿Z轴形成层堆叠体并界定多个纳米孔柱。



1. 一种用于表征生物聚合物分子的3D纳米孔设备,其包括:
  - 沉积在第一介电层上的第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层;
  - 沉积在第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层上的第一金属层;
  - 沉积在第一金属层上的第二介电层;
  - 沉积在第二介电层上的第二 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层;
  - 沉积在第二 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层上的第二金属层;
  - 沉积在第二金属层上的第三介电层;
  - 沉积在第三介电层上的第三 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层;
  - 沉积在第三 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层上的第三金属层;
  - 蚀刻和型式化到第二金属层中的第一多个栅电极;和
  - 蚀刻和型式化到第三金属层中的第二多个栅电极;
  - 其中各第一多个栅电极位于第二金属层中,
  - 其中各第一多个栅电极与该第一多个栅电极的其它栅电极平行,
  - 其中各第二多个栅电极与该第二多个栅电极的其它栅电极平行,以及
  - 其中第一多个栅电极和第二多个栅电极分别沿着第二金属层和第三金属层彼此正交。
2. 根据权利要求1所述的设备,其进一步包括蚀刻到第一和第二多个平行的栅电极、第二和第三 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层、以及第二和第三介电层中的多个纳米孔通道。
3. 根据权利要求2所述的设备,其进一步包括流体耦合到该多个纳米孔通道的底室。
4. 根据权利要求2所述的设备,其进一步包括在顶室和底室之间的中间室,其中第一介电层、第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层、第一金属层、第二介电层、第二 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层和第二金属层安置在中间室中,和  
安置在顶室、中间室和底室中的电解质溶液,以使顶室和底室通过该多个纳米孔通道流体耦合。
5. 根据权利要求4所述的设备,其进一步包括分别安置在顶室和底室中的顶室电极和底室电极,  
其中顶室电极和底室电极各自包括 $\text{Ag}/\text{AgCl}_2$ 。
6. 根据权利要求4所述的设备,其中所述电解质溶液包含 $\text{KCl}$ 或 $\text{LiCl}_2$ 。
7. 根据权利要求2所述的设备,其进一步包括沉积在该多个纳米孔通道的纳米孔通道的内表面上的顶面和内表面介电涂层,以使该多个纳米孔通道的纳米孔通道的内表面功能化以为了生物分子相互作用。
8. 根据权利要求7所述的设备,其中顶面和内表面介电涂层形成用于传感的栅电极电介质。
9. 根据权利要求7所述的设备,其中配置顶面和内表面介电涂层以调节纳米孔的宽度。
10. 根据权利要求7所述的设备,其中内介电涂层包括 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{ZnO}$ 或 $\text{HfO}$ 。
11. 根据权利要求7所述的设备,其中内介电涂层具有10nm至50nm的厚度。
12. 根据权利要求7所述的设备,其中顶介电涂层包括 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、或 $\text{SiO}_2$ 。
13. 根据权利要求7所述的设备,其中顶介电涂层具有5nm至50nm的厚度。
14. 根据权利要求2所述的设备,其中所述多个纳米孔通道各自具有2nm至100nm的各自直径。

15. 根据权利要求1所述的设备,其进一步包括:  
介电层的堆叠体,其包含第二和第三介电层;  
 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层的堆叠体,其包含第二和第三 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层;  
金属层的堆叠体,其包含第二和第三金属层;以及  
蚀刻到介电层的堆叠体、 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层的堆叠体和金属层的堆叠体各自中的纳米孔通道。
16. 根据权利要求1所述的设备,其中第一多个栅电极是第一多个抑制电极。
17. 根据权利要求16所述的设备,其中第二多个栅电极是第二多个抑制电极。
18. 根据权利要求17所述的设备,其中第一和第二多个抑制电极形成部分界定多个纳米孔通道的多个的阵列。
19. 根据权利要求1所述的设备,其进一步包括传感电极层。
20. 根据权利要求19所述的设备,其中传感电极层配置为通过离子阻滞、隧道效应、电容传感、压电或微波传感运行。

## 纳米孔设备及其制造方法

[0001] 本申请是由帕洛根公司2018年9月28日提交的国际申请号为PCT/US2018/053624的发明名称为“纳米孔设备及其制造方法”的国际申请的分案申请。该国际申请PCT/US2018/053624进入中国国家阶段的日期为2020年3月27日,国家申请号为201880063003.6。

### 技术领域

[0002] 本公开整体上涉及用于表征生物聚合物分子的系统、设备和方法,和制造这样的系统和设备的方法。

### 背景技术

[0003] 核酸(例如DNA、RNA等)测序是在分子水平鉴别遗传变异的最有力的方法之一。遗传疾病的许多特征(signatures)可通过经由全基因组单核苷酸多态性(“SNPs”)分析、基因融合、基因组插入和缺失等收集的信息诊断。这些技术和其它分子生物学技术在某些时刻需要核酸测序。在单分子水平将核酸测序的现有技术包括纳米孔测序技术,其与先前的测序技术相比具有优点,因为纳米孔测序技术具有无标签和无扩增技术的特征,其也具有改进的读取长度和改进的系统吞吐量。因此,纳米孔测序技术已并入高质量基因测序用途中。

[0004] 用于纳米孔基DNA测序的早期实验系统检测了穿过 $\alpha$ -溶血素( $\alpha$ HL)蛋白质纳米孔的ssDNA的电行为。从那时起,纳米孔基核酸测序技术已经改进。例如,固态纳米孔基核酸测序如下所述用固态(例如半导体、金属门(metallic gates))纳米孔替代生物/蛋白质基纳米孔。

[0005] 纳米孔是可通过离子电流和/或隧穿电流的变化检测穿过孔的电子流的小孔(例如具有大约1nm至大约1000nm的直径)。由于核酸的各核苷酸(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、DNA中的胸腺嘧啶、RNA中的尿嘧啶)在其物理穿过纳米孔时以特异性方式影响跨过纳米孔的电流密度,测量在易位过程中流过纳米孔的电流变化产生可用于直接测序穿过纳米孔的核酸分子的数据。因此,纳米孔技术基于电传感,其能够检测比其它常规测序方法的要求小得多的浓度和体积的核酸分子。纳米孔基核酸测序的优点包括长读取长度、即插即用能力和可扩展性。但是,现行生物纳米孔基核酸测序技术会需要固定的纳米孔开口(例如具有大约2nm的直径)、具有不良灵敏度(即不可接受的假阴性量)、高成本以致适于生产的制造过程是一个挑战,和强温度和浓度(例如pH)依赖性。

[0006] 随着半导体制造技术的进步,部分由于优异的机械、化学和热特性以及与半导体技术的相容性以允许与其它传感电路和纳米器件集成,固态纳米孔已变成生物纳米孔的便宜和优异的替代品。但是,现行纳米孔DNA测序技术(例如涉及生物和/或固态纳米孔)仍然遭受各种限制,包括低灵敏度和高制造成本。图1示意性描绘现有技术状况的固态基二维(“2D”)纳米孔测序设备100。尽管设备100被称为“二维”,但设备100沿Z轴具有一定厚度。

[0007] 纳米孔DNA测序技术的许多限制源自纳米孔设备和技术的固有性质,其必须克服单核苷酸的快速易位速度和小尺寸(例如大约0.34nm的高度和大约1nm的直径)。常规电子

仪器(例如纳米电极)无法使用常规纳米孔基DNA测序技术解析这样的快速移动和小的核苷酸。高制造成本也阻碍纳米孔基DNA测序的更广泛应用。

[0008] 为克服这些缺点已经作出许多努力,包括使用许多不同类型的生物、固态和混合式(生物和固态)纳米孔和纳米孔传感器。但是,这些努力无一在大批量生产中成功。

[0009] 需要解决现有配置的缺点的纳米孔基测序系统和设备。特别地,需要具有可接受的灵敏度和制造成本的纳米孔基测序系统和设备。

## 发明内容

[0010] 发明概述

[0011] 整体而言,本发明包括以下实施方式:

[0012] 1.一种制造3D纳米孔设备的方法,所述方法包括:

[0013] 在第一硅衬底或介电基层上沉积第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层;

[0014] 在第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层上沉积第一介电层和第一金属或多晶硅层;

[0015] 蚀刻和型式化第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层、第一介电层和第一金属或多晶硅层以形成第一栅电极型式。

[0016] 2.实施方式1的方法,其进一步包括将第一金属或多晶硅电极通道蚀刻到第一金属或多晶硅层中。

[0017] 3.实施方式2的方法,其进一步包括将第一金属或多晶硅电极安置在第一通道中和将第一金属或多晶硅电极电耦合到第一栅电极型式。

[0018] 4.实施方式3的方法,其进一步包括:

[0019] 在第一金属或多晶硅层上沉积第二介电层;

[0020] 在第二介电层上沉积第二 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层和第二金属层;

[0021] 蚀刻和型式化第二介电层、第二 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层、第二金属或多晶硅层和第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层以经其形成纳米孔。

[0022] 5.实施方式4的方法,其进一步包括在第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层中蚀刻第二金属或多晶硅电极通道,其中第一和第二金属或多晶硅电极通道彼此正交。

[0023] 6.实施方式5的方法,其进一步包括将第二金属或多晶硅电极安置在第二通道中和将第二金属或多晶硅电极电耦合到第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层。

[0024] 7.实施方式5的方法,其进一步包括从与第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层相反的面蚀刻第一硅衬底或介电基层和将底室流体耦合到多个纳米孔柱。

[0025] 8.实施方式4的方法,其进一步包括:

[0026] 在第二金属或多晶硅层上沉积第三介电层;和

[0027] 蚀刻第三介电层以经其形成纳米孔。

[0028] 9.实施方式8的方法,其进一步包括:

[0029] 蚀刻第三介电层;和

[0030] 将第三电极电耦合到第三栅电极层。

[0031] 10.实施方式1的方法,其进一步包括将第一硅衬底或介电基层、第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层和第一金属或多晶硅安置在顶室和底室之间的中间室中,

