

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6450366号
(P6450366)

(45) 発行日 平成31年1月9日(2019.1.9)

(24) 登録日 平成30年12月14日(2018.12.14)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 27/414 (2006.01)

GO 1 N 27/414 3 O 1 Z

請求項の数 49 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2016-505602 (P2016-505602)	(73) 特許権者	502221282
(86) (22) 出願日	平成26年3月28日 (2014. 3. 28)		ライフ テクノロジーズ コーポレーショ ン
(65) 公表番号	特表2016-517007 (P2016-517007A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 920 08, カールズバッド, ニュートン ドライブ 5823
(43) 公表日	平成28年6月9日 (2016. 6. 9)	(74) 代理人	100102978
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/032214		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開番号	W02014/160962	(74) 代理人	100102118
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014. 10. 2)		弁理士 春名 雅夫
審査請求日	平成29年2月28日 (2017. 2. 28)	(74) 代理人	100160923
(31) 優先権主張番号	61/806, 603		弁理士 山口 裕孝
(32) 優先日	平成25年3月29日 (2013. 3. 29)	(74) 代理人	100119507
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 刑部 俊
(31) 優先権主張番号	61/817, 805		
(32) 優先日	平成25年4月30日 (2013. 4. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 半導体装置を処理するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

センサアレイを処理する方法であって、該センサアレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサが、該センサアレイの表面に曝露されているセンサパッドを有し、該センサがISFETセンサであり、該方法が、

少なくとも前記センサパッドを酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液に曝露する工程であって、該酸がスルホン酸を含む、工程と、

該センサパッドから該洗浄溶液をすすぎ落とす工程と、を含む方法。

【請求項 2】

前記スルホン酸が、アルキルスルホン酸、アルキルアリアルスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記アルキルアリアルスルホン酸が、1 ~ 20 個の炭素を有するアルキル基を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記アルキル基が、9 ~ 18 個の炭素を有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記アルキル基が、10 ~ 14 個の炭素を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

10

20

前記アルキル基が、1～6個の炭素を有する、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

センサアレイを処理する方法であって、該センサアレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサがセンサパッドを含み、該センサがISFETセンサであり、ウェル構造が該センサアレイに対応するウェルアレイを画定し、該ウェルアレイのウェルが該センサパッドを曝露し、キャップが該センサアレイ及び該ウェル構造にわたって取り付けられかつ流体ポートを含み、空間が該キャップと該ウェル構造との間に画定され、該方法が、

酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液を、前記流体ポートを通して前記空間内に適用し、30秒～30分の第1の期間待機する工程であって、該酸がスルホン酸を含む、工程と、

塩基性溶液を、前記流体ポートを通して前記空間内に適用し、20秒～15分の第2の期間待機する工程と、

すすぎ溶液を、前記流体ポートを通して適用する工程と、
を含む方法。

【請求項8】

前記洗浄溶液を適用する工程、前記塩基性溶液を適用する工程、及び前記すすぎ溶液を適用する工程を繰り返すことを更に含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

センサアレイを処理する方法であって、該センサアレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサがセンサパッドを含み、該センサがISFETセンサであり、ウェル構造が該センサアレイに対応するウェルアレイを画定し、該ウェルアレイのウェルが該センサパッドを曝露しており、該方法が、

酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液を少なくとも前記センサパッドに適用し、30秒～30分の第1の期間待機する工程であって、該酸がスルホン酸を含む、工程と、

少なくとも前記センサパッドを低沸点有機溶媒ですすぐ工程と、

前記センサアレイを乾燥させる工程と、
を含む方法。

【請求項10】

前記低沸点有機溶媒ですすいだ後であり、かつ乾燥させる前に、水ですすぐ工程を更に含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

キャップを前記センサアレイ及び前記ウェルアレイにわたって取り付ける工程を更に含む、該キャップが流体ポートを含み、空間が、前記流体ポートと流体連通している状態で該キャップと該ウェルアレイとの間に画定されている、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記スルホン酸が、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記スルホン酸が、ドデシルベンゼンスルホン酸を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記スルホン酸が、パラトルエンスルホン酸を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記洗浄溶液が、10mM～500mMの前記酸を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記洗浄溶液が、50mM～250mMの前記酸を含む、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

10

20

30

40

50

前記洗浄溶液が、0.5重量%～25重量%の前記酸を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記洗浄溶液が、1重量%～10重量%の前記酸を含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記洗浄溶液が、2.5重量%～5重量%の前記酸を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記有機溶媒が、非極性である、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記有機溶媒が、36～345の範囲の標準沸点を有する、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項22】

前記標準沸点が、65～275の範囲にある、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記標準沸点が、65～150の範囲にある、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記標準沸点が、150～220の範囲にある、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記有機溶媒が、6～24個の炭素を有するアルカンである、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項26】

前記アルカンが、6～14個の炭素を有する、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記アルカンが、6～9個の炭素を有する、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記アルカンが、10～14個の炭素を有する、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

前記有機溶媒が、極性非プロトン性溶媒である、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】 30

前記極性非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露しながら、前記センサパッド及び前記洗浄溶液を加熱する工程を更に含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

加熱する工程が、35～70の範囲の温度で加熱することを含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】 40

前記温度が、40～55の範囲にある、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

曝露する工程が、30秒～30分の範囲の期間曝露することを含む、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記期間が、30秒～10分の範囲にある、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記期間が、30秒～5分の範囲にある、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記期間が、1分～3分の範囲にある、請求項36に記載の方法。 50

【請求項 38】

少なくとも前記センサパッドを塩基性溶液に曝露する工程を更に含む、1 ~ 37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記塩基性溶液が、 $0.005\text{ M} \sim 1.5\text{ M}$ の水酸化ナトリウムを含む、請求項38に記載の方法。

【請求項 40】

前記塩基性溶液が、 $0.01\text{ M} \sim 1.0\text{ M}$ の水酸化ナトリウムを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 41】

前記塩基性溶液が、 $0.01\text{ M} \sim 0.5\text{ M}$ の水酸化ナトリウムを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項 42】

少なくとも前記センサパッドを前記塩基性溶液に曝露する工程が、前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露した後に起こる、請求項38に記載の方法。

【請求項 43】

少なくとも前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露する工程及び少なくとも前記センサパッドを前記塩基性溶液に曝露する工程を繰り返すことを更に含む、請求項38に記載の方法。

【請求項 44】

すすぎ落とす工程が、水及び前記有機溶媒と混和可能なすすぎ有機溶媒ですすぐことを含む、請求項1 ~ 43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

すすぎ落とす工程が、 $25 \sim 100$ の範囲の標準沸点を有する低沸点有機溶媒ですすぐことを含む、請求項1 ~ 44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記低沸点有機溶媒が、 $50 \sim 100$ の範囲の標準沸点を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項 47】

前記低沸点有機溶媒が、アルコールを含む、請求項45に記載の方法。

【請求項 48】

前記アルコールが、エタノールまたはイソプロパノールを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項 49】

すすぎ落とす工程が、水ですすぐことを含む、請求項1 ~ 48のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願（複数可）の相互参照

本出願は、2013年3月29日出願の米国仮特許出願第61/806,603号の利益を主張するものであり、当該出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、2013年4月30日出願の米国仮特許出願第61/817,805号の利益を主張するものであり、当該出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、概して、センサアレイを処理するための方法、かかる方法によって形成されるセンサアレイ、及びかかる方法で使用するための溶液に関する。

【背景技術】

【0004】

10

20

30

40

50

半導体基板に形成されるセンサのアレイは、分析化学及び分子生物学等の分野でますます使用されている。例えば、分析物がセンサアレイのセンサパッド上またはセンサパッドの近くで捕捉された場合、その分析物に関連する反応の分析物または副生成物が、検出及び使用されて、その分析物に関する情報を解明することができる。具体的には、かかるセンサアレイは、遺伝子配列または定量増幅等の遺伝子分析における使用が見出されている。

【 0 0 0 5 】

製造中、種々の半導体加工技術は、センサアレイの表面及びセンサアレイの周辺のウェル構造の表面の性質を変化させ得る。かかる加工は、表面上に残留物も残し得る。変化した表面化学的性質及び残留物は、センサに近接した分析物の捕捉を阻止または制限し得る。したがって、かかるセンサアレイの有効性が低下し、かかるセンサアレイから得られる信号は、誤ったデータを含み得るか、またはデータを含まない場合がある。

10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

一態様では、センサアレイと、任意に、そのセンサアレイに対応するウェルアレイ、またはそのセンサアレイに取り付けられたキャップと、を含むセンサ装置は、洗浄溶液で処理することができる。洗浄溶液は、有機溶媒及び酸、例えばスルホン酸等、例えばアルキルベンゼンスルホン酸を含むことができる。このセンサ装置は、NaOH溶液等の塩基性溶液で更に処理することができるか、または低沸点有機溶媒もしくは水ですすぐことができる。任意に、このセンサ装置は、乾燥させることができる。