[0032] 其中顶室、中间室和底室含有电解质溶液,以使顶室和底室通过纳米孔流体耦合。

[0033] 11.实施方式1的方法,其进一步包括在纳米孔型式化后沉积顶面和内表面介电涂层以为了生物分子相互作用而将纳米孔的内表面官能化,和形成用于传感的栅电极电介质和调节纳米孔的宽度。

[0034] 12.实施方式1的方法,其中使用高深宽比反应性离子蚀刻法蚀刻多个介电层、 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 层和金属或多晶硅层的堆叠体以形成纳米孔。

[0035] 13.一种使用3D纳米孔设备检测带电粒子的方法,所述3D纳米孔设备具有顶室、中间室和底室和安置在中间室中的3D纳米孔阵列以使顶室和底室通过3D纳米孔阵列中的多个纳米孔流体耦合,所述方法包括:

[0036] 将包含带电粒子的电解质溶液添加到顶室、中间室和底室中;

[0037] 将顶部和底部电极分别安置在顶室和底室中;

[0038] 在顶部和底部电极之间施加电泳偏压;

[0039] 对3D纳米孔设备中的第一和第二选择电极施加第一和第二选择偏压以选择所述多个纳米孔的一个或多个纳米孔以经其传送带电粒子;

[0040] 对3D纳米孔设备中的速率控制电极施加速率控制偏压以调制带电粒子经过所述一个或多个纳米孔的易位速率;

[0041] 对3D纳米孔设备中的传感电极施加传感偏压;和

[0042] 检测传感电极中的电流变化。

[0043] 14.实施方式13的方法,其中所述电流是电极电流。

[0044] 15.实施方式13的方法,其中所述电流是隧穿电流。

[0045] 16.一种用于表征生物聚合物分子的3D纳米孔设备,其包含:

[0046] 具有第一选择轴的第一选择层;

[0047] 毗邻第一选择层布置并具有与第一选择轴正交的第二选择轴的第二选择层;和

[0048] 毗邻第二选择层布置的第三电极层,以使第一选择层、第二选择层和第三电极层沿Z轴形成层堆叠体并界定多个纳米孔柱。

[0049] 17.实施方式16的设备,其中第一选择层包含第一多个抑制电极。

[0050] 18.实施方式17的设备,其中第二选择层包含第二多个抑制电极。

[0051] 19.实施方式18的设备,其中第一和第二多个抑制电极形成在其中部分界定所述多个纳米孔柱的阵列。

[0052] 20.实施方式16的设备,其中第三电极层包含配置为调制电偏压和检测电流调制的电极。

[0053] 21.实施方式16的设备,其进一步包含毗邻第三电极层布置的一个或多个电极层。

[0054] 22.实施方式16的设备,其进一步包含:

[0055] 毗邻第一选择层布置的顶室;和

[0056] 毗邻底电极层布置的底室,以使所述多个纳米孔柱流体耦合顶室和底室并在所述设备中存在多电极时提供易位通道。

[0057] 23.实施方式22的设备,其进一步包含

[0058] 在顶室和底室中并包围第一选择层、第二选择层和第三电极层的电解质溶液;和

[0059] 顶室和底室电极,

[0060] 其中所述顶室和底室电极各自包含 $\text{Ag}/\text{AgCl}_2$ 。

- [0061] 24.实施方式23的设备,其中所述电解质溶液包含KCl或LiCl<sub>2</sub>。
- [0062] 25.实施方式16的设备,其中第三电极层包含金属速率控制电极。
- [0063] 26.实施方式25的设备,其中第三电极层包含金属,如Ta、Al、Cr、Ti、Au-Cr和Al-Cu、石墨烯或n<sup>+</sup>或p<sup>+</sup>多晶硅。
- [0064] 27.实施方式25的设备,其中第三电极层具有2nm至1000nm的厚度。
- [0065] 28.实施方式16的设备,其中第三电极层包含传感电极。
- [0066] 29.实施方式28的设备,其中所述传感电极通过离子阻滞、隧道效应、电容传感、压电或微波传感运行。
- [0067] 30.实施方式16的设备,其进一步包含配置为改变所述多个纳米孔的内径的内膜层。
- [0068] 31.实施方式30的设备,其中所述内膜层包含低应力富硅氮化物(如Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)并用电介质(如Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、ZnO或HfO)涂布。
- [0069] 32.实施方式30的设备,其中所述内膜层具有大约10nm至大约50nm的厚度。
- [0070] 33.实施方式16的设备,其中所述多个纳米孔各自具有大约2nm至大约100nm的各自直径。
- [0071] 34.实施方式16的设备,其进一步包含顶膜层。
- [0072] 35.实施方式34的设备,其中所述顶膜层包含Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>或SiO<sub>2</sub>。
- [0073] 36.实施方式34的设备,其中所述顶膜层具有大约5nm至大约50nm的厚度。
- [0074] 37.一种制造包含3D纳米孔通道柱阵列、多个电极、顶室和底室的传感器的方法,所述方法包括:
- [0075] 将3D纳米孔通道柱阵列安置在包含生物分子和DNA的电解质溶液中;
- [0076] 将电极安置在所述电解质中;
- [0077] 对电解质中的电极施加偏压;
- [0078] 在3D纳米孔通道柱阵列顶部围绕纳米孔柱安置交叉型式化的列和行抑制电极;
- [0079] 在3D纳米孔通道柱阵列中围绕纳米孔柱安置金属平面电极,所述金属平面电极包含速率控制电极和传感电极;
- [0080] 在速率控制电极中施加速率控制偏压;
- [0081] 在传感电极中施加传感偏压;
- [0082] 检测电解质中的电极电流的变化;和
- [0083] 检测电极中的隧穿电流的变化。
- [0084] 38.实施方式37的方法,其中所述速率控制电极具有大约2nm至大约1000nm的厚度。
- [0085] 39.实施方式37的方法,其中所述速率控制电极包含Ta、Al、Au-Cr、石墨烯、n<sup>+</sup>或p<sup>+</sup>多晶硅或Al-Cu。
- [0086] 40.实施方式37的方法,所述3D纳米孔通道柱阵列包含具有速率控制电极的生物层,以使3D纳米孔通道柱阵列是混合式的。
- [0087] 41.实施方式37的方法,其中顶室和底室含有至少一些电解质溶液。
- [0088] 42.实施方式41的方法,其中所述电解质溶液包含KCl或LiCl<sub>2</sub>且所述电极包含Ag/AgCl<sub>2</sub>。

- [0089] 43.实施方式37的方法,其中所述交叉型式化的列和行抑制电极通过施加抑制偏压以停止垂直离子电流来选择和取消选择列和行,从而能使阵列运行。
- [0090] 44.实施方式37的方法,其中所述传感电极利用选自离子阻滞传感、隧道效应传感、电容传感、压电传感和波传感的传感方法。
- [0091] 45.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列包含在电介质-电极堆叠体中的多个电介质-电极,所述电介质-电极堆叠体包含:
- [0092] 膜层;
- [0093] 改变纳米孔通道开口宽度的介电层;
- [0094] 纳米孔通道柱的阵列;
- [0095] 速率控制电介质-电极层的堆叠体;
- [0096] 传感电介质-电极层的堆叠体;和
- [0097] 源选择电介质-电极层。
- [0098] 46.实施方式45的方法,其中所述膜层包含介电材料并具有大约10nm至大约50nm的厚度。
- [0099] 47.实施方式46的方法,其中所述介电材料是 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 或 $\text{SiO}_2$ 。
- [0100] 48.实施方式45的方法,其中所述膜层改变纳米孔通道开口宽度。
- [0101] 49.实施方式45的方法,其中所述纳米孔通道开口宽度为大约2nm至大约1000nm。
- [0102] 50.实施方式45的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列使用选自下列方法的方法制造:
- [0103] ALD或CVD沉积介电层;
- [0104] 高深宽比深槽法(纳米孔通道开口蚀刻);
- [0105] ALD或CVD沉积修整介电层;和
- [0106] ALD或CVD沉积膜介电层。
- [0107] 51.实施方式45的方法,所述电介质-电极堆叠体进一步包含底部介电层。
- [0108] 52.实施方式51的方法,其中所述底部介电层具有大约100nm至1000nm的厚度。
- [0109] 53.实施方式51的方法,其中所述底部介电层包含 $\text{SiO}_2$ 、玻璃、 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 或SOI以降低衬底耦合低电平噪声。
- [0110] 54.实施方式45的方法,所述电介质-电极堆叠体进一步包含顶部介电层。
- [0111] 55.实施方式54的方法,其中所述顶部介电层具有大约5nm至大约50nm的厚度。
- [0112] 56.实施方式54的方法,其中所述顶部介电层包含 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 或 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 。
- [0113] 57.实施方式54的方法,其中所述顶部介电层决定最终纳米孔通道开口宽度。
- [0114] 58.实施方式45的方法,其进一步包括使用高深宽比蚀刻形成纳米孔通道柱,从而为纳米孔通道柱的沟槽轮廓提供锐利形状。
- [0115] 59.实施方式58的方法,其中所述高深宽比蚀刻具有大于5的深宽比。
- [0116] 60.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列促进使用高密度低成本纳米孔通道的多路测序用途。
- [0117] 61.实施方式37的方法,其中可根据所需测序用途选择3D纳米孔阵列中的许多电极以提供飞行时间(“TOF”)技术以通过受控偏压控制易位速度。
- [0118] 62.实施方式61的方法,其中控制易位速度改进DNA分子的读取和改进传感器的灵



敏度。

[0119] 63.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列集成在CMOS流中,由此促进用于CMOS技术的嵌入式生物传感器解决方案。

[0120] 64.实施方式63的方法,其中所述CMOS流包括用于电化学反应的2-维井。

[0121] 65.实施方式63的方法,其中所述CMOS流包括离子敏感场效应晶体管技术。

[0122] 66.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列包含混合型纳米孔技术,其包含3D配置的生物组分和固态组分。

[0123] 67.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列用多电极系统很好地促进在放大、分离的纳米孔中发生电化学、热或光电反应以增强电化学或测序反应。

[0124] 68.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列促进使用多阵列配置的多路测序,其中各个纳米孔通道柱可寻址。

[0125] 69.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列促进纳米孔通道柱内的标准qPCR。

[0126] 70.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列促进探针介导的靶向测序。

[0127] 71.实施方式37的方法,其中所述3D纳米孔通道柱阵列促进为不同用途调节纳米孔通道开口宽度。

[0128] 72.实施方式71的方法,其中所述纳米孔通道开口宽度从大约1nm至大约1000nm可调。

[0129] 73.实施方式71的方法,其中所述纳米孔通道开口宽度在制造过程中电子可调。

[0130] 74.实施方式37的方法,其进一步包括形成混合式纳米孔通道以增强传感器的稳定性。

[0131] 75.实施方式74的方法,其中形成混合式纳米孔包括插入稳定生物组分以构建半合成膜孔蛋白。

[0132] 76.实施方式75的方法,其中所述稳定生物组分是 $\alpha$ HL分子。

[0133] 77.实施方式75的方法,其中将 $\alpha$ HL分子插入SiN基3D纳米孔。

[0134] 78.实施方式75的方法,其进一步包括使用顶部抑制电极诱导稳定生物组分中的结构以确保稳定生物组分和混合式纳米孔的对齐。

[0135] 本文中描述的实施方案涉及纳米孔基测序系统及其制造方法。特别地,实施方案涉及3D纳米孔基测序系统及其制造方法。

[0136] 在一个实施方案中,一种用于表征生物聚合物分子的3D纳米孔设备包括具有第一选择轴的第一选择层。所述设备还包括毗邻第一选择层布置并具有与第一选择轴正交的第二选择轴的第二选择层。所述设备进一步包括毗邻第二选择层布置的第三电极层,以使第一选择层、第二选择层和第三电极层沿Z轴形成层堆叠体并界定多个纳米孔柱(nanopore pillar)。

[0137] 在一个或多个实施方案中,第一选择层包括第一多个抑制电极。第二选择层可包括第二多个抑制电极。第一和第二多个抑制电极可形成在其中部分界定所述多个纳米孔柱的阵列。第三电极层可包括配置为调制(modulate)电偏压(electrical bias)和检测电流调制的电极。所述设备还可包括毗邻第三电极层布置的一个或多个电极层。

[0138] 在一个或多个实施方案中,所述设备还包括毗邻第一选择层布置的顶室(top

chamber)。所述设备进一步包括毗邻底电极层布置的底室(bottom chamber),以使所述多个纳米孔柱流体耦合(fluidly couple)顶室和底室并在所述设备中存在多电极时提供易位通道(translocation channel)。所述设备还可包括在顶室和底室中并包围第一选择层、第二选择层和第三电极层的电解质溶液。所述电解质溶液可包括KCl或LiCl<sub>2</sub>。

[0139] 在一个或多个实施方案中,第三电极层包括金属速率控制电极(metal rate-control electrode)。第三电极层可包括金属,如Ta、Al、Cr、Au-Cr、Ti、石墨烯或Al-Cu。第三电极可包括高度掺杂的(n+或p+型)多晶硅(polysilicon)或硅化多晶硅(salicided polysilicon)。第三电极层可具有0.2nm至1000nm的厚度。第三电极层可包括传感电极。所述传感电极可通过离子阻滞(ion blockade)、隧道效应(tunneling)、电容传感(capacitive sensing)、压电传感或微波传感(piezoelectric, or microwave-sensing)运行。

[0140] 在一个或多个实施方案中,所述设备还包括配置为改变所述多个纳米孔的内径的内膜层。所述内膜层可包括低应力富硅氮化物(如Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)并用电介质(如Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、ZnO或HfO<sub>2</sub>)涂布。所述内膜层可具有大约10nm至大约50nm的厚度。所述多个纳米孔各自可具有大约0.2nm至大约1000nm的各自直径。所述设备还可包括顶膜层。所述顶膜层可包括Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、2D电介质(例如MoS<sub>2</sub>或hBN)和聚合物膜(例如聚酰亚胺和PDMS)。所述顶膜层可具有大约5nm至大约50nm的厚度。

[0141] 在另一实施方案中,一种制造3D纳米孔设备的方法包括在第一Si衬底或第一介电基层上沉积第一Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层。所述方法包括在第一Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层上沉积第一介电层。所述方法还包括在第一介电层上沉积第一金属或多晶硅层。在一个或多个实施方案中,所述方法还包括蚀刻和型式化(patterning)第一金属或多晶硅电极层。所述方法还包括在型式化的(patterned)第一金属或多晶硅电极层上沉积第二介电层。

[0142] 所述方法还包括在第一金属或多晶硅电极层上沉积第二金属或多晶硅层。所述方法进一步包括在第二介电层上沉积第二Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层。在一个或多个实施方案中,所述方法还包括蚀刻和型式化第二金属或多晶硅电极层。所述方法进一步包括沉积和型式化多层的金属或多晶硅电极层。

[0143] 所述方法包括从背面蚀刻第一Si或介电衬底基层以从背面建立通道。

[0144] 所述方法包括从Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层、介电层和金属或多晶硅层的多层堆叠体(multiple stack)的表面型式化纳米孔通道以经其形成纳米孔。所述方法还可包括将各金属或多晶硅电极安置在每一通道中并电耦合金属或多晶硅电极层。

[0145] 在一个或多个实施方案中,所述方法还包括在Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>底层中蚀刻第二通道,其中第一和第二通道彼此正交。所述方法还可包括将第二抑制电极安置在第二通道中并将第二抑制电极电耦合到Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>底层。所述方法还可包括在第二金属层上沉积第三介电基层和蚀刻第三介电基层以经其形成纳米孔。所述方法还可包括蚀刻第三介电层和将第三电极电耦合到第三介电层。所述方法还可包括蚀刻衬底和将底室流体耦合到所述多个纳米孔柱。

[0146] 在一个或多个实施方案中,所述方法还包括将第一介电基层、第一Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层和第一金属安置在顶室和底室之间的中间室中,其中顶室、中间室和底室含有电解质溶液,以使顶室和底室通过纳米孔流体耦合。第一Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>层、第一金属层和介电涂层的沉积可使用ALD或CVD。可使用高深宽比蚀刻法(high aspect ratio etching)蚀刻第一介电基层、第一Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>

层和第一金属层以形成纳米孔。

[0147] 在再一实施方案中,一种检测带电粒子的方法使用具有顶室、中间室和底室和安置在中间室中的3D纳米孔阵列的3D纳米孔设备,以使顶室和底室通过3D纳米孔阵列中的多个纳米孔流体耦合。所述方法包括将包含带电粒子的电解质溶液添加到顶室、中间室和底室中。所述方法还包括将顶部和底部电极分别安置在顶室和底室中。所述方法进一步包括在顶部和底部电极之间施加电泳偏压(electrophoretic bias)。此外,所述方法包括对3D纳米孔设备中的第一和第二选择电极施加第一和第二选择偏压以选择所述多个纳米孔的一个或多个纳米孔以经其传送带电粒子。此外,所述方法包括对3D纳米孔设备中的速率控制电极施加速率控制偏压以调制带电粒子经过所述一个或多个纳米孔的易位速率。所述方法还包括对3D纳米孔设备中的传感电极施加传感偏压。所述方法进一步包括检测传感电极中的电流变化。

[0148] 在一个或多个实施方案中,所述电流是电极电流(electrode current)或隧穿电流(tunneling current)。

[0149] 在再一实施方案中,一种制造包括3D纳米孔通道柱阵列(3D nanopore channel pillar array)、多个电极、顶室和底室的传感器的方法包括将3D纳米孔通道柱阵列安置在包含生物分子和DNA的电解质溶液中。所述方法还包括将电极安置在所述电解质中。所述方法进一步包括对电解质中的电极施加偏压。此外,所述方法包括在3D纳米孔通道柱阵列顶部围绕纳米孔柱安置交叉型式化的列和行抑制电极(column and row inhibitory electrodes)。此外,所述方法包括在3D纳米孔通道柱阵列中围绕纳米孔柱安置金属平面电极(metal plane electrode),所述金属平面电极包括速率控制电极和传感电极。所述方法还包括在速率控制电极中施加速率控制偏压。所述方法进一步包括在传感电极中施加传感偏压。此外,所述方法还包括检测电解质中的电极电流的变化。此外,所述方法还包括检测电极中的隧穿电流的变化。

[0150] 在一个或多个实施方案中,所述速率控制电极具有大约2nm至大约1000nm的厚度。所述速率控制电极可包括Ta、Cr、Al、Au-Cr、石墨烯或Al-Cu。其可包括重掺杂的(n-或p-型)多晶硅或硅化多晶硅。所述3D纳米孔通道柱阵列可包括具有速率控制电极的生物层,以使3D纳米孔通道柱阵列是混合式的(a hybrid)。顶室和底室可含有至少一些电解质溶液。所述电解质溶液可包括KCl和LiCl<sub>2</sub>。用于顶室和底室的电极可包括Ag/AgCl<sub>2</sub>。所述交叉型式化的列和行抑制电极通过施加抑制偏压以停止垂直流离子电流来选择和取消选择列(column)和行(row),从而能使阵列运行。所述传感电极可利用离子阻滞传感、隧道效应传感、电容传感、压电传感和/或波传感(wave-sensing)。

[0151] 在一个或多个实施方案中,所述3D纳米孔通道柱阵列包括在电介质-电极堆叠体中的多个电介质-电极。所述电介质-电极堆叠体包括膜层、改变纳米孔通道开口宽度的介电层、纳米孔通道柱的阵列、速率控制电介质-电极层的堆叠体、传感电介质-电极层的堆叠体和源选择电介质-电极层。所述膜层可包括介电材料并具有大约10nm至大约50nm的厚度。所述介电材料可以是Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>或SiO<sub>2</sub>。所述膜层可改变纳米孔通道开口宽度。纳米孔通道开口宽度可为大约2nm至大约100nm,通过标准光刻法和离子束(例如FIB、TEM)技术型式化。