20

以下に、本発明の基本的な諸特徴および種々の態様を列挙する。

[1]

センサアレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサが、該センサアレイの表面に曝露されているセンサパッドを有している、以下を含む該センサアレイを処理する方法：

少なくとも前記センサパッドを酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液に曝露することと、該センサパッドから該洗浄溶液をすすぎ落とすこと。

[2]

前記酸がスルホン酸を含む、[1]に記載の方法。

[3]

前記スルホン酸が、アルキルスルホン酸、アルキルアリールスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む、[2]に記載の方法。

30

[4]

前記アルキルアリールスルホン酸が、1～20個の炭素を有するアルキル基を含む、[3]に記載の方法。

[5]

前記アルキル基が、9～18個の炭素を有する、[4]に記載の方法。

[6]

前記アルキル基が、10～14個の炭素を有する、[5]に記載の方法。

[7]

前記アルキル基が、1～6個の炭素を有する、[4]に記載の方法。

40

[8]

前記スルホン酸が、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む、[2]～[7]及び[4 5]～[4 9]のいずれか一項に記載の方法。

[9]

前記スルホン酸が、ドデシルベンゼンスルホン酸を含む、[2]～[7]及び[4 5]～[4 9]のいずれか一項に記載の方法。

[1 0]

前記スルホン酸が、パラトルエンスルホン酸を含む、[2]～[7]及び[4 5]～[

50

49]のいずれか一項に記載の方法。

[11]

前記洗浄溶液が、10mM～500mMの前記酸を含む、[1]～[10]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[12]

前記洗浄溶液が、50mM～250mMの前記酸を含む、[11]に記載の方法。

[13]

前記洗浄溶液が、0.5重量%～25重量%の前記酸を含む、[1]～[10]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[14]

前記洗浄溶液が、1重量%～10重量%の前記酸を含む、[13]に記載の方法。

[15]

前記洗浄溶液が、2.5重量%～5重量%の前記酸を含む、[14]に記載の方法。

[16]

前記有機溶媒が、非極性である、[1]～[15]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[17]

前記有機溶媒が、36～345の範囲の標準沸点を有する、[1]～[16]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[18]

前記標準沸点が、65～275の範囲にある、[17]に記載の方法。

[19]

前記標準沸点が、65～150の範囲にある、[18]に記載の方法。

[20]

前記標準沸点が、150～220の範囲にある、[18]に記載の方法。

[21]

前記有機溶媒が、6～24個の炭素を有するアルカンである、[1]～[20]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[22]

前記アルカンが、6～14個の炭素を有する、[21]に記載の方法。

[23]

前記アルカンが、6～9個の炭素を有する、[22]に記載の方法。

[24]

前記アルカンが、10～14個の炭素を有する、[22]に記載の方法。

[25]

前記有機溶媒が、極性非プロトン性溶媒である、[1]～[15]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[26]

前記極性非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせを含む、[25]に記載の方法。

[27]

前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露しながら、前記センサパッド及び前記洗浄溶液を加熱することを更に含む、[1]～[26]及び[45]～[49]のいずれか一項に記載の方法。

[28]

加熱することが、35～70の範囲の温度で加熱することを含む、[27]に記載の方法。

[29]

前記温度が、40～55の範囲にある、[28]に記載の方法。

10

20

30

40

50

[3 0]

曝露することが、30秒～30分の範囲の期間曝露することを含む、[1]～[2 9]及び[4 5]～[4 9]のいずれか一項に記載の方法。

[3 1]

前記期間が、30秒～10分の範囲にある、[3 0]に記載の方法。

[3 2]

前記期間が、30秒～5分の範囲にある、[3 1]に記載の方法。

[3 3]

前記期間が、1分～3分の範囲にある、[3 2]に記載の方法。

[3 4]

少なくとも前記センサパッドを塩基性溶液に曝露することを更に含む、[1]～[3 3]及び[4 5]～[4 9]のいずれか一項に記載の方法。

10

[3 5]

前記塩基性溶液が、0.005M～1.5Mの水酸化ナトリウムを含む、[3 4]に記載の方法。

[3 6]

前記塩基性溶液が、0.01M～1.0Mの水酸化ナトリウムを含む、[3 5]に記載の方法。

[3 7]

前記塩基性溶液が、0.01M～0.5Mの水酸化ナトリウムを含む、[3 6]に記載の方法。

20

[3 8]

少なくとも前記センサパッドを前記塩基性溶液に曝露することが、前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露した後に起こる、[3 4]に記載の方法。

[3 9]

少なくとも前記センサパッドを前記洗浄溶液に曝露すること及び少なくとも前記センサパッドを前記塩基性溶液に曝露することを繰り返すことを更に含む、[3 4]に記載の方法。

[4 0]

すすぎ落とすことが、水及び前記有機溶媒と混和可能なすすぎ有機溶媒ですすぐことを含む、[1]～[3 9]及び[4 5]～[4 9]のいずれか一項に記載の方法。

30

[4 1]

すすぎ落とすことが、25～100の範囲の標準沸点を有する低沸点有機溶媒ですすぐことを含む、[1]～[4 0]及び[4 6]～[5 0]のいずれか一項に記載の方法。

[4 2]

前記低沸点有機溶媒が、50～100の範囲の標準沸点を有する、[4 1]に記載の方法。

[4 3]

前記低沸点有機溶媒が、アルコールを含む、[4 1]に記載の方法。

40

[4 4]

前記アルコールが、エタノールまたはイソプロパノールを含む、[4 3]に記載の方法。

[4 5]

すすぎ落とすことが、水ですすぐことを含む、[1]～[4 4]及び[4 6]～[5 0]のいずれか一項に記載の方法。

[4 6]

センサアレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサがセンサパッドを含み、ウェル構造が該センサアレイに対応するウェルアレイを画定し、該ウェルアレイのウェルが該センサパッドを曝露し、キャップが該センサアレイ及び該ウェル構造に

50

わたって取り付けられかつ流体ポートを含み、空間が該キャップと該ウェル構造との間に画定される、以下を含む該センサレイを処理する方法：

酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液を、前記流体ポートを通して前記空間内に適用し、30秒～30分の第1の期間待機することと、

塩基性溶液を、前記流体ポートを通して前記空間内に適用し、20秒～15分の第2の期間待機することと、

すすぎ溶液を、前記流体ポートを通して適用すること。

[47]

前記洗浄溶液を適用すること、前記塩基性溶液を適用すること、及び前記すすぎ溶液を適用することを繰り返すことを更に含む、[46]に記載の方法。

10

[48]

センサレイが複数のセンサを含み、該複数のセンサのうちの1つのセンサがセンサパッドを含み、ウェル構造が該センサレイに対応するウェルアレイを画定し、該ウェルアレイのウェルが該センサパッドを曝露している、以下を含むセンサレイを処理する方法

:

酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液を少なくとも前記センサパッドに適用し、30秒～30分の第1の期間待機することと、

少なくとも前記センサパッドを低沸点有機溶媒ですすぐことと、

前記センサレイを乾燥させること。

[49]

前記低沸点有機溶媒ですすいだ後であり、かつ乾燥させる前に、水ですすぐことを更に含む、[48]に記載の方法。

20

[50]

キャップを前記センサレイ及び前記ウェルアレイにわたって取り付けることを更に含む、該キャップが流体ポートを含み、空間が、前記流体ポートと流体連通している状態で該キャップと該ウェルアレイとの間に画定されている、[48]に記載の方法。

[51]

[1] ~ [42] のいずれか一項に記載の方法によって処理される、センサ装置。

[52]

2.5重量%～5重量%のドデシルベンゼンスルホン酸及び6～18個の炭素を有する非極性直鎖アルカンを含む、溶液。

30

[53]

少なくとも1つのヌクレオチド型を含むヌクレオチド溶液と、

ポリマー粒子と、

0.5重量%～20重量%のスルホン酸及び65～275の範囲の標準沸点を有する有機溶媒を含む洗浄溶液とを含む、キット。

【図面の簡単な説明】

【 0007 】

添付の図面を参照することによって、本開示をよりよく理解することができ、その多くの特徴及び利点が当業者に明らかになる。

40

【 0008 】

【図1】 例示的な測定システムの図を含む。

【図2】 例示的な測定構成要素の図を含む。

【図3】 測定構成要素の例示的なアレイの図を含む。

【図4】 例示的なウェル配置の図を含む。

【図5】 例示的なウェル及びセンサ配置の図を含む。

【図6】 例示的なセンサ装置の図を含む。

【図7】 例示的なセンサ装置の図を含む。

【図8】 例示的な方法を示すフロー図を含む。

50

【図9】例示的な方法を示すフロー図を含む。

【図10】例示的な方法を示すフロー図を含む。

【図11】配列決定装置を準備するための例示的な方法の図を含む。

【0009】

異なる図面内で同じ参照記号を使用することによって、同様または同一の品目を示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

例示的な一実施形態では、センサアレイを処理する方法は、洗浄溶液をセンサアレイに適用することと、センサアレイから洗浄溶液をすすぎ落とすこととを含む。具体的には、洗浄溶液は、スルホン酸等の有機溶媒及び酸を含む。スルホン酸は、アルキルまたはアルキルアリアルスルホン酸を含み得る。一実施例では、アルキルまたはアルキルアリアルスルホン酸は、9～18個の炭素を有するアルキル基を有し得る。例えば、スルホン酸は、スルホンドデシルベンゼンを含み得る。有機溶媒は、非極性溶媒または非プロトン性極性溶媒であり得る。一実施例では、有機溶媒は、65～275の範囲の標準沸点を有し得る。一実施例では、有機溶媒は、ヘプタンを含む。別の実施例では、有機溶媒は、ウンデカンを含む。更なる実施例では、有機溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、またはそれらの組み合わせを含む。洗浄溶液での処理の後に、センサアレイは、すすぎ溶液ですすぐことができる。一実施例では、すすぎ溶液は、例えば、エタノールまたはイソプロパノールであるアルコール等の低沸点有機溶媒を含む。別の実施例では、すすぎ溶液は、水を含み得る。本方法は、洗浄溶液の適用の後に、かつすすぎ前に、塩基性溶液または弱酸溶液を適用することを更に含み得る。塩基性溶液は、少なくとも8等の少なくとも7のpHを有し得、水酸化ナトリウム等の強塩基を含み得る。一実施例では、洗浄溶液及び塩基性溶液は、2回以上、3回以上、または更に4回以上等、繰り返して適用されてもよいが、一般的には、10回以下である。

【0011】

特定の実施形態では、洗浄溶液は、少なくとも1つのセンサアレイのセンサパッドに適用される。センサアレイは、複数のセンサを含み得る。センサアレイのセンサは、センサパッドを含み得る。任意に、ウェル構造は、センサアレイにわたって画定することができる。センサアレイのセンサパッドに対応する複数のウェルを含み得ることができる。ウェルアレイのウェルは、センサのセンサパッドを曝露することができる。任意に、少なくとも1つの流体ポートを含むキャップは、センサアレイ及びウェル構造にわたって配置または取り付けられ得る。流体用の空間は、キャップとウェル構造またはセンサアレイとの間に画定することができ、かつキャップの流体ポートと流体連通することができる。洗浄溶液は、流体ポートを通してキャップとウェル構造との間の空間中に適用され得る。任意に、塩基性溶液は、洗浄溶液の適用の後に、流体ポートを通してキャップとウェル構造との間の空間中に適用され得る。塩基性溶液の後の洗浄溶液の適用は、少なくとも2回または更に3回等、繰り返されてもよい。すすぎ溶液は、例えば、アルコールまたは水を含む流体ポートを通して適用され得る。任意に、システムは、乾燥させることができる。

【0012】

別の例示的な実施形態では、センサアレイは、複数のセンサを含む。複数のセンサのうちの一つのセンサは、センサパッドを含む。ウェル構造は、センサアレイにわたって配置され、センサアレイに動作可能に対応するウェルアレイを含む。ウェルアレイのウェルは、センサのセンサパッドを曝露する。スルホン酸等の酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液は、30秒～30分の期間センサアレイに適用される。センサアレイは、すすぎ溶液ですすいでもよい。一実施例では、すすぎ溶液は、アルコール等の低沸点有機溶媒を含み得る。センサアレイは、低沸点有機溶媒で1回以上すすいでもよい。別の実施例ではまたは加えて、センサアレイは、脱イオン水等の水ですすいでもよい。センサアレイは、乾燥させることができ、キャップは、ウェル構造及びセンサアレイにわたって取り付けられ得る。キャップは、少なくとも1つの流体ポートを含み得る。空間は、キャップとセンサアレイまたはウェル構造との間に画定され、かつ流体ポートと流体連通している。

10

20

30

40

50

【0013】

特定の実施形態では、センサシステムは、センサアレイが設置されているフローセルを含み、センサアレイと電子通信している通信回路を含み、フローセルと流体連通している容器及び流体制御を含む。一実施例では、図1は、フローセル100の拡大及び断面図を示し、フローチャンバ106の一部を示す。試薬流108は、ウェルアレイ102の表面上を流れ、そこで、試薬流108は、ウェルアレイ102のウェルの開放端上を流れる。ウェルアレイ102及びセンサアレイ105は、一緒に、フローセル100の低壁（または床）を形成する集積ユニットを形成することができる。参照電極104は、フローチャンバ106に流体的に連結することができる。更には、フローセルカバー130は、フローチャンバ106を封止して、試薬流フロー108を限定された領域内に収容する。

10

【0014】

図2は、図1の110に示されるように、ウェル201及びセンサ214の拡大図を示す。ウェルの体積、形状、アスペクト比（底幅対ウェル深さ比等）、及び他の寸法特徴は、起こる反応の性質、ならびに試薬、副生成物、または（もしあれば）利用される標識技法に基づいて選択され得る。センサ214は化学電界効果トランジスタ（ChemFET）、より詳細には、フローティングゲート218が、材料層216によってウェル内部から任意に分離されたセンサプレート220を有する、イオン感応FET（ISFET）であってもよい。加えて、導電層（図示せず）は、センサプレート220上に配置することができる。一実施例では、材料層216はイオン感応材料層を含む。材料層216は、例えば、ジルコニウムの酸化物、ハフニウム、タンタル、アルミニウム、または、チタン、特に、チタンの窒化物等のセラミック層であってもよい。一実施例では、材料層216は、5nm~100nmの範囲、例えば、10nm~70nmの範囲、15nm~65nmの範囲、または、更に20nm~50nmの範囲の厚さを有することができる。一緒に、センサプレート220及び材料層216は、センサパッドを形成する。

20

【0015】

材料層216は、図示のFET構成要素の限度を超えて延在するものとして示されるが、材料層216は、ウェル201の底部に沿って、及び任意に、ウェル201の壁に沿って延在することができる。センサ214は、センサプレート220に対向する材料層216上に存在する電荷224の量に対応することができる（電荷224の量に対して出力信号を生成することができる）。電荷224の変化によって、chemFETの電源221とドレイン222との間の電流が変化し得る。次に、chemFETを直接使用して、電流ベースの出力信号を提供することができる、または追加の回路とともに間接的に使用して、電圧ベースの出力信号を提供することができる。反応物、洗浄溶液、及び他の試薬は、拡散機構240によって、ウェル内へまたはウェルから外へ移動することができる。

30

【0016】

一実施形態では、ウェル201内で実行された反応は分析反応であり得、対象の分析物の特徴または特性を識別または決定する。かかる反応は、副生成物を直接または間接的に生成させることができ、その副生成物はセンサプレート220に隣接する電荷の量に影響を与える。かかる副生成物が、少量生成される、または急速に劣化する、もしくは他の構成物質と反応する場合、同じ分析物の複数の複製は、生成される出力信号を増大させるために、ウェル201で同時に分析することができる。一実施形態では、分析物の複数の複製は、ウェル201内へ堆積する前または堆積した後のいずれかに、固相支持体212に取り付けることができる。一実施例では、固相支持体212は、ポリマー粒子または無機粒子等の粒子であり得る。別の実施例では、固相支持体212は、ポリマーマトリックス、例えば、親水性ポリマーマトリックス等、例えば、ヒドロゲルマトリックス等であってもよい。

40

【0017】

ウェル201は、壁構造によって定義することができ、この壁構造を材料の1つ以上の層から形成することができる。一実施例では、壁構造は、ウェルの下面から上面に延在する0.01マイクロメートル~10マイクロメートルの範囲、例えば、0.05マイクロ

50

メートル～10マイクロメートルの範囲、0.1マイクロメートル～10マイクロメートルの範囲、0.3マイクロメートル～10マイクロメートルの範囲、または0.5マイクロメートル～6マイクロメートルの範囲等の厚さを有することができる。具体的には、厚さは、0.01マイクロメートル～1マイクロメートルの範囲、例えば、0.05マイクロメートル～0.5マイクロメートルの範囲、または0.05マイクロメートル～0.3マイクロメートルの範囲であってもよい。ウェル201は、特徴的な直径を有することができ、その直径は、断面積(A)をPi(例えば、 $\sqrt{4 \cdot A / \pi}$)で除算した数の4倍の平方根として定義され、5マイクロメートル以下、例えば、3.5マイクロメートル以下、2.0マイクロメートル以下、1.6マイクロメートル以下、1.0マイクロメートル以下、0.8マイクロメートル以下、または更に、0.6マイクロメートル以下のものであってもよい。一実施例では、ウェル201は、少なくとも0.01マイクロメートルの特徴的な直径を有することができる。

10

【0018】

図2は、単層壁構造及び単層材料層216を示すが、このシステムは、1つ以上の壁構造層、1つ以上の導電層、または1つ以上の材料層を含むことができる。例えば、壁構造は、ケイ素の酸化物またはTEOSを含む層、またはケイ素の窒化物を含む1つ以上の層から、形成することができる。