[0152] 在一个或多个实施方案中,所述3D纳米孔通道柱阵列通过ALD和/或CVD沉积介电层、高深宽比反应性离子蚀刻深槽法(纳米孔通道开口蚀刻)、ALD和/或CVD沉积修整介电

层、和/或ALD和/或CVD沉积膜介电层制造。

[0153] 在一个或多个实施方案中,所述电介质-电极堆叠体还包括底部介电层。底部介电层可具有大约100nm至1000nm的厚度。底部介电层可包括SiO<sub>2</sub>、玻璃或SOI以降低衬底耦合低电平噪声(substrate coupled low level noise)。所述电介质-电极堆叠体还可包括顶部介电层。顶部介电层可具有大约5nm至大约50nm的厚度。顶部介电层可包括SiO<sub>2</sub>、Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>或Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。顶部介电层可决定最终纳米孔通道开口宽度。

[0154] 在一个或多个实施方案中,所述方法还包括使用高深宽比蚀刻形成纳米孔通道柱,从而为纳米孔通道柱的沟槽轮廓提供锐利形状(sharp shape)。所述高深宽比蚀刻可具有大于5的深宽比。

[0155] 在一个或多个实施方案中,所述3D纳米孔通道柱阵列促进使用高密度低成本纳米孔通道的多路测序(multiplex sequencing)用途。3D纳米孔阵列中的许多电极可根据所需测序用途选择以提供飞行时间(Time of Flight,“TOF”)技术来通过受控偏压控制易位速度。控制易位速度可改进DNA分子的读取和改进传感器的灵敏度。

[0156] 在一个或多个实施方案中,所述3D纳米孔通道柱阵列集成在CMOS流中,由此促进用于CMOS技术的嵌入式生物传感器解决方案。CMOS流可包括用于电化学反应的2-维井(2-dim well)。CMOS流可包括离子敏感场效应晶体管技术。

[0157] 在一个或多个实施方案中,所述3D纳米孔通道柱阵列包含混合型纳米孔技术,其包括3D配置的生物组分和固态组分。所述3D纳米孔通道柱阵列可用多电极系统很好地促进在放大、分离的纳米孔中发生电化学、热或光电反应以增强电化学和/或测序反应。所述3D纳米孔通道柱阵列可促进使用多阵列配置的多路测序,其中各个纳米孔通道柱可寻址。所述3D纳米孔通道柱阵列可促进纳米孔通道柱内的标准qPCR。所述3D纳米孔通道柱阵列可促进探针介导的靶向测序。所述3D纳米孔通道柱阵列可促进为不同用途调节纳米孔通道开口宽度。

[0158] 在一个或多个实施方案中,纳米孔通道开口宽度从大约1nm至大约100nm可调。纳米孔通道开口宽度可在制造过程中电子可调。

[0159] 在一个或多个实施方案中,所述方法还包括形成混合式纳米孔通道(hybrid nanopore channel)以增强传感器的稳定性。形成混合式纳米孔可包括插入稳定生物组分以构建半合成膜孔蛋白(semi-synthetic membrane porin)。所述稳定生物组分可以是αHL分子。可将αHL分子插入SiN基3D纳米孔。

[0160] 在一个或多个实施方案中,所述方法还包括使用顶部抑制电极诱导稳定生物组分中的结构以确保稳定生物组分和混合式纳米孔的对齐。

[0161] 在下列详述中描述本公开的上述和其它实施方案。

[0162] 附图简述

[0163] 参考附图更详细描述上述和其它实施方案,其中不同图中的相同元件由相同的附图标记表示,其中:

[0164] 图1示意性图解现有技术的固态2D纳米孔设备;

[0165] 图2A-2D分别由透视图、顶视图、前视图和右视图示意性图解根据一个实施方案的3D纳米孔设备。

[0166] 图3示意性图解包括其操作的一些细节的根据一个实施方案的3D纳米孔设备。

[0167] 图4是概括图3中描绘的纳米孔设备的电压运行的表。

[0168] 图5示意性图解包括其中的一些电极的根据一个实施方案的3D纳米孔设备。

[0169] 图6A-6E图解根据一个实施方案的制造3D纳米孔设备的方法。

[0170] 图7A-7E图解根据另一实施方案的制造3D纳米孔设备的方法。

[0171] 为了更好地理解如何获得各种实施方案的上列和其它优点和目的,参考附图提供实施方案的更详细描述。应该指出,附图不按比例绘制并且类似结构或功能的元件始终由类似的附图标记表示。要理解的是,这些图仅描绘某些示例性实施方案并因此不应被认为限制实施方案的范围。

## 具体实施方式

[0172] 示例性实施方案的详述

[0173] 示例性纳米孔设备

[0174] 如上所述,现有技术状况的纳米孔设备至少在灵敏度和制造成本方面受到限制。本文所述的纳米孔设备实施方案尤其解决现有纳米孔设备的这些限制。

[0175] 图2A-2D示意性描绘了根据一个实施方案的具有三维(“3D”)阵列结构的包含固态纳米孔技术的纳米孔设备200的各种视图。如图2A中所示,设备200包括沿Z轴204堆叠的多个2D阵列或层202A-202E。尽管2D阵列202A-202E被称为“二维”,但各2D阵列202A-202E沿Z轴具有一定厚度。图2B描绘了图2A中描绘的顶部2D阵列202A的顶视图。图2C和2D示意性描绘了图2A中描绘的纳米孔设备200的前视图和右视图。

[0176] 顶部2D阵列202A包括配置为引导带电粒子(例如生物聚合物)移动穿过在第一和第二选择层206、208中形成的纳米孔210(柱)的第一和第二选择(抑制电极)层206、208。第一选择层206配置为从2D阵列202A中的多个行(R1-R3)中选择。第二选择层208配置为从2D阵列202A中的多个列(C1-C3)中选择。在一个实施方案中,第一和第二选择层206、208通过改变与所选(selected)行和列相邻和/或与未选(non-selected)行和列相邻的电荷而分别从行(row)和列(column)中选择。其它2D阵列202B-202E包括速率控制/电流传感电极。速率控制电极可由高导电金属(如Au-Cr、TiN、TaN、Pt、Cr、石墨烯、Al-Cu等)制成。速率控制电极可具有大约2至大约1000nm的厚度。速率控制电极也可在混合式纳米孔中的生物层中制成。

[0177] 混合式纳米孔包括与固态组分一起的稳定生物/生物化学组分以形成半合成膜孔蛋白来增强纳米孔的稳定性。例如,生物组分可以是 $\alpha$ HL分子。可将 $\alpha$ HL分子插入SiN基3D纳米孔。可通过(例如在顶部2D阵列202A中)对电极施加偏压而诱导 $\alpha$ HL分子呈现一定结构以确保 $\alpha$ HL分子与SiN基3D纳米孔对齐。

[0178] 纳米孔设备200具有3D垂直柱堆叠阵列结构,其提供比具有平面结构的常规纳米孔设备大得多的用于电荷检测的表面积。当带电粒子(例如生物聚合物)穿过该设备中的各2D阵列202A-202E时,其电荷可被一些2D阵列202B-202E中的检测器(例如电极)检测到。因此,设备200的3D阵列结构促进更高的灵敏度,这可补偿低信号检测器/电极。此外,高度集成的小形状因子(small form factor)3D结构在使制造成本最小化的同时提供高密度纳米孔阵列。

[0179] 在使用中,将纳米孔设备200安置在分开顶室和底室的中间室中(未显示)以使顶室和底室通过纳米孔柱210流体耦合。顶室、中间室和底室包括含有要检测的带电粒子(例

如DNA)的电解质溶液(例如Ag、AgCl<sub>2</sub>等)。不同的电解质溶液可用于检测不同的带电粒子。

[0180] 可通过对安置在与纳米孔设备200的顶部2D阵列202A相邻的顶室(未显示)和与纳米孔设备200的底部2D阵列202E相邻的底室(未显示)中的电极施加偏压来驱动电泳带电粒子易位。在一些实施方案中,将纳米孔设备200安置在中间室中(未显示)以使顶室和底室通过纳米孔设备200中的纳米孔柱210流体和电耦合。顶室、中间室和底室可含有电解质溶液。

[0181] 图3示意性描绘了根据另一实施方案的纳米孔设备300。图3在横截面(x-z平面)视图中描绘了顶部2D阵列302,其显示了3D纳米孔310和纳米电极方案。各纳米孔310被纳米电极312包围,以允许纳米孔310通道在使用纳米电极312生成的电偏压场条件(electric bias field condition)下运行。在纳米孔设备300顶部分两层安置交叉型式化的纳米间隙纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn。这些纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn分别是用于纳米孔阵列的列和行抑制纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn。顶部2D阵列302(x-y平面视图)中所示的交叉型式化的纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn可在金属光刻步骤形成/型式化。3D堆叠体中的其余2D阵列的纳米电极312可通过平面沉积金属形成。纳米孔310孔柱被金属纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn包围并因此可在对多层堆叠的纳米电极312施加的电偏压(electrical bias)的充分影响下运行。

[0182] 通过对顶部2D阵列302中的选择纳米间隙纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn施加抑制性电偏压(0V-VCC),可抑制穿过顶部2D纳米孔阵列302中的一个或多个纳米孔302的生物分子易位(例如电泳)以根据一个实施方案控制纳米孔阵列运行。对纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn施加的电偏压可生成足以抑制带电粒子(例如核酸)在与纳米电极312CS-312Cn、312RS-312Rn正交的方向上从顶室(未显示)到底室(未显示)的离子易位的电场。纳米电极312介导的离子易位抑制可以是基本完全的,或可调制电偏压以仅降低离子易位速率。在一个实施方案中,在选择一个或多个纳米孔310(例如用于DNA生物分子易位和测序)后,可调制3D纳米孔纳米电极312的堆叠体中的电偏压以控制生物分子易位速度。在一个实施方案中,抑制性电偏压降低/停止在垂直方向上的离子电流,由此选择(select)和/或取消选择(deselect)由纳米间隙纳米电极(nanogap nano-electrode)312CS-312Cn、312RS-312Rn指定的各种列和行。同时,纳米电极312可检测由带电粒子(例如DNA生物分子)穿过3D垂直纳米孔310柱产生的电流调制。在一些实施方案中,纳米电极312可使用各种原理检测电流调制,包括离子阻滞、隧道效应、电容传感、压电和微波传感。