【0019】

図3に示される特定の実施例では、システム300は、ウェル壁構造302を含み、このウェル壁構造302は、センサアレイのセンサパッド上に配置されたまたはそれに動作可能に連結したウェル304のアレイを画定する。ウェル壁構造302は、上面306を画定する。ウェルに関連する下面308は、センサアレイのセンサパッド上に配置される。ウェル壁構造302は、上面306と下面308との間の側壁310を画定する。上述のように、センサアレイのセンサパッドに接する材料層は、ウェル304のアレイのウェルの下面308に沿って、またはウェル壁構造302によって画定された壁310の少なくとも一部に沿って、延在することができる。上面306には、材料層が存在しなくてもよい。具体的には、ポリマーマトリックスは、ウェル304のアレイのウェル内に配置することができる。上面306には、実質的にポリマーマトリックスが存在しなくてもよい。例えば、上面306は、ポリマーマトリックスが存在しない領域、例えば、全領域の少なくとも70%、全領域の少なくとも80%、全領域の少なくとも90%、または全領域のおよそ100%を含むことができる。

20

30

【0020】

図2の壁表面は、実質的に垂直にかつ外側に延在するものとして示されるが、壁表面は様々な方向に延在して様々な形状を有することができる。実質的に垂直にとは、センサパッドによって画定された表面に対して垂直な構成要素を有する方向に延在することを意味する。例えば、図4に示すように、ウェル壁402は垂直に延在し、センサパッドによって画定された表面の垂直な構成要素412に対して平行となり得る。別の実施例では、壁表面404は、センサパッドから離れた外側の方向に実質的に垂直に延在して、ウェルの下面の領域よりも大きな開口部をウェルに提供することができる。図4に示すように、壁表面404は、表面414の垂直構成要素412と平行する垂直構成要素を有する方向に延在する。代替の実施例では、壁表面406は、内側の方向に実質的に垂直に延在して、ウェルの下面の領域よりも小さな開口領域を提供する。壁表面406は、表面414の垂直構成要素412と平行する構成要素を有する方向に延在する。

40

【0021】

表面402、404、または406は直線によって示されるが、いくつかの半導体またはCMOS製造プロセスによって、非線形形状を有する構造がもたらされ得る。具体的には、壁表面、例えば壁表面408等、及び上面、例えば上面410等は、アーチ型の形状であってもよいが、または様々な非線形形態をなしてもよい。本明細書中に示される構造及びデバイスは、線形の層、表面、または形状を有するものとして示さるが、半導体プロセスに起因する実際の層、表面、または形状は、ある程度異なってもよく、場合によって

50

は図示の実施形態の非線形及びアーチ型の変形を含む。

【0022】

図5は、イオン感応材料層を有する例示的なウェルの図を含む。例えば、ウェル構造502は、ウェル、例えば、例示的なウェル504、506、または508のアレイを画定することができる。ウェル(504、506、または508)は、内在するセンサ(図示せず)に、動作可能に連結することができる、またはそのように内在するセンサに接続することができる。例示的なウェル504は、イオン感応性材料層510を含み、この層はウェル504の底部を画定し、構造502内に延在する。図5に図示されていないが、導電層、例えば、ゲート、例として、イオン感応電界効果トランジスタのフローティングゲートは、イオン感応材料層510下に存在し得る。

10

【0023】

別の実施例では、ウェル506によって示されるように、イオン感応材料層512は、構造502内に延在することなく、ウェル506の底部を画定することができる。更なる実施例では、ウェル508は、イオン感応層514を含むことができ、このイオン感応層514は、構造502によって画定されたウェル508の側壁516の少なくとも一部に沿って延在する。上述のように、イオン感応材料層512または514は、導電層上、または内在する電子デバイスのゲート上に存在し得る。

【0024】

図6に示すように、センサ装置は、半導体基板内に形成されるセンサアレイ602を含むことができる。ウェル構造は、センサアレイにわたって画定される。キャップ604は、ウェル構造またはセンサアレイ602に取り付けられる。例えば、キャップ604は、接着剤を用いて、センサアレイまたはウェル構造602に接着することができる。キャップ604は、流体ポート606または608を含み、それらは、キャップ604とセンサアレイとウェルアレイ602との間に画定されるフローセル610と流体連通している。流体ポート606または608のうちの1つに適用される流体は、フローセル610を流れて、任意に外側ポート608または606の外へ流れることができる。図7に示す別の実施例では、キャップ702は、流体ポート704及び706を含むことができ、より大きい流れ空間を画定することができる。キャップは、例えば、接着剤を用いて、ウェルアレイまたはセンサアレイにわたって、接着することができる。

20

【0025】

図8の方法800に示されるように、センサアレイは、802に示されるように、酸、スルホン酸、ホスホン酸、またはそれらの組み合わせ等を含む洗浄溶液に曝露することができる。洗浄溶液は、有機溶媒を更に含むことができる。

30

【0026】

例示的なスルホン酸としては、アルキルスルホン酸、アルキルアリアルスルホン酸、またはそれらの組み合わせが挙げられる。例示的なアルキルスルホン酸としては、1~18個の炭素、1~14個の炭素、1~10個の炭素、または1~5個の炭素等を有するアルキル基が挙げられる。別の実施例では、アルキルスルホン酸のアルキル基は、10~14個の炭素を有する。例えば、アルキルスルホン酸は、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含むことができる。別の実施例では、アルキル基は、例えば、スルホン酸官能基に対向する末端官能基で、官能化することができる。例示的な官能化アルキルスルホン酸としては、末端アミノ基、タウリン等で官能化されるアルキルスルホン酸が挙げられる。更なる実施例では、スルホン酸のアルキル基は、ハロゲン化、フッ化等を行うことができる。

40

【0027】

更なる実施例では、スルホン酸は、アルキルアリアルスルホン酸を含む。アルキルアリアルスルホン酸、例えば、アルキルベンゼンスルホン酸は、1~20個の炭素を有するアルキル基を有し得る。例えば、アルキル基は、9~18個の炭素、10~14個の炭素等を有し得る。特定の一実施形態では、アルキルアリアルスルホン酸は、ドデシルベンゼンスルホン酸を含む。ドデシルベンゼンスルホン酸は、少なくとも90%、少なくとも95

50

%等の、12個の炭素を有するアルキル基を有するアルキルアリアルスルホン酸を有するドデシルベンゼンスルホン酸の精製形態であり得る。あるいは、ドデシルベンゼンスルホン酸は、平均12個の炭素を有するアルキル基を有するアルキルベンゼンスルホン酸のブレンドを含むことができる。アルキルアリアルスルホン酸は、アルキル鎖に沿う位置のブレンドでアルキル化され得る。別の実施例では、アルキル基は、1~6個の炭素を有し得る。例えば、アルキルアリアルスルホン酸は、トルエンスルホン酸を含み得る。

【0028】

洗浄溶液は、10mM~500mMの濃度の酸、スルホン酸等を有し得る。例えば、洗浄溶液は、50mM~250mMの濃度の酸を有し得る。別の実施例では、洗浄溶液は、0.5重量%~2.5重量%の酸、スルホン酸等を含む。例えば、洗浄溶液は、1重量%~10重量%の酸、スルホン酸等、2.5重量%~5重量%の酸、スルホン酸等を含み得る。

10

【0029】

洗浄溶液内の有機溶媒は、少なくとも上述の濃度まで酸(例として、スルホン酸)に溶解度を提供する非水性溶媒である。一実施例では、有機溶媒は、非プロトン性であり得る。有機溶媒は、非極性有機溶媒であり得る。別の実施例では、有機溶媒は、極性非プロトン性溶媒であり得る。一実施例では、有機溶媒は、36~345の範囲の標準沸点を有し得る。例えば、標準沸点は、65~275の範囲にあり得る。別の実施例では、標準沸点は、65~150の範囲にあり得る。あるいは、標準沸点は、150~220の範囲にある。

20

【0030】

特定の実施例では、非極性有機溶媒は、アルカン溶媒、芳香族溶媒、またはそれらの組み合わせを含む。アルカン溶媒は、6~20個の炭素を有し得る。例えば、アルカンは、6~14個の炭素、6~9個の炭素等を有し得る。あるいは、アルカンは、10~14個の炭素を有し得る。特定の実施例では、アルカンは、直鎖アルカンである。例えば、アルカン溶媒は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン、ウンデカン、ドデカン、またはそれらの組み合わせを含み得る。別の実施例では、アルカンは、ハロゲン化される。例示的な分岐アルカンは、C11またはC12アルファオレフィンのハロゲン化二量体を含み得る。

【0031】

更なる実施例では、有機溶媒は、極性非プロトン性溶媒を含み得る。例えば、極性非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン(NMP)、またはそれらの組み合わせを含み得る。別の実施例では、有機溶媒は、エーテル溶媒を含まなくてもよく、例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、またはそれらの組み合わせを含み得る。

30

【0032】

804に示すように、洗浄溶液及びセンサ装置は、センサパッドが洗浄溶液に曝露される間に、加熱することができる。一実施例では、洗浄溶液及びセンサ装置は、35~60の範囲の温度で加熱することができる。例えば、温度は、40~50の範囲にあり得る。

40

【0033】

806に示すように、センサアレイは、洗浄溶液に曝露して、任意に30秒~30分の範囲の期間加熱することができる。例えば、期間は、30秒~10分の範囲、30秒~5分の範囲、または更に1分~2分の範囲等であり得る。

【0034】

808に示すように、洗浄溶液への曝露の後に、有機溶媒または水を使用してセンサアレイをすすぐことができる。有機溶媒は、低沸点有機溶媒であり得る。例示的な低沸点有機溶媒は、25~100、50~100の範囲の標準沸点等の標準沸点を有し得る。一実施例では、低沸点有機溶媒は、アルコール、エタノールまたはプロパノール等を

50

含む。あるいは、有機溶媒は、N - メチルピロリドン (N M P) であり得る。あるいはまたは加えて、センサレイは、水、脱イオン水等ですすいでもよい。特定の実施例では、有機溶媒は、水及び酸 / 溶媒混合物の有機溶媒と少なくとも部分的に混和可能である。

【 0 0 3 5 】

8 1 0 に示すように、センサレイは、乾燥させることができる。一実施例では、センサレイは、乾燥室素またはヘリウムを用いるような不活性雰囲気下で乾燥させることができる。別の実施例では、センサは、乾燥雰囲気下で加熱することができる。更なる実施例では、センサレイは、真空下で乾燥させることができる。

【 0 0 3 6 】

図 9 に示す更なる実施例では、方法 9 0 0 は、上述のような酸、例えば、9 0 2 に示されるようなスルホン酸を含む、洗浄溶液にセンサレイを曝露することを含む。センサ装置は、センサレイを含むことができ、任意に、ウェル構造は、センサレイに動作可能に対応するウェルアレイを画定することができる。ウェルアレイのウェルは、センサレイのセンサのセンサパッドを曝露することができる。洗浄溶液は、上述の組成物を有し得る。任意に、センサレイ及び洗浄溶液は、9 0 4 に示すように加熱することができる。例えば、センサレイ及び洗浄溶液は、上述の温度に加熱することができる。

10

【 0 0 3 7 】

更なる実施例では、センサレイは、洗浄溶液に曝露することができ、任意に、9 0 6 に示すように、3 0 秒 ~ 3 0 分の範囲の期間にわたって加熱することができる。あるいは、センサレイは、洗浄溶液に曝露することができ、任意に、上述の期間にわたって加熱

20

【 0 0 3 8 】

洗浄溶液への曝露の後に、センサレイは、9 0 8 に示すように、溶媒、例えば、低沸点溶媒ですすぐことができる。例示的な低沸点溶媒は、上述されている。あるいは、溶媒は、N - メチルピロリドン (N M P) であり得る。センサレイは、低沸点溶媒で 1 回または 2 回以上すすいでもよい。

【 0 0 3 9 】

低沸点有機溶媒でのすすぎの後に、センサレイは、9 1 0 に示すように、水、脱イオン水等ですすぐことができる。水でのすすぎの後に、センサレイは、9 1 2 に示すように乾燥させることができる。例えば、センサレイは、乾燥室素ガスに曝露されてもよい

30

【 0 0 4 0 】

乾燥すると、キャップは、9 1 4 に示すように、センサレイにわたって適用することができる。例えば、キャップは、接着剤を用いてセンサレイまたは介在するウェル構造に取り付けることができる。具体的には、キャップは、キャップとセンサレイにわたるウェル構造との間に画定される空間と流体連通している流体ポートを含む。任意に、本方法は、ウエハをアレイ内に分離させて個々のアレイをキャップする前に、ウエハに適用することができる。

【 0 0 4 1 】

図 1 0 に示す更なる例示的な実施形態では、方法 1 0 0 0 は、上述のような酸、例えば、1 0 0 2 に示されるような、スルホン酸を含む、洗浄溶液にセンサレイを曝露することを含む。洗浄溶液は、有機溶媒を更に含むことができる。具体的には、センサレイは、センサのアレイに動作可能に対応するウェルのアレイを画定するウェル構造を含むことができる。センサのセンサパッドは、ウェルアレイのウェルによって曝露される。キャップは、センサレイまたはウェルアレイにわたって取り付けることができる。キャップは、キャップとウェルアレイまたはセンサレイとの間に画定される空間と流体連通している流体ポートを含む。洗浄溶液は、流体ポートを通して空間内に適用することができる。洗浄溶液の組成物は、上述の通りであり得る。

40

【 0 0 4 2 】

任意に、1 0 0 4 に示すように、洗浄溶液及びセンサレイは、加熱することができる

50

。例えば、洗浄溶液及びセンサアレイは、上述の温度で加熱することができる。

【0043】

センサアレイは、洗浄溶液に曝露することができ、任意に、1006に示すように、第1の期間にわたって加熱することができる。第1の期間は、30秒～30分の範囲、上述の期間の範囲等を有し得る。

【0044】

加えて、塩基性溶液は、1008に示すように、第2の期間にわたってセンサアレイに適用することができる。例えば、塩基性溶液は、キャップの流体ポートを通してキャップとウェル構造またはセンサアレイとの間に画定される空間内に適用することができる。塩基性溶液は、7を超えるpH、8を超えるpH、更には9を超えるpH等を有する。塩基性溶液は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等の強塩基、または水酸化テトラメチルアンモニウムまたは水酸化テトラエチルアンモニウム等の水酸化テトラアルキルアンモニウム等を含む。この塩基は、0.05M～1.5Mの濃度である。例えば、この塩基は、0.05M～1.0M、0.05M～0.5M等の濃度であってもよい。センサアレイは、塩基性溶液に20秒～15分の期間、20秒～5分の期間、または30秒～2分の期間等にわたって曝露されてもよい。あるいは、弱酸溶液は、塩基性溶液に代替することができる。

【0045】

センサアレイは、洗浄溶液に曝露されてもよく、その後、塩基性溶液rまたは弱酸へのk回等繰り返す曝露が続き得る。例えば、kは、1、2、または3であり得るが、一般的に、10以下である。

【0046】

洗浄溶液及び塩基性溶液への曝露の後に、センサアレイは、1010に示すように、有機溶媒または水ですすぐことができる。例示的な低沸点有機溶媒は、上述のものを含む。あるいは、有機溶媒は、N-メチルピロリドン(NMP)であり得る。センサアレイは、低沸点有機溶媒で一回以上すすいでもよく、その後に水でのすすぎが続く。任意に、センサアレイは、1012に示すように、乾燥室素への曝露等で乾燥させることができる。

【0047】

図10の方法は、代替的に、複数のアレイを含むウエハに適用することができる。ウエハを乾燥させた後に、ウエハは、個々のアレイ内に分離されて、その個々のアレイにキャップを適用することができる。

【0048】

センサアレイのかかる処理は、分析物を組み込み、その分析物をセンサアレイのセンサパッドに接近して固定するポリマービーズの充填を改善することを示している。具体的には、かかる処理は、その上に増幅したポリヌクレオチド分析物を含むポリマービーズの充填を改善する。例えば、かかる処理方法は、配列の配列決定装置の性能を改善する。センサアレイのかかる処理は、センサ信号及び信号対雑音比(SNR)、特にFETベースセンサアレイを改善することが示されている。

【0049】

例えば、図11は、上述の処理方法によって向上された例示的な配列決定システムを示す。図11に示される特定の実施例では、ポリマー粒子は、配列決定技法中、ポリヌクレオチドの支持体として使用することができる。例えば、かかる親水性粒子は、蛍光配列決定技法を用いた配列決定のためにポリヌクレオチドを固定することができる。別の実施例では、親水性粒子は、イオン感知技法を用いた配列決定のために複数の複製のポリヌクレオチドを固定することができる。あるいは、上述の処理は、センサアレイの表面へのポリマーマトリックス結合を改善することができる。ポリマーマトリックスは、配列決定のためにポリヌクレオチド等の分析物を捕捉することができる。

【0050】

一般的に、ポリマー粒子は、ヌクレオシド、ヌクレオチド、核酸(オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチド)、ポリペプチド、サッカライド、ポリサッカライド、脂質、また