[0183] 图4是图解图3中描绘的纳米孔设备300的电压运行的表400。如图4中所示,纳米孔设备300可通过调制对各种电极312施加的电压而以易位和读取(传感)模式运行。

[0184] 图5示意性图解根据一个实施方案的纳米孔设备中的单个3D纳米孔传感器520。传感器520具有列抑制电极层522、行抑制电极层524和多个速率控制/传感电极层526、528、530。这些层彼此堆叠并被绝缘层532(例如SiO<sub>2</sub>)分开以界定垂直纳米孔510孔柱。各层可具有多晶硅或金属(例如Ta、Al、Cr、Au-Cr、Ni、石墨烯等)顶部子层和各种其它子层(例如Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>、n<sup>+</sup>或p<sup>+</sup>多晶硅等)。3D纳米孔传感器520可基于各种原理运行,包括离子阻滞、隧道效应、电容传感、压电和微波传感。速率控制/传感电极层526、528、530可通过对各自的电极层526、528、530施加速率控制或传感偏压活化。传感电极层526、528、530可检测电特性(例如电极电流和/或隧穿电流)的变化。

[0185] 3D纳米孔设备(例如200、300)允许在阵列中直接或靶向测序,同时使形状因子费

用(form-factor overhead)最小化,因为纳米孔设备200、300中的2D阵列202、302可垂直堆叠而非水平安置,因此实现高密度用途。此外,3D纳米孔设备(例如200、300)可规模化,中型至大型3D纳米孔设备具有多于1,000个纳米孔210、310柱。因此,在相同的形状因子内可容纳更大量的测序传感器。3D纳米孔设备(例如200、300)也可包含生物纳米孔或混合式纳米孔技术以提供更大的架构灵活性以适应用户的需求。

[0186] 在3D纳米孔设备(例如300)中,各纳米孔310柱由纳米电极312的堆叠体组成,以界定多个纳米孔310。因此,各纳米孔310列中的传感器的有效表面积可为比单传感器的表面积大的量级。在一个实施方案中,有效传感器表面积可比单传感器的表面积大2-3个量级。有效传感器表面面积的这种提高可显著改进传感器信噪比和灵敏度,同时使制造成本最小化。

[0187] 示例性纳米孔设备制造方法

[0188] 可使用许多不同的方法制造3D纳米孔设备(例如200、300)。在一个实施方案中,使用半导体技术(例如下述CMOS法)制造3D纳米孔设备200、300。CMOS法也允许使用大纳米孔阵列可调节纳米孔310宽度。在一个实施方案中,可在制造过程中使用具有查阅表的软件控制纳米孔310宽度,以允许大批量生产制造。使用CMOS法可在CMOS技术中嵌入生物传感器解决方案。在各种实施方案中,CMOS法包括用于电化学反应的2-维井(2-dim well)和/或离子敏感场效应晶体管技术。可将微流体通道集成到3D纳米孔设备200、300中(例如在模头(die)内),因此降低设备200、300的成本。

[0189] 图6A-6E图解根据一个实施方案制造纳米孔设备的方法600。如图6A中所示,第一介电基层(例如 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 等)602A、第一 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 基层604A和第一金属层(例如Au-Cr、Al、石墨烯等)或多晶硅层607A彼此堆叠沉积。然后在彼此上和在先前的层上沉积第二和第三介电基层、基层和金属层602B、604B、607B、602C、604C、607C。例如,这些沉积步骤可通过化学气相沉积(“CVD”)和/或原子层沉积(“ALD”)介电基层602、修整介电层(trimming dielectric layer)和/或膜介电层(membrane dielectric layer)进行(见下图6C)。第一介电基层602A可具有大约100nm至1000nm的厚度以降低衬底耦合低电平噪声。

[0190] 如图6B中所示,然后将纳米孔610蚀刻到沉积的层中(例如使用高深宽比(高于5)纳米孔沟槽蚀刻法)。高深宽比蚀刻可为纳米孔610通道柱的沟槽轮廓提供锐利形状。纳米孔柱的总深度可为几百纳米至几微米,取决于用途。

[0191] 接着,如图6C中所示,(例如通过原子层沉积“ALD”)在纳米孔610的内表面上沉积介电涂层612的薄层(例如 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 等)以决定纳米孔610的宽度。介电涂层612的厚度可变(例如大约10nm至大约50nm)。通过控制沉积(例如使用ALD)在纳米孔610的内表面上的介电涂层612的量,可以实现大约2nm至大约100nm的目标纳米孔610宽度。相应地,可以使用介电涂层612的ALD控制纳米孔/沟槽610的宽度/直径以适应各种用途。顶部介电涂层612可具有大约5nm至大约20nm的厚度。根据用途和所需纳米孔610开口尺寸,可以使用各种光刻技术(例如用于大批量生产的那些)蚀刻纳米孔610开口。此外,使用本文所述的制造方法可容易地为所需灵敏度和精确度选择纳米孔610通道的深度。

[0192] 如图6D中所示,蚀刻垂直纳米孔通道和堆叠层(参见堆叠层的右侧上的“台阶(steps)”)以形成水平(X轴)和垂直(Y轴)纳米孔通道,从而为顶部和寻址电路上的电极614(例如行和列抑制电极)提供通路(access)。选择性湿蚀刻 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 基层604A(或 $\text{Al}_2\text{O}_3$ )以提供

通往所有水平电极的电通路。最后,用金属填满剩余空间。

[0193] 图6E描绘了用于测序生物聚合物(例如DNA)的制成的3D纳米孔设备。

[0194] 图7A-7E图解根据另一实施方案制造纳米孔设备的方法700。图6A-6E和7A-7E中描绘的方法600、700类似并共用许多相同的技术。

[0195] 如图7A中所示,使用CVD(低压/等离子体增强)或原子层沉积(ALD)在Si或石英衬底上堆叠沉积介电薄膜(如 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{ZnO}$ 、 $\text{HfO}_2$ 等;10nm-100nm)、低应力氮化物薄膜( $\text{Si}_3\text{N}_4$ )和金属(Ta、Al、Cr、Ti、Au-Cr、石墨烯等;几nm至几百nm)和金属间层( $\text{SiO}_2$ )的多个层,统称为702。接着,通过深层反应性离子蚀刻(RIE)或KOH湿蚀刻法蚀刻底室开口704( $5\times 5\sim 100\times 100\mu\text{m}^2$ )。

[0196] 如图7B中所示,沉积顶金属层706。接着,使用通过反应性离子蚀刻的高深宽比纳米孔深槽蚀刻法界定顶室开口708。这种方法可生成几nm至大约100nm的纳米孔沟槽蚀刻开口直径。使用胶体掩模(colloidal mask)(例如纳米点、量子点或石墨烯氧化物孔隙)的光刻技术也可代替常规工具使用。

[0197] 如图7C和7D中所示,也可通过ALD沉积电介质的薄层610(例如薄膜(film))以修整纳米孔宽度以实现大约2nm至大约1000nm的目标纳米孔宽度(使用ALD)。也可控制纳米孔通道宽度以具有可变沟槽宽度,为目标直径实现可变纳米孔宽度。

[0198] 图7E描绘了用于测序生物聚合物(例如DNA)的制成的3D纳米孔设备。

[0199] 3D纳米孔设备可促进使用高密度低成本纳米孔通道的多路测序用途。3D纳米孔设备中的许多电极可根据所需测序用途选择以提供飞行时间(“TOF”)技术以通过受控偏压控制易位速度。控制易位速度可改进DNA分子的读取和改进传感器的灵敏度。3D纳米孔设备也可用多电极系统很好地促进在放大、分离的纳米孔中发生电化学、热或光电反应以增强电化学和/或测序反应。该3D纳米孔设备可进一步促进使用多阵列配置的多路测序,其中各个纳米孔通道柱可寻址。此外,3D纳米孔设备可进一步促进纳米孔通道柱内的标准qPCR和/或探针介导的靶向测序。此外,3D纳米孔通道开口宽度可为不同用途调节。在一个实施方案中,纳米孔通道开口宽度从大约1nm至大约100nm可调。纳米孔通道开口宽度在制造过程中电子可调。本文所述的3D纳米孔设备可用于检测各种带电粒子,包括但不限于生物分子,如核苷酸、核酸和蛋白质(直接检测)。该3D纳米孔设备也可用于DNA测序和蛋白质-DNA相互作用的检测。

[0200] 使用光刻法(例如硅穿孔(“TSV”)制作(Through-Silicon Via(“TSV”) fabrication))制造金属或多晶硅平面基纳米孔阵列使制造成本和线路电阻最小化(这显著减少IR降低和RC延迟对规模化的限制)。

[0201] 下列权利要求书中的所有手段或步骤以及功能元件的相应结构、材料、操作和等效物意在包括用于与具体要求保护的其它元件联合执行该功能的任何结构、材料、操作和等效物。要理解的是,尽管已联系上述实施方案描述了本公开,但上文的描述和权利要求书不限制本公开的范围。在本公开的范围内的其它优点和修改是本公开所属领域的技术人员显而易见的。

[0202] 在本文中描述了本公开的各种示例性实施方案。在非限制意义上参考这些实例。提供它们以例示本公开的更广泛适用的实施方案。可对所述实施方案作出各种改变并可代之以等效方案而不背离本公开的真实精神和范围。此外,可作出许多修改以使特定情况、材



料、相关组合物、方法、方法操作或步骤适应本公开的目的、精神或范围。此外,本领域技术人员会认识到,本文中描述和例示的各个变体具有容易与其它几个实施方案任一个的特征分开或组合的分立组件和特征而不背离本公开的范围或精神。所有这些修改意在与本公开相关的权利要求书的范围内。

[0203] 用于进行本诊断或介入程序的所述任何设备可在用于执行这些介入治疗(interventions)的包装组合中提供。这些供应“套装(kit)”可进一步包括使用说明书并包装在如通常用于这些用途的无菌托盘或容器中。

[0204] 本公开包括可使用本设备实施的方法。该方法可包含提供这种合适设备的操作。这种提供可由最终用户进行。换言之,“提供”操作仅要求最终用户获得、获取(access)、接近(approach)、定位(position)、装配(set-up)、激活、通电(power-up)或以其它方式操作以提供本方法中的必要设备。本文中列举的方法可以逻辑上可能的所列事件的任何顺序以及以事件的所列顺序进行。

[0205] 上文已经阐述了本公开的示例性实施方案,以及关于材料选择和制造的细节。本公开的其它细节可联系上文引用的专利和公开理解以及如本领域技术人员通常已知或理解。这在如通常或逻辑上使用的附加操作方面同样适用于本公开的方法基实施方案。

[0206] 此外,尽管已参考任选包含各种特征的几个实例描述了本公开,但本公开不限于关于本公开的各变体描述或指示的那些。可对所述实施方案作出各种改变并可代之以等效方案(无论在本文中列出还是为简洁起见没有包括)而不背离本公开的真实精神和范围。此外,如果提供了数值范围,要理解的是,在该范围的上限和下限之间的每一中间值和在该指定范围内的任何其它指定或中间值包含在本公开内。

[0207] 描述的发明变体的任何任选特征也预计可独立地或与本文所述的任何一个或多个特征组合地阐述和要求保护。提到单数项包括存在多个相同项的可能性。更具体地,如本文中和与其相关的权利要求书中所用,单数形式冠词、“所述”和“该”包括复数对象,除非明确地另行指明。换言之,冠词的使用虑及在上述说明书以及与本公开相关的权利要求书中有“至少一个”对象项(subject item)。还要指出,这些权利要求可起草为不包括任何任选要素。因此,这一声明意在充当与权利要求要素的列举结合使用如“唯一”、“仅”之类的排他术语或使用“负”限制的前提基础。

[0208] 如果没有使用这样的排他术语,在与本公开相关的权利要求中的术语“包含”应该允许包括任何附加要素,无论在这些权利要求中是否列举给定数量的要素,或特征的添加可被认为转变如这些权利要求中阐述的要素的性质。除非在本文中明确定义,本文中使用的所有技术和科学术语应被给予尽可能宽的通常理解的含义,同时保持权利要求的有效性。