10

20

30

40

50

はその誘導体または類似体を含む生体分子を含むように処理することができる。例えば、ポリマー粒子は、生体分子に結合または付着することができる。生体分子の末端部または任意の内側部分は、ポリマー粒子に結合または付着することができる。ポリマー粒子は、架橋化学物質を用いて、生体分子に結合または付着することができる。架橋化学物質は、イオン結合、水素結合、親和性結合、双極子と双極子との結合、ファンデルワールス結合、及び疎水結合を含む共有結合または非共有結合を含む。架橋化学物質は、例えば、アビジン部分とビオチン部分；抗原エピトープとその抗体または免疫学的に反応性の断片；抗体とハプテン；ジゴキシゲニン部分と抗ジゴキシゲニン部分；フルオレセイン部分と抗フルオレセイン部分；作動遺伝子と抑制因子；ヌクレアーゼとヌクレオチド；レクチンとポリサッカライド；ステロイドとステロイド結合タンパク質；活性化合物と活性化合物受容体；ホルモンとホルモン受容体；酵素と基板；免疫グロブリン及びタンパク質A；またはオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとその対応する補体等の結合パートナー間の親和性を含む。

10

【0051】

図11に示すように、複数のポリマー粒子1104は、複数のポリヌクレオチド1102と一緒に溶液中に置くことができる。複数の粒子1104は、ポリヌクレオチド1102と結合するように、活性化させるかまたは調製することができる。例えば、粒子1104は、複数のポリヌクレオチド1102のポリヌクレオチドの一部に相補的なオリゴヌクレオチドを含むことができる。別の実施例では、ポリマー粒子1104は、ビオチン-ストレプトアビジン結合等の技法を用いて標的ポリヌクレオチド1104で修飾することができる。

20

【0052】

特定の実施形態では、親水性粒子及びポリヌクレオチドは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅またはリコンビナーゼポリメラーゼ増幅（RPA）の影響を受けやすい。例えば、分散相液滴1106または1108は、エマルションの一部として形成され、親水性粒子またはポリヌクレオチドを含むことができる。一実施例では、ポリヌクレオチド1102及び親水性粒子1104は、単一のポリヌクレオチド1102が単一の親水性粒子1104として同様の分散相液滴内に存在する可能性が高くなるように、互いに低濃度及び低比率で提供される。液滴1108等の他の液滴は、単一の親水性粒子を含むことができ、かつポリヌクレオチドを含むことができない。各液滴1106または1108は、ポリヌクレオチドの複製を容易にするために、酵素、ヌクレオチド、塩、またはポリヌクレオチドを含むことができる。

30

【0053】

特定の実施形態では、酵素、例えば、ポリメラーゼが存在し、分散相液滴の親水性粒子またはヒドロゲル粒子に結合する、または、それに近接近する。一実施例では、ポリメラーゼが、ポリヌクレオチドの複製を容易にするために、分散相液滴中に存在する。本明細書中に記載の方法では、様々な核酸ポリメラーゼを使用することができる。例示的な一実施形態では、ポリメラーゼは、酵素、その断片またはサブユニットを含むことができ、それらはポリヌクレオチドの複製を触媒することができる。別の実施形態では、ポリメラーゼは、天然に存在するポリメラーゼ、組み換え型ポリメラーゼ、突然変異ポリメラーゼ、異形ポリメラーゼ、融合、またはさもなければ、改変ポリメラーゼ、化学的に変性されたポリメラーゼ、合成分子、もしくは類似体、誘導体、あるいはそれらの断片であり得る。

40

【0054】

PCRまたはRPAに続いて、粒子、粒子1110等が、形成され、それらは、親水性粒子1112及びポリヌクレオチド1114の複数の複製を含むことができる。ポリヌクレオチド1114が粒子1110の表面に存在するとして示されるが、ポリヌクレオチドは、粒子1110内に延在することができる。ヒドロゲル及び親水性粒子は、水に対して低濃度のポリマーを有し、ポリヌクレオチドセグメントの内部及びそのいたる所に含むことができ、ポリヌクレオチドは、孔及び他の開口部に存在できる。具体的には、粒子1110は、酵素、ヌクレオチド、プライマー、及び反応を観察するのに使用される反応生成

50

物がポリマーマトリックスによって拡散され得る。1粒子当たりの多数のポリヌクレオチドによって、より優れた信号が生成される。

【0055】

実施形態では、エマルション破壊手順からのポリマー粒子は、回収され、配列決定の準備時に洗浄され得る。回収は、ビオチン部分をアビジン部分と接触させる（例えば、ポリマー粒子に付着する増幅ポリヌクレオチド鑄型に接続させる）こと、及びビオチン化鑄型を欠いているポリマー粒子から離す分離によって行うことができる。二本鎖鑄型ポリヌクレオチドを担持する回収されたポリマー粒子は、変性されて配列決定のために一本鎖鑄型ポリヌクレオチドをもたらす得る。変性ステップは、塩基（例として、NaOH）、ホルムアミド、またはピロリドンでの処理を含むことができる。

10

【0056】

一例示的な実施形態では、粒子1110は、配列決定装置において用いることができる。例えば、配列決定装置1116は、ウェル1118のアレイを含むことができる。配列決定装置1116は、上述のスルホン酸を含む洗浄溶液で処理することができる。粒子1110は、ウェル1118内に置くことができる。

【0057】

一実施例では、プライマーは、ウェル1118に添加することができ、粒子1110は、ウェル1118内への配置前に、プライマーに前もって曝露することができる。具体的には、粒子1110は、結合プライマーを含むことができる。プライマー及びポリヌクレオチドは、プライマーにハイブリッド形成されたポリヌクレオチド（例として、鑄型核酸）を含む核酸二本鎖を形成する。核酸二本鎖は、少なくとも部分的に二本鎖のポリヌクレオチドである。検出反応、例えば、ヌクレオチド組み込みを容易にするため、酵素及びヌクレオチドがウェル1118に提供され得る。

20

【0058】

ヌクレオチドの添加を検出することによって、配列決定を行うことができる。例えば、蛍光発光方法またはイオン検出方法等の方法を用いて、ヌクレオチドの添加を検出することができる。例えば、一組の蛍光標識されたヌクレオチドは、システム1116に提供され得て、ウェル1118に移動し得る。また、励起エネルギーをウェル1118に提供することもできる。ポリメラーゼによってヌクレオチドを捕捉し、延在するプライマーの端部にヌクレオチドを添加したとき、ヌクレオチドの標識は蛍光を発して、どの種類のヌクレオチドが添加されたかを示すことができる。

30

【0059】

代替の実施形態では、溶液は、単一種のヌクレオチドを含み、連続して供給され得る。ヌクレオチド添加に反応して、ウェル1118の局所環境内のpHは、変化し得る。pHのかかる変化を、イオン感応電界効果トランジスタ（ISFET）によって検出することができる。したがって、pHの変化を利用して、粒子1110のポリヌクレオチドと相補的なヌクレオチドの順序を示す信号を生成することができる。

【0060】

具体的には、配列決定システムは、ウェルまたは複数のウェルをイオンセンサ、例えば、電界効果トランジスタ（FET）等のセンサパッド上に配置することを含み得る。実施形態では、システムは、イオンセンサ（例えば、FET）のセンサパッド上に配置されるウェル内に充填された1つ以上のポリマー粒子、またはイオンセンサ（例えば、FET）のセンサパッド上に配置される複数のウェル内に充填された1つ以上のポリマー粒子を含む。実施形態では、FETは、chemFETまたはISFETであり得る。「chemFET」、すなわち化学電界効果トランジスタは、化学センサとして機能する種類の電界効果トランジスタを含む。chemFETは、MOSFETトランジスタの構造類似体を有し、その構造類似体では、化学プロセスによってゲート電極の変化を適用する。「ISFET」、すなわち、イオン感応電界効果トランジスタを使用して、溶液中のイオン濃度を測定することができ、イオン濃度（例えば、H⁺）が変化したとき、トランジスタ中の電流もそれに従って変化する。

40

50

【 0 0 6 1 】

実施形態では、F E Tは、F E Tアレイであってもよい。本明細書中で使用される、「アレイ」は例えば、センサまたはウェル等の要素の平面配列である。アレイは一次元または二次元であってもよい。一次元アレイは、1つの段（または列）の要素を第1の次元に有し、複数の段（または列）の構成要素を第2の次元に有するアレイであってもよい。第1及び第2の次元内の段（または列）の数は、同じであっても、同じでなくてもよい。F E Tまたはアレイは、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 またはそれ以上のF E Tを含むことができる。

【 0 0 6 2 】

実施形態では、1つ以上の微小流体構造をF E Tセンサアレイ上に組み立てて、生体または化学反応の封じ込めまたは閉じ込めを提供することができる。例えば、一実施例では、微小流体構造（複数可）を、アレイの1つ以上のセンサ上に配置される1つ以上のウェル（または、本明細書中で用語が互換的に使用されるように、マイクロウェル、もしくは反応チャンバ、あるいは反応ウェル）として、構成することができ、それによって、所定のウェルが上に配置される1つ以上のセンサが、所定のウェル内の分析物の存在、レベル、または濃度を検出または測定する。実施形態では、F E Tセンター及び反応ウェルの1：1の対応があってもよい。

【 0 0 6 3 】

図11に戻ると、別の実施例では、ウェルのアレイのウェル1118を測定デバイスに動作可能に接続することができる。例えば、蛍光発光方法では、ウェル1118は、光検出デバイスに動作可能に連結することができる。イオン検出の場合、ウェル1118の下面は、イオンセンサ、例えば、電界効果トランジスタ等のセンサパッド上に配置することができる。

【 0 0 6 4 】

ヌクレオチド組み込みのイオン副生成物の検出による配列決定を含む一例示的なシステムは、Ion Torrent PGM（商標）またはProton（商標）シーケンサー（Life Technologies）であり、これらは、イオン系配列決定システムであり、ヌクレオチド組み込みの副生成物として生成された水素イオンを検出することによって、核酸鋳型を配列決定する。典型的には、水素イオンは、ポリメラーゼによる鋳型依存性核酸の合成中に発生するヌクレオチド組み込みの副生成物として放出される。Ion Torrent PGM（商標）またはProton（商標）シーケンサーは、ヌクレオチド組み込みの水素イオン副生成物を検出することによって、ヌクレオチド組み込みを検出する。Ion Torrent PGM（商標）またはProton（商標）シーケンサーは、複数の鋳型ポリヌクレオチドを含むことができ、それらの鋳型ポリヌクレオチドは配列決定され、それぞれの鋳型は、アレイ内のそれぞれの配列決定反応ウェル内に配置される。アレイのウェルをそれぞれ、少なくとも1つのイオンセンサに連結することができ、そのイオンセンサは、 H^+ イオンの放出、またはヌクレオチド組み込みの副生成物として生成された溶液のpHの変化を検出することができる。イオンセンサは、電界効果トランジスタ（F E T）を含み、このトランジスタはイオン感応検出層に連結し、この層は、 H^+ イオンの存在、または溶液のpHの変化を感知することができる。イオンセンサは、ヌクレオチド組み込みを示す出力信号を提供することができ、ヌクレオチド組み込みは、電圧の変化として示され得て、その変化の大きさは、それぞれのウェルまたは反応チャンバ内の H^+ イオン濃度と相関する。複数の種類のヌクレオチドを、反応チャンバ内に連続的に流入させることができ、ポリメラーゼを用いて延在するプライマー（または重合サイト）に、鋳型の配列によって決定された順序で組み込むことができる。反応ウェル内の H^+ イオンを放出させると同時に、局所pHを変化させることによって、それぞれのヌクレオチド組み込みを達成することができる。センサのF E Tで H^+ イオンの放出を記録することができ、そのセンサはヌクレオチド組み込みの発生を示す信号を生成する。特定のヌクレオチド流中に組み込まれなかったヌクレオチドは、信号を生成し得ない。また、F E Tからの信号の振幅も特定の種類のヌクレオチドの数と相関し得、特定の種類の

10

20

30

40

50

ヌクレオチドは、延在する核酸分子内に組み込まれ、それによってホモポリマー領域を分割する。したがって、シーケンサーの動作中は、複数のヌクレオチドは、反応チャンバ内に流入すると同時に、多様なウェル中に組み込まれて観察される、または、反応チャンバによって、機器が多数の核酸鋳型の配列を同時に分割することが可能になる。

【 0 0 6 5 】

第1の態様では、センサアレイは、複数のセンサを含む。複数のセンサのうちの1つのセンサは、センサアレイの表面に曝露されているセンサパッドを有する。センサアレイを処理する方法は、少なくともこのセンサパッドを酸及び有機溶媒を含む洗浄溶液に曝露することと、このセンサパッドから洗浄溶液をすすぎ落とすこととを含む。

【 0 0 6 6 】

第2の態様では、センサアレイは、複数のセンサを含む。複数のセンサのうちの1つのセンサは、センサパッドを含む。ウェル構造は、センサアレイに対応するウェルアレイを画定する。ウェルアレイのウェルは、センサパッドを曝露する。キャップは、センサアレイ及びウェル構造にわたって取り付けられ、流体ポートを含む。空間は、キャップとウェル構造との間に画定される。センサアレイを処理する方法は、流体ポートを通して空間内に適用すること及び30秒～30分の第1の期間待機することを含む。洗浄溶液は、酸及び有機溶媒を含む。本方法は、塩基性溶液を、流体ポートを通して空間内に適用し、20秒～15分の第2の期間待機することと、すすぎ溶液を、流体ポートを通して適用することと、を更を含む。第2の態様の一実施例では、本方法は、洗浄溶液を提供すること及び塩基性溶液を適用することを繰り返すことを更を含む。

【 0 0 6 7 】

第3の態様では、センサアレイは、複数のセンサを含む。複数のセンサのうちの1つのセンサは、センサパッドを含む。ウェル構造は、センサアレイに対応するウェルアレイを画定する。ウェルアレイのウェルは、センサパッドを曝露する。センサアレイを処理する方法は、洗浄溶液を少なくともセンサパッドに提供すること、及び30秒～30分の第1の期間待機することを含む。洗浄溶液は、酸及び有機溶媒を含む。本方法は、少なくともセンサパッドを低沸点有機溶媒ですすぐこと及びセンサアレイを乾燥させることを更を含む。第3の態様の実施例では、本方法は、低沸点有機溶媒ですすいだ後であり、かつ乾燥させる前に、水ですすぐことを更を含む。第3の態様の別の実施例及び上の実施例では、本方法は、キャップをセンサアレイ及びウェルアレイに取り付けることを更を含み、キャップが流体ポートを含み、空間が、キャップとウェルアレイとの間に画定されて流体ポートと流体連通している。

【 0 0 6 8 】

第1、第2、及び第3の態様の一実施例及び上の実施例では、酸は、スルホン酸を含む。スルホン酸は、アルキルスルホン酸、アルキルアリールスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含むことができる。一実施例では、アルキルアリールスルホン酸は、1～20個の炭素を有するアルキル基を含む。例えば、アルキル基は、9～18個の炭素、10～14個の炭素等、を有する。別の実施例では、アルキル基は、1～6個の炭素を有する。

【 0 0 6 9 】

第1、第2、及び第3の態様の別の実施例及び上の実施例では、スルホン酸は、ドデシルベンゼンスルホン酸を含む。第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、スルホン酸は、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む。第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、スルホン酸は、パラトルエンスルホン酸を含む。

【 0 0 7 0 】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、洗浄溶液は、10 mM～500 mMの酸を含む。例えば、洗浄溶液は、50 mM～250 mMの酸を含む。

【 0 0 7 1 】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、洗浄溶液は、0.5重量%～25重量%の酸を含む。例えば、洗浄溶液は、1重量%～10重量%の酸、2.

10

20

30

40

50

5重量%～5重量%の酸等を含む。

【0072】

第1、第2、及び第3の態様の別の実施例及び上の実施例では、有機溶媒は、非極性である。

【0073】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、有機溶媒は、36～345の範囲の標準沸点を有する。例えば、標準沸点は、65～275の範囲にある。一実施例では、標準沸点は、65～150の範囲にある。代替的な実施例では、標準沸点は、150～220の範囲にある。

【0074】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、有機溶媒は、6～24個の炭素を有するアルカンである。例えば、アルカンは、6～14個の炭素、6～9個の炭素、またはあるいは、10～14個の炭素等を有する、

【0075】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、有機溶媒は、非プロトン性極性溶媒である。例えば、極性非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン(NMP)、またはそれらの組み合わせを含む。

【0076】

第1、第2、及び第3の態様の別の実施例及び上の実施例では、本方法は、センサパッドを洗浄溶液に曝露しながらセンサパッド及び洗浄溶液を加熱することを更に含む。例えば、加熱することは、35～70の範囲の温度で加熱することを含む。例えば、温度は、40～55の範囲にある。

【0077】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、曝露することは、30秒～30分の範囲の期間曝露することを含む。例えば、期間は、30秒～10分の範囲、30秒～5分の範囲、または1分～3分の範囲等である。

【0078】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、本方法は、少なくともセンサパッドを塩基性溶液に曝露することを更に含む。例えば、塩基性溶液は、0.005M～1.5Mの水酸化ナトリウム、0.01M～1.0Mの水酸化ナトリウムまたは0.01M～0.5Mの水酸化ナトリウム等を含む。更なる実施例では、少なくともセンサパッドを塩基性溶液に曝露することは、センサパッドを洗浄溶液に曝露した後に起こる。本方法は、少なくともセンサパッドを洗浄溶液に曝露すること及び少なくともセンサパッドを塩基性溶液に曝露することを繰り返すことを更に含むことができる。

【0079】

第1、第2、及び第3の態様の別の実施例及び上の実施例では、すすぐことは、25～100の範囲の標準沸点を有する低沸点有機溶媒ですすぐことを含む。例えば、低沸点有機溶媒は、50～100の範囲の標準沸点を有する。特定の実施例では、低沸点有機溶媒は、アルコールを含む。例えば、アルコールは、エタノールまたはイソプロパノールを含む。