[0209] 本公开的保护宽度不限于所提供的实例和/或本说明书,而是仅受与本公开相关的权利要求书的范围限制。

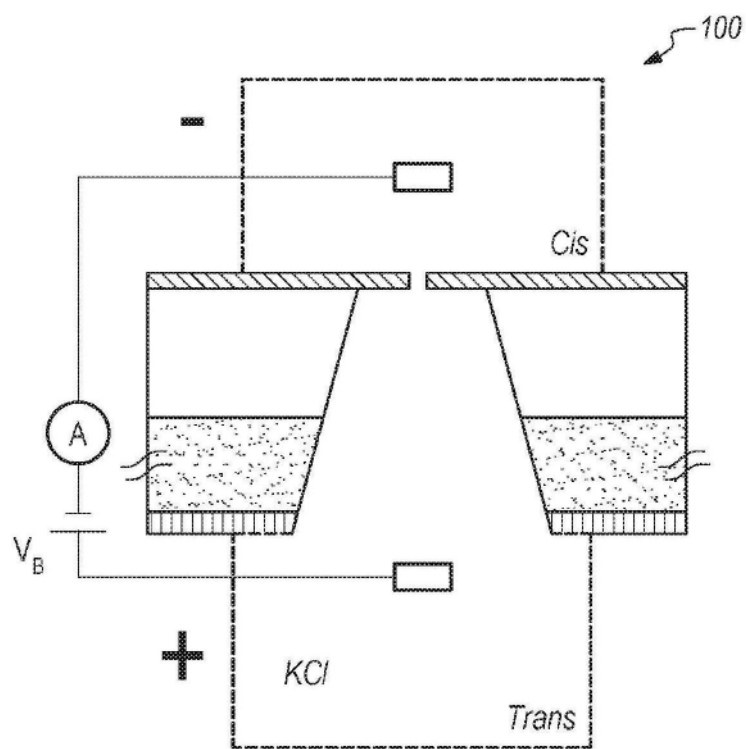


图1

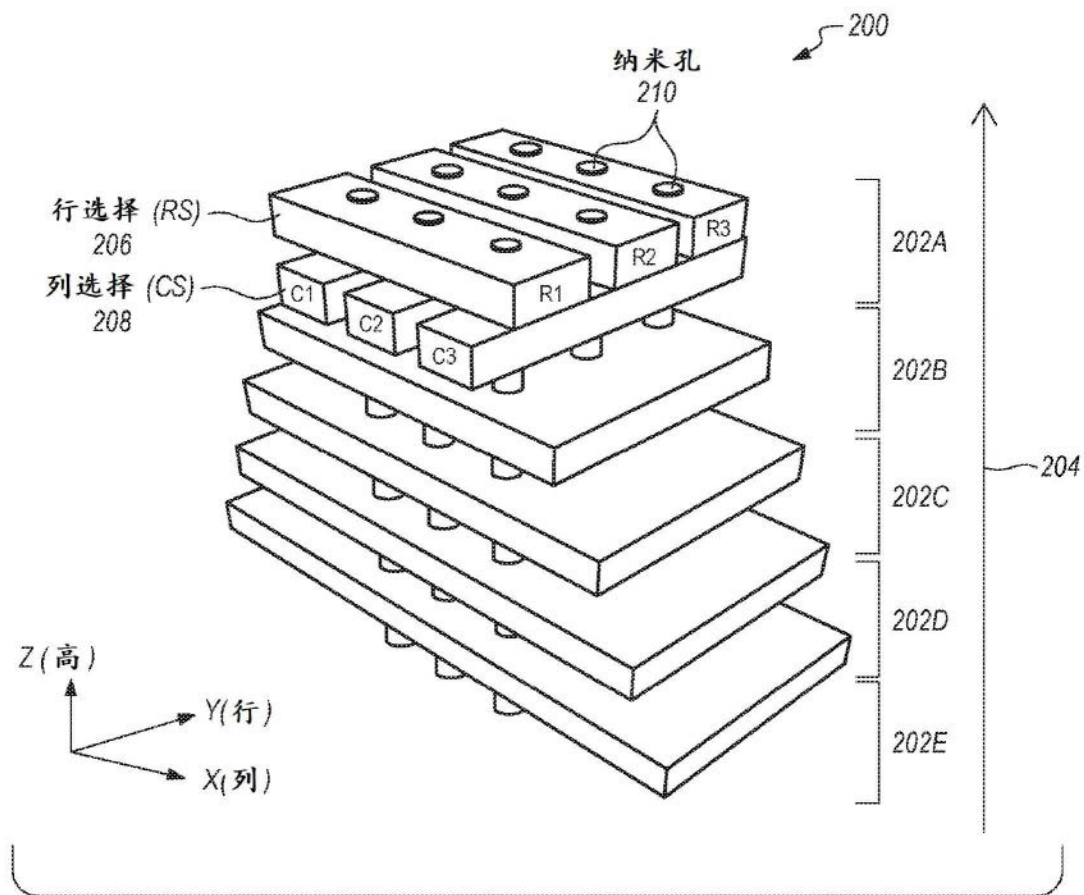


图2A

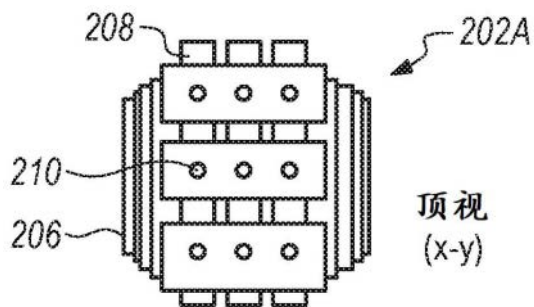


图2B

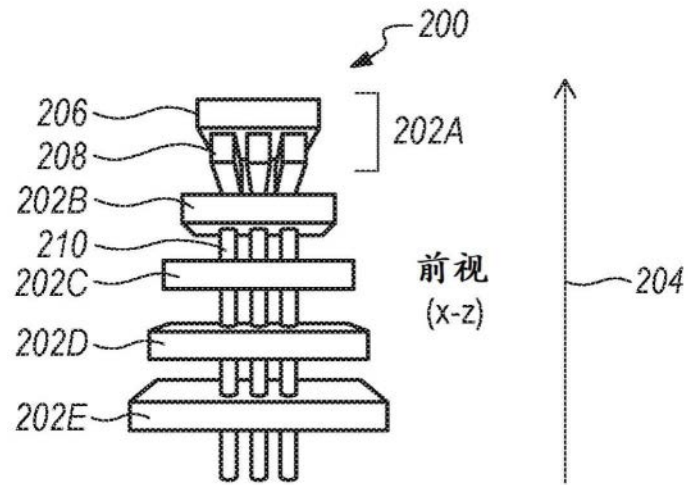


图2C

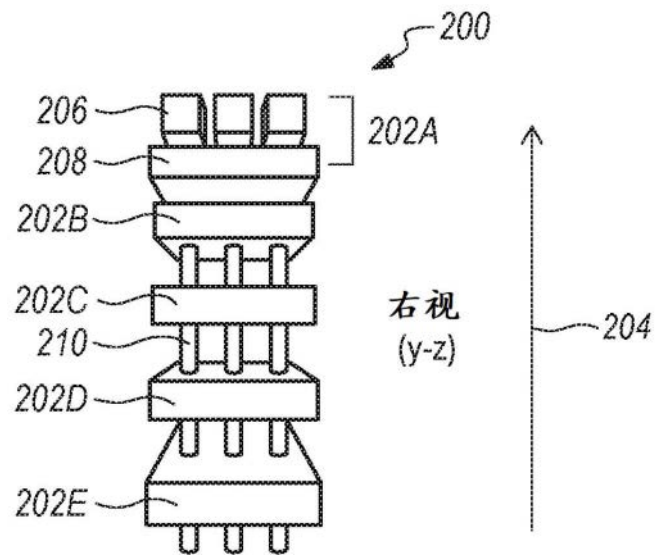


图2D

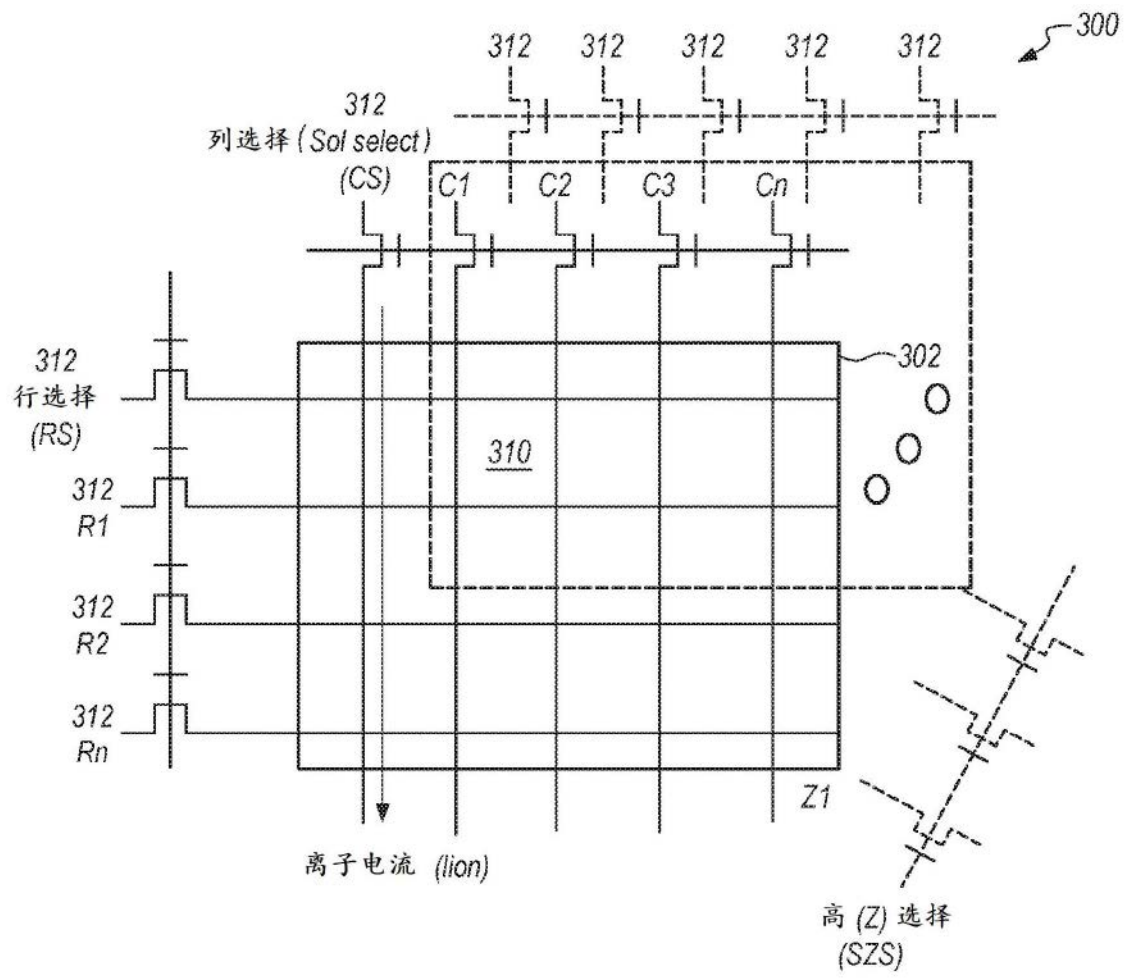


图3

$V_{PP}=0V-3.3V$ ,  $V_{CC}=0V-2.8V$ ,  $V_{SE}=0.1V-1.5V$ ,  
除非另行指明, 其它电极 = GND

400

SZS= $V_{CC}$ (所选平面), 0V (未选平面)			
		VR	VC
抑制操作	$V(SR/SC)$	0	0
	$V(SR/UC)$	0	$V_{PP}$
	$V(UR/SC)$	$V_{PP}$	0
	$V(UR/UC)$	$V_{PP}$	$V_{CC}$
正常操作	$V(SR/SC)$	$V_{PP}$	$V_{PP}$
	$V(SR/UC)$	$V_{PP}$	0
	$V(UR/SC)$	0	$V_{PP}$
	$V(UR/UC)$	0	0
传感操作	$V(SR/SC)$	$V_{CC}$	$V_{SE}$
	$V(SR/UC)$	$V_{CC}$	0
	$V(UR/SC)$	0	0
	$V(UR/UC)$	0	0

图4

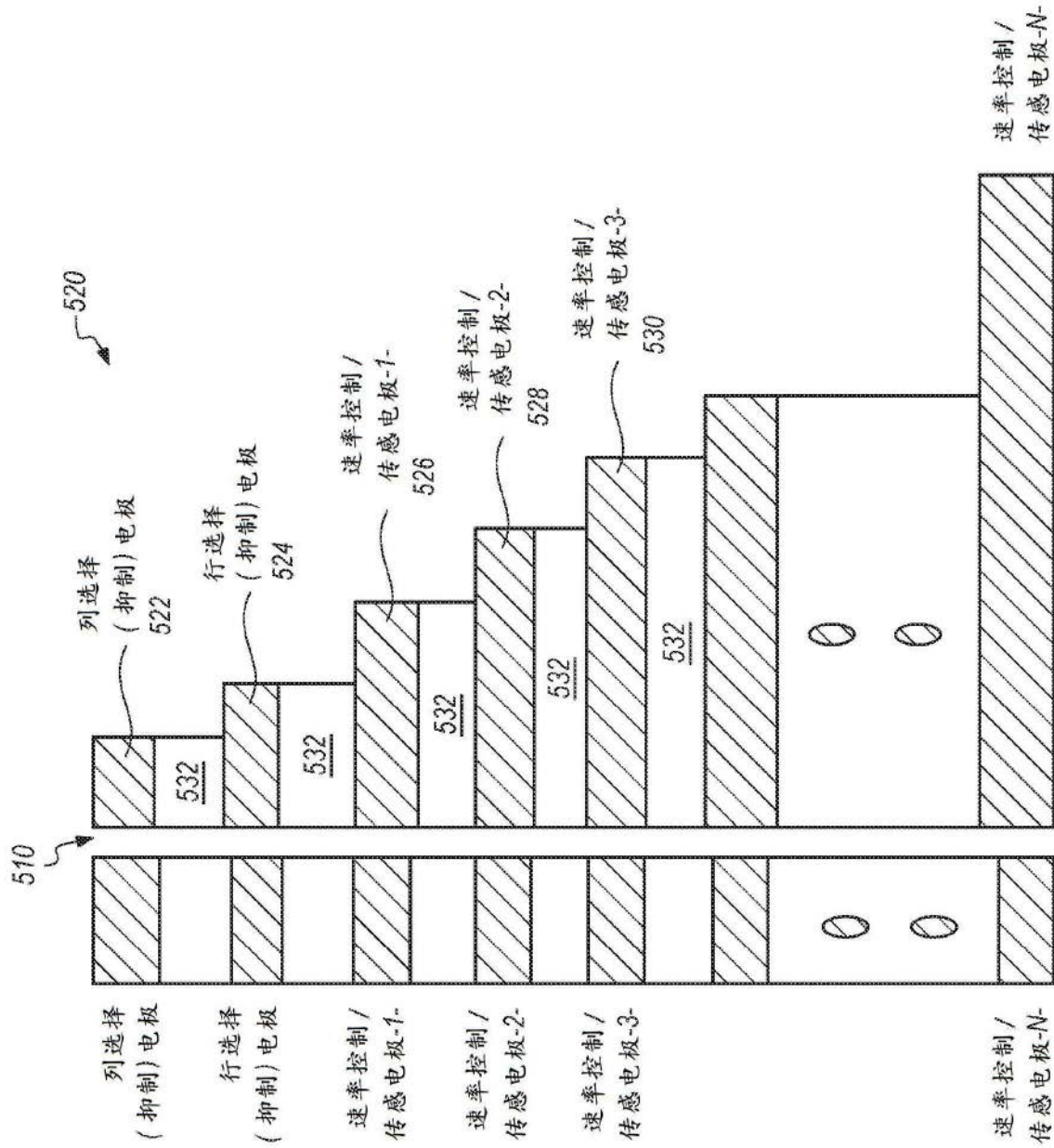


图5



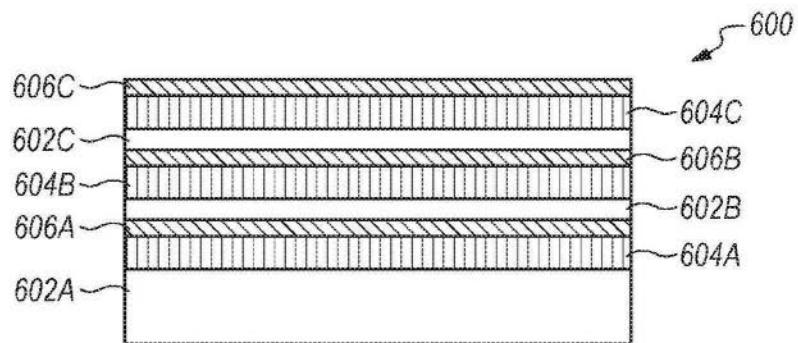
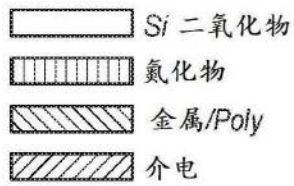