【0080】

第1、第2、及び第3の態様の更なる実施例及び上の実施例では、すすぐことは、水ですすぐことを含む。

【0081】

第4の態様では、システムは、上の態様及び実施例のうちのいずれか1つの方法によって処理されるセンサ装置を含む。

【0082】

第5の態様では、溶液は、2.5重量%～5重量%のスルホン酸及び6～8個の炭素を有する非極性直鎖アルカンを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

第6の態様では、キットは、少なくとも1つのヌクレオチド型を含むヌクレオチド溶液、ポリマー粒子、及び0.5重量%~20重量%のスルホン酸を含む洗浄溶液、及び65~275の範囲の標準沸点を有する有機溶媒を含む。

【 0 0 8 4 】

概要または実施例に記載される上述の活性が全て必要というわけではなく、特定の活性の一部を必要としない可能性があり、上述の活性に加えて1つ以上の活性を更に行う可能性があるということを留意されたい。依然として更には、活性を記載する順序は、必ずしも活性が行われる順序ではない。

【 0 0 8 5 】

上述の酸のまたは塩基の特定の塩は、上述の方法において有用であり得る。塩は、アルカリまたはアルカリ土類金属塩、または上の酸のまたは塩基のテトラアルキルアンモニウム塩を含む。

【 0 0 8 6 】

上述の明細書には、特定の実施形態を参照して概念を記載している。しかしながら、以下の特許請求の範囲に記載されるように、本発明の範囲から逸脱することなく様々な修正及び変更をなし得ることを、当業者は理解する。したがって、本明細書及び図面は、限定的な意味ではなく例示的な意味でみなされるべきであり、そのような全ての修正は本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【 0 0 8 7 】

本明細書中で使用される、用語「含む (comprises)」、「含んでいる (comprising)」、「含む (includes)」、「含んでいる (including)」、「有する (has)」、「有している (having)」、またはそれらの他の変形は、非排他的包含を網羅することを意図する。例えば、プロセス、方法、物品、または装置は特徴のリストを含むが、必ずしもそれらの特徴のみに限定されず、明確に記載されていない特徴、またはそのようなプロセス、方法、物品、または装置に固有の他の特徴を含むことができる。更には、それとは反対に、明確に記載されない場合、「または」は、排他的な「または」ではなく、包括な「または」を指す。例えば、以下のうちの任意の1つによって条件AまたはBが満たされる：Aが正しく（または存在する）かつBが誤りである（または存在しない）、Aが誤りであり（または存在しない）かつBが正しい（または存在する）、及びAとBのいずれもが正しい（または存在する）。

【 0 0 8 8 】

また、「1つ (a)」または「1つ (an)」の使用を採用して、本明細書中に記載される要素または構成要素を記載する。これは、単に便宜上行われるものであり、本発明の範囲の一般的な意味合いをもたらすものである。他に意味することが明らかではない限り、それらの記載は、1つまたは少なくとも1つを含んでいると解釈されるべきであり、また、単数形は複数も含んでいる。

【 0 0 8 9 】

実施形態を参照して、利益、他の利点、及び問題の解決策を上述している。しかしながら、利益、利点、問題の解決策、及び任意の特徴（複数可）は、任意の利益、利点、または解決策をもたらす得るまたはそれらを明白にし得るが、任意のまたは全ての特許請求の範囲の、重要な、必須の、または必要不可欠な特徴として解釈されるものではない。

【 0 0 9 0 】

特定の特徴を、個別の実施形態との関連で明確にするために本明細書中に記載して、単一の実施形態内で組み合わせ提供し得るということ、当業者は、本明細書を解釈した後理解するであろう。反対に、様々な特徴を、単一の実施形態との関連で簡潔にするために記載しているが、個別にまたは任意に部分的に組み合わせ提供することもできる。更には、範囲に記載される値への参照は、範囲内のそれぞれ及び全ての値を含む。

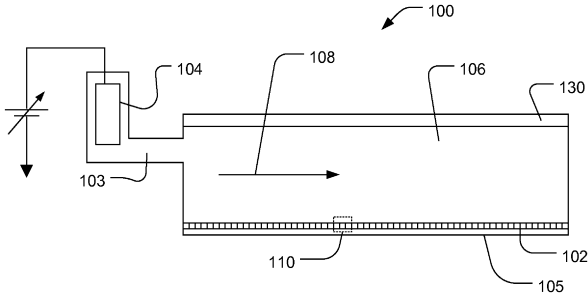
10

20

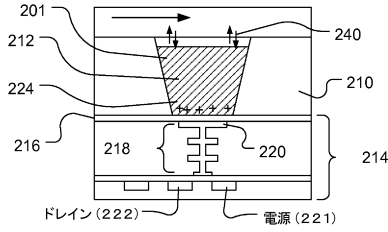
30

40

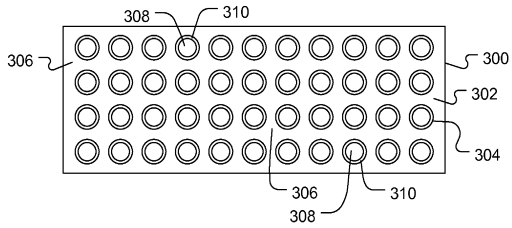
【図1】



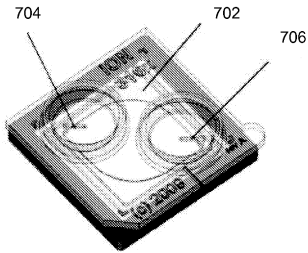
【図2】



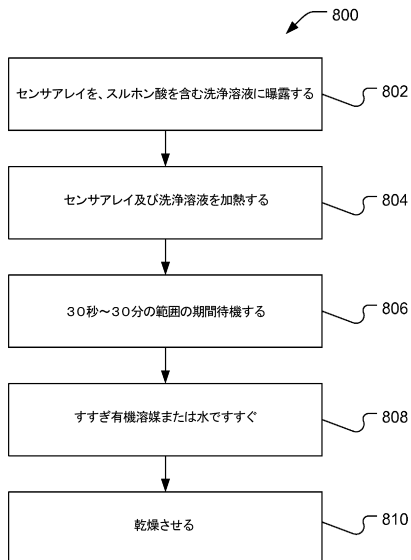
【図3】



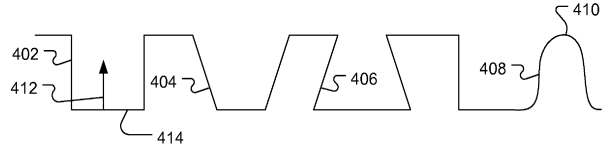
【図7】



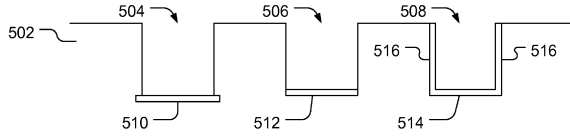
【図8】



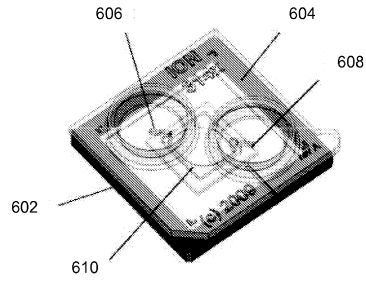
【図4】



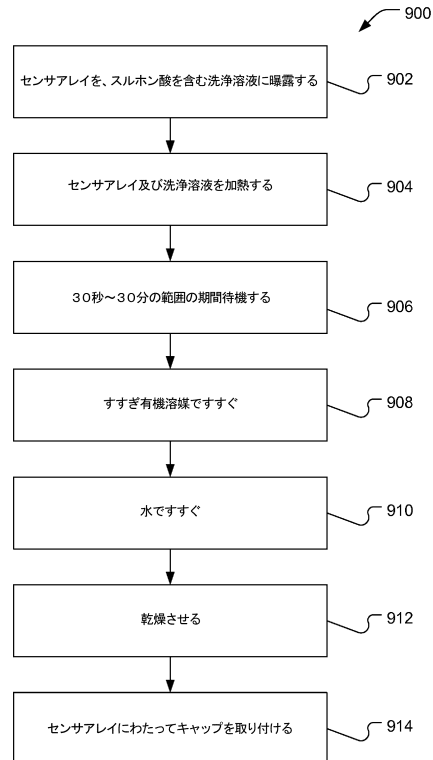
【図5】



【図6】



【図9】



フロントページの続き

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ボール ジェイムズ エイ .
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド パン アレン ウェイ 5791 ライフ
テクノロジーズ コーポレーション アテンション アイピー デパートメント
- (72)発明者 リード ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド パン アレン ウェイ 5791 ライフ
テクノロジーズ コーポレーション アテンション アイピー デパートメント

審査官 黒田 浩一

- (56)参考文献 特開平07-048599(JP,A)
特開2011-084660(JP,A)
特開2007-047025(JP,A)
特表2010-513869(JP,A)
国際公開第2012/024500(WO,A1)
特開平11-181496(JP,A)
特開2003-073699(JP,A)
特表2012-506557(JP,A)
特表2007-511740(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26 - 27/49