图 6A

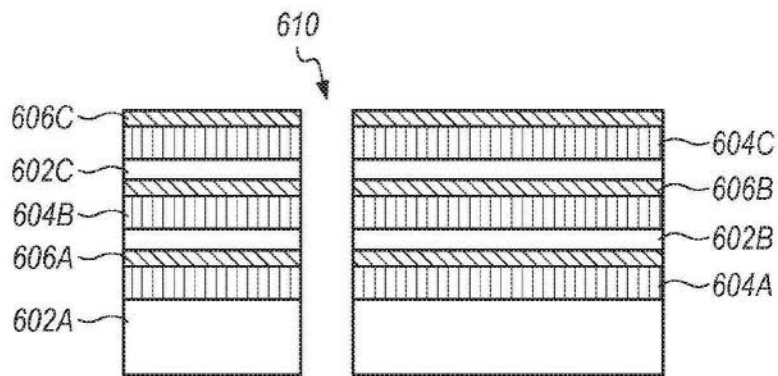


图 6B

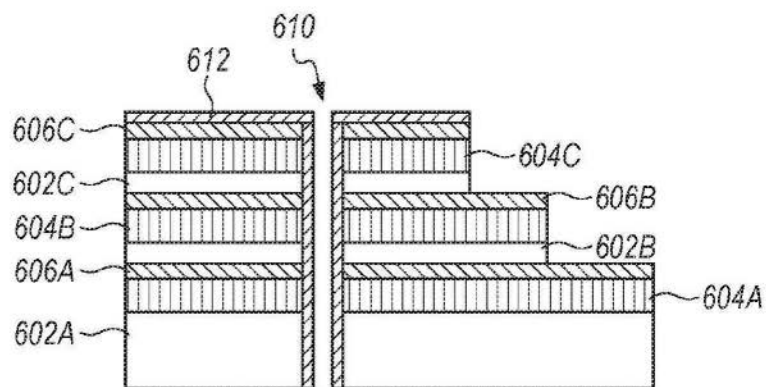


图 6C



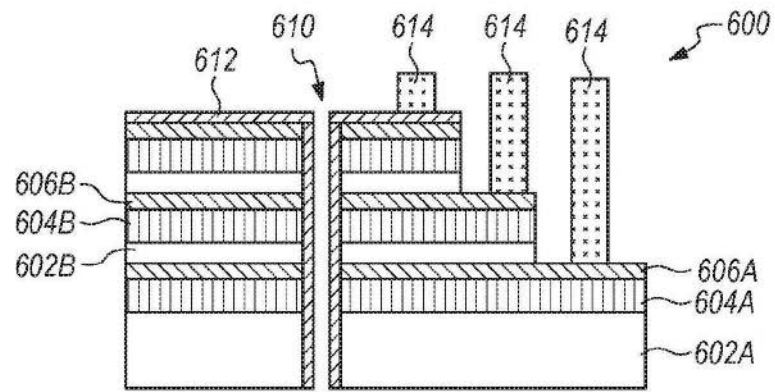
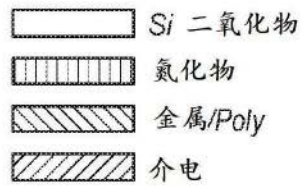


图 6D

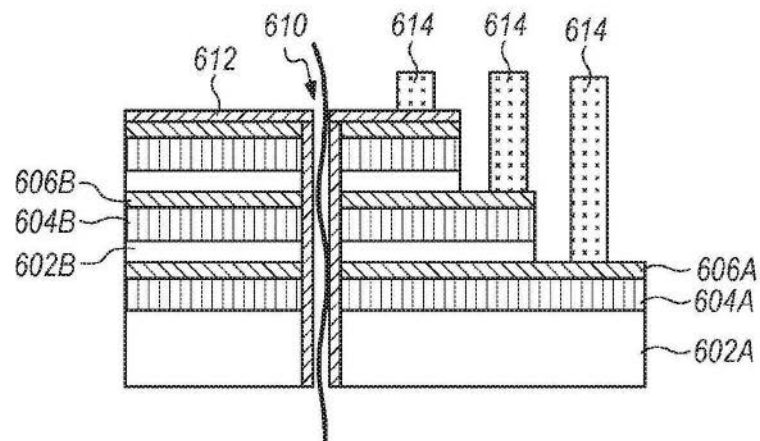


图 6E

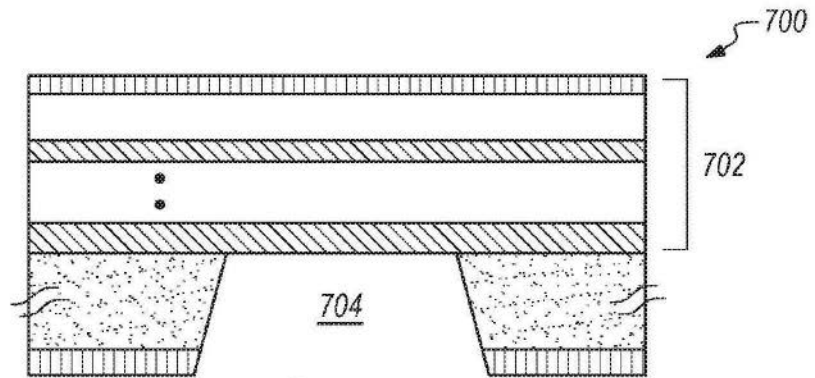
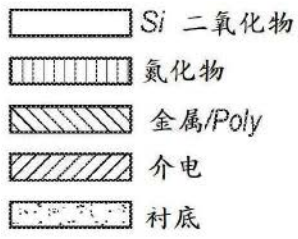


图 7A

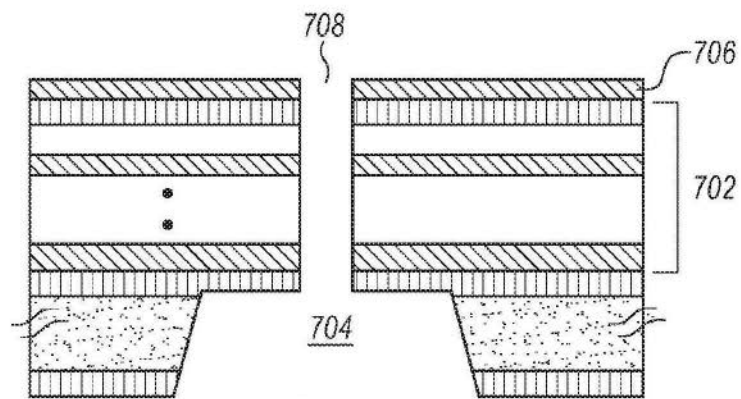


图 7B

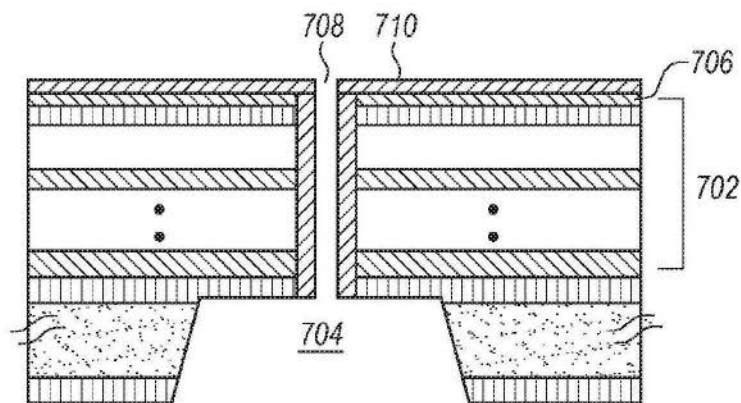


图 7C

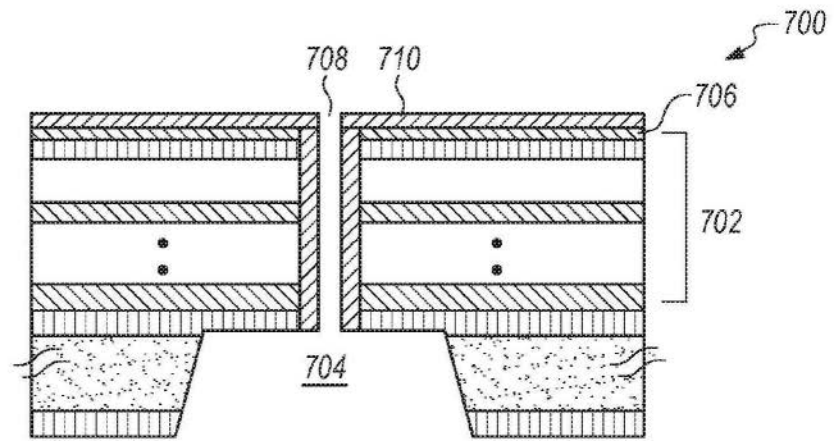
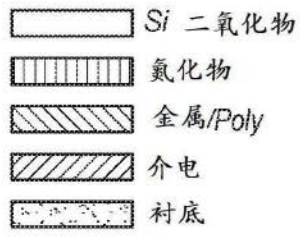


图 7D

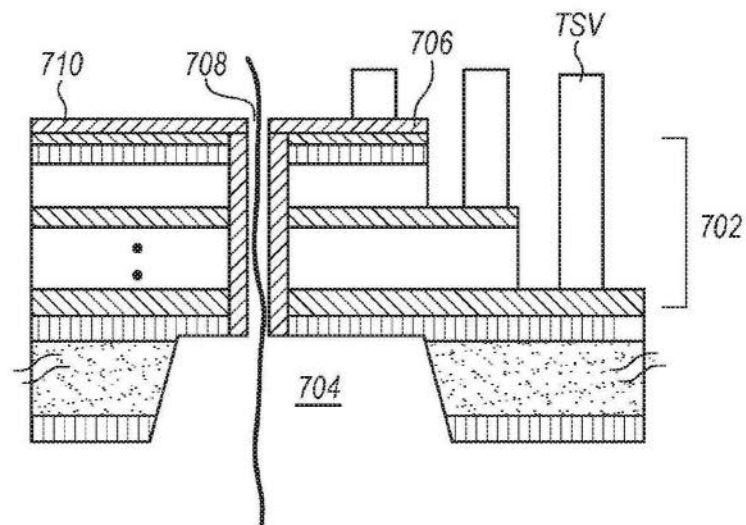


图 7E